



Colombia Médica

ISSN: 0120-8322

colombiamedica@correounivalle.edu.co

Universidad del Valle

Colombia

Bernal, Matilde M de; Darío Bonilla, Rubén; Caldas, Margarita  
Estudio de la secreción de TSH en el hipertiroidismo subclínico  
Colombia Médica, vol. 34, núm. 4, 2003, pp. 173-178

Universidad del Valle

Cali, Colombia

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=28334401>

- ▶ Cómo citar el artículo
- ▶ Número completo
- ▶ Más información del artículo
- ▶ Página de la revista en [redalyc.org](http://redalyc.org)

redalyc.org

Sistema de Información Científica

Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal  
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

**Estudio de la secreción de TSH en el hipertiroidismo subclínico****Matilde M. de Bernal, M.D.<sup>1</sup>, Rubén Darío Bonilla, Biol.<sup>2</sup>, Margarita Caldas, Lic.Biol.<sup>3</sup>****RESUMEN**

**Introducción:** El hipertiroidismo subclínico se presenta con una concentración normal de hormonas tiroideas periféricas, TSH (hormona estimulante del tiroides sérico) suprimido y mínimos o ausencia de síntomas y signos clínicos. No se conoce diferencias en los parámetros de secreción normal del TSH y en el de los pacientes con hipertiroidismo subclínico. El objetivo del estudio fue la evaluación de las características de la secreción del TSH en pacientes con diagnóstico de hipertiroidismo subclínico comparado con sujetos normales.

**Métodos:** Se estudiaron cuatro pacientes y tres controles sin evidencia de enfermedad tiroidea y durante 24 horas se obtuvieron muestras cada veinte minutos para cuantificación de TSH por método enzimoinmunométrico quimioluminiscente. La secreción pulsátil se estudió con el programa de conglomerado de Veldhuis. Las diferencias entre las concentraciones de TSH noche-día se realizó mediante prueba *t*, para muestras independientes.

**Resultados:** El ritmo circadiano y una clara pulsatilidad sólo fue evidente en dos de los pacientes con concentración promedio de TSH en las 24 horas menos suprimida:  $0.014 \pm 0.003$  y  $0.005 \pm 0.002 \mu\text{U}/\text{ml}$ . En los otros dos pacientes con promedios de TSH más bajos:  $0.002 \pm 0.001$  y  $0.002 \pm 0.000 \mu\text{U}/\text{ml}$  no hubo diferencias significantes día-noche. Por análisis de los pulsos en los pacientes la concentración media de TSH, el área, la altura y la concentración promedio de los pulsos con respecto al nivel basal, es menor que la de los controles (prueba *U* 0.057).

**Discusión:** La supresión de la TSH de intensidad variable se relaciona con la presencia o no del ritmo circadiano y una pulsatilidad significativa indicando una participación de mecanismos centrales.

**Conclusiones:** En los pacientes con hipertiroidismo subclínico hay una disminución total de la secreción de TSH con conservación variable del ritmo circadiano en presencia de valores normales de hormonas tiroideas. El estudio sugiere que el grado de supresión de los tirotrofos está determinado, además de los niveles periféricos del T3 y T4, por el nivel del dintel (set-point) de referencia hipotálamo-hipofisiario con aumento de la sensibilidad supresora a niveles normales de T3 y T4.

**Palabras clave:** Hipertiroidismo subclínico. Hipertiroidismo. Secreción de TSH. Variaciones circadianas de TSH.

Ritmos de secreción de hormonas hipofisiarias. Pulsatilidad sistemas endocrinos.

En el hipertiroidismo clínico hay un aumento en la producción de las hormonas tiroideas T4 y/o T3, con la elevación secundaria de los niveles plasmáticos de las mismas en su forma total o libre y la consecuente disminución de los niveles de TSH. Esta inhibición se evidencia por la ausencia del incremento de la TSH con la inyección exógena

de TRH (hormona liberadora de TSH). Otra variedad del hipertiroidismo lo constituye el hipertiroidismo subclínico endógeno, donde las manifestaciones clínicas características de hiperactividad hormonal van de mínimas a moderadas en presencia de niveles circulantes de T3 y T4 totales o libres normales (o en el límite superior normal),

pero con un TSH disminuido y ausencia del estímulo de TRH, tal como se observa en el hipertiroidismo clínico<sup>1-3</sup>. Estos pacientes son identificados cuando se cuantifica el TSH con métodos cuyos límites de detección están entre 0.1 y  $0.01 \mu\text{U}/\text{ml}$ <sup>3</sup>. Clínicamente los pacientes pueden presentar bocio difuso o multinodular o nódulo único.

Una condición similar de hipertiroidismo subclínico ocurre cuando el paciente hipertiroido es tratado, remite el cuadro clínico, se normaliza el T3 y el T4, pero el TSH persiste suprimido

1. Profesora Titular y Directora Científica del Laboratorio de Endocrinología, Departamento de Medicina Interna, Escuela de Medicina, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali.
2. Biólogo-Genetista, Laboratorio de Endocrinología, Departamento de Medicina Interna, Escuela de Medicina, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali.
3. Bióloga, Laboratorio de Endocrinología, Departamento de Medicina Interna, Escuela de Medicina, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali.

Recibido junio 9, 2003 Aprobado diciembre 19, 2003

hasta 6 meses<sup>4</sup>. También cambios de las concentraciones séricas de las hormonas tiroideas dentro de los rangos normales pueden reflejarse sobre las concentraciones de TSH. Existe una relación log<sub>10</sub>-lineal entre el TSH sérico y los niveles de T4 libre<sup>5</sup>.

Es evidente que los niveles de TSH sean el indicador más temprano y sensible de alteraciones en la función tiroidea y es probable, por tanto que las variaciones en TSH anteceden a cambios obviamente demostrables en los valores de T3 y T4 total o libre.

En condiciones de normalidad la TSH es secretada por la hipófisis en forma de pulsos aproximadamente cada 20 minutos, los cuales aumentan en frecuencia y amplitud en la noche alcanzando concentraciones máximas entre las 23:00 pm y las 4:00 am<sup>6</sup>. Se sabe que las variaciones circadianas y pulsátiles no son secundarias a factores tales como los cambios en la concentración de T4 y T3; se desconocen los mecanismos centrales que regulan la pulsatilidad y ritmicidad del TSH<sup>7</sup>.

En los pacientes con hipertiroidismo clínico dada la supresión de TSH no se observa la elevación fisiológica nocturna del mismo, pero en algunas personas con cuadros clínicos moderados se puede conservar el ritmo circadiano sugiriendo que los mecanismos centrales pudieran sobrepasar la intensa inhibición hipofisiaria de las hormonas tiroideas<sup>6,8</sup>. Para conocer la posibilidad de cambios intrínsecos en la supresión central de la función de los tirotrofos en el hipertiroidismo subclínico endógeno se estudian las características de la secreción circadiana y la pulsatilidad de la TSH.

## MÉTODOS

**Población.** Se estudiaron 4 pacientes identificados con el diagnóstico de hipertiroidismo subclínico por TSH

**Cuadro 1**  
Características de la población en estudio

	Hipertiroidismo subclínico					Controles	
	MI	AB	MO	FC	HB	AO	MA
Iniciales nombre							
Edad	F	39	22	44	30	34	45
Sexo	F	F	M	F	M	M	F
Tipo de bocio	Difuso	Nodular	Difuso	Difuso	-	-	-
	GII	GII	GI	GI			
T4T <sup>a</sup> µg/dl	7.0	12.6	-	6.3	5.0	7.2	6.7
T4L <sup>b</sup> µg/dl	1.7	1.2	2.0	0.7	1.3	1.0	1.0
T3T <sup>a</sup> µg/dl	159	1.3	1.9	1.1	95	112	110
TSH (µU/ml)	0.002	0.006	0.002	0.07	1.3	0.98	0.97
Oftalmopatía	+	-	+	+	-	-	-

a. Total      b. Libre

baja, sin respuesta a la estimulación con TRH, y T4T, T4L y TT3 normales. También 3 controles normales voluntarios, sin evidencia clínica y bioquímica de enfermedad tiroidea. Las características de la población en estudio aparecen en el Cuadro 1. Los pacientes referían cambios leves en el estado emocional, inestabilidad, oftalmopatía bilateral o unilateral, temblor y bocio.

**Estudios.** Los patrones circadianos y la pulsatilidad de secreción se estudiaron tomando muestras cada 20 minutos durante 24 horas, a través de un catéter endovenoso, que se mantuvo permeable perfundiéndole cloruro de sodio al 0.9% en cantidades entre 800 a 1000 cm.

Los pacientes permanecieron en cuartos acondicionados para estos estudios con deambulación intermitente durante el día, reposo y oscuridad en las noches. Los estudios se iniciaron entre las 09:00 y las 10:00 horas. El sueño se permitió entre las 23:00 y las 07:00 horas. La ingesta de alimento se hizo a las 08:00, 12:30 y 18:00 horas. Las muestras se centrifugaron y almacenaron hasta su análisis a -20°C. Las mediciones de cada hormona provenientes de un paciente específico fueron procesadas en el mismo ensayo.

**Determinaciones hormonales.** El TSH fue cuantificado por análisis enzimoinmunométricos quimiolumi-

niente en fase sólida, para uso con el analizador automático inmulfite. El ensayo para TSH es un método de tercera generación ("ultrasensitivo"), con una sensibilidad clínica de 0.01 µU/ml<sup>3,9,10</sup>. Para cada sujeto estudiado se procesaron 72 muestras, a excepción del paciente uno, en el que sólo se trabajaron 47 por no tener suficiente plasma. Todas las muestras de cada sujeto se corrieron en el mismo ensayo.

En el Cuadro 2 se presentan los valores normales para T4T, T4L y T3T en nuestro laboratorio, los límites de detección y los coeficientes de variación intraensayo e interensayo de cada hormona en tres concentraciones diferentes, según el productor del estuche.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS DATOS

El análisis de los datos comprende dos aspectos:

**1. Diferencias entre las concentraciones hormonales noche-día.** Para la evaluación se compararon los datos de las diferentes hormonas en el período comprendido entre las 18:00 y las 05:59 horas con los del resto del día. Se hizo individualmente, como también agrupando los pacientes y los controles por separado. El análisis se realizó mediante una prueba t, para muestras independientes usando el componente respecti-

**Cuadro 2**  
**Parámetros característicos de los ensayos**

	T4 total µg/dl	CV%	T3 total µg/dl	CV%	T4 libre µg/dl	CV%	TSH µU/ml	CV%
Precisión intraensayo <sup>a</sup>	3.9 8.9 13.0	9.2 6.7 6.3	62 90 159	13.2 10.3 7.5	0.65 1.3 2.3	7.8 6.7 4.4	0.13 1.3 3.8	13.8 6.2 3.9
Precisión interensayo	3.9 9.5 13.3	9.2 6.7 9.8	62 90 159	15.6 13.3 10.1	0.1 0.5 1.0	10.0 8.5 7.5	0.013 1.1 3.6	17.5 10.0 8.9
Sensibilidad analítica	0.4	3.5			0.15	5.0	0.002	
Valores normales <sup>b</sup>	4.5-12.5		82-179		0.7-1.9		0.4-4	

a. Se expresa a concentraciones variables de la sustancia el correspondiente coeficiente de variación  
b. Para el Laboratorio de Endocrinología, Universidad del Valle, Cali

vo del paquete estadístico SPSS.

#### 2. Análisis de la secreción pulsátil.

La secreción pulsátil se estudió mediante el análisis de conglomerado de Veldhuis *et al.*<sup>9,10</sup> basado en la dispersión de las mediciones a diferentes concentraciones de las hormonas. Este método se seleccionó porque su técnica minimiza y estandariza la tasa de pulsos falsamente positivos cuando hay variaciones significativas entre la concentración de la hormona producida y el coeficiente de variación del ensayo. Como los ensayos se corrieron como muestras únicas, se determinó la variabilidad intraensayo mediante mediciones repetidas de TSH a cuatro niveles (muy bajo, bajo, normal y alto). El método de Veldhuis *et al.* recomienda tres modelos matemáticos para la varianza, en función de la concentración (conc). Los dos primeros por ser lineales se estimaron por una regresión lineal (A+B.conc), el tercer modelo es no lineal. El coeficiente de correlación R<sup>2</sup> que mide la dispersión de los datos alrededor de la curva ajustada, permitió escoger como el modelo más apto así: el modelo 3 (A.conc<sup>B</sup>) para la determinación de la varianza en la medición empleada para TSH. El análisis y los datos aparecen en el Cuadro 3.

El patrón temporal de las concentraciones hormonales se realizó utilizan-

do el programa de Veldhuis *et al.* denominado conglomerado (Cluster 6.0) cedido gentilmente y siguiendo las sugerencias del autor. Las diferencias entre controles y pacientes se analizaron con prueba no paramétrica para dos muestras independientes (Mann-Whitney-Wilcoxon o prueba U). En vista del número pequeño de casos se indicó las significancias mediante su valor exacto.

En el análisis de pulsatilidad para cada paciente se evaluó el promedio de todos los valores de TSH en las 24 horas en µU/ml, el área total de la concentración hormonal, µU/ml/minuto, en las 24 horas, el número de pulsos y el intervalo medio entre ellos en minutos. Para cada pulso se estableció la duración media en minutos, la altura como medida de amplitud, la altura media del pico como porcentaje de aumento, el incremento porcentual, el área media que representa la cantidad de hormona liberada por pulso, el incremento promedio más alto de los pulsos con respecto al nivel basal, también el número de valles y promedio de concentraciones de los valles y nadires.

## RESULTADOS

En el Cuadro 4 se muestran los valores promedios de TSH para los 3

**Cuadro 3**  
**Determinación del modelo matemático para la varianza del ensayo de TSH para diferentes concentraciones**

	TSH (µU/ml)			
	Bajo-Bajo	Bajo	Normal	Alto
	0.012	0.37	3.8	19.3
	0.014	0.30	3.6	21.0
	0.016	0.40	3.5	18.8
	0.013	0.40	3.5	14.0
	0.014	0.26	3.5	19.4
	0.013	0.30	3.5	16.9
	0.014	0.30	3.4	16.4
	0.019	0.38	3.5	17.3
	0.015	0.38	3.6	16.3
		0.34	3.4	18.5
		0.30	3.7	18.6
		0.40	3.3	19.4
$\bar{X}$	0.014	0.3442	3.518	17.992
DE	0.002	0.0500	0.138	1.883
var	4.278E-06	0.0025	0.019	3.546
Modelo		A	B	R <sup>2</sup>
var = A+B conc		-0.2280	0.2050	0.9670
var = A+B conc <sup>2</sup>		-0.0379	0.0111	0.9990
var = A conc <sup>B</sup>	3.377 E -04	3.2039		1.0000

A= interceptó B= pendiente DE= Desviación estándar

**Cuadro 4**  
**Valores promedios de TSH en personas normales y pacientes con hipertiroidismo subclínico**

Grupos	TSH µU/ml
C <sup>a</sup> -1	1.19 ± 0.37 (0.71 - 2.00)
C-2	1.86 ± 0.74 (1.00 - 3.8)
C-3	1.42 ± 0.62 (0.66 - 2.62)
P <sup>b</sup> -1	0.014 ± 0.003 (0.008 - 0.02)
P-2	0.005 ± 0.002 (0.001 - 0.012)
P-3	0.002 ± 0.001 (0.002 - 0.009)
P-4	0.002 ± 0.000 (0.002 - 0.004)

a. Controles normales b. Paciente

controles y los 4 pacientes obtenidos de los valores del muestreo cada 20 minutos durante las 24 horas.

Los ritmos circadianos día-noche para los controles y los pacientes con sus respectivos valores hormonales se resumen en el Cuadro 5. Los valores de TSH circulantes fueron significativamente más altos en la noche (18:00-

**Cuadro 5**  
**Diferencias en las concentraciones hormonales de TSH, de acuerdo con la variación circadiana en los controles y pacientes**

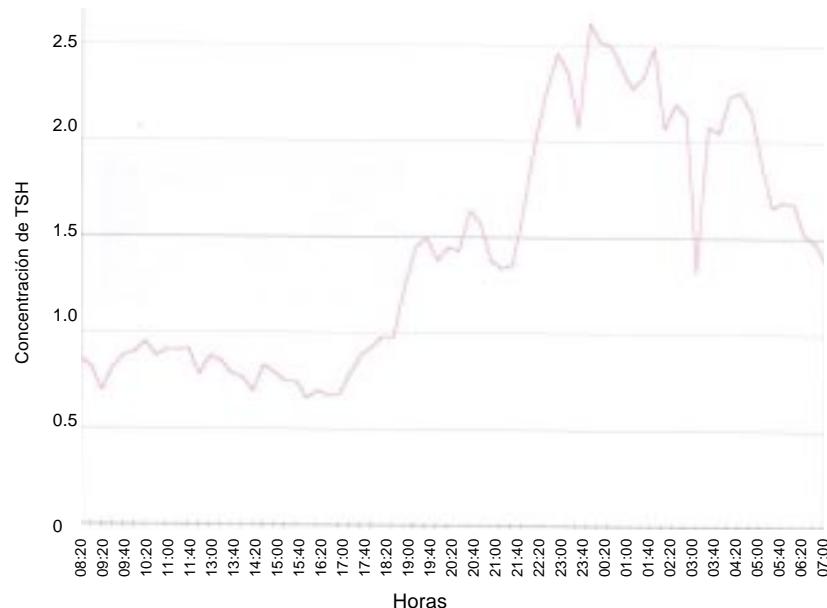
Individuo	Día	Noche	p
C-1	0.94	1.91	<0.001
C-2	1.36	2.35	<0.001
C-3	0.93	1.45	<0.001
$\bar{X}_c$	1.08	1.90	<0.001
P-1	0.0118	0.0159	<0.001
P-2	0.0039	0.0056	<0.01
P-3	0.0023	0.0026	NS
P-4	0.0020	0.0021	NS
$\bar{X}_p$	0.0043	0.0057	<0.05

NS = No significante

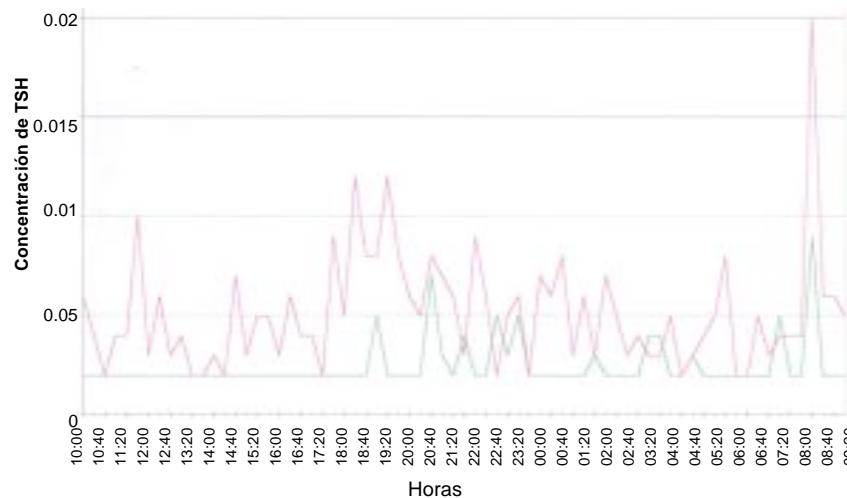
05:59 horas) que durante el día para los controles tanto individuales como en grupo, o dividiendo las 24 horas en 4 períodos como se mencionó en métodos, pero esta diferencia desaparece en los pacientes como grupo. Sólo en 2 de los 4 pacientes con concentraciones de TSH más altos:  $0.14 \pm 0.003$  y  $0.005 \pm 0.002$  vs.  $0.002 \pm 0.001$  y  $0.002 \pm 0.000$   $\mu\text{U}/\text{ml}$  mostraron incrementos nocturnos significantes  $p<0.001$ .

En la Gráfica 1, se aprecia el patrón de variación circadiano para TSH con muestra cada 20 minutos de un control normal y en la Gráfica 2 en dos pacientes con hipertiroidismo subclínico (P-2 y P-3).

El análisis comparativo de los pulsos de TSH entre los pacientes y los controles mostró una concentración media y un área total menor. Igualmente son menos altos los pulsos, el área comprendida por ellos y la concentración promedio de los pulsos, con respecto al nivel basal. Los valles tienen un nivel medio más bajo y sus nadires medios también resultan más bajos. En el Cuadro 6 se aprecian los valores respectivos y los niveles de significancia correspondientes.



**Gráfica 1. Ritmo de secreción de TSH durante 24 horas en un individuo normal**



**Gráfica 2. Secreción circadiana de TSH en dos pacientes con hipertiroidismo subclínico**

## DISCUSIÓN

Se ha establecido que la TSH en condiciones normales y de enfermedad tiroidea se secreta en forma pulsátil y con una variación circadiana de predominación nocturna, lo cual se corroboró en los individuos controles de

este estudio. En los pacientes con hipertiroidismo subclínico que tenían un TSH suprimido en la muestra de sangre única tomada al diagnóstico, se demostró una supresión permanente a través de las 24 horas de seguimiento de la secreción. Sólo se apreciaron diferencias significativas en el ritmo en dos

**Cuadro 6**  
**Ánálisis de conglomerado para la secreción pulsátil de TSH durante las 24 horas**

ID	N <sup>a</sup>	$\bar{x}$ μUm/ml	Min <sup>b</sup> μUm/ml	Max <sup>c</sup> μUm/ml	Área total μUm/ml	#P	MIV min	MW	PH μUm/ml	PH% μUm/ml	MPH% μUm/ml	Área μUm/ml	ML μUm/ml	#V	AW min	AML μUm/ml	AN μUm/ml
C1	72	1.4	0.7	2.6	2031	10	109	82	1.6	133	110	26	0.35	11	27	1.4	1.3
C2	72	1.9	1.0	3.8	2648	14	85	60	2.1	132	114	32	0.51	14	23	1.8	1.6
C3	72	1.2	0.7	2.0	1691	9	93	67	1.6	121	107	17	0.26	9	78	1.4	1.3
P1	47	0.014	0.008	0.020	19.3	4	160	113	0.018	121	109	0.279	0.003	4	38	0.016	0.015
P2	72	0.005	0.001	0.012	6.8	14	80	37	0.007	232	141	0.094	0.004	15	53	0.005	0.003
P3	72	0.002	0.002	0.009	3.5	9	88	40	0.005	241	151	0.045	0.003	8	48	0.003	0.002
P4	72	0.002	0.002	0.004	2.9	1		40	0.004	200	133	0.027	0.002	0			
Prueba		U	0.057	0.057	0.057				0.057			0.057	0.057			0.100	0.100

a. Número de muestras procesadas b. Valor mínimo c. Valor máximo #P=Número de pulsos MIV=Intervalo promedio entre P MW=Duración promedio PH= altura del pulso PH% = porcentaje de incremento MPH% = porcentaje promedio de incremento ML=valor promedio de incremento sobre la base #V= número de valles AW= promedio duración de los V AML= promedio del nivel medio de los V AN= promedio de los nadires

de los pacientes en los que el TSH no estaba tan severamente suprimido, pues sus valores eran mayores de 0.0020 μU/ml que es la mínima concentración analítica detectable por el método usado. Otros autores también han encontrado gran variedad en relación con la conservación o desaparición del ritmo circadiano en el hipertiroidismo clínico.

El hecho es la constancia de la supresión del TSH, como se demostró en el análisis de conglomerado de los pulsos. No hay una clara diferencia en el número de pulsos, por la gran variabilidad encontrada en los pacientes y los controles, por tanto se requiere estudiar un número mayor de individuos en ambos grupos.

Una situación paralela se encuentra en el hipertiroidismo subclínico, donde TSH está elevada en presencia de hormonas tiroideas normales. Se sabe que cambios en la secreción de TSH son iniciados por cambios pequeños en las concentraciones plasmáticas de hormonas tiroideas. Así, reducciones de T3 y T4 tan pequeñas como de 10% a 15% resultan en un aumento de 50% a 100% en las concentraciones de TSH<sup>12-14</sup>.

Durante la terapia de reemplazo con levotiroxina, una dosis excediendo 40% de los requerimientos, puede mantener

las concentraciones plasmáticas de T4 dentro del rango normal, pero con TSH subnormal<sup>3</sup>.

Es conocido que el dintel de regulación del servomecanismo, las variaciones circadianas y pulsatilidad del TSH, especialmente los dos últimos, dependen más de mecanismos centrales, que periféricos. El *set-point* o dintel de regulación del TSH es probablemente el resultado de una combinación de factores con variabilidad de participación.

En resumen, en los pacientes con hipertiroidismo subclínico se identificó una disminución total y permanente de la secreción de TSH en las 24 horas con conservación variable del ritmo circadiano, en presencia de valores normales de hormonas tiroideas. Este estudio podría sugerir un descenso del *set-point* o dintel de referencia hipotálamo-hipofisiario, provocando un aumento de la sensibilidad a la inhibición de las hormonas tiroideas periféricas. Además, no se descarta la posibilidad que aumentos sutiles y esporádicos en las secreciones de T3 ó T4 durante las 24 horas sean suficientes para suprimir la liberación del TSH.

#### AGRADECIMIENTOS

Al profesor Hans Dahmers, Escuela

de Ciencias Fisiológicas, Facultad de Salud, Universidad del Valle, por su colaboración en el análisis estadístico de los datos. Esta investigación fue financiada por Colciencias a través del Contrato 242-96 cód. 1106-04-291-96.

#### SUMMARY

**Introduction:** Subclinical endogenous hyperthyroidism presents peripheral thyroid hormones within the normal range, suppressed serum TSH (thyroid releasing hormone) levels and subtle or no symptoms or signs. Studies of the pattern of TSH secretion in this entity are lacking. The objective of this study was to examine the characteristics of TSH secretion in patients compared to normal subjects.

**Methods:** TSH was determined every 20 min for 24 h in 4 patients with subclinical hyperthyroidism and 3 controls without thyroid disease using chemoluminescence immunometric assay. The pattern of pulsatile thyrothropin secretion was characterized using the cluster method of Veldhuis. The differences between TSH concentrations during day and night were established by a t test for independent samples.

**Results:** The circadian variation and

definite pulsations were evident in two patients with mean 24 h TSH level  $0.014 \pm 0.003$  y  $0.005 \pm 0.002$  mU/ml. The other two with lower mean TSH  $0.002 \pm 0.001$  y  $0.002 \pm 0.000$  mU/ml did not show significant differences between night and day. In the pulse analysis patients showed mean TSH concentration, the area, the height and mean pulse concentration respect to the basal level significantly lower compared to controls (U-test 0.057).

**Discussion:** The variability in TSH suppression, is related to the presence or not of pulsatility and circadian rhythms. This findings observed in subclinical but with normal T4 and T3 levels suggest some independence of the peripheral levels and participation of central mechanisms.

**Conclusions:** The patients with subclinical hyperthyroidism have a total decrease of TSH secretion and variable preservation of the circadian rhythm with normal serum thyroid hormones suggesting an adjustment of the central hypothalamic-pituitary set-point level that determines an increased

suppressor sensitivity of the thyrotrophs.

**Key words:** Subclinical hyperthyroidism. Hyperthyroidism. Thyrotropin secretion. Circadian TSH secretion. Hormonal rhythms. Pulsatile thyrotropin secretion. Pulsatility in endocrine systems.

## REFERENCIAS

1. Toft DA. Subclinical hyperthyroidism. *N Engl J Med* 2001; 345: 512-516.
2. Ross DS. The Low TSH level and subclinical thyrotoxicosis. *Adv Endocrinol Metab* 1991; 2: 89-105.
3. Ross DS. The low TSH level and subclinical hyperthyroidism. In *The Endocrine Society Syllabus 44<sup>th</sup> Post-Graduated Assembly the Endocrine Society*. Bethesda: Endocrine Society Press; 1992. p. 306-313.
4. Toft AD, Irving WJ, Hunter WM, Ratcliffe JG, Seth J. Anomalous TSH levels in patients developing hypothyroidism in the early months after  $^{131}\text{I}$  therapy for thyrotoxicosis. *J Endocrinol Metab* 1974; 39: 607-661.
5. Kaptein EM. Clinical application of free thyroxine determinations. In Klee G (eds.). *Pathophysiology of thyroid disease. Clinics in laboratory medicine*. Philadelphia: WB Saunders; 1993. p. 653-672.
6. Greenspan SL, Kiblanski A, Schoenfeld D, Ridgway EC. Pulsatile secretion of thyrotropin in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63: 661-668.
7. Salvador J, Dieguez C, Scallop MF. The circadian rhythms of thyrotropin and prolactin secretion. *Chronobiol Int* 1988; 5: 85-93.
8. Evans PJ, Weeks I, Jones MK, Woodhead JS, Scallop MF. The circadian variation of thyrotropin in patients with primary thyroidal disease. *Clin Endocrinol* 1986; 74: 343-348.
9. Spencer CA, LoPresti JS, Patel A, et al. Applications of a new chemiluminometric thyrotropin assay to subnormal measurement. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70: 453-460.
10. Ladenson PW, Singer PA, Ain KB, et al. American Thyroid Association Guidelines for Detection of Thyroid Dysfunction. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1573-1575.
11. Veldhuis JD, Jhonsen ML. Cluster analysis: a simple, versatile and robust algorithm for endocrine pulse detection. *Am J Physiol* 1986; 250: 483-493.
12. Matte R, Ste-Marie LG, Comptois R, et al. The pituitary thyroid axis after hemithyroidectomy in euthyroid man. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 53: 377.
13. Snyder PJ, Utiger RD. Inhibition of thyrotropin response to thyrotropin-releasing hormone by small quantities of thyroid hormones. *J Clin Invest* 1972; 51: 2077-2084.
14. Saberi M, Utiger RD. Augmentation of thyrotropin response to thyrotropin-releasing hormone following small decreases in serum thyroid hormone concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 1975; 40: 435-441.