

Artigo Original

Avaliação das Inter-Relações entre Função Tiroideia, Autoimunidade, Insulinorresistência e Perfil Lipídico na Doença de Graves



António Carujo^a, Celestino Neves^{a,b}, João Sérgio Neves^{a,b}, Sofia Castro Oliveira^{a,b}, Oksana Sokhatska^c, César Esteves^{a,b}, Miguel Pereira^b, José Luís Medina^a, Luís Delgado^{a,b}, Davide Carvalho^{a,b,d}

^a Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal

^b Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Hospital de São João-EPE, Porto, Portugal

^c Serviço de Imunologia, Hospital de São João-EPE, Porto, Portugal

^d Instituto de Investigação e Inovação em Saúde, Universidade do Porto, Porto, Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Recebido a 22 de março de 2017

Aceite a 02 de agosto de 2017

Online a 30 de dezembro de 2017

Palavras-chave:

Dislipidemias
Doença de Graves
Hipertiroidismo
Resistência à Insulina

R E S U M O

Introdução: As hormonas tiroideias modulam o metabolismo das lipoproteínas e da glicose. No hipertireoidismo, a resistência à insulina é um achado frequente. O objetivo do nosso estudo foi avaliar as inter-relações entre função tiroideia, autoimunidade, perfil lipídico, metabolismo da glicose e outros fatores de risco cardiovasculares na doença de Graves.

Material e Métodos: Avaliamos a T3 livre, T4 livre, TSH, anticorpos antirreceptor da thyroid-stimulating hormone (TSH), parâmetros do perfil lipídico, metabolismo da glicose (incluindo marcadores de insulinorresistência como o *homeostasis model assessment for insulin resistance* - HOMA-IR), proteína C reativa e homocisteína em 126 pacientes com doença de Graves no primeiro ciclo de tratamento com metimazol (92,9% sexo feminino, idade média 44,9 ± 15,2 anos). Os doentes foram divididos em subgrupos de acordo com: anticorpos antirreceptor da TSH [positivos (n = 57) ou negativos (n = 69)] e função tiroideia [eutiroidismo (n = 74), hipertiroidismo subclínico (n = 29) ou clínico (n = 22)]. Para a análise estatística foram realizadas correlações de Spearman, testes-t e testes de Mann-Whitney.

Resultados: Comparando os grupos com anticorpos antirreceptor da TSH negativos e positivos, verificaram-se níveis significativamente inferiores de apolipoproteína B (80,3 ± 23,9 vs 89,7 ± 23,8 mg/dL; $p = 0,047$) e TSH [0,180 (0,002-1,080) vs 1,020 (0,235-2,055) μUI/mL; $p < 0,001$] no grupo com anticorpos antirreceptor da TSH positivos. Comparando com o grupo de função tiroideia normal, os doentes do grupo hipertiroidismo clínico apresentaram níveis significativamente menores de apolipoproteína B (70,9 ± 25,8 vs 89,8 ± 24,0 mg/dL; $p = 0,007$) e maiores de glicemia em jejum (96,0 ± 24,4 vs 86,4 ± 10,0 mg/dL; $p = 0,019$), insulina [10,4 (6,2-15,8) vs 7,5 (4,8-9,7) μUI/mL; $p = 0,021$], HOMA-IR [2,09 (1,29-4,53) vs 1,55 (0,96-2,13); $p = 0,023$] e proteína C reativa [0,57 (0,20-0,93) vs 0,20 (0,07-0,38) mg/L; $p = 0,005$]. Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos hipertiroidismo subclínico e normal. Foi encontrada uma correlação negativa entre a TSH e os anticorpos antirreceptor da TSH ($r = -0,386$; $p < 0,001$). A apolipoproteína B foi positivamente correlacionada com a TSH ($r = 0,236$; $p = 0,016$), e negativamente com os anticorpos antirreceptor da TSH ($r = -0,211$; $p = 0,030$). Tanto a T3 livre como a T4 livre foram positivamente correlacionadas com a insulina em jejum ($r = 0,268$; $p = 0,008$ e $r = 0,226$; $p = 0,025$, respetivamente) e HOMA-IR ($r = 0,258$; $p = 0,010$ e $r = 0,259$; $p = 0,010$, respetivamente). A T4 livre foi também positivamente correlacionada com a glicemia em jejum ($r = 0,269$; $p = 0,008$).

Conclusão: Na doença de Graves, as inter-relações entre função tiroideia, autoimunidade e insulinorresistência podem contribuir para o risco cardiovascular aumentado. O perfil lipídico sugere um efeito hipolipidémico.

* Autores para correspondência.

Correio eletrónico: mimed11274@med.up.pt (António Pedro Barreira Carujo)

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Alameda Prof. Hernâni Monteiro

4200-319 Porto

Portugal

Evaluation of the Interrelationships between Thyroid Function, Autoimmunity, Insulin Resistance and Lipid Profile in Graves' Disease

ABSTRACT

Keywords:

Dyslipidemias
Graves Disease
Hyperthyroidism
Insulin Resistance

Introduction: Thyroid hormones modulate the lipoprotein and glucose metabolisms. In hyperthyroidism, insulin resistance is a frequent finding. The aim of our study was to assess the interrelationships between thyroid function, autoimmunity, lipid profile, glucose metabolism and other cardiovascular risk factors in patients with Graves' disease.

Material & Methods: We recorded free T3, free T4, TSH, TSH receptor antibodies, parameters of the lipid profile, glucose metabolism (including insulin resistance markers like homeostasis model assessment for insulin resistance - HOMA-IR), C reactive protein and homocysteine in 126 patients with Graves' disease in the first cycle of treatment with methimazole (92.9% females, mean age 44.9 ± 15.2 years). Patients were divided in subgroups according to: TSH receptor antibodies [positive (n = 57) or negative (n = 69)] and thyroid function [euthyroidism (n = 74), subclinical (n = 29) or clinical hyperthyroidism (n = 22)]. Spearman correlations, t-tests and Mann-Whitney tests were performed for statistical analysis.

Results: Comparing the positive and negative TSH receptor antibodies groups, significantly lower apolipoprotein B (80.3 ± 23.9 vs 89.7 ± 23.8 mg/dL; $p = 0.047$) and TSH [0.180 (0.002-1.080) vs 1.020 (0.235-2.055) μ UI/mL; $p < 0.001$] were found in the positive TSH receptor antibodies group. Comparing with the normal thyroid function group, patients in the clinical hyperthyroid group presented significantly lower apolipoprotein B (70.9 ± 25.8 vs 89.8 ± 24.0 mg/dL; $p = 0.007$) and higher fasting glucose (96.0 ± 24.4 vs 86.4 ± 10.0 mg/dL; $p = 0.019$), insulin [10.4 (6.2-15.8) vs 7.5 (4.8-9.7) μ UI/mL; $p = 0.021$], HOMA-IR [2.09 (1.29-4.53) vs 1.55 (0.96-2.13); $p = 0.023$] and C reactive protein [0.57 (0.20-0.93) vs 0.20 (0.07-0.38) mg/L; $p = 0.005$]. No significant differences were found between the subclinical hyperthyroid and the normal groups. There was a negative correlation between TSH and the TSH receptor antibodies ($r = -0.386$; $p < 0.001$). Apolipoprotein B was positively correlated with TSH ($r = 0.236$; $p = 0.016$), and negatively with the TSH receptor antibodies ($r = -0.211$; $p = 0.030$). Both free T3 and free T4 were positively correlated with fasting insulin ($r = 0.268$; $p = 0.008$ and $r = 0.226$; $p = 0.025$, respectively) and HOMA-IR ($r = 0.258$; $p = 0.010$ and $r = 0.259$; $p = 0.010$, respectively). Free T4 was also positively correlated with fasting glucose ($r = 0.269$; $p = 0.008$).

Conclusion: In patients with Graves' disease, the interrelationships between thyroid function, autoimmunity, insulin resistance and lipid profile may contribute to the increased cardiovascular risk. The lipid profile suggests a hypolipidemic effect.

Introdução

A doença de Graves é a causa mais frequente de hipertiroidismo.¹ Trata-se de um distúrbio autoimune que ocorre mais frequentemente nas mulheres, com um rácio sexo feminino/ masculino de 5:1.¹ Tem uma prevalência de 1 a 2% da população.¹ A doença está associada a imunoglobulinas circulantes que se ligam e estimulam o receptor da TSH (*thyroid-stimulating hormone*), anticorpos anti-receptor da TSH (TRAB), resultando numa sobreatividade tiroideia sustentada.¹ Através das suas hormonas, tiroxina (T4) e triiodotironina (T3), a glândula tiroideia tem um impacto significativo na intensidade global do metabolismo.²

O aumento na intensidade do metabolismo basal induzido pelo hipertiroidismo leva a gastos energéticos inapropriados que resultam num estado catabólico, com alterações em vários parâmetros metabólicos, incluindo no metabolismo dos hidratos de carbono e dos lípidos.²⁻⁵ Como adaptação a esta grande necessidade energética, a taxa celular basal de captação da glicose está geralmente elevada, de forma a aumentar o *turnover* oxidativo da glicose e a formação de lactato, que é depois usado pelo fígado para aumentar a produção endógena de glicose via gliconeogénese.^{4,6-10} O aumento da captação da glicose estimulada pela insulina é mais controverso, com apenas alguns estudos a mostrarem um aumento.¹¹⁻¹⁵ Os indivíduos tireotóxicos têm também uma glicogenólise aumentada e uma diminuição da supressão induzida pela insulina na produção de glicose.^{6,8-10} Outras medidas compensatórias são a

oxidação lipídica e a lipólise, que diminuem as concentrações séricas dos lípidos.^{2,3,16} O hipertiroidismo influencia vários sistemas, resultando numa variedade de sintomas pelo excesso de hormonas tiroideias nas células e pela ativação do sistema simpático adrenérgico- β .¹⁷ Os doentes com hipertiroidismo têm um risco aumentado de hipertensão sistólica, taquicardia, fibrilhação auricular e insuficiência cardíaca, o que resulta num risco e mortalidade cardiovasculares aumentados, especialmente na presença de outros fatores de risco como intolerância à glicose e dislipidemia.³

As hormonas tiroideias modulam o metabolismo das lipoproteínas e, portanto, contribuem para alterações no perfil lipídico com diminuição do colesterol total, LDL (*low density lipoprotein*) e HDL (*high density lipoprotein*).^{3,18} Assim, o hipertiroidismo está associado a distúrbios na fisiologia das lipoproteínas, que tendem a ser opostos aos observados no hipotiroidismo.¹⁹ Anomalias do metabolismo da glicose e insulinoresistência são achados frequentes no hipertiroidismo, com uma diminuição da tolerância à glicose a ser frequentemente demonstrada.^{4,6,7,16,20-25} A insulinoresistência no hipertiroidismo poderá estar relacionada com os efeitos metabólicos antagonísticos das hormonas tiroideias e da insulina.²⁶ Enquanto a insulina apresenta um efeito anabólico, as hormonas tiroideias têm um papel predominantemente catabólico.

O hipertiroidismo subclínico é definido por níveis séricos de TSH suprimidos na presença de concentrações normais de hormona tiroideia livre, em doentes assintomáticos.^{3,27-29} Tem uma prevalência de 0,7%.³⁰ Está associado a um risco e mortalidade

cardiovasculares aumentados, particularmente associados ao risco de desenvolver fibrilhação auricular que é 5,2 vezes superior ao estado eutiroideu, um valor que não difere significativamente do observado no hipertiroidismo clínico.^{3,31} O objetivo deste estudo foi avaliar as inter-relações do perfil lipídico, metabolismo da glicose e outros fatores de risco cardiovasculares na doença de Graves, em abordagens centradas na autoimunidade e na função tiroideia.

Material e Métodos

Este estudo retrospectivo transversal incluiu 126 doentes com doença de Graves seguidos em Consulta Externa de Endocrinologia no Hospital de São João-EPE no Porto, entre 2012 e 2016. Aquando inclusão no estudo, estes doentes encontravam-se em diferentes fases do primeiro ciclo de tratamento com metimazol. Nenhum dos doentes tinha ainda concluído esse ciclo, que consistiu numa dose média diária de metimazol de 30 mg num período de 12 a 18 meses. Consideramos como doença de Graves aqueles que tinham antes da terapêutica valores plasmáticos de TSH inferiores a 0,35 μ UI/mL, T3 livre (T3L) superior a 3,71 pg/mL e/ou T4 livre (T4L) superior a 1,48 ng/dL e TRAB superiores a 1,8 U/L. Consultamos os processos clínicos destes doentes relativamente aos vários parâmetros analisados neste estudo, incluindo a prova de tolerância à glicose oral (PTGO), realizada com 75 g de glicose por via oral e colheitas de sangue venoso de 30 em 30 minutos, durante 2 horas, para determinação da glicose e insulina. Foi obtido consentimento informado para a realização da PTGO. Foram excluídos os doentes com diabetes *mellitus*, dislipidemia, oftalmopatia de Graves e mixedema pré-tibial. Foram ainda excluídos doentes medicados com fármacos hipoglicemiantes, anti-dislipidémicos, glicocorticoides ou anticoncepcionais orais.

Os seguintes parâmetros laboratoriais foram avaliados: função tiroideia (T3L, T4L, TSH), autoimunidade (TRAB), perfil lipídico [colesterol total, LDL, HDL, triglicerídeos, apolipoproteína (apo) AI, apo B, lipoproteína (Lp) (a)], metabolismo da glicose [glicose e insulina em jejum e após PTGO, marcadores de insulinoresistência como HOMA-IR (*homeostasis model assessment for insulin resistance*), QUICKI (*quantitative insulin sensitivity check index*), HISI (*hepatic insulin sensitivity index*), WBISI (*whole-body insulin sensitivity index*)] e outros fatores de risco cardiovasculares [proteína C reativa (PCR) de alta sensibilidade, homocisteína].

Além do estudo do total da amostra de doentes, foi feita uma divisão em subgrupos. Numa primeira abordagem, os doentes foram divididos de acordo com a autoimunidade, sendo que o grupo TRAB negativo corresponde a valores de TRAB iguais ou inferiores a 1,8 U/L (n = 69), e o grupo TRAB positivo corresponde a valores de TRAB superiores a 1,8 U/L (n = 57). Numa segunda abordagem, foi feita uma divisão de acordo com a função tiroideia em grupos com hipertiroidismo clínico (n = 22), hipertiroidismo subclínico (n = 29) e eutiroidismo (n = 74). Consideramos hipertiroidismo subclínico quando os valores plasmáticos de TSH se encontravam inferiores a 0,35 μ UI/mL, com T3L e T4L normais (1,71 a 3,71 pg/mL e 0,70 a 1,48 ng/dL, respetivamente).

A análise estatística baseou-se numa comparação entre estes subgrupos, bem como no estudo de correlações no grupo total e nos subgrupos separadamente. Para as variantes com distribuição normal foram utilizados testes-t, e são apresentados médias e desvios padrão, enquanto nas restantes variáveis foram efetuados testes de Mann-Whitney, e são apresentados medianas e percentis 25% e 75%. Além disso, foram utilizadas correlações de Spearman. Foi considerado que resultados com $p < 0,05$ eram estatisti-

camente significativos.

Esta investigação teve aprovação pela Comissão de Ética para a Saúde do Hospital de São João-EPE e Faculdade de Medicina da Universidade do Porto.

Resultados

No grupo total, a média de idade foi $44,9 \pm 15,2$ anos, com um predomínio do sexo feminino (92,9%). O índice de massa corporal médio foi de $26,0 \pm 4,7$ kg/m². Relativamente à função tiroideia, apresentavam uma mediana de T3L de 2,820 (2,440 - 3,330) pg/mL, de T4L de 1,075 (0,900 - 1,260) ng/dL e de TSH de 0,620 (0,060 - 1,650) μ UI/mL. Quanto à autoimunidade, apresentavam TRAB de 1,60 (0,70 - 4,90) U/L de mediana. As restantes características do grupo estão resumidas na **Tabela 1**.

Houve uma correlação negativa entre a TSH e os TRAB ($r = -0,386$; $p < 0,001$). Foi verificada uma correlação positiva entre a TSH e a apo B ($r = 0,236$; $p = 0,016$) e uma correlação nega-

Tabela 1. Grupo total.

Idade (anos)	44,9 \pm 15,2
Sexo [n (%)]	
Feminino	117 (92,9)
Masculino	9 (7,1)
Peso (kg)	65,9 \pm 11,4
Estatutura (m)	1,59 \pm 0,07
IMC (kg/m ²)	26,0 \pm 4,7
TSH (μ UI/mL)	0,620 (0,060 - 1,650)
T3 livre (pg/mL)	2,820 (2,440 - 3,330)
T4 livre (ng/dL)	1,075 (0,900 - 1,260)
Anticorpos antirreceptor da TSH (U/L)	1,60 (0,70 - 4,90)
Colesterol total (mg/dL)	192,00 \pm 45,2
Colesterol LDL (mg/dL)	116,2 \pm 33,3
Colesterol HDL (mg/dL)	58,8 \pm 15,4
Triglicerídeos (mg/dL)	90,0 (67,0 - 121,0)
Apolipoproteína AI (mg/dL)	145,5 \pm 28,0
Apolipoproteína B (mg/dL)	85,6 \pm 24,2
Lipoproteína (a) (mg/dL)	11,0 (5,6 - 29,0)
Proteína C reativa (mg/L)	0,22 (0,08 - 0,56)
Homocisteína (μ mol/L)	8,746 \pm 3,021
Glicose em jejum (mg/dL)	88,6 \pm 13,9
Glicose aos 120 min na PTGO (mg/dL)	123,0 (100,0 - 149,0)
Insulina em jejum (μ UI/mL)	7,7 (5,1 - 10,6)
Insulina aos 120 min na PTGO (μ UI/mL)	57,6 (34,3 - 89,8)
HOMA-IR	1,62 (1,07 - 2,45)
QUICKI	0,58 (0,49 - 0,72)
HISI	61,62 (40,83 - 93,75)
WBISI	5,35 (3,51 - 6,99)

Para as variantes com distribuição normal são apresentados médias e desvios padrão, enquanto nas restantes variáveis são apresentados medianas e percentis 25% e 75%.
IMC: índice de massa corporal; PTGO: prova de tolerância à glicose oral; HOMA-IR: *homeostasis model assessment for insulin resistance*; QUICKI: *quantitative insulin sensitivity check index*; HISI: *hepatic insulin sensitivity index*; WBISI: *whole-body insulin sensitivity index*.

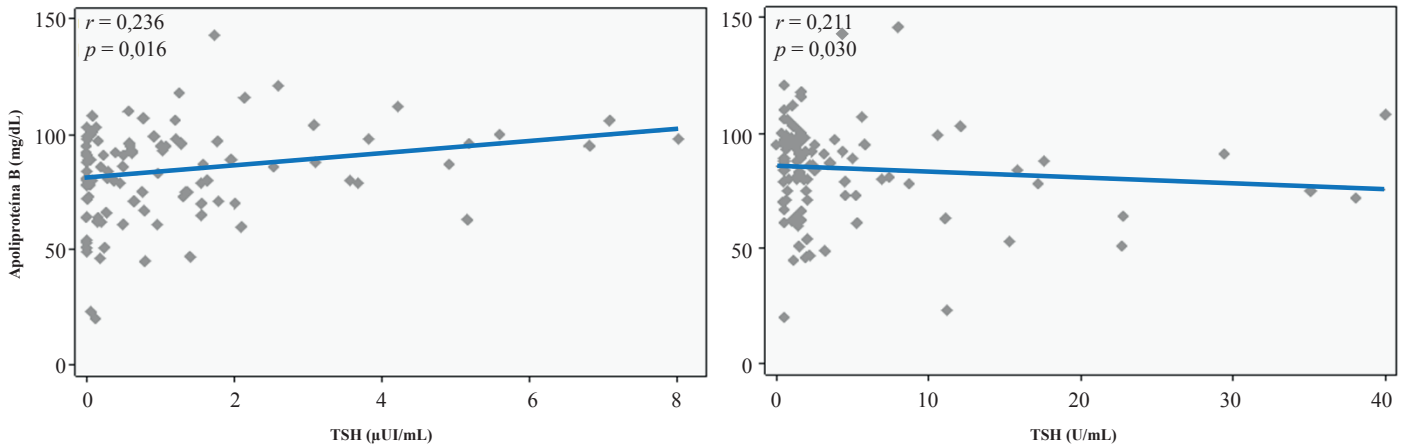


Figura 1. Correlações no grupo total entre a apolipoproteína B e a TSH (esquerda) ou os anticorpos antirreceptor da TSH (direita). Foi considerado que resultados com $p < 0,05$ eram estatisticamente significativos.

tiva entre os TRAB e a apo B ($r = -0,211$; $p = 0,030$) (Fig. 1). A TSH correlacionou-se também, positivamente, com o WBISI ($r = 0,337$; $p = 0,001$). As hormonas tiroideias, T3L e T4L, correlacionaram-se positivamente com a insulina em jejum ($r = 0,268$; $p = 0,008$ e $r = 0,226$; $p = 0,025$, respetivamente) e com o HOMA-IR ($r = 0,258$; $p = 0,010$ e $r = 0,259$; $p = 0,010$, respetivamente), e negativamente com o QUICKI ($r = -0,260$; $p = 0,010$ e $r = -0,202$; $p = 0,046$, respetivamente), HISI ($r = -0,258$; $p = 0,010$ e $r = -0,259$; $p = 0,010$, respetivamente) e WBISI ($r = -0,200$; $p = 0,049$ e $r = -0,310$; $p = 0,002$, respetivamente). As correlações entre a T3L

e os marcadores de insulinoresistência são apresentadas na Fig. 2. A T4L correlacionou-se também com a glicose em jejum ($r = 0,269$; $p = 0,008$).

Relativamente aos subgrupos por autoimunidade, no subgrupo TRAB negativo a média de TRAB foi de $0,93 \pm 0,45$ U/L, enquanto no TRAB positivo foi de $9,97 \pm 10,53$ U/L. Não houve diferenças estatisticamente significativas na idade nem na distribuição por sexo (Tabela 2). Comparado com o subgrupo TRAB negativo, o TRAB positivo apresentou níveis significativamente inferiores de apo B ($80,3 \pm 23,9$ vs $89,7 \pm 23,8$ mg/dL; $p = 0,047$) e TSH

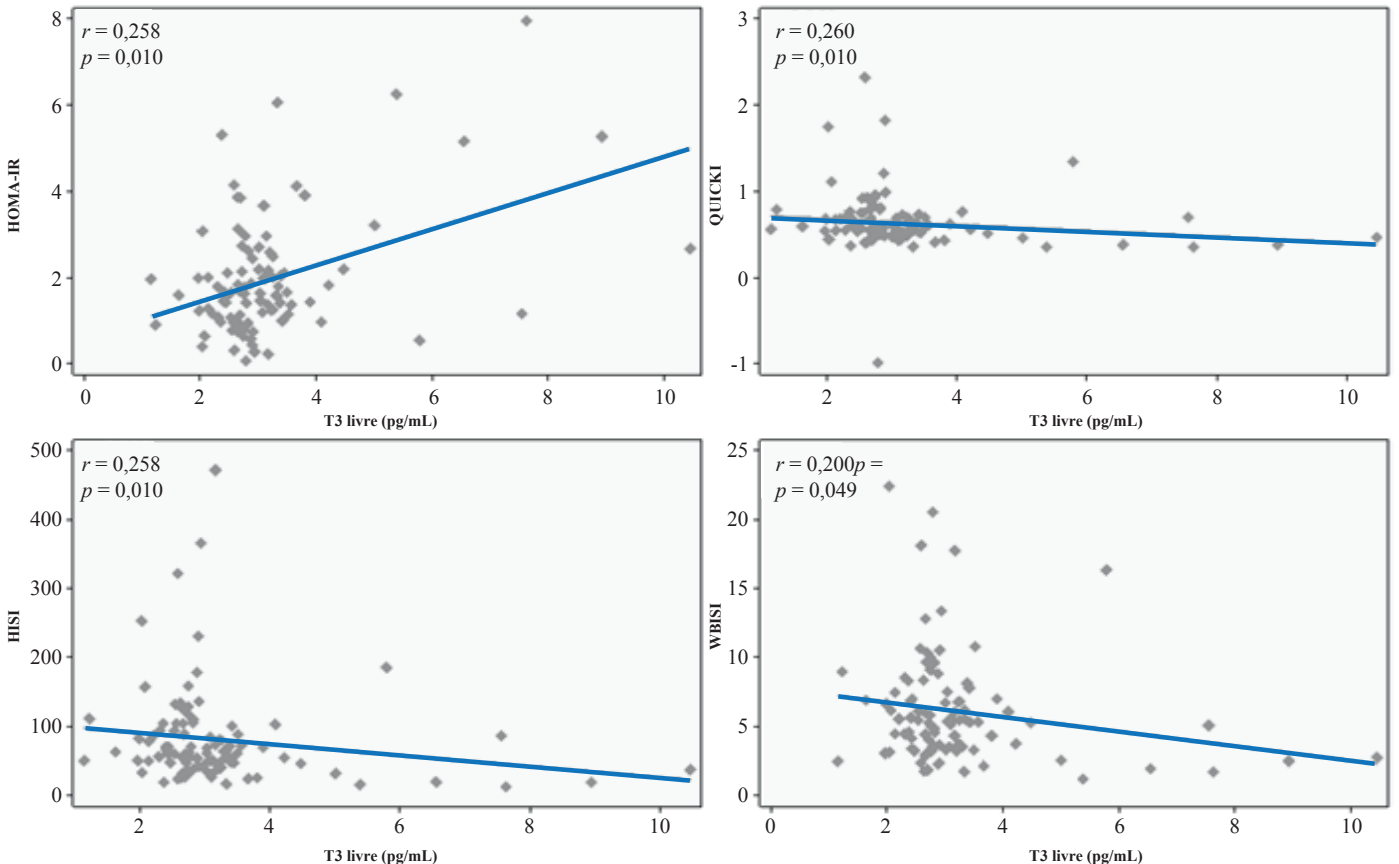


Figura 2. Correlações no grupo total entre a T3 livre e os marcadores de insulinoresistência: HOMA-IR (superior à esquerda), QUICKI (superior à direita), HISI (inferior à esquerda) ou WBISI (inferior à direita). Foi considerado que resultados com $p < 0,05$ eram estatisticamente significativos.

HOMA-IR: homeostasis model assessment for insulin resistance; QUICKI: quantitative insulin sensitivity check index; HISI: hepatic insulin sensitivity index; WBISI: whole-body insulin sensitivity index.

[0,180 (0,002-1,080) vs 1,020 (0,235-2,055) μ UI/mL; $p < 0,001$]. Não obtivemos diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos relativamente ao colesterol total, LDL e HDL, triglicérides, apo AI e Lp (a), glicose e insulina em jejum e aos 120 minutos na PTGO, HOMA-IR, QUICKI, HISI e WBISI (Tabela 2). No subgrupo TRAB negativo foi encontrada uma correlação entre a apo B e a TSH ($r = 0,314$; $p = 0,016$). No subgrupo TRAB positivo, os níveis de T3L e T4L estavam positivamente correlacionados com a insulina em jejum ($r = 0,402$; $p = 0,008$ e $r = 0,368$; $p = 0,015$, respetivamente) e com o HOMA-IR ($r = 0,396$; $p = 0,009$ e $r = 0,388$; $p = 0,010$, respetivamente), e negativamente com o QUICKI ($r = -0,401$; $p = 0,008$ e $r = -0,380$; $p = 0,012$, respetivamente), HISI ($r = -0,396$; $p = 0,009$ e $r = -0,388$; $p = 0,010$, respetivamente) e WBISI ($r = -0,350$; $p = 0,022$ e $r = -0,462$; $p = 0,002$, respetivamente). A T4L correlacionou-se também com a glicose em jejum ($r = 0,308$; $p = 0,045$). Neste subgrupo, os níveis de TRAB correlacionaram-se positivamente com a insulina em jejum ($r = 0,403$; $p = 0,007$) e com o HOMA-IR ($r = 0,400$; $p = 0,008$), e negativamente com o QUICKI ($r = -0,392$; $p = 0,009$) e HISI ($r = -0,400$; $p = 0,008$). Entre os TRAB e a função tiroideia, obteve-se uma correlação negativa com a TSH ($r = -0,354$; $p = 0,007$) e positiva com a T3L ($r = 0,366$; $p = 0,005$). Neste subgrupo TRAB positivo, a T3L estava negativamente correlacionada

com o colesterol total ($r = -0,284$; $p = 0,036$) e HDL ($r = -0,299$; $p = 0,027$).

Relativamente aos subgrupos por função tiroideia, entre os subgrupos hipertireoidismo clínico e eutiroidismo não houve diferenças estatisticamente significativas em relação à idade ou distribuição por sexo (Tabela 3). Comparado com o subgrupo eutiroidismo, o hipertireoidismo clínico apresentou níveis significativamente inferiores de apo B ($70,9 \pm 25,8$ vs $89,8 \pm 24,0$ mg/dL; $p = 0,007$), WBISI [4,05 (2,52-5,74) vs 5,56 (4,16-8,14); $p = 0,019$], HISI [47,86 (22,51-78,18) vs 64,39 (46,88-104,49); $p = 0,023$] e QUICKI [0,52 (0,40-0,66) vs 0,59 (0,52-0,75); $p = 0,041$], e superiores de glicose em jejum ($96,0 \pm 24,4$ vs $86,4 \pm 10,0$ mg/dL; $p = 0,019$), insulina em jejum [10,4 (6,2-15,8) vs 7,5 (4,8-9,7) μ UI/mL; $p = 0,021$], HOMA-IR [2,09 (1,29-4,53) vs 1,55 (0,96-2,13); $p = 0,023$] e PCR [0,57 (0,20-0,93) vs 0,20 (0,07-0,38) mg/L; $p = 0,005$]. Não obtivemos diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos relativamente ao colesterol total, LDL e HDL, triglicérides, apo AI, Lp (a) e glicose e insulina aos 120 minutos na PTGO (Tabela 3). No subgrupo hipertireoidismo clínico verificaram-se correlações negativas entre a T3L e o WBISI ($r = -0,550$; $p = 0,027$) e entre a T4L e a apo B ($r = -0,520$; $p = 0,039$). Neste mesmo subgrupo obteve-se uma correlação positiva entre a TSH e o colesterol HDL ($r = 0,618$; $p = 0,004$). Não foram

Tabela 2. Comparação de subgrupos por autoimunidade.

	Anticorpos antirreceptor da TSH negativos	Anticorpos antirreceptor da TSH positivos	Valor <i>p</i>
Idade (anos)	46,1 \pm 15,1	43,4 \pm 15,2	0,330
Sexo [n (%)]			
Feminino	65 (94,2)	52 (91,2)	0,519
Masculino	4 (5,8)	5 (8,8)	
IMC (kg/m ²)	26,6 \pm 4,8	25,3 \pm 4,5	0,135
TSH (μ UI/mL)	1,020 (0,235 - 2,055)	0,180 (0,002 - 1,080)	0,000
T3 livre (pg/mL)	2,790 (2,470 - 3,260)	2,880 (2,440 - 3,360)	0,534
T4 livre (ng/dL)	1,080 (0,900 - 1,260)	1,050 (0,890 - 1,240)	0,465
Colesterol total (mg/dL)	190,2 \pm 45,3	194,2 \pm 45,4	0,631
Colesterol LDL (mg/dL)	115,9 \pm 32,0	116,7 \pm 35,1	0,899
Colesterol HDL (mg/dL)	57,7 \pm 13,9	60,2 \pm 17,1	0,373
Triglicérides (mg/dL)	86,0 (67,5 - 117,0)	95,0 (65,0 - 122,0)	0,408
Apolipoproteína AI (mg/dL)	142,8 \pm 22,7	149,1 \pm 33,7	0,248
Apolipoproteína B (mg/dL)	89,7 \pm 23,8	80,3 \pm 23,9	0,047
Lipoproteína (a) (mg/dL)	10,8 (5,0 - 34,4)	11,3 (6,6 - 29,0)	0,799
Proteína C reativa (mg/L)	0,22 (0,08 - 0,50)	0,21 (0,05 - 0,76)	0,970
Homocisteína (μ mol/L)	8,703 \pm 2,984	8,803 \pm 3,102	0,866
Glicose em jejum (mg/dL)	88,0 \pm 11,5	89,4 \pm 16,6	0,628
Glicose aos 120 min na PTGO (mg/dL)	123,0 (101,0 - 149,0)	119,5 (96,0 - 152,0)	0,991
Insulina em jejum (μ UI/mL)	7,6 (5,5 - 10,4)	7,7 (4,6 - 11,4)	0,920
Insulina aos 120 min na PTGO (μ UI/mL)	61,1 (41,2 - 105,7)	50,3 (32,1 - 87,0)	0,241
HOMA-IR	1,63 (1,12 - 2,45)	1,62 (0,96 - 2,56)	0,934
QUICKI	0,58 (0,48 - 0,70)	0,58 (0,49 - 0,79)	0,660
HISI	61,36 (40,83 - 89,15)	61,88 (39,04 - 104,65)	0,934
WBISI	5,35 (3,51 - 7,46)	5,36 (3,36 - 6,99)	0,794

Para as variantes com distribuição normal foram utilizados testes-t, e são apresentados médias e desvios padrão, enquanto nas restantes variáveis foram efetuados testes de Mann-Whitney, e são apresentados medianas e percentis 25% e 75%. Foi considerado que resultados com $p < 0,05$ eram estatisticamente significativos

IMC: índice de massa corporal; PTGO: prova de tolerância à glicose oral; HOMA-IR: *homeostasis model assessment for insulin resistance*; QUICKI: *quantitative insulin sensitivity check index*; HISI: *hepatic insulin sensitivity index*; WBISI: *whole-body insulin sensitivity index*.

Tabela 3. Comparação de subgrupos por função tiroideia. Para as variantes com distribuição normal foram utilizados testes-t, e são apresentados médias e desvios padrão, enquanto nas restantes variáveis foram efetuados testes de Mann-Whitney, e são apresentados medianas e percentis 25% e 75%.

	Hipertiroidismo clínico	Hipertiroidismo subclínico	Eutiroidismo
Idade (anos)	44,0 ± 14,7	46,7 ± 14,4	44,4 ± 15,8
Sexo [n (%)]			
Feminino	21 (95,5)	27 (93,1)	68 (91,9)
Masculino	1 (4,5)	2 (6,9)	6 (8,1%)
IMC (kg/m²)	25,8 ± 4,9	26,1 ± 3,8	26,0 ± 4,9
TSH (μUI/mL)	0,001 (0,000 - 0,010)*	0,070 (0,010 - 0,180)†	1,555 (0,770 - 3,100)
T3 livre (pg/mL)	4,350 (3,760 - 7,560)*	2,700 (2,410 - 3,150)	2,750 (2,430 - 3,100)
T4 livre (ng/dL)	1,640 (1,300 - 2,260)*	1,120 (0,970 - 1,250)†	0,995 (0,850 - 1,120)
Colesterol total (mg/dL)	174,9 ± 27,9	190,0 ± 39,5	196,8 ± 50,1
Colesterol LDL (mg/dL)	103,7 ± 22,5	115,4 ± 30,1	119,5 ± 36,3
Colesterol HDL (mg/dL)	55,3 ± 15,8	59,8 ± 16,2	59,4 ± 15,2
Triglicérides (mg/dL)	87,0 (65,5 - 110,5)	91,0 (70,0 - 122,0)	90,0 (65,0 - 121,0)
Apolipoproteína AI (mg/dL)	146,9 ± 33,8	147,8 ± 40,0	144,1 ± 19,4
Apolipoproteína B (mg/dL)	70,9 ± 25,8*	83,6 ± 20,2	89,8 ± 24,0
Lipoproteína (a) (mg/dL)	11,4 (7,2 - 40,6)	7,0 (5,0 - 28,5)	11,0 (5,4 - 30,2)
Proteína C reativa (mg/L)	0,57 (0,20 - 0,93)*	0,22 (0,07 - 0,76)	0,20 (0,07 - 0,38)
Homocisteína (μmol/L)	7,573 ± 2,036	9,574 ± 3,687	8,687 ± 2,861
Glicose em jejum (mg/dL)	96,0 ± 24,4*	89,5 ± 11,7	86,4 ± 10,0
Glicose aos 120 min na PTGO (mg/dL)	119,0 (94,0 - 141,0)	123,0 (106,0 - 163,0)	121,0 (101,0 - 149,0)
Insulina em jejum (μUI/mL)	10,4 (6,2 - 15,8)*	7,7 (4,6 - 11,4)	7,5 (4,8 - 9,7)
Insulina aos 120 min na PTGO (μUI/mL)	61,6 (34,5 - 98,9)	60,3 (37,5 - 118,3)	50,4 (31,8 - 87,0)
HOMA-IR	2,09 (1,29 - 4,53)*	1,63 (0,96 - 2,56)	1,55 (0,96 - 2,13)
QUICKI	0,52 (0,40 - 0,66)*	0,58 (0,48 - 0,77)	0,59 (0,52 - 0,75)
HISI	47,86 (22,51 - 78,18)*	61,22 (39,04 - 104,17)	64,39 (46,88 - 104,49)
WBISI	4,05 (2,52 - 5,74)*	4,72 (2,36 - 6,84)	5,56 (4,16 - 8,14)

* Representa diferenças estatisticamente significativas entre os grupos hipertiroidismo clínico e eutiroidismo. † Representa diferenças estatisticamente significativas entre os grupos hipertiroidismo subclínico e eutiroidismo. Foi considerado que resultados com $p < 0,05$ eram estatisticamente significativos. IMC: índice de massa corporal; PTGO: prova de tolerância à glicose oral; HOMA-IR: *homeostasis model assessment for insulin resistance*; QUICKI: *quantitative insulin sensitivity check index*; HISI: *hepatic insulin sensitivity index*; WBISI: *whole-body insulin sensitivity index*.

encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os subgrupos hipertiroidismo subclínico e eutiroidismo (Tabela 3).

Discussão

As hormonas da tiroide, através da estimulação da enzima HMG CoA redutase, aumentam a síntese de colesterol no hipertiroidismo.³ No entanto, note-se que tal não resulta necessariamente num aumento dos seus níveis uma vez que é estimulada simultaneamente a síntese e degradação do colesterol LDL.³ Além disso, as hormonas tiroideias afetam ainda o transporte reverso do colesterol, afetando também os níveis de colesterol HDL.³ O nosso estudo não mostrou alterações no colesterol total no hipertiroidismo, ao contrário da diminuição verificada na literatura.^{21,32-34} No entanto, ressalte-se que no subgrupo TRAB positivo, onde a TSH é inferior, obtivemos uma T3L negativamente correlacionada com o colesterol total, que sugere diminuição do colesterol total com o aumento da tireotoxicose, particularmente aquando níveis de TSH baixos e/ou TRAB positivos.

Enquanto outros autores descrevem partículas de colesterol HDL significativamente diminuídas no estado hipertiroideu, o nosso estudo não mostrou diferenças.^{3,32,33,35} Mas, no subgrupo hipertiroidismo clínico, obtivemos uma correlação positiva entre a TSH e o colesterol HDL, que sugere diminuição do colesterol

HDL quanto mais marcado o hipertiroidismo. Estas alterações são compreensíveis dadas a estimulação da atividade da lipase hepática e da CETP (*cholesterol ester transfer protein*), com consequente aumento da hidrólise das HDL2 em HDL3.³ Na generalidade da literatura o hipertiroidismo está associado a um nível inferior de colesterol LDL.³³ Não verificamos alterações significativas, como alguns estudos.³⁵ Os rácios colesterol total/ HDL e colesterol LDL/ HDL são úteis na estimativa do risco de doença das artérias coronárias.³⁶ Embora não verificado no nosso estudo, outros autores descrevem que o hipertiroidismo está associado a uma diminuição do colesterol HDL proporcionalmente inferior à do LDL e, portanto, resulta numa diminuição de ambos os rácios.^{3,32} Quanto às apolipoproteínas, o nosso estudo mostrou apenas alterações na apo B. A literatura indica que os doentes com hipertiroidismo exibem quantidades significativamente inferiores de apo B.³³ Tal é concordante com o nosso estudo, sendo significativamente inferior nos subgrupos hipertiroidismo clínico e TRAB positivo, onde a TSH é também inferior. Além disso, a correlação positiva entre apo B e TSH, concordante com a correlação negativa entre apo B e TRAB, sugere diminuição da apo B com o aumento do hipertiroidismo e/ou o componente de autoimunidade. Uma vez que a apo B é dos principais componentes apolipoproteicos do colesterol LDL, o aumento da depuração de colesterol LDL no hipertiroidismo, descrito na maioria dos estudos com uma dimi-

nuição dos seus níveis séricos, tem que ser acompanhada por um aumento da depuração desta apolipoproteína.

A literatura descreve ainda níveis de apo AI inferiores nos indivíduos com hipertireoidismo.^{19,32} Os níveis de apo AII não se alteram.³² O rácio apo AI/ AII é superior na HDL2 que na HDL3.³⁷ Assim, os níveis diminuídos de apo AI, sem uma concomitante diminuição dos níveis de apo AII, podem indicar uma diminuição seletiva nas subpartículas HDL2. É de notar que as HDL2 são fortemente antiaterogénicas.³ No entanto, alguns estudos mostram níveis de apo AI superiores nos doentes com hipertireoidismo.³³ O nosso estudo não mostrou alterações estatisticamente significativas nos níveis de apo AI.

Ao contrário do nosso estudo que não mostrou alteração, a literatura indica que doentes com hipertireoidismo exibem quantidades significativamente inferiores de Lp (a).³³ Note-se que a Lp (a) tem propriedades aterogénicas e pode promover a deposição de colesterol nas lesões endoteliais.³ O hipertireoidismo está geralmente associado a um nível de triglicérides normal, como na nossa análise, ou elevado.^{18,34,38} No entanto, as alterações não são reportadas de forma consistente, com alguns estudos a sugerirem até diminuição.³⁹ Nestes, a hipotrigliceridemia observada é justificada por um aumento da hidrólise dos triglicérides via aumento da atividade da lipase da lipoproteína.

A relação entre o hipertireoidismo subclínico e os lípidos séricos é controversa. A maioria dos estudos, tal como o nosso, sugere que os níveis séricos de colesterol total e LDL são normais, mas alguns mostram valores significativamente inferiores, e outros até mesmo aumentos.^{28,40} Também não foram observadas diferenças nos níveis séricos de triglicérides e colesterol HDL.^{27,28} A maioria da literatura é concordante com o nosso estudo, mostrando que os doentes com hipertireoidismo exibem níveis plasmáticos de insulina superiores.^{6,16,23,26,29,41} No entanto, numa minoria dos estudos não é evidente uma influência do hipertireoidismo nos níveis circulantes de insulina, nem uma diferença na taxa de aumento da secreção de insulina na PTGO entre o hipertireoidismo e o eutiroidismo.^{5,41} Como noutros estudos, verificamos também níveis de glicose aumentados, ao contrário de alguns autores que referem níveis semelhantes ao eutiroidismo.^{5,16,23,26,29} Todavia, não obtivemos diferenças estatisticamente significativas nem na glicose nem na insulina aos 120 minutos na PTGO, tanto na abordagem centrada na autoimunidade como na da função tiroideia.

As elevações concomitantes observadas na literatura nos níveis de insulina, peptídeo-C e pró-insulina, verificados no hipertireoidismo, sugerem que a função secretora das células β -pancreáticas é suprafisiológica por efeito direto dos níveis elevados de hormona tiroideia, com alguns autores a sugerir ainda uma provável sensibilidade aumentada aos estímulos secretórios.^{26,42} Apesar disto, verificam-se os tais níveis de glicose normais ou aumentados, o que sugere insulinoresistência.^{4,6,23,24,26,43} Esta hiperinsulinemia por aumento da secreção pode então também refletir, parcialmente, uma resposta adaptativa à insulinoresistência como tentativa de compensação.²⁶ Assim, anomalias nas hormonas tiroideias circulantes afetam tanto a secreção como a ação periférica de insulina, diminuindo a tolerância à glicose.^{6,26} Afetam ainda a sua degradação, uma vez que os níveis circulantes de insulina aumentados se verificam apesar de estar descrito um aumento da sua depuração no hipertireoidismo, já que tal leva a um aumento ainda mais marcado da sua secreção.^{6,43} O aumento do HOMA-IR verificado no nosso estudo é concordante com a literatura, e sugere insulinoresistência.^{16,29,41} Além disso, no nosso estudo as hormonas tiroideias, T3L e T4L, correlacionaram-se positivamente com a insulina em jejum e com o HOMA-IR, com

a T4L a correlacionar-se ainda com a glicose em jejum. Assim, a insulinoresistência além de estar associada ao hipertireoidismo como supracitado, é mais marcada com o aumento da tireotoxicose. No subgrupo TRAB positivo, os TRAB estavam positivamente correlacionados com a insulina em jejum e com o HOMA-IR e, portanto, a insulinoresistência é também mais marcada com o aumento do componente de autoimunidade, mas só para doentes com TRAB elevados.

No entanto, embora a insulinoresistência esteja bem estabelecida em relação ao fígado, os resultados dos estudos sobre os efeitos da insulina nos tecidos periféricos, como o músculo-esquelético e o tecido adiposo, são variáveis.^{4,20,26,41} No hipertireoidismo, a captação da glicose estimulada pela insulina nos tecidos periféricos tem sido geralmente apresentada como normal ou aumentada, como adaptação à grande necessidade energética.^{6,7,9,11-15,20,22} Isto sugere que a insulinoresistência possa ser seletiva para o fígado, não envolvendo os tecidos periféricos.²³ Tanto no hipertireoidismo clínico como subclínico, estudos mostram uma expressão aumentada dos transportadores da glicose GLUT3 e GLUT4 em níveis basais de insulina, o que reflete uma adaptação para conseguir lidar com as taxas metabólicas aumentadas.²⁹ Já foi demonstrado que o gene do GLUT4 contém um elemento responsivo à T3.⁷ Níveis máximos de insulina induzem um aumento ainda maior na abundância destes transportadores.²⁹ No entanto, estudos recentes mostram que a captação muscular de glicose no hipertireoidismo é, na realidade, resistente à insulina, mas que este defeito é corrigido e assim mascarado por um aumento marcado no fluxo sanguíneo tanto em jejum como pós-prandial, característica já conhecida nesta condição.^{12,23} Num estudo em que foi calculada a extração fracional de glicose, que é independente do fluxo sanguíneo, houve uma diminuição marcada nos músculos apesar da presença da hiperinsulinemia.²³ É ainda suportado por outros estudos que mostram, no músculo, diminuição das vias intracelulares do metabolismo da glicose estimuladas pela insulina, como a glicogénese.^{6,15,43} Esta falta de correlação entre a abundância de GLUT3 e GLUT4 e a captação de glicose estimulada pela insulina pode se dever à concentração intracelular aumentada de cálcio.²⁹ Níveis aumentados de T3 no hipertireoidismo aumentam a concentração citosólica de cálcio ao regular a atividade da Ca^{2+} -ATPase, que, ao interagir com o substrato 1 do recetor da insulina, modula a capacidade da insulina de desfosforilar o GLUT4, reduzindo assim a sua atividade intrínseca e levando a uma insulinoresistência induzida pelo cálcio.^{7,44,45} As hormonas tiroideias podem ainda influenciar o metabolismo da glicose mediado pela insulina de formas independentes de efeito nos recetores da insulina, como através de enzimas glicorregulatórias pós-recetor.⁴⁶ Além disso, também os níveis das adipocinas, fator de necrose tumoral α (TNF- α) e interleucina 6 (IL6), libertadas pelo tecido adiposo, ao regularem a sinalização da insulina e o metabolismo lipídico nos tecidos periféricos, estão potencialmente envolvidos nesta insulinoresistência.^{16,47} Existe uma associação positiva entre os níveis subcutâneos venosos de IL6 e o HOMA-IR, o que sugere uma relação com o desenvolvimento da insulinoresistência.¹⁶ Estudos mostram também uma resistência à insulina na lipólise e captação de glicose no tecido adiposo.²² Assim, no hipertireoidismo existe uma insulinoresistência tanto no metabolismo da glicose como no dos lípidos.¹⁶ Estudos sobre insulinoresistência no hipertireoidismo subclínico são mais escassos e controversos.²⁹ O nosso estudo não mostrou alterações significativas na glicose nem na insulina em jejum. Verificamos, como noutros estudos, uma sensibilidade à insulina inalterada, com HOMA-IR dentro dos parâmetros da normalidade.²⁸ No entanto, note-se que alguns estudos verificaram

uma diminuição da sensibilidade à insulina com um aumento do HOMA-IR.^{29,48} As ações das hormonas tiroideias são fortemente dependentes da dose, e assim, as diferenças nos resultados podem estar relacionadas com a duração do hipertiroidismo subclínico, com a supressão da TSH de longa data a poder resultar em adaptação.^{7,28} A PCR e a homocisteína são fatores de risco para a doença cardiovascular aterosclerótica.³ Tal é compreensível, uma vez que a PCR é um marcador de inflamação sistémica.²⁷ No nosso estudo, o subgrupo hipertiroidismo clínico apresentou níveis significativamente superiores de PCR, o que sugere o hipertiroidismo como estado inflamatório. Não se observaram alterações significativas na homocisteína entre os grupos analisados, nem correlações com a função tiroideia, como na literatura.²⁷ A principal limitação deste estudo, na opinião dos autores, é o número de doentes da amostra que é menor em comparação aos estudos equivalentes analisados. Tal pode justificar as diferenças obtidas nos resultados aquando comparação entre subgrupos. No entanto, note-se que as correlações por nós obtidas vão de encontro a esses resultados da literatura, o que fortalece a ideia do número de doentes do presente estudo ser o responsável pela incongruência. Também pode ser entendido como limitação a ausência de informação relativa ao tempo médio de tratamento já realizado pelos doentes aquando inclusão no estudo. O principal ponto forte prende-se com a relevância do papel das hormonas tiroideias nos parâmetros avaliados, como no metabolismo lipídico onde é sugerido um efeito hipolipidémico, potencialmente benéfico, e que conseqüentemente poderá ser alvo de consideração, por exemplo, aquando terapêutica hipolipidémica concomitante, e em termos de engenharia biomédica pelo potencial farmacológico biológico. Também a insulinoresistência demonstrada no presente estudo é relevante pela associação com o aumento do risco cardiovascular, classicamente descrito na doença de Graves.

Conclusão

As hormonas tiroideias modulam o metabolismo das lipoproteínas e, portanto, contribuem para alterações no perfil lipídico. No nosso estudo verificamos uma diminuição da apo B com o aumento do hipertiroidismo e/ou o componente de autoimunidade.

Os níveis superiores de glicose e insulina em jejum e HOMA-IR no hipertiroidismo clínico associam insulinoresistência ao hipertiroidismo. Além disso, verificamos que esta é mais marcada com o aumento da tireotoxicose.

A PCR superior nos doentes com hipertiroidismo clínico sugere um estado inflamatório associado.

Assim, na doença de Graves as inter-relações entre função tiroideia, autoimunidade e insulinoresistência podem contribuir para o risco cardiovascular classicamente descrito como aumentado. As inter-relações com o perfil lipídico sugerem um efeito hipolipidémico, potencialmente benéfico.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Proteção de Pessoas e Animais: Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação

Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

Confidencialidade dos Dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de doentes.

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors report no conflict of interest.

Funding Sources: No subsidies or grants contributed to this work.

Confidentiality of Data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of patient data.

Protection of Human and Animal Subjects: The authors declare that the procedures followed were in accordance with the regulations of the relevant clinical research ethics committee and with those of the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki).

Referências

- Kahaly GJ, Grebe SK, Lupo MA, McDonald N, Sipos JA. Graves' disease: diagnostic and therapeutic challenges (multimedia activity). *Am J Med.* 2011; 124: S2-3.
- Duntas LH. Thyroid disease and lipids. *Thyroid.* 2002; 12: 287-93.
- Neves C, Alves M, Medina JL, Delgado JL. Thyroid diseases, dyslipidemia and cardiovascular pathology. *Rev Port Cardiol.* 2008; 27: 1211-36.
- Dimitriadis GD, Raptis SA. Thyroid hormone excess and glucose intolerance. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2001; 109 (Suppl 2): S225-39.
- Agbaht K, Erdogan MF, Emral R, Baskal N, Gullu S. Circulating glucagon to ghrelin ratio as a determinant of insulin resistance in hyperthyroidism. *Endocrine.* 2014; 45: 106-13.
- Dimitriadis G, Baker B, Marsh H, Mandarino L, Rizza R, Bergman R, et al. Effect of thyroid hormone excess on action, secretion, and metabolism of insulin in humans. *Am J Physiol.* 1985; 248: E593-601.
- Rochon C, Tauveron I, Dejax C, Benoit P, Capitan P, Fabricio A, et al. Response of glucose disposal to hyperinsulinaemia in human hypothyroidism and hyperthyroidism. *Clin Sci.* 2003; 104: 7-15.
- Tauveron I, Grizard J, Thieblot P, Bonin D. Adaptation metabolique en hyperthyroidie. Implication de l'insuline. *Diabete Metab.* 1992; 18: 131-6.
- Laville M, Riou JP, Bougneres PF, Canivet B, Beylot M, Cohen R, et al. Glucose metabolism in experimental hyperthyroidism: intact in vivo sensitivity to insulin with abnormal binding and increased glucose turnover. *J Clin Endocrinol Metab.* 1984; 58: 960-5.
- Mitrou P, Raptis SA, Dimitriadis G. Insulin action in hyperthyroidism: a focus on muscle and adipose tissue. *Endocr Rev.* 2010; 31: 663-79.
- Bratusch-Marrain PR, Gasic S, Waldhausl WK. Triiodothyronine increases splanchnic release and peripheral uptake of glucose in healthy humans. *Am J Physiol.* 1984; 247: E681-7.
- Foss MC, Paccola GM, Saad MJ, Pimenta WP, Piccinato CE, Iazigi N. Peripheral glucose metabolism in human hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990; 70: 1167-72.
- Casla A, Rovira A, Wells JA, Dohm GL. Increased glucose transporter (GLUT4) protein expression in hyperthyroidism. *Biochem Biophys Res Commun.* 1990; 171: 182-8.
- Weinstein SP, O'Boyle E, Haber RS. Thyroid hormone increases basal and insulin-stimulated glucose transport in skeletal muscle. The role of GLUT4 glucose transporter expression. *Diabetes.* 1994; 43: 1185-9.
- Dimitriadis G, Parry-Billings M, Bevan S, Leighton B, Krause U, Piva T, et al. The effects of insulin on transport and metabolism of glucose in skeletal muscle from hyperthyroid and hypothyroid rats. *Eur J Clin Invest.* 1997; 27: 475-83.

16. Mitrou P, Boutati E, Lambadiari V, Tsegka A, Raptis AE, Tountas N, et al. Insulin resistance in hyperthyroidism: the role of IL6 and TNF alpha. *Eur J Endocrinol.* 2010; 162: 121-6.
17. Cooper DS. Hyperthyroidism. *Lancet.* 2003; 362: 459-68.
18. Abrams JJ, Grundy SM, Ginsberg H. Metabolism of plasma triglycerides in hypothyroidism and hyperthyroidism in man. *J Lipid Res.* 1981; 22: 307-22.
19. Muls E, Blaton V, Rosseneu M, Lesaffre E, Lamberigts G, De Moor P. Serum lipids and apolipoproteins A-I, A-II, and B in hyperthyroidism before and after treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 1982; 55: 459-64.
20. Cavallo-Perin P, Bruno A, Boine L, Cassader M, Lenti G, Pagano G. Insulin resistance in Graves' disease: a quantitative in-vivo evaluation. *Eur J Clin Invest.* 1988; 18: 607-13.
21. Iglesias P, Alvarez Fidalgo P, Codoceo R, Diez JJ. Serum concentrations of adipocytokines in patients with hyperthyroidism and hypothyroidism before and after control of thyroid function. *Clin Endocrinol.* 2003; 59: 621-9.
22. Dimitriadis G, Mitrou P, Lambadiari V, Boutati E, Maratou E, Koukkou E, et al. Glucose and lipid fluxes in the adipose tissue after meal ingestion in hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91: 1112-8.
23. Dimitriadis G, Mitrou P, Lambadiari V, Boutati E, Maratou E, Koukkou E, et al. Insulin-stimulated rates of glucose uptake in muscle in hyperthyroidism: the importance of blood flow. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93: 2413-5.
24. Shen DC, Davidson MB. Hyperthyroid Graves' disease causes insulin antagonism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1985; 60: 1038-41.
25. Pestell R, Alford F, Ramos R, Sawyer S, Best J, Ward G. Insulin secretion, insulin sensitivity and glucose-mediated glucose disposal in thyrotoxicosis: a minimal model analysis. *Clin Endocrinol.* 1990; 33: 481-9.
26. Al-Shoumer KA, Vasanthy BA, Al-Zaid MM. Effects of treatment of hyperthyroidism on glucose homeostasis, insulin secretion, and markers of bone turnover. *Endocr Pract.* 2006; 12: 121-30.
27. Gazdag A, Nagy EV, Burman KD, Paragh G, Jenei Z. Improved endothelial function and lipid profile compensate for impaired hemostatic and inflammatory status in iatrogenic chronic subclinical hyperthyroidism of thyroid cancer patients on L-t4 therapy. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2010; 118: 381-7.
28. Heemstra KA, Smit JW, Eustatia-Rutten CF, Heijboer AC, Frolich M, Romijn JA, et al. Glucose tolerance and lipid profile in longterm exogenous subclinical hyperthyroidism and the effects of restoration of hypothyroidism, a randomised controlled trial. *Clin Endocrinol.* 2006; 65: 737-44.
29. Maratou E, Hadjidakis DJ, Peppas M, Alevizaki M, Tsegka K, Lambadiari V, et al. Studies of insulin resistance in patients with clinical and subclinical hyperthyroidism. *Eur J Endocrinol.* 2010; 163: 625-30.
30. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87: 489-99.
31. Auer J, Scheibner P, Mische T, Langsteger W, Eber O, Eber B. Subclinical hyperthyroidism as a risk factor for atrial fibrillation. *Am Heart J.* 2001; 142: 838-42.
32. O'Brien T, Katz K, Hodge D, Nguyen TT, Kottke BA, Hay ID. The effect of the treatment of hypothyroidism and hyperthyroidism on plasma lipids and apolipoproteins AI, AII and E. *Clin Endocrinol.* 1997; 46: 17-20.
33. Kung AW, Pang RW, Lauder I, Lam KS, Janus ED. Changes in serum lipoprotein(a) and lipids during treatment of hyperthyroidism. *Clin Chem.* 1995; 41: 226-31.
34. Cachefo A, Boucher P, Vidon C, Dusserre E, Diraison F, Beylot M. Hepatic lipogenesis and cholesterol synthesis in hyperthyroid patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86: 5353-7.
35. Vrca VB, Mayer L, Skreb F, Rahelic D, Marusic S. Antioxidant supplementation and serum lipids in patients with Graves' disease: effect on LDL-cholesterol. *Acta Pharm.* 2012; 62: 115-22.
36. Castelli WP, Abbott RD, McNamara PM. Summary estimates of cholesterol used to predict coronary heart disease. *Circulation.* 1983; 67: 730-4.
37. Patsch W, Schonfeld G, Gotto AM, Jr., Patsch JR. Characterization of human high density lipoproteins by zonal ultracentrifugation. *J Biol Chem.* 1980; 255: 3178-85.
38. Lam KS, Chan MK, Yeung RT. High-density lipoprotein cholesterol, hepatic lipase and lipoprotein lipase activities in thyroid dysfunction--effects of treatment. *Q J Med.* 1986; 59: 513-21.
39. Diekman MJ, Anghelescu N, Endert E, Bakker O, Wiersinga WM. Changes in plasma low-density lipoprotein (LDL)- and high-density lipoprotein cholesterol in hypo- and hyperthyroid patients are related to changes in free thyroxine, not to polymorphisms in LDL receptor or cholesterol ester transfer protein genes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85: 1857-62.
40. Liberopoulos E, Miltiados G, Elisaf M. Impressive lipid changes following hypolipidaemic drug administration can unveil subclinical hyperthyroidism. *Diabetes Obes Metab.* 2001; 3: 97-8.
41. Theodoropoulou A, Psyrogiannis A, Metallinos IC, Habeos I, Vgenakis AG, Kyriazopoulou V. Ghrelin response to oral glucose load in hyperthyroidism, before and after treatment with antithyroid drugs. *J Endocrinol Invest.* 2009; 32: 94-7.
42. O'Meara NM, Blackman JD, Sturis J, Polonsky KS. Alterations in the kinetics of C-peptide and insulin secretion in hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993; 76: 79-84.
43. Randin JP, Scazziga B, Jequier E, Felber JP. Study of glucose and lipid metabolism by continuous indirect calorimetry in Graves' disease: effect of an oral glucose load. *J Clin Endocrinol Metab.* 1985; 61: 1165-71.
44. Wang YG, Dedkova EN, Fiening JP, Ojamaa K, Blatter LA, Lipsius SL. Acute exposure to thyroid hormone increases Na⁺ current and intracellular Ca²⁺ in cat atrial myocytes. *J Physiol.* 2003; 546: 491-9.
45. Begum N, Leitner W, Reusch JE, Sussman KE, Draznin B. GLUT-4 phosphorylation and its intrinsic activity. Mechanism of Ca(2+)-induced inhibition of insulin-stimulated glucose transport. *J Biol Chem.* 1993; 268: 3352-6.
46. Lenzen S, Kucking H. Inhibition of insulin secretion by L-thyroxine and D-thyroxine treatment in rats under the influence of drugs affecting the adrenergic nervous system. *Acta Endocrinol.* 1982; 100: 527-33.
47. Mohamed-Ali V, Pinkney JH, Coppack SW. Adipose tissue as an endocrine and paracrine organ. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1998; 22: 1145-58.
48. Yavuz DG, Yuksel M, Deyneli O, Ozen Y, Aydin H, Akalin S. Association of serum paraoxonase activity with insulin sensitivity and oxidative stress in hyperthyroid and TSH-suppressed nodular goitre patients. *Clin Endocrinol.* 2004; 61: 515-21.