

Prevalencia de anticuerpos antiperoxidasa y antitiroglobulina en jóvenes con hipotiroidismo subclínico y clínico

Prevalence of antiperoxidase and antithyroglobulin antibodies in young people with clinical and subclinical hypothyroidism

Magally Escobar¹, Miryam Villamil², Oscar Ruiz³

¹ Docentes e investigadores de la Facultad de Medicina de la Universidad Antonio Nariño. Sede Circunvalar. Bogotá. Colombia.

Correspondencia: Magally Escobar. Calle 45 No 45-16. Int 6 Apt 503. Bogotá D.C. Teléfono: 3158703-3102888407. E-mail: magallyescobar@hotmail.com

Resumen: Introducción: el diagnóstico temprano de hipotiroidismo subclínico y el hallazgo de anticuerpos antitiroideos son de gran valor para el estudio de las enfermedades tiroideas. **Objetivos:** determinar la prevalencia de anticuerpos antitiroideos en hombres y mujeres jóvenes con hipotiroidismo subclínico y clínico, y comparar su frecuencia entre ambos sexos. **Materiales y métodos:** se estudiaron 280 estudiantes de la Universidad Antonio Nariño, en la ciudad de Bogotá, entre los 18 y 30 años. A los participantes en el estudio se les realizó TSH y T4 libre por quimioluminiscencia para la identificación de casos de hipotiroidismo subclínico y clínico. A todos los individuos con alteraciones en las pruebas de función tiroidea se les realizaron anticuerpos antitiroideos antiperoxidasa y antitiroglobulina por microelisa. **Resultados:** se encontró una alta prevalencia de anticuerpos antitiroideos antiperoxidasa y antitiroglobulina en los jóvenes que presentaron hipotiroidismo, y una prevalencia de hipotiroidismo en jóvenes de 4,64%, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas entre hombres y mujeres. **Conclusión:** existe en la población de jóvenes estudiados con hipotiroidismo subclínico una alta prevalencia de anticuerpos que sugerirían causa autoinmune en nuestra población universitaria. Se deben realizar ensayos clínicos adicionales que permitan investigar otras posibles causas de hipotiroidismo como postinfecciosas, tóxicas y medioambientales, así mismo una posible asociación de esta patología con otras condiciones autoinmunes.

Conflicto de intereses: los autores declararon no tener conflicto de intereses.

Financiación: esta investigación fue financiada con fondos de la División Nacional de Investigaciones de la Universidad Antonio Nariño.

Medicina & Laboratorio 2011; 17: 351-57.

Módulo 19 (Investigación), número 8. Editora Médica Colombiana S.A., 2011®.

Recibido el 16 de marzo, 2011; aceptado el 5 de abril, 2011.

Palabras clave: hipotiroidismo, anticuerpos antiperoxidasa, anticuerpos antitiroglobulina, anticuerpos antitiroideos, jóvenes, prevalencia, enfermedad subclínica.

Abstract: Introduction: An early diagnosis of subclinical hypothyroidism and the discovery of antithyroid antibodies are really valuable in preventing severe thyroid diseases. **Objectives:** To determine the prevalence of antithyroid antibodies in young men and women with subclinical and clinical hypothyroidism, and to compare their frequency among both genders. **Materials and methods:** The case study enrolled 280 students between 18 and 30 years of age from the Antonio Nariño University in Bogotá. TSH and free T4 was determined by chemoluminescence in all participants of the study for the

identification of possible clinical and subclinical hypothyroidism. All individuals with alterations in their thyroid function tests had also their antiperoxidase and antithyroglobulin antibodies assessed by microelisa. **Results:** A high prevalence of antiperoxidase and antithyroglobulin antithyroid antibodies was detected in young people who had hypothyroidism, and the prevalence of hypothyroidism in young people was 4,64%. No statistically significant difference was found between the prevalence in men and women. **Conclusion:** There was a high prevalence of antibodies in the study population of young people with subclinical hypothyroidism, which could suggest an autoimmune cause in our university population. It is also necessary to carry out other clinical trials which could allow the investigation of possible causes of hypothyroidism like post-infectious, toxic and environmental and also a possible association between this disease and other autoimmune conditions.

Key words: Hypothyroidism, antiperoxidase antibodies, anti-thyroglobulin antibodies, antithyroid antibodies, young people, prevalence, subclinical disease.

Introducción

El 95% de los casos de hipotiroidismo es adquirido de forma primaria e inicialmente se constituye en hipotiroidismo subclínico, donde se pueden encontrar hasta síntomas leves, lo cual indica que el diagnóstico temprano del hipotiroidismo subclínico es de gran importancia, ya que aunque no se encuentran manifestaciones clínicas importantes, si no se da un tratamiento oportuno, puede ser el inicio de serios problemas de origen tiroideo y llegar a ocasionar hipotiroidismo clínico con consecuencias clínicas importantes [1].

El hallazgo bioquímico de una TSH elevada debe ser correlacionado con el estudio de T4 libre, para definir si es un hipotiroidismo subclínico o clínico, acorde con la aparición de los síntomas. Se puede considerar que el hipotiroidismo subclínico es aquella alteración en que la TSH se encuentra elevada y las hormonas tiroideas están dentro de la normalidad, lo cual cursa sin la aparición de síntomas o con síntomas leves. En el hipotiroidismo clínico la TSH se encuentra aumentada y la T4 libre está disminuida, y se encuentran síntomas moderados a severos [2, 3]. Estos hallazgos implican un impacto social y económico importante, ya que la identificación de los individuos con estas anomalías y su consecuente tratamiento, conllevan a un buen rendimiento académico y laboral.

La prevalencia de hipotiroidismo a nivel mundial es aproximadamente del 0,9% en hombres y del 4,8% al 10% en mujeres [4]. Este porcentaje aumenta bastante en mujeres de edad avanzada, llegando incluso a hablarse de un 20% en mujeres mayores de 60 años [5]. El hipotiroidismo en maternas se puede encontrar en un 2,3% de las embarazadas, con niveles de TSH mayores de 6,0 μ UI/mL a las 15 semanas de gestación, y en un 0,3% con valores de TSH de 10 a 12 μ UI/mL [6, 7].

Los autoanticuerpos antiperoxidasa séricos contra los antígenos microsomales tiroideos se encuentran habitualmente en los pacientes con enfermedades autoinmunes de la tiroide, y su presencia muestra una buena correlación con los cambios histológicos que se producen en la tiroiditis de Hashimoto. El 70% a 90% de los pacientes con tiroiditis crónica da positivo para anticuerpos contra los antígenos microsomales tiroideos. Estos anticuerpos también se encuentran en un 64% de los pacientes con hipotiroidismo primario, en un 50% de los pa-

cientes con tirotoxicosis, en un 10% de los pacientes con bocio simple y en un 17% de los pacientes con tumores de tipo tiroideo.

Los anticuerpos antitiroglobulina se detectan cuando están presentes en altas concentraciones, sobre todo en la tiroiditis autoinmune y la enfermedad de Graves. Los autoanticuerpos séricos antitiroglobulina se encuentran en un 40% a 70% de los pacientes con tiroiditis crónica, y en menores porcentajes, en los pacientes con tirotoxicosis y boclos no tóxicos [8-10].

Se ha encontrado una alta correlación entre la presencia de enfermedades tiroideas autoinmunes y la presencia de otras condiciones que impliquen autoinmunidad (por ejemplo, síndrome de Sjögren) en familiares [11].

El mecanismo patogénico preciso de las enfermedades tiroideas autoinmunes no se conoce, pero se cree que refleja mecanismos multifactoriales de herencia y varios factores medioambientales para la aparición de anticuerpos antitiroideos [12-14]. Existen numerosas hipótesis para explicar el mecanismo de los anticuerpos antitiroideos sobre la tiroides. Una de las más aceptadas es su efecto bloqueador sobre los receptores de la TSH en la célula tiroidea, que generaría déficit de producción de hormona tiroidea y por lo tanto hipotiroidismo, o el efecto estimulador que pueden tener los anticuerpos sobre los receptores de la TSH, lo cual produciría el hipertiroidismo [15].

El objetivo general del presente estudio fue determinar la prevalencia de anticuerpos antitiroideos, antiperoxidasa y antitiroglobulina, en jóvenes de 18 a 30 años con hipotiroidismo subclínico y clínico, ya que en Colombia no se han efectuado estudios importantes sobre autoinmunidad tiroidea en jóvenes. Para este fin realizamos la investigación con la participación de los estudiantes de la Sede Circunvalar de la Universidad Antonio Nariño en Bogotá, y el apoyo de la División Nacional de Investigaciones (DNI) de la Universidad.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio observacional de tipo transversal para la determinación de la prevalencia de anticuerpos antitiroideos antiperoxidasa y antitiroglobulina en jóvenes de 18 a 30 años. La población del estudio fueron estudiantes de la Sede Circunvalar de la Universidad Antonio Nariño en Bogotá. A partir del listado de estudiantes de esta población, se seleccionaron 280 estudiantes, los cuales aceptaron participar en el estudio, asumiendo una prevalencia mínima del 5%, confianza del 95% y precisión del 5%, mediante muestreo aleatorio estratificado por edad y sexo, a quienes se les invitó personalmente a participar en el estudio. Se excluyeron aquellos estudiantes que manifestaran al momento de la invitación, estar en embarazo o tuvieran su sospecha, que hubieran lactado durante el último año, y a los individuos que el día de la toma de la muestra hubieran tomado suplemento tiroideo. Previa firma de consentimiento informado, se realizó una encuesta médica donde se recolectaron variables como edad, sexo, antecedentes de enfermedades tiroideas y autoinmunes, y antecedentes farmacológicos y gineco-obstétricos; se le realizó a cada participante un examen físico general con toma de peso, talla, presión arterial, frecuencia cardiaca y palpación de tiroides. Así mismo, se le tomaron muestras de sangre en ayunas con el fin de determinar sus concentraciones de TSH, T4 libre y anticuerpos antitiroideos en suero.

El procedimiento de procesamiento de las muestras de sangre se describe a continuación: una vez tomada la muestra con todas las medidas de bioseguridad por punción sanguínea venosa en el brazo, la sangre se dejó coagular y se centrifugó 10 minutos a 3.000 rpm para extraer el suero en un vial marcado con el nombre, la identificación y el código del paciente en el estudio. El suero se distribuyó en dos viales; uno que se almacenó en el congelador para la determinación de los anticuerpos antitiroideos, y otro para la determinación de la TSH y la

T4 libre mediante una prueba de quimioluminiscencia de tercera generación, que se realizó en el Laboratorio Andrade Narváez de la ciudad de Bogotá. A los individuos con TSH y/o T4 libre alteradas, se les confirmó el resultado. Los anticuerpos antitiroideos se realizaron por duplicado con el Lector de Microelisa (MR-96 A, MINDRAY) y con reactivos INOVA QUANTA Lite TPO (antiperoxidasa) e INOVA QUANTA Lite Thyroid T (antitiroglobulina). La lectura se realizó entre 450 nm y 630 nm.

Para el análisis estadístico y previa depuración de la base de datos, se utilizaron medias con sus respectivas desviaciones estándares, y proporciones con sus intervalos de confianza del 95% como medidas de tendencia central y variabilidad para describir las variables continuas y cualitativas, respectivamente. Para el análisis bivariado se utilizó como prueba de inferencia estadística la prueba t de student para variables continuas y la prueba de chi-cuadrado para variables nominales u ordinales, asumiendo significancia estadística a un valor de $p < 0,05$. Se utilizó la Odds Ratio (OR) como medida de asociación con sus respectivos intervalos de confianza del 95%.

Todos los participantes en el estudio firmaron un consentimiento informado para la toma de muestra, luego de haber leído y haberse explicado los riesgos a los que estaban expuestos los participantes. En el consentimiento informado se daba garantía de recibir respuesta a cualquier pregunta y de aclarar cualquier duda acerca de los procedimientos, riesgos, beneficios y otros asuntos relacionados con la investigación y el tratamiento del individuo, conforme a lo establecido en la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Protección Social. A todos los individuos del estudio se les entregó el reporte de sus resultados de forma confidencial. El estudio fue aprobado por el comité de ética institucional de la Universidad Antonio Nariño, previo a la realización del estudio, y acorde con los principios éticos médicos de la Declaración de Helsinki.

Resultados

Respecto al tamaño de la muestra se lograron recolectar muestras correspondientes a 280 estudiantes. De los 280 pacientes estudiados, 163 fueron mujeres (58,21%) y 117 hombres (41,79%). La media de la edad de los individuos estudiados fue de 20,86 años, con una desviación estándar (DE) de 2,8574.

Tomando en cuenta los 280 individuos estudiados se encontró una prevalencia de hipotiroidismo (con TSH mayor de 5,9 μ IU/mL; valor normal de referencia entre 0,27 μ IU/mL a 4,2 μ IU/mL) de 4,64% (13/280 pacientes) con intervalos de confianza del 95% (IC 95%) de 2,49 a 7,80, como se observa en la **tabla 1**. No se presentó diferencia estadísticamente significativa entre el hipotiroidismo en hombres y en mujeres (OR 2,14; IC 95% 0,59-7,79; $p=0,23$).

En cuanto a la prevalencia del hipertiroidismo, fue de 2,5% (7/280 pacientes) con IC 95% entre 1,01 y 5,08 (**tabla 1**). La media de la TSH en personas sin hipertiroidismo fue de 2,47 μ IU/mL y con hipertiroidismo fue de 0,97 μ IU/mL, observándose que existen diferencias estadísticamente significativas entre los valores de TSH de personas con y sin hipertiroidismo con una $p=0,0011$. No se encontró diferencia estadísticamente significativa entre el riesgo de hipertiroidismo en mujeres y en hombres (OR 4,43; IC 95% 0,52-37,32; $p=0,13$).

Tabla 1. Prevalencia según la condición

Condición	Prevalencia %	IC 95%
Antecedente familiar de hipotiroidismo	20	15,47-25,17
Hipertiroidismo	2,5	1,01-5,08
Hipotiroidismo	4,64	2,49-7,80

La media de la TSH en los individuos estudiados fue de 2,32 μ IU/mL con una DS de 1,86, con valores desde <0,005 μ IU/mL a 24,31 μ IU/mL. La media fue de

2,01 μ IU/mL para personas sin hipotiroidismo y 8,99 μ IU/mL para individuos con hipotiroidismo, existiendo una diferencia significativa entre las medias con un valor de $p=0,005$. La media de la T4 libre en personas sin hipotiroidismo fue de 1,35 ng/dL (valores entre 0,84 y 7,77 ng/dL) y la T4 libre en personas con hipotiroidismo fue de 1,22 ng/dL (valores entre 0,96 y 1,8 ng/dL), sin diferencia significativa entre la T4 libre de personas con y sin hipotiroidismo, con una $p=0,3276$, como se observa en la **tabla 2**.

No se encontró diferencia significativa entre las medias de la TSH entre mujeres y hombres con una $p=0,0566$ (ver **tabla 3**). En mujeres la media de la TSH fue de 2,23 μ IU/mL (DE 1,37; IC 95% 2,02-2,44) con valores entre < de 0,005 μ IU/mL y 10,62 μ IU/mL. En hombres la media de la TSH fue de 2,67 μ IU/mL (DE 2,63; IC 95% 2,21-3,30) con valores entre 0,195 μ IU/mL y 24,31 μ IU/mL.

No se presentó diferencia significativa entre las medias de la T4 libre en hombres (1,38 ng/dL) y en mujeres (1,31 ng/dL) con una $p=0,2709$. Los rangos de la T4 libre encontrados eran desde 0,84 ng/dL a 7,77 ng/dL, con unos valores de referencia de 0,93 ng/dL a 1,7 ng/dL, como se observa en la **tabla 4**.

La prevalencia de antecedente familiar de enfermedad tiroidea en la población estudiada fue del 20% (56/280). No se presentó asociación entre el hipotiroidismo y el antecedente familiar con un OR de 1,21 (IC 95% 0,20- 4,91). No se encontró diferencia significativa entre las medias de la TSH entre personas con antecedentes de hipotiroidismo (2,41 μ IU/mL; IC 95% 1,93-2,89) o sin antecedentes de hipotiroidismo familiar (2,41 μ IU/mL; IC 95% 2,15-2,67), con una $p=0,9950$ (ver **tabla 5**), ni tampoco entre las medias de la T4 libre entre personas con antecedentes de hipotiroidismo (1,37 ng/dL, IC 95% 1,13-1,61) o sin antecedentes de hipotiroidismo (1,33 ng/dL; IC 95% 1,30-1,37), con una $p=0,5502$ (ver **tabla 6**).

Tabla 2. Distribución de valores de TSH y T4 libre en personas con y sin hipotiroidismo

Medición	Sin hipotiroidismo (μ IU/mL)	Con hipotiroidismo (μ IU/mL)	<i>p</i>
TSH media (DS)	2,01 (1,01)	8,99 (5,77)	0,005
T4 libre media (DS)	1,35 (0,46)	1,22 (0,27)	0,327

Tabla 3. Distribución de valores de TSH según sexo

Variable	TSH media (μ IU/mL)	IC 95%	<i>p</i>
Mujeres	2,23	2,02-2,44	
Hombres	2,67	2,21-3,30	0,056

Tabla 4. Distribución de valores de T4 libre según sexo

Variable	T4 libre media (ng/dL)	IC 95%	<i>p</i>
Mujeres	1,31	1,33-1,40	
Hombres	1,38	1,32-1,43	0,2709

Tabla 5. Distribución de valores de TSH según antecedente familiar de hipotiroidismo

Variable	TSH media (μ IU/mL)	IC 95%	<i>p</i>
Sin antecedente de hipotiroidismo	2,41	2,15-2,67	
Con antecedente de hipotiroidismo	2,41	1,93-2,89	0,995

Tabla 6. Distribución de valores de T4 libre según antecedente familiar de hipotiroidismo

Variable	T4 libre media	IC 95%	<i>p</i>
Sin antecedente de hipotiroidismo	1,33	1,30-1,37	
Con antecedente de hipotiroidismo	1,37	1,13-1,61	0,550

No se encontró asociación entre el diagnóstico de hipotiroidismo y el sexo (OR 2,31; IC 95% 0,73-7,24), ni entre el diagnóstico de hipotiroidismo y la edad (OR 1,03; IC 95% 0,86-1,24), como se observa en la **tabla 7**.

Tabla 7. Asociación entre variables clínicas y presencia de hipotiroidismo

Variable	OR	IC 95%
Tener antecedente de hipotiroidismo	1,21	0,20-4,91
Sexo	2,31	0,73-7,24
Edad	1,03	0,86-1,24

Dentro de todos los individuos estudiados se encontró un paciente con hipotiroidismo subclínico, que además padecía de artritis reumatoide, una enfermedad sistémica autoinmune.

Se les realizaron los anticuerpos antitiroideos a 22 pacientes, 13 de ellos con hipotiroidismo, 7 con hipertiroidismo y 2 eutiroideos por la toma de la suplementación. De las personas con hipotiroidismo, 6/13 (46,15%) tenían anticuerpos antiperoxidasa y 3/13 (20,07%) anticuerpos antitiroglobulina. De las personas con hipertiroidismo, 3/7 (42,85%) tenían anticuerpos antiperoxidasa y 2/7 (28,57%) anticuerpos antitiroglobulina, como se observa en la **tabla 8**. Ninguno de los eutiroideos presentó anticuerpos antitiroideos.

Tabla 8. Distribución de positividad de anticuerpos antiperoxidasa y antitiroglobulina según condición patológica encontrada

Variable	Con anticuerpos antiperoxidasa positivos	Con anticuerpos antitiroglobulina positivos
Personas con hipotiroidismo	6/13 (46,15%)	3/13 (20,07%)
Personas con hipertiroidismo	3/7 (42,85%)	2/7 (28,57%)
Eutiroideos	0/2 (0%)	0/2 (0%)
Positivos para anticuerpos antitiroideos/ Total de la población	9/280 (3,21%)	5/280 (1,78%)

Se encontraron 9/280 pacientes que presentaron anticuerpos antitiroideos, evidenciándose un fenómeno autoinmune en el 3,21% de la población estudiada. Cinco de los individuos estudiados presentaron los dos anticuerpos, cuatro sólo los antiperoxidasa y ninguno presentó solamente anticuerpos antitiroglobulina.

Discusión

La prevalencia de los jóvenes del estudio entre los 18 y 30 años que presentaron hipotiroidismo fue de 4,64%. No se encontró un mayor riesgo, estadísticamente significativo, en las mujeres, de presentar hipotiroidismo en comparación con los hombres, aunque los reportes indican mayor prevalencia en las mujeres.

Se encontró un 2,5% de pacientes con hipertiroidismo, existiendo diferencia estadísticamente significativa entre los valores de la TSH de personas con y sin hipertiroidismo. No se observó diferencia estadísticamente significativa en el riesgo de hipertiroidismo en mujeres y en hombres. Todo esto indica que la prevalencia de enfermedades tiroideas es alta en los jóvenes, por lo que se hace necesaria la realización de las pruebas de función tiroidea en ellos.

En el estudio se encontró 56/280 (20%) individuos con antecedentes familiares de enfermedad tiroidea, lo que lleva a concluir la gran prevalencia de hipotiroidismo en la población en general y a proponer nuevos estudios en hombres y mujeres con edades más avanzadas.

La alta prevalencia de anticuerpos antitiroideos, antiperoxidasa y antitiroglobulina, en pacientes con hipo e hipertiroidismo evidencia un fenómeno autoinmune relacionado con problemas de origen tiroideo, que conlleva a enfermedades autoinmunes organoespecíficas que afectan tiroides u otro tipo de reacciones cruzadas, como el aborto recurrente en mujeres con anticuerpos antitiroideos [16].

Concluimos que es necesaria la realización de nuevos estudios con mayor población, con diversidad de estratos socioeconómicos, así como de condiciones culturales y nutricionales, para tratar de determinar si la realización de pruebas de función tiroidea en los jóvenes debe considerarse rutinaria, teniendo en cuenta la asociación que existe entre el hipotiroidismo y el bajo rendimiento laboral y/o académico, y las consecuencias clínicas que trae el padecer esta patología sin un adecuado tratamiento. En Colombia no se habían realizado estudios sobre la prevalencia de anticuerpos antitiroideos, por lo cual este es un estudio pionero en el campo y pretende prevenir graves problemas de origen tiroideo y permitir el tratamiento oportuno en los jóvenes colombianos para evitar posibles complicaciones futuras.

Agradecimientos

A la División Nacional de Investigaciones de la Universidad Antonio Nariño por la aprobación del proyecto y el presupuesto. A los estudiantes de la Facultad de Medicina que colaboraron con la investigación, y a todos los estudiantes de la Sede Circunvalar que participaron en el estudio.

Bibliografía

- Sociedad Colombiana de Obstetricia y Ginecología.** Texto de Obstetricia y Ginecología. Bogotá D.C., Editorial Distribuna; 2004.
- Hunter I, Greene SA, MacDonald TM, Morris AD.** Prevalence and aetiology of hypothyroidism in the young. *Arch Dis Child* 2000; 83: 207-210.
- Dorantes A, Martínez C.** Endocrinología clínica. México D.F., Editorial El Manual Moderno; 2004.
- Björö T, Holmen J, KruÈ G, Midthjell K, Hunstad K, Schreiner T, et al.** Prevalence of thyroid disease, thyroid dysfunction and thyroid peroxidase antibodies in a large, unselected population. The Health Study of Nord-Trùndelag (HUNT). *Eur J Endocrinol* 2000; 143: 639-647.
- Cooper D.** Subclinical Hypothyroidism. *N Engl J Med* 2001; 345: 260-265.
- Haddow J, Glenn EP, Walter CA, Josephine W, George JK, June G, et al.** Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med* 1999; 341: 549-555.
- Mitchell ML, Klein RZ.** The sequelae of untreated maternal hypothyroidism European Journal of Endocrinology 2004; 151: 45-48.
- Feldt-Rasmussen U.** Analytical and clinical performance goal for testing autoantibodies to thyroperoxidase, thyroglobulin, and thyrotropin receptor. *Clin Chem* 1996; 42: 160-163.
- Wall JR and Kuroki T.** Immunologic factors in thyroid disease. *Med Clin North Am* 1985; 69: 913- 936.
- Hoshijima Y.** A sensitive enzyme immunoassay for anti-thyroglobulin antibody using Fab-horseradish peroxidase conjugate. *J Immunol Methods* 1987; 96: 121-129.
- Manji N.** Influences Of age, gender, smoking, and family history on autoimmune thyroid disease phenotypic. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 4873-4880.
- Tomer Y, Davies TF.** Searching for the autoimmune thyroid disease susceptibility genes: from gene mapping to gene function. *Endocr Rev* 2003; 24: 694-717.
- Wu T, Liu GJ, Li P, Clar C.** Iodised salt for preventing iodine deficiency disorders. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (3): CD003204.
- Kavvoura FK.** Cytotoxic T-lymphocyte associated antigen 4 gene polymorphisms and autoimmune thyroid disease: A meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 92: 3162-3170.
- Goldsby RA, Kindt TJ, Osborne BA, Kuby J.** Immunology. 5th ed. Freeman. USA, Ed. McGraw Hill; 2003.
- Madero JI, Avila LM, Escobar M.** Autoantibody profile in recurrent pregnancy loss. *Hum Reprod* 1999; 14 Abstr Book 1: 347-348.