

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta tese será disponibilizado somente a partir de 11/08/2024.



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

Gil Kruppa Vieira

**História natural do hipotireoidismo subclínico não
auto-imune leve em crianças e adolescentes**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Doutor em Fisiopatologia em Clínica Médica.

Orientadora: Profa. Titular Dra. Celia Regina Nogueira

**Botucatu
2023**

Gil Kruppa Vieira

História natural do hipotireoidismo subclínico não auto-imune leve em crianças e adolescentes

Tese apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Doutor em Fisiopatologia em Clínica Médica.

Orientadora: Profa. Titular Dra. Celia Regina Nogueira

Botucatu
2023

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: MARIA CAROLINA ANDRADE CRUZ E SANTOS-CRB

Vieira, Gil Kruppa.

História natural do hipotireoidismo subclínico não auto-imune leve em crianças e adolescentes / Gil Kruppa Vieira. - Botucatu, 2023

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Celia Regina Nogueira
Capes: 40101061

1. Criança. 2. Hipotireoidismo. 3. Hormônios tireoidianos.

Palavras-chave: Criança; Hipotireoidismo subclínico; Hormônios tireoidianos.

Dedicatória

Ao meu querido filho **GUSTAVO**,
que me permitiu conhecer o que é **VERDADEIRO AMOR**
e que me inspira a ser uma pessoa melhor a cada dia

Aos meus queridos pais **ANTONIO MANUEL** e **MARIA IZABEL**,
que me deram a oportunidade **DA VIDA** e tantas
oportunidades **NA VIDA**. Os **EXEMPLOS** em cada palavra, em
cada ação, serviram de alicerce e me permitiram chegar onde cheguei.

Ao Mestre **DR. CELSO CHARURI**,
que me apresentou uma **GRANDE CAUSA** e me fez
acreditar na possibilidade de um **MUNDO BEM MELHOR**

Agradecimentos

Esta tese é resultado de uma caminhada que começou há muitos anos atrás, muito antes de iniciar meus estudos em medicina.

Várias pessoas – amigos, familiares, colegas de profissão, professores e pacientes – influenciaram a realização deste trabalho, direta ou indiretamente. Durante esse **PROCESSO**, cada um que foi colocado na minha vida contribuiu, de alguma forma, para que eu chegasse onde cheguei e transformasse este trabalho num **PONTO DE PLENITUDE**.

Contudo, algumas pessoas estiveram mais diretamente conectadas com a materialização deste trabalho e a elas agradeço especialmente:

Aos meus pais **Antonio Manuel e Maria Izabel**, minha irmã **Mariana** e meu filho **Gustavo** por estarem comigo, física e mentalmente, em todos os momentos da minha vida.

À **Professora Célia Regina Nogueira**, minha orientadora, que acreditou no meu potencial, estimulou e sugeriu cada parte deste trabalho e, através de seu exemplo de profissionalismo, contribuiu no meu desenvolvimento profissional e pessoal. Meu eterno agradecimento por me acolher, incentivar e abrir tantas portas, sem as quais, minha carreira acadêmica seria possível.

À **Professora Cátia Regina Branco da Fonseca**, pelo carinho, apoio e sugestões. Sem você, não teria a oportunidade de conhecer a Professora Célia e este trabalho jamais teria se materializado.

Aos **Professores Rossano César Bonatto e Joelma Gonçalves Martin**, por terem aberto as portas do Departamento de Pediatria para mim e me darem a oportunidade de coordenar e conduzir o serviço de endocrinologia infantil do Hospital das Clínicas de Botucatu.

Ao **Professor José Eduardo Corrente**, pela inestimável ajuda na realização da análise estatística.

Às maravilhosas médicas residentes e ex-residentes da Disciplina de Endo-

crinologia Pediátrica da Faculdade de Medicina de Botucatu e minhas amigas pessoais, as Dras. **Nádia Sanches Marin, Fernanda Rossi Zanatta de Moraes, Natália Tonon Domingues da Cruz, Paula Jordani Zaia, Larissa Maria de Lara Lima, Rená Alves, Mariana Quessada Guidi, Eduarda Massad Ruiz Arena, Desiree Cilio Crippa Calil e Isabela Cristina dos Santos**. Sem a preciosa ajuda de vocês na avaliação e no atendimento dos pacientes, seria impossível realizar este trabalho.

Impossível deixar de agradecer aos **médicos residentes da Disciplina de Pediatria**, que também colaboraram no seguimento das crianças selecionadas.

Um agradecimento mais que especial aos meus queridos amigos **Luciana e Lucas Tostes**, pela amizade e cumplicidade ao longo de todos esses anos, pelas viagens, almoços e jantares e, principalmente, pelo suporte e apoio nas horas amargas e difíceis. Vocês tornaram o caminho muito mais leve!

Finalmente, não poderia deixar de agradecer imensamente aos **pais e responsáveis** das crianças seguidas, por permitirem a inclusão de seus filhos e filhas neste estudo.

“Toda a sabedoria é vã exceto quando existe trabalho, e todo o trabalho é vazio exceto se houver amor; e quando trabalhais com amor estais a ligar-vos a vós mesmos, e uns aos outros, e a Deus.

O trabalho é o amor tornado visível.”

Gibran Khalil Gibran

Resumo

Vieira GK. A História Natural do Hipotireoidismo Subclínico Leve Não Auto-Imune em Crianças e Adolescentes [tese]. Botucatu: Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista; 2023.

Introdução: O hipotireoidismo subclínico (HSC) é uma condição definida bioquimicamente pela elevação persistente nos níveis séricos hormônio tireotrófico (TSH) e níveis normais dos hormônios tireoidianos, com significado clínico e história natural ainda não bem esclarecidos na faixa etária pediátrica. **Objetivos:** Avaliar a evolução natural do HSC não auto-imune leve em crianças e adolescentes, as características clínicas e laboratoriais no momento do diagnóstico e após 24 meses de observação, bem como identificar parâmetros clínicos e/ou laboratoriais que pudessem prever o risco de persistência no HSC ou progressão para o hipotireoidismo franco. **Casuística e métodos:** estudo prospectivo em crianças e adolescentes entre 3 e 15 anos atendidos no ambulatório de endocrinologia pediátrica do Hospital das Clínicas de Botucatu com diagnóstico de HSC. Pacientes com obesidade, diabetes mellitus tipo 1, doença celíaca e tireoidite de Hashimoto ou aqueles que receberam levotiroxina ou outros medicamentos que afetam a secreção hormonal tireoidiana foram excluídos. Após consentimento dos responsáveis, os pacientes foram acompanhados durante 24 meses. Em cada visita, foram avaliadas a presença de manifestações de hipotireoidismo, antropometria, exame físico e estadiamento puberal e perfil tireoidiano. Perfis lipídico e glicêmico e idade óssea foram avaliados anualmente. Avaliação ultrassonográfica da tireoide foi realizada em todos os pacientes. **Resultados:** foram seguidos 25 pacientes, sendo 18 (72%) do sexo masculino. No momento da inclusão, a idade média era de $7,6 \pm 2,7$ anos, 23 (92%) eram pré-púberes e 2 pacientes (8%) apresentavam história de alteração em exame de triagem neonatal para hipotireoidismo congênito. Os valores médios de TSH e T4 livre eram de $7,2 \pm 1,3$ mUI/L e $1,1 \pm 0,2$ ng/dL, respectivamente e 14 pacientes (56%) apresentaram pelo menos uma variável do perfil lipídico alterado. Dez (40%) pacientes apresentavam hipoplasia tireoidiana na ultrassonografia. Após 24 meses, 19 pacientes (76%) evoluíram com normalização dos níveis de TSH (grupo A), 5 (20%) persistiram com HSC (grupo B) e um paciente (4%) evoluiu com hipotireoidismo franco (grupo C). Nenhum dos pacientes apresentou queda na velocidade de crescimento ou atraso na maturação óssea. Não foram observadas mudanças no escore-Z do IMC entre

o momento de inclusão e o término do período de observação. Sete pacientes (36,8%) do grupo A e 3 pacientes (60%) do grupo B apresentavam hipoplasia tireoidiana, não sendo considerada um fator de risco para a persistência de hipotireoidismo subclínico, evolução para hipotireoidismo franco ou obesidade. Não foram identificadas diferenças estatisticamente significativas entre os dados antropométricos, história familiar de doença tireoidiana, níveis de TSH e T4 livre no momento de inclusão do estudo e após 24 meses de observação e os grupos. **Conclusões:** O HSC não auto-imune leve mostrou ter uma evolução benigna e auto-limitada na maioria dos pacientes acompanhados e evolução para hipotireoidismo franco foi incomum. Não foram observados efeitos negativos no crescimento, maturação óssea ou desenvolvimento puberal tanto nos pacientes que evoluíram com normalização da função tireoidiana como naqueles que mantiveram elevação do TSH. A frequência de dislipidemia nos pacientes com HSC foi maior que a observada na população pediátrica brasileira e não variou no decorrer do período de observação, porém nenhum dos paciente necessitou de tratamento farmacológico. Não foram identificadas outras alterações laboratoriais nem no momento do diagnóstico bem como durante seu acompanhamento. Não identificamos parâmetros clínicos e/ou laboratoriais que pudessem prever o risco de persistência do hipotireoidismo subclínico ou progressão para o hipotireoidismo franco.

Descritores: hipotireoidismo subclínico; hormônios tireoidianos; crianças

Summary

Vieira GK. The natural course of mild non-autoimmune subclinical hypothyroidism in children and adolescents [thesis]. Botucatu: Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista; 2023.

Introduction: Subclinical hypothyroidism (SCH) is biochemically defined by a persistent elevation in plasma levels of the thyrotrophic hormone (TSH) and normal levels of thyroid hormones. Clinical significance and natural history in the pediatric age group are still unclear. The aims of this study were analyse the clinical and laboratory characteristics of children with mild non-autoimmune SCH by the time of diagnosis and their natural course. **Subjects and methods:** this prospective study evaluated the natural course of HSC in children with non-autoimmune SCH aged from 3 to 15 years for 24 months. Patients with any chronic illness such as obesity, type 1 diabetes mellitus, celiac disease, and Hashimoto's thyroiditis, defined as positive for anti-thyroid peroxidase and/or anti-thyroglobulin and those who received levothyroxine (LT4), medications containing iodine, or drugs known to affect thyroid hormonal secretion or TSH effect were excluded. After approval by the Local Ethics Committee and parental consent, patients were evaluated every 6 months for 24 months. The presence of clinical manifestations of hypothyroidism, anthropometric data and thyroid function were assessed at each visit. Lipids, glucose profile and bone age were assessed annually. Thyroid ultrasonography were performed in all patients. **Results:** We studied 25 patients (18 males, 72%). At baseline, the mean age of was 7.6 ± 2.7 years; 23 patients (92%) were prepubertal and none had clinical manifestations of hypothyroidism. Two patients (8%) had history of abnormal neonatal screening test for congenital hypothyroidism and transient congenital hypothyroidism. TSH e free T4 (FT4) levels were 7.2 ± 1.3 mIU/L and 1.1 ± 0.2 ng/dL, respectively. Fourteen patients (56%) presented at least one altered lipid profile variable. No patient had impaired fasting glycemia or insulin resistance. After 24 months of follow-up, 19 patients (76%) were euthyroid (group A), 5 patients (20%) maintained SCH (group B) and one patient (4%) progressed to overt hypothyroidism (group C). Fourteen patients (56%) normalized thyroid function in the first year of follow-up. Thyroid hypoplasia were found in 10 (40%) of the patients. Seven (36.8%) of them returned to euthyroidal state during the follow-up period and 3 (60%) maintained SCH. No impairment in linear growth and bone maturation was observed in groups A and B. We found no statistically significant

differences in the patients' anthropometric data, family history of thyroid disease, initial TSH levels or presence of dyslipidemia at baseline and after the follow-up period between groups neither correlation between the improvement in thyroid function and normalization in any lipid profile variable. **Conclusions:** Subclinical hypothyroidism evolved benignly, with normalization of thyroid function in most patients, without impairment in growth velocity, bone maturation or BMI. Overt hypothyroidism was an uncommon outcome and could be diagnosed without negative effects on bone maturation or growth.

Keywords: subclinical hypothyroidism; thyroid hormones; child

Lista de Figuras

1	Desenvolvimento embriológico da tireoide	2
2	Bases moleculares do desenvolvimento embriológico tireoidiano	5
3	Síntese dos hormônios tireoidianos	7
4	Função tireoidiana materna e desenvolvimento neurológico fetal	9
5	Diagrama dos pacientes incluídos no estudo	25
6	Achados ultrassonográficos	29
7	Evolução do hipotireoidismo subclínico após 24 meses	30

Lista de Tabelas

1	Cronograma de atividades de acompanhamento dos pacientes	23
2	Características demográficas no momento da inclusão	27
3	Características clínicas e laboratoriais no momento da inclusão no estudo	28
4	Achados clínicos e laboratoriais no momento da inclusão	28
5	Porcentagem de pacientes que normalizaram os níveis de TSH durante o acompanhamento	28
6	Comparação entre as características clínicas no momento de inclusão e após 24 meses	30
7	Comparação entre as características laboratoriais no momento de inclusão e após 24 meses	31

Lista de Abreviaturas

A1c hemoglobina glicada

AF1 função de ativação 1 (*activation function 1*)

ATP trifosfato de adenosina

Ca⁺ cálcio

CoIT colesterol total

D1 deiodinase 1

D2 deiodinase 2

D3 deiodinase 3

DBD domínio de ligação do DNA (*DNA-binding domain*)

DP desvios-padrão

dpc dia pós-concepção

GJ glicemia de jejum

GLUT4 proteína transportadora de glicose 4

HCFMB Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu

HDL lipoproteínas de alta densidade

HMG-CoA 3-hidroxi-3-metil-glutaril-CoA

HOMA-IR modelo de avaliação da homeostase-resistência insulínica (*homeostatic model assessment-insulin resistance*)

HSC hipotireoidismo subclínico

HT hormônios tireoidianos

IMC índice de massa corporal

LBD domínio de ligação ao ligante (*ligand-binding domain*)

LDL lipoproteínas de baixa densidade

LT4 levotiroxina

RI resistência insulínica

RXR receptor de ácido retinóico

SLC5A5 contranportador sódio-iodo (*solute carrier family 5, member 5*)

SREBP-2 proteína de ligação ao elemento regulador de estero 2 (*sterol response element binding protein*)

TBG globulina transportadora de hormônios tireoidianos (*thyroid-binding globulin*)

TALE Termo de Assentimento Livre e Esclarecido

TCLE Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TG tireoglobulina

TG-Ab anticorpo anti-tireoglobulina

TPO peroxidase tireoidiana (*thyroid peroxidase*)

TPO-Ab anticorpo anti-peroxidase tireoidiana

TRE elementos de resposta ao hormônio tireoidiano (*thyroid hormone response element*)

TRH hormônio liberador de TSH (*thyroid-stimulating hormone*)

TSH hormônio tireotrófico (*thyrotropin-releasing hormone*)

TSH-R receptor de TSH

Sumário

Lista de Figuras	xi
Lista de Tabelas	xiii
Lista de Abreviaturas	xvii
1 Introdução	1
1.1 Desenvolvimento embriológico da glândula tireoidea	1
1.2 Bases moleculares do desenvolvimento tireoidiano	3
1.3 Síntese e secreção dos hormônios tireoidianos	5
1.4 Mecanismos de ação dos hormônios tireoidianos e efeitos na criança .	6
1.5 Síndrome clínica do hipotireoidismo	10
1.6 Hipotireoidismo subclínico	11
2 Justificativa	15
3 Objetivos	17
4 Casuística e Métodos	19
4.1 Casuística	19
4.2 Métodos	20
4.3 Análise estatística	23
5 Resultados	25
5.1 Apresentação inicial	26
5.2 Seguimento	27
6 Discussão	33
6.1 Discussão da metodologia	33
6.2 Discussão dos resultados	34
A. Aspectos clínicos	34
B. Aspectos laboratoriais	38
C. Aspectos ultrassonográficos	39
6.3 Outras considerações	40
	xvii

6.4	Considerações finais	42
6.5	Limitações	42
7	Conclusões	43
	Referências bibliográficas	57
	Apêndices	59

1 Introdução

Os hormônios tireoidianos (**HT**) desempenham um papel muito importante durante a infância e adolescência, regulando o desenvolvimento cerebral, controlando a mielinização do sistema nervoso central, diferenciação neuronal, crescimento linear, puberdade e o metabolismo intermediário⁽¹⁻³⁾.

A manutenção dos HT dentro de seus níveis normais necessita da integração entre o hipotálamo e a hipófise que, através de seus hormônios, estimulam a foliculogênese e a expressão de proteínas específicas na membrana celular das células foliculares e de enzimas necessárias para a síntese dos HT, sua liberação e metabolização⁽⁴⁻⁶⁾.

A incapacidade de manter a produção dos HT pode resultar no hipotireoidismo, cujas manifestações clínicas dependem da idade de início, do tempo de duração e do grau de deficiência hormonal, afetando praticamente todos os tecidos^(1,7).

7 Conclusões

- O HSC leve não auto-imune mostrou ter uma evolução benigna e auto-limitada na maioria dos pacientes acompanhados e evolução para hipotireoidismo franco foi incomum
- Não foram observados efeitos negativos no crescimento, maturação óssea ou desenvolvimento puberal tanto nos pacientes que evoluíram com normalização da função tireoidiana como naqueles que mantiveram elevação do TSH. Algum efeito negativo sobre o crescimento foi observado no paciente que evoluiu para hipotireoidismo franco porém o acompanhamento semestral dos pacientes permitiu a adequada monitorização e identificação desta evolução
- A frequência de dislipidemia nos pacientes com HSC não foi superior àquela observada na população pediátrica brasileira, não variou no decorrer do período de observação e nenhum dos paciente necessitou de tratamento farmacológico. Não foram identificadas outras alterações laboratoriais nem no momento do diagnóstico bem como durante seu acompanhamento.
- Não foram identificados parâmetros clínicos e/ou laboratoriais que pudessem prever o risco de persistência do hipotireoidismo subclínico ou progressão para o hipotireoidismo franco

Referências Bibliográficas

- 1 Diaz A, Lipman Diaz EG. Hypothyroidism. *Pediatr Rev.* 2014;35(8):336-47.
- 2 Lazarus J, Brown RS, Daumerie C, Hubalewska-Dydejczyk A, Negro R, Vaidya B. 2014 European Thyroid Association Guidelines for the Management of Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy and in Children. *Eur Thyroid J.* 2014;3(2):76-94.
- 3 Gallizzi R, Crisafulli C, Aversa T, Salzano G, De Luca F, Valenzise M, et al. Subclinical Hypothyroidism in Children: Is It Always Subclinical? *Ital J Pediatr.* 2018;44(1):25.
- 4 Ortiga-Carvalho TM, Chiamolera MI, Pazos-Moura CC, Wondisford FE. Hypothalamus-Pituitary-Thyroid Axis. In: Terjung R, editor. *Comprehensive Physiology.* 1st ed. Wiley; 2016. p. 1387-428.
- 5 Carvalho DP, Dupuy C. Thyroid Hormone Biosynthesis and Release. *Mol Cell Endocrinol.* 2017;458:6-15.
- 6 Löf C, Patyra K, Kero A, Kero J. Genetically Modified Mouse Models to Investigate Thyroid Development, Function and Growth. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2018;32(3):241-56.
- 7 Setian N. Hypothyroidism in Children: Diagnosis and Treatment. *J Pediatr (Rio J).* 2007;83(5 Suppl):S209-16.
- 8 Szinnai G. Genetics of Normal and Abnormal Thyroid Development in Humans. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2014;28(2):133-50.
- 9 Nilsson M, Fagman H. Development of the Thyroid Gland. *Development.* 2017;144(12):2123-40.
- 10 Vliet GV. Development of the Thyroid Gland: Lessons from Congenitally Hypothyroid Mice and Men: Development of the Thyroid Gland. *Clin Genet.* 2003;63(6):445-55.
- 11 De Felice M, Di Lauro R. Minireview: Intrinsic and Extrinsic Factors in Thyroid Gland Development: An Update. *Endocrinology.* 2011;152(8):2948-56.

- 12 Fagman H, Nilsson M. Morphogenesis of the Thyroid Gland. *Mol Cell Endocrinol*. 2010;323(1):35-54.
- 13 Polak M. Human Fetal Thyroid Function. In: Szinnai G, editor. *Endocrine Development*. vol. 26. Basel: S. KARGER AG; 2014. p. 17-25.
- 14 Abu-Khudir R, Larrivé-Vanier S, Wasserman JD, Deladoëy J. Disorders of Thyroid Morphogenesis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2017;31(2):143-59.
- 15 Pierreux CE. Shaping the Thyroid: From Peninsula to de Novo Lumen Formation. *Mol Cell Endocrinol*. 2021;531:111313.
- 16 Morgutti M, Demori E, Pecile V, Amoroso A, Rustighi A, Manfioletti G. Genomic Organization and Chromosome Mapping of the Human Homeobox Gene HHEX. *Cytogenet Genome Res*. 2001;94(1-2):30-2.
- 17 Paz H, Lynch MR, Bogue CW, Gasson JC. The Homeobox Gene Hhex Regulates the Earliest Stages of Definitive Hematopoiesis. *Blood*. 2010;116(8):1254-62.
- 18 Martinez Barbera JP, Clements M, Thomas P, Rodriguez T, Meloy D, Kioussis D, et al. The Homeobox Gene Hex Is Required in Definitive Endodermal Tissues for Normal Forebrain, Liver and Thyroid Formation. *Development*. 2000;127(11):2433-45.
- 19 Krude H, Schütz B, Biebermann H, von Moers A, Schnabel D, Neitzel H, et al. Choreoathetosis, Hypothyroidism, and Pulmonary Alterations Due to Human NKX2-1 Haploinsufficiency. *J Clin Invest*. 2002;109(4):475-80.
- 20 Pohlenz J, Dumitrescu A, Zundel D, Martiné U, Schönberger W, Koo E, et al. Partial Deficiency of Thyroid Transcription Factor 1 Produces Predominantly Neurological Defects in Humans and Mice. *J Clin Invest*. 2002;109(4):469-73.
- 21 Hannoush ZC, Weiss RE. Defects of Thyroid Hormone Synthesis and Action. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2017;46(2):375-88.
- 22 Kostopoulou E, Miliordos K, Spiliotis B. Genetics of Primary Congenital Hypothyroidism—a Review. *Hormones (Athens)*. 2021;20(2):225-36.
- 23 van Engelen K, Mommersteeg MTM, Baars MJH, Lam J, Ilgun A, van Trotsenburg ASP, et al. The Ambiguous Role of NKX2-5 Mutations in Thyroid Dysgenesis. *PLoS One*. 2012;7(12):e52685.
- 24 Turbay D, Wechsler SB, Blanchard KM, Izumo S. Molecular Cloning, Chromosomal Mapping, and Characterization of the Human Cardiac-Specific Homeobox Gene hCsx. *Mol Med*. 1996;2(1):86-96.

- 25 Hirayama-Yamada K, Kamisago M, Akimoto K, Aotsuka H, Nakamura Y, Tomita H, et al. Phenotypes with GATA4 or NKX2.5 Mutations in Familial Atrial Septal Defect. *Am J Med Genet A*. 2005;135(1):47-52.
- 26 Cerqueira TLdO, Ramos YR, Strappa GB, de Jesus MS, Santos JG, Sousa C, et al. Mutation Screening in the Genes PAX-8, NKX2-5, TSH-R, HES-1 in Cohort of 63 Brazilian Children with Thyroid Dysgenesis. *Arch Endocrinol Metab*. 2018;62(4):466-71.
- 27 Mullur R, Liu YY, Brent GA. Thyroid Hormone Regulation of Metabolism. *Physiol Rev*. 2014;94(2):355-82.
- 28 Fliers E, Kalsbeek A, Boelen A. Beyond the Fixed Setpoint of the Hypothalamus–Pituitary–Thyroid Axis. *Eur J Endocrinol*. 2014;171(5):R197-208.
- 29 Salerno M, Improda N, Capalbo D. Subclinical Hypothyroidism in Children. *Eur J Endocrinol*. 2020;183(2):R13-28.
- 30 van der Spek AH, Fliers E, Boelen A. The Classic Pathways of Thyroid Hormone Metabolism. *Mol Cell Endocrinol*. 2017;458:29-38.
- 31 Groeneweg S, Visser WE, Visser TJ. Disorder of Thyroid Hormone Transport into the Tissues. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2017;31(2):241-53.
- 32 Brent GA. Mechanisms of Thyroid Hormone Action. *J Clin Invest*. 2012;122(9):3035-43.
- 33 Davis PJ, Goglia F, Leonard JL. Nongenomic Actions of Thyroid Hormone. *Nat Rev Endocrinol*. 2016;12(2):111-21.
- 34 Wu T, Flowers JW, Tudiver F, Wilson JL, Punyasavatsut N. Subclinical Thyroid Disorders and Cognitive Performance among Adolescents in the United States. *BMC Pediatr*. 2006;6(1):12.
- 35 Lazar L, Frumkin RBD, Battat E, Lebenthal Y, Phillip M, Meyerovitch J. Natural History of Thyroid Function Tests over 5 Years in a Large Pediatric Cohort. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(5):1678-82.
- 36 Cerbone M, Bravaccio C, Capalbo D, Polizzi M, Wasniewska M, Cioffi D, et al. Linear Growth and Intellectual Outcome in Children with Long-Term Idiopathic Subclinical Hypothyroidism. *Eur J Endocrinol*. 2011;164(4):591-7.
- 37 Patel J, Landers K, Li H, Mortimer RH, Richard K. Thyroid Hormones and Fetal Neurological Development. *J Endocrinol*. 2011;209(1):1-8.

- 38 Eng L, Lam L. Thyroid Function During the Fetal and Neonatal Periods. *Neoreviews*. 2020;21(1):e30-6.
- 39 Ogilvy-Stuart AL. Neonatal Thyroid Disorders. *Arch Dis Child*. 2002;87(3):165F-171.
- 40 Duntas LH, Brenta G. The Effect of Thyroid Disorders on Lipid Levels and Metabolism. *Med Clin North Am*. 2012;96(2):269-81.
- 41 Jin HY. Prevalence of Subclinical Hypothyroidism in Obese Children or Adolescents and Association between Thyroid Hormone and the Components of Metabolic Syndrome: Obesity and Subclinical Hypothyroidism. *J Paediatr Child Health*. 2018;54(9):975-80.
- 42 Cerbone M, Capalbo D, Wasniewska M, Mattace Raso G, Alfano S, Meli R, et al. Cardiovascular Risk Factors in Children With Long-Standing Untreated Idiopathic Subclinical Hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(8):2697-703.
- 43 Danzi S, Klein I. Thyroid Hormone and the Cardiovascular System. *Med Clin North Am*. 2012;96(2):257-68.
- 44 Barjaktarovic M, Korevaar TIM, Gaillard R, de Rijke YB, Visser TJ, Jaddoe VVW, et al. Childhood Thyroid Function, Body Composition and Cardiovascular Function. *Eur J Endocrinol*. 2017;177(4):319-27.
- 45 Benyi E, Säwendahl L. The Physiology of Childhood Growth: Hormonal Regulation. *Horm Res Paediatr*. 2017;88(1):6-14.
- 46 Tarım Ö. Thyroid Hormones and Growth in Health and Disease. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2011;3(2):51-5.
- 47 Zhu S, Pang Y, Xu J, Chen X, Zhang C, Wu B, et al. Endocrine Regulation on Bone by Thyroid. *Fron Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:873820.
- 48 Chaker L, Razvi S, Bensenor IM, Azizi F, Pearce EN, Peeters RP. Hypothyroidism. *Nat Rev Dis Primers*. 2022;8(1):30.
- 49 Ellis H. Sir William Gull: Distinguished Physician. *Br J Hosp Med*. 2016;77(12):717.
- 50 Wassner AJ. Congenital Hypothyroidism. *Clin Perinatol*. 2018;45(1):1-18.
- 51 Ramos HE, Nesi-França S, Boldarine VT, Pereira RM, Chiamolera MI, Camacho CP, et al. Clinical and Molecular Analysis of Thyroid Hypoplasia: A Population-Based Approach in Southern Brazil. *Thyroid*. 2009;19(1):61-8.

- 52 Silvestrin SM, Leone C, Leone CR. Detecting Congenital Hypothyroidism with Newborn Screening: The Relevance of Thyroid-Stimulating Hormone Cutoff Values. *J Pediatr (Rio J)*. 2017;93(3):274-80.
- 53 Peters C, van Trotsenburg ASP, Schoenmakers N. Congenital Hypothyroidism: Update and Perspectives. *Eur J Endocrinol*. 2018;179(6):R297-317.
- 54 van Trotsenburg P, Stoupa A, Léger J, Rohrer T, Peters C, Fugazzola L, et al. Congenital Hypothyroidism: A 2020–2021 Consensus Guidelines Update—An ENDO-European Reference Network Initiative Endorsed by the European Society for Pediatric Endocrinology and the European Society for Endocrinology. *Thyroid*. 2021;31(3):387-419.
- 55 Conitec. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Hipotireoidismo Congênito. Brasília/DF: Ministério da Saúde; 2021. 586.
- 56 Ragusa F, Fallahi P, Elia G, Gonnella D, Paparo SR, Giusti C, et al. Hashimotos' Thyroiditis: Epidemiology, Pathogenesis, Clinic and Therapy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2019;33(6):101367.
- 57 Hanley P, Lord K, Bauer AJ. Thyroid Disorders in Children and Adolescents: A Review. *JAMA Pediatr*. 2016;170(10):1008-19.
- 58 Biondi B. Natural History, Diagnosis and Management of Subclinical Thyroid Dysfunction. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2012;26(4):431-46.
- 59 Metwalley KA, Farghaly HS. Subclinical Hypothyroidism in Children: Updates for Pediatricians. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2021;26(2):80-5.
- 60 Biondi B, Cappola AR, Cooper DS. Subclinical Hypothyroidism: A Review. *JAMA*. 2019;322(2):153-60.
- 61 Cooper DS, Biondi B. Subclinical Thyroid Disease. *Lancet*. 2012;379(9821):1142-54.
- 62 Radetti G, Kleon W, Buzi F, Crivellaro C, Pappalardo L, di Iorgi N, et al. Thyroid Function and Structure Are Affected in Childhood Obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(12):4749-54.
- 63 Rapa A, Monzani A, Moia S, Vivenza D, Bellone S, Petri A, et al. Subclinical Hypothyroidism in Children and Adolescents: A Wide Range of Clinical, Biochemical, and Genetic Factors Involved. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(7):2414-20.

- 64 Arrigo T, Wasniewska M, Crisafulli G, Lombardo F, Messina MF, Rulli I, et al. Subclinical Hypothyroidism: The State of the Art. *J Endocrinol Invest*. 2008;31(1):79-84.
- 65 Calaciura F, Motta RM, Miscio G, Fichera G, Leonardi D, Carta A, et al. Subclinical Hypothyroidism in Early Childhood: A Frequent Outcome of Transient Neonatal Hyperthyrotropinemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(7):3209-14.
- 66 Vigone MC, Di Frenna M, Guizzardi F, Gelmini G, de Filippis T, Mora S, et al. Mild TSH Resistance: Clinical and Hormonal Features in Childhood and Adulthood. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017;87(5):587-96.
- 67 Leonardi D, Polizzotti N, Carta A, Gelsomino R, Sava L, Vigneri R, et al. Longitudinal Study of Thyroid Function in Children with Mild Hyperthyrotropinemia at Neonatal Screening for Congenital Hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(7):2679-85.
- 68 Sue LY, Leung AM. Levothyroxine for the Treatment of Subclinical Hypothyroidism and Cardiovascular Disease. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11.
- 69 Chen X, Zhang N, Cai Y, Shi J. Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function Using Tissue Doppler Echocardiography and Conventional Doppler Echocardiography in Patients with Subclinical Hypothyroidism Aged <60 Years: A Meta-Analysis. *J Cardiol*. 2013;61(1):8-15.
- 70 Owen PJD, Sabit R, Lazarus JH. Thyroid Disease and Vascular Function. *Thyroid*. 2007;17(6):519-24.
- 71 Xu J. Alteration of Lipid Profile in Subclinical Hypothyroidism: A Meta-Analysis. *Med Sci Monit*. 2014;20:1432-41.
- 72 Rodondi N, Bauer DC, Cappola AR, Cornuz J, Robbins J, Fried LP, et al. Subclinical Thyroid Dysfunction, Cardiac Function, and the Risk of Heart Failure. The Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(14):1152-9.
- 73 Bano A, Chaker L, Plompen EPC, Hofman A, Dehghan A, Franco OH, et al. Thyroid Function and the Risk of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: The Rotterdam Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(8):3204-11.
- 74 França MM, Nogueira CR, Hueb JC, Mendes AL, Padovani CR, Mazeto GMFDS. Higher Carotid Intima-Media Thickness in Subclinical Hypothyroidism Associated with the Metabolic Syndrome. *Metab Syndr Relat Disord*. 2016;14(8):381-5.

- 75 Farghaly HS, Metwalley KA, Raafat DM, Algowhary M, Said GM. Epicardial Fat Thickness in Children with Subclinical Hypothyroidism and Its Relationship to Subclinical Atherosclerosis: A Pilot Study. *Horm Res Paediatr.* 2019;92(2):99-105.
- 76 Pérez-Lobato R, Ramos R, Arrebola JP, Calvente I, Ocón-Hernández O, Dávila-Arias C, et al. Thyroid Status and Its Association with Cognitive Functioning in Healthy Boys at 10 Years of Age. *Eur J Endocrinol.* 2015;172(2):129-39.
- 77 Ergür AT, Taner Y, Ata E, Melek E, Erdoğan Bakar E, Sancak T. Neurocognitive Functions in Children and Adolescents with Subclinical Hypothyroidism. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2012;4(1):21-4.
- 78 Ittermann T, Thamm M, Wallaschofski H, Rettig R, Völzke H. Serum Thyroid-Stimulating Hormone Levels Are Associated with Blood Pressure in Children and Adolescents. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(3):828-34.
- 79 Wasniewska M, Salerno M, Cassio A, Corrias A, Aversa T, Zirilli G, et al. Prospective Evaluation of the Natural Course of Idiopathic Subclinical Hypothyroidism in Childhood and Adolescence. *Eur J Endocrinol.* 2009;160(3):417-21.
- 80 Chase HP, Garg SK, Cockerham RS, Wilcox WD, Walravens PA. Thyroid Hormone Replacement and Growth of Children with Subclinical Hypothyroidism and Diabetes. *Diabet Med.* 1990;7(4):299-303.
- 81 Radetti G, Maselli M, Buzi F, Corrias A, Mussa A, Cambiaso P, et al. The Natural History of the Normal/Mild Elevated TSH Serum Levels in Children and Adolescents with Hashimoto's Thyroiditis and Isolated Hyperthyrotropinaemia: A 3-Year Follow-up: The Natural History of Subclinical Hypothyroidism in Children. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012;76(3):394-8.
- 82 Valenzise M, Aversa T, Zirilli G, Salzano G, Corica D, Santucci S, et al. Analysis of the Factors Affecting the Evolution over Time of Subclinical Hypothyroidism in Children. *Ital J Pediatr.* 2017;43(1):2.
- 83 World Health Organization. WHO Recommendations for Care of the Preterm or Low-Birth-Weight Infant. Geneva; 2022.
- 84 Boguszewski MC, Mericq V, Bergada I, Damiani D, Belgorosky A, Gunczler P, et al. Latin American Consensus: Children Born Small for Gestational Age. *BMC Pediatr.* 2011 Dec;11(1):66.
- 85 Villar J, Ismail LC, Victora CG, Ohuma EO, Bertino E, Altman DG, et al. International Standards for Newborn Weight, Length, and Head Circumference by Gestational

- Age and Sex: The Newborn Cross-Sectional Study of the INTERGROWTH-21st Project. *Lancet*. 2014;384(9946):857-68.
- 86 Tanner JM. Normal Growth and Techniques of Growth Assessment. *Clin Endocrinol Metab*. 1986;15(3):411-51.
- 87 World Health Organization. The WHO Child Growth Standards; 2006. <https://www.who.int/toolkits/child-growth-standards/standards>.
- 88 World Health Organization. Growth Reference Data for 5-19 Years; 2007. <https://www.who.int/tools/growth-reference-data-for-5to19-years>.
- 89 Marshall WA, Tanner JM. Variations in the Pattern of Pubertal Changes in Girls. *Arch Dis Child*. 1969;44(235):291-303.
- 90 Marshall WA, Tanner JM. Variations in the Pattern of Pubertal Changes in Boys. *Arch Dis Child*. 1970;45(239):13-23.
- 91 World Health Organization. The WHO Anthro Software. Geneva; 2009.
- 92 World Health Organization. WHO AnthroPlus for Personal Computer Manual: Software for Assessing Growth of the World's Children and Adolescents. Geneva; 2009.
- 93 Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the Concentration of Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Plasma, without Use of the Preparative Ultracentrifuge. *Clin Chem*. 1972;18(6):499-502.
- 94 Greulich WW, Pyle SI, editors. Radiographic Atlas of Skeletal Development of the Hand and Wrist. 2nd ed. Stanford, Calif: Stanford Univ. Press [u.a.]; 1959.
- 95 Ueda D. Normal Volume of the Thyroid Gland in Children. *J Clin Ultrasound*. 1990;18(6):455-62.
- 96 Mayer-Davis EJ, Kahkoska AR, Jefferies C, Dabelea D, Balde N, Gong CX, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Definition, Epidemiology, and Classification of Diabetes in Children and Adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2018;19:7-19.
- 97 Peplies J, Jiménez-Pavón D, Savva SC, Buck C, Günther K, Fraterman A, et al. Percentiles of Fasting Serum Insulin, Glucose, HbA1c and HOMA-IR in Pre-Pubertal Normal Weight European Children from the IDEFICS Cohort. *Int J Obes*. 2014;38(S2):S39-47.

- 98 Alberti G, Zimmet P, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S, et al. The IDF Consensus Definition of Metabolic Syndrome in Children and Adolescents. International Diabetes Federation; 2007.
- 99 Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis Model Assessment: Insulin Resistance and β -Cell Function from Fasting Plasma Glucose and Insulin Concentrations in Man. *Diabetologia*. 1985;28(7):412-9.
- 100 Faludi AA, Izar MCO, Saraiva JFK, Chacra APM, Bianco HT, Afiune Neto A, et al. Atualização Da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção Da Aterosclerose - 2017. *Arq Bras Cardiol*. 2017;109(1).
- 101 Maciel LMZ, Kimura ET, Nogueira CR, Mazeto GMFS, Magalhães PKR, Nascimento ML, et al. Hipotireoidismo congênito: recomendações do Departamento de Tireoide da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2013;57(3):184-92.
- 102 Roelfsema F, Pijl H, Kok P, Enderit E, Fliers E, Biermasz NR, et al. Thyrotropin Secretion in Healthy Subjects Is Robust and Independent of Age and Gender, and Only Weakly Dependent on Body Mass Index. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(2):570-8.
- 103 Çatlı G, Kır M, Anık A, Yılmaz N, Böber E, Abacı A. The Effect of L-thyroxine Treatment on Left Ventricular Functions in Children with Subclinical Hypothyroidism. *Arch Dis Child*. 2015;100(2):130-7.
- 104 Esfandiari NH, Papaleontiou M. Biochemical Testing in Thyroid Disorders. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2017;46(3):631-48.
- 105 Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. Posicionamento Oficial da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) sobre utilização dos testes de Função Tireoidiana na Prática Clínica. Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia; 2016.
- 106 Sheehan MT. Biochemical Testing of the Thyroid: TSH Is the Best and, Oftentimes, Only Test Needed – A Review for Primary Care. *Clin Med Res*. 2016;14(2):83-92.
- 107 Sgarbi JA, Teixeira PFS, Maciel LMZ, Mazeto GMFS, Vaisman M, Montenegro Junior RM, et al. Consenso brasileiro para a abordagem clínica e tratamento do hipotireoidismo subclínico em adultos: recomendações do Departamento de Tireoide da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2013;57(3):166-83.

- 108 Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT, Col NF, Cobin RH, et al. Subclinical Thyroid Disease: Scientific Review and Guidelines for Diagnosis and Management. *JAMA*. 2004;291(2):228.
- 109 Salerno M, Capalbo D, Cerbone M, De Luca F. Subclinical Hypothyroidism in Childhood — Current Knowledge and Open Issues. *Nat Rev Endocrinol*. 2016;12(12):734-46.
- 110 Ergin Z, Savaş-Erdeve Ş, Kurnaz E, Çetinkaya S, Aycan Z. Follow-up in Children with Non-Obese and Non-Autoimmune Subclinical Hypothyroidism. *J Ped Endocrinol Metab*. 2018 Oct;31(10):1133-8.
- 111 Aversa T, Salerno M, Radetti G, Faienza MF, Iughetti L, Corrias A, et al. Peculiarities of Presentation and Evolution over Time of Hashimoto's Thyroiditis in Children and Adolescents with Down's Syndrome. *Hormones (Athens)*. 2015;14(3):410-6.
- 112 Claret C, Goday A, Benaiges D, Chillarón JJ, Flores JA, Hernandez E, et al. Subclinical Hypothyroidism in the First Years of Life in Patients with Down Syndrome. *Pediatr Res*. 2013;73(5):674-8.
- 113 Pepe G, Corica D, De Sanctis L, Salerno M, Faienza MF, Tessaris D, et al. Prospective Evaluation of Autoimmune and Non-Autoimmune Subclinical Hypothyroidism in Down Syndrome Children. *Eur J Endocrinol*. 2020;182(4):385-92.
- 114 Wasniewska M, Corrias A, Salerno M, Mussa A, Capalbo D, Messina MF, et al. Thyroid Function Patterns at Hashimoto's Thyroiditis Presentation in Childhood and Adolescence Are Mainly Conditioned by Patients' Age. *Horm Res Paediatr*. 2012;78(4):232-6.
- 115 Reinehr T. Thyroid Function in the Nutritionally Obese Child and Adolescent. *Curr Opin Pediatr*. 2011;23(4):415-20.
- 116 Yavuz S, Salgado Nunez Del Prado S, Celi FS. Thyroid Hormone Action and Energy Expenditure. *J Endocr Soc*. 2019;3(7):1345-56.
- 117 Castro-Gago M, Novo-Rodríguez MI, Gómez-Lado C, Rodríguez-García J, Rodríguez-Segade S, Eiris-Puñal J. Evolution of Subclinical Hypothyroidism in Children Treated With Antiepileptic Drugs. *Pediatr Neurol*. 2007;37(6):426-30.
- 118 Rosene ML, Wittmann G, Arrojo e Drigo R, Singru PS, Lechan RM, Bianco AC. Inhibition of the Type 2 Iodothyronine Deiodinase Underlies the Elevated Plasma TSH Associated with Amiodarone Treatment. *Endocrinology*. 2010;151(12):5961-70.

- 119 Barrett B, Bauer AJ. The Effects of Amiodarone on Thyroid Function in Pediatric and Adolescent Patients. *Curr Opin Pediatr.* 2021;33(4):436-41.
- 120 Kovacikova L, Kunovsky P, Lakomy M, Skrak P, Hraska V, Kostalova L, et al. Thyroid Function and Ioduria in Infants after Cardiac Surgery: Comparison of Patients with Primary and Delayed Sternal Closure:. *Pediatr Crit Care Med.* 2005;6(2):154-9.
- 121 Lee SY, Chang DLF, He X, Pearce EN, Braverman LE, Leung AM. Urinary Iodine Excretion and Serum Thyroid Function in Adults After Iodinated Contrast Administration. *Thyroid.* 2015;25(5):471-7.
- 122 Chiesa AE, Tellechea ML. Update on Neonatal Isolated Hyperthyrotropinemia: A Systematic Review. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:643307.
- 123 Bona G, Prodam F, Monzani A. Subclinical Hypothyroidism in Children: Natural History and When to Treat. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2012;5(Suppl 1):23-8.
- 124 Wasniewska M, Aversa T, Salerno M, Corrias A, Messina MF, Mussa A, et al. Five-Year Prospective Evaluation of Thyroid Function in Girls with Subclinical Mild Hypothyroidism of Different Etiology. *Eur J Endocrinol.* 2015;173(6):801-8.
- 125 Radetti G, Gottardi E, Bona G, Corrias A, Salardi S, Loche S. The Natural History of Euthyroid Hashimoto's Thyroiditis in Children. *J Pediatr.* 2006;149(6):827-32.
- 126 Kaestner TL, Santos JAD, Pazin DC, Baena CP, Olandoski M, Abreu GA, et al. Prevalence of Combined Lipid Abnormalities in Brazilian Adolescents and Its Association with Nutritional Status: Data from the Erica Study. *Glob Heart.* 2020;15(1):23.
- 127 Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J.* 2021;42(34):3227-337.
- 128 Berenson GS. Bogalusa Heart Study: A Long-Term Community Study of a Rural Biracial (Black/White) Population. *Am J Med Sci.* 2001;322(5):267-74.
- 129 Gomes ÉIL, Zago VHDS, Faria ECD. Evaluation of Lipid Profiles of Children and Youth from Basic Health Units in Campinas, SP, Brazil: A Cross-Sectional Laboratory Study. *Arq Bras Cardiol.* 2019;114(1):47-56.
- 130 da Silva TPR, Mendes LL, Barreto VMJ, Matozinhos FP, Duarte CK. Total Cholesterol and Low-Density Lipoprotein Alterations in Children and Adolescents from Brazil: A Prevalence Meta-Analysis. *Arch Endocrinol Metab.* 2022.

- 131 Witte T, Ittermann T, Thamm M, Riblet NBV, Völzke H. Association Between Serum Thyroid-Stimulating Hormone Levels and Serum Lipids in Children and Adolescents: A Population-Based Study of German Youth. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(5):2090-7.
- 132 Unal E, Akin A, Yıldırım R, Demir V, Yıldız İ, Haspolat YK. Association of Subclinical Hypothyroidism with Dyslipidemia and Increased Carotid Intima-Media Thickness in Children. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2017;9(2):144-9.
- 133 Santos MI, Limbert C, Marques FC, Rosário F, Lopes L. Childhood Obesity, Thyroid Function, and Insulin Resistance – Is There a Link? A Longitudinal Study. *J Ped Endocrinol Metab.* 2015;28(5-6).
- 134 Nader NS, Bahn RS, Johnson MD, Weaver AL, Singh R, Kumar S. Relationships Between Thyroid Function and Lipid Status or Insulin Resistance in a Pediatric Population. *Thyroid.* 2010;20(12):1333-9.
- 135 Mohn A, Di Michele S, Di Luzio R, Tumini S, Chiarelli F. The Effect of Subclinical Hypothyroidism on Metabolic Control in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus. *Diabet Med.* 2002;19(1):70-3.
- 136 Hegedüs L. Thyroid Ultrasound. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2001;30(2):339-60.
- 137 Tritou I, Vakaki M, Sfakiotaki R, Kalaitzaki K, Raissaki M. Pediatric Thyroid Ultrasound: A Radiologist's Checklist. *Pediatr Radiol.* 2020;50(4):563-74.
- 138 Chanoine JP, Toppet V, Lagasse R, Spehl M, Delange F. Determination of Thyroid Volume by Ultrasound from the Neonatal Period to Late Adolescence. *Eur J Pediatr.* 1991;150(6):395-9.
- 139 Delange F, Benker G, Caron P, Eber O, Ott W, Peter F, et al. Thyroid Volume and Urinary Iodine in European Schoolchildren: Standardization of Values for Assessment of Iodine Deficiency. *Eur J Endocrinol.* 1997;136(2):180-7.
- 140 Hegedüs L, Perrild H, Poulsen LR, Andersen JR, Holm B, Schnohr P, et al. The Determination of Thyroid Volume by Ultrasound and Its Relationship to Body Weight, Age, and Sex in Normal Subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 1983;56(2):260-3.
- 141 Ivarsson SA, Persson PH, Ericsson UB. Thyroid Gland Volume as Measured by Ultrasonography in Healthy Children and Adolescents in a Non-Iodine Deficient Area. *Acta Paediatr Scand.* 1989;78(4):633-4.

- 142 Vitti P, Martino E, Aghini-Lombardi F, Rago T, Antonangeli L, Maccherini D, et al. Thyroid Volume Measurement by Ultrasound in Children as a Tool for the Assessment of Mild Iodine Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;79(2):600-3.
- 143 World Health Organization, & International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders. Recommended Normative Values for Thyroid Volume in Children Aged 6-15 Years. World Health Organization & International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders. *Bull World Health Organ.* 1997;75(2):95-7.
- 144 Bai L, Gao S, Burstein F, Kerr D, Buntine P, Law N. A Systematic Literature Review on Unnecessary Diagnostic Testing: The Role of ICT Use. *Int J Med Inform.* 2020;143:104269.
- 145 Müskens JLJM, Kool RB, Van Dulmen SA, Westert GP. Overuse of Diagnostic Testing in Healthcare: A Systematic Review. *BMJ Qual Saf.* 2022;31(1):54-63.