

## اختلالات تحت بالینی عملکرد تیروئید و بروز بیماری‌های قلبی و

### عروقی: مطالعه‌ی تیروئید تهران

دکتر آیدین باغبانی اسکوئی<sup>۱</sup>، سمانه اکبرپور<sup>۱</sup>، دکتر مریم توحیدی<sup>۱</sup>، دکتر عطیه آموزگار<sup>۲</sup>، دکتر لادن مهران<sup>۲</sup>،  
دکتر فرزاد حدائق<sup>۱</sup>، دکتر فریدون عزیزی<sup>۲</sup>

۱) مرکز تحقیقات پیشگیری از بیماری‌های متابولیک، پژوهشکده‌ی علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران، ۲) مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم، پژوهشکده‌ی علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران، نشانی مکاتبه‌ی نویسندگی مسئول: ولنجک، پژوهشکده‌ی علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دکتر فریدون عزیزی؛ e-mail: azizi@endocrine.ac.ir

#### چکیده

**مقدمه:** شیوع و بروز بیماری‌های قلبی و عروقی در منطقه خاورمیانه نسبت به سایر نقاط جهان بیشتر گزارش شده است. کم‌کاری و پرکاری تحت بالینی تیروئید از جمله عوامل خطر برای بروز بیماری‌های قلبی و عروقی به شمار می‌آیند. هدف مطالعه‌ی حاضر، ارزیابی نقش اختلالات تحت بالینی عملکرد تیروئید در بروز حوادث قلبی و عروقی در جامعه‌ی ایرانی است. **مواد و روش‌ها:** پس از این که بیماران با اختلال آشکار عملکرد تیروئید از مطالعه خارج شدند، تعداد ۳۸۲۲ نفر (شامل ۴۴/۱ درصد مرد) وارد مطالعه شدند که بر اساس سطح هورمون‌های تیروتروپین و تیروکسین آزاد به سه گروه یوتیروئید، کم‌کاری تحت بالینی و پرکاری تحت بالینی طبقه‌بندی شدند. برای بررسی ارتباط اختلالات تحت بالینی عملکرد تیروئید و بروز حوادث قلبی و عروقی از مدل مخاطره متناسب COX استفاده شد. یافته‌ها: میانگین سنی افراد ۴۶/۴ سال بود. در ابتدای مطالعه، تفاوتی از نظر میزان ابتلا به حوادث قلبی و عروقی (۱۹۷ مورد) بین گروه‌ها مشاهده نشد. به دلیل عدم وجود برهم‌کنش بین ابتلا به حوادث قلبی و عروقی و گروه‌های اختلال عملکرد تیروئید با پیامدها، افراد مبتلا به حوادث قلبی و عروقی کنار گذاشته شدند. در طول مدت ۱۱/۲ سال پی‌گیری، ۳۸۷ نفر به حوادث قلبی و عروقی مبتلا شدند. در مدل‌های تعدیل شده برای سن و جنس، ارتباطی بین وضعیت‌های تحت بالینی عملکرد تیروئید و حوادث قلبی و عروقی مشاهده نشد. مقدار نسبت خطر (فاصله اطمینان ۹۵ درصد) مدل تعدیل شده چند متغیری برای گروه‌های کم‌کاری و پرکاری تحت بالینی تیروئید نسبت به گروه یوتیروئید برای بروز حوادث قلبی و عروقی به ترتیب (۲/۰۷-۰/۸۵) و (۱/۵۵-۰/۸۹) محاسبه شد. نتیجه‌گیری: در ابتدای مطالعه و مراحل پی‌گیری، ارتباطی بین اختلالات تحت بالینی عملکرد تیروئید و بروز حوادث قلبی و عروقی مشاهده نشد.

**واژگان کلیدی:** کم‌کاری تحت بالینی تیروئید، پرکاری تحت بالینی تیروئید، بیماری‌های قلبی و عروقی، مطالعه هم‌گروهی

دریافت مقاله: ۹۶/۱۲/۱۲ - دریافت اصلاحیه: ۹۷/۱/۱۴ - پذیرش مقاله: ۹۷/۱/۱۵

#### مقدمه

جهان، سکنه‌های قلبی و مغزی (مرگ و میر ناشی از بیماری‌های قلبی و عروقی) بوده است.<sup>۱</sup> چاقی، فشارخون بالا، مصرف سیگار، چربی خون بالا و همچنین بیماری دیابت نوع ۲ از عوامل خطر بروز حوادث قلبی و عروقی به شمار می‌روند و در سال‌های اخیر تلاش‌های متعددی در راستای یافتن نشانگرهای زیستی<sup>۱</sup> و شاخص‌هایی برای

بیماری‌های قلبی و عروقی از مهم‌ترین عوامل مرگ و میر و بیشترین علت بستری در بیمارستان در جهان بوده<sup>۱</sup> و در منطقه خاورمیانه نیز از شیوع و میزان بروز بالایی برخوردار است.<sup>۲،۳</sup> سازمان بهداشت جهانی در سال ۱۹۹۷ گزارش کرد که علت بیش از ۳۰ درصد کل مرگ و میر در

شناسایی افراد در معرض خطر ابتلا به این حوادث صورت گرفته است.<sup>۵۶</sup>

بر اساس مطالعات گسترده‌ی اخیر، اختلالات تحت بالینی عملکرد تیروئید به عنوان عامل خطر دیگری برای حوادث قلبی و عروقی مطرح شده‌اند. این اختلالات به صورت سطح غیر طبیعی هورمون محرک ترشح تیروئید<sup>i</sup> (تیروتروپین)، علی‌رغم طبیعی بودن سطح هورمون تیروکسین آزاد،<sup>ii</sup> تعریف می‌شوند. هورمون‌های تیروئیدی با اثر بر روی سیستم آدرنرژیک و سلول‌های ماهیچه‌ای قلب از طریق بیان ژن و همچنین اثر بر روی متابولیسم قند و چربی، میزان آترواسکلروز عروق قلبی، عملکرد بطنی و ریتم ضربانی قلب را تحت تاثیر قرار می‌دهند.<sup>۷-۱۰</sup> پرکاری تحت بالینی تیروئید می‌تواند منجر به اختلالات قلبی و عروقی از جمله فیبریلاسیون دهلیزی و اختلال عملکردی قلب راست شود.<sup>۱۱،۱۲</sup> همچنین، نشان داده شده است که این اختلال با افزایش ضخامت لایه میانی عروق کاروتید همراه است.<sup>۱۳</sup> از طرف دیگر، در مطالعات مختلف ارتباط کم‌کاری تحت بالینی تیروئید با چربی خون بالا، پرفشاری خون دیاستولیک، آترواسکلروز، مقاومت به انسولین و بروز بیماری دیابت نوع ۲ نشان داده شده است.<sup>۱۰،۱۴،۱۵</sup> متآنالیزی شامل ۱۴۴۴۹ نفر در سال ۲۰۰۸ میلادی انجام شد و نشان داد که کم‌کاری تحت بالینی تیروئید با افزایش خطر بروز بیماری‌های عروق کرونری و مرگ و میر قلبی و عروقی ارتباط دارد.<sup>۱۶</sup> علاوه بر این، مطالعات دیگری بیان کرده‌اند که کم‌کاری تحت بالینی تیروئید با افزایش خطر بروز بیماری‌های قلبی و عروقی همراه است که میزان این ارتباط به عوامل متعددی از جمله غلظت هورمون تیروتروپین در گردش بستگی دارد.<sup>۷،۱۷،۱۸</sup> با این حال، بسیاری از متآنالیزهای دیگر نتایج متضادی در زمینه ارتباط اختلالات تحت بالینی عملکرد تیروئید با حوادث قلبی و عروقی ارائه داده و ارتباط معنی‌داری بین این اختلالات و بروز حوادث قلبی و مغزی نیافته‌اند.<sup>۱۹-۲۱</sup>

با توجه به وجود یافته‌های مختلف و متضاد و فقدان مطالعات مشابه در منطقه خاورمیانه به ویژه در ایران، ما نیز بر آن شدیم که نقش اختلالات تحت بالینی عملکرد تیروئید را در بروز حوادث قلبی و عروقی، در مطالعه‌ی آینده‌نگر

هم‌گروهی (مطالعه‌ی تیروئید تهران) در طول مدت بیش از ۱۰ سال پی‌گیری، ارزیابی کنیم.

## مواد و روش‌ها

مطالعه‌ی آینده‌نگر تیروئید تهران<sup>ii</sup> در سال ۱۳۷۸ با هدف بررسی شیوع بیماری‌های تیروئید، سیر بالینی و پیامدهای مربوطه بر روی جمعیت بزرگسال شهر تهران، به عنوان منطقه با دریافت کافی ید، طراحی شد. این مطالعه دو قسمت مهم دارد: قسمت اول شامل مطالعه‌ای مقطعی است که به بررسی شیوع بیماری‌های تیروئید می‌پردازد که از سال ۱۳۷۸ تا ۱۳۸۰ انجام شده است. قسمت دوم شامل مطالعه‌ی آینده‌نگر است که از مراحل متعدد پی‌گیری تشکیل شده، که جمع‌آوری داده‌های آن به صورت هر سه سال یک بار در حال انجام است.<sup>۲۲</sup>

از میان تعداد ۵۷۸۳ نفر جمعیت بزرگسال انتخاب شده برای این مطالعه، تعداد ۱۵۷۰ نفر زیر ۳۰ سال، ۲۹۱ نفر در ابتدای مطالعه مبتلا به اختلالات آشکار عملکرد تیروئید بودند و یا داروهای مرتبط با اختلالات تیروئید مصرف می‌کردند و همچنین تعداد ۱۰۰ نفر اطلاعات ناقص در هر یک از متغیرها داشتند که در مرحله اولیه یا مراحل پی‌گیری از مطالعه خارج شدند. بنابراین، در نهایت تعداد ۲۸۲۲ نفر با اطلاعات کامل مراحل پی‌گیری تا سال ۱۳۹۱ (میان ۱۱/۲ سال) وارد مطالعه شدند. (شکل ۱)

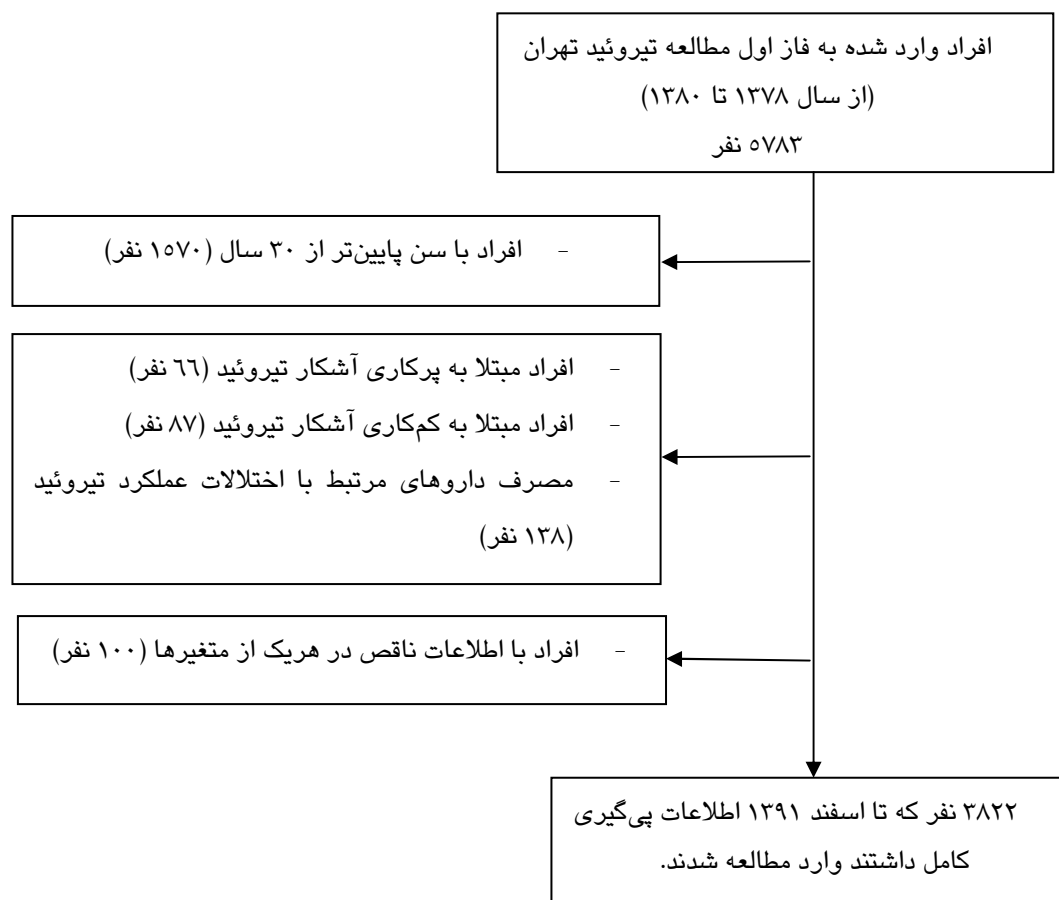
اطلاعات دموگرافی افراد، مصرف دارو، مصرف سیگار، سابقه‌ی پزشکی شامل بیماری‌های تیروئیدی و بیماری‌های قلبی و عروقی، به وسیله یک پرسش‌نامه استاندارد و آزموده شده توسط افراد آموزش دیده به وسیله مصاحبه‌ی مستقیم جمع‌آوری شده است. وزن افراد بدون کفش و با کمترین پوشش با استفاده از ترازوی دیجیتال اندازه‌گیری شد و با گرد کردن به نزدیک‌ترین ۱۰۰ گرم ثبت شده است. قد افراد در وضعیت ایستاده بدون پوشیدن کفش با متر نواری با قرارگیری شانه‌ها در امتداد طبیعی سنجیده شده است. نمایه‌ی توده‌ی بدنی از تقسیم وزن به کیلوگرم بر مجذور قد به متر محاسبه شد. برای اندازه‌گیری فشارخون، فرد مورد مطالعه برای مدت ۱۵ دقیقه در حالت نشسته قرار گرفته و پس از آن فشارسنجی جیوه‌ای استاندارد شده توسط اداره استاندارد ایران بر روی بازوی راست بیمار بسته شد و

i- Thyroid stimulating hormone-TSH

ii- free T4-FT4

اندازه‌گیری برای تعیین فشار سیستولیک و دیاستولیک هر شرکت‌کننده ثبت شد.

دست در راستای قلب قرار گرفت. فشارخون سیستولیک و دیاستولیک در دو نوبت سنجیده شد و مقدار میانگین دوبار



شکل ۱ - نمای کلی از فرآیند انتخاب شرکت‌کنندگان در مطالعه

Bio-Lyphochek Immunoassay PlusControl ساخت Rad Laboratories آمریکا استفاده شد. ضریب تغییرات درون و برون آزمون برای هورمون تیروکسین آزاد به ترتیب ۱/۳ درصد و ۲/۳ درصد و برای تیروتروپین به ترتیب ۱/۴ درصد و ۴/۶ درصد بود. اندازه‌گیری گلوکز ناشتا و ۲ ساعته (آزمایش تحمل گلوکز خوراکی با ۷۵ گرم گلوکز) سرم به روش کالریتری با استفاده از آنزیم گلوکزاکسیداز انجام شد. کلاسترول تام با روش کالریتری آنزیمی با استفاده از کلاسترول استراز و کلاسترول اکسیداز اندازه‌گیری شد. لیپوپروتئین پرچگال<sup>۱</sup> پس از رسوب دادن لیپوپروتئین‌های حاوی آپولیپروتئین به وسیله اسید فسفوتنگستیک اندازه‌گیری شد. این اندازه‌گیری‌ها با استفاده

از هر شرکت‌کننده نمونه‌ی خون وریدی بین ساعت ۷ تا ۹ صبح پس از ۱۲ تا ۱۴ ساعت ناشتایی شبانه تهیه شد و در لوله‌ی آزمایشگاهی فاقد محتویات ضد انعقادی ریخته شد. پس از لخته شدن، نمونه به مدت ۳۰ تا ۴۵ دقیقه در سانتریفیوژ قرار گرفت و سرم تهیه شده جدا شد. سطح سرمی هورمون تیروکسین آزاد و تیروتروپین با روش الکتروکمی لومنیسانس با استفاده از کیت‌های Roche Diagnostic و آنالیزور Roche-Hitachi Cobas e-411 سنجیده شد. حساسیت اندازه‌گیری هورمون تیروکسین آزاد و تیروتروپین به ترتیب ۰/۰۲۳ نانوگرم در دسی‌لیتر و ۰/۰۰۵ میکرویونیت در میلی‌لیتر بود. برای پایش دقت اندازه‌گیری هورمونی از نمونه‌های کنترل تجاری در سه سطح غلظتی طبیعی، پایین‌تر و بالاتر از طبیعی

i- High density lipoprotein cholesterol- HDLC

از کیت‌های تجاری مربوط (شرکت پارس آزمون، تهران، ایران) و اتوالیزور ۲ (Vital Scientific, Selectra Spankeren, The Netherlands) انجام شد. برای پایش دقت اندازه‌گیری‌های بیوشیمی از نمونه‌های کنترل تجاری Trulab P و Trulab N (شرکت پارس آزمون، تهران، ایران) در دو محدوده غلظتی طبیعی و بالا استفاده شد. هر دو ضرایب تغییرات درون آزمونی<sup>۱</sup> و برون آزمونی<sup>۲</sup> در اندازه‌گیری گلوکز، ۲/۲ درصد بود و برای کلسترول تام و لیپوپروتئین پرچگال به ترتیب ۰/۵ درصد و ۲ درصد بود.<sup>۲۳</sup>

برای تعریف اختلالات عملکردی تیروئید از مقادیر مرجع هورمون تیروکسین آزاد و هورمون تیروتروپین که پیش از این در جمعیت بزرگسال تهرانی تعیین شده است، استفاده شد.<sup>۲۴</sup> کم‌کاری تحت بالینی تیروئید به صورت تیروتروپین بیشتر از ۵/۰۶ میکرویونیت در لیتر و هورمون تیروکسین آزاد بین ۰/۹۱ تا ۱/۵۵ نانوگرم در دسی‌لیتر و پرکاری تحت بالینی تیروئید به صورت تیروتروپین کمتر از ۰/۲۴ میکرویونیت در لیتر و هورمون تیروکسین آزاد بین ۰/۹۱ تا ۱/۵۵ نانوگرم در دسی‌لیتر تعریف شد. به منظور استفاده در معیارهای خروج، کم‌کاری آشکار تیروئید به صورت تیروتروپین بیشتر از ۵/۰۶ میکرویونیت در لیتر و هورمون تیروکسین آزاد کمتر از ۰/۹۱ نانوگرم در دسی‌لیتر و پرکاری آشکار تیروئید به صورت تیروتروپین کمتر از ۰/۲۴ میکرویونیت در لیتر و هورمون تیروکسین آزاد بیشتر از ۱/۵۵ نانوگرم در دسی‌لیتر تعریف گردید.

پرفشاری خون به صورت فشار سیستولیک بیشتر یا مساوی ۱۴۰ میلی‌متر جیوه یا فشار دیاستولیک بیشتر یا مساوی ۹۰ میلی‌متر جیوه یا مصرف داروهای پایین آورنده فشارخون تعریف می‌شود. هیپرکلسترولمی بر اساس سطح کلسترول سرم بیشتر از ۲۴۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر تعیین می‌شود. بیماری دیابت بر اساس تعاریف انجمن دیابت آمریکا بر مبنای قند خون ناشتای مساوی یا بیشتر از ۱۲۶ میلی‌گرم در دسی‌لیتر یا قندخون دوساعته‌ی مساوی یا بیشتر از ۲۰۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر یا مصرف داروهای پایین آورنده قندخون تعریف می‌شود. مصرف‌کننده‌ی سیگار به کسی اطلاق می‌شود که به طور روزانه یا گهگاهی سیگار می‌کشد.

در مورد جمع‌آوری اطلاعات مربوط به پیامدهای قلبی و عروقی، هرکدام از شرکت‌کنندگان در این مطالعه به طور سالانه طی تماس تلفنی توسط پرستاری آموزش دیده از نظر حوادث پزشکی تحت پی‌گیری قرار می‌گیرند. در صورت رخداد بیماری، یک پزشک آموزش دیده طی ویزیت خانگی و مراجعه به بیمارستان (در صورت بستری در بیمارستان)، اطلاعات مربوط به رخداد بیماری را جمع‌آوری می‌کند. سپس اطلاعات جمع‌آوری شده توسط کمیته‌ی بررسی پیامدها، متشکل از یک متخصص قلب، یک متخصص غدد، یک متخصص داخلی و اپیدمیولوژیست با هدف تعیین و تشخیص نوع پیامد، مرور شده و تأیید می‌شود. در این مطالعه حوادث قلبی و عروقی شامل بیماری‌های عروق کرونری قلب<sup>۳</sup> و حوادث عروق مغزی<sup>۴</sup> از جمله سکته‌های مغزی است. بیماری‌های عروق کرونری قلب شامل انفارکتوس میوکارد، انفارکتوس میوکارد محتمل، آنژین صدری ناپایدار و بیماری کرونری قلب تأیید شده با آنژیوگرافی بود که بر اساس یافته‌های الکتروکاردیوگرام و نشانگرهای زیستی شامل کراتین فسفوکیناز، لاکتات دهیدروژناز و تروپونین توسط کمیته پیامد تشخیص داده شده‌اند.

کمیته‌ی سازمانی اخلاق پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، طرح تحقیقاتی حاضر را طی صورت جلسه مورخه ۹۵/۱۲/۱۷ با کد IR.SBMU.ENDOCRINE.REC.1395.376 تأیید کرد و از همه شرکت‌کنندگان در مطالعه رضایت‌نامه‌ی کتبی اخذ شد.

در تحلیل آماری، برای تعیین متغیرهای پیوسته از میانگین±انحراف معیار استفاده شد و برای متغیرهای گسسته نیز فراوانی (%). توصیف شد. برای مقایسه‌ی شاخص‌های پایه در بین گروه‌های اختلال تحت بالینی عملکرد تیروئید با افراد با عملکرد طبیعی تیروئید، بسته به نوع متغیر، از آزمون‌های آنووا<sup>۵</sup> یک طرفه برای متغیرهای پیوسته و کای مربع<sup>۶</sup> برای متغیرهای گسسته استفاده شد. برای ارزیابی ارتباط بروز حوادث قلبی و عروقی و بیماری‌های کرونری قلب با گروه‌های مختلف اختلال

iii- Coronary heart disease-CHD

iv- Cerebrovascular disease

v- ANOVA

vi- Chi-square

i- Inter-assay CV

ii- Intra-assay CV

گروه‌های مختلف اختلال عملکردی تیروئید مشاهده نشد. شیوع پرفشاری خون، بیماری دیابت نوع ۲، هیپرکلسترولمی و سیگاری بودن در جمعیت مورد مطالعه به ترتیب ۲۳/۵ درصد، ۹/۷ درصد، ۲۳/۲ درصد و ۱۵/۲ درصد محاسبه گردید. لیکن افرادی که در گروه کم‌کاری تحت بالینی تیروئید بودند، سطح کلسترول خون بالاتری نسبت به سایر گروه‌ها داشته و افراد مبتلا به کم‌کاری و پرکاری تحت بالینی تیروئید بیشتر از گروه یوتیروئید به دیابت نوع ۲ مبتلا بودند.

در طی ۱۱/۲ سال پی‌گیری افراد (دامنه میان چارکی برابر با ۱/۹۶) تعداد ۲۸۷ نفر مبتلا به حوادث قلبی و عروقی شدند که شامل ۳۴۶ نفر مورد مبتلا به بیماری عروق کرونری قلب بود. میزان بروز بیماری (فاصله اطمینان ۹۵ درصد) به ازای ۱۰۰۰ شخص - سال در جدول ۲ نشان داده شده است.

جدول ۳ نتایج مدل‌های تعدیل متناسب کاکس<sup>v</sup> برای گروه‌های اختلال تحت‌بالینی عملکرد تیروئید در مقایسه با گروه یوتیروئید، برای بروز حوادث قلبی و عروقی و بیماری‌های کرونری قلب را نشان می‌دهد. هیچ کدام از گروه‌های اختلال تحت بالینی عملکرد تیروئید، ارتباط معنی‌داری با افزایش خطر بروز حوادث قلبی و عروقی و بیماری‌های کرونری قلب نداشتند. مقدار نسبت خطر (فاصله اطمینان ۹۵ درصد) برای گروه‌های کم‌کاری و پرکاری تحت‌بالینی تیروئید نسبت به گروه یوتیروئید برای بروز حوادث قلبی و عروقی به ترتیب (۲/۰۷-۰/۸۵) و (۱/۳۲ و ۱/۵۵-۰/۵۱) و (۰/۸۹ محاسبه شد. این نسبت برای بروز بیماری‌های کرونری قلب نیز به ترتیب (۲/۰۸-۰/۸۱) و (۱/۲۹ و ۱/۴۶-۰/۴۴) برآورد شد. برای بالا بردن حساسیت تجزیه و تحلیل، افراد مربوط به گروه کم‌کاری تحت بالینی تیروئید را بر اساس سطح هورمون تیروتروپین به دو گروه تقسیم کردیم. پس از اجرای آنالیزهای آماری، همچنان ارتباط معناداری بین این گروه‌ها با پیامدهای قلبی و عروقی یافت نشد. سپس افرادی که در ابتدای مطالعه مبتلا به حوادث قلبی و عروقی بودند از مطالعه حذف شدند و تجزیه و تحلیل را تکرار کردیم ولی تغییری در نتایج محاسبات آماری مشاهده نشد (نتایج گزارش نشده است).

تحت‌بالینی عملکرد تیروئید در مقایسه با افراد با عملکرد طبیعی تیروئید، از مدل مخاطره متناسب COX استفاده شد و نسبت خطر<sup>i</sup> به همراه فاصله اطمینان<sup>ii</sup> هر یک از گروه‌ها گزارش شد. تاریخ وقوع بیماری برای افرادی که دچار حادثه قلبی و عروقی یا بیماری کرونری قلب شدند، میانه‌ی فاصله‌ی زمانی بین اولین تاریخ تشخیص بیماری و آخرین تاریخ پی‌گیری پیش از تشخیص در نظر گرفته شد و مدت زمان پی‌گیری برای هر بیمار از تفاضل تاریخ وقوع بیماری و تاریخ ورود به مطالعه به دست آمد. برای افرادی که به شرکت در مطالعه ادامه ندادند، زمان بقا<sup>iii</sup> به صورت فاصله بین ورود آن‌ها به مطالعه و آخرین مرحله‌ای از مطالعه که در آن حضور داشته‌اند در نظر گرفته شد.

برای بررسی ارتباط بروز حوادث قلبی و عروقی و بیماری‌های کرونری قلب با گروه‌های مختلف اختلال تحت‌بالینی عملکرد تیروئید، یک مدل تعدیل شده دو متغیری شامل سن و جنس، و یک مدل تعدیل شده چند متغیری<sup>iv</sup> شامل سن، جنس، مصرف سیگار، پرفشاری خون، هیپرکلسترولمی، سابقه بیماری دیابت و سابقه حوادث قلبی و عروقی، برای تمام گروه‌ها اجرا شد. همچنین، تحلیل آماری دیگری بر روی گروه کم‌کاری تحت بالینی تیروئید انجام شد که این افراد را بر اساس سطح هورمون تیروتروپین به دو گروه  $< 10$  میکرویونیت در لیتر و  $\geq 10$  میکرویونیت در لیتر تقسیم کرده و تحلیل‌های پیشین را تکرار کردیم.<sup>۱۸</sup> برای انجام تحلیل‌های آماری از نرم‌افزار STATA استفاده شد و نتایج با مقدار P کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

## یافته‌ها

مشخصات پایه افراد مورد مطالعه در جدول ۱ ذکر شده است. میانگین سنی جامعه مورد مطالعه  $67.4 \pm 12.0$  سال بوده و در مرحله‌ی پایه شامل ۱۶۸۷ مرد و ۲۱۳۵ زن و به تفکیک گروه‌های مختلف عملکرد تیروئید شامل ۳۴۸۸ نفر یوتیروئید، ۱۸۹ نفر مبتلا به کم‌کاری تحت بالینی و ۱۴۵ نفر مبتلا به پرکاری تحت بالینی بود.

مطابق جدول ۱ در ابتدا هیچ تفاوت معنی‌داری بین فراوانی سابقه حوادث قلبی و عروقی (تعداد ۱۹۷ مورد) در

i- Hazard Ratio-HR

ii- 95% Confidence Interval-CI

iii- Survival time

iv- Multivariate adjusted

جدول ۱ - مقایسه اطلاعات پایه جمعیت مورد مطالعه با توجه به وضعیت عملکرد تیروئید، مطالعه تیروئید تهران

مقدار P	کل جمعیت	پرکاری تحت بالینی تیروئید	کم‌کاری تحت بالینی تیروئید	یوتیروئید	
	۳۸۲۲	۱۴۵	۱۸۹	۳۴۸۸	تعداد
۰/۰۴۹	۴۶/۴ (۱۲/۰)	۴۸/۳ (۱۱/۷)	۴۷/۶ (۱۱/۶)	۴۶/۳ (۱۲/۰)	سن، سال
<۰/۰۰۱	۱۶۸۷ (۴۴/۱)	۶۱ (۴۲/۱)	۴۵ (۳۳/۸)	۱۵۸۱ (۴۵/۳)	جنس مرد، تعداد (درصد)
۰/۲۰۵	۲۷/۴ (۴/۳۳)	۲۷/۱ (۳/۴۶)	۲۷/۹ (۴/۲۷)	۲۷/۳ (۴/۳۶)	نمایه‌ی توده‌ی بدنی (کیلوگرم/متر مربع)
۰/۲۹۵	۱۲۰/۱ (۱۸/۸)	۱۲۰/۰ (۱۶/۷)	۱۲۲/۲ (۱۹/۷)	۱۲۰/۰ (۱۸/۸)	فشارخون سیستولیک (میلی‌متر جیوه)
۰/۹۹۹	۷۸/۰ (۱۰/۷)	۷۸/۰ (۱۱/۱)	۷۸/۰ (۱۰/۸)	۷۸/۰ (۱۰/۷)	فشارخون دیاستولیک (میلی‌متر جیوه)
۰/۳۷۵	۹۰۰ (۲۳/۵)	۳۱ (۲۱/۴)	۵۲ (۳۷/۵)	۸۱۷ (۲۳/۴)	پرفشاری خون، تعداد (درصد)
۰/۰۱۹	۲۱۱/۵ (۴۴/۱)	۲۰۷/۷ (۴۱/۸)	۲۲۰/۴ (۴۷/۶)	۲۱۱/۹ (۴۴/۱)	کلسترول تام (میلی‌گرم/دسی‌لیتر)
۰/۰۲۷	۸۸/۲ (۲۳/۲)	۲۹ (۲۰/۰)	۵۷ (۳۰/۲)	۸۰۰ (۲۲/۹)	هیپرکلسترولمی، تعداد (درصد)
۰/۸۴۷	۴۱/۴ (۱۰/۴)	۴۱/۴ (۱۰/۱)	۴۱/۸ (۱۰/۴)	۴۱/۴ (۱۰/۸)	لیپوپروتئین پرچگال (میلی‌گرم/دسی‌لیتر)
۰/۰۰۵	۹۹/۶ (۳۳/۸)	۱۰۶/۶ (۳۶/۹)	۱۰۳/۸ (۳۹/۶)	۹۹/۱ (۳۲/۱)	قندخون ناشتا (میلی‌گرم/دسی‌لیتر)
۰/۰۰۲	۳۷۲ (۹/۷)	۲۴ (۱۶/۶)	۲۶ (۱۳/۸)	۳۲۲ (۹/۲)	ابتلا به دیابت، تعداد (درصد)
۰/۰۶۳	۱۵۳ (۴/۰)	۳ (۲/۱)	۱۲ (۶/۹)	۱۳۷ (۳/۹)	مصرف داروهای پایین‌آورنده چربی خون، تعداد (درصد)
۰/۱۷۸	۳۲۶ (۸/۵)	۱۳ (۹/۰)	۲۳ (۱۲/۲)	۲۹۰ (۸/۳)	مصرف داروهای پایین‌آورنده فشارخون، تعداد (درصد)
۰/۲۴۳	۱۸۲ (۴/۸)	۱۱ (۷/۶)	۱۰ (۵/۲)	۱۶۱ (۴/۶۲)	مصرف داروهای پایین‌آورنده قندخون، تعداد (درصد)
۰/۰۲۱	۵۸۲ (۱۵/۲)	۱۷ (۱۱/۷)	۱۷ (۹/۰)	۵۴۸ (۱۵/۷)	مصرف سیگار، تعداد (درصد)
۰/۱۱۱	۱۹۷ (۵/۲)	۲ (۱/۴)	۱۰ (۵/۳)	۱۸۵ (۵/۳)	سابقه بیماری قلبی-عروقی، تعداد (درصد)

داده‌ها به صورت میانگین (انحراف معیار) و تعداد (درصد) نشان داده شده‌اند.

جدول ۲- بروز حوادث قلبی و عروقی و بیماری‌های کرونری قلب بر اساس وضعیت عملکرد تیروئید، مطالعه تیروئید تهران

کل جمعیت	پرکاری تحت بالینی تیروئید	کم‌کاری تحت بالینی تیروئید	یوتیروئید	
۳۸۷	۱۳	۲۱	۳۵۳	تعداد پیامد
۴۱۴۰۹/۲	۱۶۵۷/۷	۱۹۳۷/۸	۳۷۸۱۴/۸	شخص-سال در معرض خطر
۹/۳۵	۷/۸۴	۱۰/۸۳	۹/۳۳	پیامد به ازای ۱۰۰۰ شخص-سال
۸/۰۲ - ۱۰/۳۳	۴/۵۵ - ۱۳/۵۱	۷/۰۶ - ۱۶/۲	۸/۴۱ - ۱۰/۳۶	فاصله اطمینان ۹۵٪
۳۴۶	۱۰	۱۸	۳۱۸	تعداد پیامد
۴۱۵۲۰/۱	۱۶۶۰/۶	۱۹۴۰/۲	۳۷۹۱۹/۳	شخص-سال در معرض خطر
۸/۳۳	۶/۰۲	۹/۳۷	۸/۳۸	پیامد به ازای ۱۰۰۰ شخص-سال
۷/۰۷ - ۹/۳۰	۳/۲۴ - ۱۱/۱۹	۵/۸۴ - ۱۴/۷۲	۷/۵۱ - ۹/۳۶	فاصله اطمینان ۹۵٪

جدول ۳ - نسبت خطر بروز حوادث قلبی و عروقی و بیماری‌های کرونری قلب بر اساس وضعیت عملکرد تیروئید، مطالعه تیروئید تهران

پرکاری تحت بالینی تیروئید	کم‌کاری تحت بالینی تیروئید	یوتیروئید	
			حوادث قلبی-عروقی
۰/۷۵ (۰/۴۳ - ۱/۳۰)	۱/۲۸ (۰/۸۲ - ۲/۰۱)	۱	مدل تعدیل شده ۱
۰/۸۹ (۰/۵۱ - ۱/۵۵)	۱/۳۲ (۰/۸۵ - ۲/۰۷)	۱	مدل تعدیل شده ۲
			بیماری‌های کرونری قلب
۰/۶۴ (۰/۳۴ - ۱/۲۰)	۱/۲۴ (۰/۷۷ - ۲/۰۱)	۱	مدل تعدیل شده ۱
۰/۷۷ (۰/۴۴ - ۱/۴۶)	۱/۲۹ (۰/۸۱ - ۲/۰۸)	۱	مدل تعدیل شده ۲

داده‌ها به صورت (فاصله اطمینان ۹۵٪) نسبت خطر نشان داده شده‌اند. مدل ۱: تعدیل شده برای سن و جنس، مدل ۲: تعدیل شده برای سن، جنس، مصرف سیگار، پرفشاری خون، هیپرکلسترولمی، سابقه بیماری دیابت و سابقه حوادث قلبی - عروقی

## بحث

در این مطالعه همگروهی که بر روی جمعیت بزرگسال ایرانی انجام شد، بین اختلالات تحت بالینی عملکرد تیروئید و شیوع حوادث قلبی و عروقی و یا بیماری‌های کرونری قلب، در ابتدای مطالعه و همچنین با بروز آن پیامدها در طول بیش از ۱۱ سال پی‌گیری افراد، ارتباط معنی‌داری یافت نشد.

هورمون‌های تیروئیدی اثرات مختلفی روی سیستم قلبی و عروقی دارند. این هورمون‌ها با اثر بر روی سلول‌های قلبی، قدرت انقباض و عملکرد بطنی را تنظیم کرده و با اثر بر روی سیستم آدرنرژیک و کانال‌های یونی، کرونوتروپی قلب را تحت تاثیر قرار می‌دهند.<sup>۱۰</sup> همچنین، این هورمون‌ها بر روی متابولیسم قند و لیپید بدن تاثیر دارند.<sup>۱۴</sup>

مطالعه‌ی حاضر روی جمعیتی با شیوع بالاتر پرفشاری خون، بیماری دیابت نوع ۲ و مصرف سیگار نسبت به جوامع دیگر انجام شد. اگرچه در گروه افراد مبتلا به کم‌کاری تحت بالینی تیروئید، شاهد افزایش خطر ۳۲ و ۲۹ درصدی به ترتیب برای بروز حوادث قلبی و عروقی و بیماری‌های کرونری قلب بودیم، لیکن قدرت تجزیه و تحلیل مطالعه برای نشان دادن این افزایش خطر کافی نبود.

همچنین، ارتباط معنی‌داری بین گروه پرکاری تحت بالینی تیروئید و بروز حوادث قلبی و عروقی مشاهده نکردیم. اخیراً در مطالعه‌ای نشان دادیم که عوامل خطر شناخته شده برای حوادث قلبی و عروقی از جمله دیابت نوع ۲، پرفشاری خون، هیپرکلسترولمی، چاقی مرکزی و مصرف سیگار، نزدیک ۸۰ درصد کسر منتسب به جمعیت برای بروز حوادث قلبی و عروقی را تشکیل می‌دهند.<sup>۲۵</sup> بنابراین، در جمعیت مورد مطالعه ما در مقایسه با جوامعی که شیوع و بروز حوادث قلبی و عروقی در آن‌ها پایین‌تر است، نقش بارز این عوامل خطر می‌تواند تاثیر سایر عوامل از جمله اختلالات تحت‌بالینی عملکرد تیروئید را که ممکن است منجر به حوادث قلبی و عروقی شوند، بپوشاند. علاوه بر این، در بستر مطالعه‌ی تیروئید تهران، در حال حاضر نشان داده شد که اختلالات آشکار عملکرد تیروئید نیز که انتظار می‌رود عوارض و پیامدهای بیشتری نسبت به اختلالات تحت بالینی داشته باشند، نقشی در بروز حوادث قلبی و عروقی از جمله بیماری‌های عروق کرونری قلب ندارند.<sup>۲۶</sup>

در مطالعه حاضر، بیشترین شیوع بیماری دیابت نوع ۲ در گروه پرکاری تحت بالینی تیروئید دیده شد (۱۶/۶٪).

اگرچه دیده شده است پرکاری تیروئید باعث مقاومت به انسولین و عدم تحمل گلوکز می‌شود، ولی از سوی دیگر میزان ترشح انسولین سلول‌ها را افزایش داده و از این طریق می‌تواند مقاومت به انسولین را جبران کند.<sup>۱۵</sup>

شش مطالعه‌ی متاآنالیز، نتایج مختلفی در زمینه ارتباط پرکاری تحت‌بالینی تیروئید و حوادث قلبی و عروقی ارائه داده‌اند. دو مطالعه نتیجه‌گیری کرده‌اند که پرکاری تحت بالینی تیروئید با افزایش خطر بروز حوادث قلبی و عروقی همراه است.<sup>۱۶،۱۹</sup> در حالی که چهار مطالعه دیگر ارتباط معنی‌داری بین کم‌کاری تحت بالینی تیروئید و حوادث قلبی و عروقی یا سکت‌های مغزی نیافتند.<sup>۲۰،۲۱،۲۷،۲۸</sup>

در مطالعه‌ای متاآنالیز که روی شش مطالعه‌ی همگروهی در زمینه حوادث عروق کرونری قلب (جمعیت ۲۲۴۳۷ نفری) و پنج مطالعه‌ی همگروهی در زمینه بروز فیبریلاسیون دهلیزی (جمعیت ۸۷۱۱ نفری) انجام شده بود، نشان داده شد که پرکاری تحت بالینی تیروئید با بروز بیماری‌های کرونری قلب ارتباطی ندارد ولی خطر ایجاد فیبریلاسیون دهلیزی را افزایش می‌دهد.<sup>۲۱</sup> از طرف دیگر، مطالعات متعددی نشان داده‌اند که سطح پایین هورمون تیروتروپین با کاهش شیوع عوامل خطر حوادث قلبی و عروقی از جمله چربی خون بالا، پرفشاری خون، چاقی و عدم تحمل گلوکز مرتبط است.<sup>۱۴،۲۹</sup> در مطالعه‌ای آینده‌نگر بر روی جمعیت دانمارکی، در طول ۵/۵ سال پی‌گیری افراد، نشان داده شد که پرکاری تحت بالینی تیروئید با افزایش خطر بروز حوادث قلبی و عروقی ارتباط معنی‌داری دارد.<sup>۱۸</sup> اما این نتایج در جمعیتی گزارش شده که در آن شیوع دیابت نوع ۲ بسیار پایین بوده (۱ درصد) و در تحلیل‌های آماری تعدیل مدل برای عوامل خطر مهم قلبی و عروقی از جمله پرفشاری خون، دیابت و سطح کلسترول انجام نشده بود. از طرف دیگر، در مطالعه‌ی آینده‌نگر دیگری روی جمعیت نروژی در طول مدت ۱۲ سال پی‌گیری افراد، ارتباطی بین پرکاری تحت بالینی تیروئید با مرگ و میر قلبی و عروقی و بستری بیمارستانی به علت انفارکتوس حاد میوکارد مشاهده نشد.<sup>۳۰</sup> به طور کلی عدم وجود ارتباط بین وضعیت پرکاری تحت‌بالینی تیروئید و بروز حوادث قلبی و عروقی در نتایج مطالعه ما با نتایج بسیاری از مطالعات در این زمینه همسویی دارد.<sup>۲۰،۲۱،۳۰</sup>

در مطالعه‌ی حاضر، سطح کلسترول خون در گروه کم‌کاری تحت‌بالینی تیروئید به طور معنی‌داری بالاتر از سایر گروه‌ها مشاهده شد و بیشترین میزان افزایش خطر بروز

حوادث قلبی و عروقی نیز مربوط به همین گروه بود. خطر بروز حوادث قلبی و عروقی در افراد مبتلا به کم‌کاری تحت بالینی تیروئید، ۳۲ درصد بیشتر از جمعیت یوتیروئید محاسبه شد؛ ولیکن این ارتباط معنی‌دار نبود که می‌تواند به علت وجود تعداد پیامد محدود مطالعه باشد. در مطالعه هم‌گروهی جمعیت دانمارکی، در گروه کم‌کاری تحت بالینی تیروئید که سطح تیروتروپین بالاتر از ۱۰ میکرویونیت در لیتر داشتند افزایش خطر مرزی برای وقوع انفارکتوس میوکارد مشاهده شد.<sup>۱۸</sup> در مطالعه هم‌گروهی جمعیت نروژی نیز بین وضعیت کم‌کاری تحت بالینی تیروئید و بروز انفارکتوس حاد میوکارد ارتباطی یافت نشد.<sup>۲۰</sup> در مطالعه‌ای متاآنالیز حاصل هفت مطالعه‌ی آینده‌نگر، بیان شد که در گروه کم‌کاری تحت بالینی تیروئید، فقط گروهی که سطح تیروتروپین بالاتر از ۱۰ میکرویونیت در لیتر داشتند، میزان بروز بیماری‌های کرونری قلب در آن‌ها به طور معنی‌داری بیشتر است.<sup>۲۷</sup> علاوه بر این، در مطالعه‌ی متاآنالیز دیگری که حاصل یازده مطالعه آینده‌نگر هم‌گروهی بود، ارتباطی بین کم‌کاری تحت بالینی تیروئید و افزایش خطر بروز حوادث قلبی و عروقی یافت نشد.<sup>۳۱</sup> مطالعه‌ی متاآنالیز دیگر نیز نشان داده است که کم‌کاری تحت‌بالینی تیروئید با بروز سکت‌های مغزی ارتباطی ندارد؛ اگرچه در افراد با سن کمتر از ۶۵ سال و سطح تیروتروپین بالا، افزایش خطر معنی‌داری برای بروز حوادث مغزی دیده شد.<sup>۳۲</sup> مطالعات اخیر بیان کرده‌اند که ارتباط کم‌کاری تحت بالینی تیروئید و بروز بیماری‌های کرونری قلب بسته به سن افراد جامعه متفاوت خواهد بود و فقط در مطالعاتی که جمعیت آن‌ها میانگین سنی پایین‌تر از ۶۵ سال داشت، خطر بروز بیماری‌های کرونری قلب بالاتر دیده شد.<sup>۱۶،۱۸،۲۷</sup>

از جمله نقاط قوت این مطالعه آن است که این مطالعه روی حجم نمونه‌ی بزرگ که نماینده جمعیت بزرگسال کشور ایران است، با طول مدت پی‌گیری بیشتر از ۱۱ ساله انجام شده است. همچنین، اولین مطالعه در منطقه خاورمیانه است که به بررسی ارتباط اختلالات تحت بالینی عملکرد تیروئید با

بروز حوادث قلبی و عروقی می‌پردازد. از محدودیت‌های مطالعه حاضر عدم دسترسی به سطح هورمون تری‌یودتیرونین آزاد بود. همچنین، مشابه سایر مطالعات آینده‌نگر اندازه‌گیری سطح متغیرها و عوامل خطر از جمله شروع مصرف داروهای مرتبط با اختلالات تیروئیدی، تنها در بدو ورود به مطالعه در نظر گرفته شد که ممکن است در طول مدت پی‌گیری تغییر یابند. در این مطالعه از بین ۲۸۲۲ نفر، تعداد ۱۱۴ نفر در طول مدت پی‌گیری، شروع به مصرف داروهای مرتبط با اختلالات تیروئید کردند که شامل ۷۳، ۳۲ و ۹ نفر به ترتیب در گروه‌های یوتیروئید، کم‌کاری و پرکاری تحت بالینی تیروئید بودند؛ ولیکن ما به علت محدودیت تعداد پیامدهای مطالعه برای محاسبات آماری، نتوانستیم این افراد را از جمعیت مطالعه حذف کنیم. در نهایت مطالعه ما بر روی نمونه‌ای از جمعیت تهران با نژاد ایرانی انجام شد که باید در تعمیم دادن یافته‌های این نمونه جمعیت به کل جوامع دنیا احتیاط کرد.

در نتایج حاصل از مطالعه حاضر نشان داده شد که در منطقه خاورمیانه به عنوان منطقه‌ای با شیوع و بروز بالای حوادث قلبی و عروقی، اختلالات کم‌کاری و پرکاری تحت‌بالینی تیروئید در طول مدت بیش از ۱۱ سال پی‌گیری، ارتباطی با بروز حوادث قلبی و عروقی و بیماری‌های کرونری قلب ندارند. اگرچه مطالعات متاآنالیزی زیادی در این زمینه ارائه شده است، لیکن بین نتایج آن‌ها اختلافات و تضادهای بسیاری مشهود است که مطالعات طولانی‌مدت بیشتری را در راستای بررسی این ارتباط می‌طلبد.

سپاسگزاری: از شرکت‌کنندگان منطقه ۱۳ تهران برای حمایت مشتاقانه خود صمیمانه قدردانی می‌کنیم. همچنین از پرسنل آزمایشگاه و سایر کارکنان پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز تقدیر و تشکر می‌کنیم. این پژوهش با حمایت‌های مالی مرکز تحقیقات پیشگیری از بیماری‌های متابولیک پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم به انجام رسیده است. تعارض منافع: نویسندگان اعلام می‌دارند که هیچ‌گونه تعارض منافی در پژوهش حاضر وجود ندارد.

## References

- Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJ. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet* 2006; 367: 1747-57.
- Eslami A, Mozaffary A, Derakhshan A, Azizi F, Khalili D, Hadaegh F. Sex-specific incidence rates and risk factors of premature cardiovascular disease. A long term follow up of the Tehran Lipid and Glucose Study. *Int J Cardiol* 2017; 227: 826-32.
- Wong ND. Epidemiological studies of CHD and the evolution of preventive cardiology. *Nat Rev Cardiol* 2014; 11: 276-89.
- Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population



- (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 489-99.
5. Cappola AR, Fried LP, Arnold AM, Danese MD, Kuller LH, Burke GL, et al. Thyroid status, cardiovascular risk, and mortality in older adults. *JAMA* 2006; 295: 1033-41.
  6. Pahor M, Elam MB, Garrison RJ, Kritchevsky SB, Applegate WB. Emerging noninvasive biochemical measures to predict cardiovascular risk. *Arch Intern Med* 1999; 159: 237-45.
  7. Biondi B, Cooper DS. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocr Rev* 2008; 29: 76-131.
  8. 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.
  9. Grais IM, Sowers JR. Thyroid and the heart. *Am J Med* 2014; 127: 691-8.
  10. Jabbar A, Pingitore A, Pearce SH, Zaman A, Iervasi G, Razvi S. Thyroid hormones and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol* 2017; 14: 39-55.
  11. Delitala AP. Subclinical Hyperthyroidism and the Cardiovascular Disease. *Horm Metab Res* 2017; 49: 723-31.
  12. Tadic M, Celic V, Cuspidi C, Ilic S, Zivanovic V, Marjanovic T. How Does Subclinical Hyperthyroidism Affect Right Heart Function and Mechanics? *J Ultrasound Med* 2016; 35: 287-95.
  13. Volzke H, Robinson DM, Schminke U, Ludemann J, Rettig R, Felix SB, et al. Thyroid function and carotid wall thickness. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2145-9.
  14. Sun X, Sun Y, Li WC, Chen CY, Chiu YH, Chien HY, et al. Association of thyroid-stimulating hormone and cardiovascular risk factors. *Intern Med* 2015; 54: 2537-44.
  15. Chaker L, Ligthart S, Korevaar TI, Hofman A, Franco OH, Peeters RP, et al. Thyroid function and risk of type 2 diabetes: a population-based prospective cohort study. *BMC Med* 2016; 14: 150.
  16. Ochs N, Auer R, Bauer DC, Nanchen D, Gusekloo J, Cornuz J, et al. Meta-analysis: subclinical thyroid dysfunction and the risk for coronary heart disease and mortality. *Ann Intern Med* 2008; 148: 832-45.
  17. Razvi S, Weaver JU, Vanderpump MP, Pearce SH. The incidence of ischemic heart disease and mortality in people with subclinical hypothyroidism: reanalysis of the Whickham Survey cohort. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 1734-40.
  18. Selmer C, Olesen JB, Hansen ML, von Kappelgaard LM, Madsen JC, Hansen PR, et al. Subclinical and overt thyroid dysfunction and risk of all-cause mortality and cardiovascular events: a large population study. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 2372-82.
  19. Yang LB, Jiang DQ, Qi WB, Zhang T, Feng YL, Gao L, et al. Subclinical hyperthyroidism and the risk of cardiovascular events and all-cause mortality: an updated meta-analysis of cohort studies. *Eur J Endocrinol* 2012; 167: 75-84.
  20. Singh S, Duggal J, Molnar J, Maldonado F, Barsano CP, Arora R. Impact of subclinical thyroid disorders on coronary heart disease, cardiovascular and all-cause mortality: a meta-analysis. *Int J Cardiol* 2008; 125: 41-8.
  21. Collet TH, Gusekloo J, Bauer DC, den Elzen WP, Cappola AR, Balmer P, et al. Subclinical hyperthyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *Arch Intern Med* 2012; 172: 799-809.
  22. Azizi F, Amouzegar A, Delshad H, Tohidi M, Mehran L, Mehrabi Y. Natural course of thyroid disease profile in a population in nutrition transition: Tehran Thyroid Study. *Arch Iran Med* 2013; 16: 418-23.
  23. Azizi F, Ghanbarian A, Momenan AA, Hadaegh F, Mirmiran P, Hedayati M, et al. Prevention of non-communicable disease in a population in nutrition transition: Tehran Lipid and Glucose Study phase II. *Trials* 2009; 10: 5.
  24. Amouzegar A, Delshad H, Mehran L, Tohidi M, Khafaji F, Azizi F. Reference limit of thyrotropin (TSH) and free thyroxine (FT4) in thyroperoxidase positive and negative subjects: a population based study. *J Endocrinol Invest* 2013; 36: 950-4.
  25. Sardarina M, Akbarpour S, Lotfaliany M, Bagherzadeh-Khiabani F, Bozorgmanesh M, Sheikholeslami F, et al. Risk Factors for Incidence of Cardiovascular Diseases and All-Cause Mortality in a Middle Eastern Population over a Decade Follow-up: Tehran Lipid and Glucose Study. *PLoS One* 2016; 11: e0167623.
  26. Tohidi M, Derakhshan A, Akbarpour S, Amouzegar A, Mehran L, Baghban-Oskouei A, et al. Thyroid Dysfunction States and Incident Cardiovascular Events: The Tehran Thyroid Study. *Horm Metab Res* 2018; 50: 37-43.
  27. Gencer B, Collet T-H, Virgini V, Auer R, Rodondi N. Subclinical thyroid dysfunction and cardiovascular outcomes among prospective cohort studies. *Endocr Metab Immun Disorders-Drug Targets* 2013; 13: 4-12.
  28. Chaker L, Baumgartner C, Ikram MA, Dehghan A, Medici M, Visser WE, et al. Subclinical thyroid dysfunction and the risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol* 2014; 29: 791-800.
  29. Lee JJ, Pedley A, Marqusee E, Sutherland P, Hoffmann U, Massaro JM, et al. Thyroid function and cardiovascular disease risk factors in euthyroid adults: a cross-sectional and longitudinal study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2016; 85: 932-41.
  30. Asvold BO, Bjoro T, Platou C, Vatten LJ. Thyroid function and the risk of coronary heart disease: 12-year follow-up of the HUNT study in Norway. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012; 77: 911-7.
  31. Rodondi N, den Elzen WP, Bauer DC, Cappola AR, Razvi S, Walsh JP, et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *JAMA* 2010; 304: 1365-74.
  32. Chaker L, Baumgartner C, den Elzen WP, Ikram MA, Blum MR, Collet TH, et al. Subclinical Hypothyroidism and the Risk of Stroke Events and Fatal Stroke: An Individual Participant Data Analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 2181-91.

Original Article

## Subclinical Thyroid Dysfunction and Incident Cardiovascular Disease: Tehran Thyroid Study

Baghbani-Oskoueï A<sup>1</sup>, Akbarpour S<sup>1</sup>, Tohidi M<sup>1</sup>, Amouzegar A<sup>2</sup>, Mehran L<sup>2</sup>, Hadaegh F<sup>1</sup>, Azizi F<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Prevention of Metabolic Disorders Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran, <sup>2</sup>Endocrine Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, I.R. Iran

e-mail: azizi@endocrine.ac.ir

Received: 03/03/2018 Accepted: 04/04/2018

### Abstract

**Introduction:** Higher prevalence and incidence of cardiovascular disease (CVD) has been reported in the Middle-East compared to other regions. Subclinical hypothyroidism and hyperthyroidism have been shown to be related with increased risk for CVD. We aimed to investigate the relation of subclinical thyroid dysfunction with the incidence of CVD among an Iranian population. **Materials and Methods:** After excluding patients with overt hypothyroidism and hyperthyroidism, a total of 3822 participants entered the study (44.1% men). According to their thyrotropin and free thyroxin levels, they were categorized into 3 groups: Euthyroid, subclinical hypothyroidism and subclinical hyperthyroidism. Multivariable Cox proportional hazard models were used to assess the relation of subclinical thyroid dysfunctions with incident CVD. **Results:** Mean age (SD) of the participants was 46.4 (12.0) years. At baseline, no significant difference was observed in the frequency of prevalent CVD cases (n=197) between all groups. Since there was no significant interaction between prevalent CVD and thyroid function states with outcomes, participants with prevalent CVD were not excluded. A total of 387 CVD events occurred during a median follow-up of 11.2 years. Even in the age and sex adjusted model, no association was observed between different subclinical thyroid dysfunctions and incidence of CVD. The multivariable hazard ratios (95% CI) of subclinical hypothyroidism and subclinical hyperthyroidism for CVD events as compared with euthyroid state were 1.32 (0.85–2.07) and 0.89 (0.51–1.55), respectively. **Conclusion:** Both at baseline and in follow-up, no relation was observed between different subclinical thyroid dysfunctions and the prevalence and incidence of CVD.

**Keywords:** Subclinical hypothyroidism, Subclinical hyperthyroidism, Cardiovascular disease, Cohort study