

ارتباط متقابل عملکرد تیروئید و سندرم متابولیک: یک مطالعه‌ی مروری

دکتر لادن مهران^۱، سارا مهدوی^۲، دکتر عطیه آموزگار^۱، دکتر فریدون عزیزی^۱

۱) مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز، پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران، ۲) دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی البرز، البرز، ایران، نشانی مکاتبه‌ی نویسنده‌ی مسؤل: تهران، ولنجک، خیابان یمن، خیابان اعرابی، پلاک ۲۴، مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز، پژوهشکده غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، دکتر عطیه آموزگار؛
e-mail: Amouzegar@endocrine.ac.ir

چکیده

مقدمه: اختلال عملکرد تیروئید می‌تواند متابولیسم چربی و گلوکز، فشار خون و وزن بدن را مختل کند، از طرفی سندرم متابولیک می‌تواند با افزایش ریسک کم‌کاری تیروئید مرتبط باشد. با توجه به شیوع بالای هر دو اختلال و احتمال هم‌افزایی پیامدهای زیان‌بار متابولیک آن‌ها در همراهی با یکدیگر، هدف از این مطالعه مروری بررسی ارتباط عملکرد تیروئید با سندرم متابولیک و بالعکس می‌باشد. مواد و روش‌ها: مقاله‌های انگلیسی زبان در پای‌مد و وب او ساینس از سال ۱۹۹۱ تا ۲۰۲۱ با استفاده از کلید واژه‌های کم‌کاری تیروئید، پرکاری تیروئید، هورمون‌های تیروئید، تیروکسین، هورمون محرکه تیروئید و سندرم متابولیک در قسمت عنوان و چکیده جستجو شدند. یافته‌ها: اگرچه کم‌کاری تیروئید و حتی تغییرات هورمون‌های تیروئیدی در محدوده طبیعی، با اختلال در ریسک فاکتورهای متابولیک مختلف مرتبط هستند؛ اما ریسک ابتلا به سندرم متابولیک در افراد یوتیروئید و افراد با کم‌کاری تحت بالینی تیروئید همچنان یک موضوع بحث برانگیز می‌باشد. پرکاری تیروئید ممکن است تنها با مقاومت به انسولین و اختلال در سطح قندخون مرتبط باشد. اگرچه اثر اختلالات متابولیک مختلف مثل چاقی و دیابت بر عملکرد تیروئید مشاهده شده است، در مورد شیوع و بروز اختلالات عملکرد تیروئید در بیماران با سندرم متابولیک و افراد سالم، نتایج متناقض می‌باشند. نتیجه‌گیری: رابطه متقابل بین سندرم متابولیک و عملکرد غده تیروئید و هورمون‌های تیروئیدی دو طرفه و پیچیده است و ممکن است تحت تاثیر سن، جنسیت، مقاومت به انسولین، سیگار کشیدن، میزان دریافت ید و نشانگرهای التهابی قرار گیرد.

واژگان کلیدی: تیروکسین آزاد، سندرم متابولیک، هورمون‌های تیروئیدی، هورمون محرکه تیروئید، کم‌کاری تیروئید،

پرکاری تیروئید، کم‌کاری تیروئید تحت بالینی، پرکاری تیروئید تحت بالینی

دریافت مقاله: ۱۴۰۰/۷/۳ - دریافت اصلاحیه: ۱۴۰۰/۱۰/۷ - پذیرش مقاله: ۱۴۰۰/۱۰/۸

مقدمه

است منجر به توسعه یا تشدید مولفه‌های سندرم متابولیک (MetS) شود.^۳ بیماری‌زایی سندرم متابولیک ارتباط نزدیکی با مقاومت به انسولین و چاقی^{۴،۵} دارد که هر دو تحت تاثیر هورمون‌های تیروئیدی می‌باشند.^۶ سندرم متابولیک ممکن است با افزایش ریسک کم‌کاری تیروئید نیز مرتبط باشد.^{۷،۸} یک مطالعه کوهورت آینده‌نگر افزایش خطر ابتلا به کم‌کاری تیروئید تحت بالینی در میان شرکت‌کنندگان مبتلا به MetS، در مقایسه با افراد غیرمبتلا را نشان داده است.^۹ همچنین گزارش‌هایی در مورد مقادیر TSH بالاتر در بیماران مبتلا به MetS در مقایسه با افراد غیرمبتلا وجود دارد.^{۱۰} همراهی

اختلال عملکرد غده‌ی تیروئید و سندرم متابولیک^۱ (MetS) از شایع‌ترین اختلالات غدد درون‌ریز هستند و ارتباط آن‌ها با عوارض و پیامدهای مختلف و زیان‌بار متابولیک در ناتوانی و مرگ و میر نشان داده شده است.^{۱۲} شواهد علمی این فرضیه را مطرح می‌کنند که اختلال عملکرد غده‌ی تیروئید بر تعادل انرژی، متابولیسم چربی و گلوکز، فشار خون (BP) و وزن بدن تاثیر می‌گذارد و بنابراین ممکن

یافته‌ها

با توجه به گستردگی مطلب، دسته‌بندی نتایج الزامی بود. ابتدا شیوع و بروز سندرم متابولیک در دو قسمت مطالعه‌های مقطعی و کوهورت بررسی و خلاصه گردید. سپس میزان سندرم متابولیک در افراد با کم‌کاری و پرکاری تیروئید به صورت مجزا بررسی شد. در آخر، با توجه به تاثیر متقابل سندرم متابولیک و عملکرد تیروئید، اختلالات عملکرد تیروئید در افراد دارای سندرم متابولیک بررسی گردید.

عملکرد تیروئید در محدوده‌ی پایین بازه طبیعی و سندرم متابولیک

مطالعه‌های متعدد نتایج متناقضی در رابطه با ارتباط بین هورمون‌های تیروئیدی و سندرم متابولیک در افراد با عملکرد طبیعی تیروئید^{iv} گزارش کرده‌اند^{۱۱-۲۲} و عمدتاً اجزای سندرم متابولیک را به صورت یک مجموعه بررسی نموده، بلکه آن‌ها را به صورت منفرد^{۲۳} ارزیابی کرده‌اند.^{۲۴-۲۹} اکثر پژوهش‌ها ارتباط اجزای سندرم متابولیک را با سطح سرمی هورمون محرک تیروئید^v (TSH) بررسی نمودند^{۳۰-۳۶، ۳۷، ۳۸، ۳۹} و تیروکسین آزاد^{vi} (FT4) کمتر بررسی شده است.^{۴۰-۴۳، ۴۴-۴۶، ۴۷، ۴۸، ۴۹} همچنین مطالعه‌های اندکی سطح تری‌یدوتیرونین آزاد^{vii} (FT3)، یا نسبت میزان تری‌یدوتیرونین آزاد به تیروکسین آزاد (FT3/FT4) را ارزیابی نموده‌اند.^{۵۰-۵۱، ۵۲، ۵۳، ۵۴} با این حال اکثر مطالعه‌ها دارای طراحی مقطعی بوده و مطالعه‌های طولی دقیق‌تری برای توضیح علیت و تاثیر تغییر سطوح هورمون‌های تیروئیدی بر میزان بروز^{viii} سندرم متابولیک مورد نیاز می‌باشند.^{۵۵-۵۶} در جدول‌های ۱ و ۲ نتایج مطالعه‌های مقطعی و کوهورت؛ که ارتباط بین هورمون‌های تیروئیدی و سندرم متابولیک را در افراد دارای غده‌ی تیروئید با عملکرد طبیعی ارزیابی کرده‌اند؛ آمده است. تفاوت در سن جمعیت‌های مورد مطالعه، قومیت، ترکیب جنسیتی، طراحی مطالعه، تعریف محدوده‌ی طبیعی هورمون تیروئیدی و سندرم متابولیک ممکن است در بدست آمدن نتایج متناقض موثر باشند.

سندرم متابولیک و اختلال عملکرد غده‌ی تیروئید ممکن است تظاهرات متابولیکی مشترک هر کدام را تشدید کند (به ویژه در وضعیت کم‌کاری بالینی غده‌ی تیروئیدⁱ) و سلامت افراد را در رابطه با عوامل خطر قلبی-عروقی و متابولیک، به خصوص در افراد مسن، تحت تاثیر قرار دهد. شواهد موجود برای ارتباط عملکرد غده‌ی تیروئید، حتی در محدوده‌ی پایین بازه طبیعیⁱⁱ و اختلال‌های تحت بالینیⁱⁱⁱ و سندرم متابولیک بحث برانگیز می‌باشند. با توجه به شیوع بالای اختلال‌های عملکرد تیروئید و روند رو به افزایش سندرم متابولیک در جهان، گزارش‌های متناقضی از ارتباط این دو اختلال با یکدیگر و این که همراهی دو جانبه این اختلال‌ها باعث هم‌افزایی تظاهرات متابولیکی آن‌ها می‌شود، وجود دارد. لذا در مطالعه مروری حاضر به منظور جمع‌بندی شواهد موجود، یافته‌های اخیر در رابطه با ارتباط متقابل عملکرد غده‌ی تیروئید با سندرم متابولیک را گردآوری کرده‌ایم.

مواد و روش‌ها

مقاله‌های انگلیسی زبان در پاب مد و وب او ساینس از سال ۱۹۹۱ تا ۲۰۲۱ با استفاده از واژه‌های کلیدی شامل کم‌کاری تیروئید، پرکاری تیروئید، هورمون‌های تیروئید، تیروکسین، هورمون محرکه تیروئید و سندرم متابولیک، مورد جست و جو قرار گرفتند. این کلمات کلیدی تنها در عنوان و چکیده جست و جو شدند تا تنها مقاله‌های مرتبط به موضوع پژوهش یافت شوند. همه‌ی چکیده‌ها بررسی شدند و مطالعه‌های انگلیسی زبان دارای چهارچوب مطابق با هدف مطالعه در پژوهش گنجانده شدند. مقاله‌های مروری محققان برجسته و مطالعه‌های مهم در این زمینه در اولویت قرار گرفتند. مطالعه‌هایی که هم‌پوشانی نتایج، طراحی نامناسب و گزارش‌های ناکامل داشتند از پژوهش خارج شدند. اطلاعات مربوط به سال مطالعه، موقعیت جغرافیایی، نویسندگان، عنوان محیط اجرا، حجم نمونه و نتایج از مطالعه‌های مورد بررسی استخراج شدند که شامل تمامی مقاله‌های منتج از مطالعه‌های کوهورت و مطالعه‌های مقطعی مهم سال‌های مذکور می‌باشد.

iv -Euthyroid
v Thyroid Stimulating Hormon
vi -Free T4
vii -Free T3
viii -Incidence

i - Overt Hypothyroid
ii -Lower Normal Limit
iii -Subclinical

جدول ۱- مطالعه‌های مقطعی بر روی ارتباط هورمون‌های تیروئیدی با سندرم متابولیک در افراد دارای عملکرد تیروئید طبیعی

نویسنده اول (سال)	اندازه نمونه	سن متوسط	کشور	طراحی مطالعه	روش	سایر یافته‌ها	متغیرهای تعدیل شده	مقاومت به انسولین	سندرم متابولیک
لین (۲۰۰۵) ^{۱۲}	۴۹۳۸	۵۰±۱۲	تایوان	مبتنی بر بیمارستان	RIA	TSH و T3 اندازه‌گیری نشده.	گروه‌بندی جنسی، سن	گزارش نشده.	FT4 ارتباط دارد.
رووس (۲۰۰۷) ^{۲۶}	۱۵۸۱	۴۰±۱۰	هلند	مبتنی بر جامعه	ELIZA	T3 اندازه‌گیری نشده. FT4 با چهار جز از پنج جز MetS مرتبط بود.	سن، جنس، HOMA-IR	TSH مرتبط نیست، FT4 ارتباط دارد.	FT4 ارتباط دارد.
پارک (۲۰۰۹) ^{۱۲}	۲۲۰۵	۵۸±۶	کره	زنان یائسه (برای معاینه روتین)	IRMA		سن، YSM، BMI، HOMA-IR سبک زندگی	بدون ارتباط	TSH ارتباط دارد، FT4 ارتباطی ندارد.
روحلا (۲۰۱۰) ^{۳۷}	۱۳۳۳	۵۱±۴	آلمان	داوطلبان غیرتصادفی	ELISA	ارتباط TSH در محدوده طبیعی بالا با چاقی، TG بالاتر و افزایش احتمال ایجاد MetS	جنس، سن	ارتباط مثبت TSH با ضعیف شدن که پس از حذف IGT از بین رفت.	TSH ارتباط دارد.
گاردون (۲۰۱۰) ^{۲۸}	۳۱۸۴	۴۲±۱۰	مکزیک	مبتنی بر جمعیت	RIA	ارتباط منفی FT4 با WC و ارتباط مثبت با HDL. ارتباط مثبت TSH با TG، TC و WC.	سن، جنس	FT4 ارتباط منفی دارد، TSH ارتباطی ندارد.	بدون ارتباط، FT3 ارزیابی نشده.
لای (۲۰۱۰) ^{۱۶}	۱۵۳۴	۴۴±۱۳	چین	مبتنی بر جامعه	CML	-	سن، جنس، HOMA-IR، BMI	همبستگی ندارد.	همبستگی ندارد.
لی (۲۰۱۱) ^{۲۱}	۷۲۷۰	۴۴±۸	کره	مبتنی بر جمعیت	CML	-	جنس، سن، فصل، یائسگی و چاقی	گزارش نشده.	TSH ارتباط دارد.
هیما (۲۰۱۲) ^{۱۳۶}	۱۱۸۷	۷۵±۶	هلند		RIA		IR ارزیابی نشده.	T3 و T4 ارزیابی نشده.	TSH ارتباط دارد.
اه (۲۰۱۳) ^{۳۳}	۲۷۶۰	۲۵±۵	کره‌ی جنوبی	داوطلبان زن جوان		-		همبستگی ندارد.	TSH ارتباط دارد.
مهران (۲۰۱۴) ^{۱۸}	۳۲۲۴	۳۸±۱۳	ایران		ECML	FT4 مرتبط با HDL-C، WC، LDL-C، DBP، SBP	سن، جنس و سیگار، BMI، HOMA-IR	FT4 و TSH با IR مرتبط اند.	FT3 ارزیابی نشده، FT ۴ ارتباط دارد.
روف (۲۰۱۴) ^{۲۱}	۲۳۱۵	۴۶±۵	بلژیک	مبتنی بر جمعیت	CML	ارتباط FT3 بالاتر، FT4 پایین‌تر و نسبت FT3/FT4 بالاتر با پروفایل متابولیک نامطلوب و خطر CVD. ارتباط نسبت FT3/FT4 با IL6 و hsCRP.	جنس، سن، قد، وضعیت استعمال سیگار فعلی، وزن یا WC	IR ارزیابی نشده.	ارتباط FT3 و نسبت FT4 با FT3/FT4 با MetS
منگ (۲۰۱۵) ^{۵۱}	۱۳۸۵۵	۴۸±۱۰	چین	مبتنی بر جامعه	CML	-	گروه‌بندی سن، جنس	FT ارتباطی ندارد.	ارتباط مثبت FT3 و TSH با MetS
کمردی (۲۰۱۵) ^{۳۹}	۱۰۰۵	۴۶±۱۵	آمریکا	افراد چاق و دارای اضافه وزن	اشاره نشده.	ارتباطی بین TSH و اجزای MetS وجود نداشت.	سن، جنس، نژاد، تحصیلات، وضعیت اقتصادی اجتماعی و سیگار	TSH ارتباطی ندارد.	FT3 و FT4 ارتباطی ندارند، TSH ارزیابی نشده.

ادامه جدول ۱

نویسنده اول (سال)	اندازه نمونه	سن متوسط	کشور	طراحی مطالعه	روش	سایر یافته‌ها	متغیرهای تعدیل شده	مقاومت به انسولین	سندرم متابولیک
لاکلاسترا (۲۰۱۵) ^{۴۲}	۳۵۳۳	۴۹±۸	اسپانیا	شرکت‌کنندگان مرد AWHS	CML	-	سن، الکل و سیگار	TSH مرتبط است.	ارتباط TSH و FT ^۴ با MetS
کیم (۲۰۱۶) ^{۱۳۳}	۱۳۴۹۶	۵۰±۶	کره	برنامه معاینه سلامت	RIA	-	جنس، سن، درصد چربی بدن، سیگار، HOMA-IR	TSH مرتبط است اما T4 و T3 ارتباطی ندارند.	ارتباط مستقل T3 و نسبت T3/T4 با MetS
پارک (۲۰۱۷) ^{۴۸}	۱۳۲۳۴۶	۳۷±۱۰	کره	برنامه معاینه سلامت	RIA	ارتباط مولفه‌های MetS و مقاومت به انسولین با TSH و نسبت FT3/FT4	سن، BMI، سیگار، یائسگی (در خانم‌ها)	TSH با IR و نسبت FT3/FT4 همبستگی دارد.	مقایسه با TSH در FT3/FT4 پیش‌بینی‌کننده بهتری برای MetS می‌باشد.
هانگ (۲۰۱۷) ^{۱۴}	۸۲۰۷	۴۴±۱۰	تایوان	معاینه سلامت داوطلبانه	CML	-	سن، سیگار، گروه‌بندی جنس	ارزیابی نشده.	ارتباط بسیار قوی T3 با MetS و ارتباط کمتر قوی TSH با MetS ارتباطی ندارد.
ولفن‌باوتل (۲۰۱۷) ^{۵۰}	۲۶۷۱۹	۴۶±۱۳	هلند	مبتنی بر جمعیت	CML	ارتباط FT3 با مولفه‌های MetS: ارتباط FT4 کمتر فقط در مردان	سن، BMI، سیگار، الکل	ارزیابی نشده.	خطر MetS در بالاترین سطح FT3 و چارک FT3/FT4
راپوسوآ (۲۰۱۹) ^{۱۳۸}	۴۸۶	۵۹±۱۴	پرتغال	مبتنی بر جمعیت	CML	ارتباط منفی TPOAb با MetS و TG	سن و جنس	ارتباط دارد.	ارتباط مثبت FT3 و MetS

CVD, cardiovascular disease; FT3, free T3; FT4, freeT4; HDL-C, HDL cholesterol; HOMA-IR, homeostatic model assessment-insulin resistance; hsCRP, high-sensitivity C-reactive protein; IGT, impaired glucose tolerance; IR, insulin resistance; LDL-C, LDL cholesterol; MetS, metabolic syndrome; OR, odds ratio; TC, total cholesterol; TG, triglyceride; TPOAb, thyroid peroxidase antibody; TSH, thyroid stimulating hormone; WC, waist circumference; YSM, years of menopause; AWHS, Aragon Workers' Health Study.

جدول ۲- مطالعه‌های کوهورت بر روی ارتباط هورمون‌های تیروئیدی با سندرم متابولیک در افراد دارای عملکرد تیروئید طبیعی

نویسنده اول (سال)	اندازه نمونه	سن متوسط (سال)	کشور	طراحی	پی‌گیری متوسط	روش	سایر یافته‌ها	متغیرهای تعدیل شده	مقاومت به انسولین	سندرم متابولیک
پارک (۲۰۱۱) ^{۱۳۹}	۵۹۹۸	۴۵ ± ۹	کره	بیمارستان محور	۲/۹ سال	RIA	ارتباط بین عملکرد تیروئید و فشار خون، کلسترول، TG، HDL، FBS، C	سن و جنس، BMI، سیگار، الکل و ورزش	FT4 و TSH ارتباط دارند.	ارتباط TSH با شیوع و بروز MetS
وارینگ (۲۰۱۲) ^{۱۰}	۲۱۱۹	۷۳ ± ۳	آمریکا	اقامتگاه جامعه سیاهان	۶ سال	Immunoassay	ارتباط SCH مشخص TSH (۲۰-۱۰) نه SCH ملایم با افزایش شانس شیوع MetS (OR: ۲.۳)	سن، جنس، نژاد، سیگار، BMI، HOMA-IR	گزارش نشده.	ارتباط TSH با شیوع MetS (نه بروز آن)
مهران (۲۰۱۷) ^{۵۳}	۲۳۹۳	۲۸ ± ۱۳	ایران	جمعیت محور	۶/۹ سال	CML	اثر جمعی کاهش FT4 طی ۱۰ سال برای چاقی شکم، TG بالاتر، فشار خون بالا و MetS	سن، جنس، BMI، HOMA-IR	FT4 و TSH با IR ارتباط دارند.	ارتباط کاهش مقادیر FT4 (نه TSH) با بروز MetS
گو (۲۰۱۸) ^{۵۵}	۶۱۱۹	۴۵ ± ۳	چین	جمعیت محور	۲ سال	CML	هیچ ارتباطی بین FT4 و TSH، و بروز MetS وجود ندارد.	سن، جنس، سیگار، الکل، BMI پایه، دور کمر، TG، HDL-C، FBS، SBP خانوادگی بیماری‌های قلبی-عروقی	ارزیابی نشده است.	سطوح FT3 به عنوان پیش‌بینی‌کننده مستقل برای پیشرفت MetS

BP, blood pressure; CVD, cardiovascular diseases; HDL-C, HDL cholesterol; HOMA-IR, homeostatic model assessment-insulin resistance; MetS, metabolic syndrome; SCH, subclinical hypothyroidism; TG, triglyceride; TSH, thyroid stimulating hormone

جدول ۳- مطالعه‌های انجام شده بر روی ارتباط کم‌کاری تیروئید تحت بالینی و سندرم متابولیک

نویسنده اول (سال)	کشور	اندازه نمونه	طراحی مطالعه	سن متوسط	یافته‌های اصلی
دجیسوس‌گاردون و همکاران ^{۲۸}	مکزیک	۲۱۴۸	جمعیت محور، مقطعی	$42/3 \pm 10$	SCH با افزایش خطر سندرم متابولیک همراه نبود.
اردوغان و همکاران ^{۹۶}	ترکیه	۱۰۰ بیمار مبتلا به کم‌کاری تیروئید بالینی، ۱۰۰ SCH، ۲۰۰ کنترل	مورد شاهدهی، مقطعی	$42/3 \pm 14/1$	سندرم متابولیک در بیماران مبتلا به کم‌کاری تیروئید افزایش یافت.
لیو و همکاران ^{۹۸}	تایوان	۲۲۲۴	جمعیت محور، مقطعی	$48/1 \pm 12/1$	شیوع MetS در SCH نسبت به گروه عادی، بیشتر بود.
وانگ و همکاران ^{۳۳}	تایوان	۹۰۹۵	بررسی سلامت روتین، مقطعی	51 ± 11	ارتباطی بین TSH و MetS نبود و تفاوتی در شیوع MetS وجود نداشت.
کوتا و همکاران ^{۹۷}	هند	۱۰۰ مورد و ۵۰ شاهد	مورد شاهدهی، مقطعی	$47/3 \pm 4/8$	بین SH و MetS ارتباط معناداری وجود داشت.
هیما و همکاران ^{۱۳۶}	آمستردام	۱۱۶۷	جمعیت محور، مقطعی	$70/4 \pm 7/5$	در افراد با TSH سرم بالاتر از ۲/۲۸ میلی‌یونیت در لیتر در مقایسه با افراد با TSH سرم کمتر از ۱/۰۴ میلی‌یونیت در لیتر، خطر سندرم متابولیک به میزان قابل توجهی افزایش یافت.
ناکاجیما و همکاران ^{۹۵}	ژاپن	۱۱۴۹۸	جمعیت محور، مقطعی	48 ± 9	در جمعیت زنان، شیوع MetS در بیماران مبتلا به SCH نسبت به افراد دارای تیروئید طبیعی، به طور قابل توجهی بیشتر بود.
پسیس و همکاران ^{۹۹}	صربستان	SCH ۶۰ و ۶۰ شاهد	مورد شاهدهی، مقطعی	$52 \pm 8/7$	بیماران SCH در مقایسه با افراد دارای تیروئید طبیعی، MetS بیشتری را نشان ندادند. فشار خون بالا و کاهش HDL-C در بیماران SCH نسبت به گروه کنترل بیشتر بود.
مهران و همکاران ^{۹۴}	ایران	۵۴۲۲	جمعیت محور، مقطعی	$40/3 \pm 14/4$	کم‌کاری تیروئید بالینی و تحت بالینی به ویژه در افراد مسن می‌تواند با MetS همراه باشد. پرکاری تیروئید ممکن است باعث افزایش قند خون شود.
چانگ و همکاران ^۹	تایوان	۶۶۸۲۲	جمعیت محور، کوهورت	41 ± 10	بیماران مبتلا به سندرم متابولیک ۲۱ درصد بیشتر در معرض ابتلا به کم‌کاری تیروئید تحت بالینی بودند.

MetS, metabolic syndrome; OR, odds ratio; SCH, subclinical hypothyroidism; TSH, thyroid stimulating hormone.

جدول ۴- مطالعه‌های انجام شده بر روی عملکرد تیروئید در سندرم متابولیک

نویسنده اول (سال)	کشور	اندازه نمونه	سن (متوسط)	طراحی مطالعه	نتایج اصلی
اودنز (۲۰۱۴) ^{۹۱}	نیجریه	۱۰۵۰	مبتلا: ۷/۸۴ ± ۴۹/۶۱ غیرمبتلا: ۸/۱۰ ± ۴۶/۳۳	مقطعی	عدم ارتباط MetS با TSH ارتباط MetS با سندرم یوتیروئید بیمار
گیوالی (۲۰۱۵) ^{۷۲}	نپال	۳۵۸	مبتلا: ۳۰-۷۰ غیرمبتلا: ۲۶-۷۰	مقطعی	افزایش شیوع کم‌کاری تیروئید تحت بالینی در بیماران مبتلا به MetS
اودنز (۲۰۱۷) ^{۱۳۰}	نیجریه	۵۰ مبتلا به MetS، ۵۰ غیرمبتلا (۳۰ زن، ۲۰ مرد)	مبتلا: ۴/۱۳ ± ۴۷/۱۶ غیرمبتلا: ۷/۱۲ ± ۴۶/۷۹	مورد شاهدهی، مقطعی	کاهش T3 و افزایش T4 در سندرم متابولیک
هیوک (۲۰۱۲) ^{۱۳۱}	هند	۴۰ مبتلا به MetS، ۲۰ غیرمبتلا (گروه کنترل)	مبتلا: ۱۷/۱۷ ± ۳۸/۲۴ غیرمبتلا: ۱۱/۶۱ ± ۳۴/۱۶	مورد شاهدهی، مقطعی	عدم تفاوت T3 و T4 بین افراد مبتلا و غیرمبتلا به MetS افزایش TSH در افراد مبتلا
آیترک (۲۰۰۹) ^{۱۳۲}	ترکیه	۲۷۸ مبتلا به MetS ۲۶۱ غیرمبتلا	مبتلا: ۱۳/۴۳ ± ۴۳ غیرمبتلا: ۱۳/۴۲ ± ۴۲	مورد شاهدهی	ارتباط مثبت TSH و عدم ارتباط سطوح آزاد هورمون‌های تیروئید با MetS
پرگلا (۲۰۰۸) ^{۱۳۳}	ایتالیا	۶۵۱ مبتلا به MetS، دارای اضافه وزن و یوتیروئید	۶۸-۱۸	کوهورت	افزایش FT3 در افراد مبتلا به MetS
مهران (۲۰۲۱) ^{۹۰}	ایران	۵۷۸۶ (۹۰۵ شرکت‌کننده وارد مطالعه شدند)	بالای ۲۰	کوهورت آینده‌نگر	عدم تفاوت FT4 و TSH بین افراد مبتلا و غیرمبتلا به MetS عدم ارتباط MetS با ابتلا به کم‌کاری تیروئید عوامل مخدوش‌گر (سن، جنس، سیگار، BMI و TPOAB مثبت)
چانگ (۲۰۱۷) ^۹	تایوان	۶۶۸۲۲	۱۰ ± ۴۱	کوهورت	افزایش ابتلا به کم‌کاری تیروئید تحت بالینی در مبتلایان به MetS
لی (۲۰۱۹) ^{۱۳۴}	کره	۱۰۰۶ نوجوان	۲/۵ ± ۱۴/۲ (۱۸-۱۰)	مقطعی	عدم ارتباط MetS با کم‌کاری تیروئید تحت بالینی

MetS, metabolic syndrome; TSH, thyroid stimulating hormone; FT3, free T3; FT4, free T4; TPOAb, thyroid peroxidase antibody.

مطالعه‌های مقطعی در افراد یوتیروئید

در اکثر مطالعه‌ها سطح بالای TSH سرم با فنوتیپ‌های متابولیکی نامطلوب یا سندرم متابولیک مرتبط بود^{۲۲، ۲۷، ۲۸، ۳۳-۲۲} با این حال، در دو تحقیق هیچ ارتباطی بین این دو مورد گزارش نشده بود.^{۱۴، ۱۸} در رابطه با FT4 مطالعه‌ها اختلاف بیشتری نشان دادند.^{۱۰، ۱۸، ۵۰، ۵۶، ۵۷} نتایج حاصل از مطالعه تیروئید تهران؛ نشانگر ارتباط بین سطوح پایین طبیعی FT4 با خطر بالاتر مقاومت به انسولین و سندرم متابولیک بود.^{۱۸} این یافته‌ها با نتایج مطالعه PREVEND^{۲۸} و یک مطالعه بزرگ در کره هم‌سو بودند.^{۱۰} در مطالعه‌ی^{۲۶}

دوم، بعد از تعدیل نتایج بر اساس سن، هیچ ارتباطی با سندرم متابولیک پیدا نکرده بودند. اگرچه در یک مطالعه از مطالعه‌های بررسی شده ارتباط بین FT4 و اجزای سندرم متابولیک، فقط در زن یا مرد گزارش شده؛^{۵۰} در مطالعات دیگر ارتباطی بین تاثیر جنسیت بر روی ارتباط بین FT4 و سندرم متابولیک مشاهده نشده بود.^{۱۰، ۳۲، ۴۷، ۵۸}

اطلاعات زیادی درباره‌ی ارتباط مثبت FT3 با نمایه توده بدنی، مقاومت به انسولین و اجزای سندرم متابولیک در دسترس می‌باشد.^{۶۱-۶۲، ۴۲، ۲۲} مطالعه‌ی انجام شده توسط روف

برای بررسی وجود ارتباط بین عوامل ژنتیکی، FT3 و سندرم متابولیک در بزرگسالان توصیه می‌شود.

مطالعه‌های کوهورت در افراد یوتیروئید

تنها چهار مطالعه‌ی آینده‌نگر ارتباط بین هورمون‌های تیروئید و بروز سندرم متابولیک را در افراد دارای تیروئید با عملکرد طبیعی با دوره‌های پی‌گیری ۲ تا ۱۱ سال ارزیابی کرده‌اند. (جدول ۲) در مطالعه دکتر مهران و همکاران تاثیر جمعی کاهش مقادیر FT4 (نه TSH) در طول ۱۰ سال پیش‌بینی‌کننده بروز سندرم متابولیک و سه مولفه آن یعنی چاقی غیرطبیعی، تری‌گلیسرید بالا و فشار خون بالا بعد از تعدیل برای سن، جنسیت، BMI، سیگار کشیدن و مقاومت به انسولین بود که دال بر نقش مکانیزم‌های دیگر به جز BMI و مقاومت به انسولین می‌باشد.^{۵۳} در کره، مقادیر بالای نسبت FT3/FT4 با خطر مولفه‌های سندرم متابولیک و مقاومت به انسولین مرتبط بود،^{۴۸} با این حال این مطالعه بیمارستان محور بود نه جمعیت محور و در منطقه‌ای با مصرف ید اضافی انجام شد. در آمریکا، TSH بالاتر با افزایش نسبت شانس شیوع اما نه بروز سندرم متابولیک در افراد مسن ارتباط داشت، با این حال شرکت‌کنندگان سطوح مختلف سرمی TSH داشتند، اما سطح سرمی هورمون‌های تیروئید اندازه‌گیری نشده بود.^{۴۹} در چین، افزایش سطح FT3 سرم، به جای FT4 و TSH، یک پیش‌بینی‌کننده مستقل سندرم متابولیک در افراد دارای تیروئید با عملکرد طبیعی بود. بنابراین، رابطه متقابل بین هورمون‌های تیروئیدی و عوامل تعیین‌کننده‌ی متابولیک پیچیده است و هنوز به خوبی روشن نشده است. فرض بر این است که تنوع در هموستاز هورمون تیروئیدی و ارتباط آن با عوامل تعیین‌کننده‌ی متابولیک ممکن است تحت‌تاثیر اثرات مختلف سن، جنسیت و BMI در متابولیسم هورمون‌های تیروئیدی باشد.

رابطه متقابل بین FT3، FT4، TSH و عوامل تعیین‌کننده‌ی متابولیک پیچیده بوده و ممکن است تحت تاثیر سن،^{۴۸،۶۵} جنسیت،^{۶۸-۷۱} مقاومت به انسولین،^{۶۸} سیگار کشیدن،^{۶۹} مصرف الکل،^{۷۰} مصرف ید و نشانگرهای التهابی باشد.

عملکرد تیروئید در افراد مبتلا به سندرم متابولیک

ارتباط بین هورمون‌های تیروئیدی و MetS لزوماً یک طرفه نیست زیرا بافت‌های هدف هورمون‌های تیروئید نیز ممکن است در عملکرد تیروئید دخیل باشند. این فرضیه ناشی از شواهدی است که نشان‌دهنده تاثیر برخی از اجزای

و همکاران^{۲۹} نشان داد که سطوح FT3 بالاتر، FT4 پایین‌تر و بنابراین نسبت FT3/FT4 بالاتر با ویژگی‌های متابولیک نامطلوب مختلف و بیماری‌های قلبی - عروقی (CVD) مرتبط هستند، که این نتایج همسو با مطالعه‌های پارک و همکاران^{۴۸}، کیم و همکاران^{۳۹،۴۴} و هانگ و همکاران^{۴۴} می‌باشند. یک مطالعه بزرگ در هلند که بر روی ۲۶۷۱۹ شرکت‌کننده انجام شده است، نشان می‌دهد که چارک‌های بالای FT3 و نسبت FT3/FT4 در مقایسه با چارک پایین، با افزایش ۵۰-۸۰٪ خطر سندرم متابولیک همراه هستند.^{۵۰}

یافته‌های متناقض FT3 و FT4 ممکن است با نتایج یک مطالعه اخیر به روش تصادفی‌سازی مندلی^{۷۲} توجیه شود که در آن کودکانی که به صورت ژنتیکی دارای توده بدنی (BMI) بالاتر بودند، FT3 بالاتر (و نه FT4) داشتند، که می‌تواند نشان‌دهنده‌ی تاثیر بالا بودن نمایه توده بدنی در افزایش FT3 می‌باشد؛ هرچند که ارتباط ژنتیکی بین FT3 و سندرم متابولیک در بزرگسالان بررسی نشده است. افزایش تبدیل FT4 به FT3 در افراد چاق ممکن است مربوط به افزایش فعالیت دی‌آیودیناز^{۷۳} (DIO2) در چاقی مرکزی^{۴۲،۶۳} به عنوان یک سازوکار جبرانی برای جلوگیری از تجمع چربی باشد.^{۷۱} بنابراین، نسبت FT3/FT4 ممکن است به عنوان یک نشانگر غیرمستقیم فعالیت DIO2 در نظر گرفته شود که منعکس‌کننده برهم‌کنش TSH و هورمون‌های تیروئیدی با عوامل تعیین‌کننده‌ی متابولیک می‌باشد. به طور کلی، ارتباط مثبت بین FT3 و نشانگرهای متابولیک نامطلوب ممکن است ناشی از چاقی باشد و نه عامل بروز چاقی.^{۴۲،۴۷} از سوی دیگر یک مطالعه‌ی تصادفی‌سازی مندلی اخیر هیچ ارتباطی بین TSH یا FT4 و مقاومت به انسولین/دیابت،^{۶۴} علی‌رغم افزایش شواهد مبتنی بر وجود این ارتباط، پیدا نکرد. با در نظر گرفتن مقاومت به انسولین و چاقی به عنوان نشانه‌های سندرم متابولیک، این نگرانی وجود دارد که آیا سندرم متابولیک می‌تواند مسئول افزایش FT3 باشد یا خیر. براساس شواهد موجود ارتباط بین FT3 و سندرم متابولیک ممکن است دو طرفه باشد. از این رو پژوهش‌های بیشتر

i -Roef et al

ii- Park et al

iii- Kim et al

iv -Huang et al

v -Mendelian Randomization Study

vi -Body Mass Index

vii -Deiodinase

سندرم متابولیک بر روی هورمون‌های تیروئیدی، به ویژه چاقی و دیابت است. اگرچه افزایش وزن اغلب می‌تواند در نتیجه کم‌کاری تیروئید ایجاد شود،^{۷۱} اخیراً دیدگاه‌های جدیدی مطرح شده‌اند که نشان می‌دهند اختلالات تیروئیدی خود می‌توانند ناشی از چاقی باشند و یا در اثر چاقی تشدید شوند.^{۷۲-۷۴} سازوکار احتمالی این مسئله ممکن است ناشی از وضعیت التهاب مزمن ایجاد شده توسط لپتین،^{۷۵} سیتوکیناز^{۷۶} و دیگر نشانگرهای التهابی تولید شده توسط بافت چربی افزایش یافته باشد^{۷۷} که می‌تواند بیان mRNA سیمپوتر سدیم-یدید را متوقف کند و منجر به اختلال فعالیت جذب یدید در سلول‌های تیروئید^{۷۵،۷۶} همراه با تعدیل بیان و فعالیت آنزیم‌های دی آیودیناز شود.^{۷۷،۷۸} مطالعه‌های بیشتری در این زمینه برای یافتن روابط علت و معلولی مورد نیاز است.

تعدادی از مطالعه‌ها نشان داده‌اند که غلظت‌های سرمی هورمون‌های تیروئیدی ممکن است در بیماران دیابتی متغیر باشد.^{۷۹} دیابت نوع دو (T2DM)^{۸۰} می‌تواند ارتباط منفی با غلظت سرمی TSH داشته باشد.^{۷۹} همچنین در مواردی که دیابت به خوبی مدیریت نشود، به اوج رسیدن شبانه‌ی TSH، به علت عدم پاسخ TSH به TRH، مختل می‌باشد.^{۸۱} از سوی دیگر برخی مطالعه‌ها نشان داده‌اند که سطوح سرمی بالاتر TSH و پایین‌تر FT4 با نشانگرهای افزایش مقاومت به انسولین^{۸۲،۸۳} و افزایش سطح گلوکز خون^{۸۴} مرتبط می‌باشند. محتمل‌ترین سازوکاری که منجر به اختلال عملکرد تیروئید در مبتلایان به دیابت می‌شود را می‌توان به مقاومت به انسولین نسبت داد^{۸۴،۸۵} که در هر دو مورد پرکاری و کم‌کاری تیروئید گزارش شده است.^{۸۵}

با این‌که شواهدی در رابطه با تاثیر هورمون‌های تیروئید بر روی MetS وجود دارد، اما مطالعه‌های محدودی در مورد رابطه معکوس تاثیر سندرم متابولیک بر روی عملکرد تیروئید وجود دارد. این مطالعه‌ها که غالباً طراحی مقطعی دارند، ارتباط MetS با اختلال عملکرد تیروئید، به ویژه کم‌کاری تیروئید بالینی یا تحت‌بالینی را نشان داده‌اند.^{۸۶-۸۸}

در مطالعه‌ی تیروئید تهران^{۸۹} تفاوتی در شیوع اختلال عملکرد تیروئید بین افراد مبتلا و غیرمبتلا به MetS، با تعدیل

متغیرهای مخدوش‌گر سن، جنسیت، سیگار کشیدن، BMI و مثبت بودن آنتی‌بادی علیه تیروئید پراکسیداز^{۹۰} (TPOAb)، مشاهده نشد. همچنین افراد مبتلا به MetS در طی ده سال پی‌گیری، در بروز اختلال عملکرد تیروئید و سایر هورمون‌های تیروئیدی تفاوتی با افراد سالم نداشتند. تنها یک مطالعه آینده‌نگر دیگر بر روی ۶۶۸۲۲ نفر که به طور متوسط به مدت ۲/۴ سال پی‌گیری شده بودند نشان داد که میزان بروز کم‌کاری تیروئید تحت‌بالینی^{۹۱} (SCH) به طور قابل توجهی (حدود ۲۱ درصد) در بیماران مبتلا به MetS بیشتر از بیماران غیرمبتلا است.^{۹۱} یک مطالعه مقطعی در هند بر روی ۴۳۲ بیمار مبتلا به MetS نشان داده که شیوع بیماری‌های تیروئیدی در بیماران مبتلا به MetS بالا بوده است (۲۸٪) که ۱۷/۵۹٪ آن‌ها مبتلا به کم‌کاری تیروئید آشکار^{۹۲} (OH) بودند.^{۸۹} مطالعه مقطعی دیگری بر روی ۱۶۹ بیمار مبتلا به MetS در نپال نشان داد که شیوع انواع اختلال عملکرد تیروئید (۲۱/۹٪)، به ویژه کم‌کاری تیروئید تحت‌بالینی (۶/۲۶٪)، در بین بیماران مبتلا به MetS بیشتر است^{۹۳} که با یافته‌های گیوالی و همکاران همسو بود.^{۹۴} پژوهشی در نیجریه، که بر روی ۱۵۰ بیمار مبتلا به MetS انجام شده است، ارتباط معناداری را بین سطوح سرمی بالاتر FT4 و MetS نشان داده که برخلاف بسیاری از گزارش‌های قبلی و یافته‌های مطالعه‌ی تیروئید تهران بود.^{۹۱} همچنین چند مطالعه با طراحی مورد-شاهدی شیوع بالاتر SCH و OH را در بین افراد مبتلا به MetS، در مقایسه با افراد غیرمبتلا، گزارش کرده‌اند.^{۸۶-۸۸}

روند تغییر هورمون‌های تیروئیدی در MetS در مطالعه دیگری به جز مطالعه‌ی تیروئید تهران؛ مورد بررسی قرار نگرفته است و نتایج مطالعه مهران و همکاران^{۹۰} این فرضیه را مطرح می‌کند که تأثیر MetS بر روی محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال^{۹۵} (HPA) و هورمون‌های تیروئیدی ممکن است در ماه‌های اول پس از ابتلا به MetS، پیشرفت کند و پس از تثبیت آن به تعادل برسد. بنابراین، مدت زمان ابتلا به MetS ممکن است هیچ تأثیری بر اختلال عملکرد تیروئید نداشته باشد.

کم‌کاری تیروئید و سندرم متابولیک

iv -Thyroid Peroxidase Antibody

v -Subclinical Hypothyroidism

vi -Overt Hypothyroidism

vii -Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis

i -Leptin

ii -Cytokines

iii -Type 2 Diabetes Mellitus

سطوح طبیعی؛ بعد از کاهش وزن نیز وجود دارد.^{۱۱۴،۱۱۳،۱۱۲} هیچ مدرکی در مورد اثرات سودمند لووتیروکسین بر وزن بدن در افراد چاقی که دارای SCH به همراه TSH کم‌تر از ۱۰ میلی واحد در لیتر می‌باشند، وجود ندارد.^{۱۱۵} هم‌چنین، مطالعه‌های مشاهده‌ای ارتباط SCH با تری‌گلیسرید بالا، کلسترول کلⁱ (TC) و کلسترول لیپوپروتئین با چگالی کمⁱⁱ (LDL-C) را حتی در SCH خفیف گزارش کرده‌اند.^{۱۱۶،۱۱۷} داده‌های مربوط به اثرات درمانی لووتیروکسین بر پروفایل‌های چربی در بیماران SCH، ناهمگن می‌باشند و تعداد کمی از آن‌ها بهبود قابل‌توجه در نیم‌رخ چربی را گزارش کرده‌اند.^{۱۱۸} برای مثال، در یک مطالعه‌ی فراتحلیل اخیر لووتیروکسین، سطوح کلسترول لیپوپروتئین با چگالی کم را در بیماران با SCH بهبود بخشید؛ در حالی که بر روی سطوح کلسترول کل، تری‌گلیسریدها و کلسترول لیپوپروتئین با چگالی بالاⁱⁱⁱ (HDL-C) اثرات قابل توجهی نداشت.^{۱۱۹} بهبود اختلالات متابولیک در افراد SCH پس از درمان با لووتیروکسین^{iv} (LT4) گزارش شده‌است.^{۱۲۰،۱۲۱} با این حال، مطالعه‌های بالینی بیشتری باید برای ارزیابی اثرات بلند مدت درمان LT4 بر روی ریسک فاکتورهای متابولیک و قلبی-عروقی در افراد SCH طراحی شود و ممکن است غربالگری و درمان کم‌کاری خفیف غده تیروئید مورد نیاز باشد. به طور کلی، علی‌رغم شواهد کاهش ریسک بیماری‌های قلبی-عروقی در SCH، هیچ اتفاق نظری درباره خطرات، مزایا و اهمیت بالینی درمان افراد با TSH کم‌تر از ۱۰ میلی‌یونیت در لیتر وجود ندارد. این ناهماهنگی در مطالعه‌ها ممکن است تا حدی ناشی از به‌کارگیری سطوح مختلف سرمی TSH به عنوان محدوده طبیعی و یا درمانی باشد.^{۱۲۲}

پرکاری تیروئید و سندرم متابولیک

اگر چه مقاومت به انسولین یک یافته رایج در پرکاری تیروئید است، اما احتمال کمتری وجود دارد که سندرم متابولیک در پرکاری تیروئید رخ دهد. حالت پرکاری تیروئید با اثرات کاتابولیک هورمون‌های تیروئید اضافی همراه است که می‌تواند بر اجزای سندرم متابولیک؛ مانند وزن بدن و پروفایل چربی، تاثیر بگذارد. افزایش سطح گلوکز خون در موارد تحت بالینی پرکاری تیروئید مشاهده شده است و بسیاری از مطالعه‌ها حضور مقاومت به انسولین در پرکاری

تعدادی از مطالعه‌ها ارتباط بین کم‌کاری تیروئید تحت بالینی و چاقی، پروفایل چربی مختل، فشار خون بالا و نشانگرهای التهاب سیستمیک را گزارش کرده‌اند که مشابه با مولفه‌های سندرم متابولیک می‌باشد.^{۲۷،۲۸} با این وجود، برخی مطالعه‌ها از جمله دو مطالعه‌ی فراتحلیل اخیر نتایج متناقضی را گزارش کرده‌اند.^{۱۶،۲۴،۲۲،۹۲،۹۳} این مطالعه‌ها ساختار مقطعی دارند^{۲۸،۹۴-۹۹} و بیشتر آن‌ها سندرم متابولیک را به صورت یک ساختار کلی مورد بررسی قرار نداده‌اند. تنها یک مطالعه کوهورت بر روی ۶۶۸۲۲ شرکت‌کننده تایوانی، افزایش قابل توجه خطر ابتلا به SCH را در طول یک دوره ۴ ساله در بیماران مبتلا به سندرم متابولیک، در مقایسه با افراد سالم از نظر سندرم متابولیک، یافته است.^۹ جدول ۳ حاوی خلاصه‌ای از نتایج مطالعه‌ها بر روی ارتباط بین SCH و سندرم متابولیک می‌باشد.

در مورد ارتباط مقاومت به انسولین و سطح گلوکز خون در بیماران مبتلا به اختلال عملکرد تیروئید نیز اختلاف‌نظرهایی وجود دارد.^{۲۸،۱۰۰} کاهش حساسیت به انسولین در کم‌کاری تیروئیدی بالینی گزارش شده‌است^{۱۰۲-۱۰۱} و ممکن است در شرایط تحت بالینی یا حتی در محدوده فیزیولوژیک هم گزارش شود.^{۱۸،۲۶} داده‌های گزارش شده در رابطه با مقاومت به انسولین در SCH شباهت قابل توجهی با کم‌کاری تیروئیدی بالینی دارد؛ که می‌تواند نشان‌دهنده حساسیت کم‌تر بافت به انسولین در این بیماران باشد.^{۱۰۰} ارتباطی بین افزایش انسولین خون ناشتا با کاهش یا طبیعی بودن IR - HOMA در SCH گزارش شده است.^{۱۰۴} در مقابل، اختلال کنترل قند خون در افراد مبتلا به دیابت نوع دو، ممکن است نشانگر وجود اختلال عملکرد غده تیروئید باشد.^{۱۰۵} این اثرات ممکن است به دلیل کاهش استفاده از گلوکز درون سلولی، تنظیم کاهشی ناقص گلوکز، کاهش سنتز گلیکوژن و یا کاهش اکسیداسیون گلوکز باشد.^{۱۰۶،۱۰۰،۱۰۱} این موارد نشان می‌دهند که کاهش عملکرد غده تیروئید می‌تواند با مقاومت به انسولین و اختلالات مربوط به انسولین مانند بیماری‌های قلبی - عروقی و سندرم متابولیک مرتبط باشد.^{۱۰۷،۱۰۸} این ارتباطات در حالت کم‌کاری تیروئیدی بالینی در مقایسه با موارد تحت بالینی و یا عملکرد تیروئید در محدوده‌ی پایین بازه طبیعی، واضح‌تر می‌باشند.

رابطه افزایش و کاهش نمایه توده بدنی با تغییر هورمون‌های تیروئیدی به خوبی شناخته شده‌است^{۱۱۲-۱۰۹،۱۰۹} و شواهدی مبنی بر بازگشت هورمون‌های تیروئیدی به

i -Total Cholesterol

ii -Low Density Lipoprotein, Cholesterol

iii -High Density Lipoprotein, Cholesterol

iv -Levothyroxine

کم‌کاری بالینی و تحت بالینی تیروئید در افراد مبتلا به سندرم متابولیک نتایج بسیار متفاوت است (جدول ۴) و اگرچه در برخی پژوهش‌ها ارتباطاتی مشاهده شده است؛ ولی در تحلیل داده‌ها تاثیر عوامل مخدوش‌گر مثل سن و جنس در نظر گرفته نشده است. با توجه به اثرات مضر کاردیو متابولیک کم‌کاری تیروئید و سندرم متابولیک، انجام مطالعه‌های جمعیت محور بزرگ با پی‌گیری‌های طولانی‌تر و در گروه‌های سنی و جنسی مختلف برای رسیدن به نتیجه قطعی‌تر می‌تواند پزشکان را در اتخاذ راهکارهای مناسب‌تر برای پیشگیری از اختلالات کاردیو متابولیک یاری کند. همچنین، مطالعه‌های هدفمند برای تعیین اهمیت تشخیص زودهنگام عملکرد مختل تیروئید، به ویژه در موارد تحت بالینی و ارتباطات بلند مدت آن با سندرم متابولیک در گروه‌های متفاوت سنی، جنسیتی و BMI مورد نیاز است.

نکات کلیدی:

- کم‌کاری تحت بالینی تیروئید و حتی عملکرد پایین طبیعی آن با خطر اختلالات متابولیکی مختلف در ارتباط می‌باشند؛ اگرچه ارتباط این موارد با سندرم متابولیک همچنان موضوع بحث‌برانگیزی می‌باشد.
- رابطه متقابل پیچیده بین هورمون‌های تیروئیدی و عوامل تعیین‌کننده‌ی متابولیک ممکن است تحت تاثیر سن، جنسیت، BMI، مقاومت به انسولین، سیگار کشیدن، مصرف الکل، میزان مصرف ید و نشانگرهای التهابی باشد.
- پرکاری تیروئید ممکن است با مقاومت به انسولین و اختلال در سطح قند خون مرتبط باشد.
- اثر سندرم متابولیک بر هورمون‌های تیروئیدی و کم‌کاری تحت بالینی تیروئید مورد مناقشه است.
- *این تحقیق هیچ‌گونه کمک مالی خاصی از هیچ موسسه تامین مالی در بخش‌های عمومی، تجاری یا غیر انتفاعی دریافت نکرده است.
- نویسندگان اعلام می‌دارند که هیچ‌گونه تعارض منافی در این مطالعه وجود نداشته است.

تیروئید را حتی در فرم تحت بالینی آن گزارش نموده‌اند. ماراتو و همکاران^{۱۰۰} حضور مقاومت به انسولین در هر دو حالت ناشتا و بعد از مصرف گلوکز را در بیماران مبتلا به پرکاری تیروئید نشان دادند. این یافته‌ها با نتایج یاوز و همکاران^{۱۲۳،۱۲۴} همسو بود که حساسیت به انسولین را در گروهی با پرکاری تیروئید تحت بالینی، گزارش کردند.

هورمون‌های تیروئید ممکن است نقش آگونیست انسولین (در ماهیچه‌ها) یا آنتاگونیست انسولین (کبد) را در اندام‌های مختلف ایفا کنند و ازدیاد هورمون تیروئید (یا حتی کاهش آن) ممکن است این تعادل را برهم زند و منجر به عدم تحمل گلوکز شود که این امر ناشی از مقاومت به انسولین در کبد به علت افزایش میزان گلوکوژنولیز و گلیکوژنولیز می‌باشد. مطالعه‌های اخیر نشان داده‌اند که حتی کاهش نامحسوس در سطوح هورمون‌های تیروئیدی در محدوده فیزیولوژیک، با شاخص مقاومت به انسولین همبستگی منفی دارد.^{۱۲۵}

از محدودیت‌های مطالعه حاضر، کم بودن تعداد مطالعه‌های کوهورت علی‌رغم اهمیت زیاد آن‌ها در بررسی علت می‌باشد. محدودیت دیگر آن است که در مطالعه‌های بررسی شده، به علت تفاوت‌های بسیار در طراحی و روش انجام، افراد مورد مطالعه و سخت بودن کنترل عوامل مخدوشگر نتوانستیم به نتیجه منسجم دست پیدا کنیم؛ لذا انجام مطالعه مروری سیستماتیک و فراتحلیل در این زمینه ضروری به نظر می‌رسد.

بحث

این مقاله مروری نشان می‌دهد که اگرچه افراد با عملکرد غیرطبیعی تیروئید و حتی عملکرد تیروئید در محدوده‌ی پایین بازه طبیعی و همچنان در معرض اختلالات متابولیک مختلف قرار دارند؛ با این حال، ریسک سندرم متابولیک در افراد یوتیروئید و افراد با کم‌کاری تیروئید همچنان یک مساله بحث‌برانگیز است. رابطه متقابل بین TSH، FT3، FT4 و عوامل تعیین‌کننده‌ی متابولیک پیچیده بوده و ممکن است تحت تاثیر سن، جنسیت، BMI، مقاومت به انسولین، سیگار کشیدن، مصرف الکل، مصرف ید و نشانگرهای التهابی باشد. در مورد وجود اختلالات عملکرد تیروئید به خصوص

References

1. Ford E.S. Risks for all-cause mortality, cardiovascular disease, and diabetes associated with the metabolic syndrome: a summary of the evidence. *Diabetes Care* 2005; 28: 1769-78.
2. Thvilum M, Brandt F, Almind D, Christensen K, Hegele L, Brix T.H. Excess mortality in patients diagnosed with hypothyroidism: a nationwide cohort study of singletons and twins. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 1069-75.
3. Liu Y.Y, Brent G.A. Thyroid hormone crosstalk with nuclear receptor signaling in metabolic regulation. *Trends Endocrinol Metab* 2010; 21: 166-73.
4. Eckel R.H, Grundy S.M, Zimmet P.Z. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005; 365: 1415-28.
5. Ferrannini E, Haffner S, Mitchell B, Stern M. Hyperinsulinaemia: the key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome. *Diabetologia* 1991; 34: 416-22.
6. Dimitriadis G, Mitrou P, Lambadiari V, Boutati E, Maratou E, Panagiotakos D.B, et al. Insulin action in adipose tissue and muscle in hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 4930-37.
7. Gyawali P, Takanche J.S, Shrestha R.K, Bhattarai P, Khanal K, Risal P, et al. Pattern of thyroid dysfunction in patients with metabolic syndrome and its relationship with components of metabolic syndrome. *Diabetes Metab J* 2015; 39: 66-73.
8. Khatiwada S, Sah S.K, Rajendra K, Baral N, Lamsal M. Thyroid dysfunction in metabolic syndrome patients and its relationship with components of metabolic syndrome. *Clin Diabetes Endocrinol* 2016; 2: 1-5.
9. Chang C.H, Yeh Y.C, Caffrey J.L, Shih S-R, Chuang L-M, Tu Y.K. Metabolic syndrome is associated with an increased incidence of subclinical hypothyroidism—A Cohort Study. *Sci Rep* 2017; 7: 1-8.
10. Waring A.C, Rodondi N, Harrison S, Kanaya A.M, Simonsick E.M, Miljkovic I, et al. Thyroid function and prevalent and incident metabolic syndrome in older adults: the Health, Ageing and Body Composition Study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012; 76: 911-18.
11. Bensenor I.M, Goulart A.C, Molina M.d.C.B, Peixoto de Miranda E.J, Santos I.S, Lotufo P.A. Thyrotropin levels, insulin resistance, and metabolic syndrome: a cross-sectional analysis in the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Metab Syndr Relat Disord* 2015; 13: 362-69.
12. Park H.T, Cho G.J, Ahn K.H, Shin J.H, Hong S.C, Kim T, et al. Thyroid stimulating hormone is associated with metabolic syndrome in euthyroid postmenopausal women. *Maturitas* 2009; 62: 301-05.
13. Heima N.E, Eekhoff E, Oosterwerff M.M, Lips P, van Schoor N.M, Simsek S. Thyroid function and the metabolic syndrome in older persons: a population-based study. *Eur J Endocrinol* 2013; 168: 59-65.
14. Huang C.Y, Hwang L.C. The association of thyroid hormones and Tsh with the metabolic syndrome in euthyroid Taiwanese individuals. *Endocr Pract* 2016; 22: 1303-09.
15. Kim B.J, Kim T.Y, Koh J.M, Kim H.K, Park J.Y, Lee K.U, et al. Relationship between serum free T4 (FT4) levels and metabolic syndrome (MS) and its components in healthy euthyroid subjects. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009; 70: 152-60.
16. Lai Y, Wang J, Jiang F, Wang B, Chen Y, Li M, et al. The relationship between serum thyrotropin and components of metabolic syndrome. *Endocr J* 2011; 58: 23-30.
17. Lin S.Y, Wang Y.Y, Liu P.H, Lai W.A, Sheu W.H.H. Lower serum free thyroxine levels are associated with metabolic syndrome in a Chinese population. *Metabolism* 2005; 54: 1524-28.
18. Mehran L, Amouzegar A, Tohidi M, Moayed M, Azizi F. Serum free thyroxine concentration is associated with metabolic syndrome in euthyroid subjects. *Thyroid* 2014; 24: 1566-74.
19. Saleem M.S, Shirwany T.A.K, Khan K.A. Relationship of thyroid-stimulating hormone with metabolic syndrome in a sample of euthyroid Pakistani population. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2011; 23: 63-8.
20. Shinkov A, Borissova A.M, Kovatcheva R, Atanassova I, Vlahov J, Dakovska L. The prevalence of the metabolic syndrome increases through the quartiles of thyroid stimulating hormone in a population-based sample of euthyroid subjects. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2014; 58: 926-32.
21. Lee Y.K, Kim J.E, Oh H.J, Park K.S, Kim S.K, Park S.W, et al. Serum TSH level in healthy Koreans and the association of TSH with serum lipid concentration and metabolic syndrome. *Korean J Intern Med* 2011; 26: 432-9.
22. Oh J.Y, Sung Y.A, Lee H.J. Elevated thyroid stimulating hormone levels are associated with metabolic syndrome in euthyroid young women. *Korean J Intern Med* 2013; 28: 180-6.
23. Wang F, Tan Y, Wang C, Zhang X, Zhao Y, Song X, et al. Thyroid-stimulating hormone levels within the reference range are associated with serum lipid profiles independent of thyroid hormones. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 2724-31.
24. Lai C.C, Tang S.H, Pei D, Wang C.Y, Chen Y.L, Wu C.Z, et al. The prevalence of subclinical thyroid dysfunction and its association with metabolic syndrome in Taiwanese elderly. *International Journal of Gerontology* 2011; 5: 25-9.
25. Park S.B, Choi H.C, Joo N.S. The relation of thyroid function to components of the metabolic syndrome in Korean men and women. *J Korean Med Sci* 2011; 26: 540-5.
26. Roos A, Bakker S.J, Links T.P, Gans R.O, Wolffenbuttel B.H. Thyroid function is associated with components of the metabolic syndrome in euthyroid subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 491-96.
27. Ruhla S, Weickert M.O, Arafat A.M, Osterhoff M, Isken F, Spranger J, et al. A high normal TSH is associated with the metabolic syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010; 72: 696-701.
28. de Jesus Garduno-Garcia J, Alvirde-Garcia U, Lopez-Carrasco G, Mendoza M.E.P, Mehta R, Arellano-Campos O, et al. TSH and free thyroxine concentrations are associated with differing metabolic markers in euthyroid subjects. *Eur J Endocrinol* 2010; 163: 273-78.
29. Roef G.L, Rietzschel E.R, Van Daele C.M, Taes Y.E, De Buyzere M.L, Gillebert T.C, et al. Triiodothyronine and free thyroxine levels are differentially associated with metabolic profile and adiposity-related cardiovascular risk markers in euthyroid middle-aged subjects. *Thyroid* 2014; 24: 223-31.
30. Åsvold B.O, Bjørø T, Nilsen T.I, Vatten L.J. Association between blood pressure and serum thyroid-stimulating hormone concentration within the reference range: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 841-45.
31. Åsvold B.O, Vatten L.J, Nilsen T.I, Bjørø T. The association between TSH within the reference range and

- serum lipid concentrations in a population-based study. The HUNT Study. *Eur J Endocrinol* 2007; 156: 181-86.
32. Kitahara C.M, Platz E.A, Ladenson P.W, Mondul A.M, Menke A, de González A.B. Body fatness and markers of thyroid function among US men and women. *PLoS One* 2012; 7: e34979.
 33. Knudsen N, Laurberg P, Rasmussen L.B, Bülow I, Perrild H, Ovesen L, et al. Small differences in thyroid function may be important for body mass index and the occurrence of obesity in the population. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 4019-24.
 34. Sakurai M, Nakamura K, Miura K, Yoshita K, Takamura T, Nagasawa S.y, et al. Association between a serum thyroid-stimulating hormone concentration within the normal range and indices of obesity in Japanese men and women. *Intern Med* 2014; 53: 669-74.
 35. Kouidhi S, Berhouma R, Ammar M, Rouissi K, Jarboui S, Clerget-Froidevaux M.S, et al. Relationship of thyroid function with obesity and type 2 diabetes in euthyroid Tunisian subjects. *Endocr Res* 2013; 38: 15-23.
 36. Lambrinoudaki I, Armeni E, Rizos D, Georgiopoulos G, Athanasouli F, Triantafyllou N, et al. Indices of adiposity and thyroid hormones in euthyroid postmenopausal women. *Eur J Endocrinol* 2015; 173: 237-45.
 37. Solanki A, Bansal S, Jindal S, Saxena V, Shukla U.S. Relationship of serum thyroid stimulating hormone with body mass index in healthy adults. *Indian J Endocrinol Metab* 2013; 17: S167-9.
 38. Xu B, Yang H, Wang Z, Yang T, Guo H, Cheng P, et al. Elevated thyroid stimulating hormone levels are associated with metabolic syndrome in a Chinese community-based population of euthyroid people aged 40 years and older. *J Biomed Res* 2016; 30: 476-82.
 39. Kommareddy S, Lee S.Y, Braverman L.E, Pearce E.N. Thyroid function and metabolic syndrome: a cross-sectional study in obese and overweight patients. *Endocr Pract* 2015; 21: 1204-10.
 40. Alevizaki M, Saltiki K, Voidonikola P, Mantzou E, Papamichael C, Stamatelopoulos K. Free thyroxine is an independent predictor of subcutaneous fat in euthyroid individuals. *Eur J Endocrinol* 2009; 161: 459-65.
 41. Shon H.S, Dal Jung E, Kim S.H, Lee J.H. Free T4 is negatively correlated with body mass index in euthyroid women. *Korean J Intern Med* 2008; 23: 53-7.
 42. De Pergola G, Ciampolillo A, Paolotti S, Trerotoli P, Giorgino R. Free triiodothyronine and thyroid stimulating hormone are directly associated with waist circumference, independently of insulin resistance, metabolic parameters and blood pressure in overweight and obese women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 67: 265-9.
 43. Laclaustra M, Hurtado-Roca Y, Sendin M, Leon M, Ledesma M, Andres E, et al. Lower-normal TSH is associated with better metabolic risk factors: a cross-sectional study on Spanish men. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2015; 25: 1095-1103.
 44. Kim H.J, Bae J.C, Park H.K, Byun D.W, Suh K, Yoo M.H, et al. Triiodothyronine levels are independently associated with metabolic syndrome in euthyroid middle-aged subjects. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2016; 31: 311-9.
 45. Nam J.S, Cho M, Park J.S, Ahn C.W, Cha B.S, Lee E.J, et al. Triiodothyronine level predicts visceral obesity and atherosclerosis in euthyroid, overweight and obese subjects: T3 and visceral obesity. *Obes Res Clin Pract* 2010; 4: e247-342.
 46. Ren R, Jiang X, Zhang X, Guan Q, Yu C, Li Y, et al. Association between thyroid hormones and body fat in euthyroid subjects. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014; 80: 585-90.
 47. Tarcin O, Abanonu G.B, Yazici D, Tarcin O. Association of metabolic syndrome parameters with TT3 and FT3/FT4 ratio in obese Turkish population. *Metab Syndr Relat Disord* 2012; 10: 137-42.
 48. Park S.Y, Park S.E, Jung S.W, Jin H.S, Park I.B, Ahn S.V, et al. Free triiodothyronine/free thyroxine ratio rather than thyrotropin is more associated with metabolic parameters in healthy euthyroid adult subjects. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2017; 87: 87-96.
 49. Özer S, Bütün İ, Sönmezgöz E, Yılmaz R, Demir O. Relationships among thyroid hormones and obesity severity, metabolic syndrome and its components in Turkish children with obesity. *Nutr Hosp* 2015; 32: 645-51.
 50. Wolfenbuttel B.H, Wouters H.J, Slagter S.N, van Waateringe R.P, Kobold A.C.M, van Vliet-Ostapchouk J.V, et al. Thyroid function and metabolic syndrome in the population-based LifeLines cohort study. *BMC Endocr Disord* 2017; 17: 1-11.
 51. Meng Z, Liu M, Zhang Q, Liu L, Song K, Tan J, et al. Gender and age impacts on the association between thyroid function and metabolic syndrome in Chinese. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e2193.
 52. Bjergved L, Jørgensen T, Perrild H, Laurberg P, Krejbjerg A, Ovesen L, et al. Thyroid function and body weight: a community-based longitudinal study. *PLoS One* 2014; 9: e93515.
 53. Mehran L, Amouzegar A, Bakhtiyari M, Mansournia M.A, Rahimabad P.K, Tohidi M, et al. Variations in serum free thyroxine concentration within the reference range predicts the incidence of metabolic syndrome in non-obese adults: a cohort study. *Thyroid* 2017; 27: 886-93.
 54. Waring A, Rodondi N, Harrison S, Kanaya A, Simonsick E, Miljkovic I, et al. Health, Ageing, and Body Composition (Health ABC) Study. Thyroid function and prevalent and incident metabolic syndrome in older adults: the Health, Ageing and Body Composition Study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012; 76: 911-18.
 55. Gu Y, Wang Y, Zhang Q, Liu L, Meng G, Yao Z, et al. The association between thyroid function and incidence of metabolic syndrome in euthyroid subjects: Tianjin chronic low-grade systemic inflammation and health cohort study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2018; 88: 735-43.
 56. Bassols J, Prats-Puig A, Soriano-Rodríguez P, García-González M.M, Reid J, Martínez-Pascual M, et al. Lower free thyroxin associates with a less favorable metabolic phenotype in healthy pregnant women. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 3717-23.
 57. van Tienhoven-Wind L.J, Dullaart R.P. Low-normal thyroid function and the pathogenesis of common cardio-metabolic disorders. *Eur J Clin Invest* 2015; 45: 494-503.
 58. Manji N, Boelaert K, Sheppard M, Holder R, Gough S, Franklyn J. Lack of association between serum TSH or free T4 and body mass index in euthyroid subjects. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 64: 125-8.
 59. Reinehr T. Obesity and thyroid function. *Mol Cell Endocrinol* 2010; 316: 165-71.
 60. Roef G, Lapauw B, Goemaere S, Zmierczak H.G, Toyé K, Kaufman J.M, et al. Body composition and metabolic parameters are associated with variation in thyroid hormone levels among euthyroid young men. *Eur J Endocrinol* 2012; 167: 719-26.
 61. van den Berg E.H, van Tienhoven-Wind L.J, Amini M, Schreuder T.C, Faber K.N, Blokzijl H, et al. Higher free triiodothyronine is associated with non-alcoholic fatty

- liver disease in euthyroid subjects: the Lifelines Cohort Study. *Metabolism* 2017; 67: 62-71.
62. McDermott M.T, Ridgway E.C. Subclinical hypothyroidism is mild thyroid failure and should be treated. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4585-90.
 63. Dall'Asta C, Paganelli M, Morabito A, Vedani P, Barbieri M, Paolisso G, et al. Weight loss through gastric banding: effects on TSH and thyroid hormones in obese subjects with normal thyroid function. *Obesity (Silver Spring)* 2010; 18: 854-57.
 64. Bos M.M, Smit R.A, Trompet S, van Heemst D, Noordam R. Thyroid signaling, insulin resistance, and 2 diabetes mellitus: A Mendelian randomization study. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102: 1960-70.
 65. Strich D, Karavani G, Edri S, Gillis D. TSH enhancement of FT4 to FT3 conversion is age dependent. *Eur J Endocrinol* 2016; 175: 49-54.
 66. Regitz-Zagrosek V, Lehmkuhl E, Weickert M.O. Gender differences in the metabolic syndrome and their role for cardiovascular disease. *Clin Res Cardiol* 2006; 95: 136-47.
 67. Nannipieri M, Cecchetti F, Anselmino M, Camastra S, Niccolini P, Lamacchia M, et al. Expression of thyrotropin and thyroid hormone receptors in adipose tissue of patients with morbid obesity and/or type 2 diabetes: effects of weight loss. *Int J Obes (Lond)* 2009; 33: 1001-06.
 68. Iacobellis G, Cristina Ribaudo M, Zappaterreno A, Valeria Iannucci C, 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.
 69. Slagter S, van Vliet-Ostapchouk J, Vonk J, Boezen H.M, Dullaart R. Correction: Combined Effects of Smoking and Alcohol on Metabolic Syndrome: The Lifelines Cohort Study (vol 9, e96406, 2014). *PLoS One* 2014; 9: e105157.
 70. Lee K. Gender-specific relationships between alcohol drinking patterns and metabolic syndrome: the Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2008. *Public Health Nutr* 2012; 15: 1917-24.
 71. Saklayen M.G. The global epidemic of the metabolic syndrome. *Curr Hypertens Rep* 2018; 20: 1-8.
 72. Marzullo P, Minocci A, Tagliaferri M.A, Guzzaloni G, Di Blasio A, De Medici C, et al. Investigations of thyroid hormones and antibodies in obesity: leptin levels are associated with thyroid autoimmunity independent of bioanthropometric, hormonal, and weight-related determinants. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 3965-72.
 73. Marwaha R.K, Tandon N, Garg M, Ganie M.A, Narang A, Mehan N, et al. Impact of body mass index on thyroid functions in Indian children. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013; 79: 424-28.
 74. Fontenelle L, Feitosa M, Severo J, Freitas T, Morais J, Torres-Leal F. et al. Thyroid function in human obesity: underlying mechanisms. *Horm Metab Res* 2016; 48: 787-94.
 75. Isozaki O, Tushima T, Nozoe Y, Miyakawa M, Takano K. Leptin regulation of the thyroids: negative regulation on thyroid hormone levels in euthyroid subjects and inhibitory effects on iodide uptake and Na⁺/I⁻ symporter mRNA expression in rat FRTL-5 cells. *Endocr J* 2004; 51: 415-23.
 76. Longhi S, Radetti G. Thyroid function and obesity. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2013; 5: 40-4.
 77. Jakobs T.C, Mentrup B, Schmutzler C, Dreher I, Kohrle J. Proinflammatory cytokines inhibit the expression and function of human type I 5'-deiodinase in HepG2 hepatocarcinoma cells. *Eur J Endocrinol* 2002; 146: 559-66.
 78. Kwakkel J, Surovtseva O, De Vries E, Stap J, Fliers E, Boelen A. A novel role for the thyroid hormone-activating enzyme type 2 deiodinase in the inflammatory response of macrophages. *Endocrinology* 2014; 155: 2725-34.
 79. Hage M, Zantout M.S, Azar S.T. Thyroid disorders and diabetes mellitus. *J Thyroid Res* 2011; 2011: 439463.
 80. Gursoy N, Tuncel E, Erturk E, Imamoglu S. The relationship between the glycemic control and the hypothalamus-pituitary-thyroid axis in diabetic patients. *Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism* 1999; 4: 163-68.
 81. Nader N.S, Bahn R.S, Johnson M.D, Weaver A.L, Singh R, Kumar S. Relationships between thyroid function and lipid status or insulin resistance in a pediatric population. *Thyroid* 2010; 20: 1333-39.
 82. Amouzegar A, Kazemian E, Gharibzadeh S, Mehran L, Tohidi M, Azizi F. Association between thyroid hormones, thyroid antibodies and insulin resistance in euthyroid individuals: A population-based cohort. *Diabetes Metab* 2015; 41: 480-8.
 83. Le T.N, Celi F.S, Wickham III E.P. Thyrotropin levels are associated with cardiometabolic risk factors in euthyroid adolescents. *Thyroid* 2016; 26: 1441-49.
 84. Brenta G, Danzi S, Klein I. Potential therapeutic applications of thyroid hormone analogs. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007; 3: 632-40.
 85. Brenta G, Celi F.S, Pisarev M, Schnitman M, Sinay I, Arias P. Acute thyroid hormone withdrawal in athyrotic patients results in a state of insulin resistance. *Thyroid* 2009; 19: 665-69.
 86. Uzunlulu M, Yorulmaz E, Oguz A. Prevalence of subclinical hypothyroidism in patients with metabolic syndrome. *Endocr J* 2007; 54: 71-6.
 87. Shantha G.P.S, Kumar A.A, Jeyachandran V, Rajamanickam D, Rajkumar K, Salim S, et al. Association between primary hypothyroidism and metabolic syndrome and the role of C reactive protein: a cross-sectional study from South India. *Thyroid Res* 2009; 2: 1-7.
 88. Meher L.K, Raveendranathan S.K, Kota S.K, Sarangi J, Jali S.N. Prevalence of hypothyroidism in patients with metabolic syndrome. *Thyroid Research and Practice* 2013; 10: 60-4.
 89. Deshmukh V, Farishta F, Bhole M. Thyroid dysfunction in patients with metabolic syndrome: a cross-sectional, epidemiological, Pan-India study. *Int J Endocrinol* 2018; 2018: 2930251.
 90. Mehran L, Amouzegar A, Abdi H, Delbari N, Madreseh E, Tohidi M, et al. Incidence of Thyroid Dysfunction Facing Metabolic Syndrome: A Prospective Comparative Study with 9 Years of Follow-Up. *Eur Thyroid J* 2021; 10: 9-17.
 91. Udenze I, Nnaji I, Oshodi T. Thyroid function in adult Nigerians with metabolic syndrome. *Pan Afr Med J* 2014; 18: 352.
 92. Duntas L.H. Thyroid disease and lipids. *Thyroid* 2002; 12: 287-93.
 93. Wang C.Y, Chang T.C, Chen M.F. Associations between subclinical thyroid disease and metabolic syndrome. *Endocr J* 2012; 59: 911-17.
 94. Mehran L, Amouzegar A, Rahimabad P.K, Tohidi M, Tahmasebinejad Z, Azizi F. Thyroid function and metabolic syndrome: a population-based thyroid study. *Horm Metab Res* 2017; 49: 192-200.
 95. Nakajima Y, Yamada M, Akuzawa M, Ishii S, Masamura Y, Satoh T, et al. Subclinical hypothyroidism and

- indices for metabolic syndrome in Japanese women: one-year follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 3280-87.
96. Erdogan M, Canataroglu A, Ganidagli S, Kulaksizoglu M. Metabolic syndrome prevalence in subclinic and overt hypothyroid patients and the relation among metabolic syndrome parameters. *J Endocrinol Invest* 2011; 34: 488-92.
97. Kota S.K, Meher L.K, Krishna S, Modi K. Hypothyroidism in metabolic syndrome. *Indian J Endocrinol Metab* 2012; 16: S332-3.
98. Liu J, Duan Y, Fu J, Wang G. Association between thyroid hormones, thyroid antibodies, and cardiometabolic factors in non-obese individuals with normal thyroid function. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2018; 9: 130.
99. Pesic M.M, Radojkovic D, Antic S, Kocic R, Stankovic-Djordjevic D. Subclinical hypothyroidism: association with cardiovascular risk factors and components of metabolic syndrome. *Biotechnol Biotechnol Equip* 2015; 29: 157-63.
100. Maratou E, Hadjidakis D.J, Kollias A, Tsegka K, Peppas M, Alevizaki M, et al. Studies of insulin resistance in patients with clinical and subclinical hypothyroidism. *Eur J Endocrinol* 2009; 160: 785-90.
101. Rochon C, Tauveron I, Dejax C, Benoit P, Capitan P, Fabricio A, et al. Response of glucose disposal to hyperinsulinaemia in human hypothyroidism and hyperthyroidism. *Clin Sci (Lond)* 2003; 104: 7-15.
102. Cettour-Rose P, Theander-Carrillo C, Asensio C, Klein M, Visser T, Burger A, et al. Hypothyroidism in rats decreases peripheral glucose utilisation, a defect partially corrected by central leptin infusion. *Diabetologia* 2005; 48: 624-33.
103. Dimitriadis G, Parry-Billings M, Bevan S, Leighton B, Krause U, Piva T, et al. The effects of insulin on transport and metabolism of glucose in skeletal muscle from hyperthyroid and hypothyroid rats. *Eur J Clin Invest* 1997; 27: 475-83.
104. Tuzcu A, Bahceci M, Gokalp D, Tuzun Y, Gunes K. Subclinical hypothyroidism may be associated with elevated high-sensitive c-reactive protein (low grade inflammation) and fasting hyperinsulinemia. *Endocr J* 2005; 52: 89-94.
105. Iwen K.A, Oelkrug R, Kalscheuer H, Brabant G. Metabolic syndrome in thyroid disease. *Front Horm Res* 2018; 49: 48-66.
106. Visser W.E, Heemstra K.A, Swagemakers S.M, Ozgur Z, Corssmit E.P, Burggraaf J, et al. Physiological thyroid hormone levels regulate numerous skeletal muscle transcripts. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 3487-96.
107. Stanická S, Vondra K, Pelikánová T, Vlček P, Hill M, Zamrazil V. Insulin sensitivity and counter-regulatory hormones in hypothyroidism and during thyroid hormone replacement therapy. *Clin Chem Lab Med* 2005; 43: 715-20.
108. Gencer B, Collet T.H, Virgini V, Auer R, Rodondi N. Subclinical thyroid dysfunction and cardiovascular outcomes among prospective cohort studies. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2013; 13: 4-12.
109. de Moura Souza A, Sichieri R. Association between serum TSH concentration within the normal range and adiposity. *Eur J Endocrinol* 2011; 165: 11-5.
110. Nyrnes A, Jorde R, Sundsfjord J. Serum TSH is positively associated with BMI. *Int J Obes (Lond)* 2006; 30: 100-5.
111. Fox C.S, Pencina M.J, D'Agostino R.B, Murabito J.M, Seely E.W, Pearce E.N, et al. Relations of thyroid function to body weight: cross-sectional and longitudinal observations in a community-based sample. *Arch Intern Med* 2008; 168: 587-92.
112. Abdi H, Kazemian E, Gharibzadeh S, Amouzegar A, Mehran L, Tohidi M, et al. Association between thyroid function and body mass index: a 10-year follow-up. *Ann Nutr Metab* 2017; 70: 338-45.
113. Neves J.S, Oliveira S.C, Souteiro P, Pedro J, Magalhães D, Guerreiro V, et al. Effect of weight loss after bariatric surgery on thyroid-stimulating hormone levels in patients with morbid obesity and normal thyroid function. *Obes Surg* 2018; 28: 97-103.
114. Guan B, Chen Y, Yang J, Yang W, Wang C. Effect of bariatric surgery on thyroid function in obese patients: a systematic review and meta-analysis. *Obes Surg* 2017; 27: 3292-3305.
115. Pearce S.H, Brabant G, Duntas L.H, Monzani F, Peeters R.P, Razvi S, et al. 2013 ETA guideline: management of subclinical hypothyroidism. *Eur Thyroid J* 2013; 2: 215-28.
116. Pearce E.N. Update in lipid alterations in subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 326-33.
117. Boekholdt S.M, Titan S.M, Wiersinga W.M, Chatterjee K, Basart D.C, Luben R, et al. Initial thyroid status and cardiovascular risk factors: the EPIC-Norfolk prospective population study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010; 72: 404-10.
118. Monzani F, Caraccio N, Kozakowa M, Dardano A, Vittone F, Viridis A, et al. Effect of levothyroxine replacement on lipid profile and intima-media thickness in subclinical hypothyroidism: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2099-106.
119. Li X, Meng Z, Jia Q, Ren X. Effect of L-thyroxine treatment versus a placebo on serum lipid levels in patients with sub-clinical hypothyroidism. *Biomed Rep* 2016; 5: 443-9.
120. Fadeyev V.V, Sytch J, Kalashnikov V, Rojzman A, Syrkin A, Melnichenko G. Levothyroxine replacement therapy in patients with subclinical hypothyroidism and coronary artery disease. *Endocr Pract* 2006; 12: 5-17.
121. Serter R, Demirbas B, Korukluoglu B, Culha C, Cakal E, Aral Y. The effect of L-thyroxine replacement therapy on lipid based cardiovascular risk in subclinical hypothyroidism. *J Endocrinol Invest* 2004; 27: 897-903.
122. Fatourechi V. in *Mayo Clinic Proceedings*, Vol. Mayo Clin Proc 2009; 84: 65-71.
123. Yavuz D.G, Toprak A, Deyneli O, Aydın H, Yüksel M, Akalın S. Exogenous subclinical hyperthyroidism impairs endothelial function in nodular goiter patients. *Thyroid* 2008; 18: 395-400.
124. Yavuz D.G, Yüksel M, Deyneli O, Ozen Y, Aydın H, Akalın S. Association of serum paraoxonase activity with insulin sensitivity and oxidative stress in hyperthyroid and TSH-suppressed nodular goitre patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 61: 515-21.
125. Brenta G. Why can insulin resistance be a natural consequence of thyroid dysfunction? *J Thyroid Res* 2011; 2011: 152850.
126. Heima N.E, Eekhoff E, Oosterwerff M.M, Lips P, van Schoor N.M, Simsek S. Thyroid function and the metabolic syndrome in older persons: a population-based study. *Eur J Endocrinol* 2012; 168: 59-65.
127. Kim H.J, Bae J.C, Park H.K, Byun D.W, Suh K, Yoo M.H, et al. Triiodothyronine levels are independently associated with metabolic syndrome in euthyroid mid

- dle-aged subjects. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2016; 31: 311-9.
128. Raposo L, Martins S, Ferreira D, Guimarães J.T, Santos A.C. Metabolic syndrome, thyroid function and autoimmunity-the PORMETS study. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2019; 19: 75-83.
129. Park S.B, Choi H.C, Joo N.S. The relation of thyroid function to components of the metabolic syndrome in Korean men and women. *J Korean Med Sci* 2011; 26: 540-45.
130. Udenze I.C, Olowoselu O.F, Egbuagha E.U, Oshodi T.A. Thyroid, cortisol and growth hormone levels in adult Nigerians with metabolic syndrome. *Pan Afr Med J* 2017; 26: 52.
131. Chugh K, Goyal S, Shankar V, Chugh S.N. Thyroid function tests in metabolic syndrome. *Indian J Endocrinol Metab* 2012; 16: 958-61.
132. Ayturk S, Gursoy A, Kut A, Anil C, Nar A, Tutuncu N.B. Metabolic syndrome and its components are associated with increased thyroid volume and nodule prevalence in a mild-to-moderate iodine-deficient area. *Eur J Endocrinol* 2009; 161: 599-605.
133. De Pergola G, Giorgino F, Benigno R, Guida P, Giorgino R. Independent influence of insulin, catecholamines, and thyroid hormones on metabolic syndrome. *Obesity (Silver Spring)* 2008; 16: 2405-11.
134. Lee M.K, Kim Y.M, Sohn S.Y, Lee J.H, Won Y.J, Kim S.H. Evaluation of the relationship of subclinical hypothyroidism with metabolic syndrome and its components in adolescents: a population-based study. *Endocrine* 2019; 65: 608-15.

Review Article

Reciprocal Association between Thyroid Function and Metabolic Syndrome: A Review Article

Mehran L¹ , Mahdavi S² , Amouzegar A¹ , Azizi F¹ 

¹Endocrine Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran, ²School of Medicine, Alborz University of Medical Sciences, Tehran, Iran, I. R. Iran

e-mail: amouzegar@endocrine.ac.ir

Received: 25/09/2021 Accepted: 29/12/2021

Abstract

Introduction: Thyroid dysfunction can impair fat and glucose metabolism, blood pressure, and body weight. On the other hand, metabolic syndrome (MetS) can be associated with an increased risk of hypothyroidism. Due to the high prevalence of both disorders and the possibility of synergistic metabolic detrimental consequences in combination, this review study aimed to investigate the reciprocal association between thyroid function and MetS. **Materials and Methods:** Articles in PubMed and Web of Science written in English were searched from 1991 to 2021 using search terms hypothyroidism, hyperthyroidism, thyroid hormones, thyroxine, thyroid-stimulating hormone, and metabolic syndrome in titles and abstracts. **Results:** Hypothyroidism and even changes in thyroid hormones within the normal range are associated with disorders of various metabolic risk factors; however, the risk of developing MetS in people with both euthyroidism and subclinical hypothyroidism remains a controversial issue. Hyperthyroidism may be associated only with insulin resistance and impaired blood sugar levels (dysglycemia). Although the effect of various metabolic disorders such as obesity and diabetes on thyroid function has been observed, the results are contradictory regarding the prevalence and incidence of thyroid dysfunction in patients with MetS and healthy individuals. **Conclusion:** The association between MetS, thyroid function, and thyroid hormones is reciprocal and complex and may be affected by age, gender, insulin resistance, smoking, iodine intake, and inflammatory markers.

Keywords: Free thyroxine, Metabolic Syndrome, Thyroid Hormones, Thyroid Stimulating Hormone, Hypothyroidism, Hyperthyroidism, Subclinical Hypothyroidism, Subclinical Hyperthyroidism