

GDAŃSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY



KATEDRA I KLINIKA PEDIATRII, DIABTOLOGII I ENDOKRYNOLOGII

ROZPRAWA DOKTORSKA

**Obraz ultrasonograficzny oraz wybrane elementy funkcji
tarczycy u dzieci i młodych dorosłych z nadwagą i otyłością**

Józef Szczyrski

Promotor: prof. dr hab. med. Małgorzata Myśliwiec

Gdańsk 2018

Podziękowania

Pragnę serdecznie podziękować promotorowi pracy,
Pani Profesor dr hab. med. Małgorzacie Myśliwiec
za wyrozumiałość, cierpliwość i zrozumienie w trakcie pisania tej pracy.

Doktorowi habilitowanemu med. Wojciechowi Kosiakowi
dziękuję nie tylko za cierpliwość, ale również za zaszczepienie we mnie ultrasonografii
i bycie tradycyjnym „mistrzem” od którego jako uczeń nauczyłem się zawodu, który
autentycznie uwielbiam.

Ponadto dziękuję wszystkim osobom, które przyczyniły się do powstania tej pracy
- za Wasz czas, pracę, merytoryczne dyskusje i pomoc w korektach.

Spis treści

WYKAZ UŻYTYCH SKRÓTÓW:	5
I. WSTĘP	7
1. Otyłość	7
1.1. Wprowadzenie.....	7
1.2. Definicja.....	8
1.3. Metody opisywania otyłości	9
1.4. Powikłania i choroby współwystępujące z otyłością	12
1.5. Przyczyny otyłości	13
2. Tarczycza a otyłość	16
2.1. Funkcja tarczycy u chorych z otyłością	16
2.1.1. Wydatek energii.....	17
2.1.2. Hiperleptynemia.....	18
2.1.3. Oporność na hormony tarczycy	19
2.1.4. Stan zapalny.....	19
2.2. Ultrasonografia tarczycy	19
3. Choroba Hashimoto	22
3.1. Historia i epidemiologia.....	22
3.2. Diagnostyka.....	23
3.3. Ultrasonograficzny obraz tarczycy w chorobie Hashimoto	24
3.3.1. Zmiany echogeniczności i zaburzenia echostruktury miększu tarczycy	25
3.3.2. Zmiany unaczynienia miększu tarczycy	27
3.3.3. Węzły chłonne okołotarczycowe	27
3.3.4. Objętość tarczycy i szerokość cieśni	28
3.3.5. Obraz typowy.....	28
II. CEL PRACY	29
III. MATERIAŁ I METODY	30
1. Grupa badana	30

2. Metody	31
2.1. Kryteria włączenia/wyłączenia do grupy badanej i grup kontrolnych.....	31
2.2. Ocena auksologiczna.....	32
2.3. Ocena biochemiczna	33
2.4. Ocena ultrasonograficzna.....	34
2.5. Dodatkowy podział grupy badanej.....	36
3. Metody analizy statystycznej.....	37
IV. WYNIKI	38
1. Charakterystyka grupy badanej	38
1.1. Badane parametry antropometryczne.....	38
1.1.1. Masa ciała.....	39
1.1.2. Wysokość ciała.....	39
1.1.3. BMI, powierzchnia ciała, indeks Cole'a	39
1.1.4. Obwód talii, obwód bioder, WHR, WHtR	40
1.1.5. Płeć i zaawansowanie pokwitania	40
1.2. Wyniki badań laboratoryjnych	42
1.2.1. Ocena funkcji tarczycy	42
1.2.2. Ocena wybranych wartości gospodarki lipidowej	46
1.2.3. Ocena wybranych wartości gospodarki węglowodanowej	49
1.2.4. Ocena wybranych wskaźników funkcji wątroby.....	54
2. Ultrasonograficzna ocena tarczycy	55
2.1. Echogeniczność mięszu tarczycy	57
2.2. Echostruktura mięszu tarczycy.....	58
2.3. Łączne występowanie zmian echogeniczności i echostruktury mięszu tarczycy	59
2.4. Zmiany w unaczynieniu mięszu tarczycy	59
2.5. Występowanie okołotarczycowych węzłów chłonnych.....	60
2.6. Objętość tarczycy	61
2.7. Ocena cieśni tarczycy	66
2.8. Odległość czoła głowicy ultrasonograficznej od gruczołu tarczowego	69
2.9. Związek cech ultrasonograficznych tarczycy z parametrami antropometrycznymi	73
2.9.1. Związek cech ultrasonograficznych tarczycy z obwodem talii, bioder, WHR i WHtR	73
2.9.2. Związek cech ultrasonograficznych tarczycy z powierzchnią ciała, wysokością i masą ciała, BMI, SDS BMI, indeksem Cole'a oraz wiekiem.....	77
2.9.3. Związek cech ultrasonograficznych tarczycy z płcią i stopniem zaawansowania rozwoju płciowego	77

2.10. Zależności między cechami ultrasonograficznymi tarczycy a parametrami laboratoryjnymi	77
2.10.1. Zależności między cechami ultrasonograficznymi tarczycy a wybranymi wartościami gospodarki węglowodanowej	77
2.10.2 Zależności między cechami ultrasonograficznymi tarczycy a wybranymi parametrami funkcji tarczycy	78
2.10.3 Zależności między cechami ultrasonograficznymi tarczycy a wybranymi wartościami gospodarki lipidowej	79
3. Wyniki dodatkowych analiz	81
3.1. Wpływ wybranych czynników na BMI dzieci z otyłością	81
3.2. Wpływ wybranych czynników na echogeniczność mięszu tarczycy	82
3.3. Analiza czułości i swoistości oceny odległości głowicy od tarczycy u dzieci z otyłością	83
3.4. Częstość występowania zapalenia autoimmunologicznego typu Hashimoto w grupie dzieci z otyłością ..	84
V. DYSKUSJA	85
1. Hormony tarczycy i badania laboratoryjne	85
2. Różnice w obrazie ultrasonograficznym.....	89
3. Typowy obraz morfologii i funkcji tarczycy u dziecka z otyłością	104
4. Zalety i ograniczenia pracy	105
VI. WNIOSKI	106
VII. STRESZCZENIE	107
VIII. ABSTRACT	112
IX. PIŚMIENNICTWO	116

Wykaz użytych skrótów:

AJCC (*American Joint Committee on Cancer*) Amerykański Wspólny Komitet ds. Raka

AlAT aminotransferaza alaninowa

antyTG (*Antithyroglobulin*) [przeciwciała] przeciwko tyreoglobulinie

antyTPO (*Anti-thyroid peroxidase*) [przeciwciała] przeciwko peroksydazie tarczycowej

AspAT aminotransferaza asparaginianowa

ATP (*Adenosine Triphosphate*) adenzyno-5'-trifosforan

BAC biopsja aspiracyjna cienkoigłowa

BMI (*Body Mass Index*) wskaźnik masy ciała

CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) Centra Kontroli i Prewencji Chorób

DXA (DEXA, *dual-energy X-ray absorptiometry*) absorpcjometria podwójnej energii promieniowania rentgenowskiego

fT3 (*Free Triiodothyronine*) wolna trójjodotyronina

fT4 (*Free Thyroxine*) wolna tyroksyna

HbA_{1c} hemoglobina glikowana

HOMA-IR (*Homeostatic model assessment insuline resistance*)

IL-1 (*Interleukin 1*) interleukina-1

IL-6 (*Interleukin 6*) interleukina-6

IOTF (*International Obesity Task Force*)

MOS [mięsień] mostkowo-obojętkowo-sutkowy

NIS (*Sodium-Iodide Symporter*) symporter sodowo/jodowy

OGTT (Oral Glucose Tolerance Test)- test doustnego obciążenia glukozą

OLAF- opracowanie norm ciśnienia tętniczego dzieci i młodzieży w Polsce OLAF (PL0080)
- projekt badawczy

PTU Polskie Towarzystwo Ultrasonograficzne

REE (*Resting Energy Expenditure*) spoczynkowe zużycie energii

SDS (*Standard Deviation Score*) wskaźnik odchylenia standardowego

T3 (*Triiodothyronine*) trójiodotyronina

T4 (*Thyroxine*) tyroksyna

TG trójglicerydy

TNF- α (*Tumor Necrosis Factor*) czynnik martwicy nowotworu α

TRH (thyrotropin-releasing hormone) tyreoliberyna

TSH (*Thyroid-Stimulating Hormone*) hormon tyreotropowy

UPC 1 (*Uncoupling Protein 1*) termogenina, rozsprzęgacz protonów

UPC 2 (*Uncoupling Protein 2*) homolog UPC 1

USG ultrasonografia

WHO (*World Health Organisation*) Światowa Organizacja Zdrowia

WHR (*Waist- To-Hip-Ratio*) wskaźnik talia-biodro

WHtR (*Waist-To Height-Ratio*) wskaźnik talia-wzrost

I. Wstęp

1. Otyłość

1.1. Wprowadzenie

Otyłość wieku dziecięcego stanowi obecnie poważny i stale narastający problem zdrowia publicznego na całym świecie; zarówno w krajach uprzemysłowionych, jak i rozwijających się.

Zjawisko to spowodowane jest w znacznej mierze zmianą stylu życia społeczeństwa, zmniejszeniem aktywności fizycznej, zmianą sposobu odżywiania się, wytworzeniem nowych wzorców spędzania wolnego czasu oraz łatwą dostępnością relatywnie taniego pożywienia o wysokiej kaloryczności. Konsekwencją tego stanu stała się sytuacja, którą Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) w 1998 roku zdefiniowała jako ogólnoświatową epidemię otyłości. W tym okresie w Stanach Zjednoczonych ponad 30% populacji dorosłych stanowiły osoby z otyłością (1), a wśród dzieci odsetek ten sięgał 16%. Wprawdzie w kolejnych latach zarówno w USA (2), jak i niektórych krajach europejskich o wysokim statusie ekonomicznym (3,4) wskutek podjętych intensywnych działań profilaktycznych u części młodych osób z otyłością odnotowano niewielkie wyhamowanie tego trendu, generalnie w większości krajów od rozwijających się po bardzo bogate, tendencja ta jest nadal wzrastająca (5,6).

W Polsce w 2001 roku aż 18% dzieci i młodzieży wykazywało nadwagę lub otyłość (7), co jest wskaźnikiem zbliżonym do danych International Obesity Task Force z 2004 roku, które oceniły częstość występowania otyłości i nadwagi u dzieci w krajach rozwiniętych na 20% (8). Jednak już opublikowany w 2013 roku raport Instytutu Żywności i Żywienia wykazał, że nadmiar masy ciała dotyczył aż 23,7% chłopców i 22,8% dziewcząt w okresie okołopokwitaniowym (9).

Obecnie szacuje się, że w krajach rozwiniętych ponad 20% dzieci i blisko 32% w Stanach Zjednoczonych wykazuje nadwagę lub otyłość (10). Według WHO w 2016 roku nadmiar masy ciała lub otyłość na całym świecie występowały u 340 milionów dzieci w wieku od 5 do 19 lat oraz 41 milionów w wieku poniżej piątego roku życia (11).

Zjawisko to wykazuje zawrotne tempo wzrostu, gdyż te same źródła podają, że w 1974 roku dzieci i młodzieży z otyłością w wieku od 5-19 lat było zaledwie 1%. Akceleracja tego trendu jest szerzej obserwowana w krajach wysoko uprzemysłowionych, ale ma tendencję wzrostową również w krajach o niskich i średnich dochodach, głównie w dużych aglomeracjach. Również wyniki badań amerykańskich opublikowanych w 2018 roku nie potwierdziły zahamowania trendu narastania otyłości, a wręcz jego akcelerację, zwłaszcza w grupie wiekowej 2-5 lat (12).

Skutkiem występowania otyłości w wieku dziecięcym jest otyłość dorosłych, która wiąże się z licznymi problemami zdrowotnymi takimi jak zwiększone ryzyko występowania cukrzycy typu 2, nadciśnienia tętniczego, udarów, chorób serca, wątroby, nerek oraz różnego rodzaju chorób nowotworowych (13). Metaanaliza z 2016 roku dotycząca ponad 200 000 uczestników wykazała, że 80% nastolatków z otyłością pozostaje dorosłymi z otyłością, a otyłość w wieku rozwojowym daje pięciokrotnie większą szansę otyłości w wieku dorosłym (14). Ostatnie badania prowadzone wśród dorosłych z otyłością olbrzymią wykazały, że średni czas ich przeżycia jest około 14 lat krótszy z powodu wymienionych powikłań (15).

1.2. Definicja

Otyłość jest ogólnoustrojową chorobą przewlekłą charakteryzującą się nieprawidłowym, nadmiernym gromadzeniem tkanki tłuszczowej w organizmie w wyniku dodatniego bilansu energetycznego. Prowadzi do przerostu i zburzeń funkcji adipocytów, czego konsekwencją jest stres oksydacyjny, miejscowy stan zapalny i hipoksja (8,16).

Dotychczas dla wieku rozwojowego nie udało się uzyskać konsensusu odnośnie „punktów odcięcia” definiujących pojęcia nadwagi i otyłości. Ze względu na techniczną trudność dokładnej oceny zawartości tkanki tłuszczowej w organizmie, jej ocenę zazwyczaj zastępuje ocena masy ciała (17). Z tego powodu najczęściej pojęcia nadwagi i otyłości traktowane są jako kolejne etapy tego samego stanu, który został oficjalnie określony w 1995 roku przez WHO jako tzw. ciężkość (*heaviness*); jest on wykładnikiem wysokiej masy w stosunku do wysokości ciała (*high weight-for-height*).

Określenie „nadwaga” zostało wówczas uznane jako preferowany termin dla powyższego wskaźnika. Natomiast określenie „otyłość” (*obesity*) wraz z równoważnym terminem „otłuszczenie” (*fatness*) zostało zarezerwowane dla stanów, które definiowano w oparciu o pomiar tkanki tłuszczowej. Ponieważ u większości populacji z wysokim stosunkiem masy ciała do wysokości ciała stwierdza się otyłość, uznano nadwagę za dobry wskaźnik otyłości (18). Z kolei termin „*adiposity*” ściśle związany z ilością tkanki tłuszczowej nie posiada odpowiednika w języku polskim i najczęściej jest tłumaczony również jako „otyłość”. Z powodu przedstawionych trudności nomenklaturowych i braku jednolitej definicji dla powyższych stanów, preferowanym obecnie pojęciem jest nadmiar masy ciała, który, jak się uważa, zawiera w sobie zarówno pojęcie nadwagi jak i otyłości (17,19).

Niektórzy badacze używają określeń nadwaga, otyłość oraz otyłość olbrzymia w stosunku do dzieci i młodzieży, których masa ciała przekracza należną do wysokości ciała odpowiednio o 20%, 50% oraz 80-100%.

1.3. Metody opisywania otyłości

Diagnostyka otyłości i jej efektywna profilaktyka wymaga zastosowania jednolitych i prostych metod opisywania, które mogłyby być wykorzystywane również w badaniach epidemiologicznych. Kryterium tego nie spełnia definicja otyłości, która ocenia procentową

zawartość tkanki tłuszczowej w organizmie. Stworzono więc liczne wskaźniki, które w oparciu o proste antropometryczne pomiary masy i wysokości ciała są w stanie względnie dokładnie zbliżyć się do tej definicji. Wśród nich najbardziej popularne to współczynnik Cole'a, indeks Rohrera, oraz dwa wskaźniki Queteleta (20–23), z których drugi, zwany wskaźnikiem masy ciała (*Body Mass Index*, BMI), jest obecnie najpowszechniej używanym. BMI nie ocenia wprawdzie bezpośrednio zawartości tkanki tłuszczowej w ustroju, ale wykazano jego wysoką korelację z metodami, które dość dokładnie ją oceniają, jak na przykład pomiar grubości fałdów tłuszczowych, metoda bioimpedancji elektrycznej, podwodny pomiar masy ciała, absorpcjometria podwójnej energii promieniowania rentgenowskiego (DXA) czy rozpuszczalność izotopów (24–28). Przeprowadzona w 2016 roku metaanaliza 24 badań, które obejmowały 25807 dzieci wykazała, że BMI okazał się jednym z najlepszych wskaźników w diagnostyce otyłości w wieku rozwojowym z czułością 81,9% i specyficznością 96%, zbliżonym do oceny obwodu talii (czułość 83,8%, specyficzność 96,5%) i ocenianym wyżej niż pomiar fałdów tłuszczowych (czułość 72,5%; specyficzność 93,7%) (29).

Za „złoty standard” w ocenie zawartości tkanki tłuszczowej w organizmie uważane jest obecnie obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego i tomografii komputerowej, ale ich wysoki koszt i niska dostępność oraz szkodliwe promieniowanie jonizujące w przypadku tomografii komputerowej sprawiają, że metody te nie są przydatne do szerokiego zastosowania u dzieci. Z kolei przydatność stosunkowo prostej metody jaką jest bioimpedancja elektryczna mimo licznych publikacji na ten temat wciąż budzi liczne kontrowersje.

Powszechnie stosowana metoda opisywania otyłości opiera się na ocenie wymienionego uprzednio BMI. Pozwala on na standaryzację pomiarów masy ciała osób o różnej wysokości poprzez sprowadzenie ich do wspólnego parametru- obciążenia powierzchni (kg/m^2). Pod koniec lat dziewięćdziesiątych dwudziestego wieku udowodniono, że przekroczenie pewnych jego wartości u osób dorosłych znamienne zwiększa ryzyko zgonu. Przyjęto wówczas

definicję, w której wartość BMI 25kg/m^2 uznano za granicę, przekroczenie której odpowiada nadwadze, a wartości 30, 35 i 40 kg/m^2 za granice kolejnych stopni otyłości.

Metody opisywania otyłości u dzieci i młodzieży nie są tak jednoznaczne jak u dorosłych; dotychczas nie udało się wypracować dla tej grupy konsensusu dotyczącego definicji nadwagi i otyłości. Wynika to z faktu zmienności dystrybucji tkanki tłuszczowej w organizmie dziecka w okresie rozwojowym, czego konsekwencją jest znaczna zmienność wartości BMI. Mediana BMI noworodka wynosi 13 kg/m^2 , po roku rośnie do 17 kg/m^2 , spada do $15,5\text{ kg/m}^2$ około szóstego roku życia, a następnie powoli wzrasta, nie zawsze liniowo, by około 20 roku życia osiągnąć wartości typowe dla osoby dorosłej 21kg/m^2 (30,31). Dlatego w ocenie wartości BMI u dzieci konieczne jest stosowanie siatek centylowych lub wartości odchylenia standardowego, tak zwane z-score.

Najczęściej stosowane w badaniach epidemiologicznych „punkty odcięcia” BMI dla definicji nadmiaru masy ciała u dzieci wyznaczono na podstawie pierwszych badań populacyjnych w Stanach Zjednoczonych i określono je jako 85 centyl dla nadwagi i 95 centyl dla otyłości (17), choć pierwotnie mówiło się o „szansie na nadwagę i szansie na otyłość”. Wartości te zostały zaadaptowane przez WHO dla dzieci powyżej 6 roku życia (u młodszych dzieci ze względu na największą zmienność osobniczą proponuje się użycie 2 i 3 odchylenia standardowego). W Wielkiej Brytanii „punktami odcięcia” są 91 i 98 centyl, w Niemczech 90 i 97 centyl (32), podobnie jak miało to przez wiele lat miejsce w Polsce (33). Dopiero w ostatnich latach w Polsce w ocenie nadwagi i otyłości u dzieci za punkty odcięcia stosuje się 85 i 95 centyl wraz z popularyzacją siatek centylowych BMI stworzonych na podstawie badania OLAF (34). Obecnie ogóln światowym trendem jest dążenie do wyznaczania jako granicznych takich centyli, które odpowiadałyby wartościom 25 i 30 kg/m^2 BMI w wieku lat 18.

Posługując się siatkami centylowymi należy korzystać z siatek centylowych reprezentatywnych dla danej populacji. Siatki centylowe międzynarodowe takie jak siatki

centylowe WHO, CDC (Centers for Disease Control and Prevention), czy IOTF (International Obesity Task Force), zgodnie z sugestią ich autorów, powinny być używane raczej tylko do porównywania różnych populacji, roczników czy państw. Należy też pamiętać, że te same dzieci według różnych kryteriów mogą mieć prawidłową lub nadmierną masę ciała (35).

Autorzy projektu OLAF wykazali, że populacja dzieci polskich istotnie różni się od populacji referencyjnych, dlatego dla oceny nadmiernej masy ciała u dzieci istnieje konieczność stosowania siatek centylowych dla danego kraju (34). Bardzo ważnym aspektem oceny dziecka z nadmiarem masy ciała jest jego długofalowe monitorowanie, gdyż ocena ewentualnej zmiany kanału centylowego może dostarczyć głębszych informacji niż jednorazowa ocena pozycji centylowej (36).

1.4. Powikłania i choroby współwystępujące z otyłością

Otyłość nazywana jest coraz częściej epidemią XXI wieku. W przeszłości nadmiar tkanki tłuszczowej zapewniał gatunkowi przeżycie okresów głodu, wycieńczenia czy chorób. Dziecko z otyłością było synonimem dziecka zdrowego i silnego. Współcześnie, zwłaszcza w krajach rozwiniętych, przy powszechnej dostępności do wysoko kalorycznego pożywienia- czego skutkiem jest nadmierny przyrost masy ciała i akumulacja energii w postaci tkanki tłuszczowej- proces ten może prowadzić do pogorszenia funkcji życiowych i stać się elementem chorobowym, ograniczającym nasz gatunek. Otyłość występująca już w okresie dzieciństwa prowadzi do pogorszenia wydolności fizycznej i zwiększa ryzyko przedwczesnego rozwoju chorób przewlekłych, a nawet zgonu (37–39). Wśród problemów zdrowotnych w tej grupie dzieci i młodzieży dominują choroby układu sercowo- naczyniowego i stany z nimi związane takie jak dyslipidemia, cukrzyca typu 2 coraz częstsza u młodych pacjentów wraz z hiperinsulinizmem i innymi endokrynopatiami oraz zespół metaboliczny (40–42). Wzrasta częstość chorób układu kostno-stawowego, chorób wątroby (szczególnie niealkoholowego

stłuszczenia wątroby) i układu pokarmowego. Ponadto występują choroby układu oddechowego, zwłaszcza astma oskrzelowa, nietolerancja wysiłku, zmiany skórne, zaburzenia immunologiczne, nefrologiczne i neurologiczne, czy wyższa zapadalność na choroby nowotworowe (43–45). Pojawiają się doniesienia, że pomimo wybitnego postępu nauk medycznych, po raz pierwszy istnieje realne zagrożenie skrócenia przewidywanej długości życia obecnego pokolenia w stosunku do długości życia pokolenia ich rodziców (46).

Otyłość ma również negatywny wpływ na rozwój psychologiczny dzieci, młodzieży i młodych dorosłych oraz ich jakość życia. Obciążenia psychiczne związane z otyłością i współwystępującymi zmianami, które narastają szczególnie w okresie dojrzewania mogą prowadzić do obniżonej samooceny, epizodów depresji, izolacji, wykluczenia oraz samowykluczenia społecznego (47).

Istotnym aspektem jest etapowość choroby, która nieleczone w wieku dziecięcym nasila się wraz z osiągnięciem dojrzałości, a znaczna część późniejszych powikłań ma swój początek w wieku rozwojowym (46,48–50). Otyłość najczęściej ewoluuje z nadwagi, następnie z otyłości prostej przekształca się w otyłość z insulinoopornością, do której dołącza się upośledzona tolerancja glukozy. W następnym etapie wykształca się zespół metaboliczny, a ostatecznie cukrzyca (43,51,52).

1.5. Przyczyny otyłości

Otyłość może mieć przyczyny pierwotne i wtórne, przy czym wtórne nie przekraczają 5% przypadków; większość stanowi otyłość pierwotna. Otyłość jest złożoną chorobą przewlekłą spowodowaną zaburzeniem równowagi między spożyciem energii i jej wydatkowaniem, na który wpływ mają czynniki środowiskowe, genetyczne, metaboliczne i behawioralne (53).

Otyłość jest chorobą, na którą istotny wpływ mają czynniki środowiskowe. Dowodem na to jest fakt, że pula genowa przechodzi minimalne zmiany na przestrzeni setek- tysięcy lat, a mimo to w ciągu ostatnich kilkudziesięciu lat obserwujemy dramatyczny wzrost liczby osób z otyłością, a więc dochodzi prawdopodobnie do nakładania się pewnych czynników epigenetycznych na predyspozycje genetyczne.

Zmiana stylu życia związana ze zmniejszeniem wydatkowania energii, łatwa dostępność w znacznym stopniu przetworzonej żywności o wysokiej zawartości tłuszczów, cukrów i soli doprowadza do sytuacji, gdy ilość energii pobieranej jest wyższa niż zużywanej, co skutkuje depozycją tkanki tłuszczowej. Stan ten w wieku rozwojowym jest związany z większą autonomią dziecka dotyczącą wyboru pokarmów i polega głównie na spożywaniu posiłków poza domem wraz ze wzrastającą ilością przekąsek, czemu towarzyszy zmniejszenie aktywności fizycznej (54).

Udowodniono, że aż od 60% do 80% przypadków otyłości jest związana z pewną predyspozycją genetyczną (55). Ocenia się, że dziecko ma 70% szans rozwinięcia otyłości, gdy otyłość występuje u jego rodziców, podczas gdy szczupli rodzice tylko w 10% mają szansę mieć dziecko z otyłością (56).

Otyłość wtórna jak wspomniano jest zjawiskiem rzadkim, łącznie odpowiada za około 5% przypadków. Zazwyczaj jest efektem endokrynopatii lub elementem genetycznego zespołu chorobowego. Najczęstsze zespoły genetyczne związane z otyłością przedstawiono w tabeli I. Do najczęstszych endokrynopatii którym towarzyszy otyłość należą hiperkortyzolemia oraz niedoczynność tarczycy. Ta druga, pomimo, że jej częstość jako przyczynę otyłości ocenia się na 2-3% bywa kwestionowana ze względu na mechanizm przyrostu masy ciała. W jej przebiegu dochodzi do zwiększenia masy ciała w wyniku redystrybucji wody w organizmie do przestrzeni trzeciej i wtórnego uzupełnienia jej zapasów, co skutkuje przyrostem masy ciała o kilka kilogramów, czyli o około 1-2 jednostki BMI (31).

Tabela I. Zespoły genetyczne powiązane z otyłością (za: Yanovski, 2015 (31) z modyfikacjami własnymi)

Nazwa zespołu	Nazwa i lokalizacja genu
Achondroplazja	FGFR3/4p16.3
Zespół Alströma	ALMS1/2p13.1
Zespół Bardeta- Biedla	Liczne
Zespół Beckwitha–Wiedemanna	CDKN1C, KCNQ1OT1/H19/11p15, 11p14
Zespół Borjesona–Forssmana- Lehmana	PHF6/Xq26.2
Zespół Carpentera	RAB23/6p11.2
Wrodzona zaburzenia glikozylacji (CDG) typu 1a	PMM2/16p13.2
Zespół Cohena	COH1 (VPS13B)/8q22.2
Zespół Cowdena	PTEN/10q23.31
Zespół łamliwego chromosomu X	FMR1/Xq27.3
Zespół MEHMO	Xp22.13-p21.1
<i>Meningomyelocele</i>	Liczne
Zespół MORM	INPP5E/9q34.3
Zespół Pradera- Willego	SNRPN, NDN/15q11.2
Pseudohipoparatyroidyzm 1a	GNAS/20q13.32
Zespół Simpsona–Golabi–Behmel	GPC3/Xq26.2
Zespół Smith–Magenis	RAI1/17p11.2
Zespół Sotosa 1	NSD1/5q35.2-q35.3
Zespół Sotosa 2	NFIX/19p13.2
Zespół Turnera	liczne /X
Zespół łokciowo-sutkowy (Schinzela)	TBX3/12q24.21
Asocjacja WAGR	BDNF/11p14.1
Zespół Weavera	EZH2/7q36
Zespół Wilsona–Turnera	HDAC8/Xq13.1

2. Tarczyca a otyłość

2.1. Funkcja tarczycy u chorych z otyłością

Ocena stężenia hormonów tarczycy w surowicy krwi należy do najczęściej zlecanych i ocenianych badań dodatkowych u chorych z otyłością. Wiąże się to z obserwacjami związku zaburzeń funkcji tarczycy z masą ciała; hormony tarczycy mają wpływ na podstawową przemianę materii, uczestniczą w procesach regulacji łaknienia i termogenezy (57). Istnieje wzajemny związek między otyłością a stężeniem hormonów tarczycy; zarówno niedoczynność tarczycy ma wpływ na przyrost masy ciała, jak i otyłość na funkcję tarczycy. Jednoznaczne twierdzenie, czy zmiany funkcji tarczycy mają charakter pierwotny, czy wtórny w stosunku do otyłości jest trudne. U pacjentów z pełnoobjawową niedoczynnością tarczycy zwykle obserwuje się przyrost masy ciała, u pacjentów z nadczynnością – ubytek. Badania u dzieci wykazały jednak, że w przypadku efektywnego leczenia niedoczynności tarczycy, po osiągnięciu eutyreozy średni ubytek masy ciała był u nich niewielki (średnio 0,3 kg), natomiast po osiągnięciu eutyreozy przez pacjentów z nadczynnością tarczycy średni przyrost masy ciała był istotny (średnio 7,1 kg) (58). Prospektywne badania oceniające masę ciała i jego skład metodą DEXA u pacjentów z jawną niedoczynnością tarczycy dowiodły, że po roku leczenia lewoskrętną tyroksyną obserwowano u nich niewielki spadek masy ciała, który wynikał z ubytku masy beztłuszczowej przy braku istotnych zmian w tłuszczowej masie ciała, co autorzy tłumaczą prawdopodobnym ubytkiem nadmiaru wody (59). Liczne badania sugerują, że to otyłość jest czynnikiem, który zaburza homeostazę hormonów tarczycy, czego dowodem mogą być obserwacje powrotu stężeń hormonów tarczycy do wcześniejszych wartości po uzyskaniu normalizacji masy ciała (60–62)

Badania norweskie prowadzone przez ponad 10 lat na populacji 15020 zdrowych osób będących w eutyreozie wykazały, że u kobiet zwiększenie stężenia hormonu tyreotropowego

(TSH) o 1 mIU/L ponad poziom wyjściowy skutkowało przyrostem masy ciała o 0,9 kg i wzrostem BMI o 0,3 kg/ m²; u mężczyzn przyrostem masy ciała o 0,8 kg i BMI o 0,2 kg/m² (63).

U osób z otyłością często opisuje się niewielkiego stopnia podwyższenie stężenia TSH, którego wzrost koreluje ze wzrostem BMI (64,65), a tendencja ta wzrasta wraz z wiekiem. Nie towarzyszy temu istotne obniżenie stężeń wolnej trójjodotyroniny (fT3) i wolnej tyroksyny (fT4), które zwykle pozostają w zakresie wartości prawidłowych. Czasami obserwuje się niewielkie obniżenie stężenia fT4 (ale nie poniżej wartości referencyjnych), a występowanie zdefiniowanej niedoczynności tarczycy u tych pacjentów jest rzadkie (66). Ponadto istnieją liczne doniesienia o obserwowanych podwyższonych stężeniach wolnej trójjodotyroniny u pacjentów z otyłością (60,64,65).

Obecnie coraz częściej przeważa stanowisko, że niewielkiego stopnia zaburzenia funkcji tarczycy obserwowane u niektórych osób z nadmiarem masy ciała stanowią zjawisko wtórne, będące zmianą adaptacyjną w przebiegu samej otyłości. Podaż hormonów tarczycy u tych pacjentów nie odwraca ich trendu wagowego (64,67).

Próby wyjaśnienia tego zjawiska podnoszą rolę procesów adaptacyjnych ustroju do zwiększonego wydatkowania energii, wpływ działania leptyny, zmianę aktywności dejodynaz, problem oporności zarówno obwodowej jak i centralnej na hormony tarczycy, obecność przewlekłego stanu zapalnego o niewielkim nasileniu oraz oporności insulinowej.

2.1.1. Wydatek energii

U pacjentów z otyłością dochodzi do wzrostu stężenia TSH i fT3 celem zwiększenia wydatku energii przez organizm jako próby zwolnienia przyrostu masy ciała przez wzmożenie cykli daremnych w mięśniach, a w konsekwencji podwyższenie spoczynkowego zużycia energii (*resting energy expenditure*- REE)(61,64). Hormony tarczycy nasilają metabolizm i

obrót ATP, indukują termogenezę przez stymulację aktywności i ekspresji białka termogeniny (uncoupling protein 1- UPC 1) (64,68). Hormony tarczycy nie zwiększają jednak u osób z otyłością termogenezę w sposób efektywny, gdyż tkanka tłuszczowa- zwłaszcza trzewna- wykazuje zredukowaną ekspresję receptorów dla hormonów tarczycy, D2 i D3 enzymów, receptorów beta 2 i beta 3 adrenergicznych i UPC-2 (69)

Teoria ta tłumaczy podwyższenie stężenia TSH i fT3 bez obecności rzeczywistej choroby tarczycy, a przeciwstawne działanie tych hormonów obserwowane jest w anoreksji, co może być dowodem jej słuszności (64,70).

2.1.2. Hiperleptynemia

Leptyna, białko wytwarzane głównie przez adipocyty, regulator ilości przyjmowanego pokarmu i wydatku energetycznego ma także regulujący wpływ na funkcję tarczycy. Poprzez stymulację transkrypcji prohormonu stymulującego tyreotropinę (TRH) zwiększa stężenie i sekrecję TRH i TSH u osób z otyłością (71). Wzrost stężenia TSH i następowy wzrost stężenia T3 można tłumaczyć jako mechanizm obrony ustroju przed nadmiernym przyrostem masy ciała. Wykazano istnienie korelacji pomiędzy stężeniami TSH a leptyny u osób otyłych, która wydaje się konsekwencją nagromadzenia tkanki tłuszczowej i dodatniego bilansu energetycznego (72).

Ponadto leptyna ma wpływ na działanie hormonów tarczycy poprzez regulację aktywności dejodynaz w różnych tkankach (73). Wpływa na ekspresję i miejscową aktywność D1 przez co zwiększa wewnątrzkomórkową produkcję T3 w adipocytach, moduluje metabolizm tej tkanki i propaguje konwersję z fT4 do fT3 (64,74). Miejscowe mechanizm działanie T3 może nie być jednak w pełni efektywny z powodu zmniejszonej ekspresji receptorów hormonów tarczycy w adipocytach.

2.1.3. *Oporność na hormony tarczycy*

Wzrost stężeń TSH i fT3 może być też wyrazem oporności na hormony tarczycy spowodowanej zaburzeniem mechanizmów sprzężenia zwrotnego pomiędzy TSH a hormonami obwodowymi z powodu zmniejszenia liczby receptorów dla T3 w przysadkach osób z otyłością. Wytwarza się więc u nich rodzaj oporności przysadki na T3 (64,75,76). Ponadto osoby z otyłością mogą rozwijać obwodową oporność na hormony tarczycy. Receptory dla TSH poza tkanką tarczycową występują także w wątrobie i tkance tłuszczowej, a występujący stosunkowo często u osób z otyłością polimorfizm receptorów tarczycowych w adipocytach może ograniczać ich ekspresję. Stan ten jest najbardziej wyrażony w tkance tłuszczowej trzewnej (69,77), a ekspresja receptorów wykazuje ujemną korelację z BMI.

2.1.4. *Stan zapalny*

Stan zapalny, charakterystyczny dla otyłości, może również prowadzić do zaburzeń funkcji tarczycy i wzrostu stężenia TSH. W otyłości tkanka tłuszczowa wydziela znaczną ilość cytokin prozapalnych takich jak: czynnik martwicy nowotworu- α (TNF- α), interleukinę-1 (IL-1) i interleukinę-6 (IL-6), które mogą hamować ekspresję symportera sodowo/jodowego (NIS) i w ten sposób upośledzać wychwyt jodu przez tyreocyty. Ponadto mogą one indukować rozszerzenie naczyń krwionośnych i wzrost ich przepuszczalności, co również może przyczyniać się do zmian w samym gruczole tarczowym (78,79).

2.2. *Ultrasonografia tarczycy*

W ostatnich latach w literaturze medycznej pojawiły się opisy dotyczące występowania zmian ultrasonograficznych w gruczole tarczowym, które mogłyby mieć związek z otyłością. Do najważniejszych z nich należą zmiany objętości gruczołu tarczowego, obecność zmian ogniskowych oraz nieprawidłowości w echogeniczności mięszu tarczycy.

Uważa się, że wraz ze wzrostem masy ciała dochodzi do wzrostu objętości tarczycy. W badaniach przeprowadzonych w Holandii wykazano wzrost objętości gruczołu tarczowego u osób z otyłością w porównaniu do tych z prawidłową masą ciała. Stwierdzono, że bardziej istotną od zależności wzrostu objętości tarczycy od tłuszczowej masy ciała była zależność wzrostu jej objętości od beztłuszczowej masy ciała oraz od wzrostu stężenia TSH (80). W badaniach tureckich u kobiet z prawidłową funkcją tarczycy potwierdzono istnienie zależności objętości tarczycy od zmian masy ciała. U kobiet z otyłością wykazano wzrost jej objętości, choć mieściła się ona jeszcze w zakresie wartości prawidłowych. Natomiast w grupie pacjentek, które po leczeniu dietetycznym zredukowały masę ciała o co najmniej 10% w ciągu pół roku, objętość tarczycy również uległa zmniejszeniu (81). Badania przeprowadzone u dzieci nie potwierdziły dotychczas tego typu obserwacji. Badanie niemieckie przeprowadzone na grupie około 280 pacjentów pediatrycznych z otyłością wykazało, że objętość ich tarczycy mieściła się w zakresie wartości referencyjnych dla wieku oraz w stosunku do powierzchni ich ciała (65).

W piśmiennictwie dostępnym jest kilka doniesień o potencjalnym związku otyłości z występowaniem raka tarczycy (82). Na podstawie badań przesiewowych przeprowadzonych wśród osób dorosłych w Seulu wykazano istotnie częstsze współwystępowanie otyłości i raka tarczycy u kobiet; nie odnotowano jednak takiej zależności u mężczyzn. Jednocześnie wykluczono związek tej zależności z wiekiem i stężeniami insuliny czy TSH (83). Mimo braku tego typu badań u dzieci podnoszony jest związek wysokiego BMI z wyższym prawdopodobieństwem wystąpienia raka tarczycy w życiu dorosłym (84), co jest istotnym problemem w świetle wzrastającej zapadalności na raka tarczycy w grupie pacjentów pediatrycznych.

Istnieją doniesienia, że w przebiegu otyłości zarówno u pacjentów dorosłych, jak i u dzieci może dochodzić do zmian echogeniczności gruczołu tarczowego w badaniu

ultrasonograficznym (27,70,85). Autorzy tych prac przypuszczają, że związane jest to prawdopodobnie ze zmianami morfologicznymi gruczołu tarczowego, a obraz ultrasonograficzny sugeruje zapalenie autoimmunologiczne- chorobę Hashimoto. Jednakże u pacjentów tych zazwyczaj nie stwierdza się podwyższonego poziomu przeciwciał przeciw-tarczycowych, a w wykonywanych badaniach biopsyjnych nie stwierdza się nacieku limfocytarnego, co w sposób zasadniczy wyklucza rozpoznanie choroby autoimmunologicznej tarczycy. Z tego powodu zaleca się daleko idącą ostrożność w rozpoznawaniu zapalenia autoimmunologicznego tarczycy u osób z otyłością. Ponadto w pracach tych w ocenie ultrasonograficznej tarczycy uwzględnia się jedynie zmiany echogeniczności miększu tarczycy, ignorując pozostałe cechy ultrasonograficzne takie jak wzmożone unaczynienie, czy występowanie węzłów chłonnych. Bardzo ważnym aspektem obrazu ultrasonograficznego w kontekście otyłości jest opisywany powrót sonomorfologii tarczycy do stanu prawidłowego po uzyskaniu spadku masy ciała (86). Tłumaczy się to zmniejszeniem nasilenia stanu zapalnego, uznawanego za potencjalną przyczynę zaburzeń obrazu ultrasonograficznego. Wspomniane uprzednio cytokiny prozapalne wydzielane przez tkankę tłuszczową mogą u otyłych pacjentów powodować niewielkiego stopnia stan zapalny (87) i indukować wystąpienie opisywanych zmian. Odwrócenie tego procesu doprowadza do regresji zmian jako następstwo redukcji masy ciała (88), co ma wpływ na zmiany echogeniczności w tarczycy.

3. Choroba Hashimoto

3.1. Historia i epidemiologia

Zapalenie autoimmunologiczne tarczycy typu Hashimoto zostało opisane po raz pierwszy przez japońskiego lekarza, Hashimoto Hakaru w 1912 roku w niemieckim czasopiśmie *Archiv für Klinische Chirurgie* jako przypadek nowego typu zapalenia tarczycy rozpoznanego u czterech kobiet. Nazwał tą chorobę '*Struma lymphomatosa*'(89). W 1957 została ona uznana za chorobę autoimmunologiczną i definiuje się ją jako przewlekłe autoimmunologiczne zapalenie tarczycy w powiązaniu z obecnością przeciwciał przeciwko peroksydazie tarczycowej (antyTPO) oraz przeciwko tyreoglobulinie (antyTG). Innym określeniem tej choroby jest tzw. limfocytowe zapalenie tarczycy z powodu obecności nacieków limfocytarnych lub autoimmunizacyjne zapalenie tarczycy. Schorzenie to może przebiegać z prawidłową funkcją tarczycy, jej niedoczynnością lub z krótkim epizodem nadczynności we wstępnej fazie choroby, jako efektu destrukcji mięszu tarczycy. Choroba dotyka według różnych źródeł od 0,8% do 4,6% populacji i jest najczęstszą przyczyną wola i niedoczynności tarczycy zarówno u dorosłych (90–92), jak i u dzieci (93,94) na terenach bez niedoboru jodu.

Częstość występowania zapalenia autoimmunologicznego tarczycy typu Hashimoto w populacji dziecięcej szacuje się na 0,3-8% (95–97), co czyni je jedną z najczęstszych chorób przewlekłych u najmłodszych pacjentów. Jest ono również najczęstszą przyczyną wola nieendemicznego u dzieci. W przeprowadzonym przez nasz zespół badaniu na terenach nadmorskich województwa pomorskiego, oszacowano częstość występowania zapalenia autoimmunologicznego tarczycy wśród dzieci przed okresem pokwitania na poziomie 0,7% (98). W populacji wieku rozwojowego, podobnie jak u osób dorosłych istnieje dysproporcja zapadalności ze względu na płeć (99,100), choć nieco słabiej wyrażona- znacznie częściej (od

2 do 7 razy wobec 10 do 20 u dorosłych) chorują dziewczęta. Natomiast ogólna zapadalność rośnie wraz z wiekiem, dlatego najczęstszymi pacjentami pediatrycznym dotkniętymi tą chorobą są nastolatki w wieku od 14 do 18 lat.

Szacuje się, że częstość występowania autoimmunologicznego zapalenia tarczycy jest niższa na terenach, gdzie nie obowiązuje obligatoryjna jodyzacja soli, co sugeruje jego związek z nadmierną podażą jodu (101). Zważywszy, że choroba Hashimoto jest najczęstszą endokrynopatią (102) i najczęstszą chorobę autoimmunologiczną (90,103,104) uzasadnia prowadzenie diagnostyki w jej kierunku u większości pacjentów, którzy wykazują zaburzenia funkcji tarczycy.

3.2. Diagnostyka

Tradycyjnie chorobę Hashimoto rozpoznaje się na podstawie badania podmiotowego i przedmiotowego, oceny stężenia hormonów tarczycowych oraz przeciwciał antyTPO i antyTG. U niektórych pacjentów można czasem wykazać obecność przeciwciał przeciwko receptorowi TSH, symporterowi sodowo-jodowemu lub immunoglobuliny stymulujące wzrost tarczycy.

Obecność przeciwciał antyTPO stwierdza się u około 90% osób z autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy oraz u 20% w populacji ogólnej. Z kolei przeciwciała antyTG wykrywa u 75% pacjentów z zapaleniem autoimmunologicznym tarczycy oraz w 10-30% populacji ogólnej (105). Przeciwciała antyTG pojawiają się w początkowej fazie zapalenia i ich obecność świadczy o wczesnej odpowiedzi immunologicznej, podczas gdy obecność przeciwciał antyTPO charakteryzuje późniejszą, adaptacyjną odpowiedź immunologiczną (90).

Typowa konstelacja badań laboratoryjnych w tej grupie pacjentów wskazuje niskie stężenia wolnej trójjodotyroniny oraz wolnej tyroksyny oraz podwyższone stężenie TSH.

Klasyczny obraz kliniczny zapalenia autoimmunologicznego tarczycy u dzieci występuje rzadko. Ocenia się, że w momencie rozpoznania około 52% dzieci jest w eutyreozie, a zaledwie 41% wykazuje subkliniczną lub jawną niedoczynność tarczycy (106,107).

Za „złoty standard” diagnostyczny zapalenia autoimmunologicznego tarczycy nadal uważa się badanie cytopatologiczne na podstawie biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej (BAC), która z racji swojej inwazyjności nie może być powszechnie zaakceptowana, szczególnie u dzieci. Stwarza to jednak możliwość przeoczenia grupy chorych, u których w momencie diagnostyki nie stwierdza się obecności przeciwciał przeciwtarczycowych (95). Stan taki dotyczyć może 24% pacjentów, którzy w momencie rozpoznania zapalenia autoimmunologicznego tarczycy w oparciu o wynik BAC nie wykazywali obecności przeciwciał antyTPO i aż 45% pacjentów w przypadku przeciwciał antyTG (108).

3.3. Ultrasonograficzny obraz tarczycy w chorobie Hashimoto.

Badanie ultrasonograficzne jest cenną, nieinwazyjną metodą ułatwiającą postawienie rozpoznania autoimmunologicznego zapalenia tarczycy oraz obserwację jego przebiegu (109,110). Coraz częściej podnosi się łączną ocenę ultrasonograficzną z oceną przeciwciał jako współczesny algorytm diagnostyki zapalenia autoimmunologicznego tarczycy (111,112). Niektóre badania wskazują nawet że unikalny „autoimmunologiczny” obraz ultrasonograficzny tarczycy jest bardziej charakterystyczny dla diagnostyki zapalenia autoimmunologicznego tarczycy niż obecność podwyższonego poziomu przeciwciał (111).

Ultrasonograficzny obraz choroby Hashimoto, podobnie jak każdego zapalenia o charakterze autoimmunologicznym jest dość charakterystyczny. W piśmiennictwie wyróżnia się kilka typowych cech, których wystąpienie może sugerować rozpoznanie. Zaliczamy do nich

zmiany w echogeniczności, echostrukturze i unaczynieniu mięszu tarczycy, obecność węzłów chłonnych okołotarczycowych oraz wzrost objętości gruczołu tarczowego.

3.3.1. Zmiany echogeniczności i zaburzenia echostruktury mięszu tarczycy

Za najbardziej charakterystyczne dla zapalenia autoimmunologicznego tarczycy typu Hashimoto uważa się zmiany echogeniczności mięszu tarczycy (109,113,114), przy czym większość autorów używając tego terminu ma na myśli zarówno zmiany samej echogeniczności, jak i zaburzenia echostruktury, które w polskiej nomenklaturze często są rozdzielnymi terminami.

Echogeniczność jest terminem opisującym zdolność do równoczesnego odbijania i propagacji ultradźwięków (115). Ocenia, jak jasne są tkanki, co ma bezpośredni związek z intensywnością odbijania ultradźwięków. Im silniej odbijane są fale, tym więcej powraca ich do głowicy, co w efekcie daje wyższą echogeniczność, a więc na ekranie struktury dające silne odbicie są relatywnie jaśniejsze w porównaniu do sąsiadujących. Zazwyczaj siła odbicia wzrasta wraz z gęstością tkanek (116). Gruczoł tarczowy zawiera liczne pęcherzyki koloidowe o zróżnicowanym kształcie i wielkości, co powoduje silne odbicie ultradźwięków. W zapaleniu autoimmunologicznym tarczycy dochodzi do zniszczenia pęcherzyków, a ich miejsce zajmuje naciek zapalny złożony z limfocytów. Zmiana ta powoduje obniżenie echogeniczności mięszu tarczycy- najbardziej charakterystyczną ultrasonograficzną cechę zapalenia autoimmunologicznego (90).

Echostruktura jest wskaźnikiem gładkości zarysu struktur- pokazuje jak zmienna jest echogeniczność wewnątrz pojedynczej struktury. Im więcej izolowanych obszarów o obniżonej echogeniczności wewnątrz narządu (w przypadku zapalenia autoimmunologicznego tarczycy- pęcherzyków zastąpionych naciekiem limfocytarnym) tym mniej spoista jest jego struktura. W

zapaleniu autoimmunologicznym jest ona zwykle bardzo zaburzona, mogą pojawiać się tzw. mikroguzki (*micronodules*)- miejsca o szczególnie obniżonej echogeniczności.

Ocena wymienionych cech jest subiektywna. Ultrasonografista dokonuje jej przez porównanie natężenia ech w ocenianej strukturze z sonomorfologią otaczających struktur, najczęściej mięśni. Według wytycznych PTU punktem odniesienia dla oceny echogeniczności tarczycy powinna być echogeniczność mięśni mostkowo-obończykowo-sutkowych (MOS). Echogeniczność gruczołu powinna być wyższa od echogeniczności mięśni MOS. Jasność porównywalna z tymi mięśniami sugeruje obniżenie echogeniczności tarczycy. W praktyce klinicznej wielu operatorów błędnie porównuje echogeniczność gruczołu tarczowego do echogeniczności krótkich mięśni szyi: mostkowo-gnykowego, mostkowo- tarczowego i tarczowo-gnykowego, które przylegają bezpośrednio do tarczycy, a ich echogeniczność może osobniczo różnić się od echogeniczności mięśni MOS.

Należy wspomnieć, że producenci próbują stworzyć oprogramowania pozwalające na obiektywną ocenę echogeniczności przez kwantyfikację. Aplikacje te zwykle opierają się na porównaniu echogeniczności (podawanej w decybelach, dB) i obliczaniu współczynnika dla dwóch lub większej ilości wyznaczonych wcześniej punktów w dwóch porównywanych ze sobą fragmentach obrazu. Najczęściej dokonuje się kilku pomiarów dla każdego z ocenianych narządów i oblicza średnią, a następnie oblicza się współczynnik (ratio) dla średnich (117). Mimo wysokiego stopnia automatyzacji, programy tego typu są czasochłonne i nieintuicyjne, a ich skuteczność jest dyskusyjna- wiele prac sugeruje przewagę oceny wzrokowej (118). Bardziej skuteczne programy zwykle są dość niszowe i wymagają dodatkowego nakładu czasu i zewnętrznego oprogramowania (117). Dlatego podstawą oceny echogeniczności pozostaje subiektywna ocena badającego ultrasonografisty, która może być uwiarygodniona jedynie poprzez porównanie jej z oceną innych badających.

3.3.2. Zmiany unaczynienia miększu tarczycy

Kolejną istotną cechą zapalenia autoimmunologicznego tarczycy jest wzmożone unaczynienie miększu tarczycy (113,114,119). Jest to cecha zmienna w czasie, związana z rozwojem procesu autoimmunologicznego. Miejscowy proces zapalny indukuje rozwój unaczynienia, dlatego już we wczesnej fazie zapalenia obserwuje się wzmożenie unaczynienia i jest ono obecne przez większość czasu trwania choroby. W zaawansowanej fazie przewlekłej, gdy dochodzi do znacznego zniszczenia miększu tarczycy unaczynienie to ulega retrakcji. Istotnym problemem oceny unaczynienia jest ponownie subiektywność jego oceny. Podejmowane próby klasyfikacji unaczynienia (zwykle w cztero- lub pięciostopniowej skali) nadal opierają się na subiektywnej ocenie i doświadczeniu lekarza badającego (120).

3.3.3. Węzły chłonne okołotarczycowe

Obecność węzłów chłonnych okołotarczycowych jest opisywana w zapaleniu autoimmunologicznym tarczycy zarówno u dorosłych, jak i u dzieci (121,122). Najczęściej lokalizują się one w okolicach dolnych biegunów obu płatów (122), rzadziej w okolicy cieśni (114). Ta stosunkowo charakterystyczna lokalizacja odpowiada regionowi VI według klasyfikacji American Joint Committee on Cancer (AJCC) węzłów chłonnych szyjnych (123). Węzły chłonne w tej lokalizacji uwiadczenia się skrajnie rzadko u ludzi zdrowych lub w przebiegu limfadenopatii infekcyjnych. Lokalizacja ta jest natomiast typowa dla dzieci z zapaleniem autoimmunologicznym tarczycy. Obecność węzłów chłonnych w tej okolicy przy prawidłowym obrazie tarczycy jest wskazaniem do przeprowadzenia badania kontrolnego w ciągu kilku miesięcy. Najnowsze prace sugerują ocenę węzłów celem oceny ewentualnej progresji choroby (124).

3.3.4. Objętość tarczycy i szerokość cieśni

U chorych z autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy ocenia się zmienność objętości (90) i szerokości cieśni tarczycy. Objętość gruczołu tarczowego w chorobie Hashimoto zwykle wzrasta- dotyczy to głównie wczesnej fazy choroby, co wynika z infiltracji limfocytarnej i wtórnego wzrostu gruczołu pod wpływem stymulacji TSH. W schyłkowej fazie choroby objętość tarczycy zazwyczaj maleje wraz z ustępowaniem stanu zapalnego i destrukcją części miększu. U pacjentów obserwuje się również poszerzenie szerokości cieśni w stosunku do osób zdrowych oraz nieco częstsze występowanie płata piramidowego.

3.3.5. Obraz typowy

Na charakterystyczny obraz ultrasonograficzny zapalenia autoimmunologicznego tarczycy u pacjenta pediatrycznego składa się znacznego stopnia obniżenie echogeniczności miększu tarczycy obserwowane na całej jego powierzchni, zaburzenie struktury, występowanie wzmożonego unaczynienia na całej jego powierzchni oraz obecność węzłów chłonnych w typowej lokalizacji poniżej dolnych biegunów płatów tarczycy i ewentualnie w okolicy cieśni. Często towarzyszy temu, zwłaszcza w momencie rozpoznania, zwiększenie objętości tarczycy i poszerzenie jej cieśni. Łączne występowanie tych cech upoważnia nas do rozpoznania obrazu ultrasonograficznego typowego dla zapalenia autoimmunologicznego tarczycy.

Należy zwrócić uwagę, że jest to obraz typowy dla każdego zapalenia autoimmunologicznego tarczycy, a więc nie dotyczy tylko i wyłącznie choroby Hashimoto, podobny spotykany jest w chorobie Gravesa- Basedova. Elementem różnicującym te schorzenia mogą być odmienne wartości prędkości przepływu w tętnicach tarczowych, które są zazwyczaj znacznie wyższe w chorobie Gravesa- Basedova oraz obecność większej ilości węzłów chłonnych położonych okołocieśniowo.

II. Cel pracy

Celem pracy było scharakteryzowanie obrazu ultrasonograficznego gruczołu tarczowego u dzieci z otyłością oraz próba odniesienia go do funkcji tarczycy. Cel pracy realizowano poprzez następujące cele szczegółowe:

- 1) Próbę ustalenia, czy obraz ultrasonograficzny tarczycy u pacjentów w wieku rozwojowym z otyłością różni się od obrazu ultrasonograficznego tarczycy u pacjentów z rozpoznaniem zapaleniem autoimmunologicznym tarczycy typu Hashimoto.
- 2) Scharakteryzowanie obrazu ultrasonograficznego tarczycy u dzieci z otyłością wraz z wybranymi elementami funkcji tarczycy.

III. Materiał i metody

1. Grupa badana

Badaniami objęto 174 dzieci w wieku od 5,08 do 17,5 lat. Wśród grupy badanej było 113 dzieci z otyłością (grupa A) oraz dwie grupy kontrolne – grupa kontrolna 40 dzieci zdrowych (grupa B1) i grupa kontrolna 21 dzieci z zapaleniem autoimmunologicznym tarczycy typu Hashimoto (grupa B2). Grupę B2 wprowadzono dla celów analizy porównawczej obrazu ultrasonograficznego tarczycy.

Spośród 113 dzieci z otyłością ostatecznej ocenie poddano i włączono do grupy A 103 pacjentów, pozostałe 10 dzieci nie spełniło kryteriów włączenia i wyłączenia z badania.

Rodzice pacjentów oraz osób stanowiących grupy kontrolne (a po ukończeniu 16 roku życia również oni sami) wyrazili pisemną zgodę na udział w badaniu po uzyskaniu wyczerpujących informacji na temat badania. Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę Niezależnej Komisji Bioetycznej do Spraw Badań Naukowych przy Gdańskim Uniwersytecie Medycznym, numer decyzji NKEBN/154/2011.

Wszystkie badane dzieci pochodziły z tego samego obszaru geograficznego (województwa pomorskiego), który jest obszarem o prawidłowym zaopatrzeniu w jod (125). Pacjenci byli objęci opieką Kliniki Pediatrii, Diabetologii i Endokrynologii oraz Poradni Endokrynologii Dziecięcej Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego w Gdańsku. Do grupy pacjentów z otyłością oraz grupy kontrolnej dzieci zdrowych włączono jedynie dzieci, u których na podstawie przeprowadzonego wywiadu wykluczono występowanie w rodzinie chorób autoimmunologicznych ze szczególnym uwzględnieniem autoimmunologicznych chorób tarczycy, cukrzycy typu 1, choroby trzewnej, nieswoistych zapaleń jelit, schorzeń reumatoidalnych, bielactwa, alopetii oraz stwardnienia rozsianego.

2. Metody

2.1. Kryteria włączenia/wyłączenia do grupy badanej i grup kontrolnych

Do **grupy badanej dzieci z otyłością (grupa A)** kwalifikowano pacjentów w wieku od 3 do 18 roku życia z BMI powyżej 97centyla.

Z badania wykluczono pacjentów z wtórną otyłością związaną z zespołami genetycznymi, ze współistniejącą rozpoznaną cukrzycą typu 2, innymi chorobami metabolicznymi, rozpoznaną wcześniej i leczoną niedoczynnością tarczycy, pacjentów cierpiących na inne choroby ogólnoustrojowe lub otrzymujących przewlekłe leczenie farmakologiczne oraz pacjentów, u których w rodzinie występowały choroby tarczycy. Ponadto, w kolejnym etapie, z ostatecznie ocenianej grupy pacjentów z otyłością wykluczono tych, u których w trakcie badania wykazano obecność przeciwciał przeciw-tarczycowych (antyTG lub antyTPO).

Do **grupy kontrolnej dzieci zdrowych (grupa B1)** kwalifikowano dzieci w wieku od 3 do 18 lat z BMI poniżej 75 centyla. Z grupy tej wykluczono dzieci, które wykazywały jakąkolwiek chorobę ogólnoustrojową, zespoły genetyczne, otrzymywały przewlekłe leczenie farmakologiczne lub wykazywały pozytywny wywiad rodzinny w kierunku chorób autoimmunologicznych.

Grupę kontrolną dzieci z zapaleniem autoimmunologicznym tarczycy typu Hashimoto (grupa B2) stanowiły dzieci w wieku od 3 do 18 lat, które w czasie prowadzenia badania zgłosiły się z powodu nowo rozpoznanego zapalenia autoimmunologicznego tarczycy typu Hashimoto do oddziału lub poradni Kliniki Pediatrii, Diabetologii i Endokrynologii UCK. Do grupy włączono tylko tych pacjentów, którzy poza chorobą Hashimoto nie wykazywali innych chorób autoimmunologicznych.

2.2. Ocena auksologiczna

Wysokość ciała dzieci oceniano na podstawie średniej z trzykrotnych pomiarów (bez obuwia) dokonanych z dokładnością do 0,1 cm przy użyciu stadiometru typu Harpender. Oceny masy ciała dokonywano u dzieci rozebranych do bielizny z dokładnością do 0,1 kg. Ponadto oceniono obwody talii i bioder z dokładnością do 1 cm.

Współczynnik masy ciała (BMI) wyliczono przez podzielenie masy ciała podanej w kilogramach przez kwadrat jego wysokości podanej w metrach, według formuły:

$$BMI = \frac{masa(kg)}{wzrost(m)^2}$$

Pomiary auksologiczne odnoszono do wartości referencyjnych stosowanych w Polsce dla dzieci w wieku od 0 do 18 roku życia (33). W oparciu o te dane znormalizowano dla odpowiedniego wieku chronologicznego wysokość ciała i BMI poprzez konwersję do wskaźnika odchylenia standardowego (SDS- *standard deviation score*). Dla wyliczenia SDS wysokości ciała posłużono się wzorem:

$$SDS(wzrost) = \frac{wzrost(cm) - \mu(cm)}{\sigma}$$

gdzie μ oznacza średnią wysokość populacji wyrażoną w centymetrach dla odpowiedniego wieku chronologicznego, a σ - odchylenie standardowe dla tego wieku. Podobnie dla SDS- BMI zastosowano formułę:

$$SDS(BMI) = \frac{BMI - \mu}{\sigma}$$

gdzie μ oznacza średnie BMI dla odpowiedniego wieku chronologicznego, a σ - odchylenie standardowe dla tego wieku.

Indeks Cole'a wyrażono jako procent średniego BMI dla odpowiedniego wieku chronologicznego według wzoru:

$$CI = \frac{BMI}{\mu}$$

gdzie μ oznacza średnie BMI dla odpowiedniego wieku.

Wskaźniki talia-biodro (WHR, *waist- to-hip-ratio*) i talia-wzrost (WHtR, *waist-to height-ratio*) obliczono dzieląc obwód w talii (podany w centymetrach) odpowiednio obwód w biodrach przez wysokość ciała (oba parametry podane w centymetrach).

U wszystkich dzieci oceniono stopień zaawansowania dojrzewania płciowego według skali Tannera i podzielono na grupę dzieci przed okresem pokwitania (Tanner 1) oraz z cechami pokwitania (Tanner 2-5).

2.3. Ocena biochemiczna

U wszystkich dzieci po 12-godzinnym głodzeniu oceniono we krwi żyłnej stężenia: TSH, fT3, fT4, poziom przeciwciał przeciwarczycowych antyTPO i antyTG, stężenie cholesterolu całkowitego i jego frakcji: LDL-cholesterolu, HDL-cholesterolu, trójglicerydów (TG); aktywność aminotrasferaz: asparaginianowej (AspAT) i alaninowej (AlAT), stężenie hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}), glukozy i insuliny na czczo. Wszystkie badania wykonywano standardowymi metodami analityki medycznej w Centralnym Laboratorium Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego w Gdańsku.

Stężenie TSH, FT4 i FT3 oznaczano dwustopniową metodą immunochemiczną z użyciem mikrocząstek i znacznika chemiluminescencyjnego *CMIA* (*Abbott Laboratories, Niemcy*). Zakresy wartości referencyjnych stężeń wynosiły dla: TSH, 0.35-4.94 mU/L; fT4, 9.01-19.05 pmol/l; fT3, 2.63-5.7 pmol/l. Poziom przeciwciał przeciwarczycowych anty-TPO i anty-TG badano przy użyciu testu immunoenzymatycznego *Ata Combi* (TPO/Tg) (*Bio Systems S.A., Barcelona, Spain*) zgodnie z zaleceniami producentów w Laboratorium Centralnym Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego w Gdańsku.

W grupie dzieci z otyłością wykonano ponadto test doustnego obciążeniu glukozą (podawano 1,75 g glukozy na kilogram masy ciała do dawki maksymalnej 75 g rozpuszczonej w 250ml wody i wypitej w przeciągu 5 minut) z oceną stężenia glukozy i insuliny w następujących punktach czasowych: na czczo, po 30 minutach, 60, 90, 120 i 180 minutach).

W oparciu o wyniki badań biochemicznych u wszystkich dzieci obliczono wskaźnik HOMA-IR (*Homeostatic model assessment insuline resistance*) jako oceny metodą ilościową insulinooporności (126) w oparciu o wzór: (stężenie glukozy na czczo mmol/l x stężenie insuliny na czczo mU/l / 22.4).

Ponadto u wszystkich wyliczono współczynnik FT3/FT4, który niezależnie od insulinooporności powiązany jest z otyłością i obwodem w talii (127,128).

2.4. Ocena ultrasonograficzna

U wszystkich dzieci objętych badaniem wykonałem badanie ultrasonograficzne tarczycy zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Ultrasonograficznego (PTU)(129). Badania zostały wykonane u pacjentów w pozycji leżącej na plecach aparatem Philips iU22 z liniową głowicą 12MHz na predefiniowanym ustawieniu „advanced breast”, bez jego modyfikacji z wyjątkiem ustawienia głębokości („*depth*”) w razie potrzeby.

Ocenie ultrasonograficznej poddano wymiary płatów tarczycy, szerokość cieśni, echogeniczność, echostrukturę oraz unaczynienie mięszu, jak również okoliczne węzły chłonne.

Objętość każdego z płatów wyliczono oddzielnie korzystając ze wzoru na obliczanie objętości elipsoidy obrotowej ($[\pi/6] \times \text{długość} \times \text{szerokość} \times \text{głębokość}$). Całkowita objętość tarczycy stanowi sumę objętości obu płatów.

Dla oceny echogeniczności tarczycy wprowadziłem następującą skalę:

- 0- prawidłowa echogeniczność
- 1- częściowo obniżona echogeniczność, głównie na obwodach obu płatów
- 2- całkowicie/w znacznym stopniu obniżona echogeniczność

Dla oceny echostruktury:

- 0- prawidłowa echostruktura
- 1- zaburzona echostruktura

Dla opisu unaczynienia:

- 0- unaczynienie prawidłowe
- 1- unaczynienie wzmożone

Dla opisu węzłów chłonnych:

- 0- węzły chłonne niewidoczne
- 1- węzły chłonne obecne

Ponadto do badania wprowadziłem nowy parametr oceny ultrasonograficznej, dotychczas nieopisywany w piśmiennictwie- ocenę odległości powierzchni tarczycy od czoła głowicy. Ocena odległości powierzchni tarczycy od czoła głowicy stanowi pośrednio pomiar grubości warstwy tkanki podskórnej. Odległość głowicy od gruczołu tarczowego oceniano w rzucie cieśni tarczycy, mierząc najmniejszą odległość od przedniego brzegu cieśni do górnej krawędzi obrazu.

Zapis każdego z badań został po zaślepieniu poddany podobnej ocenie przez dwoje doświadczonych ultrasonografistów w celu obiektywizacji wyników. W przypadku ocen rozbieżnych, przyjmowano opinię większości. W przypadku trzech różnych opinii o konsultację poproszony zostałby dodatkowy ultrasonografista (taka sytuacja nie miała miejsca).

2.5. Dodatkowy podział grupy badanej

W celach statystycznych Grupę A-dzieci z otyłością- podzielono na kolejne niezależne od siebie podgrupy uwzględniając:

1. płeć – na grupę A1 (dziewczynki) i A2 (chłopcy)
2. stopień zaawansowania dojrzewania płciowego- na grupę A3 (dzieci z cechami pokwitania) i A4 (dzieci bez cech pokwitania)
3. cechy obrazu ultrasonograficznego tarczycy w następujących wariantach:
 - Obecność obniżonej echogeniczności na obwodach płatów (stopień 1)- grupa A5- lub jej brak- grupa A6
 - Obecność całkowitego obniżenia echogeniczności (stopień 2)- grupa A7- lub jego brak- grupa A8
 - Wspólne występowanie obniżenia echogeniczności: na obwodach płatów lub całkowitego – grupa A9- lub jego brak- grupa A10
 - Obecność zaburzeń echostruktury (stopień 1)- grupa A11- lub jego brak- grupa A12
 - Obecność obniżenia echogeniczności na obwodzie płatów, całkowitego lub zaburzeń echostruktury- grupa A13- lub zupełny brak zmian- grupa A14
 - Łączne występowanie obniżenia echogeniczności na obwodzie płatów, całkowitego i zaburzeń echostruktury- grupa A15- lub brak wspólnego występowania tych cech- grupa A16
4. Podgrupy opisujące cechy obrazu ultrasonograficznego (A5-A16) dla niektórych zależności statystycznych dzielono dodatkowo ze względu na płeć lub stopień zaawansowania dojrzewania płciowego

3. Metody analizy statystycznej

Uzyskane wyniki pomiarów antropometrycznych, badań laboratoryjnych oraz badania ultrasonograficznego zostały poddane analizie statystycznej. Analizę statystyczną przeprowadzono przy pomocy programu statystycznego Statistica 13 (licencja GUMed). Jako istotność statystyczną przyjęto wartość $p < 0,05$. Oceny rozkładu zmiennych i zgodności z rozkładem normalnym dokonano za pomocą testu Shapiro-Wilka. Porównanie ocenianych zmiennych ilościowych pomiędzy dwoma grupami badanymi przeprowadzono za pomocą testu U-Manna-Whitneya, zaś porównanie ocenianych zmiennych ilościowych pomiędzy trzema grupami badanymi dokonano za pomocą analizy wariancji ANOVA. Zależności pomiędzy zmiennymi ilościowymi oceniano za pomocą testu korelacji, co przedstawiono za pomocą współczynnika korelacji r i wykresu rozrzutu dwóch zmiennych względem siebie. Analizę różnic w częstości występowania ocenianej cechy jakościowej przeprowadzono za pomocą tabel wielodzzielczych i częstości występowania danej zmiennej. Przeprowadzono również analizę modelowania statystycznego za pomocą analizy regresji, za pomocą której badano wpływ wybranych zmiennych na ocenianą zmienną zależną. Dopasowanie testu oceniano za pomocą współczynnika determinacji R . Oceniano również moc diagnostyczną zmiennej "odległość czoła głowicy ultrasonograficznej od gruczołu tarczowego" w ocenie występowania obniżenia echogeniczności za pomocą analizy czułości i swoistości. Wyniki analizy przedstawiono za pomocą wykresów ramka-wąsy przedstawiających zmienne ilościowe poprzez medianę, zakres 25-75% wyniku i zakres wartości minimalnej-maksymalnej, zaś w tabeli przedstawiono zmienne jako średnie i odchylenie standardowe.

IV. Wyniki

1. Charakterystyka grupy badanej

Badana grupa dzieci z otyłością (grupa A) liczyła 103 pacjentów (49 dziewcząt- podgrupa A1 i 54 chłopców- podgrupa A2); średnia wieku w tej grupie wynosiła $12,95 \pm 3,23$ lat i nie różnił się istotnie statystycznie między podgrupami A1 i A2.

Grupę kontrolną stanowiło 40 dzieci zdrowych (grupa B1: 20 dziewcząt i 20 chłopców) ze średnią wieku $12,47 \pm 3,41$ lat.

Średni wiek dzieci porównując grupę A i B1 nie różnił się istotnie statystycznie ($p=0,66$), a rozkład płci był symetryczny.

Druga grupa kontrolna, którą stanowiły dzieci z zapaleniem autoimmunologicznym tarczycy typu Hashimoto (grupa B2), liczyła 21 dzieci (16 dziewcząt i 5 chłopców) w wieku $14,24 \pm 2,35$ lat.

1.1. Badane parametry antropometryczne

Parametry antropometryczne przedstawiono w tabelach II i III.

Tabela II. Parametry antropometryczne oceniane u dzieci z otyłością (grupa A) i w grupie dzieci zdrowych (grupa kontrolna B1)

oceniany parametr	Grupa A, n=103	Grupa B1, n=40	p
masa ciała (kg)	$79,17 \pm 25,62$	$44,10 \pm 14,93$	0,000
wysokość ciała (cm)	$160,33 \pm 17,06$	$152,33 \pm 17,93$	0,009
wysokość ciała (SDS)	$0,76 \pm 1,17$	$-0,22 \pm 0,64$	0,000
BMI (kg/m ²)	$29,9 \pm 15,35$	$18,26 \pm 2,53$	0,000
BMI SDS	$4,18 \pm 1,90$	$-0,18 \pm 0,49$	0,000
indeks Cole'a (%)	$161,11 \pm 22,04$	$100,07 \pm 7,47$	0,000
powierzchnia (m ²)	$1,82 \pm 0,38$	$1,35 \pm 0,31$	0,000
obwód w talii (cm)	$90,08 \pm 14,21$	$62,88 \pm 7,04$	0,000
obwód w biodrach (cm)	$101,86 \pm 14,56$	$78,33 \pm 10,61$	0,000
WHR	$0,89 \pm 0,08$	$0,81 \pm 0,05$	0,000
WHtR	$0,56 \pm 0,07$	$0,41 \pm 0,02$	0,000

Tabela III. Parametry antropometryczne oceniane w grupie dzieci z otyłością (grupa A) i w grupie dzieci z zapaleniem autoimmunologicznym tarczycy typu Hashimoto (grupa kontrolna B2)

oceniany parametr	Grupa A, n=103	Grupa B2, n=21	p
BMI (kg/m ²)	29,9±15,35	21,08±2,91	0,000
WHR	0,89±0,08	0,79±0,04	0,000
WHtR	0,56±0,07	0,41±0,02	0,000

1.1.1. Masa ciała

W grupie dzieci z otyłością wykazano istotną statystycznie wyższą masę ciała niż w grupie kontrolnej dzieci zdrowych.

1.1.2. Wysokość ciała

Stwierdzono znamienne wyższą wysokość ciała w grupie dzieci z otyłością w stosunku do grupy dzieci zdrowych wyrażoną zarówno w centymetrach, jak i w SDS.

1.1.3. BMI, powierzchnia ciała, indeks Cole'a

Dzieci z nadmiarem masy ciała prezentowały wyższe BMI oraz wyższe BMI SDS niż dzieci zdrowe (29,9 kg/m² vs 18,26 kg/m² oraz 4,18 vs -0,18). BMI w grupie A było również istotnie wyższe niż u dzieci z zapaleniem autoimmunologicznym tarczycy. Także powierzchnia ciała dzieci z otyłością była wyższa, niż dzieci zdrowych.

Nie wykazano zależności pomiędzy SDS BMI i indeksem Cole'a a wiekiem pacjenta (p wynosiło odpowiednio 0,062 i 0,063), płcią (p wynosiło odpowiednio 0,869 i 0,227) ani fazą dojrzewania płciowego (p wynosiło odpowiednio 0,092 i 0,689).

1.1.4. Obwód talii, obwód bioder, WHR, WHtR

Obwód talii i bioder wraz z zależnymi od talii wskaźnikami WHR i WHtR były znacząco wyższe u dzieci z otyłością, niż w pozostałych grupach.

1.1.5. Płeć i zaawansowanie pokwitania

Pacjenci płci męskiej grupy z otyłością (podgrupa A2) wykazywali większą powierzchnię oraz masę ciała, obwód w talii i WHR niż pacjenci płci żeńskiej (podgrupa A1). Istotnie wyższa u chłopców była również wysokość ciała wyrażona w centymetrach, jednak po jej znormalizowaniu do SDS, różnica ta przestawała być istotna statystycznie. BMI i BMI wyrażone w SDS w grupie pacjentów z otyłością (grupa A) nie różniły się statystycznie w zakresie płci (Tabela IV).

Tabela IV. Parametry antropometryczne oceniane w grupie A w zależności od podziału na płeć- podział na podgrupę A1 (dziewczęta) i A2 (chłopcy)

oceniany parametr	Grupa A1, n=49	Grupa A2, n=54	p
masa ciała (kg)	72,66±22,49	85,08 ±27,03	0,019
wysokość ciała (cm)	156,58±16,50	163,74±16,98	0,011
SDS wzrost	0,80±1,03	0,71±1,30	0,663
BMI (kg/m ²)	28,91±4,74	30,82±5,75	0,0725
BMI SDS	4,09±1,67	4,27±2,10	0,869
indeks Cole'a (%)	157,82±17,72	164,09±25,13	0,227
powierzchnia (m ²)	1,73±0,35	1,90±0,39	0,0129
obwód w talii (cm)	86,15±12,93	93,65±14,49	0,0101
obwód w biodrach (cm)	100,69±14,40	102,92±14,75	0,613
WHR	0,86±0,065	0,92±0,08	0,001
WHtR	0,55±0,06	0,57±0,07	0,137

Uwzględniając stopień zaawansowania rozwoju płciowego wg. Tannera dokonano podziału grupy A na podgrupę A3- dzieci z cechami pokwitania oraz A4- dzieci przed okresem pokwitania.

Grupa A4 wykazywała niższą masę ciała, wysokość ciała, BMI, powierzchnię ciała, obwód bioder i talii, a także WHtR, ale nie WHR, SDS BMI i indeks Cole'a w porównaniu do dzieci grupy A3. Po znormalizowaniu wysokości ciała i wyrażeniu go w SDS, była ona wyższa w grupie dzieci przed okresem pokwitania (A4), niż w grupie A3 (Tabela V).

Tabela V. Parametry antropometryczne oceniane u dzieci grupy A z uwzględnieniem zaawansowania pokwitania- podgrupa A3(dzieci z otyłością i cechami pokwitania), podgrupa A4 (dzieci z otyłością bez cech pokwitania)

oceniany parametr	Grupa A3, n=59	Grupa A4, n=44	p
masa ciała (kg)	93,17±20,42	60,41±19,11	0,000
wysokość ciała (cm)	169,64±9,05	147,86±17,36	0,000
wysokość ciała (SDS)	0,42±1,00	1,21±1,25	0,001
BMI (kg/m ²)	32,24±5,28	26,78±3,59	0,000
BMI SDS	4,42±1,95	3,86±1,79	0,092
indeks Cole'a (%)	162,28±24,74	159,54±17,96	0,689
powierzchnia (m ²)	2,03±0,25	1,53±0,33	0,000
obwód w talii (cm)	97,60±12,15	80,00±9,91	0,000
obwód w biodrach (cm)	110,36	90,45±11,12	0,000
WHR	0,87±0,088	0,89±0,06	0,868
WHtR	0,58±0,07	0,54±0,05	0,008

1.2. Wyniki badań laboratoryjnych

1.2.1. Ocena funkcji tarczycy

Średnie wartości stężeń TSH, fT3 i fT4 w badanych grupach A, B1 i B2 przedstawiono w tabelach VI i VII.

Tabela VI. Średnie stężenie TSH, fT3 i fT4 w grupie A (dzieci z otyłością) i grupie kontrolnej B1 (dzieci zdrowych)

oceniany parametr	Grupa A, n=103	Grupa B1, n=40	P
TSH (mU/l)	3,57±0,84	2,46±0,66	0,000
fT3 (pmol/l)	5,35±0,61	4,26±0,72	0,000
fT4 (pmol/l)	13,34±1,57	15,6±2,03	0,000
fT3/fT4	0,41±0,07	0,28±0,05	0,000

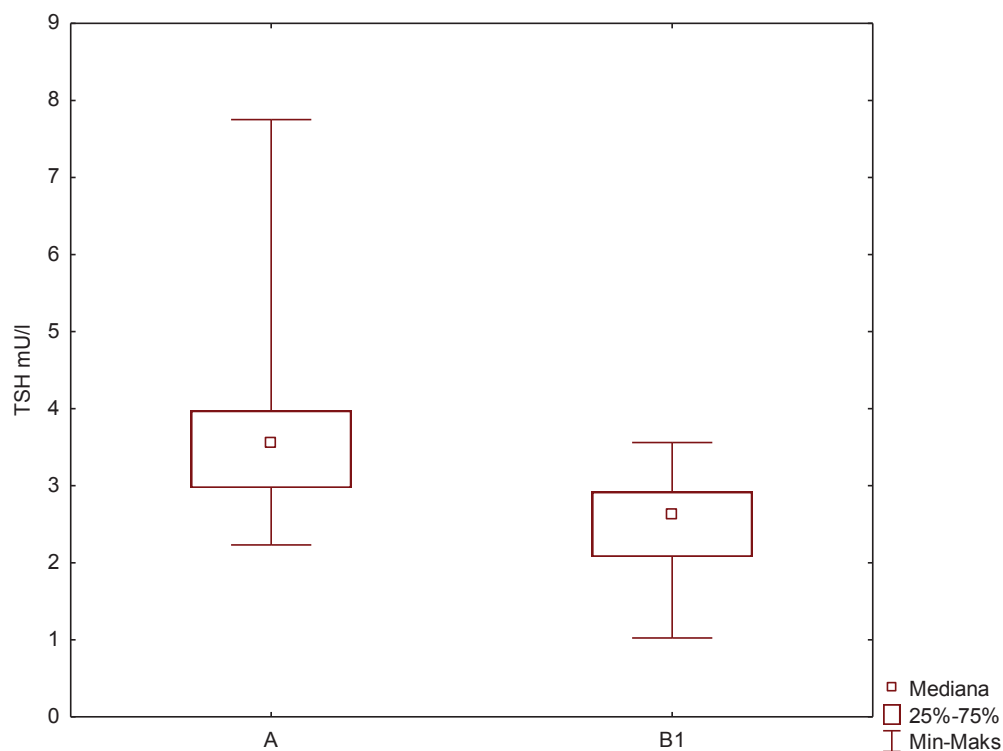
Tabela VII. Średnie stężenie TSH, fT3 i fT4 w grupie A (dzieci z otyłością) i grupie kontrolnej B2 (dzieci z zapaleniem autoimmunologicznym tarczycy typu Hashimoto)

oceniany parametr	Grupa A, n=103	Grupa B2 n=21	P
TSH (mU/l)	3,57±0,84	31,04±17,29	0,000
fT3 (pmol/l)	5,35±0,61	4,07±0,54	0,000
fT4 (pmol/l)	13,34±1,57	10,48±1,16	0,000
fT3/fT4	0,41±0,07	0,39±0,04	0,436

Stężenie TSH

Średnie stężenie TSH w grupie dzieci z otyłością wyniosło 3,57 ±0,84 mU/l i było istotnie statystycznie wyższe, niż w grupie dzieci zdrowych (2,46±0,66 mU/l), co przedstawiono na Rycinie 1. Tylko u 5 ze 103 (4,9%) pacjentów z otyłością przekraczało ono

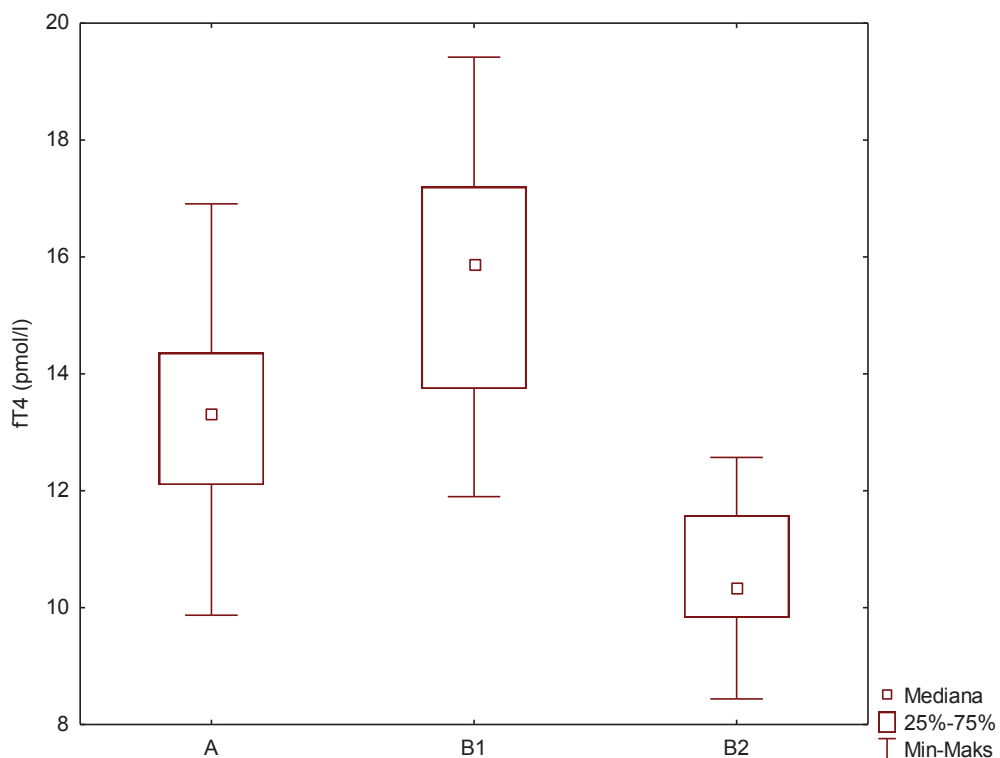
zakres wartości referencyjnych i mieściło się pomiędzy 4,97 a 7,75 mU/l. U dzieci z nowo rozpoznaną chorobą Hashimoto średnie stężenie TSH wynosiło $31,04 \pm 17,29$ mU/l i było znamienne wyższe, niż w pozostałych grupach; u wszystkich pacjentów z tej grupy przekraczało górny zakres wartości referencyjnych.



Rycina 1. Porównanie stężeń TSH w grupie pacjentów z otyłością (grupa A) i grupa dzieci zdrowych (grupa B1)

Stężenie fT4

Pacjenci z otyłością wykazali średnią wartość stężenia wolnej tyroksyny istotnie statystycznie niższą niż dzieci zdrowe ($13,34 \pm 1,75$ pmol/l v $15,6 \pm 2,03$ pmol/l). W grupie dzieci z nowo rozpoznaną chorobą Hashimoto stwierdzono najniższą średnią wartość stężenia fT4 ($10,48 \pm 1,16$ pmol/l, $p < 0,05$ w stosunku do pozostałych grup). Porównanie stężeń fT4 we wszystkich badanych grupach przedstawiono na Rycinie 2.

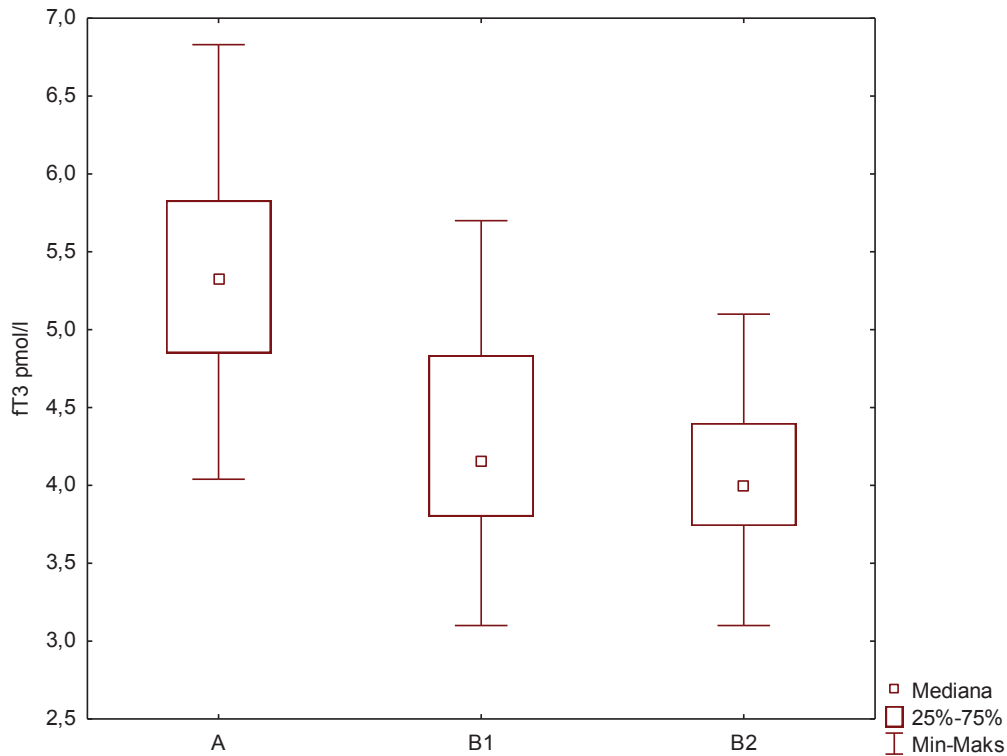


Rycina 2. Porównanie stężeń fT4 w grupie pacjentów z otyłością (grupa A), grupie dzieci zdrowych (grupa B1) i grupie dzieci z autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy typu Hashimoto (grupa B2)

Stężenie fT3

Stężenie wolnej trójjodotyroniny było statystycznie istotnie wyższe u dzieci z otyłością ($5,35 \pm 0,6$ pmol/l) niż w grupie dzieci zdrowych ($4,26 \pm 0,72$ pmol/l).

Dzieci z otyłością wykazywały także istotnie statystycznie wyższe wartości fT3 niż dzieci z zapaleniem autoimmunologicznym tarczycy typu Hashimoto ($4,07 \pm 0,54$ pmol/l). Porównanie stężeń fT4 we wszystkich badanych grupach przedstawiono na Rycinie 3.



Rycina 3. Porównanie stężeń *fT3* w grupie pacjentów z otyłością (grupa A), grupie dzieci zdrowych (grupa B1) i grupie dzieci z autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy typu Hashimoto (grupa B2)

fT3/fT4

Stosunek stężeń wolnej trójjodotyroniny do wolnej tyroksyny był istotnie statystycznie wyższy w grupie pacjentów z otyłością w porównaniu do grupy kontrolnej B1, ale nie różnił się istotnie od grupy kontrolnej B2.

Płeć i pokwitanie

Nie wykazano znamienych różnic w średnich stężeniach TSH, *fT4* i *fT3* między badanymi grupami w zakresie płci ani obecności cech pokwitania.

Przeciwciała przeciwarczycowe

U 6 ze 103 pacjentów grupy A stwierdzono nieistotne, graniczne podwyższenie poziomu przeciwciał przeciwarczycowych. U jednego pacjenta wykazano obecność przeciwciał przeciwko peroksydazie tarczycowej (anty-TPO) w stężeniu 9,22 IU/ml, u 5 pacjentów przeciwciała przeciwko tyreoglobulinie (anty-TG), w stężeniu od 4,26 do 7,82 IU/ml. W grupie kontrolnej B1 nie stwierdzono obecności podwyższonego poziomu przeciwciał przeciwarczycowych u żadnego pacjenta. W grupie kontrolnej B2 wszyscy badani wykazywali istotnie wysoki poziom przeciwciał zarówno anty-TPO (od 71,72 do 2051,1 IU/ml), jak i anty-TG (od 23,25 do 2570,53 IU/ml).

1.2.2. Ocena wybranych wartości gospodarki lipidowej

Średnie wartości stężeń cholesterolu całkowitego, LDL cholesterolu, HDL cholesterolu oraz trójglicerydów (TG) w badanych grupach A, B1 i B2 przedstawiono w tabelach VIII i IX.

Tabela VIII. Średnie stężenie cholesterolu i jego frakcji oraz trójglicerydów w grupie A (dzieci z otyłością) i grupie kontrolnej B1 (dzieci zdrowych)

oceniający parametr	Grupa A, n=103	Grupa B1, n=40	p
cholesterol (mg/dl)	174,31±28,37	166,15±17,06	0,078
HDL cholesterol (mg/dl)	44,73±10,04	49,1±8,91	0,008
LDL cholesterol (mg/dl)	110,60±28,35	115,23±8,0	0,250
TG (mg/dl)	110,26±52,79	97,3±17,23	0,486

Tabela IX. Średnie stężenie cholesterolu i jego frakcji oraz trójglicerydów w grupie A (dzieci z otyłością) i grupie kontrolnej B2 (dzieci z zapaleniem autoimmunologicznym tarczycy typu Hashimoto)

oceniany parametr	Grupa A, n=103	Grupa B2, n=21	p
cholesterol (mg/dl)	174,31±28,37	203,19±22,78	0,000
HDL cholesterol (mg/dl)	44,73±10,04	41,62±7,35	0,259
LDL cholesterol (mg/dl)	110,60±28,35	159,86±21,83	0,000
TG (mg/dl)	110,26±52,79	203,19±23,57	0,187

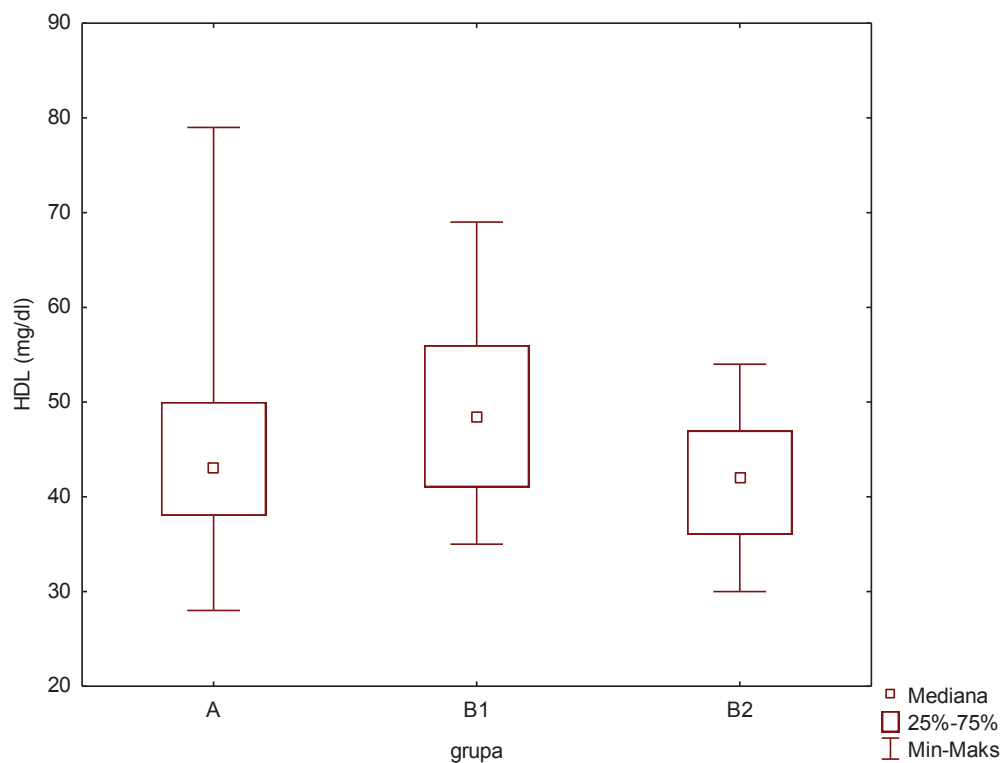
W grupie pacjentów z otyłością (grupa A) średnie stężenie cholesterolu całkowitego było wyższe, choć nieistotnie statystycznie w porównaniu do grupy dzieci zdrowych (grupa kontrolna B1)- (174,31±28,37 mg/dl vs 166,15±17,06 mg/dl, p= 0,078).

W grupie pacjentów z autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy typu Hashimoto (grupa kontrolna B2) średnie stężenie cholesterolu wynosiły 203,19±22,78 mg/dl i były statystycznie istotnie najwyższe w porównaniu z pozostałymi grupami.

Stężenie LDL cholesterolu u pacjentów z otyłością nie różniło się znamienne od stężenia u pacjentów zdrowych, ale był istotnie statystycznie niższy, niż u chorych z autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy.

Nie wykazano statystycznie istotnych różnic w stężeniu poziomu TG pomiędzy grupą pacjentów z otyłością oraz pozostałymi grupami.

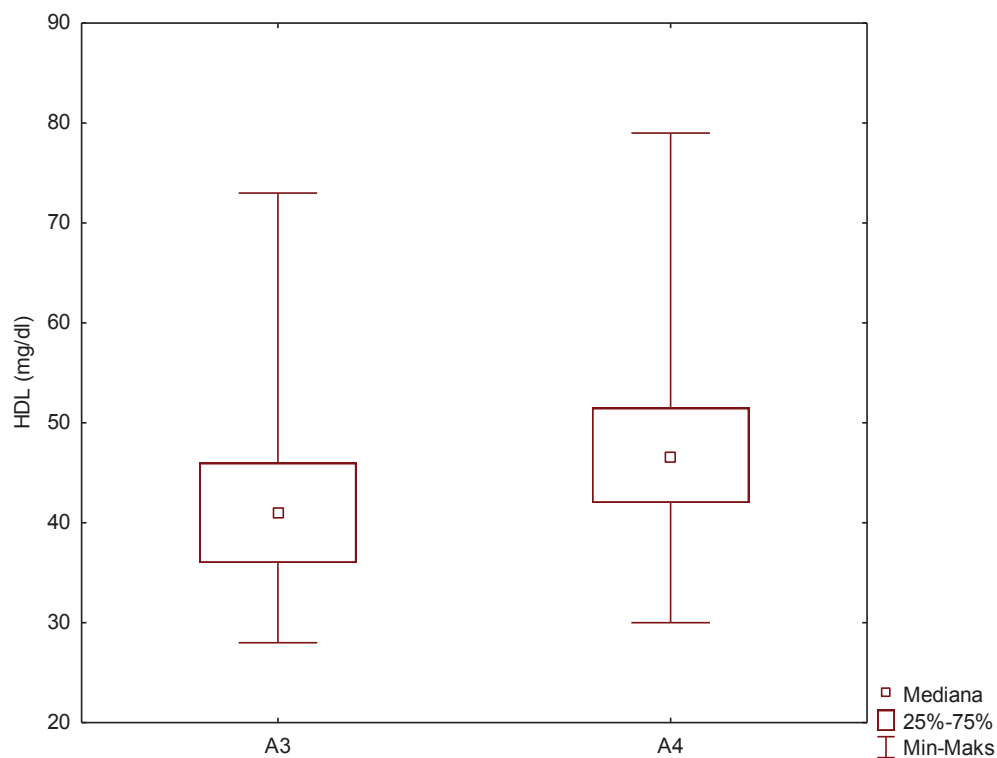
Stężenie HDL cholesterolu było natomiast istotnie niższe w grupie dzieci z otyłością niż w grupie kontrolnej dzieci zdrowych (Rycina 4), ale nie różniło się ono znamienne od stężenia HDL cholesterolu w grupie pacjentów z autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy typu Hashimoto.



Rycina 4. Porównanie stężeń HDL cholesterolu w grupie pacjentów z otyłością (grupa A), grupie dzieci zdrowych (grupa B1) i grupie dzieci z autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy typu Hashimoto (grupa B2)

Średnie stężenia wszystkich opisywanych frakcji lipidowych wśród pacjentów grupy A nie różniły się istotnie statystycznie między podgrupą dziewcząt (A1) i chłopców (A2).

Ocena grupy A w zależności od obecności cech pokwitania wykazała statystycznie wyższe stężenia HDL cholesterolu u dzieci z otyłością przed okresem pokwitania (grupa A4) w porównaniu z wykazującymi cechy dojrzewania (grupa A3) (Rycina 5).



Rycina 5. Porównanie stężeń HDL cholesterolu w grupie pacjentów z otyłością i cechami pokwitania (grupa A3) oraz w grupie pacjentów z otyłością bez cech pokwitania (grupa A4)

1.2.3. Ocena wybranych wartości gospodarki węglowodanowej

Średnie wartości stężeń glukozy i insuliny na czczo, wskaźnika HOMA oraz stężenia HbA_{1c} w badanych grupach A, B1 i B2 przedstawiono w tabelach X i XI.

Tabela X. Średnie stężenie glukozy na czczo, insuliny na czczo, wartości wskaźnika HOMA-IR oraz stężenie HbA_{1c} w grupie A (dzieci z otyłością) i grupie kontrolnej B1 (dzieci zdrowych)

ocenywany parametr	Grupa A, n=103	Grupa B1, n=40	p
glukoza na czczo (mg/dl)	85,71±7,99	79,68±6,18	0,000
insulina na czczo (μU/ml)	14,45±8,14	7,94±1,12	0,000
HOMA-IR	3,08±1,79	1,57±0,29	0,000
HbA _{1c} (%)	5,19±0,28	4,85±0,25	0,000

Tabela XI. Średnie stężenie glukozy na czczo, insuliny na czczo, wartość wskaźnika HOMA oraz stężenie HbA_{1c} w grupie A (dzieci z otyłością) i grupie kontrolnej B2 (dzieci z zapaleniem autoimmunologicznym tarczycy typu Hashimoto)

oceniiany parametr	Grupa A, n=103	Grupa B2, n=40	p
glukoza na czczo (mg/dl)	85,71±7,99	82,86±5,90	0,134
insulina na czczo (μU/ml)	14,45±8,14	8,48±0,83	0,000
HOMA-IR	3,08±1,79	1,74±0,27	0,000
HbA _{1c} (%)	5,19±0,28	4,92±0,20	0,000

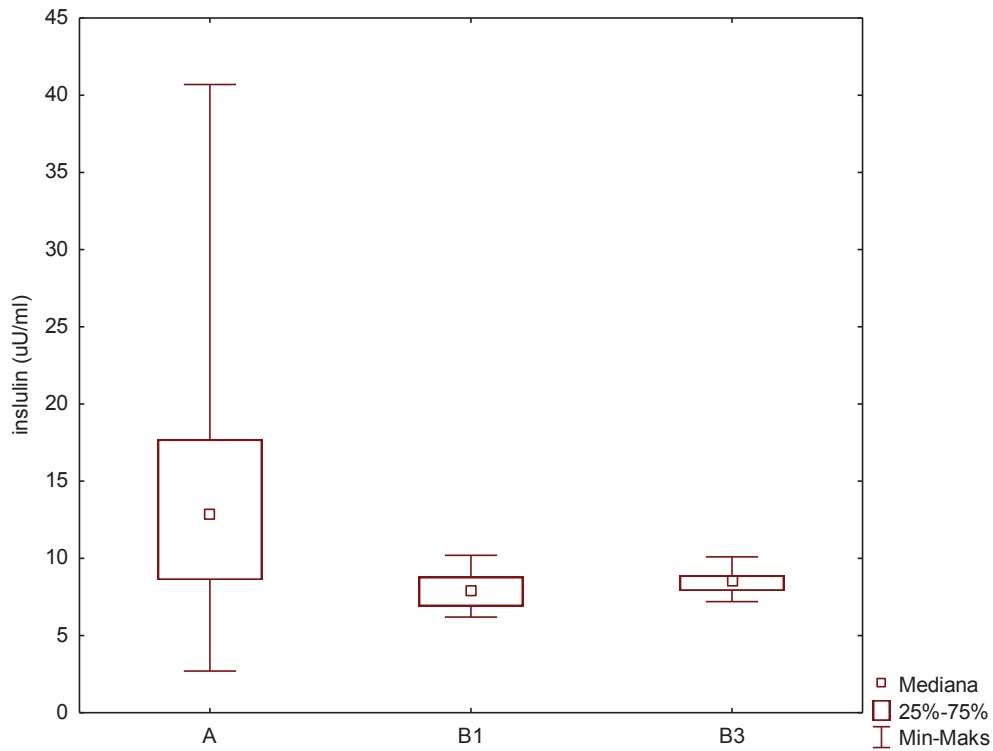
W grupie dzieci z otyłością stwierdzono istotnie wyższe stężenie glukozy na czczo (85,71±7,99mg/dl), w porównaniu do grupy dzieci zdrowych (79,68±6,17mg/dl).

Średnie stężenie glukozy na czczo w grupie dzieci z autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy typu Hashimoto nie różniło się istotnie od stężeń w pozostałych badanych grupach.

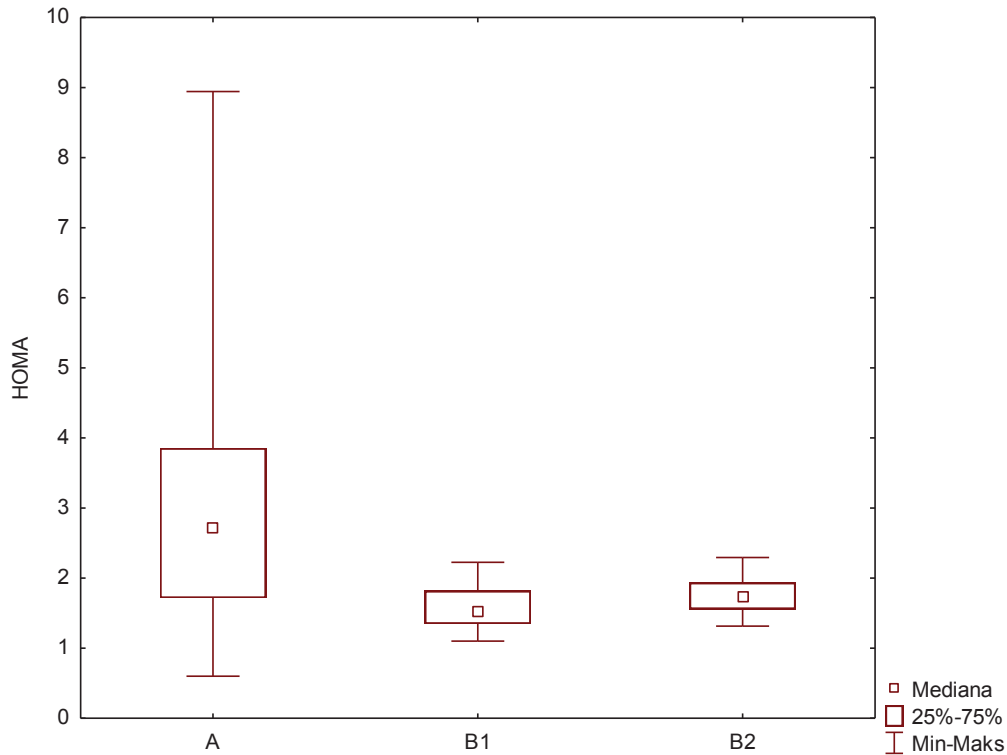
Średnie stężenie insuliny na czczo w grupie pacjentów z otyłością wynosiło 14,45±8,14 μU/ml i było istotnie wyższe niż w grupie dzieci zdrowych (7,94±1,12 μU/ml) oraz grupie dzieci z zapaleniem autoimmunologicznym tarczycy (8,48±0,83 μU/ml), co przedstawia Rycina 6.

W grupie pacjentów z otyłością stwierdzono znamienne wyższe średnie wartości HOMA-IR (3,08±1,79) w porównaniu zarówno do grupy dzieci zdrowych, jak i grupy z autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy typu Hashimoto (odpowiednio: 1,57±0,29 i 1,74±0,27; Rycina 7).

W grupie pacjentów z otyłością wykazano również wyższe stężenie hemoglobiny glikowanej (5,19±0,28%) zarówno w porównaniu do grupy dzieci zdrowych (4,85±0,25%; p=0,000) jak i do grupy z autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy typu Hashimoto (4,85±0,25%; p=0,000).

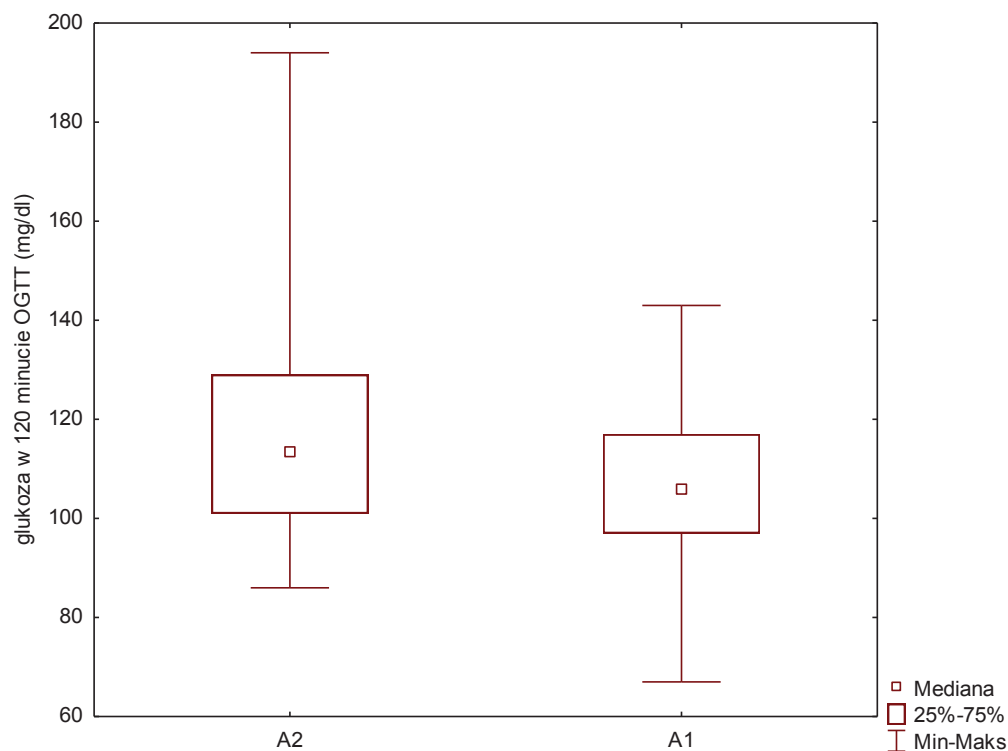


Rycina 6. Porównanie stężeń insuliny w grupie pacjentów z otyłością (grupa A), grupie dzieci zdrowych (grupa B1) i grupie dzieci z autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy typu Hashimoto (grupa B2)



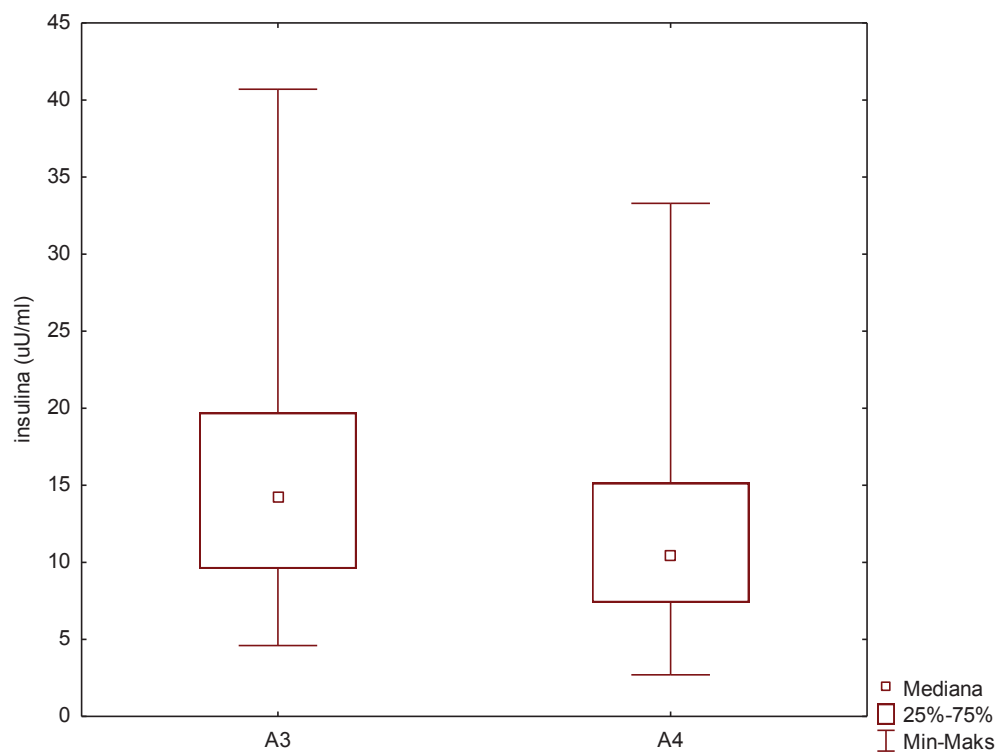
Rycina 7. Porównane wartości wskaźnika HOMA-IR w grupie pacjentów z otyłością (grupa A), grupie dzieci zdrowych (grupa B1) i grupie dzieci z autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy typu Hashimoto (grupa B2)

Uwzględniając podział pacjentów z otyłością na dwie podgrupy ze względu na płeć stwierdzono wyższe średnie stężenie glukozy ($116,7 \pm 21,09 \text{ mg/dl}$) w 120 minucie testu po doustnym obciążeniu glukozą u chłopców z otyłością niż u dziewcząt ($106,55 \pm 18,26 \text{ mg/dl}$, $p=0,028$; Rycina 8).

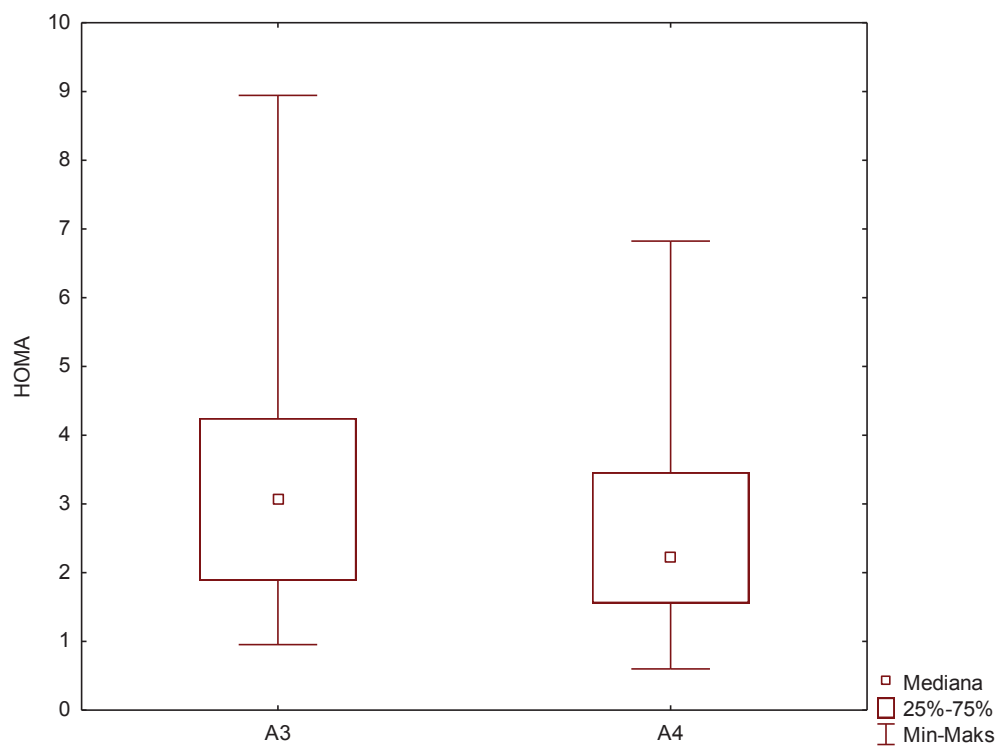


Rycina 8. Porównanie stężeń glukozy w 120 minucie OGTT w grupie pacjentów z otyłością po podziale na dziewczęta (podgrupa A1) i chłopców (podgrupa A2)

Po podziale grupy A ze względu na stopień zaawansowania rozwoju płciowego na podgrupy A3 (dzieci z cechami pokwitania) i A4 (dzieci bez cech pokwitania) w podgrupie A4 wykazano istotnie niższe stężenie insuliny na czczo ($12,39 \pm 6,97 \mu\text{U/ml}$) i niższą wartość wskaźnika HOMA ($2,66 \pm 1,55$), niż w grupie A3 ($15,98 \pm 8,65 \mu\text{U/ml}$, $p=0,0116$ dla insuliny i $3,4 \pm 1,89$, $p=0,0253$ dla HOMA-IR; Ryciny 9 i 10).



Rycina 9. Porównanie stężeń insuliny na czczo w grupie pacjentów z otyłością z cechami pokwitania (grupa A3) i bez cech pokwitania (grupa A4)



Rycina 10. Porównanie wartości wskaźnika HOMA-IR w grupie pacjentów z otyłością z cechami z cechami pokwitania (podgrupa A3) i bez cech pokwitania (podgrupa A4)

1.2.4. Ocena wybranych wskaźników funkcji wątroby

Średnie aktywności transaminazy alaninowej i asparaginianowej w badanych grupach A, B1 i B2 przedstawiono w tabelach XII i XIII.

Tabela XII. Średnie aktywności aminotransaminaz w grupie A (dzieci z otyłością) i grupie kontrolnej B1 (dzieci zdrowych)

oceniany parametr	Grupa A, n=103	Grupa B1, n=40	p
AspAT (IU/l)	27,71±12,30	23,45±7,11	0,226
AlAT (IU/l)	29,38±24,55	24,60±8,68	0,422

Tabela XIII. Średnie aktywności aminotransferaz w grupie A (dzieci z otyłością) i grupie kontrolnej B2 (dzieci z zapaleniem autoimmunologicznym tarczycy typu Hashimoto)

oceniany parametr	Grupa A, n=103	Grupa B2, n=21	p
AspAT (IU/l)	27,71±12,30	31,86±6,25	0,006
AlAT (IU/l)	29,38±24,55	31,76±6,20	0,002

Nie stwierdzono znamienych różnic w aktywności transaminazy alaninowej i asparaginianowej pomiędzy grupą dzieci z otyłością a grupą kontrolną dzieci zdrowych.

Wykazano wyższe aktywności AspAT i AlAT w grupie pacjentów z autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy typu Hashimoto (grupa B2) w porównaniu do grupy A i B1.

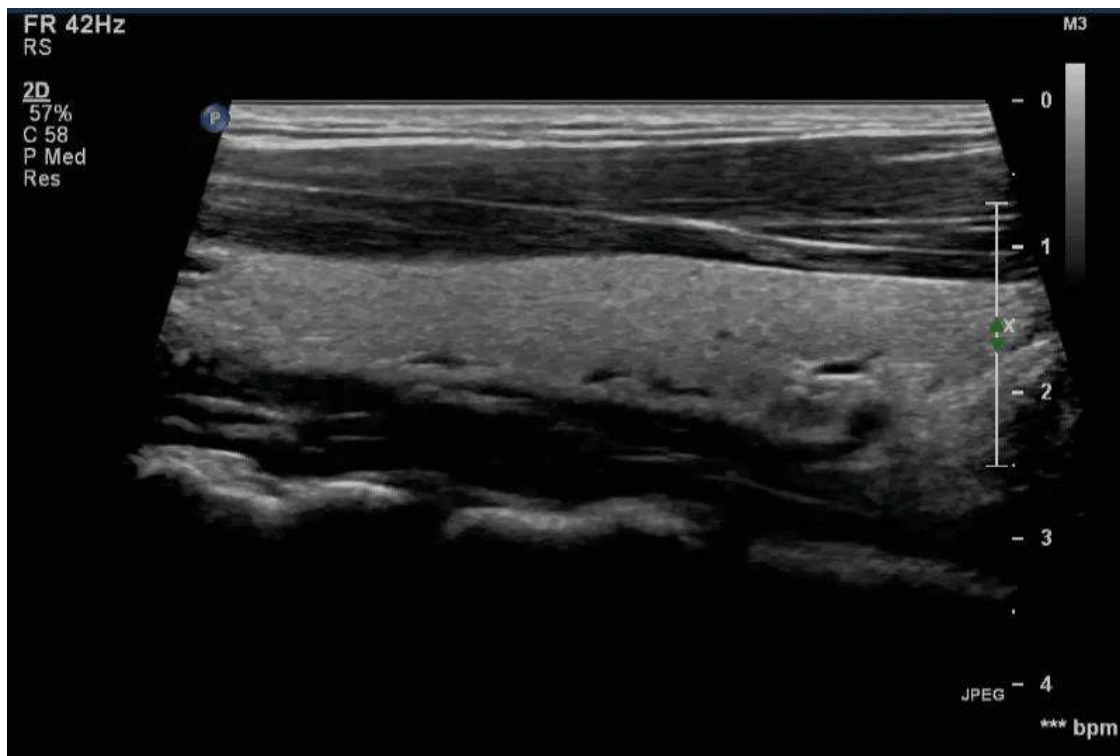
Nie uwidoczniło różnic w aktywności transaminaz w zakresie płci ani stopnia zaawansowania rozwoju płciowego.

2. Ultrasonograficzna ocena tarczycy

Na Rycinach 12,13 i 14 przedstawiono typowe obrazy ultrasonograficzne obserwowane u pacjentów otyłością, u dzieci zdrowych i u dzieci z zapaleniem autoimmunologicznym tarczycy typu Hashimoto.



Rycina 11. Typowy obraz ultrasonograficzny widoczny w grupie pacjentów z otyłością



Rycina 12. Prawidłowy obraz ultrasonograficzny tarczycy u dzieci zdrowych



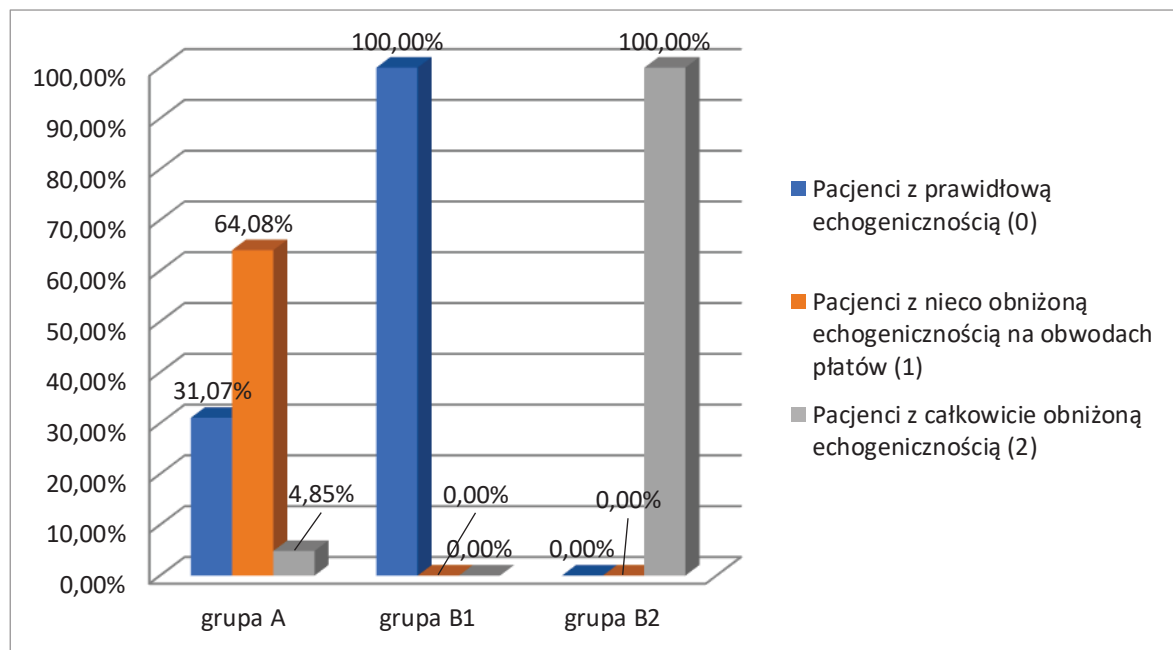
Rycina 13. Typowy obraz ultrasonograficzny zapalenia autoimmunologicznego

2.1. Echogeniczność miększu tarczycy

Spośród 103 pacjentów z otyłością u 66 (64,08%) stwierdzono obniżoną częściowo echogeniczność miększu tarczycy, szczególnie na obwodach płątów, a kolejnych 5 (4,85%) całkowicie. Łącznie u 71 (68,93%) pacjentów z otyłością stwierdzono obniżenie echogeniczności miększu tarczycy o różnym stopniu nasilenia.

W grupie kontrolnej dzieci zdrowych (grupa B1) u wszystkich pacjentów wykazano prawidłowy obraz tarczycy, żaden z nich nie wykazywał obniżonej echogeniczności miększu.

W grupie dzieci z zapaleniem autoimmunologicznym tarczycy typu Hashimoto (grupa B2) obniżenie echogeniczności miększu tarczycy stwierdzono u 100% pacjentów. U wszystkich badanych w tej grupie stwierdzono całkowite obniżenie echogeniczności miększu tarczycy (Rycina 11).

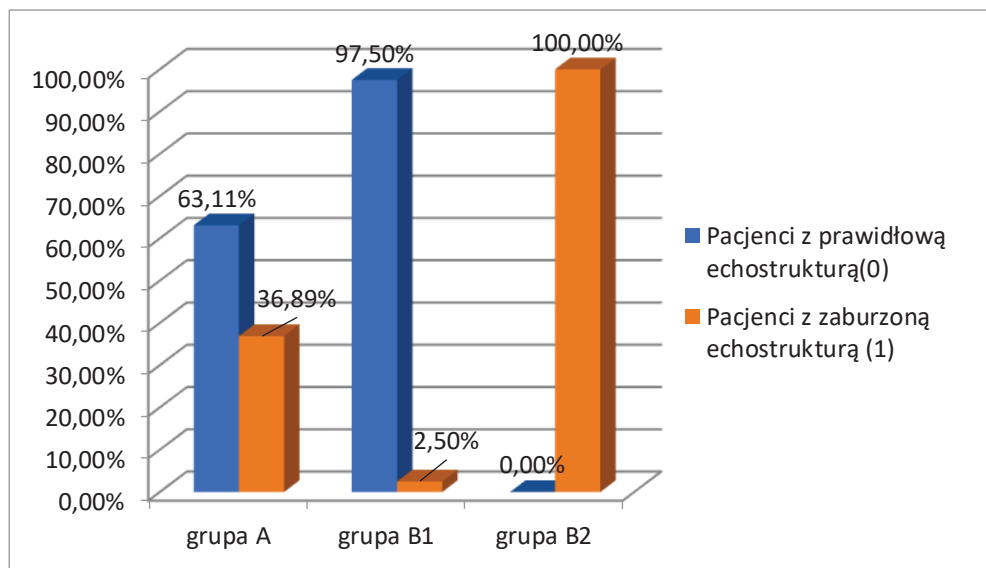


Rycina 14. Częstość występowania zmian echogeniczności tarczycy w grupie pacjentów z otyłością (grupa A), grupie dzieci zdrowych (grupa B1) i grupie dzieci z autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy typu Hashimoto (grupa B2)

2.2. Echostruktura mięszu tarczycy

Zaburzenie struktury mięszu tarczycy zaobserwowano u 38 (36,89%) pacjentów z otyłością (grupa A; Rycina 15). W grupie kontrolnej dzieci zdrowych (grupa B1) tylko 1 dziecko (2,5%) wykazywało zaburzenia echostruktury mięszu tarczycy, podczas gdy w grupie pacjentów z zapaleniem autoimmunologicznym tarczycy (grupa B2) wykazywało ją 100% pacjentów.

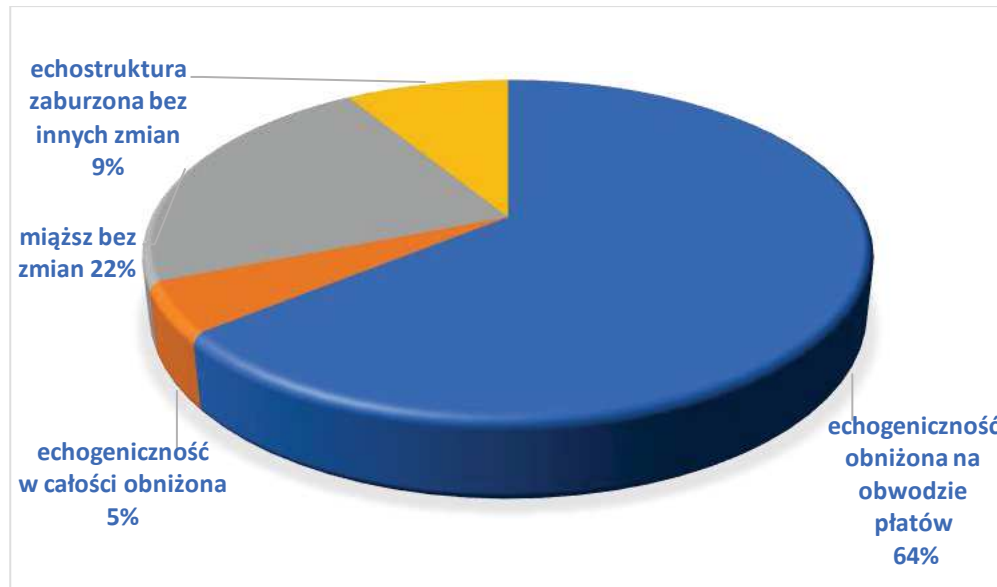
Spośród 38/103 pacjentów z otyłością u których stwierdzono zaburzenia echostruktury mięszu tarczycy jedynie u 9/38 (23,68%) nie wykazano współistniejącego obniżenia echogeniczności mięszu. U pozostałych 29 (28,16% z całej grupy pacjentów z otyłością) zaburzenie echostruktury występowało jednocześnie z obniżeniem echogeniczności, w tym u 5 z obniżeniem znacznego stopnia.



Rycina 15. Częstość występowania zmian echostruktury tarczycy w grupie pacjentów z otyłością (grupa A), grupie dzieci zdrowych (grupa B1) i grupie dzieci z autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy typu Hashimoto (grupa B2)

2.3. Łączne występowanie zmian echogeniczności i echostruktury mięszu tarczycy

Rozkład wykazanych zmian echogeniczności i/ lub echostruktury mięszu tarczycy w grupie dzieci z otyłością przedstawiono na Rycinie 16.



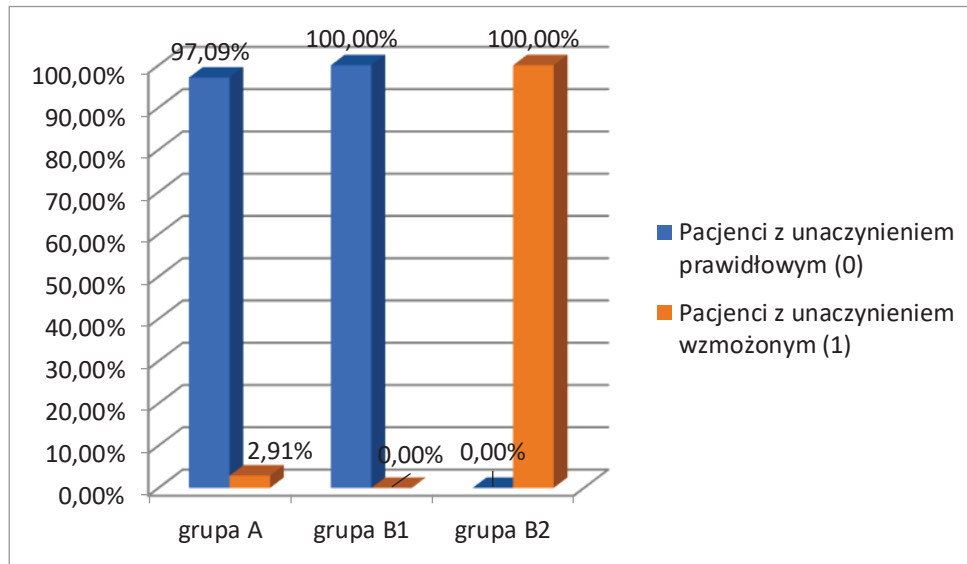
Rycina 16. Częstość stwierdzonych zmian echogeniczności i echostruktury mięszu tarczycy w badaniu ultrasonograficznym u pacjentów z otyłością (grupa A)

Łączne występowanie zmian echogeniczności i/lub echostruktury mięszu tarczycy stwierdzono u 80 /103 (77,67%) dzieci z otyłością (określono ją jako grupę A13). Tylko u 23/103 (22%) badanych dzieci z otyłością nie ujawniono zmian echogeniczności i/lub echostruktury tarczycy (grupa A14).

2.4. Zmiany w unaczynieniu mięszu tarczycy

3/103 pacjentów z otyłością (2,91%) wykazywało wzmożone unaczynienie gruczołu tarczowego. U dwojga z nich stwierdzono jednoczesne występowanie zaburzeń zarówno echogeniczności, jak i echostruktury mięszu tarczycy. W grupie dzieci z

autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy typu Hashimoto wszyscy pacjenci (100%) wykazywali wzmożone unaczynienie miększu tarczycy. Tego typu zmian nie stwierdzono u żadnego dziecka w grupie kontrolnej dzieci zdrowych, co przedstawiono na Rycinie 17.

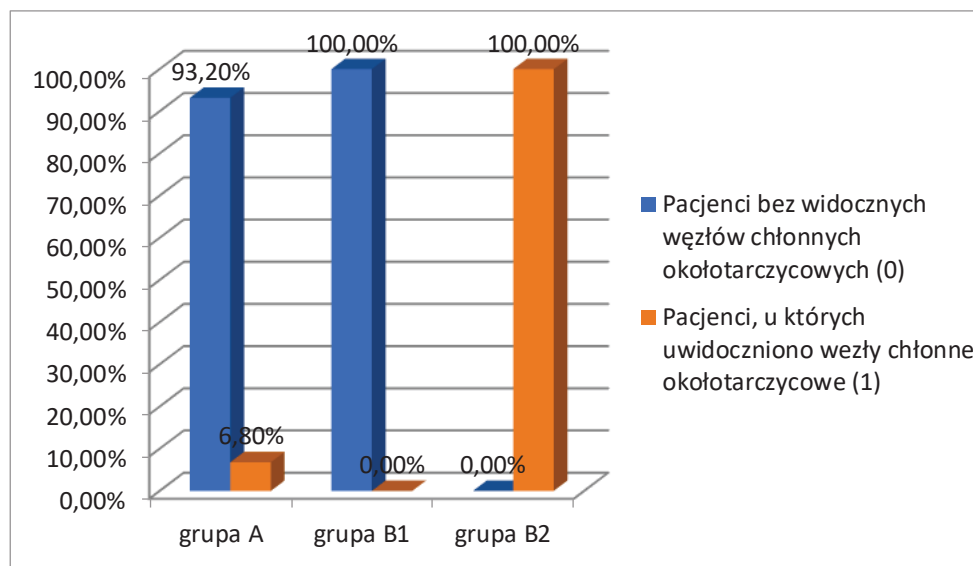


Rycina 17 Rozkład wzorców unaczynienia tarczycy w grupie pacjentów z otyłością (grupa A), grupie dzieci zdrowych (grupa B1) i grupie dzieci z autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy typu Hashimoto (grupa B2)

2.5. Występowanie okołotarczycowych węzłów chłonnych

U 7 (6,87%) pacjentów w grupie z otyłością wykazano obecność węzłów chłonnych poniżej dolnych biegunów tarczycy. U czterech spośród nich stwierdzono obniżoną echogeniczność na obwodzie płątów tarczycy, u dwojga obniżoną echogeniczność na obwodzie oraz zatartą strukturę, a u jednego wyłącznie zatartą echostrukturę. Żaden z badanych pacjentów ze stwierdzonymi węzłami chłonnymi nie prezentował wzmożonego unaczynienia ani całkowicie obniżonej echogeniczności miększu tarczycy. W grupie B1 u żadnego dziecka nie stwierdzono powyższych zmian, natomiast w grupie porównawczej B2 pacjentów z autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy typu Hashimoto u wszystkich badanych

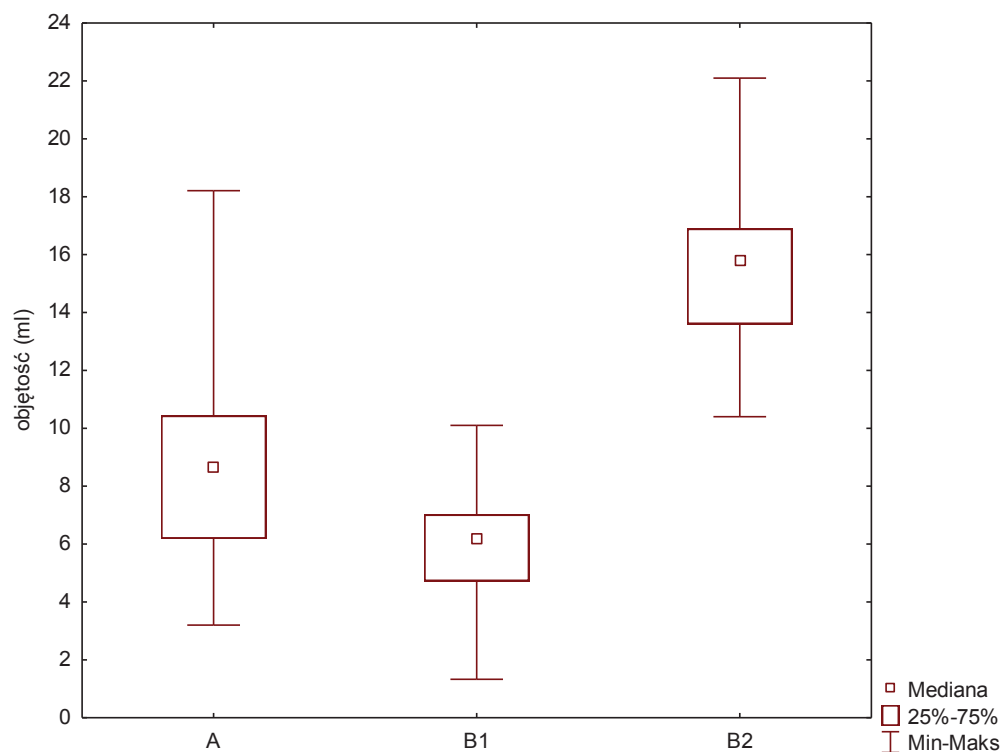
stwierdzono obecność węzłów chłonnych poniżej dolnych biegunów płatów tarczycy (Rycina 18).



Rycina 18. Rozkład występowania węzłów chłonnych okołotarczycowych w grupie pacjentów z otyłością (grupa A), grupie dzieci zdrowych (grupa B1) i grupie dzieci z autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy typu Hashimoto (grupa B2)

2.6. Objętość tarczycy

W grupie pacjentów z otyłością wykazano istotnie statystycznie wyższą średnią objętość tarczycy ($8,94 \pm 3,45 \text{ ml}$), niż w grupie dzieci zdrowych ($5,92 \pm 2,01 \text{ ml}$, $p=0,000$). Największą objętość tarczycy stwierdzono w grupie pacjentów z autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy typu Hashimoto ($15,66 \pm 3,24 \text{ ml}$); wykazano także znamienne wyższą jej objętość w stosunku do pozostałych badanych grup ($p=0,000$; Rycina 19).



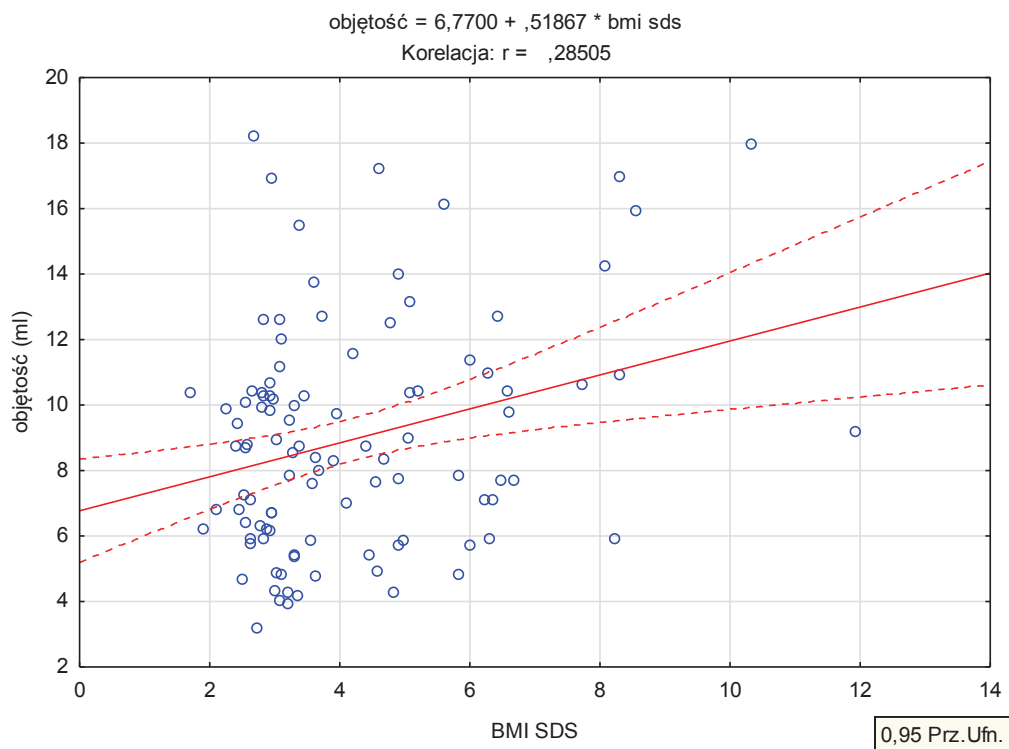
Rycina 19. Średnie wartości objętości tarczycy w grupie pacjentów z otyłością (grupa A), grupie dzieci zdrowych (grupa B1) i grupie dzieci z autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy typu Hashimoto (grupa B2)

W grupie dzieci z otyłością nie stwierdzono istotnej statystycznie zależności pomiędzy objętością tarczycy a żadną z ocenianych ultrasonograficznie zmian miększu tarczycy, co przedstawiono w tabeli XIV.

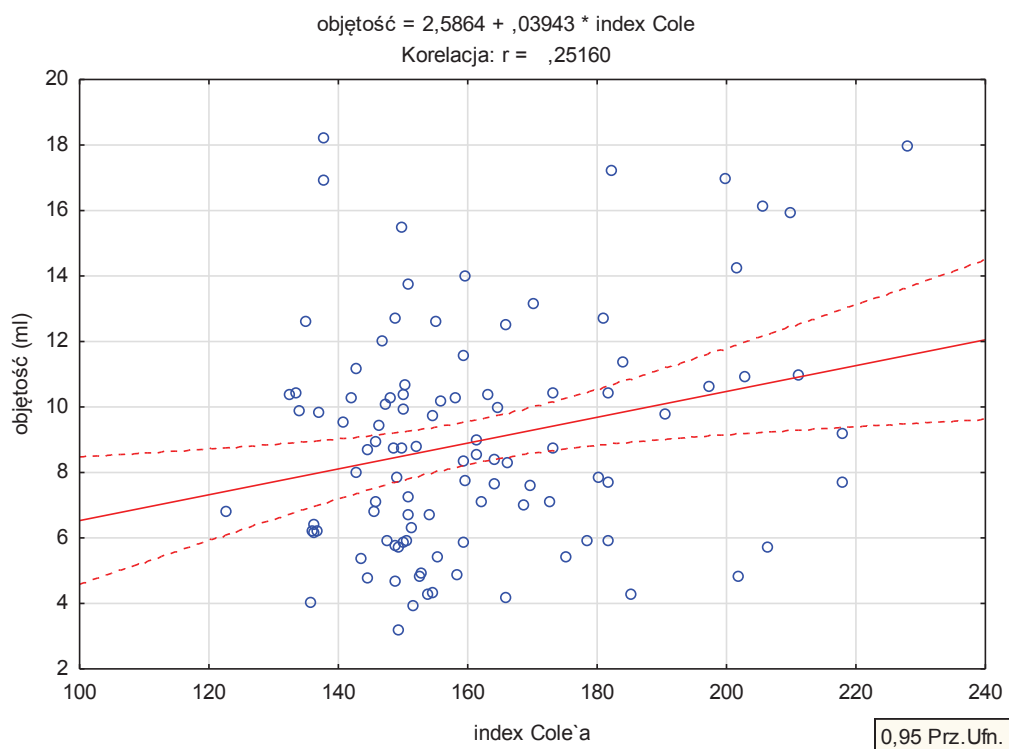
Tabela XIV. Zależność objętości tarczycy w grupie pacjentów z otyłością (grupa A) od rodzaju zmian w jej obrazie ultrasonograficznym

objętość tarczycy:	p
pacjentów z częściowym obniżeniem echogeniczności na obwodach płątów (grupa A5, n=66) vs pacjentów bez tych zmian (grupa A6, n=37)	0,890
pacjentów z całkowitym obniżeniem echogeniczności mięszu (grupa A7, n=5) vs pacjentów bez tych zmian (grupa A8, n=98)	0,890
pacjentów z łącznym obniżeniem echogeniczności mięszu (grupa A9, n=71) vs pacjentów bez tych zmian (grupa A10, n=32)	0,211
pacjentów z zaburzeniem echostruktury mięszu (grupa A11, n=38) vs pacjentów bez tych zmian (grupa A12, n=65)	0,875
pacjentów z łącznym obniżeniem echogeniczności lub zaburzeniem echostruktury mięszu (grupa A13, n=80) vs pacjentów bez tych zmian (grupa A14, n=23)	0,524

Wykazano pozytywną korelację między objętością tarczycy u pacjentów z otyłością a ich SDS BMI (współczynnik korelacji=0,285, $p<0,05$, Rycina 20) oraz indeksem Cole'a (Rycina 21).

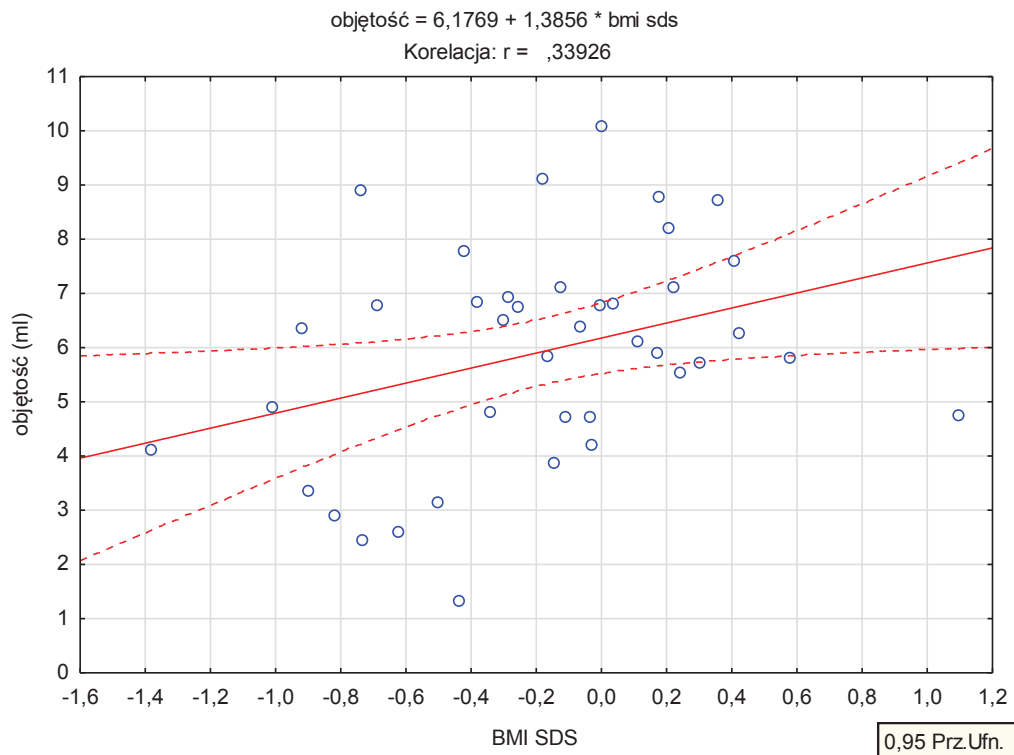


Rycina 20. Korelacja między objętością tarczycy a BMI SDS w grupie pacjentów z otyłości



Rycina 21. Korelacja między objętością tarczycy a indeksem Cole'a w grupie pacjentów z otyłością.

W grupie kontrolnej dzieci zdrowych (grupa B1) powyższa zależność również była obserwowana, ale tylko w odniesieniu do SDS BMI (współczynnik korelacji=0,339, $p<0,05$), co przedstawiono na Rycinie 22.



Rycina 22. Korelacja między objętością tarczycy a BMI SDS w grupie kontrolnej dzieci zdrowych.

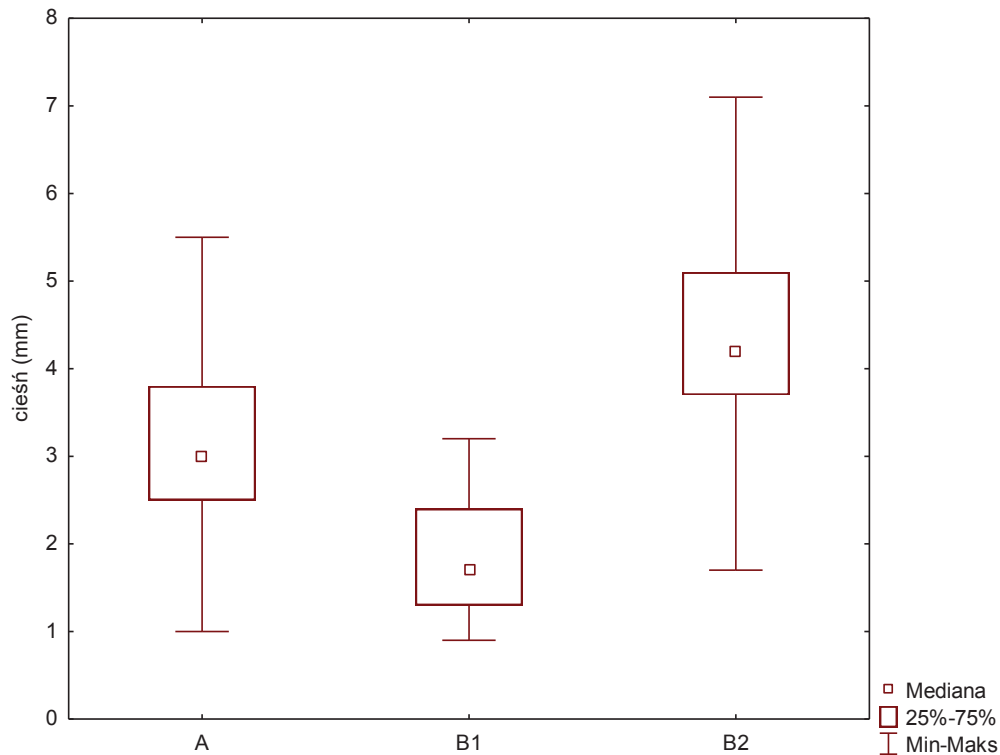
Korelacji powyższej nie stwierdzono w odniesieniu do indeksu Cole'a (współczynnik korelacji=0,220, $p<0,05$).

W grupie dzieci z otyłością nie wykazano korelacji między objętością tarczycy a wysokością ciała wyrażoną w SDS (współczynnik korelacji=0,014, $p<0,05$).

W grupie tej nie wykazano również istotnych statystycznie różnic w rozkładzie objętości tarczycy w zależności od płci ani obecności cech pokwitania.

2.7. Ocena cieśni tarczycy

Średnie wartości szerokości cieśni tarczycy w badanych grupach dzieci przedstawiono na Rycinie 23.



Rycina 23. Wartości szerokości cieśni w grupie pacjentów z otyłością (grupa A), grupie dzieci zdrowych (grupa B1) i grupie dzieci z autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy typu Hashimoto (grupa B2)

Wykazano, że grupa pacjentów z otyłością (grupa A) charakteryzuje się istotnie wyższą średnią szerokością cieśni tarczycy ($3,04 \pm 0,90$ mm), w porównaniu do grupy dzieci zdrowych ($1,82 \pm 0,67$ mm, $p=0,000$). Szerokość cieśni u dzieci grupy A jest jednak niższa, niż w grupie pacjentów z autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy typu Hashimoto ($4,31 \pm 1,40$ mm, $p=0,000$).

Wśród pacjentów grupy A nie wykazano znamienych różnic w zakresie grubości cieśni w zależności od powierzchni ciała, masy ciała, BMI, SDS BMI, indeksu Cole'a, wysokości ciała ani wieku. Nie wykazano również w tej grupie pacjentów istotnych statystycznie różnic w rozkładzie szerokości cieśni tarczycy w zależności od płci ani stopnia powikłania.

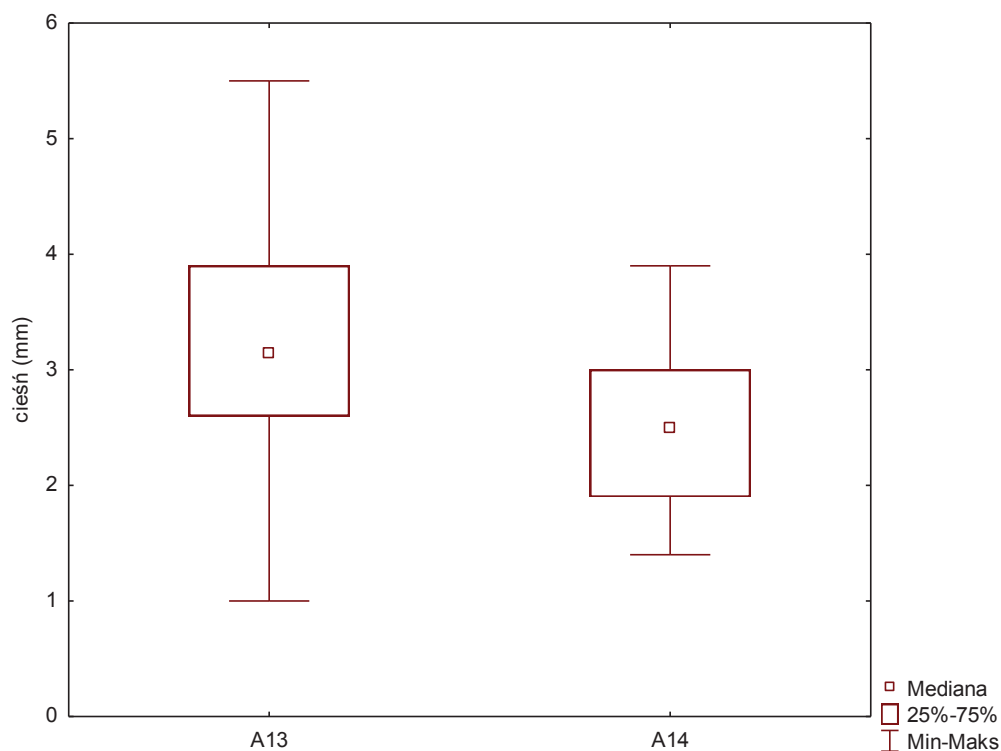
Dokonując podziału grupy A na podgrupy w zależności od obecności obserwowanych zmian w badaniu ultrasonograficznym stwierdzono, iż szerokość cieśni tarczycy była istotnie statystycznie wyższa u wszystkich pacjentów z otyłością, którzy wykazywali zmiany w obrazie ultrasonograficznym, co przedstawiono w tabeli XV.

Tabela XV. Zależność szerokości cieśni tarczycy pacjentów w grupie pacjentów z otyłością (grupa A) od zmian w jej obrazie ultrasonograficznym

szerokość cieśni:	p
pacjentów z częściowym obniżeniem echogeniczności na obwodach płątów (grupa A5, n=66) vs pacjentów bez tych zmian (grupa A6, n=37)	0,000
pacjentów z całkowitym obniżeniem echogeniczności mięszu (grupa A7, n=5) vs pacjentów bez tych zmian (grupa A8, n=98)	0,000
pacjentów z łącznym obniżeniem echogeniczności mięszu (grupa A9, n=71) vs pacjentów bez tych zmian (grupa A10, n=32)	0,000
pacjentów z zaburzeniem echostruktury mięszu (grupa A11, n=38) vs pacjentów bez tych zmian (grupa A12, n=65)	0,023
pacjentów z łącznym obniżeniem echogeniczności lub zaburzeniem echostruktury mięszu (grupa A13, n=80) vs pacjentów bez tych zmian (grupa A14, n=23)	0,000

Stwierdzono znamienne szerszą cieśń tarczycy w podgrupach pacjentów z otyłością A5, A7, A9 oraz A11, a więc w grupach pacjentów którzy: wykazywali obniżoną echogeniczność na obwodach płątów (A5), całkowite obniżenie echogeniczności płątów (A7), a także łączne obniżenie całkowite i częściowe echogeniczności płątów tarczycy (A9) w porównaniu do tych, którzy odpowiednich zmian nie wykazywali (podgrupy A6, A8, A10 i A12).

Rycina 24 przedstawia średnie wartości szerokości cieśni tarczycy w grupie pacjentów z otyłością, którzy wykazywali ultrasonograficzne cechy zaburzenia echogeniczności lub echostruktury miększu tarczycy (podgrupa A13) oraz pacjentów, którzy nie wykazywali tego typu zmian (podgrupa A14; $p=0,000$).



Rycina 24. Szerokości cieśni u pacjentów z otyłością z zaburzeniami echogeniczności lub echostruktury miększu tarczycy (grupa A13) w porównaniu do pacjentów bez tego typu zmian (grupa A14).

Średnia szerokość cieśni w grupie pacjentów A13 była znacząco szersza niż w grupie A14 ($p=0,000$). Zależność ta nie wykazywała związku z płcią.

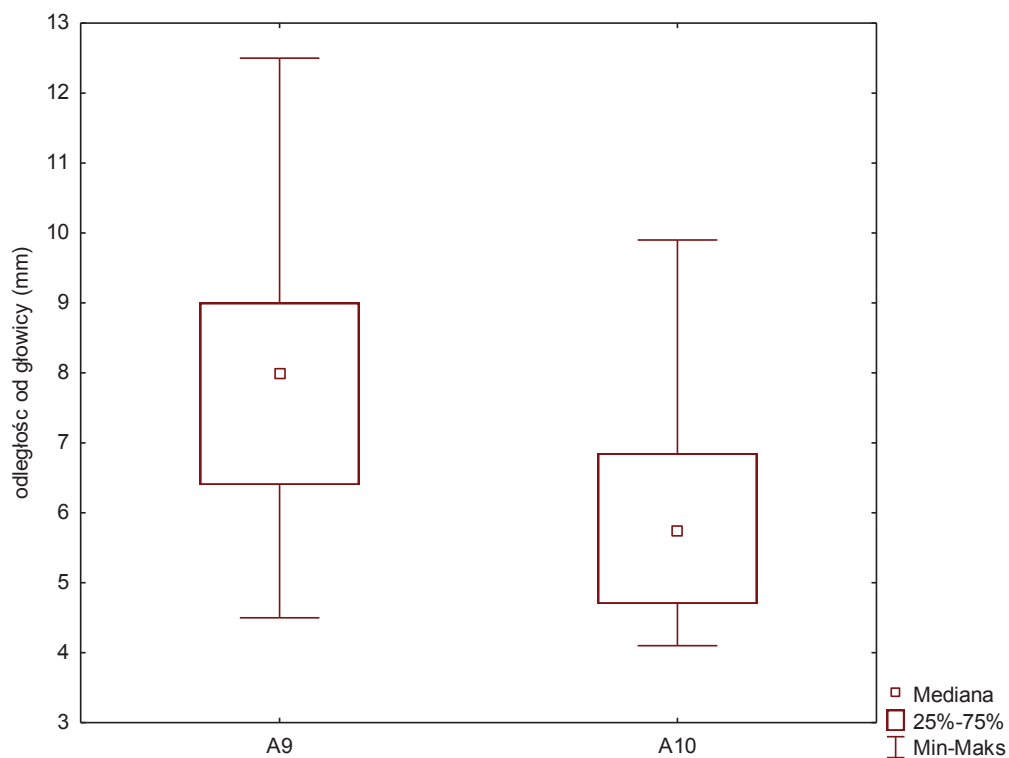
Stwierdzono również, że u pacjentów, którzy wykazywali cechy pokwitania szerokość cieśni tarczycy w grupie A13 była znacząco szersza niż wśród pacjentów grupy A14

($p=0,001$). U pacjentów przed okresem dojrzewania nie wykazano tej zależności w opisanych grupach ($p=0,078$).

2.8. Odległość czoła głowicy ultrasonograficznej od gruczołu tarczowego

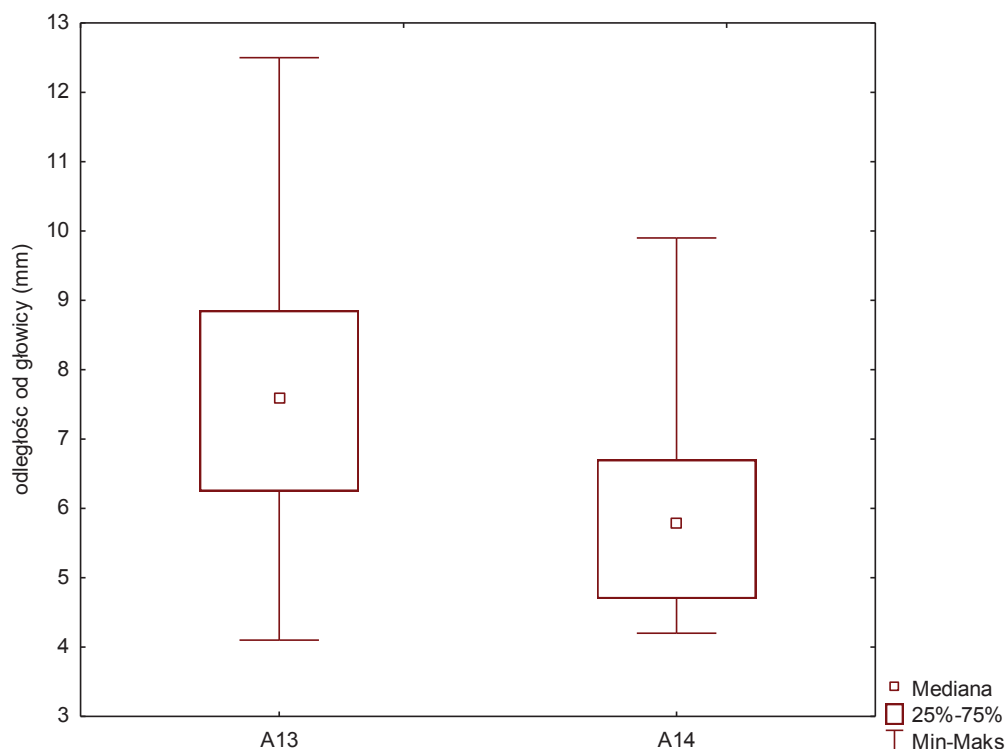
Oceniono, że w grupie pacjentów z otyłością średnia odległość gruczołu tarczowego od czoła głowicy aparatu ultrasonograficznego wyniosła $7,33\pm 1,92$ mm i była istotnie statystycznie wyższa niż w grupie kontrolnej B1 dzieci zdrowych ($3,30\pm 0,84$ mm, $p=0,000$) oraz w grupie kontrolnej B2 dzieci z zapaleniem autoimmunologicznym tarczycy typu Hashimoto ($3,52\pm 0,79$ mm, $p=0,000$). Nie stwierdzono natomiast znamiennej różnicy tej odległości między grupami kontrolnymi B1 i B2 ($p=0,379$).

Po dokonanej podziale pacjentów z otyłością, który uwzględniał występowanie ocenianych cech ultrasonograficznych tarczycy wykazano, że opisywana odległość była wyższa w grupie pacjentów z obecnością zmian w obrazie ultrasonograficznym w porównaniu do pacjentów bez tych zmian. Pacjenci z otyłością oraz obniżoną częściowo lub całkowicie echogenicznością miększu tarczycy (podgrupa A9) wykazywali większą odległość od głowicy do powierzchni tarczycy w porównaniu do grupy A10, czyli grupy, w której opisywanych zmian nie stwierdzono ($7,9\pm 1,81$ mm vs $6,05\pm 1,53$ mm, $p=0,000$, Rycina 25).



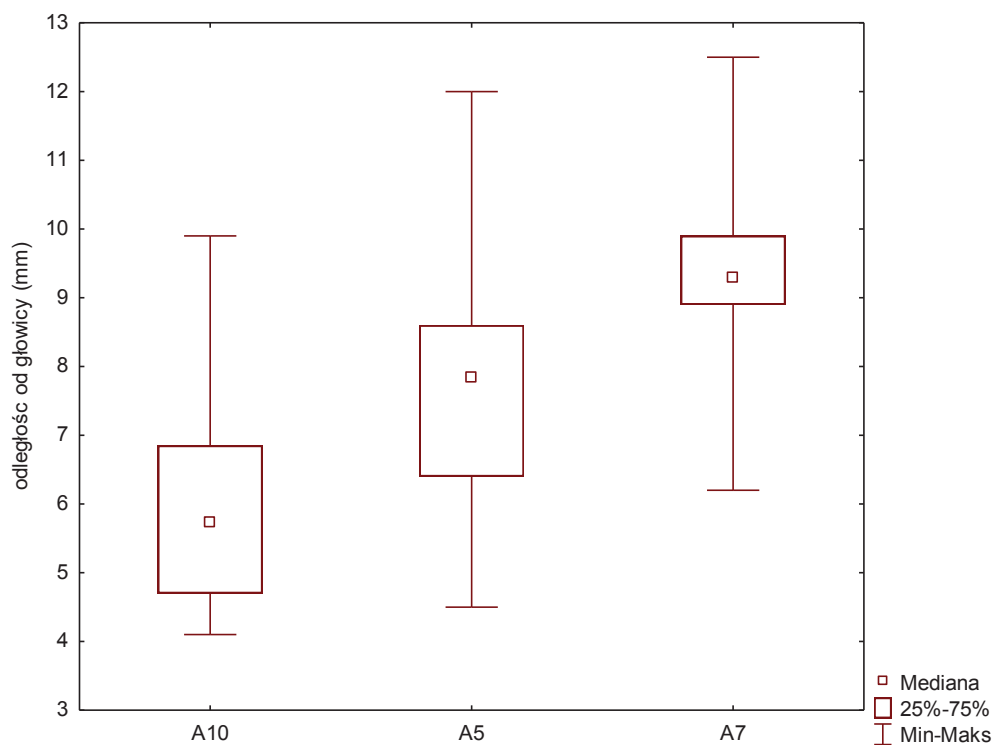
Rycina 25. Porównanie średniej odległości czoła głowy od gruczołu tarczowego grupy pacjentów z otyłością i obniżoną częściowo lub całkowicie echogenicznością tarczycy (grupa A9) i pacjentów z otyłością, którzy nie wykazują obniżenia echogeniczności (grupa A10)

U pacjentów z echogenicznością obniżoną częściowo, całkowicie lub z zaburzeniami echostruktury miększu tarczycy (podgrupa A13) stwierdzono większą odległość czoła głowy od powierzchni gruczołu tarczowego, niż u pacjentów bez tego typu zmian (podgrupa A14; $7,71 \pm 1,86$ mm vs $6 \pm 1,51$ mm, $p=0,0000$, Rycina 26).



Rycina 26. Porównanie średniej odległości czoła głowicy od gruczołu tarczowego w grupie pacjentów z otyłością i echogenicznością obniżoną częściowo, całkowicie lub z zaburzoną echostrukturą (grupa A13) oraz w grupie pacjentów z otyłością, którzy nie wykazują tych zmian (grupa A14)

Przy podziale pacjentów z otyłością ze względu na stopień obniżenia echogeniczności miększu tarczycy stwierdzono istotnie większą odległość od głowicy zarówno u pacjentów z częściowo obniżoną echogenicznością (podgrupa A5; $7,79 \pm 1,74 \text{ mm}$), jak i pacjentów z echogenicznością obniżoną całkowicie (podgrupa A7; $9,36 \pm 2,25 \text{ mm}$) w porównaniu do grupy bez obniżenia echogeniczności (podgrupa A10; $6,05 \pm 1,53 \text{ mm}$, $p=0,000$). Najwyższą odległość wykazano u pacjentów z całkowicie obniżoną echogenicznością miększu tarczycy. Graficzny obraz opisanych odległości przedstawiono na Rycinie 27.

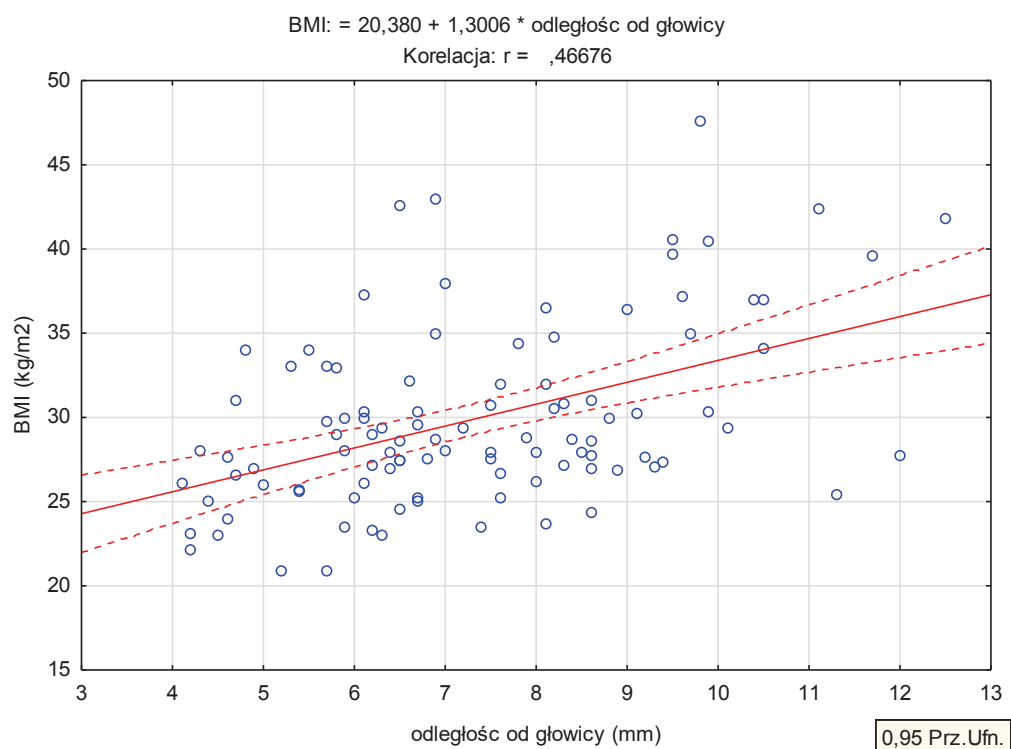


Rycina 27. Porównanie średniej odległości czoła głowy od gruczołu tarczowego (mm) grupy pacjentów z otyłością, którzy nie wykazują obniżenia echogeniczności tarczycy (grupa A10), o częściowo obniżonej echogeniczności na obwodach płatów (grupa A5) i obniżonej całkowicie echogeniczności (grupa A7)

Wyżej wymienionej zależności nie uwidoczniło się w przypadku podziału pacjentów ze względu na zaburzenie echostruktury miększu tarczycy. U pacjentów z zaburzeniami echostruktury (podgrupa A11) nie stwierdzono istotnie wyższych odległości tarczycy od czoła głowy w porównaniu do pacjentów bez tego typu zaburzeń (podgrupa A12; $p=0,302$).

W grupie osób z otyłością nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w odległości czoła głowy od gruczołu tarczowego między chłopcami a dziewczętami.

Odległość od głowy korelowała z BMI (współczynnik korelacji= 0,467, $p<0,05$), co przedstawiono na Rycinie 28. Nie korelowała ona jednak z BMI wyrażonym w SDS (współczynnik korelacji= 0,161, $p<0,05$).



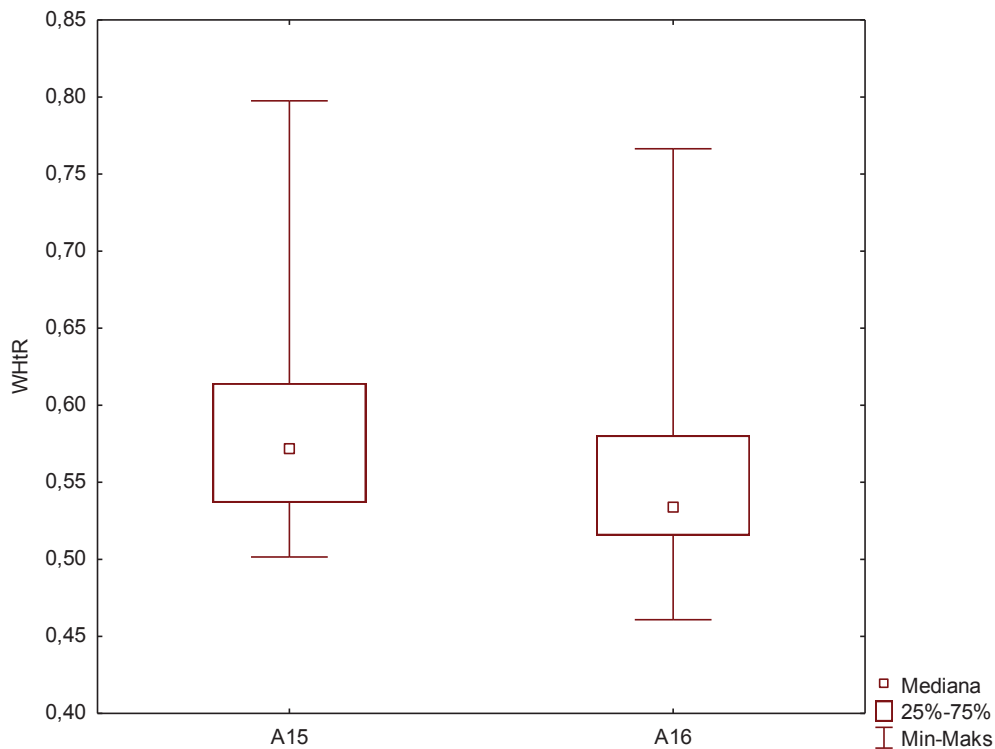
Rycina 28. Korelacja między odległością głowy od gruczołu tarczowego a BMI.

2.9. Związek cech ultrasonograficznych tarczycy z parametrami antropometrycznymi

2.9.1. Związek cech ultrasonograficznych tarczycy z obwodem talii, bioder, WHR i WHtR

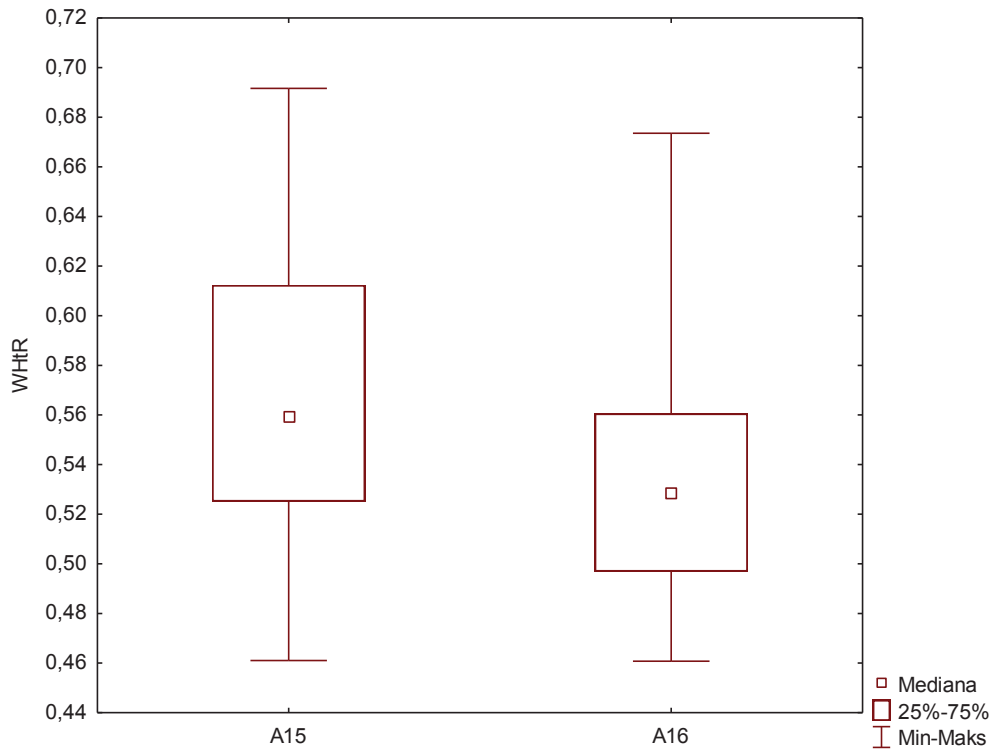
W grupie pacjentów z otyłością nie wykazano związku między obecnością zmian echogeniczności i/lub zaburzeń echostruktury tarczycy a obwodem talii i bioder oraz wskaźnikami WHR ani WHtR.

Wyróżniając jednak wśród pacjentów grupy A podgrupy uwzględniające obecność opisywanych zmian ultrasonograficznych stwierdzono, że dzieci podgrupy A 15 (łącznie cechy obniżonej echogeniczności z zaburzeniami echostruktury miększu tarczycy) charakteryzują się wyższym wskaźnikiem WHtR, niż te, u których cechy te nie występują lub występują w sposób izolowany (grupa A16, $p=0,0197$). Zależności te przedstawiono na Rycinie 29.

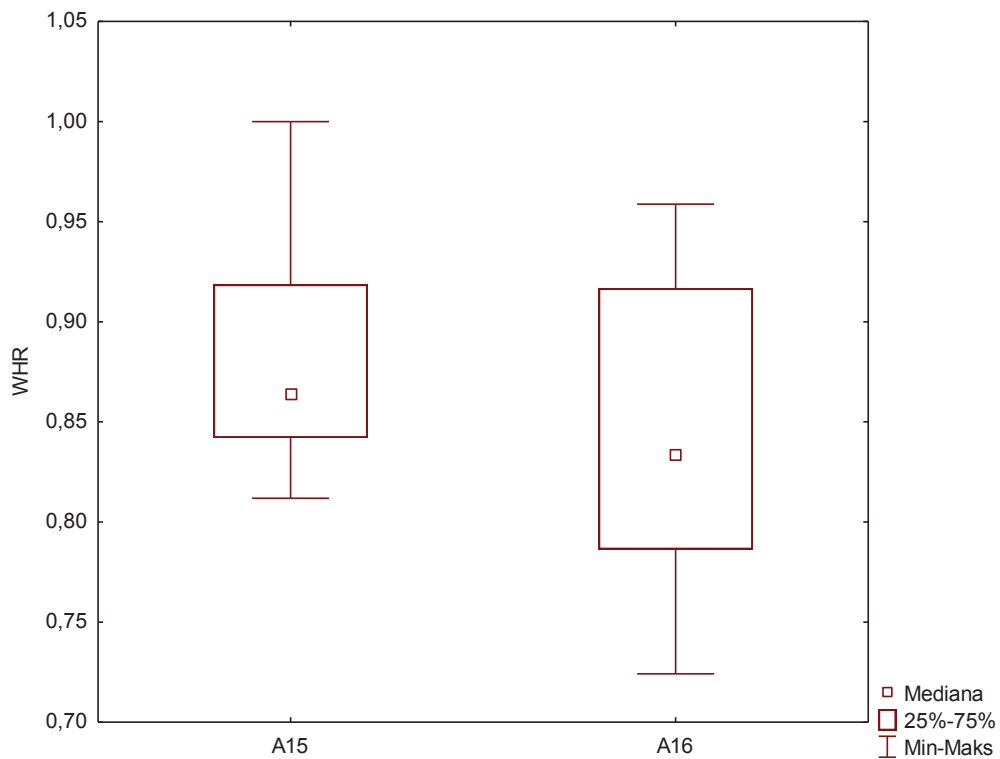


Rycina 29. Porównanie wskaźnika WHtR w grupie pacjentów z otyłością i łącznym występowaniem całkowitego lub obwodowego obniżenia echogeniczności tarczycy oraz zaburzeń echostruktury (grupa A15) i u pacjentów, u których zmiany te nie występują łącznie (grupa A16)

Wprowadzając do podgrup A15 i A16 dodatkowy podział ze względu na płeć wykazano, że dziewczęta, u których stwierdzono łączne występowanie cech obniżonej echogeniczności oraz zaburzeń echostruktury tarczycy charakteryzowały się zarówno wyższymi wskaźnikami WHtR ($p=0,0039$), jak i WHR ($p=0,0393$) w porównaniu do dziewcząt które nie prezentowały łącznego ich występowania (Rycina 30 i 31). Zależności tej nie wykazano u chłopców w żadnej z podgrup.

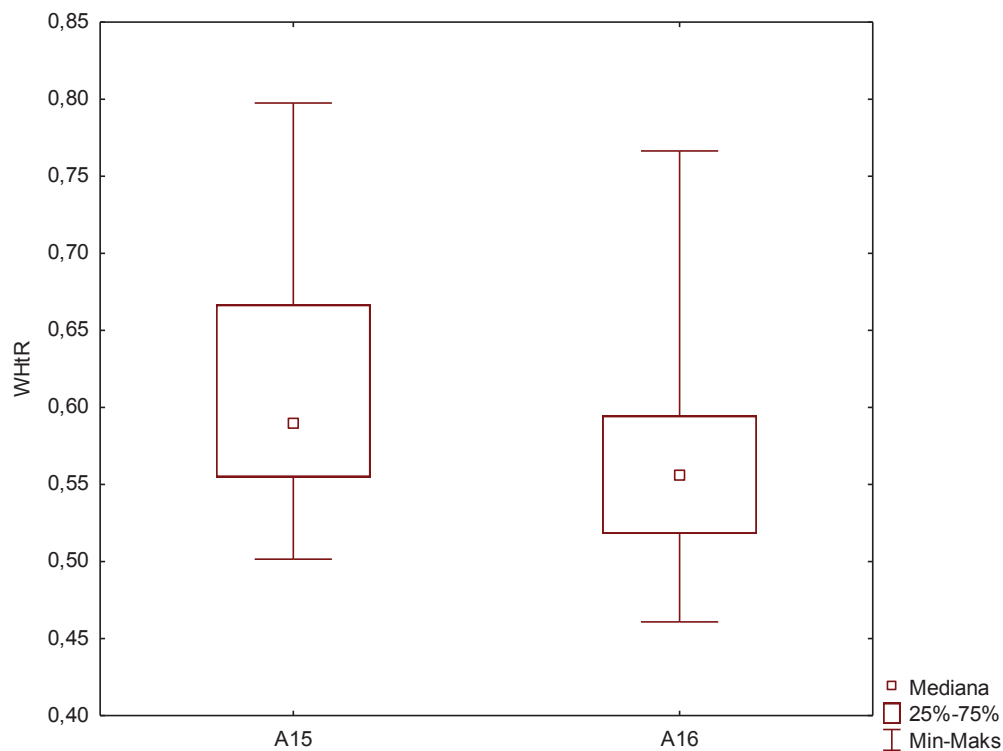


Rycina 30. Wskaźnik WHtR u pacjentek z łącznym występowaniem obniżenia echogeniczności całkowitego lub obwodowego oraz zaburzenia echostruktury (grupa A15) w porównaniu do pacjentek, u których zmiany te nie występują łącznie (grupa A16)- tylko płeć żeńska



Rycina 31. Wskaźnik WHR u pacjentek z łącznym występowaniem obniżenia echogeniczności całkowitego lub obwodowego oraz zaburzenia echostruktury (grupa A15) w porównaniu do pacjentek, u których zmiany te nie występują łącznie (grupa A16)- tylko płeć żeńska

Wprowadzając w podgrupach A15 i A16 podział w zależności od stopnia dojrzewania płciowego wykazano, że pacjenci łączący wspólne występowanie obniżonej echogeniczności oraz zaburzeń echostruktury tarczycy (grupa A15), którzy wykazywali cechy pokwitania charakteryzowali się znamienne wyższymi wartościami wskaźnika WHtR w porównaniu do pacjentów z otyłością nie wykazujących tych cech w badaniu ultrasonograficznym (grupa A16, $p=0,0364$; Rycina 32). Nie wykazano natomiast podobnej zależności wśród pacjentów podgrup A15 i A16 przed okresem pokwitania.



Rycina 32. Wskaźnik WHtR u pacjentów z łącznym występowaniem obniżenia echogeniczności oraz zaburzenia echostruktury (grupa A15) w porównaniu do pacjentów, u których zmiany te nie występują łącznie (grupa A16)- tylko pacjenci z cechami pokwitania

2.9.2. Związek cech ultrasonograficznych tarczycy z powierzchnią ciała, wysokością i masą ciała, BMI, SDS BMI, indeksem Cole'a oraz wiekiem

Nie wykazano różnic w echogeniczności ani echostrukturze tarczycy u dzieci z otyłością w zależności od powierzchni, wysokości czy masy ciała, BMI, SDS BMI, indeksu Cole'a, ani wieku.

2.9.3. Związek cech ultrasonograficznych tarczycy z płcią i stopniem zaawansowania rozwoju płciowego

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w rozkładzie ocenianych cech obrazu ultrasonograficznego tarczycy w zależności od płci. Zarówno echogeniczność jak i echostruktura miększu tarczycy nie różniły się w grupie chłopców i dziewcząt z otyłością (podgrupy A1 i A2). Nie wykazano tego typu różnic także w odniesieniu do stopnia zaawansowania rozwoju płciowego (między podgrupami A3 i A4).

2.10. Zależności między cechami ultrasonograficznymi tarczycy a parametrami laboratoryjnymi

2.10.1. Zależności między cechami ultrasonograficznymi tarczycy a wybranymi wartościami gospodarki węglowodanowej

Wykazano, że dzieci z otyłością u których stwierdzono całkowicie obniżoną echogeniczność miększu tarczycy (podgrupa A7) prezentowały w 120 minucie testu po doustnym obciążeniu glukozą istotnie statystycznie wyższe średnie stężenie glukozy w porównaniu do pozostałych pacjentów z otyłością (podgrupa A8, $p=0,0308$).

W grupie dzieci, które wykazywały częściowe lub całkowite obniżenie echogeniczności miększu tarczycy (stopień 1 lub 2) bez towarzyszących zaburzeń echostruktury (podgrupa A9), średnie stężenie glukozy w surowicy krwi w 120 minucie testu było na granicy istotności

statystycznej ($p=0,0525$) w porównaniu do średniego stężenia w grupie bez powyższych zmian (podgrupa A10).

Stężenie to było również wyższe, choć nieistotnie statystycznie ($p=0,0674$) w podgrupie dzieci z otyłością, u których nie stwierdzono żadnych zmian w echogeniczności ani echostrukturze tarczycy (A14) w porównaniu do podgrupy ze zmianami w tym zakresie (A13).

Po uwzględnieniu podziału pacjentów z otyłością w zakresie płci, w podgrupach A13 i A14 wykazano u nich różnice w obrazie ultrasonograficznym tarczycy. U dziewcząt z otyłością, które wykazywały jakiegokolwiek zmiany echogeniczności lub echostruktury miększu tarczycy stwierdzono w 120 minucie testu po doustnym obciążeniu glukozą wyższe jej stężenie, niż w grupie dziewcząt z otyłością bez tych zmian (podgrupa A14, $p=0,0362$). Podobnej zależności nie zaobserwowano wśród chłopców z wymienionych podgrup.

Nie wykazano wpływu stopnia zaawansowania rozwoju płciowego badanych dzieci na powyższe zależności.

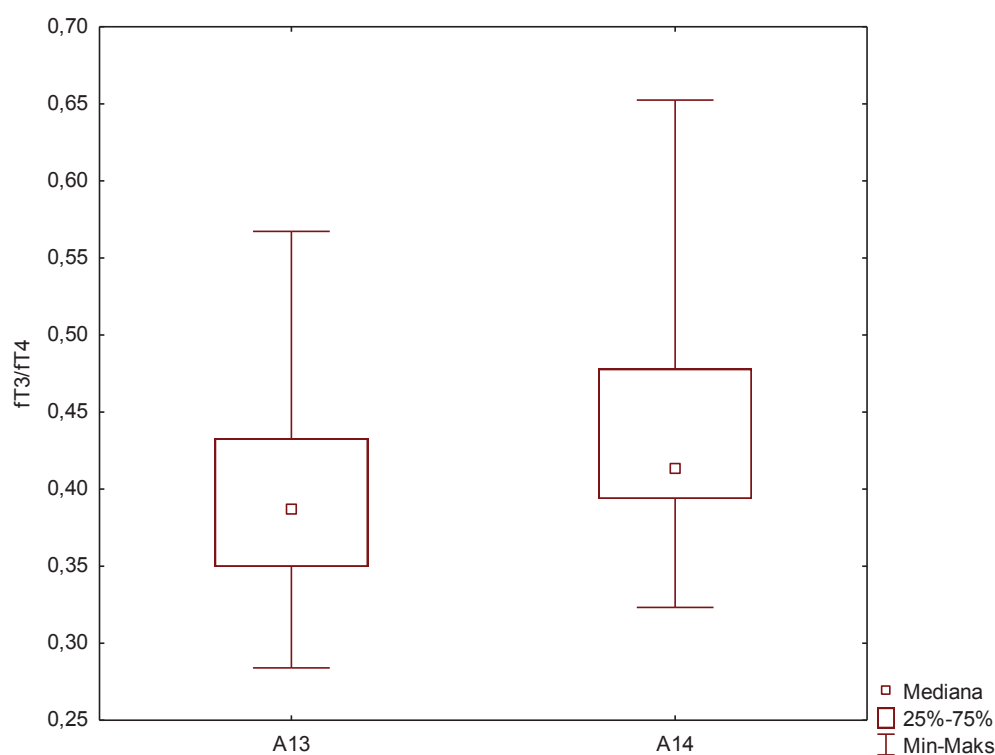
W podgrupie A14 wykazano wyższe, na granicy istotności statystycznej, stężenie insuliny na czczo i wartość współczynnika HOMA-IR w porównaniu do podgrupy A13 (p odpowiednio 0,096 i 0,098). Nie wykazano w tym zakresie różnic w zakresie płci czy okresu zaawansowania dojrzewania. Z drugiej strony w grupie z obniżoną echogenicznością i zaburzoną echostrukturą, które występowały łącznie (podgrupa A15) wartość HOMA-IR był nieco wyższy (na granicy istotności statystycznej $p=0,074$), niż u pacjentów z otyłością bez łącznego występowania tych cech (podgrupa A16).

2.10.2 Zależności między cechami ultrasonograficznymi tarczycy a wybranymi parametrami funkcji tarczycy

Nie wykazano istotnych statystycznie zależności między stężeniem TSH a cechami ultrasonograficznymi tarczycy w grupie badanej.

Grupa dzieci z otyłością, które nie prezentowały żadnych zmian w zakresie echogeniczności ani echostruktury miększu tarczycy (podgrupa A14) charakteryzował znamiennie wyższy stosunek $fT3/fT4$ ($p=0,0430$, Rycina 33).

W grupie tej stwierdzono również niższe średnie stężenie $fT4$ w porównaniu do podgrupy A13 (dzieci ze zmianami w badaniu ultrasonograficznym), ale różnica ta nie była znamienna ($p=0,1019$).



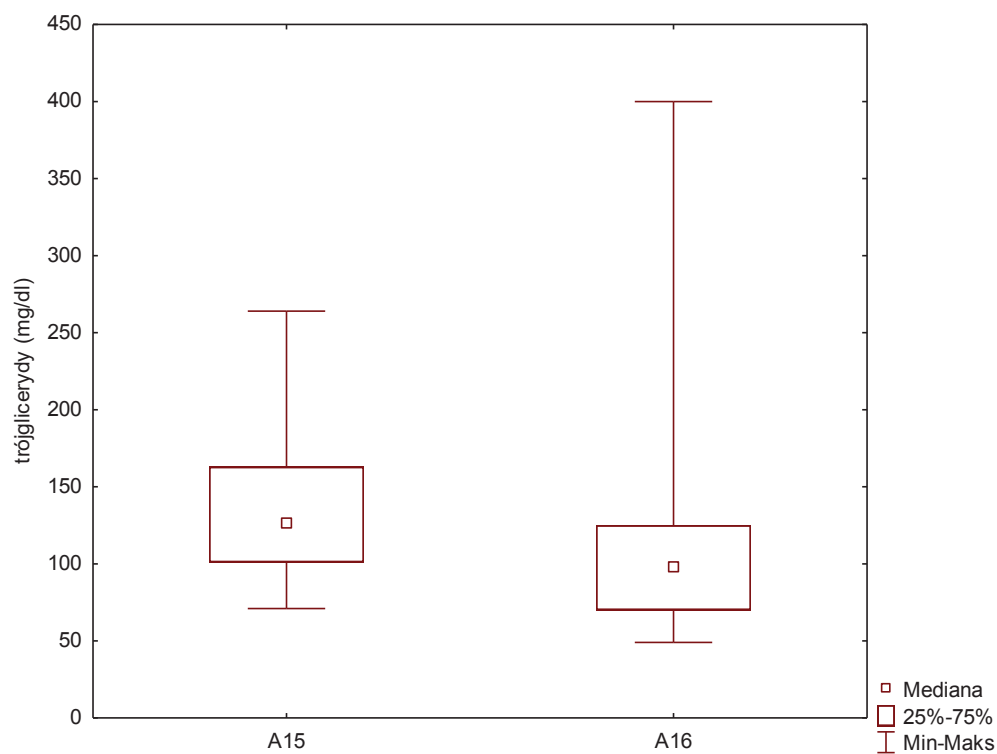
Rycina 33. Porównanie współczynnika $fT3/fT4$ w grupie pacjentów z otyłością i zaburzeniami echogeniczności lub echostruktury miększu tarczycy (grupa A13) i grupie pacjentów z otyłością bez tego typu zmian (grupa A14).

2.10.3 Zależności między cechami ultrasonograficznymi tarczycy a wybranymi wartościami gospodarki lipidowej

W grupie pacjentów z otyłością oraz obniżoną echogenicznością i zaburzoną echostrukturą gruczołu tarczowego występującymi łącznie (podgrupa A13) stężenie

trójglicerydów było nieco wyższe, na granicy istotności statystycznej ($p=0,0684$), niż u tych dzieci z otyłością, które nie wykazywały łącznego występowania tych cech (podgrupa A14).

Stężenie trójglicerydów było natomiast istotnie statystycznie wyższe ($p=0,0244$) wśród pacjentów z otyłością, którzy wykazywali cechy pokwitania i należeli do podgrupy z łącznym występowaniem zmian echogeniczności i echostruktury tarczycy (A15) w porównaniu do pacjentów z otyłością i cechami pokwitania, u których nie stwierdzono zmian w badaniu ultrasonograficznym (podgrupa A16). Zależność tą przedstawiono na Rycinie 31.



Rycina 34. Stężenia trójglicerydów u pacjentów z łącznym występowaniem obniżenia echogeniczności oraz zaburzenia echostruktury (grupa A15) w porównaniu do pacjentów, u których zmiany te nie występują łącznie (grupa A16)- tylko pacjenci z cechami pokwitania.

Pacjenci podgrupy A15 i A16 bez cech pokwitania nie wykazywali tej zależności. Nie wykazano jej także w przypadku występowania innych cech ultrasonograficznych tarczycy ani przy podziale grupy ze względu na płeć.

3. Wyniki dodatkowych analiz

3.1. Wpływ wybranych czynników na BMI dzieci z otyłością

Wpływ na daną wybraną cechę grupy badanych zamiennych: odległości tarczycy od głowicy, obniżenia echogeniczności tarczycy na obwodzie płatów, obniżenia echogeniczności tarczycy na obwodzie płatów lub całkowicie, obniżenia echogeniczności tarczycy lub zaburzenia echostruktury, zaburzenia echostruktury występującego izolowanie, objętości tarczycy, szerokości cieśni tarczycy, stężeń TSH, fT3, fT4, cholesterolu, LDL- cholesterolu i HDL cholesterolu badano za pomocą analizy regresji. Modele zależności o najwyższym współczynniku dopasowania, przedstawiono w Tabeli XVI, gdzie przedstawiono zmienne niezależne (objaśniające). Jak pokazano, dla modelu o współczynniku determinacji 0,65, spośród opisanych zmiennych najbardziej istotne statycznie w tym modelu zależności są zmienne odległość od głowicy w trakcie badania i objętość tarczycy (Tabela XVI).

Tabela XVI. Czynniki wpływające na BMI dzieci z otyłością (grupa A)

Zmienne:	R= 0,6567 R ² = 0,4312 Popraw. R2= 0,3481 F (13,89)=5,1905		
	b*	Bł. std. z b*	p
odległość tarczycy od główicy	0,459286	0,100270	0,000015
echogeniczność tarczycy obniżona na obwodzie płatów	0,021092	0,228922	0,926798
echogeniczność tarczycy obniżona na obwodzie płatów lub całkowicie	-0,134921	0,265994	0,613246
echogeniczność tarczycy obniżona lub zaburzona echostruktura	-0,112561	0,164593	0,495828
zaburzona echostruktura tarczycy	0,104333	0,102228	0,310214
objętość tarczycy	0,425113	0,101560	0,000067
szerokość cieśni tarczycy	0,026766	0,098536	0,786533
TSH	-0,003331	0,089312	0,970333
fT3	-0,053687	0,084241	0,525567
fT4	-0,032948	0,085621	0,701299
Cholesterol	0,075733	0,207121	0,715495
LDL- cholesterol	-0,045375	0,204338	0,824777
HDL- cholesterol	0,011277	0,099974	0,910443

3.2. Wpływ wybranych czynników na echogeniczność miększu tarczycy

Wpływ na daną wybraną cechę grupy badanych zmiennych: BMI, masy ciała, wysokości ciała, odległości tarczycy od główicy, obecności cech pokwitania, płci, stężenia TSH i fT3 badano za pomocą analizy regresji. Modele zależności o najwyższym współczynniku dopasowania, przedstawiono w Tabeli XVII, gdzie przedstawiono zmienne niezależne (objaśniające). Jak pokazano, dla modelu o współczynniku determinacji 0,51, spośród opisanych zmiennych najbardziej istotna statycznie w tym modelu zależności jest zmienna odległość od główicy w trakcie badania. Ponadto istotnymi czynnikami okazały się masa i wysokość ciała oraz BMI. (Tabela XVII)

Tabela XVII. Czynniki wpływające na obniżenie echogeniczności miększu tarczycy dzieci z otyłością (grupa A)

Zmienne:	R= 0,5173 R ² = 0,2676 Popraw. R ² = 0,1967 F (9,93)=3,7752		
	b*	Bł. std. z b*	P
BMI:	-0,818593	0,445856	0,069552
masa ciała:	0,926867	0,715501	0,198385
wysokość ciała	-0,511482	0,399954	0,204131
odległość od główicy	0,572301	0,107044	0,000001
obecność cech pokwitania	-0,025056	0,130951	0,848680
płeć	-0,064945	0,101392	0,523398
objętość tarczycy	0,116778	0,122221	0,341818
TSH	0,051387	0,100205	0,609297
fT3	-0,131862	0,090899	0,150246

3.3. Analiza czułości i swoistości oceny odległości główicy od tarczycy u dzieci z otyłością

Ocenie poddano moc diagnostyczną odległości czoła główicy ultrasonograficznej od tarczycy, która określiłaby wystąpienie obniżonej echogeniczności miększu tarczycy. Oceny dokonano za pomocy analizy czułości i specyficzności. Na podstawie dopasowania ustalono dwa punkty oceny (odległość >6mm i >7mm). Uzyskane wyniki przedstawiono w tabeli XVIII.

Tabela XVIII. Czułość i swoistość we wskazaniu obniżenia echogeniczności z powodu odległości od główicy u dzieci z otyłością

Przyjęta odległość	Wyniki prawdziwie pozytywne	Wyniki fałszywie negatywne	Wyniki fałszywie pozytywne	Wyniki prawdziwie negatywne	Czułość	swoistość
>6mm	61	10	15	17	85,91%	53,13%
>7mm	43	28	6	26	60,56%	81,25%

Podobnej analizy dokonano po wykluczeniu z grupy badanej pacjentów poniżej 9 roku życia (15 pacjentów) z przyjęciem tych samych punktów oceny. Uzyskane wyniki przedstawiono w tabeli XIX.

Tabela XIX. Czulość i swoistość we wskazaniu obniżenia echogeniczności z powodu odległości od głowicy u dzieci z otyłością >9 r.ż.

Przyjęta odległość	Wyniki prawdziwie pozytywne	Wyniki fałszywie negatywne	Wyniki fałszywie pozytywne	Wyniki prawdziwie negatywne	Czulość	swoistość
>6mm	58	6	14	12	90,62%	46,15%
>7mm	42	22	5	21	65,63%	80,77%

3.4. Częstość występowania zapalenia autoimmunologicznego typu Hashimoto w grupie dzieci z otyłością

Zapalenie autoimmunologiczne typu Hashimoto rozpoznano u trojga dzieci z otyłością (dwóch chłopców, jedna dziewczynka), które zostały pierwotnie wykluczone z tego powodu z grupy badanej. Na tej podstawie oceniono częstość występowania zapalenia autoimmunologicznego typu Hashimoto w materiale własnym na 2,65% (3/113 pacjentów). Zostały one wyłączone z opracowań statystycznych.

V. Dyskusja

Zarówno otyłość, jak i niedoczynność tarczycy są schorzeniami często występującymi w populacji osób dorosłych, jak i dzieci. Pacjenci z otyłością, nawet gdy nie towarzyszy im zdefiniowana choroba tarczycy wykazują stosunkowo często zaburzenia jej funkcji, które w świetle współczesnej wiedzy traktowane są jako skutek, a nie przyczyna otyłości (130,131). Koronnym dowodem na tę tezę jest fakt normalizacji funkcji tarczycy po uzyskaniu spadku masy ciała (86,132).

Co więcej, w piśmiennictwie istnieją doniesienia, że u pacjentów z otyłością dochodzi nie tylko do zaburzeń funkcji tarczycy, ale również do zaburzeń struktury miększu gruczołu tarczowego, a obraz ten imituje zmiany obserwowane w zapaleniu autoimmunologicznym tarczycy. Z tego powodu do badania oprócz grupy kontrolnej dzieci zdrowych wprowadzono dodatkową grupę kontrolną pacjentów z zapaleniem autoimmunologicznym tarczycy typu Hashimoto, aby stworzyć możliwość porównania wszystkich cech ich obrazu ultrasonograficznego tarczycy z obrazem występującym u pacjentów z otyłością.

Badana grupa pacjentów z otyłością oraz grupa kontrolna dzieci zdrowych wykazywały podobną strukturę wiekową i podobny rozkład płci, natomiast struktura wieku i płci w grupie kontrolnej dzieci z zapaleniem autoimmunologicznym tarczycy typu Hashimoto różniła się od grupy dzieci z otyłością. Jest to związane z częstszym występowaniem tej choroby wśród nastoletnich dzieci, głównie dziewcząt.

1. Hormony tarczycy i badania laboratoryjne

Pacjenci z otyłością często poddawani są rutynowej ocenie funkcji tarczycy, a w następnym etapie ocenie morfologii tarczycy. Do najczęściej zlecanych badań u dzieci z otyłością należy badanie stężenia TSH, fT4 i fT3 oraz badanie ultrasonograficzne tarczycy. Wynikiem tej oceny jest stwierdzanie u nich wysokiego odsetka tak zwanej subklinicznej

niedoczynności tarczycy definiowanej jako podwyższenie stężenia TSH ponad górny zakres wartości referencyjnych, przy prawidłowym stężeniu fT4 (64,70,75,133). Niesie to za sobą poważne konsekwencje diagnostyczne i terapeutyczne. Leczenie izolowanej hipertyreotropinemii lewoskrętną tyroksyną, tak powszechnie prowadzone przez endokrynologów, u dzieci z otyłością nie powoduje obniżenia ich masy ciała, ani nie wpływa korzystnie na ich ogólny stan zdrowia (134–136). Dlatego zaleca się, aby u pacjentów z otyłością rozpoznanie subklinicznej niedoczynności tarczycy nie był stawiane wyłącznie na podstawie podwyższonego stężenia TSH (130,137). Wzrost stężenia TSH jest w tym przypadku najczęściej zjawiskiem wtórnym do przyrostu masy ciała, a jego obniżenie obserwuje się zazwyczaj po redukcji masy ciała. Z tego powodu zaleca się używanie terminu izolowana hipertyreotropinemia zamiast subkliniczna niedoczynność tarczycy.

W badanej grupie dzieci z otyłością średnie stężenie TSH, chociaż mieściło się w zakresie wartości referencyjnych ($3,57 \pm 0,84$ mU/l), było znamienne wyższe niż w grupie dzieci zdrowych. Jest to zgodne z większością ostatnich doniesień wskazujących na występowanie nieznacznie podwyższonych stężeń TSH w tej grupie chorych (133,136,138). Najnowsze i największe dotychczas przeprowadzone badanie na grupie 3459 dzieci z otyłością wykazało, że aż u 28,8% z nich stężenie TSH przekraczało 3 mU/l, chociaż nie przekraczało górnego zakresu wartości referencyjnych (139). W badaniu tym wykazano również, że stężenie TSH korelowało znamienne z BMI SDS.

Taką samą korelację pomiędzy stężeniem TSH a BMI SDS wykazano w badaniu własnym. Również inne doniesienia (27,75,136,140) potwierdzają istnienie korelacji między stężeniem TSH a BMI u pacjentów z otyłością. Obserwacje włoskich autorów sugerują jednak, że pomimo istnienia korelacji między BMI a stężeniem TSH, jej znaczenie kliniczne nie jest duże, gdyż tylko niewielki przyrost wartości BMI można wytłumaczyć wzrostem stężenia TSH

(7). Jest to zgodne z koncepcją utrzymującą za mało prawdopodobne, aby pierwotne zaburzenia homeostazy hormonów tarczycy mogły być przyczyną otyłości.

Pomimo iż większość badań wykazuje podwyższone stężenie TSH u dzieci z otyłością, należy zauważyć, że istnieją również doniesienia, które wskazują na jej prawidłowe, a niekiedy wręcz obniżone wartości. Rozbieżności te wynikają prawdopodobnie z różnego typu i stopnia otyłości, które występują u ocenianych pacjentów oraz ich aktualnego stanu metabolicznego (64,141).

Istnieje wiele hipotez na temat mechanizmów prowadzących do wzrostu stężenia TSH u pacjentów z otyłością, które uwzględniają zarówno zwiększenie produkcji pro-TRH z udziałem leptyny jak i zaburzenia sprzężenia zwrotnego spowodowane zmniejszeniem liczby receptorów T3 w podwzgórzu, czy zmiany ekspresji aktywności dejodynazy obwodowej. Za mechanizm ten może też odpowiadać istnienie oporności insulinowej czy stanu zapalnego o niewielkim nasileniu.

Podnoszona jest też teoria wzrostu stężenia TSH u dzieci z otyłością jako zjawiska adaptacyjnego, które ma na celu przyspieszenie metabolizmu i zapobieżenie dalszemu przyrostowi masy ciała (78,142). Istnieje jednak zgodność, że zmiany stężenia TSH u dzieci z otyłością są konsekwencją, nie przyczyną otyłości. Jest to poparte licznymi obserwacjami normalizacji stężenia TSH po istotnym spadku masy ciała (132,140).

W badanej grupie dzieci z otyłością częstość hipertyreotropinemii (stężenie TSH powyżej 4,95 mU/l, czyli górnego zakresu wartości referencyjnej metody) wynosiła 4,9% i nie przekraczała u żadnego badanego pacjenta wartości 7,75 mU/l. Podawana w piśmiennictwie częstość występowania izolowanej hipertyreotropinemii waha się pomiędzy 3,2 a 22,2% (75,140,143–145).

Badacze amerykańscy, którzy ocenili częstość występowania izolowanej hipertyreotropinemii (definiowanej jako stężenie TSH >4 mU/l, z najwyższym obserwowanym

poziomem 7.51 mIU/l) w grupie 185 pacjentów na 10,8%, uznali to za stosunkowo powszechne zjawisko wśród pacjentów z otyłością. Ponieważ grupa ta nie wykazywała żadnych szczególnych cech różniących ją od grupy dzieci z otyłością i z prawidłowym stężeniem TSH, jak i od grupy kontrolnej uznano, że nie ma uzasadnienia medycznego dla rutynowej oceny stężenia TSH u pacjentów z otyłością w wieku rozwojowym (145).

Również w badaniu własnym nie wykazano istotnych cech różniących pacjentów z otyłością, którzy wykazywali hipertyreotropinemię, od tych ze stężeniem TSH w zakresie wartości referencyjnych.

Do badania pacjenci kwalifikowani byli według restrykcyjnych kryteriów włączenia i wyłączenia, celem wykluczenia zapalenia autoimmunologicznego tarczycy jako ewentualnej przyczyny podwyższonego stężenia TSH u dzieci z otyłością. Pacjenci, którzy podawali występowanie chorób autoimmunologicznych u krewnych pierwszego stopnia oraz pacjenci, u których w trakcie badania wykazano obecność przeciwciał przeciw tarczycowym (antyTG lub antyTPO) zostali wyłączeni z badań. Ponadto, celem eliminacji zjawiska niedoboru jodu, jako kolejnego potencjalnego czynnika mogącego mieć wpływ na wzrost stężenia TSH, do badania rekrutowano jedynie pacjentów z obszarów nadmorskich, a więc terenu o prawidłowym zaopatrzeniu w jod (125,146).

W pracy wykazano, że stężenie FT3 jest wyższe u dzieci z otyłością niż u ich rówieśników z prawidłową masą ciała. Według Marras wzrost stężenia FT3 jest najczęściej obserwowaną zmianą funkcji tarczycy u dzieci z otyłością (140). Jest to prawdopodobnie wynikiem aktywacji osi tarczycowej i ma przeciwdziałać otyłości poprzez zwiększenie wydatku energii spoczynkowej i zwiększenie obrotu hormonów tarczycy przez zmianę aktywności dejodynazy, która z kolei powoduje przekształcenie FT4 do FT3(132). Ponadto do zwiększenia wytwarzania FT3 dochodzi również na innej drodze – stymulacji pożywieniem

aktywność hormonów tarczycy poprzez zwiększenie konwersji tyroksyny do trójjodotyroiny (147).

W badanej grupie dzieci z otyłością średnie stężenie cholesterolu całkowitego było wyższe, choć nieistotnie statystycznie w porównaniu do grupy dzieci zdrowych, ale niższe niż u pacjentów z autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy typu Hashimoto. Dowodzi to, że wzrost stężenia cholesterolu jest związany z wyższym stężeniem TSH, który charakteryzował chorych z zapaleniem autoimmunologicznym tarczycy. Ostatnie badania niemieckie przeprowadzone w dużej populacji dzieci wykazały pozytywny związek stężenia TSH ze stężeniami cholesterolu całkowitego, LDL-cholesterolu oraz trójglicerydów. Zależność ta była szczególnie wyrażona wśród dzieci z nadwagą i otyłością (148). W badaniach własnych stężenie LDL cholesterolu było również wyższe w grupie dzieci z wyższym stężeniem TSH-pacjentów z autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy niż w grupie pacjentów z otyłością. Natomiast stężenie HDL cholesterolu było istotnie niższe w grupie dzieci z otyłością niż w grupie kontrolnej dzieci zdrowych.

2. Różnice w obrazie ultrasonograficznym

Prace opisujące obraz ultrasonograficzny tarczycy u dzieci z otyłością są nieliczne. Inspiracją dla niniejszej pracy były doniesienia autorów włoskich (27,70,86,149), którzy sugerowali, że obraz ultrasonograficzny tarczycy u dzieci z otyłością charakteryzują zmiany typowe dla zapalenia autoimmunologicznego tarczycy typu Hashimoto. Podobne zmiany opisywane były również przez innych autorów, którzy zaznaczali, że ich występowanie nie wiąże się zazwyczaj ze wzrostem poziomu przeciwciał przeciwtarczycowych (27,61,150).

Poddając analizie przedstawiony przez wspomnianych autorów materiał należy przede wszystkim odnieść się do zastosowanej przez nich definicji ultrasonograficznego obrazu tarczycy charakterystycznego dla zapalenia autoimmunologicznego tarczycy typu Hashimoto.

Jest ona określana przez nich jedynie jako stan o obniżonej echogeniczności lub obniżonej echogeniczności i zaburzonej echostrukturze miększu tarczycy. Zastosowane określenie jest znacznie ograniczone w stosunku do cech, które w dostępnym piśmiennictwie zazwyczaj definiują zapalenie autoimmunologiczne tarczycy, co opisano uprzednio. Charakterystyczne cechy dla zapalenia autoimmunologicznego tarczycy obok zaburzonej echogeniczności i echostruktury to także zmiany w unaczynieniu miększu tarczycy, obecność węzłów chłonnych okołotarczycowych oraz ewentualny wzrost objętości samego gruczołu (114,122). Dopiero łączne występowanie wszystkich tych cech upoważnia do stwierdzenia, że oceniany obraz ultrasonograficzny tarczycy sugeruje zapalenie autoimmunologiczne. W pracy własnej dla definicji "typowego obrazu ultrasonograficznego autoimmunologicznego zapalenia tarczycy typu Hashimoto" zastosowano wszystkie wspomniane kryteria.

W jednej ze swoich sztanदारowych prac Radetti i współpracownicy (27) ocenili grupę 186 pacjentów z otyłością w czterech podgrupach w zależności od obrazu ultrasonograficznego tarczycy oraz obecności przeciwciała przeciwotarczycowych. U 12,4% dzieci stwierdzili obecność zmian ultrasonograficznych w obrazie tarczycy i podwyższone poziomy przeciwciał przeciwotarczycowych, u 10,8% podwyższone poziomy przeciwciał z prawidłowym obrazem ultrasonograficznym. U kolejnych 37,6% zmieniony obraz ultrasonograficzny bez obecności przeciwciał, a u 26,8% nie wykazali ani zmian ultrasonograficznych tarczycy, ani obecności przeciwciał. Dwie pierwsze grupy autorzy zdefiniowali jako chorobę Hashimoto i wykluczyli je z opracowań statystycznych. W przypadku drugiej grupy założono, że zmiany nie zostały uwidocznione ze względu na „niską czułość urządzenia”. Autorzy nie podają marki ani modelu użytego w badaniu ultrasonografu, a jedynie informację, że zastosowano głowicę o częstotliwości 7,5 MHz, co faktycznie jest wartością dość niską i nie pozwala na uzyskanie obrazów o wysokiej rozdzielczości. Obecnie używane typowe głowice liniowe mają wysokie częstotliwości od 9 do 18 MHz. W badaniu własnym użyto głowicy o częstotliwości 12 MHz;

warto jednak pamiętać, że liczby te określają zwykle maksymalną możliwą częstotliwość, a nie typową częstotliwość roboczą. Pomimo, że możliwości techniczne ultrasonografów stosowanych w badaniach prowadzonych przed rokiem 2010 odbiegają od możliwości obecnie stosowanych urządzeń, samo założenie autorów o niskiej czułości badania rodzi wątpliwości dotyczące zastosowanych przez nich kryteriów rozpoznania. Zaproponowana przez autorów sześciostopniowa skala oceniająca charakterystyczne zmiany dla zapalenia autoimmunologicznego tarczycy u dzieci tylko w oparciu o jej echogeniczność i echostrukturę nie pokrywa się z aktualnymi kryteriami jej ultrasonograficznego rozpoznania (114). Praca Radettiego i współpracowników odwołuje się do doniesienia Cesarettiego i Sagessego (151), ale w oryginalnej pracy autorzy uwzględniają dodatkowe kryteria takie jak obecność zmian hiperechogenicznych, wyrazistość granic oraz objętość gruczołu tarczowego w systemie punktowym, co znacząco modyfikuje proste rozróżnienie wyłącznie na podstawie echogeniczności miększu tarczycy.

Ponadto w pracy Radettiego i wsp. zwraca uwagę bardzo wysoki odsetek pacjentów z chorobą Hashimoto w grupie badanej. Tylko pierwsza grupa, która obejmowała pacjentów z obecnością przeciwciał przeciw-tarczycowych i zmian ultrasonograficznych stanowi dziesięciokrotność częstości jej występowania w populacji ogólnej dorosłych (66,94,152). U dzieci częstość występowania autoimmunologicznego zapalenia tarczycy typu Hashimoto w populacji ogólnej szacuje się na około 3,6% (153). W badaniu własnym w procesie kwalifikacji pacjentów w oparciu o kryteria włączenia i wyłączenia zidentyfikowano troje dzieci z zapaleniem autoimmunologicznym tarczycy, które zostały wyłączone z opracowań statystycznych, co daje odsetek 2,83%. Byli to pacjenci u których stwierdzono łączne występowanie wszystkich czterech podstawowych cech ultrasonograficznych zapalenia autoimmunologicznego tarczycy: znacznie obniżonej echogeniczności z zaburzeniem echostruktury miększu tarczycy, istotnie wzmożonym unaczynieniem oraz obecnością węzłów

chłonnych poniżej dolnych biegunów obu płatów. Ponadto pacjenci ci wykazywali znacznie podwyższony poziom przeciwciał antyTPO i antyTG, a dwoje z nich wykazywało subkliniczną niedoczynność tarczycy. W badanej grupie pacjentów z otyłością, u sześciorga dzieci stwierdzono graniczne poziomy przeciwciał przeciwtarczycowych, które nie przekraczały 10 IU/ml. U czworga z tych dzieci badanie ultrasonograficzne uwidocznilo nieco obniżoną obwodowo echogeniczność płatów tarczycy, a u dwojga (1 chłopiec, 1 dziewczynka) takich zmian nie uwidoczniiono. U żadnego z nich nie wykazano również obniżenia echogeniczności czy zaburzeń echostruktury w całym miększu tarczycy.

Należy podkreślić, że częstość występowania autoimmunologicznego zapalenia tarczycy u dzieci z otyłością jest wyższa niż w populacji ogólnej. Obserwuje się u nich również częstsze występowanie podwyższonego poziomu przeciwciał przeciwtarczycowych- nawet do 5,7%, zwłaszcza u dzieci z wyższymi stężeniami TSH (65). W badaniu własnym tylko u jednego z sześciorga dzieci z obecnością przeciwciał przeciwtarczycowych o poziomie granicznym obserwowano hipertyreotropinemię (stężenie TSH wynosiło 5,872mU/l). Związane jest to najprawdopodobniej ze wzmożoną prezentacją antygeny w wyniku wzmocnionej stymulacji tarczycy (65). Uzyskane wyniki różnią się znacznie od wysokiej częstości (22,6%) występowania choroby Hashimoto u dzieci z otyłością, którą w swoim materiale wykazali autorzy włoscy. W 1985 roku Guillausseau (154) stwierdził obecność przeciwciał przeciwtarczycowych u około 4% osób zdrowych, u ponad połowy chorych z obrzękiem śluzowatym i 25-50% pacjentów z nieprawidłowym stężeniem hormonów tarczycy spowodowanym nieprawidłową podażą jodu. W wielu pracach udowodniono, że obecność przeciwciał przeciwtarczycowych można stwierdzić także u pacjentów z innymi schorzeniami niż zapalenie autoimmunologiczne tarczycy, jak również u osób zdrowych (155,156). Podkreśla się ponadto, że około 10% pomiarów poziomu przeciwciał przeciwtarczycowych może wykazywać wyniki fałszywie dodatnie oraz że ignorowana jest możliwość powstawania

przeciwciał w wyniku jodyzacji soli (156), jak również narastający wzrost ich częstości obserwowany wraz z wiekiem (107). Nadrozpoznawalność zapalenia autoimmunologicznego tarczycy typu Hashimoto może również wynikać z tradycyjnych metod jej diagnozowania, opierających się głównie na wykazaniu obecności przeciwciał przeciwtarczycowych (66).

Poziom przeciwciał w oparciu o który Radetti kwalifikował pacjentów, którzy nie wykazywali zmian w obrazie ultrasonograficznym tarczycy do grupy z chorobą Hashimoto wynosił średnio 28IU/ml dla anti-TPO i 35 IU/ml dla anti-TG które uznawane są powszechnie za poziomy niskie w porównaniu z typowymi przekraczającymi odpowiednio 1000 i 700 IU/ml spotykanymi w innych pracach (107) i codziennej praktyce klinicznej. Są one również niskie nawet w porównaniu z poziomami w grupie, która wykazywała obecność zmian ultrasonograficznych. Ten sposób kwalifikacji może budzić kontrowersje dotyczące zastosowanych kryteriów rozpoznania. W świetle przedstawionych faktów pacjenci ci prawdopodobnie nie spełniali w wyczerpujący sposób kryteriów diagnostycznych zapalenia autoimmunologicznego tarczycy, a obserwowany obraz ultrasonograficzny zapewne prezentował typowy obraz dla pacjentów z otyłością.

Pewne rozpoznanie zapalenia autoimmunologicznego tarczycy typu Hashimoto może być postawione tylko w oparciu o pełne badanie histopatologiczne; nawet badanie cytologiczne, jakim jest biopsja aspiracyjna cienkoigłowa (BAC) może jedynie sugerować to rozpoznanie. W praktyce klinicznej nawet BAC nie jest wykorzystywana jako rutynowa metoda diagnostyczna w tym schorzeniu. Również wymieniani autorzy włoscy wykazali, że badanie cytologiczne, które wykonali u niektórych dzieci z otyłością podejrzewanych pierwotnie o chorobę Hashimoto, okazało się prawidłowe i wykazało tylko obecność pojedynczych kropli koloidu i tyreocyty bez komórek zapalnych sugerujących zapalenie autoimmunologiczne (27,70).

Głównym elementem rozpoznania zapalenia autoimmunologicznego tarczycy u dzieci jest wykazanie obecności przeciwciał przeciwtarczycowych, najczęściej z obecnością zaburzeń

funkcji tarczycy w badaniach laboratoryjnych, zaburzeń w badaniu fizykalnym lub ultrasonograficznym (66,157). Wątpliwości może budzić stwierdzenie wola jedynie w badaniu palpacyjnym, bez kontroli objętości gruczołu tarczowego w badaniu ultrasonograficznym (66).

Obecnie, badanie ultrasonograficzne jest optymalną i łatwo dostępną nieinwazyjną procedurą diagnostyczną, która może znacząco wpłynąć na postawienie rozpoznania i prognozować zaburzenia funkcji tarczycy na podstawie jej obrazu morfologicznego, zwłaszcza w różnicowaniu choroby Hashimoto, jak i innych zapaleń tarczycy (114,158).

W badaniu własnym wykazano odmienne obrazy ultrasonograficzne tarczycy w grupie dzieci z otyłością oraz w grupie kontrolnej osób zdrowych. W grupie osób zdrowych u żadnego z nich nie stwierdzono zmian w echogeniczności mięszu tarczycy, a tylko u jednego wykazano zaburzenia echostruktury.

Najczęstszym i typowym wzorem obrazu tarczycy w grupie dzieci z otyłością było izolowane obniżenie echogeniczności mięszu tarczycy na obwodach płatów, które wykazano u 64% pacjentów. Z kolei obniżenie echogeniczności dowolnego stopnia obserwowano u 69% chorych. Jeśli jednak wzorując się na piśmiennictwie anglosaskim jakiegokolwiek zmiany echogeniczności lub echostruktury potraktowane zostaną jako jedna cecha wspólna, ich łącznie występowanie dotyczyć będzie 77% grupy pacjentów z otyłością. W obu przypadkach jest to odsetek wyższy w porównaniu z dostępnym piśmiennictwem, gdzie szacuje się go na 32% do 64,8%, przy czym najwyższy odsetek odnotowano u pacjentów dorosłych (85,149). Równocześnie zaledwie u 5 pacjentów (4,85%) tej grupy zmiany te mogły by odpowiadać zapaleniu autoimmunologicznemu tarczycy, choć nie spełniali oni pozostałych kryteriów diagnostycznych.

Wzmoczone unaczynienie mięszu tarczycy stwierdzono u 2,91% pacjentów z otyłością wobec 100% w grupie kontrolnej z zapaleniem autoimmunologicznym tarczycy typu Hashimoto i całkowitym brakiem takich zmian w grupie kontrolnej dzieci zdrowych. Biorąc

pod uwagę sporadyczne występowanie wzmożonego unaczynienia mięszu tarczycy u zdrowych pacjentów w okresie dojrzewania można uznać jego obecność u badanych pacjentów z otyłością za przypadkową.

Podobną sytuację obserwowano w przypadku obecności węzłów chłonnych poniżej dolnych biegunów tarczycy- stwierdzono je tylko u 6,87% pacjentów z otyłością, u wszystkich pacjentów w grupie kontrolnej z zapaleniem autoimmunologicznym tarczycy typu Hashimoto i u żadnego w grupie kontrolnej dzieci zdrowych. Choć węzły w tej okolicy ściśle związane są z zapaleniem autoimmunologicznym tarczycy, sporadycznie obserwuje się je również u osób bez innych cech tej choroby, zwłaszcza w przypadku infekcji górnych dróg oddechowych (122).

W badaniu nie wykazano zależności między objętością gruczołu tarczowego a opisywanymi zmianami w jego echogeniczości i echostrukturze. Średnia objętość tarczycy w grupie pacjentów z otyłością była istotnie statystycznie większa niż w grupie dzieci zdrowych. Była ona jednak niższa, niż u chorych z zapaleniem autoimmunologicznym tarczycy, którzy wykazywali największą średnią objętość tarczycy wśród wszystkich badanych. Większa objętość tarczycy u pacjentów z otyłością nie korelowała z wysokością ciała wyrażoną w SDS. W badaniu wykazano natomiast, że objętość tarczycy rośnie zarówno ze wzrostem BMI (wyrażonym w SDS), jak i indeksem Cole'a. Może to sugerować, że zwiększenie objętości gruczołu tarczowego u pacjentów z otyłością jest w znacznym stopniu związane z przyrostem masy ciała, a nie z naciekiem limfocytarnym w przebiegu zapalenia autoimmunologicznego czy niedoborem jodu, gdyż z grupy badanej zostali wykluczeni pacjenci z chorobami autoimmunologicznymi, a wszyscy badani pochodzili z terenów o prawidłowym zaopatrzeniu w jod. Pozytywną korelację pomiędzy objętością tarczycy a BMI stwierdzono także w badaniach przeprowadzanych wśród kobiet z otyłością (81,159). Również badania chińskie

prowadzone u dzieci z otyłością wykazały pozytywną korelację pomiędzy objętością tarczycy a wartością BMI Z-score (160).

Mechanizm tego zjawiska nie jest znany. Autorzy sugerują, że wzrost objętości tarczycy u pacjentów z otyłością mógłby wiązać się z istnieniem u nich niewielkiego stopnia stanu zapalnego, który miałby również zmienić echogeniczność miększu tarczycy. Hipoteza ta wynika ze stwierdzonej korelacji objętości tarczycy ze stężeniem CRP. We wspomnianej pracy nie oceniano jednak stężenia cytokin, co według samych autorów jest ograniczeniem tej pracy.

W badaniu własnym wykazano, że szerokość cieśni tarczycy u dzieci z otyłością była znamienne szersza niż w grupie dzieci zdrowych z prawidłową masą ciała. Według mojej wiedzy to spostrzeżenie kliniczne nie było dotychczas opisywane w piśmiennictwie. W badaniu wykazano ponadto, że opisywane uprzednio zmiany echogeniczności i echostruktury miększu tarczycy współwystępowały z szerszą cieśnią tarczycy. Zależność ta była jednak obserwowana tylko u pacjentów z cechami pokwitania- nie występowała ona u dzieci młodszych. Szerokość cieśni tarczycy u dzieci z otyłością, mimo, że istotnie szersza niż u zdrowych, była węższa niż u dzieci z zapaleniem autoimmunologicznym tarczycy.

Próba wyjaśnienia przyczyn często obserwowanego obniżenia echogeniczności miększu tarczycy u dzieci z otyłością jest zagadnieniem niezwykle intrygującym i wiąże się ściśle z dalszym procesem decyzyjno-diagnostyczno-terapeutycznym.

Pierwszą hipotezą podejmującą próbę wyjaśnienia tego zjawiska zaprezentował Radetti (27) uznając zmiany te za wykładnik zapalenia autoimmunologicznego tarczycy o niewielkim stopniu zaawansowania. Potwierdzeniem tej tezy miałyby być obecność niskich poziomów przeciwciał przeciw-tarczycowych oraz fakt, że opisywane zmiany ultrasonograficzne mogą pojawiać się wcześniej, niż produkcja przeciwciał (161). Sam autor przyznaje jednak, że założenie to determinowałoby postawienie rozpoznania choroby Hashimoto u niewiarygodnie wysokiego odsetka pacjentów.

Wysuwa więc alternatywną koncepcję: wpływ samej otyłości na obraz ultrasonograficzny tarczycy poprzez prozapalne działanie tkanki tłuszczowej i wytworzenie stanu zapalnego o niskim stopniu nasilenia, który bezpośrednio wpływa na gruczoł tarczowy. Teza ta jest podejmowana również przez kolejnych badaczy, którzy uzyskali podobne wyniki w ocenie ultrasonograficznej miąższu tarczycy (70,160).

W badaniu przeprowadzonym w Chinach podobnie jak wzrost objętości tarczycy wiązano zmiany echogeniczności miąższu tarczycy z odnotowanym wzrostem stężenia CRP, co miałyby sugerować zapalenie o niewielkim stopniu nasilenia, jednak jak wspomniano wyżej, nie badano poziomów cytokin. Cytokiny prozapalne miałyby być odpowiedzialne za wysięk do miąższu tarczycy i obniżenie jego echogeniczności. Szczególną rolę pełnią tu czynnik martwicy nowotworu α (TNF- α) oraz interleukiny 1 i 6 (IL-1, IL-6), które poza hamowaniem ekspresji mRNA symportera sodowo-jodowego (NIS) i obniżaniem wychwytu jodu przez tyreocyty, mogą nasilać rozszerzenie i przepuszczalność naczyń krwionośnych w tarczycy (162). Skutkiem tego miałyby być wysięk do miąższu tarczycy i obniżenie echogeniczności (70).

W badaniu własnym również nie oznaczano stężenia CRP ani cytokin prozapalnych, co uniemożliwia wykluczenie tej teorii jako prawdopodobnej przyczyny zmian morfologii miąższu tarczycy u dzieci z otyłością. Należy jednak zauważyć, że jak wykazano w badaniach u dorosłych, podwyższenie czynników prozapalnych koreluje zwykle nie tylko z ekstremalną otyłością, ale i występowaniem znacznego odsetka (nawet do 49%) niedoczynności tarczycy (79), czego nie zaobserwowano w badaniu własnym. Nie stwierdzono w nim także obecności ultrasonograficznych cech stanu zapalnego tarczycy w postaci wzmożonego unaczynienia miąższu tarczycy czy węzłów chłonnych okołotarczycowych. U pojedynczych pacjentów, którzy wykazywali te cechy tylko część miała zmiany echogeniczności lub echostruktury tarczycy. Ponadto wspomniane cytokiny powinny również wpływać na sąsiadujące tkanki. Wówczas należałoby się spodziewać równomiernie rozłożonego, niewielkiego wysięku

również w otaczających tkankach. Z kolei ten stan nie spowodowałoby obserwowanych u chorych z otyłością względnych zmian echogeniczności tarczycy w porównaniu do echogeniczności sąsiadujących mięśni i tkanki łącznej.

Trzecią koncepcją, wysuniętą przez Rotondiego i współpracowników (85) jest sugestia kumulacji tkanki tłuszczowej w gruczole tarczowym, czego skutkiem byłyby zmiany w echogeniczności mięszu. Tkanka taka nie jest wykrywalna w badaniu BAC i potrzebne byłoby specjalnie ukierunkowane badanie histopatologiczne, by ją wykryć, zwłaszcza jeśli odkładanie przebiegałoby w postaci rozsianej.

Ponieważ żadna z dotychczasowych tez nie wydaje się w pełni satysfakcjonująca podjąłem próbę zaproponowania alternatywnego wyjaśnienia zmian echogeniczności mięszu tarczycy u dzieci z otyłością. Rozważając przyczynę obserwowanych zmian echogeniczności tarczycy nie należy wykluczać czynnika pozatarczycowego, który mógłby spowodować zmianę samego obrazu ultrasonograficznego. Takim czynnikiem wpływającym na echogeniczność tkanek może być głębokość, na jakiej położony jest sam narząd. Ultradźwięki penetrując w głąb tkanek podlegają zjawisku tak zwanej atenuacji, zwłaszcza w tkankach o niższym stopniu uwodnienia, jak tkanka tłuszczowa. Większa odległość narządu badanego od głowicy aparatu ultrasonograficznego mogłaby powodować potencjalnie wystąpienie artefaktów w postaci obniżenia echogeniczności narządu.

Na podstawie tego założenia do badania wprowadzono nowy parametr oceny ultrasonograficznej, dotychczas nieopisywany w piśmiennictwie – ocenę odległości powierzchni tarczycy od czoła głowicy. Pomiar tego parametru wydaje się być jednym z najważniejszych elementów dla oceny obrazu ultrasonograficznego tarczycy u pacjentów z otyłością.

W badaniu wykazano, że oceniana odległość powierzchni tarczycy od czoła głowicy była istotnie większa w grupie pacjentów z otyłością w stosunku do grupy kontrolnej dzieci

zdrowych, jak i grupy kontrolnej dzieci z autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy. Pomędzy grupami kontrolnymi nie stwierdzono różnic w zakresie tego parametru. W piśmiennictwie opisywano ocenę obwodu szyi jako czynnik, który dobrze koreluje z grubością tkanki tłuszczowej okolic okołosercowej i trzewnej (163,164), które z kolei są uznawane za dobry wskaźnik otyłości i ryzyka chorób metabolicznych.

Zastosowany przeze mnie parametr ocenia głównie grubość tkanki tłuszczowej, gdyż szerokość mięśni mostkowo- gnykowego i mostkowo- tarczowego znajdujących się również w tej okolicy anatomicznej jest na wysokości cieśni tarczycy niewielka a jej wartość dość stała (1-2mm). W ten sposób oceniając odległość cieśni tarczycy od powierzchni ciała oceniamy głównie grubość tkanki tłuszczowej w tej okolicy. Rozkład grubości tkanki podskórnej na szyi może być zmienny osobniczo, jednak odwołując się do wspomnianych badań, które wykazały korelację otłuszczenia szyi (wyrażonej jej obwodem) z grubością tkanki trzewnej zasadnym wydaje się założenie, że nasilenie otłuszczenia będzie się wiązało z przyrostem grubości tkanki tłuszczowej w rzucie tarczycy.

W badaniu nie stwierdzono różnic w wartości odległości głowicy od gruczołu tarczowego pomiędzy płcią męską a żeńską. Wykazano natomiast jej korelację z BMI, ale nie z BMI wyrażonego w SDS. Jest to interesujące, gdyż wskaźnik BMI SDS jako wartość znormalizowana wyklucza z definicji bezwzględny przyrost masy ciała związany z wiekiem. Wynika z tego, że wprowadzony przeze mnie wskaźnik zależy tylko od bezwzględnego przyrostu tkanki tłuszczowej, wyrażonego bezwzględną wartością BMI.

Wykazano zależność między wzrostem odległości tarczycy od czoła głowicy a zmianami echogeniczności mięszu tarczycy we wszystkich ocenianych wariantach przedstawionych na Rycinach 22-24. Nie stwierdzono natomiast zależności ocenianego wskaźnika od obecności izolowanych zmian echostruktury mięszu tarczycy. Na tej podstawie

można przypuszczać, że większa odległość między cieśnią tarczycy a powierzchnią ciała ma wpływ na zmiany echogeniczności, ale nie struktury miększu tarczycy.

Możliwym i najprostszym wytłumaczeniem tego zjawiska jest wspomniane zjawisko atenuacji ultradźwięków (116). Polega ono na stopniowej utracie energii przez falę ultradźwiękową w ciele ludzkim, głównie ze względu na absorpcję, ale również odbicie, rozproszenie i refrakcję. Wraz ze wzrostem głębokości, na której znajdują się oceniane struktury będą one coraz gorzej widoczne ze względu na niedostateczną energię fali powracającej do głowicy. Wartą rozważenia modyfikacją tego parametru byłoby obliczenie grubości samej tkanki tłuszczowej, jednak ze względu na obecność więzadeł i powięzi w tej okolicy anatomicznej nie można całkowicie wykluczyć ich wpływu na zmianę obrazu ultrasonograficznego.

Dla prawidłowej interpretacji oceny wskaźnika odległości tarczycy od czoła głowicy istotne jest rozmieszczenie tkanki tłuszczowej w organizmie. Wraz z wiekiem dochodzi do zmian w dystrybucji tkanki tłuszczowej z przesunięciem jej z okolic podskórnych do miejsc trzewnych i ektopowych (165). Otluszczenie okolic szyi częściej występuje u osób ze znacznym stopniem otyłości i postępuje wraz z wiekiem. Uwzględniając wykazaną w badaniu zależność pomiędzy odległością głowicy od tarczycy a stopniem otluszczenia szyi wyrażonego wzrostem BMI, można stwierdzić, że zmiany echogeniczności miększu tarczycy chociaż nie korelowały z BMI bezpośrednio, pozostają pod jego wpływem poprzez związek wyrażony grubością tkanki tłuszczowej.

Zależność ta może mieć wpływ na rozkład tych zmian w zależności od wieku. Wraz ze wzrostem wieku pacjenta, wzrasta jego BMI oraz grubość tkanki tłuszczowej i zwiększa się częstość występowania zmian echogeniczności miększu tarczycy. Pośrednim potwierdzeniem tej tezy jest wykazanie przez Rotondiego i współpracowników (85) wyższego odsetka zmian

echogeniczności tarczycy u dorosłych z otyłością niż u dzieci, a podobny do stwierdzonego w pracy własnej- 64,8%.

Zwraca uwagę, że w przeprowadzonym badaniu aż 42% dzieci z otyłością w wieku poniżej dziewiątego roku życia nie wykazywało istotnych zmian echogeniczności mięszu tarczycy, podczas gdy w grupie dzieci starszych zmian tych nie wykazywało tylko 20% z nich. Również estymowane punkty odcięcia odległości gruczołu tarczowego od głowicy powyżej których częściej obserwowano obniżenie echogeniczności mięszu tarczycy wykazywały większą czułość po pominięciu w obliczeniach statystycznych grupy młodszych pacjentów. Potwierdzać to może hipotezę o narastaniu zmian echogeniczności mięszu tarczycy wraz z wiekiem, chociaż nie wykazano tego związku z samym procesem dojrzewania płciowego ani wzrostem masy lub wysokości ciała. Implikacją tego wnioskowania może być stwierdzenie, że u młodszych pacjentów z otyłością rzadziej stwierdza się typowe zmiany ultrasonograficzne, co jest zgodne ze spostrzeżeniami klinicznymi. Postawioną wcześniej tezę o atenuacji potwierdzić może wykazana w badaniu niezależność opisywanego wskaźnika od SDS BMI, które nie zmienia się istotnie wraz z wiekiem dziecka oraz zależność od BMI, które z kolei wzrasta wraz z wiekiem. Dystrybucja tkanki tłuszczowej i grubości tkanki nad gruczołem tarczowym jest mniejsza u młodszych pacjentów. Ponadto należy uwzględnić fakt, że nawet relatywnie szeroka warstwa tkanki tłuszczowej u młodszego dziecka będzie wyrażona mniejszą odległością bezwzględną tarczycy od głowicy w porównaniu do starszego dziecka nawet z proporcjonalnie mniejszym stopniem otłuszczenia.

W badaniu nie wykazano istotnego wpływu parametrów antropometrycznych na zmiany echogeniczności lub echostruktury mięszu tarczycy, choć dokonując regresji stwierdzono niewielki wpływ masy i wzrostu ciała oraz ich pochodnej - BMI - na obniżenie echogeniczności. Pozostaje to prawdopodobnie w związku z opisanym wyżej wpływem BMI na grubość tkanki tłuszczowej. Niewielki wpływ na echogeniczność tarczycy wykazywały

również rozpatrywane łącznie takie czynniki jak: płeć, stopień pokwitania, objętość tarczycy, stężenie TSH i stężenie fT3. Wymienione cechy rozpatrywane indywidualnie nie oddziaływały na sonomorfologię gruczołu tarczowego. Przeważający wpływ na echogeniczność miększu tarczycy miała odległość czoła głowicy ultrasonograficznej od powierzchni tego narządu, co potwierdzono statystycznie oceną regresji.

Przeprowadzono analizę oszacowania możliwości przewidzenia występowania obniżonej echogeniczności miększu tarczycy na podstawie określenia odległości czoła głowicy ultrasonograficznej od powierzchni gruczołu tarczowego. W tym celu na podstawie szeregu estymacji dopasowano dwa punkty odcięcia, powyżej których z dużym prawdopodobieństwem możliwe będzie stwierdzenie obniżenia echogeniczności. Wartości te to odpowiednio >6mm i >7mm. Dla niższej wartości osiągnęto wysoką czułość przy niskiej swoistości, przy wartości 7mm czułość plasowała się na średnim poziomie (60%), ale swoistość sięgała 80%. Obliczenia przeprowadzono ponownie wykluczając młodszych pacjentów, u których zmiany występują rzadziej. Pozwoliło to na osiągnięcie wyższych czułości, ale nie wpłynęło na specyficzność, a w przypadku punktu ustalonego na >6mm spadała ona o prawie 10% (do 46%, przy 90% czułości).

Wobec powyższego należało rozważyć, która wartość okaże się ważniejszym współczynnikiem z klinicznego punktu widzenia. Czułość pozwala na określenie na podstawie szerokości powyżej wyznaczonego punktu, jak wysoka jest szansa na wystąpienie obniżenia echogeniczności miększu tarczycy. Parametr ten wykazuje w tym wypadku niewielką przydatność, ponieważ obniżenie echogeniczności miększu tarczycy będzie widoczne na ekranie aparatu zanim badający zdąży zmierzyć odległość, w jakiej znajduje się tarczyca. Istotnym parametrem dla ultrasonografisty będzie swoistość, ponieważ pozwoli określić, z jakim prawdopodobieństwem wspomniane obniżenie echa (które i tak stwierdzimy) łączy się z dużą szerokością warstwy tkanek. Przy 6mm jest ona zbliżona do 50%, ale przy 7 mm

przyjętych jako punkt odcięcia przekracza barierę 80%. Wartość 7mm wydaje się więc być dobrą predykcyjną wartością graniczną. Oznacza to, że jeśli w trakcie badania pacjenta otyłego stwierdzimy, że tarczycy znajduje się w odległości od głowicy większej niż 7mm, a jej echogeniczność jest obniżona, to z prawdopodobieństwem 80% jest to związane właśnie z tą odległością, a prawdopodobieństwo to będzie rosło wraz ze zwiększeniem tej odległości.

Rozpoznanie zapalenia autoimmunologicznego tarczycy typu Hashimoto w takim przypadku nadal jest możliwe, ale przy tak dużym prawdopodobieństwie wystąpienia artefaktu obniżającego echogeniczność, wskazane byłoby dokładne rozważenie łącznych cech obrazu przed wysunięciem podejrzenia takiego rozpoznania i szczegółowa analiza jego dodatkowych cech ultrasonograficznych jak wzmożenie przepływu i obecność węzłów chłonnych. Natomiast przy niższych wartościach tej odległości, zwłaszcza poniżej 5mm, wystąpienie artefaktu obniżenia echogeniczności choć możliwe, staje się mniej prawdopodobne. Wówczas obniżenie echogeniczności mięszu tarczycy będzie wskazaniem do obserwacji w kierunku zapalenia autoimmunologicznego tarczycy i badania kontrolnego, nawet jeśli pacjent w momencie badania nie spełnia wszystkich ultrasonograficznych kryteriów tego rozpoznania.

U pacjentów bez zmian mięszu w badaniu ultrasonograficznym odnotowano wyższy stosunek stężeń fT3/fT4.

Wykazano, że żaden z ocenianych parametrów laboratoryjnych nie ma istotnego wpływu na obraz ultrasonograficzny tarczycy w otyłości. Jedynym wyjątkiem jest stężenie TSH i fT3, ale ich wpływ jest minimalny.

3. Typowy obraz morfologii i funkcji tarczycy u dziecka z otyłością

Ustalając typowy obraz morfologii i funkcji tarczycy u dziecka z otyłością należy w pierwszej kolejności zwrócić uwagę na najczęstsze cechy, które prezentuje on w badaniu ultrasonograficznym. Objętość gruczołu tarczowego i szerokość jego cieśni są istotnie większe, niż u osób zdrowych, ale mniejsze, niż u pacjentów z zapaleniem autoimmunologicznym tarczycy. Bardzo charakterystyczny jest obraz obniżonej echogeniczności mięszu, zlokalizowanej zwykle w obwodowych częściach płątów tarczycy, który różni się od obrazu występującego w zapaleniu autoimmunologicznym. Jest on najpewniej artefaktem zależnym od grubości warstwy tkanek znajdujących się pomiędzy czołem głowicy a powierzchnią gruczołu. Ustalono, że przy szerokości tej warstwy >7 mm można przewidzieć z 65% czułością i 81% swoistością, że spowoduje ona obniżenie echogeniczności mięszu tarczycy. U takiego pacjenta można również czasem stwierdzić zaburzoną echostrukturę mięszu tarczycy, ale nie będzie to miało związku z odległością gruczołu tarczowego od głowicy. U dzieci z otyłością nie stwierdza się obecności wzmożonego unaczynienia tarczycy ani węzłów chłonnych okołotarczycowych, które to cechy mogłyby sugerować stan zapalny. W badaniach laboratoryjnych dzieci z otyłością wykazują wyższe, ale zazwyczaj nieprzekraczające górnego zakresu wartości referencyjnych stężenia TSH i fT3 w porównaniu do dzieci zdrowych, a stężenie fT4 może być niższe niż u dzieci zdrowych. Pacjenci ci na ogół nie wykazują obecności przeciwciał przeciwotarczycowych. Ponadto, w odróżnieniu od pacjentów z autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy wśród pacjentów tych nie obserwuje się przewagi płci żeńskiej.

4. Zalety i ograniczenia pracy

Niewątpliwą zaletą tej pracy jest wprowadzenie innowacyjnego parametru w postaci pomiaru odległości czoła głowicy od powierzchni gruczołu tarczowego. Jest to według wiedzy autora aspekt dotychczas nierozważany i nieopisywany w piśmiennictwie.

Dodatkowym wyróżnikiem jest również próba zobiektywizowania subiektywnej i zależnej od operatora oceny jaką jest badanie ultrasonograficzne w postaci zaślepionej oceny nagrań przeprowadzonej przez dwóch innych operatorów, co pozwoliło na większą obiektywizację badania.

Ważną zaletą pracy jest również wprowadzenie dwóch grup kontrolnych, co pozwala na wielopłaszczyznową ocenę grupy badanej.

Główną słabością tej pracy jest założenie jej jednorazowego charakteru. Nie dokonano ponownej oceny pacjentów po działaniach interwencyjnych mających na celu obniżenie ich masy ciała. Bez wątplenia jest to ciekawy kierunek, w którym warto podążać, szczególnie, że istnieją doniesienia, iż obserwowany jest trend przywracania prawidłowego obrazu mięszu po uzyskaniu spadku masy ciała (86).

Drugim ograniczeniem jest brak oceny stężenia CRP i cytokin prozapalnych, co pozwoliłoby potencjalnie wykluczyć teorię o wpływie stanu zapalnego na echogeniczność mięszu tarczycy. Podobna sytuacja ma miejsce w przypadku leptyny, której ocena jako substancji o udowodnionym powiązaniu z otyłością przyczyniłaby się do stworzenia pełniejszego obrazu pacjentów pediatrycznych z otyłością.

VI. Wnioski

- 1) Obraz ultrasonograficzny tarczycy prezentowany przez pacjentów z otyłością w wieku rozwojowym różni się w sposób zasadniczy od obrazu ultrasonograficznego pacjentów z zapaleniem autoimmunologicznym typu Hashimoto oraz dzieci zdrowych bez nadmiaru masy ciała.
- 2) W badaniu ultrasonograficznym tarczycy u dzieci z otyłością izolowane obniżenie echogeniczności miększu tarczycy i/lub podwyższenie stężenia TSH jest obrazem typowym przy braku obecności innych cech ultrasonograficznych i immunologicznych spełniających kryteria rozpoznania zapalenia autoimmunologicznego tarczycy.
- 3) Zmiany echogeniczności miększu tarczycy u dzieci z otyłością związane są z grubością warstwy tkanki tłuszczowej na szyi i są prawdopodobnie efektem zjawiska atenuacji ultradźwięków.
- 4) Zastosowanie innowacyjnego ultrasonograficznego parametru oceny odległości powierzchni tarczycy od czoła głowicy sondy może pozwolić na predykcję charakteru zmian echogeniczności miększu tarczycy u dzieci z otyłością.

VII. Streszczenie

Wstęp:

Otyłość wieku dziecięcego stanowi poważny i stale narastający problem zdrowia publicznego na całym świecie. Obecnie w Polsce dotyczy on blisko jednej czwartej populacji w wieku okołopokwitaniowym. Skutkiem otyłości są liczne zaburzenia ogólnoustrojowe, w tym funkcji tarczycy. Istnieją doniesienia, że w przebiegu otyłości może dochodzić do zaburzeń struktury mięszu gruczołu tarczowego, a obraz ten imituje zmiany obserwowane w zapaleniu autoimmunologicznym tarczycy.

Cel:

Celem pracy było scharakteryzowanie obrazu ultrasonograficznego gruczołu tarczowego u dzieci z otyłością wraz z próbą odniesienia go do jego funkcji.

Materiał i metody:

Badaniami objęto 174 dzieci w wieku od 5,08 do 17,5 lat. Wśród nich było 113 dzieci z otyłością oraz dwie grupy kontrolne – grupa kontrolna 40 dzieci zdrowych i grupa kontrolna 21 dzieci z zapaleniem autoimmunologicznym tarczycy typu Hashimoto. Spośród 113 dzieci z otyłością ostatecznej ocenie poddano 103 (49 dziewcząt, 54 chłopców); pozostałe 10 nie spełniło kryteriów włączenia/wyłączenia z badania.

U wszystkich dzieci wykonano badanie ultrasonograficzne tarczycy oraz oceniono stężenia: TSH, fT3, fT4, poziom przeciwciał przeciw tarczycowym antyTPO i antyTG, stężenia cholesterolu całkowitego i jego frakcji: LDL-cholesterolu, HDL-cholesterolu, trójglicerydów

(TG); aktywność aminotrasferaz, stężenie hemoglobiny glikowanej (HbA1c), glukozy i insuliny na czczo.

U pacjentów z otyłością wykonano ponadto test po doustnym obciążeniu glukozą z oceną stężenia glukozy i insuliny. U wszystkich obliczono wskaźnik HOMA-IR i wskaźnik Cole'a

Wyniki:

W grupie dzieci z otyłością wykazano istotnie statystycznie wyższe masę i wysokość ciała, obwód talii i bioder oraz wszystkie zależne od nich wskaźniki w porównaniu do grupy kontrolnej dzieci zdrowych. Stężenie TSH w grupie dzieci z otyłością wyniosło $3,57 \pm 0,84$ mU/l i było istotnie statystycznie wyższe, niż w grupie dzieci zdrowych ($2,46 \pm 0,66$ mU/l). U dzieci z nowo rozpoznaną chorobą Hashimoto średnie stężenie TSH wynosiło $31,04 \pm 17,29$ mU/l i było znamienne wyższe, niż w pozostałych grupach. Pacjenci z otyłością wykazali istotnie statystycznie niższe średnie stężenie wolnej tyroksyny niż dzieci zdrowe ($13,34 \pm 1,75$ pmol/l v $15,6 \pm 2,03$ pmol/l). W grupie dzieci z nowo rozpoznaną chorobą Hashimoto stwierdzono najniższe średnie stężenie fT4 ($10,48 \pm 1,16$ pmol/l). Stężenie wolnej trójiodotyroniny było statystycznie istotnie wyższe u dzieci z otyłością ($5,35 \pm 0,6$ pmol/l) niż w grupie dzieci zdrowych ($4,26 \pm 0,72$ pmol/l) i u dzieci z zapaleniem autoimmunologicznym tarczycy typu Hashimoto ($4,07 \pm 0,54$ pmol/l).

U 64,08% pacjentów z otyłością stwierdzono obniżoną częściowo echogeniczność miększu tarczycy, szczególnie na obwodach płątów, a kolejnych 4,85% całkowicie. Łącznie u 68,93% pacjentów z otyłością stwierdzono obniżenie echogeniczności miększu tarczycy o różnym stopniu nasilenia. W grupie kontrolnej dzieci zdrowych u wszystkich pacjentów wykazano prawidłowy obraz tarczycy, żaden z nich nie wykazywał obniżonej echogeniczności

miąższu. W grupie dzieci z zapaleniem autoimmunologicznym tarczycy typu Hashimoto całkowite obniżenie echogeniczności stwierdzono u 100% pacjentów.

Zaburzenie struktury miąższu tarczycy zaobserwowano u 36,89% pacjentów z otyłością. W grupie kontrolnej dzieci zdrowych tylko 1 dziecko (2,5%) wykazywało zaburzenia echostruktury miąższu tarczycy, podczas gdy w grupie pacjentów z zapaleniem autoimmunologicznym tarczycy wykazywało ją 100% pacjentów. 2,91% pacjentów z otyłością wykazywało wzmożone unaczynienie gruczołu tarczowego. W grupie dzieci z autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy typu Hashimoto wszyscy pacjenci (100%) wykazywali wzmożone unaczynienie. Tego typu zmian nie stwierdzono u żadnego dziecka w grupie kontrolnej dzieci zdrowych. U 6,87% pacjentów w grupie z otyłością wykazano obecność węzłów chłonnych poniżej dolnych biegunów tarczycy. W grupie porównawczej pacjentów bez nadmiaru masy ciała nie stwierdzono powyższych zmian, natomiast w grupie porównawczej pacjentów z autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy typu Hashimoto zaobserwowano je u wszystkich badanych.

W grupie pacjentów z otyłością wykazano istotnie statystycznie wyższą średnią objętość tarczycy ($8,94 \pm 3,45$ ml), niż w grupie dzieci zdrowych ($5,92 \pm 2,01$ ml). Największą objętość tarczycy stwierdzono w grupie pacjentów z autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy typu Hashimoto. Wykazano pozytywną korelację między objętością tarczycy u pacjentów z otyłością a ich SDS BMI.

Grupa pacjentów z otyłością charakteryzowała się istotnie wyższą średnią szerokością cieśni tarczycy ($3,04 \pm 0,90$ mm), w porównaniu do grupy dzieci zdrowych ($1,82 \pm 0,67$ mm), jednak niższą, niż w grupie pacjentów z autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy typu Hashimoto ($4,31 \pm 1,40$ mm).

Do badania wprowadzono nowy parametr oceny ultrasonograficznej, dotychczas nieopisywany w piśmiennictwie- ocenę odległości powierzchni tarczycy od czoła głowicy

ultrasonograficznej. Oceniono, że w grupie pacjentów z otyłością średnia odległość gruczołu tarczowego od czoła głowicy aparatu ultrasonograficznego wyniosła $7,33 \pm 1,92$ mm i była istotnie statystycznie wyższa niż w obu grupach kontrolnych ($3,30 \pm 0,84$ mm dla dzieci zdrowych oraz $3,52 \pm 0,79$ mm w grupie dzieci z zapaleniem autoimmunologicznym typu Hashimoto). Opisywana odległość była wyższa w grupie pacjentów z otyłością, którzy wykazywali obniżenie echogeniczności w obrazie ultrasonograficznym w porównaniu do pacjentów z otyłością bez tych zmian. Odległość od głowicy korelowała z BMI. Utworzono model regresji, w oparciu o który wykazano, że spośród opisanych zmiennych największy wpływ na echogeniczność miększu gruczołu miała odległość powierzchni tarczycy od czoła głowicy ultrasonograficznej.

Ponadto poddano ocenie moc diagnostyczną odległości, która określiłaby wystąpienie obniżonej echogeniczności miększu tarczycy. Oceny dokonano za pomocy analizy czułości i specyficzności. Na podstawie dopasowania ustalono dwa punkty oceny (odległość >6 mm i >7 mm). Ustalono, że przy szerokości tej warstwy >7 mm można przewidzieć z 65% czułością i 81% swoistością, że spowoduje ona obniżenie echogeniczności miększu tarczycy.

Wnioski:

- 1) Obraz ultrasonograficzny tarczycy prezentowany przez pacjentów z otyłością w wieku rozwojowym różni się w sposób zasadniczy od obrazu ultrasonograficznego pacjentów z zapaleniem autoimmunologicznym typu Hashimoto oraz dzieci zdrowych bez nadmiaru masy ciała.
- 2) W badaniu ultrasonograficznym tarczycy u dzieci z otyłością izolowane obniżenie echogeniczności miększu tarczycy i/lub podwyższenie stężenia TSH jest obrazem typowym

przy braku obecności innych cech ultrasonograficznych i immunologicznych spełniających kryteria rozpoznania zapalenia autoimmunologicznego tarczycy.

- 3) Zmiany echogeniczności mięszu tarczycy u dzieci z otyłością związane są z grubością warstwy tkanki tłuszczowej na szyi i są prawdopodobnie efektem zjawiska atenuacji ultradźwięków.
- 4) Zastosowanie innowacyjnego ultrasonograficznego parametru oceny odległości powierzchni tarczycy od czoła głowicy sondy może pozwolić na predykcję charakteru zmian echogeniczności mięszu tarczycy u dzieci z otyłością.

VIII. Abstract

Introduction:

Childhood obesity is a serious and constantly growing public health problem around the world. At present it affects nearly one quarter of the population in the peripubertal age in Poland. The result of obesity are numerous systemic disorders, including thyroid function. There are reports that obesity may lead to disorders in the structure of the thyroid gland parenchyma, and this picture imitates the changes observed in autoimmune thyroiditis.

Aim:

The aim of the study was to characterize the ultrasound image of the thyroid gland in children with obesity, along with an attempt to refer it to its function.

Material and methods:

The study involved 174 children aged from 5.08 to 17.5 years. Among them were 113 children with obesity and two control groups- control group of 40 healthy children and control group of 21 children with autoimmune thyroiditis. Of the 113 children with obesity, 103 (49 girls, 54 boys) were evaluated for final assessment; the remaining 10 did not meet the inclusion/exclusion criteria.

All children underwent ultrasound examination of the thyroid gland and had concentrations of TSH, fT3, fT4, antithyroid anti TPO and antiTG antibodies, total cholesterol and its fraction: LDL-cholesterol, HDL-cholesterol, triglycerides (TG); aminotrasferase, glycosylated hemoglobin (HbA1c), fasting glucose and insulin assessed. Obese patients had also oral glucose

tolerance test performed with glucose and insulin concentration assessment. All patients had HOMA-IR index and Cole index calculated.

Results:

In the group of children with obesity body mass and height, waist and hip circumference and all the indices related to them were found statistically significantly higher in comparison to the control group of healthy children. The concentration of TSH in the group of children with obesity was 3.57 ± 0.84 mU/l and was statistically significantly higher than in the group of healthy children (2.46 ± 0.66 mU/l). In children with newly diagnosed Hashimoto's disease, the mean TSH concentration was 31.04 ± 179 mU/l and was significantly higher than in the other groups. Patients with obesity showed statistically significantly lower mean value of free thyroxine concentration than healthy children (13.34 ± 1.75 pmol/l in 15.6 ± 2.03 pmol/l). The lowest mean value of fT4 concentration was found in the group of children with newly diagnosed Hashimoto's disease (10.48 ± 1.16 pmol/l). Concentration of free triiodothyronine was statistically significantly higher in children with obesity (5.35 ± 0.6 pmol/l) than in healthy children (4.26 ± 0.72 pmol / l) and in children with autoimmune thyroiditis (4.07 ± 0.54 pmol/l). In 64.08% of patients with obesity partially reduced echogenicity was found, especially on the periphery of the lobes, and in another 4.85% echogenicity was reduced completely. In total, in 68.93% of patients with obesity, there was a decrease in the echogenicity of the thyroid parenchyma of varying severity. In the control group of healthy children, all patients showed normal thyroid image, none of them showed decreased echogenicity of the parenchyma. In the group of children with autoimmune thyroiditis, complete reduction of echogenicity was found in 100% of patients.

Disorders of the thyroid parenchyma structure were observed in 36.89% of patients with obesity. In the healthy children control group only 1 child (2.5%) showed changes of thyroid parenchyma, while in the group of patients with autoimmune thyroiditis it was found in 100% of patients. 2.91% of patients with obesity showed increased vascularization of the thyroid gland. In the group of children with autoimmune thyroiditis all patients (100%) showed increased vascularization. These changes were not found in any child in the healthy children control group. In 6.87% of patients in the obesity group, the presence of lymph nodes below the thyroid lobes' lower poles was found. In the patients without excess body weight control group the above changes were not found, while in the control group of patients with autoimmune thyroiditis they were observed in all subjects.

In the group of obese patients statistically significant higher mean thyroid volume was found (8.94 ± 3.45 ml) than in healthy children (5.92 ± 2.01 ml). The highest thyroid volume was found in the group of patients with autoimmune thyroiditis. A positive correlation between thyroid volume and SDS BMI was found in obese patients.

The group of obese patients had significantly higher mean thyroid isthmus width (3.04 ± 0.90 mm), compared to the group of healthy children (1.82 ± 0.67 mm). It was however lower than in the group of patients with autoimmune thyroiditis (4.31 ± 1.40 mm).

The study introduced a new ultrasound evaluation parameter, previously not described in the literature: assessment of the distance between the thyroid surface and the front of the ultrasound probe. In the obese patients the mean distance between the thyroid gland and the ultrasound probe was 7.33 ± 1.92 mm and was statistically significantly higher than in both control groups (3.30 ± 0.84 mm for healthy children and 3.52 ± 0.79 mm in the group of children with autoimmune thyroiditis). The described distance was higher in the group of obese patients who showed a decrease in echogenicity in the ultrasound image compared to obese patients without these changes. The distance from the probe correlated with BMI. A regression model was

created, based on which it was shown that among the described variables the distance between thyroid surface and the front of the ultrasound probe had the greatest influence on the echogenicity of the thyroid parenchyma.

In addition, the diagnostic power of the distance which would determine the occurrence of decreased echogenicity of the thyroid parenchyma was evaluated. The evaluation was made using the sensitivity and specificity analysis. Based on matching, two assessment points were established (distance > 6mm and > 7mm). It was found that when the width of this layer is > 7 mm, one can be predict with 65% sensitivity and 81% specificity that it will reduce the echogenicity of the thyroid parenchyma.

Conclusions:

- 1) Thyroid ultrasound picture presented by patients with obesity in developmental age is fundamentally different from the ultrasound image of patients with autoimmune inflammation of the Hashimoto type and healthy children without excess body weight.
- 2) In ultrasound examination of thyroid in children with obesity, isolated reduction of echogenicity of thyroid parenchyma and / or elevation of TSH is a typical picture in the absence of other ultrasound and immunological features that meet the criteria for diagnosis of autoimmune thyroiditis.
- 3) Changes in echogenicity of the thyroid parenchyma in children with obesity are associated with the thickness of the fatty tissue layer of the neck and are probably the result of the ultrasound attenuation phenomenon.
- 4) The use of an innovative ultrasound parameter of the distance between the thyroid surface and the front of the probe estimation allows prediction of character of thyroid parenchyma echogenicity changes in children with obesity.

IX. Piśmiennictwo

1. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Johnson CL. Prevalence and Trends in Obesity Among US Adults, 1999-2000. *JAMA*. 2002;288(14):1723.
2. Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, Flegal KM. Prevalence of Obesity and Trends in Body Mass Index Among US Children and Adolescents, 1999-2010. *JAMA*. 2012;307(5):483.
3. Mitchell RT, McDougall CM, Crum JE. Decreasing prevalence of obesity in primary schoolchildren. *Archives of disease in childhood*. 2007;92(2):153–4.
4. de Wilde JA, van Dommelen P, Middelkoop BJC, Verkerk PH. Trends in overweight and obesity prevalence in Dutch, Turkish, Moroccan and Surinamese South Asian children in the Netherlands. *Archives of disease in childhood*. 2009;94(10):795–800.
5. Piffer S, Bombarda L, Pertile R, Zuccali MG. Surveillance of childhood overweight: comparison of “OKkio alla SALUTE” survey and general paediatrics data in the Province of Trento. *doi.org*. 53(3):218–22.
6. Abarca-Gómez L, Abdeen ZA, Hamid ZA, Abu-Rmeileh NM, Acosta-Cazares B, Acuin C, i in. Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128·9 million children, adolescents, and adults. *The Lancet*. 2017;390(10113):2627–42.
7. Mazur A, Małecka-Tendera, E. Lewin-Kowalik J. Nadwaga i otyłość u dzieci szkół podstawowych województwa podkarpackiego. *Ped Pol*. 2001;76:743–748.
8. Lobstein T, Baur L, Uauy R, IASO International Obesity TaskForce. Obesity in children and young people: a crisis in public health. *Obesity Reviews*. 2004;5(s1):4–85.
9. Jarosz M. Ogólnopolskie działania w zakresie zwalczania nadwagi i otyłości, ze szczególnym uwzględnieniem dzieci i młodzieży. Warszawa: Instytut Żywności i Żywienia im. prof. dra med. Aleksandra Szczygła w Warszawie; 2013.
10. Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, Flegal KM. Prevalence of Childhood and Adult Obesity in the United States, 2011-2012. *JAMA*. 2014;311(8):806.
11. WHO | Obesity. WHO. 2014;

12. Skinner AC, Ravanbakht SN, Skelton JA, Perrin EM, Armstrong SC. Prevalence of Obesity and Severe Obesity in US Children, 1999-2016. *Pediatrics*. 2018;e20173459.
13. Llewellyn A, Simmonds M, Owen CG, Woolacott N. Childhood obesity as a predictor of morbidity in adulthood: a systematic review and meta-analysis. *Obesity Reviews*. 2016;17(1):56–67.
14. Simmonds M, Llewellyn A, Owen CG, Woolacott N. Predicting adult obesity from childhood obesity: a systematic review and meta-analysis. *Obesity Reviews*. 2016;17(2):95–107.
15. Kitahara CM, Flint AJ, Berrington de Gonzalez A, Bernstein L, Brotzman M, MacInnis RJ, i in. Association between Class III Obesity (BMI of 40–59 kg/m²) and Mortality: A Pooled Analysis of 20 Prospective Studies. Khaw K-T, redaktor. *PLoS Medicine*. 2014;11(7):e1001673.
16. Gregor MF, Hotamisligil GS. Inflammatory Mechanisms in Obesity. *Annual Review of Immunology*. 2011;29(1):415–45.
17. Ogden CL, Flegal KM. Changes in terminology for childhood overweight and obesity. 2010;(25):1–5.
18. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. World Health Organization technical report series. 1995;854:1–452.
19. Ogden CL, Yanovski SZ, Carroll MD, Flegal KM. The Epidemiology of Obesity. *Gastroenterology*. 2007;132(6):2087–102.
20. Malinowski A (1934-)., Bożiłow W (1933-). Podstawy antropometrii : metody, techniki, normy [Internet]. Wydawnictwo Naukowe PWN; 1997.
21. Cole TJ, Donnet ML, Stanfield JP. Weight-for-height indices to assess nutritional status--a new index on a slide-rule. *The American journal of clinical nutrition*. 1981;34(9):1935–43.
22. Mei Z, Grummer-Strawn LM, Pietrobelli A, Goulding A, Goran MI, Dietz WH. Validity of body mass index compared with other body-composition screening indexes for the assessment of body fatness in children and adolescents. *The American journal of clinical nutrition*. 2002;75(6):978–85.
23. Weigley ES. Adolphe Quetelet. *The American journal of clinical nutrition*.

- 2000;71(3):853.
24. Fosbøl MØ, Zerahn B. Contemporary methods of body composition measurement. *Clinical Physiology and Functional Imaging*. 2015;35(2):81–97.
 25. Wong WW, Stuff JE, Butte NF, Smith EO, Ellis KJ. Estimating body fat in African American and white adolescent girls: a comparison of skinfold-thickness equations with a 4-compartment criterion model. *The American journal of clinical nutrition*. 2000;72(2):348–54.
 26. Freedman DS, Horlick M, Berenson GS. A comparison of the Slaughter skinfold-thickness equations and BMI in predicting body fatness and cardiovascular disease risk factor levels in children. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2013;98(6):1417–24.
 27. Radetti G, Kleon W, Buzi F, Crivellaro C, Pappalardo L, di Iorgi N, i in. Thyroid function and structure are affected in childhood obesity. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2008;93(12):4749–54.
 28. Wohlfahrt-Veje C, Tinggaard J, Winther K, Mouritsen A, Hagen CP, Mieritz MG, i in. Body fat throughout childhood in 2647 healthy Danish children: agreement of BMI, waist circumference, skinfolds with dual X-ray absorptiometry. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2014;68(6):664–70.
 29. Simmonds M, Llewellyn A, Owen CG, Woolacott N. Simple tests for the diagnosis of childhood obesity: a systematic review and meta-analysis. *Obesity Reviews*. 2016;17(12):1301–15.
 30. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ (Clinical research ed)*. 2000;320(7244):1240–3.
 31. Yanovski JA. Pediatric obesity. An introduction. *Appetite*. 2015;93:3–12.
 32. Kromeyer-Hauschild K, Wabitsch M, Kunze D, Geller F, Geiß HC, Hesse V, i in. Perzentile für den Body-mass-Index für das Kindes- und Jugendalter unter Heranziehung verschiedener deutscher Stichproben. *Monatsschrift Kinderheilkunde*. 2001;149(8):807–18.
 33. Palczewska I, Niedźwiecka Z. Wskaźniki rozwoju somatycznego dzieci i młodzieży warszawskiej. *Medycyna Wieku Rozwojowego*. 2001;5:17–118.

34. Kułaga Z, Litwin M, Tkaczyk M, Palczewska I, Zajączkowska M, Zwolińska D, i in. Polish 2010 growth references for school-aged children and adolescents. *European Journal of Pediatrics*. 2011;170(5):599–609.
35. Ajejas Bazán MJ, Jiménez Trujillo MI, Wärnberg J, Domínguez Fernández S, López de Andrés A, Pérez Farinós N. Differences in the prevalence of diagnosis of overweight-obesity in Spanish children according to the diagnostic criteria set used. *Gaceta Sanitaria*. 2017;
36. Bhargava SK, Sachdev HS, Fall CHD, Osmond C, Lakshmy R, Barker DJP, i in. Relation of Serial Changes in Childhood Body-Mass Index to Impaired Glucose Tolerance in Young Adulthood. *New England Journal of Medicine*. 2004;350(9):865–75.
37. Ebbeling CB, Pawlak DB, Ludwig DS. Childhood obesity: public-health crisis, common sense cure. *Lancet (London, England)*. 2002;360(9331):473–82.
38. Vivier P, Tompkins C. Health Consequences of Obesity in Children and Adolescents. W: *Handbook of Childhood and Adolescent Obesity*. Boston, MA: Springer US; 2008. s. 11–24.
39. Nathan BM, Moran A. Metabolic complications of obesity in childhood and adolescence: more than just diabetes. *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity*. 2008;15(1):21–9.
40. Ludwig DS, Ebbeling CB. Type 2 diabetes mellitus in children: primary care and public health considerations. *JAMA*. 2001;286(12):1427–30.
41. Pontiroli AE. Type 2 diabetes mellitus is becoming the most common type of diabetes in school children. *Acta Diabetologica*. 2004;41(3):85–90.
42. Pinhas-Hamiel O, Zeitler P. The global spread of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *The Journal of pediatrics*. 2005;146(5):693–700.
43. Fichna P, Skowrońska B. Otyłość oraz zespół metaboliczny u dzieci i młodzieży. *Family Medicine & Primary Care Review*. 2008;10(2):269–278.
44. Finer N. Obesity. *Clinical medicine (London, England)*. 3(1):23–7.
45. Kim WG, Cheng S. Mechanisms Linking Obesity and Thyroid Cancer Development and Progression in Mouse Models. *Hormones and Cancer*. 2018;

46. Olshansky SJ, Passaro DJ, Hershow RC, Layden J, Carnes BA, Brody J, i in. A Potential Decline in Life Expectancy in the United States in the 21st Century. *New England Journal of Medicine*. 2005;352(11):1138–45.
47. Puhl RM, King KM. Weight discrimination and bullying. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013;27(2):117–27.
48. Zieske AW, Malcom GT, Strong JP. Natural History And Risk Factors Of Atherosclerosis In Children And Youth: The Pday Study. *Pediatric Pathology & Molecular Medicine*. 2002;21(2):213–37.
49. Romualdo MC dos S, de Nóbrega FJ, Escrivão MAMS. Insulin resistance in obese children and adolescents. *Jornal de Pediatria*. 2014;90(6):600–7.
50. Freedman DS, Mei Z, Srinivasan SR, Berenson GS, Dietz WH. Cardiovascular Risk Factors and Excess Adiposity Among Overweight Children and Adolescents: The Bogalusa Heart Study. *The Journal of Pediatrics*. 2007;150(1):12–17.e2.
51. Fichna P, Skowrońska B. [Obesity related complications in children and adolescents]. *Endokrynologia, diabetologia i choroby przemiany materii wieku rozwojowego : organ Polskiego Towarzystwa Endokrynologów Dzieci*. 2006;12(3):223–8.
52. Ten S, Maclaren N. Insulin Resistance Syndrome in Children. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2004;89(6):2526–39.
53. Lichtveld K, Thomas K, Tulve NS. Chemical and non-chemical stressors affecting childhood obesity: a systematic scoping review. *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology*. 2017;
54. Moores CJ, Bell LK, Miller J, Damarell RA, Matwiejczyk L, Miller MD. A systematic review of community-based interventions for the treatment of adolescents with overweight and obesity. *Obesity Reviews*. 2018;
55. Wardle J, Carnell S, Haworth CMA, Plomin R. Evidence for a strong genetic influence on childhood adiposity despite the force of the obesogenic environment. 2008;87(2):398–404.
56. Plourde G. Preventing and managing pediatric obesity. Recommendations for family physicians. *Canadian family physician Medecin de famille canadien*. 2006;52(3):322–8.

57. Kim B. Thyroid Hormone as a Determinant of Energy Expenditure and the Basal Metabolic Rate. *Thyroid*. 2008;18(2):141–4.
58. Crocker MK, Kaplowitz P. Treatment of paediatric hyperthyroidism but not hypothyroidism has a significant effect on weight. *Clinical endocrinology*. 2010;73(6):752–9.
59. Karmisholt J, Andersen S, Laurberg P. Weight Loss after Therapy of Hypothyroidism Is Mainly Caused by Excretion of Excess Body Water Associated with Myxoedema. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011;96(1):E99–103.
60. Kozłowska L, Rosołowska-Huszcz D. Leptin, Thyrotropin, and Thyroid Hormones in Obese/Overweight Women Before and After Two Levels of Energy Deficit. *Endocrine*. 2004;24(2):147–54.
61. Witkowska-Sędek E, Kucharska A, Rumińska M, Pyrżak B. Zaburzenia funkcji tarczycy u dzieci z otyłością i nadwagą. *Endokrynologia Polska*. 2017;68(1):54–60.
62. Ren R, Jiang X, Zhang X, Guan Q, Yu C, Li Y, i in. Association between thyroid hormones and body fat in euthyroid subjects. *Clinical Endocrinology*. 2014;80(4):585–90.
63. Svare A, Nilsen TIL, Bjøro T, Åsvold BO, Langhammer A. Serum TSH related to measures of body mass: longitudinal data from the HUNT Study, Norway. *Clinical Endocrinology*. 2011;74(6):769–75.
64. Reinehr T. Obesity and thyroid function. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2010;316(2):165–71.
65. Stichel H, l'Allemand D, Grüters A. Thyroid function and obesity in children and adolescents. *Hormone research*. 2000;54(1):14–9.
66. de Vries L, Bulvik S, Phillip M. Chronic autoimmune thyroiditis in children and adolescents: at presentation and during long-term follow-up. *Archives of disease in childhood*. 2009;94(1):33–7.
67. Krude H, Biebermann H, Schnabel D, Tansek MZ, Theunissen P, Mullis PE, i in. Obesity Due to Proopiomelanocortin Deficiency: Three New Cases and Treatment Trials with Thyroid Hormone and ACTH4–10. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2003;88(10):4633–40.

68. Vaitkus J, Farrar J, Celi F. Thyroid Hormone Mediated Modulation of Energy Expenditure. *International Journal of Molecular Sciences*. 2015;16(12):16158–75.
69. Kurylowicz A, Jonas M, Lisik W, Jonas M, Wicik Z, Wierzbicki Z, i in. Obesity is associated with a decrease in expression but not with the hypermethylation of thermogenesis-related genes in adipose tissues. *Journal of Translational Medicine*. 2015;13(1):31.
70. Longhi S, Radetti G. Thyroid function and obesity. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology*. 2013;5 Suppl 1(Suppl 1):40–4.
71. Ghamari-Langroudi M, Vella KR, Srisai D, Sugrue ML, Hollenberg AN, Cone RD. Regulation of Thyrotropin-Releasing Hormone-Expressing Neurons in Paraventricular Nucleus of the Hypothalamus by Signals of Adiposity. *Molecular Endocrinology*. 2010;24(12):2366–81.
72. Bétry C, Challan-Belval MA, Bernard A, Charrié A, Draï J, Laville M, i in. Increased TSH in obesity: Evidence for a BMI-independent association with leptin. *Diabetes & Metabolism*. 2015;41(3):248–51.
73. Cabanelas A, Lisboa P, Moura E, Pazos-Moura C. Acute Effects of Leptin on 5'-Deiodinases are Modulated by Thyroid State of Fed Rats. *Hormone and Metabolic Research*. 2007;39(11):818–22.
74. Sanyal D, Raychaudhuri M. Hypothyroidism and obesity: An intriguing link. *Indian journal of endocrinology and metabolism*. 2016;20(4):554–7.
75. Reinehr T, de Sousa G, Andler W. Hyperthyrotropinemia in Obese Children Is Reversible after Weight Loss and Is Not Related to Lipids. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006;91(8):3088–91.
76. Reinehr T, Isa A, de Sousa G, Dieffenbach R, Andler W. Thyroid Hormones and Their Relation to Weight Status. *Hormone Research*. 2008;70(1):51–7.
77. Nannipieri M, Cecchetti F, Anselmino M, Camastra S, Niccolini P, Lamacchia M, i in. Expression of thyrotropin and thyroid hormone receptors in adipose tissue of patients with morbid obesity and/or type 2 diabetes: effects of weight loss. *International Journal of Obesity*. 2009;33(9):1001–6.
78. Fontenelle L, Feitosa M, Severo J, Freitas T, Morais J, Torres-Leal F, i in. Thyroid Function in Human Obesity: Underlying Mechanisms. *Hormone and Metabolic*

- Research. 2016;48(12):787–94.
79. Gómez-Zamudio JH, Mendoza-Zubieta V, Ferreira-Hermosillo A, Molina-Ayala MA, Valladares-Sálgado A, Suárez-Sánchez F, i in. High Thyroid-stimulating Hormone Levels Increase Proinflammatory and Cardiovascular Markers in Patients with Extreme Obesity. *Archives of Medical Research*. 2016;47(6):476–82.
 80. Wesche MFT, Wiersinga WM, Smits NJ. Lean body mass as a determinant of thyroid size. *Clinical Endocrinology*. 1998;48(6):701–6.
 81. Sari R, Balci MK, Altunbas H, Karayalcin U. The effect of body weight and weight loss on thyroid volume and function in obese women. *Clinical endocrinology*. 2003;59(2):258–62.
 82. Ma J, Huang M, Wang L, Ye W, Tong Y, Wang H. Obesity and risk of thyroid cancer: evidence from a meta-analysis of 21 observational studies. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research*. 2015;21:283–91.
 83. Han JM, Kim TY, Jeon MJ, Yim JH, Kim WG, Song DE, i in. Obesity is a risk factor for thyroid cancer in a large, ultrasonographically screened population. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2013;168(6):879–86.
 84. Kitahara CM, Gamborg M, Berrington de González A, Sørensen TIA, Baker JL. Childhood height and body mass index were associated with risk of adult thyroid cancer in a large cohort study. *Cancer research*. 2014;74(1):235–42.
 85. Rotondi M, Cappelli C, Leporati P, Chytiris S, Zerbini F, Fonte R, i in. A hypoechoic pattern of the thyroid at ultrasound does not indicate autoimmune thyroid diseases in patients with morbid obesity. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2010;163(1):105–9.
 86. Radetti G, Longhi S, Baiocchi M, Cassar W, Buzi F. Changes in lifestyle improve body composition, thyroid function, and structure in obese children. *Journal of endocrinological investigation*. 2012;35(3):281–5.
 87. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2004;89(6):2548–56.
 88. Cambuli VM, Musiu MC, Incani M, Paderi M, Serpe R, Marras V, i in. Assessment of adiponectin and leptin as biomarkers of positive metabolic outcomes after lifestyle

- intervention in overweight and obese children. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2008;93(8):3051–7.
89. Hahsimoto H. Zur Kenntniss der lymphomatösen Veränderung der Schilddrüse (Struma lymphomatosa). *Archiv Fur Klinische Chirurgie Vereinigt Mit Deutsche Zeitschrift Fur Chirurgie*. 1912;219–48.
 90. Caturegli P, De Remigis A, Rose NR. Hashimoto thyroiditis: Clinical and diagnostic criteria. *Autoimmunity Reviews*. 2014;13(4–5):391–7.
 91. Delemer B, Aubert J-P, Nys P, Landron F, Bouee S. An observational study of the initial management of hypothyroidism in France: the ORCHIDEE study. *European Journal of Endocrinology*. 2012;167(6):817–23.
 92. Vanderpump MPJ. The epidemiology of thyroid disease. *British Medical Bulletin*. 2011;99(1):39–51.
 93. Demirbilek H, Kandemir N, Gonc EN, Ozon A, Alikasifoglu A, Yordam N. Hashimoto's thyroiditis in children and adolescents: A retrospective study on clinical, epidemiological and laboratory properties of the disease. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2007;20(11):1199–205.
 94. Rallison ML, Dobyns BM, Keating FR, Rall JE, Tyler FH. Occurrence and natural history of chronic lymphocytic thyroiditis in childhood. *The Journal of pediatrics*. 1975;86(5):675–82.
 95. Marwaha RK, Tandon N, Karak AK, Gupta N, Verma K, Kochupillai N. Hashimoto's Thyroiditis: Countrywide Screening of Goitrous Healthy Young Girls in Postiodization Phase in India ¹. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2000;85(10):3798–802.
 96. Zois C, Stavrou I, Kalogera C, Svarna E, Dimoliatis I, Seferiadis K, i in. High Prevalence of Autoimmune Thyroiditis in Schoolchildren After Elimination of Iodine Deficiency in Northwestern Greece. *Thyroid*. 2003;13(5):485–9.
 97. Loviselli A, Velluzzi F, Mossa P, Cambosu MA, Secci G, Atzeni F, i in. The Sardinian Autoimmunity Study: 3. Studies on Circulating Antithyroid Antibodies in Sardinian Schoolchildren: Relationship to Goiter Prevalence and Thyroid Function. *Thyroid*. 2001;11(9):849–57.
 98. Korpala-Szczyrska M, Kosiak W, Świętoń D, Szczyrski J, Kujawa M, Goczewski M, i

- in. Częstość występowania zapalenia autoimmunologicznego tarczycy w populacji dziecięcej w wieku przedpokwitaniowym : ocena ultrasonograficzna. *Ultrasonografia*. 2008;8(32):22–6.
99. Rapoport B. Pathophysiology of Hashimoto's Thyroiditis and Hypothyroidism. *Annual Review of Medicine*. 1991;42(1):91–6.
 100. Kabelitz M, Liesenkötter KP, Stach B, Willgerodt H, Stäblein W, Singendonk W, i in. The prevalence of anti-thyroid peroxidase antibodies and autoimmune thyroiditis in children and adolescents in an iodine replete area. *European journal of endocrinology*. 2003;148(3):301–7.
 101. Teng W, Shan Z, Teng X, Guan H, Li Y, Teng D, i in. Effect of Iodine Intake on Thyroid Diseases in China. *New England Journal of Medicine*. 2006;354(26):2783–93.
 102. Golden SH, Robinson KA, Saldanha I, Anton B, Ladenson PW. Prevalence and Incidence of Endocrine and Metabolic Disorders in the United States: A Comprehensive Review. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009;94(6):1853–78.
 103. Jacobson DL, Gange SJ, Rose NR, Graham NMH. Epidemiology and Estimated Population Burden of Selected Autoimmune Diseases in the United States. *Clinical Immunology and Immunopathology*. 1997;84(3):223–43.
 104. McLeod DSA, Cooper DS. The incidence and prevalence of thyroid autoimmunity. *Endocrine*. 2012;42(2):252–65.
 105. Mooij P, Drexhage HA. Autoimmune thyroid disease. *Clinics in laboratory medicine*. 1993;13(3):683–97.
 106. Radetti G, Gottardi E, Bona G, Corrias A, Salardi S, Loche S. The natural history of euthyroid Hashimoto's thyroiditis in children. *The Journal of pediatrics*. 2006;149(6):827–32.
 107. Wasniewska M, Corrias A, Salerno M, Mussa A, Capalbo D, Messina MF, i in. Thyroid Function Patterns at Hashimoto's Thyroiditis Presentation in Childhood and Adolescence Are Mainly Conditioned by Patients' Age. *Hormone Research in Paediatrics*. 2012;78(4):232–6.
 108. Seyfettin I, Nuri A, Erol B, Aziz A, Emel Ö, Sabri D, i in. The Diagnostic Value of Ultrasound in the Detection of Hashimoto's Thyroiditis: Comparison with Serum

- Antibody Levels and Cytology. Turkish journal of endocrinology and metabolism. 1999;3:109–12.
109. Pedersen OM, Aardal NP, Larssen TB, Varhaug JE, Myking O, Vik-Mo H. The Value of Ultrasonography in Predicting Autoimmune Thyroid Disease. *Thyroid*. 2000;10(3):251–9.
110. Gutekunst R, Hafermann W, Mansky T, Scriba PC. Ultrasonography related to clinical and laboratory findings in lymphocytic thyroiditis. *Acta endocrinologica*. 1989;121(1):129–35.
111. Rago T, Chiovato L, Grasso L, Pinchera A, Vitti P. Thyroid ultrasonography as a tool for detecting thyroid autoimmune diseases and predicting thyroid dysfunction in apparently healthy subjects. *Journal of endocrinological investigation*. 2001;24(10):763–9.
112. Kucharska AM, Wisniewska A, Popko K, Demkow U. Association between the Polymorphism A/G at Position 49 of Exon 1 of the *CTLA-4* Gene and Antithyroid Antibody Production in Children with Hashimoto's Thyroiditis. *Hormone Research in Paediatrics*. 2012;78(2):67–72.
113. Anderson L, Middleton WD, Teefey SA, Reading CC, Langer JE, Desser T, et al. Hashimoto Thyroiditis: Part 1, Sonographic Analysis of the Nodular Form of Hashimoto Thyroiditis. *American Journal of Roentgenology*. 2010;195(1):208–15.
114. Chaudhary V, Bano S. Thyroid ultrasound. *Indian journal of endocrinology and metabolism*. 2013;17(2):219–27.
115. Ihnatsenka B, Boezaart AP. Ultrasound: Basic understanding and learning the language. *International journal of shoulder surgery*. 2010;4(3):55–62.
116. Martin DJ, Wells ITP, Goodwin CR. Physics of ultrasound. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*. 2015;16(3):132–5.
117. Koprowski R, Zieleźnik W, Wróbel Z, Małyszczek J, Stępień B, Wójcik W. Assessment of significance of features acquired from thyroid ultrasonograms in Hashimoto's disease. *BioMedical Engineering OnLine*. 2012;11(1):48.
118. Vehmas T, Kaukiainen A, Luoma K, Lohman M, Nurminen M, Taskinen H. Liver echogenicity: measurement or visual grading? *Computerized Medical Imaging and Graphics*. 2004;28(5):289–93.

119. Anderson L, Middleton WD, Teefey SA, Reading CC, Langer JE, Desser T, i in. Hashimoto Thyroiditis: Part 2, Sonographic Analysis of Benign and Malignant Nodules in Patients With Diffuse Hashimoto Thyroiditis. *American Journal of Roentgenology*. 2010;195(1):216–22.
120. Schulz SL, Seeberger U, Hengstmann JH. Color Doppler sonography in hypothyroidism. *European journal of ultrasound : official journal of the European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology*. 2003;16(3):183–9.
121. Serres-Créixams X, Castells-Fusté I, Pruna-Comella X, Yetano-Laguna V, Garriga-Farriol V, Gallardo-Agromayor E. Paratracheal lymph nodes: A new sonographic finding in autoimmune thyroiditis. *Journal of Clinical Ultrasound*. 2008;36(7):418–21.
122. Kosiak W, Piskunowicz M, Świątoń D, Batko T, Kaszubowski M. An additional ultrasonographic sign of Hashimoto’s lymphocytic thyroiditis in children. *Journal of ultrasonography*. 2015;15(63):349–57.
123. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, i in. *Cancer staging manual*. 7th. New York, NY: Springer; 2010.
124. Akbaba G, Berker D, Işık S, Nasiroğlu İmga N, Küçükler FK, Tütüncü Y, i in. Relationship of paratracheal lymph nodes with the progression of chronic autoimmune thyroiditis: 5-year follow-up results. *Turkish Journal Of Medical Sciences*. 2017;47(4):1173–9.
125. Korpala-Szczyrska M, Dorant B, Kamińska H, Bitel L, Birkholz D, Kosiak W. [Effect of three years obligatory iodine prophylaxis on the incidence of goiter in school children from the seaside region of Poland]. *Polski merkuriusz lekarski : organ Polskiego Towarzystwa Lekarskiego*. 2004;16(91):41–3.
126. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28(7):412–9.
127. Urrunaga-Pastor D, Guarnizo-Poma M, Moncada-Mapelli E, Aguirre LG, Lazaro-Alcantara H, Paico-Palacios S, i in. High free triiodothyronine and free-triiodothyronine-to-free-thyroxine ratio levels are associated with metabolic syndrome in a euthyroid population. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2017;

128. De Pergola G, Ciampolillo A, Paolotti S, Trerotoli P, Giorgino R. Free triiodothyronine and thyroid stimulating hormone are directly associated with waist circumference, independently of insulin resistance, metabolic parameters and blood pressure in overweight and obese women. *Clinical Endocrinology*. 2007;67(2):265–9.
129. Trzebińska A, Dobruch-Sobczak K, Jakubowski W, Jędrzejowski M. Standardy badań ultrasonograficznych Polskiego Towarzystwa Ultrasonograficznego – aktualizacja. Badanie ultrasonograficzne tarczycy oraz biopsja tarczycy pod kontrolą ultrasonografii. *Journal of Ultrasonography*. 2014;14:49–60.
130. 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. *European Thyroid Journal*. 2014;3(2):76–94.
131. Reinehr T. Thyroid function in the nutritionally obese child and adolescent. *Current Opinion in Pediatrics*. 2011;23(4):415–20.
132. Wolters B, Lass N, Reinehr T. TSH and free triiodothyronine concentrations are associated with weight loss in a lifestyle intervention and weight regain afterwards in obese children. *European Journal of Endocrinology*. 2013;168(3):323–9.
133. Bona G, Prodam F, Monzani A. Subclinical hypothyroidism in children: natural history and when to treat. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology*. 2013;5 Suppl 1(Suppl 1):23–8.
134. 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? *International journal of endocrinology*. 2015;2015:792509.
135. Santini F, Marzullo P, Rotondi M, Ceccarini G, Pagano L, Ippolito S, i in. Mechanisms in Endocrinology: The crosstalk between thyroid gland and adipose tissue: signal integration in health and disease. *European Journal of Endocrinology*. 2014;171(4):R137–52.
136. Biondi B. Thyroid and Obesity: An Intriguing Relationship. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2010;95(8):3614–7.
137. Rotondi M, Magri F, Chiovato L. Thyroid and Obesity: Not a One-Way Interaction.

- The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2011;96(2):344–6.
138. García-García E, Vázquez-López MA, García-Fuentes E, Galera-Martínez R, Gutiérrez-Repiso C, García-Escobar I, i in. Thyroid Function and Thyroid Autoimmunity in Relation to Weight Status and Cardiovascular Risk Factors in Children and Adolescents: A Population-Based Study. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*. 2016;8(2):157–62.
 139. Lundbäck V, Ekblom K, Hagman E, Dahlman I, Marcus C. Thyroid-Stimulating Hormone, Degree of Obesity, and Metabolic Risk Markers in a Cohort of Swedish Children with Obesity. *Hormone Research in Paediatrics*. 2017;88(2):140–6.
 140. Marras V, Casini MR, Pilia S, Carta D, Civolani P, Porcu M, i in. Thyroid Function in Obese Children and Adolescents. *Hormone Research in Paediatrics*. 2010;73(3):193–7.
 141. Özer S, Bütün İ, Sönmezgöz E, Yılmaz R, Demir O. Relationships among thyroid hormones and obesity severity, metabolic syndrome and its components in Turkish children with obesity. *Nutricion hospitalaria*. 2015;32(2):645–51.
 142. Radetti G, Grugni G, Lupi F, Marazzi N, Longhi S, Fanolla A, i in. The relationship between hyperthyrotropinemia and metabolic and cardiovascular risk factors in a large group of overweight and obese children and adolescents. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2017;40(12):1311–9.
 143. D'Adamo E, Leonibus C de, Giannini C, Corazzini V, Chiarelli F, Mohn A, i in. Thyroid dysfunction in obese pre-pubertal children: Oxidative stress as a potential pathogenetic mechanism. *Free Radical Research*. 2012;46(3):303–9.
 144. Santos MI, Limbert C, Marques FC, Rosário F, Lopes L. Childhood obesity, thyroid function, and insulin resistance – is there a link? A longitudinal study. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2015;28(5–6):557–62.
 145. Dekelbab B, Abou Ouf H, Jain I. Prevalence of Elevated Thyroid-Stimulating Hormone Levels in Obese Children and Adolescents. *Endocrine Practice*. 2010;16(2):187–90.
 146. Szybiński Z, Trofimiuk-Müldner M, Buziak-Bereza M, Walczycka L, Hubalewska-Dydejczyk A. Reference values for thyroid volume established by ultrasound in Polish schoolchildren. *Endokrynologia Polska*. 2012;63(2):104–9.
 147. Lartey LJ, Werneck-de-Castro JP, O-Sullivan I, Unterman TG, Bianco AC. Coupling

- between Nutrient Availability and Thyroid Hormone Activation. *Journal of Biological Chemistry*. 2015;290(51):30551–61.
148. Witte T, Ittermann T, Thamm M, Riblet NB V., Völzke H. Association Between Serum Thyroid-Stimulating Hormone Levels and Serum Lipids in Children and Adolescents: A Population-Based Study of German Youth. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2015;100(5):2090–7.
 149. Rapa A, Monzani A, Moia S, Vivenza D, Bellone S, Petri A, i in. Subclinical Hypothyroidism in Children and Adolescents: A Wide Range of Clinical, Biochemical, and Genetic Factors Involved. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009;94(7):2414–20.
 150. Szczyrski J, Kosiak W, Korpala-Szczyrska M, Myśliwiec M. Ultrasound image of the thyroid gland in obese children. *Journal of ultrasonography*. 2015;15(63):423–8.
 151. Cesaretti G, Saggese G. Accurate ultrasonographic evaluation in auto-immune juvenile thyroiditis with subclinical hypothyroidism: a useful tool to establish the treatment. A retrospective study. *Hormone research*. 2003;60(S2):107.
 152. Vecchiatti SMP, Chin W, Lin J, Capelozzi VL, Longatto-Filho A, Bisi H. Prevalence of Thyroiditis and Immunohistochemistry Study Searching for a Morphologic Consensus in Morphology of Autoimmune Thyroiditis in a 4613 Autopsies Series.
 153. Doğan M, Acikgoz E, Acikgoz M, Cesur Y, Ariyuca S, Bektas MS. The frequency of Hashimoto thyroiditis in children and the relationship between urinary iodine level and Hashimoto thyroiditis. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism : JPEM*. 2011;24(1–2):75–80.
 154. Guillausseau C, Eyquem A, Vincens M, Laurent MF, Leger AF, Savoie JC. [Value of the detection of antithyroid antibodies in thyroid pathology]. *Pathologie-biologie*. 1985;33(6):653–8.
 155. Inukai T, Takemura Y. [Anti-thyroid peroxidase antibody]. *Nihon rinsho Japanese journal of clinical medicine*. 1999;57(8):1819–23.
 156. Hashemipour M, Amini M, Aminorroaya A, Dastjerdi MI, Rezvanian H, Kachoei A, i in. High prevalence of goiter in an iodine replete area: do thyroid auto-antibodies play a role? *Asia Pacific journal of clinical nutrition*. 2007;16(3):403–10.
 157. Rajamanickam R, Shanmugavelu L, Subramanian S, Prasad HK, Krishnamoorthy N.

- Hashimoto's Thyroiditis in South Indian Centre. *The Indian Journal of Pediatrics*. 2016;83(11):1227–31.
158. Willms A, Bieler D, Wieler H, Willms D, Kaiser KP, Schwab R. Correlation Between Sonography and Antibody Activity in Patients With Hashimoto Thyroiditis. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2013;32(11):1979–86.
159. Eray E, Sari F, Ozdem S, Sari R. Relationship between Thyroid Volume and Iodine, Leptin, and Adiponectin in Obese Women before and after Weight Loss. *Medical Principles and Practice*. 2011;20(1):43–6.
160. Chen H, Zhang H, Tang W, Xi Q, Liu X, Duan Y, i in. Thyroid function and morphology in overweight and obese children and adolescents in a Chinese population. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2013;26(5–6):489–96.
161. Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, Demers LM, Feldt-Rasmussen U, Henry J-F, i in. Laboratory Support for the Diagnosis and Monitoring of Thyroid Disease. *Thyroid*. 2003;13(1):3–3.
162. Schumm-Draeger P-M. Sodium/iodide symporter (NIS) and cytokines. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*. 2001;109(1):32–4.
163. Li H-X, Zhang F, Zhao D, Xin Z, Guo S-Q, Wang S-M, i in. Neck circumference as a measure of neck fat and abdominal visceral fat in Chinese adults. *BMC public health*. 2014;14:311.
164. Küçük U, Küçük HO, Cüce F, Balta S. Relationship Between Neck Circumference and Epicardial Fat Thickness in a Healthy Male Population. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 2016;107(3):266–70.
165. Pararasa C, Bailey CJ, Griffiths HR. Ageing, adipose tissue, fatty acids and inflammation. *Biogerontology*. 2015;16(2):235–48.

Spis tabel:

Tabela I. Zespoły genetyczne powiązane z otyłością (za: Yanovski, 2015 (31) z modyfikacjami własnymi)	15
Tabela II. Parametry antropometryczne oceniane u dzieci z otyłością (grupa A) i w grupie dzieci zdrowych (grupa kontrolna B1).....	38
Tabela III. Parametry antropometryczne oceniane w grupie dzieci z otyłością (grupa A) i w grupie dzieci z zapaleniem autoimmunologicznym tarczycy typu Hashimoto (grupa kontrolna B2)	39
Tabela IV. Parametry antropometryczne oceniane w grupie A w zależności od podziału na płeć- podział na podgrupę A1(dziewczęta) i A2 (chłopcy).....	40
Tabela V. Parametry antropometryczne oceniane u dzieci grupy A z uwzględnieniem zaawansowania pokwitania- podgrupa A3(dzieci z otyłością i cechami pokwitania), podgrupa A4 (dzieci z otyłością bez cech pokwitania).....	41
Tabela VI. Średnie stężenie TSH, fT3 i fT4 w grupie A (dzieci z otyłością) i grupie kontrolnej B1(dzieci zdrowych)	42
Tabela VII. Średnie stężenie TSH, fT3 i fT4 w grupie A (dzieci z otyłością) i grupie kontrolnej B2 (dzieci z zapaleniem autoimmunologicznym tarczycy typu Hashimoto)	42
Tabela VIII. Średnie stężenie cholesterolu i jego frakcji oraz trójglicerydów w grupie A (dzieci z otyłością) i grupie kontrolnej B1 (dzieci zdrowych).....	46
Tabela IX. Średnie stężenie cholesterolu i jego frakcji oraz trójglicerydów w grupie A (dzieci z otyłością) i grupie kontrolnej B2 (dzieci z zapaleniem autoimmunologicznym tarczycy typu Hashimoto).....	47
Tabela X. Średnie stężenie glukozy na czczo, insuliny na czczo, wartości wskaźnika HOMA -IR oraz stężenie HbA _{1c} w grupie A (dzieci z otyłością) i grupie kontrolnej B1 (dzieci zdrowych)	49
Tabela XI. Średnie stężenie glukozy na czczo, insuliny na czczo, wartość wskaźnika HOMA oraz stężenie HbA _{1c} w grupie A (dzieci z otyłością) i grupie kontrolnej B2 (dzieci z zapaleniem autoimmunologicznym tarczycy typu Hashimoto)	50
Tabela XII. Średnie aktywności aminotransaminaz w grupie A (dzieci z otyłością) i grupie kontrolnej B1 (dzieci zdrowych)	54
Tabela XIII. Średnie aktywności aminotransferaz w grupie A (dzieci z otyłością) i grupie kontrolnej B2 (dzieci z zapaleniem autoimmunologicznym tarczycy typu Hashimoto).....	54
Tabela XIV. Zależność objętości tarczycy w grupie pacjentów z otyłością (grupa A) od rodzaju zmian w jej obrazie ultrasonograficznym.....	63
Tabela XV. Zależność szerokości cieśni tarczycy pacjentów w grupie pacjentów z otyłością (grupa A) od zmian w jej obrazie ultrasonograficznym	67
Tabela XVI. Czynniki wpływające na BMI dzieci z otyłością (grupa A).....	82

Tabela XVII. Czynniki wpływające na obniżenie echogeniczności miększu tarczycy dzieci z otyłością (grupa A).....	83
Tabela XVIII. Czułość i swoistość we wskazaniu obniżenia echogeniczności z powodu odległości od głowicy u dzieci z otyłością.....	83
Tabela XIX. Czułość i swoistość we wskazaniu obniżenia echogeniczności z powodu odległości od głowicy u dzieci z otyłością >9 r.ż.....	84

Spis rycin:

Rycina 1. Porównanie stężeń TSH w grupie pacjentów z otyłością (grupa A) i grupa dzieci zdrowych (grupa B1).....	43
Rycina 2. Porównanie stężeń fT4 w grupie pacjentów z otyłością (grupa A), grupie dzieci zdrowych (grupa B1) i grupie dzieci z autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy typu Hashimoto (grupa B2).....	44
Rycina 3. Porównanie stężeń fT3 w grupie pacjentów z otyłością (grupa A), grupie dzieci zdrowych (grupa B1) i grupie dzieci z autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy typu Hashimoto (grupa B2).....	45
Rycina 4. Porównanie stężeń HDL cholesterolu w grupie pacjentów z otyłością (grupa A), grupie dzieci zdrowych (grupa B1) i grupie dzieci z autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy typu Hashimoto (grupa B2).....	48
Rycina 5. Porównanie stężeń HDL cholesterolu w grupie pacjentów z otyłością i cechami pokwitania (grupa A3) oraz w grupie pacjentów z otyłością bez cech pokwitania (grupa A4).....	49
Rycina 6. Porównanie stężeń insuliny w grupie pacjentów z otyłością (grupa A), grupie dzieci zdrowych (grupa B1) i grupie dzieci z autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy typu Hashimoto (grupa B2).....	51
Rycina 7. Porównane wartości wskaźnika HOMA-IR w grupie pacjentów z otyłością (grupa A), grupie dzieci zdrowych (grupa B1) i grupie dzieci z autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy typu Hashimoto (grupa B2).....	51
Rycina 8. Porównanie stężeń glukozy w 120 minucie OGTT w grupie pacjentów z otyłością po podziale na dziewczęta (podgrupa A1) i chłopców (podgrupa A2).....	52
Rycina 9. Porównanie stężeń insuliny na czczo w grupie pacjentów z otyłością z cechami pokwitania (grupa A3) i bez cech pokwitania (grupa A4).....	53
Rycina 10. Porównanie wartości wskaźnika HOMA-IR w grupie pacjentów z otyłością z cechami z cechami pokwitania (podgrupa A3) i bez cech pokwitania (podgrupa A4).....	53
Rycina 11. Typowy obraz ultrasonograficzny widoczny w grupie pacjentów z otyłością.....	55

Rycina 12. Prawidłowy obraz ultrasonograficzny tarczycy u dzieci zdrowych.....	56
Rycina 13. Typowy obraz ultrasonograficzny zapalenia autoimmunologicznego	56
Rycina 14. Częstość występowania zmian echogeniczności tarczycy w grupie pacjentów z otyłością (grupa A), grupie dzieci zdrowych (grupa B1) i grupie dzieci z autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy typu Hashimoto (grupa B2)	57
Rycina 15. Częstość występowania zmian echostruktury tarczycy w grupie pacjentów z otyłością (grupa A), grupie dzieci zdrowych (grupa B1) i grupie dzieci z autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy typu Hashimoto (grupa B2)	58
Rycina 16. Częstość stwierdzonych zmian echogeniczności i echostruktury mięszu tarczycy w badaniu ultrasonograficznym u pacjentów z otyłością (grupa A)	59
Rycina 17 Rozkład wzorców unaczynienia tarczycy w grupie pacjentów z otyłością (grupa A), grupie dzieci zdrowych (grupa B1) i grupie dzieci z autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy typu Hashimoto (grupa B2).....	60
Rycina 18. Rozkład występowania węzłów chłonnych okołotarczycowych w grupie pacjentów z otyłością (grupa A), grupie dzieci zdrowych (grupa B1) i grupie dzieci z autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy typu Hashimoto (grupa B2).....	61
Rycina 19. Średnie wartości objętości tarczycy w grupie pacjentów z otyłością (grupa A), grupie dzieci zdrowych (grupa B1) i grupie dzieci z autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy typu Hashimoto (grupa B2).....	62
Rycina 20. Korelacja między objętością tarczycy a BMI SDS w grupie pacjentów z otyłości	64
Rycina 21. Korelacja między objętością tarczycy a indeksem Cole'a w grupie pacjentów z otyłością.	64
Rycina 22. Korelacja między objętością tarczycy a BMI SDS w grupie kontrolnej dzieci zdrowych.	65
Rycina 23. Wartości szerokości cieśni w grupie pacjentów z otyłością (grupa A), grupie dzieci zdrowych (grupa B1) i grupie dzieci z autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy typu Hashimoto (grupa B2).....	66
Rycina 24. Szerokości cieśni u pacjentów z otyłością z zaburzeniami echogeniczności lub echostruktury mięszu tarczycy (grupa A13) w porównaniu do pacjentów bez tego typu zmian (grupa A14).	68
Rycina 25. Porównanie średniej odległości czoła głowicy od gruczołu tarczowego grupy pacjentów z otyłością i obniżoną częściowo lub całkowicie echogenicznością tarczycy (grupa A9) i pacjentów z otyłością, którzy nie wykazują obniżenia echogeniczności (grupa A10).....	70
Rycina 26. Porównanie średniej odległości czoła głowicy od gruczołu tarczowego w grupie pacjentów z otyłością i echogenicznością obniżoną częściowo, całkowicie lub z zaburzoną echostrukturą (grupa A13) oraz w grupie pacjentów z otyłością, którzy nie wykazują tych zmian (grupa A14).....	71
Rycina 27. Porównanie średniej odległości czoła głowicy od gruczołu tarczowego (mm) grupy pacjentów z otyłością, którzy nie wykazują obniżenia echogeniczności tarczycy (grupa A10), o	

częściowo obniżonej echogeniczności na obwodach płatów (grupa A5) i obniżonej całkowicie echogeniczności (grupa A7).....	72
Rycina 28. Korelacja między odległością głowicy od gruczołu tarczowego a BMI.	73
Rycina 29. Porównanie wskaźnika WHtR w grupie pacjentów z otyłością i łącznym występowaniem całkowitego lub obwodowego obniżenia echogeniczności tarczycy oraz zaburzeń echostruktury (grupa A15) i u pacjentów, u których zmiany te nie występują łącznie (grupa A16)	74
Rycina 30. Wskaźnik WHtR u pacjentek z łącznym występowaniem obniżenia echogeniczności całkowitego lub obwodowego oraz zaburzenia echostruktury (grupa A15) w porównaniu do pacjentek, u których zmiany te nie występują łącznie (grupa A16)- tylko płeć żeńska.....	75
Rycina 31. Wskaźnik WHR u pacjentek z łącznym występowaniem obniżenia echogeniczności całkowitego lub obwodowego oraz zaburzenia echostruktury (grupa A15) w porównaniu do pacjentek, u których zmiany te nie występują łącznie (grupa A16)- tylko płeć żeńska.....	75
Rycina 32. Wskaźnik WHtR u pacjentów z łącznym występowaniem obniżenia echogeniczności oraz zaburzenia echostruktury (grupa A15) w porównaniu do pacjentów, u których zmiany te nie występują łącznie (grupa A16)- tylko pacjenci z cechami pokwitania	76
Rycina 33. Porównanie współczynnika fT3/fT4 w grupie pacjentów z otyłością i zaburzeniami echogeniczności lub echostruktury miększu tarczycy (grupa A13) i grupie pacjentów z otyłością bez tego typu zmian (grupa A14).	79
Rycina 34. Stężenia trójglicerydów u pacjentów z łącznym występowaniem obniżenia echogeniczności oraz zaburzenia echostruktury (grupa A15) w porównaniu do pacjentów, u których zmiany te nie występują łącznie (grupa A16)- tylko pacjenci z cechami pokwitania.....	80