

# 85例甲状腺功能减低儿童生长发育状况分析

郭燕<sup>1,2</sup>, 黄春华<sup>2</sup>, 徐利<sup>2</sup>, 常红<sup>1</sup>

<sup>1</sup>青岛大学附属医院儿科, 山东 青岛

<sup>2</sup>济宁医学院附属医院儿科, 山东 济宁

收稿日期: 2022年9月24日; 录用日期: 2022年10月17日; 发布日期: 2022年10月27日

## 摘要

目的: 探讨甲状腺功能减低儿童生长发育状况。方法: 选取2014年6月~2017年6月在济宁医学院附属医院经新生儿筛查确诊为甲状腺功能减低患儿85例设为病例组(原发性甲状腺功能减退(CH)组53例、高促甲状腺激素血症(高TSH血症)组22例、正常甲状腺疾病综合征(低T<sub>3</sub>综合征)组10例), 另选取同期性别、年龄与之相匹配的正常儿童50例设为对照组, 观察各组儿童智能发育、身长发育情况, 分析甲状腺功能减低对儿童生长发育的影响。结果: 3月龄, 高TSH血症组、CH组、低T<sub>3</sub>综合征组智力发育指数(MDI)、心理发育指数(PDI)积分均低于对照组, 6月龄、1周岁高TSH血症组、CH组及低T<sub>3</sub>综合征组患儿MDI、PDI积分与对照组比较无统计学意义; 3月龄, 高TSH血症组、CH组、低T<sub>3</sub>综合征组身长、体重、头围均低于对照组, 6月龄、1周岁高TSH血症组、CH组及低T<sub>3</sub>综合征组患儿身长、体重及头围与对照组比较无统计学意义。结论: 经新生儿筛查为甲状腺功能减低的患儿, 出生3个月内智能发育、身长、体重及头围均落后于正常健康儿童, 但这种情况是暂时的, 会在出生后3个月迅速发育, 并在6个月~1周岁基本能与正常健康儿童生长发育水平持平。

## 关键词

甲状腺功能, 儿童, 生长发育

# Analysis of Growth and Development of 85 Children with Hypothyroidism

Yan Guo<sup>1,2</sup>, Chunhua Huang<sup>2</sup>, Li Xu<sup>2</sup>, Hong Chang<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Pediatrics, Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

<sup>2</sup>Department of Pediatrics, Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining Shandong

Received: Sep. 24<sup>th</sup>, 2022; accepted: Oct. 17<sup>th</sup>, 2022; published: Oct. 27<sup>th</sup>, 2022

## Abstract

**Objective:** To investigate the growth and development of children with hypothyroidism. Selection

文章引用: 郭燕, 黄春华, 徐利, 常红. 85例甲状腺功能减低儿童生长发育状况分析[J]. 临床医学进展, 2022, 12(10): 9675-9681. DOI: 10.12677/acm.2022.12101398

**Methods:** June 2014~June 2017 in affiliated hospital of Jining medical university diagnosed by neonatal screening for thyroid dysfunction children 85 cases as group (high blood thyroid stimulating hormone (TSH levels) group 22 cases, 53 patients with primary hypothyroidism (CH) group and normal thyroid disease syndrome (low  $T_3$  syndrome) group of 10 cases of), another 50 normal children matched in gender and age were selected as the control group. The development of intelligence and body length of children in each group were observed, and the effect of hypothyroidism on the growth and development of children was analyzed. **Results:** At 3 months of age, the scores of intellectual development index (MDI) and psychological development index (PDI) in the hyperTSHemia group, CH group and low T syndrome group were lower than those in the control group. At 6 months, 1 year of age, the scores of MDI and PDI in the hyperTSH aemia group, CH group and low T syndrome group were not statistically significant compared with those in the control group. At 3 months of age, the body length, body weight and head circumference of the hyperTSH aemia group, CH group, low T group and syndrome group were lower than those of the control group. At 6 months of age, 1 year of age, the body length, body weight and head circumference of the hyperTSH aemia group, CH group and low Ts syndrome group were not statistically significant compared with the control group. **Conclusion:** Neonatal screening for children with thyroid function, intelligence development within three months of birth, height, weight and head circumference are lagging behind the normal healthy children, but this situation is temporary, will be rapid development in the three months after birth, and in the age of 6 months to 1 basic and normal healthy children's growth and development level.

## Keywords

Thyroid Function, Children, Growth and Development

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

甲状腺功能与机体生长发育密切相关,其中甲状腺激素(Thyroid hormone, TH)是生长发育必不可少的物质,不仅能驱动骨质中钙与磷的合成代谢,促进生长、发育及成熟,还能促进生长激素分泌,增强生长激素对组织的效应,两者之间存在着协同作用[1] [2]。文献报道,甲状腺素对突触发生、神经纤维的髓鞘化、神经元迁移具有重要作用,甲状腺素分泌不足会导致患儿智力及体格发育障碍,生活能力低下,不论在时间精力上还是花费上,家长需要比养育正常孩子更多倍的付出,还有的引起家庭破裂,对患儿家庭及社会造成巨大负担[3]。目前,国内外关于甲状腺功能水平的研究通常是对单一异常甲状腺功能情况进行报道,对于多种甲状腺功能异常下儿童生长发育情况对比报道较少[4] [5] [6]。因此,本研究通过观察比较不同甲状腺功能减低情况下患儿智能发育、身长发育的情况,分析甲状腺功能减低对儿童生长发育的影响。现报告如下。

## 2. 资料与方法

### 2.1. 一般资料

选取 2014 年 6 月~2017 年 6 月在济宁医学院附属医院经新生儿筛查确诊为甲状腺功能异常患儿 85 例设为病例组,其中男 51 例,女 34 例,月龄 1~3 ( $2.08 \pm 0.21$ )个月,出生体质量  $2.1 \sim 4.6$  ( $3.42 \pm 0.33$ ) kg,

按照甲状腺素检测结果分为原发性甲状腺功能减退(CH)组 53 例、高促甲状腺激素血症(高 TSH 血症)组 22 例、正常甲状腺疾病综合征(低  $T_3$  综合征)组 10 例,另选取同期性别、年龄与之相匹配的正常儿童 50 例设为对照组,其中男 32 例,女 18 例,月龄  $1\sim 3$  ( $2.11 \pm 0.23$ )个月,出生体质量  $2.0\sim 4.8$  ( $3.47 \pm 0.35$ ) kg,两组儿童月龄、体质量等资料比较( $P > 0.05$ ),具有可比性。见表 1。本研究经医院伦理委员会审核批准,受试儿童家属知情并签署相关协议书,排除遗传代谢病、继发性甲功异常因素及维生素 D 缺乏等可引起生长发育异常疾病。

**Table 1.** Comparison of general data between the two groups of children

**表 1.** 两组儿童一般资料比较

组别	例数	性别(例, %)		月龄(月, $\bar{x} \pm s$ )	体质量(kg, $\bar{x} \pm s$ )
		男	女		
病例组	85	51 (61.45)	34 (65.38)	$2.08 \pm 0.21$	$3.42 \pm 0.33$
对照组	50	32 (38.55)	18 (34.62)	$2.11 \pm 0.23$	$3.47 \pm 0.35$
$\chi^2/t$ 值		0.213		0.774	0.831
$P$ 值		0.645		0.441	0.407

## 2.2. 方法

所有患儿以 1~3 个月的频率接受复查,方法:抽取患儿晨起空腹静脉血 2 ml,置于抗凝真空管中,采用离心过滤机分离血清,频率:3000 r/min,离心 10 min,采用全自动电化学发光分析仪(生产厂家:瑞士 Roche 公司,型号:e601 型)试剂为配套试剂,采用电化学发光法检测促甲状腺激素(TSH)、血清游离三碘甲状腺原氨酸( $FT_3$ )、血清游离甲状腺素( $FT_4$ ),记录 TSH 恢复正常时间。TSH 正常值为  $0.35\sim 5.5$   $\mu$ IU/ml (化学发光法),针对 TSH  $> 15$   $\mu$ IU/ml 的患儿,给予优甲乐(生产厂家:德国默克集团,进口药品注册证号 H20140052)治疗,初始剂量  $8\sim 10$   $\mu$ g/kg/d,复查 TSH 正常后根据情况用药。

## 2.3. 观察指标

比较 4 组受试儿童 3 月龄、6 月龄、1 周岁时智能发育与身长发育。1) 智能发育:采用婴幼儿发育量表(Bayley)进行评估,结果用智力发育指数(MDI)、心理发育指数(PDI)表示,评分标准: $\geq 130$  分为优秀,115~129 为中上,85~114 为中等,70~84 为中下, $\leq 69$  为发育迟缓;2) 身长发育:依据儿童生长发育参照标准表进行评价,包括身长、体重、头围,根据标准差单位曲线图,超过两个标准,一般就考虑是过高或者过低,都是适当进行要干预,例如头围  $< X-2sd$ ,提示脑发育不良或小头畸形,随访过程中由专门护士测量 2 次,取平均值。

## 2.4. 统计学分析

所有实验数据统计分析采用 SPSS21.0 统计学软件完成,计数资料用(n, %)表示,采用  $\chi^2$  检验;等级资料以(%)表示,采用秩和检验,计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用  $t$  或  $F$  检验;以  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 3. 结果

### 3.1. 各组儿童智能发育情况比较

3 月龄,高 TSH 血症组、CH 组及低  $T_3$  综合征组患儿 MDI、PDI 评分与对照组比较,差异具有统计

学意义( $P < 0.05$ ), 6月龄、1周岁高 TSH 血症组、CH 组及低  $T_3$  综合征组患儿 MDI、PDI 评分与对照组比较, 差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ), 见表 2。

**Table 2.** Comparison of children's intellectual development in each group ( $\bar{x} \pm s$ , score)

**表 2.** 各组儿童智能发育情况比较( $\bar{x} \pm s$ , 积分)

组别	例数	3月龄		6月龄		1周岁	
		MDI	PDI	MDI	PDI	MDI	PDI
高 TSH 血症组	22	66.23 ± 6.15	67.15 ± 5.33	104.25 ± 9.77	106.34 ± 9.62	115.41 ± 9.05	117.41 ± 9.58
CH 组	53	67.41 ± 6.29	67.78 ± 5.17	105.13 ± 9.46	106.88 ± 9.54	115.58 ± 9.23	117.26 ± 9.31
低 $T_3$ 综合征组	10	67.08 ± 6.52	68.04 ± 6.11	104.43 ± 9.31	107.20 ± 9.69	116.07 ± 9.48	118.12 ± 9.63
对照组	50	95.22 ± 8.33	91.68 ± 8.57	107.66 ± 9.57	110.12 ± 9.46	117.69 ± 9.82	119.74 ± 9.88
$P_1$		0.000	0.000	0.089	0.057	0.244	0.247
$P_2$		0.000	0.000	0.276	0.107	0.368	0.293
$P_3$		0.000	0.000	0.266	0.314	0.585	0.588

注:  $P_1$  为高 TSH 血症组与对照组比较,  $P_2$  为 CH 组与对照组比较,  $P_3$  为低  $T_3$  综合征组与对照组比较。

### 3.2. 各组儿童身长比较

3月龄, 高 TSH 血症组、CH 组及低  $T_3$  综合征组患儿身长与对照组比较, 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ), 6月龄、1周岁高 TSH 血症组、CH 组及低  $T_3$  综合征组患儿身长与对照组比较, 差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ), 见表 3。

**Table 3.** Comparison of body length between groups ( $\bar{x} \pm s$ , cm)

**表 3.** 各组儿童身长比较( $\bar{x} \pm s$ , cm)

组别	例数	3月龄	6月龄	1周岁
高 TSH 血症组	22	54.23 ± 2.17	66.57 ± 2.32	73.37 ± 3.17
CH 组	53	54.29 ± 2.40	66.93 ± 2.05	72.83 ± 3.14
低 $T_3$ 综合征组	10	54.73 ± 2.45	66.44 ± 2.41	73.09 ± 3.31
对照组	50	60.11 ± 2.64	67.33 ± 2.57	74.12 ± 3.45
$P_1$		0.000	0.135	0.275
$P_2$		0.000	0.494	0.115
$P_3$		0.000	0.250	0.323

注:  $P_1$  为高 TSH 血症组与对照组比较,  $P_2$  为 CH 组与对照组比较,  $P_3$  为低  $T_3$  综合征组与对照组比较。

### 3.3. 各组儿童体重比较

3月龄, 高 TSH 血症组、CH 组及低  $T_3$  综合征组患儿体重与对照组比较, 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ), 6月龄、1周岁高 TSH 血症组、CH 组及低  $T_3$  综合征组患儿体重与对照组比较, 差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ), 见表 4。

**Table 4.** Weight comparison among groups ( $\bar{x} \pm s$ , kg)**表 4.** 各组儿童体重比较( $\bar{x} \pm s$ , kg)

组别	例数	3 月龄	6 月龄	1 周岁
高 TSH 血症组	22	4.56 ± 1.25	6.96 ± 1.41	9.45 ± 1.56
CH 组	53	4.31 ± 1.18	6.95 ± 1.32	9.33 ± 1.61
低 T <sub>3</sub> 综合征组	10	4.45 ± 1.21	6.77 ± 1.28	9.49 ± 1.31
对照组	50	5.83 ± 1.36	7.56 ± 1.57	10.02 ± 1.59
P1		0.000	0.054	0.082
P2		0.000	0.095	0.078
P3		0.000	0.057	0.258

注: P1 为高 TSH 血症组与对照组比较, P2 为 CH 组与对照组比较, P3 为低 T<sub>3</sub> 综合征组与对照组比较。

### 3.4. 各组儿童头围比较

3 月龄, 高 TSH 血症组、CH 组及低 T<sub>3</sub> 综合征组患儿头围与对照组比较, 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ), 6 月龄、1 周岁高 TSH 血症组、CH 组及低 T<sub>3</sub> 综合征组患儿头围与对照组比较, 差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ), 见表 5。

**Table 5.** Comparison of head circumference in each group ( $\bar{x} \pm s$ , cm)**表 5.** 各组儿童头围比较( $\bar{x} \pm s$ , cm)

组别	例数	3 月龄	6 月龄	1 周岁
高 TSH 血症组	22	36.53 ± 1.41	41.23 ± 1.32	44.92 ± 1.56
CH 组	53	36.25 ± 1.36	41.08 ± 1.25	45.01 ± 1.57
低 T <sub>3</sub> 综合征组	10	36.79 ± 1.43	41.17 ± 1.39	44.83 ± 1.52
对照组	50	38.35 ± 1.51	41.62 ± 1.51	45.47 ± 1.69
P1		0.000	0.186	0.104
P2		0.000	0.122	0.253
P3		0.000	0.320	0.206

注: P1 为高 TSH 血症组与对照组比较, P2 为 CH 组与对照组比较, P3 为低 T<sub>3</sub> 综合征组与对照组比较。

## 4. 讨论

近年来, 随着围产医学及新生儿重症医学的发展, 新生儿各组织器官功能发育尚不成熟, 尤其是下丘脑-垂体-甲状腺系统, 导致患儿甲状腺功能不足。甲状腺功能主要是评估自身甲状腺激素的含量, 与机体基础代谢、各器官功能及身体各系统生长发育关系密切[7] [8] [9]。当甲状腺功能不足时, 患儿会出现生长发育迟缓、生理功能低下, 最终导致矮小症及智力障碍。国内外研究表明, 围术期到出生后 2~3 岁是大脑发育的关键时期, 若此阶段甲状腺功能不足则会对神经系统发育及最终身高造成不可逆的影响[10] [11] [12]。

为了进一步了解甲状腺功能减低与儿童生长发育状况的关系, 本次研究对不同甲状腺功能下儿童 3 月龄、6 月龄及 1 岁时智能发育、身长发育进行了比较, 结果显示, 高 TSH 血症患儿 3 月龄智能发育、身长发育各项指标均低于正常健康儿童, 差异具有统计学意义, 6 月龄、1 岁时智能发育、身长发育各项

指标均与正常健康儿童无显著差异,说明甲状腺功能减低对婴幼儿早期生长发育造成负面影响,但这种落后情况是暂时的,会在出生后3个月内迅速发育,并在6个月~1周岁基本能与正常健康儿童生长发育水平持平,与严学勤等[13]研究结果一致。

本文研究中 $T_3$ 综合征患儿,出生后3个月智能发育、身长发育各项指标均低于正常健康儿童,差异具有统计学意义,同样说明低 $FT_3$ 水平会造成婴幼儿生长发育短暂落后的情况,这种情况可能与 $FT_3$ 是甲状腺素中起主要作用的甲状腺激素,其水平变化与机体组织代谢状态一致有关[14] [15]。6月龄、1岁时 $T_3$ 综合征患儿智能发育、身长发育各项指标均与正常健康儿童无显著差异,这个发展过程说明低 $T_3$ 水平在出生3月后好转而在6个月~1岁恢复到正常,患儿智能发育、身长发育同正常儿童相比较接近。

本文研究中CH患儿,出生后3月龄智能发育、身长发育各项指标均低于正常健康儿童,差异具有统计学意义,6月龄、1岁时智能发育、身长发育各项指标均与正常健康儿童无显著差异,说明CH患儿生长发育也会受甲状腺功能水平影响,因出生甲状腺素分泌不足,且明显低于正常健康儿童,出生后生长速度加快,到6个月与正常健康儿童无差异。但有研究表明,CH患儿头围发育情况受影响较大,出生后6个月头围仍显著低于正常健康儿童,这种研究结果差异可能与地域区别及样本选取有关[16]。王秀丽等[17]研究发现,较早接受足量、规范药物治疗的CH患儿,大部分体格及神经系统可以达到正常水平。国外有研究报道发现,早期对CH患儿给予替代治疗,患儿可获得良好的预后,其身高、体质量、头围等指标均可以正常生长发育,并逐步达到正常标准,从而降低残障儿童的发生率[18] [19] [20]。由此可见,对于CH患儿及早诊断,并给予合理剂量的药物替代治疗十分重要。

综上所述,经新生儿筛查为甲状腺功能异常的患儿,智能发育、身长、体重及头围均落后于正常健康儿童,但这种情况是暂时的,会在出生后3个月后迅速发育,并在6个月~1周岁基本能与正常健康儿童生长发育水平持平。因此,针对甲状腺功能异常患儿,应重视生长发育指标的监测,定期测量身高、体重及头围,以及时调整治疗方案,获得满意的干预效果。

本研究的局限性:为单中心研究,研究数量不多,且随访过程中数个病例联系不到家长而资料欠全面。以后会继续随访统计更多病人、尽量做到收集数据全面。

## 参考文献

- [1] Shahin, N., El Aal, A. and El-Kelan, O. (2020) Maternal Thyroid Function with Placental Hemodynamics and Their Effect on Fetal and Maternal Outcomes. *Menoufia Medical Journal*, **33**, 516-522.
- [2] Johns, L.E., Cantonwine, D.E., McElrath, T.F., et al. (2018) Subclinical Changes in Maternal Thyroid Function Parameters in Pregnancy and Fetal Growth. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, **103**, 1349-1358. <https://doi.org/10.1210/jc.2017-01698>
- [3] 李婧. 孕期甲状腺疾病对胎儿发育及新生儿健康的影响[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2019, 34(8): 574-577. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2019.08.004>
- [4] 李岩, 王俊. PCOS不孕患者性激素、甲状腺功能及免疫性抗体的检测及意义[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(10): 1210-1213. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1673-4130.2020.10.015>
- [5] de Rijke, Y.B., Peeters, R.P., Visser, T.J., et al. (2017) The Association of Thyroid Function with Maternal and Neonatal Homocysteine Concentrations. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, **102**, 4548-4556. <https://doi.org/10.1210/jc.2017-01362>
- [6] Chung, H.R. (2019) Screening and Management of Thyroid Dysfunction in Preterm Infants. *Annals of Pediatric Endocrinology & Metabolism*, **24**, 15-21. <https://doi.org/10.6065/apem.2019.24.1.15>
- [7] 林利群, 张维溪, 廖笑玲. 新生儿甲状腺功能低下症筛查与新生儿体重及胎龄的相关性分析[J]. 中国地方病防治杂志, 2017, 32(6): 649-650.
- [8] 时鹤, 崔岱. 自身免疫性甲状腺疾病与骨代谢[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2020, 13(1): 68-72. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1674-2591.2020.01.011>
- [9] 张凯凯, 刘晋闽. 甲状腺功能减退致骨质疏松症的机制及治疗进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2017, 23(6): 837-840.



- <https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-7108.2017.06.027>
- [10] Thompson, W., Russell, G., Baragwanath, G., *et al.* (2018) Maternal Thyroid Hormone Insufficiency during Pregnancy and Risk of Neurodevelopmental Disorders in Offspring: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clinical Endocrinology*, **88**, 135-137. <https://doi.org/10.1111/cen.13550>
- [11] Leng, J.H., Shao, P., Zhang, S., *et al.* (2020) Maternal Education and Newborn Thyroid-Stimulating Hormone Level in a Congenital Hypothyroidism Screening Program. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, **33**, 2730-2734. <https://doi.org/10.1080/14767058.2018.1559809>
- [12] Fong, V.H., Wong, S., Jintaridhi, P., *et al.* (2020) Transport of the Thyroid Hormone Carrier Protein Transthyretin into Human Epidermoid Cells. *Endocrine Research*, **45**, 131-136. <https://doi.org/10.1080/07435800.2019.1694538>
- [13] 严学勤, 谢洁妍, 上官予梅, 等. 新筛高 TSH 血症患儿甲状腺功能恢复情况与生长发育状况的关系分析[J]. 医学临床研究, 2018, 35(6): 1047-1049. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1671-7171.2018.06.003>
- [14] 李莉, 吴彩军. 危重症患者低 T3 综合征研究进展[J]. 中国急救医学, 2019, 39(2): 165-169. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1002-1949.2019.02.019>
- [15] 邓智, 罗先琼. 小于胎龄儿的生长发育现状及研究进展[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2019, 34(14): 1105-1108. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2019.14.016>
- [16] 孟祥慧, 徐书杭, 刘超. 先天性甲状腺功能减退症的筛查与诊治进展[J]. 中华内科杂志, 2020, 59(9): 738-740. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112138-20190903-00605>
- [17] 王秀丽, 彭磊, 杨丹艳, 等. 先天性甲状腺功能减低症筛查及治疗效果分析[J]. 临床儿科杂志, 2016, 34(8): 602-605. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1000-3606.2016.08.010>
- [18] Viroj, W. (2019) Hyperprolactinemia and Hypothyroidism. *Medical Journal of Dr. D.Y. Patil Vidyapeeth*, **12**, 225-226. [https://doi.org/10.4103/mjdrdypu.mjdrdypu\\_179\\_18](https://doi.org/10.4103/mjdrdypu.mjdrdypu_179_18)
- [19] Muzza, M., Fugazzola, L., *et al.* (2017) Disorders of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> Generation. *Best Practice & Research: Clinical Endocrinology & Metabolism*, **31**, 225-240. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2017.04.006>
- [20] Razvi, S. and Hostalek, U. (2019) Therapeutic Challenges in the Application of Serum Thyroid Stimulating Hormone Testing in the Management of Patients with Hypothyroidism on Replacement Thyroid Hormone Therapy: A Review. *Current Medical Research and Opinion*, **35**, 1215-1220. <https://doi.org/10.1080/03007995.2019.1570769>