

# Diabete e tireopatie autoimmuni

Muscia V, Rossetti P, Anzaldi M, Nigro A, Buscema M

UO Diabetologia e Malattie Metaboliche, AO Cannizzaro, Università di Catania, Catania

## RIASSUNTO

Il diabete mellito e le patologie autoimmuni della tiroide sono due delle più frequenti endocrinopatie che è possibile incontrare nella pratica clinica. La coesistenza di entrambe le condizioni è riportata da tempo e ciascuna può influenzare l'andamento dell'altra<sup>(1)</sup>. Gli ormoni tiroidei rivestono un ruolo importante nel metabolismo dei carboidrati e nella regolazione della secrezione pancreaticata. Sia l'ipertiroidismo sia l'ipotiroidismo possono alterare il compenso glicemico. Inoltre, la disfunzione tiroidea può aumentare ulteriormente il rischio cardiovascolare del paziente con diabete e la progressione delle complicanze vascolari. Anche le terapie mediche utilizzate per la cura del diabete e delle tireopatie possono influenzare reciprocamente tali condizioni. Questa rassegna prenderà in esame i meccanismi che stanno alla base delle relazioni tra queste patologie, gli effetti metabolici degli ormoni tiroidei sul metabolismo glucidico, le implicazioni cliniche, le reciproche interferenze metaboliche e ormonali dovute alle terapie farmacologiche utilizzate, il management di alcune condizioni particolari, al fine di garantire una corretta gestione clinica.

## SUMMARY

### Diabetes and autoimmune thyroid disease

*Diabetes and autoimmune thyroid disease are two of the most common combinations seen in clinical practice. They have long been reported and the two conditions influence each other. Thyroid hormones are key players in carbohydrate metabolism and pancreatic function. Both hypo- and hyperthyroidism can worsen glucose homeostasis. Thyroid dysfunction may also raise the cardiovascular risk of diabetic patients and facilitate the progression of microvascular complications. Drugs used to treat diabetes and thyroid dysfunction can influence both diseases. This review looks at the mechanisms involved in the relationship between these pathologies, the clinical implications, the effect of thyroid hormones on glucose metabolism, the metabolic and hormonal interference between drugs used for treatment, and management in particular conditions, in order to ensure good clinical practice.*

## Frequenza della patologia tiroidea nella popolazione generale e in quella con diabete

La patologia tiroidea (intesa come alterazione della funzione ghiandolare) è generalmente abbastanza frequente con una prevalenza variabile a seconda della popolazione esaminata (Tab. 1). Lo studio Wickham<sup>(2)</sup> condotto in Inghilterra negli anni '70 evidenziava una prevalenza del 6,6% di alterazione funzionale tiroidea nella popolazione adulta. Nel Colorado Thyroid Disease Prevalence Study<sup>(3)</sup> la prevalenza era addirittura maggiore, fino ad arrivare al 10% circa. L'analisi dei sottogruppi evidenziava il ruolo dell'età, del sesso femminile e non per ultimo del diabete. In Italia ci sono più di 3 milioni di diabetici, dei quali 250.000 hanno il DT1 (7,6%). La prevalenza delle alte-

razioni della funzione tiroidea è più alta nei diabetici che nella popolazione generale. In particolar modo uno studio di Perros<sup>(4)</sup> dimostrava la più alta prevalenza di patologia tiroidea (31,4%) nelle donne con DT1, mentre la più bassa (6,9%) nei maschi con DT2. Recentemente una prevalenza generale del 12,3% è stata riportata nella popolazione greca con diabete e del 16% nella popolazione

**Tabella 1** Prevalenza della patologia tiroidea nella popolazione generale e nei diabetici.

Popolazione generale		6,6%
Diabetici	Prevalenza generale	10,8-13,4%
	Ipotiroidismo	6%
	Ipotiroidismo subclinico	5-13%
	Iperitiroidismo	1%
	Tiroidite post-partum	11-20%

**Corrispondenza:** prof. Massimo Buscema, UO Diabetologia e Malattie Metaboliche, AO Cannizzaro, via Messina 869, 95100 Catania  
e-mail: buscemamassimo@gmail.com

**Pervenuto** il 30-09-2016 • **Revisione** del 06-11-2016 • **Accettato** il 12-11-2016

**Parole chiave:** diabete, tireopatie, autoimmunità • **Key words:** diabetes, thyroid disease, autoimmunity

**Abbreviazioni:** AbTg, anticorpi anti-tireoglobulina; AbTPO, anticorpi anti-tireoperossidasi; AITD, *autoimmune thyroid disease*, tireopatia autoimmune; anti-GAD, *anti glutamic acid decarboxylase antibody*, anticorpi anti-decarbossilasi dell'acido glutammico; CTLA4, *cytotoxic T-lymphocyte antigen 4*, recettore CD52; DT1, diabete mellito di tipo 1; DT2, diabete mellito di tipo 2; FOXP3, *forkhead box P3*, fattore di trascrizione; IAA, *anti insulin antibody*, anticorpi anti-insulina; ICA, *islet cells antibody*, anticorpi anti-isola pancreatica; OR, odds ratio; PTNP22, *protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 22*, protein-tirosin-fosfatasi non recettoriale 22; SM, sindrome metabolica; TRH, *thyrotropin releasing hormone*, ormone di rilascio della tireotropina; TSH, *thyroid-stimulating hormone*, ormone tireotropo.

**Tabella 2** Proposta di screening della funzione tiroidea nei pazienti diabetici.

DT1	Dosaggio del TSH e AbTPO alla diagnosi (dopo stabilizzazione del compenso glicemico) e successivamente ogni anno
	Se positività AbTPO, dosaggio TSH FT4 ogni 6-12 mesi
DT2	Pazienti > 65 anni con macroangiopatia e terapia con metformina

saudita con DT2<sup>(5)</sup>. In generale le alterazioni funzionali tiroidee sembrano comunque essere più frequenti nel DT1. Le tireopatie autoimmuni rappresentano il disordine autoimmune più frequentemente associato al DT1. Quest'associazione è stata evidenziata in uno studio che ha coinvolto 1419 bambini con DT1, nei quali il 3,5% sviluppava una tiroidite di Hashimoto<sup>(6)</sup>. In realtà la frequenza di associazione tra le due patologie è molto variabile (3,8-24%), in rapporto alle differenze tra le popolazioni studiate in termini di età, etnia, numero di soggetti, cut-off di TSH, metodi di determinazione degli anticorpi anti-tiroide<sup>(7)</sup>. Approssimativamente il 20-30% dei pazienti con DT1 esprime anticorpi AbTPO o AbTg. Studi prospettici hanno dimostrato che la possibilità di sviluppare l'ipotiroidismo correla con la positività degli AbTPO e con il sesso femminile. Nei pazienti DT1 con positività degli AbTPO la possibilità di sviluppare l'ipotiroidismo a 20 anni raggiunge l'80%. L'ipotiroidismo rappresenta quindi la condizione più frequentemente riscontrata<sup>(8)</sup> mentre la prevalenza dell'ipertiroidismo varia tra lo 0,3 e l'1%. Lo studio di Díez et al.<sup>(9)</sup>, condotto su 2023 soggetti, mostrava un significativo aumento del rischio di ipotiroidismo in pazienti con DT2 sopra i 65 anni (odds ratio, OR 4,02), con evidenti differenze tra maschi e femmine (OR 4,82 vs 2,60), obesi e non obesi (OR 2,56 vs 3,11), pazienti con e senza autoanticorpi tiroidei (OR 4,26 vs 2,93). Lo sviluppo dell'ipotiroidismo sembrava direttamente correlato alla tiroidite autoimmune, alla presenza di macroangiopatia e al trattamento con metformina. Questi dati suggeriscono l'opportunità di uno screening per ipotiroidismo in pazienti con DT2 sopra i 65 anni, specialmente in presenza di macroangiopatia o trattamento con metformina (**Tab. 2**). Anche l'incidenza di ipertiroidismo è più alta nel diabete che nella popolazione generale<sup>(10)</sup> con un OR significativo nel sesso femminile.

### Frequenza del diabete nei pazienti con AITD

La possibilità di sviluppare il DT1 nei pazienti con tireopatia autoimmune (AITD) è più alta che nella popolazione generale (3-8% nei pazienti con tiroidite autoimmune e 1-5% nei pazienti con morbo di Graves)<sup>(11,12)</sup>. Inoltre, nei pazienti con AITD è abbastanza frequente il riscontro di marcatori del DT1 (ICA, anti-GAD, IA2, IAA). Pertanto,

anche i pazienti con AITD dovrebbero essere sottoposti a screening per DM.

### Genetica dell'associazione tra diabete mellito e AITD

Il DT1 e le AITD sono entrambe patologie in cui è coinvolta l'immunità cellulo-mediata (cellule T), e la non infrequente associazione nello stesso individuo o in membri della famiglia suggerisce un background genetico comune. Uno studio multi-generazionale di associazione su tutto il genoma su 88 famiglie con diabete e tireopatia ha evidenziato che HLA-II DR3-DQ2, CTLA-4, FOXP3 e PTPN22 sono i maggiori geni implicati nella suscettibilità congiunta a DT1 e AITD<sup>(13)</sup>.

### Effetti degli ormoni tiroidei sull'omeostasi glicemica e sul metabolismo lipidico

Gli ormoni tiroidei agiscono a livello metabolico attraverso diversi meccanismi. Sul metabolismo glucidico promuovono la gluconeogenesi, la glicogenolisi epatica e potenziano il trasporto intracellulare del glucosio all'interno delle cellule nei tessuti bersagli dell'insulina. Sul metabolismo lipidico stimolano la mobilitazione del grasso, aumentando la concentrazione di acidi grassi plasmatici. La concentrazione di colesterolo e trigliceridi è inversamente correlata ai livelli di ormoni tiroidei ematici, pertanto l'ipotiroidismo rappresenta una delle cause più frequenti di dislipidemia secondaria.

### Effetti del diabete mellito sugli ormoni e le patologie tiroidee

Nei pazienti diabetici, soprattutto in quelli con scadente compenso metabolico, è stata osservata una riduzione del picco notturno di TSH e una ridotta risposta del TSH allo stimolo con TRH<sup>(14)</sup>. Nello studio di Coiro et al., nei pazienti con DT1 con scarsa o assente riserva pancreatica, l'inizio della terapia insulinica non ripristinava il picco notturno del TSH, deponendo per una condizione di disregolazione ipotalamo-ipofisaria dipendente dal diabete di per sé<sup>(15)</sup>. Inoltre alcuni studi hanno dimostrato una riduzione dei livelli di T3 (sindrome da bassa T3) da ridotta conversione della T4, reversibile al miglioramento dello stato glicemico. Nel DT2 l'iperinsulinemia secondaria all'insulino-resistenza sembrerebbe essere un fattore di stimolo sulla proliferazione dei tireociti, come dimostra l'aumentata incidenza di gozzo e patologia nodulare in questo gruppo di pazienti<sup>(16,17)</sup>. Altro effetto del diabete si osserva nel morbo di Graves, in particolar modo i lavori di Mourits et al. e Le Moli et al. hanno evidenziato, probabilmente per meccanismi correlati all'aumento dei radicali liberi dell'ossigeno e alla microangiopatia del nervo

ottico, un'aumentata prevalenza di neuropatia ottica distiroidea rispetto ai controlli non diabetici<sup>(18,19)</sup>.

## Ipertiroidismo e diabete

Nei pazienti con tireotossicosi è dimostrato un peggioramento del compenso glicemico con la possibilità nel DT1 di scatenare una chetoacidosi attraverso i seguenti meccanismi: aumentato output epatico del glucosio (aumentata espressione dei GLUT 2 indotta dagli ormoni tiroidei), minore emivita dell'insulina, aumento dei precursori inattivi dell'insulina (proinsulina), aumentato assorbimento intestinale del glucosio<sup>(20)</sup>. Di conseguenza nei pazienti con DT1 complicati da chetoacidosi, bisogna sempre indagare la funzionalità tiroidea soprattutto in assenza di altre possibili cause precipitanti (infezioni)<sup>(21)</sup>. Nel DT2 l'insorgenza di ipertiroidismo aumenta il rischio cardiovascolare dei pazienti, già elevato di per sé<sup>(22)</sup>.

## Ipotiroidismo e diabete

Nell'ipotiroidismo si osserva una diminuzione della produzione epatica del glucosio e può spiegare in parte la riduzione del fabbisogno insulinico che si osserva in questi pazienti<sup>(23)</sup>. Il manifestarsi di episodi di ipoglicemia in un paziente con DT1 può essere il segno clinico distintivo di un sottostante ipotiroidismo, e la somministrazione dell'ormone tiroideo riduce l'oscillazione dei valori glicemici<sup>(24)</sup>. D'altro canto, sia l'ipotiroidismo clinico che subclinico sono considerati come condizioni caratterizzate da uno stato di insulino-resistenza a causa della ridotta utilizzazione del glucosio nei tessuti periferici<sup>(25)</sup>. Un recente studio su una popolazione cinese ha evidenziato una maggiore prevalenza di ipotiroidismo subclinico nei pazienti con sindrome metabolica (SM) rispetto ai controlli suggerendo che l'ipotiroidismo subclinico potrebbe essere un fattore di rischio per l'insorgenza della stessa. Altro dato interessante riportato in letteratura è la più alta incidenza di nefropatia nei pazienti con DT2 e ipotiroidismo, probabilmente legato alla riduzione dell'output cardiaco e all'incremento delle resistenze vascolari periferiche associate all'ipotiroidismo<sup>(26)</sup>. Anche nel caso dell'altra complicanza microangiopatica per antonomasia del diabete, ovvero la retinopatia, è riportata una maggiore gravità nei pazienti con concomitante ipotiroidismo<sup>(27)</sup>. Sulla base di queste evidenze uno screening dell'ipotiroidismo nel DT2 sarebbe più che giustificato.

## Casi particolari: la gravidanza, il post-partum e l'età pediatrica

La prevalenza di alterazione della funzione tiroidea è tre volte più alta nelle gravide diabetiche rispetto alla popolazione generale, considerando i periodi più a rischio il

primo trimestre e il post-partum<sup>(28)</sup>. Particolarmente a rischio per l'embrione sono le prime 14-15 settimane di gestazione, in quanto la tiroide del nascituro non è ancora in grado di espletare la sua funzione secretoria, pertanto la diagnosi precoce di un ipotiroidismo materno e il suo trattamento è indispensabile per evitare il rischio di difetti nello sviluppo del sistema nervoso. Nel periodo post-partum, una donna su 4 può sviluppare una disfunzione tiroidea, per un meccanismo di rebound del sistema immunitario, pertanto il monitoraggio biochimico è consigliato. Di contro l'ipotiroidismo può essere un fattore di rischio per l'insorgere del diabete gestazionale<sup>(29)</sup>. Per quanto concerne la popolazione pediatrica, la tiroidite autoimmune di Hashimoto rappresenta l'endocrinopatia più frequentemente associata al DT1<sup>(30)</sup>. Nella maggior parte dei casi l'esordio è asintomatico, pertanto è raccomandato lo screening mediante dosaggio del TSH e degli AbTPO. Un aumento della frequenza delle ipoglicemie può rappresentare la spia dell'insorgenza dell'ipotiroidismo. Quanto all'associazione tra DT1 e morbo di Graves nei piccoli pazienti i dati di letteratura sono pochi ed evidenziano comunque una prevalenza dello 0,53% in linea con il dato della popolazione generale con la diagnosi dell'ipertiroidismo che generalmente succede di molti anni quella del DT1.

## Terapia del diabete: effetti sulla tiroide

I farmaci comunemente utilizzati per la terapia del diabete possono interferire con la funzione tiroidea (**Tab. 3**). La metformina rappresenta il farmaco di prima scelta nella terapia del DT2 in assenza di controindicazioni. Alcuni studi hanno messo in relazione l'utilizzo della metformina con l'insorgenza di ipotiroidismo nei pazienti con DT2. Di contro, i pazienti diabetici con ipotiroidismo primitivo in terapia con metformina evidenziano una riduzione dei valori di TSH senza alterazione delle quote libere degli ormoni tiroidei<sup>(31)</sup>. Pertanto l'effetto della metformina sulla funzione tiroidea sembra essere ancora incerto anche se è indicato il monitoraggio del TSH nei

**Tabella 3** Terapia ipoglicemizzante: effetti sulla funzione tiroidea.

<b>Metformina</b>	Rivalutare il profilo tiroideo 6-12 mesi dopo l'inizio della terapia con metformina nei pazienti diabetici in terapia sostitutiva per ipotiroidismo primitivo
<b>Glitazoni</b>	Non somministrare nei pazienti diabetici con orbitopatia di Graves
<b>GLP-1</b>	Non somministrare nei pazienti con anamnesi personale e/o familiare di MEN-2 o carcinoma midollare della tiroide
<b>Insulina</b>	Rivalutare la posologia della terapia insulinica nei pazienti ipotiroidei per il rischio aumentato di ipoglicemia

pazienti ipotiroidei e diabetici che iniziano questa terapia ipoglicemizzante. Per quanto riguarda le sulfoniluree, la gliclazide, che può ancora trovare un suo razionale terapeutico, sembra determinare un aumento di volume della ghiandola legato a una riduzione della captazione dello iodio<sup>(32)</sup>, tuttavia non è necessaria la sospensione della terapia nei pazienti con gozzo nodulare. I glitazoni, agendo sui recettori presenti sui fibroblasti orbitali, possono determinare un peggioramento dell'oftalmopatia di Graves, pertanto non andrebbero utilizzati. Le incretine o incretino-mimetici (liraglutide, exenatide) hanno dimostrato un'azione proliferativa sulle cellule C parafolicolari dei ratti negli studi preclinici. Anche se questa associazione non è stata confermata nell'uomo, è consigliabile non utilizzare questa classe di farmaci nei pazienti con storia personale o familiare di carcinoma midollare della tiroide e/o neoplasia endocrina multipla. L'insulina non sembrerebbe invece avere alcuna influenza sulla funzionalità tiroidea.

### Terapia delle tireopatie: effetti sul diabete mellito

La tiroxina e i farmaci tireostatici non sembrano avere effetti diretti sul metabolismo glucidico se utilizzati correttamente. Se somministrati in eccesso, possono determinare iperglicemia e ipoglicemia rispettivamente (tireotossicosi e ipotiroidismo iatrogeni).

### Conclusioni

La conoscenza dell'esistenza di un link reciproco tra il diabete e le tireopatie autoimmuni deve far parte del bagaglio culturale di ciascun diabetologo/endocrinologo, considerando soprattutto la frequenza di entrambe le condizioni cliniche e le ricadute sulla gestione pratica che ne possono conseguire. Esiste una forte prevalenza dell'associazione tra DT1 e AITD anche in considerazione del substrato genetico che le accomuna. Lo screening della tiroidite di Hashimoto può consentire di individuare precocemente un ipotiroidismo quale causa di peggioramento del compenso glicemico. Il morbo di Graves generalmente ha un esordio con una sintomatologia molto più eclatante (dimagrimento, tremori, tachicardia) e una frequenza di associazione molto più bassa, tuttavia bisogna considerare la diagnosi in caso di incremento dei valori glicemici e/o chetoacidosi senza altra causa evidenziabile. Per quanto riguarda la disfunzione tiroidea nel DT2 può contribuire a innalzare il rischio cardiovascolare del paziente, mentre l'iperglicemia e l'aumento dei radicali liberi dell'ossigeno rendono più probabile l'insorgenza di una neuropatia ottica nei pazienti con morbo di Graves. Le relazioni sono quindi complesse e interdipendenti. Ulteriori studi saranno necessari per chiarire

ancora alcuni punti: come gli ormoni tiroidei possano alterare il metabolismo glucidico attraverso l'interazione con la leptina e gli ormoni entero-pancreatici; se è giustificato uno screening tiroideo in tutti i pazienti e se le disfunzioni subcliniche debbano essere trattate sempre o solo in alcuni casi.

### Conflitto di interessi

Nessuno.

### Bibliografia

1. Feely J, Isles TE. *Screening for thyroid dysfunction in diabetics*. Br Med J 1979;1:1678.
2. Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F et al. *The spectrum of thyroid disease in a community: the Whickham survey*. Clin Endocrinol 1977;7:481-93.
3. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. *The Colorado thyroid disease prevalence study*. Arch Intern Med 2000;160:526-34.
4. Perros P, McCrimmon RJ, Shaw G, Frier BM. *Frequency of thyroid dysfunction in diabetic patients: value of annual screening*. Diabet Med 1995;12:622-7.
5. Akbar DH, Ahmed MM, Al-Mughales J. *Thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity in Saudi type 2 diabetics*. Acta Diabetol 2006;43:14-8.
6. Radetti G, Paganini C, Gentili L, Bernasconi S, Betterle C, Borckenstein M et al. *Frequency of Hashimoto's thyroiditis in children with type 1 diabetes mellitus*. Acta Diabetol 1995;32:121-4.
7. Umpierrez GE, Latif KA, Murphy MB, Lambeth HC, Stentz F, Bush A, Kitabchi AE. *Thyroid dysfunction in patients with type 1 diabetes: a longitudinal study*. Diabetes Care 2003;26:1181-5.
8. Kahaly GJ, Hansen MP. *Type 1 diabetes associated autoimmunity*. Autoimmun Rev 2016;15:644-8.
9. Díez JJ, Iglesias P. *An analysis of the relative risk for hypothyroidism in patients with type 2 diabetes*. Diabet Med 2012;29:1510-4.
10. Palma CC, Pavesi M, Nogueira VG, Clemente EL, Vasconcellos Mde F, Pereira LC Júnior et al. *Prevalence of thyroid dysfunction in patients with diabetes mellitus*. Diabetol Metab Syndr 2013;5:58.
11. Volpé R. *Autoimmunity in the endocrine system*. In: *Monographs on endocrinology*. Berlin-Heidelberg-New York: Springer-Verlag 1981, pp. 19-111.
12. Kalmann R, Mourits MP. *Diabetes mellitus: a risk factor in patients with Graves' orbitopathy*. Br J Ophthalmol 1999;83:463-5.
13. Villano MJ, Huber AK, Greenberg DA, Golden BK, Concepcion E, Tomer Y. *Autoimmune thyroiditis and diabetes: dissecting the joint genetic susceptibility in a large cohort of multiplex families*. J Clin Endocrinol Metab 2009;94:1458-66.
14. Gursoy NT, Tuncel E. *The relationship between the glycemic control and the hypothalamus-pituitary-thyroid axis in diabetic patients*. Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism 1999;4:163-8.
15. Coiro V, Volpi R, Marchesi C, Capretti L, Speroni G, Caffarri G, Chioldera P. *Influence of residual C-peptide secretion on nocturnal serum TSH peak in well-controlled diabetic patients*. Clin Endocrinol 1997;47:305-10.
16. Rezzonico J, Rezzonico M, Pusiol E, Pitoia F, Niepomnische H. *Introducing the thyroid gland as another victim of the insulin resistance syndrome*. Thyroid 2008;18:461-4.
17. Ayturk S, Gursoy A, Kut A, Anil C, Nar A, Tutuncu NB. *Metabolic syndrome and its components are associated with increased thyroid volume and nodule prevalence in a mild-to-moderate iodine-deficient area*. Eur J Endocrinol 2009;161:599-605.

18. Stan MN, Bahn RS. *Risk factors for development or deterioration of Graves' ophthalmopathy*. Thyroid 2010;20:777-83.
19. Le Moli R, Muscia V, Tumminia A, Frittitta L, Buscema M, Palermo F et al. *Type 2 diabetic patients with Graves' disease have more frequent and severe Graves' orbitopathy*. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2015;25:452-7.
20. Maxon HR, Kreines KW, Goldsmith RE, Knowles HC Jr. *Long-term observations of 17 glucose tolerance in thyrotoxic patients*. Arch Intern Med 1975;135:1477-80.
21. Kunishige M, Sekimoto E, Komatsu M, Bando Y, Uehara H, Izumi K. *Thyrotoxicosis masked by diabetic ketoacidosis: a fatal complication*. Diabetes Care 2001;24:171.
22. Boelaert KK, Franklyn JA. *Thyroid hormone in health and disease*. J Endocrinol 2005;187:1-15.
23. Okajima F, Ui M. *Metabolism of glucose in hyper- and hypo-thyroid rats in vivo. Glucose-turnover values and futile-cycle activities obtained with 14C- and 3H-labelled glucose*. Biochem J 1979;182:565-75.
24. Leong KS, Wallymahmed M, Wilding J, MacFarlane I. *Clinical presentation of thyroid dysfunction and Addison's disease in young adults with type 1 diabetes*. Postgrad Med J 1999;75:467-70.
25. Dimitriadis G, Mitrou P, Lambadiari V, Boutati E, Maratou E, Panagiotakos DB et al. *Insulin action in adipose tissue and muscle in hypothyroidism*. J Clin Endocrinol Metab 2006;91:4930-7.
26. Singer MA. *Of mice and men and elephants: metabolic rate sets glomerular filtration rate*. Am J Kidney Dis 2001;37:164-78.
27. Yang GR, Yang JK, Zhang L, An YH, Lu JK. *Association between subclinical hypothyroidism and proliferative diabetic retinopathy in type 2 diabetic patients: a case-control study*. Tohoku J Exp Med 2010;222:303-10.
28. Gallas PR, Stolk RP, Bakker K, Endert E, Wiersinga WM. *Thyroid dysfunction during pregnancy and in the first postpartum year in women with diabetes mellitus type 1*. Eur J Endocrinol 2002;147:443-51.
29. Toulis KA, Stagnaro-Green A, Negro R. *Maternal subclinical hypothyroidism and gestational diabetes mellitus: a meta analysis*. Endocr Pract 2014;21:1-18.
30. McKenna MJ, Herskowitz R, Wolfsdorf JL. *Screening for thyroid disease in children with IDDM*. Diabetes Care 1990;13:801-3.
31. Díez JJ, Iglesias P. *Relationship between serum thyrotropin concentrations and 20 metformin therapy in euthyroid patients with type 2 diabetes*. Clin Endocrinol (Oxf) 2013;78:505-11.
32. Güney E, Efe B, Kebapçı M, Entok E, Erenoğlu E. *Effects of second generation sulfonylureas on the thyroid*. Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism 1999;4:173-6.