

Subklinik Hipotiroidisi Olan Obez Çocuk ve Adölesanlarda Lipid Metabolizması Anormallikleri

Lipid Metabolism Abnormalities in Obese Children and Adolescents with Subclinical Hypothyroidism

Birgül Kirel (0000-0002-8313-5677), İlhan Hazer (0000-0003-0529-6691),
Hilmi Onur Kabukçu* (0000-0001-6869-9397), Murat Yağcı* (0000-0003-1196-1678),
Zeynep Ertürk* (0000-0002-9598-4406), Gonca Kılıç Yıldırım** (0000-0001-6769-667X)

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

*Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

**Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı, Eskişehir, Türkiye



Öz

Giriş: Subklinik hipotiroidi (SH); serum serbest T4 (sT4) düzeylerinin normal sınırlarda ve tiroid stimulan hormon (TSH) düzeylerinin yaşa göre referans düzeylerinin üzerinde olduğu bir tablodur. Obez bireylerde vücut kitle indeksindeki artış ile birlikte serum TSH düzeylerinin arttığı; böylece obez bireylerde SH sıklığının yüksek olduğu bildirilmektedir. Hipotiroidi ve obezite sekonder dislipideminin ana sebeplerindedir. Bu çalışmada; fazla kilolu/obez çocuk ve adölesanlarda; SH sıklığı ve SH'nin lipid metabolizması anormallikleri ile ilişkisi araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Fazla kilolu/obez 291 çocuk ve adölesanın (169 kız, 122 erkek) klinik bulguları ve laboratuvar sonuçları geriye dönük olarak değerlendirildi. Lipid ve lipoprotein düzeyleri yaşa ve cinsine göre referans değerleri ile karşılaştırılarak; düşük, normal ve yüksek olarak kaydedildi. Serum sT4 düzeyleri normal ve TSH düzeyleri: 4,5-10 mIU/ml olan ve sodyum L-throxin tedavisi almayan hastalar SH grubunu (n=53), normal serum T4 ve TSH düzeyleri olan hastalar kontrol grubunu oluşturdu (n=238). Bu iki grup lipid metabolizması anormallikleri açısından karşılaştırıldı.

Bulgular: Tüm çalışma grubunda SH sıklığı %18,2 idi. Yaşa göre referans değerleri ile karşılaştırıldığında; tüm çalışma grubunda, SH grubu ve SH olmayan grupta; median total kolesterol ve LDL-K düzeyleri sınırdan yüksek, median TG düzeyleri yüksek, median HDL-K düzeyleri normal-yüksek ve median TG/HDL>2 idi. SH grubunda SH olmayanlara göre; serum total kolesterol düzeyleri, hipertrigliseridemi sıklığı ve TG/HDL-K oranı >2 olan hastaların sıklığı daha yüksekti (p<0,05). Serum TSH düzeyleri; TG ile pozitif korele idi (r=0,13, p<0,05).

Sonuç: Fazla kilolu/obez çocuk ve adölesanlarda yüksek SH sıklığı bulunmaktadır. Obez hastalarda dislipidemi olduğu; SH varlığında bu durumun daha belirginleştiği ve SH'nin aterosjenik lipid profili gelişmesine katkıda bulunduğu anlaşılmıştır. Bu bulgular obez hastaların kilo vermelerinin hem SH'nin hem de lipid metabolizması anormalliklerinin düzelmesi açısından da önemli olduğunu düşündürmüştür.

Abstract

Introduction: Subclinical hypothyroidism (SH); is a condition in which serum free T4 (fT4) levels are within normal limits and thyroid stimulating hormone (TSH) levels are above age-related levels. In obesity, serum TSH levels increase with the increase in body mass index; Thus, the frequency of SH is reported to be high in obese patients. Hypothyroidism and obesity are the main causes of

Anahtar kelimeler

Lipid, subklinik hipotiroidi, obez, çocuk

Keywords

Lipid, subclinical hypothyroidism, obese, children

Geliş Tarihi/Received : 29.06.2020

Kabul Tarihi/Accepted : 18.12.2020

DOI:10.4274/jcp.2020.0014

Yazışma Adresi (Sorumlu Yazar)/Address for Correspondence:

Dr. Birgül Kirel, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

secondary dyslipidemia. In this study; in overweight / obese children and adolescents; the frequency of SH and its relationship with lipid metabolism abnormalities were investigated.

Materials and Methods: The clinical findings and laboratory results of 291 overweight / obese children and adolescents (169 girls, 122 boys) were evaluated retrospectively. Lipid and lipoprotein levels of the patients were compared according to the reference values according to age and gender and were recorded as low, normal and high. Patients with normal serum fT4 levels and TSH levels: 4.5-10 mIU / ml and not receiving sodium L-throxin treatment comprised the SH group (n = 53), and patients with normal serum T4 and TSH levels constituted the control group (n = 238). These two groups were compared in terms of lipid metabolism abnormalities.

Results: The frequency of SH in the whole study group was 18.2%. When compared with reference values according to age; in the whole study group and as well as in both the groups with and without SH were found borderline high levels of median total cholesterol and LDL-C levels, high median TG levels and normal-high median HDL-C levels. Median TG/HDL-C levels were >2 in these three groups. In the SH group compared to the group without SH; serum total cholesterol levels, the frequency of hypertriglyceridemia and TG / HDL-C ratio > 2 were higher (p <0.05). Serum TSH levels were positively correlated with TG (r = 0,13, p <0,05).

Conclusions: There is a high frequency of SH in obese children and adolescents. It was understood that obese patients had dyslipidemia and this situation became more pronounced in the presence of SH and SH contributed to the development of atherogenic lipid profile. These findings made us think that weight loss of obese patients can also improve both SH and lipid metabolism abnormalities.

Giriş

Subklinik hipotiroidi (SH); hafif hipotiroidizm olarak da tanımlanan, serum serbest t4 (sT4) düzeylerinin yaşa göre referans aralığı arasında iken tiroid uyaran hormon (TSH) düzeylerinin üst referans değerlerden hafif yüksek olduğu bir durumdur. Klinik olarak asemptomatik bir tablo olan SH; çocuklarda nörokognitif gelişim, lineer büyüme, kemik sağlığı ile ilişkilendirilmesine rağmen bu sistemlere direkt kötü bir etkisi gösterilememiştir (1-6). Çocuklarda SH'nin atherojenik kardiyovasküler sistem (KVS) hastalıkları için erken dönem risk faktörleri olan hafif dislipidemi, santral obezite, artmış homosistein düzeyleri, endotelial disfonksiyon parametreleri ve sol ventrikül disfonksiyonları ile ilişkili olduğu saptanmıştır (2-8). SH'in tedavi edilmesi ve tedavi kriterleri konusunda bir söz birliği yoktur (1-4,7,9). Eğer TSH düzeyi >10 mIU/ml ise, büyük guatr, Hashimoto tiroiditi, Down Sendromu ve Turner Sendromu varlığında ve eğer tiroid fonksiyonları progresif bozuluyorsa tedavi önerilmektedir (3,4,9).

Tiroid hormonları, serum lipid ve lipoprotein düzeylerini sentez, metabolizma ve mobilizasyon aşamalarında etkilemektedir. Aşikâr hipotiroidizmde atherojenik lipid profili ortaya çıkmaktadır. SH'de lipid metabolizması değişiklikleri konusunda farklı sonuçlar bildirilmiştir. Aşikâr hipotiroidizmde görülen değişikliklere benzer ama daha hafif derecede lipid metabolizması değişiklikleri olduğunu gösterilmişse de; bu hastalarda lipid profilinin ötiroid bireylerden

farklı olmadığı da rapor edilmiştir (4,7,10-16).

Obez çocuklarda normal popülasyona göre SH sıklığının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (1-3,14,17,18). Obez ve SH'si olan bireylerde TSH düzeyindeki artışın; vücut kitle indeksindeki (VKİ) artış ile ilişkili olduğu ve kilo verme ile TSH düzeyinin azaldığı gösterilmiştir (3,9,14,19,20). Obez bireylerde de artmış düşük dansiteli lipoprotein-kolesterol (LDL-K), total kolesterol (TK) ve azalmış yüksek dansiteli lipoprotein-kolesterol (HDL-K) ile karakterize atherojenik lipid profili görülmektedir (20). Birbiri ile ilişkili olduğu gösterilen obezite ve SH durumlarında dislipidemi geliştiği anlaşılmaktadır. Bu nedenle bu çalışmada; fazla kilolu/obez çocuk ve adolesanlarda; SH sıklığı ve SH'nin lipid metabolizması anormallikleri ile ilişkisi araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamızda; 2013-2018 yılları arasında Çocuk Endokrinolojisi ile Çocuk Beslenme ve Metabolizma Bilim Dallarında muayene edilen ve fazla kilolu/obez tanısı alan hastaların dosya kayıtlarından klinik ve laboratuvar bulguları alındı. VKİ skoru >+1,5 standart değer sapma (SDS) olan hastalar fazla kilolu/obez kabul edildi. Hastaların fizik muayeneleri ile eş zamanlı sT4 ve TSH düzeyleri ölçülen 291 hasta (169 kız, 122 erkek) çalışmaya dahil edildi. Serum sT4 düzeyleri normal olan ve TSH düzeyleri >4,5-10 mIU/ml arasında olan hastalar (n=53) belirlendi. Bu grup SH olarak tanımlandı. LT4 tedavisi alan hastalar

çalışmaya alınmadı. Serum T4 ve TSH düzeyi normal olan hastalar (n=238) kontrol grubunu oluşturdu.

Hastaların başvuru anındaki yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı (VA), boy, VKİ ve VKİ SDS değerleri, sT4, TSH, LDL-K, HDL-K, trigliserid (TG) ve TK düzeyleri kaydedildi. Lipid ve lipoprotein düzeyleri yaşa göre tanımlanmış ortalama değerler ile kıyaslandı (21). Hastaların LDL-K, HDL-K, TG, TK düzeyleri yaşa ve cinsiyete göre referans değerlere göre kıyaslanarak düşük, normal ve yüksek olarak kaydedildi (22). TG/HDL-K oranının >2 olması yüksek olarak kabul edildi (23).

Çalışma protokolü Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından (11.12.2018/10) onaylandı. Çalışmamız Helsinki Deklarasyonu ilkelerine uygun olarak yapıldı.

Verilerin analizinde IBM SPSS 21 paket programı kullanıldı. Nicel verilere ait değerler ortalama \pm SD ya da medyan (25-75. persantil) olarak, nitel veriler ise frekans ve yüzde olarak gösterildi. Nicel verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Karşılaştırmalar için normal dağılan değişkenlerde t testi, normal dağılıma uymayan değişkenlerde Mann Whitney U testi kullanıldı. Nitel değişkenler arasındaki ilişki ki-kare yöntemi ile

incelendi. Sonuçlarda $p < 0,05$ ise anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Tüm çalışma grubunda SH sıklığı %18,2 (n=53) idi.

Yaşa göre ortalama referans değerlerine göre kıyaslandığında; tüm çalışma grubunda, SH ve SH olmayan gruplarda median TK düzeyleri sınırdan yüksek (eşik değer: 170-179 mg/dl), median TG düzeyleri yüksek (eşik değer >100 mg/dl), median LDL-K düzeyleri sınırdan yüksek (eşik değer: 110-129 mg/dl) göre sınırdan yüksek, median HDL-K düzeyleri normal-yüksek (eşik değer >40 mg/dl) ve median TG/HDL >2 idi.

Subklinik hipotiroidizmi olan ve olmayan hastaların yaş, cinsiyet, boy, VKİ SDS skorları ile serum HDL-K, LDL-K, TG düzeyleri açısından farklılık saptanmadı ($p > 0,05$). SH'si olan grubun median TG/HDL-K oranı kontrol grubundan farklı değildi ($p > 0,05$). Ancak SH grubunda TG/HDL-K oranı >2 olan hastaların sıklığı (n=34, %64) kontrollerden (n=93, %39) daha yüksekti ($p < 0,05$). Yine bu grupta TG düzeyi yüksek olanların (hipertrigliseridemi) sıklığı (n=26, %49) kontrol grubundan (n=83, %34,8) daha yüksekti ($p < 0,05$).

Tablo 1. Çalışma Gruplarının Klinik ve Laboratuvar Özellikleri*

	SH (+) (n=53)	Kontrol (n=238)	Toplam (n=291)
Yaş (ay)	136 \pm 37	140 \pm 40	139 \pm 40
Kız/Erkek (n) (%)	29/24 (54,7/45,2)	140/98 (58,8/41)	169/122 (58/42)
VA (kg)	66 \pm 22	66 \pm 22	66 \pm 22
Boy (cm)	155 (139-163)	152 (140-162)	143 (112-170)
VKİ (kg/m ²)	28 (25-32)	28 (24-31)	27 (25-31)
VKİ SDS	2,47 \pm 0,53	2,55 \pm 0,7	2,53 \pm 0,67
TK** (mg/dl)	187 (157-210)	174 (144-198)	175 (144-199)
TG (mg/dl)	119 (91-152)	101 (74-154)	105 (75-154)
HDL-K (mg/dl)	47 (39-53)	44 (39-52)	45 (39-52)
TG/HDL-K	2,8 (1,58-3,95)	2,1 (1,42-3,41)	2,31 (1,6-3,57)
LDL-K (mg/dl)	130 (101-143)	113 (84-136)	118 (86-138)
sT4 (ng/dl)	1,2 (1,12-1,29)	1,24 (1,14-1,35)	1,23 (1,13-134)
TSH** (mIU/ml)	5,08* (4,57-5,82)	2,51 (1,8-3,17)	3,06 (2,1-3,66)

*Normal dağılan veriler ortalama \pm SD, normal dağılmayan veriler median (25-75 persantil) olarak gösterilmiştir.

VA: vücut ağırlığı, VKİ: vücut kitle indeksi, SDS: Standart deviyasyon skoru, TK: Total kolesterol, TG: Trigliserid, sT4: serbest T4, ALT: Alanin aminotransferaz, LDL-K: Düşük dansiteli lipoprotein-kolesterol, HDL-K: Yüksek dansiteli lipoprotein-kolesterol. ** $p < 0,01$

Serum TSH düzeyleri; TG düzeyleri ile pozitif korelasyon gösterdi ($r=0,13$, $p<0,05$). Çalışmada tayin edilen tüm parametreler arasında başka bir korelasyon saptanmadı ($p>0,05$).

Tartışma

Obez çocuklarda SH sıklığının normal popülasyona göre relatif yüksek olduğu; %10-24 oranında değiştiği bildirilmiştir (2,4,14,17,18). Diğer yandan SH'si olan çocuk ve adölesanlarda da fazla kilolu olma/obezite sıklığının yüksek olduğu gösterilmiştir (24). Fazla kilolu/obez hastalardan oluşan çalışma grubumuzda %18 oranında SH olduğu saptanmıştır. Obez bireylerde TSH düzeylerinin normal vücut ağırlığında olanlara göre daha yüksek olduğu ve TSH düzeyindeki artışın VKİ'de artış ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (14,17-19,25). Obez bireylerde artan VKİ'ye bağlı olarak; TSH düzeyinin 7 mIU/ml'ye kadar yükselmesi normal olarak kabul edilmektedir (3). Çalışma grubumuzda VKİ ile TSH arasında bir korelasyon saptanmamıştır. Bu bulgunun çalışma grubumuzun tümüyle fazla kilolu/obez çocuk ve adölesanlardan oluşması ile ilgili olabileceği akla gelmektedir. Obez bireylerde kilo verme ile TSH düzeyleri normale gelmektedir (2-4,1,19). Bu nedenle obezitede; SH'nin sebep olmaktan daha çok, artmış kilo alımına bağlı gelişen ve enerji harcanmasını arttırmaya yönelik bir adaptasyon süreci olduğu; bu hastalara LT4 tedavisine gerek olmadığı kabul edilmektedir (2-5,19,26). Hastalarımızın hiçbirini LT4 tedavisi almıyordu.

Tiroid hormonları çeşitli mekanizmalarla lipid metabolizmasını etkilemektedir. Hipotiroidizmde atherojenik lipid profili gözlenmektedir (11). Bu lipid değişiklikleri LT4 tedavisi ile büyük oranda normale dönmektedir (7,11). Tiroid hormon eksikliğinde LDL-K reseptör gösterimi ve dolayısıyla serum LDL-K klirensi azaldığından serum LDL-K düzeyleri artar. Yine bu durumda barsaktan kolesterol emilimi arttığı için serum TK düzeyi artar. Aynı zamanda lipoprotein lipaz aktivitesi azaldığı için serum TG düzeyleri artar. Bu hastalarda HDL-K metabolizmasında rol alan kolesterol ester transfer protein ve hepatic lipaz aktivitesi azaldığı için normal veya hafif yüksek HDL-K düzeyleri gözlenir (10,11). SH'i olan hastalarda da serum lipid profilinde değişiklikler olmaktadır. Ancak bu konudaki çalışmalarda farklı sonuçlar rapor edilmiştir. SH'si olanlarda normal veya yüksek TK, LDL-K ve TG ve normal HDL-K

düeyleri olduğu saptanmıştır (7,10). Bir çalışmada aşikâr hipotiroidisi olan erişkin hastalarda; SH'i olan hastalardan daha yüksek TK olduğu; ancak SH'si olanlar ile ötiroid bireyler arasında lipid profilinin farksız olduğu tespit edilmiştir (12). Grandone ve ark. (14), obez çocuklarda TSH düzeylerinin yüksek ve %12,8 oranında SH sıklığı olduğunu saptamışlardır. Bu çalışmada TSH düzeyinin VKİ ile korele olduğu, TSH düzeyi ile lipid düzeyleri arasında bir ilişki olmadığı ve kilo veren bir grup hastada TSH düzeyinin normale döndüğü gösterilmiştir. Jin (18) ise SH'si olan obez çocuklarda daha yüksek TK ve TG düzeyleri olduğunu ve bu lipid düzeylerinin TSH düzeyleri ile korelasyon gösterdiğini saptamıştır. Ruminska ve ark. (16), obez çocuklarda TSH düzeylerinin kontrollere göre yüksek olduğunu ve atherojenik lipid profiline sahip olduklarını saptamışlardır. Ancak TSH düzeyinin atherojenik lipid profili ve karotid intima kalınlığına etkisi olmadığını göstermişlerdir.

Çalışmamızda obez ve SH'si olan hastalarımızın TK düzeylerinin SH'si olmayanlardan daha yüksek olduğu; bu grupta hipertrigliseridemi sıklığının da yüksek olduğu saptanmıştır. Obez bireylerde TG/HDL-K >2 olmasının artmış koroner hastalık riski ile ilişkilendirilmiştir (23). Çalışmamızda SH grubunda TG/HDL-K oranı >2 olan hasta oranının yüksek olduğu da saptanmıştır. Ayrıca TSH düzeyleri ile TG düzeyleri arasında pozitif korelasyon olduğu tespit edilmiştir. Hepsi fazla kilolu/obez çocuk ve adölesanlardan oluşan tüm çalışma grubumuzda; SH'si olan ve SH'si olmayan olarak ayırdığımızda; bu üç grupta da TK, TG ve LDL-K düzeyleri yaşa göre referans düzeylerin üzerinde ve TG/HDL-K oranı >2 idi. Bu bulgular obez bireylerde gözlenen atherojenik dislipidemi ile uyumludur. Obez ve SH'si olan grupta; SH'i olmayan gruba göre ilave lipid anormalliklerinin saptanması; SH varlığının obez çocuk ve adölesanlarda serum lipid düzeylerinin değişmesi ve KVS hastalık riski açısından ek bir risk faktörü oluşturduğuna işaret etmektedir.

Aşikâr hipotiroidizmde yukarıda bahsedildiği gibi; artmış serum TK, LDL-K ve Apo B, normal-yüksek lipoprotein (a), normal-sınırdaki yüksek TG ve normal-yüksek HDL-K düzeyleri ile karakterize atherojenik lipid profili ortaya çıkmaktadır (7,10,11). Kotwal ve ark.nın (7) yaptığı bir meta analiz araştırmasında aşikâr hipotiroidizmi olanlarda görülen bu lipid anormalliklerinin büyük ölçüde LT4 tedavisi ile düzeldiği bildirilmiştir. Aynı çalışmada SH'si

olanlarda sınırdan yüksek TK, LDL-K ve Apo B düzeyleri ile kabul edilebilir HDL-K, TG ve Apo A ve lipoprotein (a) düzeyleri saptanmıştır. SH'si olanlarda LT4 tedavisinin bu değişikliklere etkisi konusunda farklı sonuçlar bildirilmiştir (4,11,13,15,16). Kotwal ve ark. (7) SH olgularında LT4 tedavisi ile lipid değişikliklerinde aşikâr hipotiroidizmde olduğu kadar düzelme olmadığını tespit etmiştir. Cantürk ve ark. (15) SH'si olan erişkinlerde serum TK düzeylerinin sağlıklı kontrollerden daha yüksek olduğunu ve altı ay LT4 tedavisinden sonra TK ve LDL-K düzeylerinin tedavi öncesine göre belirgin azaldığını saptamışlardır. Meier ve ark. (26). SH'si olan erişkin kadınlarda LT4 tedavisi ile özellikle LDL-K düzeyi çok yüksek ve serum TSH düzeyi 12 mIU/L'nin üzerinde olanlarda LDL-K ve TK düzeylerinde azalma olduğunu göstermişlerdir.

Obez erişkinlerde kilo verme ile lipid anormalliklerinin düzeldiği gösterilmiştir (27). Reihner ve ark. (28), 246 obez çocukta TSH düzeylerinin kontrollerden daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Lipid düzeyleri ile TSH düzeyi arasında bir ilişki saptamamışlardır. Bu hastaları bir yıl süre ile sadece beslenme, egzersiz ve davranış tedavisi ile izlemişlerdir. TSH düzeyi yüksek olanlar ile normal olanlar arasında lipid düzeyleri açısından çalışmanın başlangıcında ve bir yıl sonra bir farklılık olmadığını saptanmamıştır. Kilo veren 43 çocuktan oluşan grupta TSH ve T3 düzeyinin anlamlı olarak azaldığını, kilo vermeyenlerde ise TSH düzeyinde azalma saptamamışlardır. TSH yüksekliğinin obez bireylerde bir sebep değil bir sonuç olduğunu öne sürmüşlerdir.

Çalışmamızın geriye dönük ve kesitsel bir çalışma olması, LT4 tedavisi almayan hastalardan oluşması nedeniyle tedavinin etkinliği değerlendirilememiştir. Ayrıca aynı nedenle obez olan hastalarımızda kilo verme ile TSH düzeylerinin ve lipid metabolizması anormalliklerinin normal düzeylere dönüp dönmediği hakkında yorum yapılamamıştır.

Sonuç olarak; obez çocuk ve adölesanlarda yüksek SH sıklığı bulunmaktadır. Obez hastalarda dislipidemi olduğu ve SH varlığında bu durumun daha belirginleştiği ve SH'nin atherojenik lipid profili gelişmesine katkıda bulunduğu anlaşılmıştır. Bu bulgular obez hastaların kilo vermelerinin hem SH'nin hem de lipid metabolizması anormalliklerinin düzelmesini sağlayabileceğini düşündürmüştür.

Kaynaklar

1. Kaplowitz PB. Subclinical hypothyroidism in children: normal variation or sign of a failing thyroid gland? *Int J Pediatr Endocrinol.* 2010;2010:281453. doi:10.1155/2010/281453
2. Vigone MC, Capalbo D, Weber G, Salerno M. Mild hypothyroidism in childhood: who, when, and how should be treated? *J Endocr Soc.* 2018;2(9):1024–39. doi:10.1210/js.2017-00471.
3. Lazarus J, Brown RS, Daumerie C, Hubalewska-Dydejczyk A, Negro R, Vaidya B. 2014 European Thyroid Association Guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children. *Eur Thyroid J.* 2014;3(2):76-94.
4. Gallizzi R, Crisafulli C, Aversa T, et al. Subclinical hypothyroidism in children: is it always subclinical? *Ital J Pediatr.* 2018;44(1):25. doi:10.1186/s13052-018-0462-4.
5. Kotwal A, Cortes T, Genere N, et al. Treatment of thyroid dysfunction and serum lipids: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(12):dgaa672.
6. Ergin Z, Savaş-Erdeve S, Kurnaz E, Çetinkaya S, Aycan Z. Follow-up in children with non-obese and non-autoimmune subclinical hypothyroidism. *J Ped Endocrinol Metabol* 2018;31:1133–8. doi.org/10.1515/jpem-2018-0095.
7. Ergür AT, Taner Y, Ata E, Melek E, Bakar EE, Sancak T. Neurocognitive functions in children and adolescents with subclinical hypothyroidism. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2012;4(1): 21–4. doi:10.4274/Jcrpe.497.
8. Cerbone M, Capalbo D, Wasniewska M et al. Cardiovascular risk factors in children with long-standing untreated idiopathic subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99:2697–703.
9. Bona G, Prodam F, Monzani A. Subclinical hypothyroidism in children: natural history and when to treat. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2013;5(1):23-8.
10. Pearce EN. Update in lipid alterations in subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97:326–33.
11. Cappola AR, Ladenson PW. Hypothyroidism and atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:2438–44.
12. Alamdari S, Amouzegar A, Tohidi M, et al. Hypothyroidism and lipid levels in a community based study (TTS). *Int J Endocrinol Metab.* 2016;14(1): e22827.
13. Toruner F, Altinova AE, Karakoc A, et al. Risk factors for cardiovascular disease in patients with subclinical hypothyroidism. *Adv Ther.* 2008;25(5):430–37. DOI:10.1007/s12325-008-0053-7.
14. Grandone A, Santoro N, Coppola F, Calabrò P, Perrone L, Del Giudice EM. Thyroid function derangement and childhood obesity: an Italian experience. *BMC Endocrinol Disord* 2010;10:8.
15. Canturk Z, Cetinarıslan B, Tarkun I, Canturk NZ, Ozden M. Lipid profile and lipoprotein (a) as a risk factor for cardiovascular disease in women with subclinical hypothyroidism. *Endocr Res.* 2003;29(3):307-16.
16. Ghergherechi R, Hazhir N. Thyroid hormonal status among children with obesity. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2015;6(2):51–5.
17. Jin HY. Prevalence of subclinical hypothyroidism in obese children or adolescents and association between thyroid hormone and the components of metabolic syndrome. *J Paediatr Child Health.* 2018;54(9):975-80. doi: 10.1111/jpc.13926.

18. Rumińska M, Witkowska-Sędek E, Majcher A, Brzewski M, Krawczyk M, Pyrzak B. Serum TSH level in obese children and its correlations with atherogenic lipid indicators and carotid intima media thickness. *J Ultrason*. 2018;18:296–301.
19. Matusik P, Gawlik A, Januszek-Trzciakowska A, Malecka-Tendera E. Isolated subclinical hyperthyrotropinemia in obese children: Does levothyroxine (LT4) improve weight reduction during combined behavioral therapy? *Int J Endocrinol*. 2015;2015:792509. doi: 10.1155/2015/792509.
20. Mika A, Sledzinski T. Alterations of specific lipid groups in serum of obese humans: a review. *Obes Rev*. 2017;18(2):247-72. doi:10.1111/obr.12475.
21. Dursun A, Aykan. *Dislipidemiler*. Pediatri. Editör: Yurdakök M. Güneş Tıp Kitapevi Ltd. Şti. 2018. Sayfa: 271-86.
22. Willian AN, Collin CJ. Disorders of lipoprotein metabolism and transport. *Nelson Textbook of Pediatrics 20th Edition volume 1*. Ed. Kliegman RM. Philadelphia: John F. Kennedy Blvd, 2016:691-705.
23. da Luz PL, Favarato D, Faria-Neto JR, Lemos P, Chagas AC. High ratio of triglycerides to HDL-cholesterol predicts extensive coronary disease. *Clinics (Sao Paulo)*. 2008;63(4):427–32.
24. Rapa A, Monzani A, Moia S, et al. Subclinical hypothyroidism in children and adolescents: A wide range of clinical, biochemical, and genetic factors involved. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;94:2414–20.
25. Stichel H, Allemann D, Gruters A. Thyroid function and obesity in children and adolescents. *Horm Res*. 2000;54:14–9.
26. Meier C, Staub JJ, Roth CB, et al. TSH-Controlled L-thyroxine therapy reduces cholesterol levels and clinical symptoms in subclinical hypothyroidism: A double blind, placebo-controlled trial (Basel Thyroid Study). *J Clinical Endocrinol Metab*. 2001;86(10):4860–66. <https://doi.org/10.1210/jcem.86.10.7973>.
27. Hasan B, Nayfeh T, Alzuabi M, et al. Weight loss and serum lipids in overweight and obese adults: A systematic review and meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(12):dga673. doi:10.1210/clinem/dga673.
28. Reinehr T, de Sousa G, Andler W. Hyperthyrotropinemia in obese children is reversible after weight loss and is not related to lipids. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:3088–91.