

DOI: 10.4274/tpa.46.06

Şişman çocuklarda hafif TSH yüksekliği: Nasıl bir sorun?

Elevated TSH levels in obese children: What kind of problem is it?

R. Gül Yeşiltepe Mutlu, Elif Özsu, Filiz Mine Çizmecioğlu, Şükrü Hatun

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Endokrinoloji ve Diyabet Bilim Dalı, Kocaeli, Türkiye

Özet

Amaç: Şişmanlığın çocuklarda tiroid hormonları üzerine etkilerinin araştırılması.

Gereç ve Yöntem: Çocuk endokrinoloji ve diyabet polikliniğinde Mart 2006- Mayıs 2009 tarihleri arasında şişmanlık tanısı ile izlenen 132 olgunun dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Antropometrik ölçümleri, kan lipit düzeyleri, tiroid hormon düzeyleri, açlık kan şekeri ve insulin düzeyleri değerlendirildi. HOMA-IR (homeostasis model assessment of insulin resistance) <3,16 olan ile >3,16 olan olguların TSH (tiroid uyarıcı hormon) düzeyleri karşılaştırıldı. Tiroid uyarıcı düzeyi ile beden kitle indeksi (BKİ) ve HOMA-IR düzeyleri arasındaki ilişki incelendi. Veriler SPSS 13.0 istatistik programı ile analiz edildi. Bağımsız gruplar arasındaki karşılaştırmalar ki-kare testi ile, korelasyon analizi 'Pearson yöntemi' ile yapıldı. Anlamlılık sınırı $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

Bulgular: On yedi olgunun TSH değeri (%12,9) 97,5 persantilin üzerinde, 51 olgunun (%38,7) TSH değeri ise 90. persantilin üzerinde saptandı. TSH değeri >97,5 persantil olan hiçbir olgunun serbest/total T4 düzeyi normalin altında değildi. HOMA-IR<3,16 olan olgular ile HOMA-IR >3,16 olan olgular TSH düzeyleri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. TSH ile BKİ ve HOMA-IR değeri arasında pozitif yönde, zayıf derecede, istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir ilişki saptandı.

Çıkarımlar: Şişman çocuklarda TSH düzeyi, tiroid işlevleri etkilenmeksizin yükselmiş olabilir, bu durum hipotiroidi lehine değerlendirilmemeli ve ilk değerlendirmede L-tiroksin tedavisi başlanmamalıdır. (*Türk Ped Arş 2011; 46: 33-6*)

Anahtar sözcükler: Beden kitle indeksi, HOMA-IR, şişmanlık, TSH

Summary

Aim: To determine the effects of obesity on thyroid functions in children

Material and Method: The records of 132 patients who were followed up in our Pediatric Endocrinology and Diabetes Division with the diagnosis of obesity from March 2006 to May 2009, were investigated retrospectively. Anthropometric measurements, serum lipid profiles, thyroid hormone levels, fasting blood glucose and insulin levels were evaluated. TSH levels of patients whose HOMA-IR <3.16 and HOMA-IR >3.16 were compared. Correlation between TSH levels and HOMA-IR, BMI (body mass index) was investigated. Statistical evaluation was done using SPSS 13.0 statistical program. For comparison of independent groups chi-square and for correlation analysis "Pearson method" were used. $p < 0.05$ was accepted as significant.

Results: Seventeen patients' (12.9%) TSH levels were above 97.5 percentile, fifty one patients' (38.7%) TSH levels were above 90 percentile. None of the patients whose TSH levels were above 97.5 percentile, has low free/ total T4 levels. There was no significant difference in the TSH levels, when the patients whose HOMA-IR <3.16 and HOMA-IR >3.16 were compared. There was an insignificant, positive, weak correlation between TSH levels and HOMA-IR, BMI.

Conclusions: TSH levels of obese children may be elevated without any change in the peripheral thyroid hormone levels. This situation should not be evaluated as hypothyroidism and not be started L- throxine treatment in the first examination. (*Turk Arch Ped 2011; 46: 33-6*)

Key words: Body mass index, HOMA-IR, obesity, TSH

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. R. Gül Yeşiltepe Mutlu, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Endokrinoloji ve Diyabet Bilim Dalı, Kocaeli, Türkiye E-posta: gulyesiltepe@yahoo.com **Geliş Tarihi/Received:** 08.03.2010 **Kabul Tarihi/Accepted:** 12.07.2010

Türk Pediatri Arşivi Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır. / Turkish Archives of Pediatrics, published by Galenos Publishing

Giriş

Şişmanlık, son yıllarda toplum sağlığını tehdit eden önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Şişmanlığın endokrin işlevleri etkilediği bilinmekte olup, çocuklarda ve ergenlerde tiroid işlevleri üzerine etkisi ve bu etkilerin klinik anlamı üzerinde de durulmaktadır. Şişman erişkin, ergen ve çocuklarda serum TSH düzeyinin, şişman olmayanlara göre daha yüksek olduğu, ancak bu duruma serbest ve total T4 düzeyinde düşmenin eşlik etmediği pek çok çalışmada gösterilmiştir (1-6). Bu çalışmada, şişmanlığın çocuklarda tiroid hormonları üzerine etkileri, bunun şişmanlık derecesi ve insülin direnci ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji ve Diyabet Polikliniğinde Mart 2006-Mayıs 2009 tarihleri arasında şişmanlık tanısı ile izlenen ve tiroid işlevleri değerlendirilmiş olan 132 hasta geriye dönük olarak incelendi. Beden kitle indeksi (BKİ) >95 persantil olması şişmanlık olarak kabul edildi, BKİ persantilleri altı yaş ve üzerindeki olgular için Bundak ve ark.'larının (7) 2006 yılında yapmış oldukları çalışmaya göre, altı yaşın altındaki olgular için ise CDC (centers of disease control and prevention: hastalık kontrol ve korunma merkezleri) 2000 verilerine göre değerlendirildi (8). Önceden bilinen tiroid hastalığı olan olgular çalışma dışı bırakıldı. Olguların antropometrik ölçümleri, serum TSH, serbest T4 ve/veya total T4 düzeyi, serum lipit düzeyleri, tiroid hormon düzeyleri, açlık kan şekeri ve insülin düzeyleri kaydedildi ve HOMA-IR değeri hesaplandı (açlık insülini x AKŞ (mmol/L)/22,5). Tiroid hormon düzeyleri yaşa uygun kaynaktaki aralığına göre değerlendirildi (9). HOMA-IR eşik değeri >3,16 olarak alındı ve bu değer üzerinde olan olgular insülin direnci pozitif olgular olarak sınıflandırıldı (10). Çalışma grubundaki tiroid işlevleri insülin direnci pozitif ve negatif olan olgular ve şişmanlık derecesine göre karşılaştırıldı. Veriler SPSS 13,0 istatistik programı ile çözümlendi. Bağımsız gruplar arasındaki karşılaştırmalar ki-kare testi ile, korelasyon analizi pearson yöntemi ile yapıldı. Anlamlılık sınırı p<0,05 olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya alınan 132 olgunun 83'ü (%62,9) kız, 49'u (%37,1) erkekti. Yaş ortalaması 11,9±3,18 yıld (5,1-17,9). Olguların %24'ü (n:32) ergenlik öncesinde, %33'ü (n:44) ergenlik ortasında idi, %43'ü ise (n:56) ergenliğini

tamamlamıştı. Ortalama BKİ değeri 30,61±4,65 (21,7-42); BKİ standart sapma skoru (SSS) ortalaması ise 2,79±0,62 (2-5,7) bulundu. Olguların 76'sında (%57,6) akantozis nigrikans mevcuttu. HOMA-IR olguların %50'sinde >3,16, %50'sinde ise <3,16 idi. Ergenlik öncesindeki olguların ortalama HOMA-IR değeri 1,9±1,02, ergenlikteki olguların 3,07±1,7, ergenliğini tamamlamış olgularınsa 5,69±8,7 idi. Ortalama serum insülin düzeyi ise 16±10,57 (1,0-69) mU/mL idi. Olguların TSH ortalaması 3,42±1,57 mU/mL (0,77-9,0) idi. Otuz dört olgunun (%25,8) TSH düzeyi yaşına göre 90-97,5 persantil arasında iken, 17 olgunun (%12,9) 97,5 persantilin üzerindeydi. Toplam 51 olgunun (%38,7) TSH değeri 90. persantilin üzerinde saptandı. TSH düzeyi >90 persantil olan olguların tümünde tiroid otoantiklorları negatifti. Serbest T4 (sT4) düzeyi bakılan 116 olgunun 109'unda (%94) sT4 düzeyi 10-97,5 persantil arasında, yedisinde (%6) 97,5 persantilin üzerindeydi. Serbest T4 ortalaması 16,84±4,2 pmol/L idi. TSH düzeyi >97,5 persantil olan hiçbir olgunun sT4 düzeyi normalin altında değildi. TSH düzeyi >97,5 persantil olan olguların sT4 düzeyleri Tablo 1'de verilmiştir. Total T4 düzeyi bakılan 52 olgunun T4 ortalaması ise 9,27±1,89 mg/mL (6,15-14,50) idi. Olguların ortalama kan kolesterol düzeyi 165,1±33,9, trigliserit düzeyi ise 111,1±53,7 mg/dL saptandı. Ortalama HDL kolesterol düzeyi 44,5±9,3 mg/dL, ortalama LDL kolesterol düzeyi 99±27,4 mg/dL idi. Olguların antropometrik özellikleri ve laboratuvar bulguları Tablo 2'de verilmiştir. Olgular HOMA-IR değeri >3,16 olanlar (grup-1, n: 66) ve HOMA-IR <3,16 olanlar (grup:2, n: 50) olarak iki gruba ayrıldı. Bu grupların TSH düzeyleri karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,697) (Tablo 3). Olgular BKİ SSS değerlerine göre BKİ SSS değeri 2-3 arasında olanlar (n: 85) ve BKİ SSS >3 olanlar (n: 46) olmak

Tablo 1. TSH düzeyi > 97,5 persantil olan olguların sT4 düzeyleri

Olgu	TSH düzeyi (mU/mL)	sT4 düzeyi (pmol/L)
1	6,17	16,8
2	5,78	15,3
3	5,84	16,3
4	5,89	16,3
5	7	16,7
6	6,16	14,3
7	7,1	17,1
8	7,23	15,8
9	6,82	16,8
10	6,75	20,2
11	5,9	14,8
12	6,55	13,8
13	7,43	13,8
14	7,31	21,9
15	9	11,2
16	4,75	16,5
17	4,92	14,8

üzere iki gruba ayrıldığında grupların TSH düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4). TSH ile BKİ ve HOMA-IR değeri arasında pozitif yönde, zayıf derecede, istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir ilişki saptandı (Tablo 5).

Tablo 2. Olguların antropometrik özellikleri ve laboratuvar bulguları			
	Ortalama	SS	Dağılım
Yaş (yıl)	11,9 yıl	3,18	5,1-17,9
BKİ (kg/m^2)	30,60	4,71	20,6-42
İnsülin (iu/mL)	16	10,57	1,0-69
HOMA-IR	3,9	5,97	0,2-12,9
TSH (miu/L)	3,42	1,57	0,77-9,0
sT4 (pmol/L)	16,84	4,2	11-48,6
Total kolesterol (mg/dL)	165,1	33,9	64-246
HDL kolesterol (mg/dL)	44,5	9,3	22-111
LDL kolesterol (mg/dL)	99	27,4	9-172,6
Trigliserit (mg/dL)	111,1	53,7	24-338
	n	%	
Cinsiyet (kız/erkek)	83/49	62,9/37,1	
Akantozis nigricans varlığı	76	57,6	
HOMA-IR>3,16 olan olgular	66	50	
TSH>97,5 p olan olgular	17	12,9	
TSH>90 p olan olgular	51	38,7	
TSH 90-97,5 p olan olgular	34	25,8	

SS: Standart sapma
BKİ: Beden kitle indeksi

Tablo 3. HOMA-IR değerlerine göre TSH düzeylerinin karşılaştırılması					
	HOMA-IR<3,16 (n: 66)		HOMA-IR>3,16 (n: 66)		P
	n	%	n	%	
TSH 90-97,5 p olanlar	15	22,7	19	28,7	>0,05
TSH>97,5 p olanlar	8	12,1	9	13,6	>0,05

Tablo 4. BKİ-SSS değerlerine göre TSH düzeylerinin karşılaştırılması					
	BKİ SSS: 2-3 olan olgular (n: 85)		BKİ SSS> 3 olan olgular (n: 46)		P
	n	%	n	%	
TSH 90-97,5 p olanlar	19	22,3	15	32,6	>0,05
TSH>97,5 p olanlar	11	12,9	6	13	>0,05

BKİ: Beden kitle indeksi
SSS: Standart sapma skoru

Tablo 5. TSH'nın BKİ ve HOMA-IR değerleri ile ilişkisi		
	TSH r	p
BKİ	0,01	0,91
HOMA-IR	0,026	0,79

BKİ: Beden kitle indeksi

Tartışma

Son yıllarda şişmanlığın tiroid işlevleri üzerine etkilerini araştıran çok sayıda çalışma yapılmış olup, şişman erişkinlerde, çocuklarda ve ergenlerde serum TSH düzeylerinin, şişman olmayanlara oranla hafif yüksek olduğu gösterilmiştir (1-5). TSH düzeyindeki bu hafif artışa serbest ve total T4 düzeylerinde herhangi bir değişikliğin eşlik etmediği bilinmektedir (3,5,6). Stichel ve ark.'larının (11) çalışmasında 290 şişman çocuktan %7,5'inde, Bassem ve ark.'larının (12) çalışmasında ise 185 şişman çocuktan %10,8'inde TSH yüksekliği saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da, çalışma grubuna dahil edilen 132 olgunun, %13'ünde (n: 17) TSH düzeyi 97,5 persantilin üzerinde saptanmış olup bu oran literatürdeki oranlara yakındır. Şişman bireylerde TSH yüksekliği ile birlikte periferik tiroid hormonlarında da artış olabileceği gösterilmiştir. Bunun nedeni tam olarak bilinmemektedir, ancak insülin direncine benzer şekilde tiroid hormon direncinden kaynaklanabileceği düşünülmektedir (13). Bizim çalışmamızda ise TSH değerleri yüksek saptanan olguların sT4 düzeyleri normal bulunmuştur.

Şişmanlığın TSH üzerine olan etkisi tam olarak aydınlatılmamış olmakla beraber bu durumun iyot eksikliği veya otoimmün tiroidite ilişkili olmadığı gösterilmiştir (5,6,11,13). Çalışmamızda TSH düzeyi yüksek saptanan olguların hiç birinde otoimmün tiroidit bulgusuna rastlanmaması literatür bilgilerini desteklemektedir (5,6,11,13). Ülkemizde 1998 yılından beri iyotlu tuz kullanımı yoluyla iyot korunması yapılmakta olup iyot eksikliği sıklığında belirgin azalma sağlanmıştır, ancak 2009'da yayınlanan ülkemizdeki son iyot durumunu bildiren bir yayında orta-ağır iyot eksikliği sıklığının %27,8 olduğu belirtilmiştir (14). Çalışmamız ise geriye dönük olarak yapılmış olduğundan olguların idrar iyot düzeyi bakılmadı. Bu durum çalışmamızın zayıf yönü olarak değerlendirilebilir.

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda yağ hücrelerinde çok sayıda TSH alması (reseptörü) bulunduğu ve bunun şişmanlık ile TSH arasındaki ilişkiyi açıkladığı ileri sürülmüştür (15). TSH üretiminin beden ağırlığını ve tokluk durumunu düzenleyen bazı nörotransmitterler ile (nöropeptit-Y, melanosit uyarıcı hormon, agouti related peptid gibi) düzenlendiği bilinmektedir, ayrıca bazı araştırmalar leptin düzeyi ile TSH arasında pozitif ilişki olduğunu göstermiştir (16-18).

Beden kitle indeksi ile TSH düzeyi arasında pozitif ilişki olduğu bazı çalışmalarla gösterilmiş (2,19) olmakla birlikte, Kumar ve ark.'larının (20) 2009 yılında yayınlanan çalışmasında 20 fazla kilolu çocukla, 30 şişman çocuk TSH seviyesi açısından karşılaştırılmış ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Yine aynı çalışmada TSH

seviyesi ile BKİ indeksi arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır (20). Bizim çalışmamızda BKİ SSS'si 2-3 arasında olan grup ile BKİ SSS>3 olan grup arasında TSH düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadığı gibi, TSH düzeyi ile BKİ arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Şişman bireylerde TSH düzeyi ile insülin direnci ve BKİ arasında güçlü bir ilişki olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir (20,21). Çalışmamızda ise HOMA-IR ile TSH düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki gösterilememiştir.

Şişman ergenlerin kilo vermeden önceki ve sonraki TSH düzeylerini karşılaştıran bir çalışmada kilo verdikten sonra TSH düzeylerinde anlamlı bir düşüş olmaması, bu hastalarda şişmanlığın nedeninin biyoinaktif TSH salınımına yol açan bir nöroendokrin disfonksiyon olduğunu düşündürmüştür (13). Ancak, aynı araştırmacı daha sonra 240 şişman çocukta kilo verme dönemi öncesi ve sonrası TSH düzeylerini karşılaştırdığında bu kez kilo kaybı ile birlikte TSH düzeyinde anlamlı bir düşüş olduğunu saptamış ve bu bulgulara dayanarak TSH yüksekliğinin şişmanlığın nedeni olmaktan çok bir sonucu olduğu üzerinde durulmuştur (5). Eliakim ve ark.'ları (22) da TSH yüksekliği olan çocuklarda tiroksin tedavisinin olumlu bir etkisinin olmadığını göstermiştir.

Sonuç olarak, şişman çocuklarda tiroid işlevlerinin titizlikle yorumlanması, periferik tiroid hormonlarının (özellikle T4) ölçülmesi ve edinsel hipotiroidinin dışlanması gerekmektedir. Normal T4 düzeyleri ile beraber hafif TSH yüksekliği olan olgularda bu durumun şişmanlığın nedeni olmaktan çok, bir sonucu olduğu akılda tutulmalı ve ilk değerlendirmede tedavi başlanılmadan kaçınılmalıdır.

Çıkar çatışması: Bildirilmedi.

Kaynaklar

1. Nyrnes A, Jorde R, Sundsfjord J. Serum TSH is positively associated with BMI. *Int J Obes (Lond)* 2006; 30: 100-5. (Abstract) / (Full Text)
2. 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. *Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 4019-24. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
3. Moulin de Moraes CM, Mancini MC, de Melo ME, et al. Prevalence of subclinical hypothyroidism in a morbidly obese population and improvement after weight loss induced by Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Surg* 2005; 15: 1287-91. (Abstract) / (PDF)
4. Iacobellis G, Ribaldo MC, Zappaterreno A, Iannucci CV, Leonetti F. Relationship of thyroid function with body mass index, leptin, insulin sensitivity and adiponectin in euthyroid obese women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 62: 487-91. (Abstract) / (PDF)
5. Reinehr T, de Sousa G, Andler W. Hyperthyrotropinemia in obese children is reversible after weight loss and is not related to lipids. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 3088-91. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
6. Reinehr T, Isa A, de Sousa G, Dieffenbach R, Andler W. Thyroid hormones and their relation to weight status. *Horm Res* 2008;70: 51-7. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
7. Bundak R, Furman A, Gunoz H, Darendeliler F, Bas F, Neyzi O. Body mass index references for Turkish children. *Acta Paediatr* 2006; 95: 194-8. (Abstract)
8. Centers for disease control and prevention. http://www.cdc.gov/growthcharts/p://www.cdc.gov/growthcharts/clinical_charts.htm#
9. Kapelari K, Kirchlechner C, Högl W, Schweitzer K, Virgolini I, Moncayo R. Pediatric reference intervals for thyroid hormone levels from birth to adulthood: a retrospective study. *BMC Endocr Disord* 2008; 27: 8-15. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
10. Keskin M, Kurtoglu S, Kendirci M, Atabek ME, Yazici C. Homeostasis model assessment is more reliable than the fasting glucose/insulin ratio and quantitative insulin sensitivity check index for assessing insulin resistance among obese children and adolescents. *Pediatrics* 2005; 115: 500-3. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
11. Stichel H, l'Allemand D, Grüters A. Thyroid function and obesity in children and adolescents. *Horm Res* 2000; 54: 14-9. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
12. Dekelbab BH, Abou Ouf HA, Jain I. Prevalence of elevated thyroid-stimulating hormone levels in obese children and adolescents. *Endocr Pract* 2010;16:187-90. (Abstract) / (PDF)
13. Reinehr T, Andler W. Thyroid hormones before and after weight loss in obesity. *Arch Dis Child* 2002; 87: 320-3. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
14. Erdoğan MF, Ağbaht K, Altunsoy T, et al. Current iodine status in Turkey. *J Endocrinol Invest* 2009; 32: 617-22. (Abstract)
15. Reinehr T. Obesity and thyroid function. *Mol Cell Endocrinol* 2010; 316: 165-71. (Abstract) / (PDF)
16. Rohner-Jeanrenaud F, Jeanrenaud B. The discovery of leptin and its impact in the understanding of obesity. *Euro J Endocrinol* 1996; 135: 649-50. (Abstract) / (PDF)
17. Légradi G, Emerson CH, Ahima RS, Flier JS, Lechan RM. Leptin prevents fasting-induced suppression of prothyrotropin-releasing hormone messenger ribonucleic acid in neurons of the hypothalamic paraventricular nucleus. *Endocrinology* 1997;138: 2569-76. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
18. Kim MS, Small CJ, Stanley SA, et al. The central melanocortin system affects the hypothalamo-pituitary thyroid axis and may mediate the effect of leptin. *J Clin Invest* 2000; 105: 1005-11. (Abstract) / (PDF)
19. Bastemir M, Akin F, Alkis E, Kaptanoglu B. Obesity is associated with increased serum TSH level, independent of thyroid function. *Swiss Med Wkly* 2007; 137: 431-4. (Abstract) / (PDF)
20. Hari Kumar KV, Verma A, Muthukrishnan J, Modi KD. Obesity and thyrotropinemia. *Indian J Pediatr* 2009; 76: 933-5. (Abstract) / (PDF)
21. Galofré JC, Pujante P, Abreu C, et al. Relationship between thyroid-stimulating hormone and insulin in euthyroid obese men. *Ann Nutr Metab* 2008; 53: 188- 94. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
22. Eliakim A, Barzilai M, Wolach B, Nemet D. Should we treat elevated thyroid stimulating hormone levels in obese children and adolescents ? *Int J Pediatr Obes* 2006; 1: 217-21. (Abstract)