

# 甲状腺功能与2型糖尿病大血管并发症关系的研究进展

樊然燃<sup>1</sup>, 马晓梅<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>青海大学研究生院, 青海 西宁

<sup>2</sup>青海大学附属医院, 青海 西宁

收稿日期: 2022年6月6日; 录用日期: 2022年6月29日; 发布日期: 2022年7月7日

## 摘要

2型糖尿病(T2DM)和甲状腺疾病是临床上最常见的两大内分泌代谢性疾病。T2DM患者的长期糖代谢失调会影响到身体的各个重要器官, 而心脑血管病如冠心病、脑梗死等, 会对病人的生命和生活质量造成重要影响。越来越多的研究表明甲状腺功能异常可能与糖尿病的发病过程以及T2DM并发症有关, 尤其是T2DM合并甲状腺功能减退的患者, 会引起多系统损害从而发生功能减退或衰竭, 促进大血管并发症的发生。因此, 本文就甲状腺功能异常与T2DM大血管并发症之间的研究进展进行综述。

## 关键词

2型糖尿病, 大血管并发症, 甲状腺功能

# Research Progress on the Relationship between Thyroid Function and Macrovascular Complications in Type 2 Diabetes Mellitus

Ranran Fan<sup>1</sup>, Xiaomei Ma<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

<sup>2</sup>Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Jun. 6<sup>th</sup>, 2022; accepted: Jun. 29<sup>th</sup>, 2022; published: Jul. 7<sup>th</sup>, 2022

\*通讯作者。

文章引用: 樊然燃, 马晓梅. 甲状腺功能与 2 型糖尿病大血管并发症关系的研究进展[J]. 临床医学进展, 2022, 12(7): 6173-6180. DOI: [10.12677/acm.2022.127891](https://doi.org/10.12677/acm.2022.127891)

## Abstract

**Type 2 diabetes mellitus (T2DM) and thyroid disease are the two most common endocrine and metabolic diseases. Long-term disorder of glucose metabolism in patients with T2DM will affect the important organs of the whole body, while cardiovascular and cerebrovascular diseases, such as coronary heart disease and cerebral infarction, will have an important impact on life span and survival quality of patients. More and more studies have shown that thyroid dysfunction may be involved in the pathogenesis of diabetes and complications of T2DM, especially in patients with T2DM complicated with hypothyroidism, which may cause multi-system damage, resulting in hypofunction or failure, promoting the occurrence of macrovascular complications. Therefore, This research progress on the relationship between thyroid dysfunction and macrovascular complications of T2DM have been reviewed in present paper.**

## Keywords

**Type 2 Diabetes Mellitus, Macrovascular Complications, Thyroid Function**

Copyright © 2022 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. 甲状腺功能异常与 T2DM 的关系

2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)和甲状腺疾病是最常见的内分泌疾病,且两种疾病之间相互影响、密切联系[1]。研究通过数据证明在糖尿病的发病过程中,特别是处于糖尿病前期的患者也可能存在着甲状腺激素异常的参与,并且与 T2DM 的并发症也有一定的关系,甲状腺激素水平的变化,即使在正常范围内,也可能触发 T2DM 的发生[2]。

甲状腺激素对糖代谢的调节具有一定的双向作用,一方面可促使小肠黏膜吸收葡萄糖,同时增强胰岛素分泌,强化葡萄糖代谢及糖酵解过程,发挥降糖作用;另一方面可增强胰高血糖素、糖皮质激素、肾上腺素及生长激素对血糖的上调作用,促使血糖升高。其中,降糖作用小于升糖作用,由此可引起血糖水平的整体上调。正常的人体中,胰岛素和胰岛素拮抗激素是一种动态的平衡,而甲亢进则会出现糖代谢异常、胰岛功能受损、胰岛素抵抗等。同时,甲状腺激素还可通过影响下丘脑核的相关酶类,激活交感神经系统,进而促使肝脏糖异生能力的增加,导致血糖浓度增高[3]。当甲状腺激素缺乏时,相应的肝糖原、肌糖原分解也随之减少,同时可减弱糖异生及外周组织对糖类的吸收作用,导致空腹基线血糖水平升高。同时甲状腺功能减退与空腹血糖水平的升高呈正相关,这是由于其肌肉细胞中葡萄糖运输蛋白的表达降低,从而降低了细胞对葡萄糖的吸收,从而使血糖升高。同时,体内促甲状腺激素(TSH)可影响血浆瘦素等脂肪因子的表达,导致胰岛素分泌减少,导致血糖上升[4]。可见,甲状腺机能低下和糖尿病互为危险因素。

## 2. T2DM 的临床现状

近年来,由于人们的饮食习惯和生活习惯的变化,导致 T2DM 的发病率不断上升。国际糖尿病联盟[5]的最新调查研究发现,2021 年全年,在全世界范围内 20~79 岁人群的糖尿病患病人数约为 5.366 亿,到 2045 年将上升至 7.832 亿。由于人口老龄化和饮食习惯的变化,糖尿病由罕见疾病发展为一种常见疾

病, 其发病率由 1980 年的 0.67% 上升到 2017 年的 11.2% [6]。中国是亚洲地区糖尿病患者最多的地区之一[7], 目前在糖尿病预防诊治方面也面临着十分严峻的挑战。

### 3. 甲状腺功能异常对 T2DM 大血管并发症的影响

甲状腺功能异常在糖尿病的发病中起着重要作用, 且与 T2DM 的并发症有很大的关系, 甲状腺激素的改变会增加胰岛素抵抗, 影响血糖、血脂代谢, 进而诱发 T2DM 的慢性并发症。尤其是 T2DM 患者合并甲减, 会引起多系统损害而发生功能减退或衰竭, 加速了大血管的并发症。Marushchak 等[8]研究表示 T2DM 合并 SCH 患者的所有脂质谱值均显著高于单纯 T2DM 患者。部分研究表明, TSH 与总胆固醇(TC)呈线性关系, 随着 TSH 的升高, TC 水平也随之升高。亚临床甲减时, 低密度脂蛋白(LDL)受体的数量和活力降低, 循环中低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)的吸收降低, 降低了 LDL 的降解和清除, 亚临床甲减时由于脂蛋白酶活性被抑制, 使 TC 的清除率下降。甲状腺激素一方面通过刺激 3-羟基-3-戊二酰-辅酶 A (HMG-CoA)来促进肝内的胆固醇合成, 另一方面, 它可以促进胆汁中的胆固醇及代谢物的排泄, 在缺乏甲状腺激素的情况下, 尽管体内的胆固醇含量会下降, 但是它的排泄速率会下降, 从而导致 TC、甘油三酯(TG)和 LDL 含量升高。另外, 在甲状腺激素水平降低时, 游离脂肪酸进入肝脏会增加, 从而引起 LDL 的生成, 进而引起高甘油三酯血症[9]。甲减通过引起脂质代谢失衡并从多方面、多层次增加糖尿病血管并发症的各种危险因素水平, 损害胰岛素分泌, 损害微血管和大血管功能, 导致糖尿病并发症的伴随发生。所有这些发现表明, 甲状腺功能异常与 T2DM 之间存在很强的相关性, 通过早期筛查或认识到危险因素, 这两种疾病及其相关并发症的风险可以降至最低[10]。

#### 3.1. T2DM 与甲状腺功能减退关系

有流行病学调查显示, 一般人群甲状腺机能异常发生率约为 5%~8%, 与之相比, 有甲状腺功能异常的糖尿病病人占 13%~32%, 比非糖尿病的高 2~3 倍, 主要表现为甲状腺功能减退, 其中在临床阶段最为常见的是亚临床甲状腺功能减退症(subclinical hypothyroidism, SCH) [11]。甲状腺功能减退的特点是胃肠道葡萄糖吸收减少、外周葡萄糖积累延长、糖异生、肝脏葡萄糖生成减少、葡萄糖处理减少。甲减可通过各种不同方式影响 T2DM 患者的糖代谢功能。比如由于肾脏清除胰岛素的能力下降, 甲状腺功能减退症患者对胰岛素的生理需求状况也会有所改善; 厌食症也可能导致甲状腺功能减退时胰岛素分泌降低。研究发现胰岛素抵抗与甲状腺功能减退有关, 在甲状腺功能减退的情况下, 周围肌肉对胰岛素变得不那么敏感, 瘦素代谢紊乱可能在此类疾病中起作用[12]。另一方面, 较高水平的三碘甲状腺原氨酸(Triiodothyronine, T3)激活了许多涉及葡萄糖代谢和胰岛素抵抗的基因。此外, 许多作者已经建立了胰岛素抵抗和甲状腺功能减退之间的直接联系[13]。T2DM 患者合并甲减, 不但会使病情变得更为复杂, 加重 T2DM 病人的病情, 而且大血管并发症的发生率会随之上升。

##### 3.1.1. T2DM 合并 SCH 的流行现状与发病机制

我国 T2DM 患者合并 SCH 的发病率可高达 10.7%~22.4%, 女性患者的发病概率高于男性[14], 且发病体现在年龄上更为明显, 可能是由于女性雌激素水平随着年龄的增长分泌不断减少, 从而对下丘脑-垂体轴负反馈作用减弱导致 TSH 升高可能。在碘充足的人群中, SCH 影响到高达 10% 的人口, 其中妇女和老年人发病率最高。在我国 SCH 是常见的内分泌代谢疾病, 是单纯基于甲状腺功能检查的生化诊断, 其特点是血清甲状腺激素水平在参考值范围内而血清 TSH 水平在高于参考值范围[15]。

糖尿病患者 TSH 升高的原因目前尚不清楚, 可能是由于复杂的相互依赖的作用, 既往研究表明, 瘦素在许多糖尿病患者中较高[16] [17], 瘦素可能通过体外和体内 JAK-2 或者信号转导以及转录激活 STAT3 因子的途径影响下丘脑-垂体-甲状腺轴来刺激 TSH 的合成[18]。也有文献表明甲减与胰岛素抵抗有关, 主

要有 Maratou E 等人[19] [20]将其归因于脂肪组织和肌肉细胞表面葡萄糖转运蛋白 4 (glucose transport protein, GLUT4)的受损易位所致的胰岛素对葡萄糖转运的促进作用减小。胰岛素抵抗可能发展为 SCH 的原因是葡萄糖转运蛋白 2 (glucose transport protein, GLUT2)基因易位导致的胰岛素刺激的葡萄糖转移率降低。SCH 也易导致糖、脂肪及蛋白质代谢紊乱, 进一步加大 T2DM 患者血糖调节难度、加重其并发症的发生风险[21]。

### 3.1.2. SCH 对 T2DM 大血管并发症的影响

SCH 仅表现为促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, 又称 TSH)水平升高, 而游离三碘甲状腺原氨酸(free Triiodothyronine, 又称 FT3)水平在正常范围内, 且无明显临床病理状态的疾病, 其是甲状腺功能减退的早期阶段。SCH 的特点是碳水化合物和脂肪代谢的改变, 如胃肠道葡萄糖吸收减少, 外周葡萄糖蓄积延长, 糖异生增加, 肝脏葡萄糖输出量减少, 肝脏葡萄糖处置减少, 伴随着这些变化, SCH 影响胰岛素分泌及微血管和大血管功能, 增加糖尿病患者的 cardiovascular 风险[22] [23]。

有相关研究表明 SCH 是心肌梗死的独立影响因素, 可增加心血管疾病的发生概率。Rodondi 等[24]研究证明, 冠心病与 SCH 密切相关, 其发生概率与 TSH 水平逐步上升。国内文献也报道, SCH 发生冠心病的机率较大, 病死率高, 尤其当 TSH 值  $\geq 10$  mIU/L, 冠心病的发病率体现的更为显著[25]。吴景程等[26]在一项回顾性研究中发现, 无 SCH 的糖尿病患者的 cardiovascular 患病率小于合并 SCH 的糖尿病患者。欧洲的研究显示 SCH 可在很大程度上增加了主动脉粥样硬化症和心肌梗死的发生[27]。SCH 引起的心血管事件发生率增加的原因尚未明确, 因 SCH 可引起甲状腺激素水平明显变化, 考虑与甲状腺激素有关。甲状腺激素对心血管系统的作用: 1) 高 TSH 水平引起内皮功能损伤状况表现为: 血管内皮具有参与调节脂质代谢和血管的舒缩、抑制炎症反应等功能。SCH 血管舒张功能明显低于正常人群, 且 TSH 水平与内皮依赖性血管舒张状况呈负相关[28]。Turemen 等[29]通过检查内皮依赖性刺激的肱动脉反应探讨亚临床甲减内皮细胞损伤和炎症情况, 研究表明自身免疫性甲状腺炎有内皮功能障碍和慢性炎症, 其成因与脂质分布的变化和同型半胱氨酸血症有关。2) 高 TSH 水平造成的严重血脂代谢紊乱: 临床上发现脂类代谢的改变与 TSH 的关系密切, SCH 患者的血脂谱状况与临床甲减相似。Monzani 等[30]认为 SCH 可升高患者的 TC、LDL 和载脂蛋白 B 的水平, 促进颈动脉壁的厚度增加与动脉壁的早期动脉粥样硬化, 使得心脑血管病变的发生率上升。3) SCH 的甲状腺激素水平轻度降低可影响心脏的舒缩功能[31]: 当静息时, SCH 抑制心肌钙泵活性, 造成心室舒张功能障碍, 心室舒张速度减慢, 从而引起心脏收缩功能代偿, 久而久之可出现心室收缩功能失代偿, 最终可导致动脉粥样硬化及心力衰竭状况的发生。4) SCH 造成心脏及全身血液动力学异常[32]: 首先, SCH 可引起副交感神经兴奋, 心率减慢, 心输出量减少, 血管内血流速度减慢, 导致血液处于高凝状态, 引起血管栓塞的风险; 其次, SCH 可降低血管反应的灵敏度, 主要表现为当机体运动时不能相应地引起全身血管阻力降低, 故外周阻力明显增加, 舒张压升高, 引起心脏收缩功能障碍, 最终导致 cardiovascular 疾病风险增加及糖尿病并发症的发生。有研究数据表示 SCH 与颈动脉内膜中层厚度(intima-media thickness, IMT)之间没有任何显著关联, 因此表明 SCH 与动脉粥样硬化风险的增加无关[33]。在糖尿病并发症中, 发现下肢动脉粥样硬化性病变(lower extremity atherosclerosis disease, LEAD)在 T2DM 合并 SCH 的患者更容易出现[34]。但国内一项数据表明 T2DM 合并 SCH 和 T2DM 甲状腺功能正常组 ABI 无明显差异[35]。因此 SCH 与 T2DM 大血管并发症的相关性需行进一步研究。

### 3.2. 桥本氏甲状腺炎对 T2DM 大血管并发症的影响

桥本氏甲状腺炎(Hashimoto disease, HD)是甲状腺自身免疫性疾病, 病理学特征表现为特异性甲状腺自身抗体阳性, 包括抗甲状腺球蛋白抗体(Thyroglobulin antibody, TgAb)和甲状腺过氧化物酶抗体(Thyroid peroxidase antibody, TPOAb), 其中 TPOAb 意义更大。甲状腺过氧化物酶可诱导吞噬细胞释放促炎细胞因子, 例如肿瘤坏死因子  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、干扰素-g, TPOAb 可促进 T 细胞对甲状腺过氧化物酶的反应。由于 TNF- $\alpha$

和干扰素-g 是动脉粥样硬化进展的已知因素[36], 这两种特异性甲状腺自身抗体与甲状腺自身免疫反应密切相关, 他们可使机体处于低度炎症状态, 引起血管内皮功能障碍, 可能导致血管壁与血小板、嗜中性粒细胞和巨噬细胞之间发生异常反应, 导致结构性和不可逆的动脉壁损伤, 继而引起动脉粥样硬化斑块的形成和破裂[37]。一项研究表明处于正常范围内的 TPOAb 滴度与动脉粥样硬化呈正相关[38]。TPOAb 水平的上升可影响糖尿病、动脉粥样硬化的病情变化, 对临床糖尿病大血管并发症的防治有着重要的指导意义。

一项针对自身免疫性疾病的研究表示, 在类风湿关节炎患者中 TPOAb 阳性患者比 TPOAb 阴性患者的 CIMT 进展速率明显增快, 且该速率比其他大型他汀类药物试验的安慰剂患者大 10 倍[39], TPOAb 可能会导致甲减的发生。由于甲减在实验研究中被证实与动脉粥样硬化的进展有关[40], 因此 TPOAb 滴度水平可能与动脉粥样硬化发生呈正相关。Xiang 等[41]的研究发现 TPOAb 阳性的甲状腺功能正常的患者的血管内皮功能减低, 提示自身免疫反应可能与内皮功能障碍有关; 但 Bano 等[42]的观点则相反, 他们的一项基于中老年人的前瞻性研究显示, TPOAb 与动脉粥样硬化之间没有关联。因此, 甲状腺自身抗体与动脉粥样硬化的关系仍存在争议。

### 3.3. 甲状腺功能亢进症与 T2DM 的关系

糖尿病患者中甲亢患病率高于一般人群, 甲亢在 T2DM 患者中约 2%~4%; 新诊断的 2 型糖尿病患者中女性高于男性, 且仅女性患者的相对风险显著增加[23]。在甲状腺毒症中, 糖耐量是由肝脏葡萄糖输出增加和糖原分解量增加触发的。这一过程加剧糖尿病前期的发展且使 2 型糖尿病急剧上升。胰岛素抵抗被认为是甲状腺功能障碍和 T2DM 之间最重要的联系。肝脏胰岛素抵抗是由过量的葡萄糖产生引起的, 而不是空腹高胰岛素血症。肝脏葡萄糖输出量的增加被发现是 T2DM 患者空腹血糖浓度升高的一个关键调节因子。在胰岛素抵抗期间, 肌肉葡萄糖增加, 尽管摄取效率降低, 肌肉摄取葡萄糖的减少和肝脏葡萄糖输出的增加导致葡萄糖代谢的恶化。根据相关发现, 胰岛素抵抗也会损害脂质代谢[43]。因此, 胰岛素抵抗可能是甲状腺功能障碍和 T2DM 之间的联系。

甲亢导致脂质过氧化增加, 而甲减导致葡萄糖氧化减少。清除低密度脂蛋白可降低低密度脂蛋白胆固醇和甘油三酯水平。甲状腺激素刺激儿茶酚胺的活性, 导致脂肪细胞的脂肪分解和循环脂肪酸的增加。增加的脂肪酸供应抵消了甲状腺激素介导的肝脏长链脂肪酸氧化途径的增强, 该途径参与了糖的生成。线粒体解偶联蛋白 GLUT4、“PPAR- $\gamma$  辅活化子-1 $\alpha$  (PGC-1 $\alpha$ )”、磷酸甘油酸激酶(PGK)等基因, 调节甲状腺激素与骨骼肌之间的联系[44]。线粒体解偶联蛋白 3 (UCP3)是一种新发现的基因, 与降低脂肪酸氧化和葡萄糖代谢[45]有关。2 型或 1 型碘甲状腺原氨酸脱碘酶可以通过从酚环中去除碘原子触发来源于 T4 的 3,5,3-三碘甲腺原氨酸。另一方面, 3 型脱碘酶(D3)通过去除酪氨酸环上的碘原子来灭活甲状腺激素。脱碘酶参与调节 T3 的生物利用度, 从而影响胰岛素的反应。甲状腺激素影响脱碘酶在不同组织中的表达, 它们调节 T3 的生物利用度, 从而调节胰岛素的反应。T3 升高与一种新的错义变异单核苷酸多态性中第 92 位密码子(Thr92Ala)有关, 这与胰岛素抵抗有一定的关联, 此外, 它还与胰岛素诱导的骨骼肌和脂肪组织中葡萄糖清除和葡萄糖周转增加有关, 确定 T3 与胰岛素敏感性异常有关[46]。研究表明, 与正常甲状腺阶段相比, 甲亢患者 GLUT2 的表达增强。此外, 在文献中脂代谢紊乱进一步确立了甲状腺激素与胰岛素抵抗之间的关系[47]。这些与甲状腺激素相关的基因在 T2DM 的发病机制中起着重要作用, 可能会影响糖尿病大血管并发症的产生。

## 4. 结语

综上所述, 随着人们经济及文化水平的提高, 全球 T2DM 患者在飞速增长。T2DM 患者长期的糖代谢紊乱可以累及全身各重要的器官, 其中大血管病变以动脉粥样硬化最为突出。甲状腺激素通过加重胰岛素抵抗, 影响血糖、血脂代谢, 从而影响 T2DM 慢性并发症的发生、发展。尤其是 T2DM 患者合并甲

减, 会引起多系统损害而发生功能减退或衰竭, 促进大血管并发症的发生。通过本研究探讨, 我们可以了解到甲减可通过引起脂质代谢失衡等多方面增加糖尿病血管并发症的各种危险因素, 最终导致糖尿病血管并发症的发生。因此, 在临床上对 T2DM 患者进行甲状腺功能筛查应引起我们的重视, 以便尽早检出及诊断甲状腺疾病, 必要时进行及时与适当治疗, 这可减轻及延缓糖尿病患者血管并发症进展, 并可在一定程度上影响糖尿病患者的疾病转归、预后以及长期生活质量。

## 参考文献

- [1] 方珂, 陆付耳. 糖尿病与甲状腺疾病密切相关的病理生理基础[J]. 医学综述, 2016, 22(5): 950-954.
- [2] Duntas, L.H., Orgiazzi, J. and Brabant, G. (2011) The Interface between Thyroid and Diabetes Mellitus. *Clinical Endocrinology (Oxford)*, **75**, 1-9. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2011.04029.x>
- [3] 郭新红, 张青春, 孔艳华, 等. 2 型糖尿病甲状腺功能正常病人甲状腺激素与代谢指标的相关性分析[J]. 蚌埠医学院学报, 2021, 46(8): 1041-1044.
- [4] 洪燕青, 邸阜生. TSH、血脂水平及肾功能、甲状腺功能与 2 型糖尿病患者肾损伤的相关性[J]. 贵州医科大学学报, 2021, 46(3): 362-366.
- [5] Sun, H., Saeedi, P., Karuranga, S., et al. (2022) IDF Diabetes Atlas: Global, Regional and Country-Level Diabetes Prevalence Estimates for 2021 and Projections for 2045. *Diabetes Research and Clinical Practice*, **183**, Article ID: 109119. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109119>
- [6] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版) [J]. 国际内分泌代谢杂志, 2021, 41(5): 482-548.
- [7] Wang, L., Gao, P., Zhang, M., et al. (2017) Prevalence and Ethnic Pattern of Diabetes and Prediabetes in China in 2013. *JAMA*, **317**, 2515-2523. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.7596>
- [8] Marushchak, M., Vivosiana, I., Musienko, V., et al. (2022) Subclinical Hypothyroidism as a Contributor to Macrovascular Complications in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Acta Clinica Croatica*, **60**, 483-495. <https://doi.org/10.20471/acc.2021.60.03.20>
- [9] 王玫, 任安. 亚临床甲状腺功能减退与糖尿病血管并发症[J]. 国际病理科学与临床杂志, 2012, 32(1): 35-39.
- [10] Mohammed, H.S. and Abdelmageed, R.M. (2021) The Relationship between Type 2 Diabetes Mellitus and Related Thyroid Diseases. *Cureus*, **13**, e20697.
- [11] Kalra, S., Aggarwal, S. and Khandelwal, D. (2019) Thyroid Dysfunction and Type 2 Diabetes Mellitus: Screening Strategies and Implications for Management. *Diabetes Therapy*, **10**, 2035-2044. <https://doi.org/10.1007/s13300-019-00700-4>
- [12] Cettour-Rose, P., Theander-Carrillo, C., Asensio, C., et al. (2005) Hypothyroidism in Rats Decreases Peripheral Glucose Utilisation, a Defect Partially Corrected by Central Leptin Infusion. *Diabetologia*, **48**, 624-633. <https://doi.org/10.1007/s00125-005-1696-4>
- [13] Rochon, C., Tauveron, I., Dejax, C., et al. (2003) Response of Glucose Disposal to Hyperinsulinaemia in Human Hypothyroidism and Hyperthyroidism. *Clinical Science (London)*, **104**, 7-15. <https://doi.org/10.1042/CS20020154>
- [14] Meng, Z., Liu, M., Zhang, Q., et al. (2015) Gender and Age Impacts on the Association between Thyroid Function and Metabolic Syndrome in Chinese. *Medicine (Baltimore)*, **94**, e2193. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000002193>
- [15] Cooper, D.S. and Biondi, B. (2012) Subclinical Thyroid Disease. *The Lancet*, **379**, 1142-1154. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60276-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60276-6)
- [16] Al-Hamodi, Z., Al-Habori, M., Al-Meer, A., et al. (2014) Association of Adipokines, Leptin/Adiponectin Ratio and C-Reactive Protein with Obesity and Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, **6**, 99. <https://doi.org/10.1186/1758-5996-6-99>
- [17] Xu, J., Zhao, Y.H., Chen, Y.P., et al. (2014) Maternal Circulating Concentrations of Tumor Necrosis Factor-Alpha, Leptin, and Adiponectin in Gestational Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Scientific World Journal*, **2014**, Article ID: 926932. <https://doi.org/10.1155/2014/926932>
- [18] Ortega-Carvalho, T.M., Oliveira, K.J., Soares, B.A., et al. (2002) The Role of Leptin in the Regulation of TSH Secretion in the Fed State: *In Vivo* and *In Vitro* Studies. *Journal of Endocrinology*, **174**, 121-125. <https://doi.org/10.1677/joe.0.1740121>
- [19] Maratou, E., Hadjidakos, D.J., Kollias, A., et al. (2009) Studies of Insulin Resistance in Patients with Clinical and Subclinical Hypothyroidism. *European Journal of Endocrinology*, **160**, 785-790. <https://doi.org/10.1530/EJE-08-0797>
- [20] Dimitriadis, G., Mitrou, P., Lambadiari, V., et al. (2006) Insulin Action in Adipose Tissue and Muscle in Hypothyroid-

- ism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **91**, 4930-4937. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-0478>
- [21] Sampaolo, G., Campanella, N., Catozzo, V., *et al.* (2014) Relationship between Hypothyroidism and Cholesterol Out of the Records of 1756 Patients. *Recenti Progressi in Medicina*, **105**, 79-82.
- [22] Joffe, B.I. and Distiller, L.A. (2014) Diabetes Mellitus and Hypothyroidism: Strange Bedfellows or Mutual Companions? *World Journal of Diabetes*, **5**, 901-904. <https://doi.org/10.4239/wjd.v5.i6.901>
- [23] Wang, C. (2013) The Relationship between Type 2 Diabetes Mellitus and Related Thyroid Diseases. *Journal of Diabetes Research*, **2013**, Article ID: 390534. <https://doi.org/10.1155/2013/390534>
- [24] Rodondi, N., den Elzen, W.P., Bauer, D.C., *et al.* (2010) Subclinical Hypothyroidism and the Risk of Coronary Heart Disease and Mortality. *JAMA*, **304**, 1365-1374. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.1361>
- [25] 杨月莲, 陈世安, 龚磊, 等. 2 型糖尿病患者颈动脉粥样硬化与尿酸水平的相关性研究[J]. 现代生物医学进展, 2013, 13(22): 4322-4324.
- [26] 吴景程, 李晓华, 彭永德, 等. 2 型糖尿病患者中亚临床甲状腺功能减退症与糖尿病血管并发症关系的研究[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2010(4): 304-306.
- [27] Hak, A.E., Pols, H.A., Visser, T.J., *et al.* (2000) Subclinical Hypothyroidism Is an Independent Risk Factor for Atherosclerosis and Myocardial Infarction in Elderly Women: The Rotterdam Study. *Annals of Internal Medicine*, **132**, 270-278. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-132-4-200002150-00004>
- [28] 涂燕平, 雷梦觉, 吴小和, 等. 亚临床甲状腺功能减退与冠心病患者血管内皮功能与炎症反应之间关系的研究[J]. 临床荟萃, 2011, 26(6): 491-493.
- [29] Turemen, E.E., Cetinarslan, B., Sahin, T., *et al.* (2011) Endothelial Dysfunction and Low Grade Chronic Inflammation in Subclinical Hypothyroidism Due to Autoimmune Thyroiditis. *Endocrine Journal*, **58**, 349-354. <https://doi.org/10.1507/endocrj.K10E-333>
- [30] Monzani, F., Caraccio, N., Kozakowa, M., *et al.* (2004) Effect of Levothyroxine Replacement on Lipid Profile and Intima-Media Thickness in Subclinical Hypothyroidism: A Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **89**, 2099-2106. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-031669>
- [31] Biondi, B., Palmieri, E.A., Lombardi, G., *et al.* (2002) Effects of Subclinical Thyroid Dysfunction on the Heart. *Annals of Internal Medicine*, **137**, 904-914. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-137-11-200212030-00011>
- [32] Monzani, F., Di Bello, V., Caraccio, N., *et al.* (2001) Effect of Levothyroxine on Cardiac Function and Structure in Subclinical Hypothyroidism: A Double Blind, Placebo-Controlled Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **86**, 1110-1115. <https://doi.org/10.1210/jcem.86.3.7291>
- [33] Takashima, N., Niwa, Y., Mannami, T., *et al.* (2007) Characterization of Subclinical Thyroid Dysfunction from Cardiovascular and Metabolic Viewpoints: The Suita Study. *Circulation Journal*, **71**, 191-195. <https://doi.org/10.1253/circj.71.191>
- [34] Han, C., He, X., Xia, X., *et al.* (2015) Subclinical Hypothyroidism and Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS ONE*, **10**, e135233. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0135233>
- [35] 王玫, 任安, 王东. 2 型糖尿病合并亚临床甲减与糖尿病血管并发症相关性的研究[J]. 中国现代医学杂志, 2012, 22(36): 66-70.
- [36] Sochocka, M., Koutsouraki, E.S., Gasiorowski, K., *et al.* (2013) Vascular Oxidative Stress and Mitochondrial Failure in the Pathobiology of Alzheimer's Disease: A New Approach to Therapy. *CNS & Neurological Disorders—Drug Targets*, **12**, 870-881. <https://doi.org/10.2174/18715273113129990072>
- [37] Matsuura, E., Atzeni, F., Sarzi-Puttini, P., *et al.* (2014) Is Atherosclerosis an Autoimmune Disease? *BMC Medicine*, **12**, Article No. 47. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-12-47>
- [38] Isguven, P., Gunduz, Y. and Kilic, M. (2016) Effects of Thyroid Autoimmunity on Early Atherosclerosis in Euthyroid Girls with Hashimoto's Thyroiditis. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*, **8**, 150-156. <https://doi.org/10.4274/jcrpe.2145>
- [39] Raterman, H.G., Voskuyl, A.E., Simsek, S., *et al.* (2013) Increased Progression of Carotid Intima Media Thickness in Thyroid Peroxidase Antibodies-Positive Rheumatoid Arthritis Patients. *European Journal of Endocrinology*, **169**, 751-757. <https://doi.org/10.1530/EJE-13-0394>
- [40] Ichiki, T. (2016) Thyroid Hormone and Vascular Remodeling. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, **23**, 266-275. <https://doi.org/10.5551/jat.32755>
- [41] Xiang, G.D., He, Y.S., Zhao, L.S., *et al.* (2006) Impairment of Endothelium-Dependent Arterial Dilatation in Hashimoto's Thyroiditis Patients with Euthyroidism. *Clinical Endocrinology (Oxford)*, **64**, 698-702. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2006.02531.x>
- [42] Bano, A., Chaker, L., Mattace-Raso, F., *et al.* (2017) Thyroid Function and the Risk of Atherosclerotic Cardiovascular

- Morbidity and Mortality: The Rotterdam Study. *Circulation Research*, **121**, 1392-1400.  
<https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.311603>
- [43] Kapadia, K.B., Bhatt, P.A. and Shah, J.S. (2012) Association between Altered Thyroid State and Insulin Resistance. *Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics*, **3**, 156-160.
- [44] de Lange, P., Feola, A., Ragni, M., *et al.* (2007) Differential 3,5,3'-Triiodothyronine-Mediated Regulation of Uncoupling Protein 3 Transcription: Role of Fatty Acids. *Endocrinology*, **148**, 4064-4072.  
<https://doi.org/10.1210/en.2007-0206>
- [45] Senese, R., Valli, V., Moreno, M., *et al.* (2011) Uncoupling Protein 3 Expression Levels Influence Insulin Sensitivity, Fatty Acid Oxidation, and Related Signaling Pathways. *Pflügers Archiv*, **461**, 153-164.  
<https://doi.org/10.1007/s00424-010-0892-3>
- [46] Kadiyala, R., Peter, R. and Okosieme, O.E. (2010) Thyroid Dysfunction in Patients with Diabetes: Clinical Implications and Screening Strategies. *International Journal of Clinical Practice*, **64**, 1130-1139.  
<https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2010.02376.x>
- [47] Mitrou, P., Raptis, S.A. and Dimitriadis, G. (2010) Insulin Action in Hyperthyroidism: A Focus on Muscle and Adipose Tissue. *Endocrine Reviews*, **31**, 663-679. <https://doi.org/10.1210/er.2009-0046>