مجله‌ی غدد درون‌ریز و متابولیسم ایران
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی شهید بهشتی
دوره‌ی بیست و پنجم، شماره‌ی ۳، صفحه‌های ۲۸۲ ـ ۲۷۳ (مرداد ـ شهریور ۱۴۰۲)

مقاله‌ی مروری

بررسی اثر کم‌کاری تیروئید تحت بالینی در تظاهرات بالینی، بیوشیمیایی و عوارض سندرم تخمدان پلی‌کیستیک: یک مرور نقلی

دکتر مرضیه ساعی قره‌ناز، شباهنگ امیرشکاری، دکتر فهیمه رمضانی تهرانی

مرکز تحقیقات اندوکرینولوژی تولید مثل، پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

نشانی مکاتبه با نویسنده مسئول: ولنجک، خیابان یمن، خیابان شهید اعرابی، پلاک ۲٤، کدپستی ۱۹۸۵۷۱۷٤۱۳، مرکز تحقیقات اندوکرینولوژی تولیدمثل، دکتر فهیمه رمضانی تهرانی؛ e-mail: ramezani@endocrine.ac.ir

چکیده

کم‌کاری تیروئید تحت بالینی ازجمله اختلالات رایج در زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک می‌باشد که می‌تواند به پیامدهای نامطلوبی برای مبتلایان منجر شود. این مطالعه مروری با هدف بررسی اثر کم‌کاری تیروئید تحت بالینی در تظاهرات و عوارض سندرم تخمدان پلی‌کیستیک انجام شد. در این مطالعه مرور نقلی جستجوی واژگان کلیدی مرتبط شامل کم‌کاری تیروئید، کم‌کاری تیروئید تحت بالینی، سندرم تخمدان پلی‌کیستیک، متابولیک و دیابت در پایگاه‌های اطلاعاتی پاب‌مد، وب آو ساینس، گوگل اسکولار، پایگاه مرکز اطلاعات جامع دانشگاهی و بانک اطلاعات نشریات کشور، تا می ۲۰۲۳ انجام شد. جمع‌بندی یافته‌های موجود نشان داد که اختلال بافت چربی، التهاب، اختلال در جذب و تولید گلوکز و اختلال در ترشح انسولین در مبتلایان به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک و کم‌کاری تیروئید تحت بالینی می‌تواند منجر به مقاومت به انسولین شود. مقاومت به انسولین نیزخود پیش‌زمینه‌ای برای بروز اختلالات کاردیومتابولیک و باروری می‌باشد. شواهد موجود تشدید علایم بالینی تخمدان پلی‌کیستیک؛ نظیر پرمویی، اختلال قاعدگی و تظاهرات بیوشیمیایی را، در بروز هم‌زمان کم‌کاری تیروئید تحت بالینی در مبتلایان، حمایت نمی‌کنند. اما، طبق شواهد متعدد احتمال بروز اختلالات لیپیدی و گلیسمی در موارد با بروز هم‌زمان دو اختلال بالاتر می‌باشد. هم‌چنین برخی از مطالعات به خطر بالای عوارض باروری در صورت وجود هم‌زمان این دو اختلال اشاره کرده‌اند. در مدیریت علایم و عوارض سندرم تخمدان پلی‌کیستیک باید به احتمال بروز کم‌کاری تیروئید تحت بالینی و عوارض متابولیک مرتبط با آن توجه بیشتری شود.

واژگان کلیدی: کم‌کاری تیروئید، سندرم تخمدان پلی‌کیستیک، متابولیک، هورمون، باروری، مطالعه مروری

دریافت مقاله: ۱٤۰۲/۵/۲۲ـ دریافت اصلاحیه: ۱٤۰۲/٦/۷ ـ پذیرش مقاله: ۱٤۰۲/٦/۸

مقدمه

یکی از علت‌های شایع بروز ناباروری در زنان، سندرم تخمدان پلی‌کیستیک[i] (PCOS) می‌باشد. حدود ٤ تا ۲۰ درصد زنان در سنین باروری در سراسر دنیا به این اختلال مبتلا هستند.[۱-۳] بروز PCOS ممکن است با سایر اختلالات غدد درون‌ریز؛ نظیر اختلالات تیروئید، همراه باشد. اختلالات تیروئید و PCOS اگرچه از نظر بالینی دارای ماهیت جداگانه‌ای هستند، اما از جهت بی‌نظمی قاعدگی، سقط جنین، چاقی، اختلال متابولیکی و نمای سونوگرافی تخمدان پلی‌کیستیک مشترک هستند.[٤-٦]

کم‌کاری تیروئید تحت بالینی[ii] (SCH) یکی از اختلالات تیروئیدی رایج با میزان شیوع حدود ۰/۹ تا ۱٦ درصد در زنان می‌باشد.[۷] ویژگی این اختلال شامل، افزایش میزان هورمون محرک تیروئید[iii] (TSH) و سطح طبیعی هورمون

i-Polycystic Ovary Syndrome

ii-Subclinical Hypothyroidism

iii-Thyroid-stimulating Hormone

تیروکسین[i] (FT4) می‌باشد.[۸] زنان مبتلا به PCOS ممکن هست در معرض افزایش خطر بروز SCH باشند.[۹-۱۱] اما نتیجه مطالعه نشان داد که شیوع SCH در زنان مبتلا به PCOS و گروه شاهد تفاوت معناداری با یکدیگر نداشت.[۱۲] در مطالعه دیگری گزارش شده است که شیوع PCOS در دو گروه (یوتیروئید و کم‌کاری تیروئید تحت بالینی) تفاوت نداشت.[۱۳] در این راستا، مطالعه مورگانت[ii] و همکاران (۲۰۱۳) نشان داد که افزایش سطح آندروژن[iii] و چاقی در زنان مبتلا به PCOS، ارتباطی با میزان هورمون محرک تیروئید نداشت.[۱۴] افراد مبتلا به SCH در معرض خطر بروز مقاومت به انسولین، افزایش سطح انسولین، سندرم متابولیک و بیماری‌های قلبی-عروقی هستند.[۱۵،۱۶] در این راستا، مطالعه فاطیما[iv] و همکاران نشان داد که کم‌کاری تیروئید تحت بالینی با وضعیت هورمونی و متابولیک PCOS همبستگی دارد.[۹] این در حالی هست که در مطالعه دیگری گزارش شده است که SCH تاثیر چشمگیری بر روی شاخص‌های متابولیک و هورمونی افراد مبتلا به PCOS ندارد.[۱۷] نتایج مطالعه‌ای که در بنگلادش انجام شده نشان داده است که در زنان مبتلا به PCOS، وجود SCH خطر اختلالات متابولیک و تولید مثلی را افزایش نمی‌دهد.[۱۸] یافته‌های مطالعه‌ای دیگر نشان داد که میزان هورمون محرک تیروئید با افزایش سطح آندروژن و اختلال تخمک‌گذاری مرتبط نبود اما با ریخت‌شناسی تخمدان پلی‌کیستیک ارتباط داشت.[۱۹] بروز عوارض بالینی و متابولیکی SCH در زنان مبتلا PCOS هنوز مشخص نیست و چالش‌هایی در این زمینه وجود دارد. مطالعه حاضر به جمع‌بندی یافته‌های موجود در این زمینه پرداخته است.

مواد و روش‌ها

این مطالعه مرور نقلی؛ با هدف تعیین اثر کم‌کاری تیروئید تحت بالینی در تظاهرات بالینی، بیوشیمیایی و عوارض سندرم تخمدان پلی‌کیستیک انجام شد. در این مطالعه جستجوی مطالعات در پایگاه‌های اطلاعاتی ملی و بین‌المللی پاب‌مد[v]، وب آو ساینس[vi]، گوگل اسکالار[vii]، پایگاه مرکز اطلاعات جامع دانشگاهی[viii]، بانک اطلاعات نشریات کشور[ix] انجام شد. مراحل تدوین این مطالعه مرور نقلی براساس چک لیست سانرا[x] و جستجوی مقالات بدون اعمال محدودیت زمانی انجام شد. مقالات با استفاده‌های از جستار[xi] زیر انجام شد:

(((((Hypothyroidisms [Title/Abstract]) OR (Thyroid-Stimulating Hormone [Title/Abstract])) OR (subclinical hypothyroidism* [Title/Abstract] OR (thyroid antibodies [Title/Abstract]) OR (thyroid antibody positive [Title/Abstract]) OR (thyroglobulin antibodies [Title/Abstract]) OR (thyroid autoimmunity [Title/Abstract]) OR (thyroglobulin antibody [Title/Abstract])))))) AND ((((((((((polycystic ovary syndrome [Title/Abstract]) OR (PCOS *[Title/Abstract])) OR (reproductive [Title/Abstract])) OR (pregnancy [Title/Abstract])) OR (hirsutism [Title/Abstract]))))

در این مطالعه، مطالعات مشاهده‌ای، کارآزمایی بالینی و مروری وارد شدند. مقالات حاوی مطالب تکراری و یا مقالاتی که مطالبی خارج از اهداف این مطالعه ارایه کرده باشند از مطالعه خارج شدند.

در این مطالعه براساس هدف مورد و سوال پژوهشی، ویژگی مطالعات مورد بررسی به این صورت می‌باشد که بیمار یا جمعیت مورد نظر شامل زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک (بدون در نظر گرفتن معیار تشخیصی سندرم تخمدان پلی‌کیستیک) یا و یا بدون گروه شاهد و یا زنان مبتلا به کم‌کاری تیروئید تحت بالینی با و یا بدون سابقه سندرم تخمد ان پلی‌کیستیک می‌باشد.

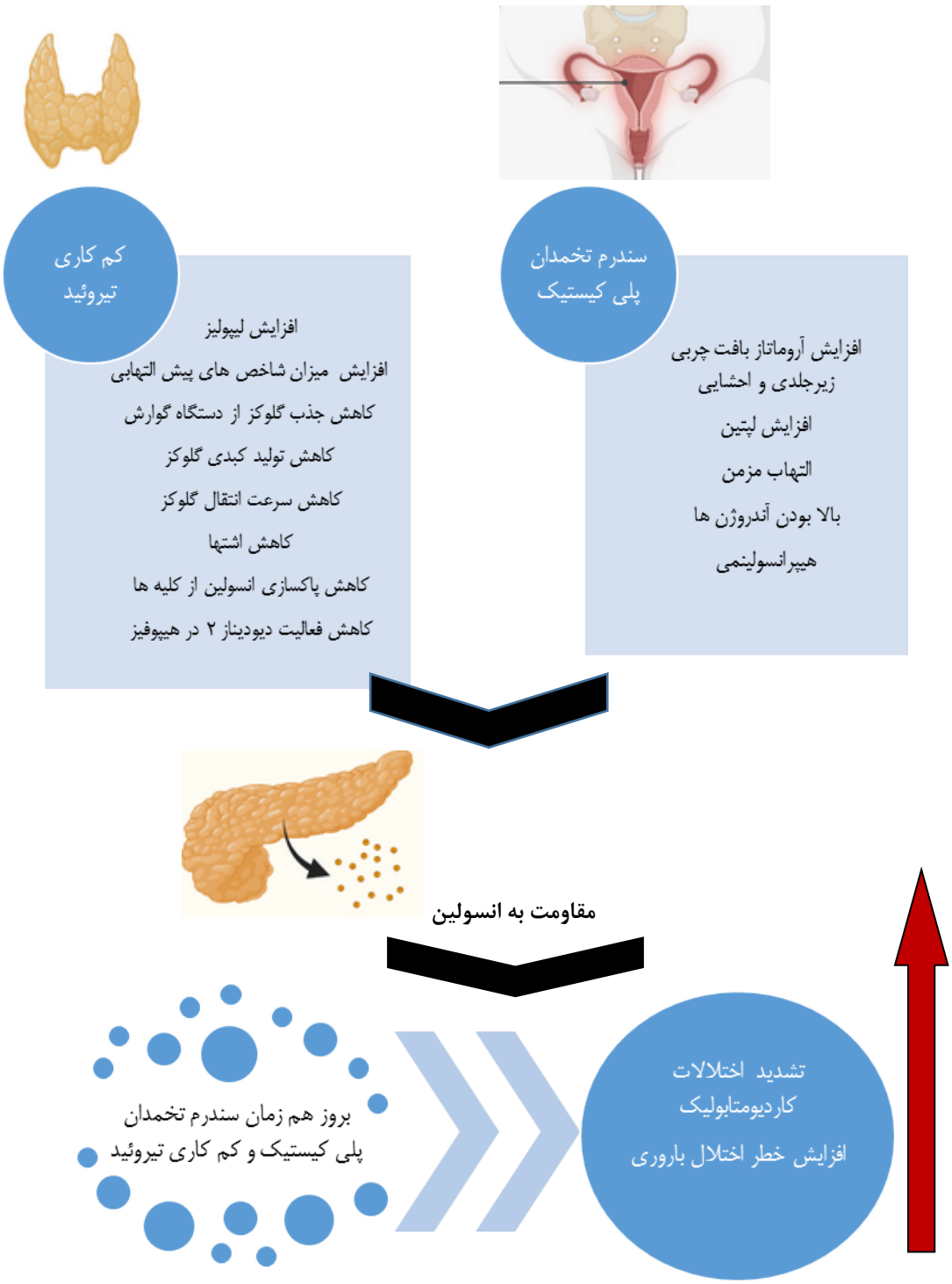
جهت استخراج و مدیریت داده‌ها، دو محقق به‌طور مستقل داده‌ها را از مطالعات دارای معیارهای ورود استخراج کردند. موارد فرم استخراج داده‌ها شامل: مشخصات مطالعه شامل نویسنده، سال انتشار، ویژگی شرکت‌کنندگان، اطلاعات مربوط به پیامد (علایم و عوارض) بود.

یافته‌ها

در این مطالعه مروری یافته‌های حدود ٤٨ مطالعه مورد بحث و جمع‌بندی قرار گرفت. شکل شماره یک نمای شماتیک بروز اختلال متابولیک در مسیر سندرم تخمدان پلی‌کیستیک و کم‌کاری تیروئید تحت بالینی و اثر آن بر بروز علایم و عوارض را نشان می‌دهد. هم‌چنین جدول ۱ مشخصات مطالعات منتخب را نشان می‌دهد.

---

i-Free Thyroid
ii-Morgante
iii-Hyperandrogenism
iv-Fatima
v-Pubmed
vi-Web Of Science
vii-Google Scholar
viii-Scientific Information Database
ix-Magiran
x-SANRA
xi-Query



شکل ۱- سندرم تخمدان پلی‌کیستیک و کم‌کاری تیروئید تحت بالینی [۵۷-۵۴، ۵]

جدول ۱- مشخصات مطالعات وارد شده

نویسنده، سال	مکان مطالعه	جمعیت مطالعه	یافته‌ها	
			تظاهرات بالینی-بیوشیمیایی	عوارض متابولیکی و باروری
ریما[i] و همکاران (۲۰۲۳) [۵۸]	هند	۱۵۰ نفر فرد مبتلا به PCOS (۵۱ نفر کم‌کاری تیروئید تحت بالینی و ۹۹ نفر دارای عملکرد طبیعی تیروئید)	ارتباط مثبت معناداری بین بروز اختلال سیکل قاعدگی، و سطح تستوسترون و کم‌کاری تیروئید تحت بالینی مشاهده شد.	ارتباط مثبت معناداری بین بروز ناباروری و کم‌کاری تیروئید تحت بالینی مشاهده شد. ارتباط مثبت معناداری بین شاخص توده بدنی، و شاخص مقاومت به انسولین و سطح تری‌گلیسیرید و کم‌کاری تیروئید تحت بالینی مشاهده شد.
کووالزکی[ii] و همکاران (۲۰۲۱)[۵۲]	لهستان	۳۸ نفر بیمار PCOS مبتلا به SCH و ۷۶ نفر فرد بیمار PCOS مبتلا به SCH تحت درمان کم‌کاری تیروئید تحت بالینی و ۷۶ نفر گروه شاهد	-	پروفایل لیپیدی و گلیسمی تفاوت معناداری بین سه گروه نداشت.
کامورال حسن[iii] و همکاران (۲۰۲۰)[۱۸]	بنگلادش	٤٦٥ نفر مبتلا به PCOS ۱۲-٤۰ سال (۱۰/۸درصد از آن‌ها SCH و ۱۸/۳ درصد آنتی TPO [iv] مثبت بودند)	تعداد مشابهی از شرکت‌کنندگان در هر دو گروه PCOS یوتیروئید و PCOS-SCH بی‌نظمی قاعدگی، آکنه، سابقه خانوادگی با اختلال عملکرد تیروئید، و آکانتوز نیگریکانس داشتند. شرکت‌کنندگان مبتلا به SCH-PCOS دارای امتیاز کمتر فریمن-گالوی اصلاح شده و فراوانی هیرسوتیسم کمتری بودند، اگرچه سطح تستوسترون تام سرم در دو گروه مشابه بود.	تعداد مشابهی از شرکت‌کنندگان در هر دو گروه PCOS یوتیروئید و PCOS-SCH ناباروری و افزایش فشار خون داشتند. افراد بیشتری در گروه SCH در مقایسه با گروه یوتیروئید دارای اضافه وزن/چاق بوده و چاقی مرکزی و گواتر داشتند. سطح گلوکز، لیپیدها و پروتئین خون بین دو گروه مشابه بود. فراوانی بالاتری از سندرم متابولیک در گروه SCH مشاهده شد، اگرچه این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار نبود. فراوانی دیس‌گلیسمی و دیس‌لیپیدمی نیز مشابه بود.
تراکاکیس[v] و همکاران (۲۰۱۷)[۱۷]	مصر	۲۸۰ نفر فرد مبتلا به PCOS (۲۱ نفر کم‌کاری تیروئید تحت بالینی و بقیه دارای عملکرد طبیعی تیروئید)	شیوع آکنه، هیرسوتیسم، عدم تخمک‌گذاری بین دو گروه متفاوت نبود.	تفاوت معناداری بین دو گروه از نظر سطح لیپیدها وجود نداشت.
یو[vi] همکاران (۲۰۱٦) [۵۹]	چین	۱۰۰ نفر فرد مبتلا به PCOS و ۱۰۰ نفر گروه شاهد ۲۷ درصد گروه بیمار و ۸ درصد گروه شاهد مبتلا به SCH	-	اگر چه گروه SCH-PCOS عوارض قلبی-عروقی بالاتر بود. گروه SCH-PCOS، میزان HOMA-IR و دیس‌لیپیدمی به طور معناداری بالا بود.
مدیروس[vii] (۲۰۱۸)[٤۸]	-	مطالعه فراتحلیل، تعداد ۹ مقاله شامل ۱۵۷ نفر دارای عملکرد طبیعی تیروئید وPCOS و ۳۰۱ نفر بیمار PCOS مبتلا به SCH تحلیل شدند	-	گروه SCH-PCOS ، میزان تری‌گلیسیرید و کلسترول تام و قندخون ناشتا به طور معناداری بالاتر بود.
اینگ[viii] و همکاران (۲۰۱۲) [٤۹]	-	مطالعه فراتحلیل، ۲۷ مطالعه با ٤۸۲۱ شرکت‌کننده (۱۳۰۰ بیمار PCOS مبتلا به SCH، ۳۵۲۱ بیمار PCOS بدون SCH) تحلیل شدند. حدود ۷۱/۳۱ درصد بیماران چینی بودند.	-	بیماران PCOS مبتلا به SCH دارای سطوح بالاتری از HOMA-IR، TG، TC، LDL، FBG، FCP، PRL و سطوح پایین‌تری از HDL، LH و T بودند. نتایج این مطالعه نشان داد که SCH ممکن است متابولیسم لیپید و گلوکز را در بیماران مبتلا به PCOS تشدید کند.
دینگ[ix] و همکاران (۲۰۱۸)[٦۰]	-	مطالعه فراتحلیل، تعداد ٦ مقاله تحلیل شدند. ٦۹۲ نفر فرد مبتلا به PCOS و ٥٤۰ نفر گروه شاهد	میزان خطر SCH در مبتلایان PCOS حدود ۲/۸۷ برابر می‌باشد در حالی‌که در صورت در بر گرفتن نقطه برش میلی‌یونیت در لیتر ٤ (TSH)≥ این میزان خطر به ۳/۵۹ افزایش می‌یابد.	-

i-Reema
ii-Kowalczyk
iii-Kamrul-Hasan
iv-Anti-thyroid Peroxidase
v-Trakakis
vi-Yu
vii-de Medeiros
viii-Xing
ix-Ding

پرجیالودیس[i] (۲۰۱۷) [۶۱]	–	مطالعه مرور نظام مند و فراتحلیل، تعداد ۱۲مقاله شامل ۲۳٤۱ بیمار مبتلا به PCOS که از بین آن ها ۵۷۷ نفر مبتلا بهSCH بودند تحلیل شدند	-	بروز همزمان PCOS, SCH با تغییرات متوسط در سطح تری‌گلیسیرید و کلسترول با چگالی بالا و اثر ناچیزی بر HOMA-IR داشت. اما اثرات بالینی قابل توجه نبود.
گاورن[ii] (۲۰۲۲)[٤۷]	لهستان	۳٦۷ نفر از زنان مبتلا به PCOS ۱/ ۳۱درصد مبتلا به SCH	شاخص‌های هورمونی و نمره فریمن گالوی تعدیل شده تفاوت معناداری ایجاد نکرد	SCH تفاوت معناداری با عوامل متابولیکی نشان داد
پی[iii] و همکاران (۲۰۱٤)[٦۲]	چین	۲۹ بیمار مبتلا به PCOS و SCH ۳۵ بیمار مبتلا به PCOS و تیروئید طبیعی ۳٤ نفر گروه سالم	–	زنان مبتلا به PCOS و SCH خطر بیشتری برای فاکتورهای خطر بیماری قلبی-عروقی داشتند (ضخامت دیواره شریان کاروتید و میزان کلسترول با چگالی پایین بالاتری داشتند)
فیگل[iv] و همکاران (۲۰۲۲)[٦۳]	اتریش	۳۹ زن باردار مبتلا بهPCOS و ۳٥٤ نفر غیرمبتلا	-	نوزادان زنان مبتلا به کم کاری تیروئید و PCOS میزان هورمون محرک تیروئید بالاتر بود.
کوالزیک[v] و همکاران (۲۰۲۲)[٦٤]	لهستان	۳۸ نفر از زنان مبتلا به PCOS, SCH غیر درمان شده و ۷٦ نفر مبتلا به PCOS, SCH که تحت درمان کم‌کاری تیروئیدی تحت بالینی بودند و ۷٦ نفر از زنان مبتلا به PCOS و با وضعیت طبیعی تیروئید	–	کم‌کاری تیروئیدی تحت بالینی با تغییر خفیف در لیپید سرم همراه بود اما شاخص توده بدنی اثر چشمگیری بر گلوکز و انسولین داشت.
غنی[vi] و همکاران (۲۰۱۱)[٦٥]	هند	٦۲ نفر مبتلا به PCOS, SCH و ۲۹۱ نفر مبتلا به PCOS و با وضعیت طبیعی تیروئید	-	افزایش خفیف میزان هورمون محرک تیروئید با افزایش خفیف در لیپیدها همراه بود و تفاوتی در میزان مقاومت به انسولین در بین گروه ها نداشت.
دمدوریس و همکاران (۲۰۱٦)[٦٦]	برزیل	٤٦۲ نفر مبتلا به PCOS و ۳۱ نفر مبتلا به PCOS, SCH و ۲۲۳ نفر با سیکل قاعدگی طبیعی	–	عوامل پیکرسنجی و ریخت‌شناسی تخمدان در بیماران PCOS و PCOS با SCH مشابه بود. از نظر هورمونی، تنها پپتید C در گروه PCOS بالاتر بود. TSH با کلسترول تام، انسولین و پرولاکتین ارتباط دارد.
دیترچ[vii] و همکاران (۲۰۰۹) [٤٥]	آلمان	۱۰۳ نفر فرد مبتلا به PCOS	ارتباط معناداری بین هورمون محرک تیروئید و شاخص آندروژنی آزاد در زنان مبتلا به PCOS, SCH وجود داشت در حالی‌که این ارتباط در زنان یوتیروئید معنادار نبود.	ارتباط معناداری بین هورمون محرک تیروئید و شاخص توده بدنی و مقاومت به انسولین در زنان مبتلا به PCOS, SCH وجود داشت در حالی‌که این ارتباط در زنانی که عملکرد تیروئید طبیعی داشتند معنادار نبود.
سلیک[viii] و همکاران (۲۰۱۲)[٦۷]		۳۹ نفر مبتلا به PCOS و دارای عملکرد طبیعی تیروئید و ۲۰ نفر مبتلا به PCOS, SCH و ٥۳ نفر گروه سالم	-	سطح کلسترول تام در سه گروه مشابه بود.
بنتی پینتو و همکاران (۲۰۱۳)[٦۸]	برزیل	۱٦۸ مبتلا به PCOS	-	SCH با سطوح بالاتر کلسترول لیپوپروتئین با چگالی پایین بدون تغییر در سایر عوامل پروفایل لیپیدی، مقاومت به انسولین، یا تظاهرات فنوتیپی همراه بود.
لو[ix] وهمکاران (۲۰۱٦) [٤٦]	چین	۹۲ نفر مبتلا PCOS و SCH ، ۱۰٤ نفر مبتلا به PCOS و دارای عملکرد طبیعی تیروئید	در گروهSCH، میزان بالاتر امتیاز فریمن-گالوی گزارش شد.	در گروه SCH، میزان بالاتر شاخص توده بدنی، تری‌گلیسیرید سرم، انسولین و تست تحمل گلوکز خوراکی، ارزیابی مدل هموستاتیک-مقاومت به انسولین (HOMA-IR) و میزان پایین‌تر لیپوپروتئین با چگالی بالا گزارش شد.شیوع بیماران مقاوم به کلوموفین سیترات[x] و سندرم متابولیک در گروه SCH بالاتر بود.

Abbreviation: SCH: subclinical hypothyroidism; PCOS: polycystic ovary syndrome; HOMA-IR: Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance; TSH: thyroid stimulating hormone; HDL: high-density lipoprotein; LDL: low-density lipoprotein: Testosterone; PRL: Prolactin; FBG: Fasting blood glucose;

i-Pergialiotis
ii-Gawron
iii-Pei
iv-Feigl
v-Kowalczyk
vi-Ganie
vii-Dittrich
viii-Celik
ix-Lu
x Clomiphene citrate (CC)

بحث

بروز کم‌کاری تیروئید تحت بالینی در افراد مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک

شواهد حاکی از آن است که اختلال عملکرد تیروئید می‌تواند با سندرم‌های اختلال متابولیک؛ نظیر دیابت، سندرم تخمدان پلی‌کیستیک، بیماری قلبی- عروقی، همراه باشد.[۲۱] سازوکار دقیق ارتباط احتمالی PCOS و اختلالات تیروئیدی مشخص نیست. تجمع چربی، افزایش مقاومت به انسولین، افزایش لپتین و شواهدی از اختلال خود ایمنی، از جمله ویژگی‌های مشترک سندرم تخمدان پلی‌کیستیک و اختلال تیروئیدی می‌باشد.[۵] برخی مطالعات چاقی یا بالارفتن شاخص توده بدنی در زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک را عامل کم‌کاری تیروئید تحت بالینی در آن‌ها می‌دانند.[۲۲] یکی از سازوکارهای احتمالی بالا بودن میزان هورمون محرک تیروئید در افراد چاق می‌تواند بالا بودن حجم بافت چربی احشایی به صورت مستقل از مقاومت به انسولین باشد.[۲۳] هورمون لپتین نیز نقش مهمی در تنظیم عملکرد تیروئید دارد.[۲۴] این در حالی است که افزایش میزان لپتین به عنوان شاخص پیش‌بینی‌کننده سندرم تخمدان پلی‌کیستیک گزارش شده است.[۲۵] نتیجه مطالعه نایاک[i] و همکاران متناقض با این یافته‌ها بوده و آن‌ها نشان دادند که چاقی و اضافه وزن ارتباطی با کم‌کاری تیروئید تحت بالینی در زنان مبتلا به PCOS ندارد.[۲۶]

برخی شواهد حاکی از این است که سطوح بالای آندروژن در زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک؛ از بروز بیماری‌های ایمنی در آن‌ها جلوگیری می‌کند، لیکن سازوکارهای دیگری نیز می‌تواند در بروز اختلال ایمنی در این افراد نقش داشته باشد. از جمله گفته می‌شود که تولید استروژن با افزایش اینترلوکین-٤ در سلول T نوع ۲ کمکی لنفوسیت‌ها[ii]، اینترلوکین-۱ در مونوسیت‌ها[iii] و اینترلوکین-٦ در لنفوسیت‌های T[iv] همراه می‌باشد. زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک که سطوح پایینی از پروژسترون دارند (به علت کاهش و بی‌منظمی در تخمک‌گذاری) در معرض خطر تحریک بیش از حد سیستم ایمنی؛ و در نتیجه بروز اختلالات ایمنی، از جمله اختلال ایمنی مربوط به تیروئید هستند.[۲۷] این در حالی است که بروز اختلال اخودایمنی تیروئید، زمینه را برای بروز هیپوتیرئیدی تحت بالینی فراهم می‌کند.[۲۸] هم‌چنین گزارش شده است که کم‌کاری تیروئید ممکن هست منجر به کاهش گلوبولین متصل‌شونده به هورمون جنسی[v] و افزایش هورمون تستوسترون می‌شود.[۲۹] در این راستا مطالعه اشمیت[vi] و همکاران (۲۰۱٦) نشان داد که زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک نسبت به زنان جمعیت عمومی، میزان بروز کم‌کاری تیروئید پایین‌تر بود.[۳۰] کای[vii] و همکاران (۲۰۱۹) در مطالعه خود که بر روی ٦۰۰ نفر از زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک با عملکرد طبیعی تیروئید و ۲۰۰ نفر گروه شاهد انجام دادند، دریافتند که سطح هورمون محرک تیروئید با افزایش سطح آندروژن مرتبط بود. در واقع سطح بالاتر هورمون محرک تیروئید با افزایش شیوع فنوتیپ هیپرآندروژنیسم سندرم تخمدان پلی‌کیستیک مرتبط بود.[۳۱]

برخی محققان معتقدند که محور هیپوفیز-هیپوتالاموس-تخمدان می‌تواند وجود هم‌زمان اختلالات تیروئیدی و اختلالات قاعدگی را توجیه کند.[۳۲] دمدیورس[viii] و همکاران (۲۰۱۷) در مطالعه خود که بر روی ٤٦۲ فرد مبتلا به PCOS و ۳۱ فرد مبتلا به PCOS-SCH و ۲۲۳ نفر با سیکل قاعدگی طبیعی انجام شد نشان دادند که نمای سونوگرافیک تخمدان پلی‌کیستیک و معیارهای پیکرسنجی در PCOS و SCH مشترک می‌باشد. آن‌ها هم‌چنین گزارش کردند که کم‌کاری تیروئید تحت بالینی نباید به عنوان معیار خروجی در تشخیص سندرم تخمدان پلی‌کیستیک در نظر گرفته شود.[۳۳]

اثر کم‌کاری تیروئید تحت بالینی و سندرم تخمدان پلی‌کیستیک بر پیامدها

از آن جا که عملکرد تیروئید یکی از عواملی است که کارکرد دستگاه تولید مثل و ذخیره تخمدان را تعیین می‌کند، کم‌کاری تیروئید تحت بالینی، اهمیت قابل توجهی در بروز ناباروری دارد.[۳٤] سازوکار دقیق این ارتباط مشخص نیست اما وجود گیرنده‌های هورمون تیروئید بر روی تخمک، سلول‌های گرانولوزا[ix] و اپی‌تلیوم تخمدان نشان داده شده است.[۳۵] هم‌چنین گزارش شده است که هورمون تیروئید در لقاح و لانه گزینی جنین نیز نقش دارد.[۳٦] بنابراین به نظر می‌رسد که هورمون تیروئید می‌تواند با ذخیره تخمدان

i-Nayak
ii-Th2 Lymphocytes
iii-Monocytes
iv-T- Lymphocytes

v-Sex Hormone–binding Globulin
vi-Schmidt
vii-Cai
viii-de-Medeiros
ix-Granulosa cells

مرتبط باشد.[۳۷] در این راستا، مطالعه راو[i] و همکاران (۲۰۱۹) که بر روی ۲۵۶۸ نفر از زنانی که عملکرد تیروئید طبیعی داشتند و ۲۸۹ زن مبتلا به کم‌کاری تیروئیدتحت بالینی نشان دادند که در زنان بالای ۳۵ سال، میزان هورمون محرک تیروئید با سطح بالای هورمون محرک فولیکولی [ii] و سطح پایین هورمون آنتی‌مولرین[iii] مرتبط بود.[۳۸] این در حالی هست که نتایج یک مطالعه مرور نظام‌مند نشان داد که اگرچه سطح هورمون آنتی‌مولرین در افراد مبتلا به کم‌کاری تیروئید تحت بالینی کمتر از گروه شاهد بود اما این تفاوت از نظر آماری معنادار نبود لازم به ذکر می‌باشد که سن، همبستگی قوی با میزان ذخیره تخمدان دارد و این عامل ممکن است یافته‌های مطالعات انجام شده و تجزیه و تحلیل کلی آن‌ها را تحت تاثیر قرار دهد.[۳۹]

هم‌چنین نتایج یک مطالعه مروری نظام مند و فراتحلیل نشان داد که بروز کم‌کاری تیروئید تحت بالینی در بارداری با بروز فشارخون بارداری ارتباط داشت.[۴۰] علاوه براین مطالعات دیگر گزارش کرده‌اند که کم‌کاری تیروئید تحت بالینی با بروز پیامدهای نامطلوب بارداری؛ نظیر زایمان زودرس، جداشدن ناگهانی جفت[iv]، مسمومیت حاملگی (پره‌کلامپسی[v])، جفت سرراهی و زایمان سزارین می‌باشد.[۴۱،۴۲] سندرم تخمدان پلی‌کیستیک نیز به نوبه خود با بروز عوارض متعدد بارداری؛ نظیر دیابت بارداری، فشارخون بارداری، زایمان زودرس، زایمان سزارین، زایمان ابزاری و جنین کوچک نسبت به سن حاملگی همراه می‌باشد.[۴۳] تروا[vi] و همکاران (۲۰۲۲) در مطالعه خود بر روی زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک گزارش کردند که حدود ۱/۵ درصد آنان در زمان بارداری مبتلا به کم کاری تیروئید تحت بالینی نیز بودند.[۴۴] نتایج مطالعه دیریچ[vii] و همکاران (۲۰۱۹) نشان داد که میزان هورمون محرک تیروئید بیش از ۲/۵ میلی‌یونیت بر لیتر با تغییرات سطح آندروژن و شاخص متابولیک افراد ارتباط داشت. به طوری‌که شاخص توده بدنی، میزان کلسترول تام، سطح انسولین ناشتا، سطح تستوسترون تام و شاخص آندروژن آزاد در زنان با میزان هورمون محرک تیروئید بیش از ۲/۵ میلی‌یونیت بر لیتر، در مقایسه با زنانی که میزان هورمون محرک تیروئید کمتر از این مقدار داشتند، به صورت معنی‌دار بالاتر بود.[۴۵] نکته قابل توجه در مطالعات انجام شده جهت تشخیص کم‌کاری تیروئید تحت بالینی، مربوط به نقطه برش هورمون محرک تیروئیدی می‌باشد که می‌تواند میزان شیوع این اختلال و به دنبال آن ارتباط آن با بروز عوارض و علایم دیگر را تحت تاثیر قرار دهد.

شواهد کافی در زمینه تشدید تظاهرات بالینی در موارد SCH-PCOS وجود ندارد. اگرچه مطالعه لو[viii] و همکاران (۲۰۱۶) [۴۶] به میزان بالاتر نمره فریمن-گالوی[ix] در گروه کم‌کاری تیروئید تحت بالینی اشاره کرده‌اند، اما مطالعات دیگر عدم تفاوت معنادار در بروز آکنه، اختلال سیکل قاعدگی را گزارش نموده‌اند.[۱۷،۴۷] در زمینه بروز عوارض متابولیک مطالعات متعدی وجود دارند که از میزان بالای خطر بروز اختلالات متابولیک در گروه SCH-PCOS حمایت می‌کنند.[۴۸،۴۹]

نتایج یک مطالعه کارآزمایی بالینی اخیر که بر روی ۶۲ نفر از دختران نوجوان مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک انجام شده قابل توجه است. در این مطالعه همه شرکت‌کنندگان دستورالعمل‌های استانداردی برای رژیم غذایی مدیترانه‌ای و ورزش منظم دریافت کردند. درمان با داروی ضد بارداری خوراکی در مبتلایان شامل ۲۰ میکروگرم اتینیل استرادیول[x] به اضافه ۱۰۰ میلی‌گرم لوونورژسترل[xi] (۲۱/۲۸ روز) و دارونما در گروه شاهد (۷/۲۸ روز) بود. درمان اسپیومت[xii] شامل مصرف هم زمان اسپیرونولاکتون[xiii] ۵۰ میلی‌گرم، پیوگلیتازون[xiv] ۷/۵ میلی‌گرم میلی‌گرم و متفورمین[xv] ۸۵۰ میلی‌گرم در قرص‌های جداگانه، یک بار در روز به وقت شام بود، نتایج این مطالعه نشان داد که سطح هورمون محرک تیروئید در دختران نوجوان بالا بود و بعد از مداخله اسپیومت کاهش یافت اما در گروه مصرف‌کننده ضدبارداری خوراکی ۲۷٪ بالاتر بود.[۵۰] مطالعه کریسیاک[xvi] و همکاران (۲۰۱۴) شامل ۲۴ بیمار پیش دیابت با با سندرم تخمدان پلی‌کیستیک و کم‌کاری تیروئید تحت بالینی

i-Rao
ii-Follicle Stimulating Hormone
iii-Anti-Müllerian Hormone
iv-Placental Abruption
v-Pre-eclampsia
vi-Trouva
vii-Dittrich

viii-Lu
ix-Ferriman- Gallwey Scoring System
x-Ethinylestradiol
xi-Levonorgestrel
xii-Spironolactone-pioglitazone-metformin (SPIOMET)
xiii-Spironolactone
xiv-Pioglitazone
xv-Metformin
xvi-Krysiak

درمان نشده بود که ۱۲ نفر از آن‌ها قبلاً با بروموکریپتین[i] (۷/۵-۵ میلی‌گرم در روز) درمان شده بودند. بیماران به مدت ٦ ماه متفورمین دریافت کردند. نتایج نشان داد که علاوه بر بهبود همئوستاز گلوکز، تجویز متفورمین به مدت ٦ ماه باعث کاهش سطح سرمی تیروتروپین[ii] شد اما بر سطح سرمی هورمون‌های تیروئید تام و آزاد تأثیری نداشت. اثر کاهش‌دهنده بر تیروتروپین در بیمارانی که با بروموکریپتین درمان نشده‌اند، بیشتر از بیماران دریافت‌کننده این دارو بود و با بهبود حساسیت به انسولین همبستگی ضعیفی داشت.[۵۱] لذا نوع رویکردهای درمانی افراد مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک نیز می‌تواند میزان هورمون محرک تیروئید را در آن‌ها تحت تاثیر قرار دهد. هم‌چنین نتایج یک مطالعه که بر روی زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک که تحت درمان با روش‌های کمک باروری بودند انجام شد نشان داد که میزان هورمون محرک تیروئید در سرم و مایع فولیکول همبستگی منفی با میزان بالغ شدن تخمک‌ها و میزان باروری داشت. در واقع این یافته‌ها حاکی از این بود که هورمون محرک تیروئید در کنترل مسیر تحریک تخمک‌گذاری نقش ایفا می‌کند.[۵۲] کارآزمایی بالینی دیگری نیز به بررسی ۲۸۸ نفر از زنان باردار مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک پرداخته است در این مطالعه گروه درمان، تا زمان زایمان، تحت درمان با متفورمین قرار گرفتند. یافته‌ها نشان داد که درمان با متفورمین تغییری در میزان هورمون محرک تیروئید ایجاد نکرده بود.[۴۴] هم‌چنین مطالعه‌ای که در بین زنان لهستانی انجام شده بود نشان داد که درمان کم‌کاری تیروئید تحت بالینی تاثیری در شاخص گلیسمی و لیپیدی در زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک نداشت.[۵۳]

نتیجه‌گیری: در مدیریت علایم و عوارض سندرم تخمدان پلی‌کیستیک باید به احتمال بروز کم‌کاری تیروئید تحت بالینی و عوارض متابولیک مرتبط با آن توجه بیشتری شود.

تعارض منافع: نویسندگان اعلام می‌دارند که هیچ‌گونه تضاد منافعی در پژوهش حاضر وجود ندارد.

i-Bromocriptine
ii-Thyrotropin

References

1. Deswal R, Narwal V, Dang A, Pundir CS. The Prevalence of Polycystic Ovary Syndrome: A Brief Systematic Review. J Hum Reprod Sci 2020; 13: 261-71.
2. Tehrani FR, Simbar M, Tohidi M, Hosseinpanah F, Azizi F. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample of Iranian population: Iranian PCOS prevalence study. Reprod Biol Endocrinol 2011; 9: 1-7.
3. Farhadi-Azar M, Behboudi-Gandevani S, Rahmati M, Mahboobifard F, Khalili Pouya E, Ramezani Tehrani F, et al. The prevalence of polycystic ovary syndrome, its phenotypes and cardio-metabolic features in a community sample of Iranian population: Tehran lipid and glucose study. Front Endocrinol 2022; 13: 825528.
4. Chakraborty PP, Basu AK. Thyroid autoimmunity, hypothyroidism, and polycystic ovarian syndrome: In search of the missing link. Thyroid Research and Practice May–Aug 2019; 16: 53-4.
5. Singla R, Gupta Y, Khemani M, Aggarwal S. Thyroid disorders and polycystic ovary syndrome: An emerging relationship. Indian J Endocrinol Metab 2015; 19: 25-9.
6. Cho MK. Thyroid dysfunction and subfertility. Clin Exp Reprod Med 2015; 42: 131-5.
7. Hennessey J, Espaillat R. Subclinical hypothyroidism: a historical view and shifting prevalence. Int J Clin Pract 2015; 69: 771-82.
8. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, Klein I, Mechanick JI, et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. Thyroid 2012; 22: 1200-35.
9. Fatima M, Amjad S, Ali Sr HS, Ahmed T, Khan S, Raza M, et al. Correlation of subclinical hypothyroidism with polycystic ovary syndrome (PCOS). Cureus 2020; 12: e8142.
10. Raj D, Pooja F, Chhabria P, Kalpana F, Lohana S, Lal K, et al. Frequency of subclinical hypothyroidism in women with polycystic ovary syndrome. Cureus 2021; 13: e17722.
11. Peddemul A, Tejovath S, Hassan D, Patel KK, Sikandar R, Kahlon SS, et al. Influence of Subclinical Hypothyroidism on Women With Polycystic Ovary Syndrome: A Literature Review. Cureus 2022; 14: e28468.
12. Rojhani E, Rahmati M, Firouzi F, Saei Ghare Naz M, Azizi F, Ramezani Tehrani F. Polycystic Ovary Syndrome, Subclinical Hypothyroidism, the Cut-Off Value of Thyroid Stimulating Hormone; Is There a Link? Findings of a Population-Based Study. Diagnostics 2023; 13: 316.
13. Zhang B, Wang J, Shen S, Liu J, Sun J, Gu T, et al. Subclinical hypothyroidism is not a risk factor for polycystic ovary syndrome in obese women of reproductive age. Gynecol Endocrinol 2018; 34: 875-9.
14. Morgante G, Musacchio MC, Orvieto R, Massaro MG, De Leo V. Alterations in thyroid function among the different polycystic ovary syndrome phenotypes. Gynecoll Endocrinol 2013; 29: 967-9.
15. Vyakaranam S,Vanaparthy S, Nori S, Palarapu S, Bhongir AV. Study of Insulin Resistance in Subclinical Hypothyroidism. Int J Health Sci Res 2014; 4: 147-53.
16. Spira D, Buchmann N, Dörr M, Markus MR, Nauck M, Schipf S, et al. Association of thyroid function with insulin resistance: data from two population-based studies. Eur Thyroid J 2022; 11: e210063.
17. Trakakis E, Pergialiotis V, Hatziagelaki E, Panagopoulos P, Salloum I, Papantoniou N. Subclinical hypothyroidism does not influence the metabolic and hormonal profile of women with PCOS. Horm Mol Biol Clin Investig 2017; 31.

18. Kamrul-Hasan A, Aalpona FTZ, Selim S. Impact of Subclinical Hypothyroidism on Reproductive and Metabolic Parameters in Polycystic Ovary Syndrome - A Cross-sectional Study from Bangladesh. Eur Endocrinol 2020; 16: 156-60.
19. Lee HJ, Jo HN, Noh HK, Kim SH, Joo JK. Is there association between thyroid stimulating hormone levels and the four phenotypes in polycystic ovary syndrome? Ginekol Pol 2022.
20. Baethge C, Goldbeck-Wood S, Mertens S. SANRA—a scale for the quality assessment of narrative review articles. Res Integr Peer Rev 2019; 4: 5.
21. Kalra S, Aggarwal S, Khandelwal D. Thyroid dysfunction and dysmetabolic syndrome: the need for enhanced thyrovigilance strategies. Int J Endocrinol 2021; 2021: 9641846.
22. Yasar HY, Topaloglu O, Demirpence M, Ceyhan BO, Guclu F. Is Subclinical Hypothyroidism In Patients With Polycystic Ovary Syndrome Associated With Bmi? Acta Endocrinol (Buchar) 2016; 12: 431-6.
23. Muscogiuri G, Sorice GP, Mezza T, Prioletta A, Lassandro AP, Pirronti T, et al. High-normal tsh values in obesity: Is it insulin resistance or adipose tissue's guilt? Obesity 2013; 21: 101-6.
24. Duntas LH, Biondi B. The interconnections between obesity, thyroid function, and autoimmunity: the multifold role of leptin. Thyroid 2013; 23: 646-53.
25. Peng Y, Yang H, Song J, Feng D, Na Z, Jiang H, et al. Elevated serum leptin levels as a predictive marker for polycystic ovary syndrome. Front Endocrinol 2022; 13: 845165.
26. Nayak PK, Mitra S, Sahoo J, Mahapatra E, Agrawal S, Lone Z. Relationship of subclinical hypothyroidism and obesity in polycystic ovarian syndrome patients. J Family Med Prim Care 2020; 9: 147-50.
27. Petríková J, Lazúrová I, Yehuda S. Polycystic ovary syndrome and autoimmunity. Eur J Int Med 2010; 21: 369-71.
28. Ho C-W, Chen H-H, Hsieh M-C, Chen C-C, Hsu S-P, Yip H-T, et al. Hashimoto's thyroiditis might increase polycystic ovary syndrome and associated comorbidities risks in Asia. Ann Transl Med 2020; 8: 684.
29. Ghosh S, Kabir SN, Pakrashi A, Chatterjee S, Chakravarty B. Subclinical hypothyroidism: a determinant of polycystic ovary syndrome. Horm Res 1993; 39: 61-6.
30. Schmidt J, Dahlgren E, Bryman I, Berntorp K, Trimpou P, Wilhelmsen L, et al. High androgen levels protect against hypothyroidism. Acta Obstet Gynecol Scand 2017; 96: 39-46.
31. Cai J, Zhang Y, Wang Y, Li S, Wang L, Zheng J, et al. High thyroid stimulating hormone level is associated with hyperandrogenism in euthyroid polycystic ovary syndrome (PCOS) women, independent of age, BMI, and thyroid autoimmunity: a cross-sectional analysis. Front Endocrinol 2019; 10: 222.
32. Koyyada A, Orsu P. Role of hypothyroidism and associated pathways in pregnancy and infertility: Clinical insights. Tzu Chi Med J 2020; 32: 312-7.
33. de-Medeiros SF, Yamamoto MMW, de-Medeiros MAS, Barbosa JS, Norman RJ. Should Subclinical Hypothyroidism Be an Exclusion Criterion for the Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome? J Reprod Infertil 2017; 18: 242-50.
34. Krassas GE. Thyroid disease and female reproduction. Fertil Steril 2000; 74: 1063-70.
35. Vissenberg R, Manders VD, Mastenbroek S, Fliers E, Afink GB, Ris-Stalpers C, et al. Pathophysiological aspects of thyroid hormone disorders/thyroid peroxidase autoantibodies and reproduction. Hum Reprod Update 2015; 21: 378-87.
36. Colicchia M, Campagnolo L, Baldini E, Ulisse S, Valensise H, Moretti C. Molecular basis of thyrotropin and thyroid hormone action during implantation and early development. Hum Reprod Update 2014; 20: 884-904.
37. Kabodmehri R, Sharami SH, Sorouri ZZ, Gashti NG, Milani F, Chaypaz Z, et al. The relationship between thyroid function and ovarian reserve: a prospective cross-sectional study. Thyroid Res 2021; 14: 22.
38. Rao M, Wang H, Zhao S, Liu J, Wen Y, Wu Z, et al. Subclinical hypothyroidism is associated with lower ovarian reserve in women aged 35 years or older. Thyroid 2020; 30: 95-105.
39. Hasegawa Y, Kitahara Y, Osuka S, Tsukui Y, Kobayashi M, Iwase A. Effect of hypothyroidism and thyroid autoimmunity on the ovarian reserve: A systematic review and meta-analysis. Reprod Med Biol 2022; 21: e12427.
40. Han Y, Wang J, Wang X, Ouyang L, Li Y. Relationship Between Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy and Hypertensive Disorder of Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front Endocrinol (Lausanne) 2022; 13: 823710.
41. Casey BM, Dashe JS, Wells CE, McIntire DD, Byrd W, Leveno KJ, et al. Subclinical Hypothyroidism and Pregnancy Outcomes. Obstet Gynecol 2005; 105: 239-45.
42. Li M-F, Ma L, Feng Q-M, Zhu Y, Yu T-P, Ke J-F, et al. Effects of maternal subclinical hypothyroidism in early pregnancy diagnosed by different criteria on adverse perinatal outcomes in Chinese women with negative TPOAb. Front Endocrinol 2020; 11: 580380.
43. Kjerulff LE, Sanchez-Ramos L, Duffy D. Pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome: a metaanalysis. Am J Obstet Gynecol 2011; 204: 558. e1-6.
44. Trouva A, Alvarsson M, Calissendorff J, Åsvold BO, Vanky E, Hirschberg AL. Thyroid Status During Pregnancy in Women With Polycystic Ovary Syndrome and the Effect of Metformin. Front Endocrinol 2022; 13: 772801.
45. Dittrich R, Kajaia N, Cupisti S, Hoffmann I, Beckmann MW, Mueller A. Association of thyroid-stimulating hormone with insulin resistance and androgen parameters in women with PCOS. Reprod Biomed Online 2009; 19: 319-25.
46. Lu Y-H, Xia Z-L, Ma Y-Y, Chen H-J, Yan L-P, Xu H-F. Subclinical hypothyroidism is associated with metabolic syndrome and clomiphene citrate resistance in women with polycystic ovary syndrome. Gynecol Endocrinol 2016; 32: 852-5.
47. Gawron IM, Baran R, Derbisz K, Jach R. Association of Subclinical Hypothyroidism with Present and Absent Anti-Thyroid Antibodies with PCOS Phenotypes and Metabolic Profile. J Clin Med 2022; 11: 1547.
48. de Medeiros SF, de Medeiros MAS, Ormond CM, Barbosa JS, Yamamoto MMW. Subclinical Hypothyroidism Impact on the Characteristics of Patients with Polycystic Ovary Syndrome. A Meta-Analysis of Observational Studies. Gynecol Obstet Invest 2018; 83: 105-15.
49. Xing Y, Chen J, Liu J, Ma H. The Impact of Subclinical Hypothyroidism on Patients with Polycystic Ovary Syndrome: A Meta-Analysis. Horm Metab Res 2021; 53: 382-90.
50. Garcia-Beltran C, Bassols J, Carreras-Badosa G, López Bermejo A, Ibáñez L, de Zegher F. Raised Thyroid-Stimulating Hormone in Girls with Polycystic Ovary

Syndrome: Effects of Randomized Interventions. Horm Res Paediatr 2023: 1-7.
51. Krysiak R, Okopien B. The effect of metformin on the hypothalamic–pituitary–thyroid axis in women with po lycystic ovary syndrome and subclinical hypothyroi dism. J Clin Pharmacol 2015; 55: 45-9.
52. Gao H, Lu X, Huang H, Ji H, Zhang L, Su Z. Thyroid-stimulating hormone level is negatively associated with fertilization rate in patients with polycystic ovary syndrome undergoing in vitro fertilization. Int J Gynecol Obstet 2021; 155: 138-45.
53. Kowalczyk K, Radosz P. The Influence of Treated and Untreated Subclinical Hypothyroidism on Metabolic Profile in Women with Polycystic Ovary Syndrome. Int J Endocrinol 2021; 2021: 8427150.
54. Duntas LH, Orgiazzi J, Brabant G. The interface betw een thyroid and diabetes mellitus. Clin Endocrinol 2011; 75: 1-9.
55. Hussein SMM, AbdElmageed RM. The relationship between type 2 diabetes mellitus and related thyroid diseases. Cureus 2021; 13: e20697.
56. Biondi B, Kahaly GJ, Robertson RP. Thyroid dysfunction and diabetes mellitus: two closely associated disorders. Endocr Rev 2019; 40: 789-824.
57. Zhao H, Zhang J, Cheng X, Nie X, He B. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome across various tiss ues: an updated review of pathogenesis, evaluation, and treatment. J Ovarian Res 2023; 16: 9.
58. Reema S, Khanam D. Impact of Subclinical Hypothyroidism on Clinical, Biochemical, Hormonal and Anthropometrical Profile in Polycystic Ovarian Syndrome. Fertility & Reproduction 2023; 5: 15-20
59. Yu Q, Wang J-B. Subclinical Hypothyroidism in PCOS: Impact on Presentation, Insulin Resistance, and Cardiovascular Risk. Biomed Res Int 2016; 2016: 2067087.
60. Ding X, Yang L, Wang J, Tang R, Chen Q, Pan J, et al. Subclinical hypothyroidism in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. Front Endocrinol 2018; 9: 700.
61. Pergialiotis V, Konstantopoulos P, Prodromidou A, Florou V, Papantoniou N, Perrea D. The impact PMID: 30542323of subclinical hypothyroidism on anthropometric characteristics, lipid, glucose and hormonal profile of PCOS patients: a systematic review and meta-analysis. Eur J Endocrinol 2017; 176: R159-R166.
62. Pei YJ, Wang AM, Zhao Y, Yan L, Li M, White RE, et al. Studies of cardiovascular risk factors in polycystic ovary syndrome patients combined with subclinical hypothyroidism. Gynecol Endocrinol 2014; 30: 553-6.
63. Feigl S, Obermayer-Pietsch B, Klaritsch P, Pregartner G, Herzog SA, Lerchbaum E, et al. Impact of Thyroid Function on Pregnancy and Neonatal Outcome in Women with and without PCOS. Biomedicines 2022; 10: 750.
64. Kowalczyk K, Radosz P, Barański K, Pluta D, Kowal czyk D, Franik G, et al. The influence of treated and untreated subclinical hypothyroidism on metabolic pro file in women with polycystic ovary syndrome. Int J End ocrinol 2021; 2021: 8427150.
65. Ganie MA, Laway BA, Wani TA, Zargar MA, Nisar S, Ahamed F, et al. Association of subclinical hypothyroidism and phenotype, insulin resistance, and lipid para meters in young women with polycystic ovary synd rome. Fertil Steril 2011; 95: 2039-43.
66. de-Medeiros S, Yamamoto M, de-Medeiros M, Barbosa J, Norman R. Should Subclinical Hypothyroidism Be an Exclusion Criterion for the Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome? J Reprod Infertil 2017; 18: 242-51.
67. Celik C, Abali R, Tasdemir N, Guzel S, Yuksel A, Aksu E, et al. Is subclinical hypothyroidism contributing dyslipidemia and insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome? Gynecol Endocrinol 2012; 28: 615-8.
68. Benetti-Pinto CL, Piccolo VRSB, Garmes HM, Juliato CRT. Subclinical hypothyroidism in young women with polycystic ovary syndrome: an analysis of clinical, hor monal, and metabolic parameters. Fertil Steril 2013; 99: 588-92.

Review Article

The Effects of Subclinical Hypothyroidism on Clinical and Biochemical Features and Complications of Polycystic Ovary Syndrome: A Narrative Review

Saei Ghare Naz M, Amirshekari Sh, Ramezani Tehrani F

Reproductive Endocrinology Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences. Tehran. I.R. Iran.

e-mail: ramezani@endocrine.ac.ir

Received: 13/08/2023 **Accepted:** 30/08/2023

Abstract

Subclinical hypothyroidism is one of the common thyroid disorders in women with polycystic ovary syndrome, which can lead to adverse outcomes. This review explored the effects of subclinical hypothyroidism on the clinical and biochemical features and complications of polycystic ovary syndrome. In this review, the keywords of hypothyroidism, subclinical hypothyroidism, polycystic ovary syndrome, metabolic syndrome, and diabetes were searched in the PubMed, Web of Science, Google Scholar, Scientific Information Database, and Magiran database to gather relevant publications up until May 2023. According to available evidence, adipose tissue disorders, inflammation, glucose absorption and production disorders, and insulin secretion disorders may lead to insulin resistance. Insulin resistance, in turn, predisposes to the occurrence of cardiometabolic and fertility disorders. There is no evidence supporting the exacerbation of clinical symptoms, such as hirsutism, menstrual disorders, and biochemical manifestations, but several pieces of evidence have noted that the probability of lipid and glycemic disorders in individuals with polycystic ovary syndrome may increase in the presence of subclinical hypothyroidism. Also, some studies have pointed out a high risk of fertility complications when polycystic ovary syndrome coincides with subclinical hypothyroidism. When managing the symptoms and complications of polycystic ovary syndrome, more attention should be paid to the potential adverse effects of concurrent subclinical hypothyroidism and related metabolic complications.

Keywords: Hypothyroidism, Polycystic ovary syndrome, Metabolic, Hormone, Fertility, Review study