

## 糖尿病合并亚临床甲状腺功能减退症及其对动脉粥样硬化的影响

杜海梅, 王娜, 张永莉

(延安大学附属医院, 陕西省延安市 716000)

[关键词] 糖尿病; 亚临床甲状腺功能减退症; 动脉粥样硬化

[摘要] 糖尿病大血管病变是糖尿病发病率最高、危害性最大、致死率最高的并发症。亚临床甲状腺功能减退症是以正常甲状腺素水平和升高的促甲状腺激素水平为特征的一种轻度或补偿型原发性甲状腺功能减退症。近年来国内研究显示升高的促甲状腺激素可作为动脉粥样硬化的独立危险因素,通过多种途径促进动脉粥样硬化的发展,从而参与糖尿病大血管病变的进展。文章通过参考总结相关文献将亚临床甲状腺功能减退与糖尿病患者动脉粥样硬化之间的相关性作一综述。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

### Diabetes mellitus combined with subclinical hypothyroidism and its impact on atherosclerosis

DU Hai-Mei, WANG Na, ZHANG Yong-Li

(The Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an, Shaanxi 716000, China)

[KEY WORDS] Diabetes mellitus; Subclinical hypothyroidism; Atherosclerosis

[ABSTRACT] Diabetic macrovascular disease is a complication of diabetes, with the highest incidence, the most harmful and the highest death rate. Subclinical hypothyroidism (SCH) is defined as a plasma thyroid-stimulating hormone (TSH) level above the institutional reference range combined with a plasma free thyroxine (FT4) or free triiodothyronine (FT3) level. In recent years, domestic studies have shown that elevated TSH can be used as an independent risk factor for atherosclerosis (As) through a variety of ways to promote the development of As, and thus participate in the progress of diabetic macroangiopathy. This article reviews the association between SCH and atherosclerosis in diabetic patients by summarizing the relevant literature.

随着糖尿病(diabetes mellitus, DM)患病率的增加,它给社会经济造成负担,尤其是其血管并发症对患者生存质量的严重危害,加上敏感性甲状腺功能测定的可用性越来越高,更多的糖尿病患者被诊断为亚临床甲状腺功能减退症(subclinical hypothyroidism, SCH),该病主要特征为甲状腺素水平正常而促甲状腺激素水平升高。多数研究显示,相对于促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH),甲状腺素(thyroxin, T4、T3)对血脂、血压、血糖等代谢紊乱影响更大,而TSH对糖尿病患者代谢指标的影响目前尚不明确,且是否会增加糖尿病并发症的发生率目前仍有争议,因此本文通过分析TSH与动

脉粥样硬化(atherosclerosis, As)之间的相关性来探讨其与糖尿病并发症的关系。

### 1 糖尿病及糖尿病合并亚临床甲状腺功能减退症的患病率

#### 1.1 糖尿病的患病率

根据国际糖尿病联盟(International Diabetes Federation, IDF)发布的数据显示,目前世界范围内共有4.15亿成年人患有糖尿病,对比2013年发布的数据显示,全世界共增加了3.1千万的成年糖尿病患者,并预测到2040年,将有6.42亿人患有糖尿

[收稿日期] 2017-08-06

[修回日期] 2017-11-26

[作者简介] 杜海梅,硕士研究生,研究方向为糖尿病及其并发症,E-mail为642866119@qq.com。通讯作者张永莉,主任医师,硕士研究生导师,研究方向为糖尿病及其并发症,E-mail为duhaimei@126.com。

病,与目前的数据相比增加超过50%。可见糖尿病已经在世界范围内达到了流行病的程度。在中国,2007年至2008年全国糖尿病流行率调查数据显示,中国成年人糖尿病患病率为9.7%,跃居世界第二大糖尿病发病国家,超过了欧美国家的糖尿病患者总和<sup>[1]</sup>。现今,中国作为最大的发展中国家,随着我国城市人口增加、生活方式变化及老龄化,我国糖尿病的患病率正呈快速上升的趋势,成为继心脑血管疾病、肿瘤之后另一个严重危害人民健康的重要慢性非传染性疾病。糖尿病易引起多种组织、器官、系统的损伤和功能异常(例如心血管、神经、肾、眼睛等),并且随着时间的推移可导致严重的并发症发生,其中大血管病变是较为突出的慢性血管并发症,近年来的荟萃分析证实,糖尿病的大血管病变是非糖尿病患者的2倍之高<sup>[2-3]</sup>。糖尿病既给社会和家庭带来较为沉重的影响,还严重侵害着人们的身体健康,糖尿病大血管病变更是糖尿病患者致死及死亡的重要原因。

## 1.2 糖尿病合并亚临床甲状腺功能减退症的患病率

Laloo等<sup>[4]</sup>发现普通人群中甲状腺功能异常者占31.2%,其中SCH占16.3%。流行病学研究发现,糖尿病患者甲状腺功能异常的发病率达13.1%~50.4%<sup>[5]</sup>。2型糖尿病患者中甲状腺功能异常发生率较正常人群增加3倍以上,其中SCH将近40%<sup>[6]</sup>,是非糖尿病患者的2~3倍<sup>[7]</sup>。荟萃分析<sup>[8]</sup>显示2型糖尿病患者SCH的患病率为4.69%~18.86%,而在中国,尤其是中国中部地区其发生率(18.9%)高于Meta分析中的其他国家。Chakrabarti等<sup>[9]</sup>调查也证实,糖尿病合并SCH的患病率,中国大陆较欧洲及非洲等国家更常见,而在中国又以中国中部的患病率居首。韩国的一项研究报告<sup>[10]</sup>显示2型糖尿病患者的SCH患病率为12.4%。患病率的这种地理差异原因还不清楚,一些研究人员认为,遗传因素和环境因素可能导致这一现象。Han等<sup>[8]</sup>调查显示,2型糖尿病患者比普通人群更容易出现SCH,同时在比较2型糖尿病并发症患者时,发现合并SCH的2型糖尿病患者更有可能发生并发症。此外,随着糖尿病患者年龄不断增大,SCH发生率也呈逐渐上升趋势<sup>[11]</sup>。

## 2 糖尿病与甲状腺功能异常的相关性

众所周知,1型糖尿病通过共享自身免疫功能及相似的遗传易感性基因如:CTLA-4、HLA-II类和

FOXP3基因等机制与自身免疫性甲状腺疾病有明确的关联。其主要特征是存在针对甲状腺过氧化物酶(thyroid peroxidase antibody, TPOAb)和甲状腺球蛋白(thyroglobulin antibody, TGAb)的自身抗体<sup>[12]</sup>。尽管已知1型糖尿病和甲状腺功能障碍的上述关联,但Varela等<sup>[13]</sup>研究显示,仍存在潜在的机制可能与糖代谢和能量代谢相关的信号通路之间复杂的相互作用,其中5'单磷酸腺苷激活蛋白激酶(adenosine 5'-monophosphate(AMP)-activated protein kinase, AMPK)可能是一个关键的靶标,不仅参与胰岛素敏感性的调节,而且参与甲状腺激素对食欲和能量消耗的反馈。而甲状腺功能障碍与2型糖尿病之间的关联并不清楚。目前Sarfokantanka等<sup>[14]</sup>的研究显示2型糖尿病患者中TPOAb水平显著升高,而TGAb在1型与2型糖尿病间差异无统计学意义。究其原因提示较高水平的TPOAb可能是由于甲状腺自身抗体与甲状腺淋巴细胞有良好的协同作用。2型糖尿病患者的甲状腺自身免疫率明显升高,使得亚临床甲状腺疾病风险增加近3倍,而2型糖尿病受试者维生素D水平降低,这可能是触发自身免疫并且作为2型糖尿病与甲状腺自身免疫之间的关联。瘦素受体(Leptin-R, Lep-R)是一种跨膜受体,JAK-STAT是其主要的信号传导途径,Lep-R在细胞内含2个结构区域,一个可以激活Janus激酶(JAK),另一个可以和信号转导激活因子(STAT)相互作用,借以调节转录,Lep-R主要分布在中枢神经系统,尤其是下丘脑<sup>[15]</sup>,故Zaid等<sup>[16]</sup>认为瘦素可能通过作用于下丘脑的Lep-R,从而激活JAK-2/信号转导和转录激活STAT3因子而影响下丘脑-垂体-甲状腺轴刺激TSH的合成,同时也证明瘦素可能是一种自分泌/旁分泌TSH调节剂。而高胰岛素血症在糖尿病人群中也很普遍,胰岛素在调节血糖状态时可能影响促甲状腺激素释放激素(thyrotropin-releasing hormone, TRH)和TSH的释放<sup>[17]</sup>。另一方面,在Liu等<sup>[18]</sup>的研究中发现血浆Nesfatin-1水平与2型糖尿病患者的TSH水平呈负相关。Nesfatin-1是核组蛋白2(nuclear histone 2, NUCB2)裂解后的产物,其主要具有抑制摄食的功能,而且对胃肠道功能、心血管功能及胰岛素分泌等具有调节作用,考虑到Nesfatin-1在能量和葡萄糖代谢中的关键作用,推测Nesfatin-1可能通过调节2型糖尿病患者的AMPK活性和TRH分泌,从而导致SCH,可能作为甲状腺功能的调节因子。同时Gonzalez等<sup>[19]</sup>的研究显示,Nesfatin-1除了对代谢调节和食物摄取的影响外,动物研究还表明,Nesfatin-

1 可以增强胰岛素释放,并导致血糖时间、剂量依赖性和胰岛素依赖性降低。这些结果表明,Nesfatin-1 可能参与糖代谢和甲状腺激素功能的调节。总之,糖尿病合并甲状腺功能异常的机制尚不完全清楚,有待于进一步研究。

### 3 TSH 对 2 型糖尿病患者动脉粥样硬化的影响

#### 3.1 TSH 与脂质代谢

TSH 可以不依赖甲状腺激素的作用,直接调控肝脏的脂代谢。TSH 能够和肝细胞表面的受体结合,并通过环磷酸腺苷/蛋白激酶 A/cAMP 反应元件结合蛋白信号通路(adenosine cyclophosphate, cAMP/protein kinase A,PKA/cAMP-response element binding protein)调控肝脏内胆固醇代谢相关的各类酶的合成,从而促进内源性胆固醇的合成,进而导致总胆固醇的增加,出现高脂血症的临床表现<sup>[20]</sup>;随着 TSH 的浓度增加,血浆内胆固醇酯转移蛋白失活,胆固醇的正常代谢活动受到抑制,进而增加胆固醇水平,这种临床表现在 2 型糖尿病患者中表现尤甚,因而可以对于 2 型糖尿病患者,其体内 TSH 的不断增多可能会直接导致其 As 的发生<sup>[21]</sup>;SCH 中轻微降低的甲状腺素(正常低值的甲状腺素)可导致肝细胞上的低密度脂蛋白(low density lipoprotein,LDL)受体活性和数量的减少,使体内 LDL 依赖受体的降解通路受损,从而降低 LDL 的部分清除,使 LDL 的含量不断增加<sup>[22]</sup>。在 SCH 患者中,载脂蛋白 B(ApoB)和脂蛋白 a(lipoprotein a,Lp(a))水平明显升高,Lp(a)和 ApoB 被二硫键共价结合,它可致动脉粥样化和血栓形成<sup>[23]</sup>。而 Lp(a)是低密度脂蛋白的复合物,它可以通过促进泡沫细胞形成和胆固醇的沉积、干扰纤维蛋白溶解途径,使 As 和血栓形成的潜力增加<sup>[2]</sup>,其机制可能与 LDLR 降解途径介导的 Lp(a)清除率降低有关<sup>[24]</sup>。另有文献<sup>[3]</sup>报道指出,SCH 患者体内存在 LDL 向动脉内膜迁移迹象,并最终转化成氧化型低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein,ox-LDL),通过涉及过氧化体增殖物激活型受体(peroxisome proliferators-activated receptors,PPAR $\gamma$ )的途径调节巨噬细胞中白细胞分化抗原(cluster of differentiation,CD36)的表达、降低单核细胞表达,诱导巨噬细胞向泡沫细胞的转变并帮助在炎症部位保留单核细胞,同时这种具有氧化性的低密度脂蛋白能够显著促进平滑肌细胞(smooth muscle,SMC)的黏附与生长,加速 As

形成。

#### 3.2 TSH 与血管内皮功能

TSH 诱导血管内皮相关因子的表达,其相关舒张因子的表达出现了明显的抑制现象,而内皮素(endothelin,ET-1)、1 型纤溶酶原激活物抑制剂(plasminogen activator inhibitor-1,PAI-1)、血栓素 A2(thromboxane A2,TXA2)等内皮依赖性收缩因子的表达水平增高<sup>[25-26]</sup>。随着 TSH 浓度的升高,一氧化氮合酶(nitric oxide synthase,NOS)受到抑制,其释放的一氧化氮(nitric oxide,NO)含量大幅下降,进而影响到 NO 对血管内皮的舒张、抑制增殖、抗凝血等重要生理功能,并最终导致 As 症状的发生和发展。同时,研究显示 TSH 可减少前列环素(prostacyclin,PGI2)的分泌,PGI2 具有抗血小板聚集、扩血管并减少 ET-1 的合成和释放作用,随着 PGI2 的有效浓度下降,TXA2/PGI2 比例显著增加,导致血小板聚集和释放各种生物活性物质,包括损害血管的 5-羟色胺,结果不仅使血管内皮受损同时也使其抗凝血作用出现明显的抑制<sup>[25]</sup>。此外,TSH 促进细胞进入 G2/M 期并诱导血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cells,VSMC)增殖,逐步出现血管壁增厚,出现 As 症状<sup>[26]</sup>。血管内皮损伤是多数血管病变的基础,当其损伤时可导致血管张力及血流动力学改变、激活凝血系统和血小板及增加血管通透性等,从而引起一系列的病理生理改变。

#### 3.3 TSH 与炎症及氧化应激反应

TSH 促进由 Ca<sup>2+</sup> 调节的细胞内磷脂酶 A2(human cytosolic phospholipase A2,cPLA2)催化的磷脂水解,从而导致花生四烯酸(arachidonic acid,AA)的生成,AA 具有许多不同的生物活性前体,包括前列腺素 E2(prostaglandin E2,PGE2)、TXA2、白三烯 B4(leukotriene B4,LTB4)和白三烯 C4(LTC4)等,这些类花生酸在氧化应激、免疫和炎症功能(例如白细胞和血小板功能,出血和凝血,过敏反应)中起重要的调节作用,特别是炎症疾病发展的关键因素<sup>[8]</sup>;胰岛素抵抗本身是一个慢性亚临床炎症过程,而合并 SCH 后,TSH 又可通过与 3T3-L1 前脂肪细胞的 TSH 受体结合,激活 cAMP/PKA 信号通路,从而促进 IL-6、肿瘤坏死因子 $\alpha$ (tumor necrosis factor,TNF- $\alpha$ )等的分泌,促进机体的炎症反应。而 TNF- $\alpha$  属于脂肪因子之一,它又可以通过水解脂肪细胞中的甘油三酯而产生大量游离脂肪酸,抑制葡萄糖的利用等机制,参与胰岛素抵抗的发生发展。综上 TSH 通过慢性炎症反应参与胰岛素抵抗的发

生发展<sup>[10,27]</sup>,以及C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)可直接通过下调eNOS和上调ET-1等机制促进平滑肌细胞增殖及迁移,趋化并激活炎性细胞,进而造成血管损伤,从而导致As的发生<sup>[27]</sup>。研究发现,与CRP增高或高糖血症相比,二者的联合作用可明显加重As的进展<sup>[28]</sup>。此外,TSH本身可引起线粒体呼吸链功能障碍导致自由基的加速生产,而基于自身免疫炎症的SCH也能够使机体合成较多活性氧簇(reactive oxygen species, ROS),如果体内不能够立即将这些氧化物清除,会导致脂蛋白向氧化型转变,并在血管壁附近堆积,同时也有可能转化成泡沫细胞,刺激平滑肌细胞,抑制eNOS的活性,引起血管内皮细胞的损伤及功能障碍<sup>[9]</sup>。而ox-LDL又可增加细胞内ROS的产生,ROS通过影响eNOS活性、激活转录活化因子(activation of transcriptional activators, AP-1)和核因子 $\kappa$ B(nuclear factor, NF- $\kappa$ B),进而导致炎症的加深以及内皮化的抑制,并最终出现As的症状<sup>[29]</sup>。

### 3.4 TSH与凝血及纤溶系统

SCH患者蛋白合成减少,其中包括凝血因子VIII、IX、XI和XII,以及血管性假血友病因子(von Willebrand factor, vWF),使这些因子均处于低活性状态,使血浆凝血酶原时间(plasma prothrombin time, PT)、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)、凝血酶时间(thrombin time, TT)均延长,血液出现低凝现象。当血液进入低凝状态时,导致纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)代偿性升高<sup>[30]</sup>,促进内皮细胞迁移变性及平滑肌细胞增生肥大,对于As症状的发展具有不可忽视的影响;TSH与平均血小板容积正相关<sup>[31]</sup>,SCH的病理机制为自身免疫反应过程,免疫复合物沉积于血管壁的过程中消耗大量的血小板,能够使骨髓巨细胞增殖并分泌存在高活性的大血小板以及各类血管活性因子,包括TXA<sub>2</sub>、血小板源生因子(platelet derived growth factor, PDGF)、CD62P等,这些物质使血小板黏附聚集速度更迅速、红细胞的变形能力下降,引起血管收缩、静脉阻塞等,加速As的发展。也有研究发现D-二聚体(D-Dimer, D-D)主要通过与致炎物质IL-6发生作用参与As的形成过程,IL-6被认为通过多种途径参与As形成过程,而最可能的途径是炎症反应而不是血液凝固作用<sup>[32]</sup>。

### 3.5 TSH与血压

TSH通过与脂肪组织中的TSH受体结合,诱导前脂肪细胞向脂肪细胞分化,促进脂肪因子TNF- $\alpha$ 的产生,TNF- $\alpha$ 既是炎症因子,又是脂肪因子之一,

进而导致血管炎症反应的加深,从而参与高血压的形成<sup>[27]</sup>;随着TSH的浓度增加,交感神经明显兴奋,其作用在心脏 $\beta$ 细胞,能够增强心肌收缩力,增加心输出量;作用在 $\alpha$ -肾上腺素受体能够促进动脉收缩,提高外周阻力,使血压显著上升<sup>[33]</sup>。最新数据表明SCH患者血清T3水平正常,但是其心脏是处于低T3水平的,这可能不会在外周血测定中被反映,正常水平T3与心肌上的相应受体结合后,可发挥调节心脏收缩力的生物学效应,但当T3合成和分泌减少时,其调节功能下降,从而影响心肌收缩力,增加心脏负荷,同时T3刺激血管平滑肌细胞使血管舒张功能受影响,导致外周血管阻力增加,血压升高。这些因素对于2型糖尿病患者的As症状发展存在不同程度的加剧作用<sup>[34]</sup>;此外,TSH可通过不同途径使血脂紊乱、血管内皮损伤、凝血功能障碍等均可参与SCH患者高血压的形成。虽然甲状腺功能减退可引起高血压,但许多研究人员报道了TSH升高与血压升高关系的争议性结果,大多数研究没有发现明显的关联<sup>[35]</sup>。

### 3.6 TSH与As其他危险因素的关系

3.6.1 TSH与同型半胱氨酸的关系 SCH患者因代谢减慢,胃酸分泌减少,可引起叶酸及维生素B12缺乏,使甲基化途径中两关键酶活性减低,从而造成同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)在体内蓄积。由于Hcy具有抑制NO功能的作用,故而能够抑制血管内皮的正常生理机能,使血管的正常舒张性能遭到破坏,血流灌注降低,破坏正常内皮功能。同时诱发血管平滑肌的增殖迁移,促进血小板聚集,并促进血小板凝集,增加SCH患者As发生的风险<sup>[36]</sup>。

3.6.2 TSH与尿酸的关系 2型糖尿病并发SCH的患者其血尿酸含量普遍较高,同时其尿酸的排出势必受到影响而降低。尿酸在机体内无法及时清除,会直接引起低密度脂蛋白的氧化与炎症反应,导致内膜平滑肌增生出现纤维化,使动脉内膜增厚,抑制内皮祖细胞数量以减弱内皮祖细胞参与损伤内皮修复的能力,促进了As的形成并加速其发展<sup>[37]</sup>。

## 4 亚临床甲状腺功能减退症对糖尿病的影响

Jeong等<sup>[38]</sup>的研究显示,SCH合并糖尿病前期受试者的尿微量白蛋白、尿白蛋白与肌酐比值异常

率明显高于非 SCH 对照组,糖尿病肾病的风险显著增加,可能机制是通过减低心输出量和增加外周血管阻力来改变肾血流动力学。同时观察到 SCH 合并糖尿病患者的空腹胰岛素水平、胰岛素抵抗指数较甲状腺功能正常者明显升高,可能是由细胞表面葡萄糖转运蛋白 4 转运蛋白易位受损引起的,结果导致合并 SCH 的糖尿病患者发生低血糖的风险增加。也有学者认为合并 SCH 时发生低血糖的原因可能与患者甲状腺激素水平降低、胰岛素降解缓慢、敏感性增强和肠道吸收葡萄糖减少有关。Heo 等<sup>[39]</sup>研究证明,糖尿病视网膜病变与 SCH 之间关联的机制可能是循环胰岛素样生长因子 (insulin-like growth factors, IGF-1) 的减少,IGF-1 的减少可能由甲状腺功能障碍介导,而循环中降低的胰高血糖素样肽 1 (glucagon-like peptide 1, GLP-1) 水平又会进一步影响胃肠葡萄糖的代谢,同时证明 IGF-1 还参与心血管和神经保护作用,其减少使糖尿病患者合并心血管、神经损害风险加大。Oh 等<sup>[40]</sup>观察到虽然空腹血糖 (fasting blood glucose, FBG) 的频率与 TSH 水平升高无关,但是观察到 TSH 与 2 h 血糖和葡萄糖耐量之间存在显著相关性,表明升高的 TSH 水平与高血糖或糖耐量异常有关。升高的 TSH 通过血脂代谢紊乱、凝血功能异常、内皮功能受损、炎症因子及同型半胱氨酸等途径增加了心脑血管及其他部位 As 的危险程度<sup>[41]</sup>。除此之外,对于育龄期妇女,SCH 能够加剧多种产科并发症的出现,包括流产、早产、胎儿异常等<sup>[22]</sup>;出现认知和情绪等神经精神异常的症状<sup>[36]</sup>。2 型糖尿病对患者危害并不是致命的,但是可能导致多种并发症。正是由于这些并发症的存在,很多患者的生活受到严重影响,寿命缩短,而综上所述研究证实 SCH 可通过影响糖脂代谢、血管内皮、炎症反应、氧化应激等各种机制使得 2 型糖尿病诊疗存在诸多难题,同时还会诱发其他并发症。但实际临床工作中由于 SCH 症状不典型,或者由于诊断思路不开阔,对于 SCH 患者不能及时准确的诊断,从而使 SCH 进一步发展,造成诸多危害。

综上所述,SCH 与 2 型糖尿病患者 As 的关系尚未深入研究,临床中有部分研究调查 TSH 与 2 型糖尿病 As 并发症的关系,但是其结论存在矛盾,目前这种差异的原因尚不清楚,但可能与学习设计、参与者特征和种族差异有关。虽然,SCH 可视为甲状腺功能减低的早期阶段,但已从多方面加速 As 的形成与发展。理论上,2 型糖尿病患者在检查与治疗过程中,应定期检测甲状腺功能,尤其是注意血

清 TSH 水平的变化,对 2 型糖尿病合并 SCH 者及早进行治疗干预或定期随访,重视对患者心血管疾病的排查,做到早预防、早发现、早治疗,进而可以有效减少糖尿病患者心血管系统并发症的出现,降低其发病率与死亡率,但实际临床中应用甲状腺激素替代疗法是否有利于 As 发展尚无足够数据支持。故需要我们临床中更大样本、多中心、前瞻性的病例对照来进一步明确 SCH 与 As 的关系,从而更好的指导临床治疗。

#### [参考文献]

- [1] Zhao W, Han C, Shi X, et al. Prevalence of goiter and thyroid nodules before and after implementation of the universal salt iodization program in mainland China from 1985 to 2014: a systematic review and meta-analysis [J]. PLoS One, 2014, 9(10): e109 549.
- [2] Bansal S K, Yadav R. A study of the extended lipid profile including oxidized LDL, small dense LDL, lipoprotein (a) and apolipoproteins in the assessment of cardiovascular risk in hypothyroid patients[J]. J Clinical Diagnostic Res Jcdr, 2016, 10(6): BC04.
- [3] Zha K, Zuo C, Wang A, et al. LDL in patients with subclinical hypothyroidism shows increased lipid peroxidation [J]. Lipids in Health Dis, 2015, 14(1): 1-8.
- [4] Laloo D, Salam R. Thyroid dysfunction in type 2 diabetes mellitus: A retrospective study [J]. Indian J Endocrinol Metab, 2012, 16 (Suppl 2): S334.
- [5] Furukawa S, Yamamoto S, Todo Y, et al. Association between subclinical hypothyroidism and diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Endocr J, 2014, 61(10): 1 011.
- [6] Anagnostis P, Efstathiadou Z, Kita M. Subclinical hypothyroidism and diabetic nephropathy. Could L-thyroxine replacement therapy be of value? [J]. Endocr J, 2014, 61(10): 1 053.
- [7] Raval A D, Sambamoorthi U. Incremental healthcare expenditures associated with thyroid disorders among individuals with diabetes [J]. J Thyroid Res, 2012, 2012(7): 418 345.
- [8] Han C, He X, Xia X, et al. Subclinical hypothyroidism and type 2 diabetes: a systematic review and Meta-analysis [J]. PloS One, 2015, 10(8): e0135 233.
- [9] Chakrabarti S K, Ghosh S, Banerjee S, et al. Oxidative stress in hypothyroid patients and the role of antioxidant supplementation [J]. Indian J Endocrinol Metab, 2016, 20(5): 674-678.
- [10] Yan Y, Jiang F, Lai Y, et al. Effect of thyrotropin on osteopontin, integrin  $\alpha\beta 3$ , and VCAM-1 in the endothelium via activation of Akt [J]. Int J Mol Sci, 2016, 17(9): 1 484.
- [11] Bilgir F, Bilgir O, Calan M, et al. Subclinical hypothyroidism: comparison of adhesion molecule levels before and after levothyroxine therapy [J]. J Int Med Res, 2014, 42(3): 806-814.
- [12] Joffe B I, Distiller L A. Diabetes mellitus and hypothyroidism: strange bedfellows or mutual companions? [J]. World J Diab, 2014, 5(6): 901-904.
- [13] Varela L, Martínez-Sánchez N, Gallego R, et al. Hypothalamic mTOR pathway mediates thyroid hormone-induced hyperphagia in

- hyperthyroidism[J]. *J Pathol*, 2012, 227(2): 209-222.
- [14] Sarfokantanka O, Sarfo F S, Ansah E O, et al. Frequency and determinants of thyroid autoimmunity in Ghanaian type 2 diabetes patients; a case-control study[J]. *BMC Endocr Disorders*, 2017, 17(1): 2.
- [15] 王文正, 赵素梅, 高士争. Leptin 介导的 JAK/STAT 信号通路对脂类代谢调节的研究进展[J]. *中国细胞生物学学报*, 2011, 33(5): 584-589.
- [16] Zaid A H, Molham A H, Ali A M, et al. Association of adipokines, leptin/adiponectin ratio and C-reactive protein with obesity and type 2 diabetes mellitus[J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2014, 6(1): 99.
- [17] Wang C. The relationship between type 2 diabetes mellitus and related thyroid diseases[J]. *J Diab Res*, 2013, 2013(6): 390-534.
- [18] Liu F, Yang Q, Gao N, et al. Decreased plasma nesfatin-1 level is related to the thyroid dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *J Diab Res*, 2015, 2014(1): 128-144.
- [19] Gonzalez R, Reingold B K, Gao X, et al. Nesfatin-1 exerts a direct, glucose-dependent insulinotropic action on mouse islet  $\beta$ - and MIN6 cells[J]. *J Endocr*, 2011, 208(3): R9.
- [20] Tian L, Song Y, Xing M, et al. A novel role for thyroid-stimulating hormone: up-regulation of hepatic 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme A reductase expression through the cyclic adenosine monophosphate/protein kinase A/cyclic adenosine monophosphate responsive element binding protein pathway[J]. *Hepatology*, 2010, 52(4): 1401-409.
- [21] Triolo M, Kwakernaak A J, Perton F G, et al. Low normal thyroid function enhances plasma cholesteryl ester transfer in type 2 diabetes mellitus[J]. *Atherosclerosis*, 2013, 228(2): 466-471.
- [22] Ying H, Tang Y P, Bao Y R, et al. Maternal TSH level and TPO-Ab status in early pregnancy and their relationship to the risk of gestational diabetes mellitus [J]. *Endocrine*, 2016, 54(3): 742-750.
- [23] Saleheen D, Haycock P C, Zhao W, et al. Apolipoprotein(a) isoform size, lipoprotein(a) concentration, and coronary artery disease; a mendelian randomisation analysis[J]. *Lancet Diab Endocrinol*, 2017, 5(7): 524-533.
- [24] Maranhão R C, Carvalho P O, Strunz C C, et al. Lipoprotein (a): Structure, pathophysiology and clinical implications [J]. *Arquivos Brasileiros De Cardiologia*, 2014, 103(1): 76.
- [25] 田利民, 倪菁, 刘静, 等. TSH 对血管内皮细胞和平滑肌细胞影响的研究 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2014, 30(3): 238-244.
- [26] Tian L, Ni J, Guo T, et al. TSH stimulates the proliferation of vascular smooth muscle cells [J]. *Endocrine*, 2014, 46(3): 651-658.
- [27] Gupta G, Sharma P, Kumar P, et al. Study on subclinical hypothyroidism and its association with various inflammatory markers [J]. *J Clin Diagn Res*, 2015, 9(11): BC04.
- [28] 杨继党, 林清原. 糖化血红蛋白及高敏 C 反应蛋白与脑梗死急性期患者颈动脉粥样硬化的关系 [J]. *中华神经医学杂志*, 2013, 12(3): 286-288.
- [29] 白玉婷. 氧化应激与心血管疾病关系的研究进展 [J]. *医学综述*, 2012, 18(2): 192-194.
- [30] Mazur P, Sokołowski G, Hubalewska-Dydejczyk A, et al. Prothrombotic alterations in plasma fibrin clot properties in thyroid disorders and their post-treatment modifications [J]. *Thrombosis Research*, 2014, 134(2): 510-517.
- [31] Kim J H, Park J H, Kim S Y, et al. The mean platelet volume is positively correlated with serum thyrotropin concentrations in a population of healthy subjects and subjects with unsuspected subclinical hypothyroidism [J]. *Thyroid*, 2013, 23(1): 31-37.
- [32] 肖文, 李仓霞, 薛海龙, 等. 急性脑梗死患者血清纤维蛋白原、D-二聚体与颈动脉粥样硬化斑块的相关性研究 [J]. *中华神经医学杂志*, 2012, 11(3): 266-268.
- [33] 吴璇, 肖谦. 亚临床甲状腺功能减退症与血压 [J/OL]. *文摘版: 医药卫生*, 2015, (2): 16-17.
- [34] Gerdes A M. Restoration of thyroid hormone balance: a game changer in the treatment of heart failure? [J]. *Am J Physiol Heart Circulatory Physiol*, 2015, 308(1): H1.
- [35] Liu D, Jiang F, Shan Z, et al. A cross-sectional survey of relationship between serum TSH level and blood pressure [J]. *J Human Hypert*, 2010, 24(2): 134.
- [36] 宋长虹. 甲状腺功能减退与亚临床甲减症患者氧化应激指标变化分析 [J]. *中国医学创新*, 2012, 9(27): 61-62.
- [37] Liang L B, Zhang M, Huang H J, et al. Blood lipid, glucose and uric acid in people with subclinical hypothyroidism [J]. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, 2013, 44(6): 954-956.
- [38] Jeong I K. Letter: subclinical hypothyroidism is independently associated with microalbuminuria in a cohort of prediabetic Egyptian adults [J]. *Diabetes Metab J*, 2014, 38(1): 83-84.
- [39] Heo K S, Fujiwara K, Abe J I. Glucagon-like peptide-1 and its cardiovascular effects [J]. *Current Atherosclerosis Reports*, 2012, 14(5): 422-428.
- [40] Oh J Y, Sung Y A, Lee H J. Elevated thyroid stimulating hormone levels are associated with metabolic syndrome in euthyroid young women [J]. *Korean J Intern Med*, 2013, 28(2): 180.
- [41] Triolo M, de Boer J F, Annema W, et al. Low normal free T4 confers decreased high-density lipoprotein antioxidative functionality in the context of hyperglycaemia [J]. *Clin Endocrinol*, 2013, 79(3): 416-423.

(此文编辑 许雪梅)