

## Hypothyroidism and Its Association with Serum Cholesterol and Triglyceride Levels in Children

Asma Mohammed Gliwan<sup>1\*</sup>, Nasma Ahmed Al-Masrati<sup>2</sup>, Haifa Abdel Salam Ishkab<sup>3</sup>  
<sup>1,2,3</sup>Department of Chemistry, Faculty of Science, University of Misurata, Misurata, Libya

### قصور الغدة الدرقية وعلاقته بمستويات الكوليسترول والدهون الثلاثية لدى الأطفال

أسماء محمد قليوان<sup>1\*</sup>، نسمة احمد المصراتي<sup>2</sup>، هيفاء عبد السلام إشكاب<sup>3</sup>  
<sup>1,2,3</sup>قسم الكيمياء، كلية العلوم، جامعة مصراته، مصراته، ليبيا

\*Corresponding author: [a.gliwan@sci.misuratau.edu.ly](mailto:a.gliwan@sci.misuratau.edu.ly)

Received: December 24, 2025 | Accepted: February 01, 2026 | Published: February 08, 2026

**Copyright:** © 2026 by the authors. Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

#### Abstract:

This study aimed to analyze the relationship between hypothyroidism and elevated levels of total cholesterol and triglycerides in children. The sample included 40 patients (21 males and 19 females) aged between one month and 16 years. The results demonstrated a strong positive correlation between elevated thyroid-stimulating hormone (TSH) levels and increased total cholesterol ( $R = 0.634$ ,  $p = 0.005$ ) as well as triglyceride levels ( $R = 0.838$ ,  $p = 0.000$ ). Conversely, thyroxine (T4) showed a significant inverse correlation with these parameters ( $R = -0.740$  for cholesterol and  $R = -0.831$  for triglycerides). These findings indicate that hypothyroidism adversely affects lipid metabolism, thereby increasing the risk of cardiovascular diseases in children.

**Keywords:** Hypothyroidism; Thyroid-Stimulating Hormone (TSH); Thyroxine (T4); Total Cholesterol; Triglycerides (TG); Dyslipidemia; Children.

#### المخلص:

تهدف هذه الدراسة إلى تحليل العلاقة بين قصور الغدة الدرقية وارتفاع مستويات الكوليسترول والدهون الثلاثية عند الأطفال. شملت العينة 40 مريضاً (21 ذكراً، 19 أنثى) تتراوح أعمارهم بين شهر و16 سنة. أظهرت النتائج وجود ارتباط إيجابي قوي بين ارتفاع هرمون TSH (الهرمون المحفز للغدة الدرقية) وزيادة مستويات الكوليسترول الكلي ( $R=0.634$ ,  $p=0.005$ ) والدهون الثلاثية ( $R=0.838$ ,  $p=0.000$ ). بينما ارتبط T4 (هرمون الثيروكسين) ارتباطاً عكسياً مع هذه المؤشرات ( $R=-0.740$  للكوليسترول،  $R=-0.831$  للدهون الثلاثية). تؤكد النتائج أن قصور الغدة الدرقية يؤثر سلباً على التمثيل الغذائي للدهون، مما يزيد من خطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية لدى الأطفال.

**الكلمات المفتاحية:** قصور الغدة الدرقية، هرمون المحفز للغدة الدرقية TSH، هرمون الدرقي T4، الدهون الثلاثية TG.

#### مقدمة:

يُنتج هرمون المنبه للغدة الدرقية (TSH) بشكل رئيسي من قبل الخلايا القاعدية في الجزء البعيد من الغدة النخامية الأمامية، ويعمل على نسيج الغدة الدرقية عن طريق الارتباط بمستقبلات (TSHRs) لتعزيز تخليق وإفراز هرمونات الغدة الدرقية. كما وجدت مستقبلات TSH أيضاً في خلايا الكبد (الخلايا الكبدية)، وخلايا الدهون، وخلايا بناء العظام، والبلعميات، والخلايا البطانية، وخلايا العضلات الملساء، يشير هذا الانتشار الواسع إلى أن مستقبل TSH يُعدُّ بروتيناً رئيسياً يربط الدماغ بالأعضاء الأخرى (Chaker et al., 2022; Ikegami et al., 2019). ينظم هرمون TSH وظيفة الغدة الدرقية والتمثيل الغذائي وتوازن الطاقة والنمو والتطور وكذلك وظائف الجهاز العصبي المركزي والجهاز

القلبي الوعائي. وترتبط المستويات غير الطبيعية لهرمون TSH باضطرابات مثل قصور الغدة الدرقية، وفرط نشاط الغدة الدرقية، والتهاب الغدة الدرقية، وسرطان الغدة الدرقية، ومتلازمة الأيض واضطرابات الدهون (Klein, 2014; Lu et al., 2020).

تُعدُّ الدهون ضرورية للحياة (Thiam and Ikonen, 2021). فهي توفر الطاقة لأنسجة مثل القلب والعضلات الهيكلية (Abumrad et al., 2021; Spriet, 2014)، وتشكل الركائز الأساسية لإفراز الهرمونات من قبل الغدد التناسلية والغدد الكظرية. كما تُكوِّن الدهون مواداً خافضة للتوتر في الرتتين، وتُسهِّل الإخراج الأيضي في الصفراء، وتُكوِّن أغشية الميالين في الجهاز العصبي لضمان نقل الإشارات العصبية بشكل موثوق. بالإضافة إلى ذلك، تعمل الدهون كجزيئات إشارية، وتعد أهدافاً لإنزيمات كيناز الدهون، وركائز لإنزيمات السيكلوأكسجيناز البروستاغلاندين والإنزيمات ذات الصلة، وروابط للمستقبلات النووية (Christofides et al., 2021; Takada and Makishima, 2020). علاوة على ذلك، توفر الدهون الموجودة في الأومينتوم الأكبر والشحم تحت الجلد الحماية والعزل. ينطوي أيض الدهون على تخليق وتفكيك الدهون داخل الجسم. يشير مصطلح "اضطراب أيض الدهون" إلى اضطرابات في هذه العمليات تؤدي إلى تغييرات في مستويات و هيكل ووظائف البروتينات الدهنية في البلازما. يُنظَّم أيض الدهون بواسطة العوامل الوراثية والعوامل العصبية الهرمونية والهرمونات والإنزيمات والأنسجة والأعضاء (Hu et al., 2020b; Zhang et al., 2022). ويمكن أن تؤدي الاختلالات في هذه العوامل إلى اضطرابات في أيض الدهون وتغيرات مرضية في الأعضاء المتأثرة (Alves-Bezerra and Cohen, 2017; Cheng et al., 2018).

يؤثر هرمون TSH بشكل كبير على أيض الدهون في الجسم والدماغ. يحدث هذا التنظيم من خلال تأثير TSH على إنتاج هرمونات الغدة الدرقية وآثاره المباشرة على العمليات المتعلقة بالدهون. يشمل دور TSH في أيض الدهون تحفيز هرمونات الغدة الدرقية، وتخليق وتفكيك الدهون (مثل تحليل الدهون، وأكسدة الأحماض الدهنية، وأيض الكوليسترول) والتأثير على البروتينات الدهنية. كما يمتلك TSH تأثيرات مباشرة على أيض الدهون في الدماغ، بما في ذلك تأثيراته الوقائية العصبية، وتوازن الطاقة، وأنظمة الناقلات العصبية. وقد تسهم الاختلالات في أيض الدهون في تطور أمراض مثل قصور الغدة الدرقية وفرط نشاطها (Elgadi et al., 2010; Takada and Makishima, 2020).

#### المواد وطرق العمل: (Materials and Methods)

أجريت هذه الدراسة على عينة مكونة من 40 طفلاً (21 ذكور، 19 إناث) تتراوح أعمارهم بين 1 سنة و 16 سنة، وقد تم تشخيصهم جميعاً بمرض قصور الغدة الدرقية ويتلقون العلاج في مركز الغدد الصماء والسكري بمدينة مصراتة. جمعت عينات الدم الوريدي ووضعت في أنابيب خالية من موانع التجلط، ثم فصلت عينات الدم للحصول على المصل بواسطة جهاز الطرد المركزي بسرعه 5000 لفة في الدقيقة لمدة 5 دقائق. بعد فصل المصل، تم إجراء التحاليل البيوكيميائية اللازمة لتحديد مستويات الكوليسترول الكلي والدهون الثلاثية. تم تسجيل وتحليل البيانات البيوكيميائية المتعلقة بمستوى الدهون في الدم، بهدف دراسة العلاقة بين قصور الغدة الدرقية وخلل مستويات الدهون في الجسم لدى الأطفال. وقد أجريت جميع الإجراءات بعد الحصول على الموافقة من أولياء أمور المرضى.

#### التحليل الإحصائي: Statistical analysis

تم استخدام برنامج SPSS v.20 لإجراء التحليل الإحصائي للبيانات. استخدم اختبار (T) لعينتين مستقلتين لمعرفة الفروقات المعنوية للمتغيرات، واستخدم معامل ارتباط بيرسون لدراسة العلاقة بين المتغيرات.

جدول رقم (1): قيمة يوضح التحليل الإحصائي للمتغيرات (العمر، سكر، تراكمي، TG، كولسترول، T4)

المتوسط	الانحراف المعياري	أقل قيمة	أكبر قيمة	
8.28	4.43	0.06	16	العمر
127.9	81.8	74	309	سكر
9	4.08	5.33	15.6	تراكمي
172.5	109.2	47.1	350	TG
188.98	67.97	106	330	كولسترول
18.09	22.2	0.2	94.9	T4
19.61	25.52	0.01	100	TSH

نلاحظ من الجدول السابق أن متوسط الأعمار من عينة الدراسة كانت 8.28، بانحراف معياري 4.43 حيث أقل عمر سجل كان 21 يوم بينما كان أكبر طفل مصاب ثم تسجيله بعمر 16 سنة. يتضح من خلال الجدول السابق أن متوسط السكر في عينة الدراسة كان 127.9 بانحراف معياري 81.8، بينما كان متوسط السكر التراكمي في عينة الدراسة كان الكولسترول بانحراف معياري 67.97، كما يتضح من خلال الجدول (2) أن متوسط T4 في عينة الدراسة كان 18.09 بانحراف معياري 22.20 بينما كان متوسط TSH في عينة الدراسة كان 19.61 بانحراف معياري 25.52.

**جدول رقم (2):** يوضح درجة الارتباط و P-value بين TSH والسكر

	P-value	درجة الارتباط	
العلاقة بين TSH والسكر	0.005	0.75	علاقة طردية معنوية

نلاحظ من جدول السابق أن قيمة معامل الارتباط يساوي 0.75 بمستوى معنوية  $P\text{-value} = 0.005$  وهذا يعني وجود علاقة طردية قوية بين TSH والسكر.

**جدول رقم (3):** يوضح درجة الارتباط و P-value بين TSH والتراكمي

	P-value	درجة الارتباط	
العلاقة بين TSH والتراكمي	0.330	0.55	علاقة طردية وليست معنوية

نلاحظ من جدول (3) أن قيمة معامل الارتباط يساوي 0.55 بمستوى معنوية  $P\text{-value} = 0.330$  وهذا يعني وجود علاقة طردية متوسطة ولكنها غير معنوية (لا يمكن تعميمها على مجتمع الدراسة) بين TSH والسكر التراكمي.

**جدول رقم (4):** يوضح درجة الارتباط و P-value بين TSH وTG

	P-value	درجة الارتباط	
العلاقة بين TSH وTG	0.000	0.838	علاقة طردية معنوية

نلاحظ من جدول (4) أن قيمة معامل الارتباط يساوي 0.838 بمستوى معنوية  $P\text{-value} = 0.000$  وهذا يعني وجود علاقة طردية قوية بين TSH وTG.

**جدول رقم (5):** يوضح درجة الارتباط و P-value بين TSH والكوليسترول

	P-value	درجة الارتباط	
العلاقة بين TSH والكوليسترول	0.005	0.634	علاقة طردية معنوية

نلاحظ من جدول (5) أن قيمة معامل الارتباط يساوي 0.634 بمستوى معنوية  $P\text{-value} = 0.005$  وهذا يعني وجود علاقة طردية قوية بين TSH والكوليسترول.

**جدول رقم (6):** يوضح درجة الارتباط و P-value بين T4 والسكر

	P-value	درجة الارتباط	
العلاقة بين T4 والسكر	0.084	-0.57	علاقة عكسية غير معنوية

نلاحظ من الجدول السابق أن قيمة معامل الارتباط يساوي -0.57 بمستوى معنوية  $P\text{-value} = 0.048$  وهذا يعني وجود علاقة عكسية متوسطة غير معنوية بين T4 والسكر.

**جدول رقم (7):** يوضح درجة الارتباط و P-value بين T4 والتراكمي

	P-value	درجة الارتباط	
العلاقة بين T4 والسكر التراكمي	0.212	-0.945	علاقة عكسية غير معنوية

**جدول رقم (8):** يوضح درجة الارتباط و P-value بين T4 وTG

	P-value	درجة الارتباط	
العلاقة بين T4 وTG	0.000	-0.831	علاقة عكسية معنوية

نلاحظ من الجدول السابق أن قيمة معامل الارتباط تساوي -0.831 بمستوى معنوية  $P\text{-value} = 0.000$  وهذا يعني وجود علاقة عكسية قوية معنوية بين T4 وTG.

**جدول رقم (9):** يوضح درجة الارتباط و P-value بين T4 والكوليسترول

	P-value	درجة الارتباط	
العلاقة بين T4 والكوليسترول	0.000	-0.740	علاقة عكسية معنوية

نلاحظ من جدول السابق أن معامل الارتباط يساوي 0.740- بمستوى معنوية  $P\text{-value}=0.000$  وهذا يعني وجود علاقة عكسية قوية معنوية بين T4 وTSH.

**مناقشة النتائج:**

ان هرمونات الغدة الدرقية ضرورية للنمو الطبيعي والتطور منذ حياة الجنين يؤدي الإنتاج غير كافي او النشاط غير كافي على مستوى الخلوي او الجزيئي الى قصور الغدة الدرقية هذه الهرمونات ضرورية لنمو دماغ عند الجنين (Setian 2007). تمثل هرمونات الغدة الدرقية الدور الأساسي في تنظيم عملية التمثيل الغذائي في الجسم وبالتالي فهو يلعب دورا مهما في التمثيل الغذائي للدهون وتم الإبلاغ عن العلاقة بين قصور الغدة الدرقية والتمثيل الغذائي غير الطبيعي للكوليسترول لأول مرة في عام 1930 منذ ذلك الوقت كان هناك اعتراف تدريجي بقصور الغدة الدرقية وتأثيره السلبي على استقلاب الكوليسترول وخاصة الكوليسترول الكلي LDL (الكوليسترول الضار) والدهون الثلاثية، يحدث قصور الغدة الدرقية على التمثيل الغذائي للدهون من خلال عدة آليات مختلفة بسبب انخفاض T4 و T3 وارتفاع هرمون TSH (Liu et al., 2022).

تبين في دراسة سابقة ان زيادة مستويات الهرمون المنبه للغدة الدرقية TSH مرتبطة بزيادة في الكوليسترول الكلي والدهون الثلاثية ووجد ان الهرمون TSH في الدم يرتبط ارتباطا إيجابيا بتركيزات الانسولين حيث أظهرت نتائج ان مستويات TSH ارتبطت بشكل إيجابي مع مستويات الدهون الثلاثية والسكر، بينما العكس من ذلك كانت مستويات T4 مرتبطة عكسيا مع الدهون الثلاثية والسكر (Liu et al., 2022) وهذا يتفق مع الدراسة.

وفي دراسة اخرى يرتبط قصور الغدة الدرقية ارتباطا وثيقا بزيادة الكوليسترول الكلي والدهون الثلاثية ارتبطت تركيزات الكوليسترول الكلي والدهون الثلاثية بشكل إيجابي مع تركيزات TSH (Su et al., 2022) وهذا يتفق مع الدراسة.

حيث أظهرت دراسة ان نسبة انتشار قصور الغدة الدرقية في الذكور بنسبة 55% أكثر من الاناث وقامت بإحصائية ان 70% من الأطفال كإنو من فئة العمرية (3-9) سنوات (شريتح واخرين 2019) وهذا يتفق مع دراسة على العكس من ذلك قامت دراسة ان الأطفال مصابون بقصور الغدة الدرقية يكون ف الاناث أعلى من ذكور (Maiorana et al., 2003: Hogan 2009). حيث أظهرت دراسة أن التهاب الغدة الدرقية المناعي الذاتي أكثر شيوعا عند الاناث (Demirbek et al., 2007) وهذا لا يوافق الدراسة.

#### الخاتمة:

تؤكد نتائج هذه الدراسة وجود علاقة ذات دلالة إحصائية قوية بين قصور الغدة الدرقية واضطراب مستويات الدهون في الدم لدى الأطفال، حيث أظهر ارتفاع هرمون الغدة الدرقية المحفز (TSH) ارتباطا إيجابيا ملحوظا مع زيادة مستويات الكوليسترول الكلي والدهون الثلاثية، في حين ارتبط هرمون الثيروكسين (T4) ارتباطا عكسياً مع هذه المؤشرات. وتشير هذه النتائج بوضوح إلى أن انخفاض كفاءة وظيفة الغدة الدرقية يؤدي إلى خلل في عملية التمثيل الغذائي للدهون، مما يساهم في تراكم الدهون في الدم ويزيد من احتمالية حدوث مضاعفات استقلابية مبكرة. وتبرز هذه المعطيات الأهمية السريرية لتقييم وظائف الغدة الدرقية بشكل دوري لدى الأطفال، خاصة في الحالات التي تظهر فيها اضطرابات في مستويات الدهون، حيث يمكن أن يسهم التشخيص المبكر والتدخل العلاجي المناسب في الحد من تطور المضاعفات طويلة الأمد، وعلى رأسها أمراض القلب والأوعية الدموية. كما تؤكد الدراسة أن المؤشرات الهرمونية للغدة الدرقية، وخاصة TSH و T4، تمثل عوامل حيوية مهمة يمكن استخدامها كمؤشرات تنبؤية لتقييم مخاطر اضطرابات الدهون لدى الأطفال المصابين بقصور الغدة الدرقية. وفي ضوء هذه النتائج، توصي الدراسة بضرورة تعزيز برامج الفحص المبكر والمتابعة المنتظمة للأطفال المصابين بقصور الغدة الدرقية، مع التركيز على مراقبة مستويات الدهون في الدم كجزء من التقييم الشامل للحالة الصحية. كما تبرز الحاجة إلى إجراء دراسات مستقبلية على عينات أكبر ولمدد زمنية أطول لفهم التأثيرات طويلة المدى لقصور الغدة الدرقية على صحة القلب والأوعية الدموية لدى الأطفال، وتطوير استراتيجيات وقائية وعلاجية فعالة للحد من المخاطر المرتبطة به.

#### قائمة المراجع:

1. Chaker, L., Razvi, S., Bensenor, I. M., Azizi, F., Pearce, E. N., & Peeters, R. P. (2022). Hypothyroidism. *Nature Reviews Disease Primers*, 8(1), Article 30. <https://doi.org/10.1038/s41572-022-00357-7>.
2. Ikegami, K., et al. (2019). Triiodothyronine reprograms the diurnal transcriptome rhythms of the liver implicating lipid and cholesterol metabolism. *eLife*, 9, e79405. <https://doi.org/10.7554/eLife.79405>.
3. Danzi, S., & Klein, I. (2014). Thyroid disease and the cardiovascular system. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 43(2), 517–528. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2014.02.005>.
4. Lu, Y., et al. (2020). Dyslipidemia in hypothyroidism: Mechanisms involving SREBP, LDL-R, and hepatic  $\beta$ -oxidation. *Journal of Lipid Research*, 61(3), 252–261. <https://doi.org/10.1194/jlr.RA119000563>.

5. Thiam, A. R., & Ikonen, E. (2021). Lipid transfer proteins and thyroid hormone signaling in hepatic metabolism. *Hepatology*, 73(4), 1552–1564. <https://doi.org/10.1002/hep.31456>.
6. Abumrad, N. A., Jones, K. C., & Finck, B. N. (2021). Mechanisms of cardiac and skeletal muscle fatty acid utilization in health and disease. *American Journal of Physiology–Endocrinology and Metabolism*, 321(2), E119–E132. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00000.2021>.
7. Spriet, L. L. (2014). Lipids as fuel for skeletal muscle during exercise. *Journal of Sport and Health Science*, 3(1), 7–13. <https://doi.org/10.1016/j.jshs.2014.02.005>.
8. Christofides, A., Arvanitis, D., & Sekeris, C. E. (2021). Fatty acids and prostaglandins: signaling roles in endocrine regulation. *Journal of Lipid Research*, 62, 100070. <https://doi.org/10.1016/j.jlr.2021.100070>.
9. Takada, I., & Makishima, M. (2020). Thyroid hormone activation of nuclear receptors: insights into lipid metabolism modulation. *Molecular Endocrinology*, 34(3), 345–355. <https://doi.org/10.1210/me.2019-00435>.
10. Hu, X., Li, J., & Wang, Y. (2020b). Genetic and hormonal regulation of lipid metabolism in thyroid dysfunction. *Endocrine Reviews*, 41(4), 515–535. <https://doi.org/10.1210/endrev/bnaa012>.
11. Zhang, Y., Liu, J., & Zhou, Y. (2022). Hormonal and enzymatic control of plasma lipoproteins under metabolic stress. *Circulation Research*, 130(6), 913–928. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.320454>.
12. Alves-Bezerra, M., & Cohen, D. E. (2017). Lipid metabolism and liver disease: focusing on metabolic dysfunction-associated fatty liver disease. *Advances in Nutrition*, 8(2), 308–318. <https://doi.org/10.3945/an.116.014347>.
13. Cheng, J., Wang, J., & Ma, L. (2018). Disruption of lipid metabolic networks in endocrine organs. *Endocrinology*, 159(11), 3806–3817. <https://doi.org/10.1210/en.2018-00312>.
14. Elgadi, A., Zemack, H., Marcus, C., & Norgren, S. (2010). Tissue-specific knockout of TSH receptor in white adipose tissue increases adipocyte size and decreases TSH-induced lipolysis. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 393(3), 526–530. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2010.01.047>.
15. Takada, I., & Makishima, M. (2020). Thyroid hormone activation of nuclear receptors: insights into lipid metabolism modulation. *Molecular Endocrinology*, 34(3), 345–355. <https://doi.org/10.1210/me.2019-00435>.
16. Setian, N. (2007). Hypothyroidism in children: Diagnosis and treatment. *Jornal de Pediatria*, 83(5 Suppl), S209–S216. <https://doi.org/10.2223/JPED.1703>.
17. Su, X., Peng, H., Chen, X., Wu, X., & Wang, B. (2022). Hyperlipidemia and hypothyroidism. *Clinica Chimica Acta*, 524, 132–139. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2021.10.022>.
18. Liu, H., & Peng, D. (2022). Update on dyslipidemia in hypothyroidism: The mechanism of dyslipidemia in hypothyroidism. *Endocrine Connections*, 11(e220095), Article e220095. <https://doi.org/10.1530/EC-22-0095>.
19. Shreith, A., Haidar, A., & Farhat, H. (2019). Prevalence of hypothyroidism among children attending the endocrinology clinic with short stature complaints at Tishreen University Hospital. *Tishreen University Journal for Research and Scientific Studies – Health Sciences Series*, 41(2), 65–73.
20. Maiorana, R., Carta, A., Floriddia, G., Leonardi, D., Buscema, M., Sava, L., Calaciura, F., & Vigneri, R. (2003). Thyroid hemiagenesis: Prevalence in normal children and effect on thyroid function. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 88(4), 1534–1536. <https://doi.org/10.1210/jc.2002-021822>.

21. Hogan, A. R., Zhuge, Y., Perez, E. A., Koniaris, L. G., Lew, J. I., & Sola, J. E. (2009). Pediatric thyroid carcinoma: Incidence and outcomes in 1753 patients. *Journal of Surgical Research*, 156(1), 167–172. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2008.08.009>
22. Demirbilek, H., Kandemir, N., Gonc, E. N., Ozon, A., Alikasifoglu, A., & Yordam, N. (2007). Hashimoto's thyroiditis in children and adolescents: A retrospective study on clinical, epidemiological and laboratory properties of the disease. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 20(10), 1199–1206. <https://doi.org/10.1515/JPEM.2007.20.10.1199>