

De connectie tussen diabetes en de schildklier

Er zijn allerlei mechanismen die de ontwikkeling van schildklier-aandoeningen bij patiënten met diabetes en omgekeerd kunnen verklaren. Auto-immuniteit is een belangrijk onderdeel element voor het begrijpen van het verband tussen diabetes 1 en een auto-immuunziekte aan de schildklier. Maar de relatie tussen diabetes 2 en schildklier-aandoeningen ligt veel complexer.

Schildklier-aandoeningen en diabetes zijn veel voorkomende chronische endocriene aandoeningen die vaak naast elkaar voorkomen en nauw verwant zijn aan elkaar. Verschillende onderzoeken hebben een toename laten zien van schildklier-aandoeningen bij patiënten met diabetes en omgekeerd. Het schildklierhormoon beïnvloedt de glucosehomeostase (glucose-evenwicht) door de ontwikkeling van bètacellen in de pancreas. Het beïnvloedt het bloedsuikermetabolisme via verschillende organen zoals de lever, het maag-darmkanaal, de pancreas, het vetweefsel, de skeletspieren en het centrale zenuwstelsel.

Glucosehomeostase

Glucose wordt in evenwicht gehouden door de in- en afvoer van glucose in de bloedsomloop die afkomstig is van de opname van voedsel in de darmen. De snelheid van de maaglediging bepaalt de snelheid waarmee glucose in de bloedsomloop terecht komt. Andere belangrijke bronnen van circulerende glucose ontstaan door de afbraak van glycogeen in de lever (glycogenolyse) en de vorming van glucose uit niet-koolhydraatsubstraten zoals lactaat, aminozuren en glycerol (gluconeogenese).

De glucosehomeostase ontstaat door een evenwicht van hormoon- en neuropeptiden die worden vrijgegeven door de hersenen, de pancreas, de lever, de darmen, het vet- en spierweefsel.

Insuline en **glucagon** zijn de belangrijkste hormonen voor glucosehomeostase. Insuline is een hormoon in de bètacellen van de pancreas die de concentratie bloedsuiker op verschillende manieren kan verlagen namelijk door:

- Het bevorderen van de opname van glucose door de cellen van insulinegevoelige weefsels, waaronder skeletspieren en vetweefsel;
- Het bevorderen van de opslag van glucose als glycogeen of de omzetting van vetzuren in de lever;
- Het onderdrukken van de afgifte van postprandiale (na de maaltijd) glucagon. Glucagon wordt afgescheiden door de bètacellen van de pancreas en speelt een belangrijke rol bij het in stand houden van de bloedsuikerspiegel tijdens het vasten. Wanneer het glucosegehalte onder het normale niveau komt, stijgt de afgifte van glucagon. Dit leidt tot de productie van glucose in de lever en de terugkeer van glucose naar een normaal niveau.

Glucosehomeostase wordt ook gereguleerd door andere glucose regulerende hormonen zoals **amyline**, **GLP-1 (Glucagon-Like-Peptide-1)**, **GIP (Glucose-afhankelijke Insulinotropisch Polypeptide)**, **epinefrine (adrenaline)**, **cortisol** en **groeihormoon**.

Amyline wordt samen met insuline afgescheiden door de bètacellen van de pancreas als reactie op voeding. Het onderdrukt de afgifte van postprandiale glucagon, vertraagt de maaglediging en vermindert de voedselinname en het lichaamsgewicht.

GLP-1 en **GIP** zijn hormonen die worden afgegeven door darmcellen. Zij zorgen voor een goede verwerking van koolhydraten uit de voeding.

GIP stimuleert de afgifte van insuline, maar remt de afgifte van glucagon of de maaglediging niet.

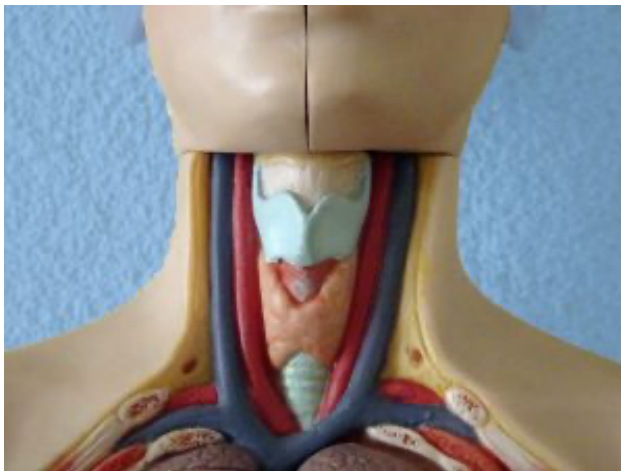
GLP-1 stimuleert niet alleen de glucose afhankelijke afgifte van insuline, maar onderdrukt ook de afgifte van postprandiaal glucagon. Het **vertraagt de maaglediging** en vermindert de voedselconsumptie en daarmee het lichaamsgewicht.

De bloedsuikerspiegel kan ook door het **centrale zenuwstelsel** worden waargenomen. Als reactie op een lage bloedsuikerspiegel activeert de **hypothalamus de afgifte van contra regulerende hormonen**. Na een maaltijd wordt glucose opgenomen en stijgt het glucosegehalte. Dit stimuleert de bètacellen van de pancreas om insuline af te scheiden.

Insuline verhoogt de afvoer van glucose door de synthese van glycogeen en lipogenese (aanmaak van vetzuren) in de lever. Het bevordert de opname van glucose en de omzetting in glycogeen of triglyceriden (vetzuren) door de skeletspieren en het vetweefsel.

Tijdens vasten wordt glucagon vrijgegeven om het gehalte aan bloedsuiker te verhogen door glycogenolyse (omzetting glycogeen naar glucose). Wanneer het vasten lang duurt, wordt er glucose geproduceerd door gluconeogenese van de lever.

Het effect van het schildklierhormoon op de glucosehomeostase



Het is al lang bekend dat het schildklierhormoon de glucosehomeostase beïnvloedt. Onderzoek heeft aangetoond dat het in verband staat met de ontwikkeling van bètacellen in de pancreas. Het beïnvloedt het glucosemetabolisme via verschillende organen zoals de lever, het maagdarmkanaal, de pancreas, het vetweefsel, de skeletspieren en het centrale zenuwstelsel.

Het effect van het schildklierhormoon op de bètacellen van de pancreas

Verschillende onderzoeken hebben het verband aangetoond tussen de werking van de schildklier en de ontwikkeling en functie van de bètacellen van de pancreas. Neonatale bètacellen hebben schildklierhormoonreceptoren.

Het effect van schildklierhormoon op de afgifte van insuline en insulineresistentie

Het schildklierhormoon beïnvloedt de afgifte van insuline en opname van glucose via verschillende effecten in het maagdarmkanaal, de lever, skeletspieren en het vetweefsel. Het schildklierhormoon verbetert de opname van glucose door de beweeglijkheid van het maagdarmkanaal te verhogen.

In de lever verhoogt het de productie van glucose door een verhoogde **expressie van GLUT2 (glucosetransporteur 2)** die de endogene productie van glucose stimuleert door een toename van gluconeogenese (opnieuw maken van glucose) en glycogenolyse.

T3 verhoogt ook de gluconeogenese in de lever door de activiteit van **PEPCK (fosfoenolpyruvaat carboxykinase)** te verhogen. Dit is een enzym dat de gluconeogenese verbetert.

Glycogenolyse en gluconeogenese kunnen hyperinsulinemie en glucose-intolerantie veroorzaken. Dit heeft tot gevolg dat de weefsels in het lichaam ongevoelig worden voor het hormoon insuline. In vetweefsel verhoogt het schildklierhormoon de lipolyse (vetverbranding) met als gevolg een toename aan vrije vetzuren die de gluconeogenese in de lever stimuleren.

Het schildklierhormoon stimuleert ook direct de afgifte van insuline door de bètacellen van de pancreas en verhoogt de afgifte van glucagon door de alfacellen van de pancreas. Hyperthyreoïdie verhoogt de expressie van het **GLUT4 (glucosetransporter 4)** en de opname van glucose in de skeletspieren.

Interacties van schildklierhormonen op de regulering van glucose en lipiden

T3 kan de productie van glucose centraal reguleren via de hypothalamus naar de lever. T3 in de hypothalamus verhoogt de productie van glucose in de lever onafhankelijk van glucose regulerende hormonen.

Schildklierandoeningen en diabetes

Schildklierandoeningen en diabetes zijn nauw verbonden met elkaar. Veel onderzoeken hebben de hogere toename van schildklierdisfunctie aangetoond bij zowel diabetes 1 als 2.

Het voorkomen van schildklierandoeningen bij een patiënt met diabetes varieert binnen de populatie waar onderzoek mee is gedaan. In een groot klinisch onderzoek onder 1.310 volwassen patiënten met diabetes werd er een algehele toename aangetoond van 13,4% op schildklierandoeningen. De toename was 31,4% bij diabetes type 1, 6,9% bij diabetes type 2, 8,8% bij mannen en 16,8% bij vrouwen.

Een meta-analyse bij 10.920 patiënten met diabetes heeft een toename van schildklierandoeningen aangetoond van 11%. In dit onderzoek was er geen verschil tussen diabetes type 1 en 2, maar de toename bij vrouwen was wel meer dan twee keer zo hoog als bij mannen.

In een **cohortonderzoek onder 2.631 éénlingen met hyperthyreoïdie en 375 tweelingparen** die niet overeenstemden met het beeld van hyperthyreoïdie, hadden de personen met hyperthyreoïdie 43% meer kans om diabetes te krijgen.

In een **cohortonderzoek onder 2.822 mensen**, werd er bij de groep met hypothyreoïdie een 40% hogere toename gezien van diabetes in vergelijking tot de controlegroep.

Schildklierandoeningen en diabetes type 1

Diabetes 1 is verantwoordelijk voor 5-10% van de diabetesgevallen en is het gevolg van auto-immuun vernietiging van de bètacellen van de pancreas. Patiënten met diabetes 1 lopen ook een verhoogd risico op de ontwikkeling van andere auto-immuunziekten zoals de ziekte van Hashimoto, de ziekte van Graves, coeliakie, de ziekte van Addison, auto-immuun hepatitis, vitiligo, Myasthenia Gravis (MG; zeldzame auto-immuun spierziekte) en pernicieuze anemie.

Auto-immuun thyroiditis en diabetes 1 zijn auto-immuunziekten met verwante doelorganen waarbij diabetes 1 gezien wordt bij 17-30% van de volwassenen en waarbij een verhoogd risico wordt waargenomen bij zowel auto-immuun hypothyreoïdie als hyperthyreoïdie. Dit is gekoppeld aan de expressie van de **schildklierautoantilichamen anti-TPO en anti-TG**. In een onderzoek naar de toename van verschillende auto-antilichamen bij 814 mensen met diabetes type 1 waren de anti TPO en anti TG de meest voorkomende antilichamen met een aandeel van 29%.

Er is een genetische **associatie tussen auto-immuun thyroiditis en diabetes 1**. De twee ziekten komen vaak voor binnen dezelfde familie en zelfs bij dezelfde persoon. Auto-immuun thyroiditis en diabetes type 1 komen vaak voor bij dezelfde persoon of bij meer dan één lid van dezelfde familie. Beide zijn endocriene auto-immuunziekten met verschillende vatbaarheidsgenen en omgevingsfactoren.

Aanbeveling voor screening voor schildklierdisfunctie bij diabetes type 1

Een afwijking in de werking van de schildklier komt vooral veel voor bij diabetes 1, met name bij patiënten met een **positieve anti-TPO**. Het kan voorkomen dat deze patiënten geen klachten ervaren of dat deze worden gemaskeerd door symptomen die gerelateerd zijn aan een slechte diabetescontrole. Door een symptoomgerichte benadering van schildklierandoeningen kan de diagnose gemist worden bij mensen met

diabetes 1. In dit soort gevallen kan een routinematige screening helpen bij het diagnosticeren van schildklierandoeningen.

Schildklierandoeningen en diabetes type 2

Schildklierandoeningen en insulineresistentie



Wanneer er sprake is van een onbalans in de glucosehomeostase betekent dit dat er een verminderde reactie is op insuline (insulineresistentie) in de weefsels zoals lever, spier- en vetweefsel. Om de glucosehomeostase te behouden, compenseren de bètacellen van de pancreas de insulineresistentie door de afgifte van insuline te verhogen. **Dit leidt tot chronische hyperinsulinemie.**

Insulineresistentie speelt een rol in het ontstaan van diabetes 2. De

schildklierfunctie wordt in verband gebracht met insulineresistentie, niet alleen bij gediagnosticeerde diabetes, maar ook bij personen met een normale bloedsuiker. Ondanks verschillende mechanismen kunnen hyperthyreoïdie en hypothyreoïdie worden beïnvloed door insulineresistentie.

Thyreotoxicose en diabetes 2

De toename van hyperthyreoïdie is hoger bij patiënten met diabetes dan bij de algemene bevolking. Ongeveer 4,4% van de volwassenen met diabetes 2 had ook hyperthyreoïdie vergeleken met gemiddeld 1,3% bij de gehele bevolking in de Verenigde Staten. Thyreotoxicose is een verhoogde concentratie van het schildklierhormoon in het bloed (hyperthyreoïdie).

Het kan leiden tot hyperglycemie (hoog bloedsuikergehalte) via verschillende mechanismen. Overtollig schildklierhormoon kan de opname van glucose door het maagdarmkanaal en de productie van glucose in de lever verhogen via verhoging van de gluconeogenese en glycogenolyse. Het verhoogt de concentratie vrije vetzuren via het bevorderen van de lipolyse. Het schildklierhormoon stimuleert de afgifte van insuline en brengt hyperinsulinemie op gang. Tegelijkertijd versnelt thyreotoxicose ook de insulineafbraak en verkort het de halfwaardetijd van insuline. Daarnaast brengt het een verhoogde productie van glucose in de lever hyperinsulinemie, glucose-intolerantie en insulineresistentie in de weefsels op gang. Hyperthyreoïdie kan dus een verstoorde nuchtere glucose en/of diabetes veroorzaken en verslechtert de bloedsuikercontrole bij al bestaande diabetes 2.

Hypothyreoïdie en diabetes 2

Hypothyreoïdie komt vaker voor bij patiënten met diabetes dan bij de algemene bevolking. De toename van hypothyreoïdie bij diabetes 2 is tussen de 5,7-25,3%. Deze brede spreiding zou verklaard kunnen worden door verschillen in leeftijd, geslacht en de inname van jodium van de onderzochte populaties. Hypothyreoïdie neemt toe op oudere leeftijd bij vrouwen met een familiegeschiedenis van schildklierandoeningen en een positieve anti-TPO.

Hypothyreoïdie wordt in verband gebracht met insulineresistentie en glucose-intolerantie. De behandeling van hypothyreoïdie en een terugkeer naar een normale schildklierfunctie wordt in verband gebracht met een verbeterde insulinegevoeligheid. De wijze waarop insulineresistentie ontstaat bij hypothyreoïdie verschilt van die wordt gezien bij hyperthyreoïdie.

Hypothyreoïdie resulteert in een verminderde opname van glucose vanuit het maagdarmkanaal, vertraagde verwerking van glucose in de weefsels en gluconeogenese. Insulineresistentie kan in verband worden gebracht met een verminderde afvoer van glucose door een verminderde gevoeligheid van de skeletspieren en het vetweefsel voor insuline. Deze verslechtering van het glucosemetabolisme wordt ook gezien bij subklinische hypothyreoïdie.

Een meta-analyse heeft aangetoond dat het risico op het ontwikkelen van subklinische hypothyreoïdie twee keer zo vaak voorkomt bij patiënten met diabetes 2 in vergelijking met niet-diabetici en dat subklinische hypothyreoïdie ook in verband kan worden gebracht met een toename van diabetische complicaties. Een FT4 aan de onderkant van het referentiebereik heeft ook een relatie met een hogere HbA1c bij een normale bloedwaarde van de schildklier.

Aanbeveling voor screening schildklierdisfunctie bij diabetes 2

Vanwege een gebrek aan klinische richtlijnen wordt er nog steeds een debat gevoerd over de noodzaak om te screenen op schildklierandoeningen bij patiënten met diabetes 2.

Schildklierandoeningen bij zwangere vrouwen met diabetes



Tijdens de zwangerschap vinden er veel hormonale en metabole veranderingen plaats die de glucosehomeostase en de schildklierfunctie beïnvloeden. Bij een normale zwangerschap treedt een afname van 50-60% van de insulinegevoeligheid op bij zowel zwangere vrouwen met een normale bloedsuiker als vrouwen met zwangerschapsdiabetes. Bij vrouwen met normale bloedsuiker wordt de afname van de insulinegevoeligheid tegengegaan door een verhoogde afgifte van insuline van de bètacellen van de pancreas, terwijl zwangerschapsdiabetes optreedt wanneer de afgifte van insuline niet voldoende is om aan deze hogere vraag te voldoen.

Tijdens de zwangerschap neemt de schildklier van de moeder met 10% in omvang toe in landen met veel jodium, maar met 20%-40% in landen met een tekort aan jodium. De productie van het schildklierhormoon T4 en T3 neemt met bijna 50% toe. Om deze reden moet de dagelijkse inname van jodium ook met 50% worden verhoogd. De WHO adviseert een dagelijkse inname van 250 microgram jodium voor zwangere en vrouwen die borstvoeding geven.

In het begin van de zwangerschap maakt de placenta **hCG (zwangerschapshormoon)** aan. Een verhoogde concentratie hCG tijdens het eerste trimester van de zwangerschap stimuleert de schildklier waardoor de productie en afgifte van schildklierhormoon toeneemt. Dit heeft een afname van TSH tot gevolg.

hCG stimuleert de schildklier. De meeste voorbijgaande niet-immuun gemedieerde hyperthyreoïdie aan het begin van de zwangerschap is gerelateerd aan verhoogde hCG-spiegels. Zeldzame gevallen van familiale recidiverende zwangerschapshyperthyreoïdie worden veroorzaakt door een gemuteerde TSH-receptor die overgevoelig is voor hCG. Dit is ook aangetoond bij zelfs normale hCG-waarden.

Een afwijking in de schildklier en diabetes zijn de meest voorkomende endocriene aandoeningen tijdens de zwangerschap. Ze kunnen zowel de gezondheid van de moeder als die van de foetus negatief beïnvloeden. Afwijkingen in de schildklierfunctie komen vaker voor bij zwangere vrouwen in het eerste trimester. Er wordt een toename gezien van 2 tot 3% in hypothyreoïdie, 0,1 tot 0,4% hyperthyreoïdie en tot 17% in auto-immuniteit aan de schildklier.

Er is een hogere toename van hypothyreoïdie bij vrouwen met zwangerschapsdiabetes. Dit verband wordt ook gezien bij postpartum thyroïditis; een auto-immuun gemedieerde destructieve thyroïditis in het eerste jaar na

de bevalling. Volgens de onderzoeken komt postpartum thyroïditis ook 3 tot 4 keer vaker voor bij vrouwen met diabetes 1 dan bij gezonde vrouwen.

Gezien het gegeven dat schildklierhormoon de glucosehomeostase beïnvloedt, is er ook te zien dat schildklierandoeningen de ontwikkeling van zwangerschapsdiabetes of de bloedsuikerregulatie van zwangere vrouwen met diabetes beïnvloedt. Zwangere vrouwen met hypothyreoïdie of subklinische hypothyreoïdie hebben een verhoogd risico op zwangerschapsdiabetes.

Er zijn ook onderzoeken waarin maternale hypothyroxinemie (normale TSH in combinatie met een lage FT4) in verband wordt gebracht met ongunstige metabole parameters zoals verhoogde maternale BMI, hogere nuchtere en postprandiale glucose, hogere HbA1c, hogere triglyceriden en verhoogde insulineresistentie tijdens de zwangerschap.

In 2018 is er een onderzoek verschenen (Rawal S. et al) van waarin is aangetoond dat een **hoger niveau aan FT3** aan het begin van de zwangerschap in verband kan worden gebracht met een verhoogd risico op de ontwikkeling van zwangerschapsdiabetes in vergelijking met vrouwen met een normale FT3.

Screeningsaanbeveling voor schildklierdisfunctie bij zwangeren

Onbehandelde hypothyreoïdie en hyperthyreoïdie worden in verband gebracht met spontane abortus, pre-eclampsie, vroeggeboorte, loslaten van de placenta, slechte foetale groei en doodgeboorte.

Subklinische hypothyreoïdie wordt in verband gebracht met het loslaten van de placenta, vroeggeboorte en verstoorde neurologische ontwikkeling bij nakomelingen. Het is niet aangetoond dat de diagnose en behandeling van subklinische hypothyreoïdie tijdens de zwangerschap kan leiden tot een verbeterde zwangerschapsuitkomst en neurocognitieve functie bij de nakomelingen.

Daarom adviseren klinische richtlijnen geen universele screening aan van de schildklier bij zwangere vrouwen. Alleen bij vrouwen met symptomen van een mogelijke schildklierdisfunctie en groepen met een hoog risico waaronder vrouwen met diabetes 1 of een familiegeschiedenis van schildklierandoeningen.

Schildklierandoeningen en hypoglycemie

Glucose is een essentiële energiebron voor overleving en de activiteit van de hersenen. Omdat de hersenen zelf geen glucose kunnen opslaan, is het erg belangrijk dat er altijd voldoende glucose beschikbaar is voor de hersenen. Er zijn verschillende beschermingsmechanismen om hypoglykemie (te laag bloedsuikergehalte) te voorkomen of te verhelpen.

Een afname van de afgifte van insuline en activering van een contra-regulerende reactie zijn de belangrijkste mechanismen om hypoglykemie te voorkomen of te corrigeren. Contra-regulerende hormonen die hypoglykemie voorkomen zijn o.a. glucagon, epinefrine (adrenaline), groeihormoon, cortisol en neurotransmitters.

Hypoglykemie komt vaak voor bij diabetes 1 en 2, bij patiënten die insuline of andere orale middelen gebruiken. Hypothyreoïdie is een van de meest voorkomende endocriene aandoeningen en komt vaak voor naast diabetes 1 en 2. Het kan bijdrage aan hypoglykemie door verschillende hormonen en zenuwfuncties te beïnvloeden.

Bij secundaire hypothyreoïdie veroorzaakt door hypopituitarisme (tekort aan hormonen van de hypofyse) kan hypoglykemie worden veroorzaakt door ACTH (Adrenocorticotroop Hormoon) en een tekort aan groeihormoon, maar het risico op hypoglykemie is ook verhoogd bij patiënten met primaire hypothyreoïdie.

Het schildklierhormoon beïnvloedt de functie van de HPA-as (hypothalamus-hypofyse-bijnieren) en vermindert de afgifte van groeihormoon en cortisol. Hierdoor raakt de tegenreactie op hypoglykemie verstoord. Primaire hypothyreoïdie vermindert het basale en gestimuleerde groeihormoon door in te werken op zowel de

hypothalamus als de hypofyse. Bovendien kunnen mensen met hypothyreoïde bijnierinsufficiëntie hebben, waardoor de reactie van de HPA-as op hypoglykemie wordt verzwakt.

Hypothyreoïdie beïnvloedt ook de glucosehomeostase en deze veranderingen kunnen een relatie hebben met hypoglykemie. Bij patiënten met hypothyreoïdie is de gluconeogenese verminderd in de skeletspieren en in het vetweefsel en is de glycogenolyse verstoord. Deze veranderingen veroorzaken een traag herstel van hypoglykemie. Er zijn ook onderzoeken waarin aangetoond wordt dat hypothyreoïdie kan bijdragen aan hypoglykemie via mechanismen zoals een **verstoorde reactie van glucagon en een vertraagde maaglediging**.

Het **gebruik van bepaalde medicijnen tegen diabetes beïnvloedt de schildklierfunctie, schildklierafwijking en het risico op schildklierkanker**. Daarom is het belangrijk om hier voorzichtig mee te zijn. Dit geldt niet alleen voor de interpretatie van het niveau aan schildklierhormoon bij het gebruik van deze medicijnen bij patiënten met diabetes 2, maar ook bij het gebruik van deze medicijnen bij patiënten met een schildklierafwijking of het risico op schildklierkanker.

Voor zowel de mensen die het betreft als voor gezondheidsprofessionals is het van belang om aandacht te besteden aan de mogelijke relatie die er bestaat tussen schildklieraandoeningen en bloedglucoseproblemen.

Monique van Iwaarde & Tanja Visser

Verklarende woordenlijst

Glycogeen: de opslag van energie in het lichaam als glucose

Glucosehomeostase: glucose evenwicht

Glucagon: verhoogt de bloedsuikerspiegel

Glycogeen: de opslag van energie in het lichaam als glucose

Glycogenolyse: de afbraak van glycogeen tot glucose

Gluconeogenese: het proces waarbij het lichaam glucose produceert uit niet-koolhydraatbronnen

Glycolyse: een proces waarbij glucose in tien stappen wordt omgezet in pyruvaat.

Lipolyse: proces waarbij vetten worden omgezet in energie (vetverbranding)

Lipogenese: proces in de lever waarbij enkelvoudige suikers, zoals glucose, worden omgezet in vetzuren.

Referenties

Nederstigt C, Corssmit EP, de Koning EJ, Dekkers OM. Incidence and prevalence of thyroid dysfunction in type 1 diabetes. *J Diabetes Complications*. 2016;30:420–5.

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.

Gu Y, Li H, Bao X, Zhang Q, Liu L, Meng G, et al. The relationship between thyroid function and the prevalence of type 2 diabetes mellitus in euthyroid subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102:434–42.

Brandt F, Thvilum M, Almind D, Christensen K, Green A, Hegedus L, et al. Morbidity before and after the diagnosis of hyperthyroidism: a nationwide register-based study. *PLoS One*. 2013;8:e66711.]

Gronich N, Deftereos SN, Lavi I, Persidis AS, Abernethy DR, Rennert G. Hypothyroidism is a risk factor for new-onset diabetes: a cohort study. *Diabetes Care*. 2015;38:1657–64.

Thvilum M, Brandt F, Almind D, Christensen K, Brix TH, Hegedus L. Type and extent of somatic morbidity before and after the diagnosis of hypothyroidism: a nationwide register study. *PLoS One*. 2013;8:e75789.

Aronoff SL, Berkowitz K, Shreiner B, Want L. Glucose metabolism and regulation: beyond insulin and glucagon. *Diabetes Spectr*. 2004;17:183–90.

Roder PV, Wu B, Liu Y, Han W. Pancreatic regulation of glucose homeostasis. *Exp Mol Med*. 2016;48:e219.

Gerich J, Davis J, Lorenzi M, Rizza R, Bohannon N, Karam J, et al. Hormonal mechanisms of recovery from

insulin-induced hypoglycemia in man. *Am J Physiol.* 1979;236:E380–5.

Moore CX, Cooper GJ. Co-secretion of amylin and insulin from cultured islet beta-cells: modulation by nutrient secretagogues, islet hormones and hypoglycemic agents. *Biochem Biophys Res Commun.* 1991;179:1–9.

Nauck MA, Holst JJ, Willms B, Schmiegel W. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) as a new therapeutic approach for type 2-diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 1997;105:187–95.

Levin BE, Routh VH, Kang L, Sanders NM, Dunn-Meynell AA. Neuronal glucosensing: what do we know after 50 years? *Diabetes.* 2004;53:2521–8.

Borg WP, Sherwin RS, Doring MJ, Borg MA, Shulman GI. Local ventromedial hypothalamus glucopenia triggers counterregulatory hormone release. *Diabetes.* 1995;44:180–4.

Aguayo-Mazzucato C, Zavacki AM, Marinelarena A, Hollister-Lock J, El Khattabi I, Marsili A, et al. Thyroid hormone promotes postnatal rat pancreatic β -cell development and glucose-responsive insulin secretion through MAFA. *Diabetes.* 2013;62:1569–80.

Verga Falzacappa C, Mangialardo C, Madaro L, Ranieri D, Lupoi L, Stigliano A, et al. Thyroid hormone T3 counteracts STZ induced diabetes in mouse. *PLoS One.* 2011;6:e19839.

Nishi M. Diabetes mellitus and thyroid diseases. *Diabetol Int.* 2018;9:108–12.

Park EA, Jerden DC, Bahouth SW. Regulation of phosphoenolpyruvate carboxykinase gene transcription by thyroid hormone involves two distinct binding sites in the promoter. *Biochem J.* 1995;309(Pt 3):913–9.

Park EA, Song S, Vinson C, Roesler WJ. Role of CCAAT enhancer-binding protein beta in the thyroid hormone and cAMP induction of phosphoenolpyruvate carboxykinase gene transcription. *J Biol Chem.* 1999;274:211–7.

Hage M, Zantout MS, Azar ST. Thyroid disorders and diabetes mellitus. *J Thyroid Res.* 2011;2011:439463.

Klieverik LP, Janssen SF, van Riel A, Foppen E, Bisschop PH, Serlie MJ, et al. Thyroid hormone modulates glucose production via a sympathetic pathway from the hypothalamic paraventricular nucleus to the liver. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;106:5966–71.

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.

Kadiyala R, Peter R, Okosieme OE. Thyroid dysfunction in patients with diabetes: clinical implications and screening strategies. *Int J Clin Pract.* 2010;64:1130–9.

Orzan A, Novac C, Miha M, Tirgoviste CI, Balgradean M. Type 1 diabetes and thyroid autoimmunity in children. *Maedica (Bucur)* 2016;11:308–12.

Roldan MB, Alonso M, Barrio R. Thyroid autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Nutr Metab.* 1999;12:27–31.

Umpierrez GE, Latif KA, Murphy MB, Lambeth HC, Stentz F, Bush A, et al. Thyroid dysfunction in patients with type 1 diabetes: a longitudinal study. *Diabetes Care.* 2003;26:1181–5.

Kordonouri O, Klinghammer A, Lang EB, Gruters-Kieslich A, Grabert M, Holl RW. Thyroid autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes: a multicenter survey. *Diabetes Care.* 2002;25:1346–50.

Barker JM, Yu J, Yu L, Wang J, Miao D, Bao F, et al. Autoantibody “subspecificity” in type 1 diabetes: risk for organ-specific autoimmunity clusters in distinct groups. *Diabetes Care.* 2005;28:850–5.

Huber A, Menconi F, Corathers S, Jacobson EM, Tomer Y. Joint genetic susceptibility to type 1 diabetes and autoimmune thyroiditis: from epidemiology to mechanisms. *Endocr Rev.* 2008;29:697–725.

Biondi B, Kahaly GJ, Robertson RP. Thyroid dysfunction and diabetes mellitus: two closely associated disorders. *Endocr Rev.* 2019;40:789–824.

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.

Tomer Y, Menconi F. Type 1 diabetes and autoimmune thyroiditis: the genetic connection. *Thyroid.* 2009;19:99–102.

Frommer L, Kahaly GJ. Type 1 diabetes and autoimmune thyroid disease: the genetic link. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021;12:618213.

Ladenson PW, Singer PA, Ain KB, Bagchi N, Bigos ST, Levy EG, et al. American Thyroid Association guidelines for

detection of thyroid dysfunction. *Arch Intern Med.* 2000;160:1573–5.

Gierach M, Gierach J, Junik R. Insulin resistance and thyroid disorders. *Endokrynol Pol.* 2014;65:70–6.

Duntas LH, Orgiazzi J, Brabant G. The interface between thyroid and diabetes mellitus. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011;75:1–9.

Roos A, Bakker SJ, Links TP, Gans RO, Wolffenbuttel BH. Thyroid function is associated with components of the metabolic syndrome in euthyroid subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:491–6.

Maxon HR, Kreines KW, Goldsmith RE, Knowles HC., Jr Long-term observations of glucose tolerance in thyrotoxic patients. *Arch Intern Med.* 1975;135:1477–80.

O’Meara NM, Blackman JD, Sturis J, Polonsky KS. Alterations in the kinetics of C-peptide and insulin secretion in hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;76:79–84.

Eledrisi MS, Alshanti MS, Shah MF, Brolosy B, Jaha N. Overview of the diagnosis and management of diabetic ketoacidosis. *Am J Med Sci.* 2006;331:243–51.

Potenza M, Via MA, Yanagisawa RT. Excess thyroid hormone and carbohydrate metabolism. *Endocr Pract.* 2009;15:254–62.

Tamez-Perez HE, Martinez E, Quintanilla-Flores DL, TamezPena AL, Gutierrez-Hermosillo H, Diaz de Leon-Gonzalez E. The rate of primary hypothyroidism in diabetic patients is greater than in the non-diabetic population: an observational study. *Med Clin (Barc)* 2012;138:475–7.

Distiller LA, Polakow ES, Joffe BI. Type 2 diabetes mellitus and hypothyroidism: the possible influence of metformin therapy. *Diabet Med.* 2014;31:172–5.

Al-Geffari M, Ahmad NA, Al-Sharqawi AH, Youssef AM, Alnaqeb D, Al-Rubeaan K. Risk factors for thyroid dysfunction among type 2 diabetic patients in a highly diabetes mellitus prevalent society. *Int J Endocrinol.* 2013;2013:417920.

Chen G, Wu J, Lin Y, Huang B, Yao J, Jiang Q, et al. Associations between cardiovascular risk, insulin resistance, beta-cell function and thyroid dysfunction: a cross-sectional study in She ethnic minority group of Fujian Province in China. *Eur J Endocrinol.* 2010;163:775–82.

Song F, Bao C, Deng M, Xu H, Fan M, Paillard-Borg S, et al. The prevalence and determinants of hypothyroidism in hospitalized patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocrine.* 2017;55:179–85.

Chaker L, Ligthart S, Korevaar TI, Hofman A, Franco OH, Peeters RP, et al. Thyroid function and risk of type 2 diabetes: a population-based prospective cohort study. *BMC Med.* 2016;14:150.

Joffe BI, Distiller LA. Diabetes mellitus and hypothyroidism: strange bedfellows or mutual companions? *World J Diabetes.* 2014;5:901–4.

Dubaniewicz A, Kaciuba-Uscilko H, Nazar K, Budohoski L. Sensitivity of the soleus muscle to insulin in resting and exercising rats with experimental hypo- and hyper-thyroidism. *Biochem J.* 1989;263:243–7.

Rochon C, Tauveron I, Dejax C, Benoit P, Capitan P, Fabricio A, et al. Response of glucose disposal to hyperinsulinaemia in human hypothyroidism and hyperthyroidism. *Clin Sci (Lond)* 2003;104:7–15.

Han C, He X, Xia X, Li Y, Shi X, Shan Z, et al. Subclinical hypothyroidism and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2015;10:e0135233.

Ha J, Lee J, Lim DJ, Lee JM, Chang SA, Kang MI, et al. Association of serum free thyroxine and glucose homeostasis: Korea National Health and Nutrition Examination Survey. *Korean J Intern Med.* 2021;36(Suppl 1):S170–9.

Konar H, Sarkar M, Roy M. Association of thyroid dysfunction and autoimmunity in pregnant women with diabetes mellitus. *J Obstet Gynaecol India.* 2018;68:283–8.

Kampmann U, Knorr S, Fuglsang J, Ovesen P. Determinants of maternal insulin resistance during pregnancy: an updated overview. *J Diabetes Res.* 2019;2019:5320156.

Vannucchi G, Covelli D, Vigo B, Perrino M, Mondina L, Fugazzola L. Thyroid volume and serum calcitonin changes during pregnancy. *J Endocrinol Invest.* 2017;40:727–32.

Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum. *Thyroid.* 2017;27:315–89.

Hershman JM. Physiological and pathological aspects of the effect of human chorionic gonadotropin on the thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2004;18:249–65.

Goodwin TM, Montoro M, Mestman JH, Pekary AE, Hershman JM. The role of chorionic gonadotropin in transient hyperthyroidism of hyperemesis gravidarum. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992;75:1333–7.

McCarthy FP, Lutomski JE, Greene RA. Hyperemesis gravidarum: current perspectives. *Int J Womens Health.* 2014;6:719–25.

Rodien P, Bremont C, Sanson ML, Parma J, Van Sande J, Costagliola S, et al. Familial gestational hyperthyroidism caused by a mutant thyrotropin receptor hypersensitive to human chorionic gonadotropin. *N Engl J Med.* 1998;339:1823–6.

Johns EC, Denison FC, Norman JE, Reynolds RM. Gestational diabetes mellitus: mechanisms, treatment, and complications. *Trends Endocrinol Metab.* 2018;29:743–54.

Korevaar TIM, Medici M, Visser TJ, Peeters RP. Thyroid disease in pregnancy: new insights in diagnosis and clinical management. *Nat Rev Endocrinol.* 2017;13:610–22.

Dieguez M, Herrero A, Avello N, Suarez P, Delgado E, Menendez E. Prevalence of thyroid dysfunction in women in early pregnancy: does it increase with maternal age? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2016;84:121–6.

Klein RZ, Haddow JE, Faix JD, Brown RS, Hermos RJ, Pulkkinen A, et al. Prevalence of thyroid deficiency in pregnant women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1991;35:41–6.

Glinoeer D. Thyroid hyperfunction during pregnancy. *Thyroid.* 1998;8:859–64.

Ashoor G, Maiz N, Rotas M, Jawdat F, Nicolaidis KH. Maternal thyroid function at 11 to 13 weeks of gestation and subsequent fetal death. *Thyroid.* 2010;20:989–93.

Gong LL, Liu H, Liu LH. Relationship between hypothyroidism and the incidence of gestational diabetes: a meta-analysis. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2016;55:171–5.

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.

Gerstein HC. Incidence of postpartum thyroid dysfunction in patients with type I diabetes mellitus. *Ann Intern Med.* 1993;118:419–23.

Maleki N, Tavosi Z. Evaluation of thyroid dysfunction and autoimmunity in gestational diabetes mellitus and its relationship with postpartum thyroiditis. *Diabet Med.* 2015;32:206–12.

Toulis KA, Stagnaro-Green A, Negro R. Maternal subclinical hypothyroidism and gestational diabetes mellitus: a metaanalysis. *Endocr Pract.* 2014;20:703–14.

Knight BA, Shields BM, Hattersley AT, Vaidya B. Maternal hypothyroxinaemia in pregnancy is associated with obesity and adverse maternal metabolic parameters. *Eur J Endocrinol.* 2016;174:51–7.

Bassols J, Prats-Puig A, Soriano-Rodriguez P, Garcia-Gonzalez MM, Reid J, Martinez-Pascual M, et al. Lower free thyroxin associates with a less favorable metabolic phenotype in healthy pregnant women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:3717–23.

Rawal S, Tsai MY, Hinkle SN, Zhu Y, Bao W, Lin Y, et al. 2. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103:2447–56.

Casey BM, Leveno KJ. Thyroid disease in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2006;108:1283–92.

Yazbeck CF, Sullivan SD. Thyroid disorders during pregnancy. *Med Clin North Am.* 2012;96:235–56.

Casey BM, Dashe JS, Wells CE, McIntire DD, Byrd W, Leveno KJ, et al. Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol.* 2005;105:239–45.

Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon J, et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med.* 1999;341:549–55.

Casey BM, Thom EA, Peaceman AM, Varner MW, Sorokin Y, Hirtz DG, et al. Treatment of subclinical hypothyroidism or hypothyroxinemia in pregnancy. *N Engl J Med.* 2017;376:815–25.

Lazarus JH, Bestwick JP, Channon S, Paradise R, Maina A, Rees R, et al. Antenatal thyroid screening and childhood cognitive function. *N Engl J Med.* 2012;366:493–501.

Carney LA, Quinlan JD, West JM. Thyroid disease in pregnancy. *Am Fam Physician.* 2014;89:273–8.

Yi KH, Kim KW, Yim CH, Jung ED, Chung JH, Chung HK, et al. Guidelines for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *J Korean Thyroid Assoc.* 2014;7:7–39.

Thyroid disease in pregnancy: ACOG practice bulletin, number 223. *Obstet Gynecol.* 2020;135:e261–74.

Cryer PE. Glucose counterregulation: prevention and correction of hypoglycemia in humans. *Am J Physiol.* 1993;264(2 Pt 1):E149–55.

Demitrost L, Ranabir S. Thyroid dysfunction in type 2 diabetes mellitus: a retrospective study. *Indian J Endocrinol Metab.* 2012;16(Suppl 2):S334–5.

Katz HP, Youlton R, Kaplan SL, Grumbach MM. Growth and growth hormone. 3. Growth hormone release in children with primary hypothyroidism and thyrotoxicosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1969;29:346–51.

Kamilaris TC, DeBold CR, Pavlou SN, Island DP, Hoursanidis A, Orth DN. Effect of altered thyroid hormone levels on hypothalamic-pituitary-adrenal function. *J Clin Endocrinol Metab.* 1987;65:994–9.

McCulloch AJ, Johnston DG, Baylis PH, Kendall-Taylor P, Clark F, Young ET, et al. Evidence that thyroid hormones regulate gluconeogenesis from glycerol in man. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1983;19:67–76.

McDaniel HG, Pittman CS, Oh SJ, DiMauro S. Carbohydrate metabolism in hypothyroid myopathy. *Metabolism.* 1977;26:867–73.

Clausen N, Lins PE, Adamson U, Hamberger B, Efendic S. Counterregulation of insulin-induced hypoglycaemia in primary hypothyroidism. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1986;111:516–21.

Muller MJ, Seitz HJ. Interrelation between thyroid state and the effect of glucagon on gluconeogenesis in perfused rat livers. *Biochem Pharmacol.* 1987;36:1623–7.