

TSH BASSE : QUE FAIRE?

par **Bernard CORVILAIN** (Bruxelles, Belgique)

- *Un taux infranormal de TSH (< 0.4 mU/L) est une découverte fréquente lors d'un bilan biologique standard. Un taux de TSH < 0.1 mU/L est le plus souvent le reflet d'une hyperthyroïdie alors que d'autres diagnostics doivent systématiquement être envisagés pour des taux de TSH compris entre 0.1 et 0.4 mU/L, notamment une cause médicamenteuse ou une maladie non thyroïdienne sévère. Après confirmation d'un taux bas de TSH, on demandera un dosage des hormones thyroïdiennes T4L puis éventuellement T3L si la T4L est normale. On parlera d'hyperthyroïdie clinique si l'une au moins de ces deux hormones est à un taux supranormal. Dans les autres situations on peut schématiquement séparer les différentes étiologies de TSH basse en deux groupes en fonction de la mesure du taux de T4L. Les rares cas de résultats à priori discordants (taux bas de T4L et de TSH) doivent faire évoquer en premier lieu l'une ou l'autre forme d'hypothyroïdie centrale. Lorsque les taux de T4L et de T3L sont normaux, le diagnostic le plus fréquent est celui d'hyperthyroïdie infra clinique même si d'autres diagnostics plus rares doivent être envisagés. Un bilan plus approfondi permettra de poser un diagnostic précis et de proposer une prise en charge adéquate.*

Mots-clés : Hyperthyroïdie infra-clinique, TSH, hypothyroïdie centrale, fonction thyroïdienne, médicaments.

RAPPEL PHYSIOLOGIQUE

La synthèse des hormones thyroïdiennes est étroitement régulée par l'axe hypothalamo-hypophysio-thyroïdien (1). L'hormone thyroïdienne ou TSH (thyroid-stimulating hormone) est une glycoprotéine d'origine antéhypophysaire qui contrôle la synthèse et la sécrétion des hormones thyroïdiennes. La régulation de sa sécrétion dépend principalement du rétrocontrôle négatif exercé par les hormones thyroïdiennes et de l'effet stimulant d'une hormone hypothalamique, la TRH (thyrotropin-releasing hormone). La TSH stimule la production de thyroxine (T4) et de triiodothyronine (T3), qui représentent respectivement 85 à 90 % et 10 à 15 % des hormones thyroïdiennes produites dans la glande thyroïde. La T3 est l'hormone thyroïdienne biologiquement la plus active. Elle a une affinité pour le récepteur aux hormones thyroïdiennes environ 10 fois supérieure à celle de la T4. Elle est en grande partie produite par la conversion périphérique de la T4 en T3 sous l'action des déiodases. Plus de 99 % des molécules de T4 et de T3 sont étroitement liées à des protéines porteuses, la thyroxine binding globuline (TBG), la transthyrétine et l'albumine. Seul un très faible pourcentage circule sous forme d'hormones libres (0.03 % pour la T4 et 0.3 % pour la T3). Les kits de dosages commerciaux actuels évaluent essentiellement les concentrations d'hormones biologiquement actives, c'est-à-dire les hormones thyroïdiennes libres (T4L et T3L).

La relation entre la concentration sérique de TSH et celle de la T4L est une relation log/linéaire complexe telle que de petits changements dans la concentration de T4 libre entraînent des modifications importantes de la concentration de TSH circulante (1). La sécrétion de TSH est donc très sensible aux fluctuations mineures des niveaux d'hormones

thyroïdiennes. Des niveaux anormaux de TSH sont donc observés pour des dysfonctionnements thyroïdiens mineurs, sans que des anomalies de la concentration des hormones thyroïdiennes puissent être observées. Il s'agit aussi du premier paramètre qui deviendra anormal en cas d'apparition d'une dysthyroïdie. Cependant la TSH répond aux variations de T4L avec un temps de latence important (plusieurs semaines pour une réponse complète) ce qui rend son utilisation suboptimale en présence de fluctuations rapides du taux de T4L (1-3). Les taux de TSH et de T4L fluctuent relativement peu chez un individu donné et la relation entre le taux TSH et le taux de T4L est génétiquement déterminée (4, 5). Elle est influencée par l'âge, le tabagisme et le statut des anticorps thyroïdiens (6).

La mesure du taux de TSH est donc la stratégie de première ligne universellement recommandée pour détecter un dysfonctionnement thyroïdien dans la toute grande majorité des contextes cliniques (7).

ÉTIOLOGIE DES TAUX DE TSH ABAISSÉS

Les inhibiteurs les plus puissants de la sécrétion de TSH sont les hormones thyroïdiennes, dès lors un taux infranormal de TSH reflète le plus souvent la présence d'une hyperthyroïdie infra-clinique (HIC) ou clinique en particulier pour des taux de TSH effondrés.

Cependant un taux bas de TSH n'est pas toujours indicatif d'une hyperthyroïdie (8-10). En effet, en dehors d'un excès hormones thyroïdiennes, d'autres situations peuvent diminuer la production de TSH comme, notamment, la prise de certains médicaments, les lésions hypothalamo hypophysaires ou les changements métaboliques complexes en cas de maladies non thyroïdiennes sévères. On peut schématiquement séparer les différentes étiologies de TSH infranormale en deux groupes en fonction de la mesure du taux de T4L (tableau 1). Les tests sont considérés comme discordants si le taux de T4L est infra normal malgré un taux bas ou normal de TSH (8, 9). L'anamnèse permet généralement de mettre en évidence relativement facilement l'une ou l'autre de ces étiologies.

Tableau 1. - **Causes de concentrations sériques basses de TSH en présence d'un taux normal ou abaissé de T4L.**

TSH infranormale T4L normale	TSH infranormale ou normale T4L abaissée
Hyperthyroïdie infra-clinique	Insuffisance thyroïdienne isolée ou non
Maladie non thyroïdienne	Maladie non thyroïdienne
Prise de certains traitements médicamenteux	Prise de certains traitements médicamenteux
Interférence de dosage de la TSH	Interférence de dosage de la TSH
Correction récente d'une hyperthyroïdie	
Grossesse (fin du 1 ^{er} trimestre) Taux de TSH sérique inférieur à la fourchette de référence, mais néanmoins non pathologique	
Taux de TSH plus bas observé dans certaines sous populations sans maladie thyroïdienne diagnostiquée; sujets tabagiques, sujets âgés et dans certaines ethnies	

TROUBLES DE SÉCRÉTION DE LA TSH INDUITES PAR CERTAINS TRAITEMENTS MÉDICAMENTEUX

Certaines classes médicamenteuses sont en effet susceptibles de diminuer la sécrétion hypophysaire de TSH. Dans la plupart des cas il s'agira plutôt d'une curiosité biologique sans conséquence clinique. Dans certains cas, on pourra observer une véritable hypothyroïdie centrale (11).

Dopamine et agonistes dopaminergiques (12-14)

La dopamine endogène joue probablement un rôle dans la régulation de la sécrétion de TSH via l'activation du récepteur à Dopamine D2 des cellules thyrotropes. Les perfusions de dopamine en soins intensifs mais aussi les agonistes dopaminergiques comme la L DOPA, la bromocryptine, le pergolide et la cabergoline diminuent également la sécrétion de TSH mais à part la Dopamine en perfusion, les autres agents n'ont pas d'effet cliniquement significatif. L'utilisation de la dopamine en soins intensifs peut entraîner un tableau biologique comparable à une hypothyroïdie centrale qui peut être difficile à différencier du « non thyroidal illness ».

La somatostatine et les analogues de la somatostatine (12, 15, 16)

La somatostatine agit directement au niveau des cellules thyrotropes. Les analogues de la somatostatine sont utilisés en clinique pour traiter les adénomes hypophysaires à TSH, l'acromégalie, certaines tumeurs neuroendocrines et parfois les hémorragies liées à des varices œsophagiennes. Chez les patients avec une acromégalie et traités par analogue de la somatostatine, on observe une diminution du taux de TSH de même qu'une diminution de la riposte au test TRH. Cette diminution est temporaire et après 6 mois de traitement les taux de TSH et de T4L sont à nouveau dans les normes. En aigu, on observe également que la somatostatine diminue la sécrétion de TSH mais cet effet est transitoire et ne conduit pas à des hypothyroïdies centrales cliniques. Un certain nombre d'insuffisances thyrotropes ont toutefois été rapportées quand ce traitement est donné dans le cadre d'un adénome thyrotrope (16).

Les rexinoïdes (17)

Les rexinoïdes sont une sous-classe des rétinoïdes qui se lient spécifiquement au récepteur au rétinoïde X (RXRs) qui joue un rôle important dans certains paramètres du métabolisme cellulaire. Associé à l'activation d'autres récepteurs, il peut modifier la transcription de multiples gènes dont la sous unité β de la TSH. Le bexarotene est un rexinoïde utilisé pour le traitement du lymphome T cutané. Les patients traités par bexarotene auront une diminution de leur taux de TSH, avec diminution du taux des hormones thyroïdiennes pouvant conduire à un tableau biologique et clinique d'hypothyroïdie centrale. Cet effet est réversible à l'arrêt du traitement. Il n'y a pas d'action sur les autres hormones hypophysaires.

Mitotane (18, 19)

Le mitotane est un des traitements du carcinome corticosurrénalien. Sa prescription est associée à l'apparition d'une hypothyroïdie centrale dont la prévalence est de plus de 90%. La plupart des cas surviennent au cours de la première année de traitement. Des études *in vitro* montrent que le mitotane réduit de manière dose-dépendante à la fois l'expression et la sécrétion de TSH. Il bloque également la réponse de la TSH au TRH. Le tableau clinique

et biologique est celui d'une hypothyroïdie centrale, avec un taux de T4L bas et des taux de T3L et de TSH le plus souvent normaux. À l'arrêt du traitement, une récupération partielle ou totale de la fonction thyroïdienne survient dans plus de 60% des cas (18).

Les glucocorticoïdes (20-22)

Les glucocorticoïdes sont connus depuis longtemps pour affecter les taux sériques de TSH chez l'homme. Les glucocorticoïdes à forte dose diminuent la concentration de TSH sérique chez les patients hypothyroïdiens et les sujets normaux. L'effet des glucocorticoïdes sur la sécrétion de TSH est probablement dû à l'inhibition de la synthèse et de la sécrétion de la TRH au niveau du noyau paraventriculaire de l'hypothalamus par activation des récepteurs aux corticoïdes. S'il est bien établi que le traitement par glucocorticoïdes à forte dose ou l'excès de cortisol du syndrome de Cushing diminuent la sécrétion de TSH, ils ne semblent pas provoquer d'hypothyroïdie centrale cliniquement évidente nécessitant un remplacement de l'hormone thyroïdienne.

Autres médicaments pouvant affecter les niveaux de TSH

Certains médicaments antiépileptiques, notamment la carbémazépine, l'oxcarbémazépine et l'acide valproïque, augmentent le métabolisme des hormones thyroïdiennes via l'activation du cytochrome P450, mais pourraient également altérer la réactivité de l'hypophyse à la rétroaction hormonale et provoquer un tableau biologique d'hypothyroïdie centrale (23, 24). Ces données n'ont pas été retrouvées par d'autres équipes (25), il n'est donc pas encore bien établi si ces médicaments affectent la fonction thyroïdienne et les taux sériques de TSH chez l'homme.

Des études observationnelles ont suggéré que la metformine peut abaisser les taux sériques de TSH. Une étude a démontré cet effet uniquement chez les diabétiques de type 2 qui souffraient également d'hypothyroïdie, mais pas chez les patients ayant une fonction thyroïdienne normale. Cet effet peut être dû à une modification des taux de T4 libre chez les patients hypothyroïdiens, mais le mécanisme exact n'est pas connu (27).

Insuffisance hypothalamo hypophysaire avec déficit isolé ou non en TSH (hypothyroïdie centrale)

L'existence d'une hypothyroïdie centrale doit être suspectée chez les patients présentant une concentration sérique de T4L inférieure à la normale associée à un taux de TSH sérique anormalement bas. Le taux de T3L ne doit pas être mesuré en cas de suspicion d'hypothyroïdie centrale car un taux abaissé de T3L est le plus souvent le reflet d'une maladie non thyroïdienne (28, 29). Il existe des causes héréditaires et acquises d'hypothyroïdie centrale (30, 31). Les causes héréditaires seront généralement mais pas exclusivement diagnostiquées dans la petite enfance (mutations bialléliques des gènes $TSH\beta$ ou $TRHR$...) Les causes acquises sont généralement associées à des pathologies hypothalamo-hypophysaires. À l'exception des pathologies causées par des mutations particulières, il existe généralement un déficit hormonal hypophysaire multiple dont la mise en évidence peut aider au diagnostic.

L'hypothyroïdie centrale doit être suspectée et exclue chez tous les patients avec des antécédents personnels ou familiaux de maladie hypothalamo-hypophysaire ou avec des manifestations évoquant une lésion hypothalamo-hypophysaire. En plus des maladies hypothalamo-hypophysaires classiques (lésions expansives, chirurgie hypothalamo-hypophysaire, irradiation crânienne, ou mécanismes inflammatoires), une hypothyroïdie centrale acquise

doit être suspectée chez tous les patients ayant eu un traumatisme crânien modéré à sévère ou un accident vasculaire. Comme exposé précédemment certains médicaments comme les réxinoïdes ou le mitotane peuvent également donner des tableaux cliniques et biologiques d'hypothyroïdie centrale (17, 18). L'hypothyroïdie centrale se présente généralement chez des sujets avec un taux de TSH normal. Il s'agit donc d'une cause rare mais réelle d'échec de la stratégie utilisant la TSH comme examen de dépistage des dysthyroïdies. Vu que les hypothyroïdies centrales sont rares, cela ne doit pas remettre en cause le fait qu'une mesure de TSH en première ligne constitue la stratégie de choix pour le dépistage de la fonction thyroïdienne. Par contre, la suspicion clinique d'une hypothyroïdie centrale implique la nécessité d'associer d'emblée un dosage de T4L au dosage de TSH.

Taux de TSH abaissé du à une maladie non thyroïdienne (« euthyroid sick syndrome ») (32-34)

L'interprétation des tests biologiques évaluant la fonction thyroïdienne est délicate en présence de maladies non thyroïdiennes relativement sévères. Des modifications des taux des hormones thyroïdiennes (en particulier de la T3) mais aussi du taux de TSH peuvent être observées dès 24 h après le début de la maladie non thyroïdienne. Classiquement on peut observer des valeurs de T4L et T3L basses (ou normales basses), avec des valeurs normales ou basses (mais rarement entièrement freinées) de TSH. Les médiateurs responsables de tels changements sont également très débattus, mais les cytokines pro-inflammatoires (dont IL-1, IL-6, TNF- α) ont été impliqués dans l'euthyroid sick syndrome. De plus, la réduction des niveaux de leptine qui accompagne la dénutrition peut directement altérer la sécrétion hypothalamique de TRH. Le rôle de l'excès de glucocorticoïdes endogènes a également été postulé, tandis que l'utilisation de la corticothérapie exogène et de la dopamine chez les patients gravement malades pourraient diminuer encore plus la libération hypophysaire de TSH. Après guérison de la maladie intercurrente, les concentrations de T4L et de TSH reviennent à des valeurs normales. L'amplitude de la chute du taux de T4 semble corrélée à la mortalité. Un traitement par hormones thyroïdiennes n'est pas recommandé.

Une situation particulière : la grossesse

La grossesse a un impact important sur l'axe thyroïdien et peut être associée à des changements marqués des concentrations sériques d'hormones thyroïdiennes et de thyrotropine (35). Un décalage vers le bas de l'intervalle de référence de la TSH est observé pendant la grossesse : abaissement de la limite inférieure de la normale (d'environ 0,1-0,2 mUI/L) et de la limite supérieure (d'environ 0,5-1 mUI/L par rapport à l'intervalle de référence de la TSH hors grossesse). Ce décalage est observé dans toutes les populations mais il semblerait que son ampleur varie d'une origine ethnique à l'autre. La plus forte diminution de la TSH sérique est observée au cours du premier trimestre en raison de taux élevés d'hCG sérique stimulant directement le récepteur de la TSH et augmentant ainsi la production d'hormones thyroïdiennes. Par la suite, les intervalles de références se normalisent progressivement aux deuxièmes et troisièmes trimestres, mais restent néanmoins inférieures à ceux des femmes non enceintes (36). Étant donné que les concentrations d'hCG sont plus élevées dans les grossesses multiples que dans les grossesses uniques, le déplacement vers le bas de l'intervalle de référence de la TSH est plus important dans les grossesses gémellaires (37). La TSH est $\leq 0,2$ mUI/L chez plus de 60 % des femmes dont la concentration d'hCG est $> 200\,000$ UI/L, et chez 100 % des femmes dont la concentration d'hCG est $> 400\,000$ UI/L (38). Dans sa forme la plus extrême (hyperémèse gravidique), on peut voir se développer une hyperthyroïdie clinique avec une TSH complètement effondrée. Dans ce contexte, il est

important de pouvoir distinguer l'hyperthyroïdie gestationnelle d'autres causes courantes de thyrotoxicose (par exemple, la maladie de Basedow), la prise en charge de ces affections différant significativement (36). En cas de doute quant à la cause de l'hyperthyroïdie, le dosage des anticorps anti-récepteur de la TSH (TRAb) comme l'échographie de la thyroïde peuvent être utiles au diagnostic.

Interférence de dosage (39)

Si la présentation clinique du patient n'explique pas de manière évidente le pourquoi des tests thyroïdiens discordants, avant de se lancer à la recherche de pathologies hypothalamo-hypophysaires rarissimes, il est recommandé de discuter avec le biologiste de la possibilité d'interférence de dosages. Des interférences de dosage donnant un taux de TSH faussement abaissé sont rares mais ont été décrits rendant l'interaction avec le biologiste indispensable en présence de cas complexes.

PRISE EN CHARGE DES PATIENTS AVEC UN TAUX DE TSH INFRANORMAL

En présence d'un taux de TSH infranormal, la première étape consiste en la mesure des taux de T4L puis éventuellement de T3L. Si l'un ou l'autre de ces dosages est à une valeur supranormale le diagnostic est celui d'une hyperthyroïdie clinique dont la prise en charge est en dehors des objectifs de cette revue. Les autres patients seront séparés en deux grands groupes en fonction du taux de T4L avec néanmoins des pathologies ou des situations pouvant se présenter dans les deux groupes (*Tableau 1*).

Une anamnèse soigneuse comportant une revue des médications prises par le patient permettra généralement de faire aisément le diagnostic différentiel entre les hyperthyroïdies infra cliniques (HIC) et les autres causes de TSH infranormales. Vu la difficulté d'interprétation correcte d'un bilan thyroïdien chez un patient hospitalisé dans un service de soins intensifs, celui ne sera généralement pas proposé sauf suspicion de dysthyroïdie majeure. Il faudra également être attentif à ne pas rater le diagnostic d'insuffisance thyroïdienne qui pourra être difficile s'il n'a pas été suspecté préalablement sur le plan clinique. La plupart des insuffisances thyroïdiennes se présenteront en effet avec un taux de TSH normal mais un taux de T4L abaissé dont le dosage nécessitera donc une suspicion clinique préalable. Ce diagnostic sera plus facile si un taux de T4L abaissé est mis en évidence dans le cadre d'un bilan de TSH infranormal. En cas de doute, l'évaluation des autres axes hypophysaires et la réalisation d'une IRM hypophysaire peuvent constituer des aides précieuses au diagnostic (8, 9).

PRISE EN CHARGE DES PATIENTS AVEC UNE HYPERTHYROÏDIE INFRA CLINIQUE (HIC)

Après avoir exclu les autres causes, on pourra donc poser le diagnostic d'HIC chez les patients avec un taux de TSH infranormal et un taux de T4L et T3L dans les normes. De nombreuses revues de qualité ont été écrites sur le sujet ces dernières années (40-43).

L'HIC se définit exclusivement par des critères biologiques sans tenir compte de la présence ou non de signes cliniques d'hyperthyroïdie. En fonction de sa sévérité biologique, l'HIC peut être divisée en deux catégories : l'HIC de grade I ou le taux de TSH est abaissé mais encore largement dosable (classiquement entre 0.1 et 0.39 mU/L) et l'HIC de grade II

ou le taux de TSH est bas ou indétectable (classiquement < 0.1 mU/L). Du fait de l'absence de symptomatologie importante, la plupart des patients sont détectés à l'occasion d'un examen de dépistage de la fonction thyroïdienne.

PRÉVALENCE

La prévalence de l'HIC est très variable d'une étude à l'autre (42). Elle varie de 0,4 à 11 %. La prévalence dépend principalement du seuil de TSH en dessous duquel le diagnostic est posé (0,1 ou 0,4 mU/L), de l'âge et du sexe de la population étudiée, et de l'apport iodé. La prévalence s'accroît avec l'âge et est plus importante dans les régions en carence iodée qui favorise l'apparition progressive d'un goitre avec des foyers d'autonomie généralement sous la forme de nodules hypercaptants à la scintigraphie, isolés ou multiples au sein d'un goitre.

ÉTIOLOGIES DES HYPERTHYROÏDIES INFRA-CLINIQUES (tableau 2)

On exclura d'abord la présence d'une HIC exogène (iatrogène) due à une prise excessive d'hormones thyroïdiennes. Ce surdosage peut être intentionnel (dans le suivi d'un cancer thyroïdien) ou non intentionnel (dans le traitement d'une hypothyroïdie). Il est utile de faire un diagnostic étiologique précis qui pourra nous renseigner sur le caractère permanent ou non de l'HIC, le risque d'évolution vers une hyperthyroïdie clinique, et si nécessaire nous aider à choisir la meilleure option thérapeutique. Les principaux outils à notre disposition sont les mêmes que dans l'hyperthyroïdie clinique: la clinique, la mesure des anticorps anti récepteur de la TSH, l'échographie et la scintigraphie. La mesure des anticorps permettra de suspecter une maladie de Basedow, l'échographie et la scintigraphie seront utiles pour le diagnostic de nodule chaud et de goitre multinodulaire.

Le caractère persistant de l'HIC sera définitivement mis en évidence par la non normalisation des tests après un intervalle de deux à trois mois.

Les HIC transitoires seront dues principalement aux hyperthyroïdies cliniques en début de traitement mais surtout aux thyroïdites (subaiguës, silencieuses, du post-partum).

On retrouve pour les HIC persistantes les mêmes étiologies que pour les hyperthyroïdies cliniques: la maladie de Basedow (même si son expression est généralement clinique d'emblée), le nodule autonome ou le goitre multinodulaire (tableau 2).

Tableau 2. - **Causes les plus fréquentes d'hyperthyroïdie infra-cliniques**

Causes d'hyperthyroïdies infra-cliniques persistantes
Causes endogènes
Goitre multinodulaire toxique
Nodules toxiques (nodules chauds)
Maladie de Basedow
Causes exogènes
Iatrogène: prise excessive d'hormones thyroïdiennes (intentionnelle ou non intentionnelle)
Causes d'hyperthyroïdies infra-cliniques transitoires
Hyperthyroïdies avérées en début de traitement par antithyroïdiens ou iode radioactif
Phases d'hyperthyroïdies transitoires observées dans diverses formes de thyroïdite (silencieuses, subaiguës, post partum, ...)

Peu d'études ont étudié de manière systématique la proportion relative des différentes causes d'HIC. Cette proportion varie en fonction de l'âge et du sexe du patient, de l'apport iodé de la population étudiée et du taux de TSH considéré. Dans les pays avec un apport iodé important comme le Japon, environ 65 % des cas d'hyperthyroïdies infra-cliniques sont attribuables à une maladie de Basedow (44) alors que cette proportion est probablement inférieure à 15 % dans les populations avec un apport iodé plus faible (45). L'âge sera également un élément important à prendre en compte pour le diagnostic. La maladie de Basedow survenant classiquement avant l'âge de 60 ans et le goitre multinodulaire toxique chez des sujets plus âgés. Une étude danoise a clairement mis en évidence le rôle de la carence iodée dans la prévalence de l'hyperthyroïdie infra-clinique chez le sujet âgé. Cette étude a comparé chez les sujets de plus de 65 ans la prévalence de l'HIC en Islande (pays avec un apport iodé optimal) et dans plusieurs régions du Danemark avec un apport iodé faible. La prévalence de l'HIC était quasi nulle en Islande mais pouvait atteindre près de 10 % dans les régions carencées en iode du Danemark (46,47). En France comme en Belgique, les goitres multinodulaires et les nodules chauds sont donc de loin les causes les plus fréquentes d'HIC chez les sujets âgés.

RISQUE DE PROGRESSION VERS UNE HYPERTHYROÏDIE CLINIQUE

Le taux de progression annuel d'une HIC vers une hyperthyroïdie clinique est extrêmement différent d'une étude à l'autre et varie de 0.3 à 41 % (48, 49). Peu d'études prospectives de grande taille ont été réalisées et la grande variabilité des résultats témoigne de différences de méthodologies et de populations étudiées. Dans les études plus récentes, on retient qu'en moyenne 1 à 5 % des HIC évoluent annuellement vers une hyperthyroïdie clinique. Le taux de progression dépend notamment de la pathologie sous-jacente et de la concentration de TSH au diagnostic. Le taux de progression est plus élevé parmi les patients avec des nodules autonomes isolés ou au sein d'un goitre multinodulaire que chez ceux ayant une maladie de Basedow. La progression vers l'hyperthyroïdie clinique est généralement lente sauf si l'apport iodé augmente brutalement (hyperthyroïdie induite par l'iode), ceci le plus souvent suite à une surcharge iodée à l'occasion d'un scanner avec injection ou de la prise d'une médication contenant de l'iode (50). En présence d'une maladie de Basedow, l'évolution vers l'hyperthyroïdie clinique est rare mais peut être relativement brutale. Une rémission spontanée peut être observée. Indépendamment de la pathologie sous-jacente, le taux de progression vers une hyperthyroïdie clinique dépend également de la concentration de TSH au diagnostic: en présence d'une HIC de grade I, le risque de progression vers une hyperthyroïdie clinique est plus faible. La concentration de TSH peut même se normaliser dans 25 à 50 % des cas (51, 52).

COMPLICATIONS DE L'HYPERTHYROÏDIE INFRACLINIQUE

En l'absence de grands essais d'intervention, la plupart des complications rapportés de l'HIC sont issus d'études observationnelles qui doivent être interprétées avec prudence compte tenu de l'hétérogénéité étiologique de l'HIC, de l'hétérogénéité de la population étudiée, du degré de sévérité différent de l'HIC (grade I versus grade II), du fait que le diagnostic repose souvent sur un seul dosage de TSH et que la durée de la maladie est souvent inconnue. Cette hétérogénéité est probablement à l'origine de résultats parfois conflictuels entre les études.

De manière générale les complications de l'HIC seront surtout observées chez les sujets âgés avec un taux de TSH < 0.1 mU/l.

Les principales conséquences rapportées de l'HIC sont des complications cardiovasculaires et osseuses. On note également une modification du métabolisme et une diminution de la qualité de vie. Elles sont résumées dans le *tableau 3* :

Tableau 3. - **Principales conséquences rapportées de l'hyperthyroïdie infra-clinique.**

Conséquences de l'hyperthyroïdie infra-clinique	Commentaires
Cardio-vasculaires (53-62)	Altérations fonctionnelles et structurelles : <ul style="list-style-type: none"> • Rythme cardiaque • Extrasystoles • Hypertrophie ventriculaire gauche • Insuffisance cardiaque Fibrillation auriculaire Mortalité cardiovasculaire
Osseuses (63-67)	Diminution de la densité minérale osseuse principalement chez la femme ménopausée Risque de fracture augmenté (surtout grade 2)
Métaboliques (68-69)	IMC Cholestérol
Qualité de vie (40, 66, 70)	Signes et symptômes de l'hyperthyroïdie présents mais de manière très atténuée

Les complications induites par l'HIC les mieux établies sont les complications cardiovasculaires et en particulier la fibrillation auriculaire chez des patients de plus de 65 ans qui est rapportée dans toutes les études. Il faut toutefois noter que la réversibilité après correction de l'hyperthyroïdie n'a jamais été étudiée dans des études prospectives contrôlées.

QUELLE ATTITUDE PRATIQUE SUIVRE DEVANT UN TAUX DE TSH INFRA NORMAL ?

Les propositions rapportées ci-après sont largement inspirées des guidelines l'European Thyroid Association (71) et de l'American Thyroid Association (72)

1/ Le patient a-t-il une hyperthyroïdie infra-clinique et si oui est-elle persistante ?

- Si on souhaite investiguer la possibilité d'une HIC, il est recommandé de mesurer le taux de TSH.
- Il faudra s'assurer de l'absence de situations pouvant s'associer avec un taux de TSH bas sans relations avec la présence d'une HIC comme la prise de certains médicaments, une maladie aiguë non thyroïdienne ou une insuffisance hypothalamo- hypophysaire.
- Si le taux de TSH est bas, il faudra mesurer le taux des hormones thyroïdiennes (T4L et T3L).
- Il faut s'assurer du caractère persistant de HIC en contrôlant le taux de TSH après 2-3 mois. Le risque d'HIC persistante est plus grand si le taux de TSH est < 0.1 mU/L.

2/ Quel est le degré de sévérité de l'HIC ?

- La concentration de TSH est utilisée pour grader la sévérité de l'HIC et distinguer l'HIC de grade I (TSH : 0.1-0.39 mU/L) de l'HIC de grade II (TSH < 0.1 mU/L).

3/ Quelle est l'étiologie de l'HIC ?

- L'anamnèse, l'âge du patient et la palpation cervicale peuvent orienter le diagnostic.
- Une échographie cervicale avec évaluation de la vascularisation par Doppler couleur est utile en cas de suspicion de thyroïde nodulaire.
- La scintigraphie thyroïdienne permet de mettre en évidence d'éventuelles zones autonomes hyperfixantes.
- La mesure des anticorps anti-récepteur de la TSH permet de confirmer une éventuelle cause auto-immune à l'hyperthyroïdie.

4/ Cette HIC est-elle néfaste pour le patient ?

- On considère généralement que les sujets avec une concentration de TSH < 0.1mU/L sont plus à risque que ceux avec une concentration de TSH \geq 0.1 mU/L.
- Un autre paramètre important à prendre en compte est l'âge du patient. La morbidité associée à l'HIC est faible chez la femme non ménopausée et chez l'homme de moins de 60-65 ans.
- La présence de facteurs de risque cardiovasculaire pourrait également rendre l'HIC plus délétère. En présence d'une HIC, certains conseillent la réalisation d'une ostéodensitométrie chez la femme ménopausée, afin de mieux établir le risque osseux.

5/ Faut-il traiter le patient ?

Du fait de l'absence d'études prospectives analysant l'effet de la correction de l'HIC sur des paramètres importants comme la morbidité cardiovasculaire ou la mortalité totale, les recommandations proposées par «*l'American Thyroid Association*» ou «*l'European Thyroid Association*» sont en partie empiriques. Dans l'algorithme décisionnel on prendra principalement en compte l'âge du patient, le degré d'HIC (Grade 1 ou grade 2), la possibilité d'une guérison spontanée, le risque de développer une hyperthyroïdie clinique, la fragilité du patient et la présence de comorbidités (*tableau 4*).

- Si l'HIC est liée à une maladie de Basedow, une normalisation spontanée de la fonction thyroïdienne est possible. Par contre, si elle est liée à la présence de zones autonomes au sein d'une thyroïde multinodulaire, la chance d'observer une rémission spontanée est faible, en particulier si la concentration de TSH était < 0.1 mU/L.
- Le risque d'évolution vers une hyperthyroïdie clinique semble plus important en présence d'un goitre multinodulaire qu'en présence d'une maladie de Basedow en particulier si la concentration de TSH était < 0.1 mU/L.
- On doit aussi tenir compte de la concentration de TSH. Plus elle est basse, plus l'utilité du traitement est probable.
- Et, bien sûr, la pierre angulaire de la décision de traiter est basée sur l'évaluation du risque pour le patient de rester avec une HIC non traitée (cf point 4).

Tableau 4. - **Indications de traitement en présence d'une hyperthyroïdie infra-clinique avérée en fonction du taux de TSH et de certains paramètres cliniques.**

Conditions	TSH < 0.1 mU/L	TSH 0,1-0,4 mU/L
Age > 65 ans	Oui	Oui
Age < 65 ans avec comorbidités		
Pathologie cardiaque	Oui	Envisager traitement
Ostéoporose	Oui	Envisager traitement
Ménopause non substituée	Oui	Envisager traitement
Patient symptomatique	Oui	Envisager traitement
Age < 65 ans sans comorbidités	Envisager traitement	Suivre

6/ Quel traitement choisir ?

Les trois grandes options thérapeutiques, les antithyroïdiens de synthèse, l'iode radioactif et la chirurgie doivent être utilisées selon les mêmes critères que dans l'hyperthyroïdie clinique.

En présence d'une HIC induite par une maladie de Basedow, l'iode radioactif et les antithyroïdiens de synthèse sont deux options acceptables. Le traitement par antithyroïdiens de synthèse sera le premier choix chez les sujets jeunes et chez les patients sans pathologie cardiovasculaire identifiée. Le traitement par radioiode sera préférentiellement utilisé en cas d'intolérance aux antithyroïdiens de synthèse et pour les patients âgés et fragiles pour qui une récurrence est potentiellement dangereuse.

En présence d'une HIC sur nodule chaud ou goitre multinodulaire, vu l'absence de rémission attendue, un traitement au long cours par antithyroïdiens n'a pas sa place. On optera généralement pour l'iode 131. Ces patients étant généralement âgés, la chirurgie ne sera envisagée qu'en présence d'un goitre compressif ou suite à la découverte fortuite au cours de la mise au point d'une lésion nodulaire suspecte au sein de cette thyroïde

7/ En cas d'attitude attentiste, la fonction thyroïdienne doit être contrôlée tous les 6-12 mois ou plus rapidement en cas d'évolution clinique. Vu le risque d'induire une hyperthyroïdie, on évitera les médicaments contenant de l'iode et dans la mesure du possible, les produits de contraste iodés.

8/ L'attitude à adopter en cas d'injection de produits de contraste iodés n'est pas fermement établie. *L'European Thyroid Association* propose de ne pas traiter préventivement de manière systématique tous les patients en HIC avant injection de produit de contraste (73). Un traitement prophylactique doit être envisagé avant les examens radiologiques chez des patients à haut risque de faire une hyperthyroïdie clinique induite par l'iode et qui seraient fragiles en cas d'apparition d'une hyperthyroïdie clinique comme les personnes âgées avec une HIC endogène persistante et/ou un goitre nodulaire, et/ou des troubles cardiovasculaires concomitants. Le schéma prophylactique généralement proposé est le methimazole 20 à 30 mg à débiter la veille de l'examen et à maintenir pendant 14 jours.

Adresse pour la correspondance : Bernard CORVILAIN - Service d'Endocrinologie, Hôpital Erasme-HUB, Université libre de Bruxelles, 808 Route de Lennik, 1070 Bruxelles, Belgique.

Courriel : bernard.corvilain@hubruxelles.be

LOW TSH LEVEL: WHAT SHOULD BE DONE?

by **Bernard CORVILAIN** (Bruxelles, Belgique)

ABSTRACT

A subnormal level of TSH (<0.4mU/L) is a frequent finding in a standard biological assessment. A TSH level < 0.1 mU/L most often reflects hyperthyroidism, while other diagnoses should always be considered for TSH levels between 0.1 and 0.4 mU/L. After confirmation of a low TSH level, a dosage of the thyroid hormones T4L and T3L in case of normal T4L will be requested. Clinical hyperthyroidism will be diagnosed if at least one of these two hormones is elevated. In the other situations, the results will be separated into two groups according to FT4 levels. In rare cases there will be discordant results (concomitant low FT4 and TSH level) which should first suggest one or the other form of central hypothyroidism. When FT4 and FT3 levels are in the normal range, the most common diagnosis is subclinical hyperthyroidism, although other rarer diagnoses should be considered. A complete clinical and biological assessment will make it possible to make an accurate diagnosis and to propose adequate care.

Key-words: Subclinical hyperthyroidism, TSH, Central hypothyroidism, Medications, Thyroid function.

BIBLIOGRAPHIE

1. **Feldt-Rasmussen, Ulla.** "Laboratory measurement of thyroid-related hormones, proteins and auto-antibodies in serum." Werner & Ingbar's the thyroid a fundamental and clinical text. Lippincott Williams & Wilkins, 2021. - 2. **Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, Demers LM, Feldt-Rasmussen U, Henry JF, LiVosli VA, Niccoli-Sire P, John R, Ruf J, Smyth PP, Spencer CA, Stockigt JR;** Guidelines Committee, National Academy of Clinical Biochemistry. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid.* 2003 Jan; **13(1)**: 3-126. - 3. **Spencer CA.** Laboratory Thyroid Tests: A Historical Perspective. *Thyroid.* 2023 Apr; **33(4)**: 407-419. - 4. **Andersen S, Pedersen KM, Bruun NH, Laurberg P.** Narrow individual variations in serum T(4) and T(3) in normal subjects: a clue to the understanding of subclinical thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; **87**: 1068-72. - 5. **Hansen PS, Brix TH, Iachine I, Sørensen TI, Kyvik KO, Hegedüs L.** Genetic and environmental interrelations between measurements of thyroid function in a healthy Danish twin population. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2007 Mar; **292(3)**: E765-70. - 6. **Chaker L, Korevaar TI, Medici M, Uitterlinden AG, Hofman A, Dehghan A, Franco OH, Peeters RP.** Thyroid Function Characteristics and Determinants: The Rotterdam Study. *Thyroid.* 2016 Sep; **26(9)**: 1195-204. - 7. **Soh SB, Aw TC.** Laboratory Testing in Thyroid Conditions - Pitfalls and Clinical Utility. *Ann Lab Med.* 2019 Jan; **39(1)**: 3-14. - 8. **Koulouri O, Gurnell M.** How to interpret thyroid function tests. *Clin Med (Lond).* 2013 Jun; **13(3)**: 282-6. - 9. **Koulouri O, Moran C, Halsall D, Chatterjee K, Gurnell M.** Pitfalls in the measurement and interpretation of thyroid function tests. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2013 Dec; **27(6)**: 745-62. - 10. **Bel Lassen P, Kyrilli A, Lytrivi M, Corvilain B.** Graves' disease, multinodular goiter and subclinical hyperthyroidism. *Ann Endocrinol (Paris).* 2019; **80(4)**: 240-249. - 11. **Haugen B.R.** Drugs that suppress TSH or cause central hypothyroidism. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2009; **23**: 793-800. - 12. **Samuels MH, Henry P & Ridgway EC.** Effects of dopamine and somatostatin on pulsatile pituitary glycoprotein secretion. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1992; **74(1)**: 217-222. - 13. **Kok P, Roelfsema F, Frolich M et al.** Bromocriptine reduces augmented thyrotropin secretion in obese premenopausal women. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2009; **94(4)**: 1176-1181. - 14. **Van den Berghe G, de Zegher F & Lauwers P.** Dopamine and the sick euthyroid syndrome in critical illness. *Clinical Endocrinology* 1994; **41(6)**: 731-737. - 15. **Colao A, Merola B, Ferone D, Marzullo P, Cerbone G, Longobardi S, Di Somma C, Lombardi G.** Acute and chronic effects of octreotide on thyroid axis in growth hormone-secreting and clinically non-functioning pituitary adenomas. *Eur J Endocrinol.* 1995 Aug; **133(2)**: 189-94. - 16. **Illouz F, Chanson P, Sonnet E, Brue T, Ferriere A, Raffin Sanson ML, Vantghem MC, Raverot G, Munier M, Rodien P, Briet C.**

Somatostatin receptor ligands induce TSH deficiency in thyrotropin-secreting pituitary adenoma. *Eur J Endocrinol.* 2021 Jan; **184**(1): 1-8. - **17. Sherman SI, Gopal J, Haugen BR et al.** Central hypothyroidism associated with retinoid x receptor selective ligands. *New England Journal of Medicine* 1999; **340**: 1075-1079. - **18. Poirier J, Godemel S, Mourot A, Grunenwald S, Olney HJ, Le XK, Lacroix A, Caron P, Bourdeau I.** Central Hypothyroidism is Frequent During Mitotane Therapy in Adrenocortical Cancer Patients: Prevalence and Timeline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2023 Feb 28; dgad115. doi: 10.1210/clinem/dgad115. Epub ahead of print. - **19. Russo M, Scollo C, Pellegriti G, Cotta OR, Squatrito S, Frasca F, Cannavò S, Gullo D.** Mitotane treatment in patients with adrenocortical cancer causes central hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2016 Apr; **84**(4): 614-9. - **20. J.F. Wilber, R.D. Utiger** The effect of glucocorticoids on thyrotropin secretion *Journal of Clinical Investigation*, **48**(11) (1969), pp. 2096-2103. - **21. A. Alkemade, U.A. Unmehopa, W.M. Wiersinga, et al.** Glucocorticoids Decrease thyrotropin-releasing hormone messenger ribonucleic acid expression in the paraventricular nucleus of the human hypothalamus *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, **90**(1) (2005), pp. 323-327. - **22. Brabant A, Brabant G, Schuermeyer T, Ranft U, Schmidt FW, Hesch RD, von zur Mühlen A.** The role of glucocorticoids in the regulation of thyrotropin. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1989 Jul; **121**(1): 95-100. - **23. Isojarvi JI, Myllyla VV & Pakarinen AJ.** Effects of carbamazepine on pituitary responsiveness to luteinizing hormone-releasing hormone, thyrotropin-releasing hormone, and metoclopramide in epileptic patients. *Epilepsia* 1989; **30**(1): 50-56. - **24. Miller J & Carney P.** Central hypothyroidism with oxcarbazepine therapy. *Pediatrics Neurology* 2006; **34**(3): 242-244. - **25. Surks MI, DeFesi CR.** Normal serum free thyroid hormone concentrations in patients treated with phenytoin or carbamazepine. A paradox resolved. *JAMA.* 1996 May 15; **275**(19): 1495-8. - **26. Vigersky RA, Filmore-Nassar A & Glass AR.** Thyrotropin suppression by metformin. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2006; **91**(1): 225-227. - **27. Lupoli R, Di Minno A, Tortora A, Ambrosino P, Lupoli GA, Di Minno MN.** Effects of treatment with metformin on TSH levels: a meta-analysis of literature studies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Jan; **99**(1): E143-8. - **28. Persani L, Brabant G, Dattani M, Bonomi M, Feldt-Rasmussen U, Fliers E, Gruters A, Maiter D, Schoenmakers N, van Trotsenburg ASP.** 2018 European Thyroid Association (ETA) Guidelines on the Diagnosis and Management of Central Hypothyroidism. *Eur Thyroid J.* 2018 Oct; **7**(5): 225-237. - **29. Beck-Peccoz P, Rodari G, Giavoli C, Lania A.** Central hypothyroidism - an neglected thyroid disorder. *Nat Rev Endocrinol.* 2017 Oct; **13**(10): 588-598. - **30. Benvenega S, Klose M, Vita R, Feldt-Rasmussen U.** Less known aspects of central hypothyroidism: Part 1 - Acquired etiologies. *J Clin Transl Endocrinol.* 2018 Sep 26; **14**: 25-33. - **31. Benvenega S, Klose M, Vita R, Feldt-Rasmussen U.** Less known aspects of central hypothyroidism: Part 2 - Congenital etiologies. *J Clin Transl Endocrinol.* 2018 Sep 27; **14**: 5-11. - **32. Fliers E, Boelen A.** An update on non-thyroidal illness syndrome. *J Endocrinol Invest.* - **33. Langouche L, Jacobs A, Van den Berghe G.** Nonthyroidal Illness Syndrome Across the Ages. *J Endocr Soc.* 2019 Oct 16; **3**(12): 2313-2325. - **34. Van den Berghe G.** Non-thyroidal illness in the ICU: a syndrome with different faces. *Thyroid.* 2014 Oct; **24**(10): 1456-65. - **35. Glinoeur D.** The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocr Rev.* 1997; **18**: 404-33. - **36. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, Grobman WA, Laurberg P, Lazarus JH, Mandel SJ, Peeters RP, Sullivan S.** 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid.* 2017 Mar; **27**(3): 315-389. - **37. Grün JP, Meuris S, De Nayer P, Glinoeur D.** The thyrotrophic role of human chorionic gonadotrophin (hCG) in the early stages of twin (versus single) pregnancies. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1997 Jun; **46**(6): 719-25. - **38. Glinoeur D, De Nayer P, Robyn C, Lejeune B, Kinthaert J, Meuris S.** Serum levels of intact human chorionic gonadotropin (HCG) and its free alpha and beta subunits, in relation to maternal thyroid stimulation during normal pregnancy. *J Endocrinol Invest.* 1993 Dec; **16**(11): 881-8. - **39. Favresse J, Burlacu MC, Maiter D, Gruson D.** Interferences With Thyroid Function Immunoassays: Clinical Implications and Detection Algorithm. *Endocr Rev.* 2018 Oct 1; **39**(5): 830-850. - **40. Cooper DS, Biondi B.** Subclinical thyroid disease. *Lancet.* 2012; **379**:1142-54. - **41. Wiersinga WM.** Guidance in Subclinical Hyperthyroidism and Subclinical Hypothyroidism: Are We Making Progress? *Eur Thyroid J.* 2015; **4**: 143-8. - **42. Carlé A, Andersen SL, Boelaert K, Laurberg P.** Management of Endocrine Disease: Subclinical thyrotoxicosis: prevalence, causes and choice of therapy. *Eur J Endocrinol.* 2017; **176**: R325-R337. - **43. Evron JM, Papaleontiou M.** Decision Making in Subclinical Thyroid Disease. *Med Clin North Am.* 2021 Nov; **105**(6): 1033-1045. - **44. Konno N, Yuri K, Taguchi H, Miura K, Taguchi S, Hagiwara K et al.** Screening for thyroid diseases in an iodine sufficient area with sensitive thyrotrophin assays, and serum thyroid autoantibody and urinary iodide determinations. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1993; **38**: 273-81. - **45. Bjørndal MM, Sandmo Wilhelmsen K, Lu T, Jorde R.** Prevalence and causes of undiagnosed hyperthyroidism in an adult healthy population. The Tromsø study. *J Endocrinol Invest.* 2008; **31**: 856-60. - **46. Laurberg P, Pedersen KM, Hreidarsson A, Sigfusson N, Iversen E, Knudsen PR.** Iodine intake and the pattern of thyroid disorders: a comparative epidemiological study of thyroid abnormalities in the elderly in Iceland and in Jutland, Denmark. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; **83**: 765-9. - **47. Laurberg P, Cerqueira C, Ovesen L, Rasmussen LB, Perrild H,**

Andersen S, et al. Iodine intake as a determinant of thyroid disorders in populations. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2010; **24**: 13-27. - **48. Schouten BJ, Brownlie BE, Frampton CM, Turner JG.** Subclinical thyrotoxicosis in an outpatient population - predictors of outcome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2011; **74**: 257-61. - **49. Vadiveloo T, Donnan PT, Cochrane L, Leese GP.** The Thyroid Epidemiology, Audit, and Research Study (TEARS): the natural history of endogenous subclinical hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; **96**: E1-8. - **50. Roti E, Uberti ED.** Iodine excess and hyperthyroidism. *Thyroid.* 2001; **11**: 493-500. - **51. Parle JV, Franklyn JA, Cross KW, Jones SC, Sheppard MC.** Prevalence and follow-up of abnormal thyrotrophin (TSH) concentrations in the elderly in the United Kingdom. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1991; **34**: 77-83. - **52. Meyerovitch J, RotmanPikielny P, Sherf M, Battat E, Levy Y, Surks MI.** Serum thyrotropin measurements in the community: five year follow-up in a large network of primary care physicians. *Arch Intern Med.* 2007; **167**: 1533-1538. - **53. Roef GL, Taes YE, Kaufman J-M, Van Daele CM, De Buyzere ML, Gillebert TC, et al.** Thyroid hormone levels within reference range are associated with heart rate, cardiac structure, and function in middle-aged men and women. *Thyroid* 2013; **23**: 947-54. - **54. Sawin CT, Geller A, Wolf PA, Belanger AJ, Baker E, Bacharach P, Wilson PW, Benjamin EJ, D'Agostino RB.** Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. 1994; *N Engl J Med*; **331**: 1249-1252. - **55. Selmer C, Olesen JB, Hansen ML, Lindhardtsen J, Olsen AM, Madsen JC, Faber J, Hansen PR, Pedersen OD, Torp-Pedersen C, Gislason GH** The spectrum of thyroid disease and risk of new onset atrial fibrillation: a large population cohort study. 2012; *BMJ*; **345**: e7895. - **56. Floriani C, Gencer B, Collet T-H, Rodondi N.** Subclinical thyroid dysfunction and cardiovascular diseases: 2016 update. *Eur Heart J.* 2017 Feb 27. - **57. Jabbar A, Pingitore A, Pearce SHS, Zaman A, Iervasi G, Razvi S.** Thyroid hormones and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol.* 2017; **14**: 39-55. - **58. Ettleson MD.** Cardiovascular outcomes in subclinical thyroid disease: an update. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2023 Jun 9. - **59. Parle JV, Maisonneuve P, Sheppard MC, Boyle P, Franklyn JA.** Prediction of all-cause and cardiovascular mortality in elderly people from one low serum thyrotropin result: a 10-year cohort study. *Lancet.* 2001; **358**: 861-5. - **60. Sgarbi JA, Matsumura LK, Kasamatsu TS, Ferreira SR, Maciel RMB.** Subclinical thyroid dysfunctions are independent risk factors for mortality in a 7.5-year follow-up: the Japanese-Brazilian thyroid study. *Eur J Endocrinol.* 2010; **162**: 569-77. - **61. Selmer C, Olesen JB, Hansen ML, von Kappelgaard LM, Madsen JC, Hansen PR, et al.** Subclinical and overt thyroid dysfunction and risk of all-cause mortality and cardiovascular events: a large population study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; **99**: 2372-82. - **62. Collet T-H, Gussekloo J, Bauer DC, den Elzen WPJ, Cappola AR, Balmer P, et al.** Subclinical hyperthyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *Arch Intern Med.* 2012; **172**: 799-809. - **63. Garin MC, Arnold AM, Lee JS, Robbins J, Cappola AR.** Subclinical thyroid dysfunction and hip fracture and bone mineral density in older adults: the cardiovascular health study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; **99**: 2657-64. - **64. Yang R, Yao L, Fang Y, Sun J, Guo T, Yang K, et al.** The relationship between subclinical thyroid dysfunction and the risk of fracture or low bone mineral density: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *J Bone Miner Metab.* 2018 Mar; **36**(2): 209-220. - **65. Daya NR, Fretz A, Martin SS, Lutsey PL, Echouffo-Tcheugui JB, Selvin E, Juraschek SP.** Association Between Subclinical Thyroid Dysfunction and Fracture Risk. *JAMA Netw Open.* 2022 Nov 1; **5**(11): e2240823. - **66. Praw SS, Brent GA.** Approach to the Patient With a Suppressed TSH. *J Clin Endocrinol Metab.* 2023 Jan 17; **108**(2): 472-482. - **67. Xu N, Wang Y, Xu Y, Li L, Chen J, Mai X, Xu J, Zhang Z, Yang R, Sun J, Chen H, Chen R.** Effect of subclinical hyperthyroidism on osteoporosis: A meta-analysis of cohort studies. *Endocrine.* 2020 Jul; **69**(1): 39-48. - **68. Knudsen N, Laurberg P, Rasmussen LB, Bülow I, Perrild H, Ovesen L, et al.** Small differences in thyroid function may be important for body mass index and the occurrence of obesity in the population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; **90**: 4019-24. - **69. Bakker SJ, ter Maaten JC, Popp-Snijders C, Slaets JP, Heine RJ, Gans RO.** The relationship between thyrotropin and low density lipoprotein cholesterol is modified by insulin sensitivity in healthy euthyroid subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; **86**: 1206-11. - **70. Gan EH, Pearce SHS.** Clinical review: The thyroid in mind: cognitive function and low thyrotropin in older people. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; **97**: 3438-49. - **71. Biondi B, Bartalena L, Cooper DS, Hegedus L, Laurberg P, Kahaly GJ.** The 2015 European Thyroid Association Guidelines on Diagnosis and Treatment of Endogenous Subclinical Hyperthyroidism. *European thyroid journal* 2015; **4**:149-163. - **72. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, Rivkees SA, Samuels M, Sosa JA, Stan MN, Walter MA.** 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid* 2016; **26**:1343-1421. - **73. Bednarczuk T, Brix TH, Schima W, Zettinig G, Kahaly GJ.** 2021 European Thyroid Association Guidelines for the Management of Iodine-Based Contrast Media-Induced Thyroid Dysfunction. *Eur Thyroid J.* 2021 Jul; **10**(4): 269-284.