

正常范围促甲状腺激素与心血管疾病的研究进展

王娜^{1,2}, 杨瑞博¹, 黄星萍¹, 王咪^{1,2}, 王显利^{1*}

¹延安大学咸阳医院心血管VIP科, 陕西 咸阳

²延安大学医学院, 陕西 延安

收稿日期: 2024年10月1日; 录用日期: 2024年10月26日; 发布日期: 2024年11月1日

摘要

甲状腺功能与心血管系统之间存在着很大的关联, 越来越多的证据表明甲状腺功能亢进、甲状腺功能减退、亚临床甲状腺疾病均与心血管风险增加有关。然而, 在甲状腺功能正常的人群中, 促甲状腺激素 (thyroid stimulating hormone, TSH) 与心血管疾病的进展和死亡风险研究较少且存在的争议也较大。现总结近年来正常范围血清TSH的心血管疾病的研究进展, 主要从颈动脉粥样硬化、冠心病、高血压、心律失常等方面进行综述。

关键词

心血管疾病, 促甲状腺激素, 参考范围

Research Progress on Normal Range Thyroid Stimulating Hormone and Cardiovascular Disease

Na Wang^{1,2}, Ruibo Yang¹, Xingping Huang¹, Mi Wang^{1,2}, Xianli Wang^{1*}

¹Cardiovascular VIP Department, Yan'an University Xianyang Hospital, Xianyang Shaanxi

²Medical School of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Received: Oct. 1st, 2024; accepted: Oct. 26th, 2024; published: Nov. 1st, 2024

Abstract

There is a significant correlation between thyroid function and the cardiovascular system, and increasing evidence suggests that hyperthyroidism, hypothyroidism, and subclinical thyroid diseases

*通讯作者。

文章引用: 王娜, 杨瑞博, 黄星萍, 王咪, 王显利. 正常范围促甲状腺激素与心血管疾病的研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(11): 109-114. DOI: 10.12677/acm.2024.14112852

are all associated with increased cardiovascular risk. However, in the population with normal thyroid function, there is limited research on the relationship between thyroid stimulating hormone (TSH) and the risk of cardiovascular disease progression and death, and there is also significant controversy. This article summarizes the research progress of cardiovascular diseases with normal serum TSH in recent years, mainly from atherosclerosis of carotid artery, coronary heart disease, hypertension, arrhythmia and other aspects.

Keywords

Cardiovascular Disease, Thyroid Stimulating Hormone, Reference Range

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)是腺垂体分泌的促进甲状腺的生长和机能的激素,主要负责调节甲状腺细胞的增殖、甲状腺血液供应以及甲状腺激素的合成和分泌,在维持正常甲状腺功能中起最重要的调节作用。甲状腺激素的合成受下丘脑-垂体-甲状腺轴介导的反馈调节机制。甲状腺激素水平降低可导致下丘脑促甲状腺激素释放激素(thyrotropin-releasing hormone, TRH)的合成增加,从而增加垂体前叶 TSH 的分泌, TSH 刺激甲状腺产生甲状腺激素(thyroid-hormone, TH),从而维持人体的动态平衡[1]。血清 TSH 水平对血清 TH 水平的轻微变化高度敏感,即使在正常范围内也是如此,因此 TSH 是评估甲状腺功能最敏感的生物标志物。

2. 特异性血清 TSH 参考范围

TSH 的正常值参考范围在统计学上由 2.5~97.5 个百分位数定义,不考虑临床结果的潜在风险。然而, TSH 水平的高低受多种因素的影响。在既往研究中,研究者在年龄、性别、种族、碘状态等影响因素研究较多。一项来自日本的多中心研究调查了临床甲状腺功能正常个体的血清 TSH 和 TH 水平基于年龄和性别的差异,发现在女性中,随着年龄的增长, TSH 水平逐渐增加,但在男性中, TSH 水平低于女性,随着年龄的增长而增加的幅度较小[2]。另有一项研究表明,在无病人群中,黄种人的 TSH 水平比白种人高,在碘状况(碘缺乏、碘充足和碘过剩)依次增加的不同亚组中, TSH 的 97.5 百分位数逐渐呈增加趋势(3.45 mU/L、4.36 mU/L 和 5.35 mU/L)。因此,基于年龄、性别、种族、碘状态等的特异性 TSH 参考区间是诊断临床疾病的前提[3]。

然而,以上研究均未考虑临床结果的风险。近年来,研究者在心血管疾病和死亡风险方面对 TSH 参考范围的研究兴趣日益增加。一项纳入 134,346 名受试者(中位数年龄为 59 岁)队列研究,调整了年龄、性别、吸烟、收缩压、糖尿病和总胆固醇,发现 TSH 的第 60~80 百分位可以代表基于心血管疾病事件(冠心病、卒中和心力衰竭)和全因死亡风险的甲状腺功能的最佳健康范围,从而可以更好地识别甲状腺相关结果风险较高的个体[4]。另外一项代表了 1540 万美国青少年(51.7%为男孩, 95% CI: 49.7%~53.8%)的全国健康和营养检查调查(NHANES)的研究中,纳入了 12 至 18 岁甲状腺功能正常的美国青少年人群,研究心脏代谢危险因素(腹部肥胖、血脂异常、葡萄糖耐量不良、血压升高、胰岛素抵抗和丙氨酸转氨酶升高)与 TSH 水平之间的关系,研究表明 TSH 水平 > 第 75 个百分位数的青少年出现胰岛素抵抗和心脏代谢危险因素的几率较高[5]。但该研究并未评估这些心脏代谢危险因素是否转化为不良的心脏代谢结局,

因此需要进一步的前瞻性研究。由此可见, 考虑临床结果的风险, TSH 的正常值参考范围有待进一步制定。

3. 正常范围血清 TSH 水平与心血管疾病

3.1. TSH 与颈动脉粥样硬化

颈动脉粥样硬化不仅包括了粥样斑块, 还包括颈动脉内膜增厚, 更严重的情况下甚至可以导致颈动脉狭窄或闭塞[6]。颈动脉粥样硬化与心脑血管疾病存在一定的相关性, 是全身动脉粥样硬化性疾病形成和演变的反映窗口。一项回顾性研究纳入甲状腺功能正常的患有颈动脉疾病的患者, 结果表明颈内动脉完全狭窄和另一条狭窄超过 50% 的患者和双侧颈内动脉狭窄小于 50% 的患者的 TSH 水平差异显著(0.75 ± 0.37 IU/mL vs. 1.39 ± 1.00 IU/mL, $P = 0.002$) [7]。Koji 等对 468 名甲状腺功能正常女性进行横断面研究, 将血清 TSH 浓度为 $0.35 \sim 4.94$ μ IU/mL 定义为正常范围, 观察到仅在绝经后妇女中颈动脉最大内膜中层厚度(max IMT)与血清 TSH 浓度 ≥ 2.5 μ IU/mL 之间的显著相关性, 而在绝经前和围绝经期妇女中未观察到[8]。

然而, 一项来自中国天津慢性低级别全身炎症与健康(TCLSIH)的队列研究, 共有 3181 名甲状腺功能正常中老年受试者参与, 结果表明 944 名受试者发生了颈动脉粥样硬化, 颈动脉粥样硬化的发生率为 29.7% (944/3181), 在调整多个混杂因素后, 血清游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)和游离甲状腺素(FT4)的平均水平和变化值越高, 发生颈动脉粥样硬化的风险越高, 但 TSH 的均值和变化均与颈动脉粥样硬化无关[9]。另外一项前瞻性研究共纳入 3543 名甲状腺功能正常人群中, 年龄为 19~89 岁, 平均(47.0 ± 10.2)岁, 中位随访时间为 4.2 年, 研究发现基线 FT3、FT4 和 TSH 水平均与颈动脉粥样硬化发病风险的关联无统计学意义[10]。来自中国的研究表明, 颈动脉内中膜厚度(CIMT)增厚组与非增厚组, 两组间 TSH 水平差异均无统计学意义($P > 0.05$) [11]。以上研究唯一的不足是未对颈动脉的狭窄严重程度进行划分。

因此, 正常范围血清 TSH 与颈动脉疾病之间的关系, 未来需要进一步划分年龄及颈动脉狭窄严重程度, 在不同的人群中进行前瞻性研究来确定。

3.2. TSH 与冠心病

虽然 TSH 在正常范围内, 但 TSH 水平与心脏代谢紊乱有关。王聪霞等回顾性研究, 纳入经皮冠状动脉介入治疗(PCI)后复查造影的患者 340 例, 根据造影结果分为再狭窄组($n = 31$)和非再狭窄组($n = 309$), 经 Logistic 回归分析表明 TSH 为支架内再狭窄的独立危险因素, OR 值为 1.475 ($P < 0.001$) [12]。在一项纳入 1203 名 TSH 水平在正常范围内的 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)患者的前瞻性研究中, 根据 TSH 水平的三分位数将患者分为三组, 进行 39 个月的中位随访, Cox 比例风险模型显示, TSH 是长期全因死亡率的独立预测因子(HR: 1.248, 95% CI: 1.046~1.490, $P = 0.014$) [13]。与之相似的另外一项前瞻性研究中位随访 44.25 个月后发现, 在 PCI 后再出现急性心肌梗死(AMI)的患者中, 参考范围内的高 TSH 水平与全因死亡的高风险独立相关(HR = 2.01; 95% CI: 1.42~2.85) [14]。然而, 另外一项研究表明, 纳入经冠状动脉造影检查的甲状腺功能正常绝经后女性不稳定性心绞痛 203 例, 研究发现轻中度狭窄与重度狭窄患者 TSH、FT4 比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 而 FT3 水平明显降低, 差异有统计学意义($P < 0.01$) [15]。上述研究均未证明正常范围血清 TSH 与冠心病是否有因果关系。然而, 在一项孟德尔随机化研究中发现, 正常范围的甲状腺功能与冠状动脉疾病(CAD)之间不存在因果关系, 而桥本氏甲状腺炎与 CAD 风险增加 7% 之间存在因果关系(OR, 1.07; 95% CI: 1.01~1.13; $P = 0.026$) [16]。

3.3. TSH 与高血压

甲状腺的功能与血压之间存在着密切而复杂的关系[17]。甲状腺功能亢进症和甲状腺功能减退症都

会导致血压升高。但在甲状腺功能正常的人群中,研究并不多见。在接受门诊血压测量和 24 小时动态血压监测纳入的甲功正常的成年人的研究中, Cai P 等首次证实持续性高血压组与正常血压组相比 TSH 浓度增加,此外还发现,动态血压升高组的 TSH 浓度高于动态血压正常组,但临床高血压组和正常血压组之间 TSH 浓度没有统计学意义差异[18]。在韩国的一项大型回顾性研究中,纳入 20,053 名甲状腺功能正常的参与者,结果表明无论是男性还是女性, TSH 均与血压升高的发生率增加有关,而在男性中发现 TSH 与收缩压($\beta = 0.022, P = 0.011$)、舒张压($\beta = 0.019, P = 0.026$)呈正相关[19]。另有一项前瞻性研究,观察到正常范围 TSH 高值的患者动脉高压高于正常范围 TSH 低值的甲状腺功能正常者患者,但纳入的样本量较少仅有 123 名社区受试者[20]。然而, Merchan-Ramirez E 等的研究表明在 22 岁 \pm 2 岁之间的年轻人中, TSH 与血压之间没有发现关联,而 FT3 和 FT4 的水平与收缩压、舒张压和平均血压均呈正相关,这些结果在调整性别后仍然存在[21]。与该报道相似的是,一项持续 20 多年的队列研究表明,在年龄大于等于 45 岁的参与者中,较高的 FT4 水平与较高的高血压相关,而与 TSH 水平无关[22]。另外一项纳入的研究对象为 ≥ 60 岁以上的住院患者的横断面研究,同样表明正常范围内 TSH 水平与高血压之间无明显相关性[23]。基于以上研究,由于样本选择及研究设计的异质性,均不足以证明正常范围内血清 TSH 与高血压的因果关系,临床上仍需大量的研究,以提供更多的临床证据。

3.4. TSH 与心律失常

心房颤动是最常见的心律失常,一项来自西班牙的横断面研究,对 TSH 和 FT4 正常的成人患者进行了回顾性分析,结果表明当甲状腺调节轴的设定点升高时(即 TSH 和 FT4 同时升高),与心房颤动有关[24]。然而, Alonso-Ventura V 等研究者将心房颤动的甲状腺功能正常受试者作为病例组,甲状腺功能正常医疗保健患者作为对照组,发现在参考范围内较高的 FT4 水平与心房颤动的患病率和发病率增加有关,但病例组和对照组的 TSH 浓度却相似[25]。FT4 影响心房颤动的机制可能由甲状腺信号转导刺激血管阻力、心脏收缩力、心律和心房自动性的增加[26]。以上研究,其一均未检测 FT3 水平,因此无法研究 FT3 对甲状腺调节和心肌细胞的影响。其二均为回顾性研究,均未探讨其因果关系,因此未来需要在大量的前瞻性及随机对照研究中得到证实。因此正常范围血清 TSH 与心房颤动的研究仍不明确,需要进一步研究。

QT 间期延长提示心室复极化受损,是致死性室性心律失常的危险因素。在一项对甲状腺功能正常的 2 型糖尿病患者前瞻性研究中发现, TSH 和 Fridericia 校正 QT 间期(QTcF)之间存在显著的相关性,随着 TSH 中每个对数标准单位的增加,QTcF 增加约 3 ms [27]。然而,在非 2 型糖尿病的人群中, TSH 与 QTcF 之间的关系仍需要进一步的研究。

4. 正常范围 TSH 对全因死亡率和心血管死亡风险的影响

甲状腺激素是心血管功能的重要调节剂。众所周知,甲状腺功能减退症和甲状腺功能亢进症都会导致心血管风险增加。从美国国家健康和营养检查调查(NHANES)纳入的 9020 名美国成年人的队列研究中,发现较高的 TSH 水平与全因死亡风险增加有关(风险比: 1.36; 95% CI: 1.07~1.73),心血管疾病介导了正常范围内高水平 TSH 浓度与全因死亡率的相关性为 5.9% [28]。与此结果相反的是,另外一项纳入 6054 名人群的前瞻性队列研究中,发现在参考范围内促甲状腺激素与全因死亡率和总人口心血管死亡风险之间没有发现相关性,而与更高的 FT4 有关[29]。

在一项纳入了 1830 名来自美国第三次全国健康和营养检查调查的糖尿病成人患者的前瞻性队列研究中,共中位随访 17.1 年,发现正常范围内低水平和高水平血清 TSH 水平与甲状腺功能正常成人糖尿病患者全因死亡率和心血管疾病死亡率增加有关,这些发现反映了正常范围 TSH 水平与死亡率之间呈 U 型的非线性关系[30]。然而,另外一项纳入了 1265 名 TSH 在正常范围的 2 型糖尿病患者,发现血浆 TSH

水平与较低的卒中风险相关，而与心肌梗死、血管死亡或全因死亡的风险之间没有关联[31]。

以上研究表明，在普通人群或者糖尿病患者中，正常范围血清 TSH 水平与全因死亡率和心血管疾病死亡率的关系尚存在的争议较大，这可能与样本选择，样本量的大小，随访的时间等均有关系。

5. 总结与展望

甲状腺激素对心血管稳态起着核心作用，TSH 水平的轻微波动也会对心血管系统产生影响。基于以上研究，正常范围 TSH 对全因死亡率和心血管死亡风险的影响存在的争议较大，在参与颈动脉粥样硬化、冠心病、高血压等心血管事件中的研究结果不一。但可以肯定的是，近年来研究者对正常范围甲状腺激素与心血管系统的研究兴趣日益增加。

考虑临床结果的风险或者是年龄、性别、种族等影响因素，TSH 的正常值参考范围都有待进一步制定。在未来，研究者对于正常范围内 TSH 水平与心血管疾病之间关系的判定，对心血管疾病的预防尤为重要。虽然 TSH 与心血管系统疾病之间的研究取得了一定的进展，但研究结果不一，未来仍需大量的、多中心的前瞻性的研究，进一步探讨正常范围内 TSH 与心血管系统疾病的关系，从而在心血管疾病预防和治疗方面提供新的突破。

参考文献

- [1] Babić Leko, M., Gunjača, I., Pleić, N. and Zemunik, T. (2021) Environmental Factors Affecting Thyroid-Stimulating Hormone and Thyroid Hormone Levels. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article 6521. <https://doi.org/10.3390/ijms22126521>
- [2] Yamada, S., Horiguchi, K., Akuzawa, M., Sakamaki, K., Yamada, E., Ozawa, A., *et al.* (2023) The Impact of Age- and Sex-Specific Reference Ranges for Serum Thyrotropin and Free Thyroxine on the Diagnosis of Subclinical Thyroid Dysfunction: A Multicenter Study from Japan. *Thyroid*, **33**, 428-439. <https://doi.org/10.1089/thy.2022.0567>
- [3] Wang, X., Li, Y., Zhai, X., Wang, H., Zhang, F., Gao, X., *et al.* (2021) Reference Intervals for Serum Thyroid-Stimulating Hormone Based on a Recent Nationwide Cross-Sectional Study and Meta-analysis. *Frontiers in Endocrinology*, **12**, Article 660277. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.660277>
- [4] Xu, Y., Derakhshan, A., Hysaj, O., Wildisen, L., Ittermann, T., Pingitore, A., *et al.* (2023) The Optimal Healthy Ranges of Thyroid Function Defined by the Risk of Cardiovascular Disease and Mortality: Systematic Review and Individual Participant Data Meta-Analysis. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, **11**, 743-754. [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(23\)00227-9](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(23)00227-9)
- [5] Chen, X., Deng, S., Sena, C., Zhou, C. and Thaker, V.V. (2020) Relationship of TSH Levels with Cardiometabolic Risk Factors in US Youth and Reference Percentiles for Thyroid Function. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **106**, e1221-e1230. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa900>
- [6] 梁辉. 关注颈动脉粥样硬化的规范药物管理[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2020, 22(11): 1121-1123.
- [7] Can, Y., Ucaroglu Can, N., Kocayigit, I., Kilic, H. and Akdemir, R. (2022) Is Thyroid-Stimulating Hormone a Predictor of Severity of Carotid Artery Disease? *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, **26**, 8311-8316.
- [8] Sakamaki, K., Tsunekawa, K., Ishiyama, N., Kudo, M., Ando, K., Akuzawa, M., *et al.* (2021) Association between High Normal-Range Thyrotropin Concentration and Carotid Intima-Media Thickness in Euthyroid Premenopausal, Perimenopausal and Postmenopausal Women. *Maturitas*, **144**, 29-36. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2020.10.022>
- [9] Gu, Y., Meng, G., Zhang, Q., Liu, L., Wu, H., Zhang, S., *et al.* (2022) Association of Longitudinal Trends in Thyroid Function with Incident Carotid Atherosclerosis in Middle-Aged and Older Euthyroid Subjects: The Tianjin Chronic Low-Grade Systemic Inflammation and Health (TCLSIH) Cohort Study. *Age and Ageing*, **51**, afab276. <https://doi.org/10.1093/ageing/afab276>
- [10] 孟永霞, 顾叶青, 张庭婧, 等. 甲状腺功能正常人群中基线甲状腺功能与颈动脉粥样硬化关系的队列研究[J]. 中国慢性病预防与控制, 2021, 29(4): 268-272.
- [11] 巩红, 郑阳, 徐阳, 等. 正常范围内低水平游离甲状腺素与冠脉病变及颈动脉硬化化的关系[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2018, 39(4): 479-482.
- [12] 徐阳, 刘晓唤, 巩红, 等. 促甲状腺激素和 apoB/apoA 与支架内再狭窄的关系[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2018, 39(3): 315-318.

- [13] Sun, L., Xiao, K., Miao, Z., Zhang, Y., Si, J., Shi, N., *et al.* (2022) Prognostic Value of Normal Thyroid Stimulating Hormone in Long-Term Mortality in Patients with STEMI. *Frontiers in Endocrinology*, **13**, Article 806997. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.806997>
- [14] Ni, W., Kong, S., Lin, K., Huang, Y., Li, J., Shi, S., *et al.* (2023) Normal Thyroid Stimulating Hormone Is Associated with All-Cause Mortality in Patients with Acute Myocardial Infarction after Percutaneous Coronary Intervention. *European Journal of Medical Research*, **28**, Article No. 199. <https://doi.org/10.1186/s40001-023-01149-9>
- [15] 吴燕, 何敏. 绝经后女性不稳定性心绞痛患者甲状腺激素水平与冠状动脉狭窄程度的相关性分析[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2018, 20(1): 37-41.
- [16] Marouli, E., Kus, A., Del Greco M, F., Chaker, L., Peeters, R., Teumer, A., *et al.* (2020) Thyroid Function Affects the Risk of Stroke via Atrial Fibrillation: A Mendelian Randomization Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **105**, 2634-2641. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa239>
- [17] 中国高血压防治指南修订委员会, 高血压联盟(中国), 中国医疗保健国际交流促进会高血压病学分会, 等. 中国高血压防治指南(2024年修订版)[J]. 中华高血压杂志(中英文), 2024, 32(7): 603-700.
- [18] Cai, P., Peng, Y., Chen, Y., Li, L., Chu, W., Wang, Y., *et al.* (2019) Association of Thyroid Function with White Coat Hypertension and Sustained Hypertension. *The Journal of Clinical Hypertension*, **21**, 674-683. <https://doi.org/10.1111/jch.13536>
- [19] Shin, K.A. and Kim, E.J. (2021) Association between Thyroid Hormone and Components of Metabolic Syndrome in Euthyroid Korean Adults. *Medicine*, **100**, e28409. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000028409>
- [20] Verrusio, W., Magro, V.M., Renzi, A., Casciaro, B., Andreozzi, P. and Cacciafesta, M. (2018) Thyroid Hormones, Metabolic Syndrome and Vitamin D in Middle-Aged and Older Euthyroid Subjects: A Preliminary Study. *Aging Clinical and Experimental Research*, **31**, 1337-1341. <https://doi.org/10.1007/s40520-018-1071-1>
- [21] Merchan-Ramirez, E., Sanchez-Delgado, G., Arrizabalaga-Arriazu, C., Acosta, F.M., Arias-Tellez, M.J., Muñoz-Torres, M., *et al.* (2022) Circulating Concentrations of Free Triiodothyronine Are Associated with Central Adiposity and Cardiometabolic Risk Factors in Young Euthyroid Adults. *Journal of Physiology and Biochemistry*, **78**, 629-640. <https://doi.org/10.1007/s13105-022-00881-w>
- [22] Neves, J.S., Fontes-Carvalho, R., Borges-Canha, M., Leite, A.R., von Hafe, M., Vale, C., *et al.* (2022) Association of Thyroid Function, within the Euthyroid Range, with Cardiovascular Risk: The Epiporto Study. *Frontiers in Endocrinology*, **13**, Article 1067801. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1067801>
- [23] 孙亚召, 黄捷, 王宁宁, 等. 促甲状腺激素与老年心脑血管病危险因素及患病风险的相关性研究[J]. 临床心血管病杂志, 2023, 39(11): 840-844.
- [24] Alonso-Ventura, V., Civeira, F., Alvarado-Rosas, A., Lou-Bonafonte, J.M., Calmarza, P., Moreno-Franco, B., *et al.* (2022) A Cross-Sectional Study Examining the Parametric Thyroid Feedback Quantile Index and Its Relationship with Metabolic and Cardiovascular Diseases. *Thyroid*, **32**, 1488-1499. <https://doi.org/10.1089/thy.2022.0025>
- [25] Alonso-Ventura, V., Campos-Magallon, P., Moreno-Franco, B., Calmarza, P., Calvo-Gracia, F., Lou-Bonafonte, J.M., *et al.* (2023) An Elevated Parametric Thyroid Feedback Quantile-Based Index Is Associated with Atrial Fibrillation. *Frontiers in Endocrinology*, **14**, Article 1087958. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1087958>
- [26] Anderson, J.L., Jacobs, V., May, H.T., Bair, T.L., Benowitz, B.A., Lappe, D.L., *et al.* (2019) Free Thyroxine within the Normal Reference Range Predicts Risk of Atrial Fibrillation. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, **31**, 18-29. <https://doi.org/10.1111/jce.14183>
- [27] Madhukar, R., Jagadeesh, A.T., Moey, M.Y.Y., Vaglio, M., Badilini, F., Leban, M., *et al.* (2021) Association of Thyroid-Stimulating Hormone with Corrected QT Interval Variation: A Prospective Cohort Study among Patients with Type 2 Diabetes. *Archives of Cardiovascular Diseases*, **114**, 656-666. <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2021.06.008>
- [28] Inoue, K., Ritz, B., Brent, G.A., Ebrahimi, R., Rhee, C.M. and Leung, A.M. (2020) Association of Subclinical Hypothyroidism and Cardiovascular Disease with Mortality. *JAMA Network Open*, **3**, e1920745. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.20745>
- [29] Groothof, D., Flores-Guerrero, J.L., Nolte, I.M., Bouma, H.R., Gruppen, E.G., Bano, A., *et al.* (2020) Thyroid Function and Risk of All-Cause and Cardiovascular Mortality: A Prospective Population-Based Cohort Study. *Endocrine*, **71**, 385-396. <https://doi.org/10.1007/s12020-020-02397-z>
- [30] Zhu, P., Lao, G., Chen, C., Luo, L., Gu, J. and Ran, J. (2022) TSH Levels within the Normal Range and Risk of Cardiovascular and All-Cause Mortality among Individuals with Diabetes. *Cardiovascular Diabetology*, **21**, Article No. 254. <https://doi.org/10.1186/s12933-022-01698-z>
- [31] de Vries, T.I., de Valk, H.W., van der Graaf, Y., de Borst, G.J., Cramer, M.J.M., Jaap Kappelle, L., *et al.* (2019) Normal-range Thyroid-Stimulating Hormone Levels and Cardiovascular Events and Mortality in Type 2 Diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*, **157**, Article 107880. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107880>