

<http://hdl.handle.net/1765/111952>



# Summary/samenvatting



## SUMMARY

In **Chapter 1** of this thesis, we provide a general background on the pleiotropic effects of thyroid hormones, with a particular focus on cardiometabolic health. Furthermore, we describe the objectives, rationale and outline of this thesis. One study in this thesis is a systematic review. The other studies of this thesis are embedded within the Rotterdam Study, a large prospective population-based cohort study among middle-aged and older adults.

In **Chapter 2**, we aim to expand the current knowledge about the specific effects of thyroid function on cardiometabolic health. We therefore investigate the association of thyroid function with several aspects of cardiometabolic health, including nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD), atherosclerosis, coagulation, and EAT (epicardial adipose tissue). In addition, we provide some novel mechanistic insights about the effects of thyroid hormones on cardiovascular system. In Chapter 2.1, we prospectively investigate the association of thyroid function with the risk of NAFLD and liver fibrosis. We show that low and low-normal thyroid function are associated with an increased risk of NAFLD and liver fibrosis. In Chapter 2.2, we systematically appraise the evidence regarding the role of thyroid function on fibrosis of the liver, lung, and heart in humans. The systematic review suggests that low thyroid function is consistently associated with an increased risk of fibrotic diseases in the liver, lung and heart. In Chapter 2.3, we examine the association of thyroid function with atherosclerosis throughout its spectrum, spanning from subclinical atherosclerosis (measured by coronary artery calcification) to clinical atherosclerotic cardiovascular events to atherosclerotic cardiovascular mortality. We show that FT<sub>4</sub> levels, even within the normal reference range, are positively and linearly associated with high coronary artery calcification score, and increased risk of atherosclerotic cardiovascular morbidity and mortality. Interestingly, these results are independent of traditional cardiovascular risk factors. In Chapter 2.4, we investigate the association of thyroid function with several coagulation factors, including procoagulant (ie, fibrinogen and von Willebrand factor antigen) and anticoagulant (ie, ADAMTS13 activity) factors. We show that higher FT<sub>4</sub> levels are associated with higher fibrinogen, higher von Willebrand factor antigen and lower ADAMTS13 activity, which indicate a procoagulant state. Fibrinogen and von Willebrand factor antigen (but not ADAMTS13) are further identified as partial mediators linking FT<sub>4</sub> to cardiovascular disease. In Chapter 2.5, we examine the association of thyroid function with EAT measured by

computed tomography. We show that higher FT<sub>4</sub> levels among participants with a large waist circumference are associated with larger EAT volumes. Furthermore, we investigate the potential mediating role of EAT in the association of thyroid function with atrial fibrillation. We do not find a mediating effect of EAT, though our results suggest that the synergic effects of thyroid hormones and EAT may increase the risk of atrial fibrillation.

In **Chapter 3**, we aim to yield novel insights on the qualitative and quantitative impact of thyroid function on health. We therefore investigate the association of thyroid function with general health, using several multidimensional measures that can reflect the pleiotropic effects of thyroid hormones, such as frailty index, gait patterns, total life expectancy, and disease-specific life expectancy. In Chapter 3.1, we investigate the association of thyroid function with frailty index. We show that higher FT<sub>4</sub> levels are associated with increasing scores of frailty index, thus indicating an increased risk of health deterioration over time. In Chapter 3.2, we present the association of thyroid function with gait patterns. Tandem and base of support are identified as novel gait domains related to thyroid function. In view of the ongoing debate on redefining the reference ranges of TSH and FT<sub>4</sub> levels, Chapters 3.3 and 3.4 investigate potential differences in total and disease-specific life expectancy, within the reference range of thyroid function. We show that subjects with low-normal thyroid function live longer overall, and also live more years with and without non-communicable diseases than those with high-normal thyroid function.

In **Chapter 4**, we provide a reflection on the main findings of this thesis and highlight several methodological considerations in epidemiological research. Moreover, we describe the potential clinical implications of our findings and future perspectives.

## SAMENVATTING

In **Hoofdstuk 1** van dit proefschrift beschrijven wij de pleiotrope effecten van schildklierhormonen, met bijzondere aandacht voor de effecten op de cardiometabole gezondheid. Verder beschrijven we de doelstellingen, beweegredenen en de hoofdlijnen van dit proefschrift. Eén onderzoek in dit proefschrift is een systematische review. De andere studies van dit proefschrift zijn onderdeel van de Rotterdam Study, een grote prospectieve populatie-gebaseerde cohortstudie van middelbare en oudere volwassenen.

In **Hoofdstuk 2** proberen we de huidige kennis over de specifieke effecten van de schildklierfunctie op cardiometabole gezondheid uit te breiden. We onderzoeken daarom de associatie van de schildklierfunctie met verschillende aspecten van de cardiometabole gezondheid, waaronder niet-alcoholische leververvetting (NAFLD), atherosclerose, coagulatie en epicardiaal vetweefsel. Daarnaast bieden we enkele nieuwe mechanistische inzichten over de effecten van schildklierhormonen op het cardiovasculaire systeem. In hoofdstuk 2.1 onderzoeken we prospectief de associatie van de schildklierfunctie met het risico op NAFLD en leverfibrose. We laten zien dat lage en laag-normale schildklierfunctie geassocieerd zijn met een verhoogd risico op NAFLD en leverfibrose. In hoofdstuk 2.2 beoordelen we systematisch het bewijsmateriaal met betrekking tot de rol van de schildklierfunctie op fibrose van de lever, de longen en het hart in de mens. De resultaten van de systematische review suggereren dat een lage schildklierfunctie gepaard gaat met een verhoogd risico op fibrotische aandoeningen van de lever, de longen en het hart. In Hoofdstuk 2.3 onderzoeken we de associatie van de schildklierfunctie met atherosclerose over het gehele spectrum, van subklinische atherosclerose (gemeten door coronaire arteriële calcificatie) tot klinische atherosclerotische cardiovasculaire uitkomsten tot atherosclerotische cardiovasculaire mortaliteit. We laten zien dat FT<sub>4</sub>waarden, zelfs binnen het normale referentiegebied, positief en lineair geassocieerd zijn met een hoge score op de coronaire aderverkalking, en een verhoogd risico op atherosclerotische cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit. Interessant is dat deze resultaten onafhankelijk zijn van de traditionele cardiovasculaire risicofactoren. In hoofdstuk 2.4 onderzoeken we de associatie van de schildklierfunctie met verschillende stollingsfactoren, waaronder procoagulant (dwz fibrinogeen en von Willebrand factorantigeen) en anticoagulant (ie ADAMTS13-activiteit) factoren. We laten zien dat hogere FT<sub>4</sub>-niveaus geassocieerd zijn met een hoger fibrinogeen,

hogere von Willebrand-factorantigeen en lagere ADAMTS13-activiteit, wat wijst op een procoagulante toestand. Fibrinogeen en von Willebrand factorantigeen (maar niet ADAMTS13) worden verder geïdentificeerd als gedeeltelijke bemiddelaars die  $FT_4$  koppelen aan cardiovasculaire ziekte. In hoofdstuk 2.5 onderzoeken we de associatie van de schildklierfunctie met EAT gemeten met computertomografie. We laten zien dat hogere  $FT_4$ -niveaus bij deelnemers met een grote middelomtrek worden geassocieerd met grotere epicardiaal vetweefsel volumes. We vinden echter geen bemiddelend effect van epicardiaal vetweefsel in de associatie tussen schildklierfunctie en atrium fibrilleren. Wel suggereert onze studie dat de synergetische effecten van schildklierhormonen en epicardiaal vetweefsel het risico op atrium fibrilleren kunnen verhogen.

In **Hoofdstuk 3** verschaffen we nieuwe inzichten over de kwalitatieve en kwantitatieve impact van de schildklierfunctie op de gezondheid. We onderzoeken daarom de associatie van de schildklierfunctie met de algemene gezondheid, met behulp van verschillende multidimensionale maten die de pleiotrope effecten van schildklierhormonen kunnen weerspiegelen, zoals de frailty index (ie, kwetsbaarheidindex), looppatronen, de totale levensverwachting en de ziekte-specifieke levensverwachting. In hoofdstuk 3.1 onderzoeken we de associatie van de schildklierfunctie met de frailty index. We laten zien dat hogere  $FT_4$ -niveaus geassocieerd zijn met toenemende scores van de frailty index, wat dus wijst op een verhoogd risico op verslechtering van de gezondheid in de loop van de tijd. In hoofdstuk 3.2 presenteren we de associatie van de schildklierfunctie met looppatronen. Tandem en basis van ondersteuning worden geïdentificeerd als nieuwe loopp domeinen gerelateerd aan de schildklierfunctie. Met het oog op het lopende debat betreft het herdefiniëren van de referentiewaarden van TSH- en  $FT_4$ -waardes, onderzoeken de hoofdstukken 3.3 en 3.4 mogelijke verschillen in totale en ziekte-specifieke levensverwachting, binnen het referentiegebied van de schildklierfunctie. We laten zien dat personen met een laag-normale schildklierfunctie langer leven en ook meer jaren leven zowel met als zonder chronische aandoeningen dan mensen met een hoog-normale schildklierfunctie.

In **Hoofdstuk 4** geven we een reflectie op de belangrijkste bevindingen van dit proefschrift en benadrukken we verschillende methodologische overwegingen in epidemiologisch onderzoek. Bovendien beschrijven we de potentiële klinische implicaties van onze bevindingen en toekomstperspectieven.