

Jsou tyreoidální hormony a tyreotropin asociovány s kardiometabolickými riziky a inzulinovou rezistencí u eutyreoidních jedinců?

Vojtěch Hainer¹, Hana Zamrazilová¹, Irena Aldhoon Hainerová^{1,2}

¹ Centrum pro diagnostiku a léčbu obezity Endokrinologického ústavu, Praha

² Klinika dětí a dorostu 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha

Souhrn

Asociace hypotyreózy i její subklinické formy s metabolickým syndromem je již dlouhodobě známa. V současnosti je více pozornosti věnováno úloze tyreoidálních hormonů a tyreotropinu (TSH) v eutyreoidním rozmezí v rozvoji kardiometabolických zdravotních rizik. Článek shrnuje data podporující souvislost nižších koncentrací volného tyroxinu (fT_4) a vyšších hladin jak volného trijodtyroninu (fT_3), tak TSH s tělesným tukem, metabolickým syndromem a inzulinovou rezistencí u eutyreoidních obézních adolescentů. V nedávné studii u eutyreoidních obézních adolescentů autoři článku prokázali, že inzulinemie na lačno a homeostatický model inzulinové rezistence (HOMA-IR) korelovaly pozitivně s fT_3 a TSH a negativně s fT_4 . Rovněž poměr fT_3/fT_4 významně souvisel s HOMA-IR u dívek ($r = 0,347$; $p < 0,001$) i u chlapců ($r = 0,267$; $p < 0,001$). Závěrem je možno shrnout, že dosavadní studie většinou potvrdily, že tyreoidální hormony a TSH i v eutyreoidním rozmezí mohou významně ovlivňovat metabolické zdraví, zejména citlivost k inzulinu.

Klíčová slova: eutyreoidní rozmezí – inzulinová rezistence – metabolické zdraví – metabolický syndrom – obezita – trijodtyronin – tyreotropin – tyroxin

Are the thyroid hormones and thyrotropin associated with cardiometabolic risks and insulin resistance even in euthyroid subjects?

Summary

Associations of both hypothyroidism and subclinical hypothyroidism with metabolic syndrome are well established. Nowadays, more attention has been paid to the role of thyroid hormones and thyrotropin (TSH) within the euthyroid range on the development of cardiometabolic health risks. The paper summarizes current knowledge related to the associations of lower free thyroxine (fT_4) level and higher levels of both free triiodothyronine (fT_3) and TSH with body adiposity, metabolic syndrome and insulin resistance in euthyroid subjects. In our recent study of obese euthyroid adolescents, we revealed that fasting insulin and homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) positively correlated with fT_3 and TSH and negatively with fT_4 . The ratio of fT_3 to fT_4 was also significantly related to HOMA-IR both in girls ($r = 0.347$, $p < 0.001$) and boys ($r = 0.267$, $p < 0.001$). It is concluded that up-to-date conducted studies mostly confirmed that thyroid hormones and TSH even in euthyroid range may significantly affect the metabolic health and particularly insulin sensitivity.

Key words: euthyroid range – insulin resistance – metabolic health – metabolic syndrome – obesity – thyrotropin – thyroxine – triiodothyronine

Úvod

Hypotyreóza je spojena s hromaděním tělesného tuku a s kardiometabolickými riziky především v důsledku dyslipidemie [1]. U obézních pacientů bývají často nalézány lehce zvýšené koncentrace tyreotropinu (TSH) a volného trijodtyroninu (fT_3), které jsou však spíše důsledkem, než příčinou obezity [2]. Koncentrace fT_3 je významně ovliv-

ňována energetickým příjmem a zejména příjmem sacharidů. Po redukci tělesné hmotnosti koncentrace TSH a fT_3 klesají.

Subklinická hypotyreóza, charakterizovaná zvýšenou koncentrací TSH při fyziologické koncentraci volného tyroxinu (fT_4) a fT_3 , je obvykle spojována s rozvojem metabolického syndromu (MS) [3]. Mezi základní komponenty

MS se řadí větší obvod pasu, hypertenze, hypertriacylglycerolemie, snížený HDL-cholesterol a zvýšená glykemie na lačno. MS charakterizuje též inzulinorezistence, která se v epidemiologických studiích a v klinické praxi určuje podle homeostatického modelu inzulinové rezistence (HOMA-IR). Naopak metabolické zdraví je charakterizováno nepřítomností komponent MS nebo adekvátní inzulinovou senzitivitou. V Rotterdamské studii byla subklinická hypothyreóza prokázána jako nezávislý rizikový faktor aterosklerózy a infarktu myokardu u starších žen [4].

Zatímco souvislost odchylek koncentrace tyreoidálních hormonů a TSH mimo fyziologická rozmezí se změnami tělesné hmotnosti a s rozvojem metabolických poruch je všeobecně známa [1,3,5], ovlivnění zmíněných patologických stavů těmito hormony u eutyroidních jedinců nebylo jednoznačně zodpovězeno. Nedávno však byly nalezeny důkazy pro to, že nejenom evidentně prokázaná porucha funkce štítné žlázy, ale již vyšší koncentrace TSH a/nebo nižší koncentrace fT_4 v rámci referenčního rozmezí pro normální funkci bývají spojeny s inzulinovou rezistencí a s kardiometabolickými riziky [6]. V naší nedávné studii 702 obézních eutyroidních adolescentů bylo prokázáno, že metabolické zdraví posuzované podle HOMA-IR je ovlivňováno řadou hormonů, přičemž TSH, fT_3 a fT_4 se uplatňovaly jako prediktory metabolického zdraví jak u dívek, tak u chlapců [7].

Cílem našeho přehledného sdělení je shrnout dosažené poznatky o vlivu fyziologických koncentrací tyreoidálních hormonů a TSH na tělesné složení a metabolické zdraví, resp. jednotlivé ukazatele MS, a to na základě zahraničních prací a studie souboru českých eutyroidních obézních adolescentů.

Tyreoidální funkce a antropometrické ukazatele tělesného složení u eutyroidních jedinců

Knudsen et al [8] a Makepeace et al [9] popsali významný inverzní vztah mezi koncentrací fT_4 v séru a indexem tělesné hmotnosti (BMI) u eutyroidních jedinců. Koncentrace fT_4 u zdravých eutyroidních osob korelovala negativně rovněž s podkožním tukem [10] a s obvodem pasu [11], zatímco koncentrace T_3 a TSH korelovala s podkožním tukem pozitivně [10]. U 865 čínských eutyroidních jedinců se vzestupem tělesného tuku stoupala koncentrace fT_3 [12]. Iacobellis et al prokázal u eutyroidních obézních žen pozitivní korelaci sérového TSH s BMI ($r = 0,44$; $p = 0,01$) a s koncentrací leptinu ($r = 0,41$; $p = 0,01$) [13]. V dánské studii bylo po dobu 11 let sledováno 1 944 jedinců s bazální koncentrací TSH v eutyroidním rozmezí. S každou jednotkou TSH (mU/l) vzrostla tělesná hmotnost žen o 0,3 kg a mužů o 0,8 kg [14]. V souboru 3 014 britských dětí ve věku 7 let BMI pozitivně asociovalo s fT_3 a negativně s fT_4 , a to i po adjustaci na věk, pohlaví a faktory prostředí v dětství. Nicméně geneticky podmíněné vyšší BMI bylo spojeno s vyšším fT_3 , a nikoliv s vyšším fT_4 [15]. V americké studii NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) byla prokázána u dospělé populace pozitivní korelace TSH jak s BMI, tak s obvodem pasu [16].

Některé studie však nepotvrdily souvislost referenčních koncentrací tyreoidálních hormonů a TSH s BMI. Manji et al v roce 2006 neprokázal asociaci koncentrací TSH a fT_4 s BMI u jedinců s normální tyreoidální funkcí [17]. Sérové koncentrace TSH a fT_4 se nelišily u normostenických a obézních eutyroidních pacientů. Rovněž nedávno publikovaná studie nezjistila u turecké populace vztah mezi koncentrací TSH a obezitou [18]. Rozsáhlá metaanalýza z roku 2011 neprokázala asociaci mezi fyziologickými hodnotami plazmatického TSH a antropometrickými ukazateli tělesného složení u 11 z 29 studií [19], což může mít řadu příčin. U některých studií nebyly zohledněny věk, pohlaví a kouření a eventuálně i (ne)přítomnost jodového deficitu jako faktory, které mohou ovlivňovat asociaci koncentrace TSH s BMI [17,19]. Nezanedbatelný byl pravděpodobně i vliv různých metod stanovení, a tím i maximálních referenčních hodnot TSH (3,5–5,5 mU/l). Některé studie se věnovaly vlivu autoimunitní tyreoiditidy na ukazatele zmnožení tělesného tuku. Ultrasonograficky měřený podkožní a preperitoneální tuk [10] ani BMI [17] nekorelovaly s přítomností protilátek proti tyreoidální peroxidáze (TPO).

Tyreoidální funkce a kardiometabolická rizika u eutyroidních jedinců

Řada studií prokázala souvislost vyšších koncentrací fT_3 a TSH a nižších koncentrací fT_4 s jednotlivými komponentami MS [20–25]. Vyšší koncentrace sérového TSH v rámci referenčních hodnot korelovaly s dyslipidemií [20,23,24] a vyšší krevního tlaku [20,22,24,25]. Silnější asociace TSH než fT_4 byla pozorována jak s dyslipidemií, tak s hypertenzí [22]. V norské studii HUNT bylo po dobu 11 let sledováno přes 14 000 eutyroidních mužů a žen s bazálními koncentracemi TSH v rozmezí 0,45–4,5 mU/l [24]. Vyšší bazální koncentrace TSH byla po 11 letech spojena s vyšším systolickým a diastolickým tlakem u žen, vyšší hladinou non-HDL-cholesterolu a triacylglyceroly u mužů a s nižší hladinou HDL-cholesterolu u obou pohlaví. I když pacienti zůstali eutyroidní, byly změny koncentrace TSH v průběhu sledování provázeny změnami krevního tlaku a lipidového spektra. Jestliže stoupla koncentrace TSH, došlo ke vzestupu krevního tlaku, hodnoty non-HDL-cholesterolu a triacylglycerolů. Naopak při poklesu koncentrace TSH se snížil krevní tlak a poklesly hladiny sérových lipidů [24]. V korejské studii byly s MS asociovány nižší koncentrace fT_4 [26]. Roef et al analyzovala soubor 2 315 eutyroidních dospělých jedinců středního věku s normálním titrem anti-TPO protilátek. Jako významný ukazatel kardiometabolického rizika se v této studii ukázal poměr fT_3/fT_4 , který pozitivně koreloval s obvodem pasu, triacylglyceroly, systolickým a diastolickým krevním tlakem, glykemií na lačno a s ukazateli zánětu (s C-reaktivním proteinem a interleukinem 6), přičemž negativně koreloval s HDL-cholesterolem [27]. Na druhé straně přítomnost anti-TPO protilátek neovlivnila výskyt MS u eutyroidních postmenopauzálních žen [28].

Řada dalších studií se zabývala vztahem koncentrace tyreoidálních hormonů a TSH k inzulinové rezistenci

u eutyreoidních osob [11,13,20,29–31]. Je známo, že jak hypotyreóza, tak subklinická hypotyreóza jsou spojeny s inzulinovou rezistencí v kosterním svalu a tukové tkáni v důsledku poruchy přenosu glukózy přes buněčné membrány [32]. Je pravděpodobné, že se tyto mechanismy uplatňují i v rozvoji inzulinové rezistence při změnách koncentrace tyreoidálních hormonů u eutyreoidních jedinců. Inzulinová rezistence v prováděných epidemiologických studiích byla obvykle určována podle HOMA-IR. Roos et al potvrdila u souboru zahrnujícího přes 1 500 eutyreoidních dospělých jedinců korelaci HOMA-IR s fT_4 ($r = -0,133$; $p < 0,001$) a s TSH ($r = 0,055$; $p = 0,024$) [20]. Volný T_4 byl významně asociován se 4 z 5 komponent MS (s výjimkou hypertenze) i po adjustaci na věk a pohlaví, resp. fT_3 se dvěma a TSH pouze s jednou komponentou MS. Tehran Thyroid Study

zahrnující 3 755 eutyreoidních jedinců prokázala negativní korelaci fT_4 a pozitivní korelaci TSH s inzulinovou rezistencí, přičemž s rizikem MS a jeho komponentami byl asociován spíše fT_4 než TSH [11]. Negativní korelaci fT_4 s HOMA-IR ($r = -0,295$; $p < 0,001$) a inzulinemií na lačno ($r = -0,287$; $p < 0,001$) potvrdila italská studie u eutyreoidních obézních jedinců [29]. Ta rovněž prokázala pozitivní korelaci TSH s HOMA-IR ($r = 0,148$; $p < 0,001$) a s inzulinemií na lačno ($r = 0,152$; $p < 0,001$). Souvislost vyšších koncentrací fT_3 a tyroxin vázajícího globulinu (TBG) s inzulinovou rezistencí byla prokázána u mladých eutyreoidních mužů [30]. Inzulinemie na lačno a HOMA-IR stoupaly lineárně se vzestupem koncentrací fT_3 u čínské eutyreoidní populace [12]. Poměr fT_3/fT_4 se významně podílel na predikci HOMA-IR u běžné populace českých adolescentů [33].

Tab. Spearmanovy korelace hladin tyreoidálních hormonů a TSH s BMI, základními komponentami metabolického syndromu a ukazateli inzulinové sekrece a senzitivity

věk (roky)*		dívky (n = 397)					chlapci (n = 312)			
		15,2 (14,2; 16,5)					15,2 (14,0; 16,6)			
		29,9 (27,9; 33,0)					30,34 (28,1; 34,0)			
BMI (kg/m²)*		TSH	ft ₄	ft ₃	ft ₃ /ft ₄		TSH	ft ₄	ft ₃	ft ₃ /ft ₄
BMI SDS	r	0,072	0,068	0,051	0,018		0,108	0,095	-0,087	-0,132
	p	0,151	0,178	0,310	0,718		0,057	0,093	0,127	0,020
základní komponenty MS										
pas SDS	r	0,046	0,031	0,053	0,042		0,053	0,003	-0,125	-0,086
	p	0,364	0,540	0,288	0,400		0,353	0,959	0,028	0,134
TK systolický	r	0,137	0,070	0,120	0,044		0,080	0,125	-0,085	-0,136
	p	0,006	0,162	0,017	0,383		0,161	0,027	0,133	0,016
TK diastolický	r	0,058	0,059	0,116	0,044		-0,020	-0,013	-0,052	-0,025
	p	0,246	0,238	0,021	0,378		0,722	0,814	0,361	0,656
HDL-cholesterol	r	-0,019	-0,023	-0,140	-0,145		0,028	-0,028	0,109	0,113
	p	0,700	0,652	0,005	0,004		0,628	0,627	0,054	0,046
triacylglyceroly	r	0,210	-0,181	0,073	0,191		0,144	-0,132	-0,006	0,093
	p	< 0,001	< 0,001	0,145	< 0,001		0,011	0,019	0,909	0,101
glykemie	r	0,128	-0,092	0,126	0,154		0,108	-0,006	0,124	0,076
	p	0,011	0,067	0,012	0,002		0,056	0,921	0,029	0,183
ukazatelé inzulinové sekrece a senzitivity										
C-peptid	r	0,233	-0,133	0,225	0,286		0,090	-0,172	0,071	0,194
	p	< 0,001	0,008	< 0,001	< 0,001		0,112	0,002	0,210	0,001
inzulin	r	0,254	-0,163	0,227	0,330		0,140	-0,229	0,117	0,269
	p	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001		0,014	< 0,001	0,039	< 0,001
HOMA-IR	r	0,251	-0,181	0,246	0,347		0,142	-0,219	0,131	0,267
	p	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001		0,012	< 0,001	0,021	< 0,001

BMI – index tělesné hmotnosti (body mass index) fT_3 – trijodtyronin fT_4 – tyroxin fT_3/fT_4 – poměr fT_3 a fT_4 HOMA-IR – homeostatický model inzulinové rezistence p – hladina významnosti r – Spearmanův korelační koeficient SDS – skóre standardní odchylky (standard deviation score)

TK – krevní tlak

TSH – tyreotropin

* Data jsou charakterizována jako medián (dolní, horní kvartil)

Vztah tyreoidálních hormonů a TSH k inzulinové rezistenci u eutyroidních obézních adolescentů

Problematika vztahu tyreoidálních hormonů a TSH k inzulinové rezistenci a metabolickému syndromu u obézních eutyroidních dětí a adolescentů nebyla šířeji zkoumána. Podobně jako u dospělých byly i u obézních dětí oproti normostenikům prokázány signifikantně vyšší koncentrace TSH a fT_3 a nižší koncentrace fT_4 [34,35]. Velmi významné rozdíly byly zjištěny v koncentracích fT_3 mezi obézními a jedinci s podváhou [35]. TSH koreloval s fT_3 a s poměrem fT_3/fT_4 , a nikoliv s fT_4 [35]. Uvažuje se o tom, že sekrece TSH ovlivňuje aktivitu dekodující sekreci T_3 , a tím metabolickou rovnováhu v závislosti na výši BMI. Hladina TSH u obézních dětí pozitivně korelovala s celkovým cholesterolem, triacylglyceroly a systolickým krevním tlakem [34]. U zdravých eutyroidních adolescentů, jejichž rodiče byli obézní nebo měli nadváhu, korelovala s HOMA-IR hladina T_3 pozitivně ($r = 0,293$; $p = 0,003$), zatímco hladina fT_4 negativně ($r = -0,196$; $p = 0,05$) [31].

V naší studii jsme vyšetřili eutyroidní obézní adolescenty: 397 dívek a 312 chlapců ve věku 13–18 let [7]. Obezita byla definována jako BMI > 97. percentil s ohledem na věk a pohlaví [36]. Mnohočetnou regresní analýzou 22 hormonů byly u obou pohlaví identifikovány následující významné hormonální prediktory metabolického zdraví (definováno dle HOMA-IR): TSH, fT_4 , fT_3 , adiponektin, ghrelin a leptin. U chlapců navíc inzulinovou senzitivitu ovlivňovaly prolaktin, glukagonu podobný peptid typu 1 (GLP1) a glukagon, zatímco u dívek to byly navíc progesteron a dehydroepiandrosteronsulfát (DHEAS). Korelace koncentrací TSH a tyreoidálních hormonů s jednotlivými komponentami MS a HOMA-IR v naší studii jsme doposud nepublikovali. Tab. znázorňuje Spearmanovy korelace koncentrací TSH, fT_4 a fT_3 a poměru fT_3/fT_4 s BMI, komponentami metabolického syndromu, C-peptidem, inzulinem a HOMA-IR. Z výsledků je zřejmé, že u obou pohlaví se prokázala významná souvislost hladin TSH a tyreoidálních hormonů s inzulinovou rezistencí posuzovanou HOMA-IR a s inzulinemií na lačno. TSH, fT_3 a poměr fT_3/fT_4 korelovaly s HOMA-IR a inzulinemií pozitivně, zatímco fT_4 negativně.

Vzhledem k tomu, že byla studována skupina obézních jedinců homogenní s ohledem na BMI, nebyly v našem souboru většinou prokázány významné asociace TSH a tyreoidálních hormonů s BMI a obvodem pasu. S triacylglyceroly korelovaly významně jak u chlapců, tak i u dívek TSH (pozitivně) a fT_4 (negativně). Z tab. vyplývá, že významné korelace koncentrací TSH a tyreoidálních hormonů byly prokázány i s některými dalšími ukazateli MS, nicméně tyto souvislosti nebyly konzistentní, a to i s ohledem na pohlaví. V našem souboru je třeba vzít v úvahu různý stupeň pohlavní zralosti vyšetřovaných adolescentů a fyziologicky vyšší stupeň inzulinové rezistence v dospívání [33]. Asociaci tyreoidálních hormonů a TSH s metabolickými riziky mohou významně ovlivňovat individuální genetické, environmentální, psychobehaviorální a hormonální faktory. Naše výsledky potvrzují, že vyšší

fT_4 a nižší TSH a fT_3 , resp. nižší poměr fT_3/fT_4 přispívají k metabolickému zdraví, resp. lepší inzulinové senzitivitě u obézních adolescentů. Je třeba vzít v úvahu, že i když metabolicky zdravá obezita bezpochyby existuje [37], často však představuje jen přechodný stav [38].

Závěr

Problematika vztahu hladiny tyreoidálních hormonů a TSH u eutyroidních jedinců k obezitě, metabolickému syndromu a inzulinové rezistenci se stala předmětem četných, převážně epidemiologických studií. Řada doposud publikovaných prací nehodnotila tento vztah současně u fT_4 , fT_3 a TSH. Rozdíly ve sledovaných souborech s ohledem jak na jejich velikost, tak na věk, BMI, pohlaví a etnický původ populace mohou být příčinou některých ne zcela jednoznačných závěrů. Nicméně na základě většiny studií je zřejmé, že tyreoidální hormony a TSH ovlivňují metabolické zdraví, resp. inzulinovou senzitivitu, i když jsou jejich hladiny v referenčním rozmezí hodnot.

Podpořeno projektem (Ministerstva zdravotnictví) koncepčního rozvoje výzkumné organizace 00023761 (Endokrinologický ústav, Praha).

Literatura

1. Zamrazil V. Hypothyreóza: průvodce ošetřujícího lékaře. Maxdorf: Praha 2007. ISBN 978–80–7345–111–0.
2. Reinehr T. Obesity and thyroid function. Mol Cell Endocrinol 2010; 316(2): 165–171. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.mce.2009.06.005>>.
3. Zamrazil V. Subklinická onemocnění štítné žlázy. Vnitř Lék 2015; 61(10): 873–876.
4. Hak AE, Pols HA, Visser TJ et al. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. Ann Intern Med 2000; 132(4): 270–278.
5. Iwen KA, Schroder E, Brabant G. Thyroid hormones and the metabolic syndrome. Eur Thyroid J 2013; 2(2): 83–92. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1159/000351249>>.
6. Van Tienhoven-Wind LJ, Dullaart RP. Low-normal thyroid function and the pathogenesis of common cardio-metabolic disorders. Eur J Clin Invest 2015; 45(5): 494–503. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/eci.12423>>.
7. Aldhoon-Hainerová I, Zamrazilová H, Hill M et al. Hormones and metabolically healthy obesity. Metabolism 2016. V recenzním řízení.
8. Knudsen N, Laurberg P, Rasmussen LB et al. Small differences in thyroid function may be important for body mass index and the occurrence of obesity in the population. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90(7): 4019–4024.
9. Makepeace AE, Bremner AP, O'Leary P et al. Significant inverse relationship between serum free T4 concentration and body mass index in euthyroid subjects: differences between smokers and nonsmokers. Clin Endocrinol (Oxf) 2008; 69(4): 648–652. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2265.2008.03239.x>>.
10. Alevizaki M, Saltiki K, Voidonikola P et al. Free thyroxine is an independent predictor of subcutaneous fat in euthyroid individuals. Eur J Endocrinol 2009; 161(3): 459–465. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1530/EJE-09-0441>>.
11. Mehran L, Amouzegar A, Tohidi M et al. Serum free thyroxine is associated with metabolic syndrome in euthyroid subjects. Thyroid 2014; 24(11): 1566–1574. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1089/thy.2014.0103>>.

12. Ren R, Jiang X, Zhang X et al. Association between thyroid hormones and body fat in euthyroid subjects. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014; 80(4): 585–590. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/cen.12311>>.
13. Iacobellis G, Ribaudo MC, Zappaterreno A et al. Relationship of thyroid function with body mass index, leptin, insulin sensitivity and adiponectin. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 62(4): 487–491.
14. Bjergved L, Jorgensen T, Perrild H et al. Thyroid function and body weight: A community-based longitudinal study. *PLoS ONE* 2014; 9(4): e934979. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0093515>>.
15. Taylor PN, Richmond R, Davies N et al. Paradoxical relationship between body mass index and thyroid hormones levels: A study using Mendelian randomization. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101(2): 730–738. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2015–3505>>.
16. Kitahara CM, Platz EA, Landeason PW et al. Body fatness and markers of thyroid function among U.S. men and women. *PLoS ONE* 2012; 7(4): e34979. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0034979>>.
17. Manji N, Boelaert K, Sheppard MC et al. Lack of association between serum TSH or free T4 and body mass index in euthyroid subjects. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 64(2): 125–128.
18. Bakiner O, Bozkirli E, Cavlak G et al. Are plasma thyroid-stimulating hormone levels associated with degrees of obesity and metabolic syndrome in euthyroid obese patients? A Turkish cohort study. *ISRN Endocrinol* 2014; 2014: 803028. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1155/2014/803028>>.
19. De Moura Souza A, Sichieri R. Association between serum TSH concentration within normal range and adiposity. *Eur J Endocrinol* 2011; 165(1): 11–15. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1530/EJE-11-0261>>.
20. Roos A, Bakker SJ, Links TP et al. Thyroid function is associated with components of the metabolic syndrome in euthyroid subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(2): 491–496.
21. Garduno-Garcia JJ, Alvirde-Garcia U, Lopez-Carrasco G et al. TSH and free thyroxine concentrations are associated with differing metabolic markers in euthyroid subjects. *Eur J Endocrinol* 2010; 163(2): 273–278. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1530/EJE-10-0312>>.
22. Boekholdt SM, Titan SM, Wiersinga WM et al. Initial thyroid status and cardiovascular risk factors: the EPIC-Norfolk prospective population study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010; 72(3): 404–410. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2265.2009.03640.x>>.
23. Wang F, Tan Y, Wang C et al. Thyroid-stimulating hormone levels within the reference range are associated with serum lipid profiles independent of thyroid function. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(8): 2724–2731. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2012–1133>>.
24. Asvold BO, Bjoro T, Vatten LJ. Associations of TSH levels within the reference range with future blood pressure and lipid concentrations: 11-year follow-up of the HUNT study. *Eur J Endocrinol* 2013; 169(1): 73–82. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1530/EJE-13–0087>>.
25. Gumieniak O, Perlstein TS, Hopkins PN et al. Thyroid function and blood pressure homeostasis in euthyroid subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(7): 3455–3461.
26. Kim BJ, Kim TY, Koh JM et al. Relationship between serum free T4 (FT4) levels and metabolic syndrome (MS) and its components in healthy euthyroid subjects. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009; 70(1): 152–160. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2265.2008.03304.x>>.
27. Roef GL, Rietzschel ER, Van Daele CM et al. Triiodothyronine and free thyroxine levels are differentially associated with metabolic profile and adiposity-related cardiovascular risk markers in euthyroid subjects. *Thyroid* 2014; 24(2): 223–231. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1089/thy.2013.0314>>.
28. Sieminska L, Wojciechowska C, Walczak K et al. Associations between metabolic syndrome, serum thyrotropin, and thyroid antibodies status in postmenopausal women, and the role of interleukin-6. *Endokrynol Pol* 2015; 66(5): 394–403. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.5603/EP.2015.0049>>.
29. Ambrosi B, Masserini B, Iorio L et al. Relationship of thyroid function with body mass index and insulin resistance in euthyroid obese subjects. *J Endocrinol Invest* 2010; 33(9): 640–643. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3275/6952>>.
30. Roef G, Lapauw B, Goemaere S et al. Body composition and metabolic parameters are associated with variation in thyroid hormone levels among euthyroid young men. *Eur J Endocrinol* 2012; 167(5): 719–726. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1530/EJE-12-0447>>.
31. Garduno-Garcia J Jr, Camarillo Romero E, Loe Ochoa A et al. Thyroid function is associated with insulin resistance markers in healthy adolescents with risk factors to develop diabetes. *Diabetol Metab Syndr* 2015; 7: 16. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/s13098-015-0011-x>>.
32. Marton E, Hadjidakis DJ, Kollias A et al. Studies on insulin resistance in patients with clinical and subclinical hypothyroidism. *Eur J Endocrinol* 2009; 160(5): 785–790. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1530/EJE-08-0797>>.
33. Aldhoon-Hainerová I, Zamrazilová H, Dušátková L et al. Glucose homeostasis and insulin resistance: prevalence, gender differences and predictors in adolescents. *Diabetol Metab Syndr* 2014; 6(1): 100. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/1758-5996-6-100>>.
34. Aypak C, Turedi O, Yuce A et al. Thyroid-stimulating hormone (TSH) level in nutritionally obese children and metabolic co-morbidity. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2013; 26(7–8): 703–708. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1515/jpem-2012-0384>>.
35. Karavani G, Strich D, Edri S et al. Increases in thyrotropin within the near-normal range are associated with increased triiodothyronine but not increased thyroxine in the pediatric age group. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99(8): E1471–E1475. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2014-1441>>.
36. Kobzova J, Vignerova J, Blaha P et al. The 6th nationwide anthropological survey of children and adolescents in the Czech Republic in 2001. *Cent Eur J Public Health* 2004; 12(3): 126–130.
37. Hainer V, Zamrazilová H, Aldhoon-Hainerová I. Existuje metabolicky zdravá obezita? *DMEV* 2015; 18(3): 112–120.
38. Hainer V, Aldhoon-Hainerová I, Zamrazilová H. Je metabolicky zdravá obezita přechodným stavem? *Forum Diab* 2016; 5(1): 6–11.

doc. MUDr. Vojtěch Hainer, CSc.

✉ vhainer@endo.cz

Centrum pro diagnostiku a léčbu obezity Endokrinologického ústavu, Praha

www.endo.cz

Doručeno do redakce 31. 8. 2016

Přijato po recenzi 6. 9. 2016