

# Pułapki w interpretacji badań hormonalnych w chorobach tarczycy u dzieci

Anna M. Kucharska

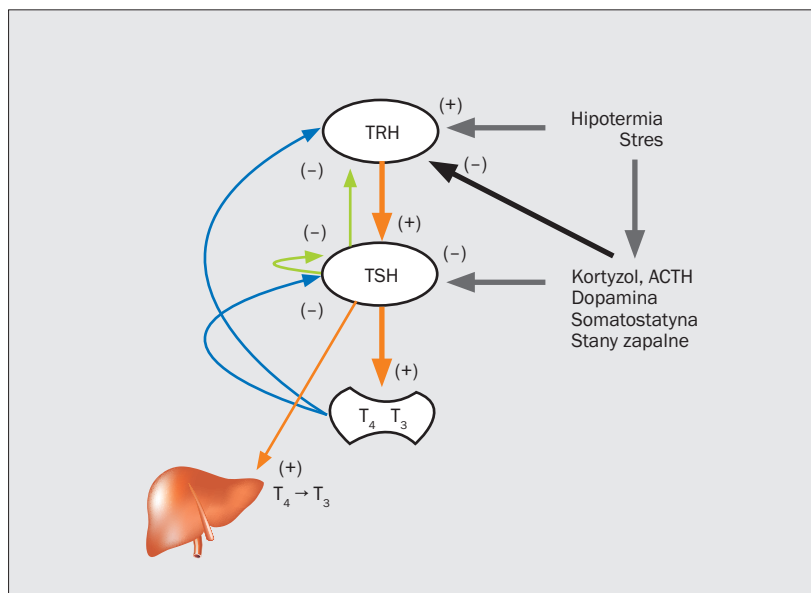
## WSTĘP

Oznaczenia TSH i hormonów tarczycy to najczęściej wykonywane badania hormonalne. Często są one wykonywane u pacjentów bez objawów dysfunkcji tarczycy. W przypadku jawnych zaburzeń czynności tarczycy interpretacja wyników badań biochemicznych nie budzi wątpliwości, największe trudności nastroczają wyniki nieznacznie różniące się od normy u pacjentów bez objawów klinicznych. Wymagają one uważnej oceny, zwłaszcza przy podejmowaniu decyzji o rozpoczęciu leczenia.

## INTERPRETACJA TSH W GRANICACH FIZJOLOGII

Zgodnie z aktualną wiedzą w regulacji stężenia hormonów tarczycy bierze udział klasyczna oś sprzężeń zwrotnych opisana przez Hoskinsa i Astwooda, ultrakrótka oś autoregulacyjna między TSH i przysadką, krótka oś przysadka (TSH)-podwzgórze oraz dodatkowa regulacja TSH- $T_3$ . Poszczególne elementy osi sprzężeń są modyfikowane przez czynniki pozataarczycowe, takie jak stres, temperatura, choroby ogólne lub leki przyjmowane przez pacjenta (ryc. 1).

Rycina 1. Regulacja hormonalna osi podwzgórze-przysadka-tarczycza



Wydzielanie TSH zależy w największym stopniu od stężenia wolnej tyroksyny we krwi obwodowej ( $fT_4$ ). Zależność między TSH i  $fT_4$  w świetle najnowszych analiz ma przebieg krzywej logarytmicznej z odcinkiem o mniejszym nachyleniu w zakresie odpowiadającym wartościom referencyjnym dla eutyreozy.

TSH jest bardzo dobrym wskaźnikiem czynności tarczycy przy pierwotnych chorobach tarczycy. Przy wtórnych (centralnych) zaburzeniach należy opierać się na stężeniu  $fT_4$  i  $fT_3$ .

Prawidłowe wartości TSH w świetle obecnej wiedzy wydają się w znacznym stopniu spersonalizowane, z wysoką zmiennością indywidualną. Oznacza to, że ten sam wynik TSH u jednego pacjenta może być normą, a u drugiego patologią. Z uwagi na pulsacyjne wydzielanie TSH wahania międzypersonalne mogą być wyższe niż różnice w stężeniach  $fT_4$ . Poza tym na indywidualne stężenie prawidłowego TSH (set point) mają wpływ: wiek, płeć, masa ciała, stan odżywienia, pochodzenie etniczne, a także osobnicza zmienność aktywności enzymów dejodujących  $T_4$  w wątrobie i nerkach (dejodaz).

Najwięcej trudności z oceną osi tarczycowej zdarza się podczas interpretacji wyników, które tylko nieznacznie odbiegają od normy. W różnicowaniu należy wówczas brać pod uwagę przede wszystkim zaburzenia subkliniczne, wynikające z utajonej autoimmunizacyjnej choroby tarczycy, a także zaburzenia osi regulacyjnej lub wpływ czynników pozatarczycowych i leków przyjmowanych przez pacjenta. Niewielkie wahania TSH obserwuje się także zależnie od rytmu dobowego: najwyższe stężenia TSH stwierdza się późnym wieczorem, w nocy i w godzinach porannych, a najniższe między godziną 16:00 i 18:00. Na wyniki testów tarczycowych ma wpływ także stan głodu i sytości, zasoby tkanki tłuszczowej i stężenie leptyny. Homeostaza tarczycowa zmienia się w czasie choroby i w okresie rekonwalescencji. Stwierdzono, że TSH jest umiarkowanie obniżone w ostrych stanach chorobowych (zwykle nie mniej niż 0,1 mJ.m./ml), a umiarkowanie podwyższone w okresie zdrowienia (zazwyczaj nie więcej niż do 10 mJ.m./ml). W ciężkich chorobach ogólnych mogą występować zaburzenia znane jako zespoły pozatarczycowe, inaczej określane jako zespół niskiej  $T_3$  lub niskiej  $T_3$  i  $T_4$  z niskim TSH (patrz rozdział: „Zespół oporności na hormony tarczycy”, „Zespół niskiej  $T_3$  i niskiej  $T_4$ ”).

## ZWIĘKSZONE STĘŻENIE TSH

---

Podwyższone stężenie TSH z towarzyszącym obniżeniem stężenia  $fT_4$  świadczy o pierwotnej hipotyreozie i zwykle rozpoznanie to nie budzi wątpliwości. Nieznacznie podwyższone stężenie TSH przy prawidłowym stężeniu  $fT_4$  zwykle oznacza subkliniczną niedoczynność tarczycy, ale może również oznaczać przejściowe wahania TSH niezwiązane z chorobą tarczycy (tab. 1). Nieznacznie podwyższony TSH przy prawidłowym  $fT_4$  w kolejnych testach u pacjenta bez klinicznych objawów niedoczynności tarczycy i bez przeciwciał przeciwatarczycowych może sugerować wrodzoną zmniejszoną wrażliwość receptora TSH. U takiego pacjenta w badaniu USG tarczyca ma prawidłową echogeniczność i zazwyczaj małą objętość. Podawanie lewotyroksyny jest w tym przypadku nieuzasadnione.

Nieznacznie zwiększone stężenie TSH z prawidłowym stężeniem  $fT_4$  często występuje w czasie rekonwalescencji po ciężkich chorobach ogólnych. Jest to stan przejściowy i nie wymaga leczenia lewotyroksyną. Jest on dowodem na sprawną mobilizację ustroju w czasie zdrowienia i spontanicznie się normalizuje.

Tabela 1. Interpretacja testów tarczycowych w kontekście klinicznym

TSH	fT <sub>4</sub>	fT <sub>3</sub>	Stany kliniczne
↓	↔	↔	Subkliniczna nadczynność tarczycy Przedawkowanie lewotyroksyny Leki: glikokortykosteroidy, dopamina Zespoły pozataarczycowe, m.in. anoreksja
↓/↔	↓/↔	↓/↔	Zespoły pozataarczycowe Wczesna faza leczenia tyreostatykami Wtórna hipotyreoza Wrodzony niedobór TSH
↑	↔	↔	Subkliniczna hipotyreoza Przeciwciała heterofilne interferujące z TSH Nieregularne leczenie lewotyroksyną Upośledzone wchłanianie tyroksyny Leki: amiodaron, cholestyramina, żelazo Faza ozdrowieńcza po zespole pozataarczycowym Oporność na TSH
↔/↑	↔/↑	↔/↑	Leki: heparyna, amiodaron Przeciwciała anti-T <sub>4</sub> , anti-T <sub>3</sub> , anti-TSH Rodzinna dysalbuminemia z hipertyroksynemią Terapia lewotyroksyną Zespoły pozataarczycowe Ostre zespoły psychiatryczne Tyreotropinoma Oporność na hormony tarczycy

Umiarkowanie zwiększone TSH może być także wyrazem adaptacji do niekorzystnych czynników środowiskowych. Przykładem jest niedostateczna podaż jodu, przy której obserwuje się nieznacznie zwiększone TSH, stężenie fT<sub>4</sub> pozostaje w dolnym zakresie normy, a fT<sub>3</sub> w górnym zakresie normy. Adaptacja do zmian temperatury także znajduje odbicie w zmianach TSH i hormonów tarczycy, które mają kluczowe znaczenie w regulacji termogenezy ustroju. Ich wpływ na produkcję energii ujawnia się szczególnie silnie w brunatnej tkance tłuszczowej. Zjawisko to obserwuje się u noworodków zaraz po porodzie w postaci nagłego wzrostu TSH nawet do 80 mJ.m./l, a także u dzieci operowanych w hipotermii. Przewlekłe wychłodzenie także stymuluje wydzielanie TSH, ale wzrost jego stężenia nie jest tak wysoki jak u noworodków w pierwszej dobie życia. Przy przewlekłym wychłodzeniu poza TSH zwiększa się także stężenie tyreoglobuliny i trijodotyroniny. Taką tendencję obserwuje się u mieszkańców rejonów arktycznych. Z kolei przewlekłe przegrzanie powoduje obniżenie się stężenia trijodotyroniny i tyroksyny oraz obniżenie TSH.

Stosunkowo rzadko za wzrost stężenia TSH odpowiadają zespoły oporności na hormony tarczycy oraz choroby psychiczne, np. choroba dwubiegunowa, w której stwierdza się okresowo nieznacznie podwyższone stężenie TSH.

Niezwykle rzadką przyczyną zwiększonego TSH u dzieci może być także gruczolak przysadki wydzielający autonomicznie TSH (TSH-oma, tyreotropinoma). W tym przypadku zwiększonemu TSH towarzyszy wysokie stężenie fT<sub>3</sub> i fT<sub>4</sub>.

Jeśli wyniki badań TSH i  $fT_4$  są niespójne, zawsze należy wykluczyć błąd oznaczenia, który może wynikać z metody badania lub obecności we krwi pacjenta cząstek wchodzących w reakcję z odczynnikami.

## **OBNIŻONE STĘŻENIE TSH**

---

Obniżenie stężenia TSH u dzieci najczęściej jest spowodowane nadczynnością tarczycy w przebiegu choroby Gravesa-Basedowa (patrz rozdział: „Nadczynność tarczycy u dzieci”). Towarzyszy mu zwiększone stężenie  $fT_4$  i znacznie podwyższone stężenie  $fT_3$ . Jawna nadczynność może być poprzedzona fazą subklinicznej nadczynności, w której w badaniach biochemicznych stwierdza się obniżone stężenie TSH przy mieszczącym się w normie stężeniu hormonów tarczycy.

Przyczyną obniżonego stężenia TSH może być także jatrogena tyreotoksykoza. Może ona być następstwem podania nadmiernej dawki lewotyroksyny pacjentowi leczonemu z powodu pierwotnej niedoczynności tarczycy lub przypadkowego spożycia dużej dawki lewotyroksyny. Przy jatrogennej tyreotoksykozie poza niskim stężeniem TSH stwierdza się podwyższone stężenie  $fT_4$ , a w mniejszym stopniu zwiększone stężenie  $fT_3$ . W przypadku zbyt wysokiej dawki lewotyroksyny stosowanej w niedoczynności tarczycy wystarczy przerwać leczenie do czasu normalizacji wyników. U pacjentów z silnie wyrażonymi objawami ze strony układu krążenia (m.in. tachykardią) można zastosować  $\beta$ -adrenolityk, najlepiej nieselektywny (np. propranolol).

Stężenie TSH bywa także obniżone w przebiegu ciężkich stanów chorobowych. Może im towarzyszyć zespół niskiej  $fT_3$  lub niskiej  $fT_3$  i  $fT_4$ . Takie stany są określane jako tzw. zespoły pozataarczycowe. Ich patogeneza jest złożona i nie w pełni wyjaśniona. Podkreśla się rolę hormonów i neuroprzekazników hamujących czynność przysadki, a także wpływ białek zawierających szkielet tyroniny, nazywanych nieklasycznymi hormonami tarczycy. Występują one w surowicy krwi, nie mają aktywności biologicznej, ale mogą działać antagonistycznie w stosunku do receptorów hormonów tarczycy i wpływać hamująco na oś regulacyjną. Wskazania do rozpoczęcia leczenia lewotyroksyną u pacjentów z zespołami pozataarczycowymi powinny być ustalane indywidualnie. Zespoły pozataarczycowe zostały opisane w osobnym rozdziale.

Obniżone stężenie TSH występuje także w stanach endo- i egzogennej hiperkortyzolemii i jest związane z supresyjnym działaniem kortyzolu na przysadkę i podwzgórze (ryc. 1). Podobne zmiany hormonalne mogą towarzyszyć depresji. Patogeneza tego zjawiska nie została wyjaśniona.

## **NIEMIARODAJNY WYNIK TSH**

---

TSH jest wartościowym wskaźnikiem oceny czynności tarczycy, ale tylko wówczas, gdy oś regulacyjna działa prawidłowo. Jest to jednak tylko pośredni wskaźnik czynności tarczycy, który traci wartość w przypadku silnego wpływu czynników zaburzających działanie klasycznej osi sprzężeń zwrotnych (tab. 2).

Przykładem takiego oddziaływania jest przedłużona supresja TSH w przebiegu choroby Gravesa-Basedowa, w której krążące przeciwciała stymulujące receptory TSH powodują zahamowanie wydzielania endogennego TSH przez zaburzenie krótkiej pętli regula-

Tabela 2. Przyczyny niezgodności testów tarczycowych

Supresja TSH	Początkowy okres leczenia tyreostaticznego w chorobie Gravesa-Basedowa
Supresja TSH	Zespoły pozataarczycowe
Supresja TSH/zwiększony TSH	Interferencja w laboratoryjnych metodach oznaczeń
Upośledzone wydzielanie TSH	Wtórne postaci hipotyreozy
Autonomiczne wydzielanie TSH	Guz wydzielający autonomicznie TSH (TSH-oma)
Brak sprzężenia zwrotnego TSH/hormony tarczycy	Zespoły oporności na hormony tarczycy i wady transportu lub metabolizmu hormonów tarczycy

cyjnej TSH-przysadka. U wielu dzieci z chorobą Gravesa-Basedowa obserwuje się supresję TSH utrzymującą się nawet kilka miesięcy po wprowadzeniu leczenia tyreostaticznego i zmniejszeniu się stężenia hormonów tarczycy.

Obniżone stężenie TSH występuje także u pacjentów z wtórną niedoczynnością tarczycy, gdy dochodzi do wyrównania niedoboru tyroksyny pod wpływem leczenia substytucyjnego. U tych pacjentów tarczycza w badaniu USG jest prawidłowa, często o małej objętości, a monitorowanie leczenia polega na ocenie  $fT_4$  i  $fT_3$ .

Niespójne wyniki badań TSH i hormonów tarczycy występują także u pacjentów z opornością na hormony tarczycy lub z zaburzeniami ich transportu i metabolizmu (patrz rozdział: „Zespół oporności na hormony tarczycy”, „Zespół niskiej  $T_3$  i niskiej  $T_4$ ”).

## INTERPRETACJA WYNIKÓW BADAŃ HORMONÓW TARCZYCY U PACJENTÓW Z ZABURZENIAMI ODŻYWIANIA

### Otyłość

W badaniach na dużych grupach otyłych dzieci stwierdzono, że częściej mają one nieznacznie podwyższony TSH (między 4 a 10 mj.m./l), prawidłowe stężenie  $fT_4$ , a stężenie  $fT_3$  w górnej granicy normy (jest ono istotnie statystycznie wyższe niż u zdrowych dzieci). Ponadto stwierdzono, że stężenie TSH i  $fT_3$  dodatnio koreluje z wartością BMI. Większość autorów jest zgodna, że nieznaczne podwyższenie stężenia TSH i  $fT_3$  obserwowane u dzieci otyłych jest konsekwencją otyłości i normalizuje się po zredukowaniu masy ciała. Stwierdzono, że istotne zmiany w badaniach hormonalnych ujawniają się dopiero przy redukcji masy ciała >5%. Według rekomendacji European Thyroid Association dotyczących niedoczynności tarczycy, nieznacznie zwiększony TSH (do 5–7 mj.m./l) u otyłych pacjentów należy interpretować jako skutek nadmiernej masy ciała, a nie przyczynę otyłości. Decyzja o wprowadzeniu leczenia lewotyroksyną u otyłego dziecka z TSH do 10 mj.m./l i z prawidłowym stężeniem  $fT_4$  powinna być podejmowana indywidualnie, ponieważ większość tych pacjentów nie ma wskazań do rozpoczęcia terapii. Ponadto wprowadzenie leczenia tyroksyną paradoksalnie może spowolnić proces zmniejszania masy ciała. Leczenie lewotyroksyną jest uzasadnione jedynie u tych otyłych dzieci, u których dodatkowo stwierdzono przeciwciała przeciwataczycowe lub inne cechy pierwotnej choroby tarczycy, takie jak wole lub zmiany patologiczne w obrazie ultrasonograficznym tarczy-

cy. Należy jednak pamiętać, że nieprawidłowa echogeniczność gruczołu także może być wynikiem otyłości.

Wpływ nadmiernego spożycia kalorii na równowagę hormonów tarczycy zależy nie tylko od ilości kalorii, ale także od ich źródła i długości okresu przekarmiania. Krótkotrwała nadmierna podaż kalorii w postaci węglowodanów powoduje izolowane zwiększenie stężenia trijodotyroniny. Ma to związek ze zwiększeniem aktywności dejodazy wątrobowej w odpowiedzi na nagły wzrost podaży cukrów. Z kolei przewlekła nadmierna podaż kalorii powoduje utrzymanie zwiększonego stężenia trijodotyroniny i wzrost stężenia TSH, który może mieścić się w górnej połowie normy lub zwiększyć się do wartości typowych dla subklinicznej niedoczynności tarczycy. Wpływ otyłości na oś tarczycową jest złożony, zależy od oddziaływania takich czynników, jak leptyna, neuropeptyd Y (NPY) i białko AGRP (agouti-related peptide) oraz somatostatyna i proopiomelanokortyna (POMC). Zwiększona podaż kalorii powoduje zwiększenie sygnału leptyny i POMC, co z kolei pobudza wydzielanie TRH i w konsekwencji powoduje wzrost TSH. Z kolei zwiększenie stężenia trijodotyroniny dodatnio koreluje z FGF21, który jest bezpośrednio związany z patogenezą insulinooporności.

### **Niedożywienie i anoreksja**

Wpływ restrykcji kalorii ujawnia się początkowo w postaci depriwacji dejodazy wątrobowej, czego skutkiem jest obniżenie się stężenia trijodotyroniny. W przewlekłym głodzeniu z restrykcją węglowodanów obserwuje się supresję osi tarczycowej i zanik rytmu dobowego. Tłumaczy się to przede wszystkim przewlekłym stresem i hamującym wpływem kortyzolu i ACTH na przysadkę. Modelowym przykładem takiego stanu jest jadłowstręt psychiczny, w którym stężenie TSH i  $fT_3$  jest znamienne niższe niż u dzieci z prawidłową masą ciała. Analogicznie do otyłości stwierdzono, że niewielka zmiana BMI w niewielkim stopniu wpływa na wyniki testów tarczycowych, a dopiero zwiększenie masy ciała  $>5\%$  istotnie zwiększa stężenie  $fT_3$  i TSH. Obniżenie TSH i stężeń  $fT_4$  i  $fT_3$  u dzieci z jadłowstrętem jest wyrazem adaptacji ustroju do przedłużonego głodzenia i podawanie lewotyroksyny bez leczenia choroby podstawowej może jedynie pogłębić zaburzenia metaboliczne związane z wyniszczeniem organizmu. Nieco inną tendencję obserwuje się w niedożywieniu związanym z dietą niskobiałkową: stężenie TSH może być wówczas nieznacznie zwiększone lub w górnej połowie normy, podobnie stężenia  $fT_4$  i  $fT_3$ .

### **WPŁYW LEKÓW NA WYNIKI BADAŃ HORMONÓW TARCZYCY**

---

Podczas interpretacji badań tarczycowych zawsze należy brać pod uwagę wpływ leków przyjmowanych przez pacjenta. Największe znaczenie mają leki przyjmowane przewlekłe, ale doraźnie stosowane leki także mogą zmieniać homeostazę. Zależnie od mechanizmu działania leki przyjmowane przez pacjenta mogą zwiększać lub zmniejszać dostępną pulę krążących wolnych hormonów tarczycy, a także mogą mieć bezpośredni wpływ na zmiany stężenia TSH.

Leki o wysokim powinowactwie do białek osocza wypierają hormony tarczycy z połączeń białkowych i zwiększają stężenie wolnych hormonów we krwi obwodowej. Takie działanie wykazują m.in. furosemid, heparyna i salicylany. Zwiększenie stężenia wolnych

hormonów tarczycy we krwi może wynikać także ze zmniejszenia ilości białek wiążących pod wpływem leków anabolicznych, androgenów i glikokortykosteroidów. Glikokortykosteroidy dodatkowo wpływają na oś regulacji ośrodkowej, hamując wytwarzanie TRH i TSH, i hamują obwodową konwersję  $T_4$  do  $T_3$ . Z kolei takie leki, jak barbiturany czy kwas walproinowy, przyspieszają degradację hormonów tarczycy i skracają okres ich półtrwania, co może prowadzić do hipotyreozy.

## NIEZGODNE WYNIKI TESTÓW LABORATORYJNYCH

Leki i suplementy diety mogą wpływać na wyniki laboratoryjnych oznaczeń hormonalnych. Do takich leków należy biotyna, która w zależności od wysokości jej stężenia we krwi może istotnie fałszować wyniki badania TSH,  $fT_4$  i  $fT_3$ , a także przeciwciał anti-TPO i anti-Tg. Wpływ ten ujawnia się w metodach oznaczeń opartych na reakcji biotyna–streptawidyna i jest tym silniejszy, im wyższe jest stężenie biotyny we krwi. Największą interferencję z biotyną stwierdza się w przypadku oznaczeń TSH i  $fT_3$  (są fałszywie obniżone).

Nie tylko leki mogą wpływać na zafałszowanie wyników badań laboratoryjnych. W ludzkiej surowicy mogą być obecne przeciwciała przeciwko mysim antygenom, używanym w oznaczeniach laboratoryjnych TSH, a także  $fT_4$  i  $fT_3$ . Obecność tych przeciwciał w niektórych metodach może dać wynik fałszywie dodatni (wiązanie przeciwciała z antygenem mysim użytym w metodzie oznaczeń) lub fałszywie ujemny (zablokowanie dostępu do wiązania oznaczanego czynnika z antygenem).

Wynik TSH może być także zawyżony ze względu na obecność tzw. makro-TSH. Są to związane z IgG kompleksy TSH, które są mniej aktywne biologicznie. To przekłamanie można wyeliminować przez precypitację glikolem polietylenowym.

## PODSUMOWANIE

Interpretacja testów tarczycowych zwykle nie nastęrcza trudności, jeżeli u pacjenta występują objawy sugerujące dysfunkcję tarczycy lub wole. Dla właściwej oceny ma znaczenie wiek pacjenta, pora pobrania krwi, wpływ przyjmowanych leków, choroby ogólnoustrojowe oraz stan odżywienia. Wiele czynników spoza głównej osi regulacyjnej może być przyczyną zaburzeń wydzielania TSH w zakresie przypominającym subkliniczne stany dysfunkcji tarczycy i ich interpretacja może nastęrcza trudności. Wyniki badań powinny być zawsze oceniane w powiązaniu z danymi klinicznymi. Takie podejście ułatwia rozpoznanie i podjęcie właściwej decyzji terapeutycznej.

## Piśmiennictwo

1. Astwood EB. Mechanism of action of antithyroid compounds. Brookhaven Symp Biol 1955;7:61–72.
2. Basolo A, Begaye B, Hollstein T, et al. Effects of Short-Term Fasting and Different Overfeeding Diets on Thyroid Hormones in Healthy Humans. *Thyroid* 2019;29(9):1209–19.
3. Chatzitomaris A, Hoermann R, Midgley JE, et al. Thyroid allostasis-adaptive responses of thyrotropic feedback control to conditions of strain, stress, and developmental programming. *Front Endocrinol* 2017;8:163.
4. Gurnell M, Halsall DJ, Chatterjee VK. What should be done when thyroid function tests do not make sense? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011;74(6):673–8.

5. Hoermann R, Midgley JEM, Larisch R, et al. Advances in applied homeostatic modelling of the relationship between thyrotropin and free thyroxine. *PLoS ONE* 2017;20:1–15. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0187232> November 20, 2017
6. Hoermann R, Midgley JEM, Larisch R, et al. Homeostatic Control of the Thyroid-Pituitary Axis: Perspectives for Diagnosis and Treatment. *Front Endocrinol* 2015;6:177.
7. Hoermann R, Midgley JEM, Larisch R, et al. Recent Advances in Thyroid Hormone Regulation: Toward a New Paradigm for Optimal Diagnosis and Treatment. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2017;8:364.
8. Hoskins RG. The thyroid-pituitary apparatus as a servo (feed-back) mechanism. *J Clin Endocr Metab* 1949;9:1429–31.
9. Köhler VF, Mann U, Mann WA. Biotin Interference in the Measurement of Thyroid Hormone. *Dtsch Arztebl Int* 2018;115:500. doi: 10.3238/arztebl.2018.0500.
10. Lazarus J, Brown RS, Daumerie C, et al. 2014 European thyroid association guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children. *Eur Thyroid J* 2014;3(2):76–94. doi: 10.1159/000362597.
11. Marras V, Casini MR, Pilia S, et al. Thyroid function in obese children and adolescents. *Horm Res Paediatr* 2010;73(3):193–7. doi: 10.1159/000284361.
12. Nathan BM, Moran A. Metabolic complications of obesity in childhood and adolescence: more than just diabetes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2008;15(1):21–9. doi: 10.1097/MED.0b013e3282f43d19.
13. Orbak Z, Akin Y, Varoglu E, et al. Serum thyroid hormone and thyroid gland weight measurements in protein-energy malnutrition. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1998;11:719–24.
14. Prummel MF, Brokken LJ, Wiersinga WM. Ultra short-loop feedback control of thyrotropin secretion. *Thyroid* 2004;14(10):825–9.
15. Reinehr T, de Sousa G, Aandler W. Hyperthyrotropinemia in obese children is reversible after weight loss and is not related to lipids. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(8):3088–91. doi: 10.1210/jc.2006-0095.
16. Reinehr T, Isa A, de Sousa G, et al. Thyroid hormones and their relation to weight status. *Horm Res* 2008;70(1):51–7. doi: 10.1159/000129678.
17. Reinehr T. Obesity and thyroid function. *Mol Cell Endocrinol* 2010;316(2):165–171. doi: 10.1016/j.mce.2009.06.005.
18. Sakai H, Fukuda G, Suzuki N, et al. Falsely Elevated Thyroid-Stimulating Hormone (TSH) Level Due to Macro-TSH *Endocrine Journal* 2009;56:435–40.
19. Van Do N, Mino L, Merriam G, et al. Elevation in serum thyroglobulin during prolonged Antarctic residence: Effect of thyroxine supplement in the polar 3,5,3'-triiodothyronine syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:1529–33.
20. Witkowska-Sędek E, Kucharska A, Rumińska M, et al. Thyroid dysfunction in obese and overweight children/*Endokrynologia Polska* 2017;68(1). doi: 10.5603/EP.2017.0007.