

Received: 2012.04.01
Accepted: 2013.05.21
Published: 2013.08.05

Subkliniczna niedoczynność tarczycy u otyłych dzieci

Subclinical hypothyroidism in obese children

Aleksandra Januszek-Trzciakowska, Ewa Małecka-Tendera

Klinika Pediatrii, Endokrynologii i Diabetologii Dziecięcej Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

Streszczenie

Subkliniczna niedoczynność tarczycy (SNT) to stan hormonalny, w którym stwierdza się wzrost stężenia tyreotropiny (TSH) w surowicy powyżej górnej granicy zakresu normy, przy prawidłowym stężeniu wolnej tyroksyny. U osób otyłych występuje ona istotnie częściej niż w populacji ogólnej. Szczególne zainteresowanie problematyką SNT u dzieci jest zrozumiałe ze względu na rolę jaką hormony tarczycy odgrywają w procesie wzrastania i prawidłowego rozwoju ośrodkowego układu nerwowego dziecka. Nie ma obecnie konsensusu, co do konieczności leczenia SNT L-tyroksyną. Sugeruje się, że u otyłych dzieci nie jest to przyczyna, lecz raczej skutek nadmiaru masy ciała.

Słowa kluczowe: subkliniczna niedoczynność tarczycy • otyłość • dzieci

Summary

Subclinical hypothyroidism (SH) is defined as an elevated thyroid stimulating hormone (TSH) associated with normal levels of free thyroxine. In obese persons prevalence of SH is significantly higher than in general population. SH is of particular interest in children with respect to the crucial role of thyroid hormones in the development of central nervous system and linear growth. Currently there is no general consensus on the treatment of SH with L-tyroxine. It is suggested that this hormonal state is rather a consequence that the cause of the overweight status.

Keywords: subclinical hypothyroidism • obese • children

Full-text PDF: <http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1061415>

Word count: 1678
Tables: 2
Figures: –
References: 24

Adres autorki: dr n. med. Aleksandra Januszek-Trzciakowska, Klinika Pediatrii, Endokrynologii i Diabetologii Dziecięcej Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach, ul. Medyków 16, 40-752 Katowice; e-mail: olatrz@poczta.onet.pl

WPROWADZENIE

Wzrost częstości występowania otyłości u dzieci w ostatnich dekadach był powodem intensywnych badań nad czynnością tarczycy u otyłych pacjentów. Stwierdzono, że u osób otyłych subkliniczna niedoczynność tarczycy (SNT), określana także w piśmiennictwie jako hipertyreotropinemia, występuje częściej niż w ogólnej populacji [1,7,13,17,19,21,22]. Częstość jej występowania ocenia się bowiem na 4-10% w populacji ogólnej i na około 20% u otyłych [19].

DEFINICJA

SNT jest definiowana jako wzrost stężenia TSH w surowicy powyżej górnej granicy zakresu normy, przy prawidłowym stężeniu wolnej tyroksyny (FT4). Zaburzenie to wzbudza wiele kontrowersji w ocenie wpływu na stan ogólny pacjenta, jego metabolizm, możliwe powikłania zdrowotne, takie jak: wzrost masy ciała, zaburzenia lipidowe, ryzyko choroby niedokrwiennej serca, zaburzenia neurobehawioralne (depresja, utrata pamięci, zaburzenia poznawcze, zaburzenia nerwowo-mięśniowe). Różnice wyrażają się również w podejściu do terapii. W 2004 r. powołano grupę ekspertów [23], w skład której wchodziłi przedstawiciele American Thyroid Association (ATA), American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) oraz Endocrine Society. Poddali oni metaanalizie 195 artykułów z lat 1995-2002 stanowiących wyłącznie randomizowane i przeprowadzone z użyciem ślepej próby badania dużych grup pacjentów. Z analizy wykluczono opisy przypadków i badania grup zawierających poniżej 10 osób. Sformułowano następujące pytania:

- Jak zdefiniować subkliniczną chorobę tarczycy?
- Jaka jest jej epidemiologia?
- Jakie są konsekwencje zaniechania leczenia?
- Jakie jest ryzyko i korzyść z leczenia?
- Czy jest konieczny screening?

W odpowiedzi na pierwsze pytanie eksperci sformułowali definicję: Subkliniczna niedoczynność tarczycy to stan podwyższonego stężenia TSH w surowicy powyżej statystycznie ustalonej górnej granicy normy, podczas gdy stężenie FT4 w surowicy pozostaje w granicach normy. Prawidłowe stężenie TSH zostało ustalone w oparciu o badanie NHANES III, w którym oznaczano TSH u 13 344 zdrowych osobników w wieku powyżej 12 lat, wykluczając kobiety w ciąży, osoby stosujące estrogeny, androgeny i sole litu, osoby z objawami choroby tarczycy oraz dodatkimi przeciwciałami anty-TPO. Jako zakres normy przyjęto wartości TSH: 0,45-4,12 mIU/l, które mieściły się w przedziale: 2,5-97,5 pc uzyskanych wartości.

EPIDEMIOLOGIA

Epidemiologia SNT przedstawiała się następująco: subkliniczna niedoczynność tarczycy występuje w 4-8,4% dorosłej populacji USA. Częstość jej wzrasta z wiekiem,

najwyższa - 20% stwierdzana jest u kobiet po 60 roku życia. U rasy czarnej choroba stwierdzana jest trzy razy rzadziej. Rocznie u 2-5% chorych z SNT rozwija się jawna niedoczynność tarczycy. Czynniki ryzyka SNT są: przebyta nadczynność tarczycy, cukrzyca typu 1, obciążony wywiad rodzinny, przebyta radioterapia głowy lub szyi.

Do konsekwencji braku leczenia SNT autorzy zaliczyli: schorzenia układu sercowo-naczyniowego (miażdżyca, zwiększona śmiertelność), zaburzenia lipidowe (podwyższone stężenie cholesterolu całkowitego i frakcji LDL współistniejące z TSH wyższym niż 10 mIU/l), dysfunkcje neurologiczne (czuciowe i ruchowe zaburzenia neurogenne, dysfunkcje mięśni szkieletowych), zaburzenia psychiczne (afektywne i psychotyczne), progresję do jawnej niedoczynności tarczycy. Wpływ na układ sercowo-naczyniowy nieleczonej SNT wyrażał się m.in. w zmniejszonej kurczliwości mięśnia sercowego w UKG (jednak autorzy podkreślili tu niewielką liczbę badań), natomiast rozbieżne były wyniki analiz dotyczących ryzyka zawału: 10-letnie badanie longitudinalne [18] nie potwierdziło wzrostu ryzyka zawału mięśnia sercowego u nieleczonych z SNT, podczas gdy inne duże badanie epidemiologiczne [8] wykazało ryzyko miażdżycy aorty i zawału porównywalne do ryzyka w cukrzycy, hipercholesterolemii i u palaczy.

REKOMENDACJE EKSPERTÓW

Rekomendacje ekspertów w przypadku stwierdzenia podwyższonego TSH były następujące: weryfikacja wyniku badania poprzez powtórne oznaczenie TSH łącznie z FT4 w odstępie od 2 tygodni do 3 miesięcy. Jeśli TSH nadal jest podwyższone zaleca się dalszą diagnostykę: oznaczenie anty-TPO oraz kontrolowanie TSH co 6-12 miesięcy. Należy również przeprowadzić diagnostykę różnicową, która obejmuje: przebyte choroby tarczycy: leczenie nadczynności tarczycy (terapia J¹³¹, przebyty zabieg częściowej resekcji tarczycy), autoimmunologiczne zapalenie tarczycy, wole, przebyta radioterapię głowy lub szyi, objawy niedoczynności tarczycy, ekspozycję na amidaron, substancje zawierające lit, jod, stosowanie leków antydopaminergicznych, poporodowe limfocytarne zapalenie tarczycy, chorobę de Quervaina, nieadekwatną suplementację jawnej niedoczynności tarczycy.

Najwięcej kontrowersji wzbudziła próba odpowiedzi na pytanie o ryzyko i korzyści z leczenia. Analiza piśmiennictwa wykazała, że nie istnieje wartość TSH w przedziale 4,5-10,0 mIU/l wskazująca na konieczność rozpoczęcia terapii L-tyroksyną. Ważny jest kontekst kliniczny (współistnienie otyłości, zaburzeń lipidowych nadciśnienia tętniczego). Ponieważ brak jest badań populacyjnych nad objawami SNT u pacjentów z TSH w przedziale 4,5-10,0 mIU/l eksperci nie rekomendują rutynowego wczesnego wprowadzania leczenia w tej grupie. Zalecane jest postępowanie wyczekujące, z monitorowaniem TSH co 6-12 miesięcy. Jeżeli jednak przy współistniejącej oty-

łości i/lub zaburzeniach lipidowych leczenie zostanie włączone należy sprawdzić, czy są dowody na korzyści z leczenia w postaci np. normalizacji lipidogramu. Udowodniono, że suplementacja L-tyroksyną może spowodować obniżenie LDL-cholesterolu. Co do normalizacji stężeń całkowitego cholesterolu pod wpływem leczenia w czasie dyskusji ekspertów stwierdzono, że badacze uzyskiwali rozbieżne wyniki. Niektóre publikacje donosiły o obniżeniu stężenia cholesterolu, podczas gdy inne prace wykazywały brak wpływu leczenia L-tyroksyną na poziom cholesterolu całkowitego w surowicy chorych na SNT. W czasie terapii zawsze należy pamiętać o możliwym działaniu niepożądanym w postaci subklinicznej jatrogennej nadczynności tarczycy, która występuje u 14-21% stosujących L-tyroksynę. Rutynowe rozpoczęcie leczenia zaleca się tylko pacjentom z TSH wyższym niż 10,0 mIU/l. Suplementacja zalecana jest natomiast u kobiet ciężarnych z SNT, oznaczenia TSH należy kontrolować w ciąży co 6-8 tygodni.

ZALEŻNOŚĆ MIĘDZY TSH I WSKAŹNIKIEM MASY CIAŁA

Związek między stężeniem TSH i wskaźnikiem masy ciała (BMI) był przedmiotem badań ostatnich lat [5,12,17,19,21]. Niektóre z nich dotyczyły pacjentów z jawną, inne z subkliniczną niedoczynnością tarczycy. Wykazano, że wzrost TSH ma dodatnią korelację z BMI [2,5,9,16]. Podobnie stwierdzono dodatnią korelację między TSH a stężeniem leptyny w surowicy osób otyłych [9]. Tak więc stężenie TSH wydaje się pozostawać w związku ze stopniem otyłości [9]. Reinehr i wsp. [19] porównali grupę 100 otyłych dziewcząt z grupą 32 dziewcząt z prawidłową masą ciała i grupą 20 dziewcząt z jadłowstrętem psychicznym (anorexia nervosa) w wieku 14-18 lat. Stwierdzili, że funkcja tarczycy pozostaje w istotnym związku z masą ciała, gdyż w grupie pacjentek otyłych stężenia TSH i FT3 były istotnie wyższe, podczas gdy u chorych na anoreksję występowało znamienne obniżenie stężeń TSH i FT3 w porównaniu z grupą kontrolną. Jednocześnie wykazali, że normalizacja parametrów następowała po powrocie masy ciała do normy.

Michały i wsp. [16] postawili hipotezę, że łącznikiem między masą ciała a hormonami tarczycy może być leptyna działająca poprzez modyfikację przysadkowej syntezy TSH. Wsunęli hipotezę, że czynność osi podwzgórze-przysadka-tarczyca jest zaburzona przez działanie czynników zależnych od stanu odżywienia i warunkujących wzrost masy ciała. Hipoteza ta została poparta wykryciem peptydów odpowiedzialnych za regulację łaknienia (neuropeptyd Y, białko agouti, α -MSH) w zakończeniach neuronów odpowiedzialnych za sekrecję TRH w podwzgórzu. Druga hipoteza wyjaśniająca zaburzenie czynności tarczycy w otyłości mówi o zaburzeniu ujemnego sprzężenia zwrotnego: stężenie TSH nie ulega obniżeniu mimo prawidłowego stężenia T4, co jest wynikiem oporności na hormony tarczycy na poziomie przysadki. U otyłych stwierdza się również wzrost stężenia FT3 w surowicy, co tłumaczy się zwięks-

zoną konwersją FT4 do FT3 spowodowaną wzrostem aktywności 5'-dejdodynazy, do której dochodzi w mechanizmie kompensacyjnym poprawiającym wydatek energetyczny w otyłości. Redukcja masy ciała powoduje normalizację stężeń TSH i FT3, zmniejszenie aktywności 5'-dejdodynazy i wzrost rT3 [3]. Przedmiotem badań były także zmiany parametrów metabolicznych, zwłaszcza zmiany lipidogramu w przebiegu SNT i otyłości. Shalitin i wsp. [21] oceniali u otyłych dzieci jaki wpływ ma redukcja masy ciała na funkcję tarczycy i parametry metaboliczne. W grupie 207 dzieci otyłych w wieku 5-17 lat SNT stwierdzono u 22,2%. U badanych stwierdzono istotnie wyższe wartości trójglicerydów niż u otyłych z prawidłowymi wartościami TSH. Inni badacze potwierdzili z kolei, że stężenie cholesterolu całkowitego i cholesterolu frakcji LDL są wyższe u pacjentów z SNT niż w grupie kontrolnej pacjentów w eutyreozie [6].

DYSFUNKCJA TARCZYCY U DZIECI

Zainteresowanie problemem SNT u dzieci jest zrozumiałe ze względu na rolę jaką hormony tarczycy odgrywają w rozwoju dziecka. W okresie dzieciństwa są głównym regulatorem metabolizmu, procesu wzrastania, prawidłowego rozwoju OUN, dojrzewania układu kostnego, a także dojrzewania płciowego. Objawy jawnej niedoczynności tarczycy są łatwe do zidentyfikowania: mniejsza aktywność, nadmierna senność, trudności adaptacyjne, wzrost masy ciała, otyłość, zaparcia, bradykardia, suchość skóry i włosów, niedokrwiłość. W okresie dziecięcym dodatkowo występują: zwolnienie tempa wzrastania, opóźnienie ząbkowania, trudności szkolne, natomiast w okresie pierwszych dwóch lat życia nierozpoznana i nieleczona wrodzona niedoczynność tarczycy powoduje opóźnienie rozwoju psychoruchowego, z głębokim upośledzeniem umysłowym, gdyż hormony tarczycy odpowiadają za prawidłowy rozwój ośrodkowego układu nerwowego. Jednak SNT wykrywana jest najczęściej przypadkowo, gdyż przebiega bezobjawowo lub subklinicznie z bardzo niecharakterystycznymi objawami (tab. 1). Wskazania do rutynowego oznaczania TSH poza screeningiem noworodkowym obejmują: dzieci z inną chorobą o podłożu autoimmunologicznym, dzieci z zespołami uwarunkowanymi genetycznie (zespół Turnera, zespół Downa) u dzieci z rodzinnym obciążeniem chorobą tarczycy (choroba Hashimoto, choroba Gravesa-Basedova). W praktyce pediatrycznej SNT rozpoznawane jest najczęściej podczas diagnostyki niedoboru wzrostu lub otyłości.

Skoro w okresie rozwojowym tak istotny jest stan eutyreozy, to czy każde dziecko z SNT wymaga leczenia? Leczenie L-tyroksyną budzi chyba największe kontrowersje. Niektórzy autorzy uważają, że SNT jest ważnym zaburzeniem, które powinno być leczone „w większości, jeśli nie we wszystkich” przypadkach [15]. Inni badacze twierdzą, że SNT rzadko wymaga leczenia L-tyroksyną z powodu małej liczby badań potwierdzających korzyści z leczenia w tej grupie pacjentów [4]. By odpowiedzieć na to pytanie należy prześledzić naturalny przebieg idiopatycznej

Tabela 1. Częstość [%] występowania najbardziej „typowych” objawów subklinicznej niedoczynności tarczycy w porównaniu do pacjentów w eutyreozy

Suchość skóry	28	P<0,001
Pogorszenie pamięci	24	P<0,001
Spowolnienie myślenia	22	P<0,001
Oslabienie mięśniowe	22	P<0,001
Zmęczenie	18	P<0,01
Nietolerancja zimna	15	P<0,001
Obrzęki powiek	12	P<0,05
Zaparcia	8	P<0,05
Chrypka	7	P<0,05

Na podstawie badania [3]

SNT. Wasniewska i wsp. [24] obserwowali grupę 92 dzieci z SNT, w wieku 5-14,9 lat. U wszystkich dzieci stężenia TSH zawierały się w przedziale 5,0-10,0 mIU/l, FT4 pozostawały w zakresie normy, przeciwciała anty-TPO były ujemne (poniżej 20,0 IU/ml), a obraz USG tarczycy nie wykazywał nieprawidłowości. W czasie 2-letniej obserwacji u 41,3% pacjentów nastąpiła samoistna normalizacja

wartości TSH, u 46,7% stwierdzono stabilizację TSH na poziomie 5,0-10,0 mIU/l, natomiast u 12% chorych stwierdzono narastanie TSH powyżej 10,0 mIU/l wskazujące na konieczność włączenia leczenia L-tyroksyną. Inni badacze śledzący naturalny przebieg SNT również podkreślają możliwość progresji do jawnej niedoczynności tarczycy, a częstość takiej progresji oceniana jest na 3-18% pacjentów rocznie [10]. Prace przedstawiające naturalny przebieg SNT przedstawiono w tab. 2.

Monitorowanie stężenia TSH u pacjentów z SNT jest więc konieczne, gdyż zaburzenie to może być wczesnym stadium choroby tarczycy i wykazywać progresję do jawnej niedoczynności tarczycy. W przypadkach stabilizacji TSH na poziomie 5,0-10,0 mIU/l przy rozważaniu ewentualnego włączenia leczenia L-tyroksyną należy kierować się współistnieniem towarzyszących objawów, takich jak: zwolnienie tempa wzrastania, zaburzenia profilu lipidowego, trudności w nauce, uczucie zmęczenia, senność, zmniejszona aktywność, przyrost masy ciała. W czasie leczenia należy monitorować TSH i tak dobrać dawkę L-tyroksyny, by nie dopuścić do jatrogennej subklinicznej nadczynności tarczycy. Potwierdzeniem słuszności decyzji o włączeniu leczenia będzie ustąpienie objawów towarzyszących SNT. Jednak nie należy oczekiwać, że w wyniku leczenia L-tyroksyną SNT nastąpi redukcja masy ciała otyłych pacjentów [14].

Tabela 2. Badania nad naturalnym przebiegiem SNT

Grupa badana	Liczba pacjentów z SNT	Okres obserwacji	Wyniki	Piśmiennictwo
Idiopatyczna SNT brak wola przeciwciała ujemne	92	2 lata	38 normalizacja TSH 43 TSH 5-10 11 TSH >10	23
Idiopatyczna SNT leczenie niską dawką L-tyroksyny	30	3,5 lat od zakończenia leczenia	14 TSH <5 12 TSH 5-9,9 4 TSH 10-15	11
Screening dzieci w lecznictwie otwartym – wywiad w kierunku choroby tarczycy ujemny	3475	do 5 lat	73,6% normalizacja TSH ok 25% TSH 5,5-10 ok 2% TSH >10	12
Dzieci z zespołem Downa	70	2-7 lat	19 normalizacja TSH 46 SNT 3 jawna hipotyreoza 2 nadczynność tarczycy	19

PIŚMIENNICTWO

- [1] Bhowmick S.K., Dasari G., Levens K.L., Rettig K.R.: The prevalence of elevated serum thyroid-stimulating hormone in childhood/adolescents obesity and of autoimmune thyroid diseases in a subgroup. *J. Nat. Med. Assoc.*, 2007; 99: 773-776
- [2] Biondi B.: Thyroid and obesity: an intriguing relationship. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2010; 95: 3614-3617
- [3] Canaris G.J., Manowitz N.R., Mayor G., Ridgway E.C.: The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch. Intern. Med.*, 2000; 160: 526-534

- [4] Chu J.W., Crapo L.M.: The treatment of subclinical hypothyroidism is seldom necessary. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2001; 86: 4591-4599
- [5] Diez J.J., Iglesias P.: Relationship between thyrotropin and body mass index in euthyroid subjects. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*, 2011; 119: 144-150
- [6] Elder J., McLelland A., O'Reilly D.S., Packard C.J., Series J.J., Shepherd J.: The relationship between serum cholesterol and serum thyrotropin, thyroxine and tri-iodothyronine concen-

tration in suspected hypothyroidism. *Ann. Clin. Biochem.*, 1990; 27: 110-113

[7] Eliakim A., Barzilai M., Walach B., Nemet D.: Should we treat elevated thyroid stimulating hormone levels in obese children and adolescents? *Int. J. Pediatr. Obes.*, 2006; 1: 217-221

[8] Hak A.E., Pols H.A., Visser T.J., Drexhage H.A., Hofman A., Witteman J.C.: Subclinical hypothyroidism in an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. *Ann. Intern. Med.*, 2000; 132: 270-278

[9] Iacobellis G., Ribuado M.C., Zappaterreno A., Iannucci C.V., Di Mario U., Leonetti F.: Relationship of thyroid function with body mass index, leptin, insulin sensitivity and adiponectin in euthyroid obese women. *Clin. Endocrinol.*, 2008; 62: 487-491

[10] Kabadi U.M.: Subclinical hypothyroidism. Natural course of the syndrome during a prolonged follow-up study. *Arch. Intern. Med.*, 1993; 153: 957-961

[11] Kaplowitz P.B., Mehra R.: Outcome of children with presumed hypothyroidism with selectively taken off thyroid hormone. W: *Proceedings of the 91st Annual Meeting of the Endocrine Society, Washington, DC, USA, June 2009*

[12] Knudsen N., Laurberg P., Rasmussen L.B., Bulow I., Perrild H., Ovesen L., Jorgensen T.: Small differences in thyroid function may be important for body mass index and the occurrence of obesity in the population. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2005; 90: 4019-4024

[13] Lazar L., Frumkin R.B., Battat E., Lebenthal Y., Philip M., Mayerovitch J.: Natural history of thyroid function tests over 5 years in large pediatric cohort. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2009; 94: 1678-1682

[14] Lomenick J.P., El-Sayyid M., Smith W.J.: Effect of levo-thyroxine treatment on weight and body mass index in children and acquired hypothyroidism. *J. Pediatr.*, 2008; 152: 96-100

[15] McDermott M., Ridgway E.C.: Subclinical hypothyroidism is mild thyroid failure and should be treated. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2001; 86: 4585-4590

[16] Mihaly E., Fekete C., Tatro J.B., Liposits Z., Stopa E.G., Lechan R.M.: Hypophysio-tropic thyrotropin-releasing hormone-synthesising neurons in the human hypothalamus are innervated by neuropeptide Y, agouti-related protein, and alpha-melanocyte-stimulating hormone. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2000; 85: 2596-2603

[17] Nymes A., Jorde R., Sundsfjord J.: Serum TSH is positively associated with BMI. *Int. J. Obes.*, 2006; 30: 100-105

[18] Parle J.V., Maisonneuve P., Sheppard M.C., Boyle P., Franklyn J.A.: Prediction of all-cause and cardiovascular mortality in elderly people from one low serum thyrotropin result: a 10-year cohort study. *Lancet*, 2001; 358: 861-865

[19] Reinehr T., Isa A., Soussa G., Dieffenbach R., Andler W.: Thyroid hormones and their relation to weight status. *Horm. Res.*, 2008; 70: 51-57

[20] Rubello D., Pozzan G.B., Casara D., Girelli M.E., Boccato S., Rigon F., Baccichetti C., Piccolo M., Betterle C., Busnardo B.: Natural course of subclinical hypothyroidism in Down's syndrome: prospective study results and therapeutic considerations. *J. Endocrinol. Inv.*, 1995; 18: 35-40

[21] Shalitin S., Yackobovitch-Gacan M., Phillip M.: Prevalence of thyroid function in obese children and adolescents before and after weight reduction and its relation to other metabolic parameters. *Horm. Res.*, 2009; 71: 155-161

[22] Stichel H., l'Allemand D., Gruters A.: Thyroid function and obesity in children and adolescents. *Horm. Res.*, 2000; 54: 14-19

[23] Surks M.L., Otriv E., Daniels G.H., Sawin C.T., Col N.F., Cobin R.H., Franklyn J.A., Hershman J.M., Burman K.D., Denke M.A., Gorman C., Cooper R.S., Weissman N.J.: Subclinical thyroid disease. Scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA*, 2004; 291: 228-238

[24] Wasniewska M., Salerno M., Cassio A., Corrias A., Aversa T., Zirilli G., Capalbo D., Bal M., Mussa A., DeLuca P.: Prospective evaluation of the natural course of idiopathic subclinical hypothyroidism in childhood and adolescence. *Eur. J. Endocrinol.*, 2009; 160: 417-421

Autorki deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.