

**FREE TRIYODOTHYRONINE - FREE THYROXINE RATIO IN EUTHYROID OBESITY PATIENTS****ÖTİROİD OBEZ HASTALARDA SERBEST TRİİYODOTİRONİN - SERBEST TİROKSİN ORANI****Akif Doğantekin**

Internal Medicine Specialist, Private Gaziantep Emek Hospital, Department of Internal Medicine, Gaziantep, Türkiye. ORCID ID: 0000-0001-6078-540X

**Ali Gürel**

Prof. Dr., Fırat University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Department of Nephrology Elazığ, Türkiye. ORCID ID: 0000-0001-8087-8814

**Nevzat Gözel**

Assoc. Prof. Dr., Fırat University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Elazığ, Türkiye. ORCID ID: 0000-0001-7326-6860

**Abstract**

Obesity is the condition of body mass index (BMI)  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> as a result of excessive increase in body fat mass. In recent years, obesity rates have more than doubled, and about a third of the world's population is now classified as overweight or obese. Obesity can affect thyroid hormones in addition to the role of thyroid hormones in regulating body weight. Therefore, by defining the relationship between obesity and thyroid hormones, the risk factors of many diseases can be controlled.

The aim of this study is to investigate the fT<sub>3</sub>-sT<sub>4</sub> ratio in obese patients without known thyroid disease and normal thyroid function tests.

Cases examined retrospectively were divided into 2 groups as obese and control (non-obese) groups. In the obese group, 58 patients (34 women, 24 men) and 60 healthy subjects (39 women, 21 men), a total of 118 patients aged 18-64 years with biochemical data were included in the study.

The thyroid function tests of the groups were compared. The fT<sub>3</sub> level was found to be 3.9 (3.84-3.99) pg/ml in the obese group, and 2.88 (2.74-2.98) pg/ml in the control group (p<0.001). The fT<sub>4</sub> level was 0.92 (0.91-0.95) ng/dl in the obese group, and the fT<sub>4</sub> level was 1.52 (1.4-1.63) ng/dl in the control group, which was statistically significant (p<0.001). TSH level was 3.79 (3.54-3.98) mIU/mL in the obese group and 1.78 (1.48-2.15) mIU/mL in the control group (p<0.001). The fT<sub>3</sub>/sT<sub>4</sub> ratio was 4.22 (4.03-4.35) in the obese group and 1.9 (1.76-2.1) in the control group (p<0.001).

Given that obesity is characterized by an increase in both muscle mass and sT<sub>3</sub> levels, it may well be that a higher muscle mass is responsible for higher type II iodothyronine deiodinase, thereby increasing fT<sub>3</sub> production and circulating hormone levels. Recent studies have found that serum sT<sub>3</sub> levels increase in obese patients. In euthyroid individuals, the fT<sub>3</sub> and fT<sub>3</sub>-sT<sub>4</sub> ratios were positively correlated with BMI, waist circumference, and body fat percentage. In

our study,  $sT_3$  level and  $fT_3$ - $sT_4$  ratio were found to be higher in the obese group compared to the control group, in line with the literature.

In our study, we found that the  $fT_3$ - $sT_4$  ratio is metabolically important and associated with obesity in cases without known thyroid disease and whose thyroid function tests are completely euthyroid.

**Keywords:** Triiodothyronine, thyroxine, obese.

## Özet

Obezite beden yağ kütlesinin aşırı artışı sonucu vücut kitle indeksinin (VKİ)  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> olması durumudur. Son yıllarda, obezite oranları iki kattan fazla arttı ve dünya nüfusunun yaklaşık üçte biri artık aşırı kilolu veya obez olarak sınıflandırıldı. Obezite, tiroid hormonlarının vücut ağırlığını düzenlemedeki rolüne ek olarak tiroid hormonlarını da etkileyebilir. Bu nedenle obezite ve tiroid hormonları arasındaki ilişkinin tanımlanması ile bir çok hastalığın risk faktörleri kontrol altına alınabilir

Bu çalışmanın amacı bilinen tiroid hastalığı olmayan ve normal tiroid fonksiyon testleri olan obez olgularda  $sT_3$ - $sT_4$  oranını araştırmaktır.

Retrospektif olarak incelenen vakalar obez ve kontrol (non-obez) grubu olarak 2 gruba ayrıldı. Obez grupta 58 hasta (34 kadın, 24 erkek) ve 60 sağlıklı olgu (39 kadın, 21 erkek), biyokimyasal verileri olan 18-64 yaş aralığında toplam 118 olgu çalışmaya dahil edildi.

Grupların tiroid fonksiyon testleri karşılaştırıldı. Obez grupta  $sT_3$  düzeyi 3.9 (3.84-3.99) pg/ml, kontrol grubunda ise  $sT_3$  düzeyi 2.88 (2.74-2.98) pg/ml olarak bulundu ( $p<0.001$ ). Obez grupta  $sT_4$  düzeyi 0.92 (0.91-0.95) ng/dl, kontrol grubunda  $sT_4$  düzeyi 1.52 (1.4-1.63) ng/dl idi ve istatistiksel açıdan anlamlıydı ( $p<0.001$ ). Obez grupta TSH düzeyi 3.79 (3.54-3.98) mIU/mL, kontrol grubunda ise 1.78 (1.48-2.15) mIU/mL olarak saptandı ( $p<0.001$ ).  $sT_3/sT_4$  oranı obez grupta 4.22 (4.03-4.35), kontrol grubunda 1.9 (1.76-2.1) olarak tespit edildi ( $p<0.001$ ).

Obezitenin hem kas kütlesi hem de  $sT_3$  düzeylerinde bir artışla karakterize edildiği göz önüne alındığında, daha yüksek bir kas kütlesinin daha yüksek tip II iyodotironin deiyodinazdan sorumlu olması, dolayısıyla  $sT_3$  üretimini ve dolaşımdaki hormon düzeylerini artırması pekâlâ olabilir. Son yapılan çalışmalarda serum  $sT_3$  düzeylerinin obez hastalarda arttığı bulunmuştur. Ötiroid bireylerde  $sT_3$  ve  $sT_3$ - $sT_4$  oranı VKİ, bel çevresi ve vücut yağ yüzdesi ile pozitif olarak ilişkili bulunmuştur. Bizim çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak obez grupta  $sT_3$  düzeyi ve  $sT_3$ - $sT_4$  oranı kontrol grubuna göre yüksek olarak saptandı.

Çalışmamızda sonuç olarak bilinen tiroid hastalığı olmayan ve tiroid fonksiyon testleri tamamen ötiroid olan olgularda  $sT_3$ - $sT_4$  oranının metabolik açıdan önemli olduğunu ve obezite ile bağlantılı olduğunu bulduk.

**Anahtar Kelimeler:** Triiyodotironin, tiroksin, obez.

## Giriş

Obezite beden yağ kütlesinin aşırı artışı sonucu vücut kitle indeksinin (VKİ)  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> olması durumudur. Son yıllarda, obezite oranları iki kattan fazla arttı ve dünya nüfusunun

yaklaşık üçte biri artık aşırı kilolu veya obez olarak sınıflandırıldı (1). Obeziteyi insan sağlığı için tehlikeli yapan morbidite ve mortalitesi yüksek hastalıklara neden olmasıdır. Kalp damar hastalıkları, hiperglisemi, kanserler, osteoartrit, mide bağırsak hastalıkları ve üreme bozuklukları obezitenin komplikasyonlarından (2).

Larynx ve trachea' nın her iki tarafında bulunan tiroid bezi endokrin bezlerin en büyüğüdür. Tiroid folliküllerinin ortasında yeralan kolloidlerde tiroid hormonları olan tiroksin ( $T_4$ ) ve triiyodotironin ( $T_3$ ) içeren tiroglobulinler yer alır (3). Tiroid hormonları dokuların metabolizma hızlarını, proteinlerin anabolizma ve katabolizmalarını, bağırsaklardan glikoz emilimini, glukoneogenezi, adipoz dokudan serbest yağ asit mobilizasyonu ile plazma serbest yağ asiti oranını, serbest yağ asitlerinin oksidasyonunu, kan plazma kolesterol düzeylerini belirleyen hayati hormonlardır (4). Tiroid hormonlarının en önemli görevi oksidatif metabolik reaksiyonları dengede tutmaktır. Dokuların gelişimi ve büyümesine, enerji için besinlerin kullanılma hızlarına, canlı ağırlık kazancı ve yağ doku depolanmasına etkili oldukları için obezitede insülin ile birlikte en önemli hormon konumundadır (5).

Hipotirodizm tiroid hormonlarının azaldığı ve tiroid uyarıcı hormon (TSH) düzeylerinin arttığı, subklinik hipotirodizm ise tiroid hormon düzeylerinin normal ve TSH düzeylerinin arttığı tiroid yetmezliği durumlarını tanımlamak için kullanılır. Her iki tiroid hastalığında da obezitede olduğu gibi hiperglisemi, kardiyovasküler hastalıklar, hiperlipidemi ve VKİ artışı görülür (6). Öte yandan obez hastalarda hipotirodizm ve subklinik hipotirodizm yüksek oranlarda görülür. Obezite, tiroid hormonlarının vücut ağırlığını düzenlemedeki rolüne ek olarak tiroid hormonlarını da etkileyebilir. Bu nedenle obezite ve tiroid hormonları arasındaki ilişkinin tanımlanması ile bir çok hastalığın risk faktörleri kontrol altına alınabilir (7).

Obezite patogenezindeki esas problem enerji metabolizmasındaki dengesizliktir. Tiroid hormonları enerji harcanmasını ve iştahı modüle ettikleri için obezite ile yakından ilişkilidir (8). Tiroid hormonunun aktif formu olan triiyodotironin ( $sT_3$ ) periferik dokularda serbest tiroksinden ( $sT_4$ ) dönüştürülür.  $sT_4$ ' ün  $sT_3$ 'e dönüşüm oranı  $sT_3$ - $sT_4$  oranı olarak ifade edilebilir. Ötiroid aşırı kilolu ve obez kadınlarda  $sT_3$  ve tiroid uyarıcı hormonun bel çevresi ile ilişkili olduğu bilinmektedir (9). Tiroid hormonları yağ ve iskelet kası mitokondrilerinde uncoupling proteinlerin ekspresyonunu stimüle edebilir, katekolaminlerin cevabını artırarak adrenerjik reseptör sayısını modüle edebilir ve böylece vücut ağırlığını ve metabolik hızı düzenleyebilir (10).

Obezite ve hipotiroidi ilişkisi çok iyi bilinmektedir. Bu çalışmanın amacı çok iyi bilinmeyen ve gözardı edilen normal tiroid fonksiyon testleri olan obez olgularda  $sT_3$ - $sT_4$  oranını araştırmaktır.

## Materyal ve Metod

Bu çalışmada Özel Gaziantep Emek Hastanesi Dahiliye Polikliniğine 01/05/2021 - 31/08/2021 arasında başvuran hastaların dosyaları retrospektif olarak incelenmiştir. Retrospektif olarak incelenen vakalar obez ve kontrol (non-obez) grubu olarak 2 gruba ayrıldı. Hem obez hem de kontrol grubunda TSH (0.4-4.2 mIU/mL),  $sT_3$  (2.3-4.2 pg/ml) ve  $sT_4$  (0.89-1,76 ng/dl) seviyeleri normal referans sınırları içinde ise ötirodizm olarak tanımlandı. Çalışmadan dışlanma kriterleri; bilinen tiroid hastalığı olanlar, tiroid fonksiyon testleri anormal olanlar, önceden L-tiroksin supresyon tedavisi alanlar, antitiroid ilaç veya tiroid hormon veya tiroid fonksiyonunu etkilediği bilinen ilaç kullananlar, tiroidektomi öyküsü

olanlar, tiroid otoantikör yüksekliği olanlar, karaciğer ve böbrek yetmezliği olanlar, diyabet, gebelik ve laktasyon döneminde olanlar, aktif malignitesi bulunanlar, glukoz metabolizmasını etkilediği bilinen ilaç kullananlar, açlık kan şekeri (AKŞ)  $\geq 100$  mg/dl, glikozillenmiş hemoglobin A1c (HbA1c)  $\geq 5.7$ , Homeostasis Model ile İnsülin Direncini Değerlendirme skoru (HOMA-IR)  $\geq 2.7$  olanlar.

Obez grupta 58 hasta (34 kadın, 24 erkek) ve 60 sağlıklı olgu (39 kadın, 21 erkek), biyokimyasal verileri olan 18-64 yaş aralığında toplam 118 olgu çalışmaya dahil edildi. Laboratuvar ve demografik verileri eksik olanlar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların yaş, cinsiyet, kilo ve boy değerleri kaydedildi. Hastaların vücut kitle indeksleri (VKİ) =  $\text{kg/m}^2$  formülü kullanılarak hesaplandı. VKİ  $\geq 30$   $\text{kg/m}^2$  olan bireyler obez olarak tanımlandı. Her 2 grupta (8-12 saat açlığı takiben alınan kanda) açlık kan şekeri, HbA1c, insülin, sT<sub>3</sub>, sT<sub>4</sub>, tirotopin (TSH), anti-tiroid peroksidaz (anti-TPO) ve anti-tiroglobülin (anti-Tg) düzeyleri incelendi. Her hastanın sT<sub>3</sub>/sT<sub>4</sub> oranı hesaplandı.

İstatistiksel analizler için IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versiyon 25 kullanıldı. Nicel veriler, ortalama $\pm$ standart sapma veya medyan (min-maks) değerleri ile; nitel veriler sayı ve yüzde değerleri ile tanımlandı. Nicel verilerin grup karşılaştırmalarında verinin dağılımına göre bağımsız gruplar t-testi veya Mann-Whitney U testi kullanıldı. Nitel verilerin grup karşılaştırması için ki-kare testi kullanıldı.  $p < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

Çalışmaya 58 obez hasta, 60 sağlıklı olgu dahil edildi. Obez hasta grubu 34 kadın ve 24 erkek, kontrol grubu 39 kadın, 21 erkek olgudan oluştu. Yaş ortalaması obez grupta  $41.4 \pm 8$  yıl, kontrol grubunda  $33.5 \pm 9.41$  yıl olarak tespit edildi ( $p < 0.001$ ).

Grupların tiroid fonksiyon testleri karşılaştırıldı. Obez grupta sT<sub>3</sub> düzeyi 3.9 (3.84-3.99) pg/ml, kontrol grubunda ise sT<sub>3</sub> düzeyi 2.88 (2.74-2.98) pg/ml olarak bulundu ( $p < 0.001$ ). Obez grupta sT<sub>4</sub> düzeyi 0.92 (0.91-0.95) ng/dl, kontrol grubunda sT<sub>4</sub> düzeyi 1,52 (1,4-1,63) ng/dl idi ve istatistiksel açıdan anlamlıydı ( $p < 0.001$ ). Obez grupta TSH düzeyi 3.79 (3.54-3.98), kontrol grubunda ise 1.78 (1.48-2.15) olarak saptandı ( $p < 0.001$ ). sT<sub>3</sub>/sT<sub>4</sub> oranı obez grupta 4.22 (4.03-4.35) mIU/mL, kontrol grubunda 1.9 (1.76-2.1) mIU/mL olarak tespit edildi ( $p < 0.001$ ).

Grupların tiroid otoantikörleri karşılaştırıldığında obez grupta anti-Tg 39 (24.8-49) IU/mL, kontrol grubunda 38.2 (24.8-47.4) IU/mL olarak bulundu ( $p = 0.923$ ). Obez grupta anti-TPO düzeyi  $21.01 \pm 7.24$  IU/mL, kontrol grubunda ise  $21.09 \pm 7.13$  IU/mL idi ( $p = 0.949$ ). Grupların otoantikör düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu.

Grupların VKİ karşılaştırıldığında obez grupta 35.6 (33.5-37.7)  $\text{kg/m}^2$  ve kontrol grubunda 23.9 (22.3-24.6)  $\text{kg/m}^2$  olarak bulundu ( $p < 0.001$ ). Bel çevreleri karşılaştırıldığında obez grupta 107.4 (93.2-114.1) cm, kontrol grubunda 77.3 (74.8-85.1) cm olarak saptandı ( $p < 0.001$ ) (Tablo 1).

**Tablo 1.** Çalışmanın demografik verileri ve laboratuvar parametreleri

Grup adı	Obez	Kontrol
Yaş ortalamaları (yıl)	41.4±8	33.5±9.41
Cinsiyet dağılımı (kadın/erkek)	34/24	39/21
Toplam hasta sayısı	58	60
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	35.6 (33.5-37.7)	23.9 (22.3-24.6)
Bel çevresi (cm)	107.4 (93.2-114.1)	77.3 (74.8-85.1)
sT <sub>3</sub> (pg/ml)	3.9 (3.84-3.99)	2.88 (2.74-2.98)
sT <sub>4</sub> (ng/dl)	0.92 (0.91-0.95)	1,52 (1,4-1,63)
TSH (mIU/mL)	3.79 (3.54-3.98),	1.78 (1.48-2.15)
sT <sub>3</sub> -sT <sub>4</sub> oranı	4.22 (4.03-4.35),	1.9 (1.76-2.1)
Anti-Tg (IU/mL)	39 (24.8-49)	38.2 (24.8-47.4)
Anti-TPO (IU/mL)	21.01±7.24	21.09±7.13

## Tartışma

Yağ kütlesindeki artışın yanı sıra, obezite aynı zamanda yağsız ve kas kütlesinin eş zamanlı büyümesini de tetikler. Ayrıca, insan iskelet kasının tiroksini triiyodotironine dönüştüren tip II iyodotironin deiyodinaz aktivitesinin yeri olduğu da unutulmamalıdır (11). Obezitenin hem kas kütlesi hem de sT<sub>3</sub> düzeylerinde bir artışla karakterize edildiği göz önüne alındığında, daha yüksek bir kas kütlesinin daha yüksek tip II iyodotironin deiyodinazdan sorumlu olması, dolayısıyla sT<sub>3</sub> üretimini ve dolaşımdaki hormon düzeylerini artırması pekâlâ olabilir (12). Bu nedenle serum tiroid hormonları ve obezite arasında bir ilişki olabileceği belirtilmektedir. Günümüzde ötiroid bireylerde obezite ve/veya insülin direnci ile düşük tiroid hormonları arasında bir ilişkinin olduğunu ileri süren çalışmalar yayınlanmıştır. Tiroid hormonları adaptif termogenezin güçlü modülatörüdür ve obezitenin gelişimine katkıda bulunabilir (13).

Son yapılan çalışmalarda serum sT<sub>3</sub> düzeylerinin obez hastalarda arttığı bulunmuştur (14). Ötiroid bireylerde sT<sub>3</sub> ve sT<sub>3</sub>-sT<sub>4</sub> oranı VKİ, bel çevresi ve vücut yağ yüzdesi ile pozitif olarak ilişkili bulunmuştur (15). Çinli ötiroid bireylerde yapılan çalışmada abdominal derialtı yağ birikimi artmış sT<sub>3</sub> ve sT<sub>3</sub>-sT<sub>4</sub> oranı ile ilişkili bulunmuştur (16). Roef ve ark. sağlıklı ötiroid orta yaşlı popülasyonda VKİ ve bel çevresinin sT<sub>3</sub> ve sT<sub>3</sub>-sT<sub>4</sub> oranı ile pozitif ilişkili olduğunu saptamışlardır (17). Bizim çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak obez grupta sT<sub>3</sub> düzeyi ve sT<sub>3</sub>-sT<sub>4</sub> oranı kontrol grubuna göre yüksek olarak saptandı.

Mele ve ark. yaptığı çalışmada ötiroid kadın olgularda VKİ artışı ile TSH düzeylerinin arttığı ve erkeklerde VKİ artışı ile beraber sT<sub>4</sub> düzeylerinin azaldığı görüldü (18). Öte yandan obezite pek çok hormonun salgılanma rejimini değiştirir. Obezite altta yatan tiroid fonksiyon bozukluğu olmadan TSH düzeylerinde artışlara neden olur (19). Bizim çalışmamızda literatüre uygun şekilde obez grupta TSH düzeyi kontrol grubuna yüksek, sT<sub>4</sub> düzeyi ise kontrol grubuna göre düşük olarak bulundu ve her iki değer için p<0.001 olarak saptandı.

Esas olarak adipositler tarafından üretilen leptinin, bağışıklık sistemine aracılık ettiği ve yardımcı T lenfosit (Th) dengesini T yardımcı 1 (Th1) hücre fenotipine kaydırarak ve düzenleyici T (Treg) hücrelerinin işlevini inhibe ederek artan anti-TPO üretimine katkıda

bulunduğu tespit edilmiştir (20). Song ve ark. yaptığı çalışmada obezitenin Haşimoto tiroiditi ile açıkça ilişkili olduğu görülmüştür. Graves hastalığı ile obezite arasında ise bağlantının olmadığı saptandı. Tiroid otoantikörlerinin meta-analizinde ise anti-TPO ile pozitif korele iken anti-Tg ile korele değildi (21). Bizim çalışmamızda anti-Tg düzeyi obez grupta yüksek, anti-TPO düzeyi ise kontrol grubunda yüksek olarak saptandı fakat istatistiksel açıdan önemli değildi.

## Sonuç

Tiroid disfonksiyonları vücudun metabolik dengesini bozarak obezite başta olmak üzere hiperlipidemi, hiperglisemi, depresif bozukluk ve gastrointestinal hastalıklara yol açabilir. Çalışmamızda sonuç olarak bilinen tiroid hastalığı olmayan ve tiroid fonksiyon testleri tamamen ötiroid olan olgularda  $sT_3$ - $sT_4$  oranının metabolik açıdan önemli olduğunu ve obezite ile bağlantılı olduğunu bulduk.

## Kaynaklar

1. Tremmel M, Gerdtham U-G, Nilsson PM, Saha S. Economic Burden of Obesity: A Systematic Literature Review. *Int J Environ Res Public Health* (2017) 14(4):435.
2. Blüher M, Obesity: global epidemiology and pathogenesis, *Nature reviews, Endocrinology*, 2019, 15(5), 288–298.
3. Emirzeoğlu M. ve Sancak R. Tiroid bezi anatomisi, *Journal of Experimental and Clinical Medicine*, 2012; 29(4S), 273-275.
4. Oetting A, Yen PM. New insights into thyroid hormone action. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2007;21(2):193–208.
5. Waung JA, Bassett JH, Williams GR. Thyroid hormone metabolism in skeletal development and adult bone maintenance. *Trends Endocrinol Metab.* 2012;23(4):155–162.
6. Kalra S, Aggarwal S, Khandelwal D. Thyroid dysfunction and dysmetabolic syndrome: the need for enhanced thyrovigilance strategies. *Int J Endocrinol.* 2021;2021:9641846.
7. Mahdavi M, Amouzegar A, Mehran L, Madreseh E, Tohidi M, Azizi F. Investigating the prevalence of primary thyroid dysfunction in obese and overweight individuals: Tehran thyroid study. *BMC Endocr Disord.* 2021;21:89.
8. Hoermann R, Midgley JE, Larisch R, Dietrich JW. Recent Advances in Thyroid Hormone Regulation: Toward a New Paradigm for Optimal Diagnosis and Treatment. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2017 Dec;8:364.
9. 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. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007;67:265–9.
10. Al-Adsani H, Hoffer LJ, Silva JE. Resting energy expenditure is sensitive to small dose change in patients with chronic thyroid hormone replacement. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1997;82.1118-25.

11. Guillet C. Skeletal Muscle in Obesity and Chronic Overfeeding. In: *Nutrition and Skeletal Muscle*. Academic Press; (2019). p. 107–15.
12. Larsen PR. Type 2 iodothyronine deiodinase in human skeletal muscle: new insights into its physiological role and regulation. *J Clin Endocrinol Metab* (2009) 94(6):1893–5.
13. Rezzonico J, Rezzonico M, Pusiol E, Pitoia F, and Niepomniszcz H. Introducing the Thyroid Gland as Another Victim of the Insulin Resistance Syndrome. *Thyroid* 2008;18:461–64.
14. Michalaki MA, Vagenakis AG, Leonardou AS, Argentou MN, Habeos IG, Makri MG, et al. Thyroid function in humans with morbid obesity. *Thyroid*. 2006 Jan;16(1):73–8.
15. Kitahara CM, Platz EA, Ladenson PW, Mondul AM, Menke A, Berrington de González A. Body fatness and markers of thyroid function among U.S. men and women. *PLoS One*. 2012;7(4):e34979.
16. Nie X, et al. Association between Abdominal Fat Distribution and Free Triiodothyronine in a Euthyroid Population. *Obes Facts* 2020;13:358–366.
17. Roef GL, Rietzschel ER, Van Daele CM, Taes YE, De Buyzere ML, Gillebert TC, et al. Triiodothyronine and free thyroxine levels are differentially associated with metabolic profile and adiposity-related cardiovascular risk markers in euthyroid middle-aged subjects. *Thyroid*. 2014 Feb; 24(2): 223–31.
18. Mele C, et al. The pattern of TSH and fT4 levels across different BMI ranges in a large cohort of euthyroid patients with obesity. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022; 13: 1029376.
19. Knudsen N, Laurberg P, Rasmussen LB, Bülow I, Perrild H, Ovesen L, 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) 90:4019–24.
20. Fresno M, Alvarez R, Cuesta N. Toll-like receptors, inflammation, metabolism and obesity. *Arch Physiol Biochem*. (2011) 117:151–64.
21. Rong-Hua Song, Bin Wang, Qiu-Ming Yao, Qian Li, Xi Jia, Jin-An Zhang. The Impact of Obesity on Thyroid Autoimmunity and Dysfunction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Immunol*. 2019 Oct 1;10:2349.