

Artigo Original

## Fatores de Risco Cardiovasculares, Autoimunidade e Insulinorresistência na Doença de Graves



Cátia Tomás Ferreira<sup>a,\*</sup>, Celestino Neves<sup>b</sup>, João Sérgio Neves<sup>c</sup>, Sofia Castro Oliveira<sup>d</sup>, Oksana Sokhatska<sup>e</sup>, Miguel Pereira<sup>f</sup>, Ana Oliveira<sup>g</sup>, José Luís Medina<sup>h</sup>, Luís Delgado<sup>i</sup>, Davide Carvalho<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Faculdade de Medicina da Universidade do Porto / Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal.

<sup>b</sup> Departamento de Medicina; Departamento de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo; Universidade do Porto / Faculdade de Medicina da Universidade do Porto; Centro Hospitalar Universitário de São João; Instituto de Investigação em Saúde, Porto, Portugal.

<sup>c</sup> Departamento de Cirurgia e Fisiologia; Departamento de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo / Faculdade de Medicina da Universidade do Porto; Centro Hospitalar Universitário de São João, Porto, Portugal.

<sup>d</sup> Departamento de Medicina; Departamento de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo / Faculdade de Medicina da Universidade do Porto; Centro Hospitalar Universitário de São João, Porto, Portugal.

<sup>e</sup> Departamento de Patologia; Serviço e Laboratório de Imunologia / Faculdade de Medicina da Universidade do Porto; Centro Hospitalar Universitário de São João, Porto, Portugal.

<sup>f</sup> Departamento de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo / Centro Hospitalar Universitário de São João, Porto, Portugal.

<sup>g</sup> Departamento de Medicina / Centro Hospitalar Universitário de São João, Porto, Portugal.

<sup>h</sup> Departamento de Patologia / Centro Hospitalar Universitário de São João, Porto, Portugal.

### INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Received/ Recebido: 2019-03-25

Accepted/Aceite: 2019-09-15

Online: 2020-07-08

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) 2020.

Reutilização permitida de acordo com

CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) 2020.

Re-use permitted under CC BY-NC.

No commercial re-use.

Palavras-chave:

Autoimunidade;

Doença de Graves;

Doenças Cardiovasculares;

Fatores de Risco;

Insulinorresistência.

### R E S U M O

**Introdução:** A doença de Graves é uma doença autoimune e a principal causa de hipertiroidismo, com grande influência multissistêmica. O nosso objetivo foi avaliar as inter-relações entre fatores de risco cardiovascular, autoimunidade e insulinorresistência na doença de Graves.

**Métodos:** Avaliamos a T3L, T4L, TSH, anticorpos antirreceptor TSH (TRAb), anticorpos antitiroglobulina e antitiroperoxidase, volume tiroideu (VT), IMC, glicose, HbA1c, HOMA-IR (*homeostatic model assessment for insulin resistance*), colesterol total, HDL e LDL colesterol, triglicérides, apoB, apoA1, lipoproteína (a), proteína C reativa, ácido fólico e vitamina B12 em 85 doentes com doença de Graves, definida por valores de TSH < 0,35 µUI/mL, T3L > 3,71 pg/mL e/ ou T4L > 1,48 ng/dL e TRAb > 1,8 U/L. Os doentes foram divididos em subgrupos de acordo a terapêutica realizada: compararam-se os doentes submetidos a terapêuticas definitivas [cirurgia (27,1%) *versus* iodo 131 (10,5%)] e doentes tratados com antitiroideus [em remissão (42,4%) *versus* em tratamento atual com antitiroideus (20%)]; e de acordo com o perfil de autoimunidade [TRAb positivos (9,4%) ou TRAb negativos (81,2%)]. Numa segunda abordagem, classificou-se a amostra em doença ativa [com TRAb positivos e/ou tratamento atual com antitiroideus (27,1%)] e sem doença ativa [com TRAb negativos e sem tratamento atual com antitiroideus, podendo previamente ter sido submetidos a cirurgia ou iodo 131 (64,7%)]. Para a análise estatística foram realizados testes-t, testes de Mann-Whitney e correlações de Pearson.

**Resultados:** A média de idade da população estudada foi 52,9 ± 13,0 anos com 89,4% doentes do sexo feminino. O subgrupo TRAb positivo apresentou uma correlação positiva entre os níveis de TSH e PCR ( $r=0,8; p=0,010$ ). Comparativamente ao subgrupo em remissão, no grupo em tratamento com antitiroideus verificou-se um VT superior (20,7 ± 9,9 vs 15,4 ± 7,7 mL;  $p=0,048$ ), bem como os níveis de tiroglobulina [45,9 (18,4-59,4) vs 7,5 (1,3-16,2) ng/mL;  $p=0,001$ ] e menores níveis de TSH [0,7 (0,4-1,4) vs 2,7 (1,1-2,9) µUI/mL;  $p=0,002$ ]. No grupo em tratamento com antitiroideus verificou-se uma correlação positiva entre o VT e a apoB ( $r=0,9; p=0,034$ ) e entre a TSH e PCR ( $r=0,6; p=0,034$ ). O VT e a HbA1c correlacionaram-se positivamente no subgrupo em remissão ( $r=0,4; p=0,023$ ).

**Conclusão:** As inter-relações encontradas entre autoimunidade, insulinorresistência, inflamação e perfil lipídico poderão contribuir para o risco cardiovascular na doença de Graves.

\* Autor Correspondente / Corresponding Author.

E-Mail: [catiaftmf@gmail.com](mailto:catiaftmf@gmail.com) (Cátia Tomás Ferreira)

Alameda Prof. Hernâni Monteiro, 4200-319 Porto, Portugal.

<https://doi.org/10.26497/ao190010>

1646-3439/© 2020 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

**Keywords:**

Cardiovascular Diseases;  
Graves Disease;  
Insulin Resistance;  
Risk Factors.

## Cardiovascular Risk factors, Autoimmunity and Insulin Resistance in Graves' disease

### A B S T R A C T

**Introduction:** Graves' disease is an autoimmune disease accounting for the majority of hyperthyroidism cases, with a multisystemic influence. Our aim was to assess the interrelationships between cardiovascular risk factors, autoimmunity and insulin resistance in Graves' disease.

**Material and Methods:** We measured free T3 (FT3), free T4 (FT4), TSH, thyrotropin receptor antibodies (TRAb), anti-thyroglobulin and anti-TPO antibodies, thyroid volume (TV), BMI, glucose, HbA1c, HOMA-IR (homeostatic model assessment for insulin resistance), levels of total cholesterol, HDL, LDL-cholesterol, triglycerides, apolipoprotein B, apoA1, lipoprotein(a), CRP (C-reactive protein), folic acid, B12 vitamin in 85 patients with Graves' disease, defined by TSH<0.35  $\mu$ UI/mL, T3L>3.71 pg/mL and/ or T4L>1.48 ng/dL and TRAb>1.8 U/L. Patients were divided in subgroups according to performed treatment: we compared patients with definitive treatment [surgery (27.1%) versus iodine 131 (10.5%)] and patients treated with antithyroid drugs [in remission (42.4%) versus in treatment with anti-thyroid drugs (20%)]; and according to autoimmunity profile [positive TRAb (9.4%) or negative TRAb (81.2%)]. Then we divided patients in active disease [positive TRAb and/or in treatment with anti-thyroid drugs (27,1%)] and non-active disease [negative TRAb and not actually in treatment with anti-thyroid drugs, and may be previously treated with surgery or Iodo 131 (64,7%)]. Pearson correlation, t-test and Mann-Whitney test were performed for statistical analysis.

**Results:** The mean age of the population was 52.9 $\pm$ 13.0 years with 89.4% female patients. Regarding TRAbs subgroups there was a positive correlation between TSH and PCR ( $r=0.8, p=0.010$ ) in positive TRAb subgroup. Comparing with the remission subgroup, significantly higher TV (20.7 $\pm$ 9.9 vs 15.4 $\pm$ 7.7 mL,  $p=0.048$ ) and thyroglobulin [45.9 (18.4-59.4) vs 7.5 (1.3-16.2) ng/mL,  $p=0.001$ ] and significantly lower TSH [0.7 (0.4-1.4) vs 2.7 (1.1-2.9)  $\mu$ UI/mL,  $p=0.002$ ] were found in patients currently treated with antithyroid drugs. There was a positive correlation between TV and apoB ( $r=0.9, p=0.034$ ) and between TSH and PCR ( $r=0.6, p=0.034$ ) in currently treated subgroup. TV and HbA1c ( $r=0.4, p=0.023$ ) were positively correlated in remission subgroup.

**Conclusion:** The interrelationships found between autoimmunity, insulin resistance, inflammation and lipid profile may contribute to the cardiovascular risk in Graves' disease.

## Introdução

A doença de Graves (DG) é uma doença autoimune multifatorial e com predisposição genética,<sup>1-3</sup> que afeta cerca de 2% das mulheres e 0,2% dos homens, principalmente entre os 20 e os 50 anos, embora possa ocorrer em qualquer idade.<sup>4</sup> A DG é caracterizada pela presença de hipertiroidismo, bócio difuso, oftalmopatia e, ocasionalmente, dermatopatia infiltrativa ou mixedema pré-tibial.<sup>2,4,5</sup> A DG é responsável por 60%-80% dos casos de hipertiroidismo.<sup>4,5</sup>

A autoimunidade tiroideia existente advém da ativação de células T e B<sup>5,6</sup> com produção de anticorpos dirigidos contra a tiroglobulina (Tg), a peroxidase tiroideia (TPO) e o recetor da TSH.<sup>1</sup>

Os anticorpos antirreceptor da tirotrófina (TRAb) mimetizam a ação da TSH ativando o seu recetor, traduzindo-se num hipertiroidismo característico, com aumento da produção e secreção desregulada de triiodotironina (T3) e tiroxina (T4)<sup>7</sup> e um crescimento difuso da tiróide – bócio.<sup>5,8,9</sup>

O excesso de hormonas tiroideias afeta vários órgãos, interferindo com a atividade do sistema nervoso simpático,<sup>4</sup> aumentando a termogénese tecidual e a taxa metabólica basal e reduzindo a tolerância à glicose, alterando os níveis séricos de colesterol e a resistência vascular sistémica,<sup>10-13</sup> resultando num aumento do risco e mortalidade cardiovascular.<sup>14-16</sup> O hipertiroidismo não tratado poderá resultar em perda de peso, osteoporose, fraturas, fibrilhação auricular, eventos embólicos e disfunção cardiovascular.<sup>5</sup>

Os fatores ambientais como a exposição ao iodo ou ao tabaco, infeções e stresse estão frequentemente implicados na patogénese da DG.<sup>3</sup> Adicionalmente, foram identificados vários genes potencialmente envolvidos na patogénese da DG,<sup>3</sup> nomeadamente codificantes do recetor da TSH e de proteínas envolvidas na sinalização dos linfócitos B e T, favorecendo a produção de vários

imunomediadores, como a IL1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ ,<sup>17</sup> INF- $\gamma$  e de várias moléculas de adesão como o CD54 e reguladoras como o CD40, além do MHC classe II.<sup>18</sup>

O diagnóstico baseia-se nas características clínicas e bioquímicas da doença.<sup>17,19</sup> A subsequente medição dos níveis séricos de TRAb, altamente sensíveis e específicos,<sup>20,21</sup> permite-nos fazer o diagnóstico diferencial entre esta patologia e outras causas de hipertiroidismo. Pode-se ainda proceder à ecografia e à cintigrafia, visualizando-se um bócio difuso e captação de iodo radioativo difusamente aumentada, confirmando o diagnóstico de DG.<sup>5,9,19</sup> Geralmente, nos doentes com esta patologia também se encontram anticorpos anti-Tg e anti-TPO,<sup>9</sup> refletindo a ativação imune da doença.

O tratamento ideal deverá restaurar a normal função tiroideia, evitar a recorrência do hipertiroidismo, prevenir o desenvolvimento de hipotiroidismo e prevenir o aparecimento e a progressão de orbitopatia de Graves.<sup>2</sup> Apesar de nenhum tratamento atual cumprir todos estes critérios, existem diversas opções terapêuticas,<sup>5</sup> como os antitiroideos do grupo das tionamidas, a radiação ionizante ou a tireoidectomia. A abordagem terapêutica do hipertiroidismo da DG consiste no controlo sintomático com betabloqueadores e na redução da síntese de hormonas tiroideias através da administração de tionamidas, iodo radioativo ou cirurgia.<sup>5,6,22</sup> A decisão do tratamento a instituir depende de características clínicas, disponibilidade local, preferências do doente e contraindicações.<sup>5,22</sup>

Os níveis de TRAb são um marcador útil para determinar a probabilidade de remissão a longo prazo após utilização de fármacos antitiroideos.<sup>22,26</sup> Os níveis de anticorpos anti-TPO tendem a persistir mesmo após sucesso terapêutico, podendo ser um indicador independente de remissão a longo prazo.<sup>27</sup>

A previsão do *outcome* clínico da DG é importante para minimizar a taxa de recorrência e os efeitos adversos associados à

terapêutica com antitiroídeos, bem como para a melhor seleção de doentes para terapêuticas ablativas.<sup>5,22</sup> Com este estudo pretende-se avaliar as inter-relações entre fatores de risco cardiovascular, autoimunidade e insulinoresistência na DG.

## Material e Métodos

Este estudo transversal retrospectivo inclui 85 doentes com DG seguidos em Consulta Externa de Endocrinologia no Centro Hospitalar Universitário de São João (CHUSJ) no Porto entre 2007 e 2018. Consideramos com DG os doentes que tinham, antes de tratados, valores plasmáticos de TSH inferiores a 0,35 µUI/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. O volume da tiroide (VT) foi calculado pela soma das dimensões de cada lobo, dado pela fórmula:  $V(mL) = [(0,479 \times d \times w \times l (cm)) + (0,479 \times d \times w \times l (cm))]$ , sendo *d* a profundidade, *w* a largura e *l* o comprimento do lobo, medidos ecograficamente. Foi utilizada a ecografia disponível mais recente, exceto nos doentes tireoidectomizados, em que foi utilizada a ecografia realizada previamente à cirurgia. Foram incluídos doentes com idade igual ou superior a 18 anos com DG seguidos em consulta de endocrinologia do CHUSJ. Na data desta avaliação os doentes poderiam encontrar-se em hipertireoidismo, eutireoidismo ou hipotireoidismo. Foram excluídos doentes com neoplasias ou doenças hematológicas, com doenças infecciosas, com diabetes *mellitus* aquando do diagnóstico da doença, com insuficiência renal, insuficiência hepática, insuficiência cardíaca, orbitopatia tratada com ciclos de corticoides, grávidas e doentes a realizar fármacos que possam influenciar os resultados analíticos deste estudo (antidiabéticos orais, insulina, antidiabéticos, anticoncepcionais orais, terapia hormonal de substituição, glicocorticóides, suplementos de ácido fólico ou vitamina B12). Antes de iniciado, este estudo foi previamente aprovado pela Comissão de Ética para a Saúde do Centro Hospitalar Universitário de São João/Faculdade de Medicina da Universidade do Porto.

Foram avaliados os seguintes parâmetros, obtidos através da consulta dos estudos analíticos disponíveis mais recentes de cada doente: índice de massa corporal (IMC), função tiroideia (T3L, T4L, TSH), tiroglobulina, parâmetros de autoimunidade (TRAb, anti-Tg, anti-TPO), o perfil lipídico [colesterol total (CT), colesterol *low density lipoprotein* (LDL), colesterol *high density lipoprotein* (HDL), triglicérides, apolipoproteína A1 (apoA1), apolipoproteína B (apoB), lipoproteína (a) (Lp[a])], glicose e insulina em jejum, hemoglobina glicada (HbA1c) e HOMA-IR (*homeostatic model assessment for insulin resistance*); ácido fólico e a vitamina B12 (B12), proteína C reativa (PCR) de alta sensibilidade e volume da tiroide.

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 terapêutica utilizada: foram comparados os doentes submetidos a terapêuticas definitivas [tireoidectomia total (n=23) *versus* iodo 131 (n=9)] e foram comparados os doentes previamente tratados com antitiroídeos [em remissão da DG (n=36) *versus* em tratamento atual com antitiroídeos (n=17)]. Os doentes com níveis de TRAb disponíveis foram também divididos de acordo com o perfil de autoimunidade (n=77): o subgrupo TRAb positivo inclui doentes com valores de TRAb superiores a 1,8 U/L (n=8) e o subgrupo TRAb negativo inclui doentes com valores de TRAb iguais ou inferiores a 1,8 U/L (n=69). Numa segunda abordagem, foi feita uma divisão do total de doentes em: doença ativa [TRAb positivos e/ou tratamento atual com antitiroídeos (n=23)] e doença não ativa [TRAb negativos e sem tratamento atual com antitiroídeos, podendo previamente ter sido submetidos a cirurgia ou Iodo 131 (n=55)]. A remissão da doença após terapêutica com antitiroídeos foi definida pelo eutireoidismo bioquímico durante pelo menos 12 meses, após 1

ciclo de tratamento de 12-18 meses com antitiroídeos.

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 Pearson. Consideraram-se estatisticamente significativos os resultados com  $p < 0,05$ .

## Resultados

No grupo total, a média de idade foi 52,9±13,0 anos, com um predomínio do sexo feminino (89,4%). O IMC médio foi de 25,5±4,5 kg/m<sup>2</sup>. Relativamente à função tiroideia, obteve-se uma mediana de T3L de 2,8 (2,4-3,0) pg/mL, de T4L de 1,1 (1,0-1,2) ng/dL e de TSH de 1,5 (0,7-2,8) µUI/mL. Quanto à autoimunidade, a mediana de TRAb foi de 0,6 (0,5-1,2) U/L, anti-TPO de 46,8 (5,1-367,8) U/L e anti-Tg de 6,6 (1,6-40,7) U/L. As restantes

Tabela 1. Caracterização da amostra no momento atual de avaliação (n=85).

Grupo Total (n=85)	
Idade (anos)	52,9±13,0
Sexo [n(%)]	
• Feminino	76 (89,4%)
• Masculino	9 (10,6%)
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	25,5±4,5
TSH (µUI/mL)	1,5 (0,7-2,8)
T3L (pg/mL)	2,8 (2,4-3,0)
T4L (ng/dL)	1,1 (1,0-1,2)
Tiroglobulina (ng/mL)	26,7 (0,6-23,4)
TRAb (U/L)	0,6 (0,5-1,2)
Anticorpos anti-TPO (IU/L)	46,8 (5,1-367,8)
Anticorpos anti-Tg (U/L)	6,6 (1,6-40,7)
Colesterol total (mg/dL)	193,4±37,9
Colesterol LDL (mg/dL)	115,6±30,3
Colesterol HDL (mg/dL)	59,2±14,4
Triglicérides (mg/dL)	95,7±45,1
Apolipoproteína A1 (mg/dL)	147,1±51,1
Apolipoproteína B (mg/dL)	94,0±19,7
Lipoproteína (a) (mg/dL)	33,0±28,6
Proteína C reativa (mg/L)	1,7 (0,8-4,0)
Ácido fólico (ng/mL)	7,0±3,2
Vitamina B12 (pg/mL)	400,2±126,3
Glicose em jejum (mg/dL)	96,7±29,9
Insulina em jejum (µUI/mL)	6,2 (4,3-9,6)
Peptídeo C em jejum (ng/mL)	2,3±0,9
HOMA-IR	1,4 (0,9-2,1)
Hemoglobina A1c (%)	5,5 (5,3-5,8)
Volume da tiroide (mL)	19,6±15,7

IMC, índice de massa corporal; TSH, *thyroid stimulating hormone*; T3L, triiodotironina livre; T4L, tiroxina livre; TRAb, autoanticorpos antirreceptor TSH; Tg, tiroglobulina; TPO, tiorperoxidase; LDL, lipoproteína de baixa densidade; HDL, lipoproteína de alta densidade; HOMA-IR, *homeostatic model assessment for insulin sensitivity index*; r, coeficiente de Pearson; p, valor de p.

características do grupo estão descritas na **Tabela 1**.

Relativamente aos subgrupos por autoimunidade, no subgrupo TRAb negativo a mediana de TRAb foi de 0,5 (0,5-1,0) U/L, enquanto que no TRAb positivo foi de 5,5 (3,3-18,7) U/L. Não houve diferenças estatisticamente significativas na idade, distribuição por sexo, IMC, níveis de CT, LDL, HDL e de triglicérides, apoA1, apoB, PCR, Lp(a), ácido fólico e B12, bem como nos níveis de T3L, T4L, TSH, glicose em jejum, insulina em jejum,

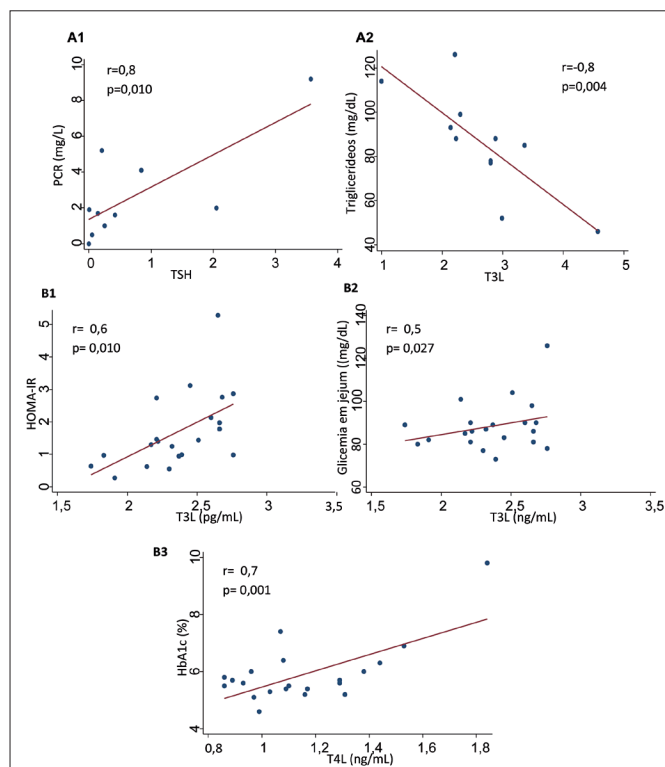
**Tabela 2.** Descrição dos subgrupos por autoimunidade TRAb e comparação entre os subgrupos TRAb positivo e TRAb negativo.

	TRAb Negativos (n=69)	TRAb Positivos (n=8)	Valor de p
<b>Idade (anos)</b>	52,8±12,8	58,4±16,6	0,26
<b>Sexo [n(%)]</b>			
• Feminino	61 (88,4%)	7 (87,5%)	0,94
• Masculino	8 (11,6%)	1 (12,5%)	
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	25,5±4,6	26,4±4,8	0,58
<b>TSH (μUI/mL)</b>	1,5 (0,7-2,7)	2,3 (0,3-6,3)	0,55
<b>T3L (pg/mL)</b>	2,8 (2,4-3,0)	2,5 (2,2-3,1)	0,58
<b>T4L (ng/dL)</b>	1,1 (1,0-1,2)	1,0 (0,8-1,4)	0,48
<b>TRAb (U/L)</b>	0,5 (0,5-1,0)	5,5 (3,3-18,7)	<0,001
<b>Anticorpos anti-TPO (IU/L)</b>	29,5 (14,5-48,5)	57,0 (42,0-57,0)	0,002
<b>Anticorpos anti-Tg (U/L)</b>	27,5 (10,0-43,5)	34,0 (14,0-58,0)	0,34
<b>Colesterol total (mg/dL)</b>	193,3±38,6	200,0±37,7	0,64
<b>Colesterol LDL (mg/dL)</b>	114,9±31,1	122,4±27,9	0,52
<b>Colesterol HDL (mg/dL)</b>	59,7±14,6	57,5±13,8	0,69
<b>Triglicérides (mg/dL)</b>	97,3±47,7	90,4±24,2	0,69
<b>Apolipoproteína A1 (mg/dL)</b>	145,6±56,3	153,3±23,18	0,80
<b>Apolipoproteína B (mg/dL)</b>	95,9±19,0	83,5±25,8	0,27
<b>Lipoproteína (a) (mg/dL)</b>	30,1±29,0	24,6±22,4	0,69
<b>Proteína C reativa (mg/L)</b>	1,8 (0,8-3,9)	1,8 (0,8-4,6)	0,94
<b>Ácido fólico (mg/dL)</b>	7,1±3,0	6,4±4,5	0,61
<b>Vitamina B12 (mg/dL)</b>	431,2±241,1	362,6±120,0	0,46
<b>Glicose em jejum (mg/dL)</b>	95,2±25,2	110,8±58,9	0,73
<b>Insulina em jejum (μUI/mL)</b>	6,1 (4,4-9,7)	7,3 (5,5-18,2)	0,48
<b>Peptídeo C em jejum (ng/mL)</b>	2,3±0,9	2,3±1,1	0,98
<b>HOMA-IR</b>	1,4 (0,9-2,1)	1,5 (1,2-4,6)	0,71
<b>Hemoglobina A1c (%)</b>	5,5 (5,3-5,8)	5,3 (5,1-6,3)	0,84

IMC, índice de massa corporal; TSH, thyroid stimulating hormone; T3L, triiodotironina livre; T4L, tiroxina livre; TRAb, autoanticorpos antirreceptor TSH; Tg, tiroglobulina; TPO, tiroperoxidase; LDL, lipoproteína de baixa densidade; HDL, lipoproteína de alta densidade; HOMA-IR, homeostatic model assessment for insulin sensitivity index; r, coeficiente de Pearson; p, valor de p.

peptídeo C, HOMA-IR e HbA1c (**Tabela 2**). O subgrupo TRAb positivo apresentou uma correlação positiva entre os níveis de TSH e PCR ( $r=0,8$ ;  $p=0,010$ ) e correlações negativas entre os níveis de T3L e PCR ( $r=-0,7$ ;  $p=0,024$ ) e entre os níveis de T3L e triglicérides ( $r=-0,8$ ;  $p=0,004$ ) (**Fig. 1**).

Relativamente aos subgrupos divididos de acordo com a terapêutica definitiva, não houve diferenças estatisticamente significativas em relação à idade, sexo, IMC, níveis de TSH, T3L, T4L, TRAb, anticorpos anti-TPO e anti-Tg, níveis de CT, LDL e



**Figura 1.** Correlações estatisticamente significativas encontradas no nosso estudo.

(A) correlações descritas para o subgrupo TRAb positivo, (A1) correlação positiva entre os níveis de TSH e PCR, (A2) correlação negativa entre os níveis de T3L e triglicérides; (B) correlações descritas no subgrupo submetido a tireoidectomia total, (B1) Correlação positiva entre os níveis de T3L e HOMA-IR; (B2) Correlação positiva entre os níveis de T3L e glicemia em jejum, (B3) Correlação positiva entre os níveis de T4L e HbA1c.

HDL, triglicérides, apoA1, apoB e Lp(a), bem como aos níveis de ácido fólico, vitamina B12, PCR, glicose em jejum, insulina em jejum, peptídeo C, HOMA-IR e HbA1c (**Tabela 3**).

No subgrupo tireoidectomizado, verificou-se uma correlação positiva entre os níveis de T3L e HOMA-IR ( $r=0,6$ ;  $p=0,010$ ), bem como entre os níveis de T4L e HbA1c ( $r=0,7$ ;  $p=0,001$ ) e entre os níveis de T3L e glicose ( $r=0,5$ ;  $p=0,027$ ) (**Fig. 1**).

Comparando o subgrupo em remissão com o subgrupo em tratamento atual com antitiroideus, não se verificaram diferenças estatisticamente significativas relativamente à idade, sexo, IMC, níveis de T3L, T4L, TRAb, anticorpos anti-TPO e anti-Tg, CT, LDL, HDL, triglicérides, apoA1, apoB, Lp(a), PCR, ácido fólico, vitamina B12, glicose em jejum, insulina em jejum, peptídeo C em jejum, HOMA-IR e níveis de HbA1c (**Tabela 4**).

Verificou-se que o VT é significativamente maior nos doentes em tratamento atual com antitiroideus, comparativamente ao subgrupo em remissão [20,7±9,9 vs 15,4±7,7 mL;  $p=0,048$ ], bem como os níveis de tiroglobulina [45,9 (18,4-59,4) vs 7,5 (1,3-16,2) ng/mL;  $p=0,001$ ]. No subgrupo em tratamento atual com antitiroideus foram ainda encontrados níveis inferiores de TSH, comparativamente ao subgrupo em remissão [0,7 (0,4-1,4) vs 2,7 (1,1-2,9) μUI/mL;  $p=0,002$ ].

Verificou-se uma correlação positiva entre o VT e os níveis de apoB ( $r=0,9$ ;  $p=0,034$ ), entre os níveis de TSH e PCR ( $r=0,6$ ;  $p=0,034$ ) no subgrupo em tratamento atual com antitiroideus. No subgrupo em remissão, verificou-se uma correlação positiva entre o VT e os níveis de HbA1c ( $r=0,4$ ;  $p=0,023$ ).

Na análise complementar, de acordo com a divisão em doentes em doença ativa e sem doença ativa, não foram identificadas diferenças significativas relativamente a marcadores de insulinorre-



Tabela 3. Comparação de subgrupos submetidos a terapêuticas definitivas.

	Cirurgia com Tiroidectomia Total (n=23)	Terapêutica com Iodo Radioativo 131 (n=9)	Valor de p
Idade (anos)	54,2±10,6	59,9±13,9	0,225
Sexo [n(%)]			
• Feminino	20 (87%)	8 (88,9%)	0,88
• Masculino	3 (13%)	1 (11,1%)	
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	26,7±5,0	25,7±3,8	0,61
TSH (μUI/mL)	1,6 (0,5-4,0)	2,6 (0,9-3,5)	0,41
T3 livre (pg/mL)	2,4 (2,2-2,7)	2,4 (2,4-2,8)	0,89
T4 livre (ng/dL)	1,2 (1,0-1,4)	1,1 (1,0-1,4)	0,84
TRAb (U/L)	0,5 (0,5-1,0)	1,1 (0,6-1,7)	0,12
Anticorpos anti-TPO(IU/L)	22,5 (10,0-38,0)	27,0 (15,0-42,0)	0,67
Anticorpos anti-Tg (U/L)	22,5 (8,0-45,0)	13,0 (10,0-41,0)	0,99
Colesterol total (mg/dL)	196,5±36,6	178,3±31,8	0,21
Colesterol LDL (mg/dL)	120,3±28,9	99,6±26,4	0,08
Colesterol HDL (mg/dL)	56,0±11,2	59,7±14,3	0,46
Triglicerídeos (mg/dL)	93,2±33,2	102,6±67,0	0,61
Apolipoproteína A1 (mg/dL)	135,8±14,9	112,4±70,9	0,44
Apolipoproteína B (mg/dL)	92,2±16,0	78,8±24,9	0,31
Lipoproteína (a) (mg/dL)	39,8±33,4	29,1±33,6	0,48
Proteína C reativa (mg/L)	1,7 (0,8-2,3)	2,0 (1,6-4,1)	0,18
Ácido fólico (ng/mL)	5,9±2,4	7,5±3,2	0,16
Vitamina B12 (pg/mL)	418,2±124,8	534,8±556,3	0,55
Glicose em jejum (mg/dL)	110,8±58,9	102,7±21,7	0,37
Insulina em jejum (μUI/mL)	5,8 (4,3-9,3)	8,8 (7,4-12,4)	0,07
Peptídeo C em jejum (ng/mL)	2,2±0,5	2,8±1,0	0,06
HOMA-IR	1,3 (0,9-2,1)	2,0 (1,6-3,2)	0,08
Hemoglobina A1c (%)	5,6 (5,4-6,2)	5,7 (5,4-6,1)	0,98

IMC, índice de massa corporal; TSH, *thyroid stimulating hormone*; T3L, triiodotironina livre; T4L, tiroxina livre; TRAb, autoanticorpos antirreceptor TSH; Tg, tiroglobulina; TPO, tiroperoxidase; LDL, lipoproteína de baixa densidade; HDL, lipoproteína de alta densidade; HOMA-IR, *homeostatic model assessment for insulin sensitivity index*; r, coeficiente de Pearson; p, valor de p.

sistência, inflamação ou perfil lipídico. O grupo com doença ativa apresentou níveis superiores de anticorpos anti-TPO (Tabela 5).

## Discussão

O hipertiroidismo aumenta o metabolismo basal causando um gasto energético excessivo,<sup>25</sup> o que resulta num estado catabólico com alteração de vários parâmetros metabólicos. Observa-se um aumento da oxidação lipídica e da lipólise,<sup>15,30-32</sup> com redução das concentrações séricas de CT, LDL e HDL, mantendo um ratio CT/HDL baixo.<sup>30,33</sup> No nosso estudo não observamos níveis de colesterol inferiores aos valores de referência da população geral, o que pode estar relacionado com o facto de no momento da realização da avaliação os indivíduos já terem sido submetidos a tratamento, sugerindo que, à semelhança do que está descrito na literatura,<sup>25,34,35</sup> a diminuição dos níveis de colesterol reverte após o tratamento do hipertiroidismo. Segundo alguns estudos, nos doentes com hipertiroidismo os níveis de apoA1 variam no sentido inverso aos níveis de colesterol total.<sup>35</sup> Os doentes com hipertiroidismo podem ainda apresentar níveis significativamente menores de apoB.<sup>15</sup> A correlação positiva encontrada

Tabela 4. Comparação subgrupo em terapêutica com antitiroideus e subgrupo em remissão da DG após tratamento com antitiroideus, sem cirurgia nem iodo 131.

	A realizar terapêutica com antitiroideus (n=17)	Remissão: realizaram terapêutica com antitiroideus, não realizaram cirurgia nem I131 (n=36)	Valor de p
Idade (anos)	52,8±15,2	50,3±12,8	0,53
Sexo [n(%)]			
• Feminino	14 (82%)	31 (86%)	0,16
• Masculino	3 (18%)	5 (14%)	
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	25,1±4,2	24,7±4,5	0,77
TSH (μUI/mL)	0,7 (0,4-1,4)	1,7 (1,1-2,9)	0,002
T3 livre (pg/mL)	2,9 (2,7-3,7)	2,9 (2,7-3,1)	0,37
T4 livre (ng/dL)	1,1 (1,0-1,2)	1,0 (0,9-1,1)	0,22
Tiroglobulina (ng/mL)	45,9 (18,4-59,4)	7,5 (1,3-16,2)	0,001
TRAb (U/L)	0,5 (0,5-0,9)	0,6 (0,5-1,4)	0,32
Anticorpos anti-TPO (IU/L)	22,0 (14,0-32,0)	23,0 (11,0-35,0)	0,88
Anticorpos anti-Tg (U/L)	12,0 (7,0-34,0)	26,0 (17,0-38,0)	0,05
Colesterol total (mg/dL)	187,8±38,8	198,5±40,1	0,38
Colesterol LDL (mg/dL)	109,0±27,2	120,3±32,6	0,24
Colesterol HDL (mg/dL)	60,3±16,6	60,7±15,3	0,94
Triglicerídeos (mg/dL)	100,2±45,9	93,2±46,2	0,62
Apolipoproteína A1 (mg/dL)	183,0±44,6	152,3±53,9	0,32
Apolipoproteína B (mg/dL)	104,8±20,3	97,9±17,1	0,52
Lipoproteína (a) (mg/dL)	36,2±25,9	21,1 (10,5-31,7)	0,16
Proteína C reativa (mg/L)	1,1 (0,5-4,5)	1,9 (1,0-4,1)	0,24
Ácido Fólico (ng/dL)	6,9±2,9	7,5±3,6	0,60
Vitamina B12 (pg/dL)	373,3±126,5	411,3±135,0	0,42
Glicose em jejum (mg/dL)	100,9±45,6	91,4±19,3	0,33
Insulina em jejum (U/mL)	5,5 (4,5-7,9)	6,6 (3,5-10,4)	0,72
Peptídeo C em jejum (ng/mL)	2,2±0,9	2,3±1,0	0,61
HOMA-IR	1,2 (0,9-1,9)	1,5 (0,7-2,5)	0,52
Hemoglobina a1c (%)	5,3 (5,3-5,7)	5,4 (5,2-5,7)	0,99
Volume da tiroide (mL)	20,7±9,9	15,4±7,7	0,048

IMC, índice de massa corporal; TSH, *thyroid stimulating hormone*; T3L, triiodotironina livre; T4L, tiroxina livre; TRAb, autoanticorpos antirreceptor TSH; Tg, tiroglobulina; TPO, tiroperoxidase; LDL, lipoproteína de baixa densidade; HDL, lipoproteína de alta densidade; HOMA-IR, *homeostatic model assessment for insulin sensitivity index*; r, coeficiente de Pearson; p, valor de p.

no nosso estudo entre a apoB e o volume tiroideu no grupo em tratamento atual com antitiroideus poderá ser mediada pela associação do volume tiroideu com a função tiroideia e/ou pela correlação entre volume tiroideu e alterações no metabolismo glicídico,<sup>15</sup> uma vez que um maior volume tiroideu se traduz numa maior disfunção tiroideia e, por conseguinte, numa maior alteração do metabolismo. Por outro lado, a associação descrita no nosso estudo entre a TSH e a PCR, no mesmo grupo, à semelhança do que é descrito no subgrupo TRAb positivo, poderá estar relacionada com a associação entre o perfil inflamatório e a atividade da doença de Graves nestes grupos, bem como a correlação descrita entre a T3L e a PCR no subgrupo Trab positivo.<sup>5,32</sup>

Os níveis de triglicéridos estão frequentemente normais ou aumentados no hipertiroidismo, apesar de alguns estudos reporta-

**Tabela 5.** Comparação do subgrupo de doentes com doença ativa (com TRAb positivos e/ou sob antitiroideus atualmente) com o subgrupo de doentes em remissão (com TRAb negativos e sem tratamento atual com antitiroideus, podendo ter sido previamente submetidos a tireoidectomia ou a iodo 131).

	Sem doença ativa (n=55)	Com doença ativa (n=23)	Valor de p
<b>Idade (anos)</b>	52,3 ± 12,0	55,2 ± 15,9	0,38
<b>Sexo [n(%)]</b>			
• Feminino	49 (89,1%)	20 (87,0%)	0,79
• Masculino	6 (10,9%)	3 (13,0%)	
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	25,5 ± 4,7	25,8 ± 4,5	0,81
<b>TSH (μUI/mL)</b>	1,7 (0,9-3,2)	1,2 (0,5-1,8)	0,08
<b>T3 livre (pg/mL)</b>	2,7 (2,4-3,0)	2,8 (2,5-3,6)	0,16
<b>T4 livre (ng/dL)</b>	1,1 (1,0-1,3)	1,1 (1,0-1,2)	0,70
<b>Anticorpos anti-TPO (IU/L)</b>	28,0 (13,0-47,0)	45,0 (28,0-57,0)	0,016
<b>Anticorpos anti-Tg (U/L)</b>	29,5 (10,0-42,0)	23,0 (11,0-46,0)	0,91
<b>Colesterol total (mg/dL)</b>	194,2 ± 38,3	193,6 ± 39,4	0,95
<b>Colesterol LDL (mg/dL)</b>	116,0 ± 31,9	115,1 ± 28,2	0,91
<b>Colesterol HDL (mg/dL)</b>	59,5 ± 13,8	59,4 ± 16,2	0,97
<b>Triglicérides (mg/dL)</b>	95,3 ± 48,2	99,6 ± 39,9	0,71
<b>Apolipoproteína A1 (mg/dL)</b>	137,7 ± 54,6	170,3 ± 38,9	0,17
<b>Apolipoproteína B (mg/dL)</b>	93,2 ± 18,4	95,9 ± 25,7	0,77
<b>Lipoproteína (a) (mg/dL)</b>	28,5 ± 29,4	32,7 ± 24,8	0,67
<b>Proteína C reativa (mg/L)</b>	1,9 (0,8-3,6)	1,3 (0,5-5,2)	0,81
<b>Ácido Fólico (ng/dL)</b>	7,1 ± 3,1	6,8 ± 3,5	0,76
<b>Vitamina B12 (pg/dL)</b>	442,0 ± 256,6	370,8 ± 124,0	0,28
<b>Glicose em jejum (mg/dL)</b>	96,01 ± 25,2	95,5 ± 39,0	0,51
<b>Insulina em jejum (U/mL)</b>	6,6 (4,3-10,1)	6,0 (4,6-8,5)	0,67
<b>Peptídeo C em jejum (ng/mL)</b>	2,3 ± 0,9	2,3 ± 0,9	0,80
<b>HOMA-IR</b>	1,5 (0,9-2,5)	1,2 (1,0-1,9)	0,42
<b>Hemoglobina a1c (%)</b>	5,5 (5,3-5,8)	5,3 (5,2-5,7)	0,18

IMC, índice de massa corporal; TSH, *thyroid stimulating hormone*; T3L, triiodotironina livre; T4L, tiroxina livre; TRAb, autoanticorpos antirreceptor TSH; Tg, tiroglobulina; TPO, tiorperoxidase; LDL, lipoproteína de baixa densidade; HDL, lipoproteína de alta densidade; HOMA-IR, *homeostatic model assessment for insulin sensitivity index*; r, coeficiente de Pearson; p, valor de p.

rem diminuição devido ao aumento da hidrólise pelo aumento da atividade da lipase de lipoproteínas.<sup>15</sup> No nosso estudo verificou-se uma correlação negativa entre os níveis de T3L e triglicérides no subgrupo TRAb positivo.

O hipertiroidismo é também marcado por anomalias do metabolismo da glicose, com insulinoresistência e diminuição da tolerância à glicose.<sup>36,37</sup> Também o aumento da gliconeogénese e da absorção intestinal de glicose, estimulados pelas hormonas tiroideias, contribuem para estas alterações.<sup>15,16,38</sup> No nosso estudo verificou-se uma correlação positiva entre o VT e a HbA1c no subgrupo em remissão, o que se pode justificar pelos efeitos tróficos causados pelas alterações do metabolismo glicémico na glândula tiroideia.<sup>39,40</sup> Alternativamente, esta correlação poderá estar relacionada com uma autoimunidade mais pronunciada nos doentes com maior volume tiroideu, o que poderá estar associado

a um maior impacto adverso no metabolismo da glicose. Relativamente à insulinoresistência, as correlações encontradas entre os níveis de T3L e HOMA-IR, entre os níveis de T3L e glicemia e entre os níveis de T4L e HbA1c, no subgrupo tireoidectomizado salientam a relação entre os efeitos das hormonas tiroideias e o desenvolvimento de resistência à insulina,<sup>15,37,41</sup> embora estes dados possam estar limitados pelo facto de estes doentes se encontrarem sob terapêutica com levotiroxina.

No nosso estudo, o subgrupo de doentes em tratamento atual com antitiroideus apresentou um VT significativamente maior em relação ao subgrupo em remissão, sugerindo que o VT pode ser um dos marcadores de recorrência da DG.<sup>5,22,28</sup>

Geralmente, a ativação imune da DG também se caracteriza pela presença de anticorpos anti-Tg e anti-TPO9, além dos TRAb. No nosso estudo o subgrupo com doença ativa apresentou níveis superiores de anticorpos anti-TPO, comparativamente aos doentes sem doença ativa.

Relativamente às limitações do nosso estudo, é importante salientar que o pequeno tamanho amostral poderá diminuir a capacidade de identificar diferenças significativas, especialmente na análise de subgrupos, em particular o subgrupo TRAb positivo, cujo número total de doentes se revelou pequeno, comparativamente à amostra. A ausência de dados longitudinais dos doentes avaliados limita a possibilidade de estabelecer relações causais entre os vários tipos de tratamentos e as variáveis avaliadas. Nos grupos submetidos a terapêuticas definitivas (tireoidectomia total e iodo 131), a interpretação dos resultados relativos aos níveis de hormonas tiroideias devem ter em conta que uma porção significativa destes doentes estava tratada com terapêutica de reposição com levotiroxina.

## Conclusão

Observamos várias interrelações significativas entre a autoimunidade, insulinoresistência, inflamação e perfil lipídico em doentes com doença de Graves. Verificou-se que as hormonas tiroideias modulam o metabolismo dos lípidos, sendo este efeito reversível com o tratamento e que o hipertiroidismo se caracteriza por anomalias do metabolismo da glicose e insulinoresistência. Além disso, a doença de Graves resulta num aumento dos parâmetros inflamatórios. O volume tiroideu, como se verificou, é um fator preditor de prognóstico da doença, bem como os níveis de tiroglobulina. A presença destas interrelações complexas salienta a necessidade da realização de mais estudos para compreender os mecanismos do risco cardiovascular na doença de Graves.

## 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.

**Confidencialidade dos Dados:** Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

**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.

**Proveniência e Revisão por Pares:** Não comissionado; revisão externa por pares.

## Ethical Disclosures

**Conflicts of Interest:** The authors have no conflicts of interest to declare.

**Financing Support:** This work has not received any contribution, grant or scholarship.

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

**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).

**Provenance and Peer Review:** Not commissioned; externally peer reviewed.

## References / Referências

1. Neves C, Alves M, Delgado JL, Medina JL. Doença de Graves. *Arq Med*. 2008;137-46.
2. Bartalena L. Diagnosis and management of Graves disease: a global overview. *Nat Rev Endocrinol*. 2013;9:724-34. doi: 10.1038/nrendo.2013.193.
3. Brand OJ, Gough SC. Genetics of thyroid autoimmunity and the role of the TSHR. *Mol Cell Endocrinol*. 2010;322:135-43.
4. Weetman AP. Graves' Disease. *N Engl J Med*. 2000;343:1236-48.
5. Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedüs L, Leenhardt L, Poppe K, Pearce SH. 2018 European thyroid association guideline for the management of Graves' hyperthyroidism. *Eur Thy J*. 2018;7:167-86. doi: 10.1159/000490384.
6. Laurberg P, Wallin G, Tallstedt L, Abraham-Nordling M, Lundell G, Torring O. TSH-receptor autoimmunity in Graves' disease after therapy with anti-thyroid drugs, surgery, or radioiodine: a 5-year prospective randomized study. *Eur J Endocrinol*. 2008;158:69-75.
7. Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, Garber JR, Greenlee MC, Klein I, et al. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the american thyroid association and american association of clinical endocrinologists. *Endocr Pract*. 2011;17:456-520.
8. Vassart G, Dumont JE. The thyrotropin receptor and the regulation of thyrocyte function and growth. *Endocr Rev*. 1992;13:596-611.
9. Chen P-Y, Chao C-M, Wu T-J, Huang S-M. Volume changes in remnant thyroid tissue after thyroidectomy in Graves disease. *J Formos Med Association*. 2014;113:629-33.
10. Kahaly GJ, Dillmann WH. Thyroid hormone action in the heart. *Endocr Rev*. 2005;26:704-28.
11. Biondi B, Kahaly GJ. Cardiovascular involvement in patients with different causes of hyperthyroidism. *Nat Rev Endocrinol*. 2010;6:431-43. doi: 10.1038/nrendo.2010.105.
12. Dillmann WH. Mechanism of action of thyroid hormone on the cardiac vascular system. In: Lervasi G, Pingitore A, editores. *Thyroid and Heart Failure, Pathophysiology to Clinics*. Milan: Springer; 2009. p. 45-54.
13. Cicatiello AG, Di Girolamo D, Dentice M. Metabolic effects of the intracellular regulation of thyroid hormone: old players, new concepts. *Front in Endocrinol*. 2018;9:474.
14. Ertek S, Cicero AF. Hyperthyroidism and cardiovascular complications: a narrative review on the basis of pathophysiology. *Arch Med Sci*. 2013;9:944-52.
15. Dimitriadis GD, Raptis SA. Thyroid hormone excess and glucose intolerance. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2001;109 Suppl 2:S225-39.
16. Gao G, Li F-f, Hu Y, Yan R-n, Liu B-l, Liu X-m, et al. Glycemic variation in uncontrolled Graves' disease patients with normal glucose metabolism: assessment by continuous glucose monitoring. *Endocrine*. 2019; 64: 265-70. doi: 10.1007/s12020-018-1820-0.
17. Smith TJ, Hegedüs L. Graves' Disease. *N Engl J Med*. 2016;375:1552-65.
18. Ross DS. Radioiodine therapy for hyperthyroidism. *N Engl J Med*. 2011;364:542-50.
19. Burch HB, Cooper DS. Management of Graves disease: a review. *JAMA*. 2015;314:2544-54. doi: 10.1001/jama.2015.16535.
20. Tozzoli R, Bagnasco M, Giavarina D, Bizzaro N. TSH receptor autoantibody immunoassay in patients with Graves' disease: improvement of diagnostic accuracy over different generations of methods. Systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev*. 2012;12:107-13.
21. Kahaly G, Olivo P. Graves' Disease. *N Engl J Med*. 2017;376:184-5.
22. Liu J, Fu J, Xu Y, Wang G. Antithyroid drug therapy for graves' disease and implications for recurrence. *Int J Endocrinol*. 2017;2017:3813540. doi: 10.1155/2017/3813540.
23. Diker-Cohen T, Duskin-Bitan H, Shimon I, Hirsch D, Akirov A, Tsvetov G, et al. Disease presentation and remission rate in graves disease treated with antithyroid drugs: is gender really a factor?. *Endocr Pract*. 2019;25:43-50. doi: 10.4158/EP-2018-0365.
24. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, et al. 2016 American thyroid association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. *Thyroid*. 2016;26:1343-421.
25. Girgis CM, Champion BL, Wall JR. Current concepts in graves' disease. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2011;2:135-44.
26. Laurberg P. Remission of Graves' disease during anti-thyroid drug therapy. Time to reconsider the mechanism? *Eur J Endocrinol*. 2006;155:783-6.
27. Stefanic M, Karner I. Thyroid peroxidase autoantibodies are associated with a lesser likelihood of late reversion to hyperthyroidism after successful non-ablative treatment of Graves' disease in Croatian patients. *J Endocrinol Invest*. 2014;37:71-7. doi: 10.1007/s40618-013-0026-9.
28. Abraham P, Avenell A, McGeoch SC, Clark LF, Bevan JS. Antithyroid drug regimen for treating Graves' hyperthyroidism. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;1:CD003420.
29. Azim S, Nasr C. Subclinical hypothyroidism: when to treat. *Cleve Clin J Med*. 2019;86:101-10. doi: 10.3949/cejm.86a.17053
30. Neves C, Alves M, Medina JL, Delgado JL. Thyroid diseases, dyslipidemia and cardiovascular pathology. *Rev Port Cardiol*. 2008;27:1211-36.
31. 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.
32. Carujo A, Neves J, Sofia Castro O, Sokhatska O, Esteves C, et al. Evaluation of interrelationships between thyroid function, autoimmunity, insulin resistance and lipid profile in Graves' disease. *Rev Port Edocrinol Diabetes Metab*. 2017;12:142-50.
33. Cachefo A, Vidon C, Dusserre E, Diraison Fdr, Boucher P, Beylot M. Hepatic lipogenesis and cholesterol synthesis in hyperthyroid patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:5353-7.
34. 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;171:R137-52. doi: 10.1530/EJE-14-0067.
35. Spandrio S, Sleiman I, Scalvini T, Salvi A, Di Stefano O, Pagliaini R, et al. Lipoprotein (a) in thyroid dysfunction before and after treatment. *Horm Metab Res*. 1993;25:586-9.
36. Dimitriadis G, Baker B, Marsh H, Mandarinò 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.
37. Tene C, Zarate A, Basurto L, Islas S, Revilla C, Ochoa R, et al. Correction of insulin resistance in methimazole-treated patients with Graves disease. *Rev Invest Clin*. 2001;53:531-5.
38. Levin RJ, Smyth DH. The effect of the thyroid gland on intestinal absorption of hexoses. *J Physiol*. 1963;169:755-69.
39. Anil C, Akkurt A, Ayturk S, Kut A, Gursoy A. Impaired glucose metabolism is a risk factor for increased thyroid volume and nodule prevalence in a mild-to-moderate iodine deficient area. *Metabolism*. 2013;62:970-5. doi: 10.1016/j.metabol.2013.01.009.
40. Rezzonico J, Rezzonico M, Pusiol E, Pitoia F, Niepomniszcze H. Introducing the thyroid gland as another victim of the insulin resistance syndrome. *Thyroid*. 2008;18:461-4.
41. Hu Y, Gao G, Yan RN, Li FF, Su XF, Ma JH. Glucose metabolism before and after radioiodine therapy of a patient with Graves' disease: Assessment by continuous glucose monitoring. *Biomed Rep*. 2017;7:183-7. doi: 10.3892/br.2017.932.