

SERUM SELENYUM SEVİYESİ DÜŞÜK SUBKLİNİK HİPOTİROİDİLİ HASTALARDA ORAL SELENYUM REPLASMAN TEDAVİSİNİN TSH ÜZERİNE ETKİLERİ

EFFECTS OF ORAL SELENIUM REPLACEMENT ON TSH IN PATIENTS WITH SUBCLINIC HIPOTİROİDİSM WITH LOW SERUM SELENIUM LEVELS

Gökhan YILMAZ¹, Ece YİĞİT², İlker PALA², Tuba MERT²

¹Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı

²Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı

ÖZET

AMAÇ: Selenyum insan vücudunun önemli metabolik yollarının vazgeçilmez bir bileşenidir. Aktif bölgesine selenosistein şeklinde selenyum katılmış proteinler, selenoproteinler olarak tanımlanmaktadır ve bu proteinlerin fonksiyonlarını yerine getirmeleri için selenyuma gereksinimleri vardır. Selenyum elementi, Glutatyonperoksidaz (GPXs), Tioredoksinredüktaz (TRs) ve iyodotironindeiyodinaz (İD) gibi selenoproteinlerin yapısında bulunmaktadır. Selenoproteinler, tiroid hormon biyosentezine ve metabolizmasına, antioksidan savunma sisteminin kontrolüne katkı sağlamaktadır. Çalışmamızda subklinik hipotiroidisi olan otoimmün tiroidit hastalarına selenyum düşüklüğünün ne sıklıkla eşlik ettiğini ve selenyumu düşük olan hastalarda oral selenyum replasmanının tiroit stimulan hormon (TSH) üzerine etkilerini ortaya koymayı hedefledik.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmamızda Aralık 2019 ile Temmuz 2020 aralığında 18 yaşından büyük olup polikliniğimize başvurmuş olan, asemptomatik subklinik hipotiroidisi olan 69 hastayı değerlendirdik. Serum selenyum düzeyi 80 µg/L'den düşük olan hastalara 3 ay süre ile yumuşak bir jel kapsül içinde oral yolla günde 83 mcg selenometiyonin verildi. Başka bir tedavi uygulanmadı. Üçüncü ayın sonunda tüm hastalarda serum tiroid hormon profiline ve selenyum seviyelerine bakıldı. Subklinik hipotiroidisi olan otoimmün tiroiditli hastaların, yüzdeler dilimlerle kullanılarak, oral selenyum replasmanı sonrası TSH seviyelerindeki değişiklikler gözlemlendi.

BULGULAR: Çalışmamızda Aralık 2019 ile Temmuz 2020 arasında polikliniğimizde tespit edilen 69 asemptomatik subklinik hipotiroidisi olan hasta değerlendirildi. Çalışma kriterlerine uyumlu 43 hastanın 12 tanesinde (%28) serum selenyum düzeyi normal, 31 (%72) tanesinde serum selenyum düzeyi düşük (<80 µg/L) olarak tespit edildi. Üç ay boyunca günlük 83 mcg selenometiyonin oral selenyum replasman tedavisi verilen hastaların 19 (%61)'unda TSH değerinin normal sınırlar içerisine gerilediği görüldü (0,5mIU/L<TSH < 4.26mIU). TSH değerinin 3 (%10) hastada yükselmiş olduğu (>10.00 mIU/L) tespit edilirken, 9 (%29) hastada ise TSH değerinin halen 4.26 mIU/L- 10.00 mIU/L aralığında olduğu görülerek bu hastalara levotiroksin tedavisi başlandı.

SONUÇ: Çalışmamızda selenyum eksikliği bulunan asemptomatik otoimmün subklinik hipotiroidi hastalarına oral selenyum replasmanı yaparak, serum TSH değerleri üzerindeki kısa dönem etkilerini değerlendirdik ve hastaların %61'inin 3 ay içerisinde ötiroid olduğunu gözlemledik. Selenyum eksikliğini replase edilmesinin, teorik anlamda otoimmün tiroidit başta olmak üzere tüm otoimmün hastalıkların inflamatuvar ve oksidatif hasar sürecine olan olumlu etkileri mevcuttur. Ancak bu konuda deneysel ve klinik prospektif planlanmış ve alt grupların detaylandırıldığı kapsamlı çalışmaların yapılması gerektiğini düşünüyoruz.

ANAHTAR KELİMELE: Selenyum, Subklinik hipotiroidi, TSH.

ABSTRACT

OBJECTIVE: Selenium is an essential component of important metabolic pathways of the human body. Proteins in which selenium is added to the active site in the form of selenocysteine are defined as selenoproteins and they require selenium to fulfill their functions. Glutathioneperoxidase (GPXs) is found in such selenoproteins as Thioredoxinreductase (TRs) and Iodothyroninedeiodinase (ID). Selenoproteins contribute to thyroid hormone biosynthesis and metabolism and the control of the antioxidant defence system. In our study, we aimed to reveal how often patients with subclinical hypothyroidism and autoimmune thyroiditis are accompanied by low serum selenium level and the effects of oral selenium replacement on Tiroit Stimulating Hormone (TSH) in patients with low selenium.

MATERIAL AND METHODS: In our study, we evaluated 69 patients who were with asymptomatic subclinical hypothyroidism and aged older than 18 and who applied admitted to our outpatient/out-patient clinic between December 2019 and July 2020. Patients with serum selenium levels lower than 80 µg / L were given 83 mcg of selenomethionine in a soft gel capsule for 3 months. No other treatment was applied. At the end of the third month, serum thyroid hormone profile and selenium levels were measured in all patients. Changes in TSH levels were observed in patients with autoimmune thyroiditis with subclinical hypothyroidism after oral selenium replacement by using percentiles.

RESULTS: In our study, 69 patients with asymptomatic subclinical hypothyroidism diagnosed in our outpatient clinic between December 2019 and July 2020 were evaluated. Serum selenium level was identified as normal in 12 (28%) of 43 patients, and serum selenium level was identified as low (<80 µg / L) in 31 (72%) patients. TSH values were found as regressed within normal limits (0,5mIU/L<TSH <4,26 mIU) in 19 (61%) of the patients who were given 83 mcg selenomethionine oral selenium replacement treatment daily for three months. It was observed that while the TSH value increased (> 10.00 mIU / L) in 3 (10%) patients, the TSH value was identified as still in the range of 4.26 mIU / L-10.00 mIU / L in 9 (29%) patients and levothyroxine treatment was started in these patients.

CONCLUSIONS: In our study, we evaluated the short-term effects of oral selenium replacement in asymptomatic autoimmune subclinical hypothyroid patients with selenium deficiency, on serum TSH values and we observed that 61% of patients were euthyroid within 3 months. Replacing selenium deficiency has positive effects on the inflammatory and oxidative damage processes of all autoimmune diseases, especially autoimmune thyroiditis. However, we think that experimental and clinical comprehensive studies, which are detailed in sub-groups, should be conducted on this subject.

KEYWORDS: Selenium, Subclinical hypothyroidism, TSH.

Geliş Tarihi / Received: 21.12.2020

Kabul Tarihi / Accepted: 21.09.2021

Yazışma Adresi / Correspondence: Dr. Öğr. Üyesi Gökhan YILMAZ

Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı

E-mail: drgokhanyilmaz@gmail.com

Orcid No (Sırasıyla): 0000-0003-0889-9586, 0000-0002-8293-3554, 0000-0003-3565-6889, 0000-0002-4481-2161

Etik Kurul / Ethical Committee: İstanbul Medipol Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (26.11.2020/865).

GİRİŞ

Selenyum; insanlar ve hayvanlar için esansiyel bir element olup doğada yaygın bir şekilde bulunmaktadır. İnsanlar selenyumunu günlük diyetlerinde organik ve inorganik formlarında alırlar. Bu yolla alınan selenyumun büyük bölümünü tahıl, hububat ve bitkilerde selenometionin ve selenosistein şeklinde bulunan organik selenyum formu oluşturur. Selenyum insan vücudunun önemli metabolik yollarının vazgeçilmez bir bileşenidir. Aktif bölgesine selenosistein şeklinde selenyum katılmış proteinler selenoproteinler olarak tanımlanmaktadır ve bu proteinlerin fonksiyonlarını yerine getirmeleri için selenyuma gereksinimleri vardır. İnsan vücudunda 100 civarında selenoprotein bulunduğu tahmin edilmektedir ve bunların 30 tanesi tanımlanmıştır (1). Bunlardan en önemlileri glutatyonperoksidaz (GPXs), tioredoksin-redüktaz (TRs) ve iyodotironindeiyodinaz (İD) enzim aileleridir (2). Tiroid bezi, tüm vücut dokuları arasında en yüksek selenyum (Se) konsantrasyonuna sahip dokudur ve belirli işlevleri olan birçok seleno-protein içerir. 1980'lerde, Se replasmanının Se eksikliklerinin klinik belirtilerinin önlenmesinde ve / veya tersine çevrilmesinde çok önemli olduğu ortaya konmuştur (3). Bundan on yıl sonra, çocuklarda Se eksikliği ve tiroid disfonksiyonu arasındaki bağlantı ilk kez tanımlanmıştır (4). Biz de çalışmamızda subklinik hipotiroidisi olan otoimmün tiroidit hastalarında selenyum düşüklüğünün ne sıklıkla eşlik ettiğini ve selenyum düşük olan hastalarda oral selenyum replasmanının TSH üzerine etkilerini ortaya koymayı hedefledik.

GEREÇ VE YÖNTEM

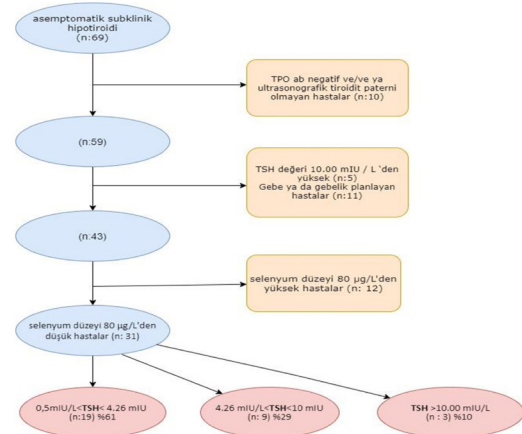
Çalışmamızda Aralık 2019 ile Temmuz 2020 aralığında 18 yaşından büyük olup polikliniğimize başvurmuş, asemptomatik subklinik hipotiroidisi olan 69 hastayı değerlendirdik. Tiroid peroksidaz otoantikör (TPOAb) testi negatif, ultrasonunda kronik otoimmün tiroiditi düşündüren ultrasonografik bulgulara sahip olmayan, gebe, gebelik planlayan ve klavuzlara göre levotiroksin tedavisi başlanması gereken TSH 'u 10.00 mIU /L 'den yüksek subklinik hipotiroidili hastalar çalışma dışında bırakıldı (5). Dışlanan hastalar ve sayıları Şekil 1'de görülmektedir.

Hastaların demografik verileri kaydedildi. TSH ile birlikte eş zamanlı olarak serum selenyum düzeyleri bakıldı (**Tablo 1**).

Tablo 1: Subklinik hipotiroidi hastalarının serum TSH , selenyum değerleri ve demografik verileri

		N(69)	%
Yaş	18-30	16	23,5%
	30-50	32	46%
	>50	21	30,5%
Cinsiyet	Kadın	55	80%
	Erkek	14	20%
Selenyum	>80 µg/L	15	12%
	<80 µg/L	54	78%
TSH	4.26 mIU/L- 10.00 mIU/L	64	93%
	>10.00 mIU/	5	7%

Serum selenyum düzeyi 80 µg/L'den düşük olan hastalara 3 ay süre ile yumuşak bir jel kapsül içinde oral yolla tok karnına günde 83 mcg selenometiyonin verildi. Başka bir tedavi uygulanmadı. Üçüncü ayın sonunda tüm hastalarda serum tiroid hormon profiline ve selenyum seviyelerine bakıldı. Subklinik hipotiroidisi olan otoimmün tiroiditli hastaların, yüzdeler dilimlerle kullanılarak, oral selenyum replasmanı sonrası TSH seviyelerindeki değişiklikler gözlemlendi (**Şekil 1**).



Şekil 1: Çalışma planlaması ve sonuçlar

Etik Kurul

Bu çalışma İstanbul Medipol Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul onayı alınarak planlanmıştır (Tarih: 26.11.2020, Karar No: 865).

BULGULAR

Çalışmamızda Aralık 2019 ile Temmuz 2020 arasında polikliniğimizde tespit edilen 69 asemptomatik subklinik hipotiroidisi olan hasta değer-

lendirildi. Hastaların yaş ortalaması 42,12 olarak bulundu. Hastaların 14'ü erkek ve 55'i kadın idi. TPO Ab testi pozitif ve ultrasonografik değerlendirilmelerinde tiroidit ile uyumlu sonografik bulguları olan 59 hasta çalışmaya alındı. Beş hastanın TSH değeri 10.00 mIU / L'den yüksek olduğundan levotiroksin başlanarak çalışma dışında bırakıldı. Dört hastada gebelik tespit edilmesi ve 7 hastanın yakın dönem gebelik planlaması nedeni ile toplam 11 hasta çalışmaya dahil edilmedi. Kalan 43 hastanın 12 tanesinde (%28) serum selenyum düzeyi normal, 31 (%72) tanesinde serum selenyum düzeyi düşük (<80 µg/L) olarak tespit edildi (Şekil 1). Hastaların demografik bilgileri, TSH ve selenyum değerleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Üç ay boyunca günlük 83 mcg selenometiyonin oral selenyum replasman tedavisi verilen hastaların 3. ayın sonunda bakılan TSH değerlerinde 19 (%61) hastada TSH değerinin normal sınırlar içerisine gerilediği görüldü (0,5mIU/L<TSH<4,26 mIU) (**Tablo 2**).

Tablo 2: Selenyumu düşük hastaların oral selenyum replasmanı sonrası serum TSH değerlerindeki değişim (n:31)

	başlangıç	3. ay kontrol
TSH		
• 0,5mIU/L<TSH<4,26 mIU	-	19 (%61)
• 4,26 mIU <TSH<10 mIU	31	9 (%29)
• TSH>10 mIU	-	3 (%10)

TSH değerinin 3 (%10) hastada yükselmiş olduğu (>10.00 mIU/L) tespit edilirken, 9 (%29) hastada ise TSH değerinin halen 4.26 mIU/L- 10.00 mIU/L aralığında olduğu görülerek bu hastalara levotiroksin tedavisi başlandı.

TARTIŞMA

Çalışmamızda selenyum eksikliği bulunan asemptomatik otoimmün subklinik hipotiroidi hastalarına oral selenyum replasmanı yaparak, serum TSH değerleri üzerindeki kısa dönem etkilerini değerlendirdik ve hastaların %61'inin 3 ay içerisinde ötiroid olduğunu gözlemledik.

Tiroid fonksiyon bozukluğu gösteren çeşitli hastalıklarda selenyum takviyesinin antioksidan enzim olan glutatyonperoksidaz ve diğer selenoproteinlerin aktivitesini artırdığını bildiren çalışmalar mevcuttur (6). Diffüz veya nodüler guatr ile karakterize, ötiroid, subklinik hipotiroid

dizm ve kalıcı hipotiroidizm ile seyreden önemli bir tiroid hastalığı olan Hashimoto tiroditinde selenyum takviyesinin levotiroksine destekleyici olarak kullanılmasının faydalı olduğuna dair kanıtlar vardır (7). Ayrıca gebeliği süresince ve doğum sonrası dönemde selenyum takviyesi alan hastalarda otoimmün tiroid hastalığının ve hipotiroidi gelişiminin daha az görüldüğü bildirilmiştir (8).

Duntas ve ark. selenyum eksikliğinin, yapısına girdiği tiroid hormon sentezinde görev alan selenoproteinlerin aktivitesinde azalmaya neden olarak hipotiroidizmde rol oynayabileceği öne sürmüşlerdir (9). Ancak Çin'de yapılmış bir çalışmada topraktaki iyot yoğunluğu benzer olan ancak selenyum düzeyleri farklı olan iki eyalette yürütülen bir çalışmaya göre; selenyum düzeyi düşük olan bölgede hipotiroidi ve otoimmün tiroid hastalığı prevalansının daha düşük olduğu bulunmuştur (10). Bizim çalışmamızda da 59 subklinik hipotiroidisi olan otoimmün tiroiditli hastanın 47'sinde (%80) selenyum'un düşük olduğu görülmüştür. Literatürü tardığımızda otoimmün tiroidit yanında birçok otoimmün hastalıkta, serum selenyum düşüklüğü görülmekle birlikte, bu durumun inflamasyon ve otoimmünitenin başlaması için bir risk faktörü olabileceği söylenmektedir.

Selenyum replasmanının, başka otoimmün hastalıkların komplikasyonlarının yönetimine ve hatta selenyumun anti-enflamatuar etkilerine bağlı sağkalımın artmasına katkıda bulunduğu gösterilmiştir (11). Literatürü incelediğimizde otoimmün hastalıklar ile selenyum eksikliğinin birlikteliğinin örneklerini sıklıkla görmemize rağmen etki mekanizması ve tedavideki rolü halen tam olarak anlaşılammıştır (8). Ancak tiroid fonksiyonları ile yakından ilişkili olan eser elementlerin başında gelen selenyumun tiroid hormonu homeostazındaki rolü nispeten iyi tanımlanmıştır. Tiroid bezi insan vücudunda en yüksek selenyum içeriğine sahip dokudur (12). Selenyum, normal tiroid hormon metabolizması için gerekli olan bir eser elementtir (13). Tiroksin (T4)'in tip 4 deiyodinaz enzimi aracılığı ile daha aktif formu olan Triiyodotironin'e (T3) dönüşümü için selenyum elementi gereklidir (14). Selenyum elementi, glutatyonperoksidaz (GPXs), tioredoksinredüktaz (TRs) ve iyodotironindeiyodinaz (İD)'i gibi selenoproteinlerin yapısında bulunmaktadır. Selenoproteinler, tiroid

hormon biyosentezine ve metabolizmasına, antioksidan savunma sisteminin kontrolüne katkı sağlamaktadır. Literatürde, tiroid fonksiyonlarında eser elementlerin rolünü araştıran çok sayıda çalışma olmasına rağmen hiptiroidi etiopatogenezinde eser elementlerin rolünün araştırıldığı az sayıda çalışma bulunmaktadır ve çelişkili bulgular bildirilmektedir (15 - 19).

Biz de çalışmamızda oral selenyum replasman tedavisi verdiğimiz hastaların %61'inde (N:19) TSH değerinin normal sınırlar içerisine gerilediğini gördük ($0,5\text{mIU/L} < \text{TSH} < 4,26\text{ mIU}$). TSH değerinin, 3 (%10) hastada yükseldiği ($>10,00\text{ mIU/L}$) tespit edilirken, 9 (%29) hastada ise TSH değerinin halen $4,26\text{ mIU/L} - 10,00\text{ mIU/L}$ aralığında olduğunu tespit ettik. Subklinik hipotiroidizmi olan hastaların önemli bir kısmında zaman içinde hipotiroidizm gelişir. Subklinik hipotiroidizm olan hastaların aşikar hipotiroidizme progresyonu yıllık %18 gibi bir orana ulaşmaktadır (20). Çalışmamızda selenyum replasmanına rağmen 3 (%10) hastada aşikar hipotiroidizm gelişmiş ve levotiroksin tedavisi başlanmıştır. Diez ve ark. yaptıkları bir çalışmada subklinik hipotiroidisi olan hastaların ilk tanı anındaki TSH değerlerinin uzun dönem hipotiroidi gelişmesinde en önemli belirleyici faktör olduğunu vurgulamışlardır (21). Literatürde bu bilgiyi destekleyen çok sayıda çalışma bulunmakla birlikte hangi subklinik hipotiroidi hastasında aşikar hipotiroidi gelişeceğini öngörmek mümkün olmamaktadır (21 - 23). Tespit ettiğimiz veriler doğrultusunda serum selenyum seviyesi düşük bulunan subklinik hipotiroidili hastalarda selenyum replasman tedavisinin aşikar hipotiroidi gelişimini azaltabileceğini düşünmekteyiz.

Selenyum eksikliğinin replase edilmesi, teorik anlamda otoimmün tiroidit başta olmak üzere tüm otoimmün hastalıkların inflamatuvar ve oksidatif hasar sürecine olumlu etki etmektedir. Ancak bu konuda deneysel ve klinik, prospektif olarak planlanmış ve alt grupların detaylandırıldığı kapsamlı çalışmaların yapılması gerektiğini düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

1. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR) Toxicological Profile for Selenium <https://www.cdc.gov/TSP/ToxProfiles/ToxProfiles.aspx?id=153&tid=28> (Erişim tarihi:26.03.2014).

2. Beckett GJ, Arthur JR. Selenium and endocrinesystems. *J Endocrinol.* 2005; 184(3): 455-65.
3. Rayman MP. The importance of selenium to human health. *Lancet.* 2000;15:233-41.
4. Contempre B, Dumont JE, Ngo B, et al. Effect of selenium supplementation in hypothyroid subjects of an iodine and selenium deficient area: the possible danger of indiscriminate supplementation of iodine-deficient subjects with selenium. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991;1:213-5.
5. Pearce SH, Brabant G, Duntas LH, et al. 2013 ETA guideline: management of subclinical hypothyroidism. *Eur Thyroid J.* 2013;4:215-28.
6. Köhrle J, Gärtner R. Selenium and thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009;23(6): 815-27.
7. Toulis KA, Anastasilakis AD, Tzellos TG, et al. Selenium supplementation in the treatment of Hashimoto's thyroiditis: a systematic review and a meta-analysis. *Thyroid.* 2010;20(10): 1163-73.
8. Reid SM, Middleton P, Cossich MC, et al. Interventions for clinical and subclinical hypothyroidism in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(7):CD007752.
9. Duntas LH, Benvenega S. Selenium: An element for life. *Endocrine.* 2015;48(3):756-75.
10. Wu Q, Rayman MP, Lv H, et al. Low population selenium status is associated with increased prevalence of thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(11):4037-47.
11. Sahebari M, Rezaieyazdi Z, Khodashahi M. Selenium and Autoimmune Diseases: A Review Article. *Curr Rheumatol Rev.* 2019;15(2):123-34.
12. Mahmoodianfard S, Vafa M, Golgiri F, et al. Effects of zinc and selenium supplementation on thyroid function in overweight and obese hypothyroid female patients: a randomized double-blind controlled trial. *J Am Coll Nutr.* 2015;34: 391-99.
13. Arthur JR, Nicol F, Beckett GJ, et al. The role of selenium in thyroid hormone metabolism and effects of selenium deficiency on thyroid hormone and iodine metabolism. *Biol Trace Elem Res.* 1992;33:37-42.
14. Nazifi S, Saeb M, Abangah E, et al. Studies on the relationship between thyroid hormones and some trace elements in the blood serum of Iranian fat-tailed sheep. *Vet Arh.* 2008;78:159.
15. Rostami, R, Aghasi M, Mohammadi A, et al. Enhanced oxidative stress in Hashimoto's thyroiditis: inter-relationships to biomarkers of thyroid function. *Clin Biochem.* 2013;46:308-12.
16. VanZuuren EJ, Albusta AY, Fedorowicz Z, et al. Selenium supplementation for Hashimoto's thyroiditis: summary of a Cochrane Systematic Review. *Eur Thyroid J.* 2014;3:25-31.

- 17.** Dellal FD, Niyazoglu M, Ademoglu E, et al. Evaluation of serum trace elements and vitamin levels in Hashimoto's Thyroiditis: Single centre Experience from Turkey. *Open J Endocrin Metab Dis.* 2013;3:236.
- 18.** Stehle P, Stoffel-Wagner B, et al. Parenteral trace element provision: recent clinical research and practical conclusions. *Eur J Clin Nutr.* 2016;70:886.
- 19.** Erdal M, Sahin M, Hasimi A, et al. Trace element levels in Hashimoto thyroiditis patients with subclinical hypothyroidism. *Biol Trace Elem Res.* 2008;123:1.
- 20.** Atmaca H. Hypothyroidism. *J Experimental and Clinical Medicine.* 2012;29:301-8.
- 21.** Díez JJ, Iglesias P. Spontaneous subclinical hypothyroidism in patients older than 55 years: an analysis of natural course and risk factors for the development of overt thyroid failure. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(10):4890.
- 22.** Huber G, Staub JJ, Meier C, et al. Prospective study of the spontaneous course of subclinical hypothyroidism: prognostic value of thyrotropin, thyroid reserve, and thyroid antibodies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:3221.
- 23.** Meyerovitch J, Rotman-Pikielny P, Sherf M, et al. Serum thyrotropin measurements in the community: five-year follow-up in a large network of primary care physicians. *Arch Intern Med.* 2007;167:1533.