

Polikistik Over Sendromlu Hastalarda Subklinik Hipotiroidi Varlığının İnsülin Direnci ve Dislipidemi Üzerine Etkileri

Investigation of the Effects of Subclinic Hypothyroidism on Insulin Resistance and Dyslipidemia in Patients with Polycystic Ovary Syndrome

 Fatma KÜÇÜK^a,  Hacer Cavidan GÜLERMAN^a

^aAnkara Bilkent Şehir Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Ankara, Türkiye

ÖZET

Amaç: Polikistik Over Sendromu prevalansı yüksek olan ve metabolik etkileri nedeniyle yaşam boyu takip gerektiren multisistemik bir hastalıktır. Subklinik hipotiroidinin de PKOS'a benzer bazı metabolik riskler taşıdığı düşünülmektedir. Biz çalışmamız ile subklinik hipotiroidinin PKOS hastalarında hormonal parametreler, lipit profili ve insülin direnci düzeyleri üzerindeki etkisini ve bunlara bağlı olarak uzun dönem metabolik sonuçlar açısından bu hasta grubunda ek bir risk faktörü olup olmadığını incelemeyi amaçladık. **Gereç ve Yöntemler:** Bu çalışmada bir ke-sitsel vaka kontrol çalışmasıdır. Ankara Şehir Hastanesi'ne Mayıs 2021-Eylül 2021 tarihleri arasında başvuran PKOS ve subklinik hipotiroidisi olan 18-40 yaş arası 53 kadın grup 1; PKOS olup ötiroid olan 18-40 yaş arası 53 kadın grup 2; tamamen sağlıklı olan 54 kadın kontrol grubu olarak ele alınmıştır. Her hastanın serum TSH, T4, FSH, LH, E2, Total testosteron, AMH, Açlık glukoz, Açlık insülin, Trigliserit, Total kolesterol, LDL, HDL, VLDL düzeylerine bakılmış, LH/FSH oranı ve HOMA-IR değerleri hesaplanmıştır. **Bulgular:** SCH'nin klinik tabloya eklenmesi sonucunda açlık insülin, HOMA-IR, insülin rezistansı varlığı, AMH ve total testosteron düzeyleri anlamlı olarak etkilenmiştir. VKİ, LH, LH/FSH oranı, trigliserid, HDL ve VLDL düzeylerinde ise PKOS'lu gruplar ile sağlıklı kontrol grubu arasında anlamlı farklar gözlenmiştir. **Sonuç:** Elde ettiğimiz verilere göre; subklinik hipotiroidi TSH 2,5-4,0 mIU/L aralığında olduğunda bile, PKOS'un özellikle insülin direnci ve glukoz metabolizması üzerindeki olumsuz etkilerini belirginleştirmektedir. Bu sonuç, subklinik hipotiroidi ve PKOS'un birlikte bulunduğu hasta popülasyonunda ek önlemlere ve tedavi modalitelerine gereksinim olduğunu düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: PKOS, subklinik hipotiroidi, insülin direnci, dislipidemi

ABSTRACT

Objective: Polycystic Ovary Syndrome is a multisystemic disease with a high prevalence and requires lifelong follow-up due to its metabolic effects. Subclinical hypothyroidism is thought to carry some metabolic risks similar to PCOS. The co-existence of both endocrinological disorders may increase these risks and may require changes in follow-up and treatment modalities. In our study, we aimed to examine the effect of sub-clinical hypothyroidism on hormonal parameters, lipid profile and insulin resistance levels in PCOS patients and whether there is an additional risk factor in this patient group in terms of long-term metabolic outcomes. **Materials and Methods:** This study was designed as a cross-sectional case-control study consisting of three groups. Group 1 of 53 women aged 18-40 years with PCOS and subclinical hypothyroidism who applied to Ankara City Hospital Reproductive Endocrinology Clinic between May 2021 and September 2021; 53 women aged 18-40 years with PCOS who were euthyroid group 2; 54 completely healthy women were taken as the control group. Each patient's serum TSH, T4, FSH, LH, E2, Total testosterone, AMH, Fasting glucose, Fasting insulin, Triglyceride, Total cholesterol, LDL, HDL, VLDL levels were checked, LH/FSH ratio and HOMA-IR values were calculated. **Results:** As a result of our study, fasting insulin, HOMA-IR, presence of insulin resistance, AMH and total testosterone levels were significantly affected. Significant differences were observed between the PCOS groups and the healthy control group in BMI, LH, LH/FSH ratio, triglyceride, HDL and VLDL levels. **Conclusion:** According to the data we obtained as a result of our study; even the TSH levels are in the range of 2.5-4.0 mIU/L, subclinical hypothyroidism highlights the negative effects of PCOS, especially on insulin resistance and glucose metabolism. This results suggest that additional precautions and treatment modalities are needed in the patient population with subclinical hypothyroidism and PCOS.

Keywords: PCOS, subclinical hypothyroidism, insulin resistance, dyslipidemia

Correspondence: Fatma KÜÇÜK

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Ankara, Türkiye

E-mail: fatmasatilmisoglu@gmail.com



Peer review under responsibility of Turkish Journal of Reproductive Medicine and Surgery.

Received: 03 Apr 2023

Accepted: 24 May 2023

Available online: 30 May 2023

2587-0084 / Copyright © 2023 by Reproductive Medicine, Surgical Education, Research and Practice Foundation.
This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

Polikistik Over Sendromu (PKOS), dünya genelinde reproduktif dönemdeki kadınları yaygın olarak etkilemektedir. Obezite, menstrüel düzensizlikler, kıllanma artışı, akne, infertilite, bozulmuş glukoz metabolizması, insülin direnci, akantozis nigrikans ve dislipidemiye sebep olurken uzun dönemde kardiyovasküler sistem hastalıkları, tip 2 diabetes mellitus ve endometrium kanseri riskini arttırmaktadır. PKOS sadece bir üreme endokrinopatisi olmayıp aynı zamanda kardiyovasküler riskleri de arttıran multisistemik bir hastalıktır.¹

PKOS ve tiroid patolojileri; uzun süredir birbirleriyle bağlantı kurulan endokrin bozukluklardır. Yapılan çalışmalara göre PKOS hastalarında subklinik hipotiroidi görülme oranı %22,5-27 civarındadır.²⁻⁴

Tiroid hormonlarının eksikliğinde kas ve adipoz dokuda insülin rezistansı izlenir ve glikozun bu dokulara geri alımında bozukluk meydana gelir, bunun sonucunda hipotiroidili hastalarda daha yüksek insülin seviyeleri görülür.⁵ Ayrıca kanda total kolesterol, LDL ve trigliserit düzeylerinde artış beklenir.⁶ Ancak subklinik hipotiroidinin metabolik etkileri henüz kesinleşmiş değildir.

Subklinik hipotiroidi (SCH), belirgin klinik semptom vermeyen ancak subfertiliteye ve olumsuz gebelik sonuçlarına katkıda bulunabilen daha hafif bir hipotiroidizm biçimidir. Biyokimyasal olarak; yüksek TSH seviyesi ve normal serbest tiroksin (FT4) ile karakterizedir. SCH tanısı koymak için kullanılan TSH üst limiti konusunda görüş birliği yoktur ve literatürde yapılan çalışmalarda da farklı referanslar kullanılmıştır.

Bu çalışmanın amacı subklinik hipotiroidinin, özellikle de TSH değeri çoğunlukla herhangi bir klinik önemi olmadığı düşünülen 2,5-4,0 mIU/L aralığında olan PKOS hastalarının klinik parametreleri üzerinde etkisi olup olmadığını araştırmaktır. Bu amaçla subklinik hipotiroidili PKOS ve ötiroid PKOS hastaları kendi aralarında ve sağlıklı kontrol grubuyla hormonal parametreler, insülin direnci ve lipid profili açısından karşılaştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamız Ankara Şehir Hastanesi 2 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'nın E2-21-404

nolu etik onayının ardından Ankara Şehir Hastanesi Kadın Doğum Hastanesi Reprodüktif Endokrinoloji Kliniği'nde prospektif ve tek merkezli olarak Mayıs 2021-Eylül 2021 tarihleri arasında yapılmıştır.

Çalışmaya katılmayı kabul eden tüm gönüllüler aydınlatılmış onam formu imzalamıştır. Çalışmamız Helsinki Deklerasyonu Prensipleri'ne uygun olarak yapılmıştır.

Çalışmaya 18-40 yaş arasında olan, PKOS'tan başka bir sistemik- endokrin hastalığı olmayan, son 6 ay içerisinde hormon profilini etkileyecek ilaç almamış olan ve her grup için biyokimyasal olarak normal FT4 değerine sahip olan (0,89-1,76 ng/dL) 160 kadın katılmıştır.

Çalışma süreci boyunca günlük olarak polikliniklerimize başvuran ve Rotterdam kriterlerine göre PKOS tanısı konmuş, takip edilmekte olan ve dahil edilme kriterlerini karşılayan hastalar basit rastgele örnekleme yöntemiyle seçilerek PKOS grupları için çalışmaya dahil edilmiştir.

Hastaların öncelikle TSH ve FT4 değerlerine bakılmıştır. TSH değeri 2,5-4,0 mIU/L aralığında olup dahil edilme kriterlerini karşılayan 53 hasta SCH+PKOS grubu olan grup 1'e, TSH değeri 0,5-2,5 mIU/L aralığında ötiroid olup dahil edilme kriterlerini karşılayan 53 hasta ötiroid PKOS grubu olan grup 2'ye seçilmiştir. Polikliniklerimize herhangi başka bir nedenle başvuran ve dahil edilme kriterlerini karşılayan ötiroid hastalar basit rastgele örnekleme yöntemiyle seçilerek kontrol grubu için çalışmaya dahil edilmiştir.

KAN ÖRNEKLERİ VE VERİLERİN TOPLANMASI

Çalışmaya dahil edilen hastaların anamnezleri alınmış, fizik muayeneleri yapılmış ve kg/m² cinsinden vücut kitle indeksleri (VKİ) kaydedilmiştir.

Hastaların menstrüel siklusun 2-4'üncü günlerinde öncelikle TSH ve FT4 değerlerine bakılmış, hastalar bu değerlere göre gruplandırılmıştır. TSH ve FT4 değerleri çalışma kriterlerinin dışında kalan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Ardından aynı menstrüel siklusun 3-5'inci günlerinde FSH, LH, E2, Total testosteron, AMH, Açlık glukoz, Açlık insülin, Trigliserit, Total kolesterol, LDL, HDL, VLDL düzeylerine bakılmıştır.

TSH, T4, FSH, LH, E2, total testosteron, açlık insülin için alınan kan örnekleri güncel olarak kalibre edilmiş Siemens ATELLICA IM1600 marka cihazda, LDL, HDL, VLDL, trigliserit, total kolesterol, açlık glukoz için alınan kan örnekleri güncel olarak kalibre edilmiş Siemens ATELLICA CH2000 marka cihazda, AMH için alınan kan örnekleri güncel olarak kalibre edilmiş Biomerieux VIDAS marka cihazda çalışılmıştır.

LH/FSH oranı hesaplanmış; İnsülin direncinin belirlenmesi için HOMA-IR formülü kullanılmıştır. (açlık plazma insülin (mIU/L) x açlık plazma glikozu (mmol/L)/22.5) HOMA-IR düzeyi 2,5 ve üzeri insülin direnci olarak kabul edilmiştir.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin analizinde SPSS 11.5 programından faydalanılmıştır. Tanımlayıcı olarak nicel değişkenler için ortalama±standart sapma ve ortanca (minimum-maksimum), nitel değişkenler için ise hasta sayısı (yüzde) kullanılmıştır. Nicel değişken bakımından ikiden fazla kategoriye sahip nitel değişkenin kategorileri arasında fark olup olmadığına, normal dağılım varsayımları sağlanıyorsa One Way ANOVA testi, sağlanmıyorsa Kruskal Wallis H testi kullanılarak bakılmıştır. Post-hoc testi olarak ise Tukey ve Bonferroni düzeltilmeli Mann-Whitney U testleri kullanılmıştır. İki nitel değişken arasındaki ilişki incelenmek istendiğinde ise Ki-kare testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak alınmıştır.

BULGULAR

GRUPLAR ARASI DEMOGRAFİK VERİLER

Yaş ortalaması SCH+PKOS grubu olan Grup 1'de 25,66±3,72, ötiroid PKOS grubu olan Grup 2'de 25,96±4,34 ve kontrol grubu olan Grup 3'te 28,20±4,16 olarak bulunmuştur. Grup 1 (SCH+ PKOS) ile Grup 3 (kontrol grubu) ve Grup 2 (ötiroid PKOS) ile Grup 3 (kontrol grubu) arasında yaş ortalaması açısından anlamlı farklılık bulunmuştur (sırasıyla p=0,003 ve p=0,009).

VKİ ortalaması Grup 1'de 27,87±6,13, Grup 2'de 26,58±5,71 ve Grup 3'te 23,68±4,29 olarak bulunmuştur. Grup 1(SCH+PKOS) ile Grup 3 (Kontrol grubu) ve Grup 2 (Ötiroid PKOS) ile Grup 3 (Kont-

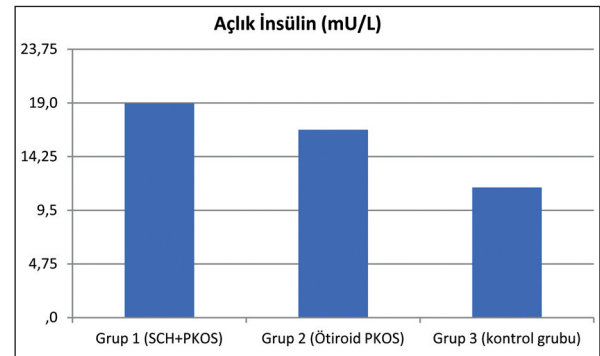
rol grubu) arasında VKİ ortalamaları açısından anlamlı farklılık bulunmuştur (sırasıyla p<0,001 ve p=0,025).

GRUPLAR ARASI GLUKOZ METABOLİZMASINA AİT VERİLER

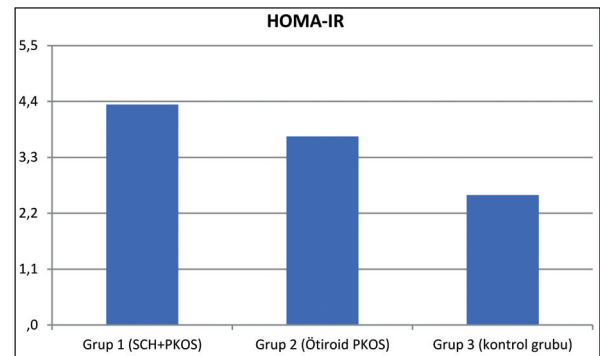
AKŞ değeri için ortalamalar Grup 1'de 89,08±9,32 (mg/dL), Grup 2'de 87,43±7,94 (mg/dL) ve Grup 3'te 87,93±9,43 (mg/dL) olarak bulunmuştur. Gruplar arasında bu parametre açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır.

Açlık İnsülin değeri için ortalamalar Grup 1'de 18,97±19,01 (mU/L), Grup 2'de 16,63±12,91 (mU/L) ve Grup 3'te 11,52±8,83 (mU/L) olarak bulunmuştur. Yalnızca Grup 1'in (SCH+PKOS) açlık insülin değerleri ortalaması Grup 3'ten (Kontrol grubu) anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p=0,006) (Şekil 1).

HOMA-IR değişkenine ait ortalamalar Grup 1'de 4,34±4,94, Grup 2'de 3,71±3,18 ve Grup 3'te 2,56±2,14 olarak bulunmuştur. Yalnızca Grup 1'in (SCH+PKOS) HOMA-IR değerleri ortalaması Grup



ŞEKİL 1: Açlık insülin değeri için gruplara göre dağılımlar.



ŞEKİL 2: HOMA-IR değeri için gruplara göre dağılımlar.

3'ten (Kontrol grubu) anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p=0,011$) (Şekil 2).

İnsülin rezistansı varlığı açısından hasta grupları arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,032$). SCH+PKOS grubu olan Grup 1 hastalarında insülin rezistans varlığı oranı %54,7 iken, bu oran ötiroid PKOS grubu olan Grup 2'de %43,4; kontrol grubu olan Grup 3'te ise %29,6 olarak bulunmuştur (Tablo 1).

GRUPLAR ARASI LİPİT PROFİLİNE AİT VERİLER

Lipid profillerine ait değerlere bakıldığında total kolesterol değeri için ortalamalar Grup 1'de $178,69\pm 34,50$ (mg/dL), Grup 2'de $168,07\pm 28,13$

(mg/dL) ve Grup 3'te $173,07\pm 27,80$ (mg/dL) olarak bulunmuştur. Gruplar arasında bu parametre açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır.

Trigliserid değeri için ortalamalar Grup 1'de $130,23\pm 89,12$ (mg/dL), Grup 2'de $121,30\pm 55,84$ (mg/dL) ve Grup 3'te $92,70\pm 41,29$ (mg/dL) olarak bulunmuştur. Grup 1'in (SCH+PKOS) trigliserid değerleri ortalaması Grup 3'ten (Kontrol grubu) ve Grup 2'nin (Ötiroid PKOS) trigliserid değerleri ortalaması Grup 3'ten (Kontrol grubu) anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (sırasıyla $p=0,011$ ve $p=0,012$).

HDL değeri için ortalamalar Grup 1'de $46,81\pm 12,41$ (mg/dL), Grup 2'de $45,25\pm 10,96$ (mg/dL) ve Grup 3'te $56,87\pm 15,11$ (mg/dL) olarak bulunmuştur. Grup 1'in (SCH+PKOS) HDL değerleri ortalaması Grup 3'ten (Kontrol grubu) ve Grup 2'nin (Ötiroid PKOS) HDL değerleri ortalaması Grup 3'ten (Kontrol grubu) anlamlı olarak düşük bulunmuştur (sırasıyla $p=0,002$ ve $p<0,001$).

LDL değeri için ortalamalar Grup 1'de $105,25\pm 25,61$ (mg/dL), Grup 2'de $98,55\pm 24,61$ (mg/dL) ve Grup 3'te $97,85\pm 25,08$ (mg/dL) olarak bulunmuştur. Gruplar arasında bu parametre açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır.

TABLO 1: İnsülin rezistansı varlığı açısından hasta gruplarının karşılaştırılması.

Değişkenler	Hasta Grubu			p değeri	
	Grup 1	Grup 2	Grup 3		
	(SCH+PKOS)	(Ötiroid PKOS)	(Kontrol Grubu)		
İnsülin	Yok	24 (45,3)	30 (56,6)	38 (70,4)	0,032 ^a
Rez	Var	29 (54,7)	23 (43,4)	16 (29,6)	

a: One Way ANOVA testi, b: Kruskal Wallis H testi

TABLO 2: Lipit profilleri açısından hasta gruplarının karşılaştırılması.

Değişkenler	Hasta Grupları			p değeri
	Grup 1 (SCH+PKOS)	Grup 2 (Ötiroid PKOS)	Grup 3 (Kontrol grubu)	
	Ort.±SS Ortanca (min-max)	Ort.±SS Ortanca (min-max)	Ort.±SS Ortanca (min-max)	
Total Kolesterol (mg/dL)	$178,69\pm 34,50$ 179,00 (83,00-278,00)	$168,07\pm 28,13$ 168,00 (111,00-227,00)	$173,07\pm 27,80$ 171,00 (95,00-252,00)	0,127 ^a
Trigliserid (mg/dL)	$130,23\pm 89,12$ 109,00 (33,00-611,00)	$121,30\pm 55,84$ 115,00 (42,00-293,00)	$92,70\pm 41,29$ 80,50 (41,00-236,00)	0,004^b
HDL (mg/dL)	$46,81\pm 12,41$ 45,00 (23,00-85,00)	$45,25\pm 10,96$ 43,00 (26,00-69,00)	$56,87\pm 15,11$ 56,00 (29,00-91,00)	<0,001^b
LDL (mg/dL)	$105,25\pm 25,61$ 105,00 (39,00-186,00)	$98,55\pm 24,61$ 95,00 (55,00-157,00)	$97,85\pm 25,08$ 92,00 (40,00-165,00)	0,247 ^a
VLDL (mg/dL)	$26,08\pm 17,80$ 22,00 (7,00-122,00)	$24,23\pm 11,17$ 23,00 (8,00-59,00)	$18,52\pm 8,24$ 16,00 (8,00-47,00)	0,004 ^b

a: One Way ANOVA testi, b: Kruskal Wallis H testi

VLDL değeri için ortalamalar Grup 1'de $26,08 \pm 17,80$ (mg/dL), Grup 2'de $24,23 \pm 11,17$ (mg/dL) ve Grup 3'te $18,52 \pm 8,24$ (mg/dL) olarak bulunmuştur. Grup 1'in (SCH+PKOS) VLDL değerleri ortalaması Grup 3'ten (Kontrol grubu) ve Grup 2'nin (Ötiroid PKOS) VLDL değerleri ortalaması Grup 3'ten (Kontrol grubu) anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (sırasıyla $p=0,012$ ve $p=0,012$) (Tablo 2).

GRUPLAR ARASI HORMON PROFİLİNE AİT VERİLER

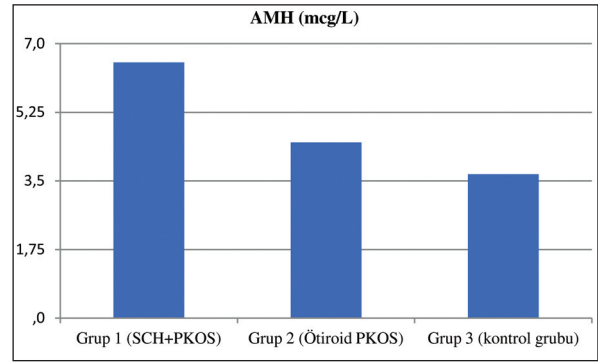
Hormon parametrelerine bakıldığında; FSH değeri için ortalamalar Grup 1'de $6,52 \pm 2,19$ (U/L), Grup 2'de $7,17 \pm 2,24$ (U/L) ve Grup 3'te $6,47 \pm 2,45$ (U/L) olarak bulunmuştur. Gruplar arasında bu parametre açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır.

LH değeri için ortalamalar Grup 1'de $10,02 \pm 9,37$ (U/L), Grup 2'de $12,38 \pm 8,75$ (U/L) ve Grup 3'te $5,84 \pm 5,76$ (U/L) olarak bulunmuştur. Grup 1'in (SCH+PKOS) LH değerleri ortalaması Grup 3'ten (Kontrol grubu) ve Grup 2'nin (Ötiroid PKOS) LH değerleri ortalaması Grup 3'ten (Kontrol grubu) anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (sırasıyla $p<0,001$ ve $p<0,001$).

LH/FSH oranı için ortalamalar Grup 1'de $1,60 \pm 1,21$, Grup 2'de $1,76 \pm 1,28$ ve Grup 3'te $0,88 \pm 0,67$ olarak bulunmuştur. Grup 1'in (SCH+PKOS) LH/FSH oranları ortalaması Grup 3'ten (Kontrol grubu) ve Grup 2'nin (Ötiroid PKOS) LH/FSH oranları ortalaması Grup 3'ten (Kontrol grubu) anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (sırasıyla $p<0,001$ ve $p<0,001$).

E2 değeri için ortalamalar Grup 1'de $80,17 \pm 72,19$ (ng/L), Grup 2'de $88,27 \pm 82,36$ (ng/L) ve Grup 3'te $69,17 \pm 56,72$ (ng/L) olarak bulunmuştur. Gruplar arasında bu parametre açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır.

AMH için ortalamalar Grup 1'de $6,52 \pm 2,38$ (mcg/L), Grup 2'de $4,48 \pm 3,10$ (mcg/L) ve Grup 3'te $3,67 \pm 2,27$ (mcg/L) olarak bulunmuştur. Grup 1'in (SCH+PKOS) AMH değerleri ortalaması Grup 2'den (Ötiroid PKOS) ve Grup 1'in (SCH+PKOS) AMH değerleri ortalaması Grup 3'ten (Kontrol grubu) anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (sırasıyla $p<0,001$ ve $p=0,001$) (Şekil 3).



ŞEKİL 3: AMH değeri için gruplara göre dağılımlar.

Total Testosteron değeri için ortalamalar Grup 1'de $37,45 \pm 11,99$ (mcg/dL), Grup 2'de $34,96 \pm 12,17$ (mcg/dL) ve Grup 3'te $29,84 \pm 12,54$ (mcg/dL) olarak bulunmuştur. Yalnızca Grup 1'in (SCH+PKOS) total testosteron değerleri ortalaması Grup 3'ten (Kontrol grubu) anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p=0,004$).

Özetle; çalışmamızla elde ettiğimiz veriler göstermektedir ki; SCH'nin klinik tabloya eklenmesi sonucunda açlık insülin, HOMA-IR, insülin rezistansı varlığı, AMH ve total testosteron düzeyleri anlamlı olarak etkilenmiştir. VKİ, LH, LH/FSH oranı, trigliserid, HDL ve VLDL düzeylerinde ise PKOS'lu gruplar ile sağlıklı kontrol grubu arasında anlamlı farklar gözlenmiştir.

TARTIŞMA

Çalışmamızın amacı subklinik hipotiroidinin, özellikle de TSH değeri $2,5-4,0$ mIU/L arasında olan PKOS hastalarının klinik parametreleri üzerindeki etkisini ve uzun dönem metabolik ve kardiyovasküler riskleri artırıp artırmadığını araştırmaktır. Bu amaçla subklinik hipotiroidili PKOS ve ötiroid PKOS hastaları kendi aralarında ve sağlıklı kontrol grubuyla hormonal parametreler, insülin direnci ve lipit profili açısından karşılaştırıldı.

Çalışmamızın sonucunda PKOS'a sahip bireylerin SCH'den bağımsız olarak daha yüksek VKİ'ye sahip olduğu görülmüştür.

Açlık insülin ve HOMA-IR değerleri hem SCH'li hem de ötiroid PKOS hastalarında sağlıklı kadınlara göre aşırı yüksek görünse de istatistiksel anlamlılık yalnızca SCH'li PKOS'lu hastalar ile sağlıklı kadınlar arasında saptanmıştır.

Çalışmamızda ayrıca insülin direnci varlığı açısından grupları incelediğimizde SCH'li PKOS hastalarında insülin rezistans varlığı %54,7 iken bu oran ötiroid PKOS hastalarında %43,4; ötiroid sağlıklı kontrol grubunda yalnızca %29,6'dır.

Kısıtlı örneklem grubumuza rağmen SCH ve PKOS'un beraber bulunmasının insülin direnci ve glukoz metabolizma bozukluğu açısından tek başına PKOS'tan daha belirgin bir risk oluşturduğu görülmektedir.

PKOS hastalarında insülin rezistans sıklığının sağlıklı kadınlardan yüksek olması beklenen bir bulgu olmakla birlikte SCH ve ötiroid PKOS grupları arasındaki fark dikkat çekicidir.

Çelik ve ark. tarafından ülkemizde yapılan bir çalışmada bizim çalışmamızla da benzer olarak SCH ve PKOS'un beraber bulunduğu grup ötiroid sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; HOMA-IR ve açlık insülin düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Ötiroid PKOS grubu ile ötiroid sağlıklı kontrol grubu arasında anlamlı fark gözlenmemiştir.⁷ Her iki çalışma dikkate alındığında SCH ve PKOS'un birlikte bulunmasının glukoz metabolizması ve insülin direnci üzerinde sinerjistik etki oluşturduğu görülmektedir ve bu hastaların uzun dönem tip 2 DM ve kardiyovasküler hastalık riskleri açısından yakın takip edilmeleri gerektiğini düşündürmektedir.

Dittrich ve ark. da benzer olarak PKOS hastalarını TSH değerleri 2,5 mIU/L'nin altında ve üstünde olacak şekilde gruplandırıp karşılaştırdıklarında TSH değeri yüksek olan grubun anlamlı olarak daha yüksek VKİ, açlık insülin ve total testosteron düzeylerine ve daha düşük SHBG düzeylerine sahip olduklarını saptamıştır.⁸

Muller ve ark.nın PKOS'lu hastaları TSH düzeylerine göre karşılaştırdıkları çalışmalarında TSH düzeyinin 2,5 mIU/L'nin üstünde olduğu PKOS grubundaki hastaların, TSH değeri 2,5 mIU/L'nin altında olan gruba göre açlık insülin düzeyleri daha yüksek bulunmuştur.⁹

Tersine; Trakakis ve ark. PKOS'lu hastalar üzerinde yaptıkları çalışmada SCH ve ötiroid hasta grupları arasında VKİ, bel-kalça oranı ve HOMA-IR düzeylerinde anlamlı farklılık olmadığını bildirmişlerdir.¹⁰ Enzevaei ve ark. da SCH'li ve ötiroid

PKOS'luları karşılaştırdıkları çalışmalarında iki grup arasında açlık insülin seviyesi ve HOMA-IR açısından anlamlı farklılık saptamamışlardır.⁴

Çelik ve ark. çalışmalarında kısıtlayıcı faktör olarak karşılaştırdıkları grupların VKİ ve bel/kalça oranı açısından benzer olmadıklarını, istatistiksel olarak bu fark ortadan kaldırılarak yapılan analizlerde ise gruplar arasında açlık insülin ve HOMA-IR değerleri açısından anlamlı fark gösteremediklerini de kaydetmişlerdir.⁷ Bizim çalışmamızda ise SCH'li ve ötiroid PKOS'lu kadınlar arasında VKİ açısından fark yoktur. Açlık insülin ve HOMA-IR değerleri bakımından anlamlı fark ise yalnızca SCH'li PKOS'lu kadınlar ile ötiroid sağlıklı kadınlar arasında gösterilmiştir; ötiroid PKOS'lu kadınlar ile ötiroid sağlıklı kadınlar arasında fark yoktur. Bu bulgular SCH'nin tabloya eklenmesinin VKİ ve obeziteden bağımsız olarak açlık insülin, HOMA-IR ve insülin rezistans düzeylerini olumsuz etkilediğini desteklemektedir.

Çalışmamızda LH düzeyi ve LH/FSH oranı düzeyleri SCH'li ve ötiroid PKOS'lu hastalarda sağlıklı kadınlara göre daha yüksek bulunmuştur.

AMH değerleri SCH'li PKOS'lu kadınlarda hem ötiroid PKOS'lu kadınlardan hem de ötiroid sağlıklı kadınlardan belirgin olarak yüksek bulunmuştur.

AMH düzeylerinin PKOS'lu kadınlarda, ovulatuvar fonksiyonu normal olan kadınlarla kıyaslandığında yüksek bulunduğu bilinmektedir.¹¹ PKOS'lu kadınlarda AMH düzeyinin yüksek olmasının sebebi, vücuttaki androjen yüksekliği ve insülin direncine bağlı olarak preantral folikül ve küçük antral folikül sayısındaki fazlalıktır.

Bizim çalışmamızda SCH'li PKOS'lu hastaların AMH düzeylerinin ötiroid PKOS'lulardan anlamlı düzeyde yüksek olması dikkat çekicidir.

Ötiroid PKOS grubunda ise serum AMH düzeyleri ötiroid sağlıklı kadınlardan yüksek görünmekle birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Bu bilgiler ışığında; bizim çalışmamızda ulaştığımız bulguların PKOS ve SCH'nin birlikte bulunmasının insülin direnci ve hiperandrojenemi üzerindeki sinerjistik etkisi sonucunda elde edildiği düşünülebilir.

Total testosteron düzeyleri bizim çalışmamızda SCH ve PKOS'un beraber bulunduğu kadınlarda ötiroid sağlıklı kadınlara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Ötiroid PKOS'lu kadınlarla ötiroid sağlıklı kadınlar arasında ise total testosteron bakımından anlamlı fark gösterilememiştir. Bu bulgu SCH varlığının hiperandrojenemi üzerinde olumsuz etkisi olabileceğini düşündürmektedir.

Fatima ve ark. ötiroid olan ve subklinik hipotiroidisi olan PKOS'lu kadınları karşılaştırdıkları çalışmalarında TSH ile LH, FSH ve testosteron arasında korelasyon saptamadıklarını belirtmişlerdir.¹² Ancak bunun aksine Enzevaei ve ark.nın yaptığı çalışmada subklinik hipotiroidisi olan PKOS'lu kadınların ötiroid PKOS'lu gruba göre daha yüksek serum serbest testosteron düzeylerine sahip olduğu gösterilmiştir.⁴ Zhang ve ark. da benzer şekilde yüksek TSH düzeylerini yüksek serbest testosteron düzeyi ile ilişkili bulmuşlardır.¹³

Çalışmamız sonucunda trigliserit ve VLDL değerleri SCH ve ötiroid PKOS'lu hastalarda ötiroid sağlıklı kadınlara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. HDL değerleri ise SCH ve ötiroid PKOS'lu hastalarda ötiroid sağlıklı kadınlardan anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Total kolesterol ve LDL düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık bulunamamıştır. Bizim çalışma grubumuzda SCH varlığının dislipidemi açısından PKOS'a ek bir risk oluşturmadığı görülmüştür.

Yu ve ark.nın yaptıkları çalışmada SCH'li PKOS hastalarında ötiroid PKOS'lularla karşılaştırıldığında dislipidemi sıklığının arttığı kaydedilmiştir.³ Mueller ve ark.nın yapmış olduğu çalışmada ise yaş ve VKİ'nden bağımsız olarak değerlendirildiğinde TSH düzeyi 2 IU/L'nin üzerinde olan PKOS'lularla ötiroid PKOS'lular arasında total kolesterol, LDL ve trigliserit düzeyleri arasında anlamlı fark gösterilmemiştir.⁹

Çelik ve ark.nın SCH ve ötiroid PKOS'larla kontrol grubunu karşılaştırdıkları çalışmasında ise trigliserit hariç diğer parametrelerde üç grup arasında anlamlı fark görülmemiştir. Trigliserit düzeyleri subklinik hipotiroidisi olan olgularda belirgin olarak daha yüksek bulunmuştur.⁷

SONUÇ

Biz yaptığımız çalışmamız sonucunda, subklinik hipotiroidi ve PKOS'un beraber bulunduğu durumlarda özellikle insülin direnci ve glukoz metabolizmasının ötiroid PKOS ve ötiroid sağlıklı kadınlara göre daha çok bozulmuş olduğunu bulduk. İnsülin direncinin sistemik etkileriyle kiloartışı ve hiperandrojeneminin ağırlaşabileceği, hormon profili ve lipit profilinin de bozulacağı öngörülebilir.

Literatürde subklinik hipotiroidinin tanı ve takibi konusunda olduğu kadar metabolik etkileri konusunda da çelişkili veriler mevcuttur.

PKOS'un adolesan dönemden başlayarak hayat boyu süren sistemik etkileri olduğu ise bilinmektedir. PKOS hastalarında subklinik hipotiroidinin de tabloya eklenmesiyle uzun dönemde oluşabilecek metabolik ve kardiyovasküler riskler daha da artmaktadır.

Yaptığımız çalışma; subklinik hipotiroidi grubu olarak yalnızca TSH değeri 2,5-4,0 mIU/L aralığındaki hastalarla yapılmış olması bakımından özellikle önemlidir. Tüm PKOS hastaları tanı anından itibaren eşlik edebilecek subklinik hipotiroidi ve diğer tiroid patolojileri, insülin direnci, glukoz ve lipit metabolizma bozuklukları ve uzun dönem riskler açısından yakın takip edilmelidir. Biz çalışmamızla yalnızca aşikar hipotiroidinin değil subklinik hipotiroidinin de uzun dönemde ortaya çıkabilecek risklerinden korunmak amacıyla yakın takip edilmesi gerektiğini vurgulamaktayız. Önerimiz; subklinik hipotiroidi tanısının akılda tutulması ve TSH değerleri 2,5-4,0 mIU/L aralığında olanlar da dahil olmak üzere subklinik hipotiroidisi olan tüm PKOS hastaları için özel takip ve tedavi protokollerinin oluşturulmasıdır.

PKOS ve subklinik hipotiroidinin toplumdaki yaygın prevalansı göz önüne alındığında literatürdeki çelişkilerin giderilmesi adına daha spesifik hasta popülasyonları ve daha büyük örneklem gruplarıyla yapılacak çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz. Böylelikle özellikle PKOS'lu kadınlar gibi metabolik sendroma yatkın hastalarda SCH için özelleştirilmiş tanı ve takip protokolleri geliştirilebilecektir.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üye-

liği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Fatma Küçük; **Tasarım:** Fatma Küçük, Hacer Cavidan Gülerman; **Denetleme/Danışmanlık:** Hacer Cavidan Gülerman; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Fatma Küçük; **Analiz ve/veya Yorum:** Fatma Küçük, Hacer Cavidan Gülerman; **Kaynak Taraması:** Fatma Küçük; **Makalenin Yazımı:** Fatma Küçük; **Eleştirel İnceleme:** Hacer Cavidan Gülerman; **Kaynaklar ve Fon Sağlama:** Fatma Küçük; **Malzemeler:** Fatma Küçük.

KAYNAKLAR

1. Anagnostis P, Tarlatzis BC, R. P. Kauffman, "Polycystic ovarian syndrome (PCOS): Long-term metabolic consequences," *Metabolism*. 2018;86:33-43. [Crossref] [PubMed]
2. Sinha U, Sinharay K, Saha S, Longkumer TA, Baul S, Pal S. "Thyroid disorders in polycystic ovarian syndrome subjects: A tertiary hospital based cross-sectional study from Eastern India," *Indian J. Endocrinol. Metab*. 2013;17(2):304. [Crossref] [PubMed] [PMC]
3. Yu Q, Wang JB, "Subclinical Hypothyroidism in PCOS: Impact on Presentation, Insulin Resistance, and Cardiovascular Risk," *Biomed Res. Int*. 2016 (3):1-7. [Crossref] [PubMed] [PMC]
4. Enzevaei A, Salehpour S, Tohidi M, Saharkhiz N. Subclinical hypothyroidism and insulin resistance in polycystic ovary syndrome: is there a relationship? *Iran J Reprod Med*. 2014;12(7):481-6.
5. Dimitriadis G, Mitrou P, Lambadiari V, Boutati E, Maratou E, Panagiotakos DB, Koukkou E, Tzanela M, Thalassinou N, Raptis SA. Insulin action in adipose tissue and muscle in hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(12):4930-7. [Crossref] [PubMed]
6. Brenta G, Berg G, Arias P, Zago V, Schnitman M, Muzzio ML, Sinay I, Schreier L. Lipoprotein alterations, hepatic lipase activity, and insulin sensitivity in subclinical hypothyroidism: response to L-T(4) treatment. *Thyroid*. 2007;17 (5):453-60. [Crossref] [PubMed]
7. Celik C, Abali R, Tasdemir N, Guzel S, Yuksel A, Aksu E, Yilmaz M. Is subclinical hypothyroidism contributing dyslipidemia and insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome? *Gynecol Endocrinol*. 2012;28(8):615-8. [Crossref] [PubMed]
8. 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(3):319-25. [Crossref] [PubMed]
9. Mueller A, Schöfl C, Dittrich R, Cupisti S, Oppelt PG, Schild RL, Beckmann MW, Häberle L. Thyroid-stimulating hormone is associated with insulin resistance independently of body mass index and age in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2009;24(11):2924-30. [Crossref] [PubMed]
10. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med*. 2000;160(4):526-34. [Crossref] [PubMed]
11. Broekmans FJ, Visser JA, Laven JS, Broer SL, Themmen AP, Fauser BC. Anti-Müllerian hormone and ovarian dysfunction. *Trends Endocrinol Metab*. 2008;19(9):340-7. [Crossref] [PubMed]
12. Fatima M, Amjad S, Sharaf Ali H Sr, Ahmed T, Khan S, Raza M, Inam M. Correlation of Subclinical Hypothyroidism With Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). *Cureus*. 2020;12(5):e8142. [Crossref]
13. Zhang B, Wang J, Shen S, Liu J, Sun J, Gu T, Zhu D, Bi Y. Subclinical hypothyroidism is not a risk factor for polycystic ovary syndrome in obese women of reproductive age. *Gynecol Endocrinol*. 2018;34(10):875-9. [Crossref] [PubMed]