

**PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR  
FACULTAD DE MEDICINA**

**ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA.**

**PREVALENCIA DE HIPOTIROIDISMO TANTO CLÍNICO COMO SUBCLÍNICO Y SU  
EFECTO SOBRE EL PERFIL LIPÍDICO EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS  
TIPO 2, PERTENECIENTES AL CLUB DE DIABETES DEL HOSPITAL DE  
ESPECIALIDADES DE LAS FUERZAS ARMADAS EN LA CIUDAD DE QUITO -  
ECUADOR.**

**DISERTACIÓN PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN  
MEDICINA INTERNA.**

**MD. MOCHAS TORRES LUIS GEOVANNY.**

**DIRECTOR:** Dr. Luis Sánchez. Especialista en Endocrinología. Médico Tratante de Endocrinología Hospital de Especialidades de las Fuerzas Armadas.

**DIRECTOR METODOLÓGICO:** Dr. Enrique Gea. PhD. Tutor investigación PUCE.

Quito 2015

## **AGRADECIMIENTOS.**

Me gustaría que estas líneas sirvieran para expresar mi más profundo y sincero agradecimiento a todas aquellas personas que con su ayuda han colaborado para que este trabajo saliera adelante de la mejor manera posible.

Primero y antes que nada dar gracias a Dios por estar conmigo en cada paso que doy, por fortalecer mi corazón, brindarme sabiduría e iluminar mi mente y por haber puesto en mi camino a aquellas personas que han sido mi soporte y compañía durante todo el periodo de estudio.

Quedo especialmente agradecido con los directores de tesis. El Dr. L. Sánchez, director de esta investigación, por la orientación, el seguimiento y la supervisión continúa de la misma, pero sobre todo por la motivación y el apoyo recibido. A la institución que representa de igual manera expreso mis gratos agradecimientos, por permitirme realizar el presente trabajo y a la vez enriquecer el conocimiento en nuestra noble profesión. El Dr. E. Gea, director estadístico, por sus comentarios, sugerencias y las correcciones con las que he podido elaborar un adecuado trabajo.

También quiero expresar mi agradecimiento a mi familia. Sin ellos no habría podido llegar a este punto, brindándome su cariño, comprensión y apoyo. Mis padres, Marcelo y Carmen, han sido los cimientos para que pueda llegar a esta etapa de mi vida, por su condicional apoyo, su ayuda en muchas ocasiones, por los momentos que hemos pasado juntos, por sus consejos y entrega, las decisiones que he tomado a lo largo de la vida, hayan sido buenas o malas, y especialmente por enseñarme a luchar por lo que quiero y a terminar lo que he empezado, les quedo eternamente agradecidos.

A mis hermanos, Wilson, Mayra y Anahí, han sido un pilar importante para mí en este nuevo desafío, con su incondicional cariño y con las constantes palabras de apoyo para mi desarrollo personal y profesional.

Un especial agradecimiento para mi novia Verenice, he sentido lo hermoso de una vinculación afectiva sólida, por brindarme su ánimo para concluir este trabajo, motivarme y sentir palabras de aliento, por inspirarme y estimularme para culminar nuestros sueños. Quiero agradecer también a los amigos, compañeros de postgrado, maestros y tutores de los diferentes Hospitales en distintos niveles, que han contribuido a la realización de este trabajo, por su constante apoyo moral, por cultivarme en el arte de la Medicina Interna, por las rotaciones y veladas durante nuestra formación. Y así como a cuantos me han escuchado y aconsejado, pese a que no constan sus nombres, en este reducidísimo espacio.

A todos ellos, muchas gracias.

## ÍNDICE.

### Contenido

AGRADECIMIENTOS.....	1
INDICE .....	3
LISTA DE TABLAS .....	5
RESUMEN.....	7
ABSTRACT .....	9
CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN .....	11
CAPÍTULO II. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.....	13
2.1 DIABETES MELLITUS TIPO 2.- .....	13
2.2 HIPOTIROIDISMO.- .....	18
2.3 HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO.- .....	24
2.4 DIABETES MELLITUS Y ENFERMEDADES DE LA TIROIDES.- .....	28
CAPÍTULO III: MATERIALES Y MÉTODOS .....	33
3.1 JUSTIFICACIÓN.- .....	33
3.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.-.....	33
3.3 OBJETIVOS.-.....	34
3.4 HIPÓTESIS.-.....	34
3.5 OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES.-.....	34
3.6 TIPO DE ESTUDIO.- .....	45
3.7 MUESTRA .....	45
3.8 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.-.....	45
3.9 PROCEDIMIENTO DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN.-.....	46
3.10 ASPECTOS BIOÉTICOS .....	46
3.11 PLAN DE ANÁLISIS .....	47

CAPÍTULO IV: RESULTADOS .....	49
4.1 DESCRIPCIÓN Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LAS VARIABLES DEMOGRÁFICAS, CLÍNICOS Y METABÓLICAS.....	49
4.2 DESCRIPCIÓN Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LAS PRUEBAS TIROIDEAS, PERFIL LIPÍDICO Y CONTROL GLUCÉMICO .....	53
4.3 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LA POBLACION EN ESTUDIO.....	60
4.4 PREVALENCIA DE HIPOTIROIDISMO .....	62
4.5 ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE HIPOTIROIDISMO .....	62
4.5.1 <i>Hipotiroidismo y edad / sexo</i> .....	62
4.5.2 <i>Hipotiroidismo y lípidos</i> .....	63
4.5.3 <i>Hipotiroidismo y control glucémico</i> .....	64
CAPÍTULO V: DISCUSIÓN.....	65
CAPÍTULO VI: CONCLUSIONES .....	73
CAPÍTULO VII: RECOMENDACIONES .....	74
BIBLIOGRAFÍA.....	75
ANEXOS.....	81
<i>Anexo 1: Formulario de recolección de datos.....</i>	81
<i>Anexo 2: Consentimiento Informado .....</i>	83

## LISTA DE TABLAS

Tabla 1: Características descriptivas sexo .....	49
Tabla 2: Comparación del promedio de edad y sexo .....	49
Tabla 3: Sitio de residencia.....	50
Tabla 4: Estado civil.....	50
Tabla 5: Nivel de instrucción .....	50
Tabla 6: Ocupación.....	51
Tabla 7: Tipo de tratamiento DM 2.....	51
Tabla 8: Variables metabólicas .....	52
Tabla 9: Obesidad .....	52
Tabla 10: Control glucémico .....	52
Tabla 11: Función tiroidea y diabetes mellitus tipo 2.....	53
Tabla 12: Descripción estadística de los valores séricos de TSH y fT4.....	54
Tabla 13: Correlación de hipotiroidismo subclínico y sexo .....	55
Tabla 14: Correlación de hipotiroidismo clínico y sexo.....	55
Tabla 15: Correlación de hipotiroidismo subclínico y edad.....	56
Tabla 16: Correlación de hipotiroidismo clínico y edad .....	57
Tabla 17: Descripción estadística del valor de colesterol .....	57
Tabla 18: Descripción estadística del valor de triglicéridos .....	58
Tabla 19: Descripción estadística del valor de HDL colesterol .....	59
Tabla 20: Descripción estadística del valor de LDL colesterol.....	59
Tabla 21: Descripción estadística del valor de HbA1c.....	60
Tabla 22: Características demográficas y clínicas de la población en estudio .....	61
Tabla 23: Prevalencia de hipotiroidismo clínico y subclínico en pacientes DM tipo 2 ..	62
Tabla 24: Comparación de la función tiroidea en pacientes DM tipo 2 .....	62
Tabla 25: Relación de hipotiroidismo y sexo .....	63

Tabla 26: Relación de hipotiroidismo y edad.....	63
Tabla 27: Comparación de hipotiroidismo y lípidos .....	64
Tabla 28: Comparación de la hipotiroidismo y HbA1c.....	64

## **RESUMEN.**

### **Objetivo.**

El objetivo del presente estudio es determinar la prevalencia de hipotiroidismo clínico y subclínico y su efecto sobre el perfil lipídico y control glucémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

### **Pacientes y métodos.**

Se realizó un estudio de corte transversal en pacientes diabéticos tipo 2 pertenecientes al club de diabéticos del Hospital de Especialidades de las Fuerzas Armadas de la ciudad de Quito, durante el periodo de enero a abril del 2014. De un total de 300 pacientes se evaluaron a 107 pacientes diabéticos tipo 2 que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión. Se obtuvieron tres grupos para las diferentes comparaciones: Diabéticos eutiroideos, diabéticos con hipotiroidismo subclínico y diabéticos con hipotiroidismo clínico, de acuerdo a los valores séricos de TSH y T4L. La hipofunción tiroidea fue definida como hipotiroidismo subclínico si TSH: 4,2 - 10 mUI/L y T4L: 0,93 – 1,7 ng/dl e hipotiroidismo clínico si TSH > 10 mUI/L y T4L < 0,93 ng/dl. Las siguientes variables metabólicas fueron medidas: Colesterol total, triglicéridos, HDL colesterol, LDL colesterol y Hemoglobina glucosilada.

### **Resultados.**

La prevalencia de hipotiroidismo, clínico y subclínico, en pacientes diabéticos tipo 2 fue del 31,7%. El hipotiroidismo subclínico fue más prevalente que el hipotiroidismo clínico (28% vs 3,7%). 68,2% de los pacientes tuvieron función tiroidea normal. El promedio de los valores de lípidos en los grupos de estudio fueron: Diabéticos tipo 2 eutiroideos colesterol total 170,03 mg/dl ± 44,29, triglicéridos 148,08 mg/dl ± 64,19, HDL colesterol 45,95 mg/dl ± 13,65, LDL colesterol 104,27 mg/dl ± 36,78. Diabéticos tipo 2 con hipotiroidismo subclínico, colesterol total 183,00 mg/dl ± 52,02, triglicéridos 163,53 mg/dl ± 71,83, HDL colesterol 46,47 mg/dl ± 12,04, LDL colesterol 115,57 mg/dl ± 47,46.

Diabéticos tipo 2 con hipotiroidismo clínico, colesterol total 192,75 mg/dl  $\pm$  35,35, triglicéridos 252,75 mg/dl  $\pm$  131,20, HDL colesterol 44,50 mg/dl  $\pm$  10,47, LDL colesterol 109,25 mg/dl  $\pm$  24,78. No hubo diferencia significativa en los niveles de colesterol total ( $p = 0.31$ ), HDL colesterol ( $p = 0.95$ ) y LDL colesterol ( $p = 0.42$ ) entre los diferentes grupos, sin embargo en el grupo de diabéticos con hipotiroidismo clínico se encontró niveles significativamente más altos de triglicéridos ( $p = 0.01$ ) comparados con diabéticos eutiroideos y los diabéticos con hipotiroidismo subclínico. Los niveles de HbA1c fueron 7,4% para el grupo de diabéticos eutiroideos, 7,2% para el grupo de diabéticos con hipotiroidismo subclínico y 9,4% para el grupo de diabéticos con hipotiroidismo clínico, el grupo de diabéticos con hipotiroidismo clínico tuvo valores significativamente más altos de HbA1c ( $p = 0.04$ ) comparado con los otros grupos.

### **Conclusión.**

En el presente estudio hubo una prevalencia significativamente más alta de hipotiroidismo en los pacientes con diabetes tipo 2 siendo el hipotiroidismo subclínico la entidad más frecuente, por lo que es recomendable realizar un screening de dicha patología en nuestra población diabética. Por un lado no se encontraron diferencias significativas en las concentraciones séricas de colesterol total, HDL colesterol y LDL colesterol entre los pacientes diabéticos tipo 2 con hipotiroidismo con respecto a sus controles eutiroideos. Por otra parte los pacientes diabéticos con hipotiroidismo clínico tuvieron niveles más altos de triglicéridos y HbA1c sugiriendo que dicho trastorno endocrinológico podría ser un factor adyuvante en el mal control glucémico y a su vez empeorar la hipertrigliceridemia sin embargo se debe tomar en consideración otros factores que estén relacionados con estas alteraciones metabólicas.

### **Palabras claves.**

Perfil lipídico. Diabetes tipo 2. Hipotiroidismo subclínico. Hipotiroidismo clínico.

## **ABSTRACT**

### **Objective.**

The aim of this study is to determine the prevalence of clinical and subclinical hypothyroidism and its effect on lipid profile and glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus.

### **Patients and methods.**

A study of cross section are performed in type 2 diabetic patients belonging to the club diabetic Specialty Hospital of the Armed Forces of the city of Quito, during the period from January to April 2014. A total of 300 patients were evaluated 107 type 2 diabetic patients who meet the criteria for inclusion and exclusion. Euthyroid diabetics, diabetics and diabetics with subclinical hypothyroidism with clinical hypothyroidism, according to serum TSH and FT4: three groups for different comparisons were obtained. Underactive thyroid was defined as subclinical hypothyroidism if TSH: 4.2 to 10 mIU / L and FT4: 0.93 to 1.7 ng / dl and clinical hypothyroidism if TSH > 10 mIU / L and FT4 < 0.93 ng / dl. The following metabolic variables were measured: Total cholesterol, triglycerides, HDL cholesterol, LDL cholesterol and glycated hemoglobin.

### **Results.**

The prevalence of hypothyroidism, clinical and subclinical in type 2 diabetic patients was 31.7%. Subclinical hypothyroidism was more prevalent than clinical hypothyroidism (28% vs 3.7%). 68.2% of patients had normal thyroid function. The average values of lipids in the study groups were: Diabetes type 2 euthyroid total cholesterol 170.03 mg / dl  $\pm$  44.29, triglycerides 148.08 mg / dl  $\pm$  64.19, 45.95 HDL cholesterol mg / 13.65  $\pm$  dl, LDL cholesterol 104.27 mg / dl  $\pm$  36.78. Type 2 diabetics with subclinical hypothyroidism, total cholesterol 183.00 mg / dl  $\pm$  52.02, triglycerides 163.53 mg / dl  $\pm$  71.83, 46.47 HDL cholesterol mg / dl  $\pm$  12.04, LDL cholesterol 115,57 mg / dl  $\pm$  47.46. Type 2 diabetics with clinical hypothyroidism, 192.75 mg total cholesterol / dl  $\pm$  35.35, triglycerides 252.75 mg /

dl  $\pm$  131.20, 44.50 HDL cholesterol mg / dl  $\pm$  10.47, 109.25 LDL mg / dl  $\pm$  24.78. There was no significant difference in the levels of total cholesterol (p = 0.31), HDL cholesterol (p = 0.95) and LDL cholesterol (p = 0.42) between groups, but in the diabetic group with hypothyroidism clinical levels was significantly higher triglycerides (p = 0.01) compared with euthyroid diabetics and diabetics with subclinical hypothyroidism. HbA1c levels were 7.4% for the group of euthyroid diabetics, 7.2% for the group of diabetic patients with subclinical hypothyroidism and 9.4% for the group of diabetic patients with clinical hypothyroidism, the diabetic group with clinical hypothyroidism was HbA1c significantly higher values (p = 0.04) compared to the other groups.

### **Conclusion.**

In the present study there was a significantly higher prevalence of hypothyroidism in patients with type 2 diabetes subclinical hypothyroidism being the most common entity, so it is advisable to perform a screening of this disease in our diabetic population. On the one hand, no significant differences in serum concentrations of total cholesterol, HDL cholesterol and LDL cholesterol among type 2 diabetic patients with hypothyroidism regarding their euthyroid controls were found. Moreover diabetic patients with clinical hypothyroidism had higher triglyceride levels and HbA1c suggesting that endocrine disorder may be an adjuvant factor in poor glycemic control and in turn worsen hypertriglyceridemia but must take into account other factors that are related with these metabolic alterations.

### **Keywords.**

Lipid profile. Diabetes type 2 subclinical hypothyroidism. Clinical hypothyroidism..

## **CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN**

La disfunción tiroidea y la diabetes mellitus son los trastornos endocrinos más comunes encontrados en la práctica clínica. Ambas enfermedades han demostrado interactuar mutuamente, por un lado, las hormonas tiroideas contribuyen a la regulación del metabolismo de carbohidratos y la función pancreática, y por otro lado, la diabetes afecta la función tiroidea en diferentes vías fisiológicas.

El primer informe que demuestra la relación entre diabetes y disfunción tiroidea fue publicado en 1979, desde entonces una serie de estudios realizados en distintos países han determinado la prevalencia de disfunción tiroidea en la población diabética (1, 2).

Diversos estudios han demostrado una mayor prevalencia de disfunción tiroidea entre los diabéticos tipo 2 (entre el 10 al 46%). La incidencia de hipotiroidismo es mayor (oscila entre el 4% a 28%) en comparación con el hipertiroidismo (oscila entre 4 a 20%) (3, 4).

El estudio de Perros et al, demostró que la prevalencia de disfunción tiroidea en la población diabética fue del 13,4%, con mayor prevalencia en pacientes femeninos con diabetes tipo 1 (31,4%) en comparación con pacientes masculinos con diabetes tipo 2 (6,9%) (5). En otros estudios la prevalencia de disfunción tiroidea en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 fue del 12,3% en Grecia y el 16% en Arabia (6), datos que se correlacionan con el estudio de Palma et al, encontrándose en el grupo de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 sin enfermedad tiroidea previa conocida, una prevalencia de hipotiroidismo subclínico del 12%, y de hipotiroidismo clínico del 0.7% (7).

La secreción inadecuada de insulina conduce a varias aberraciones metabólicas en la diabetes mellitus tipo 2, que abarca desde la hiperglucemia debido a la defectuosa captación de glucosa estimulada por la insulina, junto con la dislipidemia, que incluye alteración de la homeostasis de los ácidos grasos, triglicéridos y lipoproteínas. Expresándose por niveles elevados de triglicéridos, niveles bajos de HDL colesterol, y

aumento en LDL y VLDL colesterol los cuales son importante factor de riesgo subyacente que contribuyen a un exceso en enfermedades cardiovasculares (3).

En el hipotiroidismo se encuentra aumento en la concentración de colesterol total, principalmente por incremento de los niveles de LDL colesterol, a pesar que algunos estudios han encontrado incremento en triglicéridos, el aumento del LDL colesterol es el hallazgo más específico. El hipotiroidismo subclínico está asociado a incremento de triglicéridos y LDL colesterol además de niveles disminuidos de HDL colesterol (8). El hipotiroidismo presente en la diabetes mellitus se ha relacionado afectar el control glucémico, perfil lipídico y otros factores asociados, datos que son aun heterogéneos (3, 4).

En vista que en nuestro país y a nivel de Latinoamérica no se conoce la prevalencia de pacientes diabéticos tipo 2 que tienen hipotiroidismo y considerando su asociación con factores de riesgo cardiovascular, lo cual tiene un impacto considerable sobre la morbi-mortalidad El objetivo del presente estudio es determinar la prevalencia de hipofunción tiroidea en nuestra población diabética tipo 2 y establecer su efecto sobre el perfil lipídico y control glucémico en función con HbA1c.

## **CAPÍTULO II. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA**

### **2.1 DIABETES MELLITUS TIPO 2**

La diabetes mellitus (DM) tipo 2 se considera un problema de salud pública mundial, el sobrepeso y la obesidad son los factores de riesgo más importantes, asociados a la inactividad física y alimentación inadecuada.

Se define como una enfermedad metabólica, que se caracteriza por un estado de hiperglucemia crónica, asociada a la deficiencia absoluta o parcial de secreción o acción de insulina, así como falla de receptor y pos receptor, que resulta de varios factores etiológicos, ambientales y genéticos que actúan conjuntamente.

La base de las anomalías en el metabolismo de los carbohidratos, grasas y proteínas en la diabetes mellitus es la acción deficiente de la insulina sobre los tejidos diana en uno o más puntos en la vía de la acción hormonal. Por lo tanto, en fases iniciales, se genera una situación de hiperinsulinismo y, generalmente, hiperglucemia, es en este momento en el que puede existir un grado de hiperglucemia suficiente para causar cambios patológicos y funcionales en diferentes receptores tisulares (macroangiopatía). Durante este periodo es posible demostrar la alteración en el metabolismo de los hidratos de carbono (9, 10, 15).

#### **Epidemiología.**

La DM tipo 2 es uno de los mayores problemas para los sistemas de salud de Latinoamérica, región que abarca 21 países y más de 577 millones de habitantes. La Federación Internacional de Diabetes (IDF por sus siglas en inglés) estimó en el 2011 que la prevalencia ajustada de diabetes en la región era de 9,2% entre los adultos de 20 a 79 años, sólo Norteamérica y el Sur de Asia tenían tasas mayores (10,5% y 10,9% respectivamente). De los 371 millones de adultos que viven con diabetes, 26 millones (7%) residen en nuestra región. En Ecuador la prevalencia de diabetes estaría en el grupo de prevalencia moderada según el reporte de la OMS (entre 3 a 10%). El crecimiento en

el número de casos esperado para el año 2030 es mayor en nuestros países que lo pronosticado para otras áreas, se espera para entonces 39.9 millones de casos.

El número creciente de casos y la complejidad del tratamiento de las enfermedades crónicas han determinado un mayor número de muertes e incapacidades resultantes de la enfermedad. La enfermedad explica el 12,3% de las muertes totales en los adultos. El 58% de los decesos ocurrieron en menores de 60 años. En la mayoría de los países de la región, la diabetes se encuentra entre las primeras cinco causas de mortalidad. Las causas más frecuentes de muerte entre las personas con diabetes son la cardiopatía isquémica e infartos cerebrales (11, 13).

### **Diagnóstico de Diabetes mellitus.**

En 1997, el primer Comité de Expertos sobre el Diagnóstico y Clasificación de la Diabetes Mellitus revisó los criterios de diagnóstico, dicho comité revisaron estudios que demostraron que la glucemia baja se relaciona a una baja prevalencia de retinopatía y niveles altos se relaciona con una prevalencia mayor, la misma que mostraba un aspecto lineal. Estos análisis ayudaron a determinar un nuevo punto de corte diagnóstico de la glucosa en ayunas,  $\geq 126$  mg/dl, y confirmó el valor diagnóstico de la glucemia a las 2 horas después de comer,  $\geq 200$  mg/dl.

La hemoglobina glucosilada (A1C) es un indicador ampliamente utilizado de glucemia crónica, reflejando la glucemia promedio de un lapso de 2-3 meses. En un reciente informe, el comité internacional de expertos, después de una extensa revisión de la evidencia establecida y de la recientemente aparecida, recomendó el uso de la A1C para el diagnóstico de diabetes, con un umbral  $\geq 6,5\%$ , decisión aceptada por la ADA (**Cuadro 1**) (10, 11, 12).

**Cuadro 1: Criterios para el diagnóstico de DM.**

	Normal	Prediabetes		Diabetes mellitus
		Glucemia de ayuno alterada	Intolerancia a la glucosa	
Glucemia de ayuno	< 100 mg/dl	100 – 125 mg /dl	No aplica	≥ 126 mg/dl
Glucemia 2 horas poscarga	< 140 mg/dl	No aplica	140 – 199 mg/dl	≥ 200 mg/dl
Hemoglobina glucosilada A1c	< 5,7%	5,7 – 6,4%		≥ 6,5%

Fuente: Guía ALAD 2013.

Elaboración: Autor.

### **Factores de riesgo y comorbilidades.**

En estudios previos se ha encontrado una fuerte asociación de la obesidad, el sedentarismo, el antecedente familiar de diabetes tipo 2, la edad mayor a 40 años y la ingestión de grasas saturadas con la diabetes mellitus, así como la de factores como la presencia de diabetes mellitus gestacional, la macrosomía fetal, el bajo peso al nacer, la hipertensión arterial y la dislipidemia entre otros.

Las comorbilidades son comunes entre las personas con diabetes. Cerca de la mitad de los pacientes con DM tipo 2 tienen hipertensión arterial. Un alto porcentaje de ellos tiene al menos una condición reconocida como un factor de riesgo cardiovascular (86.7%). Si se incluyen solo a los factores de riesgo modificables (hipercolesterolemia, hipertensión arterial y tabaquismo), el 65% de los casos tiene una o más condiciones que podían tratarse a fin de reducir su riesgo cardiovascular. La dislipidemia es una de las comorbilidades más comunes en la diabetes tipo 2. El valor promedio de triglicéridos y colesterol LDL es mayor en los pacientes con diabetes al compararlo con el resto de la población. Valores de colesterol LDL mayores de 100 mg/dL son encontrados en el 74.8% de los casos de DM tipo 2 previamente diagnosticados (10, 11, 14).

## **Diabetes mellitus y riesgo cardiovascular.**

Aunque la fisiopatología de la enfermedad difiere de entre los tipos de diabetes, la mayoría de las complicaciones incluyendo las microvasculares, macrovasculares, y neuropáticas, son similares, independientemente del tipo de diabetes. Siendo la hiperglucemia el factor determinante de las complicaciones microvasculares y metabólicas.

Desde hace tiempo se conoce que la DM tipo 2 es un factor de riesgo importante para la enfermedad coronaria y la aterosclerosis precoz. La morbilidad cardiovascular en estos pacientes es 2 - 4 veces mayor que en la población no diabética (16, 17).

El diabético es un paciente con un riesgo aterogénico elevado y es frecuente que se asocien distintos factores de riesgo cardiovascular (FRCV) (18).

La resistencia a la insulina es la piedra angular en la DM tipo 2 y se relaciona con un conjunto de trastornos metabólicos y cardiovasculares (dislipidemia, hipertensión, obesidad [especialmente visceral], intolerancia a la glucosa y disfunción endotelial), cada uno de los cuales es un factor de riesgo independiente para la enfermedad cardiovascular. Múltiples estudios prospectivos han documentado una asociación entre resistencia a la insulina y aumento en las enfermedades cardiovasculares en pacientes con diabetes tipo 2, así como en individuos no diabéticos. Las causas moleculares de la resistencia a la insulina, alteraciones de señalización de la insulina a través de la vía fosfoinositol-3 quinasa con la señalización intacta a través de la vía de la proteína quinasa activada por mitógenos, son responsables de la alteración en el metabolismo de la glucosa estimulada por la insulina y contribuyen al ritmo acelerado de las enfermedades cardiovasculares en pacientes diabéticos tipo 2. La actual epidemia de diabetes está siendo impulsada por la epidemia de obesidad, lo que representa un estado de sobrecarga de grasa del tejido. La acumulación de metabolitos tóxicos de lípidos (acil CoA, diacilglicerol, ceramida) en músculo, hígado, adipocitos, células beta y tejidos

arteriales contribuye a la resistencia a la insulina, disfunción de las células beta y la aterosclerosis acelerada, respectivamente, en la diabetes tipo 2 (19).

La dislipidemia afecta al 48-54% de los diabéticos tipo 2. Las alteraciones de las lipoproteínas más características son el aumento de triglicéridos y VLDL, el descenso del HDL colesterol y el aumento de las LDL colesterol (“pequeñas y densas”). La hipertrigliceridemia, en los diabéticos, guarda una estrecha relación con la presencia de macroangiopatía. En el paciente diabético con cardiopatía isquémica (CI) el beneficio del tratamiento de la hipercolesterolemia, en términos de reducción relativa, es similar al del paciente no diabético; sin embargo, el beneficio clínico absoluto en términos de episodios prevenidos puede ser mayor en los diabéticos ya que el riesgo de reincidencia de la CI es superior en ellos.

Las partículas de LDL colesterol son pequeñas y densas, con un alto contenido en apoproteína B100 (apo B100) y una mayor capacidad aterogénica. Se ha descrito también, especialmente en presencia de nefropatía, un aumento de los niveles de lipoproteína (a), a la que se le atribuyen propiedades aterogénicas y protrombóticas (20).

## **2.2 HIPOTIROIDISMO.**

La principal función de la glándula tiroides es sintetizar y secretar hormonas tiroideas, tiroxina (T4) y triyodotironina (T3). El hipotiroidismo es una endocrinopatía común, su incidencia varía de acuerdo con la edad y sexo (21).

Se define como la disminución en el efecto de las hormonas tiroideas a nivel tisular, la disminución de las concentraciones séricas de las hormonas tiroideas provoca un incremento en la secreción y por ende aumento en la concentración sérica de TSH (22, 23).

### **Epidemiología.**

El National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) estudió una población no seleccionada en EE.UU. mayores de 12 años entre 1988 y 1994, utilizando como límite superior de la normalidad una TSH de 4.5 mUI/ml. La prevalencia de la enfermedad subclínica fue del 4,3 % y 0,3 % de la enfermedad manifiesta (hipotiroidismo clínico). El estudio de Colorado sobre prevalencia de enfermedad tiroidea, en la cual los individuos que fueron seleccionados acudieron a una feria de salud y usando un valor de TSH normal superior de 5,0 mUI/L, reportó una prevalencia de 8.5 % y 0.4 % para la enfermedad subclínica y la enfermedad manifiesta, respectivamente, en personas que no toman hormonas tiroideas. En el estudio de Framingham, el 5,9 % en mujeres y 2,3 % de los hombres mayores de 60 años tenían valores de TSH superior a 10 mUI/L, 39 % de los cuales tenían niveles de T4 subnormales. En la encuesta británica de Whickham 9,3 % de las mujeres y el 1,2 % de los hombres presentaron valores séricos de TSH superior a 10 mUI/L. La incidencia de hipotiroidismo en las mujeres fue de 3,5 por 1.000 sobrevivientes al año, y en los hombres fue de 0,6 por 1.000 sobrevivientes por año. El riesgo de desarrollar hipotiroidismo en mujeres con anticuerpos positivos y TSH elevada fue del 4 % anual, frente al 2 % -3 % por año en los que tienen ya sea solo. En los hombres, el riesgo

relativo aumentó aún más en cada categoría, pero las tasas se mantuvieron muy por debajo del de las mujeres (24, 25).

### **Clasificación.**

Las dos principales categorías son; Hipotiroidismo primario, causado por una incapacidad inherente de la glándula tiroidea para suministrar una cantidad suficiente de hormonas y el Hipotiroidismo central, debido a la estimulación inadecuada de una glándula intrínsecamente normal que resulta de un defecto a nivel de la glándula pituitaria (hipotiroidismo secundario) o del hipotálamo (hipotiroidismo terciario). Existe una tercera forma (poco frecuente) de hipotiroidismo, la regulación y la función de la glándula tiroidea están intactas, en lugar de ello, las manifestaciones de la privación de la hormona surgen de un trastorno en los tejidos diana que reduce su capacidad de respuesta a la hormona o que inactiva la hormona (23).

### **Causas de Hipotiroidismo.**

Diversas causas pueden originar hipotiroidismo, por ejemplo congénito, déficit o aumento de yodo, procesos inflamatorios tiroideos, postcirugía o radiación, fármacos.

La causa más común de hipotiroidismo es la destrucción de la glándula tiroidea es la tiroiditis crónica autoinmune. El hipotiroidismo central, de causa hipofisaria, hipotalámica o de ambas, puede producirse por procesos genéticos, congénitos, tumores, procesos inflamatorios, infiltrativos, vasculares, infecciosos, traumáticos y fármacos (21).

### **Diagnóstico.**

La evaluación de un paciente con sospecha de hipotiroidismo se inicia con la obtención de pruebas que confirmen la deficiencia de las hormonas tiroideas. El examen clínico es suficiente para proporcionar una respuesta definitiva en los casos muy graves de la deficiencia de las hormonas tiroideas, pero es menos preciso en los casos leves (hipotiroidismo subclínico) (22, 26)

La determinación de TSH en suero ha demostrado ser la mejor prueba única para la exclusión o detección de Hipotiroidismo.

La secreción de TSH es exquisitamente sensible a leves incrementos, así como a la disminución de la T4L sérica. Las anomalías en los niveles séricos de TSH durante el desarrollo de hipotiroidismo o hipertiroidismo ocurren antes que las anomalías T4L sean detectables.

Según el NHANES III, para una población libre de enfermedad, la cual excluye a enfermedad tiroidea autoevaluada, bocio y consumo de medicamentos para la tiroides, el valor sérico normal alto de TSH es de 4,5 mUI/L. Para una " población de referencia ", la cual es tomada de la población libre de enfermedad, compuesta por aquellos que no estaban embarazadas, sin evidencia de laboratorio de hipertiroidismo o hipotiroidismo, sin evidencia detectable de anti Tg o anti TPO, y que no consuman estrógenos, andrógenos o litio el valor sérico normal alto de TSH es de 4,12 mUI/L. Esto fue apoyado además por el Hanford Thyroid Disease Study, que analizó una cohorte sin evidencia de enfermedad tiroidea, fueron seronegativos para anticuerpos antitiroideos, no estaban en medicamentos para la tiroides y tenía los exámenes de ultrasonido de tiroides normales (que no reveló nódulos o evidencia de tiroiditis)

Sin embargo La Academia Nacional de Bioquímicos clínicos, indican que el 95% de los individuos sin evidencia de enfermedad de tiroides, tiene concentraciones de TSH por debajo de 2,5 mUI/L, y se ha sugerido que el límite superior del rango de referencia de TSH sea bajo de 2,5 mUI/L. Además la determinación de los niveles séricos de T3 y T4 libres, como aquellas fracciones metabólicamente activas, han sustituido hoy por hoy a la determinación de T3 y T4 totales como pruebas para evaluar la función de la glándula tiroidea (24).

### **Interpretación de las pruebas de función tiroidea.**

1. TSH normal.- Eutiroidismo, ya que se excluye el hipotiroidismo primario.

2. TSH elevada con T4 libre disminuida.- Esta combinación clásica de resultados indica hipotiroidismo primario.
3. TSH elevada con T4 libre normal.- Indica con más frecuencia hipotiroidismo subclínico, a veces enfermedad no tiroidea.
4. TSH elevada con T4 libre aumentada.- Esta combinación rara vez se encuentra, lo que indica resistencia a la hormona tiroidea debido a mutaciones en el receptor o la producción de TSH hipofisaria por adenoma .
5. TSH disminuida con T4 libre baja.- Indica hipotiroidismo central sin embargo, también se puede observar en enfermedades no tiroideas severa y después recientemente tratamiento instituido para tirotoxicosis.
6. TSH disminuida con T4 libre aumentada o normal.- Se excluye hipotiroidismo, los resultados indican tirotoxicosis manifiesta o hipertiroidismo subclínico, respectivamente (23).

#### **Alteraciones del metabolismo de los lípidos en el hipotiroidismo.**

En el hipotiroidismo hay una fuerte asociación con factores de riesgo cardiovascular como hipertensión, dislipidemia, inflamación sistémica y resistencia a la insulina. En un reciente meta análisis se concluyó que el hipotiroidismo subclínico estuvo asociado con aterosclerosis y enfermedad arterial coronaria, además, se ha demostrado un efecto benéfico en el riesgo cardiovascular y cambios tempranos en la aterosclerosis con la terapia de reemplazo con levotiroxina.

La función tiroidea afecta significativamente el metabolismo de las lipoproteínas, así como influye sobre algunos factores de riesgo para enfermedades cardiovasculares. De hecho, incluso dentro rangos normales de TSH, se ha observado un aumento lineal en el colesterol total (CT), en las lipoproteínas de baja densidad (LDL colesterol) y en los triglicéridos (TG) y a la vez una disminución lineal de las lipoproteínas de alta densidad (HDL colesterol) con el aumento de TSH.

Las hormonas tiroideas activan a la 3-hidroxi-3-metilglutarilcoenzima A (HMGCoA) reductasa, la cual es el primer paso en la biosíntesis de colesterol. La T3 regula la expresión de los receptores de LDL colesterol, además controla el elemento regulador de esterol ligado a la proteína de unión-2 (SREBP-2 de sus iniciales en inglés), que a su vez regula la expresión del gen del receptor de LDL colesterol y a su vez se ha asociado a un efecto protector de las LDL de la oxidación.

Las hormonas tiroideas influyen en el metabolismo de HDL mediante el incremento en la actividad de la proteína transportadora de estrés de colesterol (CETP de sus siglas en inglés), que intercambia los ésteres de colesterol desde HDL2 a las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y TGs a la opuesta dirección. A su vez estimula a la lipoproteína lipasa (LPL), la cual cataboliza las lipoproteínas ricas en TG, y a la lipasa hepática (HL), que hidroliza HDL2 a HDL3 y contribuye a la conversión de las lipoproteínas de densidad intermedia (IDL) a LDL y las LDL a su vez en LDL de muy baja densidad (sdLDL). Otro efecto de la T3 es la regulación de la apolipoproteína AV (ApoAV), que desempeña un papel importante en la regulación de TG.

En el hipotiroidismo, el aclaramiento de colesterol LDL se encuentra reducido, probablemente como consecuencia de la reducción de expresión de los receptores de LDL en la superficie de las células del hígado. La baja actividad de la CETP y en particular de la lipasa hepática en el hipotiroidismo conduce al transporte reducido de ésteres de colesterol de HDL2 a VLDL, IDL y HDL 3.

La disminución de la actividad de la LPL resulta en una menor conversión de VLDL en LDL y predispone al aumento de TG, IDL y VLDL con pequeñas, densas y altamente partículas aterogénicas

Varios estudios han demostrado un aumento estadísticamente significativo en las concentraciones de TG y C-LDL con la disminución de la función tiroidea.

El hipotiroidismo clínico puede conducir a un aumento de los niveles de LDL-C que pueden iniciar la formación de LDL oxidados (Oxi-LDL), generando células espumosas por lo tanto promoviendo así la aterogénesis.

Pacientes con hipotiroidismo también puede presentarse con los niveles de TG elevados, asociados con mayores niveles de VLDL y quilomicronemia en ayuno.

El hipotiroidismo también afecta los niveles de HDL-C. Hay un aumento en las concentraciones de la subpartícula de HDL2 en pacientes con hipotiroidismo.

Las lipoproteínas han demostrado tener un efecto trombogénico y aterogénico, se han encontrado estar aumentadas en pacientes con hipotiroidismo, aumentando el riesgo de enfermedades cardiovasculares (27)

### **2.3 HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO.**

En el año 2002, un comité de expertos que incluye representantes de la Asociación Americana de Tiroides, Asociación Americana de Endocrinos y la Sociedad Endocrina, definen al hipotiroidismo subclínico como el trastorno que ocurre en individuos generalmente asintomáticos y que se caracteriza por el hallazgo de cifras elevadas de TSH con niveles de T4 libre en rango de normalidad. A pesar de ser un problema frecuente, su manejo (cribado, diagnóstico, tratamiento) permanece aún controvertido. Su diagnóstico se basa en determinaciones bioquímicas, es importante que cada laboratorio defina sus propios valores de normalidad para su población de referencia y se realice una segunda determinación para confirmar el diagnóstico (24)

El concepto “subclínico” indica que se trata de situaciones asintomáticas u oligosintomáticas en las que la exactitud de las determinaciones del laboratorio desempeña un papel crucial (28).

#### **Epidemiología**

La prevalencia de hipotiroidismo subclínico oscila entre el 1 y el 10%, variación justificada por numerosos factores tales como: el umbral de la concentración plasmática de TSH utilizado para definirlo, el nivel de yodación, el tipo de población analizada y la edad.

En un estudio realizado en 25.862 individuos, con una edad media de 56 años, la prevalencia fue del 9,5%. Existe un aumento de la prevalencia con la edad, alcanzándose la máxima prevalencia, del 13,5 al 20%, en mujeres de más de 60 años.

En España, se ha encontrado una prevalencia del 1,02% en una población urbana de ambos sexos de 60 a 84 años, y una incidencia de 22,4 casos/100.000 habitantes/año (29).

## **Etiología**

Las causas son las mismas que las del hipotiroidismo clínico. Las más comunes son la tiroiditis autoinmune crónica, el tratamiento ablativo tiroideo y el seguimiento incorrecto del tratamiento sustitutivo con tiroxina (30).

## **Diagnóstico.**

El diagnóstico de hipotiroidismo subclínico se basa únicamente en pruebas bioquímicas. El hipotiroidismo subclínico se define como un suero normal de tiroxina libre (T4) y una elevada tirotrópina (TSH). Puede ocurrir en la presencia o ausencia de síntomas leves de hipotiroidismo. Se lo clasifica en dos categorías de acuerdo a los niveles séricos de TSH: niveles de TSH ligeramente aumentados (4,2 a 10,0 mUI/L y concentraciones de TSH sérica severamente incrementada (> 10,0 mUI/L). La mayoría de los pacientes tienen niveles de TSH sérica <10 mUI/L y son asintomáticos (24).

## **Screening para Hipotiroidismo subclínico.**

No se han establecido recomendaciones nacionales uniformes para la detección de enfermedades tiroideas con niveles de TSH en suero. Sin embargo, debido a la alta prevalencia de hipotiroidismo subclínico y los factores de riesgo metabólicos asociados, tales como la hiperlipidemia, la Asociación Americana de la Tiroides recomienda el cribado mediante la medición de TSH sérica comenzando a la edad de 35 años y cada 5 años.

La evidencia es particularmente convincente en las mujeres, pero también puede ser justificada para los hombres como una medida rentable en el contexto. Las personas con síntomas y signos potencialmente atribuibles a una disfunción de la tiroides y las personas con factores de riesgo para su desarrollo pueden requerir pruebas de TSH sérica más frecuentemente.

Los pacientes con hipotiroidismo subclínico tienen una alta tasa de progresión a hipotiroidismo clínicamente evidente, un 2,6% cada año si los anticuerpos antiperoxidasa

están ausentes y el 4,3% si están presentes. Sin embargo, algunas personas no mostraran progresión, incluso pocos de ellos experimentarían normalización. Los niveles séricos de TSH superior a 10 mUI/L predice una mayor tasa de progresión y niveles menores de 6 mUI/L predicen una menor probabilidad de progresión. En un estudio en hombres y mujeres mayores de 55 años con una media de seguimiento de 32 meses, el nivel de TSH normalizó en el 52% de las personas con una TSH sérica inferior a 10 mUI/ml (31, 32).

Otras situaciones individualizadas, se enumeran a continuación:

- Infancia y Adolescencia
- En paciente y familiares de primer grado con enfermedad autoinmune órgano-específica
- Mujeres con bocio y abortos recurrentes
- Pacientes con Síndrome de Down ó Turner
- Pacientes con hiperlipoproteinemias
- Todo paciente con anticuerpos antitiroideos
- Paciente tratado con alfa interferón, Amiodarona o Litio
- Polineuropatía periférica de etiología no aclarada
- Depresión refractaria de tipo bipolar
- Infertilidad sin causa justificada

### **Manejo.**

Muchos pacientes con hipotiroidismo subclínico no necesitan tratamiento, sin embargo la Asociación Europea de la Tiroides en el 2013 emite las siguientes recomendaciones para el inicio de levotiroxina:

- Enfermedad tiroidea nodular o bocio nodular difuso.
- Niveles séricos altos de anti TPO.

- Niveles séricos de TSH  $\geq 10$  mU/L o 15 mU/L si edad  $\leq 70$  años.
- Niveles séricos de TSH  $\geq 10$  mU/L si edad  $\geq 70$  años con síntomas evidentes de hipotiroidismo o alto riesgo cardiovascular.
- Disfunción ventricular diastólica izquierda y/o enfermedad cardíaca coronaria.
- Dislipidemia, en función de niveles de colesterol total y LDL colesterol
- Diabetes mellitus tipo 2 si hay evidencia de empeoramiento del control glucémico (24).

### **Alteraciones del Metabolismo de los lípidos en el hipotiroidismo subclínico.**

Aunque el hipotiroidismo subclínico tiene un efecto adverso sobre el perfil lipídico, los estudios disponibles son controversiales.

Mya et al investigaron la prevalencia de hipotiroidismo subclínico y su asociación con la dislipidemia. Ellos encontraron que el 6% de los pacientes tenían hipotiroidismo subclínico, de los cuales el 83 % desarrolló dislipidemia. Por lo cual los autores concluyeron que el hipotiroidismo subclínico se asoció con un alta prevalencia de dislipidemia.

El estudio realizado por Shekhar et al, el grupo de hipotiroidismo subclínico tenía mayores niveles de colesterol total y LDL colesterol, los cuales tuvieron una correlación positiva con los niveles de TSH. La prevalencia de hipotiroidismo subclínico en el estudio fue de 8.29 % y todos estos sujetos tenían dislipidemia. Hallazgos similares fueron reportados por otros estudios.

Pearce et al encontraron que el colesterol total, LDL colesterol y TG estuvieron incrementados, mientras que el HDL colesterol y Lp (a) se mantienen sin cambios en los pacientes con hipotiroidismo subclínico (33).

## **2.4 DIABETES MELLITUS Y ENFERMEDADES DE LA TIROIDES.**

El término “diabetes tiroidea” fue acuñado en la literatura en forma temprana para representar el efecto de la alteración de las hormonas tiroideas en el deterioro del control de la glucosa y durante casi un siglo muchas publicaciones se centraron en la relación entre diabetes y enfermedades de la tiroides.

Tanto la diabetes mellitus como el hipotiroidismo son las enfermedades endocrinas más comunes que se observan en la población adulta, la asociación de estas dos endocrinopatías se ha reportado en diferentes sociedades a lo largo de las últimas dos décadas. Varios estudios han demostrado que la diabetes mellitus y el hipotiroidismo pueden coexistir juntos, donde la enfermedad tiroidea puede afectar el metabolismo de la glucosa y a su vez puede afectar el control de la diabetes.

El fuerte vínculo entre diabetes e hipotiroidismo alentó a la Asociación Americana de Diabetes (ADA de sus siglas en inglés) para proponer que las personas con la diabetes deban realizarse periódicamente estudios para detectar enfermedades de la tiroides.

En la actualidad se conoce el papel que tiene el hipotiroidismo sobre el sistema cardiovascular, siendo asociado principalmente con hipertensión arterial, cardiomegalia e insuficiencia cardíaca, hay aumento de riesgo de aterosclerosis y enfermedad cardiovascular en el caso de hipotiroidismo clínico, este incremento parece relacionarse con la presencia de dislipidemia, aumento de la presión arterial diastólica y disfunción endotelial. Como es conocido, la enfermedad aterosclerótica macrovascular es la principal causa de morbimortalidad en los pacientes con DM tipo 2, estudios han encontrado estrecha relación en retinopatía y nefropatía en pacientes con DM e hipotiroidismo subclínico, indicando la importancia a favor de la pesquisa de enfermedad tiroidea en DM tipo 2, en este sentido, el diagnóstico precoz y que el tratamiento de la disfunción tiroidea podría contribuir a la disminución del riesgo cardiovascular en los pacientes con DM tipo 2 (42, 43).

## **Epidemiología de la disfunción tiroidea en diabetes mellitus.**

La disfunción tiroidea es ampliamente común, con una prevalencia variable entre las diferentes poblaciones. La encuesta de Whickham realizado a finales de 1970 en el norte de Inglaterra reveló una prevalencia del 6,6 % de disfunción tiroidea en la población adulta. El estudio de Colorado, sobre prevalencia de disfunción tiroidea, 9,5% de la población estudiada tuvo una TSH elevada, mientras que el 2,2% presentó una TSH baja. En el estudio NHANES III, el hipotiroidismo se encontró en el 4,6% y el hipertiroidismo en el 1,3 % de los sujetos. Este último observó, además, un aumento de la prevalencia de disfunción de la tiroides con la edad avanzada, en mayores de 69 años, y una mayor prevalencia de enfermedad de la tiroides en las mujeres en comparación con los hombres y en los sujetos diabéticos en comparación con los no diabéticos.

Varios informes documentaron una prevalencia mayor a la normal de disfunción tiroidea en la población diabética. Particularmente, Perros et al demostró una prevalencia de 13,4 % de disfunción tiroidea en los diabéticos, con la prevalencia más alta en las mujeres con diabetes tipo 2 (31,4 %) y una prevalencia más baja en los varones diabéticos tipo 2 (6,9 %). Recientemente, una prevalencia de 12,3 % se informó entre los pacientes diabéticos griegos y el 16 % de los pacientes saudíes. En Jordania, un estudio informó que la disfunción tiroidea estaba presente en el 12,5 % de los pacientes diabéticos tipo 2 (45), datos que se correlacionan con el estudio de Palma et al, encontrándose en el grupo de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 sin enfermedad tiroidea previa conocida, una prevalencia de hipotiroidismo subclínico de 12%, y de Hipotiroidismo clínico de 0.7% (7).

La prevalencia aumenta con la edad y es mayor en las mujeres. Después de la sexta década de la vida, la prevalencia en los hombres se acerca a la de las mujeres, con una prevalencia combinada de 10%. Anticuerpos antitiroideos pueden ser detectados en el 80% de los pacientes con hipotiroidismo subclínico. Los pacientes con hipotiroidismo

subclínico tienen una alta tasa de progresión a hipotiroidismo clínicamente manifiesto, 2,6% cada año si los anticuerpos TPO están ausentes y 4,3% si están presentes (46).

### **Correlación fisiopatológicos de la enfermedad de la tiroides y la diabetes tipo 2**

Se ha demostrado una mutua influencia entre diabetes mellitus e hipotiroidismo. Por un lado, la hormona tiroidea contribuye a la regulación del metabolismo de carbohidratos y la función pancreática, y por el otro lado, la diabetes afecta la función tiroidea en varios aspectos.

La resistencia a la insulina es una característica patológica clave de la diabetes tipo 2 y a su vez también se produce tanto en el hipotiroidismo y el hipertiroidismo. Tanto la resistencia a la insulina como la función de las células beta se correlacionan inversamente con la TSH, lo que puede explicarse por los efectos antagonistas de las hormonas tiroideas insulino junto con un aumento de la TSH. El alto de TSH en suero corresponde a bajar los niveles de T3 y T4 que debilita los efectos antagónicos de insulina. Esta observación demuestra que el desequilibrio de la insulina se asocia estrechamente con la disfunción de la tiroides y es mediada a través de la disfunción de las células beta.

### **Alteraciones metabólicas entre la disfunción tiroidea y diabetes mellitus.**

La presencia de disfunción tiroidea puede afectar el control de la diabetes. El hipotiroidismo se caracteriza por la alteración en la absorción de la glucosa desde el tracto gastrointestinal, retraso en la asimilación de la glucosa periférica y la gluconeogénesis, disminución de la salida de glucosa hepática y disminución de los depósitos periféricos de glucosa.

Por una parte, mientras el hipotiroidismo clínico interfiere con la capacidad de la insulina para mantener suficientemente la utilización de glucosa por los músculos contribuyendo a la resistencia a la insulina, el hipotiroidismo subclínico también puede constituir un estado

de resistencia a la insulina. La resistencia a la insulina, presente en ambos, puede aumentar riesgo cardiovascular, especialmente cuando se asocia con otros factores de riesgo tales como hiperlipidemia e hipertensión arterial (44).

La diabetes mellitus parece influir en la función tiroidea en dos sitios, en primer lugar a nivel de control hipotalámico de la liberación de TSH y en segundo lugar en la conversión de T4 a T3 en el tejido periférico. A su vez las hormonas tiroideas tienen efectos establecidos sobre el metabolismo de la glucosa y de lípidos.

En la diabetes mellitus tipo 2, el metabolismo de los carbohidratos se encuentra alterado. La falta o resistencia de insulina evita la captación y utilización de glucosa eficiente por la mayoría de las células del cuerpo, excepto las del cerebro. Como resultado, aumenta la concentración de glucosa en la sangre, provocando la utilización de grasas y proteínas por las células.

Aunque las alteraciones en el metabolismo de hidratos de carbono se ven en el hipotiroidismo, la manifestación clínica de estas alteraciones rara vez es visible. Las hormonas tiroideas también influyen en diversos aspectos del metabolismo de los lípidos, incluyendo síntesis, movilización y degradación. Más importante aún, el hipotiroidismo se acompaña de una variedad de anormalidades en el metabolismo de lípidos en plasma, incluyendo elevadas concentraciones de triglicéridos y LDL colesterol. El hipotiroidismo clínico se asocia con aumento significativo en los niveles de colesterol total y LDL colesterol. Sin embargo las alteraciones en el metabolismo de los lípidos en el hipotiroidismo subclínico aún son controvertidas.

La concentración anormalmente alta de lípidos en suero en la diabetes se debe principalmente al aumento de la movilización de ácidos grasos libres a partir de los depósitos de grasa periférica. La resistencia a la insulina, es un factor importante en la diabetes mellitus tipo 2, que conduce a la liberación excesiva de ácidos grasos libres del tejido.

La insulina afecta la producción de apolipoproteína hepática, regula la actividad enzimática de la lipoproteína lipasa y del transportador de esteres de colesterol. Todos estos factores son la causa probable de la dislipidemia en la diabetes mellitus.

El hipotiroidismo clínico conduce a un aumento en los niveles de colesterol en plasma. La mayoría de los estudios en el hipotiroidismo subclínico muestran asociaciones comparables, pero menos pronunciados. La relativa deficiencia de insulina presente en la diabetes tipo 2 afecta la acción de la lipoproteína lipasa y como resultado se encuentra niveles de HDL colesterol bajos y altos niveles de triglicéridos (39).

Incluso el hipotiroidismo subclínico puede exacerbar la dislipidemia que se encuentra comúnmente en la diabetes tipo 2 y aumentar aún más el riesgo de enfermedades cardiovasculares. Sin embargo los datos clínicos son aún heterogéneos. Varios estudios transversales han reportado aumento de los niveles de colesterol total y LDL colesterol en adultos con hipotiroidismo clínico en comparación con los controles eutiroideos. En los adultos, el aumento de los niveles de TSH pueden estar asociados con aumentos en colesterol total, LDL colesterol y triglicéridos y con disminución en HDL colesterol (34).

## **CAPÍTULO III: MATERIALES Y MÉTODOS**

### **3.1 JUSTIFICACIÓN.**

La diabetes mellitus, así como también el hipotiroidismo, son dos desordenes endócrinos que por sí solos desarrollan dislipidemia, sin embargo la presencia de hipotiroidismo no diagnosticado puede alterar el control metabólico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y amplificar el riesgo de enfermedad cardiovascular existente.

Por lo tanto el screening de hipotiroidismo clínico y subclínico en la población con diabetes mellitus tipo 2, podría prevenir el desarrollo de hipotiroidismo manifiesto, así como detectar casos de hipotiroidismo subclínico, que podrían permitir un tratamiento temprano de la dislipidemia, el control de la glucemia y de la prevención de complicaciones asociada a enfermedades cardiovasculares. Además de corroborar con la literatura existente para protocolizar el manejo de dichas entidades, y disponer de datos locales para futuras intervenciones.

Así, el presente estudio pretende evaluar la prevalencia y la asociación entre hipotiroidismo, en su forma tanto clínica como subclínica, con el perfil de lípidos y niveles de HbA1c en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

### **3.2 PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN Y OBJETIVOS.**

#### **Planteamiento del problema.**

Varios estudios han demostrado una alta incidencia de hipotiroidismo entre diabéticos tipo 2. El hipotiroidismo se acompaña de una variedad de anormalidades en el metabolismo de lípidos en plasma, incluyendo aumento de triglicéridos y lipoproteínas de baja densidad (LDL colesterol). Incluso el hipotiroidismo subclínico puede exacerbar la dislipidemia coexistentes que se encuentra comúnmente en la diabetes tipo 2 y aumentar aún más el riesgo de enfermedades cardiovasculares.

A pesar que existen varios estudios (1, 3, 4) que examinan la asociación entre disfunción tiroidea y alteraciones metabólicas, pocos han sido estudiados en diabetes tipo 2. Por lo que nos planteamos los siguientes problemas.

- Los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tienen mayor prevalencia de hipotiroidismo tanto clínico como subclínico, y por lo tanto presentarán peores niveles en su perfil lipídico.

### **3.3 OBJETIVOS DEL ESTUDIO**

#### **Objetivo general:**

1. Establecer la prevalencia de hipotiroidismo clínico y subclínico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

#### **Objetivo específicos:**

1. Comparar los niveles de lípidos entre pacientes diabéticos tipo 2 con hipotiroidismo clínico y subclínico con pacientes diabéticos tipo 2 eutiroideos.
2. Estudiar el perfil lipídico en pacientes diabéticos tipo 2 con hipotiroidismo.
3. Estudiar los niveles de hormonas tiroideas en diabetes mellitus tipo 2.
4. Correlacionar los niveles de hormonas tiroideas con el perfil lipídico y el control glucémico en pacientes diabéticos tipo 2.

### **3.4 HIPÓTESIS.**

Los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tienen mayor prevalencia de hipotiroidismo clínico y subclínico, y por lo tanto tendrán su perfil lipídico más alterado, comparado a pacientes con diabetes mellitus tipo 2 eutiroideos

### **3.5 OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES.**

Variable independiente:

- Hipotiroidismo clínico.
- Hipotiroidismo subclínico.

Variable dependiente:

- Dislipidemia.

Variable de control:

- Diabetes mellitus tipo 2.

Variable moderadora:

- Edad.
- Sexo.
- Estado civil.
- Sitio de residencia.
- Ocupación.
- Nivel de escolaridad.
- Síndrome nefrótico.
- Enfermedad renal crónica.
- Colestasis.
- Obesidad (estado nutricional).
- Alcoholismo.
- Consumo de tabaco.
- Uso de corticoides.
- Control Glucémico (Hemoglobina glucosilada).

<b>Variable</b>	<b>Tipo</b>	<b>Concepto</b>	<b>Escala</b>	<b>Indicador</b>	<b>Categoría</b>
<b>Hipotiroidismo clínico.</b>	Independiente	Situación clínica producida por un déficit de hormonas tiroideas, en la mayoría de los casos debido a una alteración de la glándula tiroidea.	TSH > 10 mUI/L T4L < 0.93 ng/dl.	Promedio, desviación estándar.	Cuantitativa
<b>Hipotiroidismo subclínico</b>	Independiente	Situación de insuficiencia tiroidea leve, definida por la presencia de concentraciones de tirotrópina (TSH) por encima del límite superior de la normalidad junto con concentraciones de tiroxina libre dentro del intervalo de	TSH: 4,2 y 10 mUI/L T4L: 0.93 – 1.7 ng/dl.	Promedio, desviación estándar.	Cuantitativa

		referencia			
<b>Diabetes mellitus tipo 2</b>	Interviniente	Desorden metabólico de múltiples etiologías, caracterizado por hiperglucemia crónica con disturbios en el metabolismo de los carbohidratos, grasas y proteínas y que resulta de defectos en la secreción y/o en la acción de la insulina	Glucosa en ayunas mayor a 126 mg/dl. Glucosa al azar mayor a 200 mg/dl. HbA1C mayor a 6.5%	Proporción.	Cuantitativa

<b>Dislipidemia secundaria.</b>	Dependiente	Trastornos del metabolismo lipídico que cursan con alteraciones de la concentración o composición de las lipoproteínas plasmáticas.	Colesterol total; mayor a 200 mg/dl. Triglicéridos; mayor a 150 mg/dl. HDL colesterol; Hombre: mayor a 40 mg/dl. Mujer: mayor a 50 mg/dl. LDL cholesterol; mayor a 100 mg/dl.	Promedio, desviación estándar.	Cuantitativa
<b>Edad</b>	Moderadora	Lapso de tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el instante o periodo que se estima de la existencia de una	Edad 35 – 45 años. 46 – 55 años. 56 - 65 años. 66 – 75 años.	Promedio, desviación estándar.	Cuantitativa

		persona.	76 – 80 años.		
<b>Sexo</b>	Moderadora	Condición orgánica, masculina o femenina diferencia física y de conducta que distingue a los organismos individuales, según las funciones que realizan en los procesos de reproducción.	Femenino Masculino	Proporción.	Cualitativa
<b>Estado civil</b>	Moderadora	Situación de las personas físicas determinada por sus relaciones de familia, provenientes del matrimonio o del parentesco, que establece ciertos derechos y deberes.	Soltero Casado Viudo Divorciado Unión libre	Proporción.	Cualitativa.

<b>Sitio de residencia</b>	Moderadora	Lugar en que vive habitualmente.	Urbano Rural	Proporción.	Cualitativa
<b>Ocupación.</b>	Moderadora	Son las diferentes labores que desempeñan las personas en su Trabajo, cualquiera sea la rama de actividad económica, por el cual reciba o no remuneración.	QQDD Otro trabajo Activo Jubilado Desempleado	Proporción.	Cualitativa.
<b>Nivel de escolaridad.</b>	Moderadora	Educación formal que ha recibido el individuo al momento de aplicación del instrumento de recolección de datos.	Primaria Secundaria Superior Ninguna	Proporción.	Cuantitativa.
<b>Obesidad.</b>	Moderadora.	Enfermedad crónica de origen multifactorial	Obesidad IMC mayor de 30,0	Proporción.	Cuantitativa.

		prevenible que se caracteriza por acumulación excesiva de grasa o hipertrofia general del tejido adiposo en el cuerpo.			
<b>Síndrome nefrótico.</b>	Moderadora.	Conjunto de anormalidades clínicas y de laboratorio comunes a una variedad de patologías que tienen en común un aumento en la permeabilidad de la pared capilar glomerular a proteínas plasmáticas	Proteinuria mayor a 3,5 gr/24 horas. Hipoalbuminemia (< 3.0 gr/dl). Dislipidemia. Hipercoagulabilidad.	Proporción.	Cuantitativa.
<b>Enfermedad renal crónica</b>	Moderadora.	Disminución en la función renal, expresada por un filtrado glomerular	Aclaramiento de creatinina estimado < 60 ml/	Proporción.	Cuantitativa.

		disminuido así como por daño renal en forma persistente, durante al menos 3 meses.	min/1,73 m2 Albuminuria o proteinuria elevadas Alteraciones en el sedimento urinario Alteraciones en pruebas de imagen		
<b>Colestasis.</b>	Moderadora.	Síndrome resultante de trastornos en la formación, secreción o drenaje de la bilis al intestino, que provoca alteraciones morfológicas, fisiológicas y clínicas.	Aumento sérico de los ácidos biliares. Aumento de fosfatasa alcalina. Aumento gamaglutamiltranspept idasa. Aumento de 5 Nucleotidasa.	Proporción.	Cuantitativa.

<b>Alcoholismo</b>	Moderadora.	Acción de beber, tomar e ingerir sustancias o bebidas que contienen en su composición alcohol etílico	Porcentaje de hombres y mujeres que consumen alcohol.	Proporción.	Cuantitativa
<b>Consumo de tabaco.</b>	Moderadora.	Acción que adopta un individuo de aspirar o expeler el cigarrillo	Porcentaje de Hombres y mujeres fumadores/as.	Proporción.	Cuantitativa.
<b>Control glucémico-Hemoglobina glucosilada.</b>	Moderadora.	Se entiende por control glucémico a todas las medidas que facilitan mantener los valores de glucemia dentro de los límites de la normalidad.  La hemoglobina es un componente de la sangre vinculado a los hematíes.	< 7 buen control ≥ 7 o ≤ 8 regular control ≥ 8 mal control	Promedio, desviación estándar.	Cuantitativa.

		Su medición reflejará la glucemia media existente durante el periodo aproximado de las ocho semanas previas a su determinación.			
--	--	---	--	--	--

### **3.6 TIPO DE ESTUDIO.**

Estudio no experimental de corte transversal.

### **3.7 MUESTRA.**

Se estudiara a pacientes pertenecientes al Club de Diabetes del Hospital de Especialidades de las Fuerzas Armadas de la ciudad de Quito – Ecuador, según la base de datos perteneciente al servicio de Endocrinología, la población perteneciente al Club es de 300.

Según el estudio de Palma et al (7), encontrándose en el grupo de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 sin enfermedad tiroidea previa conocida, una prevalencia de Hipotiroidismo subclínico de 12%, y de Hipotiroidismo clínico de 0,7%.

Para estudios de prevalencia de universo finito, la muestra obtenida según la fórmula;  $n = Z\alpha^2 \times p \times q \times N / e^2 (N-1) + Z\alpha^2 \times p \times q$ , con una precisión del 95% y un error del 5%, tomando la prevalencia del 12.7% del estudio de Palma, se obtiene una muestra de 106 pacientes.

**Cálculo:**

$$n = Z\alpha^2 \times p \times q \times N / e^2 (N-1) + Z\alpha^2 \times p \times q$$

$$n = (1.96)^2 \times 0.12 \times 0.88 \times 300 / (0.05)^2 (300-1) + (1.96)^2 \times 0.12 \times 0.88$$

$$n = 3.84 \times 0.12 \times 0.88 \times 300 / (0.0025 \times 2.99) + (3.84 \times 0.12 \times 0.88)$$

$$n = 121 / 1.14$$

$$n = 106$$

### **3.8 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.**

**Criterios de inclusión:**

1. Pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con edad entre 35-80 años.

**Criterios de exclusión:**

1. Pacientes con historia de diabetes mellitus tipo 1.

2. Pacientes con historia conocida de disfunción tiroidea.
3. Pacientes con enfermedad hepática, renal y embarazo.
4. Pacientes con historia de consumo de corticoides.

### **3.9 PROCEDIMIENTO DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN.**

La recolección de datos se realizara de la siguiente forma:

- Fuente primaria, con la aplicación una encuesta estructurada y programada conformada por: consentimiento informado, aspectos sociodemográficos, características de la enfermedad y comorbilidades.
- Fuente secundaria, con la revisión de historias clínicas de los pacientes que cumplan los criterios de inclusión y exclusión para que los pacientes ingresen al estudio; se realizara un análisis de los resultados de exámenes solicitados según un protocolo de seguimiento de los pacientes durante la consulta.

### **3.10 ASPECTOS BIOÉTICOS**

No se experimentó ni se privó de los pacientes de acceso a tratamientos, sin embargo la decisión de participar fue explícita y los datos se manejaron codificados para evitar la identificación personal.

En base con los principios de Helsinki y normas éticas para investigaciones en sujetos humanos OMS/OPS, el presente estudio de investigación en base a la bibliografía actual disponible, asegura proteger la vida, la salud, la dignidad, la integridad, el derecho a la autodeterminación, la intimidad y la confidencialidad de la información personal de las personas que participan en la investigación, no presenta conflictos de interés, ni incentivos por terceras personas. Se brindó a los pacientes toda la información adecuada acerca de los objetivos, métodos, beneficios, riesgos, y todo otro aspecto pertinente de la investigación. Se obtuvo su

consentimiento para acceder a su historial médico, así también ser informados sobre su derecho de participar o no en la investigación y de retirar su consentimiento en cualquier momento, sin exponerse a represalias, respetando la confidencialidad de sus datos. El protocolo fue sometido a consejo y aprobación del comité de bioética del Hospital de Especialidades de las Fuerzas Armadas, según las leyes y reglamentos actuales aprobaron y vigilaron el desarrollo del estudio

### **3.11 PLAN DE ANÁLISIS**

Los datos serán analizados utilizando el Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), versión 19.0 con licencia de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, utilizando Windows como sistema operativo.

Se evaluó los valores séricos de hormonas tiroideas (TSH, fT4) para establecer la prevalencia de hipotiroidismo clínico y subclínico. Dependiendo de la presencia o ausencia de hipotiroidismo, se dividieron a los pacientes en 3 grupos para la valoración de las variables metabólicas, así; Diabéticos eutiroideos, diabéticos con hipotiroidismo subclínico y diabéticos con hipotiroidismo clínico. Finalmente se valoró el efecto de la alteración de las hormonas tiroideas sobre el perfil lipídico (colesterol total, HDL colesterol, triglicéridos, LDL colesterol) y control glucémico (HbA1c) en los pacientes diabéticos.

Todas las variables fueron analizadas para determinar una distribución normal de los datos. En el análisis descriptivo se utilizaron porcentajes para resumir los datos de variables categóricas. La descripción de las variables cuantitativas utilizó la media como estimador de tendencia central y la desviación estándar y rango como mediciones de dispersión. Los datos se muestran como media  $\pm$  desviación estándar, a menos que se afirme lo contrario.

Para determinar relación entre hipotiroidismo y variables demográficas se utilizó prueba de ji cuadrado para las variables categóricas y pruebas t para las variables numéricas. Durante la aplicación de ji se empleó el test exacto de Pearson y en situaciones de inestabilidad por un reducido número de observaciones se empleó la corrección de Yates.

Para determinar relación entre hipotiroidismo y variables metabólicas se usó ANOVA de un factor. Se utilizó un análisis post-hoc para comparar las variables en diferentes grupos. Un p valor  $<0,05$  es considerado estadísticamente significativo.

## CAPÍTULO IV: RESULTADOS

En el presente estudio se incluyeron 107 pacientes con diagnóstico establecido de diabetes mellitus tipo 2 que forman parte del club de diabéticos perteneciente al Hospital de Especialidades de las Fuerzas Armadas. Se estudió las características demográficas, clínicas y metabólicas de los pacientes.

La edad de los participantes estuvo comprendida entre 35 y 80 años, se excluyeron a pacientes con historia conocida de diabetes mellitus tipo 1, disfunción tiroidea previa y/o que tome levotiroxina, enfermedad renal crónica, enfermedad hepática, embarazo, consumo de alcohol y/o tabaco y consumo de corticoides.

### 4.1 Descripción y análisis estadístico de las variables demográficas, clínicas y metabólicas.

En el presente estudio la distribución de hombres y mujeres fue similar (n = 55 vs 52, respectivamente). La edad promedio también fue similar entre hombres y mujeres (68 vs 65 años, respectivamente) (ver tabla 1 y 2).

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Hombre	55	51,4	51,4	51,4
Mujer	52	48,6	48,6	100,0
Total	107	100,0	100,0	

Fuente: base de datos.

Elaboración: Autor.

Sexo	Edad (años)		
	n	Media	Desviación estándar
Hombre	55	68,07	9,485
Mujer	52	65,67	11,249
Total	107	66,91	10,400

Fuente: base de datos.

Elaboración: Autor

La mayoría de los pacientes residen en zona urbana (98%) y el principal estado civil fue casado comparado con el viudo y soltero (90%, 8%, 1%, respectivamente) (ver tabla 3 y 4).

<b>Tabla 3: Sitio de residencia</b>				
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Urbano	105	98,1	98,1	98,1
Rural	2	1,9	1,9	100,0
Total	107	100,0	100,0	

Fuente: base de datos.

Elaboración: Autor

<b>Tabla 4: Estado civil</b>				
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Soltero	1	,9	,9	,9
Casado	97	90,7	90,7	91,6
Viudo	9	8,4	8,4	100,0
Total	107	100,0	100,0	

Fuente: base de datos.

Elaboración: Autor

El principal nivel de instrucción del grupo de estudio fue secundario comparado con la primaria y superior (64%, 20% y 15%, respectivamente). La distribución en la ocupación de los pacientes fue similar entre ser jubilados y que hacer doméstico (41 vs 45%, respectivamente) (ver tabla 5 y 6).

<b>Tabla 5: Nivel de instrucción</b>				
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Primaria	22	20,6	20,6	20,6
Secundaria	69	64,5	64,5	85,0
Superior	16	15,0	15,0	100,0
Total	107	100,0	100,0	

Fuente: base de datos.

Elaboración: Autor

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Trabajo activo	14	13,1	13,1	13,1
Jubilado	44	41,1	41,1	54,2
Que hacer doméstico	49	45,8	45,8	100,0
Total	107	100,0	100,0	

Fuente: base de datos.

Elaboración: Autor

Como se observa en la tabla 7, el principal esquema terapéutico son los antidiabéticos orales. El promedio duración de diabetes fue 8 años (dato no mostrado).

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Antidiabéticos orales	63	58,9	58,9	58,9
Insulina	26	24,3	24,3	83,2
Combinado	10	9,3	9,3	92,5
Dieta	8	7,5	7,5	100,0
Total	107	100,0	100,0	

Fuente: base de datos.

Elaboración: Autor

La tabla 8 describe los promedios de las variables metabólicas en la población de estudio. El índice de masa corporal (IMC) en el grupo varió entre 19 y 42 kg/m<sup>2</sup>, reportándose una prevalencia de obesidad en 43% (tabla 9). Los valores séricos de las pruebas tiroideas demostraron un promedio dentro de la normalidad (TSH: 3,7 mUI/L y fT4: 1,1 ng/dl, respectivamente) sin embargo el valor de TSH presentó un amplio rango de variación (TSH entre 0,7 y 16,1 mUI/L). El valor promedio colesterol total, HDL colesterol, LDL colesterol y triglicéridos fueron 174,5 ± 46,4 mg/dL, 46 ± 13 mg/dL, 156,3 ± 71,4 mg/dL y 107,6 ± 39,7 mg/dL, respectivamente. Los resultados de HbA1c tuvieron una media de 7,4% ± 1,6% con un amplio rango

comprendido entre 4,9% y 13,0%. Finalmente el 50% de los pacientes tuvo un buen control glucémico (tabla 10).

**Tabla 8: Variables metabólicas.**

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
IMC	107	19,90	42,00	29,4869	3,98360
Niveles de TSH (mUI/L)	107	,72	16,15	3,7268	2,60271
Niveles de fT4 (ng/dl)	107	,79	1,70	1,1936	,18164
Colesterol total (mg/dl)	107	90	293	174,51	46,426
Triglicéridos (mg/dl)	107	39	424	156,33	71,488
HDL colesterol (mg/dl)	107	23	110	46,04	13,022
LDL colesterol (mg/dl)	107	32	220	107,63	39,731
HbA1c (%)	107	4,90	13,00	7,4505	1,64227
N válido (por lista)	107				

Fuente: base de datos.

Elaboración: Autor

**Tabla 9: Obesidad**

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Si	47	43,9	43,9	43,9
No	60	56,1	56,1	100,0
Total	107	100,0	100,0	

Fuente: base de datos.

Elaboración: Autor

**Tabla 10: Control glucémico**

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Buen control	54	50,5	50,5	50,5
Regular control	28	26,2	26,2	76,6
Mal control	25	23,4	23,4	100,0
Total	107	100,0	100,0	

Fuente: base de datos.

Elaboración: Autor

#### 4.2 Descripción y análisis estadístico las pruebas tiroideas, perfil lipídico y control glucémico.

Como se observa en la tabla 11, 68,2% (73 pacientes) tienen normofunción tiroidea, 28% (30 pacientes) tiene hipotiroidismo subclínico y 3,7% (4 pacientes) tiene hipotiroidismo clínico. La prevalencia de hipotiroidismo subclínico es mayor que el hipotiroidismo clínico.

	Diabetes mellitus tipo 2	
	n	Total
Normal	73	73
Hipotiroidismo subclínico	30	30
Hipotiroidismo clínico	4	4
Total	107	107

Fuente: base de datos.

Elaboración: Autor

La tabla 12 describe el promedio en los valores séricos de hormonas tiroideas en los grupos de pacientes diabéticos tipo 2 (diabéticos eutiroideos, diabéticos con hipotiroidismo subclínico y diabéticos con hipotiroidismo subclínico).

El promedio del valor sérico de TSH fue más elevado en los grupos de pacientes diabéticos tipo 2 con hipotiroidismo clínico y subclínico en comparación con pacientes diabéticos tipo 2 eutiroideos encontrando una diferencia estadísticamente significativa (TSH: 10,1 mUI/L, 6,3 mUI/L y 2,3 mUI/L, respectivamente,  $p < 0,05$ ).

Por otra parte el promedio del valor sérico de fT4 fue más bajo en el grupo de pacientes diabéticos con hipotiroidismo clínico comparado con los diabéticos eutiroideos y diabéticos con hipotiroidismo subclínico encontrando una diferencia estadísticamente significativa (fT4: 0,86 ng/dl, 1,23 ng/dl y 1,14 ng/dl, respectivamente,  $p < 0,05$ ). Confirmando el diagnóstico en cada grupo. Datos estadísticos obtenidos mediante análisis ANOVA y prueba post hoc de Tukey.

		n	Media	Desviación estándar	95% del intervalo de confianza para la media		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
Valor de TSH (mUI/L)	Normal	73	2,30	,84	2,11	2,50	,72	4,20
	Hipotiroidismo subclínico	30	6,32	1,86	5,62	7,01	4,47	10,70
	Hipotiroidismo clínico	4	10,15	4,13	3,57	16,74	6,90	16,15
	Total	107	3,72	2,60	3,22	4,22	,72	16,15
Valor de fT4 (ng/dl)	Normal	73	1,23	,17	1,19	1,27	,90	1,68
	Hipotiroidismo subclínico	30	1,14	,15	1,08	1,20	,93	1,70
	Hipotiroidismo clínico	4	,86	,05	,77	,95	,79	,91
	Total	107	1,19	,18	1,15	1,22	,79	1,70

**ANOVA**

		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Valor de TSH (mUI/L)	Entre grupos	514,50	2	257,25	131,44	,000
	Dentro de grupos	203,54	104	1,95		
	Total	718,05	106			
Valor de fT4 (ng/dl)	Entre grupos	,62	2	,31	11,36	,000
	Dentro de grupos	2,87	104	,02		
	Total	3,49	106			

Fuente: base de datos.

Elaboración: Autor

La distribución de diabéticos con hipotiroidismo subclínico en hombres y mujeres muestra una amplia prevalencia en hombres comparado con sujetos controles diabéticos eutiroideos sin embargo dicho hallazgo no fue estadísticamente significativo (60% vs 50%, respectivamente,  $p > 0,05$ ). Datos estadísticos obtenidos mediante chi cuadrado (ver tabla 13).

Por otro lado la distribución de diabéticos con hipotiroidismo clínico por sexo demuestra una gran prevalencia en mujeres comparado con sujetos controles diabéticos eutiroideos de igual manera esta diferencia no fue estadísticamente

significativa (100 % vs 49%, respectivamente,  $p > 0,05$ ). Datos estadísticos obtenidos mediante prueba de continuidad de Yates (ver tabla 14).

**Tabla 13: Correlación de hipotiroidismo subclínico y sexo.**

		Sexo		Total
		Hombre	Mujer	
Normal	Recuento	37	36	73
	Recuento esperado	39,0	34,0	73,0
	% dentro de Diagnóstico definitivo	50,7%	49,3%	100,0%
Hipotiroidismo subclínico	Recuento	18	12	30
	Recuento esperado	16,0	14,0	30,0
	% dentro de Diagnóstico definitivo	60,0%	40,0%	100,0%
Total	Recuento	55	48	103
	Recuento esperado	55,0	48,0	103,0
	% dentro de Diagnóstico definitivo	53,4%	46,6%	100,0%

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	,74 <sup>a</sup>	1	,389		
Corrección de continuidad <sup>b</sup>	,41	1	,520		
Razón de verosimilitud	,74	1	,388		
Prueba exacta de Fisher				,515	,261
Asociación lineal por lineal	,73	1	,392		
N de casos válidos	103				
a. 0 casillas (0,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 13,98.					
b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2					

Fuente: base de datos.

Elaboración: Autor

**Tabla 14: Correlación de hipotiroidismo clínico y sexo**

		Sexo		Total
		Hombre	Mujer	
Normal	Recuento	37	36	73
	Recuento esperado	35,1	37,9	73,0
	% dentro de Diagnóstico definitivo	50,7%	49,3%	100,0%
Hipotiroidismo clínico	Recuento	0	4	4
	Recuento esperado	1,9	2,1	4,0
	% dentro de Diagnóstico definitivo	0,0%	100,0%	100,0%
Total	Recuento	37	40	77
	Recuento esperado	37,0	40,0	77,0
	% dentro de Diagnóstico definitivo	48,1%	51,9%	100,0%

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	3,90 <sup>a</sup>	1	,048		
Corrección de continuidad <sup>b</sup>	2,13	1	,144		
Razón de verosimilitud	5,44	1	,020		
Prueba exacta de Fisher				,116	,068
Asociación lineal por lineal	3,85	1	,050		
N de casos válidos	77				
a. 2 casillas (50,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 1,92.					
b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2					

Fuente: base de datos.

Elaboración: Autor

La edad promedio en los grupos de diabéticos con hipotiroidismo subclínico y diabéticos con hipotiroidismo clínico no tuvo diferencias estadísticamente significativas comparado con diabéticos eutiroideos ( $67,2 \pm 9,6$  y  $68,7 \pm 4,7$  vs  $66,6 \pm 10,9$  años respectivamente,  $p > 0,05$ ). Datos obtenidos mediante prueba t para variables independientes (ver tabla 15 y 16).

**Tabla 15: Correlación de hipotiroidismo subclínico y edad**

	Edad (años)		
	n	Media	Desviación estándar
Normal	73	66,66	10,981
Hipotiroidismo subclínico	30	67,27	9,634

**Prueba t de muestras independientes**

	Prueba de Levene de calidad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias				
	F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
						Inferior	Superior
Se asumen varianzas iguales	,62	,43	-,26	101	,79	-5,17	3,95

Fuente: base de datos.

Elaboración: Autor

	Edad (años)		
	n	Media	Desviación estándar
Normal	73	66,66	10,98
Hipotiroidismo clínico	4	68,75	4,78

**Prueba de muestras independientes**

	Prueba de Levene de calidad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias				
	F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
						Inferior	Superior
Se asumen varianzas iguales	3,21	,077	-,37	75	,70	-13,14	8,95

Fuente: base de datos.

Elaboración: Autor

El promedio del valor sérico de colesterol en los pacientes diabéticos con hipotiroidismo clínico y subclínico fue mayor comparado con el grupo de pacientes diabéticos eutiroideos sin embargo esta diferencia en promedios no fue estadísticamente significativa ( $192,75 \pm 35,35$  y  $183,00 \pm 52,02$  vs  $170,03 \pm 44,29$  mg/dl respectivamente,  $p > 0,05$ ). Datos estadísticos obtenidos mediante ANOVA (ver tabla 17).

	n	Media	Desviación estándar	95% del intervalo de confianza para la media		Mínimo	Máximo
				Límite inferior	Límite superior		
Normal	73	170,03	44,29	159,69	180,36	90	287
Hipotiroidismo subclínico	30	183,00	52,02	163,57	202,43	94	293
Hipotiroidismo clínico	4	192,75	35,35	136,49	249,01	156	240
Total	107	174,51	46,42	165,62	183,41	90	293

**ANOVA**

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Entre grupos	4960,03	2	2480,01	1,15	,32
Dentro de grupos	223506,69	104	2149,10		
Total	228466,72	106			

Fuente: base de datos.

Elaboración: Autor

El promedio del valor sérico de triglicéridos en los pacientes diabéticos con hipotiroidismo clínico y subclínico fue mayor comparado con el grupo de pacientes diabéticos eutiroideos encontrando una diferencia estadísticamente significativa ( $252,75 \pm 131,20$  y  $163,53 \pm 71,83$  vs  $148,08 \pm 64,19$  mg/dl respectivamente,  $p < 0,05$ ). Datos estadísticos obtenidos mediante análisis ANOVA y prueba post hoc de Tukey (ver tabla 18).

**Tabla 18: Descripción estadística del valor de triglicéridos**

	n	Media	Desviación estándar	95% del intervalo de confianza para la media		Mínimo	Máximo
				Límite inferior	Límite superior		
Normal	73	148,08	64,19	133,10	163,06	39	353
Hipotiroidismo subclínico	30	163,53	71,83	136,71	190,36	53	357
Hipotiroidismo clínico	4	252,75	131,20	43,97	461,53	146	424
Total	107	156,33	71,48	142,63	170,03	39	424

**ANOVA**

Valor de triglicéridos (mg/dl)

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Entre grupos	43709,82	2	21854,91	4,564	,01
Dentro de grupos	497999,72	104	4788,45		
Total	541709,55	106			

Fuente: base de datos.

Elaboración: Autor

El promedio del valor sérico de HDL colesterol en los pacientes diabéticos con hipotiroidismo clínico y subclínico fue similar comparado con el grupo de pacientes diabéticos eutiroideos sin embargo esta diferencia en promedios no fue estadísticamente significativa ( $44,50 \pm 10,47$  y  $46,47 \pm 12,04$  vs  $45,95 \pm 13,65$  mg/dl respectivamente,  $p > 0,05$ ). Datos estadísticos obtenidos mediante ANOVA (ver tabla 19).

	N	Media	Desviación estándar	95% del intervalo de confianza para la media		Mínimo	Máximo
				Límite inferior	Límite superior		
Normal	73	45,95	13,65	42,76	49,13	23	110
Hipotiroidismo subclínico	30	46,47	12,04	41,97	50,96	27	79
Hipotiroidismo clínico	4	44,50	10,47	27,84	61,16	34	59
Total	107	46,04	13,02	43,54	48,53	23	110

**ANOVA**

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Entre grupos	15,60	2	7,80	,045	,95
Dentro de grupos	17960,24	104	172,69		
Total	17975,85	106			

Fuente: base de datos.

Elaboración: Autor

El promedio del valor sérico de LDL colesterol en los pacientes diabéticos con hipotiroidismo subclínico fue mayor comparado con el grupo de pacientes diabéticos eutiroideos y diabéticos con hipotiroidismo clínico sin embargo esta diferencia en promedios no fue estadísticamente significativa ( $115,57 \pm 47,46$  vs  $104,27 \pm 36,78$  y  $104,27 \pm 36,78$  mg/dl respectivamente,  $p > 0,05$ ). Datos estadísticos obtenidos mediante ANOVA (ver tabla 20).

	N	Media	Desviación estándar	95% del intervalo de confianza para la media		Mínimo	Máximo
				Límite inferior	Límite superior		
Normal	73	104,27	36,78	95,69	112,86	48	188
Hipotiroidismo subclínico	30	115,57	47,46	97,84	133,29	32	220
Hipotiroidismo clínico	4	109,25	24,78	69,81	148,69	76	133
Total	107	107,63	39,73	100,01	115,24	32	220

ANOVA					
Valor de LDL colesterol (mg/dl)					
	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Entre grupos	2722,41	2	1361,20	,86	,42
Dentro de grupos	164606,63	104	1582,75		
Total	167329,04	106			

Fuente: base de datos.

Elaboración: Autor

El promedio del valor sérico HbA1c en los pacientes diabéticos con hipotiroidismo clínico fue mayor comparado con el grupo de pacientes diabéticos eutiroideos y diabéticos con hipotiroidismo subclínico encontrando una diferencia estadísticamente significativa ( $9,42 \pm 0,67$  vs  $7,43 \pm 1,67$  y  $7,22 \pm 1,51$  mg/dl respectivamente,  $p < 0,05$ ). Datos estadísticos obtenidos mediante análisis ANOVA y prueba post hoc de Tukey (ver tabla 21).

Tabla 21: Descripción estadística del valor HbA1c							
	N	Media	Desviación estándar	95% del intervalo de confianza para la media		Mínimo	Máximo
				Límite inferior	Límite superior		
Normal	73	7,43	1,67	7,04	7,82	4,90	13,00
Hipotiroidismo subclínico	30	7,22	1,51	6,66	7,79	5,50	12,10
Hipotiroidismo clínico	4	9,42	,67	8,35	10,49	8,70	10,00
Total	107	7,45	1,64	7,13	7,76	4,90	13,00

ANOVA					
Valor de HbA1c (%)					
	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Entre grupos	17,11	2	8,55	3,3	,04
Dentro de grupos	268,77	104	2,58		
Total	285,88	106			

Fuente: base de datos.

Elaboración: Autor

#### 4.3 Características demográficas de la población en estudio.

La tabla 22 resume las principales características demográficas de la población en estudio.

<b>Tabla 22: Características demográficas y clínicas de la población en estudio.</b>	
<b>Género</b>	<b>Grupo total DM 2 n = 107 (%)</b>
Hombres	55 (51,4)
Mujeres	52 (48,6)
<b>Edad</b>	
Hombres (media ± DS)	68,07 ± 9,48
Mujeres (media ± DS)	65,67 ± 11,24
<b>Sitio de residencia</b>	
Urbano	105 (98,1)
Rural	2 (1,9)
<b>Estado civil</b>	
Soltero	1 (0,9)
Casado	97 (90,7)
Viudo	9 (8,4)
<b>Nivel de instrucción</b>	
Primaria	22 (20,6)
Secundaria	69 (64,4)
Superior	16 (15)
<b>Ocupación</b>	
Trabajo activo	14 (13,1)
Jubilado	44 (41,1)
Que hacer domestico	49 (45,8)
<b>Duración DM 2 (años) (media ± DS)</b>	8,33 ± 7,05
<b>Tipo tratamiento DM 2</b>	
ADO	63 (58,9)
Insulina	26 (24,3)
Combinado	10 (9,3)
Dieta	8 (7,5)
<b>Dieta fraccionada</b>	
3 veces al día	82 (76,6)
4 veces al día	9 (8,4)
5 veces al día	16 (15)
<b>Obesidad</b>	
Si	47 (43,9)
No	60 (56,1)
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>) (media ± DS)</b>	29,48 ± 3,98
<b>TSH (mUI/L) (media ± DS)</b>	3,72 ± 2,60
<b>fT4 (ng/dl) (media ± DS)</b>	1,19 ± 0,18
<b>Colesterol total (mg/dl) (media ± DS)</b>	174,51 ± 46,42
<b>HDL colesterol (mg/dl) (media ± DS)</b>	46,04 ± 13,00
<b>Triglicéridos (mg/dl) (media ± DS)</b>	156,33 ± 71,48
<b>LDL colesterol (mg/dl) (media ± DS)</b>	107,63 ± 39,73
<b>HbA1c (%) (media ± DS)</b>	7,45 ± 1,64
<b>Control glucémico</b>	
Bueno	54 (50,4)
Regular	28 (26,2)
Malo	25 (23,4)
Los datos son presentados como media ± desviación estándar (DS), número (porcentaje). DM 2, Diabetes mellitus tipo 2. ADO, Antidiabético oral. IMC, Índice de masa corporal.	

Fuente: Encuesta

Elaboración: Autor

#### 4.4 Prevalencia de hipotiroidismo.

La tabla 23 muestra la prevalencia de hipotiroidismo en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. El hipotiroidismo subclínico es más frecuente comparado con el hipotiroidismo clínico. Adicionalmente se muestran los valores séricos de TSH y fT4 en los diferentes grupos. (Ver tabla 24).

<b>Tabla 23: Prevalencia de hipotiroidismo clínico y subclínico en pacientes DM tipo 2.</b>	
<b>Función tiroidea</b>	<b>DM 2 n = 107 (%)</b>
<b>Eutiroidismo</b>	73 (68,22)
<b>Hipotiroidismo subclínico</b>	30 (28,04)
<b>Hipotiroidismo clínico</b>	4 (3,74)

DM 2, Diabetes mellitus tipo 2.  
Los datos son presentados como número (porcentaje)

Fuente: Encuesta

Elaboración: Autor

<b>Tabla 24: Comparación de la función tiroidea en pacientes DM tipo 2.</b>				
<b>Parámetro</b>	<b>Eutiroidismo n = 73</b>	<b>Hipotiroidismo subclínico n = 30</b>	<b>Hipotiroidismo clínico n = 4</b>	<b>Valor p</b>
<b>TSH sérica (mUI/L)</b>	2,30 ± 0,84	6,32 ± 1,86	10,15 ± 4,13	0,000*
<b>fT4 sérica (ng/dl)</b>	1,23 ± 0,17	1,14 ± 0,15	0,86 ± 0,05	0,000*

DM 2, Diabetes mellitus tipo 2  
Los datos son presentados como promedio ± DS  
p: nivel de significancia estadística (según ANOVA); comparación entre hipotiroidismo vs eutiroidismo.  
\*: estadísticamente significativo p < 0,05  
\*\*: no significativo p > 0,05

Fuente: Encuesta

Elaboración: Autor

#### 4.5 Análisis descriptivo de hipotiroidismo.

##### 4.5.1 Análisis de hipotiroidismo por edad y sexo.

La tabla 25 y 26 se demuestra la distribución de hipotiroidismo de acuerdo a edad y sexo. Se observa una frecuencia mayor de hipotiroidismo subclínico en hombres

comparada con mujeres, a su vez una frecuencia total de hipotiroidismo clínico en mujeres, sin embargo la relación entre géneros no fue significativa estadísticamente. Adicionalmente el promedio de edad entre los pacientes diabéticos tipo 2 con hipotiroidismo no fue estadísticamente significativo comparado con los pacientes diabéticos tipo 2 eutiroides.

<b>Tabla 25: Relación de hipotiroidismo y sexo.</b>			
<b>Parámetro</b>	<b>Hombres n (%)</b>	<b>Mujeres n (%)</b>	<b>Valor p</b>
<b>Eutiroidismo</b>	37 (50,7)	36 (49,3)	0,38**
<b>Hipotiroidismo subclínico</b>	18 (60)	12 (40)	0,38**
<b>Hipotiroidismo clínico</b>	0 (0)	4 (100)	0,14**

Los datos son presentados como número (porcentaje)  
 p: nivel de significancia estadística según ji cuadrado (corrección de Yates para hipotiroidismo clínico); comparación entre hipotiroidismo vs eutiroidismo.  
 \*: estadísticamente significativo  $p < 0,05$   
 \*\*: no significativo  $p > 0,05$

Fuente: Encuesta

Elaboración: Autor

<b>Tabla 26: Relación de hipotiroidismo y edad.</b>		
<b>Parámetro</b>	<b>Edad (años)</b>	<b>Valor p</b>
<b>Eutiroides</b>	66,6 ± 10,98	0,79**
<b>Hipotiroidismo subclínico</b>	67,27 ± 9,63	0,79**
<b>Hipotiroidismo clínico</b>	68,75 ± 4,78	0,70**

Los datos son presentados como promedio ±SD  
 p: nivel de significancia estadística (según prueba t); comparación entre hipotiroidismo vs eutiroidismo.  
 \*: estadísticamente significativo  $p < 0,05$   
 \*\*: no significativo  $p > 0,05$

Fuente: Encuesta

Elaboración: Autor

#### **4.5.2 Hipotiroidismo y lípidos.**

La tabla 27 muestra los valores promedio de lípidos en los diferentes grupos de comparación. El promedio de niveles de colesterol total, HDL colesterol y LDL colesterol no difirieron significativamente entre los diferentes grupos, sin embargo el grupo de diabéticos con hipotiroidismo clínico presentó niveles significativamente

más altos de triglicéridos comparados con diabéticos eutiroides, y los diabéticos con hipotiroidismo subclínico.

<b>Tabla 27: Comparación de hipotiroidismo y lípidos.</b>				
<b>Parámetro</b>	<b>Eutiroidismo n = 73</b>	<b>Hipotiroidismo subclínico n = 30</b>	<b>Hipotiroidismo clínico n = 4</b>	<b>Valor p</b>
<b>Colesterol total (mg/dl)</b>	170,03 ± 44,29	183,00 ± 52,02	192,75 ± 35,35	0,31**
<b>Triglicéridos (mg/dl)</b>	148,08 ± 64,19	163,53 ± 71,83	252,75 ± 131,20	0,01*
<b>HDL colesterol (mg/dl)</b>	45,95 ± 13,65	46,47 ± 12,04	44,50 ± 10,47	0,95**
<b>LDL colesterol (mg/dl)</b>	104,27 ± 36,78	115,57 ± 47,46	109,25 ± 24,78	0,42**

Los datos son presentados como promedio ± DS  
 p: nivel de significancia estadística (según ANOVA); comparación entre hipotiroidismo vs eutiroidismo.  
 \*: estadísticamente significativo p < 0,05  
 \*\*: no significativo p > 0,05

Fuente: Encuesta

Elaboración: Autor

#### 4.5.3 Hipotiroidismo y control glucémico.

La tabla 28 muestra los valores de HbA1c entre los grupos de hipotiroidismo y eutiroidismo. El grupo de diabéticos con hipotiroidismo clínico tuvo valores significativamente más altos de HbA1c comparado con los otros grupos.

<b>Tabla 28: Comparación de hipotiroidismo y HbA1c.</b>				
<b>Parámetro</b>	<b>Eutiroidismo n = 73</b>	<b>Hipotiroidismo subclínico n = 30</b>	<b>Hipotiroidismo clínico n = 4</b>	<b>Valor p</b>
<b>HbA1c (%)</b>	7,43 ± 1,67	7,22 ± 1,51	9,42 ± 1,51	0,04*

HbA1c, Hemoglobina glucosilada  
 Los datos son presentados como promedio ± DS  
 p: nivel de significancia estadística (según ANOVA); comparación entre hipotiroidismo vs eutiroidismo.  
 \*: estadísticamente significativo p < 0,05  
 \*\*: no significativo p > 0,05

Fuente: Encuesta

Elaboración: Autor

## **CAPÍTULO V: DISCUSIÓN**

La diabetes mellitus y el hipotiroidismo son las patologías endocrinológicas más comunes de la población adulta y desde hace varios años se ha reportado su asociación. Existe gran variabilidad con respecto a su prevalencia, así lo demuestran diferentes estudios a nivel mundial.

La prevalencia total de hipotiroidismo (clínico y subclínico) en pacientes diabéticos tipo 2 de nuestra localidad fue 31,7%. El hipotiroidismo subclínico fue más prevalente (28%), dicho hallazgo es más elevado comparado con los estudios de Palma et al, Saha et al, Singh et al y Athanasia et al, los cuales reportan una prevalencia de hipotiroidismo subclínico en población diabética de 12%, 5%, 15% y 12,3% respectivamente (7) (34) (35) (36).

La prevalencia de hipotiroidismo en la población diabética difiere según los estudios entre un 5 y 20%, este dato depende de varios factores como edad, sexo, raza, fármacos y aporte de yodo en la población, sin embargo el principal factor que determina la variabilidad en la prevalencia es el valor de corte de TSH usado para definir hipotiroidismo subclínico, como se expone en los siguientes acápités:

### **Límite superior de los valores de TSH según edad y poblaciones.**

El rango normal del valor de TSH en individuos libres de enfermedad tiroidea tradicionalmente aceptado es de 0,45 - 4,5 mU/L. Esto corresponde al percentil 2,5 a 97,5 de la curva de distribución de TSH en la mayoría de las poblaciones. Este rango de referencia es considerado como “experimental” o tomado de la población. Dicho concepto está basado en estudios epidemiológicos, tales como el Estudio de Examinación Nacional de Salud y Nutrición (NHANES) III, donde el rango de referencia para la concentración de TSH se estimó en 0,45 - 4,2 mU/L, con un valor de mediana de 1,4 mU/L. Dado que los valores no tienen una distribución

gaussiana, se han propuesto otros valores de corte de TSH, basándose en la noción de que el 95% de la población normal tiene valores de TSH inferiores a 2,5 mU/L.

También, se ha propuesto un rango de referencia “empírico” entre 0,3 y 3,0 mU/L (Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos y Academia Nacional de Bioquímica Clínica) como alternativa al rango de referencia “experimental” (basado en la población), debido a una gran cantidad de factores que afectan los límites superiores en todos los estudios de poblaciones (incluyendo variables individuales y geográficas).

El límite superior de TSH puede aumentar con la edad, como muestra la población del estudio NHANES III. De hecho, si el nivel superior de TSH se mantiene en 4,5 mU/L, el 74% de los valores de TSH de los pacientes ancianos de 80 años o más sin valores positivos de anticuerpos anti-TPO estarían por sobre este nivel. Conforme a un nuevo análisis de las curvas de distribución de TSH de NHANES III en individuos con anti-TPO negativos entre 50-59 años los niveles superiores de TSH corresponderían a 4,2 mU/L, entre 60-69 años a 4,7 mU/L, entre 70-79 años a 5,6 mU/L y en sujetos sobre los 80 años a 6,3 mU/L (24).

Tomando como referencia las recomendaciones sobre los valores de TSH de NHANES III, la diferencia en la prevalencia de las diferentes poblaciones está directamente influenciada por el valor de TSH utilizado para definir hipotiroidismo subclínico. Por un lado Saha et al y Singh et al, definen hipotiroidismo subclínico con TSH mayor a 5 y 5,2 mU/L respectivamente. Por otro lado, Palma et al, define hipotiroidismo subclínico con TSH mayor a 4,2 mU/L. Al referirnos a nuestro estudio el valor de TSH utilizado para diagnóstico de hipotiroidismo subclínico fue 4,2 mU/L, criterio semejante al estudio de Palma et al, de acuerdo a las recomendaciones de NHANES III. Esto justificaría en parte la diversa variabilidad

en las diferentes prevalencias reportadas en los estudios epidemiológicos a nivel mundial.

Pocos son los estudios a nivel nacional que evalúa la prevalencia de disfunción tiroidea en la población diabética. Vázquez et al (2003), reportó el comportamiento epidemiológico del hipotiroidismo en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en la ciudad de Loja – Ecuador, demostrando una prevalencia global de hipotiroidismo en 27,9%, muy similar a nuestros hallazgos (31,7%). Sin embargo al comparar los porcentajes de hipotiroidismo subclínico, nuestra investigación presentó mayor prevalencia (28% vs 10%, respectivamente), dicha diferencia se relaciona, al igual que los estudios internacionales, con los criterios usados para el diagnóstico de hipotiroidismo subclínico (Vázquez et al, definió hipotiroidismo subclínico con valores mayores de 4,5 mUI/L de TSH, en comparación con el valor de TSH en nuestro estudio de 4,2 mUI/L) (47). Por lo que se requiere sistematizar los criterios diagnósticos para hipotiroidismo subclínico en nuestra población.

### **Factores asociados entre hipotiroidismo y diabetes mellitus tipo 2.**

Otro aspecto importante que podría explicar la alta prevalencia de hipotiroidismo en la población diabética son factores de riesgo que podrían interactuar para el desarrollo de la patología tiroidea. En nuestra región, en décadas pasadas, la principal causa de hipotiroidismo fue la deficiencia de yodo, sin embargo según resultados de la evaluación externa de gestión del Programa Nacional de Control de los Desórdenes por deficiencia de Yodo (PNC-DDI) realizada en enero de 2013 y los informes provinciales del PNC-DDI correspondientes a los años 2009 al 2012, demuestran que el país ha controlado los desórdenes por deficiencia de yodo e indican que entre el 98% y el 99% de los hogares ecuatorianos consumen sal yodada. Estos datos fueron corroborados por el estudio de Ortega et al (2010), quien determinó la incidencia y prevalencia de hipotiroidismo en los usuarios del

hospital regional (IESS) de la ciudad de Ibarra – Ecuador. Demostró que la principal causa de hipotiroidismo fue desconocida, dejando la deficiencia de yodo en segundo lugar, seguido de hipotiroidismo debido a medicamentos o sustancias exógenas y en último lugar bocio difuso (48).

Estos datos sugieren la coexistencia de otros factores (genéticos y ambientales) que contribuyan a la vinculación entre hipotiroidismo y diabetes. En los últimos años varios estudios han evaluado dichos factores. A pesar de que se ha demostrado la relación entre hipotiroidismo y DM tipo 2, los vínculos genéticos no están bien establecidos. Hay pocos estudios que sugieren una base genética directa. Los datos recientes señalan el polimorfismo del gen desiodinasa tipo 2 (ESD2) y Thr92Ala. Estos datos sugieren que la homocigosis para este polimorfismo se asocia con un mayor riesgo de hipotiroidismo en diabetes tipo 2 (49). El estudio de Manjunath et al (59), reportó 84% de anticuerpos antitiroideos positivos en diabéticos tipo 2, sugiriendo etiología autoinmune. En nuestro país, Vázquez et al, encontró anticuerpos antitiroideos en el 31,7% de los pacientes con hipotiroidismo, porcentaje menor que el estudio de Manjunath, sin embargo en nuestra población demostró ser prevalente (47).

Singh et al menciona que los niveles de hormonas tiroideas están relacionados con los fármacos antidiabéticos, por un lado el uso de insulina aumenta los niveles de aumenta el nivel de T4 libre, mientras que suprime el nivel de T3 mediante la inhibición de la conversión hepática de T4 a T3 (35). Por otro lado en un pequeño estudio retrospectivo menciona que el uso de metformina suprime la TSH a niveles subnormales, sin signos de hipertiroidismo o cambios en T4L y T3L. Sin embargo este efecto no se reproduce en controles no diabéticos y los efectos sobre las concentraciones de hormonas tiroideas fueron heterogéneos, por lo que sigue existiendo una serie de preguntas abiertas en relación con la interacción entre

metformina y el estado de las hormonas tiroideas, a pesar de su supresión convincente de TSH (44).

### **Características del perfil lipídico.**

La dislipidemia es una complicación encontrada en el hipotiroidismo clínico tanto en diabéticos como en población no diabética, los datos actuales en la literatura en relación a la asociación entre lípidos e hipotiroidismo en pacientes diabéticos aún es controvertida.

El hipotiroidismo subclínico puede exacerbar la dislipidemia coexistente que se encuentran comúnmente en la diabetes mellitus tipo 2 y aumentar aún más el riesgo de enfermedades cardiovasculares. Sin embargo los datos clínicos son aún heterogéneos. Por un lado varios estudios han reportado aumento en los niveles de colesterol total y LDL colesterol en adultos con hipotiroidismo subclínico en comparación con controles eutiroideos, por otro lado, otros estudios no reportan una diferencia significativa en dicha población (34).

Los datos de nuestro estudio apoyan un amplio grupo de literatura que no demuestra diferencia estadísticamente significativa en los niveles de colesterol total, HDL colesterol y LDL colesterol en pacientes diabéticos con hipotiroidismo comparado con diabéticos eutiroideos (37).

Pawan et al y Shashi et al, determinaron correlación de los niveles de TSH y sensibilidad de la insulina, respectivamente, con el perfil lipídico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 comparando con controles no diabéticos sin disfunción tiroidea. Los autores en mención hacen referencia que los pacientes diabéticos tipo 2 con disfunción tiroidea tienden a tener niveles más altos de lípidos en la sangre (triglicéridos, HDL colesterol, colesterol total, LDL colesterol y VLDL colesterol) en comparación con el grupo control. Los resultados están en concordancia con estudios previos de Mahato et al. (2011) y Sivakumar et al. (2012). Las hormonas

tiroideas también influyen en diversos aspectos del metabolismo de los lípidos, incluyendo síntesis, movilización y degradación (38) (39).

Ante estos hallazgos los estudios de Mohammad et al y Athanasia et al, evaluaron la asociación entre disfunción tiroidea y perfil lipídico en pacientes con diabetes tipo 2, encontrando resultados contradictorios respectivamente. Por un lado Mohammad et al demostró que los valores promedio de colesterol total, LDL colesterol y triglicéridos fueron estadísticamente significativos en diabéticos tipo 2 con hipotiroidismo subclínico comparado con los diabéticos tipo 2 eutiroideos. Según los autores sus datos apoyan la teoría que las hormonas tiroideas afectan los niveles séricos de glucosa en sangre, así como los niveles de lípidos y viceversa. Este hallazgo es consistente con el estudio de Colorado. A su vez demuestran que la disminución de los valores de TSH podría cambiar los niveles de lípidos y podrían afectar a los resultados cardiovasculares en pacientes diabéticos tipo 2. Este resultado es consistente con algunos estudios (40).

Por otro lado Athanasia et al encontró que los pacientes diabéticos con hipotiroidismo subclínico tuvieron mejores valores de LDL colesterol sin embargo aseguran que no existe relación entre hipotiroidismo y los valores séricos de lípidos en los pacientes con diabetes mellitus debido a que los participantes estaban bajo terapia de reemplazo hormonal con levotiroxina, que ha demostrado mejorar los lípidos séricos, en particular, los niveles de colesterol LDL colesterol. Los autores apoyan su teoría en base al meta-análisis de Hueston et al (2004), el estudio de Chubb et al (2005) y varios estudios que evalúan hipotiroidismo subclínico y la enfermedad coronaria, los cuales no demuestran asociación entre hipotiroidismo subclínico y dislipidemia (36). Estos resultados se correlacionan con el estudio de Diez et al y Manjunath et al que manifiesta que no existen diferencias en las

concentraciones de colesterol y triglicéridos entre los pacientes diabéticos tipo 2 con función tiroidea normal o disminuida (41) (46).

En nuestro estudio los valores séricos de triglicéridos en los pacientes diabéticos con hipotiroidismo clínico fueron significativamente más altos. La hipertrigliceridemia tiene múltiples causas, incluyendo síndromes familiares, genéticos, enfermedades metabólicas y fármacos. Entre los factores de riesgo relacionados están la dieta, el estrés, la inactividad física, la obesidad, el alcohol y el tabaquismo. La obesidad es probablemente el factor que con mayor frecuencia se asocia a hipertrigliceridemia, aunque la asociación con la diabetes mellitus tipo 2 y el consumo excesivo de alcohol también son muy frecuentes. En la diabetes mellitus tipo 2 hay una situación de resistencia a la insulina junto a un hiperinsulinismo compensador. El hígado de estos pacientes se ve expuesto simultáneamente a la hiperglucemia y a la hiperinsulinemia, lo que por un lado favorecería la producción de VLDL y por otra la inhibiría. El balance global de estas situaciones finaliza en un aumento de la producción de VLDL, por lo que lo más común es encontrar una hipertrigliceridemia con fenotipo IV. En el hipotiroidismo la hipertrigliceridemia aparece en alrededor de la mitad de los casos, acompañando generalmente a la hipercolesterolemia, es decir, con un fenotipo IIB. En contadas circunstancias se asocia con una disbetalipoproteinemia (fenotipo III) y con mayor frecuencia aparece como hipertrigliceridemia aislada (fenotipo IV) (49, 50).

### **Control glucémico.**

El hipotiroidismo tiene un impacto importante sobre el control de la glucosa. La literatura reporta que la resistencia a la insulina tiene un papel fundamental. Los valores de HbA1c fueron más elevados en pacientes diabéticos tipo 2 con hipotiroidismo clínico, dicho hallazgo se correlaciona con los resultados del estudio de Mohammad et al, el cual reporta que el valor promedio de HbA1c en diabéticos

con hipotiroidismo fue 8% (hallazgo similar a nuestro estudio, HbA1c 9%), confirmando que las hormonas tiroideas también afectan el metabolismo de la glucosa (40).

La resistencia a la insulina presente en el hipotiroidismo subclínico, empeora los niveles séricos de glucosa, añadiendo un posible mecanismo para la asociación de hipotiroidismo subclínico y el riesgo cardiovascular. La falta de insulina o resistencia a la insulina evita la captación y utilización de glucosa por la mayoría de las células del cuerpo, excepto las del cerebro. Como resultado, aumenta la concentración de glucosa en la sangre. En el hipotiroidismo, la síntesis y liberación de insulina se reduce. La tasa de producción de glucosa hepática se reduce probablemente debido a la reducción de la gluconeogénesis. En la diabetes mellitus tipo 2, el desbalance entre niveles más bajos de T3 y los niveles más altos de insulina, no pueden mantener la condición normoglucémica y esto predispone más a la hiperinsulinemia. La resistencia a la insulina con la hiperglucemia, hiperinsulinemia, y alteración de las fibras musculares esqueléticas, reducen el metabolismo de la glucosa a través de la reducción oxidativa de la misma (46).

## **CAPÍTULO VI: CONCLUSIONES**

- En nuestra población, la prevalencia de hipotiroidismo subclínico fue 28% e hipotiroidismo clínico fue 3,7%. Dicha frecuencia fue más elevada comparada con estudios internacionales, en parte justificado por el valor de corte de TSH usado en nuestro estudio.
- Las concentraciones séricas de colesterol total, HDL colesterol y LDL colesterol no difirieron significativamente entre los pacientes diabéticos tipo 2 con hipotiroidismo comparado con pacientes eutiroideos, lo que apoya a la literatura actual que la presencia de hipotiroidismo no afecta las características en los valores de lípidos en la población diabética.
- Como dato adjunto se encontró la presencia de hipertrigliceridemia en pacientes diabéticos con hipotiroidismo clínico. Sin embargo, debido a que el perfil lipídico es característico en diabetes como en hipotiroidismo, se puede relacionar dicho hallazgo a un dato aislado o simplemente debido a que en este estudio no se evaluaron varios factores que estén asociados a la etiología de hipertrigliceridemia aislada.
- En nuestro estudio los pacientes diabéticos con hipotiroidismo clínico tuvieron valores significativamente más altos de HbA1c comparado con los otros grupos, lo que sugeriría que la presencia de hipotiroidismo sería un factor adyuvante en el mal control glucémico, sin embargo dicho hallazgo no estaría en relación a la coexistencia de hipotiroidismo, debido a que se deben tomar en consideración otros factores que estén relacionados en estas alteraciones metabólicas.

## **CAPÍTULO VII: RECOMENDACIONES**

- Debido a la variabilidad existente en los diferentes estudios al estimar la prevalencia de disfunción tiroidea en la población diabética es necesario realizar estudios epidemiológicos más grandes o multicéntricos que nos ayuden a determinar una prevalencia más acertada.
- En nuestro país son pocos los estudios que se enfocan en determinar la prevalencia de hipotiroidismo subclínico en la población diabética. Los resultados obtenidos demuestran una alta prevalencia de disfunción tiroidea en nuestra población, se requiere realizar en esta población estudios nosológicos para determinar la frecuencia o relación de enfermedad tiroidea autoinmune y así corroborar con los otros estudios.
- Es prescindible llegar a un consenso poblacional para definir la enfermedad tiroidea en nuestro país, debido a que en diferentes provincias aún se utilizan diversos criterios para diagnóstico de hipotiroidismo subclínico.
- Es necesario realizar estudios demográficos y epidemiológicos que ayuden a determinar presencia de factores de riesgo que determinen la presencia de disfunción tiroidea en la población diabética.
- Debido a que la literatura actual aun evidencia datos heterogéneos en relación al perfil lipídico en estas dos endocrinopatías, es necesario realizar estudios de cohortes para determinar si la hipofunción tiroidea es un determinante como factor de riesgo cardiovascular al relacionarse con alteración en los lípidos.

## **Bibliografía**

1. Papazafiropoulou A, Sotiropoulos A, Kokolaki A, Kardara M, Stamataki P, Pappas S. Prevalence of thyroid dysfunction among Greek type 2 diabetic patients attending an out patient clinic. *J Clin Med Res* 2010;2(2):75-78.
2. Baskin H, Cobin R, Duick D, Gharib H, Guttler R, Kaplan M. American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Endocr Pract* 2002;8(6):457-469.
3. Ghazali S, Abbiyesuku F. Thyroid dysfunction in type 2 diabetics seen at the University College Hospital, Ibadan, Nigeria. *Nig. J. Physiol. Sci.* 25(December 2010) 173 – 179.
4. Vikhe V, Kanitkar S, Tamakuwala K, Gaikwad A, Kalyan M, Agarwal R. Thyroid dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus at tertiary care centre. *Natl J Med Res.* 2013; 3(4): 377-380.
5. Perros P, McCrimmon R, Shaw G, Frier B. Frequency of thyroid dysfunction in diabetic patients: value of annual screening. *Diabetic Medicine* 1995, vol. 12, no. 7, pp. 622–627.
6. Akbar D, Ahmed M, Al-Mughales J. Thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity in Saudi type 2 diabetics. *Acta Diabetológica*, vol. 43, no. 1, pp. 14–18, 2006.
7. Palma et al. Prevalence of thyroid dysfunction in patients with diabetes mellitus *Diabetology & Metabolic Syndrome* 2013, 5:58.
8. Erdem T, Ercan M, Ugurlu S, Balci H, Acbay O, Gundogdu S. Plasma viscosity, an early cardiovascular risk factor in women with subclinical hypothyroidism. *Clin Hemorheol Microcirc* 2008; 38: 219-25.

9. Rahman M, Simmons R, Hennings S, et al. How much does screening bring forward the diagnosis of type 2 diabetes and reduce complications? Twelve year follow-up of the Ely cohort *Diabetología* 2012;55:1651–59.
10. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*; January 2014;vol. 37 no. Supplement 1 S81-S90.
11. Asociación Latinoamericana de Diabetes. Guías ALAD sobre el Diagnóstico, Control y Tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2 con Medicina Basada en Evidencia Edición 2013. *Revista ALAD*. Octubre 2013.
12. Genuth S, Alberti K, Bennett P, et al.; Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003;26:3160–3167.
13. Whiting D, Guariguata L, Weil C et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2011; 94:311-321. *International Diabetes Federation Atlas*. 2012.
14. Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco; 2008.
15. Sánchez Rodríguez A. Coordinador. Protocolo Diabetes mellitus tipo 2. España: Sociedad Española de Medicina Interna. 2010.
16. Zimmet P, Alberti K, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature*. 2001; 414:782-7.
17. González S, Isaac P, Martín L, José A. Síndrome metabólico y diabetes mellitus. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2005; 5:30.

18. Stamler J, Vaccaro O, Neaton J, Wenworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the multiple risk factor intervention trial. *Diabetes Care* 1993; 16: 434-444.
19. DeFronzo R. Insulin resistance, lipotoxicity, type 2 diabetes and atherosclerosis: the missing links. The Claude Bernard Lecture 2009. *Diabetología* 2010; 53:1270–1287.
20. Sociedad Española de Arteriosclerosis y Sociedad Española de Diabetes. Dislipemia diabética: Documento de consenso de la Sociedad Española de Arteriosclerosis y la Sociedad Española de Diabetes. *Clin Invest Arterios* 1998; 10: 55-64.
21. Gustavo G, Rosa R, Valentín S, Antonio S, Carmen Francisca M, Sara A. Hipotiroidismo. *Med Int Mex* 2010; 26(5):462-471.
22. Madhuri D, Yasser HO, Burman K. Hypothyroidism. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2007; 36:595-615.
23. Wilmar M. Adult Hypothyroidism. *Endotext*; December 12, 2013.
24. Jeffrey R, Rhoda H, Hossein G, James V, Irwin K, Jeffrey I, Rachel Pessah-Pollack, Peter A, Kenneth A. ATA/AACE Guidelines for Hypothyroidism in Adults, *Endocr Pract.* 2012;18(No. 6).
25. Hollowell J, Staehling N, Flanders W, 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.* 2012;87:489-499.
26. Zulewski H, Müller B, Exer P, et al.: Estimation of tissue hypothyroidism by a new clinical score: evaluation of patients with various grades of hypothyroidism and controls. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 771-776.

27. Rizos C, Elisaf M, Liberopoulos E. Effects of Thyroid Dysfunction on Lipid Profile. *Open Cardiovasc Med J.* 2011; Vol. 5:76-84.
28. Corrales J, et al. Diagnóstico y tratamiento de la disfunción tiroidea subclínica. *Endocrinol Nutr.* 2007;54(1):44-52.
29. Galofré J, García-Mayor R, Fluiters E, Fernández-Calvet L, Rego A, Páramo C, et al. Incidence of different forms of thyroid dysfunction and its degrees in an iodine sufficient area. *Thyroidol Clin Exp.* 1994;6:49-54.
30. Sawin C, Castelli W, Hershman J, McNamara P, Bacharat P. The aging thyroid: thyroid deficiency in the Framingham study. *Arch Int Med.* 1985;145:1386-8.
31. Ladenson P, Singer P, Ain K, et al. American Thyroid Association guidelines for detection of thyroid dysfunction. *Arch Intern Med.* 2001;161(2):284.
32. Vahab F. Subclinical Hypothyroidism: An Update for Primary Care Physicians. *Mayo Clin Proc.* 2009 January; 84(1): 65–71.
33. Mansourian A. The State of Serum Lipids Profiles in Sub-Clinical Hypothyroidism: A Review of the Literature. *Pakistan J Biol Sci.* 2010; Vol. 13:556-562.
34. Saha H, Sarkar B, Khan S, Sana N, Choudhury S (2012) A Comparative Study of Thyroid Hormone and Lipid Status in Diabetic and Non Diabetic Adults. 1:450. doi:10.4172/scientificreports.450.
35. Singh G, Gupta V, Sharma A, Gupta N. Evaluation of Thyroid Dysfunction Among type 2 diabetic Punjabi Population. *Adv. Biores.* Vol 2 [2] December 2011:03-09.
36. Athanasia P, Alexios S, Anthi K, Marina K, Petroula S, Stavros P. Prevalence of Thyroid Dysfunction Among Greek Type 2 Diabetic Patients Attending an Outpatient Clinic. *J Clin Med Res.* 2010;2(2):75-78.

37. Gray R, Smith A, Clarke B. Hypercholesterolemia in diabetics with clinically unrecognised primary thyroid failure. *Horm Metab Res* 1981;13(9):508-510.
38. Pawan Kumar Gupta. Thyroid dysfunction and dyslipidemia in type-2 diabetes mellitus. *Int. J. Bioassays*, 2013, 02 (08), 1168-1171.
39. Shashi A, Devi U, Singla S. Association between hypothyroidism and metabolic syndrome in type 2 diabetic patients: a cross sectional study. *International Journal of Basic and Applied Medical Sciences*. 2013 Vol. 3 (1) January-April, pp.98-109.
40. Mohammad A, Maryam R, Ahmad S. Effect of thyroid dysfunction on metabolic response in type 2 diabetic patients. *Iranian journal of diabetes and obesity*, volume 2, number 1, january 2010.
41. Díez J, Iglesias P. Concentraciones séricas de colesterol y triglicéridos en pacientes diabéticos con hipotiroidismo subclínico. *Endocrinol Nutr*. 2014; 61:419-25.
42. Brenta G. Diabetes and Thyroid Disorders. *British Journal of Diabetes and Vascular Disease*. 2010; 10(4):172-177.
43. Al-Geffari M, Ahmad A, Al-Sharqawi A, Youssef A, AlNaqeb A, Al-Rubeaan K. Risk factors for thyroid dysfunction among type 2 diabetic patients in a highly diabetes mellitus prevalent society. *International Journal of Endocrinology*. vol. 2013, pp 1-7.
44. Duntas L, Orgiazzi J, Brabant G. The interface between thyroid and diabetes mellitus, *Clinical Endocrinology*. 2011, 75, 1–9.
45. Hage M, Zantout M, Azar S. Thyroid Disorders and Diabetes Mellitus. *Journal of Thyroid Research*, vol. 2011, pp 1-7.

46. Manjunath S, Krishnamurthy V, Puttaswamy B, Prabhu S, Vishwanathaiah P. Prevalence of subclinical thyroid disorders in type 2 diabetes mellitus. *Int J Med Public Health* 2013; 3:330-4.
47. Vázquez M, Rojas J, Bermúdez V. Comportamiento epidemiológico del hipotiroidismo en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en la ciudad de Loja – Ecuador. *Revista Latinoamericana de Hipertensión*. Vol. 8 - Nº 4, 2013.
48. Ortega V, Pozo M. (tesis doctoral). Incidencia y prevalencia del hipotiroidismo en los usuarios del hospital regional (IESS) de la ciudad de Ibarra provincia de Imbabura periodo julio del 2008, a junio del 2010.
49. Pinto Sala X. Coordinador. *Protocolo Hipertrigliceridemias*. España: Sociedad Española de Medicina Interna. 2010.
50. Jin T, Teng X. Update on Lipid Metabolism and Thyroid Disorders. *J Endocrinol Diabetes Obes* 2(3): 1043.

## Anexos

### Anexo 1: Formulario de recolección de datos

**Prevalencia de Hipotiroidismo tanto clínico como subclínico y su efecto sobre el perfil lipídico en pacientes con Diabetes mellitus Tipo 2, pertenecientes al Club de Diabetes del Hospital de Especialidades de las Fuerzas Armadas en la ciudad de Quito - Ecuador.**

**Nombre:**..... **Edad:** ..... **HCI:**

.....

#### **Características sociodemográficas:**

- **Género:** Hombre: ..... Mujer: .....
- **Sitio de residencia:** Urbano: ..... Rural: .....
- **Estado civil:** Soltero: ..... Casado: ..... Viudo: ..... Divorciado: .....  
UL: .....
- **Escolaridad:** Primaria: ..... Secundaria: ..... Superior: ..... Ninguna: .....  
.....
- **Ocupación:** Trabajo activo: ..... Desempleado: ..... Jubilado: .....  
QQDD: .....  
Tipo: .....

#### **Patología de base:** Diabetes mellitus tipo 2:

- SI: ..... NO: ..... Tiempo de evolución: .....  
.....

#### **Estado Nutricional:**

- Peso: ..... Talla: ..... IMC: .....

#### **Comorbilidades:**

Disfunción tiroidea previa: SI: ..... NO: .....

Obesidad: SI: ..... NO: .....  
Enfermedad renal crónica: SI: ..... NO: .....  
Síndrome nefrótico: SI: ..... NO: .....  
Colestasis: SI: ..... NO: .....  
Alcoholismo: SI: ..... NO: .....  
Tabaquismo: SI: ..... NO: .....  
Consumo corticoides: SI: ..... NO: .....

**Patología de estudio:**

- **Función tiroidea:** TSH: ..... mUI/mL T4L: ..... ng/dL.  
Hipotiroidismo clínico: ..... Hipotiroidismo subclínico:  
.....
- **Perfil lipídico:** Colesterol: ..... mg/dl  
Triglicéridos: ..... mg/dl  
HDL colesterol: ..... mg/dl  
LDL colesterol: ..... mg/dl
- **Control Glucémico:** HbA1c: .....%

## **Anexo 2: Consentimiento Informado**

**Prevalencia de Hipotiroidismo tanto clínico como subclínico y su efecto sobre el perfil lipídico en pacientes con Diabetes mellitus Tipo 2, pertenecientes al Club de Diabetes del Hospital de Especialidades de las Fuerzas Armadas en la ciudad de Quito - Ecuador.**

### **CONSENTIMIENTO INFORMADO**

#### **-Declaración del Voluntario-**

Yo: .....; he recibido la información suficiente y pertinente de los objetivos de la investigación, que consistirá en una evaluación tipo test a través de entrevista personal.

La investigación a realizarse es: **“Prevalencia de Hipotiroidismo tanto clínico como subclínico y su efecto sobre el perfil lipídico en pacientes con Diabetes mellitus Tipo 2, pertenecientes al Club de Diabetes del Hospital de Especialidades de las Fuerzas Armadas en la ciudad de Quito - Ecuador.”**, que la Pontificia Universidad Católica del Ecuador y Hospital de Especialidades de las Fuerzas Armadas dirige.

El Médico responsable de mi participación es el **Md. Luis G. Mochas T.**; quien además me ha garantizado la confidencialidad de la información que de mi obtenga, la cual será utilizada exclusivamente para los objetivos de la citada investigación. Podré abandonar este estudio en cualquier momento, sin que ello tenga repercusión alguna sobre mi persona. Entiendo que este estudio no implica ningún tipo de intervención sobre mi situación de salud y sobre la atención médica.

Además tendré la potestad de retirar mi consentimiento en cualquier momento. No seré sujeto a recibir remuneración alguna.

Para constancia de lo mencionado, firmo este CONSENTIMIENTO INFORMADO de forma voluntaria, luego de haber tenido la oportunidad de formular inquietudes y comprendiendo todas la respuestas recibidas a las mismas.

**Paciente:**.....

**C.c. No.** .....

**Fecha:**.....