



Associação entre Hipotiroidismo e os Diferentes Tipos de Diabetes

Roberto Carlos Martins Fernandes

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(Mestrado Integrado)

Orientadora: Prof. Doutora Maria Elisa Cairrão Rodrigues Oliveira

abril de 2023

Declaração de Integridade

Eu, Roberto Carlos Martins Fernandes, que abaixo assino, estudante com o número de inscrição 39585 do Mestrado Integrado em Medicina da Faculdade de Ciências da Saúde, declaro ter desenvolvido o presente trabalho e elaborado o presente texto em total consonância com o **Código de Integridades da Universidade da Beira Interior**.

Mais concretamente afirmo não ter incorrido em qualquer das variedades de Fraude Académica, e que aqui declaro conhecer, que em particular atendi à exigida referenciação de frases, extratos, imagens e outras formas de trabalho intelectual, e assumindo assim na íntegra as responsabilidades da autoria.

Universidade da Beira Interior, Covilhã 20/04 /2023

Roberto Carlos Martins Fernandes

Dedicatória

À avó Lena.

Agradecimentos

À minha orientadora, Professora Doutora Elisa Cairrão, pela sua orientação, disponibilidade, paciência e conhecimento para a realização desta dissertação. Foi um gosto poder trabalhar consigo.

Aos meus pais, por me inculcarem valores de determinação, persistência e resiliência, assim como por todo o amor e carinho desde sempre.

Aos meus familiares e amigos, pela amizade, memórias e incentivo constante. Um agradecimento especial à Cátia, uma das pessoas que mais moldou a minha infância, que é família e sobretudo é amiga.

À Ana, pelo apoio diário nestes seis anos de altos e baixos.

À Covilhã, que tão bem me acolheu e se tornou a minha segunda casa.

Resumo

Introdução: A diabetes e o hipotireoidismo são duas das doenças endócrinas mais comuns, ambas com repercussão sistêmica no organismo, quer pelo seu efeito a curto prazo quer pelas suas consequências a longo prazo. Estas são patologias que, isoladamente, estão associadas a complicações semelhantes, nomeadamente na função cardiovascular e metabólica, o que pode sugerir uma sinergia entre ambas. A diabetes é a doença endócrina crónica mais comum caracterizada por um estado de hiperglicemia devido a anormalidades na secreção de insulina e/ou na sua ação, estando associada a lesões de órgão-alvo. O hipotireoidismo resulta de uma queda na produção de hormonas tiroideias com níveis aumentados de TSH (*thyroid-stimulating hormone*). Verifica-se ainda que o hipotireoidismo é, por si só, um fator de risco para o desenvolvimento de diabetes, já que dados demonstram uma maior prevalência de doentes diabéticos em amostras de doentes com hipotireoidismo em comparação com a população geral. Evidências sugerem ainda que a diabetes gestacional associada ao hipotireoidismo constitui um fator de risco para complicações da gravidez, tais como rotura prematura de membranas e anomalias do crescimento intrauterino, assim como complicações futuras no feto.

Métodos: Para a realização deste trabalho, efetuou-se a pesquisa na internet de artigos científicos relacionados com o tema utilizando como motores de busca o PubMed e Google Scholar.

Objetivo: Averiguar a possível relação entre todas as formas de diabetes, nomeadamente diabetes tipo 1, diabetes tipo 2 e diabetes gestacional e o hipotireoidismo

Conclusão: Há uma associação entre o hipotireoidismo e a diabetes. Assim, torna-se necessário realizar mais pesquisas para investigar as causas subjacentes desta associação e desenvolver abordagens diagnósticas e terapêuticas direcionadas. O rastreio analítico apertado e periódico destes doentes beneficia a prevenção do surgimento das doenças e complicações inerentes às mesmas, pelo que deve ser feita uma monitorização da função tiroideia em doentes diabéticos.

Palavras-chave

Hipotireoidismo;diabetes;outcomes;diabetes gestacional;hipotireoidismo subclínico.

Abstract

Introduction: Diabetes and hypothyroidism are two of the most common endocrine diseases, both with systemic repercussions in the body, either due to their short-term effect or their long-term consequences. These are pathologies that are assiduously associated with similar complications, namely in cardiovascular and metabolic function, which may suggest a synergy between both. Diabetes is a chronic endocrine disease characterized by a state of hyperglycemia due to abnormalities in insulin secretion and/or its action and is associated with target organ damage. Hypothyroidism results from a drop in the production of thyroid hormones with increased levels of TSH (Thyroid Stimulating Hormone). It is also verified that hypothyroidism is a risk factor for the development of diabetes, since the data demonstrate a higher prevalence of diabetic patients in patients with hypothyroidism compared to the general population. Evidence also suggests that gestational diabetes associated with hypothyroidism is a risk factor for pregnancy complications, such as premature rupture of membranes and intrauterine growth abnormalities, as well as future complications in the fetus.

Methods: To carry out this work, a search was made on the internet for scientific articles related to the subject using PubMed and Google Scholar as search engines.

Objective: To verify the possible relationship between all forms of diabetes, namely type 1 diabetes, type 2 diabetes and gestational diabetes and hypothyroidism

Conclusion: There is an association between hypothyroidism and diabetes. Thus, further investigation of the underlying causes of this association is needed to develop targeted diagnostic and therapeutic approaches. The tight and periodic analytical screening of these patients benefits the prevention of the onset of diseases and complications inherited to them, which is why thyroid function monitoring should be performed in diabetic patients.

Keywords

Hypothyroidism;diabetes;outcomes;gestational diabetes;subclinical hypothyroidism.

Índice

| | |
|---|------|
| Dedicatória | v |
| Agradecimentos | vii |
| Resumo | ix |
| Abstract..... | xi |
| Índice | xiii |
| Lista de Figuras | xv |
| Lista de Tabelas | xvii |
| Lista de Acrónimos | xix |
| 1. Introdução | 1 |
| 2. Métodos | 3 |
| 3. Hipotireoidismo | 5 |
| 3.1 Hipotireoidismo Subclínico | 7 |
| 4. Diabetes | 9 |
| 4.1 Diabetes mellitus tipo 1 | 10 |
| 4.2 Diabetes mellitus tipo 2 | 11 |
| 4.3 Diabetes mellitus gestacional | 12 |
| 5. Relação entre Diabetes e Hipotireoidismo..... | 13 |
| 5.1 Relação entre diabetes mellitus tipo 1 e hipotireoidismo | 13 |
| 5.2 Relação entre diabetes mellitus tipo 2 e hipotireoidismo | 15 |
| 5.2.1 Relação entre diabetes mellitus tipo 2 e doenças renais e cardiovasculares..... | 18 |
| 5.2.2 Relação entre levotiroxina e hipotireoidismo | 21 |
| 5.2.3 Relação entre metformina e diabetes | 22 |
| 5.3 Relação entre diabetes mellitus gestacional e hipotireoidismo | 24 |
| 6. Conclusão | 33 |
| 7. Referências Bibliográficas | 35 |

Lista de Figuras

| | |
|--|---|
| Figura 1. Eixo hipotálamo-hipófise-tiroide | 7 |
|--|---|

Lista de Tabelas

| | |
|--|----|
| Tabela 1. Estudos epidemiológicos e as suas conclusões. | 29 |
|--|----|

Lista de Acrónimos

| | |
|-------|---|
| ATg | Anticorpos antitiroglobulina |
| ATPO | Anticorpos antiperoxidase |
| CT | Colesterol total |
| DG | Diabetes mellitus gestacional |
| DGS | Direção-Geral da Saúde |
| DM | Diabetes mellitus |
| DMT1 | Diabetes mellitus tipo 1 |
| DMT2 | Diabetes mellitus tipo 2 |
| GAD | Descarboxilase do ácido glutâmico |
| GLP1 | <i>Glucagon-like peptide-1</i> |
| HbA1c | Hemoglobina glicada A1c |
| HDL | Colesterol das lipoproteínas de alta densidade |
| IMC | Índice de massa corporal |
| LDL | Colesterol das lipoproteínas de baixa densidade |
| NOC | Norma de Orientação Clínica |
| PA | Pressão arterial |
| PTGO | Prova de tolerância à glicose oral |
| SGLT2 | <i>Sodium-glucose co-transporter 2</i> |
| T3 | Tri-iodotironina |
| T4 | Tiroxina ou tetraiodotironina |
| TBG | Thyroid binding globulin (Globulina transportadora da tiroxina) |
| TFG | Taxa de filtração glomerular |
| Tg | Triglicerídeos |
| TRH | Thyroid-releasing hormone (Tireotropina) |
| TSH | Thyroid-stimulating hormone (Hormona estimuladora da tiróide) |

1. Introdução

Hipotiroidismo e diabetes são duas das doenças endócrinas mais comuns e que, apesar de serem duas entidades distintas, podem estar relacionadas. Há uma forte ligação entre as doenças da tiróide e o diabetes mellitus (DM), tanto tipo 1 quanto tipo 2, e isso tem importantes implicações clínicas relacionadas à sensibilidade à insulina e às necessidades de tratamento. A base fisiopatológica destas patologias envolve uma interação complexa de vias de sinalização comuns e, no caso de diabetes tipo 1 e doença autoimune da tiróide, inclui ainda uma suscetibilidade genética associada. Os doentes com hipotiroidismo, uma condição na qual a glândula não produz hormonas suficientes, podem ter um risco aumentado de desenvolver diabetes tipo 2. Isso ocorre porque as hormonas tiroideias desempenham um papel importante na regulação do metabolismo e dos níveis de glicose no sangue. Por outro lado, pessoas com diabetes tipo 1, apresentam um risco aumentado de desenvolver hipotiroidismo. (1)

Múltiplos estudos sugerem que quando ocorre a associação destas duas patologias existem piores *outcomes* no que diz respeito a complicações em doentes diabéticos. Verifica-se ainda que o hipotiroidismo é, por si só, um fator de risco para o desenvolvimento de diabetes, já que dados demonstram uma maior prevalência de doentes diabéticos em amostras de doentes com hipotiroidismo em comparação com a população geral. (2)

Evidências sugerem ainda que a diabetes gestacional associada ao hipotiroidismo constitui um fator de risco para complicações da gravidez, tais como rotura prematura de membranas e anomalias do crescimento intrauterino, assim como complicações futuras no feto.

Assim, este trabalho apresenta como principal objetivo fazer uma revisão da literatura atual sobre a possível relação entre todas as formas de diabetes, nomeadamente diabetes tipo 1, diabetes tipo 2 e diabetes gestacional e o hipotiroidismo. Uma vez estabelecida a relação entre estas duas síndromes pode ser relevante fazer o screening da função tiroideia em doentes com diabetes. Neste sentido, esta revisão da literatura pretende alertar para o estabelecimento de novos protocolos aquando da presença destes dois tipos de síndromes.

2. Métodos

Para elaboração desta dissertação realizou-se uma pesquisa bibliográfica durante os meses de setembro de 2022 a abril de 2023, utilizando os motores de busca *PubMed* e *Google Scholar*. Como palavras-chave foram usados os seguintes itens: (hypothyroidism) AND (diabetes); (thyroid dysfunction) AND (diabetes); (thyroid) AND (diabetes) AND (association); (hypothyroidism) AND (diabetes) AND (association); (thyroid dysfunction) AND (diabetes) AND (association). Foram ainda utilizados livros específicos da área. Pesquisaram-se artigos dos últimos vinte anos, mas foi dada prioridade aos artigos dos últimos dez anos, contudo sem excluir os outros sempre que se considerasse que o seu conteúdo fosse relevante para o trabalho.

3. Hipotiroidismo

O hipotiroidismo é uma síndrome que resulta de um déficit hormonal devido a uma queda na produção destas hormonas (a triiodotironina ou T₃ e a tetraiodotironina ou T₄) e/ou da falta de ação destas nos tecidos periféricos. Assim, observa-se um impacto no metabolismo do organismo a nível sistémico, traduzindo-se numa lentificação do mesmo, daí a fadiga ser um dos principais resultados clínicos desta doença. (3)

O hipotiroidismo é a forma de apresentação mais comum de disfunção autoimune da tiróide, com uma prevalência mundial estimada de 5% a 10% (4). Estima-se que, em Portugal, tenha uma prevalência sobreponível de 4,9% (5).

A TRH (tireotropina) hipotalâmica estimula a produção hipofisária de TSH (hormona estimuladora da tiróide), que, por sua vez, estimula a síntese e secreção das hormonas da tiróide. (6) A T₃, a forma ativa das hormonas tiroideias (e com uma potência maior que a T₄), exerce um efeito de feedback negativo no eixo hipotálamo-hipófise, que culmina na redução de TRH e da TSH (7). Este mecanismo encontra-se ilustrado na Figura 1. A produção basal de TSH aumenta quando há níveis reduzidos de hormonas da tiróide, o que também leva a um aumento na estimulação do TSH mediada pelo TRH. Por outro lado, níveis elevados de hormonas da tiróide resultam numa rápida supressão da TSH e, conseqüentemente, inibem a estimulação da secreção de TSH. Isso indica que as hormonas da tiróide são os principais reguladores da produção de TSH. A TSH é uma hormona hipofisária que é libertada na corrente sanguínea de forma pulsátil e segue um ritmo circadiano, atingindo níveis mais altos à noite. A T₄ tem uma secreção pela tiróide cerca de vinte vezes maior que a T₃. Ambas as hormonas estão ligadas a várias proteínas plasmáticas, mas devido à sua alta afinidade, a TBG (*thyroid binding globulin*) transporta cerca de 80% das hormonas ligadas a proteínas. (6)

O hipotiroidismo primário resulta da insuficiente produção de hormonas pela tiróide. A sua causa mais comum em regiões com escassez de iodo é a Tiroidite de Hashimoto. Outras causas incluem, por exemplo, a iatrogenia (em situações pós-tiroidectomia ou fármacos como a amiodarona ou o lítio) e défices nutricionais (ingestão insuficiente de iodo na dieta). (6) Desta forma, considera-se hipotiroidismo primário quando a TSH se encontra aumentada e as hormonas tiroideias diminuídas. (10)

O hipotireoidismo geralmente é primário (por insuficiência da tiróide), mas pode ser secundário (por deficiência hipotalâmica ou hipofisária). (8) O hipotireoidismo secundário está relacionado com patologias da glândula pituitária, como adenomas, que levam a um déficit de TSH, resultando eventualmente numa diminuição de produção de hormonas tiroideias pela tiróide, devido à falta de estimulação (6).

Neste seguimento, verifica-se que o hipotireoidismo causa no organismo uma diminuição generalizada da taxa metabólica basal. Em adultos, a sua apresentação clínica inclui fadiga, intolerância ao frio, aumento de peso, alterações no perfil lipídico, obstipação, irregularidades menstruais, edema periorbital e das extremidades, reflexos lentos, bradicardia, artralguas e mialgias. Já em crianças, os sintomas podem se manifestar de forma diferente, com atraso cognitivo, atraso no crescimento, atraso no desenvolvimento ósseo e na puberdade. (8)

Segunda a Norma de Orientação Clínica (NOC) da Direção Geral da Saúde (DGS), avaliamos a função tiroideia através do doseamento da TSH e da T4 livre. O doseamento de anticorpos antiperoxidade (ATPO) e antitiroglobulina (ATg) faz-se quando se suspeita de uma causa autoimune. (9)

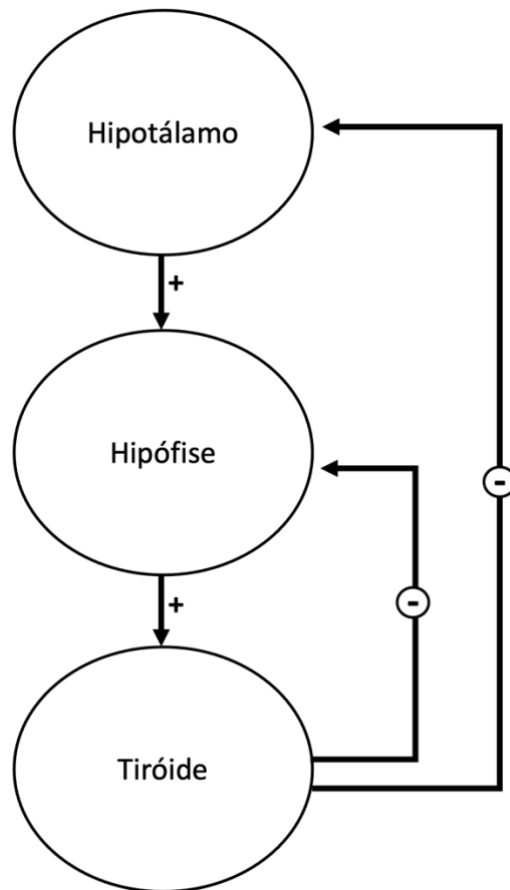


Figura 1. Eixo hipotálamo-hipófise-tiroide. Adaptado de (6)

3.1 Hipotiroidismo Subclínico

O hipotiroidismo subclínico define-se por níveis elevados de TSH com valores de hormonas tiroideias ainda dentro dos valores de referência. Este é um forte fator de risco para o desenvolvimento de hipotiroidismo, assim como a idade avançada, o sexo feminino e a presença de anticorpos antitiroideos. (11) A maioria destes pacientes é assintomática, com apenas alguns a manifestarem sintomatologia típica de hipotiroidismo tais como fadiga, fraqueza e câibras muscular, intolerância ao frio ou obstipação.

Desta forma, a TSH deve ser avaliada a cada 6 a 12 meses nos doentes com hipotiroidismo subclínico não medicado, sendo este parâmetro o melhor método de avaliação inicial para o diagnóstico. (9)

4. Diabetes

A diabetes mellitus é uma patologia frequente na população em geral. A sua prevalência mundial quase duplicou desde 1980, passando de 4,7% para 8,5% na população adulta. (12) De acordo com a Organização Mundial de Saúde, a prevalência de diabetes mellitus deverá aumentar para 592 milhões até 2035, afetando entre 7,8% a 8,8% dos adultos. Esse aumento global provavelmente deve-se não só ao envelhecimento da população, como também à adoção de estilos de vida pouco saudáveis. (13)

De acordo com uma pesquisa do Instituto Ricardo Jorge, baseada nos dados do primeiro Inquérito Nacional de Saúde com Exame Físico, em 2015, cerca de 9,8% da população portuguesa com idade entre 25 e 74 anos tinha diabetes. Os homens apresentaram uma taxa de prevalência mais alta do que as mulheres, de 12,1% e 7,8%, respetivamente. A grande maioria dos indivíduos diabéticos encontrava-se a tomar medicação antidiabética (79,7%). Entre estes indivíduos, 63,2% apresentaram níveis de hemoglobina glicada A1c (HbA1c) inferiores a 7,0%. (14)

Os sintomas clássicos de hiperglicemia incluem a poliúria, polidipsia e polifagia. Outros sintomas menos específicos, mas também comuns, são a perda de peso inexplicável, alterações da visão, fadiga, aumento da suscetibilidade a infeções e má cicatrização. (8)

O diagnóstico de diabetes mellitus é feito quando presente pelo menos um dos seguintes critérios (15):

- Glicémia em jejum igual ou superior a 126 mg/dL;
- Glicémia ocasional igual ou superior a 200 mg/dL sintomática;
- Glicemia maior ou igual a 200 mg/dL às duas horas da prova de tolerância à glicose oral com 75g de glicose;
- Hemoglobina glicada A1c igual ou superior a 6,5%.

Se assintomático, os valores anormais devem ser confirmados, duas semanas após a primeira medição, numa segunda análise.

4.1 Diabetes mellitus tipo 1

A diabetes *mellitus* tipo 1 (DMT1) tem-se tornando cada vez mais prevalente em todo o mundo, afetando cerca de 9,5 indivíduos em cada 10.000 pessoas mundialmente, número este que duplicou nos últimos 40 anos. Observa-se um pico de incidência no sexo feminino entre os 5 e 9 anos e no sexo masculino entre os 10 e 14 anos. (16)

A DMT1 resulta de uma resposta autoimune do organismo que conduz à destruição de células beta pancreáticas, devido à produção de autoanticorpos. Observa-se, assim, uma progressiva deficiência na produção de insulina que se torna absoluta que culmina na total dependência de administração exógena de insulina. Tipicamente é uma doença que se manifesta na infância, podendo ser diagnosticada após manifestações agudas da doença, como a cetoacidose diabética. Devido à sua natureza autoimune, a associação com a disfunção tiroideia é muito comum, uma vez que ambas doenças estão ligadas aos mesmos mecanismos fisiopatológicos, partilhando uma predisposição autoimune e fatores genéticos. (17)

Em indivíduos suscetíveis o processo autoimune pode ser desencadeado por infeções ou estímulos ambientais, surgindo anticorpos contra as células beta após esse evento desencadeante, levando a uma perda progressiva da secreção de insulina, podendo ser rápida ou com uma evolução lenta ao longo dos anos. As características da diabetes não se tornam evidentes até que ocorra uma perda limiar da secreção de insulina e da quantidade de células beta. (6) Em pacientes com elevada glicémia e cetoacidose concomitante, particularmente se forem jovens e não obesos, o diagnóstico de DMT1 é altamente provável. (8)

Esta patologia manifesta-se clinicamente com sintomas resultantes de hiperglicemia e consequente diurese osmótica. Os doentes geralmente têm uma história de poliúria e polidipsia, para compensação da hipovolémia e aumento da osmolaridade sérica. A poliúria pode ser evidente como enurese noturna ou incontinência diurna em crianças e como nictúria em adultos. Habitualmente também há perda de peso e os pacientes frequentemente apresentam letargia. (8)

4.2 Diabetes mellitus tipo 2

A diabetes mellitus tipo 2 (DMT2), com uma prevalência superior ao tipo 1, é uma doença heterogênea causada por dois defeitos metabólicos: por um lado temos uma resistência à insulina que começa desde o início da doença e que se torna progressivamente mais grave e, por outro lado, uma diminuição da função das células beta pancreáticas, resultante desta incapacidade da atuação da insulina na periferia (18). Esta é uma doença que pode ser muitas vezes clinicamente assintomática, pelo que se podem passar anos sem que esta seja diagnosticada. Frequentemente o diagnóstico é feito em exames de rotina, nos doentes que apresentem risco ou naqueles que apresentem sintomas típicos (19). A resistência à insulina, que é a incapacidade da insulina em aumentar a captação e utilização de glicose nos tecidos periféricos, como o músculo, tecido adiposo e fígado, é um evento precoce na fisiopatologia da DMT2 e pode induzir a disfunção das células beta. Na fase inicial da doença, as células beta do pâncreas aumentam a produção de insulina para que haja uma compensação da resistência periférica à insulina, isto de forma a assegurar as necessidades metabólicas dos tecidos. Com a persistência de um estado hiperglicémico e conseqüentemente de uma hiperinsulinemia, as células têm a sua função diminuída, ao ponto de já não conseguirem assegurar um controlo metabólico adequado. Trata-se de uma doença com uma componente hereditária, assim como uma forte relação com fatores ambientais, como a obesidade e um estilo de vida sedentário. Desta forma, e ao contrário da diabetes mellitus tipo 1, é uma doença com início na vida adulta, tipicamente em adultos com mais de quarenta anos. (13)

Neste sentido, os indivíduos com DMT2 podem ser assintomáticos e muitas vezes têm atividade de insulina residual e são diagnosticados em rastreios de glicemia de rotina. No entanto, podem apresentar sintomas como poliúria e polidipsia devido à diurese osmótica. Contudo, doentes com DMT2 podem desenvolver complicações decorrentes da exposição prolongada à hiperglicemia e distúrbios metabólicos, incluindo eventos cardiovasculares, antes de serem diagnosticados. Para além disso, estes indivíduos podem apresentar também perda de peso ou infeções bacterianas do trato urinário ou fúngicas da pele na apresentação clínica. Em contraste, os idosos com função renal comprometida podem desenvolver estados hiperosmolares graves associados a cetoacidose diabética. A diurese osmótica secundária à hiperglicemia pode levar a anormalidades eletrolíticas e, ocasionalmente, a um estado hiperosmolar grave associado a sintomas e sinais clínicos, incluindo fadiga, fraqueza e comprometimento do estado mental, que pode variar desde confusão a coma. (8)

4.3 Diabetes mellitus gestacional

A diabetes mellitus gestacional (DG) trata-se de uma doença em que a intolerância à glicose se desenvolve ou é detetada pela primeira vez durante a gravidez, sobretudo nos segundo e terceiro trimestres. A prevalência de DG em mulheres grávidas varia entre 1,7% a 20%, dependendo do país, da estratégia de triagem e dos critérios diagnósticos utilizados. O risco de DG durante a gestação aumenta com a idade materna e com o IMC antes da gravidez. (13)

A diabetes gestacional, na grávida, é diagnosticada segundo os seguintes parâmetros (15):

- Glicemia em jejum com um valor compreendido entre 92 mg/dL e 126 mg/dL.

Se o valor da glicemia em jejum for inferior a 92 mg/dL é realizada, entre as 24 e as 28 semanas de gestação, a prova de tolerância à glicose oral com 75g de glicose. O diagnóstico de diabetes gestacional é confirmado se presente pelo menos um dos seguintes critérios (15):

- Glicemia igual ou superior a 92 mg/dL às 0h;
- Glicemia igual ou superior a 180 mg/dL à 1h;
- Glicemia igual ou superior a 153 mg/dL às 2h;

A diabetes gestacional apresenta-se como um fator de risco no que diz respeito a complicações na gravidez, afetando tanto a mãe como o feto. Desta forma, esta patologia está relacionada a hipertensão gestacional, aumento do número de cesarianas, fetos macrossômicos e distocia dos ombros. Há por isso um aumento da morbimortalidade neonatal, incluindo hipoglicemia neonatal, icterícia e hipocalcemia, mas também de complicações futuras para o feto como o desenvolvimento de obesidade e de diabetes mellitus tipo 2. (20)

As grávidas com diagnóstico de DG devem fazer um rastreio vitalício para pré-diabetes e DMT2, pois apresentam um risco aumentado para o desenvolvimento de DMT2 na sua vida futura. (13)

5. Relação entre Diabetes e Hipotireoidismo

Diabetes mellitus e hipotireoidismo são duas das patologias endócrinas mais comuns. (13)

A prevalência de hipotireoidismo primário é maior em doentes diabéticos do que na população saudável (21), como já foi mencionado.

Níveis elevados de TSH e baixos níveis de T₃ e T₄ estão associados a um maior risco de desenvolver DMT2. O risco aumenta à medida que o TSH aumenta e as hormonas tiroideias diminuem. Assim, o hipotireoidismo está associado a um risco elevado de DMT2, ao afetar o metabolismo da glicose. (22)

Neste seguimento vários estudos tentaram estabelecer a relação entre estas duas síndromes.

5.1 Relação entre diabetes mellitus tipo 1 e hipotireoidismo

A relação entre a DMT1 e o hipotireoidismo parece ser uma realidade. Apesar de o seu mecanismo não estar estabelecido por completo, vários mecanismos biológicos foram já propostos para explicar a coexistência destas duas patologias, uma vez que ambas parecem partilhar a mesma suscetibilidade genética. O sexo feminino, a idade e a presença de anticorpos contra a glutamato descarboxilase (GAD) têm sido associados ao desenvolvimento de patologia tiroideia autoimune em doentes diabéticos tipo 1. (23) A presença de anticorpos (ATPO) foi associada significativamente ao hipotireoidismo nos diabéticos tipo 1. (24)

A população com DMT1 apresenta maior probabilidade de desenvolver doenças autoimunes da tiróide, como a Tireoidite Hashimoto e a doença de Graves-Basedow, que ocorrem em 17% a 30% dos doentes. O hipotireoidismo é a forma de apresentação mais comum de disfunção autoimune da tiróide, com uma prevalência maior em indivíduos com DMT1 entre 4% a 18%, quando comparados à população em geral, que tem uma prevalência de 5% a 10%. (4) Embora o hipotireoidismo subclínico afete apenas 0,12% da população não diabética, ele é mais prevalente em indivíduos com DMT1, ocorrendo em cerca de 6% a 10% destes. Até 25% dos adolescentes com DMT1 apresentam anticorpos relacionados à tiróide. Os ATPO estão presentes em 15% a 30% dos adultos e em 5 a 22%

das crianças com DMT1, enquanto apenas 2% a 10% e 1% a 4%, respectivamente, estão presentes em indivíduos saudáveis. Observa-se ainda que até 50% dos doentes com DMT1 e ATPO positivos desenvolvem patologia autoimune da tiróide. (16)

As hormonas da tiróide são importantes para o metabolismo de carboidratos e lípidos, pelo que a sua desregulação pode aumentar o risco cardiovascular pela relação entre dislipidemia, resistência periférica à insulina e disfunção vascular. O hipotireoidismo é também caracterizado por diminuição da absorção intestinal de glicose e redução da produção de glicose pelo fígado e músculos. (4)

Desta forma, Grzelka et al. tiveram como objetivo avaliar a prevalência de doença autoimune da tiróide em adultos com DMT1 e a sua associação com o controle metabólico. O estudo envolveu 74 pacientes, 32 dos quais testaram positivo para ATPO. A prevalência de autoanticorpos foi maior em mulheres do que em homens. No entanto, não houve diferença significativa nos níveis de HbA1c entre os pacientes ATPO positivos e negativos. Neste sentido, o estudo sugere que o rastreio para disfunção da tiróide assintomática deve ser realizado em adultos com DMT1 de longa data. (25)

Em 2017, com o intuito de avaliar a associação do hipotireoidismo com a gravidade clínica e a ocorrência de cetoacidose diabética no momento do diagnóstico inicial em pacientes pediátricos com diabetes mellitus tipo 1, Fatoureci et al. realizaram um estudo que incluiu 330 crianças com DMT1 e o hipotireoidismo foi detetado em 9,6% dessas crianças. Esta população apresenta maiores taxas de cetoacidose diabética, assim como um diagnóstico em idade mais jovem, níveis mais altos de HbA1C e a necessidade de maiores doses de insulina para o controlo eficaz da doença, em comparação com as crianças com DMT1 com função tiroideia normal. Além disso, crianças com DMT1 e hipotireoidismo apresentaram taxas significativamente maiores de ATPO e história familiar de diabetes mellitus em familiares de primeiro grau. (26)

Nesse mesmo ano, Sanyal et al. pretendiam determinar a incidência de disfunção tiroideia e autoanticorpos da tiróide em doentes com DMT1 na Índia. O estudo incluiu 50 pacientes com DMT1 sem histórico de patologia da tiróide. Os resultados mostraram uma alta prevalência de autoanticorpos como GAD, ATPO e ATg nos doentes com DMT1. Uma proporção significativa dos pacientes apresentou disfunção tiroideia não diagnosticada, sendo o hipotireoidismo subclínico a patologia mais comum nesta população. À semelhança de outros, este estudo conclui que há necessidade de um controlo e rastreio regular da função da tiróide em doentes com DMT1, uma vez que se observa uma grande prevalência desta patologia não diagnosticada. (27)

Nos diabéticos tipo 1, a levotiroxina demonstrou ser um tratamento eficaz na redução do tamanho da tiróide, quando precocemente instituída em doentes eutiroideus, não afetando a função tiroideia, pelo que parece ser um tratamento seguro e eficaz em futuras complicações nesta população, uma vez que o bócio é dos seus principais sintomas quando há disfunção tiroideia. A redução do tamanho da glândula é ainda mais pronunciada nos diabéticos com bócio já estabelecido. (28)

5.2 Relação entre diabetes mellitus tipo 2 e hipotiroidismo

Uma revisão sistemática refere que a prevalência de doentes diabéticos tipo 2 com hipotiroidismo subclínico seja de 10,2%, estando a diabetes associada a um risco duas vezes maior de ter hipotiroidismo subclínico. Já na população geral, estima-se que a prevalência de hipotiroidismo subclínico seja de 4% a 9%. Esta patologia está associada a um aumento de complicações micro e macrovasculares da diabetes, como a doença arterial periférica, neuropatia diabética, retinopatia diabética e nefropatia diabética. Estas complicações são a tradução das implicações do hipotiroidismo subclínico na diminuição do débito cardíaco, na filtração glomerular a nível renal e aumento da resistência vascular periférica. (2)

Em pacientes diabéticos, o hipotiroidismo influencia o controlo metabólico através dos seus efeitos no metabolismo da glicose, isto é, através da redução da produção de glicose a nível hepático e da sua utilização a nível dos tecidos periféricos. (29)

A resistência à insulina traduz a incapacidade funcional desta no armazenamento e utilização de glicose ao nível dos tecidos periféricos, como os músculos e tecido adiposo. Este é o mecanismo mais evidente da diabetes mellitus tipo 2 e que culmina numa disfunção das células beta pancreáticas. A obesidade, dieta inadequada e estilo de vida sedentário são outras anormalidades metabólicas que, em associação a esta resistência periférica da insulina culminam em estados hiperglicémicos crónicos conduzindo à instalação de um quadro de diabetes mellitus. (19,30)

A TSH mostrou estar associada à resistência à insulina e à hiperglicemia, ao afetar diretamente o metabolismo e a estimulação da secreção de leptina no tecido adiposo, assim como da gliconeogénese hepática (produção de glicose no fígado). Para além disso, a TSH mostrou ainda reduzir não só a secreção de insulina como também a sua produção

ao nível das células beta pancreáticas, o que provoca aumento da glicose sérica. Além da relação metabólica que a leptina mostrou ter com a TSH, esta encontra-se elevada em pacientes com hipotireoidismo, como seria expectável. (31–35) O mecanismo por detrás desta anomalia metabólica parece resultar de uma desregulação da leptina assim como do transportador de glicose GLUT4. (36)

Assim, vários estudos têm demonstrado esta associação, como o estudo realizado por Jun et al. onde uma coorte prospetiva foi realizada durante 7 anos. Nesta coorte foram incluídos 6235 indivíduos saudáveis, isto é, sem patologia tiroideia (normal função tiroideia) e sem diabetes. Com este estudo, pretendiam avaliar a incidência de DMT2 e a sua relação com a diferença nos valores de TSH, T3 e T4, em indivíduos com normal função tiroideia, calculada a partir da subtração entre o valor basal e o valor no final do acompanhamento ou 1 ano antes do diagnóstico de diabetes. Os resultados mostraram que mudanças nas hormonas da tiróide, mesmo que dentro dos níveis de referência do normal, foram um fator de risco adicional para a incidência de DMT2. No entanto, os valores basais destas não estavam associados ao risco de diabetes. (37)

De igual modo, um estudo de 2016, que incluiu 8452 participantes, observou que níveis mais altos de TSH estavam associados a um maior risco de diabetes, mesmo dentro do intervalo de referência da função da tiróide, enquanto níveis mais baixos de T4 foram associados a um maior risco de diabetes entre todos os participantes e em participantes dentro do intervalo de referência da função tiroideia. O risco de progressão de pré-diabetes para diabetes foi maior em valores de função tiroideia baixos, mesmo dentro dos valores de referência, sugerindo que estas características são fatores de risco para a diabetes. (38)

Vamshidhar et al. tiveram como objetivo avaliar a disfunção da tiróide em doentes com DMT2 e compará-las com uma população de controlo. Foram selecionados 50 pacientes com DMT2 e indivíduos de controlo em igual número. Foram realizadas medições da glicémia em jejum, triglicérideos (Tg), TSH, FT3 e FT4. Entre todos os casos de DMT2, 16% apresentou distúrbios da tiróide, sendo 10% em pacientes do sexo masculino e 6% em pacientes do sexo feminino. Foi encontrada uma correlação positiva entre TSH e a glicémia em jejum e HbA1c. Concluiu-se que a prevalência de disfunções da tiróide é mais comum em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e é aconselhável um rastreio periódico para verificar a sua coexistência em pacientes diabéticos. (39) Um estudo transversal de Ogbonna et al. chegou à mesma conclusão. Este estudo teve como objetivo determinar a relação entre a glicémia e a disfunção da tiróide em doentes com DMT2. Um total de 354 pacientes com DMT2 e 118 controlos não diabéticos foram recrutados para o estudo. Os

resultados, à semelhança daqueles obtidos por Vamshidhar et al., também demonstraram um aumento da TSH no grupo com DMT2. Para além da média de HbA1c ter sido significativamente maior em pacientes com DMT2 em comparação com os controlos, a média do valor de T3 foi significativamente menor em pacientes com DMT2. Assim, este estudo também encontrou uma correlação positiva entre a HbA1c e a presença de disfunção da tiróide em doentes com DMT2. Os autores também aconselham rastreio periódico dos níveis hormonais da tiróide. (40)

Zou et al. realizaram um estudo na China com o intuito de determinar a relação entre os níveis hormonais da tiróide e a prevalência de retinopatia diabética em doentes com DMT2. Este estudo transversal com 633 participantes (243 deles com retinopatia diabética) obteve resultados que sugeriam que os indivíduos com retinopatia diabética tinham valores de T3 mais baixos do que aqueles sem esta complicação microvascular da diabetes. Para além disso, observa-se que a prevalência de retinopatia diabética tende a ser menor com o aumento dos níveis de T3. Neste estudo não foi encontrada relação entre retinopatia diabética e os níveis quer de TSH, quer de T4. (41)

Ainda referente à retinopatia diabética, um estudo de 2020, demonstra resultados que apresentam também uma associação significativa entre a retinopatia diabética e hipotiroidismo subclínico, sendo a sua prevalência mais elevada quando comparada com indivíduos diabéticos e normal função da tiróide. (42) Deste modo, verifica-se que o aumento da TSH isolado (com valores de hormonas tiroideias dentro dos valores de referência) parece também estar associado à retinopatia diabética.

O estudo transversal de Reddy et al. que incluiu 500 participantes com DMT2 teve como objetivo estudar a prevalência de distúrbios da tiróide e sua associação com complicações microvasculares, onde participantes previamente diagnosticados com distúrbios da tiróide foram excluídos do estudo. Os resultados apontam para uma alta prevalência de disfunção tiroideia, especialmente de hipotiroidismo subclínico, sendo mais frequente em doentes obesos. Por outro lado, a sua prevalência foi menor nos grupos de indivíduos em tratamento com metformina. (42)

5.2.1 Relação entre diabetes mellitus tipo 2 e doenças renais e cardiovasculares

Um dos sistemas que parece estar envolvido na relação entre estas duas síndromes é o sistema renina-angiotensina-aldosterona. Foi já observado que as hormonas tiroideias aumentam o fluxo sanguíneo a nível renal e ativam o sistema renina-angiotensina-aldosterona e, conseqüentemente, a taxa de filtração glomerular (TFG). Um estudo português demonstra uma diminuição da TFG quando associada a doentes com hipotiroidismo, o que implica por si só um aumento do risco de eventos cardiovasculares. (43)

Relativamente à associação entre o hipotiroidismo e doenças renais e cardiovasculares, sabemos que o hipotiroidismo por si só, contribui para a aterosclerose e, por isso mesmo, um risco aumentado de doenças cardiovasculares. O mecanismo patogénico traduz-se no aumento da resistência vascular periférica, hipertensão diastólica, diminuição da contratilidade cardíaca e do consumo de oxigénio, redução do volume intravascular, alteração da coagulação, atingimento da musculatura lisa dos vasos e aumento das lipoproteínas de baixa densidade (LDL). (7,21)

Estudos associam o hipotiroidismo presente em doentes diabéticos a um risco aumentado de doença renal crónica. O mecanismo por detrás desta associação deve-se ao facto de as hormonas tiroideias afetarem o crescimento e a função renal, além do facto de o hipotiroidismo estar associado a um baixo débito cardíaco e a uma maior resistência vascular periférica, o que causa vasoconstrição renal, aumentando também o risco de doença cardiovascular (a principal causa de morte em doentes com diabetes tipo 2). (21,44)

A microalbuminúria é um marcador de prognóstico de doença da nefropatia diabética. Em Portugal, os diabéticos são avaliados anualmente, para identificação de eventual nefropatia diabética através do doseamento de albuminúria/proteinúria e creatinémia. (45)

Em 2019, Wang et al. tiveram como objetivo investigar a associação entre a função tiroideia e a nefropatia diabética em doentes com DMT2 e eutiroideos. O estudo envolveu 1071 indivíduos com estas características. A nefropatia diabética é uma das principais complicações microvasculares da diabetes e causa de doença renal crónica. A nefropatia diabética estava presente em 400 (37,35%) indivíduos, que apresentavam níveis mais elevados de TSH e níveis mais baixos de T3 e T4 do que os restantes participantes. Após

ajuste para potenciais fatores de risco de nefropatia diabética, os níveis de T3 e T4 foram inversamente correlacionados com nefropatia diabética, enquanto os níveis séricos de TSH foram positivamente correlacionados com nefropatia diabética. Ou seja, o estudo conclui que níveis de T3 e T4 mais baixos e níveis TSH mais elevados foram significativamente associados à nefropatia diabética. Verificou-se ainda que um mau controlo glicémico e a hipertensão estavam associados à nefropatia diabética. Desta forma, os autores sugerem que a função da tiróide possa ser um biomarcador para monitorizar esta complicação da diabetes. (46)

Um outro estudo que incluiu 120 indivíduos com DMT2 e tiroidite de Hashimoto e 50 pacientes com DMT2 sem tiroidite de Hashimoto, concluiu que o grupo com DMT2 e ATPO positivo apresentou uma razão albumina-creatinina urinária mais elevada do que o grupo DMT2 e ATPO negativo. Esta foi também positivamente relacionada com o IMC, a glicémia em jejum, a HbA1c e ao título de ATPO, pelo que estes parâmetros devem ser monitorizados nestes doentes para detetar doença renal precocemente. (47) Os ATPO e ATg foram relacionados com depósitos subepiteliais e em glomerulonefrite mediada por imunocomplexos, aumentando a permeabilidade glomerular. (48) Este mecanismo imunomediado pode ser uma explicação para o facto de que a função dos glomérulos renais pode ser afetada, o que conseqüentemente leva a doença renal.

Neste seguimento também Chen et al. tiveram como objetivo investigar a associação entre função tiroideia e distúrbios renais em indivíduos com DMT2. Os resultados mostraram que os níveis diminuídos de T3 foram associados a uma prevalência aumentada de redução TFG estimada, mesmo em indivíduos com função tiroideia normal. Valores de T3 mais baixo, mesmo dentro da normalidade, foi o fator mais relacionado à redução da TFG em comparação com os outros parâmetros. Por outro lado, níveis aumentados de TSH e T4 foram associados a um aumento da prevalência de distúrbios renais. Além disso, a positividade do ATg também foi associada à redução da TFG. O estudo concluiu que a disfunção da tiróide, incluindo hipotiroidismo subclínico e primário, estava associada a distúrbios renais em indivíduos com DMT2 e a autoimunidade da tiróide pode estar envolvida na lesão renal. (49)

Em contrapartida, em 2020, um estudo realizado na Índia não observou diferenças entre nefropatia diabética e hipotiroidismo subclínico. (42)

Num estudo de Jia et al. tinham como objetivo investigar a relação entre hipotiroidismo subclínico e complicações vasculares em doentes com DMT2. Um total de 991 indivíduos com a patologia foram avaliados quanto à função tiroideia, e a prevalência de doença coronária, acidente vascular cerebral isquémico e doença renal crónica foi comparada

entre indivíduos eutiroideos e os com hipotiroidismo subclínico. Os resultados mostraram que a prevalência de hipotiroidismo subclínico foi de 12,7% e a prevalência de doença coronária foi significativamente maior neste grupo em comparação com o grupo de controlo. O hipotiroidismo subclínico estava associado à doença coronária, sobretudo em indivíduos com idade igual ou superior a 65 anos. No entanto, não foi encontrada associação significativa com a incidência de acidente vascular cerebral isquémico. Pacientes com hipotiroidismo subclínico grave (isto é, com valores de TSH superiores a 10 mU/l) apresentaram maior risco de doença renal crónica. (50) Estes resultados vão de encontro aos obtidos num estudo de 2022, onde os autores referem que o hipotiroidismo subclínico foi significativo e independentemente associado a uma pressão arterial sistólica mais elevada e ao comprometimento da função renal. (51)

No entanto, o estudo de Song et al. realizado em 2017 encontra uma maior prevalência de doenças cerebrovasculares em doentes com DMT2 e hipotiroidismo do que aqueles com normal função da tiróide. Dos 1662 indivíduos que participaram neste estudo, 6,8% apresentava hipotiroidismo, na sua maioria na forma subclínica. A idade mais avançada, o género feminino e o ATPO positivo foram associados a maior probabilidade de hipotiroidismo entre os pacientes hospitalizados com DMT2. (52)

Um estudo conduzido na Arábia Saudita pretendia determinar a prevalência de disfunção tiroideia entre doentes com DMT2 e identificar os seus fatores de risco. O estudo foi realizado num hospital, com 411 diabéticos com mais de 25 anos de idade. Os resultados mostraram que 28,5% dos pacientes apresentavam disfunção tiroideia, sendo 25,3% hipotiroidismo. O estudo identificou história familiar de patologia da tiróide, sexo feminino e diabetes com mais de 10 anos de evolução como os fatores de risco mais significativos para disfunção da tiróide entre os doentes com DMT2. No entanto, o risco não foi significativo em pacientes com antecedentes de bócio e nos participantes com mais de 60 anos. (58) Em parte, os resultados deste estudo também contrariam os do estudo de Díez et. al que afirma haver um maior risco em doentes com mais de 65 anos. (56)

Elgazar et al. pretenderam determinar a prevalência de disfunção tiroideia em indivíduos com DMT2 e a sua relação com o controlo glicémico. O estudo incluiu 200 doentes com DMT2 e 200 controlos saudáveis. Os resultados mostraram que estes doentes apresentaram maior prevalência de disfunção da tiróide (na sua maioria hipotiroidismo subclínico) do que os controlos, tendo sido tão maior quanto maior o valor de HbA1c, ou seja, quanto pior era o controlo glicémico destes indivíduos. O estudo sugere que avaliar a função da tiróide em pacientes diabéticos pode ajudar a melhorar o controlo da diabetes e das suas complicações. (59)

Contrariamente à maioria dos estudos, os resultados de Chubb et al. sugerem que pode não ser necessário rastrear ou tratar doença ligeira da tiróide em doentes com DMT2 sem patologia da tiróide conhecida, além dos cuidados habituais. Esta coorte prospetiva tinha como objetivo descobrir se problemas da tiróide não detetados aumentam o risco de eventos cardiovasculares ou de morte nestes indivíduos. Os investigadores examinaram 1250 pessoas com DMT2 que não tinham patologia conhecida da tiróide, tendo realizado um acompanhamento de, em média, 6,2-6,7 anos. Os resultados mostraram que o hipotiroidismo subclínico não estava relacionado a um aumento do risco de eventos cardiovasculares ou de mortalidade em doentes com DMT2, apesar da sua associação a fatores de risco cardiovasculares. (51)

5.2.2 Relação entre levotiroxina e hipotiroidismo

Liu et al. conduziram um estudo que teve como objetivo investigar o efeito da terapêutica com levotiroxina na taxa de excreção urinária de albumina em pacientes com nefropatia diabética e hipotiroidismo subclínico com níveis ligeiramente elevados de TSH e ATPO positivo. 136 doentes com estas características foram divididos aleatoriamente em dois grupos, um para tratamento com levotiroxina e outro com placebo. As alterações na taxa de excreção urinária de albumina, creatinina sérica, taxa de filtração glomerular, pressão arterial, ácido úrico e lípidos foram examinadas antes e após 48 semanas de tratamento. Os resultados deste ensaio duplo cego mostraram que o tratamento com levotiroxina diminui a taxa de excreção urinária de albumina, exercendo um efeito protetor no rim nestes doentes ao atrasar a progressão da doença, apesar do curto período de acompanhamento dos participantes do estudo. (53)

A levotiroxina, a primeira linha de tratamento no hipotiroidismo, tem também um papel positivo nos doentes com diabetes mellitus tipo 2. Verificou-se que a reposição hormonal tiroideia aumenta de forma significativa a sensibilidade à insulina, o que parece comprovar uma associação benéfica no tratamento do hipotiroidismo, quer o clínico, quer o subclínico, na população diabética. A reposição de T4L mostrou também uma melhoria do perfil lipídico, desregulado no hipotiroidismo, o que demonstra também benefícios uma vez que ajuda a prevenir um dos principais fatores de risco para doenças cardiovasculares, a maior causa de mortalidade em doentes diabéticos. (54)

No hipotiroidismo, a diabetes não controlada pode reduzir a eficácia da terapia com levotiroxina. Contudo, a terapia com levotiroxina pode normalizar a hiperinsulinemia em

jejum e melhorar significativamente a sensibilidade à insulina em pacientes com hipotireoidismo e diabetes mellitus tipo 2. Isso pode indicar um potencial benefício do tratamento do hipotireoidismo, até mesmo do déficit ligeiro de hormonas da tiróide para melhorar a resistência à insulina e a dislipidemia associadas ao hipotireoidismo subclínico. (55)

5.2.3 Relação entre metformina e diabetes

Neste sentido, vários estudos tentaram estabelecer esta ligação, nomeadamente Díez et al. que realizaram um estudo observacional onde avaliaram 1112 doentes com DMT2 e 911 indivíduos de controlo, com o objetivo de analisar o risco relativo de hipotireoidismo. Os resultados indicam uma associação significativa, sendo que o risco foi maior em pacientes com mais de 65 anos, homens e mulheres, pacientes obesos e não obesos e indivíduos com e sem autoanticorpos da tiróide. Os autores afirmam que este estudo é o primeiro a mostrar que a presença de macroangiopatia e a terapêutica com metformina está independentemente associada ao hipotireoidismo recém-diagnosticado em doentes com DMT2, mesmo na ausência de hipotireoidismo primário, ao contrário daquilo que é sugerido noutros estudos, onde este fármaco tem sido associado a uma diminuição da TSH. (56)

O objetivo do estudo de Distiller et al. foi investigar a frequência com que o hipotireoidismo é associado à DMT2, levando em consideração aspetos como o possível impacto do tratamento com metformina. O estudo avaliou 922 doentes com DMT2 selecionados aleatoriamente para identificar diagnósticos de hipotireoidismo com base no tratamento com levotiroxina naquele momento. A prevalência de hipotireoidismo primário foi de 11,8%, com uma maior prevalência em mulheres do que em homens e em indivíduos caucasianos em comparação com outros grupos étnicos. O tratamento com metformina foi associado a uma menor prevalência de hipotireoidismo, especialmente em pacientes que desenvolveram hipotireoidismo primário após o início da terapia com metformina. O estudo sugere uma associação próxima entre a diabetes e o hipotireoidismo e destaca os potenciais benefícios do tratamento com metformina na redução da prevalência de hipotireoidismo em doentes com DMT2, o que vai contra os resultados do estudo de Díez et al. (57)

Um estudo acompanhou os efeitos a longo prazo da intervenção no estilo de vida e da metformina na prevenção da diabetes, inclusivamente se ambas as medidas reduziram as complicações microvasculares associadas à doença. Os participantes foram acompanhados

durante 15 anos e foram analisados com base na sua atribuição original no *Diabetes Prevention Program* (DPP). Os resultados mostraram que tanto a intervenção no estilo de vida como a metformina reduziram significativamente o desenvolvimento da diabetes ao longo de 15 anos. No entanto, a diferença na eficácia dessas intervenções em comparação com o grupo placebo diminuiu ao longo do tempo. Não houve diferenças gerais na ocorrência de complicações microvasculares entre os grupos de tratamento, mas aqueles que não desenvolveram diabetes apresentaram menor prevalência de complicações microvasculares do que aqueles que desenvolveram diabetes, o que apoia a importância da prevenção da diabetes. (60)

Palui et al. tiveram o propósito de avaliar o efeito da metformina nos testes de função tiroideia (TSH, T4 e T3) em 23 indivíduos com hipotireoidismo subclínico e 23 indivíduos de controlo. Não foi encontrada nenhuma alteração significativa no teste de função tiroideia em pacientes com hipotireoidismo subclínico em tratamento com metformina, contrariando diversos estudos que afirmam uma diminuição da TSH com este fármaco. No entanto, a taxa de normalização de TSH no grupo com anticorpos da tiróide negativos foi significativamente maior do que naqueles com anticorpos da tiróide positivos no grupo de indivíduos em tratamento com metformina. (61) Contudo, é necessário indicar o pequeno tamanho da amostra e o grande número de indivíduos perdidos no seguimento do estudo, reconhecido pelos autores.

Um outro estudo de 2016, de Krysiak et al., investigou este efeito da metformina na atividade do eixo hipotálamo-hipófise-tiróide em mulheres com DM2 e tiroidite induzida por interferon, um efeito adverso comum da terapia com interferon- α . O estudo incluiu dois grupos com DM2 e hipotireoidismo subclínico não tratado: pacientes com tiroidite induzida por interferon e pacientes com tiroidite de Hashimoto. Os resultados mostraram que a metformina reduziu a TSH sem impacto significativo nos níveis circulantes das hormonas da tiróide. O efeito da metformina na TSH foi mais forte em pacientes com tiroidite induzida por interferon do que em pacientes com tiroidite de Hashimoto. O grau de redução dos níveis séricos de TSH foi relacionado com a melhoria da sensibilidade à insulina em ambos os grupos de pacientes. (62)

Deste modo, podemos concluir que apesar de os resultados levantarem a hipótese de que haverá uma associação entre a terapêutica antidiabética e o hipotireoidismo na população com diabetes mellitus tipo 2, não se conseguiu comprovar por completo este efeito protetor do fármaco, pelo que mais estudos serão necessários. Aliás, este efeito redutor nos níveis de TSH com o uso de metformina pode até mascarar a doença, como no caso do hipotireoidismo subclínico, correndo o risco de esta ser uma doença subdiagnosticada (63).

Isto deve-se ao facto de estas alterações da TSH serem isoladas, não se verificando alterações de outros parâmetros da função tiroideia ou dos autoanticorpos. Não se verificam também alterações em doentes com um eixo hipotálamo-hipófise-tiróide normal, isto é, em indivíduos saudáveis sem disfunção tiroideia. (64)

5.3 Relação entre diabetes mellitus gestacional e hipotiroidismo

A prevalência de hipotiroidismo em mulheres em idade reprodutiva é de 2% a 3%, sendo que a tiroidite autoimune crónica é a principal causa de hipotiroidismo durante a gravidez. (13)

Na gravidez, a função tiroideia aumenta devido às necessidades do organismo. Na doença autoimune da tiróide, a sua função encontra-se prejudicada e, sendo mais prevalente em mulheres diabéticas, pode-se esperar um aumento da prevalência de doenças da tiróide neste período. Assim, verifica-se uma tendência da T4 em diminuir durante a gravidez e da TSH aumentar, sobretudo em grávidas com ATPO, com a hormona tiroideia a atingir valores abaixo do nível de referência no terceiro trimestre. (65)

A disfunção tiroideia e os autoanticorpos, relacionados com a resistência à insulina, associam-se não só a complicações na gravidez, como o descolamento prematuro da placenta e diabetes gestacional, mas também a uma maior predisposição a desenvolver diabetes após a gravidez, tal como verificado num estudo de coorte prospetivo populacional com follow-up de vinte anos. (66) De facto, há evidência que sugere um rastreio da diabetes ao longo da vida para mulheres cuja gravidez foi afetada pela diabetes gestacional. (67)

Com o objetivo de estabelecer essa conexão, vários estudos foram realizados, incluindo estudo coorte prospetivo realizado em 2022 de Wang et al. com 6068 grávidas e teve como objetivo investigar as associações entre marcadores da tiróide no início da gestação com o risco de diabetes gestacional. Os resultados mostraram que níveis mais baixos de T4 ou maior razão T3/T4 no início da gravidez foram associados a um risco aumentado de DG. Em contraste, níveis mais altos de T4 foram associados a um risco diminuído de DG. (68)

Ainda no mesmo ano, 2022, Sitoris et. al realizou um estudo transversal que teve como objetivo principal determinar a associação entre doença autoimune da tiróide e DG em 1447 mulheres com função da tiróide preservada, com ajustes para parâmetros basais e

demográficos. A principal observação neste estudo foi a associação significativa entre o aumento dos níveis de ATPO no início da gravidez e a ocorrência de DG mais tarde durante a gravidez em mulheres com mais de 30 anos. Após ajustes, a associação entre doença autoimune da tiróide no início da gravidez e DG persistiu, mas apenas em gestantes mais velhas. Neste estudo, mulheres não caucasianas apresentaram uma maior prevalência de DG. A doença autoimune da tiróide foi uma variável independente associada a DG em gestantes mais velhas e apresentava uma prevalência de 6,1%, sendo que nas mulheres com esta patologia, a prevalência de DG foi de 26,1%. (69)

O estudo de Li et. al teve como objetivo avaliar os efeitos da levotiroxina sobre os *outcomes* maternos e perinatais em gestantes com hipotireoidismo. O estudo incluiu 463 grávidas medicadas com levotiroxina e 501 de controlo. O *outcome* primário foi o distúrbio hipertensivo da gravidez e os *outcomes* secundários incluíram aborto espontâneo, diabetes gestacional, rutura prematura de membranas, descolamento prematuro da placenta, colestase intra-hepática da gravidez, sofrimento fetal, macrossomia e recém-nascidos internados na unidade de cuidados intensivos neonatal. O estudo constatou que o tratamento com levotiroxina reduziu significativamente a incidência de aborto espontâneo, mas não reduziu significativamente a incidência de distúrbio hipertensivo da gravidez ou outros *outcomes* maternos adversos e complicações perinatais, comparativamente com o grupo de controlo. No entanto, observou-se uma menor prevalência de recém-nascidos internados nos cuidados intensivos fortemente associada ao grupo medicado com levotiroxina. Durante o início da gravidez, que é um período crítico e vulnerável para abortos, o feto é completamente dependente das hormonas tiroideias maternas. Por isso, os resultados deste estudo sugerem que a administração de levotiroxina no início da gravidez pode estar relacionada com uma redução na taxa de aborto espontâneo. Outra possibilidade é que o desenvolvimento neurológico crítico do feto ocorre no primeiro trimestre, portanto, a administração de levotiroxina no início da gravidez pode contribuir para a redução da taxa de internamentos em unidades de cuidados intensivos neonatais. (70)

No referente aos *outcomes* da gravidez, vários estudos foram também realizados de forma a inferir a sua gravidade. Assim, em 2015, Kumru et al. realizaram um estudo com o objetivo de investigar o impacto da disfunção da tiróide e da autoimunidade da tiróide durante o início da gravidez nos *outcomes* da gravidez e período pré-natal. Exames de sangue para medir a função da tiróide e ATPO foram realizados em 395 mulheres grávidas entre as 10 e 12 semanas de gestação. Os resultados mostraram que mulheres com ATPO positivo isoladamente e hipotireoidismo subclínico com ATPO positivo apresentaram maior risco de parto prematuro em comparação ao grupo de controlo. No entanto, não foi

encontrada associação entre disfunção da tiróide e positividade de ATPO com a diabetes gestacional, pré-eclâmpsia, taxas de cesariana, baixo peso ao nascimento e recém-nascidos pequenos para a idade gestacional. (71)

Um estudo de coorte retrospectivo realizado por Tirosh et al. teve com o objetivo de determinar a prevalência da comorbilidade de diabetes mellitus e hipotireoidismo e a sua associação a desfechos maternos e neonatais adversos. A prevalência da associação de diabetes e hipotireoidismo na população foi de 0,17%. O estudo incluiu 87213 mulheres que foram divididas em quatro grupos: grupo de hipotireoidismo e DM, grupo de hipotireoidismo, grupo de DM e grupo de controlo. As mulheres com diabetes mellitus e hipotireoidismo apresentaram taxas mais altas de infertilidade, pré-eclâmpsia, hipertensão crónica, parto prematuro e partos por cesariana em comparação com os outros grupos de estudo. Os resultados deste estudo mostram um efeito sinérgico da presença das duas patologias, especialmente em relação ao aumento do risco de cesariana e pré-eclâmpsia em mulheres com a combinação das duas patologias, o que enfatiza a importância de gerir a gravidez destas mulheres com maior cuidado, especialmente porque as cesarianas e a pré-eclâmpsia podem resultar em complicações maternas e neonatais subsequentes. Como referido, os autores observaram uma maior taxa de parto prematuro. É importante salientar que o grupo com a combinação de ambas as doenças apresentou uma taxa mais alta de infeção do líquido amniótico, distúrbios hipertensivos e rutura de membranas antes do trabalho de parto. Estas são condições que podem levar a partos prematuros, quer sejam espontâneos ou medicamente induzidos. A falta de uma associação independente a esta variável induz-nos para que a maior taxa de parto prematuro observada nestas mulheres possa dever-se a estas complicações subjacentes da gravidez como causa para este efeito e não a combinação entre as duas patologias por si só. Consequentemente, os resultados deste estudo sugerem que estas pacientes correm risco de complicações perinatais e devem ser acompanhadas e classificadas como gravidezes de alto risco. Desta forma, pode ser benéfico rastrear mulheres em idade reprodutiva, que foram diagnosticadas com uma destas patologias para a sua coexistência com a outra, assim como deve ser realizada uma vigilância apertada da pressão arterial destas pacientes. (20)

O estudo de Yanachkova et al. pretendia determinar se mulheres grávidas com diabetes gestacional apresentam anormalidades nos níveis hormonais da tiróide. O estudo analisou registos clínicos de 662 gestantes, divididas em dois grupos, 412 com diabetes gestacional e 250 controlos. O estudo encontrou concentrações significativamente mais altas de TSH e T3, menores concentrações de T4 e ainda um rácio T3/T4 mais elevado nas que desenvolveram diabetes gestacional, indicando um risco aumentado de desenvolvimento

de diabetes gestacional na presença destes parâmetros. Assim, os resultados mostram claramente que as pacientes com DG geralmente apresentam anormalidades hormonais da tiróide, o que corrobora que o rastreio precoce para DG e disfunção da tiróide (em que o hipotireoidismo é observado com maior frequência) é crucial para evitar complicações durante a gravidez. (72)

Um estudo obtido a partir de dados de 1170 mulheres, na Grécia, observou a associação da função da tiróide e a sua autoimunidade no início da gravidez com resultados adversos na gravidez e no parto. Os resultados mostraram que a combinação de TSH e autoimunidade tiroideia no início da gravidez foi associada a um risco 4 vezes maior de diabetes gestacional e um risco 3 vezes maior de recém-nascidos terem baixo peso ao nascimento. Mulheres com anticorpos positivos, sem níveis elevados de TSH no início da gravidez, tiveram alto risco de parto prematuro espontâneo, no entanto a combinação dos dois fatores não mostrou relação com a prematuridade. A conclusão do estudo vai de encontro com alguns já citados, concluindo que altos níveis de TSH no início da gravidez podem afetar negativamente os resultados da gravidez e do parto, acrescentando que o mesmo se verifica na presença da autoimunidade da tiróide. (73)

Assim, estes estudos permitem concluir que altos níveis de TSH no início da gravidez podem afetar negativamente a ocorrência de DG, enquanto níveis mais baixos de T4 ou maior razão T3/T4 no início da gravidez foram associados a um risco aumentado de DG.

Na Tabela 1. é possível encontrar os estudos epidemiológicos acima citados e respectivas conclusões gerais.

Tabela 1. Estudos epidemiológicos e as suas conclusões.

| Autor e ano | Estudo | Amostra | Parâmetros Avaliados | Conclusões gerais |
|------------------------------------|----------------------|--|--|--|
| <i>Grzelka et al. 2015</i> (25) | Coorte Prospetivo | 74 doentes com DMT1 | Prevalência de ATPO e função da tiróide e a sua associação com o controlo metabólico | Alta prevalência de ATPO em doentes com DMT1, sendo mais frequente nas mulheres. |
| <i>Fatourechi et al. 2017</i> (26) | Coorte retrospectiva | 330 doentes com DMT1 (com idades entre os 2 e os 18 anos) | TSH, T3, T4, ATPO, glicémia em jejum, HbA1c | O hipotiroidismo é uma doença prevalente entre os doentes com DMT1, estando associado a um agravamento da doença, uma vez que quando concomitantes, estes apresentam taxas mais altas de cetoacidose diabética, desenvolvem a doença mais precocemente e requerem doses mais elevadas de insulina. |
| <i>Sanyal et al. 2017</i> (27) | Transversal | 50 doentes com DMT1 (29 homens e 31 mulheres) sem antecedentes de patologia da tiróide | Medição de anticorpos TSH, T4 | Foi encontrada elevada prevalência de autoanticorpos nos indivíduos deste estudo. Todos os diabéticos com hipotiroidismo GAD e autoanticorpos da tiróide positivos. Uma grande parte dos indivíduos apresentava disfunção tiroideia não diagnosticada, na maioria dos casos hipotiroidismo subclínico. |
| <i>Jun et al. 2017</i> (37) | Coorte Prospetivo | 6235 indivíduos saudáveis | Medição dos valores basais e alterações de TSH, T3 e T4 | Alterações individuais no TSH, T3 e T4, mesmo dentro da faixa de referência normal, foram um fator de risco para DMT2. |
| <i>Vamshidhar et al. 2020</i> (39) | Transversal | 50 doentes com DMT2 e 50 indivíduos saudáveis (controlo) | Glicémia em jejum, HbA1c, Tg, TSH, T3 e T4 | A prevalência de disfunção tiroideia é mais comum em doentes com DMT2. Correlação positiva entre a TSH e a glicémia em jejum e HbA1c. |
| <i>Ogbonna et al. 2019</i> (40) | Transversal | 354 doentes com DMT2 e 118 controlos | HbA1c, T3, T4 e TSH | Relação linear positiva entre HbA1c e a presença de disfunção tiroideia. Relação inversa entre HbA1c e T3. |
| <i>Zou et al. 2020</i> (41) | Transversal | 633 doentes com DMT2 e normal função tiroideia | Glicemia em jejum, HbA1c, TSH, T3, T4, ATPO, LDL, HDL, CT, Tg | Doentes com retinopatia diabética apresentavam níveis de T3 diminuídos. |

| | | | | |
|------------------------------------|---------------------------|---|---|--|
| <i>Wang et al. 2019</i> (46) | Transversal | 1071 doentes com DMT2 e normal função tiroideia | TSH, T3, T4, excreção urinária de albumina | Indivíduos com nefropatia diabética apresentam níveis mais baixos de T3 e T4 e níveis mais elevados de TSH, comparativamente com os controlos. |
| <i>Liu et al. 2015</i> (53) | Ensaio clínico duplo-cego | 136 doentes com DMT2 normotensos e com hipotiroidismo subclínico | TSH, excreção urinária de albumina, creatinina sérica, TFG, PA, ácido úrico sérico, perfil lipídico | O tratamento com levotiroxina pode diminuir a excreção urinária de albumina e oferecer proteção renal em doentes com DMT2 inicial e hipotiroidismo subclínico com TSH ligeiramente elevada e ATPO positivos. |
| <i>Díez et al. 2012</i> (56) | Estudo observacional | 1112 doentes com DMT2 e 911 controlos | TSH, T4, ATPO, ATg | Indicação de rastreio de hipotiroidismo em doentes com DMT2 com mais de 65 anos, sobretudo se presença de complicações macrovasculares e tratamento com metformina. |
| <i>Distiller et al. 2014</i> (57) | Transversal | 922 doentes com DMT2 | Doentes com diagnóstico de hipotiroidismo | O uso de metformina em indivíduos com DMT2 foi associado a uma menor prevalência de hipotiroidismo. |
| <i>Jia et al. 2015</i> (50) | Transversal | 991 doentes com DMT2 | Doentes com hipotiroidismo subclínico | O hipotiroidismo subclínico em doentes com DMT2 está associado a uma alta prevalência de doença coronária e doença renal crónica. |
| <i>Nathan et al. 2015</i> (60) | Ensaio clínico | 2776 indivíduos com alto risco de desenvolver diabetes | PTGO, glicémia em jejum, HbA1c | Mudanças de estilo de vida e metformina reduziram significativamente o desenvolvimento de diabetes mellitus em 15 anos. |
| <i>Al-Geffari et al. 2013</i> (58) | Transversal Retrospetivo | 411 doentes com DMT2 | HbA1c, glicémia em jejum, TSH, T3, T4 | A disfunção tiroideia é altamente prevalente em doentes com DMT2, sendo os principais fatores de risco a história familiar de patologia da tiróide, o sexo feminino e história de DMT2 há mais de 10 anos. |
| <i>Zhu et al. 2020</i> (47) | Transversal | 120 doentes com DMT2 e Tiroidite de Hashimoto e 50 doentes com DMT2 sem Tiroidite de Hashimoto, mas com outra doença da tiróide | TSH, T3, T4, ATPO, ATg, glicémia em jejum, HbA1c, excreção urinária de albumina | Dos diabéticos, aqueles com Tiroidite de Hashimoto com ATPO positivos apresentaram níveis mais elevados de excreção urinária de albumina. |

| | | | | |
|---------------------------------|-------------------|---|--|---|
| <i>Song et al. 2017</i> (52) | Transversal | 1662 doentes com DMT2 | TSH, T3, T4, HbA1c | A prevalência de hipotiroidismo em doentes com DMT2, apresentava na sua maioria hipotiroidismo subclínico. Idade avançada, sexo feminino e ATPO positivo foram associados a maior probabilidade de hipotiroidismo. Doentes com hipotiroidismo apresentaram maior prevalência de doenças cerebrovasculares, especialmente as mulheres. |
| <i>Chubb et al. 2022</i> (51) | Coorte Prospetivo | 1250 doentes com DMT2 sem doença tiroideia conhecida e sem tomar medicação que afete a função tiroideia | TSH, T4, ATPO, HbA1c | O hipotiroidismo subclínico não foi independentemente associado a eventos cardiovasculares ou mortalidade em doentes com DMT2, apesar da sua associação a fatores de risco cardiovasculares. |
| <i>Reddy et al. 2020</i> (42) | Transversal | 500 doentes com DMT2 sem patologia tiroideia | TFG, albuminúria, creatinina, TSH, T4, presença de microaneurismas, score de neuropatia diabética periférica | A prevalência de disfunção tiroideia (especialmente hipotiroidismo subclínico) foi alta em doentes com DMT2. O hipotiroidismo subclínico foi mais frequente em doentes obesos e sem metformina, sendo também associado a um aumento do risco de retinopatia diabética. |
| <i>Elgazar et al. 2019</i> (59) | Transversal | 200 doentes com DMT2 e 200 indivíduos saudáveis | Glicemia em jejum e 2h pós-prandial, HbA1c, TSH, T3, T4, ATPO, ATg, CT e Tg | Houve maior prevalência de disfunção tiroideia nos doentes com DMT2, tendo sido tanto maior quanto maior o valor de HbA1c. O hipotiroidismo subclínico foi o tipo de disfunção tiroideia mais prevalente em doentes diabéticos. |
| <i>Chaker et al. 2016</i> (38) | Coorte prospetivo | 8452 indivíduos | TSH, T4, ATPO, glicemia em jejum | Hipotiroidismo e hipotiroidismo subclínico são fatores de risco para diabetes, sobretudo em indivíduos pré-diabéticos. |
| <i>Chen et al. 2020</i> (49) | Coorte prospetivo | 4136 doentes com DMT2 | TSH, T3, T4, ATPO, ATg | Níveis mais baixos de T3, mesmo que dentro dos valores de referência, mostrou ser a mais relacionado com a diminuição TFG comparativamente às outras hormonas tiroideias, nos pacientes diabéticos. |

| | | | | |
|------------------------------------|----------------------|--|---|--|
| <i>Palui et al. 2019</i> (61) | Ensaio clínico | 23 doentes com hipotiroidismo subclínico e 23 controlos | TSH, T3 e T4 | Não foram encontradas alterações significativas na função tiroideia em doentes com hipotiroidismo subclínico em tratamento com metformina. |
| <i>Krysiak et al. 2016</i> (62) | Transversal | Mulheres com DMT2 (8 com hipotiroidismo induzido por interferão e 12 com Tiroidite de Hashimoto) | TSH, T3, T4, glicemia em jejum, HbA1c | A metformina reduziu os níveis de TSH nos dois grupos. |
| <i>Wang et al. 2022</i> (68) | Coorte Prospetivo | 6068 grávidas | TSH, T3, T4, ATPO, ATg | Baixa concentração de t4 e um rácio T3/T4 mais alto no início da gravidez está associado a um risco aumentado de DG. |
| <i>Sitoris et al. 2022</i> (69) | Transversal | 1447 grávidas com normal função tiroideia | TSH, T4, ATPO (em média às 13 semanas de gestação) PTGO (entre as 24 e as 28 semanas de gestação) | Nas grávidas mais velhas, a presença de doença autoimune da tiróide está associada a DG, nas mulheres com normal função tiroideia. Idade mais avançada e aumento do IMC também estiveram fortemente associados a DG. |
| <i>Li et al. 2022</i> (70) | Observacional | Grávidas com hipotiroidismo (463 grávidas a tomar levotiroxina e 501 grávidas de controlo) | TSH, T4, ATPO, ATg, | O tratamento com levotiroxina reduziu significativamente a taxa de abortos espontâneos e a necessidade de internamento de recém-nascidos na unidade de cuidados intensivos. |
| <i>Kumru et al. 2015</i> (71) | Coorte Prospetivo | 395 grávidas de baixo risco entre as 10 e 12 semanas de gestação | TSH, T3, T4, ATPO, | As mulheres com ATPO positivo isoladamente ou com hipotiroidismo subclínico têm maior propensão a ter um parto prematuro espontâneo. |
| <i>Tirosh et al. 2013</i> (20) | Coorte retrospectivo | 87213 mulheres com gravidez prévia | Grupo de controlo; grupo de hipotiroidismo; grupo de diabetes; grupo de diabetes e hipotiroidismo | A combinação de hipotiroidismo e diabetes está associada a maior taxa de infertilidade, cesarianas, partos prematuros e distúrbios hipertensivos na gravidez que as outras populações. |
| <i>Yanachkova et al. 2021</i> (72) | Coorte retrospectivo | 662 grávidas (412 com DG e 250 saudáveis) | TSH, T3, T4, rácio T3/T4, glicémia em jejum, idade, IMC | Níveis mais elevados de TSH, níveis mais baixos de T4, e elevado rácio T3/T4 indicam um risco aumentado de desenvolver DG. |
| <i>Karakosta et al. 2012</i> (73) | Coorte prospetivo | 1170 mulheres com apenas uma gravidez | TSH, T3, T4, ATPO, ATg, PTGO | Níveis elevados de TSH e doença autoimune da tiróide podem afetar negativamente a gravidez e o parto. |

6. Conclusão

Atualmente, a diabetes e o hipotireoidismo são as duas doenças endócrinas mais comuns mundialmente. A sua associação tem sido documentada ao longo dos anos. Contudo, a natureza desta associação é complexa e carece ainda de investigação adicional na tentativa de explicar os processos fisiopatológicos da interação destas duas patologias na história natural da doença, incluindo as complicações multissistêmicas associadas a ambas.

Na DMT₁, devido ao seu carácter autoimune, há evidência desta ser mais prevalente em doentes com hipotireoidismo autoimune, com presença de anticorpos contra a tiróide. O mecanismo envolvido nestas patologias sugere uma forte componente genética e desregulação do sistema imunitário.

Na DMT₂, observa-se também uma forte associação com o hipotireoidismo primário e hipotireoidismo subclínico. Ambas as patologias tiroideias contribuem para um aumento da resistência à insulina, que é o principal mecanismo para o desenvolvimento de DMT₂. Para além disso, tem demonstrado ser um fator de risco para o surgimento e agravamento de complicações tanto microvasculares como macrovasculares da diabetes, incluindo as doenças cardiovasculares, a principal causa de mortalidade nesta população.

Também na DG se observa uma associação com o hipotireoidismo, na medida em que se relatam piores *outcomes* (como por exemplo aborto espontâneo, diabetes gestacional e rutura prematura de membranas) nos períodos gestacional e neonatal, assim como no momento do parto. Estas mulheres apresentam um risco de desenvolver DM ao longo da vida, pelo que se torna imperativo um rastreio vitalício desta patologia.

A metformina e a levotiroxina têm um papel fulcral no controlo de ambas doenças, sendo os fármacos de primeira linha no tratamento da DMT₂ e hipotireoidismo, respetivamente. Estudos demonstram um potencial benefício no tratamento do hipotireoidismo para melhorar a resistência à insulina e a dislipidemia em doentes diabéticos. A levotiroxina mostrou também diminuir a taxa de excreção urinária de albumina, o que protege os rins destes doentes e pode ajudar a atrasar a progressão da doença renal.

A metformina tem um efeito protetor no hipotireoidismo em doentes diabéticos, ao reduzir a TSH sem afetar significativamente os níveis séricos de outras hormonas da tiróide. Esta redução da TSH foi relacionada com a melhoria da sensibilidade à insulina.

Apesar destes resultados, ainda não é certo o papel do tratamento destas patologias na associação de ambas, pelo que mais estudos são necessários de forma a provar este ponto.

Contudo, o controlo apertado das duas doenças por si só parece ser um fator fundamental para prevenir a progressão de ambas e a associação de complicações de cada patologia.

O tratamento da diabetes sofre constantes inovações promissoras para o controlo da doença, como terapia complementar à atual primeira linha, a metformina. Fármacos como as classes dos inibidores da SGLT2 e agonistas da GLP1 têm tido cada vez mais enfoque nas *guidelines* de tratamento destas doenças. Esta área, potencialmente por ser recente, não tem ainda sustentação científica suficiente para a aplicação destas terapêuticas no tratamento da associação entre as duas patologias em causa, além dos seus benefícios no tratamento da diabetes. Portanto, estas classes farmacológicas devem ser alvo de estudos de investigação.

De modo geral, apesar da associação entre o hipotiroidismo e a diabetes, os mecanismos específicos dessa relação ainda não estão completamente esclarecidos. Assim, torna-se necessário realizar mais pesquisas para investigar as causas subjacentes desta associação e desenvolver abordagens diagnósticas e terapêuticas direcionadas para o tratamento dos doentes que padecem de ambas as patologias.

Em suma, podemos concluir que há uma necessidade de monitorização da função tiroideia em doentes diabéticos. O rastreio analítico apertado e periódico destes doentes beneficia a prevenção do surgimento das doenças e complicações inerentes às mesmas.

7. Referências Bibliográficas

1. Duntas LH, Orgiazzi J, Brabant G. The interface between thyroid and diabetes mellitus. Vol. 75, *Clinical Endocrinology*. Blackwell Publishing Ltd; 2011 Jul;75(1):1-9. doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.04029.x
2. Han C, He X, Xia X, Li Y, Shi X, Shan Z, et al. Subclinical hypothyroidism and type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015 Aug 13; 10(8):e0135233. doi: 10.1371/journal.pone.0135233
3. Centeno M, Carvalho MR, Monteiro MJ, Massa AC, Belo S, Namora G, et al. Doença Tiroideia na Gravidez. *Acta Obstet Ginecol Port* 2021;15(4):400-406
4. Popoviciu MS, Kaka N, Sethi Y, Patel N, Chopra H, Cavalu S. Type 1 Diabetes Mellitus and Autoimmune Diseases: A Critical Review of the Association and the Application of Personalized Medicine. *J Pers Med*. 2023 Feb 26;13(3):422. doi: 10.3390/jpm13030422
5. Freitas C, Rodrigues F, Rocha G, Simões H, Miguel M, Azevedo T. Diagnosis, Treatment and Follow up of Primary Hypothyroidism in the Adult. Position Statement of the Portuguese Society of Endocrinology, Diabetes and Metabolism (SPEDM) and the Thyroid Study Group (GET). *Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo*. 2020;14(2):167-179. doi: 10.26497/na190056
6. Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 20th ed. McGraw-Hill Education; 2020. 4048 p.
7. Cooper DS, Biondi B. Subclinical thyroid disease. *The Lancet*. 2012 Mar;379(9821):1142–54. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60276-6
8. Andreoli TE, Benjamin IJ, Griggs RC, Wing EJ, Fitz JG. *Cecil Essentials of Medicine*. 10th ed. Elsevier; 2021. 1248 p.
9. Direção-Geral de Saúde. Prescrição de Exames Laboratoriais para Avaliação e Monitorização da Função Tiroideia. 2011. Available from: <https://normas.dgs.min-saude.pt/2011/09/30/prescricao-de-exames-laboratoriais-para-avaliacao-e-monitorizacao-da-funcao-tiroideia/>

10. Singh BM, Goswami B, Mallika V. Association between insulin resistance and hypothyroidism in females attending a tertiary care hospital. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*. 2010 Apr 27;25(2):141–5. doi: 10.1007/s12291-010-0026-x
11. Javed Z, Sathyapalan T. Levothyroxine treatment of mild subclinical hypothyroidism: a review of potential risks and benefits. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2016 Feb 11;7(1):12–23. doi: 10.1177/2042018815616543
12. World Health Organization. *World Health Statistics 2016: Monitoring health for the sustainable development goals*. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2016.
13. Biondi B, Kahaly GJ, Robertson RP. Thyroid Dysfunction and Diabetes Mellitus: Two Closely Associated Disorders. *Endocr Rev*. 2019 Jun;40(3):789–824. doi: 10.1210/er.2018-00163
14. Barreto M, Kislaya I, Gaio V, Rodrigues AP, Santos AJ, Namorado S, et al. Prevalence, awareness, treatment and control of diabetes in Portugal: Results from the first National Health examination Survey (INSEF 2015). *Diabetes Res Clin Pract*. 2018 Jun;140:271–8. doi: 10.1016/j.diabres.2018.03.052
15. Direção-Geral de Saúde. *Diagnóstico e Classificação da Diabetes Mellitus*. 2011. Available from: <https://normas.dgs.min-saude.pt/2011/01/14/diagnostico-e-classificacao-da-diabetes-mellitus/>
16. Frommer L, Kahaly GJ. Type 1 Diabetes and Autoimmune Thyroid Disease—The Genetic Link. Vol. 12, *Frontiers in Endocrinology*. Frontiers Media S.A.; 2021 Mar 10;12:618213. doi: 10.3389/fendo.2021.618213
17. Eisenbarth GS, Gottlieb PA. Autoimmune Polyendocrine Syndromes. *New England Journal of Medicine*. 2004 May 13;350(20):2068–79. doi: 10.1056/NEJMra030158
18. Al-Hamodi Z, AL-Habori M, Al-Meerri A, Saif-Ali R. Association of adipokines, leptin/adiponectin ratio and C-reactive protein with obesity and type 2 diabetes mellitus. *Diabetol Metab Syndr*. 2014 Dec 16;6(1):99. doi: 10.1186/1758-5996-6-99
19. Cornier M-A, Dabelea D, Hernandez TL, Lindstrom RC, Steig AJ, Stob NR, et al. The Metabolic Syndrome. *Endocr Rev*. 2008 Dec;29(7):777–822. doi: 10.1210/er.2008-0024

20. Tirosh D, Benshalom-Tirosh N, Novack L, Press F, Beer-Weise R, Wiznitzer A, et al. Hypothyroidism and diabetes mellitus - A risky dual gestational endocrinopathy. *PeerJ*. 2013 Mar 19;1:e52. doi: 10.7717/peerj.52
21. Tamez-Pérez HE, Martínez E, Quintanilla-Flores DL, Tamez-Peña AL, Gutiérrez-Hermosillo H, Díaz De León-González E. The rate of primary hypothyroidism in diabetic patients is greater than in the non-diabetic population. An observational study. *Med Clin (Barc)*. 2012 Apr 28;138(11):475–7. doi: 10.1016/j.medcli.2011.08.009
22. Rong F, Dai H, Wu Y, Li J, Liu G, Chen H, et al. Association between thyroid dysfunction and type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective observational studies. *BMC Med*. 2021 Oct 21;19(1):257. doi: 10.1186/s12916-021-02121-2
23. Zhao Y, Si S, Zhang K, Yuan J, Li J, Xue F. Causal relationship between type 1 diabetes and hypothyroidism: A Mendelian randomization study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2022 Dec;97(6):740–6. doi: 10.1111/cen.14801
24. Umpierrez GE, Latif KA, Murphy MB, Lambeth HC, Stentz F, Bush A, et al. Thyroid Dysfunction in Patients With Type 1 Diabetes: a longitudinal study. *Diabetes Care*. 2003 Apr;26(4):1181–5. doi: 10.2337/diacare.26.4.1181
25. Grzelka A, Araszkiwicz A, Uruska A, Zozulińska-Ziolkiewicz D. Prevalence of anti-thyroid peroxidase in adults with type 1 diabetes participating in Poznan Prospective Study. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*. 2015 Jan;24(1):79–84. doi: 10.17219/acem/38149
26. Fatourehchi A, Ardakani HM, Sayarifard F, Sheikh M. Hypothyroidism among pediatric patients with type 1 diabetes mellitus, from patients' characteristics to disease severity. *Clinical Pediatric Endocrinology*. 2017;26(2):73–80. doi: 10.1297/cpe.26.73
27. Sanyal D, Majumder A, Chaudhuri S, Chatterjee S. Thyroid profile and autoantibodies in Type 1 diabetes subjects: A perspective from Eastern India. *Indian J Endocrinol Metab*. 2017 Jan;21(1):45–50. doi: 10.4103/2230-8210.195998
28. Karges B, Muche R, Knerr I, Ertelt W, Wiesel T, Hub R, et al. Levothyroxine in euthyroid autoimmune thyroiditis and type 1 diabetes: A randomized, controlled trial. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2007 May;92(5):1647–52. doi: 10.1210/jc.2006-2493

29. Kadiyala R, Peter R, Okosieme OE. Thyroid dysfunction in patients with diabetes: clinical implications and screening strategies. *Int J Clin Pract*. 2010 Jul 16;64(8):1130–9. doi: 10.1111/j.1742-1241.2010.02376.x
30. Taylor R. Insulin Resistance and Type 2 Diabetes. *Diabetes*. 2012 Apr;61(4):778–9. doi: 10.2337/db12-0073
31. Mehran L, Amouzegar A, Tohidi M, Moayedi M, Azizi F. Serum free thyroxine concentration is associated with metabolic syndrome in euthyroid subjects. *Thyroid*. 2014 Nov;24(11):1566–74. doi: 10.1089/thy.2014.0103
32. Denroche HC, Huynh FK, Kieffer TJ. The role of leptin in glucose homeostasis. *J Diabetes Investig*. 2012 Mar;3(2):115–29. doi: 10.1111/j.2040-1124.2012.00203.x
33. Duntas LH, Biondi B. The Interconnections Between Obesity, Thyroid Function, and Autoimmunity: The Multifold Role of Leptin. *Thyroid*. 2013 Jun;23(6):646–53. doi: 10.1089/thy.2011.0499
34. Menendez C, Baldelli R, Camina J, Escudero B, Peino R, Dieguez C, et al. TSH stimulates leptin secretion by a direct effect on adipocytes. *Journal of Endocrinology*. 2003 Jan;176(1):7–12. doi: 10.1677/joe.0.1760007
35. Santini F, Marzullo P, Rotondi M, Ceccarini G, Pagano L, Ippolito S, et al. Mechanisms in endocrinology: the crosstalk between thyroid gland and adipose tissue: signal integration in health and disease. *Eur J Endocrinol*. 2014 Oct;171(4):R137–52. doi: 10.1530/EJE-14-0067
36. Maratou E, Hadjidakis DJ, Kollias A, Tsegka K, Peppas M, Alevizaki M, et al. Studies of insulin resistance in patients with clinical and subclinical hypothyroidism. *Eur J Endocrinol*. 2009 May;160(5):785–90. doi: 10.1530/EJE-08-0797
37. Jun JE, Jee JH, Bae JC, Jin SM, Hur KY, Lee MK, et al. Association between Changes in Thyroid Hormones and Incident Type 2 Diabetes: A Seven-Year Longitudinal Study. *Thyroid*. 2017 Jan;27(1):29–38. doi: 10.1089/thy.2016.0171
38. Chaker L, Ligthart S, Korevaar TIM, Hofman A, Franco OH, Peeters RP, et al. Thyroid function and risk of type 2 diabetes: a population-based prospective cohort study. *BMC Med*. 2016 Sep 30;14(1):150. doi: 10.1186/s12916-016-0693-4

39. Vamshidhar IS, Rani SSS. A Study of Association of Thyroid Dysfunctions in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Maedica (Bucur)*. 2020 Jun;15(2):169–73. doi: 10.26574/maedica.2020.15.2.169
40. Ogbonna SU, Ezeani IU, Okafor CI, Chinenye S. Association between glycemc status and thyroid dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2019 Jul;12:1113–22. doi: 10.2147/DMSO.S204836
41. Zou J, Li Z, Tian F, Zhang Y, Xu C, Zhai J, et al. Association between Normal Thyroid Hormones and Diabetic Retinopathy in Patients with Type 2 Diabetes. *Biomed Res Int*. 2020 Feb 12;2020:8161797. doi: 10.1155/2020/8161797
42. Reddy N, Pradeep TV, Tirupati S, Sarathi V, Kumar D. Thyroid dysfunction and its association with microvascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus in south India. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews*. 2020 Jul;14(4):615–7. doi: 10.1016/j.dsx.2020.05.005
43. Neves JS, Fontes-Carvalho R, Borges-Canha M, Leite AR, von Hafe M, Vale C, et al. Association of thyroid function, within the euthyroid range, with cardiovascular risk: The EPIPorto study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Nov 28;13:1067801. doi: 10.3389/fendo.2022.1067801
44. Zhang S, Feng G, Kang F, Guo Y, Ti H, Hao L, et al. Hypothyroidism and Adverse Endpoints in Diabetic Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 Jan 10;10:889. doi: 10.3389/fendo.2019.00889
45. Direção-Geral de Saúde. Diagnóstico Sistemático da Nefropatia Diabética. 2011. Available from: <https://normas.dgs.min-saude.pt/2011/01/31/diagnostico-sistematico-da-nefropatia-diabetica/>
46. Wang J, Li H, Tan M, Gao G, Zhang Y, Ding B, et al. Association between thyroid function and diabetic nephropathy in euthyroid subjects with type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional study in China. *Oncotarget*. 2019 Jan 4;10(2):88–97. doi: 10.18632/oncotarget.26265
47. Zhu W, Dong X, Pan Q, Hu Y, Wang G. The association between albuminuria and thyroid antibodies in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus patients with Hashimoto's thyroiditis and euthyroidism. *BMC Endocr Disord*. 2020 Nov 23;20(1):172. doi: 10.1186/s12902-020-00650-0

48. Santoro D, Vadalà C, Siligato R, Buemi M, Benvenega S. Autoimmune Thyroiditis and Glomerulopathies. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017 Jun 2;8:119. doi: 10.3389/fendo.2017.00119
49. Chen Y, Zhang W, Wang N, Wang Y, Wang C, Wan H, et al. Thyroid Parameters and Kidney Disorder in Type 2 Diabetes: Results from the METAL Study. *J Diabetes Res*. 2020 Mar 28;2020:4798947. doi: 10.1155/2020/4798947
50. Jia F, Tian J, Deng F, Yang G, Long M, Cheng W, et al. Subclinical hypothyroidism and the associations with macrovascular complications and chronic kidney disease in patients with Type 2 diabetes. *Diabetic Medicine*. 2015 Aug;32(8):1097–103. doi: 10.1111/dme.12724
51. Chubb SAP, Peters KE, Bruce DG, Davis WA, Davis TME. The relationship between thyroid dysfunction, cardiovascular morbidity and mortality in type 2 diabetes: The Fremantle Diabetes Study Phase II. *Acta Diabetol*. 2022 Dec;59(12):1615–24. doi: 10.1007/s00592-022-01969-x
52. Song F, Bao C, Deng M, Xu H, Fan M, Paillard-Borg S, et al. The prevalence and determinants of hypothyroidism in hospitalized patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocrine*. 2017 Jan;55(1):179–85. doi: 10.1007/s12020-016-1095-2
53. Liu P, Liu R, Chen X, Chen Y, Wang D, Zhang F, et al. Can levothyroxine treatment reduce urinary albumin excretion rate in patients with early type 2 diabetic nephropathy and subclinical hypothyroidism? A randomized double-blind and placebo-controlled study. *Curr Med Res Opin*. 2015 Dec;31(12):2233–40. doi: 10.1185/03007995.2015.1094044
54. Monzani F, Caraccio N, Kozàkowà M, Dardano A, Vittone F, Viridis A, et al. Effect of Levothyroxine Replacement on Lipid Profile and Intima-Media Thickness in Subclinical Hypothyroidism: A Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2004 May;89(5):2099–106. doi: 10.1210/jc.2003-031669
55. Handisurya A, Pacini G, Tura A, Gessl A, Kautzky-Willer A. Effects of T4 replacement therapy on glucose metabolism in subjects with subclinical (SH) and overt hypothyroidism (OH). *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008 Dec;69(6):963–9. doi: 10.1111/j.1365-2265.2008.03280.x

56. Díez JJ, Iglesias P. An analysis of the relative risk for hypothyroidism in patients with Type2 diabetes. *Diabetic Medicine*. 2012 Dec;29(12):1510–4. doi: 10.1111/j.1464-5491.2012.03687.x
57. Distiller LA, Polakow ES, Joffe BI. Type 2 diabetes mellitus and hypothyroidism: The possible influence of metformin therapy. *Diabetic Medicine*. 2014 Feb;31(2):172–5. doi: 10.1111/dme.12342
58. Al-Geffari M, Ahmad NA, Al-Sharqawi AH, Youssef AM, AlNaqeb D, Al-Rubeaan K. Risk Factors for Thyroid Dysfunction among Type 2 Diabetic Patients in a Highly Diabetes Mellitus Prevalent Society. *Int J Endocrinol*. 2013 Dec 23;2013:417920. doi: 10.1155/2013/417920
59. Elgazar EH, Esheba NE, Shalaby SA, Mohamed WF. Thyroid dysfunction prevalence and relation to glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews*. 2019 Jul;13(4):2513–7. doi: 10.1016/j.dsx.2019.07.020
60. Nathan DM, Barrett-Connor E, Crandall JP, Edelstein SL, Goldberg RB, Horton ES, et al. Long-term effects of lifestyle intervention or metformin on diabetes development and microvascular complications over 15-year follow-up: The Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015 Nov;3(11):866–75. doi: 10.1016/S2213-8587(15)00291-0
61. Palui R, Sahoo J, Kamalanathan S, Kar SS, Sridharan K, Durgia H, et al. Effect of metformin on thyroid function tests in patients with subclinical hypothyroidism: an open-label randomised controlled trial. *J Endocrinol Invest*. 2019 Dec;42(12):1451–8. doi: 10.1007/s40618-019-01059-w
62. Krysiak R, Szkrobka W, Okopien B. The Effect of Metformin on Hypothalamic-Pituitary-Thyroid Axis Activity in Women with Interferon-Induced Hypothyroidism: A Pilot Study. *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes*. 2016 Feb;124(2):71–6. doi: 10.1055/s-0035-1565207
63. Giorda CB, Carnà P, Romeo F, Costa G, Tartaglino B, Gnani R. Prevalence, incidence and associated comorbidities of treated hypothyroidism: An update from a European population. *Eur J Endocrinol*. 2017 May;176(5):533–42. doi: 10.1530/EJE-16-0559

64. Cappelli C, Rotondi M, Pirola I, Agosti B, Gandossi E, Valentini U, et al. TSH-Lowering Effect of Metformin in Type 2 Diabetic Patients: Differences between euthyroid, untreated hypothyroid, and euthyroid on L-T4 therapy patients. *Diabetes Care*. 2009 Jun 5;32(9):1589–90. doi: 10.2337/dc09-0273
65. Gallas P, Stolk R, Bakker K, Endert E, Wiersinga W. Thyroid dysfunction during pregnancy and in the first postpartum year in women with diabetes mellitus type 1. *Eur J Endocrinol*. 2002 Oct;147(4):443-51. doi: 10.1530/eje.0.1470443
66. Männistö T, Vääräsmäki M, Pouta A, Hartikainen A-L, Ruokonen A, Surcel H-M, et al. Thyroid Dysfunction and Autoantibodies during Pregnancy as Predictive Factors of Pregnancy Complications and Maternal Morbidity in Later Life. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Mar;95(3):1084–94. doi: 10.1210/jc.2009-1904
67. Ratner RE, Christophi CA, Metzger BE, Dabelea D, Bennett PH, Pi-Sunyer X, et al. Prevention of Diabetes in Women with a History of Gestational Diabetes: Effects of Metformin and Lifestyle Interventions. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Dec;93(12):4774–9. doi: 10.1210/jc.2008-0772
68. Wang Y, Sun F, Wu P, Huang Y, Ye Y, Yang X, et al. A Prospective Study of Early-pregnancy Thyroid Markers, Lipid Species, and Risk of Gestational Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022 Jan 18;107(2):e804–14. doi: 10.1210/clinem/dgab637
69. Sitoris G, Veltri F, Ichiche M, Kleynen P, Praet J-P, Rozenberg S, et al. Association between thyroid autoimmunity and gestational diabetes mellitus in euthyroid women. *Eur Thyroid J*. 2022 Mar 21;11(2):e210142. doi: 10.1530/ETJ-21-0142
70. Li G, Liu Y, Su X, Huang S, Liu X, Du Q. Effect of Levothyroxine on Pregnancy Outcomes in Pregnant Women With Hypothyroxinemia: An Interventional Study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Apr 19;13:874975. doi: 10.3389/fendo.2022.874975
71. Kumru P, Erdogdu E, Arisoy R, Demirci O, Ozkoral A, Ardic C, et al. Effect of thyroid dysfunction and autoimmunity on pregnancy outcomes in low risk population. *Arch Gynecol Obstet*. 2015 May;291(5):1047–54. doi: 10.1007/s00404-014-3533-9
72. Yanachkova V, Kamenov Z. The relationship between thyroid dysfunction during pregnancy and gestational diabetes mellitus. *Endokrynol Pol*. 2021 Jun 30;72(3):226–31. doi: 10.5603/EP.A2021.0016

73. Karakosta P, Alegakis D, Georgiou V, Roumeliotaki T, Fthenou E, Vassilaki M, et al. Thyroid dysfunction and autoantibodies in early pregnancy are associated with increased risk of gestational diabetes and adverse birth outcomes. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2012 Dec;97(12):4464–72. doi: 10.1210/jc.2012-2540