

2型糖尿病合并亚临床甲减对心血管疾病影响的研究进展

古丽斯曼·吐拉克^{1,2}, 王昌敏^{1,2*}

¹新疆医科大学研究生学院, 新疆 乌鲁木齐

²新疆维吾尔自治区人民医院检验科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2024年1月29日; 录用日期: 2024年2月23日; 发布日期: 2024年2月29日

摘要

2型糖尿病(T2DM)和亚临床甲减(SCH)是两种常见的慢性疾病。近年来研究发现, T2DM合并SCH患者在临床中并不少见, 且此类患者罹患心血管疾病的风险显著增加。本文旨在围绕T2DM合并SCH对心血管疾病影响的研究进展展开综述, 一方面提高我们对这两种疾病的理解, 另一方面, 为临床提供更有效的预防和治疗策略。

关键词

2型糖尿病, 亚临床甲状腺功能减退症, 心血管疾病, 研究进展

Research Progress on the Effect of Type 2 Diabetes Mellitus with Subclinical Hypothyroidism on Cardiovascular Disease

Gulisiman Tulake^{1,2}, Changmin Wang^{1,2*}

¹Graduate School of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

²Clinical Examination Center, Xinjiang Autonomous Region People's Hospital, Urumqi Xinjiang

Received: Jan. 29th, 2024; accepted: Feb. 23rd, 2024; published: Feb. 29th, 2024

Abstract

Type 2 diabetes (T2DM) and subclinical hypothyroidism (SCH) are two common chronic conditions. Recent research has found that T2DM combined with SCH is not uncommon in clinical practice, and the risk of cardiovascular disease is significantly increased for these patients. This article aims to review the research progress on the effect of T2DM combined with SCH on cardiovascular disease, on the one hand to improve our understanding of these two diseases, and on the other hand, to provide more effective prevention and treatment strategies for clinical practice.

*通讯作者。

文章引用: 古丽斯曼·吐拉克, 王昌敏. 2型糖尿病合并亚临床甲减对心血管疾病影响的研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(2): 4240-4245. DOI: 10.12677/acm.2024.142587

tions. In recent years, studies have found that patients with T2DM combined with SCH are not uncommon in clinical practice, and such patients have a significantly increased risk of cardiovascular disease. The purpose of this article is to review the research progress on the effect of T2DM combined with SCH on cardiovascular disease, on the one hand, to improve our understanding of these two diseases, on the other hand, to provide more effective prevention and treatment strategies for clinical.

Keywords

Type 2 Diabetes, Subclinical Hypothyroidism, Cardiovascular Disease, Research Progress

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

2 型糖尿病(T2DM)是一种由胰腺 β 细胞功能障碍和外周胰岛素抵抗引起的慢性代谢性疾病[1]。2019 年,全球约有 4.63 亿成年人患有糖尿病,糖尿病的患病率越来越高,据国际糖尿病联合会(IDF)估计,到 2045 年将有 7 亿人[2]。2 型糖尿病和心血管疾病之间存在联系。与非糖尿病患者相比,2 型糖尿病患者的血管风险在很大程度上取决于其他因素的存在,如一般心血管风险因素(如低密度脂蛋白和胆固醇升高、高血压和吸烟),以及糖尿病特有的因素(如 HbA1c、微量和大量蛋白尿) [3]。

亚临床甲减(SCH)是一种甲状腺功能减退的疾病,其主要表现为血清促甲状腺激素(TSH)水平升高,但血清甲状腺激素(FT3、FT4)水平正常[4]。亚临床甲减(SCH)是最常见的内分泌疾病之一,在普通人群中的患病率为 3%至 15%,在 60 岁以上的女性或老年人中的患病率高达 20% [4]。有证据表明,亚临床甲状腺功能减退与高血压和血脂异常等心血管疾病的危险因素有关[5]。在一项关于亚临床甲状腺功能减退症与收缩压(SBP)之间关系的分析中,亚临床甲状腺功能减退症与收缩压升高相关[6]。最近发现,亚临床甲状腺功能减退症患者血清载脂蛋白 B-48 水平较高,载脂蛋白 B-48 是乳糜微粒残留物和乳糜微粒的组分,是动脉粥样硬化的假定易感决定因素[7]。

2 型糖尿病(T2DM)和亚临床甲减(SCH)之间有着密切的关系,在病理生理上有很多共同点[8]。近年来的研究发现,2 型糖尿病(T2DM)合并亚临床甲减(SCH)的患者越来越多[9]。这两种疾病共存时对心血管风险的影响在临床上越来越常见[10]。这可能是因为 T2DM 和 SCH 影响多个系统。特别是,它可能导致血脂异常、高血压、内皮功能障碍[11],所有这些都增加心血管疾病(CVD)的风险。此外,与 SCH 相关的其他 CVD 危险因素包括高凝状态、高敏 C 反应蛋白水平升高、血流介导的血管舒张减少和一氧化氮的可用性降低等[12]。

目前,对于 T2DM 合并 SCH 患者的治疗,主要是通过控制血糖和调节甲状腺功能来降低 CVD 的风险。然而,这种治疗策略的效果并不理想。如何更有效地预防和治疗 T2DM 合并 SCH 患者的 CVD, 仍然是一个待解决的问题。了解 T2DM 和 SCH 之间的相互关系是优化患者管理和预防并发症及心血管疾病的关键。

2. 糖尿病与甲状腺疾病关联的潜在机制

糖尿病与甲状腺疾病的关系是双向的。2 型糖尿病的胰岛素抵抗和高胰岛素血症增加了游离甲状腺

素, 但降低了游离三碘甲状腺原氨酸和促甲状腺激素释放激素的合成。甲状腺功能障碍反过来可能对 2 型糖尿病的葡萄糖代谢产生不利影响。未发现的甲状腺功能障碍会恶化血糖控制, 并使 2 型糖尿病患者易患心血管和其他糖尿病相关并发症[13]。然而, 这两种疾病之间的潜在机制尚未完全明确, 目前主要有以下几种假设:

2.1. 亚临床甲状腺功能减退患者的血糖异常

研究发现, 甲状腺激素浓度的变化, 即使在正常范围内, 也可能预示着 2 型糖尿病(T2DM)的发作, 尤其是在糖尿病前期患者中[1]。亚临床甲状腺功能减退症(SCH)的特点是血清 TSH 水平在 10 $\mu\text{IU/ml}$ 内升高, 血清甲状腺激素正常, 包括游离甲状腺素(FT4)和游离三碘甲状腺激素。亚临床甲状腺功能减退症(SCH)是 2 型糖尿病(T2DM)患者糖代谢异常的潜在危险因素。在 2 型糖尿病患者和小鼠模型中验证了高 TSH 水平与血糖控制不良之间正相关的临床理论[4]。一项荟萃分析表明, T2DM 和 TSH 之间存在 J 型关系。在正常人群中, TSH 每增加 1 mIU/L, 患 T2DM 的风险就会增加 11% [1]。

亚临床甲状腺功能减退症与胰岛素抵抗之间的关系已得到证实。甲状腺功能障碍中的 T2DM 被认为是由一组基因的基因表达改变以及生理异常引起的, 这些异常导致葡萄糖摄取减少、内脏葡萄糖吸收增加、肌肉中的处置、肝脏葡萄糖输出增加。胰岛素抵抗可在亚临床甲状腺功能减退症中发展, 这是由 2 型葡萄糖转运蛋白(GLUT2)基因易位引起的胰岛素刺激的葡萄糖转移率降低的结果。另一方面, (Thr92Ala)中新的错义变异可引起胰岛素抵抗[14]。据报道[15], 甲状腺激素对胰岛素敏感性有重要作用, 在甲状腺功能减退的情况下, 外周肌肉对胰岛素的敏感性降低。瘦素代谢失调提示了这种疾病的可能作用。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。然而, 一些研究人员观察到了不一致的发现, 这突出了在这一领域进行更多研究的必要性[14]。最近研究表明, 已鉴定的 lncRNA 和 mRNA 的分子变化可能为理解 SCH 和 SCH 合并糖尿病的病理提供新的线索[16]。

2.2. 2 型糖尿病患者的甲状腺功能异常

T2DM 患者甲状腺疾病的患病率明显升高[17]。最常见的甲状腺功能障碍类型是甲状腺功能减退, 主要是亚临床甲状腺功能减退[8]。胰岛素抵抗是 2 型糖尿病的主要特征, 它可能影响甲状腺激素的代谢和作用。最近的研究报告称, 胰岛素抵抗是破坏甲状腺激素功能并导致 T2DM 患者甲状腺功能减退的主要因素。它通过改变下丘脑释放的促甲状腺激素(TSH)或影响外周组织将甲状腺素(T4)转化为三碘甲状腺原氨酸(T3)来实现这一点[18]。瘦素是下丘脑-垂体-甲状腺(HPT)轴的重要神经内分泌调节因子。它不仅直接调节室旁核促激素释放激素(TRH)基因的表达, 还通过影响弓形核(ARC)间接调节 TRH。许多糖尿病患者具有高水平的瘦素, 这可能通过(JAK)-2 影响下丘脑-垂体-甲状腺(HPT)轴来刺激 TSH 的合成/信号转导和转录激活(STAT)3。此外, 高胰岛素血症在 T2DM 患者中很常见, 胰岛素也会影响 TRH 和 TSH 的释放[9]。研究发现[19], 糖尿病患者血糖控制不佳是 T2DM 患者发生甲状腺功能障碍的危险因素。血糖, 特别是 HbA1c, 会影响甲状腺激素。因此, 严格的血糖控制可以改善甲状腺功能, 甚至纠正甲状腺激素异常, 而无需甲状腺功能障碍治疗。然而, 又有研究表明[20], T2DM 血糖控制不佳与甲状腺功能减退之间缺乏相关性。国外一项研究表明, 亚临床甲状腺功能减退在肥胖的 T2DM 患者中更为常见[21]。几项研究已经证明了肥胖与 SCH 的相关性[22]。TSH 和 BMI 之间的正相关是双侧的。一方面, TSH 直接刺激前脂肪细胞分化, 导致脂肪生成。另一方面, 肥胖患者的脂肪量越高, 血清瘦素水平越高, 进而导致促甲状腺激素释放激素和促甲状腺激素水平越高[21]。此外, T2DM 正在服用各种类型的口服抗糖尿病药物, 这可能是 T2DM 甲状腺激素水平变化的原因。例如, 据报道, 二甲双胍使用者的亚临床甲状腺功能减退症明显少于非二甲双胍使用者[21]。这可能是由于二甲双胍与

TSH 水平的降低有关[2]。

以上只是 2 型糖尿病导致甲减的一些可能的机制, 确切机制需要进一步研究。

3. 亚临床甲减合并 2 型糖尿病增加心血管疾病发生的影响因素

据报道, 亚临床甲状腺功能减退的糖尿病患者与心血管疾病的风险增加有关[17]。这可能是因为 SCH 可以加重 T2DM 的胰岛素抵抗, 同时也可以通过影响脂质代谢、血压、血管内皮功能等途径增加 CVD 的风险[11]。此外, 与 SCH 相关的其他 CVD 危险因素包括高凝状态、高敏 C 反应蛋白水平升高、血流介导的血管舒张减少和一氧化氮的可用性降低等[12]。

3.1. SCH 与血脂、血压的关系

高脂血症是心血管疾病的重要危险因素。与甲状腺功能正常的患者相比, SCH 患者的总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)和低密度脂蛋白(LDL-C)水平显著升高, 高密度脂蛋白(HDL-C)水平显著降低[23]。T2DM 合并 SCH 患者的所有血脂谱均高于单纯 2 型糖尿病患者。同时, T2DM 患者合并 SCH 使 TG 和 HDL-C 超过目标水平的风险分别增加 2.9 倍和 4.1 倍[12]。而糖尿病患者由于外周储存的游离脂肪酸动员增加, 从而进一步增加高血脂的风险[8]。此外, SCH 也与高血压有关, 可能是由于甲状腺功能减退患者的中枢神经系统多巴胺能活性也降低, 从而增加去甲肾上腺素水平, 从而进一步导致高血压的发展[24]。

高血脂和高血压是心血管疾病的危险因素。亚临床甲状腺功能减退症的糖尿病患者可能是通过高血脂、高血压等途径增加 CVD 的风险。

3.2. SCH 与血管内皮功能障碍的关系

血管内皮功能障碍是心血管疾病(CVD)发展的早期步骤。一项荟萃分析表明[11], SCH 与血管内皮功能障碍有关, 内皮功能障碍可能与促甲状腺激素(TSH)增加有关。最新的研究发现, miR-21-5p 可能参与亚临床甲状腺功能减退患者的动脉粥样硬化过程, 这项研究为 SCH 患者内皮功能障碍特异性循环 miRNA 表达模式的意义提供了新的见解。此外, 高血压和血脂异常可能在内皮功能障碍的发展中起着至关重要的作用。脂质代谢紊乱在动脉粥样硬化的病理进展中起着重要作用, 这可能是因为高脂血症会产生大量的脂质氧化物沉积在血管内皮中, 影响凝血和纤溶系统的激活。导致内皮细胞功能障碍, 加速动脉粥样硬化的发生[25]。

4. T2DM 合并 SCH 患者的治疗

糖尿病和甲状腺疾病都是需要终身治疗的慢性疾病, 对心血管健康有长期影响。目前, 对于 T2DM 合并 SCH 患者的治疗, 主要是通过控制血糖和调节甲状腺功能来降低 CVD 的风险。但是, 这种治疗策略的效果并不理想, 因此, 如何更有效地预防和治疗 T2DM 合并 SCH 患者的 CVD, 仍然是一个待解决的问题。

对于亚临床甲减合并糖尿病患者是否需要甲状腺激素补充治疗以降低心血管疾病的问题, 目前尚无明确的结论。一些研究认为, 亚临床甲减患者的甲状腺激素替代治疗可以改善血脂水平, 降低心血管疾病的风险。但也有研究认为, 对亚临床甲减患者进行甲状腺激素替代治疗的效果并不明显[26]。

甲状腺激素影响脂质、蛋白质和碳水化合物的代谢, 研究人员正在寻找强效的甲状腺模拟药物, 这种药物可以发挥预期的治疗效果, 而不会产生甲状腺激素的有害影响[27]。最近研究还发现, 甘草酸(EA)可能是预防 SCH 诱导的葡萄糖代谢异常的支持策略, 在临床实践中为亚临床甲状腺功能减退的 T2DM 患者提供了一种治疗选择[4]。

此外, 大多数 T2DM 合并 SCH 患者的甲状腺功能障碍随着血糖水平的校正而改善。在 T2DM 患者

中, 随着糖尿病控制不佳, 甲状腺对大剂量 TSH 的分泌反应降低, 严格的血糖控制可以改善这种反应。因此, 严格的血糖控制可以改善甲状腺功能, 甚至纠正甲状腺激素异常, 而无需甲状腺功能障碍治疗[19]。

总的来说, 对于亚临床甲减合并糖尿病患者是否需要甲状腺激素补充治疗以降低心血管疾病的问题, 需要根据患者的具体情况, 结合其病情严重程度、并发症情况、个体差异等因素, 进行个体化的评估和决策。同时, 也需要更多的临床研究来进一步明确这一问题。

5. 小结

T2DM 和 SCH 本身就是 CVD 的独立危险因素。T2DM 患者的血糖水平长期偏高, 会导致血管内皮损伤, 促进动脉粥样硬化的发生; 而 SCH 患者的甲状腺激素水平偏低, 会影响脂质代谢, 增加血脂水平, 进一步加重动脉粥样硬化的程度。T2DM 和 SCH 的共存会产生一种“叠加效应”, 使得 CVD 的风险大大增加。一方面, 甲状腺激素的缺乏会降低胰岛素的敏感性, 使得血糖控制更加困难; 另一方面, 高血糖状态会影响甲状腺激素的合成和释放, 使得甲减的症状更加严重。T2DM 和 SCH 的共存还可能通过其他机制影响 CVD 的发生, 如高凝状态、高敏 C 反应蛋白水平升高、血流介导的血管舒张减少和一氧化氮的可用性降低等。因此, 对于这种患者, 除了要积极控制血糖和甲状腺激素水平, 还需要对 CVD 的危险因素进行全面评估和管理, 如控制血压、调整脂质代谢、改善生活方式等。总的来说, T2DM 和 SCH 的共存会显著增加 CVD 的发生风险, 这种风险的增加可能通过多种机制实现, 需要进行全面的风险评估和管理, 以降低 CVD 的发生。

参考文献

- [1] Rong, F., Dai, H., Wu, Y., *et al.* (2021) Association between Thyroid Dysfunction and Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis of Prospective Observational Studies. *BMC Medicine*, **19**, Article No. 257. <https://doi.org/10.1186/s12916-021-02121-2>
- [2] Jimoh, A.K., Ghazali, M.S., Ogundeji, O.A., *et al.* (2022) Spectrum of Thyroid Function Test among Type 2 Diabetic Patients Attending a Rural Health Facility, Southwest Nigeria: A Hospital-Based Study. *SAGE Open Medicine*, **10**. <https://doi.org/10.1177/20503121221097625>
- [3] Rosengren, A. and Dikaiou, P. (2023) Cardiovascular Outcomes in Type 1 and Type 2 Diabetes. *Diabetologia*, **66**, 425-437. <https://doi.org/10.1007/s00125-022-05857-5>
- [4] Liu, Y., Li, X., Zhu, Y., *et al.* (2021) Subclinical Hypothyroidism Contributes to Poor Glycemic Control in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus, and Ellagic Acid Attenuates Methimazole-Induced Abnormal Glucose Metabolism in Mice Model. *Journal of Food Biochemistry*, **45**, e13753. <https://doi.org/10.1111/jfbc.13753>
- [5] Kaushik, A. and Agrawal, M. (2023) Relationship between Subclinical Hypothyroidism and the Risk of Cardiovascular Complications. *Cureus*, **15**, e33708. <https://doi.org/10.7759/cureus.33708>
- [6] Chiovato, L. and Duntas, L.H. (2014) Cardiovascular Risk in Patients with Subclinical Hypothyroidism. *European Endocrinology*, **10**, 157-160. <https://doi.org/10.17925/EE.2014.10.02.157>
- [7] Ito, M., Kitanaka, A., Arishima, T., *et al.* (2013) Effect of L-Thyroxine Replacement on Apolipoprotein B-48 in Overt and Subclinical Hypothyroid Patients. *Endocrine Journal*, **60**, 65-71. <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ12-0226>
- [8] Elgazar, E.H., Esheba, N.E., Shalaby, S.A. and Mohamed, W.F. (2019) Thyroid Dysfunction Prevalence and Relation to Glycemic Control in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, **13**, 2513-2517. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2019.07.020>
- [9] Yang, W., Jin, C., Wang, H., *et al.* (2023) Subclinical Hypothyroidism Increases Insulin Resistance in Normoglycemic People. *Frontiers in Endocrinology*, **14**, Article 1106968. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1106968>
- [10] 黄春梅, 钟锦荣, 丘汉忠. 老年 T2DM 合并亚临床甲状腺功能减退患者发生冠心病的危险因素分析[J]. 中外医学研究, 2019, **17**, 14-17.
- [11] Gong, N., Gao, C., Chen, X., *et al.* (2019) Endothelial Function in Patients with Subclinical Hypothyroidism: A Meta-Analysis. *Hormone and Metabolic Research*, **51**, 691-702. <https://doi.org/10.1055/a-1018-9564>
- [12] Marushchak, M., Vivsiana, I., Musiienko, 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>
- [13] Shrestha, B. and Rai, C.K. (2023) Hypothyroidism among Type 2 Diabetic Patients Visiting Outpatient Department of Internal Medicine of a Tertiary Care Centre: A Descriptive Cross-Sectional Study. *Journal of Nepal Medical Association*, **61**, 325-328. <https://doi.org/10.31729/jnma.8130>
- [14] Mohammed Hussein, S.M. and Abdelmageed, R.M. (2021) The Relationship between Type 2 Diabetes Mellitus and Related Thyroid Diseases. *Cureus*, **13**, e20697. <https://doi.org/10.7759/cureus.20697>
- [15] Dimitriadis, G., Parry-Billings, M., Bevan, S., *et al.* (1997) The Effects of Insulin on Transport and Metabolism of Glucose in Skeletal Muscle from Hyperthyroid and Hypothyroid Rats. *European Journal of Clinical Investigation*, **27**, 475-483. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2362.1997.1380688.x>
- [16] Jiang, Q., Sun, L., Lu, Y., *et al.* (2020) Identification of Related Long Non-Coding RNAs and MRNAs in Subclinical Hypothyroidism Complicated with Type 2 Diabetes by Transcriptome Analysis—A Preliminary Study. *Endokrynologia Polska*, **71**, 213-226. <https://doi.org/10.5603/EP.a2020.0025>
- [17] Mehalingam, V., Sahoo, J., Bobby, Z. and Vinod, K. (2020) Thyroid Dysfunction in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Its Association with Diabetic Complications. *Journal of Family Medicine and Primary Care*, **9**, 4277-4281. <https://doi.org/10.4103/jfmpe.jfmpe.838.20>
- [18] Asghar, M., Bukhari, S., Ali, G., *et al.* (2022) Prevalence and Predictors of Thyroid Dysfunction amongst Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in Pakistan. *Journal of Family Medicine and Primary Care*, **11**, 2739-2743. <https://doi.org/10.4103/jfmpe.jfmpe.2106.21>
- [19] Khassawneh, A.H., Al-Mistarehi, A.H., Zein Alaabdin, A.M., *et al.* (2020) Prevalence and Predictors of Thyroid Dysfunction among Type 2 Diabetic Patients: A Case-Control Study. *International Journal of General Medicine*, **13**, 803-816. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S273900>
- [20] Sharma, P., Sinha, R., Prasad, A. and Mitra, J.K. (2020) Lack of Association between Poor Glycemic Control in T2DM and Subclinical Hypothyroidism. *Journal of Thyroid Research*, **2020**, Article ID: 8121395. <https://doi.org/10.1155/2020/8121395>
- [21] Reddy, N., Pradeep, T.V.S., Tirupati, S., *et al.* (2020) Thyroid Dysfunction and Its Association with Microvascular Complications in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in South India. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, **14**, 615-617. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.05.005>
- [22] Walczak, K. and Sieminska, L. (2021) Obesity and Thyroid Axis. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, **18**, Article 9434. <https://doi.org/10.3390/ijerph18189434>
- [23] Kalra, S., Aggarwal, S. and Khandelwal, D. (2021) Thyroid Dysfunction and Dysmetabolic Syndrome: The Need for Enhanced Thyrovigilance Strategies. *International Journal of Endocrinology*, **2021**, Article ID: 9641846. <https://doi.org/10.1155/2021/9641846>
- [24] Talwalkar, P., Deshmukh, V. and Bhole, M. (2019) Prevalence of Hypothyroidism in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Hypertension in India: A Cross-Sectional Observational Study. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*, **12**, 369-376. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S181470>
- [25] Yao, X., Wang, Y., Wang, L., *et al.* (2022) Expression Patterns of Serum MicroRNAs Related to Endothelial Dysfunction in Patients with Subclinical Hypothyroidism. *Frontiers in Endocrinology*, **13**, Article 981622. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.981622>
- [26] Sue, L.Y. and Leung, A.M. (2020) Levothyroxine for the Treatment of Subclinical Hypothyroidism and Cardiovascular Disease. *Frontiers in Endocrinology*, **11**, Article 591588. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.591588>
- [27] 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>