

## 不确定事宜

## 我们是否应该治疗肥胖儿童中的亚临床甲状腺功能减退症患者？

## Uncertainties

## Should we treat subclinical hypothyroidism in obese children?

来源:BMJ 2016;352:i941 doi: 10.1136/bmj.i941

当检查肥胖或超重儿童时,常常会要求对他们进行甲状腺功能的检查。促甲状腺素轻度升高伴甲状腺素正常——亚临床甲状腺功能减退症(高促甲状腺素血症),是一个常见的发现。孤立升高的促甲状腺素最好定义为高促甲状腺素血症,而不是亚临床甲状腺功能减退症,并且这个定义里不包括有临床症状的患者、甲状腺抗体阳性的患者、甲状腺肿大或有相关甲状腺疾病的患者<sup>1,2</sup>。成人的共识指南将其定义为促甲状腺素介于正常范围的上限和10 mIU/L之间<sup>1</sup>。儿童文献中也采用了相似的定义和阈值<sup>3</sup>。参考范围随不同实验室检查而有所变化,但通常介于0.45~4.5 mIU/L<sup>1</sup>。在关于儿童的临床经验中,促甲状腺素>10 mIU/L是显著甲状腺功能减退症的潜在预示,这点和成人是一样的<sup>4</sup>。

在超重患儿中,单独的促甲状腺素升高更为常见,据报道,在肥胖儿童中的发生比例是7%~23%,相比之下,在正常体重儿童中的发生比例仅为2%<sup>4,5</sup>。因此,目前还不清楚促甲状腺素升高是导致肥胖的原因,还是结果,以及是否应该使用甲状腺素来帮助管理这类孩子的体重。

## 不确定性的证据是什么？

为了明确在儿童中肥胖和高促甲状腺素血症之间的联系,我们通过搜索关键词“subclinical hypothyroidism”“hyperthyrotropin(a)emia”“obesity”和“treatment”,查找了截至2015年在Medline、Embase和Cochrane数据库里的文献。由于儿科数据的缺乏,我们同样查找了成人方面的文献。我们找到了几个在成人和儿童中关于甲状腺功能异常和肥胖二者联系的横断面研究和纵向研究,以及一个成人研究的系统性综述,但未发现随机对照试验来评估干预措施,也没有找到儿科研究中的系统性综述。

## 你需要知道

- 高促甲状腺素血症包括单独升高的促甲状腺素(>4.5 mIU/L 但<10 mIU/L),不伴临床症状、甲状腺抗体阳性、甲状腺肿或相关甲状腺疾病。
- 这在肥胖儿童中是很常见的,但是它很可能是肥胖的结果,而不是造成肥胖的原因,在体重减轻后可能会趋向正常。
- 提供改善生活方式的措施来促进体重减轻,因为目前没有证据证实应用甲状腺素来治疗伴有肥胖的亚临床甲状腺功能减退,然而,鉴于有可能(虽然是极少可能)发展为明显甲状腺功能减退症,建议每6~12个月监测促甲状腺素及游离甲状腺素。

## 肥胖儿童中的亚临床甲状腺功能减退症:原因还是结果?

证实单独的促甲状腺素升高和肥胖之间联系的证据,儿童中要比成人的更少,但仍支持体重增加与高促甲状腺素血症之间是有关联的。一项最近的综述调查了12个横断面研究,其中一些包含纵向研究,结果发现促甲状腺素增加与体重增加之间存在正向关联<sup>4</sup>。在这些研究中,肥胖儿童中有7%~23%存在中度升高的促甲状腺素,伴随正常游离甲状腺素及正常或轻度升高的三碘甲状腺原氨酸<sup>4</sup>,相比之下正常体重对照组的比例是0.3%~2.0%。一些大型的纵向研究已经验证了体重减轻对于促甲状腺素的影响。在一项246名肥胖儿童的研究中,促甲状腺素最初是升高的,在随后体重减轻的49名( $P=0.035$ )儿童中,促甲状腺素水平明显降低,在其余未减重的197名儿童中没有如此变化<sup>6</sup>。其他研究同样证实了在降低体重后的促甲状腺素值的正常化<sup>2,5</sup>。这些研究的结论是在

Usha Niranjani  
specialist registrar in  
paediatrics  
Neil P Wright  
consultant paediatric  
endocrinologist

Department of  
Paediatric  
Endocrinology and  
Diabetes, Sheffield  
Children's Hospital  
NHS Trust, Sheffield  
S10 2TD, UK

Correspondence to:  
U Niranjani  
usha.niranjani@nhs.  
net

陈笑征 译  
杜忠东 校  
首都医科大学附属  
北京儿童医院

儿童中高促甲状腺素血症是由体重增加导致的,或许代表一个增加基础能量消耗的适应性过程,而不是诱发体重增加<sup>2,5</sup>。

### 成人中的证据是什么?

鉴于儿科数据的有限,查看成人这方面的文献是有用的。在一项成人的包含29个横断面研究和纵向研究的综述中,18个研究的结果显示血清促甲状腺激素和对肥胖采取措施之间存在正向联系<sup>7</sup>。一项对15 000名挪威人的研究发现,在5年期间,体重增加伴随着促甲状腺激素的增加,体重降低伴随着促甲状腺激素的减低<sup>8</sup>。这提示了促甲状腺激素的增加是下丘脑-垂体轴对体重增加的一种适应性反应,试图提高静息状态下的能量消耗<sup>9</sup>,而不是亚临床甲状腺功能减退导致体重增加。为了证实这一点,两项小型的观察性研究(分别是11名和22名患者)证实,在体重减轻(通过节食或减肥手术)后,促甲状腺激素恢复到正常值<sup>10-11</sup>。尽管大多数研究证实促甲状腺激素升高是肥胖的结果,而非原因,也有一些报道了二者的双向影响。然而,这些研究中都包含了伴有不同程度肥胖的患者,且并没有调整如年龄、性别、碘摄入量、身体脂肪分布等的混杂因素,由此增加了研究结论分析的困难<sup>9</sup>。

### 甲状腺素治疗的作用是什么?

唯一一项关于在儿童中甲状腺素治疗高促甲状腺素血症的评估是一项前瞻性队列研究,其中15名儿童接受1~2 μg/kg 甲状腺素治疗,来作为生活方式干预计划的辅助,对比26名接受同样生活方式干预计划的无治疗的儿童<sup>12</sup>。所有的儿童均减轻了体重,并且他们先前升高的促甲状腺素值下降了。关于体重、体质指数、线性生长或脂质分布方面,在甲状腺素治疗组和非治疗组之间无统计学差异<sup>12</sup>。尽管缺乏合适的有力的且高质量的研究,使得我们对于甲状腺素治疗伴随高促甲状腺素血症的肥胖儿童缺乏足够的直接证据,但目前有限的提示甲状腺素对于治疗没有益处。

在成人,一项最近的包含6个随机对照试验的回顾性综述报道了左甲状腺素和安慰剂治疗亚临床甲状腺功能减退时,两组的体质指数或体重无显著差异<sup>13</sup>。

### 正在进行的研究是否有可能提供相关证据?

我们搜索了 clinical trials.gov 数据库,并未发现目前有针对这个具体问题的研究。

### 对于目前的不确定性我们应该怎么做?

在7%~23%超重儿童中观察到的促甲状腺素升高,可能是肥胖产生的结果,而不是导致肥胖的原因,因为在体重

### 患者需要知道

- 轻度甲状腺激素异常——其中甲状腺激素水平正常,但信号激素水平(促甲状腺激素)轻度升高——在肥胖儿童中非常常见,被称作高促甲状腺激素血症。
- 这是肥胖的结果,而不是造成肥胖的原因,并且在体重减轻后可以恢复正常。
- 没有证据证实应用甲状腺激素治疗伴高促甲状腺素血症的肥胖患儿,应该通过改变生活方式来促进体重减轻。然而,鉴于有可能(虽然是极小可能)进展为明显的甲状腺功能减退症(甲状腺功能不全),甲状腺激素水平需要每6~12个月监测一次。

### 未来研究的建议

充分有力的随机对照试验:

- 人群:伴高促甲状腺素血症的肥胖和超重儿童(促甲状腺素升高、游离甲状腺素正常)。
- 干预和比较:甲状腺素治疗与安慰剂。
- 结果:体重减轻和促甲状腺素的正常化,将混杂因素考虑在内,如年龄、性别、是否吸烟、碘摄入量及肥胖指标(体质指数、肥胖程度、瘦体重、身体脂肪分布、腰围和胰岛素敏感性)<sup>9</sup>。

减低后,促甲状腺素趋向于正常化<sup>4</sup>。目前没有证据支持对促甲状腺素<10 mIU/L但其他方面均正常的儿童给予甲状腺素治疗<sup>12</sup>。大多数伴高促甲状腺素血症的儿童,不论合并或不合并肥胖,均不会发展为明显的甲状腺功能减退。在一项对120 000名儿童的人群研究中,79%的最初伴有促甲状腺素升高的人,在5年后的随访时激素水平正常,只有0.4%的人发展为需要治疗的明显的甲状腺功能减退<sup>14</sup>。因此,在伴有高促甲状腺素血症的肥胖儿童中(促甲状腺素>4.5 mIU/L但<10 mIU/L)需要:

- 排除存在甲状腺肿或甲状腺疾病的临床表现(疲劳、皮肤干燥、皮肤寒冷或感觉寒冷、便秘、思维缓慢、记忆力差)。
- 排除甲状腺自身抗体的存在。
- 提供改善生活方式的措施来促进体重减轻,而不是甲状腺素治疗。
- 我们建议每6~12个月监测促甲状腺素及游离甲状腺素水平。

当促甲状腺素>10 mIU/L即超过高促甲状腺素血症定义的范围时,可能预示发生了甲状腺疾病,此时需转诊至儿科内分泌专家进行进一步的评估和检查<sup>1</sup>。那些伴有甲状腺疾病临床症状、甲状腺抗体阳性或甲状腺肿的儿童,同样需要专业的专家进行评估。

贡献者(Contributors): NPW developed the initial concept. Both authors refined and developed the concept and scope of the article. UN

