

ARTÍCULO ORIGINAL

Valores de pruebas tiroideas (TSH y T4 libre) en una población adulta de la ciudad de Medellín, Colombia

Carlos Alfonso Builes-Barrera¹, Joanna Milena Márquez-Fernández², Rosa María Gómez Baena³, Magda Liliana Cárdenas Gómez⁴

¹ Endocrinólogo de Adultos Hospital Universitario San Vicente Fundación. Docente en la Sección de Endocrinología y Metabolismo Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia. Asesor Científico: Sección de Endocrinología, Laboratorio Dinámica IPS.

² Residente de Endocrinología y Metabolismo y Especialista en Medicina Interna Universidad de Antioquia.

³ Asesora Técnica Laboratorio Dinámica IPS.

⁴ Bacterióloga. Jefe de Laboratorio Clínico Regional. Dinámica IPS.

Correspondencia: Carlos Alfonso Builes Barrera
endocrinobuiles@gmail.com

Fuentes de financiación y conflicto de intereses

Todos los datos se obtuvieron del laboratorio Dinámica IPS, no se recibió apoyo financiero de terceros.

Fecha de recepción: 18/09/2015

Fecha de aceptación: 28/09/2015

Resumen

Contexto: Los valores de referencia para pruebas tiroideas deben estandarizarse en la población local. En Colombia no tenemos datos propios.

Objetivo: Describir los niveles de hormonas tiroideas (TSH y T4 libre) en adultos de Medellín, Colombia.

Métodos: Estudio retrospectivo, con información obtenida de la base de datos electrónica de Dinámica IPS.

Criterios de inclusión: Adultos (18-50 años), con medición simultánea de TSH y T4 libre (T4L), ambos dentro del valor de referencia suministrado por el proveedor de la prueba (Abbott).

Criterios de exclusión: mujeres embarazadas, hipotiroidismo primario conocido y anticuerpos anti-TPO o antitiroglobulina positivos. Los datos se compararon con una curva normal. Se realizó un análisis de regresión lineal entre T4L y TSH o LogTSH.

Resultados: Se obtuvieron datos desde febrero 1 hasta abril 30 de 2015, n = 2.438 personas, el 80,5% eran mujeres, el promedio de edad 35,74±8,4 años. El promedio de TSH fue 2,19±1,10 mUI/L y el de T4L 1,00±0,11 ng/dl. Los valores de T4L se distribuyen de forma normal, pero los de TSH se distribuyeron como una curva asintótica hacia la izquierda. El 95% de los valores de T4L fueron entre 0,74-1,26 ng/dl y de TSH entre 0,36 y 4,55 mUI/L. No hubo diferencias entre TSH y

T4 libre por sexo o por edad. El análisis de regresión lineal no mostró relación entre la T4L y TSH o LogTSH.

Conclusiones: En adultos entre 18 a 50 años, el 95% de los valores de TSH oscilan entre 0,36-4,55 mUI/L y para T4 L entre 0,74-1,26 ng/dl. No hubo diferencias por sexo o décadas de edad. Tampoco entre valores de TSH y T4L.

Palabras clave: TSH, tiroxina, tirotropina, hormonas tiroideas, pruebas de función tiroidea, función tiroidea.

Abstract

Context: Reference values for thyroid tests should be standardized in local adult people. In Colombia we do not have own data.

Objective: To describe serum levels of thyroid hormones (TSH and free T4) in adults from Medellín, Colombia.

Methods: Retrospective study based in information from an electronic database.

Inclusion criteria: Adults 18-50 years-old adults with simultaneous measurement of TSH and free T4 (FT4), both values within the reference value supplied by Abbot.

Exclusion criteria: pregnant women, primary hypothyroidism and positive TPO or thyroglobulin antibodies. Data were compared with a normal curve. Linear regression analysis between FT4 and TSH and between FT4 and LogTSH was performed.

Results: Data from February 1 to April 30 2015 were obtained, n=2.438 individuals, 80.5% were women, age mean±SD 35.74±8.4 years. TSH values were mean±SD 2.19±1.10 mUI/L and FT4 1.00±0.11 ng/dl. FT4 were distributed as a normal curve, meanwhile TSH showed an asymptotic curve to the left. Ninety five percent of FT4 values were between 0.74-1.26 ng/dl and TSH 0.36-4.55 mUI/L. There was no difference between TSH and FT4 by gender or by age. Linear regression analysis do not showed any relationship between TSH and FT4.

Conclusions: In adult population 95% of serum TSH and FT4 ranging between 0.36-4.55 uUI/L and 0.74-1.26 ng/dl respectively. There were no differences by gender or age groups, or relationship between TSH and FT4.

Key words: serum TSH levels, thyroxine, thyrotropin, thyroid hormones, thyroid function tests, thyroid function.

Introducción

Las enfermedades tiroideas son altamente prevalentes, sin embargo, las manifestaciones clínicas tempranas son inespecíficas y se requiere de pruebas hormonales confiables y validadas en laboratorios con experiencia en el uso de técnicas estándar para establecer un adecuado diagnóstico⁽¹⁾.

Según la Federación Internacional de Química Clínica (IFCC por su sigla en inglés) el valor de referencia de una prueba de laboratorio debería ser validado en la población donde se va a usar. Esto requiere de un estudio poblacional con un tamaño de muestra representativo⁽²⁾ y selección de los individuos de forma estratificada para garantizar igual proporción de individuos según sexo, estrato socioeconómico y grupos étnicos. Debido a la falta de esta información en la población colombiana, en nuestro país se usan valores de referencia validados y suministrados por el fabricante de la prueba, basados en población extranjera⁽³⁾. La aproximación inicial al problema es realizar un estudio retrospectivo, con la base de datos disponible de un laboratorio de la ciudad con el objetivo de describir los valores de Hormona Estimulante de la Tiroides (TSH) y T4 libre (T4L) tomados de forma simultánea, en individuos adultos a quienes el médico tratante durante la consulta solicitó estas dos pruebas. El objetivo del estudio es describir el comportamiento de los valores de TSH y T4L, medidos en forma simultánea y dentro de los rangos normales de referencia del proveedor de la prueba, en adultos entre 18 a 50 años de la ciudad de Medellín y su área metropolitana.

Materiales y métodos

Se revisó una base de datos electrónica, donde se encuentran los resultados de pruebas diagnósticas de función tiroidea realizadas en el laboratorio clínico Dinámica IPS, de la ciudad de Medellín, entre 1 de febrero y 30 abril del año 2015. Se identificaron resultados de TSH y T4L tomados simultáneamente en individuos con edades entre 18 y 50 años. Para incluirse en el estudio, el individuo debería tener los valores de TSH y T4L dentro del rango de referencia considerado como normal por el proveedor de la prueba. Fueron excluidos del análisis 649 individuos: por evidencia de hipotiroidismo según el histórico del laboratorio al tener al menos una TSH mayor de 10 mUI/L (n = 435), la presencia de anticuerpos antimicrosomales o antitiroglobulina positivos (n = 202) o tener registro de una prueba positiva de embarazo durante el periodo de estudio (n = 12). La TSH ultrasensible y la T4L fueron procesadas por la técnica de quimioluminiscencia a través del equipo Architect de la casa comercial Abbott. El intervalo de referencia suministrado por el proveedor para la TSH es de 0,35 a 4,9 mUI/L (intervalo de confianza del 99%, n = 549 sujetos) y para T4L 0,70 a 1,48 ng/dl (intervalo de confianza del 99%, n = 411 sujetos). La sensibilidad funcional del ensayo TSH es $\leq 0,01$ mUI/L, cum-

pliendo los requisitos de un ensayo de tercera generación. El desempeño técnico de la prueba de TSH para el laboratorio, de acuerdo con el informe RIQAS (*Randox International Quality Assessment Scheme*) con dos eventos mensuales en el periodo de estudio, evidenció una calificación excelente dentro de las metas analíticas contempladas (índice de desviación estándar, porcentaje de desviación frente a la media de comparación y puntaje de exactitud).

Las muestras de sangre (5 ml) fueron tomadas en ayunas, en tubos de tapa roja, sin anticoagulante y con gel separador, para obtener suero. Se sometieron a centrifugación para eliminar fibrina, eritrocitos o partículas en suspensión para garantizar reproducibilidad de los resultados y fueron procesadas el mismo día de la toma.

La población de Medellín y su área metropolitana corresponde a 3.700.000 habitantes, la prevalencia del hipotiroidismo subclínico correspondería a un 5% de la población y con un intervalo de confianza del 95% y un margen de error del 2% se calculó el tamaño de muestra de 457 individuos para que la muestra fuera representativa de la población general.

Análisis estadístico: para el análisis de los resultados se utilizó el programa SPSS 22. Las variables categóricas se expresaron como porcentajes. Las variables continuas se expresaron como media más una desviación estándar y se definieron percentiles para identificar los valores para el 95% de la población analizada. Se calculó una diferencia de medias con el estadístico t de *Student* para valores de TSH y T4L, con respecto a sexo y grupos de edad. Se realizó una regresión lineal simple entre TSH y T4L y entre T4L y Log10 TSH. Se consideró un valor estadísticamente significativo con una $p < 0,05$.

Resultados

Se incluyeron 2.438 individuos entre 18 y 50 años que cumplían los criterios de inclusión con la medición simultánea de TSH y T4L dentro del rango normal. El 80,5% (n = 1.959) de la muestra seleccionada fueron mujeres.

Los valores promedio para TSH fueron de $2,1 \pm 1,1$ mUI/L y para T4L $1 \pm 0,11$ ng/dl (**tabla 1**). Los valores de TSH en mujeres fueron de $2,17 \pm 1,08$ y en hombres $2,17 \pm 1,1$, sin alcanzar diferencias estadísticamente significativas entre ambos sexos (**tabla 2**), ni cuando se comparaban los individuos por décadas de edad entre 18 y 50 años (**figura 1**).

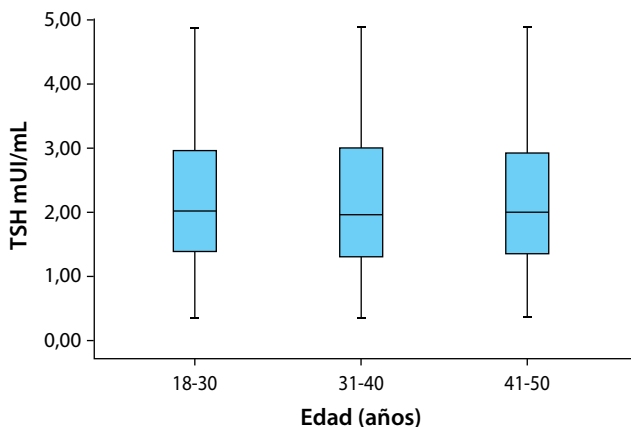
Tabla 1. Pruebas tiroideas en 2.438 adultos en Medellín, Colombia

Variable	Media \pm DS	Rango
Sexo	Mujeres n=1.959 (80,5%)	
Edad (años)	$35,7 \pm 8,4$	(18-50)
TSH (mUI/L)	$2,1 \pm 1,1$	(0,35-4,9)
T4L (ng/dl)	$1 \pm 0,11$	(0,72-1,46)

Tabla 2. Percentiles de TSH según el sexo

	Percentiles de valores de TSH mUI/L						
	P ₅	P ₁₀	P ₂₅	P ₅₀	P ₇₅	P ₉₀	P ₉₅
Mujer	0,67	0,89	1,34	1,97	2,93	3,82	4,21
Hombre	0,69	0,86	1,30	1,96	2,93	3,78	4,42

Figura 1. Valores de TSH según grupos de edad en población adulta



La distribución de la TSH fue una curva asintótica hacia la izquierda, estando el 95% de los valores de esta población entre 0,36-4,55 mUI/L, y el total de la población con un rango entre 0,35-4,9 mUI/L (figura 2). La distribución en los diferentes percentiles se observa en la tabla 2. La T4L se distribuyó según la curva normal, estando el 95% de la población entre valores de 0,74-1,26 ng/dl, con un rango de 0,72-1,46 (figura 3).

Al realizar un análisis de regresión simple entre los valores de T4L y TSH o Log TSH, no se encontró relación estadísticamente significativa entre las variables (figura 4).

Discusión

Este es el primer estudio en población colombiana que describe el comportamiento de los niveles de TSH y T4L en 2.438 adultos eutiroideos desde el punto de vista bioquímico, con edades entre 18 y 50 años. En este estudio, el 95% de los individuos presenta valores séricos de TSH entre 0,36 y 4,55 mUI/L. Este rango tiene un límite superior que es menor al reportado por el fabricante: 4,55 vs 4,9 mUI/L y es mayor que el reportado en población joven normal sin patología tiroidea, ni evidencia ecográfica de disfunción tiroidea que es de 3,63 mUI/L⁽⁴⁾ o del valor ajustado por edad (percentil 97,5 del grupo entre 20 y 29 años (3,56 mUI/L)⁽⁵⁾, pero muy similar al estudio NHANES III en la población reportada como libre de enfermedad (4,5 mUI/L) y el estudio Finlandés (4,4 mUI/L)^(6,3). Es necesario entender que los valores de TSH deben ser interpretados de acuerdo con los rangos de referencia de la pobla-

Figura 2. Distribución de frecuencia de valores de TSH en 2.438 adultos

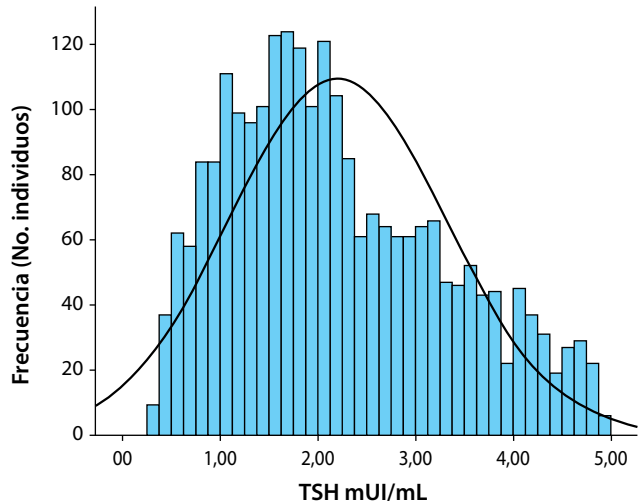
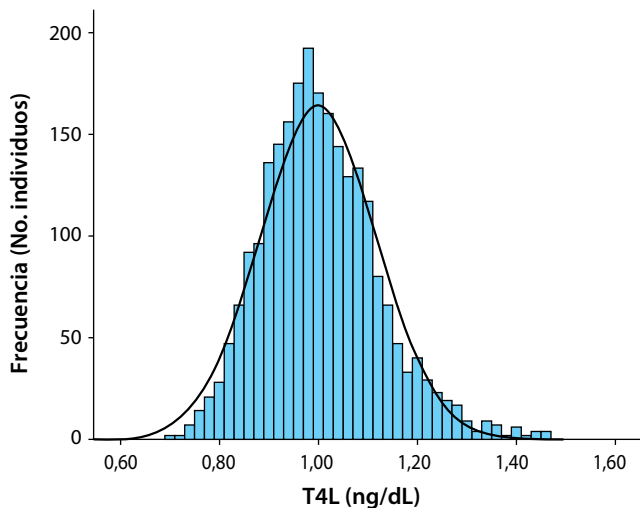


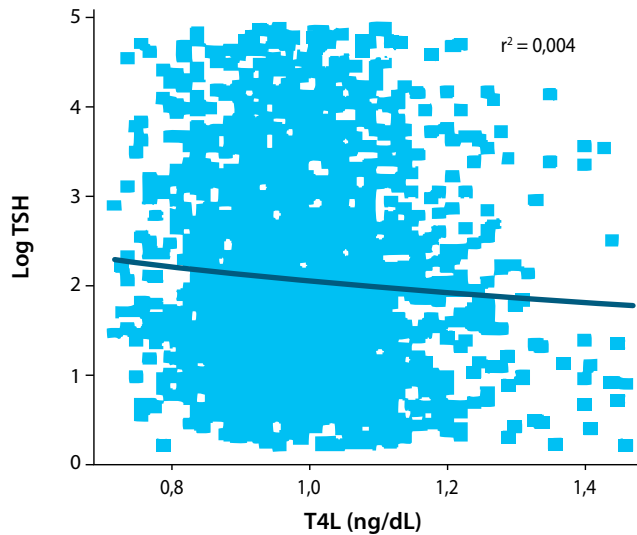
Figura 3. Distribución de frecuencia de T4L en 2.438 adultos



ción local y específicamente por grupos de edad para así evitar clasificaciones erróneas que lleven a sobretamientos^(20,21).

Similar a lo reportado en estudios previos realizados hace cerca de una década, para establecer rangos de referencia en población general^(4,12), en el presente reporte encontramos que los valores de TSH no se ajustan a una distribución normal y se comportan como una curva asintótica hacia la izquierda, agrupando la mayoría de los valores menores de 2,9 mUI/L (percentil 75) tanto para hombres como para mujeres, con un promedio de 2,1 ± 1,1 mUI/L. Dado que la mayoría de sujetos sanos sin títulos de anticuerpos positivos contra antígenos tiroideos tenían valores de TSH menores 2,5 mUI/L; algunos autores sugirieron que el límite superior normal de TSH debería ser cercano a 2,5 mUI/L^(7,8,9,10,11). Sin embargo, el reducir el punto de corte implicaría que se aumentaría la proporción de individuos previamente clasificados como hipotiroideos sub-

Figura 4. Recta de regresión simple entre T4L y LogTSH



clínicos que no reciben tratamiento y que pasarían a recibir tratamiento con levotiroxina, sin que haya evidencia de que esta conducta tenga impacto en la morbilidad o mortalidad⁽¹²⁾. Sin embargo, el hallazgo de la desviación hacia la izquierda de la curva de la TSH debe alertar al clínico que la meta de tratamiento del paciente con hipotiroidismo primario será lograr valores de TSH en la mitad inferior del rango de referencia, especialmente cuando el paciente persiste con síntomas de fatiga y de hipotiroidismo descontrolado a pesar de tener una TSH dentro del rango normal.

La relación mujer:hombre encontrada en este estudio fue de 4:1, dado que la población no se escogió al azar; esto podría estar explicado por el hecho de que los médicos tratantes tengan una mayor sospecha de enfermedad tiroidea en mujeres y también porque existe una tendencia de las mujeres a consultar con mayor frecuencia a los servicios de salud.

En el presente estudio no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los valores de TSH con respecto al sexo, aunque en algunos trabajos se han descrito sutiles diferencias encontrando valores mayores de TSH en mujeres respecto a los hombres⁽²¹⁾. Tampoco se encontró relación estadísticamente significativa entre valores de T4L y TSH o LogTSH, cuando estos parámetros se encuentran dentro del rango normal, sugiriendo que hay un comportamiento individual y una regulación compleja entre los valores de TSH y T4L⁽¹³⁾. Esto contrasta con estudios previos, donde se ha encontrado una relación inversa y un aumento exponencial de los valores de TSH, ante una reducción lineal de los niveles de T4L en pacientes con hipotiroidismo primario⁽¹⁴⁾. Esta falta de relación de los valores de T4L con la TSH observada en nuestro estudio ayudaría a entender el comportamiento de pacientes con TSH elevada por encima del límite superior y T4L dentro del rango normal de referencia, los cuales estarían cursando con una forma temprana o compensada de hipotiroidismo primario⁽¹⁵⁾.

Además, explica porqué un paciente que reduce su T4L desde el cuartil superior hasta el cuartil inferior, ambos dentro del rango de referencia normal, sería suficiente para desencadenar una elevación de los valores de TSH por encima del límite superior del rango normal, como un indicador de una regulación individual y sugiere que un subgrupo de pacientes en tratamiento con levotiroxina se beneficiarían de seguimiento con un objetivo de valores de hormonas tiroideas dentro de un rango individual, en vez de usar un rango poblacional.

Los valores de TSH sérico no son estáticos en el tiempo, se presenta una variación circadiana, la cual da valores dentro del rango de referencia normal y también una variabilidad intra-individual en la medición hasta de un 12%⁽¹⁶⁾, lo cual refleja la vida media corta de la hormona (60 minutos). La mayoría de los rangos de referencia para TSH que presentan los laboratorios clínicos están entre un límite inferior de 0,35 mUI/L y un límite superior entre 4,5 a 5,5 mUI/L. Se ha propuesto que para establecer rangos de población normal se cuente con la evaluación de al menos 120 individuos normales, sin antecedente de patología tiroidea personal o familiar, con títulos negativos de anticuerpos tiroideos (antitiroperoxidasa o antitiroglobulina), sin la presencia de bocio visible o palpable, ni consumo de medicamentos que afecten la función tiroidea⁽¹²⁾. El estudio NHANES III que incluyó 16.533 individuos estadounidenses describió los valores de TSH según grupos de edad, evidenció un desplazamiento de la curva hacia la derecha a medida que aumenta la edad de la población y esa variación persistía al excluir a los pacientes con anticuerpos antitiroideos. El percentil 97,5 para los valores de TSH en sujetos afroamericanos con edades entre 20 a 29 años fue de 3,56 mUI/L y para el grupo mayor de 80 años fue 7,49 mUI/L. Por cada 10 años después de los 30-39 años, el percentil 97,5 de la TSH sérica aumenta en 0,3 mUI/L⁽¹⁷⁾.

La cohorte escocesa de 153.127 personas reporta que el percentil 2,5 disminuye con la edad de 0,51 a 0,31 mUI/L y el percentil 97,5 aumenta con la edad de 3,98 a 5,94 mUI/L, cuando se comparan los grupos entre los 30 y 50 años y los mayores de 70 años. Se encontró un aumento significativo en la mediana en la TSH de 1,58 mUI/L en el grupo de 31 a 40 años a 1,86 mUI/L en el grupo de 90 años⁽⁵⁾. Otras publicaciones recientes confirman los hallazgos anteriores, sugiriendo influencia de la edad, la etnia, la suplencia de yodo, el sexo y el índice de masa corporal en la distribución de los valores de TSH^(18,19,20,21). Se resalta entonces que la interpretación de los valores obtenidos de TSH para un paciente deben realizarse con los valores esperados para la edad, pero siempre conservando en mente la individualidad de la función tiroidea para cada caso particular y su contexto clínico antes de llegar a un diagnóstico definitivo, especialmente con los resultados limítrofes^(22,23).

Por haber revisado una base de datos electrónica que no disponía de información clínica, el estudio tiene limitaciones acerca del estado clínico y síntomas de los sujetos incluidos,

el índice de masa corporal y el consumo de medicamentos. Sin embargo se parte del principio de la regulación estrecha del eje tiroideo y de sólo haber incluido aquellos sujetos que tuvieran ambos parámetros dentro del rango normal y haber excluido aquellos con anticuerpos anti-TPO y antitiroglobulina positivos. Otras limitaciones es que al ser un estudio retrospectivo la solicitud de las pruebas tiroideas fue realizada por el médico tratante, lo cual pudiera significar que este grupo de pacientes tenga una mayor probabilidad de enfermedad tiroidea. Aunque se excluyeron sujetos con valores históricos de TSH elevada o títulos positivos de anticuerpos antitiroglobulina o antiperoxidasa, es posible que se pudieran haber incluido pacientes en tratamiento con hormona tiroidea o antitiroideos, ya que no se dispone de las historias clínicas para confirmar el diagnóstico y el tratamiento actual. Otra limitación es que aunque los individuos de esta aseguradora son en su mayoría personas trabajadoras que consultan a su entidad de salud (EPS o medicina prepagada), no se conoce su estrato socioeconómico, ni se conoce el estado de ingesta o suplencia de yodo.

Aunque por las razones enunciadas previamente, la muestra estudiada no debe considerarse representativa de la población general, nos permite una aproximación acerca del comportamiento biológico del par hormonal en una población local de 18 a 50 años, con resultados que concuerdan con lo descrito en la literatura: una distribución normal de la T4L y una curva asintótica hacia la izquierda para los valores de TSH y la falta de relación entre la TSH y T4L para sujetos con valores dentro del rango normal en el análisis de regresión simple,

como evidencia de la variabilidad biológica individual que rige el eje hipotálamo-hipófisis-tiroides^(20, 21,22).

Conclusiones

Para una población de adultos entre 18 y 50 años, de la ciudad de Medellín, el 95% de los valores de TSH oscilan entre 0,36 y 4,55 mUI/L y para T4L entre 0,74-1,26 ng/dl, sin diferencias estadísticamente significativas por sexo o rango de edad dentro de este grupo. Los valores de TSH tienen una distribución de una curva asintótica hacia la izquierda, mientras que los valores de T4L presentan una distribución normal.

En el análisis de regresión, al comparar los valores de TSH con los de T4 libre, no se logra definir una tendencia que permita construir una ecuación para predecir un valor de TSH para un valor dado de T4 libre, cuando ambos están dentro de los rangos de normalidad, lo cual pudiera ser dado por la dinámica individual del eje tiroideo.

Conflictos de Interés: Ninguno para declarar

Agradecimientos: Dra. Ángela María Loaiza, Heiddy del Valle Arrieta, Diana Milena Londoño Valencia, Sandra María Gallego Osorio, Sandra Marcela Osorno Cataño, Denis Carolina Mozo de León, Yanett Marcela Montoya Jaramillo por hacer posible la realización de este trabajo a través del laboratorio Dinámica. Al Dr. Alejandro Román González por su invaluable ayuda en la corrección y ajustes del manuscrito.

Referencias

- Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, Klein I, Mechanick JL, et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by The American Association of Clinical Endocrinologists and The American Thyroid Association. *Endocr Pract*. 2012 Nov-Dec;18(6):988-1028.
- Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, Rasmussen U.F, Henry JF, LiVolsi V et al. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. National Academy of Clinical Biochemistry. *Thyroid*. 2003 Jan;13(1):3-126.
- Langén VL, Niiranen TJ, Mäki J, Sundvall J, Jula AM. Thyroid-stimulating hormone reference range and factors affecting it in a nationwide random sample. *Clin Chem Lab Med*. 2014 Dec; 52(12):1807-13.
- Kratzsch J, Fiedler GM, Leichtle A, Brügel M, Buchbinder S, Otto L, et al. New reference intervals for thyrotropin and thyroid hormones based on National Academy of Clinical Biochemistry criteria and regular ultrasonography of the thyroid. *Clin Chem* 2005; 51:1480.
- Vadiveloo T, Donnan PT, Murphy MJ, Leese GP. Age- and gender-specific TSH reference intervals in people with no obvious thyroid disease in Tayside, Scotland: the Thyroid Epidemiology, Audit, and Research Study (TEARS). *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98:1147.
- Vanderpump MPJ, Tunbridge WMG, French JM, Appleton D, Bates D, Rodgers H et al. The incidence of thyroid disorders in the community; a twenty year follow up of the Whickham survey. *Clin Endocrinol* 1995; 43:55-68.
- Biondi B. The Normal TSH Reference Range: ¿What Has Changed in the Last Decade? *J Clin Endocrinol Metab*, 2013 Sep;98(9):3584-7.
- P. Laurberg, S. Andersen, A. Carl'e, J. Karmisholt, N. Knudsen, and I. B. Pedersen. The TSH upper reference limit: where are we at?. *Nat Rev Endocrinol*. 2011 Apr;7(4):232-9
- Brabant G, Beck-Peccoz P, Jarzab B et al. Is there a need to redefine the upper normal limit of TSH? *Eur J Endocrinol*. 154; 5:633-637, 2006.
- Wartofsky L, Dickey RA. The evidence for a narrower thyrotropin reference range is compelling. *J Clin Endocrinol Metab*. 90; 9: 5483-5488, 2005.
- Dickey RA, Wartofsky L, Feld S. Optimal thyrotropin level: normal ranges and reference intervals are not equivalent. *Thyroid*. 15; 9: 1035-1039, 2005.
- Surks MI. TSH reference limits: new concepts and implications for diagnosis of subclinical hypothyroidism. *Endocrine Practice* 2013, vol 19, No.6.
- Hoermann R, Eckl W, Hoermann C, Larisch R. Complex relationship between free thyroxine and TSH in the regulation of thyroid function. *Eur J Endocrinol*, 162; 6: 1123-1129, 2010.
- Wardle CA, Fraser WD, Squire CR. Pitfalls in the use of thyrotropin concentration as a first-line thyroid-function test. *Lancet* 2001; 357:1013-4.
- C. A. Spencer, J. G. Hollowell, M. Kazarosyan, and L. E. Braverman, National Health and Nutrition Examination Survey III Thyroid-StimulatingHormone (TSH)-thyroperoxidase antibody relationships demonstrate that TSH upper reference limits may be skewed by occult thyroid dysfunction. *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 92, no. 11, pp. 4236-4240, 2007.
- Andersen S1, Bruun NH, Pedersen KM, Laurberg P. Biologic variation is important for interpretation of thyroid function tests. *Thyroid*. 2003 Nov; 13 (11):1069-78.
- Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANESIII). *J Clin Endocrinol Metab*.2002.87;(2):489-499.
- Bremner AP, Feddema P, Leedman PJ, et al. Age-related changes in thyroid function: a longitudinal study of a community-based cohort. *J Clin Endocrinol Metab* 97:1554, 2012.
- T. E. Hamilton, S. Davis, L. Onstad, and K. J. Kopecky, Thyrotropin levels in a population with no clinical, autoantibody, or ultrasonographic evidence of thyroid disease: implications for the diagnosis of subclinical hypothyroidism, *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 93, no. 4, pp. 1224-1230, 2008.
- Surks MI, Hollowell JG. Age-specific distribution of serum thyrotropin and antithyroid antibodies in the U.S. population: implications for the prevalence of subclinical hypothyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 92; 12:4575-4582, 2007.
- Boucai L, Hollowell JG, Surks MI. An approach for development of age-, gender-, and ethnicity-specific thyrotropin reference limits. *Thyroid*. 2011; 21: 5-11.
- Surks M, Boucai L. Age and race- based serum thyrotropin reference limits. *J Clin Endocrinol Metab* 95: 496-502- 2010.
- Hoermann R, Midgley J. TSH Measurement and Its Implications for Personalised Clinical Decision-Making. *Journal of Thyroid Research*. Volume 2012. doi: 10.1155/2012/438037.