

Otrzymano:  
25.06.2018  
Zaakceptowano:  
02.10.2018  
Opublikowano:  
31.12.2018

## Ocena zależności między stężeniem TSH a wskaźnikami aterogenności oraz grubością błony wewnętrznej i środkowej u dzieci z otyłością

### Serum TSH level in obese children and its correlations with atherogenic lipid indicators and carotid intima media thickness

Małgorzata Rumińska<sup>1</sup>, Ewelina Witkowska-Sędek<sup>1</sup>, Anna Majcher<sup>1</sup>,  
Michał Brzewski<sup>2</sup>, Monika Krawczyk<sup>1</sup>, Beata Pyrzak<sup>1</sup>

<sup>1</sup> *Klinika Pediatrii i Endokrynologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa, Polska*

<sup>2</sup> *Zakład Radiologii Pediatricznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa, Polska*

Adres do korespondencji: Małgorzata Rumińska, ul. Żwirki i Wigury 63A, 02 091 Warszawa;  
tel./fax: +48 22 317 97 12, e-mail: mruminska@wum.edu.pl

DOI: 10.15557/JoU.2018.0043

#### Słowa kluczowe

TSH,  
IMT tętnicy szyjnej,  
otyłość,  
dzieci

#### Keywords

TSH,  
carotid IMT,  
obesity,  
children

#### Abstract

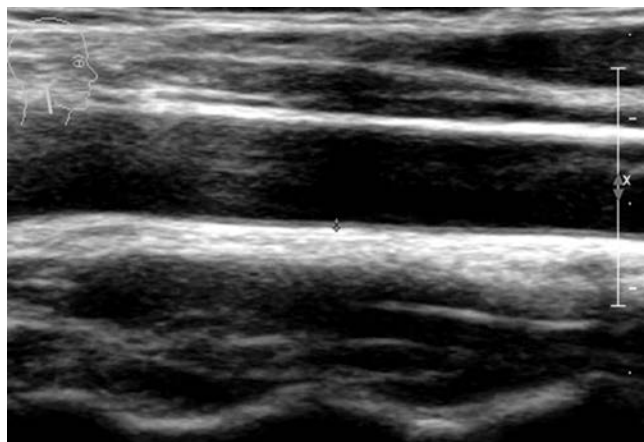
**Objective:** Moderately elevated level of thyroid-stimulating hormone accompanied by normal serum concentrations of free thyroxine, suggesting subclinical hypothyroidism, is the most common hormonal abnormality in obese children. Controversy remains, whether a thyroid dysfunction related to obesity has an influence on the cardiovascular risk factors. The aim of the study was to assess correlation between thyroid-stimulating hormone and free thyroxine and chosen atherogenic lipid indicators, and carotid intima media thickness in obese children and adolescents. **Methods:** A study group consisted of 110 obese children ( $11.5 \pm 2.9$  years) and 38 healthy children ( $13.4 \pm 2.6$  years). Obesity was defined using International Obesity Task Force criteria. In each patient anthropometric measurements, thyroid-stimulating hormone, free thyroxine, a lipid profile were evaluated. Carotid intima-media thickness was measured in 74 obese children and 28 lean children. The resulting data were used to calculate indicators of atherogenesis: total cholesterol to HDL cholesterol ratio; triglycerides to HDL cholesterol ratio and LDL cholesterol to HDL cholesterol ratio. **Results:** Obese children had higher mean serum thyroid-stimulating hormone levels compared to their lean peers and an adverse atherogenic lipid profile. Serum free thyroxine concentrations were comparable between the groups. Serum thyroid-stimulating hormone values correlated with total cholesterol to HDL cholesterol ratio; triglycerides to HDL cholesterol ratio, LDL cholesterol to HDL cholesterol ratio, and intima-media thickness. In a multivariate regression analysis, thyroid-stimulating hormone weakly correlated only with intima-media thickness after adjustment for age, gender and Body Mass Index ( $\beta = 0.249$ ,  $p = 0.04$ ). This relationship weakened after considering a lipid profile ( $\beta = 0.242$ ,  $p = 0.058$ ). No relationship was found for free thyroxine. **Conclusion:** Serum level of thyroid-stimulating hormone in obese children did not seem to impact atherogenic lipid indicators and carotid intima-media thickness. Therefore, an adverse lipid profile should still be considered the main risk factor for development of cardiovascular diseases in obese children.

## Wprowadzenie

Rosnąca liczba dzieci i młodzieży z nadwagą i otyłością w ciągu ostatnich 30 lat doprowadziła do wzrostu częstości występowania zaburzeń metabolicznych i hemodynamicznych. Stanowi to istotny problem zdrowotny, ponieważ choroby układu sercowo-naczyniowego są główną przyczyną chorobowości i umieralności na świecie. Nadmiar tkanki tłuszczowej sprzyja również występowaniu łagodnej dysfunkcji tarczycy. Umiarkowanie podwyższone lub zawierające się w górnych granicach zakresu norm referencyjnych stężenie hormonu tyreotropowego (*thyroid-stimulating hormone*, TSH) wraz z prawidłowym stężeniem wolnej tyroksyny (*free thyroxine 4*, fT4) i prawidłowym lub nieznacznie podwyższonym stężeniem wolnej trójiodotyroniny (*free triiodothyronine*, fT3) to stosunkowo częste odchylenie stwierdzone u otyłych dzieci i nastolatków<sup>(1)</sup>. Według badań przeprowadzonych przez Gherghehchi i Hazhir<sup>(2)</sup> częstość występowania subklinicznej niedoczynności tarczycy (*subclinical hypothyroidism*, SCH) u dzieci z otyłością jest znacznie wyższa w porównaniu z ich nieotyłymi rówieśnikami (14,7% vs 6,8%). Uważa się, że podwyższone stężenie TSH jest wynikiem procesu adaptacji do nadmiernej ilości tkanki tłuszczowej i jej wartości normalizują po obniżeniu masy ciała<sup>(1)</sup>.

W piśmiennictwie opisano wiele badań w populacji dorosłych oceniających związek SCH ze zwiększonym ryzykiem występowania chorób sercowo-naczyniowych, ale ich wyniki są niespójne<sup>(3,4)</sup>. Niektóre z nich wykazały, że SCH upośledza funkcję rozkurczową lewej komory i funkcję skurczową w czasie wysiłku oraz zwiększa opór obwodowy, sztywność tętnic i dysfunkcję śródbłonna<sup>(4,5)</sup>. U pacjentów z SCH występuje zwiększona częstość miażdżycy tętnic i zawału mięśnia sercowego<sup>(6)</sup>, zwiększona grubość błony wewnętrznej i środkowej tętnicy szyjnej<sup>(7-9)</sup> oraz upośledzona rozszerzalność tętnicy ramieniowej zależnej od przepływu<sup>(10)</sup>. Niekorzystny wpływ na strukturę i funkcję śródbłonna nasilają zmiany w profilu lipidowym i homeostazie glukozy współwystępujące z SCH<sup>(9,11-13)</sup>.

Z uwagi na przytoczone dane pojawia się pytanie, w jakim stopniu podwyższone stężenie TSH w surowicy zwiększa wpływ niekorzystnego profilu lipidowego na procesy aterosklerozy u otyłych dzieci i nastolatków. Liczba badań dotycząca tego problemu jest ograniczona<sup>(14)</sup>. W naszym poprzednim badaniu wykazaliśmy, że stężenie TSH korelowało z cholesterolem całkowitym, cholesterolem LDL i triglicerydami, nawet po uwzględnieniu BMI lub SDS BMI. Nie stwierdziliśmy zależności z cholesterolem HDL, glikemią na czczo i indeksem insulinooporności HOMA (*homeostasis model assessment*)<sup>(15)</sup>. Opierając się na tej samej grupie otyłych dzieci i nastolatków, w obecnej pracy zbadaliśmy zależność pomiędzy stężeniem TSH a wskaźnikami aterogennymi oraz przebudową śródbłonna ocenianą w badaniu grubości błony wewnętrznej i środkowej tętnicy szyjnej (*intima-media thickness*, IMT). Pomiar IMT w badaniu ultrasonograficznym jest istotnym markerem wczesnych zmian miażdżycy, dobrze koreluje z czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych i pozwala przewidzieć wystąpienie zawału mięśnia sercowego oraz udaru mózgu<sup>(16)</sup>.



Ryc. 1. Pomiar grubości błony wewnętrznej i środkowej (IMT) w obrębie ściany dalszej tętnicy szyjnej wspólnej, około 1 cm od rozwidlenia

## Materiał i metody

Badanie retrospektywne przeprowadzono na podstawie dokumentacji medycznej 148 dzieci w wieku 5–18 lat hospitalizowanych w Klinice Pediatrii i Endokrynologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Wszyscy pacjenci mieli negatywny wywiad rodzinny w kierunku chorób tarczycy i nie przyjmowali żadnych leków. Grupa badana składała się ze 110 dzieci (48 dziewcząt, 62 chłopców, średnia wieku  $11,5 \pm 2,9$  lat) z otyłością definiowaną według punktów odcięcia wskaźnika masy ciała (*body mass index*, BMI) w zależności od wieku i płci według międzynarodowego standardu IOTF (*International Obesity Task Force*)<sup>(17)</sup>. Z badania wyłączeni zostali pacjenci z otyłością wtórną i ogólnoustrojowymi chorobami zapalnymi. Grupę kontrolną stanowiło 38 zdrowych dzieci z prawidłowymi parametrami somatycznymi (21 dziewcząt, 17 chłopców, średni wiek  $13,4 \pm 2,6$  lat). Projekt uzyskał zgodę Komitetu Etycznego przy Uniwersytecie Medycznym w Warszawie.

U każdego pacjenta analizowano pomiary antropometryczne, tj. wysokość ciała (cm), masę ciała (kg), obwody talii i bioder (cm), grubość dwóch fałdów skórno-tłuszczowych (mm). Na podstawie uzyskanych danych obliczono wskaźnik masy ciała (*body mass index*, BMI), wskaźnik obwodu talii do obwodu bioder (*waist to hip ratio*, WHR) i wskaźnik obwodu talii do wysokości ciała (*waist to height ratio*, WHtR). Procentową zawartość tkanki tłuszczowej (*% fat adipose tissue*, %FAT) obliczono według wzoru Slaughter<sup>(18)</sup>. Stopień otyłości wyrażony jako odchylenie standardowe BMI (SDS BMI) wyliczono metodą LMS (*least mean squares*) według Cole'a<sup>(19)</sup>.

W badaniu analizowano profil lipidowy i parametry funkcji tarczycy. Stężenie hormonu tyreotropowego (TSH;  $\mu\text{IU/ml}$ ) i wolnej tyroksyny (fT4;  $\text{ng/dl}$ ) oceniono metodą immunoenzymatyczną z zastosowaniem mikrocząstek (MEIA) przy użyciu analizatora AXYM. Pięcioro pacjentów, u których stężenie TSH w surowicy wynosiło  $>4 \mu\text{IU/ml}$ , miało oznaczone przeciwciała przeciw peroksydazie tarczycy

Zmienna	Dzieci nieotyłe (n = 38)	Dzieci otyłe		
		Ogółem (n = 110)	TSH ≤4 μIU/ml (n = 104)	TSH >4 μIU/ml (n = 5)
TC (mg/dl)	156,77 ± 23,85	177,47 ± 29,52***	176,4 ± 29,18	196,0 ± 31,79
HDL-C (mg/dl)	54 (33–92)	42 (25–92)***	42 (25–92)	49,5 (30–58)
LDL-C (mg/dl)	84,26 ± 25,64	106,31 ± 27,19***	105,58 ± 27,01	119,0 ± 29,66
TG (mg/dl)	73 (23–167)	124 (39–458)***	123 (39–458)	162,5 (106–219)
TG/HDL-C	1,29 (0,33–4,28)	2,99 (0,53–14,31)***	2,99 (0,53–14,31)	3,75 (2,0–6,1)
LDL C/HDL C	1,56 (0,09–3,03)	2,47 (0,7–6,76)***	2,44 (0,7–6,76)	2,64 (1,71–5,0)
TC/HDL-C	2,94 (1,36–4,87)	4,16 (2,0–10,32)***	4,16 (2,0–10,32)	4,29 (3,29–7,23)
IMT	0,58 (0,25–0,73)	0,6 (0,22–1,4)	0,6 (0,22–1,4)	0,65 (0,5–0,7)

Dane przedstawione jako średnia ± odchylenie standardowe (SD) lub mediana z wartościami minimalnymi i maksymalnymi, stosownie do przypadku TSH – hormon tyreotropowy;  
 TC – cholesterol całkowity;  
 HDL-C – cholesterol lipoprotein o wysokiej gęstości;  
 LDL-C – cholesterol lipoprotein o niskiej gęstości;  
 TG – triglicerydy;  
 IMT – grubość błony wewnętrznej i środkowej  
 \*\*\* p < 0,001;  
 \*\* p < 0,01;  
 \* p < 0,05 (porównanie: dzieci nieotyłe vs otyłe)

**Tab. 1.** Porównanie profilu lipidowego, wskaźników aterogenności oraz grubości błony wewnętrznej i środkowej tętnicy szyjnej u dzieci nieotyłych oraz w grupie dzieci otyłych, z uwzględnieniem podziału na podgrupy według wartości stężenia TSH

(*anti-thyroid peroxidase antibodies*, TPO-Ab) i przeciwciała przeciwko tyreoglobulinie (*anti-thyroglobulin antibodies*, TG-Ab). Profil lipidowy obejmujący stężenie cholesterolu całkowitego (*total cholesterol*, TC; mg/dl), triglicerydów (*triglycerides*, TG; mg/dl) i cholesterolu lipoprotein o wysokiej gęstości (*high-density lipoprotein cholesterol*, HDL-C; mg/dl) wykonano na czczo przy użyciu powszechnie dostępnych zestawów. Cholesterol lipoprotein o niskiej gęstości (*low-density lipoprotein cholesterol*, LDL-C; mg/dl) obliczono, stosując wzór Friedewalda (LDL-C = TC – TG / 5 + HDL-C). Uzyskane dane posłużyły do wyliczenia wskaźników aterogenności: TC/HDL-C, TG/HDL-C, LDL-C/HDL-C. Wartości profilu lipidowego interpretowano zgodnie z zaleceniami American Heart Association z 2007 roku<sup>(20)</sup>. Za prawidłowe wartości wskaźników aterogenności przyjęto: TC/HDL-C < 5, TG HDL-C < 3, LDL-C/HDL-C < 3<sup>(21,22)</sup>.

Ciężenie krwi u otyłych dzieci mierzono na prawym ramieniu po 10-minutowym odpoczynku w pozycji leżącej z użyciem sfigmomanometru. Do analizy wzięto średnią wyliczoną z trzech pomiarów. Rozmiar mankietu dobierany był indywidualnie, po uwzględnieniu długości i obwodu ramienia badanych dzieci.

U 74 otyłych dzieci i 28 dzieci z grupy kontrolnej wykonano pomiar grubości błony wewnętrznej i środkowej ściany tętnicy szyjnej (*intima-media thickness*, IMT; mm) w Klinice Radiologii Dziecięcej. W obrębie ściany dalszej tętnicy szyjnej wspólnej, około 1 cm od rozwidlenia, mierzono odległość od pierwszej świecącej warstwy (*intima*) do granicy między drugą świecąca przestrzenią a warstwą środ-

kową (*media-adventica*) za pomocą sondy liniowej o wysokiej rozdzielczości (12–15 MHz), na aparacie ATL 3000 HDL (Bothell, Washington DC; Ryc. 1). Średnią z trzech pomiarów po obu stronach uznano za ostateczną wartość IMT tętnicy szyjnej.

Obliczenia statystyczne przeprowadzono przy użyciu oprogramowania SPSS 19. Dane wyrażono jako średnią arytmetyczną i odchylenie standardowe (SD) lub medianę z wartościami minimalnymi i maksymalnymi. W celu porównania parametrów antropometrycznych i biochemicznych między grupami otyłą i kontrolną zastosowano test *t* dla parametrów o rozkładzie normalnym; w przypadku rozkładu nieparametrycznego zastosowano test Manna-Whitneya. Za pomocą współczynnika korelacji Spearmana wyliczono zależności między analizowanymi zmiennymi. Dla lepszej oceny zależności między TSH a IMT zastosowano wieloczynnikowe modele regresji liniowej. Wartość *p* < 0,05 została uznana za wskaźnik istotności statystycznej.

## Wyniki

Średnia wartość BMI u otyłych dzieci wynosiła 29,36 ± 4,9 kg/m<sup>2</sup>, średnie BMI SDS: 2,78 ± 0,49. Wszystkie otyłe dzieci miały zwiększoną procentową zawartość tkanki tłuszczowej, średnio 33,91 ± 4,71%. Średnie wartości obwodu talii wynosiły 89,94 ± 12,31 cm. U szczupłych dzieci średnia wartość BMI wynosiła 18,86 ± 2,79 kg/m<sup>2</sup>, SDS BMI: 0,03 ± 0,89. Średnie wartości wysokości ciała dzieci z obu grup były porów-

nywalne ( $152,76 \pm 16,62$  cm w grupie dzieci otyłych,  $157,47 \pm 12,94$  cm w grupie kontrolnej).

W grupie dzieci otyłych stężenie TSH w surowicy wynosiło od  $0,44$  do  $4,9$   $\mu\text{IU/ml}$ . Średnie wartości TSH u tych dzieci były istotnie wyższe w porównaniu z ich szczupłymi rówieśnikami ( $2,14 \pm 0,97$   $\mu\text{IU/ml}$  vs  $1,47 \pm 0,63$   $\mu\text{IU/ml}$ ,  $p < 0,001$ ). Stężenie TSH  $4$   $\mu\text{IU/ml}$  stwierdzono tylko u 5 pacjentów. Stężenie ft4 w surowicy u dzieci otyłych mieściło się w zakresie normy i nie różniło się w porównaniu z grupą kontrolną. U otyłych dzieci stwierdzono niekorzystny profil lipidowy. Podwyższone stężenia cholesterolu całkowitego (TC  $\geq 200$  mg/dl) i cholesterolu LDL (LDL-C  $\geq 130$  mg/dl) stwierdzono odpowiednio u 24 (21,8%) i 17 (15,5%) otyłych dzieci. Podwyższone wartości triglicerydów ( $\geq 110$  mg/dl) wykryto u 73 (66,4%) pacjentów. Obniżone ( $< 40$  mg/dl) stężenie HDL-C miało 40 (36,4%) otyłych dzieci. Zwiększone wartości TC/HDL-C  $\geq 5$ , TG/HDL-C  $\geq 3$ , LDL-C/HDL-C  $\geq 3$  stwierdzono odpowiednio u 22 (20%), 55 (50%), 25 (22,7%) otyłych dzieci. Po podziale grupy dzieci otyłych ze względu na stężenie TSH zaobserwowaliśmy wyższe średnie lub mediany wartości TC, LDL-C, TG i wskaźników aterogennych u dzieci z TSH  $> 4$   $\mu\text{IU/ml}$ , ale z powodu małej liczby pacjentów dalsza analiza statystyczna nie została przeprowadzona. Ponadto u dzieci z TSH  $> 4$   $\mu\text{IU/ml}$  stwierdzono najwyższą wartość mediany IMT tętnicy szyjnej (Tab. 1, Ryc. 2). Obie podgrupy otyłych dzieci nie różniły się pod względem BMI, SDS BMI, obwodu talii i %FAT. Charakterystykę profilu lipidowego i IMT u dzieci otyłych oraz z grupy kontrolnej przedstawiono w Tab. 1. Średnie wartości ciśnienia skurczowego (*systolic blood pressure*, SBP) u dzieci otyłych wynosiły 114 mm Hg, średnie wartości ciśnienia rozkurczowego (*diastolic blood pressure*, DBP) – 70 mm Hg i nie różniły się w podgrupach dzieci otyłych z wyższymi i niższymi stężeniami TSH.

W analizie korelacji Spearmana TSH korelowało z TC/HDL-C ( $r = 0,286$ ,  $p < 0,001$ ), TG/HDL-C ( $r = 0,236$ ,  $p = 0,004$ ), LDL-C/HDL-C ( $r = 0,281$ ,  $p = 0,001$ ) i IMT ( $r = 0,290$ ,  $p = 0,003$ ), ale nie z SBP i DBP. W wieloczynnikowej analizie regresji liniowej, po uwzględnieniu wieku, płci i SDS BMI, TSH słabo korelowało tylko z IMT. Ponadto zależność ta zmniejszyła się po uwzględnieniu profilu lipidowego (Tab. 2). Nie znaleziono korelacji dla ft4.

## Omówienie

Powszechnie wiadomo, że proces powstawania zmian miażdżycowych może rozpocząć się w dzieciństwie i jest głównie spowodowany nagromadzeniem tkanki tłuszczowej oraz związanymi z otyłością zaburzeniami metabolicznymi i hemodynamicznymi, takimi jak dyslipidemia, insulinooporność, upośledzona tolerancja glukozy lub nadciśnienie tętnicze. Otyłość prowadzi również do nieznacznie podwyższonego stężenia TSH w surowicy, któremu towarzyszy prawidłowy poziom wolnej tyroksyny (ft4), co wskazuje na subkliniczną niedoczynność tarczycy (SCH). Wpływ SCH na zwiększone ryzyko występowania chorób o podłożu miażdżycowym jest przedmiotem wielu badań w populacji osób dorosłych, a ich wyniki nie są spójne. Ist-

nieją metaanalizy potwierdzające tę zależność<sup>(23)</sup>. Z uwagi na wielokierunkowe działanie hormonów tarczycy pojawia się pytanie, jaką rolę odgrywa podwyższone stężenie TSH w rozwoju miażdżycy u otyłych dzieci. W naszej pracy analizowaliśmy pomiary grubości błony wewnętrznej i środkowej tętnicy szyjnej jako przydatne narzędzie w ocenie subklinicznej miażdżycy.

Metaanaliza przeprowadzona przez Gao i wsp.<sup>(12)</sup> na podstawie ośmiu badań obserwacyjnych obejmujących 3602 dorosłych pacjentów potwierdziła zależność pomiędzy SCH i zwiększoną grubością IMT, która mogła być wynikiem podwyższonego stężenia TSH, dyslipidemii i nadciśnienia tętniczego. W innych badaniach<sup>(8,9)</sup> autorzy wskazują, że związek ten jest niezależny od tradycyjnych czynników ryzyka. Dane dotyczące tego problemu w populacji pediatrycznej są ograniczone. Isik-Balci i wsp.<sup>(24)</sup> oraz Ūnal i wsp.<sup>(13)</sup> stwierdzili większą grubość IMT tętnicy szyjnej u dzieci z SCH niż w grupach kontrolnych. W badaniu obejmującym 81 dzieci z nadwagą i otyłością Schiel i wsp.<sup>(25)</sup> wykazali, że IMT korelowała z wybranymi parametrami antropometrycznymi opisującymi otyłość, ciśnieniem tętniczym, a także z TSH. W innym badaniu w grupie 58 otyłych dzieci z niealkoholowym stłuszczeniem wątroby (*nonalcoholic fatty liver disease*, NASH) Sert i wsp.<sup>(26)</sup> wykazali niekorzystny wpływ subklinicznej niedoczynności tarczycy na czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Dwadzieścioro pięcioro dzieci z TSH  $> 4$   $\mu\text{IU/ml}$  miało większą grubość IMT tętnicy szyjnej, większą masę lewej komory (*left ventricular mass*, LVM), a także bardziej niekorzystny profil lipidowy i parametry metabolizmu glukozy w porównaniu z ich otyłymi rówieśnikami bez rozpoznanej SCH. W wieloczynnikowej analizie regresji TSH korelowała dodatnio z IMT, po uwzględnieniu wieku, płci, BMI, ciśnienia tętniczego, profilu lipidowego, glukozy na czczo, insuliny na czczo i HOMA. Inne badanie nie tylko potwierdziło upośledzenie funkcji rozkurczowej i funkcji skurczowej włókien podłużnych ocenianych w echokardiografii dopplerowskiej<sup>(14)</sup>, ale także zmianę właściwości reologicznych krwi u dzieci z SCH<sup>(24)</sup>. W badaniu przeprowadzonym przez Özera i wsp.<sup>(27)</sup>, obejm-



Ryc. 2. Zwiększona grubość błony wewnętrznej i środkowej tętnicy szyjnej u 12-letniej dziewczynki z grupy dzieci otyłych

Niezależne zmienne	B	SE	Wartość p	95%CI
<b>MODEL 1</b>				
Wiek (lata)	0,008	0,007	0,258	-0,006-0,021
Płeć (chłopcy = 1/ dziewczynki = 2)	-0,052	0,036	0,153	-0,124-0,019
SDS BMI	0,047	0,041	0,259	-0,034-0,127
TSH (μIU/ml)	0,041	0,020	0,041	0,003-0,080
<b>MODEL 2</b>				
Wiek (lata)	0,008	0,007	0,282	-0,006-0,022
Płeć (chłopcy = 1/ dziewczynki = 2)	-0,052	0,038	0,0170	-0,126-0,022
SDS BMI	0,049	0,043	0,255	-0,035-0,134
TC (mg/dl)	0,000	0,002	0,844	-0,004-0,004
LDL-C (mg/dl)	0,000	0,002	0,838	-0,005-0,004
TG (mg/dl)	0,000	0,000	0,878	-0,001-0,001
TSH (μIU/ml)	0,040	0,021	0,058	-0,001-0,081

SDS BMI – odchylenie standardowe wskaźnika masy ciała;  
 TC – cholesterol całkowity;  
 HDL C – cholesterol lipoprotein o wysokiej gęstości;  
 LDL C – cholesterol lipoprotein o niskiej gęstości;  
 TG – tryglicerydy;  
 TSH – hormon tyreotropowy;  
 B – niestandardowy współczynnik regresji;  
 SE – błąd standardowy;  
 CI – przedział ufności

**Tab. 2.** Wieloczynnikowa analiza regresji grubości warstwy intymedia (zmienna zależna)

mującym 260 otyłych dzieci, stwierdzono, że podwyższone stężenie TSH jest czynnikiem ryzyka wystąpienia zespołu metabolicznego.

W naszym badaniu stężenie TSH w surowicy korelowało z IMT po uwzględnieniu wieku, płci i SDS BMI; zależność ta zmniejszyła się po uwzględnieniu profilu lipidowego. Wyniki naszej analizy sugerują, że zmiany profilu lipidowego występujące u otyłych dzieci miały większy wpływ na grubość błony wewnętrznej i środkowej tętnic szyjnych i być może podwyższone stężenie TSH przyczynia się do powstawania wczesnych zmian miażdżycowych poprzez działanie na metabolizm lipidów. Akkoca i wsp.<sup>(7)</sup> wysunęli podobne wnioski. U 60 nieotyłych osób dorosłych podzielonych na trzy jednakowo liczne grupy z prawidłową czynnością tarczycy, subkliniczną niedoczynnością tarczycy i kliniczną niedoczynnością tarczycy badacze wykazali, że zwiększona grubość ściany IMT tętnicy szyjnej była wynikiem niekorzystnego profilu lipidowego.

Hormony tarczycy regulują syntezę, metabolizm i mobilizację lipidów. Zwiększają wątrobową syntezę cholesterolu i ekspresję receptora LDL-C na powierzchni komórki wątroby i innych tkanek oraz zmniejszają wchłanianie cholesterolu w jelitach. Hormony tarczycy zwiększają stężenie białka przenoszącego estry cholesterolu (*cholesterol ester transfer protein*, CETP) oraz zwiększają aktywność lipazy wątrobowej i lipazy lipoproteinowej, a tym samym wpływają na stężenie HDL-C i triglicerydów<sup>(1)</sup>. Wpływ subklinicznej niedoczynności tarczycy na profil lipidowy w surowicy nie jest do końca jasny. Obecność receptora TSH w hepato-

cytach potencjalnie wyjaśnia rolę tyreotropiny w powstawaniu hipercholesterolemii<sup>(28)</sup>. Niektóre badania u dorosłych pacjentów wykazały związek między SCH a niekorzystnym profilem lipidowym<sup>(9,11)</sup>. Co więcej, badanie HUNT, obejmujące grupę 30 656 pacjentów, wykazało, że podwyższone, ale mieszczące się w zakresie normy, stężenie TSH dodatkowo korelowało z cholesterolem całkowitym, cholesterolem lipoproteiny LDL i triglicerydami oraz ujemnie z HDL-C<sup>(29)</sup>. Wyniki tych badań zostały poparte badaniami u otyłych dzieci przeprowadzonymi przez Aeberli i wsp.<sup>(30)</sup>, Pacifico i wsp.<sup>(31)</sup> oraz Shalitin i wsp.<sup>(32)</sup> W naszym badaniu dzieci otyłe z TSH >4 uIU/ml, obok zwiększonych średnich/median stężeń lipidów w surowicy, wykazywały podwyższone wartości wskaźników aterosklerozy, ale grupa ta jest zbyt mała dla oceny statystycznej. Co więcej, mimo że w naszym poprzednim badaniu<sup>(15)</sup> wykazaliśmy związek między TSH i triglicerydami, cholesterolem całkowitym i cholesterolem LDL, w niniejszym badaniu nie stwierdziliśmy, po uwzględnieniu wieku, płci i BMI SDS, zależności między TSH a wskaźnikami aterosklerozy. Rodzi to wątpliwości co do roli TSH w patogenezie miażdżycy u otyłych dzieci. W literaturze tylko w kilku badaniach opisano istnienie różnic w wartościach TC/HDL-C i LDL-C/HDL-C u pacjentów z SCH w porównaniu z grupami kontrolnymi<sup>(9,13)</sup>.

Nasze wyniki nie wskazują jednoznacznie na związek między stężeniem TSH u otyłych dzieci a czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Wydaje się, że wyższe poziomy TSH w surowicy związane z otyłością wpływają na zmianę grubości ścianki błony wewnętrznej i środkowej poprzez niekorzystny profil lipidowy. Ze względu na małą liczebność badanej grupy, zwłaszcza z subkliniczną niedoczynnością tarczycy, co stanowi ograniczenie naszej pracy, potrzebne są dalsze badania. Ustalenie, czy izolowana hipertyreotropinemia jest dodatkowym czynnikiem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, ma zasadnicze znaczenie w zapobieganiu miażdżycy. Jest to szczególnie istotne dla lekarzy w kontekście korzystnej roli zastępczej terapii L-tyroksyną (LT4) w zmniejszaniu czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Według European Thyroid Association (2014) nie ma wystarczających dowodów na rekomendowanie leczenia L-tyroksyną u dzieci z TSH <10 mU/l i prawidłowym stężeniem TT4/FT4 – w przypadku tych dzieci decyzja powinna być podejmowana indywidualnie<sup>(33)</sup>. Niektóre badania wykazały normalizację TSH w surowicy i poprawę wrażliwości na insulinę po redukcji masy ciała<sup>(30,34)</sup>. W retrospektywnym badaniu Matusika i wsp.<sup>(35)</sup> stwierdzono, że leczenie LT4 w połączeniu z dietą i interwencją fizyczną u otyłych dzieci z SCH nie zwiększyło utraty masy ciała w porównaniu z dziećmi bez terapii LT4.

## Wnioski

Dzieci i młodzież z otyłością są predysponowane do wyższych wartości TSH w surowicy w porównaniu z ich rówieśnikami z prawidłową masą ciała. Podwyższone stężenie TSH nie wpływa na wskaźniki aterosklerozy i grubość IMT tętnicy szyjnych. Niekorzystny profil lipidowy powinien nadal być uważany za główny czynnik ryzyka rozwoju chorób sercowo-naczyniowych u dzieci z otyłością.

## Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść niniejszej publikacji oraz rościć sobie do niej prawo.

## Piśmiennictwo

- Sanyal D, Raychaudhuri M: Hypothyroidism and obesity: an intriguing link. *Indian J Endocrinol Metab* 2016; 20: 554–557.
- Ghergherehchi R, Hazhir N: Thyroid hormonal status among children with obesity. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2015; 6: 51–55.
- Lioudaki E, Mavroeidi NG, Mikhailidis DP, Ganotakis ES: Subclinical hypothyroidism and vascular risk: an update. *Hormones (Athens)* 2013; 12: 495–506.
- Floriani C, Gencer B, Collet TH, Rodondi N: Subclinical thyroid dysfunction and cardiovascular diseases: 2016 update. *Eur Heart J* 2018; 39: 503–507.
- Pearce SH, Brabant G, Duntas LH, Monzani F, Peeters RP, Razvi S *et al.*: ETA guideline: Management of subclinical hypothyroidism. *Eur Thyroid J* 2013; 2: 215–228.
- Hak AE, Pols HA, Vissel TJ, Drexhage HA, Hofman A, Witteman JC: Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: The Rotterdam study. *Ann Intern Med* 2000; 132: 270–278.
- Akkoca AN, Özdemir ZT, Özler GS, Karabulut L: The evaluation of carotid intima thickness in clinical and subclinical hypothyroidism and effects of thyroid hormone treatment. *Am J Clin Exp Med* 2014; 2: 59–63.
- Peixoto de Miranda ÉJ, Bittencourt MS, Pereira AC, Goulart AC, Santos IS, Lotufo PA *et al.*: Subclinical hypothyroidism is associated with higher carotid intima-media thickness in cross-sectional analysis of the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2016; 26: 915–921.
- Valentina VN, Marijan B, Chedo D, Branka K: Subclinical hypothyroidism and risk to carotid atherosclerosis. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2011; 55: 475–480.
- Razvi S, Ingoe L, Keeka G, Oates C, McMillan C, Weaver JU: The beneficial effect of L thyroxine on cardiovascular risk factors, endothelial function, and quality of life in subclinical hypothyroidism: randomized, crossover trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1715–1723.
- Pearce EN: Update in lipid alterations in subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 326–333.
- Gao N, Zhang W, Zhang YZ, Yang Q, Chen SH: Carotid intima-media thickness in patients with subclinical hypothyroidism: a meta-analysis. *Atherosclerosis* 2013; 227: 18–25.
- Ünal E, Akin A, Yıldırım R, Demir V, Yildiz I, Haspolat YK: Association of subclinical hypothyroidism with dyslipidemia and increased carotid intima-media thickness in children. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2016; 9: 144–149.
- Brienza C, Grandone A, Di Salvo G, Corona AM, Di Sessa A, Pascotto C *et al.*: Subclinical hypothyroidism and myocardial function in obese children. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2013; 23: 898–902.
- Rumińska M, Witkowska-Sędek E, Majcher A, Pyrzak B: Thyroid function in obese children and adolescents and its association with anthropometric and metabolic parameters. *Adv Exp Med Biol* 2016; 912: 33–41.
- Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M: Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: A systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2007; 115: 459–467.
- Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH: Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ* 2000; 320: 1240–1243.
- Slaughter MH, Lohman TG, Christ CB, Boileau RA: Skinfold equations for estimation of body fitness in children and youth. *Hum Biol* 1988; 60: 709–723.
- Cole TJ: The LMS method for constructing normalized growth standard. *Eur J Clin Nutr* 1990; 44: 45–60.
- Hayman LL, Meininger JC, Daniels SR, McCrindle BW, Helden L, Ross J *et al.*: Primary prevention of cardiovascular disease in nursing practice: focus on children and youth: A scientific statement from the American Heart Association Committee on Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Epidemiology and Prevention, and Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation* 2007; 116: 344–357.
- Millán J, Pintó X, Muñoz A, Zúñiga M, Rubiés-Prat J, Pallardo LF *et al.*: Lipoprotein ratios: physiological significance and clinical usefulness in cardiovascular prevention. *Vasc Health Risk Manag* 2009; 5: 757–765.
- Olson K, Hendricks B, Murdock DK: The triglyceride to HDL ratio and its relationship to insulin resistance in pre- and postpubertal children: observation from the Wausau SCHOOL Project. *Cholesterol* 2012;2012:794252.
- Ochs N, Auer R, Bauer DC, Nanchen D, Gussekloo J, Cornuz J *et al.*: Meta-analysis: subclinical thyroid dysfunction and the risk for coronary heart disease and mortality. *Ann Intern Med* 2008; 148: 832–845.
- Isik-Balci Y, Agladioglu S, Agladioglu K, Kilic-Toprak E, Kilic-Erkek O, Ozhan B *et al.*: Impaired hemorheological parameters and increased carotid intima-media thickness in children with subclinical hypothyroidism. *Horm Res Paediatr* 2016; 85: 250–256.
- Schiel R, Beltschikow W, Radón S, Kramer G, Perenthaler T, Stein G: Increased carotid intima-media thickness and associations with cardiovascular risk factors in obese and overweight children and adolescents. *Eur J Med Res* 2007; 12: 503–508.
- Sert A, Pirgon O, Aypar E, Yilmaz H, Odabas D: Subclinical hypothyroidism as a risk factor for the development of cardiovascular disease in obese adolescents with nonalcoholic fatty liver disease. *Pediatr Cardiol* 2013; 34: 1166–1174.
- Özer S, Bütün I, Sönmezgöz E, Yılmaz R, Demir O: Relationships among thyroid hormones and obesity severity, metabolic syndrome and its components in Turkish children with obesity. *Nutr Hosp* 2015; 32: 645–651.
- Zhang W, Tian L, Han Y, Ma H, Wang LC, Guo J *et al.*: Presence of thyrotropin receptor in hepatocytes: not a case of illegitimate transcription. *J Cell Mol Med* 2009; 13: 4636–4642.
- Asvold BO, Vatten LJ, Nilsen TI, Bjoro T: The association between TSH within the reference range and serum lipid concentrations in a population-based study. The HUNT Study. *Eur J Endocrinol* 2007; 156: 181–186.
- Aeberli I, Jung A, Murer SB, Wildhaber J, Wildhaber-Brooks J, Knöpi BH *et al.*: During rapid weight loss in obese children, reductions in TSH predict improvements in insulin sensitivity independent of changes in body weight or fat. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 5412–5418.
- Pacifico L, Anania C, Ferraro F, Andreoli GM, Chiesa C: Thyroid function in childhood obesity and metabolic comorbidity. *Clin Chim Acta* 2012; 413: 396–405.
- Shalitin S, Yackobovitch-Gavan M, Phillip M: Prevalence of thyroid dysfunction in obese children and adolescents before and after weight reduction and its relation to other metabolic parameters. *Horm Res* 2009; 71: 155–161.
- 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: 76–94.
- Wolters B, Lass N, Reinehr T: TSH and free triiodothyronine concentrations are associated with weight loss in a life style intervention and weight regain afterwards in obese children. *Eur J Endocrinol* 2013; 168: 323–329.
- 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.