

ارتباط بین اختلالات تحت بالینی تیروئید و بیماری‌های عروق کرونر و مرگ و میر قلبی: یک مطالعه‌ی مروری سیستماتیک

دکتر الهه برقچی، دکتر فریدون عزیزی

مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم، پژوهشکده‌ی علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران، نشانی مکاتبه‌ی نویسندگی مسئول: تهران، ولنجک، پژوهشکده‌ی علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، صندوق پستی ۴۷۶۳-۱۹۳۹۵، دکتر فریدون عزیزی؛ e-mail: azizi@endocrine.ac.ir

چکیده

مقدمه: ارتباط بین اختلالات تحت بالینی تیروئید، و بیماری عروق کرونر قلبی و مرگ و میر قلبی - عروقی مورد اختلاف نظر است. در این پژوهش، بررسی‌های مشاهده‌ای آینده‌نگر که ارتباط بین اختلالات تحت بالینی تیروئید و بیماری عروق کرونر، و مرگ و میر قلبی عروقی را بررسی نموده‌اند، مرور شده‌اند. مواد و روش‌ها: جستجوی الکترونیک در مدلاین و pub med از سال ۱۹۵۰ تا ۲۰۱۰ انجام شد. ۱۴ بررسی در این مورد یافت شد که با توجه به هتروژنیسیته بین بررسی‌ها از لحاظ تعاریف و متغیرهای مداخله‌گر adjust شده پژوهش‌ها با حجم نمونه بالا در حد ۲۰۰۰ نفر برای تجزیه و تحلیل نهائی وارد گردیدند. یافته‌ها: ۸ پژوهش کوهورت آینده‌نگر که حجم نمونه‌ی بیشتر از ۲۰۰۰ نفر داشتند بررسی شدند و یافته‌های متفاوتی داشتند. در بزرگترین بررسی از لحاظ حجم نمونه، خطر مرگ و میر قلبی - عروقی در خانم‌ها به ازای هر واحد افزایش در TSH افزایش می‌یافت. در دو بررسی که از لحاظ مدت پیگیری مشابه و در حد ۲۰ سال بود، موارد بیماری عروق کرونری قلب و مرگ و میر قلبی - عروقی در گروه با هیپوتیروئیدی تحت بالینی افزایش داشت. در یک بررسی با پیگیری متوسط ۱۲/۵ سال خطر مرگ و میر قلبی - عروقی و بیماری‌های عروق کرونر در اختلالات تحت بالینی نسبت به گروه یوتیروئید افزایش نداشت. نتیجه‌گیری: با توجه به شواهد کنونی نمی‌توان نتیجه‌گیری قطعی داشت ولی به نظر می‌رسد اختلالات تحت بالینی سبب افزایش خطر بیماری عروق کرونر و مرگ و میر قلبی - عروقی می‌شوند. انجام بررسی‌های آینده‌نگر بزرگ با طراحی دقیق برای کاهش هتروژنیسیته از لحاظ پیامد بالینی و بررسی دینامیک عملکرد تیروئید ضروری به نظر می‌رسد.

واژگان کلیدی: اختلالات تحت بالینی تیروئید، بیماری عروق کرونر قلب، مرگ و میر قلبی عروقی

دریافت مقاله: ۹۰/۱۰/۷ - دریافت اصلاحیه: - پذیرش مقاله: ۹۱/۲/۳۰

مقدمه

۱۵٪ می‌باشد.^{۱-۳} همچنین، هیپرتیروئیدیسم تحت بالینی شیوعی در حد ۰/۷٪ دارد.^۴ هنوز توافق نظر جهانی در مورد بیماریابی (غربالگری) و درمان اختلالات تحت بالینی وجود ندارد. بیماری‌های قلبی - عروقی شایع‌ترین علت مرگ و میر به ویژه در سالمندان می‌باشد. براساس گزارش سالانه‌ی

اختلالات تحت بالینی تیروئید برمبنای وجود هم‌زمان هورمون مترشحه تیروئید (TSH) غیرطبیعی با FT4 و T3 طبیعی تعریف می‌شود. شیوع هیپوتیروئیدیسم تحت بالینی درحد ۱ تا ۱۰٪ است و در خانم‌های با سن > ۶۰ سال تا

۳-۲- تعریف بیماری عروق کرونری قلب:

شامل انفارکتوس میوکارد قطعی بر مبنای یافته‌های قطعی الکتروکاردیوگرام و شاخص‌های قلبی - عروقی و انفارکتوس میوکارد احتمالی (الکتروکاردیوگرام مثبت با علائم و نشانه‌های قلبی یا الکترو کاردیوگرام مثبت با شاخص‌های بینابینی)، و بیماری عروق کرونری قلب ثابت شده با آنژیوگرافی (CABG-PTCA). مرگ و میر قلبی - عروقی شامل مرگ و میرهای ناشی از بیماری‌های عروق کرونری قلب و سکتته‌ی مغزی بود.

۴-۲- تعریف اختلالات تحت بالینی تیروئید:

عملکرد تیروئیدی طبیعی: غلظت T4 آزاد طبیعی همراه با غلظت TSH بین ۵/۸-۰/۴ میلی‌واحد در لیتر - هیپرتیروئیدسم تحت بالینی: غلظت T4 آزاد طبیعی همراه با غلظت TSH کمتر از ۰/۴ میلی‌واحد در لیتر - هیپوتیروئیدسم تحت بالینی: غلظت T4 آزاد طبیعی همراه با غلظت TSH بیشتر از ۵/۸ میلی‌واحد در لیتر. ۲-۵- کرایتریای خروجی (Exclusion Criteria):

۴ مطالعه که دارای تعداد نمونه‌ی کمتر از ۲۰۰۰ نفر بودند از بررسی خارج شدند. بنابراین ۸ پژوهش باقی ماند. ۲-۶- ارزیابی کیفیت مطالعه (Assessment of study quality):

داده‌های هر پژوهش براساس ویژگی‌های آزمودنی‌ها و شاخص‌های تعریف اختلالات تحت بالینی و تعریف بیماری عروق کرونری قلب و داده‌های مرگ و میر و یافته‌ها بر اساس تعدیل (adjustment) برای فاکتورهای مداخله‌گر خلاصه شد. نحوه‌ی بررسی پیامد بالینی و دقت در ارزیابی فاکتورهای مداخله‌گر، و تکمیل دوره‌ی پی‌گیری و این‌که انتخاب جمعیت مورد بررسی مبتنی بر جمعیت تصادفی بوده یا خیر بررسی گردید. همچنین دقت گردید آیا بررسی پیامد بالینی با اطلاع از عملکرد تیروئید یا بدون اطلاع بوده است، آیا پیامد بالینی دارای شاخص‌های بالینی خاص بوده یا خیر (به عنوان نوار قلبی یا آنزیم قلبی برای بیماری‌های عروق کرونری قلب) و این که آیا بیشترین فاکتورهای مداخله‌گر برای adjust بکار گرفته شده است؟

۷-۲- تجزیه و تحلیل آماری (Statistical analysis):

متاآنالیز معمولی بررسی‌های آینده‌نگر که به بررسی ارتباط بین اختلالات تحت بالینی تیروئید و بیماری عروق کرونری قلب، و مرگ و میر قلبی - عروقی می‌پرداختند. مقدر

سازمان جهانی بهداشت^۱ در سال ۱۹۹۷ سکتته‌های قلبی و مغزی (مرگ و میر قلبی - عروقی) مسئول ۳۰٪ از کل مرگ و میر جهان بوده است^۵ و نقش بیماری عروق کرونری قلب به عنوان عامل اصلی مرگ و میر در بالغین و حتی به عنوان یک سوم تمام مرگ و میرها در سن بالاتر از ۲۵ سال مشخص گردیده است.^۶

اختلالات خفیف در عملکرد تیروئید با تغییر در سطح کلسترول، ریتم ضربان قلبی، عملکرد بطنی و آترواسکلروز همراه است،^{۷-۱۱} ولی ارتباط بین اختلالات تحت بالینی تیروئید و بیماری عروق کرونری و مرگ و میر قلبی - عروقی مورد بحث می‌باشد. داده‌های راجع به این ارتباط در میان چندین مطالعه‌ی کوهورت آینده‌نگر و بزرگ متفاوت است.^{۱۲-۲۱} حتی در متاآنالیزهای اخیر که ارتباط خفیف یافت شده است هتروژنیستی در بررسی‌ها آشکارا دیده می‌شود.^{۲۲،۲۳} به منظور خلاصه‌سازی شواهد آینده‌نگر درباره ارتباط بین اختلالات تحت بالینی تیروئید و بیماری عروق کرونری قلب و مرگ و میر قلبی - عروقی، پژوهش حاضر با هدف مرور بررسی‌های کوهورت آینده‌نگر با تعداد نمونه و قدرت بالا انجام شد.

مواد و روش‌ها

۱-۲- راهبرد جستجو:

جستجوی سیستماتیک در pub med و med line برای مشخص نمودن تمام پژوهش‌های بالینی اپیدمیولوژی از سال ۱۹۵۰ تا ۲۰۱۰ که به بررسی ارتباط بین اختلالات تحت بالینی تیروئید و بیماری عروق کرونری قلب و مرگ و میر قلبی عروقی پرداخته‌اند، انجام یافت.

۲-۲- معیارهای انتخاب:

تنها مقالات کامل که بررسی‌های طولانی مدت آینده‌نگر را منتشر کرده بودند و در این بررسی‌ها آزمون‌های عملکرد تیروئید انجام گرفته بود و افراد به صورت آینده‌نگر پیگیری شده بودند، بررسی گردیدند، همچنین در این پژوهش‌ها آزمودنی‌ها و از لحاظ بیماری‌های عروق کرونری قلب و مرگ و میر قلبی - عروقی ارزیابی شده و (HR (Hazard Ratio برای گروه با اختلالات تحت بالینی تیروئید درمقایسه با گروه عملکرد طبیعی تیروئید محاسبه شده بود. با این ترتیب ۱۴ پژوهش به دست آمد.

بود. در این مطالعه در صورتی که افراد به مصرف داروی تیروئید می‌پرداختند از بررسی خارج می‌شدند.^{۲۱} تجزیه و تحلیل مجدد پژوهش مبتنی بر جمعیت ویکهام در سال ۲۰۱۰ منتشر شد که یافته‌های آن به این شرح بود: تعداد افراد شرکت کننده شامل ۲۲۷۹ نفر کنترل و ۹۷ نفر با هیپوتیروئیدی تحت بالینی بودند. میانگین سنی و درصد خانمها در گروه‌های یاد شده، به ترتیب ۴۵/۳ و ۴۹/۹ سال و ۵۱/۹ و ۷۶٪ بود. در این پژوهش مدت پیگیری ۲۰ سال بود و افراد با بیماری تیروئیدی شناخته شده و با مصرف داروهایی که بر عملکرد تیروئید اثر کند و یا در صورت بیماری ایسکمی قلبی از مطالعه در ابتدا خارج شده بودند.^{۱۷،۱۹}

در یک پژوهش دیگر که توسط یرواسی (۲۰۰۷) انجام گردیده بود ۳۱۲۱ فرد با میانگین سنی ۶۱/۱ سال به مدت ۳۲ ماه پیگیری شده بودند، درصد خانمها ۳۲/۶٪ بود. در مدت پیگیری افرادی که هورمون تیروئید یا داروی آنتی‌تیروئید مصرف می‌کردند حذف می‌شدند.^{۱۶}

پژوهش هانت (۲۰۰۸) با مدت پیگیری ۸/۳ سال روی ۲۵۳۱۳ فرد انجام گرفت که طیف سنی این جمعیت ۹۸-۴۱ سال و درصد خانمها ۶۸٪ بود، و در صورتی که در شرح حال گرفته شده‌ی اولیه، افراد دارای بیماری تیروئید، آنژین، انفارکتوس میوکارد، دیابت، سکتة یا عدم آگاهی از مصرف سیگار بودند، حذف می‌شدند.^{۱۵}

همچنین در پژوهش EPIC Norfolk (۲۰۱۰) نیز که مبتنی بر جمعیت، و دارای پی‌گیری ۱۰/۶ سال دارای ۱۱۵۵۴ نفر شرکت کننده با طیف سنی ۷۵-۴۵ سال و درصد خانمها ۵۴٪ بود، ابتدا افراد با بیماری تیروئید و مصرف داروی آنتی‌تیروئید از پژوهش خارج می‌شدند.^{۱۴}

تعریف اختلالات تحت بالینی تیروئید:

در ادامه، مقایسه‌ی معیارهای تعریف اختلالات تحت‌بالینی پژوهش‌های مرور شده در جدول ۱ آورده شده است. در بررسی کاپولا (۲۰۰۶)^{۱۲} اختلالات تحت بالینی تیروئید به این صورت تعریف شده است. هیپوتیروئیدی تحت بالینی: غلظت T4 آزاد طبیعی همراه با غلظت TSH بیشتر از ۴/۵ و کمتر از ۲۰ میلی واحد در لیتر. هیپرتیروئیدی تحت بالینی: غلظت T4 آزاد طبیعی همراه با غلظت TSH کمتر یا مساوی ۰/۴ میلی واحد در لیتر.

نبود، زیرا هتروژنیسیته بین پژوهش‌ها در جمعیت‌های مورد بررسی زیاد بود. بنابراین یک narrative summaries تهیه و در جدول ۱ به صورت کمی عرضه شده است. در این جدول، هتروژنیسیته بین بررسی‌ها در جمعیت‌های مورد پژوهش‌ها و اندازه‌گیری پیامدهای بالینی شامل تعریف بیماری عروق کرونری قلب، فاکتورهای مداخله‌گر، و TSH نمایش داده شده است.

یافته‌ها

ویژگی‌های کلی:

در ابتدا مروری بر ویژگی‌های ۸ مطالعه‌ی کوهورت آینده‌نگر که حجم نمونه بیشتر از ۲۰۰۰ نفر داشته‌اند، انجام گردید (جدول ۱). در پژوهش کاپولا (۲۰۰۶) که مبتنی بر جمعیت و به مدت ۱۲/۵ سال انجام گرفته، ۳۲۳۳ نفر شرکت داشتند که میانگین سنی ۷۲/۵ سال با ۵۹/۶٪ خانم بوده است. افرادی که در ابتدا از هورمون تیروئید یا داروی آنتی‌تیروئید یا کورتیکواستروئید استفاده نموده‌اند از بررسی خارج شده‌اند.^{۱۲}

در پژوهش رودوندی (۲۰۰۵) تعداد ۲۷۳۰ نفر شرکت داده شدند که میانگین سنی در افراد یوتیروئید ۷۴/۵ و در افراد با هیپوتیروئیدی تحت بالینی ۷۴/۸ سال بود. درصد خانمها در افراد یوتیروئید ۵۰/۳٪ و در افراد با هیپوتیروئیدی تحت بالینی ۵۵/۳٪ بود. در این پژوهش نیز افراد با مصرف داروی آنتی‌تیروئید، افرادی که هیپوتیروئیدی بالینی داشتند یا $TSH \leq 0/1$ و یا در حال مصرف آمیودارون بودند از پژوهش خارج شدند، مدت پیگیری در این بررسی ۴ سال بود.^{۱۳}

در پژوهش والش (۲۰۰۵) تعداد ۲۱۰۸ نفر و مدت پیگیری ۲۰ سال بود در افراد مورد مطالعه در ابتدا در مورد گواتر و بیماری تیروئید پرسش شده بود. میانگین سنی و درصد خانمها در افراد با هیپرتیروئیدی تحت بالینی و هیپوتیروئیدی تحت بالینی و یوتیروئید به ترتیب ۵۱/۳، ۵۸/۱، ۴۹/۲ سال و ۵۳/۸، ۶۸/۹، ۴۷/۸٪ بود.^{۲۰}

پژوهشی که توسط ایمیزومی (۲۰۰۴) انجام گرفت مطالعه‌ای مبتنی بر جمعیت با مدت پیگیری ۱۰ ساله بود که در آن ۲۵۵۰ نفر کنترل و ۲۵۷ نفر مبتلا به هیپوتیروئیدی تحت بالینی شرکت داشتند، درصد خانمها و میانگین سنی ایشان در دو گروه به ترتیب ۵۴ و ۶۲٪ و ۵۸/۱ و ۶۰/۶ سال

جدول ۱- تعداد نمونه، مدت پیگیری، معیارهای خروج، میانگین سن، درصد خانمها و تعریف اختلالات تحت بالینی تیروئید در ۸ مقاله‌ی آینده‌نگر با بیش از ۲۰۰۰ نمونه

مطالعه	جمعیت مورد مطالعه (مدت پیگیری)	معیارهای خروجی	تعداد افراد	میانگین سن	درصد خانمها	تعریف اختلالات تحت بالینی
کاپولاهمکاران (۱۲) ۲۰۰۶ (CHS)	مبتنی بر جمعیت (۱۲/۵ سال)	هورمون تیروئید-آنتی تیروئید-کورتیکواستروئید	۳۲۳۳	۷۲/۵ (۵/۶)	۵۹/۶٪	$TSH < ۲.۰$ همراه با $T4$ آزاد طبیعی و $TSH \leq ۰.۴$ همراه با $T4$ آزاد طبیعی
رودوندی و همکاران (۱۳) ۲۰۰۵ (Health, Aging, Body, Composition Study)	مبتنی بر جمعیت (۴ سال)	داروی آنتی تیروئید - هیپوتیروئید بالینی - $TSH \leq ۰.۱$ - مصرف آمیودارون	۲۷۳۰	یوتیروئید $۷۴/۷$ - هیپوتیروئید تحت بالینی $۷۴/۸$ -	۵۰/۳٪ ۵۵/۳٪	$TSH \geq ۴/۵$ همراه با $T4$ آزاد طبیعی
والش و همکاران (۲۰) ۲۰۰۵ (Busselton, Health, Study)	مبتنی بر جمعیت (۲۰)	مشخص نشده	۲۱۰۸	هیپوتیروئیدی تحت بالینی $۵۸/۱$ - هیپرتیروئیدی تحت بالینی $۵۱/۳$ -	۴۷/۸٪ ۶۸/۹٪ ۵۳/۸٪	$TSH > ۴$ همراه با $T4$ آزاد طبیعی $TSH < ۰.۴$ همراه با $T4$ آزاد طبیعی
ایمی‌زومی و همکاران (۲۱) ۲۰۰۴ (Nagazaki I, Adult, Health, Study)	مبتنی بر جمعیت (۱۰)	افراد در حال مصرف داروی تیروئید بی‌گیری نشده اند	یوتیروئید ۲۵۵۰ - هیپوتیروئید تحت بالینی ۲۵۷ -	مرد $۵۷/۷$ - زن $۵۸/۱$ - مرد $۶۲/۷$ - زن $۶۰/۶$ -	۵۴٪ ۶۲٪	$TSH > ۵$ همراه با $T4$ آزاد طبیعی
واندرپمپ و همکاران (۱۹، ۱۷) ۱۹۹۶-۲۰۱۰ (Whickham Study)	مبتنی بر جمعیت (۲۰)	بیماری تیروئید شناخته شده یا داروهایی که بر عملکرد تیروئید اثر دارند و بیماری ایسکمیک قلبی	یوتیروئید ۲۲۷۹ - هیپوتیروئیدی تحت بالینی ۹۷ -	$۴۵/۳$	۵۱/۹٪	$TSH > ۵$ همراه با $T4$ توتال طبیعی
یرواسی و همکاران (۱۶) ۲۰۰۷ (Cardiology Institute Clinical Physiology)	مبتنی بر جمعیت (۳۲ ماه)	همه دارای بیماری قلبی بودند و در صورت مصرف داروی تیروئید و آنتی تیروئید پیگیری نمی‌شدند	۳۱۲۱	$۶۱/۱$ ($۶۰/۷$ - $۶۱/۵$)	۳۲/۶٪	یوتیروئید $FT3, FT4, TSH$ طبیعی هیپوتیروئیدی تحت بالینی $FT3, FT4$ و $TSH \leq ۱.۰$ طبیعی هیپرتیروئیدی تحت بالینی $FT3, FT4$ و $TSH < ۰.۳$
هانت (۱۵) ۲۰۰۵ Norway	مبتنی بر جمعیت (۸/۳ سال)	در صورت شرح حال مبنی بر وجود بیماری تیروئید به صورت اولیه، آنتزین، انفارکتوس میوکارد، دیابت، سکت، عدم اطلاع از مصرف سیگار	۲۵۳۱۳	۴۱ - ۹۸	۶۸٪	مرجع $۲/۵$ - $۰/۵$ TSH تفکیک $۲/۵$ $< ۰/۵$ $< ۰/۵$ $< ۰/۵$ $< ۰/۵$ $\geq ۳/۶$ $۳/۵$
اپیک نورفولک (۱۴) ۲۰۱۰	مبتنی بر جمعیت (۱۰/۶)	بیماری تیروئید و مصرف داروی تیروئید	۱۱۵۵۴	۴۵ - ۷۵	۵۴٪	یوتیروئید TSH طبیعی هیپوتیروئیدی تحت بالینی TSH همراه با $T4$ آزاد طبیعی هیپرتیروئیدی تحت بالینی $TSH >$ همراه با $T4$ آزاد طبیعی

TSH بین $۰/۴$ - ۴ میلی‌واحد در لیتر و هیپوتیروئیدیسم تحت بالینی: غلظت $T4$ آزاد طبیعی همراه با غلظت TSH بیشتر از ۴ میلی‌واحد در لیتر و هیپرتیروئیدی تحت بالینی: غلظت $T4$ آزاد طبیعی همراه با غلظت TSH کمتر از $۰/۴$ میلی‌واحد در لیتر.

در پژوهش رودوندی (۲۰۰۵)^{۱۳} تعریف هیپوتیروئیدی تحت بالینی به این صورت می‌باشد: غلظت $T4$ آزاد طبیعی همراه با غلظت TSH بیشتر یا مساوی $۴/۵$ میلی‌واحد در لیتر. در بررسی والش (۲۰۰۵)^{۲۰} تعاریف اختلالات عملکرد تیروئید به این صورت بود: عملکرد تیروئید طبیعی: غلظت

قلبی بوده که در تماس با بیمار و هر ۶ ماه مشخص و در جلسه‌های مورتالیتی و موربیدیتی تایید می‌شده است. در بررسی والش (۲۰۰۵)، CHD و داده‌های مرگ و میر بر مبنای ICD9,10 بوده، همچنین در بررسی هانت، ایمی‌زومی (۲۰۰۴)، ویکهام (۲۰۱۰) EPIC Norfolk بر مبنای ICD9 بوده است. در بررسی یرواسی (۲۰۰۷)، CHD در ابتدا به روش تهاجمی یا غیرتهاجمی در طی بستری کنار گذاشته شده بوده، و در پیگیری نیز CHD هر ۶ ماه با مصاحبه‌ی تلفنی یا معاینه ارزیابی می‌شده، و مرگ و میر قلبی - عروقی و کلی از راه اسناد پزشکی به دست می‌آمد.

عوامل مداخله‌گر:

با در نظر گرفتن عوامل مداخله‌گر در بروز CHD و مرگ و میر قلبی - عروقی که در بررسی‌های مختلف مروری مورد adjust قرار گرفته بود، این نتیجه به دست آمد که این عوامل در بررسی‌های مختلف یکی نبوده و بعضی تفاوت‌های چشمگیری با یکدیگر دارند. به این نحو که در بررسی کاپولا (۲۰۰۶) شامل سن و جنس، بیماری‌های قلبی - عروقی بالینی، فیبریلاسیون دهلیزی اولیه، مصرف داروی تیروئید در طی پیگیری، نژاد، مصرف سیگار، دیابت، عدم سلامتی، فشار خون، کلسترول، داروهای کاهنده‌ی لیپید، هیپرتانسیون، CRP و نمایه‌ی توده‌ی بدن^۱ بوده و در بررسی رودندی (۲۰۰۵) این عوامل شامل سن و جنس، نژاد، سیگار، دیابت، عدم سلامتی، فشارخون، کلسترول، کراتینین، تحصیلات، درآمد، مصرف هورمون تیروئید، داروی ACE I بوده است.

عوامل مداخله‌گر مورد adjust در پژوهش والش (۲۰۰۵) در تعیین بروز CHD شامل سن، جنس، نمایه‌ی توده‌ی بدن، سیگار، دیابت، کلسترول، تری‌گلیسرید، میانگین فشار خون، ورزش، گزارش شخصی از بیماری تیروئید یا گواتر بوده است. در همین بررسی عوامل مداخله‌گر مورد adjust در تعیین نسبت شانس در بخش مقطعی نیز همان بوده است.

عوامل مداخله‌گر مورد adjust در پژوهش ایمی‌زومی (۲۰۰۴) در بررسی بروز CHD شامل سن، جنس و سیگار بوده، اما در تعیین نسبت شانس در بخش مقطعی عوامل مداخله‌گر مورد adjust شامل سنجش فشارخون سیستولی، نمایه‌ی توده‌ی بدن، کلسترول تام، سیگار، ESR، دیابت شیرین و TPO Ab بوده است.

در پژوهش ایمی‌زومی (۲۰۰۴)^{۲۱} عملکرد طبیعی تیروئید به غلظت TSH بین ۵-۰/۶ میلی‌واحد در لیتر همراه با غلظت T4 آزاد طبیعی و هیپوتیروئیدی تحت بالینی به غلظت T4 آزاد طبیعی همراه با غلظت TSH بیشتر از ۵ گفته می‌شود.

در پژوهش ویکهام (۲۰۱۰)^{۱۷} عملکرد تیروئید طبیعی، غلظت TSH بین ۵/۹-۰/۳ میلی‌واحد در لیتر و هیپوتیروئیدی تحت بالینی به غلظت T4 کلی طبیعی به همراه با غلظت TSH بین ۱۵-۶ میلی‌واحد در لیتر گفته می‌شود.

در بررسی یرواسی (۲۰۰۷)^{۱۶} تعاریف اختلالات تحت بالینی به این صورت بود: عملکرد تیروئیدی طبیعی: به غلظت‌های طبیعی T4، T3 آزاد به همراه با غلظت TSH کمتر از ۴/۵ و بیشتر از ۰/۳ گفته می‌شود. هیپوتیروئیدی تحت بالینی به غلظت‌های طبیعی T4، T3 آزاد به همراه با غلظت TSH کمتر یا مساوی ۱۰ و بیشتر یا مساوی ۴/۵ میلی‌واحد در لیتر، و همچنین هیپرتیروئیدی تحت بالینی به غلظت‌های طبیعی T4، T3 آزاد به همراه با غلظت TSH کمتر از ۰/۳ گفته می‌شود.

در پژوهش هانت (۲۰۰۸)^{۱۵} بررسی تنها بر اساس غلظت TSH صورت گرفته بود که حد غلظت مرجع آن بین ۲/۵-۰/۵ میلی‌واحد در لیتر بود. در بررسی EPIC Norfolk ۲۰۱۰^{۱۴} تعریف اختلالات تحت بالینی تیروئید به این نحو بود: عملکرد طبیعی تیروئید به غلظت TSH بین ۴-۰/۴ گفته می‌شد و هیپرتیروئیدی تحت بالینی به غلظت T4 آزاد طبیعی همراه با غلظت TSH کمتر از ۰/۴ و هیپوتیروئیدی تحت بالینی به غلظت T4 آزاد طبیعی همراه با غلظت TSH بیشتر از ۴ میلی‌واحد در لیتر گفته می‌شد.

لازم به یادآوری است تنها در یک پژوهش (کاپولا ۲۰۰۶)^{۱۳} در افراد مورد بررسی کنار گذاشته نشده، بلکه همراه با سایر فاکتورهای مداخله‌گر در بروز CHD، مورد adjust قرار گرفته بود در سایر بررسی‌های مرور شده CHD در ابتدا به منظور بررسی بروز کنار گذاشته شده بود.

تعاریف CHD:

در این قسمت به بررسی تعاریف CHD در مطالعات مروری و مقایسه‌ی آن‌ها پرداخته شد. در بررسی کاپولا (۲۰۰۶) و رودندی (۲۰۰۵) از تعاریف مشابهی برای CHD استفاده شده بود که بر مبنای آنژین، MI، CABG، PTCA بوده، و مرگ و میر قلبی - عروقی نیز ناشی از بیماری عروقی محیطی، بیماری عروقی مغزی و بیماری عروقی -

i- Body mass index

در طیف طبیعی افزایش می‌یابد (۱/۶۰-۱/۰۶) (۱/۳ = نسبت خطر).^{۱۵}

در بررسی دیگر EPIC Norfolk (۲۰۱۰) که جمعیت آن زیاد ولی کمتر از پژوهش قبل، و حدود ۱۲۰۰۰ نفر بود که به مدت ۱۰/۶ سال پیگیری شده بودند خطر بروز بیماری عروق کرونر قلب و مرگ و میر در گروه با اختلالات تحت بالینی نسبت به گروه یوتیروئید افزایش نداشت.^{۱۴}

در یک بررسی (ویکهام ۲۰۱۰) که پیگیری ۲۰ ساله داشت، خطر ایجاد بیماری‌های ایسکمی قلبی و مرگ و میر قلبی در گروه با هیپوتیروئیدی تحت بالینی نسبت به گروه یوتیروئید افزایش داشت، یعنی نسبت خطر برای حوادث ایسکمی قلب برابر (۲/۷۱-۱/۱۵) (۱/۷۶) و نسبت خطر برای مرگ و میر قلبی - عروقی برابر با (۳/۵۶-۱/۰۲) (۱/۷۹).^{۱۷}

در بررسی دیگری با پیگیری ۲۰ ساله (والش ۲۰۰۵) تنها خطر حوادث بیماری عروق کرونر قلب در گروه با هیپوتیروئیدی تحت بالینی نسبت به گروه یوتیروئید افزایش داشت، (HR= ۱/۸(۱/۲-۲/۷)).^{۲۰}

در یک پژوهش (کاپولا ۲۰۰۶) با پیگیری متوسط ۱۲/۵ ساله خطر مرگ و میر قلبی - عروقی و حوادث عروق کرونر در اختلالات تحت بالینی نسبت به گروه یوتیروئید افزایش نداشت.^{۱۲}

در بررسی دیگر ایمی‌زومی (۲۰۰۴) با پیگیری متوسط ۱۰ ساله تنها خطر مرگ و میر کلی در مردان با هیپوتیروئیدی تحت بالینی افزایش داشت، (۱/۱-۳/۲) (۱/۹) = نسبت خطر.^{۲۱}

در پژوهش دیگری (یرواسی ۲۰۰۷) با پیگیری بسیار کوتاه در حد ۳۲ ماه خطر مرگ و میر قلبی - عروقی در افراد با اختلالات تحت بالینی نسبت به گروه یوتیروئید افزایش نداشت.^{۱۶}

با وجودی که هتروژنیسیته امکان نتیجه‌گیری را مشکل می‌سازد به نظر می‌رسد که اختلالات تحت بالینی تیروئید با افزایش بیماری عروق کرونر قلب و مرگ و میر همراه هستند.

عوامل مداخله‌گر در بررسی ویکهام ۲۰۱۰ عبارتند از TPO A b، سن، جنس، کلاس اجتماعی، وزن، سابقه‌ی CVA، دیابت شیرین، سیگار، فشارخون سیستولی و دیاستولی، کلسترول و مصرف لووتیروکسین بوده است.

عوامل مداخله‌گر در پژوهش یرواسی (۲۰۰۷) تنها سن و جنس بود. در پژوهش هانت عوامل مداخله‌گر عبارت بودند از: سن، سیگار، کراتینین، نمایه‌ی توده‌ی بدن، فشار خون سیستولی و دیاستولی، مصرف داروی ضد فشارخون، سطح کلی کلسترول، کلسترول - HDL و تری‌گلیسرید.

عوامل مداخله‌گر در بررسی EPIC Norfolk عبارت بودند از: سن و جنس، سیگار، دیابت شیرین، نسبت دور شکم به دور باسن، فشارخون سیستولی، کلسترول - LDL و کلسترول - HDL.

ارتباط بین اختلالات تحت بالینی تیروئید و CHD:

تنها در سه پژوهش ایمی‌زومی (۲۰۰۴) والش (۲۰۰۵)، کاپولا (۲۰۰۶) در فاز مقطعی به بررسی ارتباط بین اختلالات تحت بالینی تیروئید با بیماری عروق کرونر قلب و مرگ و میر قلبی - عروقی پرداخته شده بود (جدول ۲).^{۱۲،۲۰،۲۱}

در یک بررسی، والش (۲۰۰۵) خطر ایجاد بیماری عروق کرونر قلب در گروه با هیپوتیروئیدی تحت بالینی به شرط $TSH > 10$ افزایش داشت، [(۱/۲-۴) (۲/۲) = نسبت شانس].^{۲۰}

در بررسی دیگر ایمی‌زومی (۲۰۰۴) خطر ایجاد بیماری ایسکمی قلبی تنها در گروه آقایان با هیپوتیروئیدی تحت بالینی افزایش داشت، [(۱/۳-۱۱/۱) (۳/۸۲) = نسبت شانس].^{۲۱} تمام پژوهش‌ها در فاز آینده‌نگر بروز CHD (بیماری عروق کرونر قلب) و مرگ و میر قلبی - عروقی را در گروه با اختلالات تحت بالینی تیروئید در مقایسه با گروه یوتیروئید بررسی نموده بودند.

دو بررسی EPIC Norfolk (۲۰۱۰) و هانت (۲۰۰۸) که از لحاظ تعداد نمونه قابل توجه بودند یافته‌های غیرهمسویی داشتند.^{۱۴،۱۵}

در یک پژوهش (هانت ۲۰۰۸) با جمعیت مورد بررسی ۲۵۳۱۳ نفر که دارای مدت پیگیری در حد ۸/۳ سال بود، مشخص گردید خطر مرگ و میر ناشی از بیماری عروق کرونر قلب در خانم‌ها به ازای هر یک واحد افزایش در TSH

جدول ۲- ویژگی‌های مهم در تجزیه و تحلیل به کار رفته در ۸ مقاله‌ی آینده‌نگر با بیش از ۲۰۰۰ نمونه و ارتباط به دست آمده بین اختلالات تحت بالینی تیروئید و بیماری‌های قلبی - عروقی

مطالعه	فاکتورهای مداخله‌گر Adjust شده	آیا بیماری عروق کرونر قلبی در ابتدا کنار گذاشته شده است؟	نحوه‌ی بررسی داده‌های مرگ و میر و CHD در پیگیری	نسبت خطر در بخش کوهورت	نسبت شانس در صورت محاسبه در بخش مقطعی
کاپولاهمکاران (۲۰۰۶) (۱۲) (CHS)	سن، جنس، بیماری قلبی - عروقی، بالینی، سیگار، دیابت، نژاد، نمایه‌ی توده‌ی بدن، داروی کاهنده‌ی لیپید، LDL-CRP - AF در ابتدا - کلسترول - مصرف داروی تیروئید در پیگیری	خیر بلکه Adjust شده است	تعریف CHD بر مبنای آنژین انفارکتوس میوکارد PTCA-CABG مرگ و میر قلبی عروقی ناشی از CHD, CVD, PVD تماس با بیماری هر ۶ ماه و تایید در جلسات مورتالیتی و موربیدیتی	هیپوتیروئیدی تحت بالینی، بیماری عروق کرونر ۱/۰۴ (۱/۶۹-۰/۶۴) مرگ و میر قلبی - عروقی ۰/۹۴ (۱/۸۲-۰/۴۹) هیپرتیروئیدی تحت بالینی، بیماری عروق کرونر ۱/۰۷ (۱/۲۸-۰/۹۰) مرگ و میر قلبی - عروقی ۱/۱۶ (۱/۴۶-۰/۹۲)	بین گروه یوتیروئید و گروه‌های با اختلالات تحت بالینی تفاوتی در شیوع CHD بیماری قلبی عروقی تحت بالینی بیماری مغزی و فیبریلاسیون دهلیزی به صورت پایه نبود
رودوندی و همکاران (۲۰۰۵) (۱۳) (Health, Aging, Body, Composition, Study)	سن، جنس، نژاد، سیگار، دیابت، شیوع بیماری قلبی - عروقی (CHD, CHF) (STROK, PAD) عدم سلامتی فشارخون کلسترول کراتینین تحصیلات درآمد مصرف هورمون تیروئید داروی ACE I	در میان افرادی که شیوع بیماری قلبی عروقی کنار گذاشته شده است بروز حوادث ارزیابی شده است	مشابه مطالعه فوق	هیپوتیروئیدی تحت بالینی، بیماری عروق کرونر ۰/۸۵ (۱/۲۶-۰/۵۸) نارسایی قلبی به ویژه در TSH > ۷ ۱/۶۱ (۲/۵۲-۱/۰۲) مرگ و میر قلبی ۰/۷۴ (۱/۶۱-۰/۳۴) مرگ و میر کلی ۱/۲۰ (۱/۷۴-۰/۸۴)	-
والش و همکاران (۲۰۰۵) (Busseton Health) (Study)	سن، جنس، نمایه‌ی توده‌ی بدن، سیگار، دیابت، کلسترول، تری‌گلیسرید، ورزش، میانگین فشارخون، گزارش شخصی از بیماری تیروئید یا گواتر	بله و بر مبنای پرسشنامه رز برای آنژین انفارکتوس، نوار قلب و گزارش پزشک	۹۵٪ مورد پیگیری قرار گرفتند (ICD9, ICD10)	(Free of CHD at baseline) هیپوتیروئیدی تحت بالینی، بیماری عروق کرونر ۱/۸ (۲/۷-۱/۲) مرگ و میر قلبی ۱/۵ (۲/۵-۰/۹) هیپرتیروئیدی تحت بالینی، بیماری عروق کرونر ۱/۳ (۲/۳-۰/۶) مرگ و میر قلبی ۱/۵ (۲/۳-۰/۴)	هیپوتیروئیدی تحت بالینی، بیماری عروق کرونر ۲/۲ (۱/۲-۴) به ویژه در > TSH هیپرتیروئیدی تحت بالینی، ۰/۵ (۲/۴-۰/۱)
ایمیزومی و همکاران (۲۰۰۴) (۲۱) (Nagasaki, Adult Health, Study)	در بخش کوهورت، سن، جنس، سیگار، در بخش مقطعی، سن، جنس، فشارخون سیستولی، نمایه‌ی توده‌ی بدن، کلسترول، سیگار، دیابت، ESR Tpo Ab	بیماری ایسکمیک قلبی بر مبنای گزارش شخصی نوار قلب و پزشک کاردیولوژیست تایید انفارکتوس بر مبنای آنژیم و نوار تایید آنژین بر مبنای نوار تست ورزش	ICD9	هیپوتیروئیدی تحت بالینی، بیماری ایسکمیک قلبی ۴/۸ (۲۹/۳-۰/۸) مرگ و میر کلی ۱/۲ (۱/۶-۰/۸) مرگ و میر کلی فقط در مردان ۱/۹ (۱/۱-۳/۲)	هیپوتیروئیدی تحت بالینی، بیماری ایسکمیک قلبی ۲/۵ (۱/۲-۳/۸) مردان ۱/۱ (۱/۱-۰/۵) خانمها ۰/۵ (۶/۶-۰/۵)
واندریمپ و همکاران (۱۷ و ۱۹) (۱۹۹۶-۲۰۱۰) (Whickham, Study)	سن، جنس، کلاس اجتماعی، وزن، دیابت، سابقه CVA، سیگار، فشارخون سیستولی و دیاستولی، کلسترول، مصرف TPO Ab و مصرف لووتیروکسین	بله	بر مبنای پرسش‌نامه رز تغییرات الکتروکاردیوگرام مینه سوتا پذیرش در بیمارستان و ICD9	هیپوتیروئیدی تحت بالینی، بیماری ایسکمیک قلبی ۱/۷۶ (۲/۷۱-۱/۱۵) مرگ و میر قلبی - عروقی ۱/۷۹ (۲/۵۶-۱/۰۲) مرگ و میر کلی ۱/۲۹ (۱/۹۲-۰/۸۷)	-
پرواسی و همکاران (۲۰۰۷) (۱۶) (Cardiology, Institute Clinical Physiology)	سن جنس	در ابتدا همه دارای بیماری قلبی بودند به روش تهاجمی یا غیر تهاجمی تشخیص داده می‌شد	هر ۶ ماه با مصاحبه تلفنی یا معاینه و اسناد پزشکی	هیپوتیروئیدی تحت بالینی، مرگ و میر قلبی ۲/۴ (۴/۲۱-۱/۳۶) مرگ و میر کلی ۲/۰۱ (۲/۴-۱/۳۳) هیپرتیروئیدی تحت بالینی، مرگ و میر قلبی ۲/۲۲ (۴/۸۵-۱/۱۱) مرگ و میر کلی ۱/۲۲ (۲/۴۰-۰/۶۲)	-
هانت (۱۵) (۲۰۰۵) Norway	سن، سیگار، نمایه‌ی توده‌ی بدن، کراتینین فشارخون سیستولی و دیاستولی، مصرف داروی ضد فشارخون، سطح کلی کلسترول، تری‌گلیسرید، HDL	بله	ICD9, 10	HR برای مرگ و میر به ازای هر یک واحد (میلی واحد در لیتر) افزایش در TSH در خانمها در فاصله مرجع ۱/۳ (۱/۶۰-۱/۰۶)	-
ایبک نورفولک (۱۴) (۲۰۱۰)	سن، جنس، سیگار، دیابت شیرین، نسبت دور شکم به باسن، فشارخون سیستولی، کلسترول - HDL، کلسترول - LDL	بله	ICD9	هیپوتیروئیدی تحت بالینی، بیماری عروق کرونر ۱/۰۹ (۱/۴۶-۰/۸۷) مرگ و میر ۰/۸۸ (۱/۱۹-۰/۷۰) هیپرتیروئیدی تحت بالینی، بیماری عروق کرونر ۱/۰۲ (۱/۵۶-۰/۶۷) مرگ و میر ۱/۱۸ (۱/۷۱-۰/۸۲)	-

پیرامون ارتباط این اختلالات تحت بالینی تیروئید با بیماری

عروق کرونر قلبی و مرگ و میر قلبی - عروقی پرداخت.

با جستجوی گسترده در منابع ۸ مورد دارای حجم نمونه فراوان به دست آمد، ولی با توجه به هتروژنیته‌ی قابل

بحث

پژوهش حاضر اولین مرور سیستماتیک بود که به بررسی پژوهش‌های اپیدمیولوژی با حجم نمونه‌ی بالا

توجه پژوهش‌های ارزیابی پیرامون یافته‌ها و پیامدهای قلبی عروقی قابل ترکیب نبود.

در بررسی‌های مروری (جدول ۲) مشاهده می‌شود فاکتورهای مداخله‌گر در بروز پیامد قلبی - عروقی در پژوهش‌های مختلف یکسان نبوده و بیشتر از لحاظ تعداد و تنوع با یکدیگر متفاوت است. لازم به یادآوری است که تفاوت در مقادیر یک فاکتور مداخله‌گر در بررسی‌های مروری از جمله سن یا به عنوان نمونه درصد ابتلا به دیابت مهم نیست، زیرا در نهایت مورد adjust واقع شده است. لیکن تفاوت در انواع و تعداد فاکتورهای مداخله‌گری که در بررسی‌های مروری مورد adjust قرار گرفته، از عوامل مهم در ایجاد هتروژنیسیته بین بررسی‌ها می‌باشد. به طور نمونه در بررسی ایمیزومی (۲۰۰۴) در هنگام تعیین بروز تنها سه فاکتور مداخله‌گر مورد adjust قرار گرفته است. در پژوهش والش (۲۰۰۵) گزارش شخصی از بیماری تیروئید یا گواتر بر مبنای پرسش از بیمار در مطالعه به عنوان یک فاکتور مداخله‌گر مورد adjust قرار گرفته است. در پژوهش پیرواسی تنها فاکتورهای adjust شده سن و جنس بوده است.

عامل دیگر در ایجاد هتروژنیسیته در این بررسی‌ها تعاریف متفاوت از اختلالات تحت بالینی است که در جدول ۱ نشان داده شده است. حد فوقانی TSH ۳/۵، ۵، ۵/۹، ۴، ۴/۵ میلی‌واحد در لیتر، و حد تحتانی TSH نیز ۰/۵، ۰/۶، ۰/۳، ۰/۴ میلی‌واحد در لیتر در نظر گرفته شده، بنابراین مورد نیز امکان pooling بررسی‌ها را محدود می‌سازد.

در زمینه‌ی تعاریف CHD در پژوهش‌های مرور شده در بیشتر بررسی‌ها از تعاریف ICD9, ICD10 استفاده شده، ولی نحوه و معیار کنار گذاشتن اولیه‌ی CAD در پژوهش‌ها به درستی شرح داده نشده است. به این ترتیب پژوهش‌ها قابل مقایسه و اعمال نظر نمی‌باشد. حتی در یک بررسی، کاپولا ۲۰۰۶ بیماری قلبی - عروقی در ابتدا به جای کنار گذاشته شدن تنها به عنوان یک فاکتور مداخله‌گر adjust شده است.

با تاکید بر قوی‌ترین بررسی‌ها از لحاظ روش‌شناسی شامل پیگیری طولانی در والش (۲۰۰۵) و ویکهام (۲۰۱۰) و نیز تعداد افراد مورد بررسی خیلی زیاد (هانت ۲۰۰۸)، مرور حاضر نشان داد اختلالات تحت بالینی تیروئید می‌تواند پیش‌بینی‌کننده‌ی بیماری عروق کرونر قلب و مرگ و میر قلبی - عروقی است.

در بررسی‌ها با قدرت متوسط مانند کاپولا (۲۰۰۶) و EPIC Norfolk (۲۰۱۰) این ارتباط وجود نداشت. در بررسی که توسط رودوندی (۲۰۰۵) ارائه شد نیز حوادث مرتبط با CHF تنها در $TSH > 7$ افزایش داشت. در بررسی ایمیزومی (۲۰۰۴) نیز تنها مرگ و میر کلی در مردان افزایش داشت. در اینجا لازم به تاکید است که با توجه به موارد هتروژنیسیته در این پژوهش‌ها امکان انجام pooled analysis دقیق وجود ندارد.

محدودیت‌های این پژوهش، منوط به محدودیت مقالات موجود در این زمینه است که در بالا شرح داده شد. پژوهش‌های آینده‌نگر بزرگ با طراحی دقیق به منظور کاهش محدودیت‌های پژوهش‌های قبلی باید انجام شود، از جمله پژوهشی که طیف سنی آزمودنی‌ها وسیع باشد، زیرا در صورتی که سن افراد شرکت‌کننده برای رسیدن به حوادث فقط پایین و یا فقط بالا باشد در تعداد رخدادها به دست آمده تاثیر خواهد داشت (کم یا زیاد خواهد شد).

پژوهشی مطلوب است که تعداد افراد مورد بررسی در آن زیاد باشد بنابراین گروه کنترل و گروه با اختلالات تحت بالینی تیروئید افزایش می‌یابد؛ بررسی که در بر گیرنده‌ی آقایان و خانم‌ها باشد، مدت پیگیری طولانی باشد انجام آزمایش‌ها بدون آگاهی از رخدادها صورت پذیرد، ارزیابی رخدادها به صورت ثبتي نبوده بلکه آینده‌نگر باشد. به مصرف داروهای موثر بر عملکرد تیروئید در ابتدای بررسی و در طول بررسی توجه شده باشد، ارزیابی عملکرد تیروئید در افراد یوتیروئید تنها بر مبنای TSH نباشد، زیرا موارد هیپوتیروئیدی مرکزی کنار گذاشته نخواهد شد و بالاخره کنار گذاشتن افراد با CAD در ابتدا به طور دقیق بر مبنای الکتروکاردیوگرام و با توجه به وجود موج Q باشد (در افراد بالاتر از ۳۰ سال). آنچه باید مورد تاکید قرار گیرد ارزیابی دینامیک عملکرد تیروئید در طی دوره‌ی پیگیری است، زیرا در نظر گرفتن افرادی از گروه هیپوتیروئیدی تحت بالینی در ابتدای مطالعه که در مراحل بعدی به گروه یوتیروئید تبدیل شده‌اند به عنوان گروه هیپوتیروئیدی تحت بالینی خطر قلبی - عروقی را کم، و افرادی از گروه یوتیروئید در ابتدای مطالعه که به گروه هیپوتیروئیدی تحت بالینی تبدیل شده‌اند به عنوان گروه یوتیروئید خطر قلبی - عروقی را افزایش می‌دهد.

از مرور سیستماتیک حاضر نتیجه‌گیری می‌شود اختلالات تحت بالینی تیروئید ممکن است پیش‌بینی کننده‌ی بیماری‌های عروق کرونر قلب، و مرگ و میر ناشی از

بیماری‌های قلبی - عروقی باشد، بنابراین برای اطمینان بیشتر به بررسی‌های آینده‌نگر بزرگتر و با طراحی دقیق‌تر نیاز است.

References

- World Health Organization, World Health Report 1997: Conquering Suffering, Enriching Humanity. Geneva: Switzerland, WHO; 1997. P. 39.
- Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 526-34.
- Sawin CT, Castelli WP, Hershman JM, McNamara P, Bacharach P. The aging thyroid. Thyroid deficiency in the Framingham Study. *Arch Intern Med* 1985; 145: 1386-8.
- Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F, et al. The spectrum of thyroid disease in a community: the Whickham survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1977; 7: 481-93.
- 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.
- Danese MD, Ladenson PW, Meinert CL, Powe NR. Clinical review 115: effect of thyroxine therapy on serum lipoproteins in patients with mild thyroid failure: a quantitative review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2993-3001.
- Sawin CT, Geller A, Wolf PA, Belanger AJ, Baker E, Bacharach P, et al. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. *N Engl J Med* 1994; 331: 1249-52.
- Bell GM, Sawers JS, Forfar JC, Doig A, Toft AD. The effect of minor increments in plasma thyroxine on heart rate and urinary sodium excretion. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1983; 18: 511-6.
- Biondi B, Palmieri EA, Fazio S, Cosco C, Nocera M, Saccà L, et al. Endogenous subclinical hyperthyroidism affects quality of life and cardiac morphology and function in young and middle-aged patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4701-5.
- Biondi B, Fazio S, Palmieri EA, Carella C, Panza N, Cittadini A, et al. Left ventricular diastolic dysfunction in patients with subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 2064-7.
- Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Adams RJ, Berry JD, Brown TM, et al. Heart disease and stroke statistics-2011 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2011; 123: e18-e209.
- 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.
- Rodondi N, Newman AB, Vittinghoff E, de Rekeneire N, Satterfield S, Harris TB, et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of heart failure, other cardiovascular events, and death. *Arch Intern Med* 2005; 165: 2460-6.
- Boekholdt SM, Titan SM, Wiersinga WM, Chatterjee K, Basart DC, Luben R, et al. Initial thyroid status and cardiovascular risk factors: the EPIC-Norfolk prospective population study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010; 72: 404-10.
- Asvold BO, Bjørø T, Nilsen TI, Gunnell D, Vatten LJ. Thyrotropin levels and risk of fatal coronary heart disease: the HUNT study. *Arch Intern Med* 2008; 168: 855-60.
- Iervasi G, Molinaro S, Landi P, Taddei MC, Galli E, Mariani F, et al. Association between increased mortality and mild thyroid dysfunction in cardiac patients. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1526-32.
- 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.
- Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; 43: 55-68.
- Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, et al. The development of ischemic heart disease in relation to autoimmune thyroid disease in a 20-year follow-up study of an English community. *Thyroid* 1996; 6: 155-60.
- Walsh JP, Bremner AP, Bulsara MK, O'Leary P, Leedman PJ, Feddema P, et al. Subclinical thyroid dysfunction as a risk factor for cardiovascular disease. *Arch Intern Med* 2005; 165: 2467-72.
- Imaizumi M, Akahoshi M, Ichimaru S, Nakashima E, Hida A, Soda M, et al. Risk for ischemic heart disease and all-cause mortality in subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3365-70.
- 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.
- 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.

Review Article

Association between Subclinical Thyroid Dysfunction and Coronary Heart Disease and Cardiovascular Mortality: A Systematic Review

Barghchi E¹, Azizi F²

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

e-mail: azizi@endocrine.ac.ir

Received: 28/12/2011 Accepted: 19/05/2012

Abstract

Introduction: The association between subclinical thyroid dysfunction and coronary heart disease and cardiovascular mortality is controversial. In this cohort study we reviewed the association between subclinical thyroid dysfunction and coronary heart disease and cardiovascular mortality. **Materials and Methods:** Electronic search was done in medline and PubMed from 1950 to 2010 and fourteen related studies were found. Because of the heterogeneity between studies for definitions and adjusted variables, those with larger sample size (more than 2000) were included for final analysis. **Results:** Eight cohort studies met criteria for selection, but the results differed. In one study with the largest sample size the risk of cardiovascular mortality was increased in women for every one unit increase in serum TSH. In another study with a similar follow up duration of about 20 years, coronary heart disease events and cardiovascular mortality were increased in groups with subclinical hypothyroidism. In one study with moderate follow up of 12.5 years, the risks of cardiovascular mortality and coronary heart disease events were not increased in the group with subclinical thyroid dysfunction, compared to the euthyroid group. **Conclusion:** We found no definite conclusion based on the studied papers. However, it seems that subclinical thyroid dysfunction may cause an increased risk of coronary heart disease and cardiovascular mortality. We propose that larger cohort studies with appropriate design for decreasing heterogeneity should be implemented, using dynamic thyroid function.

Keywords: Subclinical thyroid dysfunction, Coronary heart disease, Cardiovascular mortality