

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO EM ANÁLISES CLÍNICAS

DISFUNÇÕES DA TIROIDE E O SEU IMPACTO EM PACIENTES COM *DIABETES MELLITUS*

Trabalho submetido por
Filipa Santos Lopes
para a obtenção do grau de Mestre em Análises Clínicas

novembro de 2024

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO EM ANÁLISES CLÍNICAS

DISFUNÇÕES DA TIROIDE E O SEU IMPACTO EM PACIENTES COM *DIABETES MELLITUS*

Trabalho submetido por
Filipa Santos Lopes
para a obtenção do grau de **Mestre** em Análises Clínicas

Trabalho orientado por
Rui Miguel Lourenço Rocha de Almeida

novembro de 2024

Resumo

Introdução: As disfunções da tiroide influenciam significativamente a saúde metabólica, especialmente em doentes com diabetes *mellitus*. A co-existência destas patologias é comum e tem importantes implicações clínicas. A interação entre estas doenças é intrincada, pois as disfunções tiroidianas podem afetar o controlo glicémico, enquanto o estado glicémico pode também influenciar a função da tiroide.

Objetivos: Este estudo teve como principal objetivo realizar uma revisão narrativa sobre as disfunções da tiroide e o seu impacto em pacientes com diabetes *mellitus*.

Métodos: A investigação baseou-se numa revisão narrativa de estudos científicos publicados nas bases de dados *PubMed*, *ScienceDirect* e *Google Scholar*. Foram incluídos artigos que analisaram a relação entre disfunções da tiroide e o seu impacto em doentes com diabetes *mellitus*, bem como artigos que discutiram o efeito do tratamento das disfunções tiroidianas no controlo glicémico. A pesquisa recaiu em estudos envolvendo doentes adultos diagnosticados com diabetes *mellitus* e distúrbios da tiroide, analisando o impacto do tratamento destes últimos nos níveis de glucose no sangue e na hemoglobina glicada A1c (HbA1c), que constitui um marcador do índice glicémico médio.

Resultados: Os estudos analisados indicaram uma associação clara entre as disfunções tiroidianas e o controlo da diabetes *mellitus*, evidenciando o impacto do hipotireoidismo e do hipertireoidismo no metabolismo da glucose. O hipotireoidismo, caracterizado pela redução da função tiroidiana, foi frequentemente associado a uma maior resistência à insulina, dificultando o controlo glicémico em doentes com diabetes tipo 2. O hipertireoidismo, por outro lado, pode aumentar a degradação de insulina e acelerar o metabolismo da glucose, dificultando o controlo glicémico em doentes com diabetes tipo 1 e tipo 2.

Conclusão: O diagnóstico atempado e o tratamento adequado das disfunções da tiroide em doentes com diabetes *mellitus* são essenciais para melhorar o controlo glicémico e minorar o risco de complicações.

Palavras-chave: Disfunções da tiroide, diabetes *mellitus*, controlo glicémico, hipotireoidismo, hipertireoidismo.

Abstract

Introduction: Thyroid disorders significantly influence metabolic health, especially in patients with diabetes mellitus. The co-existence of these pathologies is common and has important clinical implications. The interaction between these diseases is intricate, as thyroid disorders can affect glycemic control, while glycemic status can also influence thyroid function.

Objectives: The main aim of this study was to conduct a narrative review on thyroid disorders and their impact on patients with diabetes mellitus.

Methods: The research was based on a narrative review of scientific studies published in the PubMed, ScienceDirect, and Google Scholar databases. Articles that analyzed the relationship between thyroid disorders and their impact on patients with diabetes mellitus were included, as well as articles that discussed the effect of treating thyroid disorders on glycemic control. The research focused on studies with adult patients diagnosed with diabetes mellitus and thyroid disorders, analyzing the impact of thyroid treatment on blood glucose levels and hemoglobin A1c (HbA1c).

Results: The studies analyzed indicated a clear association between thyroid dysfunction and the control of diabetes mellitus, highlighting the impact of hypothyroidism and hyperthyroidism on glucose metabolism. Hypothyroidism, characterized by reduced thyroid function, was often associated with greater insulin resistance, making glycemic control difficult in patients with type 2 diabetes. Hyperthyroidism, on the other hand, can increase insulin degradation and accelerate glucose metabolism, complicating glycemic control in patients with type 1 and type 2 diabetes.

Conclusion: Timely diagnosis and appropriate treatment of thyroid dysfunction in patients with diabetes mellitus are essential to improve glycemic control and reduce the risk of complications. Keywords: Thyroid dysfunction, diabetes mellitus, glycemic control, hypothyroidism, hyperthyroidism.

Lista de Siglas e Abreviaturas

ADO: Antidiabéticos Orais

APDP: Associação Protetora dos Diabéticos de Portugal

AVC: Acidente Vascular Cerebral

CGM: Monitorização Contínua da Glucose

DGS: Direção-Geral da Saúde

DPP-4: Inibidores da Dipeptidil Peptidase-4

FDA: Food and Drug Administration

FAAH: Falha Autonómica Associada à Hipoglicémia

fT4: Tiroxina Livre

GCGR: Recetor de Glucagon

GH: Growth Hormone

GHRH: Growth Hormone-Releasing Hormone

GLP-1: Glucagon-like peptide-1

HbA1c: Hemoglobina Glicada

HPA: Hipotálamo-hipófise-adrenal

IDF: International Diabetes Federation

IMC: Índice de Massa Corporal

MHC: Complexo Principal de Histocompatibilidade

NICE: National Institute for Health and Care Excellence

PFGA: Produtos Finais de Glicação Avançada

PTGO: Prova de Tolerância à Glucose Oral

SCA: Síndrome Coronariana Aguda

SGLT2: Co-transportador de Sódio-Glucose Tipo 2

SNC: Sistema Nervoso Central

SNP: Sistema Nervoso Periférico

SOP: Síndrome dos Ovários Poliquísticos

SPD: Sociedade Portuguesa de Diabetologia

SNS: Serviço Nacional de Saúde

T3: Triiodotironina

T4: Tiroxina

TIR: Time in Range

TRH: Hormona Libertadora de Tirotropina

TSH: Hormona Estimulante da Tireoide

WHO: World Health Organization

Índice Geral

Introdução	1
1. Sistema Endócrino	3
1.1. A tireóide	4
1.2. O pâncreas endócrino	5
1.3. Distúrbios no funcionamento do sistema endócrino.....	6
1.3.1. Hipotireoidismo.....	6
1.3.2. Hipertireoidismo.....	8
1.3.3. Outro (Síndrome dos Ovários Poliquísticos [SOP]).....	10
1.3.4. Outros (Síndrome de Cushing).....	11
2. Classificação da Diabetes <i>Mellitus</i>	12
2.1. Diabetes Tipo 1	15
2.2. Diabetes tipo 2	18
2.3. Diabetes gestacional	19
2.4. Outro tipo de condições associadas à diabetes	21
2.4.1. Doenças cardiovasculares.....	21
2.4.2. Perturbações neurológicas e psicológicas.....	23
2.4.3. Endocrinopatias	24
2.5. Diagnóstico.....	25
2.5.1. Prova da Tolerância à Glucose Oral (PTGO)	25
2.5.2. Glicémia	25
2.5.2. Hemoglobina Glicada - HbA1c	27
3. Diabetes <i>Mellitus</i> associada a Endocrinopatias	29
3.1. Diagnóstico.....	29
3.1.1. Monitorização hormonal.....	30
4. Situação epidemiológica da Diabetes <i>Mellitus</i>	40
4. Diabetes <i>Mellitus</i> e o risco aumentado de disfunções tiroideias	42
5. Terapêutica.....	43
5.1. Controlo das hormonas da tireóide como terapêutica adjuvante para a Diabetes <i>Mellitus</i>	45
5.2. Terapêutica para Diabetes <i>Mellitus</i>	46
5.2.1. Insulina	46
5.2.2. Antidiabéticos Orais (ADO)	48
5.2.3. Ozempic® (semaglutida).....	50
6. Monitorização da terapêutica.....	52
7. O efeito da terapêutica anti-diabetes nas disfunções da tireóide.....	53
8. Conclusão	534

Referências	56
-------------------	----

Índice de Figuras

Figura 1. Principais glândulas e tecidos endócrinos e as suas hormonas	3
Figura 2. Caso de paciente com mixoedema periorbital associado a hipotireoidismo.....	7
Figura 3. Caso de paciente com proptose associada à Doença de Graves.....	9
Figura 4. Principais complicações crónicas da diabetes.....	13
Figura 5. Representação da degradação gradual mediada por mecanismos auto-ímmunes das células β pancreáticas, nos ilhéus de Langerhans. Vermelho: células β . Azul: células α . Castanho: macrófagos e linfócitos.....	15
Figura 6. Relação entre Doença Cardiovascular (DCV) e Diabetes Mellitus: diagnóstico, prognóstico e tratamento	222
Figura 7. Faixa de valores da glicémia: Hiperglicémia, Nível Normal e Hipoglicémia	277
Figura 8. Reação de glicação, produtos e seus efeitos.....	299
Figura 9. Previsão da prevalência global de diabetes por regiões (2019, 2030, 2045) ..	41

Índice de Tabelas

Tabela 1. Sistemas e efeitos clínicos do hipertireoidismo.....	9
Tabela 2. Doenças endocrinológicas associadas à Diabetes e os seus efeitos metabólicos	24
Tabela 3. Efeitos das hormonas da tiroide nos diferentes sistemas do corpo	37

Introdução

As disfunções da tireoide, como o hipotireoidismo e o hipertireoidismo, afetam o funcionamento do sistema endócrino, sendo doenças comumente encontradas em indivíduos que sofrem de diabetes *mellitus*. A literatura existente realça a interação complexa entre estas duas doenças, dado que ambas influenciam de forma direta o metabolismo, com especial impacto no controlo dos níveis de glucose no sangue. Estudos como Biondi et al. (2019) mostraram que doentes com disfunções da tireoide apresentam um risco acrescido de desenvolver diabetes e vice-versa, sendo estas doenças frequentemente identificadas em conjunto. O hipotireoidismo, por exemplo, pode reduzir o metabolismo basal e aumentar a resistência à insulina, enquanto que o hipertireoidismo pode aumentar os níveis de glucose no sangue, prejudicando o controlo glicémico (Sharma et al., 2020a).

A prevalência mundial da diabetes tem vindo a aumentar de forma preocupante, sendo calculado que atinja mais de 1,3 mil milhões de pessoas até 2050 (Ong et al., 2023). Não obstante, a diabetes não atua isoladamente, estando, não raras vezes, associada a comorbilidades, entre as quais estão as disfunções da tireoide, que exacerbam o quadro clínico e dificultam o tratamento e controlo da doença. De forma a melhorar o acompanhamento clínico e o tratamento destes doentes, torna-se crucial uma boa compreensão destas interações, para poder gerar um plano terapêutico adaptado às necessidades pessoais (Persky et al., 2024).

Neste contexto, a presente monografia, elaborada no âmbito do Mestrado em Análises Clínicas, teve como objetivo realizar uma revisão narrativa sobre as disfunções da tireoide e o seu impacto nos doentes com diabetes *mellitus*. Pretende-se, desta forma, explorar a relação entre estas duas doenças e perceber de que forma o tratamento das disfunções da tireoide pode influenciar o controlo glicémico em doentes diabéticos.

Para a realização deste estudo, foi efetuada uma pesquisa bibliográfica em várias bases de dados, nomeadamente: *Google Scholar*, *PubMed* e *Science Direct*, sem limite temporal, em português e em inglês. Na pesquisa, foram usadas palavras-chave como: "disfunções da tireoide", "hipotireoidismo", "hipertireoidismo", "Diabetes *Mellitus*", "metabolismo" e "resistência à insulina". Esta metodologia permitiu reunir estudos pertinentes sobre a inter-relação entre as disfunções da tireoide e a diabetes.

A presente monografia está estruturada da seguinte forma: a introdução, onde se apresenta o enquadramento do tema; o desenvolvimento do trabalho, que apresenta a revisão narrativa, incluindo temas como o impacto do hipotireoidismo e hipertireoidismo em doentes diabéticos; e a conclusão, onde são discutidos os principais resultados da revisão. As referências bibliográficas foram elaboradas seguindo as normas da APA (*American Psychological Association*).

1. Sistema Endócrino

O sistema endócrino é composto por um conjunto de glândulas produtoras de hormonas que controlam funções essenciais, como o metabolismo, o crescimento e o desenvolvimento sexual. De entre as glândulas que constituem o sistema endócrino, podemos destacar o hipotálamo, a pineal, a hipófise, a tiroide, a paratiroide, o timo, as cápsulas suprarrenais, o pâncreas, os ovários (nas mulheres), e os testículos (nos homens). As hormonas, que são moléculas sinalizadoras, são produzidas por estas glândulas e secretadas diretamente na corrente sanguínea, até atingirem tecidos e órgãos distantes do seu local de produção, onde interagem com recetores específicos nas células alvo. Esta interação desencadeia várias respostas ao nível tecidual/orgânico. Além das glândulas clássicas supramencionadas, outras células são também capazes de produzir hormonas, como os miócitos no coração e as células epiteliais no estômago e intestino, compondo o que é designado como "sistema endócrino difuso" (*National Center for Biotechnology Information, 1998*).

A Figura 1 esquematiza uma visão geral das principais glândulas endócrinas e das hormonas que produzem, destacando as suas localizações no corpo e os seus papéis na regulação de processos fisiológicos importantes, como o controlo do metabolismo pela tiroide através da produção de T3 e T4, e a resposta ao *stress* pelas adrenais através da produção de adrenalina e cortisol.

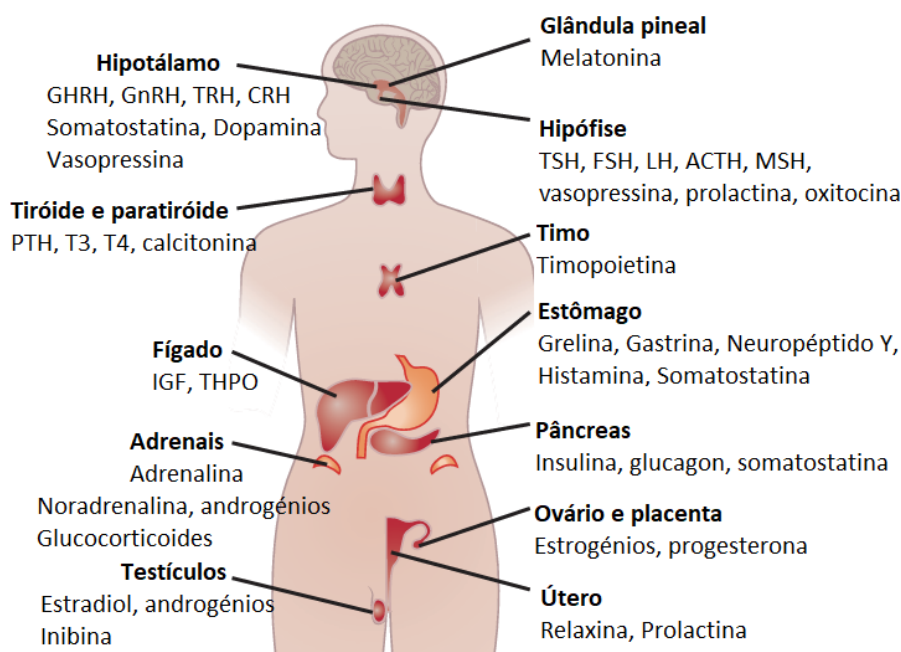


Figura 1. Principais glândulas e tecidos endócrinos e as suas hormonas *Adaptado de: Knight (2021, p. 39).*

As hormonas produzidas nas glândulas endócrinas não só regulam funções vitais, como também participam na homeostasia, ou seja, na capacidade de manter um ambiente interno estável no corpo. As glândulas principais, como a hipófise, regulam a libertação de hormonas por parte de outras glândulas endócrinas, embora estas sejam controladas pelo hipotálamo, que atua como ponto de interseção entre o sistema nervoso e o endócrino. O sistema endócrino também utiliza mecanismos de *feedback* negativo, como no controlo dos níveis de glucose no sangue, em que as hormonas insulina e glucagon trabalham de forma antagonista para manter estes níveis dentro de intervalos fisiológicos ideais (Knight, 2021).

As hormonas podem dividir-se maioritariamente em dois grupos: esteroides (grupo I, hidrofóbicas) e peptídicas (grupo II, hidrofílicas). Desempenham papéis vitais, ligando-se a recetores específicos nas membranas celulares (grupo II) ou diretamente a recetores intranucleares (grupo I), dependendo da sua natureza química. Este sistema complexo de sinalização hormonal é essencial para a regulação de processos como o crescimento, o metabolismo energético, e a resposta ao stress, entre outros (Knight, 2021).

Os distúrbios do sistema endócrino surgem quando ocorrem desequilíbrios na produção ou na regulação hormonal pelas glândulas endócrinas, podendo ser causados por fatores autoimunes, genéticos, metabólicos ou até mesmo por tumores que afetem a função normal das glândulas. Alguns exemplos incluem o hipotireoidismo (secção 1.3.1), o hipertireoidismo (secção 1.3.2), a diabetes tipo 1 (secção 2.1), e a diabetes tipo 2 (secção 2.2), entre outros. Estes distúrbios demonstram o impacto da desregulação hormonal nas funções essenciais do organismo, como o metabolismo, o crescimento e controlo da glicémia (Bevan, 2024).

Nas secções seguintes, irá ser dado destaque a duas importantes glândulas endócrinas, com particular relevância no objeto desta monografia: a glândula tiróide, e o pâncreas endócrino.

1.1. A tiróide

A glândula tiroide, desempenha um papel central no metabolismo, crescimento e desenvolvimento do corpo humano. Produz hormonas essenciais como a triiodotironina (T3) e a tiroxina (T4), que regulam a taxa metabólica basal, promovendo processos como o crescimento celular e a maturação cerebral, especialmente em crianças. A sua atividade

é ajustada conforme a necessidade energética do organismo, como em situações de frio ou gravidez.

A produção de T3 e T4 depende do iodo, obtido através da alimentação e absorvido na tiroide para a síntese hormonal. As hormonas tiroideias aumentam o ritmo cardíaco, a temperatura corporal e a eficiência dos reflexos, além de estimularem o catabolismo das reservas energéticas no fígado e nos músculos. A calcitonina, outra hormona da tiroide, contribui para o metabolismo do cálcio, regulando o equilíbrio ósseo. Assim, a tiroide é vital para a homeostase e adaptação metabólica do organismo (InformedHealth, 2024)

1.2. O pâncreas endócrino

O pâncreas é um órgão complexo com funções exócrinas e endócrinas. A sua componente endócrina está organizada nos Ilhéus de Langerhans, constituídos por cinco tipos principais de células: α , β , δ , ϵ , e ν (alfa, beta, delta, épsilon, e upsilon). Estas células produzem hormonas essenciais, como o glucagon, insulina, somatostatina, grelina e polipéptido pancreático, desempenhando papéis fundamentais na regulação metabólica e na homeostase do organismo.

Entre estas hormonas, a insulina, produzida pelas células β , apresentam um papel central no controlo dos níveis de glucose no sangue. A sua síntese inclui a conversão de pré-insulina em insulina ativa, sendo libertada juntamente com o péptido C, que é utilizado como marcador da sua secreção. A insulina atua principalmente no fígado, nos músculos e no tecido adiposo, promovendo a captação e o armazenamento de glucose, enquanto inibe processos como a gluconeogénese e a lipogénese.

Em contraste, o glucagon, produzido pelas células α , desempenha a função oposta, aumentando os níveis de glucose no sangue através da estimulação da glicogenólise e da gluconeogénese hepáticas, especialmente em períodos de jejum. Outras hormonas, como a somatostatina e a grelina, contribuem para a regulação das interações celulares dentro dos ilhéus e influenciam processos como o apetite, o esvaziamento gástrico, e a secreção de outras hormonas, evidenciando a complexidade do papel endócrino do pâncreas na integração metabólica e na comunicação intercelular (El Sayed & Mukherjee, 2023).

1.3. Distúrbios no funcionamento do sistema endócrino

1.3.1. Hipotireoidismo

O hipotireoidismo é um estado clínico onde se verifica uma produção diminuída das hormonas tiroideias, que pode impactar negativamente vários sistemas do corpo, sendo o sistema cardiovascular o mais analisado a nível de impactos. O hipotireoidismo manifesta-se de duas formas principais:

1. **Hipotireoidismo primário:** decorre como consequência de um aumento dos níveis da Hormona Estimulante da Tireoide (TSH – *Thyroid Stimulating Hormone*) e uma redução nos níveis de tiroxina livre (fT4), que se encontram abaixo do intervalo normal.
2. **Hipotireoidismo sub-clínico:** Considerado uma fase inicial do hipotireoidismo, caracteriza-se por níveis elevados de TSH, mas onde os níveis de fT4 se encontram ainda dentro do intervalo considerado normal (Chaker et al., 2022).

O hipotireoidismo pode ser classificado com base na origem do problema, sendo categorizado como primário, central ou periférico, dependendo se o problema reside na tireoide, na hipófise ou no hipotálamo, ou nos tecidos periféricos, respetivamente. A forma mais comum é o hipotireoidismo primário adquirido, frequentemente provocado por uma tireoidite autoimune crónica, especialmente em regiões com aporte dietético de iodo suficiente, embora também possa advir de uma insuficiência grave de iodo (Chaker et al., 2022).

De acordo os dados disponibilizados por Taylor et al. (2018), em áreas com ingestão adequada de iodo, a prevalência do hipotireoidismo varia entre 1% e 2% da população geral, podendo chegar a 7% na faixa etária entre os 85 e os 89 anos. Nos EUA, a prevalência varia entre 0,3% e 3,7%; na Europa entre 0,2% e 5,3%.

No que diz respeito aos fatores de risco, a maioria dos casos de hipotireoidismo é atribuída a doenças autoimunes, como a tireoidite de Hashimoto. Outros fatores de risco incluem a idade avançada, o sexo (maior prevalência entre as mulheres), e fatores genéticos (Taylor et al, 2018).

A sintomatologia do hipotireoidismo varia em termos de tipo e intensidade [entre o subtil e o risco de morte], e inclui intolerância ao frio, fadiga generalizada, aumento de peso, pele e cabelos secos, obstipação e alterações na voz. Estes sintomas são relativamente

inespecíficos e podem surgir progressivamente, dificultando o diagnóstico inicial se não forem efetuados testes específicos de função tiroideia (Wilson et al., 2021). Adicionalmente, é importante observar também outros sinais clínicos normalmente associados ao hipotiroidismo como extremidades frias, miotonia (dificuldade ou atraso no relaxamento dos músculos após uma contração), e bradicardia (ritmo cardíaco lento). Estes sinais são indicativos de uma redução na produção hormonal da tiroide, resultando num metabolismo mais lento e numa variedade de sintomas típicos desta doença. Além disso, em alguns doentes, especialmente nos mais idosos, a aparência facial pode apresentar características típicas da doença, normalmente com mixoedema periorbital, que se manifesta como inchaço ao redor dos olhos, sendo mais prevalente na tiroidite de Hashimoto (Bevan, 2024). (Figura 2).



Figura 2. Casos de pacientes com mixoedema periorbital associado a hipotiroidismo *Adaptado de: Lindgren et al. (2020) e Bevan (2024).*

Segundo Patil et al. (2024), a avaliação da hipotiroidite pode ser efetuada através de exame físico - contudo, os sinais e sintomas de hipotiroidismo podem frequentemente apresentar-se de forma subtil. Aspetos a avaliar num exame físico incluem inchaço da glândula tiroideia, aumento de peso, lentificação de movimentos e fala, pele seca, cabelo quebradiço e sem brilho, palidez, ou até icterícia. Além disso, tal como anteriormente referido, o ritmo cardíaco pode estar mais lento do que o normal, e pode haver acumulação de líquido ao redor do coração (efusão pericárdica). Um dos sintomas mais específicos é o atraso no relaxamento do reflexo do tornozelo após estímulo. Estes sinais físicos, quando acompanhados de exames de sangue que evidenciem um nível elevado de TSH e um nível baixo de fT4, ajudam a corroborar o diagnóstico de hipotiroidismo. No hipotiroidismo sub-clínico, mesmo que a fT4 se mantenha dentro dos intervalos normais, um nível elevado de TSH pode ser indicador de um estadio inicial de disfunção tiroideia. A presença de anticorpos anti-tiroide pode também sugerir uma doença tiroideia

autoimune, aumentando a probabilidade de evolução para um hipotiroidismo mais evidente (Patil et al., 2024).

Em idosos, o diagnóstico de hipotiroidismo pode ser mais difícil, pois os sintomas são frequentemente confundidos com os do processo natural de envelhecimento. Nesse sentido, uma avaliação regular dos níveis de TSH pode constituir uma estratégia importante para evitar diagnósticos tardios (Maselli et al., 2012).

1.3.2. Hipertiroidismo

Contrariamente ao hipotiroidismo, o hipertiroidismo é caracterizado pela produção excessiva de hormonas pela glândula tiroide, que resulta na aceleração das funções metabólicas do corpo. As causas mais recorrentes incluem a Doença de Graves (ou outros fatores autoimunes), o bócio multinodular tóxico, a predisposição genética, o adenoma tóxico, ou a exposição à radiação. Fatores adicionais incluem o sexo (maior prevalência entre as mulheres) e o historial familiar de doenças autoimunes (Doubleday & Sippel, 2020).

No hipertiroidismo, a tiroide secreta quantidades excessivas de T3 e T4, hormonas responsáveis pelo controlo do metabolismo celular. Esta doença pode ser provocada não só pela estimulação contínua dos recetores de TSH por autoanticorpos na Doença de Graves, mas também pelo aumento da atividade de nódulos tóxicos (D'Aurizio, 2021).

Os principais sintomas do hipertiroidismo incluem a ansiedade, o nervosismo e a insónia – caracterizada pela dificuldade em dormir, muitas vezes associada à hiperatividade e à agitação. Além disso, ocorrem palpitações – ritmo cardíaco acelerado ou irregular – causado pelo aumento da atividade cardíaca. Outros sintomas incluem: perda de peso não intencional como consequência do metabolismo acelerado; a intolerância ao calor, com sensação de calor excessivo e hiperhidrose, mesmo em temperaturas normais de conforto; e ainda os tremores nas mãos ou dedos, sobretudo em repouso (Lee et al., 2023). Além disso, uma característica particular frequentemente associada à doença de Graves é a proptose ocular, também conhecida como exoftalmia, que ocorre quando os olhos parecem salientes devido à inflamação e edema dos tecidos retro-orbitais. (Figura 3).

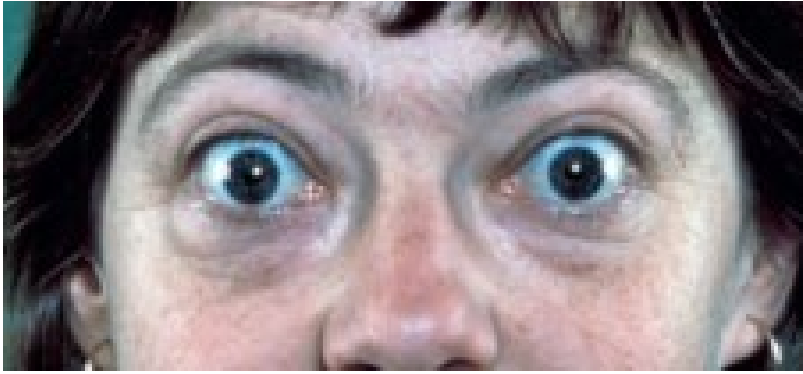


Figura 3. Caso de paciente com proptose associada à Doença de Graves. *Adaptado de: Bevan (2024).*

A Tabela 1 resume as principais manifestações clínicas desta doença, englobando os principais sistemas atingidos e os seus efeitos (de Leo et al., 2016).

Tabela 1. Sistemas e efeitos clínicos do hipertiroidismo. *Adaptado de: de Leo et al. (2016).*

Sistemas	Efeitos
Constitucional	Perda de peso, apesar do aumento do apetite, sintomas relacionados com o calor (intolerância ao calor, sudorese e polidipsia)
Neuromuscular	Tremor das extremidades, hiperatividade, hiper-reflexia; fraqueza dos músculos abdominais e pélvicos, ansiedade, fadiga, fraqueza, distúrbios do Sono, dificuldades na concentração
Cardiovascular	Taquicardia; hipertensão sistólica; batimento cardíaco irregular (fibrilação auricular)
Pulmonar	Taquipneia, dispneia, respiração superficial
Gastrointestinal	Sensibilidade abdominal, náuseas, vômitos, hiperdefecação
Pele	Pele quente e húmida, aumento da transpiração
Reprodutivo	Distúrbios menstruais
Ocular (doença de Graves)	Proptose; retração e atraso das pálpebras; edema periorbital; hiperemia conjuntival e quemose; oftalmoplegia, diplopia, desconforto ocular

O diagnóstico de hipertiroidismo é alcançado através da avaliação dos níveis de TSH, fT3 e fT4 no sangue. A captação de iodo radioativo e a ecografia da tiroide podem ajudar a identificar nódulos ou hiperatividade da glândula (D'Aurizio, 2021).

No que diz respeito ao tratamento, este pode incluir o uso de medicamentos anti-tiroidianos, a terapia com iodo radioativo e, em casos mais graves, a remoção cirúrgica da tireoide. O uso de betabloqueadores (classe de medicamentos que bloqueiam os receptores β -adrenérgicos, contrariando os efeitos de hormonas como a adrenalina, reduzindo a taquicardia e a hipertensão arterial) pode ser necessário para controlar os sintomas cardiovasculares (Doubleday & Sippel, 2020).

1.3.3. Outro (Síndrome dos Ovários Poliquísticos [SOP])

A Síndrome dos Ovários Poliquísticos (SOP) é um problema relativamente comum em mulheres em idade reprodutiva, caracterizada pela presença de ovários com múltiplos quistos (observável por ecografia), pelo aumento do nível das hormonas masculinas, (p.e. testosterona) e dificuldades na ovulação, o que pode causar ciclos menstruais irregulares e dificuldades em engravidar, constituindo também critérios de diagnóstico da doença. (Prya & Muralidharan, 2022). De acordo com Karakas (2017), mulheres com SOP geralmente apresentam níveis elevados de testosterona, um marcador de hiperandrogenismo, e um dos principais critérios diagnósticos da síndrome.

Outros sintomas incluem acne, crescimento excessivo de pelos no corpo e no rosto, ganho de peso especialmente na zona abdominal, alopecia androgenética, e fadiga persistente. Além disso, muitas mulheres com SOP apresentam resistência à insulina, o que pode aumentar até 40% o risco de desenvolver diabetes tipo 2 (Prya & Muralidharan, 2022).

Os fatores que podem aumentar o risco de SOP incluem: fatores genéticos, obesidade e resistência à insulina. A hereditariedade tem um papel importante no desenvolvimento da síndrome, com vários genes envolvidos; - contudo, o mecanismo exato ainda não é totalmente compreendido (Khan et al., 2019). A obesidade pode agravar a doença, e a resistência à insulina é bastante comum em mulheres com SOP. Os fatores ambientais, como a dieta e o estilo de vida, também podem influenciar (Kavitha et al., 2017).

Em termos de prevalência a SOP pode afetar entre 5% a 20% das mulheres em idade reprodutiva, mais comum em mulheres que vivem em áreas urbanas e em mulheres obesas, já que a resistência à insulina é mais frequente nestes grupos (Azziz et al., 2016). O tratamento da SOP pode implicar algumas mudanças essenciais no estilo de vida, como a perda de peso, exercício físico regular e uma dieta equilibrada, que poderão ajudar a aliviar os sintomas, especialmente em mulheres com peso acima dos parâmetros normais

(Kyrou et al., 2015). A nível de terapêutica, certos medicamentos, como os contraceptivos orais, podem ser utilizados para regular os ciclos menstruais e tratar a acne e o crescimento excessivo de pelos. A metformina (secção 5.2.2) é normalmente prescrita para ajudar a melhorar a sensibilidade à insulina (Lee & Dokras, 2020). Para as mulheres que desejam engravidar, tratamentos como clomifeno podem ser recomendados para induzir a ovulação (Kyrou et al., 2015).

Tal como as perturbações da função tiroideia anteriormente descritas, a SOP está bastante associada a distúrbios metabólicos, como a resistência à insulina e a diabetes tipo 2. Assim, as mulheres com SOP têm um risco maior de desenvolver diabetes tipo 2 - 40% desenvolvem esta doença ao longo da vida (Hamadneh et al., 2020). Além disso, também existe uma ligação entre a SOP e problemas da tiroide, como o hipotireoidismo, que pode dificultar ainda mais o tratamento da SOP, designadamente em relação à resistência à insulina e à saúde reprodutiva (Mills et al., 2020; El Sayed et al., 2023).

1.3.4. Outros (Síndrome de Cushing)

A Síndrome de Cushing é uma doença que ocorre devido à exposição prolongada a altos níveis de cortisol, quer devido a um excesso de produção desta hormona quer devido ao uso prolongado de corticosteroides. Esta síndrome está associada a problemas de saúde graves e pode aumentar o risco de mortalidade (Chaudhry & Singh, 2024; Reincke & Fleseriu, 2023).

O aumento dos níveis de cortisol, origina uma variedade de sintomas que incluem acumulação de gordura na região abdominal, alterações na face, que pode ficar arredondada (chamada de "face de lua"), estrias arroxeadas, especialmente no abdómen, fraqueza muscular, hipertensão, diminuição da densidade óssea, e alterações no estado emocional, como depressão e dificuldade de concentração (Mishra, 2021).

Os principais fatores que podem aumentar o risco de desenvolver a Síndrome de Cushing incluem o uso prolongado de corticosteroides, ou tumores na hipófise ou nas glândulas adrenais. A obesidade e a diabetes tipo 2 podem também estar relacionadas com a formas mais leves da doença (Dekkers et al., 2013). A Síndrome de Cushing é considerada uma doença rara, sendo a sua prevalência de 2 a 3% em pessoas que têm diabetes tipo 2 que não está bem controlada. Frequentemente, a síndrome não é diagnosticada a tempo, pois os sintomas podem ser semelhantes aos de outras doenças metabólicas (Catargi et al., 2003).

O tratamento para a Síndrome de Cushing varia conforme a causa subjacente da doença. A cirurgia é normalmente a primeira opção em caso de tumores; - quando não é viável, podem ser utilizados medicamentos que ajudam a bloquear a produção de cortisol como a mifepristona, especialmente se estiver associada à intolerância à glucose ou à diabetes (Fleseriu et al., 2012). A Síndrome de Cushing está fortemente ligada ao desenvolvimento de diabetes tipo 2 (secção 2.2) e à resistência à insulina, que são consequências do excesso de cortisol no organismo, provocando hiperglicémia. Estima-se que entre 20 a 50% das pessoas com esta síndrome desenvolvam diabetes. Além disso, a síndrome pode afetar a função da tireoide, embora esta ligação seja menos comum (Mazziotti et al., 2011).

2. Classificação da Diabetes *Mellitus*

A diabetes *mellitus* caracteriza-se por um aumento do açúcar no sangue (hiperglicémia) devido a deficiências na produção de insulina, na ação da insulina, ou ambos, que quando crónico, pode desencadear diversos problemas de saúde (Schuster & Duvuuri, 2002).

Esta doença representa, cada vez mais, um desafio crescente para a saúde pública. Nos Estados Unidos, em 2022, estimou-se que 25,5 milhões de pessoas foram diagnosticadas com diabetes, correspondendo a 7,6% da população total, refletindo um aumento de 3% em relação às estimativas de 2017, e de 14% quando comparado aos dados de 2012. O impacto econômico da doença é significativo, tendo tido, no mesmo ano, um custo nacional estimado de 412,9 mil milhões de dólares, dos quais 306,6 mil milhões (74%) foram atribuídos a despesas diretas relacionadas à diabetes. Os 106,3 mil milhões restantes (26%) refletem perdas de produtividade associadas a fatores como absentismo, redução da produtividade no trabalho e em casa, incapacidade crónica, e mortalidade prematura (Parker et al., 2024).

As complicações desta doença comprometem de forma significativa a qualidade de vida e o bem-estar, quer do doente quer dos seus familiares. As complicações crónicas associadas à diabetes *mellitus* podem ser devastadoras, tanto a nível físico como emocional, e estão representadas na figura abaixo. As complicações mais comuns incluem a neuropatia, a retinopatia, a nefropatia, a doença cardiovascular, e o pé diabético, entre outras. Estas condições afetam diversos órgãos e partes do corpo, como o cérebro, os olhos, o coração, os rins e os membros inferiores, aumentando o risco de amputações e incapacidades graves.

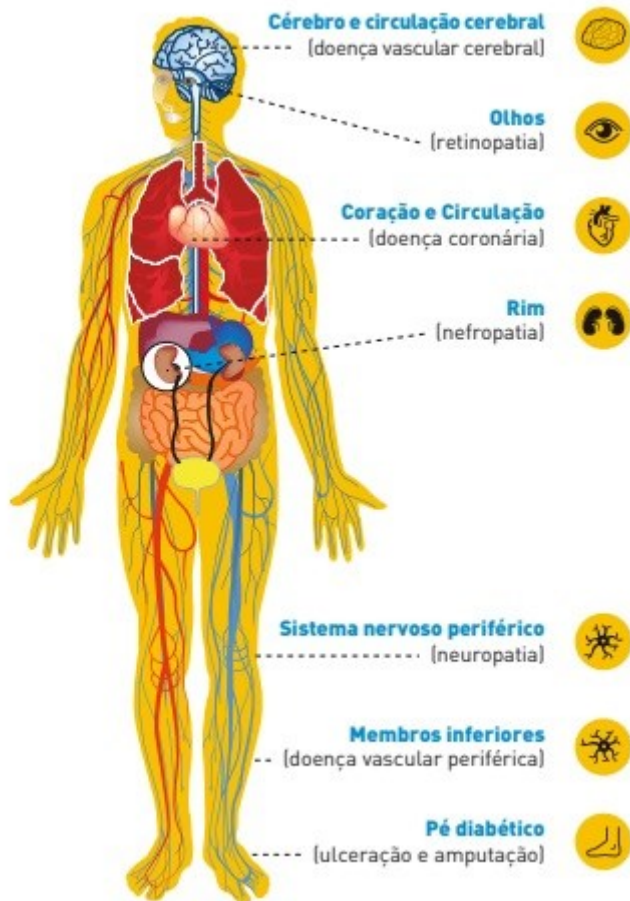


Figura 4. Principais complicações crônicas da diabetes. *Adaptado de: Sociedade Portuguesa de Diabetologia (2019).*

A diabetes pode dividir-se em vários tipos:

- **Diabetes tipo 1:** caracteriza-se por uma deficiência quase completa na produção de insulina, normalmente causada por mecanismos autoimunes. Apresenta-se com início precoce (geralmente antes dos 30 anos), peso corporal normal, necessidade imediata de insulina e tendência à cetoacidose e glicémia instável.
- **Diabetes tipo 1b ou idiopática:** uma forma rara de diabetes tipo 1 fenotípica, com forte componente hereditária, e sem componente autoimune. Esta forma é principalmente encontrada em África e na Ásia.
- **Diabetes tipo 2:** esta forma envolve resistência à insulina, i.e., com secreção endógena de insulina ainda presente, mas insuficiente para compensar a resistência à mesma. É a forma mais comum e apresenta-se com início tardio, habitualmente após os 35 anos; está associada ao excesso de peso e a histórico familiar. A glicémia é relativamente estável, mas pode ocorrer cetoacidose em casos graves ou durante doenças agudas.

- **Diabetes gestacional:** diagnosticada durante a gravidez e, frequentemente, um precursor da diabetes tipo 2; - contudo pode constituir também a manifestação inicial da diabetes tipo 1 (Kalyani, 2017).

Em Portugal, o diagnóstico de diabetes é realizado com base nos seguintes parâmetros de glicémia em plasma venoso: glicémia de jejum igual ou superior a 126 mg/dl (ou $\geq 7,0$ mmol/l), presença de sintomas clássicos de diabetes acompanhados de uma glicémia ocasional igual ou superior a 200 mg/dl (ou $\geq 11,1$ mmol/l), glicémia igual ou superior a 200 mg/dl (ou $\geq 11,1$ mmol/l) 2 horas após a Prova de Tolerância à Glucose Oral (PTGO) com 75 g de glucose, ou hemoglobina glicada (HbA1c) igual ou superior a 6,5% (Direção-Geral da Saude [DGS], 2011).

No caso de um doente assintomático, o diagnóstico não deve ser baseado apenas num único valor anormal de glicémia de jejum ou HbA1c, devendo ser confirmado por uma segunda análise realizada após uma a duas semanas. Apesar de ser recomendável o uso de apenas um parâmetro para diagnóstico, se houver avaliação simultânea da glicémia em jejum e HbA1c e ambos se encontrarem fora da faixa de valores normais, o diagnóstico de diabetes é confirmado. Se houver discordância, o parâmetro anormal deve ser repetido. O diagnóstico de hiperglicémia intermédia, que representa um risco aumentado de desenvolver diabetes, é feito com base em dois critérios: anomalia da glicémia de jejum (AGJ), definida por uma glicémia de jejum entre 110 e 125 mg/dl (ou 6,1 e 7,0 mmol/l), e tolerância diminuída à glucose (TDG), com glicémia entre 140 e 199 mg/dl (ou 7,8 e 11,1 mmol/l) 2 horas após a PTGO (Direção-Geral da Saude [DGS], 2011).

No caso da diabetes gestacional, o diagnóstico é feito com base em valores de glicémia de jejum entre 92 e 125 mg/dl (ou 5,1 e 7,0 mmol/l) na primeira consulta de gravidez. Se a glicémia for inferior a 92 mg/dl, realiza-se a PTGO entre as 24 e 28 semanas de gestação. O diagnóstico de diabetes gestacional é confirmado após a observação de um ou mais dos seguintes valores: glicémia ≥ 92 mg/dl (ou $\geq 5,1$ mmol/l) às 0 horas, glicémia ≥ 180 mg/dl (ou $\geq 10,0$ mmol/l) à 1 hora, ou glicémia ≥ 153 mg/dl (ou $\geq 8,5$ mmol/l) às 2 horas (DGS, 2011).

As próximas secções abordarão com maior detalhe cada um dos subtipos de diabetes mencionados.

2.1. Diabetes Tipo 1

A diabetes tipo 1 é uma doença autoimune crônica onde o sistema imunológico ataca e destrói as células do pâncreas que produzem insulina – células β pancreáticas, nos ilhéus de Langerhans (Figura 5) – uma hormona essencial para controlar a glicémia. Isto conduz a uma produção insuficiente de insulina, acarretando uma hiperglicémia. A doença é influenciada tanto por fatores genéticos como ambientais, e pode agravar-se ao longo do tempo se não for tratada adequadamente, por exemplo, através de mudanças no estilo de vida como exercício e dieta apropriada (Krause et al., 2024).

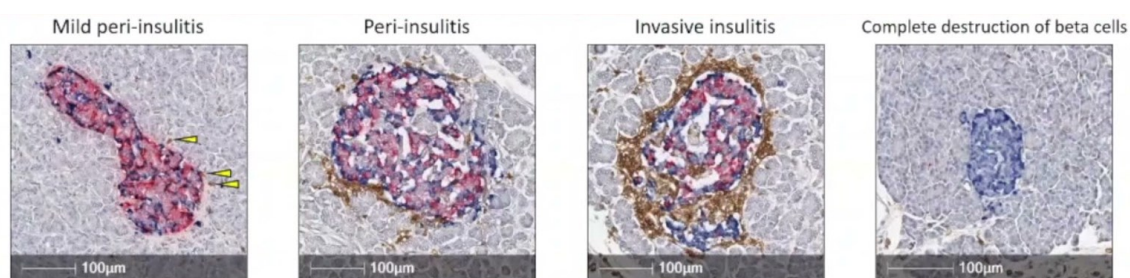


Figura 5. Representação da degradação gradual mediada por mecanismos auto-imunes das células β pancreáticas, nos ilhéus de Langerhans. Vermelho: células β . Azul: células α . Castanho: macrófagos e linfócitos.

De acordo com os dados obtidos por Gregory et al. (2022), em 2017, a prevalência global da diabetes tipo 1 foi calculada em 9 milhões de indivíduos, com uma estimativa de aumento do número de casos entre 60 a 107% até 2040. Estas estimativas refletem o número de pessoas que vivem com a doença, e também sugerem um aumento significativo na prevalência global, num curto período. A expectativa média de vida de um paciente com diabetes tipo 1 varia consoante a localização geográfica: por exemplo, para crianças diagnosticadas aos 10 anos de idade, a esperança média de vida varia entre 23 anos em países subdesenvolvidos e em desenvolvimento, e 75 anos em países desenvolvidos (Gregory et al., 2022).

É importante salientar que os dados sobre a prevalência e incidência da diabetes tipo 1 são mais confiáveis em países desenvolvidos. Em países subdesenvolvidos ou em desenvolvimento, estes dados são mais escassos e possivelmente subestimados devido a desafios de diagnóstico e de acesso ao tratamento adequado. Por conseguinte, a prevalência real da diabetes tipo 1 a nível global pode ser ainda mais elevada do que as estimativas sugerem, sobretudo tendo em conta as dificuldades e barreiras no acesso a cuidados de saúde e diagnóstico existentes em muitas regiões (Gregory et al., 2022).

Além disso, o mesmo estudo indica que muitas mortes ocorrem devido à falta de diagnóstico, estimando-se que no ano de 2021 aproximadamente 35.000 pessoas terão morrido no espaço de 12 meses após o início dos sintomas sem terem sido diagnosticadas com a doença.

A diabetes tipo 1 é influenciada por uma conjunção de fatores de risco genéticos e ambientais. A nível genético, determinados haplótipos tais como HLA DRB10301-DQA10501-DQB10201 (conhecido como DR3) e HLA DRB10401-DQA10301-DQB10301 (DR4-DQ8), são fortemente associados a um risco aumentado de desenvolver a doença. Os HLA fazem parte da família de genes do complexo principal de histocompatibilidade (MHC), que inclui mais de 200 genes que se encontram envolvidos em funções essenciais do sistema imunológico (Dean, 2018).

A nível ambiental, infeções por enterovírus podem desencadear ou exacerbar o desenvolvimento do diabetes tipo 1 ao inflamar os ilhéus pancreáticos. A dieta, tanto na infância como na vida adulta, e a insuficiência de vitamina D também estão associadas ao risco de desenvolvimento da doença. Têm sido também observadas alterações na diversidade do microbioma intestinal em indivíduos com diabetes tipo 1, o que sugere um papel destas no desenvolvimento da doença (DiMeglio et al., 2018).

Além disso, fatores demográficos e socioeconómicos como a região geográfica, também influenciam a incidência de diabetes tipo 1, com variações expressivas entre diferentes países e regiões. Em regiões com latitudes mais elevadas, por exemplo, observou-se que as pessoas nascidas na primavera apresentam uma probabilidade maior de desenvolvimento da doença em comparação com as nascidas nas restantes estações do ano. Esse padrão sugere uma interação entre o ambiente e fatores sazonais que pode influenciar o sistema imunológico, resultando numa maior suscetibilidade de desenvolver a doença em certas populações (DiMeglio et al., 2018). Países nórdicos, como a Finlândia e a Suécia, revelam grandes variações na prevalência da doença, com taxas mais elevadas quando comparado com as regiões mais a sul, como os Estados Unidos e a Europa Ocidental. Nestas regiões, onde a população é menos densa e o contato com agentes infecciosos é menor, as taxas de desenvolvimento de diabetes tipo 1 são mais elevadas, possivelmente devido à falta de exposição a certos agentes infecciosos que ajudam a fortalecer o sistema imunológico durante a infância.

Os sintomas desta doença advêm diretamente da deficiência severa de insulina e do subsequente aumento da glucose em circulação. Os principais sintomas incluem a

polidipsia (aumento anormal da sede), a polifagia (aumento do apetite), a poliúria (aumento da frequência urinária), a perda de peso inexplicada apesar da polifagia (devido à utilização inadequada de glucose e à queima de gorduras e músculos como alternativa), e a fadiga (sentimento de cansaço constante). Quando os níveis de insulina são extremamente baixos, o corpo começa a catabolizar lípidos, originando um aumento dos corpos cetônicos no sangue, que podem conduzir à cetoacidose diabética (Kahanovitz et al., 2017).

As complicações da diabetes tipo 1 podem ser tanto agudas como crônicas. As complicações agudas incluem hipoglicémia ou hiperglicémia grave, que pode levar à, já mencionada, cetoacidose diabética. Já as complicações crônicas incluem uma variedade de condições com impacto em diferentes partes do corpo. Entre as principais estão a nefropatia, que afeta os rins; a neuropatia, tanto periférica como autonómica, que afeta o sistema nervoso, e a retinopatia com edema macular, que pode comprometer a visão. Além disso, os problemas cardiovasculares como a aterosclerose, a insuficiência cardíaca e a cardiomiopatia são recorrentes. Também existe risco acrescido de doença arterial periférica e de doença cerebrovascular, incluindo o Acidente Vascular Cerebral (AVC) e os acidentes isquémicos transitórios. Outras complicações incluem a perda auditiva ou o “pé diabético”, que podem degenerar em úlceras e até amputações (Lucier & Dulebohn, 2023).

O diagnóstico da diabetes tipo 1 baseia-se sobretudo na presença dos sintomas, que costumam surgir de forma rápida, especialmente em crianças. Para confirmar o diagnóstico, recorre-se a testes de glicémia, enquanto a presença de autoanticorpos específicos dirigidos contra as células β pancreáticas pode confirmar o caráter autoimune da doença. Na ausência de autoanticorpos, classifica-se a diabetes tipo 1 como idiopática. É ainda importante distinguir esta doença de outros tipos de diabetes, como o tipo 2, o que pode ser complexo em alguns casos em virtude da sobreposição de características ou sintomas (Katsarou et al., 2017).

O tratamento da diabetes tipo 1 baseia-se maioritariamente na administração de insulina exógena, dado que o corpo não a produz. O tratamento requer ainda o controlo constante dos níveis de glucose no sangue, realizado por dispositivos de monitorização contínua, e adaptações na dosagem de insulina consoante necessário (Kousar et al., 2019). Dispositivos para monitorização de glucose, que utilizavam tiras com glucose oxidase e requeriam auto-punção para obter leituras de glicemia, tem vindo a ser progressivamente

substituídos por sistemas como o FreeStyle Libre, que medem a glucose no fluido intersticial sem necessidade de punção. (American Diabetes Association, 2023).

A dieta também é fundamental, devendo incidir em alimentos de baixo índice glicêmico e ricos em fibras. O controlo da ingestão de hidratos de carbono ajuda a calcular a dose correta de insulina. A prática de exercício físico regular é recomendada, uma vez que melhora a sensibilidade à insulina e ajuda a manter um peso saudável. Contudo, conforme mencionado por Kousar et al. (2019), é necessário controlar a glicémia antes e depois do exercício para evitar a hipoglicémia. Durante a doença ou por exemplo em viagens são necessários ajustes na insulina e cuidados especiais com a alimentação para evitar complicações. Para além disso, estão a ser exploradas novas tecnologias como bombas de insulina e o desenvolvimento de pâncreas artificiais para melhorar o controlo desta doença (Kousar et al., 2019).

2.2. Diabetes tipo 2

A diabetes tipo 2 é uma doença metabólica crónica que se caracteriza pela resistência à insulina e por uma deficiência relativa na produção de insulina, o que resulta em hiperglicémia crónica. A sua prevalência tem aumentando de forma alarmante nas últimas décadas, e atualmente, é considerada um dos principais problemas de saúde pública global. De acordo com Weisman et al. (2018), fatores como o envelhecimento da população e o aumento da prevalência da obesidade são os principais responsáveis por este crescimento na prevalência da diabetes tipo 2. Além disso, um estudo global sobre o ónus da diabetes apontou para um aumento de 49% na prevalência mundial entre 1990 e 2019, com maior impacto em países subdesenvolvidos e em desenvolvimento, salientando a necessidade de implementar e expandir estratégias de prevenção e tratamento (Safiri et al., 2022).

Os fatores de risco para o desenvolvimento da diabetes tipo 2 incluem quer aspetos modificáveis quer aspetos não modificáveis. Os fatores modificáveis mais pertinentes incluem a obesidade, a dieta desadequada, o sedentarismo e o tabagismo, que contribuem consideravelmente para o desenvolvimento da resistência à insulina e da hiperglicémia (Rahman et al., 2022). Outro estudo confirmou a importância destes fatores, salientando a correlação entre um Índice de Massa Corporal (IMC) elevado e a probabilidade de desenvolvimento da diabetes tipo 2 em diferentes faixas etárias (Zhang et al., 2019).

O diagnóstico da diabetes tipo 2 é feito geralmente através de exames de glicémia, como a glicémia de jejum, HbA1c, e a PTGO (ver secção 2.5 e subsecções). De acordo com Khamis (2023), uma glicémia em jejum superior a 7,0 mmol/L ou rácios de HbA1c superiores a 6,5% são critério de diagnóstico para esta doença. Para confirmar o diagnóstico, recomenda-se realizar mais do que um teste de glicémia, de preferência em momentos diferentes, para evitar falsos positivos (Narayan & Jagannathan, 2018).

No que diz respeito ao diagnóstico diferencial, é importante distinguir entre a diabetes tipo 1 e tipo 2, especialmente em adultos. Manov et al. (2023) relataram casos em que doentes inicialmente diagnosticados com diabetes tipo 2 foram posteriormente reclassificados como portadores de diabetes tipo 1 entre 4 a 14 anos após o primeiro diagnóstico, após a realização de testes de anticorpos marcadores de destruição autoimune do pâncreas, e controlo contínuo de glucose, o que melhorou substancialmente o tratamento.

Outro ponto relevante no diagnóstico diferencial da diabetes tipo 2 envolve as doenças renais associadas, dada a elevada taxa de mortalidade e morbilidade relacionadas com estas. Não só 2 a 3% dos doentes com esta condição apresentam nefropatias anteriores ao diagnóstico, como 20 a 30% desenvolverão nefropatias após o mesmo. No entanto, nem todas as nefropatias serão uma consequência direta da diabetes, sendo necessária uma biópsia renal em casos mais complicados para diferenciar entre as diferentes condições e ajustar o tratamento adequadamente (Santoro et al., 2021).

A prevenção de diabetes mellitus tipo 2, envolve estratégias de controlo dos fatores de risco modificáveis. Zhang et al. (2019) afirmam que a adoção de um estilo de vida saudável, que inclui uma alimentação equilibrada e a prática regular de atividade física, pode reduzir significativamente o risco de incidência da doença. Além disso, a combinação de múltiplos fatores de estilo de vida saudáveis pode reduzir até 75% o risco de desenvolvimento de diabetes em indivíduos de alto risco (Zhang et al., 2019). O tratamento da diabetes tipo 2 engloba uma estratégia multifatorial, que envolve mudanças no estilo de vida e, quando necessário, o uso de medicamentos para controlar a glicémia, a pressão arterial, e a colesterolémia.

2.3. Diabetes gestacional

A diabetes gestacional é uma doença caracterizada pelo aumento dos níveis de glucose no sangue, que ocorre pela primeira vez durante a gravidez. Esta doença é uma das

complicações mais recorrentes da gestação (estima-se uma prevalência global de 7%) e está associada a vários fatores de risco, incluindo obesidade, idade materna avançada e histórico familiar de diabetes tipo 2. O diagnóstico é tipicamente realizado através da PTGO (secção 2.5) (McIntyre et al., 2019).

A diabetes gestacional desenvolve-se, assim, durante a gravidez quando o corpo da mulher passa por várias mudanças para se adaptar às necessidades do feto, especialmente em relação à glucose. Durante este período, ocorre um aumento da secreção de insulina para garantir à mãe reservas suficientes de lípidos e glicogénio. No entanto, a partir do segundo trimestre, a placenta começa a produzir hormonas que aumentam a resistência à insulina, por apresentarem uma ação antagonista, tais como o lactogénio placentário humano, o que resulta em níveis mais elevados de glucose e ácidos gordos livres no corpo da mãe gestante (Gajera et al., 2023).

Numa gravidez normal, o corpo compensa esta resistência à insulina produzindo mais insulina, e os níveis de glucose regressarão ao normal após o parto. No entanto, em mulheres com distúrbios metabólicos pré-existentes ou uma predisposição genética para falhas na secreção de insulina, o corpo não consegue aumentar a produção de insulina o suficiente para superar esta resistência, o que leva ao desenvolvimento de diabetes gestacional, podendo originar, conseqüentemente, complicações para mãe e feto, e aumentar até 7 vezes o risco de a mãe desenvolver diabetes tipo 2 no futuro (Gajera et al., 2023).

A prevalência da diabetes gestacional tem aumentado em diversas partes do mundo, em virtude do aumento das taxas de obesidade, do sedentarismo e do atraso na maternidade, conforme mencionado por Sweeting et al. (2022), que afirmam que esta doença atinge até 20% das gravidezes em certas populações. Gajera et al (2023) referem que o aumento da incidência de diabetes gestacional cifra-se em 30% nas últimas décadas. Alhinti et al. (2023) também referem obesidade, histórico familiar de diabetes, hipertensão e múltiplas gestações como fatores de risco, sobretudo o IMC elevado e a idade materna avançada. Concomitantemente, Wu et al. (2018) identificaram uma alta prevalência de diabetes gestacional em mulheres chinesas, associada ao aumento da idade materna e ao IMC elevado.

O tratamento da diabetes gestacional envolve, inicialmente, mudanças na dieta e no estilo de vida. A insulina e medicamentos antidiabéticos orais, como a metformina (secção 5.2 e subsecções), são usados quando o controlo glicémico não é conseguido somente com

modificações no estilo de vida. Conforme destacado por Zito et al. (2020), o tratamento adequado da diabetes gestacional melhora consideravelmente os indicadores gestacionais, como o crescimento fetal excessivo e as perturbações hipertensivas da gravidez. Apesar de normalmente desaparecer após o parto, é importante tratar esta doença em virtude dos riscos elevados de complicações durante quer a gravidez quer o parto, como o macrossomia fetal, a hipoglicemia neonatal e cesarianas (Zito, 2020).

2.4. Outro tipo de condições associadas à diabetes

A diabetes *mellitus* está muitas vezes associada a outras condições de saúde, conhecidas como comorbilidades, que podem complicar o seu tratamento e aumentar os riscos de complicações sérias.

2.4.1. Doenças cardiovasculares

Segundo Zhang & Guo (2018), as complicações associadas à diabetes, incluindo as doenças cardiovasculares, a hipertensão e a dislipidemia, são comuns e afetam a esperança e a qualidade de vida dos doentes. A literatura aponta que a hipertensão é uma das doenças mais prevalentes em doentes com diabetes tipo 2, podendo ser observada em até 72% dos casos (Mata-Cases et al., 2019).

Neste contexto, é de referir o estudo de Grant & Marx (2020) que discutiu a forte ligação entre diabetes e doenças cardiovasculares, dando ênfase à necessidade de uma estratégia mais rigorosa para diagnosticar e tratar ambas as doenças. Uma das principais questões levantadas é a elevada prevalência de diabetes não diagnosticada entre doentes com aterosclerose e Síndromes Coronarianas Agudas (SCA). Muitos doentes apresentam disglucemia, o que aumenta o risco cardiovascular. Aproximadamente 18% a 31% dos doentes com SCA foram posteriormente diagnosticados com diabetes tipo 2, o que poderia ter sido detetado precocemente com um rastreio adequado. A Figura 6 ilustra a relação entre doenças cardiovasculares e diabetes *mellitus* descrevendo o processo sugerido pelos autores para o diagnóstico e tratamento destas doenças quando ocorrem de forma concomitante (Grant & Marx, 2020).

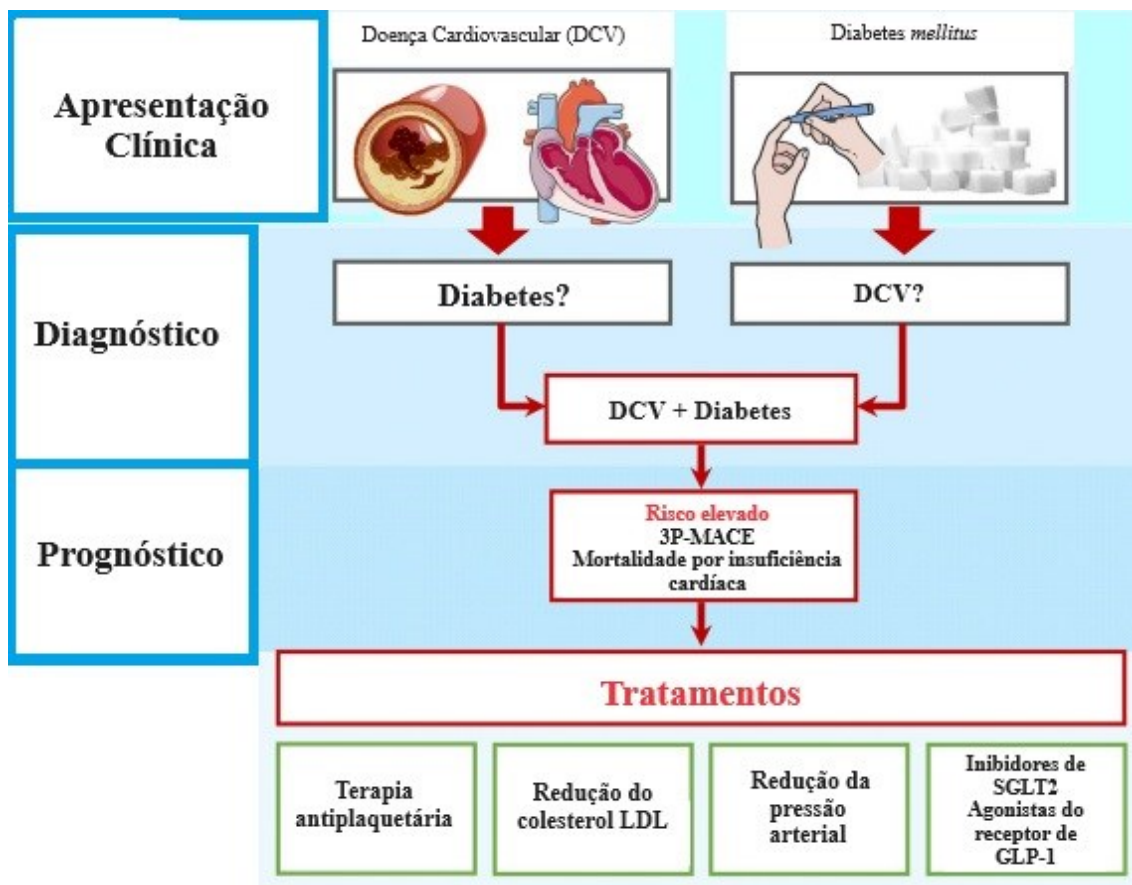


Figura 5. Relação entre Doença Cardiovascular (DCV) e Diabetes Mellitus: diagnóstico, prognóstico e tratamento. Adaptado de Grant & Marx (2020).

Inicialmente, a imagem demonstra a apresentação clínica de doentes com DCV e diabetes *mellitus*, mostrando que os indivíduos com DCV devem ser avaliados para diabetes, e vice-versa. Este processo de triagem é crucial, uma vez que as duas doenças frequentemente coexistem, aumentando os riscos para a saúde. A partir do diagnóstico, quando se identifica a coexistência de DCV e diabetes, o risco de complicações cardiovasculares é elevado, sendo descrito como "3P-MACE" (*3-Point Major Cardiovascular Event* – Eventos Cardiovasculares Adversos Maiores, como enfarte, AVC, e morte cardiovascular) e mortalidade por insuficiência cardíaca. Para melhorar o prognóstico destes pacientes e reduzir os riscos associados, a Figura 6 apresenta quatro estratégias terapêuticas essenciais, designadamente:

1. Terapia antiplaquetária: utilizada para prevenir a formação de coágulos sanguíneos, reduzindo a incidência de eventos trombóticos.
2. Redução do colesterol LDL: centrada na diminuição dos níveis de colesterol em circulação para <55 mg/dL.

3. Redução da pressão arterial: essencial para o controlo da hipertensão, um fator de risco importante para complicações cardiovasculares. A pressão sistólica deverá situar-se na gama <130 mm Hg.

4. Inibidores de SGLT2 (co-transportador de sódio-glucose tipo 2) e agonistas do recetor de GLP-1: medicamentos utilizados no tratamento da diabetes *mellitus* tipo 2 que, além de controlarem a glicémia, têm benefícios cardiovasculares reconhecidos (Grant & Marx, 2020).

2.4.2. Perturbações neurológicas e psicológicas

Além das comorbilidades cardiovasculares, as perturbações neurológicas estão também associadas à diabetes. De acordo com Luna et al. (2021), a diabetes *mellitus* tem um impacto significativo no sistema nervoso, quer no Sistema Nervoso Central (SNC) quer no periférico (SNP). Esta doença contribui para uma série de perturbações neurológicas, tais como as doenças neurodegenerativas, as axonopatias, e o comprometimento cognitivo geral, devido à hiperglicémia crónica e aos processos moleculares associados, como o stress oxidativo e a produção de Produtos Avançados de Glicação (AGEs, do inglês, *Advanced Glycation End Products*).

As complicações neurológicas mais comuns associadas à diabetes incluem a neuropatia diabética, que atinge predominantemente os nervos periféricos e manifesta-se através de dor, dormência e fraqueza nos membros. Além disso, a hiperglicémia afeta a função cerebral, levando atrofia em áreas como o hipocampo e o córtex cerebral, o que resulta em declínio cognitivo e, em casos graves, demência, como a doença de Alzheimer. Estima-se que a prevalência desta doença em doentes diabéticos seja 65% superior à da população geral (Luna et al., 2021). A diabetes também prejudica a neuroplasticidade do hipocampo, essencial para os processos de memória e aprendizagem, e altera as conexões da substância branca, podendo levar a défices cognitivos e motores (Luna et al., 2021).

Adicionalmente Thakur et al. (2019) discutem que as alterações no SNC causadas pela hiperglicémia crónica em doentes diabéticos podem desencadear comorbilidades psiquiátricas, como a depressão e a ansiedade.

2.4.3. Endocrinopatias

As endocrinopatias constituem um grupo de doenças onde pelo menos uma glândula endócrina se encontra comprometida. Estas glândulas são responsáveis pela produção e libertação de hormonas, que regulam várias funções corporais. Uma disfunção numa glândula endócrina pode originar um desequilíbrio hormonal, e acarretar diversos problemas de saúde (Stöppler, 2024).

No âmbito desta revisão, várias endocrinopatias poderão desempenhar um papel importante nas complicações associadas à diabetes, sendo a disfunção tiroídiana comumente observada em doentes diabéticos (Sharma et al., 2020a).

Não obstante, apesar da sua importância, as endocrinopatias são frequentemente subestimadas na literatura médica (Popoviciu et al., 2023). A diabetes secundária causada por distúrbios hormonais pode ser frequentemente confundida com a diabetes tipo 2, uma vez que partilham sintomas semelhantes, como a hiperglicémia e a resistência à insulina. No entanto, conforme os autores explicam, a diabetes secundária, neste contexto, é causada por desequilíbrios hormonais específicos que afetam diretamente o metabolismo da glucose, levando a alterações na secreção de insulina pelas células β pancreáticas ou aumentando a resistência à insulina nos tecidos (Popoviciu et al., 2023). Por norma, esta condição desaparece quando a endocrinopatia principal é curada. A Tabela 2 apresenta as principais endocrinopatias associadas à diabetes secundária, e a forma como estas afetam o metabolismo da glucose.

Tabela 2. Doenças endocrinológicas associadas à Diabetes secundária e os seus efeitos metabólicos.
Adaptado de: Popoviciu et al. (2023).

Doença	Efeitos
Acromegalia	Resistência à insulina, aumento dos níveis de glucose, risco de diabetes aumentado.
Síndrome de Cushing	Aumento da glicémia, resistência à insulina, risco elevado de diabetes.
Feocromocitoma	Supressão da secreção de insulina, resistência à insulina, aumento da produção de glucose, risco de diabetes.

Doença de Graves	Aumento da resistência à insulina, secreção aumentada de glucagon, risco de diabetes.
Hiperaldosteronismo primário	Resistência à insulina, risco de diabetes.
Somatostatinoma	Inibição da secreção de insulina e glucagon, glicémia elevada, risco de diabetes.
Glucagonoma	Resistência à insulina, hiperglicémia, risco de diabetes.

2.5. Diagnóstico

2.5.1. Prova da Tolerância à Glucose Oral (PTGO)

Um dos testes mais utilizados para diagnosticar a diabetes, sendo muito eficaz para verificar a resposta do organismo à ingestão de glucose, é o PTGO. Este teste é realizado ao longo de duas horas e avalia os níveis de glucose no sangue antes e depois de ingerir uma bebida açucarada, consistindo em 75g de glucose dissolvidos em cerca de 200 mL de água. Este exame verifica como o corpo processa o açúcar (American Diabetes Association, 2024). No caso da diabetes gestacional, o PTGO deve ser realizado entre as 24 e as 28 semanas de gestação, sendo necessário jejum de 10/12 horas, mas nunca superior a 16 horas (Centro Materno-Infantil do Norte, s.d.).

O diagnóstico de diabetes é feito se a glicémia no sangue após duas horas for superior ou igual a 200 mg/dL. Os resultados podem ser classificados da seguinte forma:

- Normal: < 140 mg/dL.
- Pré-diabetes: entre 140 e 199 mg/dL.
- Diabetes: \geq 200 mg/dL (American Diabetes Association, 2024)

2.5.2. Glicémia

A glicémia é a medida da concentração de glucose no sangue, sendo essencial para monitorizar a saúde, principalmente em indivíduos com diabetes *mellitus* (Mathew et al., 2023).

O controlo adequado dos níveis de glucose no sangue é crucial para prevenir complicações agudas e crónicas, como a hipoglicémia e a hiperglicémia, que podem ser fatais se não forem tratadas (Mathew et al., 2023).

A hipoglicémia, por sua vez, pode ocorrer quando há distúrbios nos órgãos reguladores de glucose, o que resulta num desequilíbrio na homeostase normal da glucose. Em doentes diabéticos que utilizam insulina ou estão em tratamento com medicamentos anti-hiperglicémiantes, a hipoglicémia é frequente e é caracterizada por níveis de glucose \leq 60 mg/dl (Brutsaert, 2023).

Os sintomas da hipoglicémia incluem sinais autonómicos, como fome, palpitações, tremores e sudorese, além de sintomas como confusão, sonolência, comportamentos estranhos, e dificuldades na fala e coordenação. Importa ainda salientar que nenhum destes sintomas é exclusivo da hipoglicémia, sendo necessário muitas vezes diferenciá-la de outras perturbações neurológicas, psiquiátricas e cardiovasculares (Adukauskiene & Blauzdyte, 2006). Apesar da hipoglicémia acontecer com maior frequência em pacientes com diabetes tipo 1, também é clinicamente relevante na diabetes tipo 2. Estima-se que a prevalência de eventos hiperglicémicos seja aproximadamente 2.5 vezes superior em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 1 (43 eventos por pessoa/ano vs. 16.5 eventos por pessoa/ano em diabetes tipo 2). Os sintomas podem variar de pessoa para pessoa, e muitos casos não são reconhecidos (Morales & Schneider, 2014).

A Figura 7 apresenta o intervalo normal de glucose no sangue entre hiperglicémia e hipoglicémia. Na parte superior da figura, encontram-se os níveis de glucose elevados, caracterizando a hiperglicémia (níveis superiores a 140 mg/dL ou 7,8 mmol/L). A faixa central verde indica o nível normal de glucose no sangue, que se encontra entre 60 e 140 mg/dL (3,3 a 7,8 mmol/L). A base da figura, representa os níveis baixos de glucose, caracterizando a hipoglicémia, com valores inferiores a 60 mg/dL (3,3 mmol/L) (*Institute for Quality and Efficiency in Health Care*, 2023).

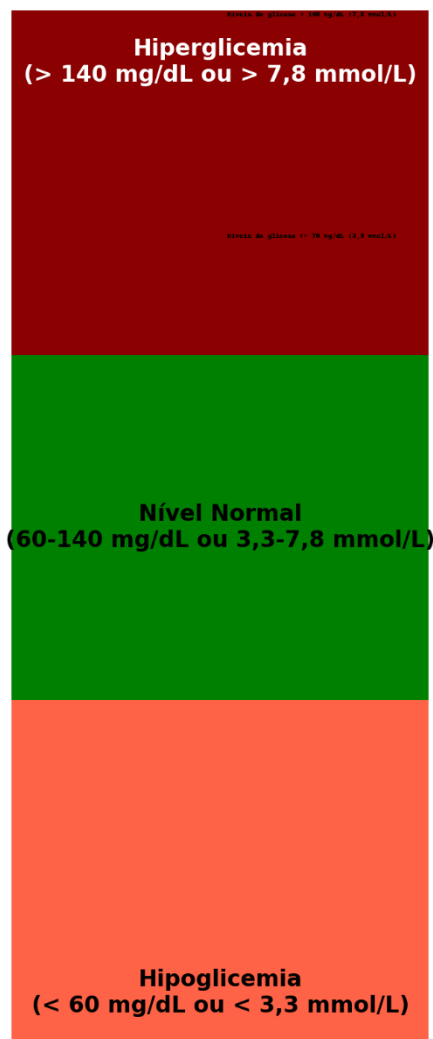


Figura 6. Faixa de valores da glicemia: Hiperglicemia, Nível Normal e Hipoglicemia. *Adaptado de: Institute for Quality and Efficiency in Health Care (2023)*

2.5.2. Hemoglobina Glicada - HbA1c

A hemoglobina glicada (HbA1c) foi inicialmente identificada como uma hemoglobina "incomum" em pessoas com diabetes há mais de 40 anos (Koenig et al., 1976). Com o tempo, foi estabelecida uma relação entre os níveis de HbA1c e a glicemia média, tornando-se uma forma objetiva de avaliar o controle glicêmico. O doseamento de HbA1c no sangue está correlacionado com a média da concentração de glucose plasmática nos dois a três meses anteriores, e não requer jejum prévio, o que o torna conveniente para o acompanhamento do diabetes. A quantificação de HbA1c passou a ser também usada como teste para diagnosticar diabetes, sendo recomendada por comissões internacionais e pela American Diabetes Association. O valor considerado como limite mínimo para diagnóstico de diabetes é de 6,5% ou mais. No entanto, valores menores que 6,5% não

descartam a possibilidade da doença, sendo necessário usar outros testes de glicose para confirmação (*World Health Organization* [WHO], 2011; DGS, 2011).

Além de ser usada no diagnóstico inicial da diabetes, a HbA1c é também bastante utilizada para acompanhar o controle da doença. Não obstante, o teste pode ser influenciado por fatores genéticos, hematológicos e doenças associadas, como certas anemias e hemoglobinopatias, o que pode distorcer os resultados (Camarena-Hidalgo et al., 2023).

A formação da HbA1c ocorre através de um processo irreversível chamado glicação, no qual uma ose se liga à hemoglobina presente nos glóbulos vermelhos. Esse processo acontece de forma espontânea e sem recorrer a enzimas (Camarena-Hidalgo et al., 2023).

A Reação de Glicação e os seus produtos, apresentam as diferentes etapas e efeitos originados desse processo no organismo. Inicialmente, este ocorre através da Reação de Maillard, que pode ser dividido em três fases principais (Figura 8).

A primeira fase envolve as etapas iniciais, onde se formam as bases de Schiff, resultado da formação de um aducto entre açúcares e aminoácidos presentes nas proteínas, tratando-se do ponto de partida para o processo de glicação. Na segunda fase, dada a sua instabilidade, ocorre uma reestruturação molecular destas bases, levando à formação dos Produtos de Amadori, compostos mais estáveis que ainda podem ser revertidos, mas já indicam uma acumulação de alterações químicas nos tecidos. Por fim, na terceira fase, AGEs são formados. Estes produtos são irreversíveis e estão associados a diversos efeitos prejudiciais no organismo, tais como reações *imunes* e inflamatórias, *stress* oxidativo, defeitos ósseos, complicações da diabetes mellitus, complicações de doenças renais, entre outros. Os AGEs desempenham uma função crucial na progressão de várias doenças crónicas, como a diabetes *mellitus* e as doenças renais, além de estarem associados ao envelhecimento e à inflamação sistémica. A acumulação destes produtos conduz a danos ao nível tecidual e ao comprometimento de funções vitais, agravando o estado de saúde ao longo do tempo (Camarena-Hidalgo et al., 2023).

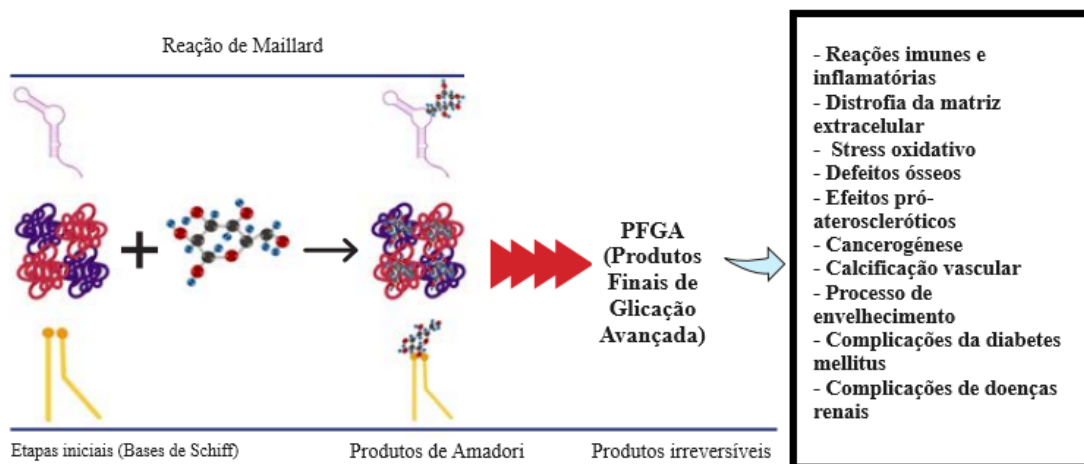


Figura 7. Reação de glicação, produtos e seus efeitos. *Adaptado de: Camarena-Hidalgo et al. (2023).*

O controle adequado dos níveis de HbA1c pode ajudar a prevenir complicações microvasculares (como retinopatia e nefropatia) e macrovasculares (como doenças cardíacas) associadas ao diabetes. No entanto, também são apontadas algumas limitações, como a possibilidade de interferência nos resultados em casos de condições genéticas ou doenças que afetem os glóbulos vermelhos. Por fim, a HbA1c é apresentada como um marcador confiável tanto para o diagnóstico como para o acompanhamento da diabetes, sendo um indicador útil para prever e evitar complicações vasculares, o que mostra a sua importância no controle da doença a longo prazo (Camarena-Hidalgo et al., 2023).

3. Diabetes *Mellitus* associada a Endocrinopatias

3.1. Diagnóstico

Conforme mencionado anteriormente, entre as principais endocrinopatias que podem levar a diabetes encontram-se a acromegalia, a Doença de Cushing, o feocromocitoma e algumas doenças da tireoide, como a doença de Graves. De acordo com Popoviciu et al. (2023), a ligação entre a diabetes e estas doenças acontece devido a alterações nas hormonas que influenciam o funcionamento das células β -pancreáticas, ou que aumentam a resistência à insulina.

Tomlinson (2022) explica que, apesar de a acromegalia e a Doença de Cushing terem características diferentes, ambas geram um efeito semelhante: hiperglicémia como consequência do excesso de hormonas como o cortisol e a hormona do crescimento. Estas doenças têm um impacto considerável na ação da insulina, o que leva a hiperglicémia crónica. Compreender isto é vital para um diagnóstico rápido e correto das endocrinopatias que podem surgir com a diabetes.

Quando se fala de endocrinopatias, o diagnóstico deve incluir uma investigação mais aprofundada da função hormonal. Segundo Borges-Martins et al. (2005), doenças como a acromegalia ou a Síndrome de Cushing podem ser inicialmente diagnosticadas com testes que avaliam as hormonas. A diabetes, por sua vez, pode ser detetada durante a investigação destas doenças. Por exemplo, pode fazer-se um PTGO em conjunto com avaliações de hormonas como o cortisol, no caso da Síndrome de Cushing, ou a hormona do crescimento, no caso da acromegalia.

Popoviciu et al. (2023) sugerem que as endocrinopatias muitas vezes alteram a resistência à insulina ou a forma como o corpo a secreta, e por isso o diagnóstico de diabetes é muitas vezes feito concomitantemente com a identificação destas alterações hormonais. A realização de testes hormonais é essencial para perceber como as hormonas como o cortisol, na síndrome de Cushing, ou as catecolaminas no feocromocitoma conferem um aumento da resistência à insulina.

Além disso, Tomlinson (2022) afirma que, em muitos casos de diabetes secundária, descobrir a endocrinopatia subjacente pode ser fundamental para reverter a diabetes. O tratamento adequado destas doenças pode normalizar a glicémia, o que salienta a importância de diagnósticos integrados, que avaliem tanto a função hormonal como o estado de saúde geral do doente.

Portanto, o diagnóstico da diabetes associada a endocrinopatias exige a identificação dos níveis elevados de açúcar no sangue, bem como uma análise adequada e abrangente da função hormonal para descobrir a causa da desregulação metabólica. Uma descrição mais pormenorizada de algumas endocrinopatias comumente ligadas a diabetes mellitus será apresentada na secção seguinte.

3.1.1. Monitorização hormonal

Hormona do crescimento (GH)

A hormona do crescimento (GH – *growth hormone*), também conhecida como somatotropina, é uma hormona peptídica com 217 resíduos de aminoácidos produzida pela hipófise anterior, sendo libertada após estimulação pela GHRH (Hormona libertadora da hormona do crescimento – *Growth Hormone Releasing Hormone*, produzida no hipotálamo), e atua ligando-se ao recetor da GH, podendo ter efeitos diretos ou estimular a produção de um mediador importante, o fator de crescimento semelhante

à insulina I (IGF-I - *insulin-like growth factor I*). A GH é fundamentalmente conhecida por promover o crescimento em altura em crianças e adolescentes. Não obstante, possui várias funções metabólicas importantes ao longo da vida adulta (Bidingmaier & Strasburger, 2009). A GH regula o metabolismo de proteínas, lípidos e glucose, além de influenciar a retenção de sódio, a composição corporal e a função física. A deficiência de GH em adultos pode levar ao aumento da gordura corporal, redução da massa magra e perda de função física e psicológica (Ho et al., 2023).

O modo de interação da GH com a diabetes tem sido estudado, devido ao seu possível efeito pro-diabético. Sabe-se que a GH pode agir contra a insulina (efeito antagonístico), o que provoca um aumento da glicémia e, em casos mais extremos, pode piorar o controlo dos níveis de glucose em pacientes com diabetes (Kim et al., 2017; Clemmons et al., 2017).

Um dos principais efeitos da GH no metabolismo é o aumento da lipólise, ou seja, a degradação de triglicéridos para gerar ácidos gordos livres. Esta ação opõe-se à da insulina, levando a um aumento da resistência à insulina, que é uma condição central no desenvolvimento e agravamento da diabetes tipo 2. Estudos, como Sharma (2020b), mostram que a secreção crónica da GH reduz a ação anti-lipolítica da insulina, aumentando a quantidade de ácidos gordos livres em circulação, o que contribui para a lipotoxicidade e para a resistência à insulina.

Por outro lado, existe um efeito paradoxal da GHRH no metabolismo da glucose. Apesar de a GH poder aumentar a produção de glucose no fígado, elevando os níveis de açúcar no sangue em diabéticos, em certas condições experimentais foi observado que a GHRH pode melhorar a composição corporal e o metabolismo da glucose em modelos animais de diabetes tipo 2, como demonstrado por List e colaboradores (2009). Este estudo mostrou que a administração de GHRH melhorou a tolerância à glucose e reduziu os níveis de triacilgliceróis no fígado de ratos com obesidade induzida pela dieta. Um estudo mais recente, descreve os possíveis efeitos benéficos da GHRH em complicações da diabetes, como a cicatrização de feridas e a proteção do coração, enquanto promove a secreção da insulina em células β pancreáticas em estudos com modelos animais (Fridlyand et al., 2016).

Cortisol

O cortisol, conhecido como a principal hormona do *stress*, é uma hormona esteroide do grupo I, derivada do colesterol que desempenha diversas funções no corpo humano. Produzido pela camada fasciculada do córtex adrenal das cápsulas suprarrenais, o cortisol regula várias funções como o metabolismo, a resposta inflamatória, e a função imunológica. Ao nível do controlo glicémico, o cortisol estimula a gluconeogénese hepática, a conversão de aminoácidos em glicogénio ao promover o catabolismo de proteínas, e a mobilização de lípidos de reserva. O seu equilíbrio é mantido pelo eixo Hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA – *Hypothalamus-Pituitary-Adrenal*). Níveis elevados de cortisol podem causar a Síndrome de Cushing, caracterizada por sintomas como ganho de peso, hipertensão e diabetes. Já a insuficiência de cortisol, como na Doença de Addison, leva à fadiga, perda de peso, e hipotensão, sendo tratada com administração de glucocorticoides (Thau et al., 2024).

Diversos estudos investigaram a relação entre o cortisol e a diabetes, com resultados que sugerem uma ligação entre a secreção aumentada de cortisol e complicações da diabetes tipo 2. Chiodini et al. (2007) avaliaram 170 indivíduos com diabetes tipo 2 e 71 indivíduos não diabéticos, observando níveis de cortisol aumentados em pacientes diabéticos, sobretudo naqueles com doenças crónicas. A secreção de cortisol foi significativamente associada ao número de complicações, indicando que a atividade do eixo HPA é mais intensa em doentes com diabetes tipo 2 e complicações associadas.

Joseph & Golden (2017) aprofundaram a análise da relação entre o *stress*, a depressão e a diabetes tipo 2, salientando que a disfunção do eixo HPA é um elo biológico crucial entre estas doenças. O estudo revelou que a depressão, ou sintomas depressivos, muitas vezes presentes em pessoas com diabetes (até 15% dos pacientes com diabetes desenvolvem depressão, o dobro da incidência comparado com a população saudável), pode alterar o padrão diurno de secreção de cortisol, o que contribui para o aumento do risco de desenvolver resistência à insulina e diabetes.

Por outro lado, Sun & Wang (2023) investigaram o impacto do cortisol em complicações microvasculares em doentes com diabetes tipo 2. Os resultados indicaram uma correlação positiva entre níveis elevados de cortisol e a gravidade de complicações como a microalbuminúria, a retinopatia diabética, e a neuropatia periférica.

Por fim, Bawa et al. (2020) analisaram a relação entre a ansiedade extrema relacionada com a diabetes e a secreção diária de cortisol, concluindo que a angústia estava associada

a níveis mais elevados de cortisol ao despertar e à noite, o que pode influenciar negativamente o controlo glicémico.

Em suma, os estudos supramencionados mostram que a secreção de cortisol, particularmente em resposta ao *stress* e a complicações metabólicas, pode desempenhar um papel importante na progressão e agravamento da diabetes, sobretudo a diabetes tipo 2 e as suas complicações associadas.

Glucagon

O glucagon é uma hormona peptídica pertencente ao grupo II, secretada pelas células α dos ilhéus de Langerhans do pâncreas, principalmente em resposta a hipoglicémia. O seu papel mais conhecido é estimular a produção de glucose no fígado para manter níveis adequados de glicémia. Além disso, o glucagon está também implicado no metabolismo de lípidos e aminoácidos no fígado, podendo aumentar o dispêndio energético em repouso e reduzir o apetite (Rix et al., 2019).

O glucagon tem uma função crucial na regulação da glicémia, especialmente em situações de jejum, exercício físico, e hipoglicémia. O glucagon estimula a glicogenólise no fígado e promove a gluconeogénese, ajudando a manter a glicémia estável (Rix et al., 2019).

Na diabetes tipo 2, a secreção de glucagon encontra-se desregulada, levando a níveis elevados tanto em jejum como após as refeições, o que contribui, em conjunto com a hipoinsulinémia, para a hiperglicémia característica da doença. De acordo com Lund et al. (2014), a hiper glucagonemia observada em doentes com diabetes tipo 2 agrava a hiperglicémia ao estimular a produção de glucose hepática. Esta desregulação do glucagon tem sido alvo de estudos para o desenvolvimento de terapias que suprimam a sua secreção ou bloqueiem o recetor de glucagon, com potencial terapêutico para melhorar o controlo glicémico.

Caruso et al. (2023) afirmam que, além de contribuir para a hiperglicémia, o glucagon tem um papel na regulação do peso corporal, metabolismo lipídico, e na diabetes tipo 2.

Kulina e Rayfield (2016) destacam que várias terapias hipoglicémiantes atuais, como os antagonistas dos recetores de glucagon, têm se mostrado eficazes na supressão da ação do glucagon, ajudando a melhorar o controlo glicémico em diabéticos (secção 5.2).

No que diz respeito aos mecanismos e implicações terapêuticas, Jia et al. (2022) propõem que, embora o papel do glucagon tenha sido inicialmente subestimado, a hormona e o seu recetor são elementos centrais na patogénese da diabetes. Assim, o desenvolvimento de novas terapias centradas no recetor de glucagon (GCGR, do inglês *glucagon receptor*) pode gerar novas abordagens para o tratamento da doença.

Ceriello et al. (2016) apontam que os medicamentos antidiabéticos, como os inibidores da DPP-4 - *Dipeptidil Peptidase-4* (enzima ubíqua que degrada incretinas, hormonas fundamentais para a homeostase da glucose, pois promovem a secreção de insulina e inibem a libertação de glucagon) podem diminuir os níveis de glucagon (secção 5.2).

Em suma, os estudos analisados mostram que o glucagon desempenha um papel extremamente importante na regulação da glucose e tem implicações substanciais na diabetes. A investigação sobre as vias de sinalização do glucagon e o desenvolvimento de terapias direcionadas a esta hormona pode levar a progressos relevantes no tratamento da diabetes e das suas complicações.

Adrenalina

A adrenalina é uma hormona e medicamento essencial em emergências (p. ex.: reações alérgicas graves (anafilaxia) e paragens cardíacas). É também utilizada em cirurgias intraoculares e tratamento de choque séptico. Esta hormona atua nos recetores α - e β -adrenérgicos, aumentando a frequência cardíaca, dilatando os brônquios, e contraindo vasos sanguíneos. Doses mais elevadas ativam preferencialmente os recetores α , promovendo efeitos vasoconstritores (Dalal & Grujic, 2023).

A adrenalina desempenha um papel importante na regulação metabólica, especialmente em indivíduos com diabetes. Esta hormona é particularmente importante na resposta à hipoglicémia, um problema frequente em pessoas com diabetes tipo 1, tal como anteriormente referido. Vários estudos investigaram a forma como a adrenalina influencia a glucose e outros elementos do metabolismo em indivíduos diabéticos e saudáveis, sendo que todos demonstraram a sua importância no controlo da glucose e nos desafios que surgem quando esta resposta é prejudicada.

She et al. (2024) exploraram a resposta metabólica à adrenalina em pessoas com diabetes tipo 1, comparando-a com a de indivíduos saudáveis. O estudo mostrou que embora as respostas glicémicas fossem idênticas em ambos os grupos, as pessoas com diabetes tipo 1 apresentaram um aumento significativo nos níveis de ácidos gordos livres (AGLs) e

glicerol, indicador de uma maior mobilização de gordura corporal. Este aumento pode sugerir que a sensibilidade metabólica à adrenalina é alterada de forma específica nas pessoas com diabetes tipo 1, sobretudo no que concerne a lipólise.

Verberne et al. (2016) evidenciaram o papel central da adrenalina como hormona reguladora no sistema cardiovascular e de resposta ao *stress*, bem como na recuperação da hipoglicémia. Para diabéticos do tipo 1, a adrenalina é ainda mais importante, na medida em que a produção de insulina se encontra comprometida e porque o pâncreas perde parcialmente a capacidade de secretar glucagon adequadamente durante os episódios de hipoglicémia. Assim, estas pessoas dependem quase exclusivamente da adrenalina para repor os níveis de glucose durante estes eventos. A falha na secreção de adrenalina pode, por conseguinte, acarretar consequências graves.

Zhang et al. (2022) investigaram se a resposta da adrenalina ao primeiro episódio de hipoglicémia pode prever a falha da resposta autonómica associada à Falha Autonómica Associada à Hipoglicémia (HAAF, *Hypoglycemia-Associated Autonomic Failure*), uma condição em que o organismo se torna menos capaz de detetar e responder à hipoglicémia, conduzindo a um círculo vicioso de hipoglicémia. Os autores descobriram que níveis mais altos de adrenalina durante o primeiro episódio de hipoglicémia estavam associados a um maior risco de desenvolvimento de HAAF em pessoas com diabetes tipo 1 e em indivíduos saudáveis. A falha nesta resposta pode agravar a hipoglicémia, tornando os episódios mais difíceis de identificar e tratar.

Em conclusão, a adrenalina é essencial na regulação da glucose, principalmente em pessoas com diabetes tipo 1, onde a sua função compensa a perda de outros mecanismos reguladores, como a produção de insulina e glucagon no pâncreas, particularmente durante episódios de hipoglicémia. Os estudos analisados sugerem que a resposta à adrenalina pode ser diferente em pessoas com diabetes, o que afeta a mobilização de lípidos e aumenta o risco de falhas na resposta à hipoglicémia. Como tal, é fundamental compreender a forma como a adrenalina influencia o metabolismo e como esta função varia conforme os diferentes estados de saúde.

T3, T4, e TSH

A tiroide é uma glândula endócrina localizada na parte anterior e inferior do pescoço, sendo responsável pela produção e secreção de hormonas tiroideias, assim como pela

regulação dos níveis de iodo no organismo (secção 1.1). A tiroide produz cerca de 90% de tiroxina (T4), uma hormona inativa, e 10% de triiodotironina (T3), a forma ativa da hormona (Armstrong et al., 2023).

Estas hormonas são fundamentais para a regulação do metabolismo e para o bom funcionamento do organismo (Casis et al., 2024). A secreção da T3 e da T4 é regulada pelo eixo Hipotálamo-Hipófise-Tiroideia. O hipotálamo liberta a Hormona Libertadora de Tirotropina (TRH – *Thyrotropin Releasing Hormone*, sendo tirotropina um nome alternativo para designar a TSH), que estimula a hipófise anterior a produzir a TSH, que por sua vez, estimula a tiroide a produzir e libertar T3 e T4. A T3 é a forma ativa da hormona tiroideia, enquanto a T4 é convertida em T3 no corpo, tornando-a biologicamente ativa. As hormonas da tiroide regulam uma multiplicidade de funções, como o aumento da taxa metabólica basal, o crescimento durante a infância, a regulação do sistema cardiovascular, e o aumento da ventilação pulmonar. Além disso, a T3 também desempenha um papel relevante no SNC, promovendo o crescimento neuronal e o desenvolvimento do cérebro durante a infância, além de influenciar o humor e a memória nos adultos (Shahid et al., 2023).

A T3 é responsável pelo desenvolvimento dos centros de crescimento fetais durante a gestação, pelo crescimento dos ossos, pela formação e endurecimento da cartilagem, e pela maturação das partes ósseas após o nascimento. A T3 ajuda ainda na remodelação óssea em adultos e promove a degradação de certos componentes no tecido conjuntivo. (nomeadamente, mucopolissacáridos e fibronectina). É ainda responsável por estimular o sistema nervoso, melhorando a vigília, a atenção e a resposta a estímulos externos. Ao nível do SNP, a estimulação resultante melhora os reflexos, o tónus gastrointestinal, e a motilidade (Armstrong et al., 2023).

A Tabela 3 apresenta os principais efeitos das hormonas da tiroide (T3 e T4) em diferentes sistemas do corpo humano, evidenciando a sua importância no controlo do metabolismo, crescimento e outras funções vitais.

Tabela 3. Efeitos das hormonas da tiroide nos diferentes sistemas do corpo. *Adaptado de: Shahid et al. (2023)*

Sistema	Efeito das hormonas da tiroide
Coração	Aumentam a quantidade de recetores β -adrenérgicos, causando um aumento da frequência cardíaca, do volume sistólico, do débito cardíaco e da força das contrações do coração.
Pulmões	Estimulam os centros respiratórios, aumentando a oxigenação através de uma maior perfusão.
Músculo- Esquelético	Promovem o desenvolvimento das fibras musculares do tipo II (fibras de contração rápida e poderosa).
Metabolismo	Aumentam a taxa metabólica basal, induzindo lipólise ou síntese de lípidos conforme o estado metabólico, estimulam o metabolismo dos hidratos de carbono e o anabolismo de proteínas. Em doses elevadas, podem induzir catabolismo de proteínas.
Crescimento na infância	Atuam sinergisticamente com a GH para estimular o crescimento ósseo e ajudam na maturação do cérebro, promovendo o crescimento dos axónios e a formação da bainha de mielina.

Os testes para detetar anomalias nas hormonas da tiroide envolvem geralmente a avaliação dos níveis de TSH e de fT4, podendo incluir ainda a análise da T3, especialmente em casos de hipertiroidismo. Estes testes ajudam a identificar se o problema se encontra na glândula tiroide (hipotiroidismo ou hipertiroidismo primário), na hipófise (secundário), ou no hipotálamo (terciário). No hipotiroidismo primário, os níveis de TSH estarão elevados e os níveis de fT4 e fT3 estarão diminuídos. Em contraste, no hipertiroidismo primário, a fT4 e/ou fT3 estarão elevadas e a TSH estará diminuída. Outros exames laboratoriais, como a identificação de anticorpos contra o recetor de TSH ou a peroxidase tiroideia, podem ajudar a diagnosticar doenças autoimunes, como a Doença de Graves ou a Tiroidite de Hashimoto (Shahid et al., 2023).

A relação entre as disfunções da tiroide e a diabetes tipo 2 é simultaneamente complexa e bastante estudada, mostrando que estas duas doenças estão interrelacionadas e que a primeira pode afetar significativamente o controlo da glicémia, aumentar a resistência à insulina, e elevar o risco de complicações em pessoas com diabetes.

A insulina e as hormonas da tiroide trabalham em conjunto para regular a glicémia e o metabolismo do corpo. Enquanto a insulina controla a glicémia, as hormonas da tiroide atuam em diversos tecidos, como o sistema digestivo, o fígado, os músculos, o tecido adiposo e o pâncreas, influenciando o metabolismo da glucose (Chauhan & Patel, 2024). Em situações de hipertiroidismo, a elevação das hormonas tiroideias pode causar níveis altos de açúcar no sangue, devido à maior absorção de glucose e à menor acumulação de glicogénio. Por outro lado, o hipotiroidismo está associado a uma redução na eliminação da insulina, o que aumenta a resistência à insulina. Indivíduos com diabetes tipo 2 mal controlada podem desenvolver um aumento do tecido da tiroide, resultando em nódulos e aumento do tamanho do bócio. Além disso, o mesmo estudo indica que determinados medicamentos anti-diabéticos, como a metformina, podem favorecer tanto a diabetes como as perturbações da tiroide, ao passo que outros, como as sulfonilureias, as tiazolidinedionas, e a pioglitazona podem ter efeitos negativos em quem tem problemas na tiroide (secção 5.2.2) (Chauhan & Patel, 2024).

Kalra et al. (2019) confirmaram que os problemas de tiroide e a diabetes coexistem frequentemente, particularmente em pacientes com diabetes tipo 2. O hipotiroidismo e o hipertiroidismo têm maior prevalência entre pessoas com diabetes do que na população em geral, e o controlo inadequado da glicémia pode piorar os problemas da tiroide. O hipertiroidismo pode exacerbar a hiperglicémia em pessoas com diabetes tipo 2, enquanto o hipotiroidismo pode reduzir os níveis de TSH e afetar a conversão de T4 em T3 nos tecidos periféricos, aumentando a resistência à insulina. Os autores defendem que o controlo da função tiroideia em doentes com diabetes deve ser feito de forma regular, devido à relação estreita entre estas doenças.

Biondi et al. (2019) aprofundaram a relação entre a diabetes e a disfunção tiroideia, explicando os mecanismos que unem as duas condições. O hipotiroidismo subclínico, em especial, está associado a um maior risco de diabetes tipo 2. Os autores também apontam que para a relação existente entre diabetes tipo 1 e tipo 2 com problemas de tiroide, devido a genes de suscetibilidade comuns, e a mecanismos autoimunes, tais como os genes do antígeno leucocitário humano (HLA) no cromossoma 6, a fosfatase tirosina não receptora tipo 22 (PTPN22) no cromossoma 1, ou o antígeno citotóxico de linfócitos T (CTLA) no cromossoma 2. Outros genes associados tanto à doença autoimune da tiroide (AITD) como ao diabetes tipo 1 incluem o ERBB3 (cromossoma 12), e o CLEC16A (cromossoma 16, envolvido no reconhecimento de agentes patogénicos).

Mohammed Hussein & AbdElmageed (2021) revelaram que a resistência à insulina desempenha um papel relevante tanto na diabetes como nos problemas da tiroide. Alterações nos níveis hormonais, mesmo dentro da faixa normal, podem desencadear o início da diabetes tipo 2, especialmente em pessoas com pré-diabetes. A resistência à insulina em doentes com hipotireoidismo subclínico pode estar ligada à redução da expressão do gene *GLUT2*, que codifica o transportador de glucose GLUT2 e é essencial para a absorção de glucose; ao mesmo tempo, o hipertireoidismo aparenta estar associado a um aumento da expressão deste transportador. O mesmo estudo refere ainda que a resposta da hipófise à ação da TRH se encontra diminuída em pacientes diabéticos, com concomitante diminuição dos níveis das hormonas tiroideias. Estas descobertas mostram a importância de identificar e tratar os desequilíbrios hormonais de forma atempada para evitar complicações.

Laclaustra et al. (2019) investigaram a resistência às hormonas da tiroide como um fator que pode contribuir para o aparecimento de diabetes. O estudo revelou que níveis altos de TSH e T4, comuns na resistência às hormonas tiroideias, estão associados a um aumento da prevalência de diabetes e da síndrome metabólica. Estes dados sugerem que a resistência hormonal pode ser um dos mecanismos subjacentes à diabetes tipo 2, principalmente em pessoas com desequilíbrios energéticos e metabólicos. Os autores sugerem ainda a monitorização dos índices de resistência às hormonas da tiroide como coadjuvantes de terapias baseadas no equilíbrio energético.

Persky et al. (2024) centraram-se nos estádios de desenvolvimento de diabetes, concretamente na passagem de pré-diabetes para diabetes e nas hormonas que influenciam este processo. Nas mulheres, níveis elevados de T3 e TSH apresentam uma correlação positiva com esta progressão da doença, enquanto os níveis de fT4 apresentam correlação negativa. Nos homens, foi observada uma maior sensibilidade da hipófise às hormonas da tiroide durante esta transição, indicando diferentes sensibilidades hormonais entre géneros no desenvolvimento da diabetes.

Em suma, a literatura existente aponta para uma forte correlação entre os distúrbios da tiroide e a diabetes tipo 2. Tanto o hipotireoidismo como o hipertireoidismo podem influenciar a sensibilidade à insulina e o controlo da glicémia, ao passo que a resistência à insulina pode exacerbar os problemas da tiroide. O tratamento adequado destas doenças requer acompanhamento regular e personalizado para melhorar o prognóstico e prevenir

complicações, sem deixar de ter em conta as diferentes sensibilidades hormonais entre os diferentes géneros.

4. Situação epidemiológica da Diabetes *Mellitus*

Tal como anteriormente referido, a diabetes *mellitus* é uma doença crónica bastante comum em todo o mundo e constitui um grande desafio para a saúde pública, como anteriormente abordado na secção 2.

Segundo a *International Diabetes Federation* (IDF), 9th IDF Diabetes Atlas (2019) citada por SPD (2019) a prevalência da diabetes varia substancialmente entre as diferentes regiões do mundo, e as previsões para 2030 e 2045 indicam uma tendência de crescimento. Na América do Norte e Caraíbas, a prevalência atingiu 11,1% em 2019, com previsão de subir para 12,3% em 2030 e 13,0% em 2045. Na América do Sul e América Central, os números indicaram uma prevalência de 8,5% em 2019, prevendo-se uma subida para 9,5% em 2030 e 9,9% em 2045. Na Europa, a taxa de prevalência era de 6,3% em 2019, com previsão para aumentar para 7,3% em 2030 e 7,8% em 2045 (SPD, 2019).

No Médio Oriente e no Norte de África, a prevalência era de 12,2% em 2019, com aumento previsto para 13,3% em 2030 e 13,9% em 2045. A África, com uma prevalência mais baixa de 4,7% em 2019, também verá um aumento, com previsões de 5,1% em 2030 e 5,2% em 2045. O Pacífico Ocidental tinha uma prevalência de 11,4% em 2019, com previsão de crescimento para 12,2% em 2030 e 12,8% em 2045. Finalmente, o Sudeste Asiático registava uma taxa de 11,3% em 2019, com estimativas de aumento para 12,2% em 2030 e 12,6% em 2045 (SPD, 2019).

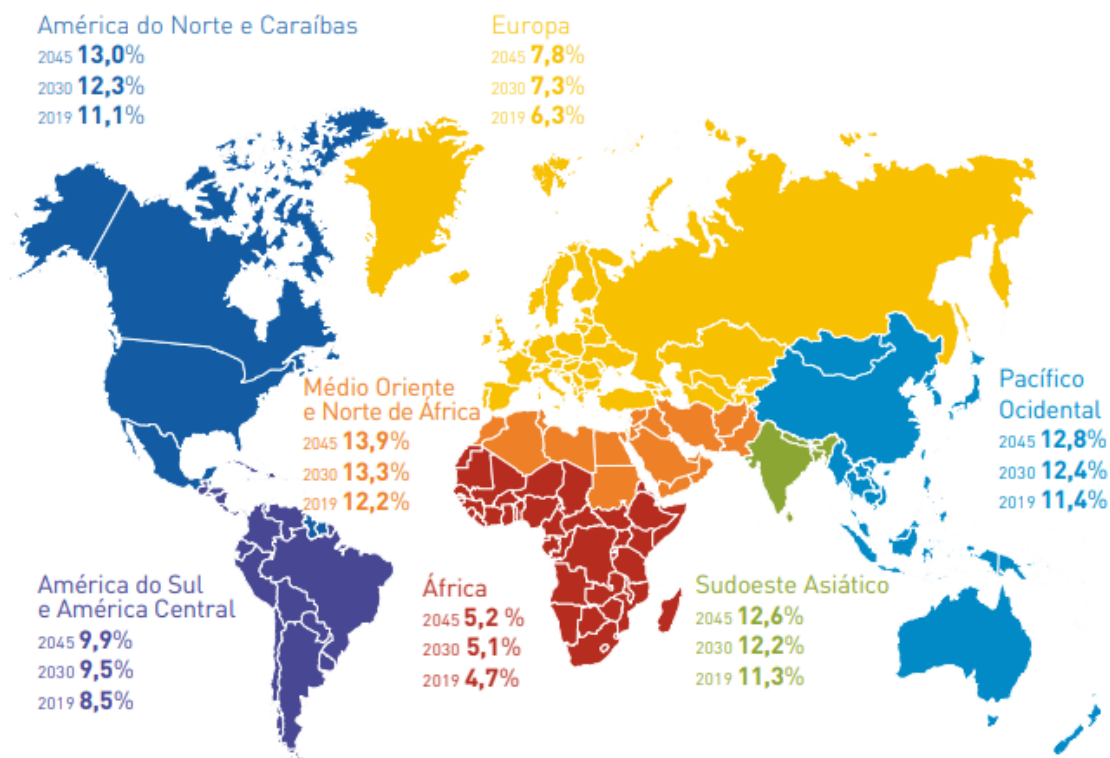


Figura 8. Previsão da prevalência global de diabetes por regiões (2019, 2030, 2045) *Adaptado de: Sociedade Portuguesa de Diabetologia (2019, p. 54).*

De acordo com os dados de um estudo mais recente, (Ong et al. (2023)), em 2021, havia cerca de 529 milhões de pessoas a viver com diabetes. As regiões mais atingidas foram o Norte de África e o Médio Oriente, com uma prevalência de 9,3%, e a Oceânia, com 12,3%. As previsões para 2050 são alarmantes, indicando que mais de 1,31 mil milhões de pessoas poderão ter diabetes, com mais de 43% dos países a registar uma taxa de prevalência superior a 10%.

Em Portugal, a SPD (2019) revelou que, em 2018, 13,6% da população entre os 20 e os 79 anos tinha diabetes, o que corresponde a mais de 1 milhão de pessoas. A prevalência aumenta significativamente com a idade, sendo que mais de 25% das pessoas entre os 60 e os 79 anos vive com a doença. Além disso, 90% das pessoas com diabetes apresentam quadros de excesso de peso ou obesidade, o que eleva o risco de outras complicações associadas.

O trabalho de Alsamghan (2020) também destacou esta associação, ao indicar que 18,75% dos doentes diabéticos observados em hospitais da Arábia Saudita apresentavam disfunções da tiroide, sendo mais comum entre mulheres. Este dado revela que é importante avaliar a função da tiroide em doentes com diabetes, especialmente em regiões com altas taxas de incidência de ambas as doenças, como os países do Golfo Pérsico. O

estudo apontou, igualmente, que a identificação rápida e o tratamento adequado destas disfunções podem evitar complicações originadas pela combinação de doenças.

Sharma et al. (2020a) salientaram a importância de controlar continuamente os doentes que sofrem simultaneamente de diabetes e de disfunções da tiroide, uma vez que a coexistência destas doenças pode dificultar o tratamento e aumentar o risco de complicações. Assim, a identificação rápida de disfunções tiroidianas em pacientes diabéticos é essencial para adaptar a terapêutica tanto da diabetes como da tiroide, assegurando um tratamento apropriado de ambas as doenças.

Em resumo, a diabetes *mellitus* e as disfunções da tiroide estão intimamente ligadas e necessitam de uma intervenção cuidada e multidisciplinar. Uma rápida identificação e tratamento das disfunções da tiroide em doentes com diabetes é fulcral no sentido de melhorar o controlo dos níveis de glucose e evitar complicações graves. Com o aumento global da prevalência da diabetes, principalmente entre a população mais envelhecida, é importante que os profissionais de saúde estejam atentos a estas interações e desenvolvam estratégias de tratamento que tomem em conta ambas as doenças.

4.1. Diabetes *Mellitus* e o risco aumentado de disfunções tiroideias

A diabetes *mellitus* tipo 2 tem sido bastante estudada no que diz respeito à sua ligação com problemas da tiroide, como o hiper- e o hipotiroidismo. Há já cerca de trinta anos que esta correlação tem vindo a ser estabelecida: Radetti et al. (1995) descreveram que as crianças com diabetes tipo 1 revelam uma maior prevalência de Tiroidite de Hashimoto quando comparadas com crianças não-diabéticas, tendo recomendado exames regulares para detetar autoanticorpos anti-tiroidianos nestes doentes.

Estudos mais recentes, como Ogbonna & Ezeani (2019), apontam que as disfunções da tiroide são bastante frequentes em doentes com diabetes tipo 2. No seu estudo realizado na Nigéria, identificaram-se fatores de risco específicos para estas disfunções em diabéticos, como ser do sexo feminino, ter obesidade abdominal, apresentar problemas renais relacionados com a diabetes (nefropatia diabética), e viver há muito tempo com a doença. Observou-se também que o controlo inadequado dos níveis de glucose estava ligado ao desenvolvimento de hipotiroidismo, alertando para a importância de um acompanhamento constante.

Han et al. (2015) descreveram uma relação evidente entre a diabetes tipo 2 e o hipotiroidismo subclínico. Segundo os resultados deste estudo, os doentes com diabetes tipo 2 têm maior probabilidade de desenvolver esta condição. Os autores sugerem que, além dos exames de rotina à função tiroideia, pode ser necessário um tratamento personalizado para o hipotiroidismo subclínico em pessoas com diabetes.

Em suma, os estudos supramencionados indicaram que a diabetes é, efetivamente, um fator de risco de peso para o desenvolvimento de problemas na tiroide, nomeadamente o hipotiroidismo, seja subclínico ou clínico.

5. Terapêutica

O *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) do Reino Unido define as opções para tratar disfunções da tiroide, incidindo na investigação e na gestão das disfunções primárias. A diretriz abrange todo o processo, desde o diagnóstico até ao tratamento e acompanhamento a longo prazo, com o objetivo de melhorar a qualidade de vida das pessoas afetadas. A abordagem do NICE recai nos cuidados personalizados, adaptando-se às necessidades próprias de cada doente e apresentando informações claras para promover decisões em conjunto entre profissionais de saúde e doentes.

O tratamento das disfunções da tiroide apresentados pelo NICE varia em função do tipo de problema e das características individuais de cada paciente, de forma a alcançar uma gestão adequada no sentido de reduzir riscos e melhorar a qualidade de vida.

Hipotiroidismo

No caso do hipotiroidismo (primário ou de Hashimoto), o NICE recomenda como primeira opção o uso de levotiroxina, uma variante sintética da T4 (comercializada como Eutirox®). O NICE também recomenda um ajuste gradual da dose de levotiroxina, nomeadamente em pessoas mais velhas ou com historial de doenças cardiovasculares, iniciando com doses mais baixas e ajustando gradativamente para minimizar o risco de complicações.

Hipertiroidismo

Para tratar o hipertiroidismo (como a Doença de Graves ou bócio nodular tóxico), o NICE sugere várias opções, incluindo medicamentos anti-tiroideios (como o carbimazol, um inibidor da peroxidase tiroideia que impede a iodinação e acoplamento de resíduos de tirosina na tiroide, bloqueando a formação da T4 e T3), tratamento com iodo radioativo,

e cirurgia. Na doença de Graves, o tratamento preferencial inclui, normalmente, iodo radioativo ou antitiroídeos, dependendo da gravidade do caso e das circunstâncias específicas do doente.

Hipotiroidismo subclínico

O NICE também aborda o tratamento do hipotiroidismo subclínico, recomendando o tratamento com levotiroxina para pessoas com níveis de TSH significativamente altos em várias ocasiões, ou se houver sintomas evidentes de hipotiroidismo. A vigilância contínua é crucial, compreendendo ajustes na dose baseados na resposta clínica e nos resultados das análises hormonais.

Bócio e função tiroideia normal

Para quem apresenta um aumento do volume da tiroide (bócio) mas mantém a função tiroideia normal, o NICE sugere uma estratégia conservadora, com um acompanhamento regular. O tratamento só é recomendado em casos de sintomas de compressão, tais como dificuldades respiratórias, ou se houver suspeita de cancro (NICE, 2019).

Para além das recomendações do NICE, que descrevem de forma detalhada o tratamento destas doenças, vários outros estudos realizados dentro deste campo ajudam a perceber que as disfunções da tiroide precisam de uma estratégia individualizada, com atenção constante e adaptações do tratamento conforme necessário.

Portanto, as opções terapêuticas para o tratamento de disfunções da tiroide são variadas e devem ser adaptadas às necessidades individuais de cada doente. De modo geral, o hipotiroidismo requer levotiroxina por via oral, e avaliações regulares através de exames de TSH. A monoterapia com levotiroxina é a estratégia mais comum, e o tratamento pode ser iniciado de duas formas diferentes, permitindo uma adaptação às características de cada doente. O acompanhamento clínico é imprescindível para adaptar a dosagem e aliviar os sintomas (Davis & Phillippi, 2022)

Para o hipertiroidismo, uma das opções mais eficazes é a radioiodoterapia, que utiliza iodo radioativo (^{131}I) para reduzir a atividade da tiroide. De acordo com o estudo de Oliveira et al. (2023), esta terapia é segura, com uma razão custo/benefício favorável, sendo recomendada como tratamento primário em muitos casos. No entanto, é importante avaliar cuidadosamente as contraindicações e os possíveis efeitos adversos, como a

necessidade de acompanhamento rigoroso após a administração. Os autores acrescentam que o tratamento deve ser individualizado, com uma análise atenta do risco-benefício.

Além disso, Larsen et al. (2022) evidenciaram que a suplementação com certos oligoelementos, como iodo, selênio e zinco, pode ser benéfica para algumas populações específicas (mas não na generalidade) com distúrbios da tiroide, como mulheres com excesso de peso ou obesidade. Contudo, conforme alertado pelos autores, é necessário ter cuidado com a suplementação excessiva de iodo, que pode induzir problemas na tiroide. No caso de doentes com sensibilidades alimentares, evitar o glúten e os laticínios pode melhorar a absorção da levotiroxina.

Outros estudos, como o de Biondi et al. (2019) indicaram que o tratamento eficaz das disfunções da tiroide pode melhorar o controlo glicémico. No caso de doentes com diabetes que apresentam hipotiroidismo, a alteração ou ajuste da medicação antidiabética pode ser necessária, uma vez que a reposição dos valores normais das hormonas tiroideias pode influenciar os níveis de glucose no sangue e a necessidade de insulina (Biondi et al., 2019).

No hipertiroidismo, a normalização dos níveis hormonais com antitiroídianos pode melhorar o controlo glicémico, reduzindo a necessidade de insulina em doentes diabéticos (Vlad et al., 2015).

5.1. Controlo das hormonas da tiroide como terapêutica adjuvante para a Diabetes Mellitus

O controlo das hormonas da tiroide tem sido estudado como uma forma de tratamento complementar para a diabetes *mellitus*. Um exemplo de tratamento complementar é o uso da levotiroxina que é utilizada usualmente para tratar o hipotiroidismo. Este medicamento melhora indiretamente o controlo da glicémia em pessoas diabéticas, em particular aquelas afetadas por hipotiroidismo. Segundo Biondi et al. (2019), a reposição das hormonas da tiroide, como a T4, pode também melhorar a resistência à insulina e prevenir problemas metabólicos relacionados com a diabetes.

Além da levotiroxina, têm sido estudadas outras opções de tratamento, como os análogos de hormonas tiroideias modificadas. Estes medicamentos são desenhados para mimetizar os seus efeitos, porém sem os efeitos secundários indesejados, como o aumento do risco de problemas cardíacos ou o agravamento da resistência à insulina, que podem piorar a diabetes (Shpakov, 2017).

Desta forma, o controlo das hormonas da tiroide, seja através da reposição com levotiroxina ou do uso de antitiroidianos, é uma opção viável para melhorar o tratamento da diabetes, dado que ajuda a regular o metabolismo e a diminuir as complicações relacionadas com o controlo dos níveis de açúcar no sangue.

5.2. Terapêutica para Diabetes *Mellitus*

A terapêutica para a diabetes *mellitus* envolve diferentes abordagens, desde a utilização de insulina até medicamentos antidiabéticos orais e tratamentos mais recentes, como o Ozempic®, um agonista dos recetores GLP-1. Importa referir que estas opções variam conforme o tipo de diabetes, o estado de saúde do doente, e os objetivos terapêuticos.

5.2.1. Insulina

A insulina é um dos tratamentos primordiais para a gestão da diabetes *mellitus*, principalmente no caso da diabetes tipo 1 (Thota & Akbar, 2024).

De acordo com a DGS (2011), é fundamental ajustar a sua administração em função das necessidades individuais do paciente, focando na prevenção de complicações, no controlo glicémico e na melhoria da qualidade de vida.

Classificação da insulina de acordo com a duração da sua ação

Quando o corpo não produz insulina suficiente ou as necessidades da mesma aumentam, iniciar um tratamento baseado na sua administração torna-se indispensável para regular a glicémia. A insulina é classificada de acordo com a duração da sua ação, em três categorias principais: de ação curta, de ação intermédia e de ação prolongada. Tal classificação reflete o perfil farmacocinético de cada tipo, sendo essencial para determinar a sua administração terapêutica.

1. Insulinas de Ação Rápida

As insulinas de ação rápida, como a Lispro e a Aspart, apresentam início de ação entre 5 e 15 minutos após a administração, atingindo o pico em aproximadamente 30 minutos. A duração total da sua ação varia entre as 3 e as 5 horas. Este tipo de insulina é frequentemente utilizado antes das refeições para controlar a glicemia pós-prandial e, geralmente, é combinado com insulinas de ação curta ou prolongada para assegurar o controlo glicémico ao longo do dia.

2. **Insulinas de Ação Curta**
A insulina de ação curta, ou insulina regular, inicia a sua ação em cerca de 30 a 40 minutos, atingindo o pico de atividade entre 90 e 120 minutos. A duração total de ação situa-se entre as 6 e as 8 horas. Este tipo de insulina é administrado antes das refeições, sendo recomendado que o paciente consuma alimentos até 30 minutos após a aplicação, a fim de evitar episódios de hipoglicemia.
3. **Insulinas de Ação Intermédia**
Insulinas de ação intermédia, como a NPH (Neutral Protamine Hagedorn), apresentam início de ação entre 1 e 4 horas, com um pico de atividade situado entre as 4 e as 8 horas. Normalmente, a sua administração ocorre duas vezes ao dia, permitindo o controlo dos níveis de glicose no sangue ao longo do mesmo.
4. **Insulinas de Ação Prolongada**
Insulinas de ação prolongada, como a Glargina e o Detemir, iniciam a ação entre 1 e 2 horas após a aplicação e caracterizam-se por apresentar um efeito contínuo, sem picos pronunciados, com duração entre 12 e 24 horas. A administração é frequentemente realizada à noite, pós-prandial, contribuindo para a manutenção de níveis estáveis de glicose durante o período noturno e reduzindo a necessidade de várias aplicações ao longo do dia (Thota & Akbar, 2024).

De acordo com o Decreto Regulamentar nº 14/2012 e a Norma da DGS, a insulina é recomendada no tratamento da diabetes *mellitus* tipo 2 quando a terapêutica não farmacológica e os Antidiabéticos Orais (ADO – ver secção 5.2.2) revelam-se insuficientes para controlar os níveis de glicémia. A insulina também deve ser considerada em casos de diagnóstico recente em doentes com glicémias muito elevadas ou HbA1c entre 10% e 12%, sendo que a insulina pode ser temporariamente combinada com ADO e posteriormente ajustada quando se verificar uma melhoria metabólica.

A administração da insulina é maioritariamente feita por via subcutânea, através de seringas, canetas de insulina ou bombas de insulina, permitindo que os doentes apliquem o tratamento com facilidade e conveniência no seu dia a dia (Sousa et al., 2019). No entanto, o tratamento com insulina pode apresentar alguns efeitos adversos, sendo a hipoglicémia um dos mais graves (Donnor & Sarkar, 2023).

Outro efeito colateral comum do uso de insulina é o ganho de peso, que pode resultar de episódios de hipoglicémia em que os doentes consomem mais calorias para elevar os

níveis de glucose, o que pode conduzir a um aumento de peso ao longo do tempo. Reações locais, como erupções cutâneas e, em raros casos, anafilaxia, também podem ocorrer devido à insulina ou aos seus aditivos (Donnor & Sarkar, 2023). Além disso, a reutilização de agulhas ou a administração repetida da insulina na mesma área pode levar ao desenvolvimento de lipodistrofia, um estado clínico que compromete a absorção da insulina e prejudica o controlo glicémico (Sousa et al., 2019).

Portanto, a insulina, apesar de essencial para o controlo da diabetes, deve ser administrada cuidadosamente e com rigorosa adesão às orientações médicas.

5.2.2. Antidiabéticos Orais (ADO)

Os Antidiabéticos Orais (ADO) são medicamentos em comprimidos utilizados no tratamento da diabetes tipo 2, que, juntamente com uma alimentação equilibrada e a prática de exercício físico, ajudam a regular a glicémia (*Element Diabetes*, 2024).

Existem várias opções de ADO no tratamento da diabetes *mellitus* tipo 2, com ênfase para a metformina como escolha prioritária na primeira linha de tratamento na maioria dos casos. Embora o seu mecanismo de ação não esteja ainda bem compreendido, a metformina é bastante recomendada por ser eficaz, segura, e normalmente bem tolerada, sem provocar ganho de peso nem hipoglicémia. Além disso, apresenta um efeito benéfico sobre eventos cardiovasculares (Duarte et al., 2013) e, recentemente, surgiram evidências de que poderá reduzir o risco de desenvolvimento de cancro, inibir doenças neurodegenerativas e prolongar a longevidade, apesar destes efeitos não terem sido observados nem de forma transversal nem consistente (Hua et al., 2023; Du et al., 2022; Drzewoski & Hanefeld, 2021).

Vários estudos mostraram a eficácia da metformina no campo da diabetes. Hirst et al. (2012) analisou o efeito da metformina no controlo da glicémia, medido pelos níveis de HbA1c, em pessoas com diabetes tipo 2. O estudo também avaliou de que forma diferentes doses de metformina afetam este controlo. Foram incluídos estudos com duração de pelo menos 12 semanas, nos quais os doentes usaram metformina isoladamente ou em conjugação com outros medicamentos. Os dados foram reunidos e analisados em conjunto, demonstrando que o uso de metformina isoladamente reduziu a HbA1c em 1,12% em comparação com um grupo controlo; em conjugação com outros medicamentos orais, a redução foi de 0,95%, e com insulina, a redução foi de 0,60%.

Doses maiores de metformina levaram a uma redução mais pronunciada do HbA1c, sem causar efeitos adversos significativos.

O estudo de Patel et al. (2012) analisou a eficácia da metformina na prevenção da diabetes tipo 2 através de uma revisão sistemática e meta-análise de 17 estudos, com um total de 30,474 participantes. A investigação demonstrou que a metformina é eficaz na redução do risco de progressão de pré-diabetes para diabetes tipo 2. Os resultados mostraram que, entre os indivíduos pré-diabéticos, a metformina reduziu as chances de desenvolver a doença em 35% em comparação com os grupos de controlo. Além disso, a metformina também reduziu em média 42% o risco geral de desenvolvimento da diabetes tipo 2 quando comparada a intervenções que não incluíam o uso do medicamento.

O estudo de Harada et al. (2023) analisou retrospectivamente a eficácia da metformina em pacientes com diabetes tipo 2 no Japão. O objetivo foi avaliar o impacto da introdução da metformina, isoladamente ou em combinação com outros medicamentos, e identificar as características dos doentes com maior redução dos níveis de glucose. Foram analisados dados de 201 doentes recém-prescritos com metformina, com uma média de 56,8 anos, IMC de 27,5 kg/m², HbA1c de 8,1%, e duração média da diabetes de 3 anos. Após 24 semanas de tratamento, as mudanças nos níveis de HbA1c variaram conforme a introdução da metformina: -1,59% na primeira linha de tratamento, -0,91% na segunda, -0,89% na terceira, e -0,65% na quarta linha. Ou seja, quanto mais precocemente a metformina foi introduzida, maior foi a melhoria nos níveis de glucose. Os fatores que mais influenciaram a redução de HbA1c foram a introdução precoce da metformina, níveis altos de HbA1c iniciais, alta taxa de filtração glomerular, secreção reduzida de insulina, menor duração da diabetes, e doses mais altas de metformina.

Se a metformina isolada não for suficiente para alcançar o controlo metabólico adequado, recomenda-se a adição de outros ADO, de entre os quais os mais comuns incluem as sulfonilureias, os inibidores da DPP-4, os agonistas dos recetores do GLP-1, e a pioglitazona. No entanto, a escolha do segundo fármaco deve ser individualizada, levando em consideração fatores como o risco de hipoglicémia, o ganho de peso, efeitos secundários, e o perfil do doente (Duarte et al., 2013).

As sulfonilureias são uma das classes mais antigas de ADO que remonta à década de 1950, sendo eficazes no controlo glicémico, mas associadas a risco de hipoglicémia e ganho de peso (Mishriky et al., 2015; Costello et al., 2023; Nunes et al., 2017).

Já os inibidores da DPP-4 são opções mais recentes, com a vantagem de não causarem hipoglicemia nem impacto no peso, porém mais dispendiosos. Estes medicamentos, como a sitagliptina e a vildagliptina, reduzem a glicose no sangue sem causar hipoglicemia nem promover ganho de peso, o que é uma vantagem importante para doentes que já apresentem problemas relacionados com o excesso de peso (Gallwitz, 2019; Kasina & Baradhi, 2023).

Os agonistas dos receptores GLP-1, como o liraglutide e a semaglutida (secção 5.2.3), estão associados à perda de peso significativa e parecem ter efeitos benéficos sobre o sistema cardiovascular (Vergès et al., 2011; Lorber, 2013). Estas propriedades fazem com que sejam uma escolha terapêutica importante para reduzir a mortalidade relacionada a doenças cardiovasculares em doentes com diabetes e obesidade (Rodbard, 2018).

A pioglitazona, um medicamento da classe das tiazolidinedionas, é eficaz no tratamento de alguns doentes com diabetes tipo 2, principalmente por melhorar a sensibilidade à insulina. Não obstante, está associada a uma série de efeitos adversos significativos, como o ganho de peso, o edema, e um risco aumentado de insuficiência cardíaca. Estudos mostraram que doentes tratados com pioglitazona apresentaram um aumento no risco de edema periférico e pulmonar, e os eventos adversos cardíacos como a insuficiência cardíaca congestiva constituem uma preocupação crítica (Xue et al., 2020). Além disso, a pioglitazona também apareceu associada a um maior risco de fraturas ósseas, principalmente em doentes idosos ou com predisposição para a osteoporose (Liao et al., 2017).

5.2.3. Ozempic® (semaglutida)

O Ozempic® é um medicamento aprovado pela FDA (Food and Drug Administration) para o tratamento de diabetes tipo 2. Este fármaco atua como um agonista do recetor do GLP-1 - *Glucagon-like peptide-1*, (uma incretina produzida no intestino que regula os níveis de glicose no sangue ao estimular a secreção de insulina, inibir a libertação de glucagon, e promover a saciedade), com a qual apresenta uma homologia estrutural de 94%, desempenhando um papel crucial no controlo glicémico e na redução do peso corporal. Atua estimulando a secreção de insulina dependente da glicose, retardando o esvaziamento gástrico, e reduzindo a secreção de glucagon, promovendo a saciedade e inibindo o apetite.

Caracteriza-se como um agonista de ação prolongada, devido a modificações estruturais que aumentam a sua ligação à albumina e o protegem da degradação enzimática pela DPP-4, prolongando a sua semi-vida e eficácia terapêutica. Além disso, o Ozempic® tem a indicação de reduzir o risco de eventos cardiovasculares graves, como morte por causas cardiovasculares, enfarte do miocárdio e AVC, em doentes com ou sem diabetes, mas que tenham doença cardiovascular estabelecida (Kommu & Whitfield, 2024).

Em Portugal, o Ozempic® é aprovado para o tratamento de adultos com diabetes *mellitus* tipo 2 que não conseguem controlar a doença adequadamente com dieta e exercício. É usado como adjuvante à dieta e ao exercício em monoterapia, quando a metformina não é adequada, ou em combinação com outros medicamentos anti-diabéticos. No país, a semaglutida é comparticipada pelo Serviço Nacional de Saúde (SNS) apenas para doentes com diabetes tipo 2, com um IMC igual ou superior a 35 kg/m², sendo utilizado como uma segunda ou terceira linha de tratamento. No entanto, tem sido frequentemente utilizado para tratar a obesidade ou o excesso de peso em pessoas sem diabetes numa utilização *off-label*, não comparticipada pelo SNS (Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica, 2022).

A eficácia do Ozempic® é reconhecida em vários estudos, tanto na diabetes como na perda de peso. Ghush et al. (2022) verificaram que o tratamento com semaglutida foi eficaz para ajudar pessoas com excesso de peso ou obesidade a perder peso, obtendo resultados semelhantes aos observados em ensaios clínicos. No estudo, os participantes perderam em média 5,9% do peso corporal após 3 meses e 10,9% após 6 meses de tratamento. Além disso, a maioria dos participantes atingiu uma perda de peso significativa, sendo que quase 55% perderam $\geq 10\%$ do peso corporal após 6 meses (dos quais aproximadamente 14% perderam $> 20\%$ do seu peso corporal). Os participantes com diabetes tipo 2 perderam, no entanto, menos peso em comparação com aqueles sem diabetes.

O estudo de Gao et al. (2022) analisou a eficácia e a segurança da semaglutida para a perda de peso em doentes obesos ou com excesso de peso que não tinham diabetes. Os resultados mostraram que a semaglutida foi eficaz em reduzir significativamente o peso corporal em comparação com o placebo. Os participantes que usaram o medicamento perderam, em média, 10,09% do peso corporal, reduziram o IMC em 3,71 kg/m² e diminuíram o perímetro abdominal em 8,28 cm. Além disso, uma maior proporção de doentes atingiu reduções de peso de 5%, 10%, 15% e até 20%. A semaglutida também

melhorou a pressão arterial, os níveis de proteína C-reativa (um indicador da resposta inflamatória), e os perfis lipídicos. No entanto, apresentou mais efeitos adversos do que o placebo, principalmente ao nível gastrointestinal. Foi concluído que a semaglutida é eficaz para perda de peso em doentes obesos ou com excesso de peso sem diabetes, com uma segurança aceitável.

6. Monitorização da terapêutica

A monitorização constante da função da tiroide e dos níveis de glucose em pessoas com diabetes e problemas na tiroide é muito importante dada a complexa correlação entre estas doenças (Kalra et al., 2019).

As alterações na função da tiroide podem influenciar o controlo dos níveis de açúcar no sangue e, por outro lado, a diabetes pode influenciar o funcionamento da tiroide. Por conseguinte, é essencial um acompanhamento atento para um tratamento eficaz e para evitar complicações (Eom et al., 2022).

Determinados problemas na tiroide, como o hipotiroidismo ou o hipertiroidismo, podem interferir com a regulação do açúcar no sangue. No hipotiroidismo, por exemplo, a resistência à insulina pode aumentar, o que dificulta o controlo do nível de glucose no sangue (Azzoug et al., 2018). No caso do hipertiroidismo, a glicogenólise e a gluconeogénese no fígado aumentam, o que pode desequilibrar a glicémia (Venditti et al., 2019). A monitorização e a regulação adequada dos níveis hormonais e de glucose ajudam a evitar complicações como as crises de hiperglicémia, a cetoacidose diabética e os problemas cardiovasculares que podem advir de problemas não tratados na tiroide (Srivastava et al., 2021).

O nível de TSH deve ser verificado uma vez por ano, ou mais frequentemente, caso se registem valores anormais ou existam sintomas de disfunção (Brenta, 2010).

Além disso, a análise de fT4 deve ser efetuada se o nível de TSH apresentar alterações, para avaliar a gravidade da disfunção. No que se refere à monitorização glicémica, a HbA1c deve ser medida a cada três meses para avaliar o controlo dos níveis de glucose a longo prazo e adaptar o tratamento, se necessário (Rahman et al., 2023; Liu et al., 2023; Dasari & Ramarao, 2023).

As avaliações regulares de glicémia em jejum e pós-prandial também ajudam a monitorizar as alterações diárias e a identificar possíveis necessidades de regulação terapêutica (Abriba, 2023; Associação Protectora dos Diabéticos de Portugal [APDP], 2022). Segundo a APDP (2022), é muito importante fazer estas avaliações para controlar a diabetes adequadamente. A avaliação da glicémia em jejum deve ser feita logo ao acordar, antes de comer ou beber, por volta das 8h da manhã. Para isto, pode-se usar glicosímetros ou monitores contínuos de glucose. Em indivíduos saudáveis, os níveis de glucose no sangue devem situar-se no intervalo 70 - 100 mg/dL, enquanto para diabéticos, o objetivo pode ser um pouco mais elevado, conforme indicado pelo médico. A glicémia pós-prandial deve ser medida cerca de 1 a 2 horas após a refeição. Por exemplo, pode-se medir após o pequeno-almoço, almoço ou jantar, como às 13h (depois do almoço) e às 20h (depois do jantar). O valor desejado para a glicémia pós-prandial em diabéticos é geralmente abaixo de 180 mg/dL, segundo as orientações médicas. Para quem precisa de um controlo mais rigoroso, é recomendado o uso de Monitorização Contínua da Glucose (do inglês, *Continuous Glucose Monitoring*, CGM) ou monitorização *flash*. Estes dispositivos permitem obter leituras frequentes durante o dia, ajudando a identificar padrões nos níveis de glucose e a adequar o tratamento quando necessário (APDP, 2022). Assim, a monitorização ininterrupta, e integrada da função da tiroide e dos níveis de glucose é crucial para melhorar o tratamento e prevenir disfunções em pessoas com diabetes e problemas da tiroide.

7. O efeito da terapêutica anti-diabetes nas disfunções da tiroide

A revisão da literatura sobre o efeito da terapêutica anti-diabetes nas disfunções da tiroide destaca alguns estudos recentes que analisaram as interações entre tratamentos antidiabéticos e a função tiroidiana.

Metformina e a tiroide

A metformina, um dos medicamentos mais utilizados para tratar a diabetes tipo 2, tem sido correlacionada com uma diminuição dos níveis de TSH em doentes com hipotiroidismo, sem, no entanto, alterar os níveis de fT3 e fT4 (Abdelmoez et al., 2019). Uma meta-análise indicou também que a metformina pode reduzir ligeiramente os níveis de TSH em quem tem hipotiroidismo (Lupoli et al., 2014).

Interação entre insulina e hormonas da tiroide

O tratamento com insulina pode influenciar o equilíbrio hormonal da tiroide, impactando os níveis de T3 e T4. A insulina apresenta um papel na regulação da conversão de T4 em T3, que é frequentemente alterada em indivíduos diabéticos. Nos pacientes não tratados, essa conversão é muitas vezes prejudicada, o que pode agravar os sintomas do hipotireoidismo e influenciar o metabolismo de forma negativa (Eom et al., 2022).

Terapia combinada com metformina e antioxidantes

Uma abordagem interessante estudou o uso da S-alilcisteína, um derivado do alho, no controlo da diabetes e na melhoria da função da tiroide. Este tratamento foi associado à normalização dos níveis de glucose e das hormonas da tiroide em modelos animais com diabetes (Saravanan & Ponmurugan, 2012).

Conclusão

Esta monografia teve como objetivo realizar uma revisão sobre as disfunções da tiroide e o seu impacto nos doentes com diabetes *mellitus*, com o intuito de explorar a relação entre estas duas condições e perceber como o tratamento das disfunções tiroidianas pode influenciar o controlo glicémico em pessoas com diabetes. O reconhecimento de que as disfunções da tiroide, nomeadamente o hipotireoidismo e o hipertireoidismo, são comuns em doentes diabéticos, bem como o impacto destas condições no equilíbrio metabólico, levou à necessidade de investigar profundamente o conhecimento sobre a interligação entre estas duas doenças crónicas.

A revisão da literatura existente sobre esta temática permitiu concluir que há uma correlação evidente entre as disfunções da tiroide e o controlo da diabetes *mellitus*, em particular no que diz respeito ao impacto do hipotireoidismo e do hipertireoidismo no metabolismo da glucose e no controlo glicémico. Os estudos analisados indicaram que o hipotireoidismo, caracterizado pela diminuição da função tiroidiana, tende a estar associado a uma maior resistência à insulina, o que dificulta o controlo da glicémia em doentes com diabetes tipo 2. Por outro lado, o hipertireoidismo pode provocar um aumento da degradação de insulina e acelerar o metabolismo da glucose, complicando o controlo glicémico em doentes com diabetes tipo 1 e 2.

Ao longo deste trabalho, evidenciou-se que o tratamento adequado das disfunções da tiroide, particularmente com terapêuticas que corrigem os níveis hormonais, pode melhorar o controlo glicémico em doentes com diabetes *mellitus*. No caso do

hipotireoidismo, a terapia de reposição hormonal com levotiroxina tem demonstrado eficácia em melhorar a sensibilidade à insulina e diminuir os problemas relacionados com o descontrolo glicémico. No hipertireoidismo, o uso de fármacos antitireoidianos para normalizar os níveis de tiroxina e triiodotironina pode melhorar o equilíbrio glicémico, reduzindo a hiperglicémia e o risco de complicações metabólicas.

Isto leva a concluir que a identificação e o tratamento antecipado das disfunções tireoidianas em doentes com diabetes *mellitus* são primordiais para melhorar o controlo metabólico e reduzir o risco de complicações. A monitorização regular da função tireoidiana em doentes diabéticos, principalmente naqueles com fatores de risco para disfunções da tiroide, pode contribuir para um melhor controlo da doença e um acompanhamento mais bem-sucedido.

Conclui-se, então, que a coexistência de disfunções tireoidianas e diabetes *mellitus* constitui um desafio de monta para a gestão clínica, mas também uma oportunidade para melhorar a qualidade de vida dos doentes através de uma intervenção integrada. O tratamento apropriado das disfunções da tiroide pode melhorar o controlo glicémico e, igualmente, prevenir outras complicações, sendo, por consequência, uma prioridade no acompanhamento destes doentes.

Pelo exposto ao longo do trabalho, torna-se evidente que existe a necessidade de incluir a avaliação da função tireoidiana como parte do protocolo de *follow-up* de doentes diabéticos, de modo a otimizar o controlo glicémico e diminuir o risco de complicações a longo prazo.

Limitações do estudo

Em termos de limitações, pode-se apontar o facto deste estudo se basear principalmente numa revisão da literatura existente, o que, por si só, não permite a generalização absoluta dos resultados para todas as populações de doentes com diabetes e disfunções tireoidianas.

No entanto, o objetivo geral deste trabalho considera-se concretizado, uma vez que foi possível sintetizar e discutir as evidências disponíveis, contribuindo para um maior conhecimento no que toca à relação entre disfunções da tiroide e diabetes *mellitus*, e os benefícios de um tratamento adequado no tratamento do controlo glicémico.

Referências

- Abdelmoez, F. A., Mohamed, G. A., & Eldine, D. M. S. (2019). Study of the effect of metformin therapy on thyroid function in type 2 diabetic patients. *The Egyptian Journal of Internal Medicine*, 31(4), 972–978. https://doi.org/10.4103/ejim.ejim_148_19
- Abriba, S. (2023). Correlation of Fasting and Postprandial Blood Glucose with HbA1c in monitoring Glycemic Control of Diabetic Patients in FCT Abuja, Nigeria. *Newport International Journal of Public Health and Pharmacy*, 4(2), 9–17. <https://doi.org/10.59298/NIJPP/2023/10.2.1100>
- Adukauskiene, D., & Blauzdyte, J. (2006). Causes, diagnosis, and treatment of hypoglycemia. *Review Medicina (Kaunas)*, 42(10), 860-867. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17090987>
- Alhinti, S., Alhinti, M., Almutairi, N., Almutairi, N., & Ammar, S. (2023). The risk factors of gestational diabetes mellitus: a systematic review. *International Journal of Medicine in Developing Countries*, 349–356. <https://doi.org/10.24911/IJMDC.51-1669842583>
- Alsamghan, A. S. (2020). Prevalence of thyroid disorder in diabetic patients. *Bahrain Medical Bulletin*, 42(4), 266-269. https://www.bahrainmedicalbulletin.com/DEC_2020/DEC2020_PREVTHYROID.pdf
- American Diabetes Association. (2023). *FreeStyle Libre 3. Clinical Diabetes*, 41(4), 306-311. <https://diabetesjournals.org/clinical/article/41/4/306/147771>
- American Diabetes Association (2024). *Understanding Diabetes Diagnosis*. <https://diabetes.org/about-diabetes/diagnosis>
- Armstrong M, Asuka E, Fingeret A. Physiology, Thyroid Function. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537039/>
- Associação Protetora dos Diabéticos de Portugal (APDP). (2022). *Monitorização de glicose*. https://apdp.pt/wp-content/uploads/2022/11/06_MONITORIZACAO-DE-GLICOSE.pdf

- Azziz, R., Carmina, E., Chen, Z., Dunaif, A., Laven, J. S. E., Legro, R. S., Lizneva, D., Natterson-Horowitz, B., Teede, H. J., & Yildiz, B. O. (2016). Polycystic ovary syndrome. *Nature Reviews Disease Primers*, 2(1), 16057. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.57>
- Azzoug, S., Chellali, S., Boudissa, F. Z., Koceir, E. H. A., Meskine, D., & Chentli, F. (2018). Glucose Abnormalities in Hypothyroidism. *International Journal of Clinical Case Reports*, 8(3), 10–13. <https://doi.org/10.5376/ijccr.2018.08.0003>
- Bawa, H., Poole, L., Cooke, D., Panagi, L., Steptoe, A., & Hackett, R. A. (2020). Diabetes-related distress and daily cortisol output in people with Type 2 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 169, 108472. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108472>
- Berhan, Y., Waernbaum, I., Lind, T., Möllsten, A., & Dahlquist, G. (2011). *Geographical variation in the incidence of type 1 diabetes in the Nordic countries: A study within NordicDiabKids*. Umeå University. <https://www.diva-portal.org/smash/get/diva2:1378754/FULLTEXT01.pdf>
- Bevan, J. (2024). *The endocrine system*. Elsevier. <https://booksite.elsevier.com/samplechapters/9780443068485/9780443068485.pdf>
- Bidlingmaier, M., & Strasburger, C. J. (2009). *Growth Hormone* (pp. 187–200). https://doi.org/10.1007/978-3-540-79088-4_8
- Biondi, B., Kahaly, G. J., & Robertson, R. P. (2019). Thyroid Dysfunction and Diabetes Mellitus: Two Closely Associated Disorders. *Endocrine Reviews*, 40(3), 789–824. <https://doi.org/10.1210/er.2018-00163>
- Borges-Martins, L., Betea, D., Daly, A., & Beckers, A. (2005). Secondary forms of diabetes mellitus associated with endocrine diseases. *Revue médicale de Liège*, 60(5-6), 442-447. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16035309/>
- Brenta, G. (2010). Diabetes and thyroid disorders. *The British Journal of Diabetes & Vascular Disease*, 10(4), 172–177. <https://doi.org/10.1177/1474651410371321>
- Brutsaert, E. F. (2023). Hipoglicémia. Em *Manual MSD versão para profissionais de saúde*. <https://www.msmanuals.com/pt/profissional/distúrbios-endócrinos-e-metabólicos/diabetes-mellitus-e-distúrbios-do-metabolismo-de-carboidratos/hipoglicémia>

- Camarena-Hidalgo, M. S., Meaney, E., & Ortiz-Vilchis, P. (2023). Fundamentos de la hemoglobina glicada. Valor y ventajas en la práctica clínica. *Cardiovascular and Metabolic Science*, *34*(3), 119–126. <https://doi.org/10.35366/112761>
- Caruso, I., Marrano, N., Biondi, G., Genchi, V. A., D’Oria, R., Sorice, G. P., Perrini, S., Cignarelli, A., Natalicchio, A., Laviola, L., & Giorgino, F. (2023). Glucagon in type 2 diabetes: Friend or foe? *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, *39*(3), e3609. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3609>
- Casis, O., Echeazarra, L., Sáenz-Díez, B., & Gallego, M. (2024). Deciphering the roles of triiodothyronine (T3) and thyroid-stimulating hormone (TSH) on cardiac electrical remodeling in clinical and experimental hypothyroidism. *Journal of Physiology and Biochemistry*, *80*(1), 1–9. <https://doi.org/10.1007/s13105-023-01000-z>
- Catargi, B., Rigalleau, V., Poussin, A., Ronci-Chaix, N., Bex, V., Vergnot, V., Gin, H., Roger, P., & Tabarin, A. (2003). Occult Cushing’s Syndrome in Type-2 Diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *88*(12), 5808–5813. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-030254>
- Centro Materno-Infantil do Norte (s.d.). *Prova de tolerância à glicose oral com 75 gr de glicose*. https://www.chporto.pt/documentos/CMIN/prova_de_tolerancia_da_glicose-site1.pdf
- Ceriello, A., Genovese, S., Mannucci, E., & Gronda, E. (2016). O Glucagon e o coração na diabetes tipo 2: Novas perspectivas [Glucagon and heart in type 2 diabetes: New perspectives]. *Revista Portuguesa de Diabetes*, *11*(3), 116–124. <http://www.revportdiabetes.com/wp-content/uploads/2017/11/RPD-Vol-11-n%C2%BA-3-Setembro-2016-Artigo-de-Revis%C3%A3o-p%C3%A1gs-116-a-124.pdf>
- Chaker, L., Razvi, S., Bensenor, I. M., Azizi, F., Pearce, E. N., & Peeters, R. P. (2022). Hypothyroidism. *Nature Reviews Disease Primers*, *8*(30), 1–17. <https://doi.org/10.1038/s41572-022-00357-7>
- Chaudhry, H. S., & Singh, G. (2024). *Cushing syndrome*. In StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing.

- Chauhan, A., & Patel, S. S. (2024). Thyroid Hormone and Diabetes Mellitus Interplay: Making Management of Comorbid Disorders Complicated. *Hormone and Metabolic Research*. <https://doi.org/10.1055/a-2374-8756>
- Chiadini, I., Adda, G., Scillitani, A., Coletti, F., Morelli, V., di Lembo, S., Epaminonda, P., Masserini, B., Beck-Peccoz, P., Orsi, E., Ambrosi, B., & Arosio, M. (2007). Cortisol Secretion in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, *30*(1), 83–88. <https://doi.org/10.2337/dc06-1267>
- Clemmons, D. R., Miller, S., & Mamputu, J.-C. (2017). Safety and metabolic effects of tesamorelin, a growth hormone-releasing factor analogue, in patients with type 2 diabetes: A randomized, placebo-controlled trial. *PLOS ONE*, *12*(6), e0179538. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0179538>
- Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica. (2022, outubro 15). *Tratamento da diabetes mellitus tipo 2 em doentes elegíveis para o tratamento com semaglutido ou outro aGLP1*. Infarmed. <https://www.infarmed.pt/documents/15786/1816213/Orientação+n.º+15+Semaglutido.pdf/a138a197-33a8-69bb-7fa4-4d19a8b8f046>
- Costello, R. A., Nicolas, S., & Shivkumar, A. (2023). Sulfonylureas. In *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
- D'Aurizio, F. (2021). The role of laboratory medicine in the diagnosis of the hyperthyroidism. *The Quarterly Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, *65*(2). <https://doi.org/10.23736/S1824-4785.21.03344-6>
- Dalal, R., & Grujic, D. (2024). Epinephrine. In *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Atualizado em 1 de maio de 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482160/>
- Dasari, U., & Ramarao, P. (2023). Study of thyroid function abnormalities in diabetic patients. *International Journal of Scientific Research*, *12*(6), 20–22. <https://doi.org/10.36106/ijsr/2617640>
- Davis, M. G., & Phillippi, J. C. (2022). Hypothyroidism: Diagnosis and Evidence-Based Treatment. *Journal of Midwifery & Women's Health*, *67*(3), 394–397. <https://doi.org/10.1111/jmwh.13358>

- de Leo, S., Lee, S. Y., & Braverman, L. E. (2016). Hyperthyroidism. *The Lancet*, 388(10047), 906–918. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00278-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00278-6)
- de Oliveira, A. L., Gebara, J. P., Costa, L. B., Costa, L. B., Gebara, L. R., & Proietti, S. B. (2023). Análise do tratamento com iodo radioativo em pacientes com hipertireoidismo: uma revisão narrativa. *CONTRIBUCIONES A LAS CIENCIAS SOCIALES*, 16(9), 18137–18144. <https://doi.org/10.55905/revconv.16n.9-255>
- Dean, L. (2018). Carbamazepine therapy and HLA genotype. In V. M. Pratt, S. A. Scott, M. Pirmohamed, et al. (Eds.), *Medical Genetics Summaries*. National Center for Biotechnology Information. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK321445>
- Dekkers, O. M., Horváth-Puhó, E., Jørgensen, J. O. L., Cannegieter, S. C., Ehrenstein, V., Vandembroucke, J. P., Pereira, A. M., & Sørensen, H. T. (2013). Multisystem Morbidity and Mortality in Cushing’s Syndrome: A Cohort Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 98(6), 2277–2284. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-3582>
- DiMeglio, L. A., Evans-Molina, C., & Oram, R. A. (2018). Type 1 diabetes. *The Lancet*, 391(10138), 2449–2462. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31320-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31320-5)
- Direção-Geral da Saúde [DGS] (2011, 14 de fevereiro). *Diagnóstico e Classificação da Diabetes Mellitus*. <https://normas.dgs.min-saude.pt/wp-content/uploads/2011/01/diagnostico-e-classificacao-da-diabetes-mellitus.pdf>
- Donnor, T., & Sarkar, S. (2023). *Insulin: Pharmacology, therapeutic regimens and principles of intensive insulin therapy*. In *Endotext* [Internet].
- Doubleday, A., & Sippel, R. (2020). Hyperthyroidism . *Gland surgery*, 9(1), 124-135 . <https://doi.org/10.21037/gs.2019.11.01>.
- Drzewoski, J., & Hanefeld, M. (2021). The Current and Potential Therapeutic Use of Metformin—The Good Old Drug. *Pharmaceuticals*, 14(122), 1–33. <https://doi.org/10.3390/ph14020122>
- Du, M.-R., Gao, Q.-Y., Liu, C.-L., Bai, L.-Y., Li, T., & Wei, F.-L. (2022). Exploring the Pharmacological Potential of Metformin for Neurodegenerative Diseases. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 14, 1–10. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.838173>

- Duarte, R., Silva Nunes, J., Dores, J., Rodrigues, E., Raposo, J. F., Carvalho, D., Melo, P. C., Sequeira Duarte, J., Simões Pereira, C., & Medina, J. L. (2013). Recomendações Nacionais da SPD para o Tratamento da Hiperglicémia na Diabetes Tipo 2 – Versão Resumida. *Revista Portuguesa de Diabetes*, 8(1), 30-41
- El Sayed, A. M., El-Sayed, M. S., Rezk, A. Y., El-Zanaty, A. N., & El Badawy, A. M. (2023). Correlation of hypothyroidism with polycystic ovary syndrome (PCOS): A hospital-based cross-sectional study, Benha City, Egypt. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine*, 92, 5807-5812. <https://doi.org/10.12816/0053435>
- El Sayed, S. A., & Mukherjee, S. (2023). Physiology, pancreas. In StatPearls. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459261/>
- Element Diabetes (2024). *Controlar a diabetes. Medicação.* [https://www.elementdiabetes.com/Controlar-a-Diabetes/Medica%C3%A7%C3%A3o#:~:text=Os%20antidiab%C3%A9ticos%20orais%20\(ADO\)%20s%C3%A3o,insulina%20em%20simult%C3%A2neo%20%2D%20terap%C3%AAutica%20mista.](https://www.elementdiabetes.com/Controlar-a-Diabetes/Medica%C3%A7%C3%A3o#:~:text=Os%20antidiab%C3%A9ticos%20orais%20(ADO)%20s%C3%A3o,insulina%20em%20simult%C3%A2neo%20%2D%20terap%C3%AAutica%20mista.)
- Eom, Y. S., Wilson, J. R., & Bernet, V. J. (2022). Links between Thyroid Disorders and Glucose Homeostasis. *Diabetes & Metabolism Journal*, 46(2), 239–256. <https://doi.org/10.4093/dmj.2022.0013>
- Fleseriu, M., Biller, B. M. K., Findling, J. W., Molitch, M. E., Schteingart, D. E., Gross, C., Auchus, R., Bailey, T., Biller, B. M. K., Carroll, T., Colleran, K., Fein, H., Findling, J. W., Fleseriu, M., Hamrahian, A., Katznelson, L., Kerr, J., Kipnes, M., Kirschner, L., ... Weiss, R. (2012). Mifepristone, a Glucocorticoid Receptor Antagonist, Produces Clinical and Metabolic Benefits in Patients with Cushing’s Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 97(6), 2039–2049. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-3350>
- Fridlyand, L. E., Tamarina, N. A., Schally, A. v., & Philipson, L. H. (2016). Growth Hormone-Releasing Hormone in Diabetes. *Frontiers in Endocrinology*, 7, 1–7. <https://doi.org/10.3389/fendo.2016.00129>
- Gajera, D., Shah, N., Patel, R., & Desai, M. (2023). Detailed review on gestational diabetes mellitus. *Hormone and Metabolic Research*, 55, 295-303. <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/pdf/10.1055/a-2061-9441.pdf>

- Gallwitz, B. (2019). Clinical Use of DPP-4 Inhibitors. *Frontiers in Endocrinology*, *10*(389), 1–10. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00389>
- Gan, L., Li, N., Heizhati, M., Li, M., Yao, L., Hong, J., Wu, T., Wang, H., Liu, M., & Maitituersun, A. (2023). Diurnal Cortisol Features and Type 2 Diabetes Risk in Patients With Hypertension and Obstructive Sleep Apnea: A Cohort Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *108*(9), e679–e686. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgad184>
- Gao, X., Hua, X., Wang, X., Xu, W., Zhang, Y., Shi, C., & Gu, M. (2022). Efficacy and safety of semaglutide on weight loss in obese or overweight patients without diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Frontiers in Pharmacology*, *13*, 1–14. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.935823>
- Garg, S. K., Kaur, G., Haider, Z., Rodriguez, E., Beatson, C., & Snell-Bergeon, J. (2024). Efficacy of Semaglutide in Overweight and Obese Patients with Type 1 Diabetes. *Diabetes Technology & Therapeutics*, *26*(3), 184–189. <https://doi.org/10.1089/dia.2023.0490>
- Ghusn, W., de la Rosa, A., Sacoto, D., Cifuentes, L., Campos, A., Feris, F., Hurtado, M. D., & Acosta, A. (2022). Weight Loss Outcomes Associated With Semaglutide Treatment for Patients With Overweight or Obesity. *JAMA Network Open*, *5*(9), e2231982. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.31982>
- Grant, P. J., & Marx, N. (2020). Diabetes and cardiovascular disease: it's time to apply the evidence. *European Heart Journal. Acute Cardiovascular Care*, *9*(6), 586–588. <https://doi.org/10.1177/2048872620952722>
- Gregory, G. A., Robinson, T. I. G., Linklater, S. E., Wang, F., Colagiuri, S., de Beaufort, C., Donaghue, K. C., Magliano, D. J., Maniam, J., Orchard, T. J., Rai, P., Ogle, G. D., Harding, J. L., Wander, P. L., Zhang, X., Li, X., Karuranga, S., Chen, H., Sun, H., ... Ma, R. C. (2022). Global incidence, prevalence, and mortality of type 1 diabetes in 2021 with projection to 2040: a modelling study. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, *10*(10), 741–760. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(22\)00218-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00218-2)
- Hamadneh, J., Al-bayyari, N. S., Hamadneh, S., Al-Zeidaneen, S., Subih, H., Burgan, S. Z., & Amarin, Z. O. (2020). Demographic, Anthropometric, and Biochemical Characteristics of Jordanian Women With Polycystic Ovary Syndrome: A Case-

- Control Study. *International Journal of Women's Health and Reproduction Sciences*, 9(1), 24–28. <https://doi.org/10.15296/ijwhr.2021.05>
- Han, C., He, X., Xia, X., Li, Y., Shi, X., Shan, Z., & Teng, W. (2015). Subclinical Hypothyroidism and Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS ONE*, 10(8), e0135233. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0135233>
- Harada, M., Kondo, Y., Sugiyama, M., Ohira, A., Ichikawa, M., Akiyama, T., Orime, K., Takai, T., Yamakawa, T., & Terauchi, Y. (2023). The METRO study: a retrospective analysis of the efficacy of metformin for type 2 diabetes in Japan. *Endocrine Journal*, 70(1), 22–30. <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ22-0330>
- Hirst, J. A., Farmer, A. J., Ali, R., Roberts, N. W., & Stevens, R. J. (2012). Quantifying the Effect of Metformin Treatment and Dose on Glycemic Control. *Diabetes Care*, 35(2), 446–454. <https://doi.org/10.2337/dc11-1465>
- Ho, K. K., O'Sullivan, A. J., & Burt, M. G. (2023). The physiology of growth hormone (GH) in adults: translational journey to GH replacement therapy. *Journal of Endocrinology*, 257(2), 1–11. <https://doi.org/10.1530/JOE-22-0197>
- Hua, Y., Zheng, Y., Yao, Y., Jia, R., Ge, S., & Zhuang, A. (2023). Metformin and cancer hallmarks: shedding new lights on therapeutic repurposing. *Journal of Translational Medicine*, 21(403), 1–20. <https://doi.org/10.1186/s12967-023-04263-8>
- InformedHealth.org. (2024). In brief: How does the thyroid gland work? Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279388/>
- Institute for Quality and Efficiency in Health Care [IQWiG] (2023). *Type 2 diabetes: Learn more – Hyperglycemia and hypoglycemia in type 2 diabetes*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560750/>
- International Diabetes Federation [IDF] (2019). *IDF Diabetes Atlas* (9th ed.). https://diabetesatlas.org/idfawp/resource-files/2019/07/IDF_diabetes_atlas_ninth_edition_en.pdf

- Jia, Y., Liu, Y., Feng, L., Sun, S., & Sun, G. (2022). Role of Glucagon and Its Receptor in the Pathogenesis of Diabetes. *Frontiers in Endocrinology*, *13*, 928016. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.928016>
- Joseph, J. J., & Golden, S. H. (2017). Cortisol dysregulation: the bidirectional link between stress, depression, and type 2 diabetes mellitus. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1391*(1), 20–34. <https://doi.org/10.1111/nyas.13217>
- Kahanovitz, L., Sluss, P. M., & Russell, S. J. (2017). Type 1 Diabetes—A Clinical Perspective. Point of Care: The Journal of Near-Patient Testing & Technology, *16*(1), 37–40. <https://doi.org/10.1097/POC.0000000000000125>
- Kalra, S., Aggarwal, S., & Khandelwal, D. (2019). Thyroid Dysfunction and Type 2 Diabetes Mellitus: Screening Strategies and Implications for Management. *Diabetes Therapy*, *10*(6), 2035–2044. <https://doi.org/10.1007/s13300-019-00700-4>
- Kalyani, R. R. (2017). *Johns Hopkins Diabetes Guide: Overview, diagnosis, and classification of diabetes*. Johns Hopkins University. <https://booksite.elsevier.com/samplechapters/9780443068485/9780443068485.pdf>
- Karakas, S. E. (2017). New biomarkers for diagnosis and management of polycystic ovary syndrome. *Clinica Chimica Acta*, *471*, 248–253. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2017.06.009>
- Kasina, S. V. S. K., & Baradhi, K. M. (2023). *Dipeptidyl Peptidase IV (DPP IV) Inhibitors*. Em *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
- Katsarou, A., Gudbjörnsdottir, S., Rawshani, A., Dabelea, D., Bonifacio, E., Anderson, B. J., Jacobsen, L. M., Schatz, D. A., & Lernmark, Å. (2017). Type 1 diabetes mellitus. *Nature Reviews Disease Primers*, *3*(1), 17016. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.16>
- Kavitha, M., Devi, M., & Puvaneswari, N. (2017). Clinical Presentation, Risk Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). *International Journal of Biomedical and Advance Research*, *8* (3), 66-71. <https://doi.org/10.7439/ijbar.v8i3.3636>

- Khamis, A. M. (2023). Pathophysiology, Diagnostic Criteria, and Approaches to Type 2 Diabetes Remission. *Cureus*, *15*(1), 1–9. <https://doi.org/10.7759/cureus.33908>
- Khan, M. J., Ullah, A., & Basit, S. (2019). Genetic Basis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): Current Perspectives. *The Application of Clinical Genetics*, *12*, 249–260. <https://doi.org/10.2147/TACG.S200341>
- Kim, S.-H., & Park, M.-J. (2017). Effects of growth hormone on glucose metabolism and insulin resistance in human. *Annals of Pediatric Endocrinology & Metabolism*, *22*(3), 145–152. <https://doi.org/10.6065/apem.2017.22.3.145>
- Knight, J. (2021). Endocrine system I: Overview of the endocrine system and hormones. *Nursing Times*, *117*(5), 38-42.
- Kommu, S., & Whitfield, P. (2024). *Semaglutide*. In StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
- Kousar, S. (2019). Type 1 Diabetes: Causes, Symptoms and Treatments, Review with Personal Experience. *Current Research in Diabetes & Obesity Journal*, *11*(4), 1–7. <https://doi.org/10.19080/CRDOJ.2019.11.555817>
- Krause, M., & de Vito, G. (2023). Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus: Commonalities, Differences and the Importance of Exercise and Nutrition. *Nutrients*, *15*(4279), 1–4. <https://doi.org/10.3390/nu15194279>
- Kulina, G. R., & Rayfield, E. J. (2016). The Role of Glucagon in the Pathophysiology and Management of Diabetes. *Endocrine Practice*, *22*(5), 612–621. <https://doi.org/10.4158/EP15984.RA>
- Kyrou, I., Weickert, M. O., & Randevara, H. S. (2015). Diagnosis and Management of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). In *Endocrinology and Diabetes* (pp. 99–113). Springer London. https://doi.org/10.1007/978-1-4471-2789-5_13
- Laclaustra, M., Moreno-Franco, B., Lou-Bonafonte, J. M., Mateo-Gallego, R., Casasnovas, J. A., Guallar-Castillon, P., Cenarro, A., & Civeira, F. (2019). Impaired Sensitivity to Thyroid Hormones Is Associated With Diabetes and Metabolic Syndrome. *Diabetes Care*, *42*(2), 303–310. <https://doi.org/10.2337/dc18-1410>

- Larsen, D., Singh, S., & Brito, M. (2022). Thyroid, Diet, and Alternative Approaches. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *107*(11), 2973–2981. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac473>
- Lee, I., & Dokras, A. (2020). Mental health and body image in polycystic ovary syndrome. *Current Opinion in Endocrine and Metabolic Research*, *12*, 85–90. <https://doi.org/10.1016/j.coemr.2020.04.004>
- Lee, S. Y., & Pearce, E. N. (2023). Hyperthyroidism. *JAMA*, *330*(15), 1-22. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.19052>
- Liao, H.-W., Saver, J. L., Wu, Y.-L., Chen, T.-H., Lee, M., & Ovbiagele, B. (2017). Pioglitazone and cardiovascular outcomes in patients with insulin resistance, pre-diabetes and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*, *7*, 1–13. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-013927>
- Lindgren, A. L., Sidhu, S., & Welsh, K. M. (2020). Periorbital myxedema treated with intralesional hyaluronidase. *American Journal of Ophthalmology Case Reports*, *19*(100751), 1–2. <https://doi.org/10.1016/j.ajoc.2020.100751>
- List, E. O., Palmer, A. J., Berryman, D. E., Bower, B., Kelder, B., & Kopchick, J. J. (2009). Growth hormone improves body composition, fasting blood glucose, glucose tolerance and liver triacylglycerol in a mouse model of diet-induced obesity and type 2 diabetes. *Diabetologia*, *52*(8), 1647–1655. <https://doi.org/10.1007/s00125-009-1402-z>
- Liu, X., Qiu, Y., Chen, D., Xiong, J., Xia, B., Chen, C., & Li, S. (2023). Significance of monitoring the levels of thyroid hormone antibodies and glucose and lipid metabolism antibodies in patients suffer from type 2 diabetes. *Open Medicine*, *18*(1), 1–11. <https://doi.org/10.1515/med-2023-0876>
- Lorber, D. (2013). GLP-1 Receptor Agonists: Effects on Cardiovascular Risk Reduction. *Cardiovascular Therapeutics*, *31*(4), 238–249. <https://doi.org/10.1111/1755-5922.12000>
- Lucier, J., & Dulebohn, S. C. (2023). Type 1 diabetes. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507713/>

- Luna, R., Talanki Manjunatha, R., Bollu, B., Jhaveri, S., Avanthika, C., Reddy, N., Saha, T., & Gandhi, F. (2021). A Comprehensive Review of Neuronal Changes in Diabetics. *Cureus*, *13*(10), e19142. <https://doi.org/10.7759/cureus.19142>
- Lund, A., Bagger, J. I., Christensen, M., Knop, F. K., & Vilsbøll, T. (2014). Glucagon and Type 2 Diabetes: the Return of the Alpha Cell. *Current Diabetes Reports*, *14*(12), 555. <https://doi.org/10.1007/s11892-014-0555-4>
- Lupoli, R., di Minno, A., Tortora, A., Ambrosino, P., Arianna Lupoli, G., & di Minno, M. N. D. (2014). Effects of Treatment With Metformin on TSH Levels: A Meta-analysis of Literature Studies. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *99*(1), 143–148. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-2965>
- Manov, A. E., Chauhan, S., Dhillon, G., & Donepudi, A. (2023). Unmasking Type 1 Diabetes in Adults: Insights From Two Cases Revealing Misdiagnosis As Type 2 Diabetes, With Emphasis on Autoimmunity and Continuous Glucose Monitoring. *Cureus*, *15*(7), 1–4. <https://doi.org/10.7759/cureus.42459>
- Maselli, M., Inelmen, E., Giantin, V., & Manzato, E. (2012). Hypothyroidism in the elderly: diagnostic pitfalls illustrated by a case report.. *Archives of gerontology and geriatrics*, *55*(1), 82-4 . <https://doi.org/10.1016/j.archger.2011.05.003>.
- Mata-Cases, M., Franch-Nadal, J., Real, J., Cedenilla, M., & Mauricio, D. (2019). Prevalence and coprevalence of chronic comorbid conditions in patients with type 2 diabetes in Catalonia: a population-based cross-sectional study. *BMJ Open*, *9*(10), e031281. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-031281>
- Mathew, T. K., Zubair, M., & Tadi, P. (2023). *Blood glucose monitoring*. StatPearls. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555976/>
- Mazziotti, G., Gazzaruso, C., & Giustina, A. (2011). Diabetes in Cushing syndrome: basic and clinical aspects. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, *22*(12), 499–506. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2011.09.001>
- McIntyre, H. D., Catalano, P., Zhang, C., Desoye, G., Mathiesen, E. R., & Damm, P. (2019). Gestational diabetes mellitus. *Nature Reviews Disease Primers*, *5*(1), 1–19. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0098-8>
- Mills, G., Badeghiesh, A., Suarhana, E., Baghlaf, H., & Dahan, M. H. (2020). Associations Between Polycystic Ovary Syndrome and Adverse Obstetric and

- Neonatal Outcomes: A Population Study of 9.1 Million Births. *Obstetrical & Gynecological Survey*, 75(11), 677–679. <https://doi.org/10.1097/OGX.0000000000000863>
- Mishra, A. K. (2021). Cushing's syndrome. In *Endocrine Surgery* (pp. 359–368). CRC Press. <https://doi.org/10.1201/9780429197338-49>
- Mishriky, B. M., Cummings, D. M., & Tanenberg, R. J. (2015). The efficacy and safety of DPP4 inhibitors compared to sulfonylureas as add-on therapy to metformin in patients with Type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 109(2), 378–388. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2015.05.025>
- Mohammed Hussein, S. M., & AbdElmageed, R. M. (2021). The Relationship Between Type 2 Diabetes Mellitus and Related Thyroid Diseases. *Cureus*, 13(12), 1–5. <https://doi.org/10.7759/cureus.20697>
- Morales, J., & Schneider, D. (2014). Hypoglycemia. *The American Journal of Medicine*, 127(10), S17–S24. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2014.07.004>
- Narayan, K., & Jagannathan, R. (2018). Two in One: Diagnosing Type 2 Diabetes With Single-Sample Testing. *Annals of Internal Medicine*, 169, 193–194. <https://doi.org/10.7326/M18-1477>.
- National Center for Biotechnology Information (1998). *Glands and hormones*. NCBI. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK22231/>
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). (2019). *Thyroid disease: assessment and management* (NICE Guideline No. 145). London: NICE. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547685/>
- Nunes, A. P., Iglay, K., Radican, L., Engel, S. S., Yang, J., Doherty, M. C., & Dore, D. D. (2017). Hypoglycaemia seriousness and weight gain as determinants of cardiovascular disease outcomes among sulfonylurea users. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 19(10), 1425–1435. <https://doi.org/10.1111/dom.13000>
- Ogarek, N., Mrówka, A., & Jarosz-Chobot, P. (2021). Thyroid diseases - ally or enemy of type 1 diabetes in children and adolescents? *Pediatric Endocrinology Diabetes and Metabolism*, 27(2), 117–122. <https://doi.org/10.5114/pedm.2020.101809>

- Ogbonna, S. U., & Ezeani, I. U. (2019). Risk Factors of Thyroid Dysfunction in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Frontiers in Endocrinology*, *10*(440), 1–8. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00440>
- Ong, K. L., Stafford, L. K., McLaughlin, S. A., Boyko, E. J., Vollset, S. E., Smith, A. E., Dalton, B. E., Duprey, J., Cruz, J. A., Hagins, H., Lindstedt, P. A., Aali, A., Abate, Y. H., Abate, M. D., Abbasian, M., Abbasi-Kangevari, Z., Abbasi-Kangevari, M., Abd ElHafeez, S., Abd-Rabu, R., ... Vos, T. (2023). Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of prevalence to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *The Lancet*, *402*(10397), 203–234. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)01301-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01301-6)
- Parker, E.D., Lin, J., Mahoney, T., Ume, N., Yang, G., Gabbay, R.A., ElSayed, N.A., & Bannuru, R.R. (2024). Economic Costs of Diabetes in the U.S. in 2022. *Diabetes Care*, *47*(1), 26–43. <https://doi.org/10.2337/dci23-0085>.
- Patel, D., Ayesha, I. E., Monson, N. R., Klair, N., Patel, U., Saxena, A., & Hamid, P. (2023). The Effectiveness of Metformin in Diabetes Prevention: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus*, *15*(9), 1–16. <https://doi.org/10.7759/cureus.46108>
- Patil, N., Rehman, A., Anastasopoulou, C., & Jialal, I. (2024). Hypothyroidism. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499850/>
- Persky, V., Abasilim, C., Tsintsifas, K., Day, T., Sargis, R. M., Daviglius, M., Cai, J., Freels, S., Kaplan, R., Isasi, C. R., Pirzada, A., Meyer, M. L., Talavera, G. A., Thyagarajan, B., Agarwal, S., Chavez, N., Grieco, A., & Turyk, M. E. (2024). Thyroid Hormones and Diabetes in Euthyroid Hispanic/Latino Adults of Diverse Backgrounds: HCHS/SOL. *Journal of the Endocrine Society*, *8*(6), 1–15. <https://doi.org/10.1210/jendso/bvae039>
- Pittman, C. S., Suda, A. K., Chambers, J. B., Mc Daniel, H. G., Ray G. Y., & Preston, B. K. (1979). Abnormalities of Thyroid Hormone Turnover in Patients with Diabetes Mellitus before and after Insulin Therapy*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *48*(5), 854–860. <https://doi.org/10.1210/jcem-48-5-854>
- Popoviciu, M. S., Paduraru, L., Nutas, R. M., Ujoc, A. M., Yahya, G., Metwally, K., & Cavalu, S. (2023). Diabetes Mellitus Secondary to Endocrine Diseases: An Update

- of Diagnostic and Treatment Particularities. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(12676), 1–27. <https://doi.org/10.3390/ijms241612676>
- Press, M., Tamborlane, W. v., & Sherwin, R. S. (1984). Importance of Raised Growth Hormone Levels in Mediating the Metabolic Derangements of Diabetes. *New England Journal of Medicine*, 310(13), 810–815. <https://doi.org/10.1056/NEJM198403293101302>
- Prya, H., & Muralidharan, P. (2022). Overview of polycystic ovary syndrome . *International Journal of Biology, Pharmacy and Allied Sciences*, 11(4), 1935–1947. <https://doi.org/10.31032/IJBPAS/2022/11.4.6028>
- Radetti, G., Paganini, C., Gentili, L., Bernasconi, S., Betterle, C., Borkenstein, M., Cvijovic, K., Kadrnka-Lovrencic, M., Krzisnik, C., Battelino, T., Lorini, R., Marinoni, S., Rigon, F., Tatol, L., Pinelli, L., & Tonini, G. (1995). Frequency of Hashimoto’s thyroiditis in children with type 1 diabetes mellitus. *Acta Diabetologica*, 32(2), 121–124. <https://doi.org/10.1007/BF00569570>
- Rahman, R. S., Almomen, F., Alajmi, A. A., Asir, I., Basudan, S., Alenezi, M., Alabdulwahab, F., al shamari, S., Aldakheel, A., al Shehri, A., & Alabdulmohsen, M. (2022). Predictors and Associated Risk Factors of Development of Type 2 Diabetes Mellitus. *Journal of Healthcare Sciences*, 02(06), 100–105. <https://doi.org/10.52533/JOHS.2022.2603>
- Ramna, S., Dhanowar, R. K., Saha, A., Das, D., & Ozah, J. (2023). A Study of Thyroid-Stimulating Hormone in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Assam Journal of Internal Medicine*, 13(1), 16–19. https://doi.org/10.4103/ajaim.ajaim_12_23
- Reincke, M., & Fleseriu, M. (2023). Cushing Syndrome. *JAMA*, 330(2), 170–181. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.11305>
- Rix, I., Nexøe-Larsen, C., Bergmann, N. C., Lund, A., & Knop, F. K. (2019). *Glucagon Physiology*. In *Endotext* [Internet]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279127/>
- Rodbard, H. W. (2018). The Clinical Impact of GLP-1 Receptor Agonists in Type 2 Diabetes: Focus on the Long-Acting Analogs. *Diabetes Technology & Therapeutics*, 20(2), 33–41. <https://doi.org/10.1089/dia.2018.0103>

- Safiri, S., Karamzad, N., Kaufman, J. S., Bell, A. W., Nejadghaderi, S. A., Sullman, M. J. M., Moradi-Lakeh, M., Collins, G., & Kolahi, A.-A. (2022). Prevalence, Deaths and Disability-Adjusted-Life-Years (DALYs) Due to Type 2 Diabetes and Its Attributable Risk Factors in 204 Countries and Territories, 1990-2019: Results From the Global Burden of Disease Study 2019. *Frontiers in Endocrinology*, *13*, 1–14. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.838027>
- Santoro, D., Torreggiani, M., Pellicanò, V., Cernaro, V., Messina, R. M., Longhitano, E., Siligato, R., Gembillo, G., Esposito, C., & Piccoli, G. B. (2021). Kidney Biopsy in Type 2 Diabetic Patients: Critical Reflections on Present Indications and Diagnostic Alternatives. *International Journal of Molecular Sciences*, *22*(11), 5425. <https://doi.org/10.3390/ijms22115425>
- Saravanan, G., & Ponmurugan, P. (2012). Antidiabetic effect of S-allylcysteine: Effect on Thyroid hormone and circulatory antioxidant system in experimental diabetic rats. *Journal of Diabetes and Its Complications*, *26*(4), 280–285. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2012.03.024>
- Schuster, D. P., & Duvuuri, V. (2002). Diabetes mellitus. *Clinics in Podiatric Medicine and Surgery*, *19*(1), 79–107. [https://doi.org/10.1016/S0891-8422\(03\)00082-X](https://doi.org/10.1016/S0891-8422(03)00082-X)
- Shahid, M. A., Ashraf, M. A., & Sharma, S. (2023). *Physiology, Thyroid Hormone*. In StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500006/>.
- Sharma, P., Shrestha, S., & Kumar, P. (2020a). A review on association between diabetes and thyroid disease. *Santosh University Journal of Health Sciences*, *5*(2), 50–55. <https://doi.org/10.18231/j.sujhs.2019.013>
- Sharma, R., Kopchick, J. J., Puri, V., & Sharma, V. M. (2020b). Effect of growth hormone on insulin signaling. *Molecular and Cellular Endocrinology*, *518*, 111038. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2020.111038>
- She, R., Suvitaival, T., Andersen, H. U., Hommel, E., Nørgaard, K., Wojtaszewski, J. F. P., Legido-Quigley, C., & Pedersen-Bjergaard, U. (2024). Metabolic effect of adrenaline infusion in people with type 1 diabetes and healthy individuals. *Diabetologia*, *67*(6), 1095–1106. <https://doi.org/10.1007/s00125-024-06116-5>

- Shpakov, A. O. (2017). Pharmacological approaches for correction of thyroid dysfunctions in diabetes mellitus. *Biochemistry (Moscow), Supplement Series B: Biomedical Chemistry*, 11(4), 349–362. <https://doi.org/10.1134/S1990750817040059>
- Sociedade Portuguesa de Diabetologia [SPD] (2011). *Diabetes: Factos e números 2010. Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes, Portugal*. <https://www.spd.pt/images/relatorioanualdiabetes%20fev%202011.pdf>
- Sociedade Portuguesa de Diabetologia [SPD] (2019). *Factos e Números: Os anos de 2016, 2017 e 2018. Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes – Edição de 2019*. Observatório de Diabetes. https://www.spd.pt/images/uploads/20210304-200808/DF&N-2019_Final.pdf
- Sousa, Z., Neves, M. C., & Carvalho, D. (2019). A técnica de administração de insulina: Uma prática sustentada em evidência científica. *Revista Portuguesa de Diabetes*, 14(3), 120-128.
- Srivastava, S., Mathur, G., Chauhan, G., Kapoor, P., Bhaskar, P., Jain, G., Chauhan, G., & Chopra, M. (2021). Impact of thyroid dysfunction on insulin resistance: A study from a tertiary care center in India. *Journal of the Association of Physicians of India*, 69(2), 49-53.
- Stefanadi, E. C., Dimitrakakis, G., Antoniou, C.-K., Challoumas, D., Punjabi, N., Dimitrakaki, I. A., Punjabi, S., & Stefanadis, C. I. (2018). Metabolic syndrome and the skin: a more than superficial association. Reviewing the association between skin diseases and metabolic syndrome and a clinical decision algorithm for high risk patients. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 10(1), 1–11. <https://doi.org/10.1186/s13098-018-0311-z>
- Stöppler, M. C. (n.d.). *Endocrinopathy*. RxList. <https://www.rxlist.com/endocrinopathy/definition.htm#:~:text=Endocrinopathy%3A%20A%20disease%20of%20an,endocrinopathies%20include%20hyperthyroidism%20and%20hypothyroidism>
- Sun, S., & Wang, Y. (2023). Relationship between cortisol and diabetic microvascular complications: a retrospective study. *European Journal of Medical Research*, 28(1), 391. <https://doi.org/10.1186/s40001-023-01325-x>

- Sweeting, A., Wong, J., Murphy, H. R., & Ross, G. P. (2022). A Clinical Update on Gestational Diabetes Mellitus. *Endocrine Reviews*, 43(5), 763–793. <https://doi.org/10.1210/endrev/bnac003>
- Taylor, P. N., Albrecht, D., Scholz, A., Gutierrez-Buey, G., Lazarus, J. H., Dayan, C. M., & Okosieme, O. E. (2018). Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Nature Reviews Endocrinology*, 14(5), 301–316. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2018.18>
- Thakur, A. K., Tyagi, S., & Shekhar, N. (2019). Comorbid brain disorders associated with diabetes: therapeutic potentials of prebiotics, probiotics and herbal drugs. *Translational Medicine Communications*, 4(12), 1-13. <https://doi.org/10.1186/s41231-019-0043-6>
- Thau, L., Gandhi, J., & Sharma, S. (2024). Physiology, Cortisol. In *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538239>
- Thota, S., & Akbar, É. (2024). *Insulin*. In *StatPearls* [Internet]. StatPearls Publishing.
- Tomlinson, J. W. (2022). Diabetes Secondary to Endocrine Disorders. In J. A. H. Wass, W. Arlt, & R. K. Semple (Eds.), *Oxford Textbook of Endocrinology and Diabetes 3e* (pp. 2109–2110). Oxford University PressOxford. <https://doi.org/10.1093/med/9780198870197.003.0271>
- Venditti, P., Reed, T. T., Victor, V. M., & di Meo, S. (2019). Insulin resistance and diabetes in hyperthyroidism: a possible role for oxygen and nitrogen reactive species. *Free Radical Research*, 53(3), 248–268. <https://doi.org/10.1080/10715762.2019.1590567>
- Verberne, A. J. M., Korim, W. S., Sabetghadam, A., & Llewellyn-Smith, I. J. (2016). Adrenaline: insights into its metabolic roles in hypoglycaemia and diabetes. *British Journal of Pharmacology*, 173(9), 1425–1437. <https://doi.org/10.1111/bph.13458>
- Vergès, B., Bonnard, C., & Renard, E. (2011). Beyond glucose lowering: Glucagon-like peptide-1 receptor agonists, body weight and the cardiovascular system. *Diabetes & Metabolism*, 37(6), 477–488. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2011.07.001>

- Vlad, M., Timar, B., Vlad, A., & Timar, R. (2015). Antithyroid Therapy Improves Glycemic Control in Hyperthyroid Type 1 Diabetes Mellitus Patients. *Romanian Journal of Diabetes Nutrition and Metabolic Diseases*, 22(4), 411–418. <https://doi.org/10.1515/rjdnmd-2015-0048>
- Weisman, A., Fazli, G. S., Johns, A., & Booth, G. L. (2018). Evolving Trends in the Epidemiology, Risk Factors, and Prevention of Type 2 Diabetes: A Review. *Canadian Journal of Cardiology*, 34(5), 552–564. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2018.03.002>
- Wilson, S. A., Stem, L. A., & Bruehlman, R. D. (2021). Hypothyroidism: Diagnosis and treatment. *American Family Physician*, 103(10), 605-613.
- Wu, L., Han, L., Zhan, Y., Cui, L., Chen, W., Ma, L., Lv, J., Pan, R., Zhao, D., & Xiao, Z. (2018). Prevalence of gestational diabetes mellitus and associated risk factors in pregnant Chinese women: a cross-sectional study in Huangdao, Qingdao, China. *Asia Pacific journal of Clinical Nutrition*, 27(2), 383-388 .
- Xue, J., Liu, W., Shi, F., Zheng, J., & Ma, J. (2020). Pleural Effusion Due to Use of Pioglitazone: A Case Report. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*, 18(3), 168–171. <https://doi.org/10.1089/met.2019.0109>
- Zhang, R., & Guo, L. (2018). Diabetes mellitus and its comorbidity. *Scientia Sinica Vitae*, 48(8), 882–887. <https://doi.org/10.1360/N052018-00037>
- Zhang, Y., Öz, G., Moheet, A., Kumar, A., Alvear, A., Mangia, S., Eberly, L., & Seaquist, E. R. (2022). Heterogeneity in Epinephrine Response to Experimental Hypoglycemia in Type 1 Diabetes and Controls. *Journal of the Endocrine Society*, 6(6), 1–7. <https://doi.org/10.1210/jendso/bvac046>
- Zhang, Y., Santosa, A., Wang, N., Wang, W., Ng, N., Zhao, Q., Jiang, Y., Weinehall, L., & Zhao, G. (2019). Prevalence and the Association of Body Mass Index and Other Risk Factors with Prediabetes and Type 2 Diabetes Among 50,867 Adults in China and Sweden: A Cross-Sectional Study. *Diabetes Therapy*, 10(6), 2061–2077. <https://doi.org/10.1007/s13300-019-00690-3>
- Zito, G., della Corte, L., Giampaolino, P., Terzic, M., Terzic, S., di Guardo, F., Ricci, G., della Pietà, I., Maso, G., & Garzon, S. (2020). Gestational diabetes mellitus: Prevention, diagnosis and treatment. A fresh look to a busy corner. *Journal of*

Neonatal-Perinatal Medicine, 13(4), 529–541. <https://doi.org/10.3233/NPM-190305>