

Çocuklarda Obezite ile Tiroid Fonksiyon Testleri Arasındaki İlişki The Relation Between Thyroid Function Tests and Obesity in Children

Uzm. Dr. Ferhat EKİNCİ*, Doç. Dr. Arzu UZUNER**

* Van Toplum Sağlığı Merkezi, Aile Hekimi Uzmanı

** Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı

Özet

Obezitenin kısa ve uzun dönemdeki hastalıklarla bağlantılı olduğu, ayrıca erişkin obezlerin büyük çoğunluğunda bu durumun başlangıcının çocukluk yaşlarına uzandığı iyi bilinmektedir. Son yıllarda medikal tedavi için başvuran obez çocuk sayısında artma ile birlikte obezite ve tiroid fonksiyon testleri arasındaki ilişki ilgi çekmektedir.

Obez çocuklarda tiroid fonksiyonları genelde normal olmasına rağmen VKİ (Vücut Kitle İndeksi) ve TSH (Thyroid Stimulating Hormon)'nın pozitif ilişkili olduğu; normal ağırlıktaki kişilerle karşılaştırıldığında obez kişilerde TSH düzeylerinin hafif arttığı, T4 değerlerinin normal olduğu ve T3 değerlerinin normal ya da normalin hafif üstünde olduğu gösterilmiştir. Obez çocuklarda yüksek TSH değerlerinin tiroksin ile tedavisinin, çocuğun kilo durumunu ve lipid profilini değiştirmedeği görülmüştür.

Summary

It is well known that obesity is related to many diseases in both short term and in long term. Also it is well known that in many adult obese cases, this condition begins in the childhood period. In recent years there has been an increasing attention to thyroid function tests as many obese children are seeking for medical care.

Although thyroid functions of obese children are usually normal, it has been shown that BMI and TSH is positively correlated, TSH is mildly elevated in obese children with respect to normal weighted children, T4 is normal and T3 is normal or mildly elevated. Thyroxin treatment for elevated TSH levels doesn't change the weight status and lipid profile in obese children.

Although the underlying mechanism is not clear, elevated TSH and T3 levels turn to normal values after losing weight by

Altta yatan mekanizmanın kesinlik kazanmamasına rağmen, diyet ya da cerrahi tedavi ile kilo verilmesinin, yükselen TSH ve T3 değerlerinin normale dönmesini sağladığı bilinmektedir. Bu nedenle tiroksin tedavisi önerilmemektedir.

Anahtar kelimeler: Çocuklarda obezite, tiroid fonksiyon testleri, aile hekimliği

diet or surgery. Thyroxin treatment is not advocated.

Keywords: obesity in children, thyroid function tests, family physician

Obezite; vücut yağ dokusunun aşırı artışı olarak tanımlanan, çocukluk çağının en sık görülen beslenme bozukluklarından birisidir. Obezite, morbidite ve mortaliteyi önemli ölçüde etkilemesinin yanı sıra, son derece ciddi sosyal ve ekonomik boyutları da olan bir sorundur. Çocuklarda obezite dünyada ve ülkemizde epidemik boyutlardadır. Obezitenin kısa ve uzun dönemdeki hastalıklarla bağlantılı olduğu, ayrıca erişkin obezlerin büyük çoğunluğunda bu durumun başlangıcının çocukluk yaşlarına uzandığı iyi bilinmektedir. Son yıllarda medikal tedavi için başvuran obez çocuk sayısında artma ile birlikte obezite ve tiroid fonksiyon testleri arasındaki ilişki ilgi çekmektedir.^{1,2}

Obez kişilerde tiroid fonksiyonları genelde normal olmasına rağmen VKİ (Vücut Kitle İndeksi) ve TSH (Thyroid Stimulating Hormon)'nın pozitif ilişkili olduğu; normal ağırlıktaki kişilerle karşılaştırıldığında obez kişilerde TSH düzeylerinin hafif arttığı, T4 değerlerinin normal olduğu ve T3 değerlerinin normal ya da normalin hafif üstünde olduğu gösterilmiştir.^{3,4} Grandone ve ark.'larının 4.5-16 yaş arası 938 obez çocukta yaptıkları çalışmada, 120 olguda (%12,8), TSH yüksek (≥ 4.2 mUI/ml) saptanmıştır.⁵ Bhowmick ve ark.'larının çalışmasında ise 6-17 yaş arası 308 obez çocukta 36'sında (%11,7) TSH yüksekliği (>4 uIU/ml) saptanmıştır.⁶ Ülkemizde, Mutlu ve ark.ları tarafından yapılan retrospektif bir çalışmada 5-18 yaş arası obez çocuklarda, yaşa göre TSH düzeyi 97.5 persantilin üzerinde olanlar yüksek kabul edilerek 17 olguda (%12,9) TSH yüksekliği saptanmıştır.⁷

Obez kişilerde yüksek TSH değerlerini açıklayabilmek amacıyla aşağıdaki hipotezler öne sürülmüştür:

- İyot eksikliği, otoimmün tiroidit ve TSH reseptör gen mutasyonu gibi nedenlere bağlı subklinik hipotiroidi
- Hipotalamus, hipofiz, tiroid aksında fonksiyonel bozukluklar
- Tiroid hormon direnci
- Bozulmuş mitokondriyal fonksiyon
- Leptin aracılı pro-TRH üretimi

Obez çocuklarda tiroid bezinin yapısını ultrasonografik olarak değerlendiren çalışmalarda, TSH yük-

sekliği olan obez çocukların yaklaşık 1/3'ünde tiroid bezi hipoekojen ve irregüler olarak görülmüştür.^{8,9} Bu görüntünün otoimmün tiroidit ile uyumlu olabileceği düşüncesi ile, bu çocukların bir kısmından tiroid biyopsisi yapılmış ancak otoimmün tiroidit ile uyumlu bulguya rastlanmamıştır.¹⁰ Tiroid hipoekojenitesinin sebebi olarak, obezitede adipoz dokudan sistemik dolaşıma salınan birçok inflamatuvar sitokin (TNF- α , IL-1, IL-6) tiroid bezinde düşük derecede bir inflamasyona yol açması öne sürülmüştür. Ayrıca bu sitokinler tiroid hücrelerinde iyot alımını engellemekte; böylece kompensatuvar TSH artışına yol açmaktadır.^{9,10} Otoimmün tiroidit, çocukluk çağı obezitesinde artmış TSH düzeyinin nadir bir sebebi olarak ifade edilmiştir.^{11, 12} Dekelbab ve ark. 13 tarafından 191 obez ve 125 obez olmayan çocuk üzerinde yapılan çalışmada TSH yüksekliği olan çocukların %3'ünde ve Grandone ve ark. 14 tarafından yapılan bir çalışmada ise 938 obez çocuk ve adolesanların %7'sinde otoimmün tiroidit saptanmıştır.

İyot eksikliği ile ilgili çalışmalar, obez çocuklarda TSH yüksekliğinin etyolojisinde iyot eksikliğinin rolü olmadığını ortaya koymuştur.^{11,12}

TSH reseptör gen mutasyonları ile çocuklarda obezite arasında ilişki olduğunu bildiren yayınlar olsa da bu durum oldukça nadirdir.^{9,15}

Hipotalamus-hipofiz-tiroid aksında fonksiyonel bozukluğu araştırmak amacıyla TRH ile yapılan çalışmalarda, obez çocuklarda hipofiz bezinin TSH salgılamada yanıtında değişiklik olmadığı gösterilmiştir.^{4,16}

Wilms ve arkadaşlarının çalışmasında ise yeni bir hipotez öne sürülmüştür.¹⁷ Obez adolesanlar, zayıf yaşlıları ile kıyaslandığında TSH yüksekliğinin yanı sıra, bazal O₂ tüketimi düşük bulunmuş, akım sitometri analizlerinde ise obezlerin mitokondri kitlesi ve mitokondri membran potansiyelleri düşük bulunmuştur. Bu sonuçlardan hareketle yazarlar, obezitede bazal bir metabolik defekt olduğunu ya da mitokondriyal düzeyde tiroid hormonlarına direnç olduğunu öne sürmüşlerdir. Ancak bu hipotezi desteklemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.^{16,17}

Bugün için en çok üzerinde durulan hipotez, leptin aracılı pro-TRH üretimidir. Leptin konsantrasyonu kilo durumuna bağlı olarak TSH konsantrasyonuna

paralel bir şekilde değişir. Leptin konsantrasyonları anoreksiyada düşüktür ve obezitede artar. Birçok çalışma, leptinin hipotalamik TRH üretimini değiştirebileceğini bildirmektedir.^{18, 19} İnsanlarda leptin ve TSH hemen hemen aynı sirkadyen ritme sahiptir ve leptin eksikliği, pulsatil ve sirkadyen TSH ritminde bozulmayla sıkı bir şekilde bağlantılıdır. Bu durum leptinin TSH sekresyonunu düzenlemede bir rolü olduğunu düşündürmektedir. Yirmi dört saatlik TSH salınımındaki değişiklikler kilo verme durumunda dolaşımdaki leptinin düşüşü ile pozitif olarak ilişkilidir. TSH sekresyonu aynı zamanda vücut ağırlığını ve doymayı düzenleyen Nöropeptid Y, alfa-MSH, hipofizyotropik TRH nöronlarını innerve eden aguti-ilişkili-peptid gibi hormonlar ve aktarıcılar (transmitter) tarafından da düzenlenmektedir. Bu aktarıcılar da aynı zamanda leptinden etkilenmektedir.^{17, 20}

Diğer taraftan, bazı hayvan çalışmalarında bildirildiği gibi, tiroid hormonları leptin metabolizmasını düzenleyebilir. Plazma TSH değişikliklerinin leptin pulsalarının düzenlenmesine katkıda bulunduğu bildirilmiştir. Bunun yanı sıra TSH'nın adipositler üzerine direk etki ile leptin sekresyonunu uyardığı gösterilmiştir. Obezitede artmış TSH ve serbest T3 düzeylerinin, istirahat enerji tüketimini ve dolayısıyla total enerji tüketimini artırdığı ve bu değişimin, yağa dönüştürülebilecek enerjiyi azaltmaya yönelik bir adaptasyon süreci olduğu düşünülmektedir. Tüm bu bulgular, TSH düzeylerinin obezitede değişen enerji dengesinin bir göstergesi olduğunu düşündürmektedir.^{20, 21}

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda obez çocuklarda yüksek TSH düzeyi, yüksek trigliserid, LDL kolesterol, total kolesterol düzeyleri, insülin direnci ve erişkin yaşta koroner hastalık riski ile ilişkili bu-

lunmuştur. Ancak bu sonuçları yorumlamak oldukça zordur. Çünkü obezitenin kendisi de bu metabolik risk faktörleri ile ilişkilidir.^{22, 23}

Altta yatan mekanizmanın kesinlik kazanmamasına rağmen, diyet ya da cerrahi tedavi ile kilo verilmesinin, yükselen TSH ve T3 değerlerinin normale dönmelerini sağladığı bilinmektedir. Bu nedenle tiroksin tedavisi önerilmemektedir.^{4, 13, 24} Ayrıca obez çocuklarda yüksek TSH değerlerinin tiroksin ile tedavisinin, çocuğun kilo durumunu ve lipid profilini değiştirmedeği görülmüştür.^{4, 25}

Sonuç

Birinci basamak hekimleri, hafif TSH yüksekliği ile birlikte normal total/sT4 düzeylerine sahip obez çocukta tedavi verilir verilmemesi sorusu ile sıkça karşılaşılır. Obez çocuklarda hafif düzeyde TSH artışı sık rastlanılan bir durum olmakla birlikte, tiroid hormon tedavisi verilerek TSH'nın düşürülmesi yoluna gidilmesi tartışmalı bir durumdur. Görüş ayrılıkları olsa da yaygın kabul gören görüş; "bu durumun obezitenin sebebi olmaktan ziyade sonucu olduğu" yönündedir. Birçok çalışmada hafif TSH yüksekliği olan obez çocuklarda tiroksin tedavisi vermenin çocukların kilo durumunu ve lipid profilini değiştirmezken, kilo verilmesi ile tiroid hormon düzeylerinin normale döndüğü gösterilmiştir. Bu konuda yapılmış randomize plasebo kontrollü çalışmalar ve karar verdirici bir meta-analiz çalışması mevcut olmamakla birlikte mevcut bilgiler total/sT4 değeri normal ve TSH değeri 5-10 mIU/l olan obez bir çocukta tiroid hormon replasmanı gerekmediğini, sadece takibin yeterli olduğunu göstermektedir.^{4, 13, 24, 25}

Kaynaklar

1. Parlak A, Çetinkaya Ş. Çocuklarda Obezitenin Oluşumunu Etkileyen Faktörler. Fırat Sağlık Hizmetleri Dergisi 2007;(2)5.
2. WHO: Obesity Preventing And Managing The Global Epidemic. Report of WHO Technical Report Series 894. Geneva, World Health Organization, 2000.
3. Cooper DS. Subclinical Hypothyroidism. N.Eng.J.Med 2001;345:26-65.
4. Reinehr T, De Sousa G, Andler W. Hyperthyrotropinemia in obese children is reversible afterweight loss and is not related to lipids. J Clin Endocrinol Metab 2006;91:3088-3091.
5. Rotondi M, Loporati P, La Manna A, et al. Raised serum TSH levels in patients with morbid obesity: is it enough to diagnose subclinical hypothyroidism? Eur J Endocrinol 2009;160:403-408.
6. Bhowmick SK, Dasari G, Levens KL, et al. The Prevalence of Elevated Serum Thyroid Stimulating Hormone in Childhood/Adolescent Obesity and of Autoimmune Thyroid Diseases in a Subgroup. J Nat Med Ass 2007;99:773-776.
7. Mutlu RG, Özsu E, Çizmeçioğlu FM. Şişman çocuklarda hafif TSH yüksekliği: Nasıl bir sorun? Türk Ped. Arş 2011;46:33-36.
8. Radetti G, Kleon W, Buzi F, et al. Thyroid function and structure are affected in childhood obesity. J Clin Endocrinol Metab 2008;93:4749-4754.
9. Rapa A, Monzani A, Moia S, et al. Subclinical hypothyroidism in children and adolescents: a wide range of clinical, biochemical, and genetic factors involved. J Clin Endocrinol Metab 2009;94:2414-2420.
10. Pekary AE, Hershman JM. Tumor necrosis factor, ceramide, transforming growth factor-beta1, and aging reduce Na⁺/I-symporter messenger ribonucleic acid levels in FRTL-5 cells. Endocrinology 1998;139:703-712.
11. Stichel H, l'Allemand D, Gruters A. Thyroid function and obesity in children and adolescents. Horm Res 2000;54:14-19.
12. Reinehr T, Hinney A, de Sousa G, et al. Definable somatic disorders in overweight children and adolescents. J Pediatr 2007;150:618-622.
13. Dekelbab BH, bou Ouf HA, Jain I. Prevalence of elevated thyroid-stimulating hormone levels in obese children and adolescents. Endocr Pract 2010;16:187-190.
14. Grandone A, Santoro N, Coppola F, et al. Thyroid function derangement and childhood obesity: an Italian experience. BMC Endocr Disord 2010;10:8.
15. Shalitin S, Yackobovitch-Gavan M, Philip M: Prevalence of thyroid dysfunction in obese children and adolescents before and after weight reduction and its relation to other metabolic parameters. Horm Res 2009;71:155-161.
16. Reinehr T, Andler W: Thyroid hormones before and after weight loss in obesity. Arch Dis Child 2002;87:320.
17. Wilms L, Larsen J, Pedersen PL, Kvetny J. Evidence of mitochondrial dysfunction in obese adolescents. Acta Paediatr 2010; 99:906-911.
18. Lloyd RV, Jin L, Tsumanuma I, et al. Leptin and leptin receptor in anterior pituitary function. Pituitary 2001;4:33-47.
19. Kabalak T. Obezitenin diyetle tedavisi. "Obezite" içinde. (ed) Yılmaz C. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri. 1995;107-137.
20. Caroline S. Relations of Thyroid Function to Body Weight. Arch Intern Med 2008;168:587-592.
21. Ross DS. Thyroid Function and the Metabolic Syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2007;92(2):491-496
22. Franks PW, Hanson RL, Knowler WC, et al. Childhood obesity, other cardiovascular risk factors, and premature death. N Engl J Med 2010;362:485-493.
23. Aeberli I, Jung A, Murer SB, et al. During rapid weight loss in obese children, reductions in TSH predict improvements in insulin sensitivity independent of changes in body weight or fat. J Clin Endocrinol Metab 2010;95:5412-5418.
24. Karakurt F. ve ark. Tiroid Fonksiyonları Obezite için Bir Risk Faktörü Müdür? Yeni Tıp Dergisi 2009;26:27-30.
25. Krude H, Biebermann H, Schnabel D, et al. Obesity due to proopiomelanocortin deficiency: three new cases and treatment trials with thyroid hormone and ACTH4-10. J Clin Endocrinol Metab 2003;88:4633-4640.