

Artigo Original

Avaliação do Perfil Lipídico, Insulinorresistência e Citocinas em Doentes com Tiroidite Autoimune



Juliana Ribeiro Gonçalves ^{a,h,*}, Celestino Neves ^b, Francisco Pêgo ^c, João Sérgio Neves ^b, Sofia Castro Oliveira ^d, Oksana Sokhatska ^e, Miguel Pereira ^f, Ana Oliveira ^f, José Luis Medina ^g, Luís Delgado ^e, Davide Carvalho ^b

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

^b Departamento de Medicina; Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo; Instituto de Investigação e Inovação em Saúde / Faculdade de Medicina da Universidade do Porto; Centro Hospitalar Universitário de São João; Universidade do Porto, Porto, Portugal

^c MEDCIDS - Departamento de Medicina da Comunidade, Informação e Decisão em Saúde; CINTESIS - Centro de Investigação em Tecnologias e Serviços de Saúde / Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal

^d Departamento de Medicina; Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo / Faculdade de Medicina da Universidade do Porto; Centro Hospitalar Universitário de São João, Porto, Portugal

^e Departamento de Medicina; Serviço e Laboratório de Imunologia / Faculdade de Medicina da Universidade do Porto; Centro Hospitalar Universitário de São João, Porto, Portugal

^f Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo / Centro Hospitalar Universitário de São João, Porto, Portugal

^g Departamento de Medicina / Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal

^h Hospital da Senhora da Oliveira - Guimarães

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Received/ Recebido: 2020-04-26

Accepted/Aceite: 2020-09-30

Final: 2021-01-19

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPEDM 2020. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPEDM Journal 2020. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Palavras-chave:

Citocinas;

Lípidos;

Mediadores da Inflamação;

Resistência à Insulina;

Tiroidite Autoimune.

Keywords:

Cytokines;

Inflammation Mediators;

Insulin Resistance;

Lipids;

Thyroiditis, Autoimmune.

R E S U M O

Introdução: A disfunção tiroideia associa-se ao aumento de eventos cardiovasculares, agravando a aterogénese, a insulinorresistência e a dislipidemia. As hormonas tiroideias e as adipocinas regulam o metabolismo, permanecendo controversa a sua inter-relação. O nosso objetivo foi avaliar inter-relações entre a função tiroideia e fatores de risco cardiovascular: marcadores de insulinorresistência, perfil lipídico, marcadores inflamatórios e adipocinas.

Métodos: Em 60 doentes diagnosticados com tiroidite autoimune, determinamos a função e autoimunidade tiroideia, perfil lipídico, homocisteína, vitamina B12, ácido fólico, proteína C reativa de alta sensibilidade, adiponectina, resistina, PAI-1 (*plasminogen activator inhibitor-1*), VCAM-1 (*vascular cell adhesion molecule 1*), ICAM-1 (*intercellular adhesion molecule 1*) e índices de insulinorresistência como HOMA-IR e WBISI (*Whole-Body Insulin Sensitivity Index*) e doseamos a glicose plasmática, insulina e peptídeo-C a cada 30 minutos durante 120 minutos na prova de tolerância à glicose oral. Calculamos correlações de Person para avaliar as associações entre os parâmetros analisados. Os resultados com $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

Resultados: A idade mediana da amostra foi 51,0 (32,3-59,8) anos. Dos doentes, 40% estavam suplementados com levotiroxina. Os níveis de TSH correlacionaram-se positivamente com o HOMA-IR ($r=0,317$; $p=0,014$) e negativamente com o WBISI ($r=-0,311$; $p=0,027$). Observamos uma correlação negativa entre a T3 livre e o PAI-1 ($r=-0,328$; $p=0,011$).

Conclusão: As inter-relações entre função tiroideia, insulinorresistência e PAI-1 poderão contribuir para aumento de risco cardiovascular nesta população.

Lipid Profile, Insulin Resistance and Cytokines Evaluation in Autoimmune Thyroiditis Patients

A B S T R A C T

Introduction: Thyroid dysfunction has been associated with cardiovascular events since it worsens atherogenesis, insulin resistance and dyslipidemia. Thyroid hormones and adipokines regulate

* Autor Correspondente / Corresponding Author.

E-Mail: 1995julianagoncalves@gmail.com (Juliana Patrícia Ribeiro Gonçalves)

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

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

<https://doi.org/10.26497/ao200027>

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

metabolism. The impact of thyroid dysfunction on adipokines remains controversial. Our objective was to evaluate interrelations between thyroid function and cardiovascular risk factors as insulin resistance, lipid profile, inflammatory markers and adipokines, in autoimmune thyroiditis patients.

Methods: Sixty patients with autoimmune thyroiditis were evaluated and measured thyroid function and autoimmunity, lipid profile, serum homocysteine, vitamin B12, folic acid, high sensitivity C reactive protein, adiponectin, resistin, PAI-1 (plasminogen activator inhibitor-1), VCAM-1 (vascular adhesion molecule 1), ICAM-1 (intercellular adhesion molecule 1), and insulin resistance markers comprising HOMA-IR and WBISI (Whole-Body Insulin Sensitivity Index). A 75-g OGTT was performed and blood samples were collected every 30 minutes for 120 minutes for measurements of plasma glucose, insulin, and C-peptide. Pearson's correlations were performed for statistical analysis.

Results: In our sample, median age was 51.0 (32.3-59.8) years. Forty percent of patients were taking levothyroxine. TSH was correlated positively with HOMA-IR ($r=0.317$; $p=0.014$) and negatively with WBISI ($r=-0.311$; $p=0.027$). Free T3 was correlated negatively with PAI-1 ($r=-0.328$; $p=0.011$).

Conclusion: The association between autoimmune thyroiditis and cardiovascular risk is complex and multifactorial. We found significant interrelationships between thyroid function, insulin resistance and PAI-1.

Introdução

No campo da autoimunidade, as doenças autoimunes da tireoide são das mais frequentes, sendo a mais prevalente a tireoidite de Hashimoto (TH).^{1,2} A prevalência situa-se nos 10% a nível mundial.³

A TH é uma doença autoimune mediada por células T, cuja fisiopatologia assenta na infiltração linfocítica da tireoide com formação de centros germinativos e progressiva atrofia dos folículos devido à destruição das células mediada pelas células T CD4+, CD8+ e células B ativadas, o que conduz à perda da função tiroideia.^{2,4} A TH associa-se a níveis séricos aumentados de anticorpos antitiroglobulina (anti-Tg) e/ou antitiroperoxidase (anti-TPO). Contudo, estes anticorpos também podem ser detetados em indivíduos saudáveis.³⁻⁷ O estudo NHANES III demonstrou que numa amostra de indivíduos saudáveis, 10,4% apresentavam anticorpos anti-Tg positivos e que 11,3% evidenciaram positividade para anticorpos anti-TPO.^{3,7} A TH é a principal causa de hipotireoidismo.

As hormonas tiroideias têm um papel de forte relevo na regulação de mecanismos de diversos sistemas e órgãos, nomeadamente no sistema cardiovascular e no tecido adiposo.⁸⁻¹⁰ Deste modo, a desregulação da função tiroideia está associada a um aumento dos eventos adversos cardiovasculares, estando na origem de processos ateroscleróticos e de alterações analíticas do perfil lipídico e insulinoresistência.^{4,8-11}

O tecido adiposo é um importante órgão endócrino que sintetiza diversas adipocinas, como a resistina, a adiponectina e a leptina.^{9,12} As hormonas tiroideias e as adipocinas partilham papéis na regulação do metabolismo e consumo de energia, interagindo amplamente entre si.^{9,13}

Vários estudos têm descrito o impacto da disfunção tiroideia nos níveis séricos destas adipocinas, porém os dados são controversos. A maioria dos estudos aponta para um aumento da resistina associado ao hipotireoidismo.^{9,13} Os estudos relativamente à associação entre os níveis sérios de adiponectina e o hipotireoidismo são muito díspares, tendo Chen Y *et al* encontrado uma associação positiva entre os níveis séricos de adiponectina e os de T4L (tiroxina livre).^{9,13} Entre as inúmeras consequências da disfunção tiroideia, ainda não totalmente esclarecidas, que poderão contribuir para um acréscimo no risco cardiovascular, são de destacar a interferência na hemostase. Apesar da divergência entre os resultados dos estudos, a maioria salienta que o hipotireoidismo clínico grave está associado a um estado pró-hemorrágico, enquanto que o hipotireoidismo moderado e subclínico cursam com estado pró-trombótico.^{14,15} Diversas alterações da coagulação, da fibrinólise ou da função plaquetária têm sido descritas em doentes hipotireóides, nomeadamente, o aumento do PAI-1 (*plasminogen activator*

inhibitor-1), uma proteína inibidora da fibrinólise, que contribui para um estado pró-trombótico.¹⁵⁻¹⁷

Neste estudo, pretendemos avaliar as inter-relações entre a função tiroideia e fatores de risco cardiovascular, como marcadores de insulinoresistência, perfil lipídico, marcadores inflamatórios, adipocinas e proteínas reguladoras da hemostase.

Métodos

O presente estudo retrospectivo foi conduzido no serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo do Centro Hospitalar Universitário de São João – EPE (CHUSJ), no Porto e foram incluídos doentes com idade igual ou superior a 18 anos com tireoidite autoimune seguidos na consulta externa de Endocrinologia no CHUSJ entre 2007 e 2018. Definimos a autoimunidade subjacente à tireoidite autoimune como concentrações plasmáticas dos anticorpos anti-TPO e/ou dos anti-Tg superior a 60,0 UI/mL.

Analisamos os seguintes parâmetros laboratoriais: TSH, T3L, T4L, anticorpos anti-Tg, anticorpos anti-TPO, hemoglobina A1c, marcadores de insulinoresistência [HOMA-IR (*homeostatic model assessment for insulin resistance*), QUICKI (*quantitative insulin sensitivity check index*), HISI (*hepatic insulin sensitivity index*), WBISI (*whole-body insulin sensitivity index*), IGI (*insulino-genic index*)], colesterol total (CT), triglicerídeos (TG), LDL (*low density lipoprotein*), HDL (*high density lipoprotein*), lipoproteína (a) (Lp(a)), apoproteína A1 (apoA1), apoproteína B (apoB), hs-PCR (proteína C reativa de alta sensibilidade), homocisteína, ácido fólico, vitamina B12, adiponectina, resistina, PAI-1 (*plasminogen activator inhibitor-1*), VCAM-1 e ICAM-1 e realizamos uma prova de tolerância à glicose oral (PTGO) com 75 g de glicose, em que foram colhidas amostras de sangue venoso a cada 30 minutos durante 120 minutos para determinação de glicose plasmática, insulina e peptídeo C. As amostras foram colhidas após a primeira consulta de seguimento e analisadas de seguida. A adiponectina e a resistina foram doseadas pela técnica *multiplex analysis assay* (Millipore, Hamburgo, Alemanha).

Foram considerados como critérios de exclusão, os seguintes: doentes diagnosticados com neoplasia ativa, doenças infecciosas clinicamente significativas, insuficiência renal, insuficiência hepática, doença coronária, arritmia grave, acidente vascular cerebral, doença inflamatória intestinal, diabetes *mellitus*, alcoolismo, grávidas e doentes a realizarem qualquer terapêutica que possa influenciar os resultados do estudo (antidiabéticos orais, insulina, antilipídicos, anticoncepcionais orais, terapêutica hormonal de substituição, glicocorticóides, suplementos de ácido fólico ou vitamina B12). Deste modo, obtivemos uma amostra constituída por 60 doentes.

A análise estatística foi realizada no programa SPSS v.25 (*Statistical Package for the Social Sciences 25th version*). Avaliamos a força de associação entre as variáveis analisadas, calculando os coeficientes de correlação de Pearson. Estratificamos a amostra de acordo com a realização de tratamento com levotiroxina e calculamos os coeficientes de correlação de Pearson entre as variáveis doseadas no grupo sem tratamento. As variáveis categóricas foram descritas com as frequências absolutas e relativas. Para as variáveis contínuas descrevemos a média e o desvio padrão, se distribuição normal, ou a mediana e os percentis 25 e 75, se distribuição não normal. Consideramos os resultados com $p < 0,05$ como estatisticamente significativos.

O nosso estudo antes de iniciado foi aprovado pela Comissão de Ética para a Saúde do Centro Hospitalar Universitário de São João / Faculdade de Medicina da Universidade do Porto.

Resultados

Na nossa amostra, a mediana da idade foi 51,0 (32,3-59,8) anos, sendo 93,3% dos indivíduos do sexo feminino ($n=56$) e 6,7% eram do sexo masculino ($n=4$). Quarenta por cento dos indivíduos

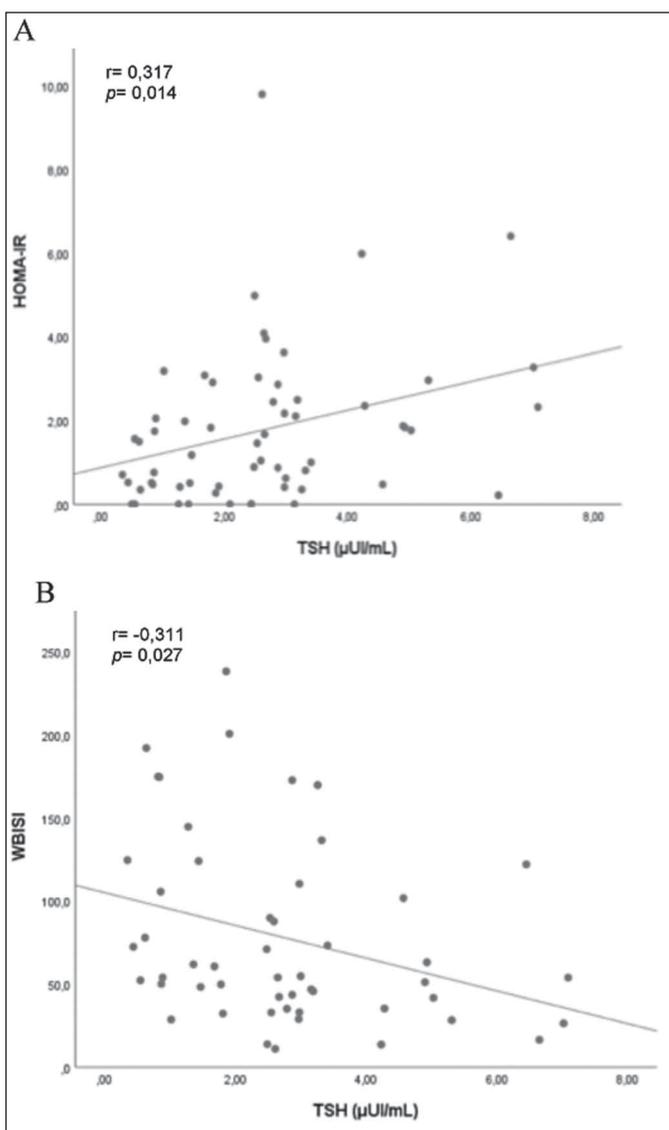


Figura 1. Correlação entre a TSH e o HOMA-IR (A) e entre a TSH e o WBISI (B). Os resultados com $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

Tabela 1. Caracterização da amostra. As variáveis categóricas são caracterizadas com as frequências absolutas e relativas, para as variáveis contínuas com distribuição normal são apresentados médias e desvios padrão e nas variáveis contínuas cuja distribuição não é normal são descritos medianas e percentis 25% e 75%.

Parâmetros	Amostra total (n=60)
Idade (anos)	51,0 (32,3-59,8)
Sexo [n (%)]	
Feminino	56 (93,3)
Masculino	4 (6,7)
Terapêutica [n (%)]	24 (40,0)
IMC (kg/m ²)	27,1 (23,1-30,6)
TSH (µUI/mL)	2,54 (1,30 – 3,18)
T3L (pg/mL)	2,73 (2,39-2,93)
T4L (ng/dL)	1,01 (0,91-1,16)
Anticorpos anti-TPO (UI/mL)	585,0 (45,3 – 1300,0)
Anticorpos anti-Tg (UI/mL)	56,8 (23,6-129,6)
Glicose em jejum (mg/dL)	88,0 (81,0-98,0)
Insulina em jejum (µUI/mL)	8,0 (3,2 -11,3)
Peptídeo C em jejum (ng/mL)	2,4 (1,8-3,1)
Hemoglobina A1c (%)	5,5 (5,2 – 6,0)
HOMA-IR	1,48 (0,44 – 2,48)
QUICKI	0,57 (0,48 – 1,04)
HISI	0,57 (0,35 – 1,04)
WBISI	53,9 (35,2 – 110,3)
IGI	0,41 ± 0,19
Colesterol total (mg/dL)	206,0 (185,0 – 229,0)
HDL (mg/dL)	57,0 (47,0 – 69,0)
LDL (mg/dL)	128,0 (109,0 – 145,0)
Triglicerídeos (mg/dL)	101,0 (73,0 – 136,0)
Apoproteína A1 (mg/dL)	144,0 (133,0 – 159,0)
Apoproteína B (mg/dL)	99,0 (85,0 -112,0)
Lipoproteína (a) (mg/dL)	19,0 (6,3 – 49,7)
hs-PCR (mg/L)	0,33 (0,13 – 0,55)
Homocisteína (µmol/L)	8,2 (6,8-10,5)
Ácido fólico (ng/mL)	6,3 (3,9 – 9,7)
Vitamina B12 (pg/mL)	390,0 (304,0 – 561,5)
Adiponectina (µg/mL)	16,1 (10,8 – 25,3)
Resistina (ng/mL)	7,7 (4,0-23,7)
PAI-1 (ng/mL)	17,8 (7,7-31,7)
ICAM-1 (ng/mL)	237,8 (163,1 -297,6)
VCAM-1 (ng/mL)	545,0 (438,2-715,1)

IMC, índice massa corporal; TSH, *thyroid stimulating hormone*; T3L, triiodotironina livre; T4L, tiroxina livre; TPO, tireoperoxidase; Tg, tiroglobulina; HOMA-IR, *homeostatic model assessment for insulin resistance*; QUICKI, *quantitative insulin sensitivity check index*; HISI, *hepatic insulin sensitivity index*; WBISI, *whole-body insulin sensitivity index*; IGI, *insulinogenic index*; LDL, *low density lipoprotein*; HDL, *high density lipoprotein*; hs-PCR, proteína C reativa de alta sensibilidade; PAI-1, *plasminogen activator inhibitor-1*; ICAM-1, *intercellular adhesion molecule 1*; VCAM-1, *vascular cell adhesion molecule 1*.

($n=24$) estavam a realizar tratamento com levotiroxina. A mediana do índice de massa corporal (IMC) foi 27,1 (23,1-30,6) kg/m², sendo que 61,7% dos indivíduos apresentava excesso de peso ou obesidade (IMC>25 kg/m²). Relativamente à função tiroideia e autoimunidade, a mediana da amostra de TSH foi de 2,54 (1,30-3,18) µUI/mL, de T3L de 2,73 (2,39-2,93) pg/mL, de T4L de 1,01 (0,91-1,16) ng/dL, de anticorpos anti-TPO de 585,0 (45,3-1300,0) UI/mL e de anticorpos anti-Tg de 56,8 (23,6-129,6) UI/mL. Os

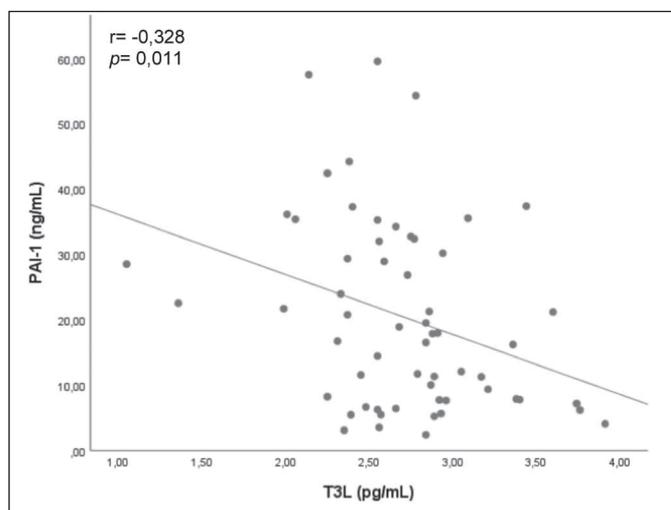


Figura 2. Correlação entre o PAI-1 e a T3 livre. Os resultados com $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

T3L, triiodotironina livre; PAI-1, *plasminogen activator inhibitor-1*.

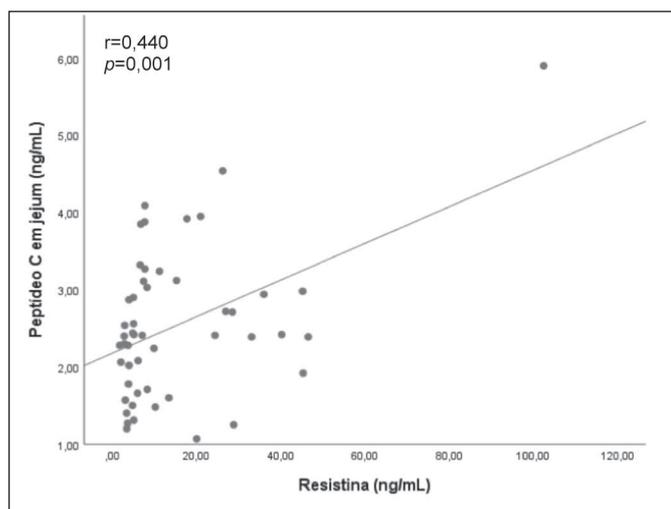


Figura 3. Correlação entre a resistina e o peptídeo C em jejum. Os resultados com $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

restantes parâmetros analisados estão descritos na Tabela 1.

Encontramos correlações positivas entre os níveis de TSH e de peptídeo C em jejum ($r=0,296$; $p=0,033$), o HOMA-IR ($r=0,317$; $p=0,014$) (Fig. 1A) e o IGI ($r=0,359$; $p=0,010$). Também verificamos que a TSH se correlacionou negativamente com o WBISI ($r=-0,311$; $p=0,027$) (Fig. 1B). Foram demonstradas correlações positivas entre a T3L e a hs-PCR ($r=0,288$; $p=0,030$) e a homocisteína ($r=0,277$; $p=0,039$). A T3L correlacionou-se negativamente com os níveis de PAI 1 ($r=-0,328$; $p=0,011$) (Fig. 2).

Foram encontradas correlações positivas entre a TSH e vários marcadores lipídicos (colesterol total – $r=0,748$; $p < 0,01$ -, LDL – $r=0,738$; $p < 0,01$ -, triglicerídeos – $r=0,676$; $p < 0,01$ -, apoproteína B – $r=0,633$; $p < 0,01$) e a resistina ($r=0,388$, $p=0,015$). Também verificamos correlações negativas entre a T3L e o colesterol total ($r=-0,370$; $p=0,024$) e a LDL ($r=-0,413$; $p=0,011$).

Discussão

A disfunção tiroideia é uma das principais causas secundárias de dislipidemia e, frequentemente, encontra-se um aumento das

concentrações das VLDL (*very low density lipoprotein*), das LDL e da apo B.^{9,18,19} Verifica-se diminuição da depuração das LDL devido à redução da expressão de receptores LDL na superfície dos hepatócitos e diminuição da atividade da CETP (*cholesteryl ester transfer protein*) e da lipase das lipoproteínas. As partículas de LDL estão mais propensas à oxidação devido à diminuição da ligação das hormonas tiroideias às partículas de LDL.^{9,14,16-23} Todos estes fatores propiciam o aumento da aterogenicidade.²⁴⁻³⁰

À semelhança de estudos publicados, no nosso, os doentes que não estavam suplementados com levotiroxina, vários marcadores de perfil lipídico correlacionavam-se positivamente com os níveis de TSH e negativamente com os níveis de T3L. Também Tagami T *et al* demonstraram que os níveis de TSH se correlacionaram positivamente com os níveis de CT, de LDL, de TG e de HDL, e que os níveis de T4L se correlacionaram negativamente com os níveis de CT e LDL e positivamente com os níveis de HDL em doentes com tiroidite autoimune.^{9,18,20} Os estudos conduzidos por Bruin TW *et al* evidenciaram que o acréscimo da concentração plasmática de ApoB e de Lp(a) associa-se à disfunção tiroideia em doentes com tiroidite autoimune.²¹ Estes dados reforçam que a disfunção tiroideia está associada a um perfil lipídico propício a um maior risco cardiovascular e estão em consonância com os mecanismos fisiopatológicos descritos.

Vários estudos já demonstraram que a tiroidite autoimune pode cursar com um quadro de insulinoresistência, independentemente da gravidade da disfunção tiroideia subjacente, contribuindo para um risco cardiovascular superior.^{8,11,19}

No nosso estudo, encontramos que os níveis de TSH se correlacionaram positivamente com os níveis em jejum do peptídeo C, o valor de HOMA-IR e de IGI e negativamente com o valor de WBISI. Enquanto o HOMA-IR é um índice de insulinoresistência, o WBISI o IGI são índices que avaliam a função das células beta.²² Deste modo, os nossos resultados reforçam que a disfunção tiroideia subjacente a tiroidite autoimune está associada a maior estado de insulinoresistência.

Os nossos resultados são corroborados pelos estudos conduzidos por Yang N *et al*, em que demonstram que o HOMA-IR se correlacionou positivamente com a TSH nos doentes com hipotiroidismo clínico e negativamente com a T3L e a T4L tanto nos doentes com hipotiroidismo subclínico como nos doentes com hipotiroidismo clínico.²³ Os resultados de Maratou E *et al* demonstraram que os doentes com hipotiroidismo apresentam valores superiores de HOMA-IR e inferiores de WBISI.²⁴

As hormonas tiroideias têm também um papel preponderante na regulação do metabolismo da homocisteína. Desta forma, o hipotiroidismo está associado a hiper-homocisteinemia e diminuição das concentrações plasmáticas de ácido fólico e de vitamina B12.^{19,25,26} Os nossos resultados revelaram que a homocisteína está correlacionada positivamente com a T3L. As nossas observações são contrariadas, pelos estudos desenvolvidos por Diekman MJ *et al*, em que encontraram correlações negativas entre a T4L e a homocisteína no grupo de doentes hipotiroideus²⁵ e por Orzechowska-Pawilojc A *et al*, em que verificaram que a homocisteína se correlacionou positivamente com a TSH e negativamente com a T3L e a T4L em doentes do sexo feminino diagnosticadas com hipotiroidismo.²⁶

A hs-PCR, um marcador de inflamação sistémica, tem sido descrita como um fator de risco independente para eventos cardiovasculares.^{19,27} Christ-Crain M *et al* verificaram que doentes com hipotiroidismo apresentavam valores plasmáticos de hs-PCR superiores comparativamente a doentes eutiroideus. Contudo, não encontraram correlações significativas entre a hs-PCR e as hor-

monas tiroideias ou a TSH.²⁸ No nosso estudo verificamos que a hs-PCR se correlacionou positivamente com a T3L.

A adiponectina, uma adipocina produzida quase exclusivamente pelo tecido adiposo, apresenta propriedades anti-inflamatórias e antiaterogênicas, diminuindo a expressão da ICAM-1 e da VCAM-1, inibindo a síntese de citocinas pró-inflamatórias pelos macrófagos e aumentando a sensibilidade periférica à insulina.^{9,14}

O nosso estudo não evidenciou correlações significativas entre a adiponectina e a T3L, a T4L ou a TSH. No entanto, Chen Y *et al* verificaram correlações positivas entre os níveis de T4L e os de adiponectina em doentes hipotiroideos,¹⁷ sugerindo que o hipotiroidismo poderá condicionar uma diminuição plasmática da adiponectina. Porém vários estudos, como o nosso, não mostraram correlações significativas entre os níveis de adiponectina e os das hormonas tiroideias em doente com tiroidite autoimune.¹³

Em oposição, a resistina, uma adipocina sintetizada também pelo tecido adiposo e por macrófagos, está associada a insulino-resistência e evidencia propriedades pró-inflamatórias e aterogênicas, aumentando a expressão da ICAM-1 e da VCAM-1.^{9,12}

No grupo de doentes que não estavam medicados com levotiroxina, encontramos que a concentração sérica de TSH se correlacionava positivamente com a resistina. Os resultados do estudo conduzido por Chen Y *et al* demonstraram que a resistina está correlacionada negativamente com a concentração de T4L e positivamente com o HOMA-IR nos doentes com hipotiroidismo.⁹

A disfunção tiroideia interfere também com a hemostase. Contudo, os resultados dos estudos acerca deste tema são contraditórios.^{14,15} O PAI-1, uma proteína sintetizada pelas células endoteliais, plaquetas e tecido adiposo subcutâneo e visceral, inibe a ativação do plasminogénio em plasmina, diminuindo a fibrinólise. Assim, um aumento do PAI-1 contribui para um estado de hipercoagulabilidade.¹⁵

O nosso estudo evidenciou a existência de correlações negativas entre o PAI-1 e a T3L. Chadarevian R *et al* demonstraram que o PAI-1 se correlacionou negativamente com a T4L em doentes com hipotiroidismo.¹⁶ Desta forma, a diminuição de valores plasmáticos das hormonas tiroideias pode cursar com níveis aumentados de PAI-1, o que poderá induzir um estado pró-trombótico, sendo mais um potencial fator risco de cardiovascular destes doentes.

O nosso estudo apresenta algumas limitações, nomeadamente o reduzido tamanho da amostra, a possibilidade de viés de seleção dos participantes por termos realizado amostragem por conveniência. O facto de uma parte dos indivíduos estarem a realizar tratamento para a disfunção tiroideia também é uma limitação do nosso estudo, uma vez que a levotiroxina poderá ser um fator de confundimento nas associações avaliadas. A levotiroxina influencia os valores plasmáticos das hormonas tiroideias e da TSH, podendo reverter as alterações dos marcadores de risco cardiovascular prévias ao início da terapêutica. Deste modo, são necessários mais estudos com maior tamanho amostral e cujo tipo de amostragem seja probabilístico para a melhor caracterização do risco cardiovascular na tiroidite autoimune. Contudo, no nosso estudo, observamos correlações significativas entre a função tiroideia e o PAI-1 em doentes com tiroidite autoimune, o que contribui para a melhor compreensão das consequências cardiovasculares nesta população.

Em conclusão, a associação entre tiroidite autoimune e risco cardiovascular é complexa, envolvendo múltiplos fatores. As inter-relações observadas entre a função tiroideia, a autoimunidade, os marcadores de insulinoresistência e o PAI-1 poderão contribuir para o aumento do risco cardiovascular nos doentes com tiroidite autoimune.

Responsabilidades Éticas

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

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

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

Proteção de Pessoas e Animais: Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

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

Ethical Disclosures

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

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

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

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

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

References / Referências

1. Simmonds MJ. GWAS in autoimmune thyroid disease: redefining our understanding of pathogenesis. *Nat Rev Endocrinol.* 2013;9:277-87.
2. Kohling HL, Plummer SF, Marchesi JR, Davidge KS, Ludgate M. The microbiota and autoimmunity: their role in thyroid autoimmune diseases. *Clin Immunol.* 2017;183:63-74.
3. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:489-99.
4. Chaker L, Bianco AC, Jonklaas J, Peeters RP. Hypothyroidism. *Lancet.* 2017;390:1550-62. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30703-1.
5. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, Klein I, Mechanick JI, et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Endocr Pract.* 2012;18:988-1028.
6. Wiersinga WM. Guidance in subclinical hyperthyroidism and subclinical hypothyroidism: are we making progress? *Eur Thyroid J.* 2015;4:143-8. doi: 10.1159/000438909.
7. Pearce EN, Farwell AP, Braverman LE. Thyroiditis. *N Engl J Med.* 2003;348:2646-55. doi: 10.1056/NEJMra021194.
8. Biondi B, Cooper DS. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocr Rev.* 2008;29:76-131.
9. Chen Y, Wu X, Wu R, Sun X, Yang B, Wang Y, et al. Changes in profile of lipids and adipokines in patients with newly diagnosed hypothyroidism and hyperthyroidism. *Sci Rep.* 2016;6:26174. doi: 10.1038/srep26174.
10. Razvi S, Jabbar A, Pingitore A, Danzi S, Biondi B, Klein I, et al. Thyroid hormones and cardiovascular function and diseases. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71:1781-96. doi: 10.1016/j.jacc.2018.02.045.
11. Jabbar A, Pingitore A, Pearce SH, Zaman A, Iervasi G, Razvi S. Thyroid hormones and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol.* 2017;14:39-55.

- doi: 10.1038/nrcardio.2016.174.
12. Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol.* 2006;6:772-83.
 13. Cinar N, Gurlek A. Association between novel adipocytokines adiponectin, vaspin, visfatin, and thyroid: an experimental and clinical update. *Endocr Connect.* 2013;2:R30-8.
 14. Neves C, Alves M, Medina JL, Delgado JL. Thyroid diseases, dyslipidemia and cardiovascular pathology. *Rev Port Cardiol.* 2008;27:1211-36
 15. Ordookhani A, Burman KD. Hemostasis in hypothyroidism and autoimmune thyroid disorders. *Int J Endocrinol Metab.* 2017;15:e42649. doi: 10.5812/ijem.44157.
 16. Chadarevian R, Bruckert E, Ankri A, Beucler I, Giral P, Turpin G. Relationship between thyroid hormones and plasma D-dimer levels. *Thromb Haemost.* 1998;79:99-103.
 17. Canturk Z, Cetinarlan B, Tarkun I, Canturk NZ, Ozden M, Duman C. Hemostatic system as a risk factor for cardiovascular disease in women with subclinical hypothyroidism. *Thyroid.* 2003;13:971-7. doi: 10.5812/ijem.42649.
 18. Duntas LH. Thyroid disease and lipids. *Thyroid.* 2002;12:287-93.
 19. Cunha C, Neves C, Neves JS, Castro Oliveira S, Sokhatska O, Camila Dias C, et al. Cardiovascular risk factors in patients with autoimmune thyroiditis. *Rev Port Endocrinol Diabetes Metab.* 2017;12:133-141.
 20. Tagami T, Tamanaha T, Shimazu S, Honda K, Nanba K, Nomura H, et al. Lipid profiles in the untreated patients with Hashimoto thyroiditis and the effects of thyroxine treatment on subclinical hypothyroidism with Hashimoto thyroiditis. *Endocr J.* 2010;57:253-8. doi: 10.1507/endocrj.k09e-315.
 21. de Bruin TW, van Barlingen H, van Linde-Sibenius Trip M, van Vuurst de Vries AR, Akveld MJ, Erkelens DW. Lipoprotein(a) and apolipoprotein B plasma concentrations in hypothyroid, euthyroid, and hyperthyroid subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;76:121-6.
 22. Matsuda M, DeFronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care.* 1999;22:1462-70.
 23. Yang N, Yao Z, Miao L, Liu J, Gao X, Fan H, et al. Novel clinical evidence of an association between homocysteine and insulin resistance in patients with hypothyroidism or subclinical hypothyroidism. *PLoS One.* 2015;10:e0125922. doi: 10.1371/journal.pone.0125922.
 24. Maratou E, Hadjidakis DJ, Kollias A, Tsegka K, Peppas M, Alevizaki M, et al. Studies of insulin resistance in patients with clinical and subclinical hypothyroidism. *Eur J Endocrinol.* 2009;160:785-90.
 25. Diekmann MJ, van der Put NM, Blom HJ, Tijssen JG, Wiersinga WM. Determinants of changes in plasma homocysteine in hyperthyroidism and hypothyroidism. *Clin Endocrinol.* 2001;54:197-204.
 26. Orzechowska-Pawilajc A, Sworzak K, Lewczuk A, Babinska A. Homocysteine, folate and cobalamin levels in hypothyroid women before and after treatment. *Endocr J.* 2007;54:471-6.
 27. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med.* 2000;342:836-43.
 28. Christ-Crain M, Meier C, Guglielmetti M, Huber PR, Riesen W, Staub JJ, et al. Elevated C-reactive protein and homocysteine values: cardiovascular risk factors in hypothyroidism? A cross-sectional and a double-blind, placebo-controlled trial. *Atherosclerosis.* 2003;166:379-86.