

# 2型糖尿病合并甲状腺功能减退对动脉粥样硬化影响的研究进展

徐 郝<sup>1</sup>, 张春香<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>内蒙古民族大学第二临床医学院内分泌科, 内蒙古 呼伦贝尔

<sup>2</sup>内蒙古林业总医院内分泌科, 内蒙古 呼伦贝尔

收稿日期: 2026年4月9日; 录用日期: 2026年5月2日; 发布日期: 2026年5月12日

## 摘 要

2型糖尿病(T2DM)与甲状腺功能减退症均为常见的慢性代谢性疾病。现有研究提示,二者共存时可能通过胰岛素抵抗加重、脂质代谢紊乱、内皮功能障碍、氧化应激及慢性低度炎症等途径,协同促进动脉粥样硬化(AS)的发生发展,并增加心血管不良事件风险。与单纯T2DM相比,合并甲状腺功能减退,尤其是亚临床甲状腺功能减退(SCH)时,患者的代谢异常和血管损伤可能进一步加重,但现有证据主要来源于观察性研究和机制研究,其因果关系及干预获益尚需进一步明确。本文从发病机制、临床相关性及药物影响三方面综述T2DM合并甲状腺功能减退对AS的影响。

## 关键词

2型糖尿病, 甲状腺功能减退, 亚临床甲状腺功能减退, 动脉粥样硬化, 胰岛素抵抗, 共病管理

# Research Progress on the Effect of Hypothyroidism on Atherosclerosis in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

Hao Xu<sup>1</sup>, Chunxiang Zhang<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Endocrinology, The Second Clinical College of Inner Mongolia Minzu University, Hulun Buir Inner Mongolia

<sup>2</sup>Department of Endocrinology, Inner Mongolia Forestry General Hospital, Hulun Buir Inner Mongolia

Received: April 9, 2026; accepted: May 2, 2026; published: May 12, 2026

## Abstract

**Type 2 diabetes mellitus (T2DM) and hypothyroidism are both common chronic metabolic di-**  
\*通讯作者。

sorders. Current evidence suggests that their coexistence may synergistically promote the development and progression of atherosclerosis (AS) through mechanisms such as exacerbated insulin resistance, dysregulated lipid metabolism, endothelial dysfunction, oxidative stress, and chronic low-grade inflammation, thereby increasing the risk of adverse cardiovascular events. Compared with T2DM alone, patients with concomitant hypothyroidism—particularly those with subclinical hypothyroidism (SCH)—may experience further aggravation of metabolic abnormalities and vascular injury. However, the available evidence is primarily derived from observational and mechanistic studies, and the causal relationship as well as the benefits of intervention remain to be clarified. This review summarizes the impact of T2DM combined with hypothyroidism on AS from three perspectives: pathogenic mechanisms, clinical relevance, and pharmacological interventions.

## Keywords

Type 2 Diabetes Mellitus, Hypothyroidism, Subclinical Hypothyroidism, Atherosclerosis, Insulin Resistance, Comorbidity Management

Copyright © 2026 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)是一种以胰岛素抵抗和胰岛 $\beta$ 细胞功能受损为特征的代谢性疾病[1][2]。长期慢性高血糖可引起糖、脂、蛋白质代谢紊乱,并引起微血管和大血管并发症,其中动脉粥样硬化(AS)是其最严重的大血管并发症,也是主要死亡原因[3]。甲状腺功能减退症是由甲状腺激素合成或分泌不足所致的内分泌疾病,包括临床甲减与亚临床甲减(SCH)。在T2DM患者中,甲状腺功能异常患病率高于一般人群,其中SCH较为常见[4],不同研究报道的患病率存在一定差异。现有研究表明,SCH与颈动脉内膜中层厚度(CIMT)增加相关;在糖尿病人群中,SCH也与CIMT升高存在关联,但现有证据主要来源于观察性研究[5][6]。进一步研究显示,与无甲减患者相比,T2DM合并SCH者的动脉粥样硬化负荷更高,表现为CIMT增加,提示亚临床动脉粥样硬化负荷升高[5][6]。机制上,SCH可能通过脂质代谢异常、内皮功能损伤及炎症反应参与亚临床动脉粥样硬化进展。Meta分析提示,SCH与冠心病事件及冠心病死亡风险增加相关,尤其在TSH $\geq 10$  mIU/L人群中更为显著,但在不同年龄和基础风险人群中效应存在异质性[7][8]。

## 2. 发病机制

### 2.1. 胰岛素抵抗与代谢失衡

胰岛素抵抗是T2DM的核心病理基础[9],其发生时,PI3K-Akt-eNOS信号通路受损,导致NO生物利用度下降;同时MAPK等促炎、促增殖通路相对活跃,最终引起内皮功能障碍和血管重构[10]。高血糖环境还可通过AGE-RAGE轴、线粒体活性氧(ROS)增加及eNOS解耦联进一步加重血管损伤[11]。在亚临床甲减患者中,升高的TSH可通过巨噬细胞TSHR促进炎症激活,并经EGR1-LCN2/SOCS3轴损害外周组织胰岛素信号,加重系统性胰岛素抵抗[12]。基础研究提示,TSH还可能通过ERK、NF- $\kappa$ B等信号轴放大代谢性炎症,但这些证据目前主要来源于细胞与动物实验,需更多前瞻性研究验证[13]。

## 2.2. 脂质代谢紊乱的协同效应

T2DM 患者常伴高甘油三酯、残粒脂蛋白增多、小而密 LDL 升高, 以及 HDL 功能受损[14], 这种“糖尿病性血脂谱”本身具有促粥样硬化作用, 并可通过影响血管壁细胞和免疫细胞的脂质处理促进斑块的形成[15]。甲状腺功能减退进一步加重脂质代谢紊乱, 表现为 LDL-C 升高, 同时伴总胆固醇和甘油三酯升高, 其机制涉及肝脏 LDL 受体下降、脂蛋白脂肪酶活性降低及胆固醇清除受损[11] [16]。因此, 当 T2DM 与甲状腺功能减退共存时更易形成高血糖、高游离脂肪酸及高致粥样硬化脂蛋白并存的代谢环境, 加速 AS 进展[16]-[18]。

## 2.3. 血管内皮功能的双重损伤

内皮功能障碍是 AS 最早期的关键病理环节[19]。在糖尿病患者中, 通过高血糖、高血脂环境以及 AGE-RAGE 激活、炎症反应和氧化应激可诱导 eNOS 解偶联和 NO 生成减少, 并促进黏附分子表达, 从而增强单核细胞黏附和内膜迁移[10]。甲状腺功能减退则由于甲状腺激素水平下降, 导致 NO 生成受限、血管舒张受损, 同时伴随 CIMT 增加, TSH 升高可加重氧化应激和炎症反应[11] [17]。因此, 当 T2DM 合并甲减时, 内皮保护功能缺失显著, 易促进脂质沉积、炎症细胞募集及 AS 进展[11] [17]。

## 2.4. 慢性低度炎症与 NLRP3 炎症小体激活

AS 是一种以脂质沉积为驱动的慢性炎症性疾病[18]。在糖尿病患者中, 高血糖、游离脂肪酸、氧化低密度脂蛋白(oxLDL)及活性氧(ROS)可激活 NF- $\kappa$ B、NLRP3 炎症小体及 IL-1 $\beta$ 、IL-18 信号通路, 从而加重内皮损伤、放大炎症反应并促进斑块进展[18]。在甲状腺功能减退状态下, 升高的 TSH 可能通过激活巨噬细胞炎症相关信号通路参与炎症调控, 包括 NF- $\kappa$ B 和 ERK-p38 等上游通路, 为炎症小体激活提供有利条件[13] [17]; 同时, 甲状腺激素水平下降可能削弱机体对炎症反应的抑制作用[20]。因此, 当 T2DM 与甲状腺功能减退共存时, 高糖/脂毒性炎症轴与 TSH 介导的巨噬细胞炎症轴可能协同放大, 共同促进 AS 斑块形成及进展[12] [17] [18]。

## 2.5. 氧化应激与线粒体功能障碍

氧化应激是 T2DM 合并甲状腺功能减退促进 AS 的关键机制之一[7] [21], 实验研究提示, 线粒体功能异常可能在高血糖毒性、ROS 过量生成与血管细胞损伤之间起到中介作用[7] [21]。甲状腺功能减退可干扰线粒体动力学及线粒体自噬, 导致受损线粒体蓄积并加重氧化应激[21]。此外, 高血糖可通过增加线粒体负荷、激活 AGE-RAGE 轴及 NOX 诱导 ROS 过量生成, 降低 NO 生物利用度并损伤脂质、蛋白和 DNA, 促进冠状动脉疾病(CAD)及 AS 进展[10]。甲状腺功能减退则通过增强 ROS 生成、加重炎症和内皮损伤, 进一步推动斑块不稳定[11] [17]。当 T2DM 与甲状腺功能减退共存时, 持续的 ROS 暴露与甲状腺激素下降导致的抗氧化能力降低叠加, 加速线粒体功能障碍、脂质过氧化及血管壁细胞异常, 从而促进 AS 进展[10] [11] [17]。

## 2.6. 促血栓状态与斑块并发症风险升高

AS 的临床危害不仅表现在斑块形成, 还与斑块破裂及继发血栓形成密切相关[22]。在糖尿病患者中, 高血糖可通过血小板高反应性、炎症反应增强及内皮抗栓功能下降促进血栓形成[23]。对于甲状腺功能减退, 尤其是 SCH, 部分研究提示其可能与凝血功能异常及冠心病事件风险增加相关, 且在 TSH 水平较高的人群中更为显著[8]。近期临床研究也表明, SCH 可能与冠心病患者的凝血参数异常及冠状动脉病变进展相关[24], 但关于高凝状态、血栓形成及临床事件之间因果关系证据仍不一致[11] [25] [26]。因此, T2DM

合并甲状腺功能减退在理论上可能同时影响斑块形成和血栓易感性, 但其对临床事件风险的独立贡献仍需更多前瞻性研究加以验证。

### 3. 临床相关药物对 T2DM 合并甲减患者动脉粥样硬化的影响

#### 3.1. 降糖药物的影响

在 T2DM 合并甲状腺功能减退患者中, 不同降糖药物对 AS 的影响存在差异。二甲双胍不仅能够改善血糖水平和胰岛素抵抗, 还显示出一定的抗动脉粥样硬化潜力[27], 其作用机制包括激活 AMPK 信号通路、改善巨噬细胞表型、减轻炎症反应、抑制泡沫细胞形成以及促进胆固醇外排[28][29]。从机制衔接角度看, 二甲双胍可同时作用于本文前述多个关键通路: 一是改善胰岛素抵抗, 降低高血糖介导的 AGE-RAGE 及 ROS 负荷; 二是调节巨噬细胞炎症反应, 部分抵消 TSH 相关炎症放大效应; 三是改善脂质处理, 减少泡沫细胞形成。因此, 在 T2DM 合并甲减患者中, 二甲双胍不仅是降糖药, 更可能是打断“代谢异常-炎症-AS”链条的重要基础药物。在无禁忌证的情况下, 二甲双胍仍可作为此类患者的重要基础降糖药物。

SGLT2 抑制剂和 GLP-1 受体激动剂已被证实具有明确的心血管获益[30]。尽管现有证据并非专门针对 T2DM 合并甲减人群, 但从机制上看, 这两类药物可能对该共病状态尤其有价值。SGLT2 抑制剂可通过改善体重、血压、血糖及心肾负荷, 减轻氧化应激和炎症水平; GLP-1 受体激动剂则有助于减重、改善胰岛素抵抗, 并可能通过抗炎和改善内皮功能发挥抗 AS 作用。二者虽然缺乏直接逆转斑块的高质量临床证据, 但在“控制代谢失衡-减轻炎症氧化应激-降低总体心血管风险”这一层面, 与 T2DM-甲减协同致病机制具有较高契合度。指南建议, 对于合并 ASCVD 高危、慢性肾病或心力衰竭(HF)的 T2DM 患者, 应优先选择具有心肾保护证据的药物[31]。这些药物对 AS 的作用主要通过改善代谢状态、减轻炎症及氧化应激等间接机制实现, 直接逆转斑块的临床证据仍有限[3]。

#### 3.2. 甲状腺激素替代治疗药物的影响

左甲状腺素(L-T4)是治疗甲状腺功能减退的基础药物, 其潜在的抗 AS 作用主要体现在恢复肝脏 LDL 受体表达、促进胆固醇清除、改善甘油三酯代谢、降低外周血管阻力及改善内皮功能等方面[9][11]。换言之, L-T4 并非仅纠正甲功指标, 还可能通过改善脂代谢、内皮稳态及部分炎症环境, 对 T2DM-甲减协同致病通路形成上游干预。研究显示, L-T4 在显性甲减患者中对血脂的改善作用较为明确[32]; 在 SCH 患者中亦可能改善部分代谢指标, 但其对心血管硬终点的影响不一致, 尤其老年人群常规治疗获益有限[23][25][33]。因此, 对于 T2DM 合并显性甲减的患者, 应规范进行 L-T4 替代治疗; 而对于 T2DM 合并 SCH 的患者, 则需根据 TSH 水平、年龄、症状及心血管风险制定个体化治疗策略。对于老年 SCH 患者随机对照试验及 Meta 分析均提示常规 L-T4 治疗在改善生活质量及部分临床结局方面获益有限, 因此治疗策略需更加谨慎。

#### 3.3. 调脂类药物的影响

尽管降糖治疗及甲状腺功能纠正可改善代谢异常, 但针对 AS 的物质基础干预仍应以降脂为核心[34]。甲状腺功能减退可显著升高 LDL-C, 并可能加重 AS 的风险[11][25]。因此, 对于 T2DM 合并甲状腺功能减退患者, 应在纠正甲状腺功能异常的基础上, 根据 ASCVD 风险分层实施降脂治疗[35]。从机制上看, 他汀类药物主要针对 LDL 相关脂质沉积和炎症反应, 可在一定程度上对抗“糖尿病性血脂谱+甲减性高 LDL”所形成的双重脂毒性; 依折麦布和 PCSK9 抑制剂则可用于进一步降低残余 LDL 风险, 因此对于 LDL-C 控制不达标的患者, 可在他汀基础上加用依折麦布, 必要时进一步考虑 PCSK9 抑制剂[36]。美

国糖尿病协会(ADA)强调 T2DM 管理应重视综合心血管风险控制, 而欧洲心脏病学会/欧洲动脉粥样硬化学会(ESC/EAS)血脂管理指南则明确了他汀、依折麦布及 PCSK9 抑制剂在不同风险分层中的应用路径[3][37][38]。需要注意的是, 甲状腺功能异常可影响血脂水平及其解读, 应在纠正甲状腺功能后重新评估血脂达标情况。

#### 4. 临床管理流程建议

见表 1 给出 T2DM 合并甲状腺功能减退的筛查、治疗启动与目标管理建议。

**Table 1.** Type 2 diabetes mellitus (T2DM) with hypothyroidism: screening, treatment initiation, and target management recommendations

**表 1.** T2DM 合并甲状腺功能减退: 筛查、治疗启动与目标管理建议

管理环节	建议
重点筛查人群	中老年 T2DM 患者; 女性患者; 肥胖或代谢综合征患者; 合并血脂异常者; 血糖波动明显或胰岛素抵抗突出者; 已有 ASCVD、慢性肾病或心力衰竭者
筛查指标	首选 TSH、FT4; 必要时结合 FT3、TPOAb/TgAb; 同时评估糖化血红蛋白、空腹血脂谱、肾功能、血压、BMI/腰围
筛查频率	一般 T2DM 患者建议至少每年监测 TSH 1 次; 若既往有甲功异常、出现症状、血脂突然恶化、血糖控制波动明显或启动/调整相关治疗后, 可适当增加监测频率
血管风险评估	结合 ASCVD 风险分层、既往心脑血管病史、LDL-C 水平、肾功能、吸烟、高血压等; 必要时评估 CIMT、踝肱指数或冠脉风险
治疗启动考虑因素	显性甲减应启动 L-T4 治疗; SCH 则结合 TSH 水平(尤其 TSH $\geq 10$ mIU/L)、年龄、症状、有无 TPOAb 阳性、是否存在 ASCVD 高危或血脂异常等综合判断
降糖策略	以达标和减轻胰岛素抵抗为基础; 无禁忌证优先考虑二甲双胍; ASCVD/CKD/HF 高危者优先考虑 SGLT2 抑制剂或 GLP-1RA
甲状腺治疗策略	显性甲减规范 L-T4 替代; SCH 个体化处理, 老年患者尤其需避免过度治疗
调脂策略	以 ASCVD 风险分层为依据进行强化降脂; 首选他汀, 必要时联用依折麦布或 PCSK9 抑制剂; 甲功纠正后重新评估血脂达标情况
治疗目标	血糖达标、减少波动; LDL-C 达到相应风险分层目标; TSH 恢复至适宜范围; 改善症状; 降低总体心血管风险
随访重点	甲功变化、血脂变化、血糖达标情况、体重/血压、药物不良反应、心血管事件及亚临床血管病变进展

#### 5. 展望

##### 5.1. 关键分子机制(更具体的可检验假设)

1) TSH 是否通过“巨噬细胞代谢重编程”放大 ox-LDL 炎症反应?

可检验问题: 在 T2DM 背景下, TSH 刺激巨噬细胞后是否提高糖酵解通量(例如 HIF-1 $\alpha$  相关转录)、增强 NLRP3 活化与 IL-1 $\beta$  分泌?

研究策略: 体外巨噬细胞模型( $\pm$ ox-LDL)、代谢组学/通量分析, 配合 TSHR 阻断或信号通路抑制剂验证因果性。

2) SCH 是否改变 T2DM 相关的“内皮 NO 生物利用度-eNOS 解偶联”进程?

研究策略: 在动物模型或人体样本中评估 eNOS 解偶联标志物(如 BH4 相关指标、ROS 水平)并与 TSH 水平建立因果链。

3) 甲减/TSH 是否通过线粒体自噬缺陷提高斑块易损性?

研究策略: 评估线粒体动力学参数、mitophagy 通路及斑块稳定性指标(炎症细胞浸润、坏死核心大小、纤维帽相关指标)。

## 5.2. 临床转化与因果验证(更具体的研究设计)

① 在 T2DM 人群中, TSH 升高(尤其 SCH)是否独立预测 AS 进展的“硬结局”?

可检验问题: 是否在控制混杂因素(HbA1c、LDL-C、肾功能、基线 ASCVD 等)后仍成立?

研究策略: 前瞻性队列 + 预设亚组分析(TSH 阈值、年龄段、心血管风险分层)。

② L-T4 治疗在 SCH 合并 T2DM 中是否存在“人群效应异质性”?

可检验问题: TSH  $\geq 10$  mIU/L 的获益是否显著大于 TSH  $< 10$  mIU/L? 老年人是否存在净获益有限或过度治疗风险?

研究策略: 随机对照试验或“目标试验” + 标准化滴定策略; 终点建议包含 CIMT/斑块影像学指标与临床事件复合终点。

③ “联合干预路径”是否优于单一纠正?

可检验问题: 纠正甲状腺功能(L-T4)是否与强化降脂或选择特定降糖药(SGLT2i/GLP-1RA)产生协同效应?

研究策略: 分层随机/队列中的交互项分析(甲功纠正  $\times$  LDL 达标  $\times$  降糖药类型)。

## 6. 结语

T2DM 合并甲状腺功能减退(尤其 SCH)可能通过“TSH-巨噬细胞炎症放大器”与 T2DM 原有的胰岛素抵抗、脂质毒性、NLRP3 相关炎症及氧化应激协同, 促进 AS 发生与进展。现有证据总体支持需要在 T2DM 人群中进行甲功筛查并进行分层治疗决策, 但 SCH 的因果与硬终点获益仍待更高质量的前瞻性研究。未来应聚焦可检验的机制假设与可执行的临床试验设计, 推动从“相关性观察”走向“因果干预”。

## 参考文献

- [1] Gieroba, B., Kryska, A. and Sroka-Bartnicka, A. (2025) Type 2 Diabetes Mellitus—Conventional Therapies and Future Perspectives in Innovative Treatment. *Biochemistry and Biophysics Reports*, **42**, Article 102037. <https://doi.org/10.1016/j.bbrep.2025.102037>
- [2] ElSayed, N.A., Aleppo, G., Bannuru, R.R., Bruemmer, D., Collins, B.S., Ekhlaspour, L., *et al.* (2023) 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: *Standards of Care in Diabetes—2024*. *Diabetes Care*, **47**, S20-S42. <https://doi.org/10.2337/dc24-s002>
- [3] ElSayed, N.A., McCoy, R.G., Aleppo, G., Balapattabi, K., Beverly, E.A., Briggs Early, K., *et al.* (2025) 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: *Standards of Care in Diabetes—2025*. *Diabetes Care*, **48**, S207-S238. <https://doi.org/10.2337/dc25-s010>
- [4] Khasawneh, A.H., Al-Mistarehi, A., Zein Alaabdin, A.M., Khasawneh, L., AlQuran, T.M., Kheirallah, K.A., *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>
- [5] Spilack, A.d.M., Goulart, A.C., de Almeida-Pititto, B., Janovsky, C.C.P.S., Lotufo, P.A., Santos, I.D.S., *et al.* (2023) The Association of Diabetes, Subclinical Hypothyroidism and Carotid Intima-Media Thickness: Results from the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (Elsa-Brazil). *Clinics*, **78**, Article 100154. <https://doi.org/10.1016/j.clinsp.2022.100154>
- [6] Isailă, O., Stoian, V.E., Fulga, I., Piraianu, A. and Hostiu, S. (2024) The Relationship between Subclinical Hypothyroidism and Carotid Intima-Media Thickness as a Potential Marker of Cardiovascular Risk: A Systematic Review and a Meta-Analysis. *Journal of Cardiovascular Development and Disease*, **11**, Article 98. <https://doi.org/10.3390/jcdd11040098>
- [7] Wang, P., Zhang, W. and Liu, H. (2025) Research Status of Subclinical Hypothyroidism Promoting the Development and Progression of Cardiovascular Diseases. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, **12**, Article ID: 1527271. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2025.1527271>

- [8] Rodondi, N., den Elzen, W.P.J., Bauer, D.C., Cappola, A.R., Razvi, S., Walsh, J.P., *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>
- [9] Yang, W., Jin, C., Wang, H., Lai, Y., Li, J. and Shan, Z. (2023) Subclinical Hypothyroidism Increases Insulin Resistance in Normoglycemic People. *Frontiers in Endocrinology*, **14**, Article ID: 1106968. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1106968>
- [10] Yang, D., Wang, M., Zhang, C. and Wang, Y. (2024) Endothelial Dysfunction in Vascular Complications of Diabetes: A Comprehensive Review of Mechanisms and Implications. *Frontiers in Endocrinology*, **15**, Article ID: 1359255. <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1359255>
- [11] Patrizio, A., Ferrari, S.M., Elia, G., Ragusa, F., Balestri, E., Botrini, C., *et al.* (2024) Hypothyroidism and Metabolic Cardiovascular Disease. *Frontiers in Endocrinology*, **15**, Article ID: 1408684. <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1408684>
- [12] Zhang, H., Zeng, Z., Liu, Y., Zheng, W., Wang, J., Yao, Y., *et al.* (2025) Thyrotropin Exacerbates Insulin Resistance by Triggering Macrophage Inflammation in Subclinical Hypothyroidism. *Experimental & Molecular Medicine*, **57**, 1246-1259. <https://doi.org/10.1038/s12276-025-01478-1>
- [13] Yang, C., He, Z., Zhang, Q., Lu, M., Zhao, J., Chen, W., *et al.* (2021) TSH Activates Macrophage Inflammation by G13-And G15-Dependent Pathways. *Endocrinology*, **162**, bqab077. <https://doi.org/10.1210/endo/bqab077>
- [14] Boden, W.E., Bhatt, D.L., Toth, P.P., Ray, K.K., Chapman, M.J. and Lüscher, T.F. (2020) Profound Reductions in First and Total Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl in the REDUCE-IT Trial: Why These Results Usher in a New Era in Dyslipidaemia Therapeutics. *European Heart Journal*, **41**, 2304-2312. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz778>
- [15] Khan, A.W. and Jandeleit-Dahm, K.A.M. (2025) Atherosclerosis in Diabetes Mellitus: Novel Mechanisms and Mechanism-Based Therapeutic Approaches. *Nature Reviews Cardiology*, **22**, 482-496. <https://doi.org/10.1038/s41569-024-01115-w>
- [16] Jonklaas, J. (2023) Hypothyroidism, Lipids, and Lipidomics. *Endocrine*, **84**, 293-300. <https://doi.org/10.1007/s12020-023-03420-9>
- [17] Alomair, B.M., Al-Kuraishy, H.M., Al-Gareeb, A.I., Alshammari, M.A., Alexiou, A., Papadakis, M., *et al.* (2024) Increased Thyroid Stimulating Hormone (TSH) as a Possible Risk Factor for Atherosclerosis in Subclinical Hypothyroidism. *Thyroid Research*, **17**, Article No. 13. <https://doi.org/10.1186/s13044-024-00199-3>
- [18] Ye, J., Li, L., Wang, M., Ma, Q., Tian, Y., Zhang, Q., *et al.* (2022) Diabetes Mellitus Promotes the Development of Atherosclerosis: The Role of NLRP3. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article ID: 900254. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.900254>
- [19] Mussbacher, M., Schossleitner, K., Kral-Pointner, J.B., Salzmann, M., Schrammel, A. and Schmid, J.A. (2022) More than Just a Monolayer: The Multifaceted Role of Endothelial Cells in the Pathophysiology of Atherosclerosis. *Current Atherosclerosis Reports*, **24**, 483-492. <https://doi.org/10.1007/s11883-022-01023-9>
- [20] Duntas, L.H. and Feldt-Rasmussen, U. (2025) Hypothyroidism, Atherosclerosis and Cardiovascular Risk Prevention. *Nature Reviews Endocrinology*, **22**, 214-227. <https://doi.org/10.1038/s41574-025-01202-z>
- [21] Romão, J.S., Neto, J.G.O., Andrade, C.B.V., Carvalho, J.J., Pazos-Moura, C.C. and Oliveira, K.J. (2024) Hypothyroidism Modulates Mitochondrial Dynamics and Mitophagy in the Heart of Rats under Fed and Fasting Conditions. *Life Sciences*, **359**, Article 123254. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2024.123254>
- [22] Wu, Y., Ma, Q., Wang, X., Wei, T., Tian, J. and Zhang, W. (2022) Pyroptosis-Related Gene Signature and Expression Patterns in the Deterioration of Atherosclerosis. *Disease Markers*, **2022**, Article ID: 1356618. <https://doi.org/10.1155/2022/1356618>
- [23] Feller, M., Snel, M., Moutzouri, E., Bauer, D.C., de Montmollin, M., Aujesky, D., *et al.* (2018) Association of Thyroid Hormone Therapy with Quality of Life and Thyroid-Related Symptoms in Patients with Subclinical Hypothyroidism: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA*, **320**, 1349-1359. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.13770>
- [24] Guo, W., Hou, L. and Yi, X. (2025) Impact of Subclinical Hypothyroidism on Coagulation Parameters and Coronary Artery Disease Severity in Patients with Coronary Heart Disease. *Cardiology*, 1-11. <https://doi.org/10.1159/000545904>
- [25] Biondi, B., Cappola, A.R. and Cooper, D.S. (2019) Subclinical Hypothyroidism: A Review. *JAMA*, **322**, 153-160. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.9052>
- [26] Peeters, R.P. (2017) Subclinical Hypothyroidism. *New England Journal of Medicine*, **376**, 2556-2565. <https://doi.org/10.1056/nejmcp1611144>
- [27] Luo, F., Guo, Y., Ruan, G. and Li, X. (2016) Metformin Promotes Cholesterol Efflux in Macrophages by Up-Regulating FGF21 Expression: A Novel Anti-Atherosclerotic Mechanism. *Lipids in Health and Disease*, **15**, Article No. 109. <https://doi.org/10.1186/s12944-016-0281-9>

- [28] Feng, X., Chen, W., Ni, X., Little, P.J., Xu, S., Tang, L., *et al.* (2021) Metformin, Macrophage Dysfunction and Atherosclerosis. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article ID: 682853. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.682853>
- [29] Seneviratne, A., Cave, L., Hyde, G., Moestrup, S.K., Carling, D., Mason, J.C., *et al.* (2021) Metformin Directly Suppresses Atherosclerosis in Normoglycaemic Mice via Haematopoietic Adenosine Monophosphate-Activated Protein Kinase. *Cardiovascular Research*, **117**, 1295-1308. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa171>
- [30] Fatima, A., Rasool, S., Devi, S., Talha, M., Waqar, F., Nasir, M., *et al.* (2023) Exploring the Cardiovascular Benefits of Sodium-Glucose Cotransporter-2 (SGLT2) Inhibitors: Expanding Horizons Beyond Diabetes Management. *Cureus*, **15**, e46243. <https://doi.org/10.7759/cureus.46243>
- [31] Popovic, D.S., Patoulias, D., Koufakis, T., Karakasis, P. and Papanas, N. (2024) Sodium-Glucose Co-Transporter-2 Inhibitors in Type 1 Diabetes Mellitus: The Framework for Recommendations for Their Potential Use. *Diabetes Therapy*, **15**, 2445-2453. <https://doi.org/10.1007/s13300-024-01657-9>
- [32] Rizos, C.V., Elisaf, M.S. and Liberopoulos, E.N. (2011) Effects of Thyroid Dysfunction on Lipid Profile. *The Open Cardiovascular Medicine Journal*, **5**, 76-84. <https://doi.org/10.2174/1874192401105010076>
- [33] Stott, D.J., Rodondi, N., Kearney, P.M., Ford, I., Westendorp, R.G.J., Mooijaart, S.P., *et al.* (2017) Thyroid Hormone Therapy for Older Adults with Subclinical Hypothyroidism. *New England Journal of Medicine*, **376**, 2534-2544. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1603825>
- [34] Kexin, W., Yaodong, D., Wen, G., Rui, W., Jiabin, Y., Xiaoli, L., *et al.* (2021) Association of Increased Remnant Cholesterol and the Risk of Coronary Artery Disease: A Retrospective Study. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, **8**, Article ID: 740596. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.740596>
- [35] Michalopoulou, E., Thymis, J., Lampsas, S., Pavlidis, G., Katogiannis, K., Vlachomitros, D., *et al.* (2025) The Triad of Risk: Linking MASLD, Cardiovascular Disease and Type 2 Diabetes; from Pathophysiology to Treatment. *Journal of Clinical Medicine*, **14**, Article 428. <https://doi.org/10.3390/jcm14020428>
- [36] Tanaka, A., Oyama, K., Yakushiji, Y., Natsuaki, M., Mizuno, A., Saito, Y., *et al.* (2026) Lipid Management for Secondary Prevention in Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Scoping Review and Scientific Report. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, **33**, 336-364. <https://doi.org/10.5551/jat.65908>
- [37] Mach, F., Koskinas, K.C., Roeters van Lennep, J.E., Tokgözoğlu, L., Badimon, L., Baigent, C., *et al.* (2025) 2025 Focused Update of the 2019 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *European Heart Journal*, **46**, 4359-4378. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaf190>
- [38] Mach, F., Baigent, C., Catapano, A.L., Koskinas, K.C., Casula, M., Badimon, L., *et al.* (2020) 2019 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: *Lipid Modification to Reduce Cardiovascular Risk*. *European Heart Journal*, **41**, 111-188. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>