



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA
ESCUELA DE POSGRADO

**CONTROL GLICEMICO Y OTROS
FACTORES ASOCIADOS A PRESENCIA
DE NÓDULO TIROIDEO EN PACIENTES
CON DIABETES MELLITUS TIPO 2**

**TESIS PARA OPTAR EL GRADO DE
MAESTRO EN DIABETES Y OBESIDAD CON
MENCION EN MANEJO NUTRICIONAL**

SONIA GISELLA CHIA GONZALES

LIMA - PERÚ

2019

ASESOR

DOCTOR EDUARDO ANDRES PRETELL ZARATE

Profesor emérito e investigador extraordinario de la Universidad Peruana Cayetano Heredia.

Académico Honorario de la Academia Nacional de Medicina.

Ex coordinador regional para América, Iodine Global Network.

Financiamiento:

Esta tesis ha sido autofinanciada en su totalidad.

Declaración de Conflicto de Intereses:

La autora declara no tener conflictos de interés

Agradecimientos:

Al Dr. Eduardo Pretell Zárate, Médico Endocrinólogo, por su guía y asesoría en la Tesis.

Al Dr. Victor Noriega Ruiz, Médico Endocrinólogo, por su apoyo en la realización de ecografías tiroideas.

Dedicatoria:

A mis padres, Fernando Chia y Guadalupe Gonzales, por su amor, apoyo incondicional y compañía constante en la carrera de Medicina.

TABLA DE CONTENIDO

RESUMEN	
SUMMARY	
INTRODUCCIÓN	1
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	2
MARCO TEÓRICO	3
JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	6
OBJETIVOS	7
METODOLOGÍA	8
Diseño de estudio	8
Población	8
Definición de caso y control	8
Criterios de Inclusión y Exclusión	8
Muestra	9
Variables del Estudio	10
Operacionalización de Variables	11
Procedimientos y Técnicas	13
Consideraciones Éticas	15
Plan de Análisis	15
RESULTADOS	17
DISCUSION	20

CONCLUSIONES	24
RECOMENDACIONES	25
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	26
ANEXOS	

RESUMEN

Objetivo: Determinar el control glicémico y otros factores asociados a presencia de nódulo tiroideo en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2).

Material y métodos: Estudio prospectivo de casos y controles, pareados 1 a 1, según edad, sexo y hábito tabáquico. Se reclutaron pacientes con DM2 del Consultorio de Endocrinología del Hospital Cayetano Heredia, se realizó una evaluación clínica, exámenes de laboratorio y ecografía tiroidea, identificando pacientes con DM2 con nódulo y sin nódulo tiroideo. La asociación se evaluó calculando Odds ratios (OR) mediante técnicas de regresión logística multivariada condicional.

Resultados: Se obtuvo 83 pacientes con DM2 y nódulo tiroideo; y 83 pacientes con DM2 sin nódulo tiroideo. Los factores de riesgo asociados a presencia de nódulo tiroideo en pacientes con DM2 fueron hemoglobina glicosilada, TSH e IMC, con puntos de corte según curva ROC de HbA1c $\geq 8\%$, TSH límite superior normal ≥ 2.3 $\mu\text{IU/mL}$ e IMC ≥ 27 kg/m². Los pacientes con DM2 y nódulo tiroideo; presentaron valores más altos de glicemia, volumen tiroideo, circunferencia abdominal y cuello; y mayor frecuencia de acantosis, acrocordones comparado con los controles.

Conclusiones: Los factores de riesgo asociados a presencia de nódulo tiroideo en pacientes con DM2 son hemoglobina glicosilada, IMC y TSH, con puntos de corte

según curva ROC de HbA1c $\geq 8\%$, TSH límite superior normal $\geq 2.3 \mu\text{IU/mL}$ e IMC $\geq 27 \text{ kg/m}^2$.

Palabras Claves: diabetes mellitus tipo 2, nódulo tiroideo, Hemoglobina A Glicada.

SUMMARY

Objective: To determine glycemic control and other factors associated with the presence of thyroid nodules in patients with type 2 diabetes mellitus.

Material and methods: A case control prospective study, paired 1:1, according to age, sex and smoking habit was conducted. Patients with type 2 diabetes mellitus were recruited from the Endocrinology Service of Cayetano Heredia Hospital. Clinical evaluation, laboratory tests and thyroid ultrasound were performed, to identify patients with type 2 diabetes mellitus with and without thyroid nodules. The association was evaluated by calculating Odds ratios (OR) by conditional multivariate logistic regression techniques.

Results: 83 patients with type 2 diabetes mellitus and thyroid nodule and 83 patients with type 2 diabetes mellitus without thyroid nodule; were obtained. The risk factors associated with the presence of thyroid nodules in patients with diabetes mellitus type 2 were glycosylated hemoglobin, BMI and TSH, with cut-off points according to ROC curve of HbA1c $\geq 8\%$, TSH in the normal upper limit $\geq 2.3 \mu\text{IU} / \text{mL}$ and BMI $\geq 27 \text{ kg} / \text{m}^2$. Patients with DM2 and thyroid nodule had higher values of blood glucose, thyroid volume, abdominal and neck circumference; greater frequency of acantosis nigricans and acrochordons compared to controls.

Conclusions: The risk factors associated with the presence of thyroid nodules in patients with diabetes mellitus type 2 are glycosylated hemoglobin, BMI and TSH, with cut-off points according to ROC curve of HbA1c $\geq 8\%$, TSH in the normal upper limit $\geq 2.3 \mu\text{IU} / \text{mL}$ and BMI $\geq 27 \text{ kg} / \text{m}^2$.

Key words: type 2 diabetes mellitus, thyroid nodule, glycosylated hemoglobin.

INTRODUCCIÓN

La diabetes constituye un problema de salud pública a nivel mundial y en Perú existe una prevalencia de 7% de DM2 según el estudio PERUDIAB (1). Al igual que el nódulo tiroideo que va en incremento con una prevalencia alrededor del 20% a nivel mundial.

La fisiopatología de la DM2 se basa en la resistencia a la insulina que ha sido bien estudiada como factor de proliferación celular y relación directa con la existencia de nódulo tiroideo (2). Por ello se realizó una revisión bibliográfica que demuestra mayor prevalencia de nódulo tiroideo en pacientes con síndrome metabólico, pre diabetes y diabetes mellitus (3). Se ha llegado demostrar que la DM2 es un factor de riesgo independiente de nódulo tiroideo.

Sin embargo, es necesario conocer la relación directa entre control metabólico y otros factores asociados a presencia de nódulo en población diabética, para detectar a que pacientes con diabetes se les puede realizar screening de ecografía tiroidea.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El trabajo de investigación actual tiene como pregunta de investigación determinar si el control glicémico u otros factores están asociados a la presencia de nódulo tiroideo en pacientes con DM2. Es el primer estudio que se realiza en el Perú sobre nódulo tiroideo en población con DM2.

La prevalencia nódulo tiroideo en pacientes con DM2 es de 30 a 50% (2), sin embargo no se sabe los factores de riesgo para tener nódulo tiroideo dentro de esta población y si el mal control metabólico influye en la aparición del mismo. El alto porcentaje de esta patología en pacientes diabéticos; motiva al estudio actual, con la posibilidad de optimizar la detección de nódulos en la población de riesgo como DM2.

MARCO TEÓRICO

La incidencia de diabetes mellitus tipo 2 y nódulo tiroideo ha ido en incremento a nivel mundial en los últimos años. La prevalencia de nódulo tiroideo en la población general es alrededor de 20% y la prevalencia de nódulo tiroideo en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 es de 30 a 50% (2). En un estudio realizado en el Hospital Nacional Cayetano Heredia, la frecuencia de nódulo tiroideo fue de 12.5% en 40 pacientes sanos y de 40% en 40 pacientes con síndrome metabólico (4). En el país, no se han realizado estudios de nódulo tiroideo en DM2.

Rezzonico y col. mostraron que hay una mayor prevalencia de nódulos tiroideos en pacientes con resistencia a la insulina, que está involucrada en la proliferación de células tiroideas (5). La característica principal de los pacientes con DM2 es la presencia de insulino resistencia en los tejidos diana e hiperinsulinemia.

Investigaciones recientes han mostrado que la resistencia a la insulina y la vía de señalización del factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1), son importantes para la proliferación celular y apoptosis. Rezzonico y col. hallaron que pacientes con resistencia a la insulina, independiente de la presencia o ausencia de obesidad, tuvieron mayor frecuencia de enfermedad nodular tiroidea (50% con obesidad y 61% sin

obesidad) en comparación con los pacientes sin resistencia a la insulina (23.8% con obesidad, 16.1% sin obesidad) (5, 6).

Rezzonico y col. mostraron que el uso de metformina por 6 meses; fármaco sensibilizador de insulina, llega a obtener reducción en el volumen de los nódulos tiroideos en un 73.7% (7, 8), llegándose a demostrar que la resistencia a la insulina está relacionada con enfermedad nodular tiroidea. Ayturk y col. concluyeron en la asociación entre la presencia de resistencia a la insulina y el aumento del volumen tiroideo, comparando pacientes con síndrome metabólico versus sanos (17 cc versus 12 cc), así como una mayor prevalencia de nódulos tiroideos en pacientes con síndrome metabólico versus sanos (50.4% versus 14.6%) (9).

Junik y col. muestran que en la población con DM2, la presencia de nódulos tiroideos (OR 2,37) y bocio parenquimatoso (OR 5,40) fue más frecuente, comparados con pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (10). Estudios han indicado que la resistencia a la insulina, hiperinsulinemia y los productos finales de glicosilación avanzada probablemente están involucrados en la patogénesis de los nódulos tiroideos (11). Cunejd Anil y col. concluyen que el porcentaje de nódulo tiroideo fue alto en pacientes con pre diabetes (51.3%) y diabetes (61.8%); en comparación con controles sanos (23.7%), indicando a la diabetes y pre diabetes como factor predictor independiente de formación de nódulo tiroideo (3).

Yi Chen y col. mostraron que el nódulo tiroideo está estrechamente relacionado con una mayor circunferencia de cintura además de niveles altos de triglicéridos, índice HOMA y HbA1c (13). Hongwei Guo y col, tuvieron una muestra de 9533 adultos dentro de ellos 1906 pacientes con DM2, los cuales presentaron nódulo tiroideo el 50.9 % y encontraron como predictor de nódulo tiroideo al sexo femenino, edad, hipertensión arterial, pre diabetes, diabetes y tabaquismo (12).

JUSTIFICACION DEL ESTUDIO

Debido al incremento de prevalencia de nódulo tiroideo y su mayor porcentaje en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 según estudios mencionados previamente; se buscó como objetivo del estudio; determinar el control glicémico y otros factores asociados a presencia de nódulo tiroideo en pacientes con DM2, para conocer qué grupo de la población con DM2 se vería beneficiosa y costo efectivo de realizarse ecografía tiroidea.

Se podría lograr disminuir el riesgo de complicaciones y morbimortalidad en dicha población y a futuro detectar nódulos sospechosos, para su pronta biopsia y detección precoz.

OBJETIVOS

Objetivo Principal

Determinar el control glicémico y otros factores asociados a presencia de nódulo tiroideo en pacientes con DM2.

Objetivos Secundarios

1. Describir las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con DM2 y presencia de nódulo tiroideo.
2. Estimar la asociación de las variables clínicas y laboratoriales relacionadas con la presencia de nódulo tiroideo.

METODOLOGÍA

1. Diseño de estudio

Estudio descriptivo analítico, tipo caso-control pareado 1:1, prospectivo.

2. Población

Población mayor de 18 años con diabetes mellitus tipo 2 que acude a consultorio de Endocrinología del Hospital Cayetano Heredia durante el periodo Enero a Setiembre 2018.

3. Definición de caso y control

Caso: Paciente con DM2 con presencia de nódulo tiroideo diagnosticado mediante ecografía tiroidea.

Control: Paciente con DM2 sin presencia de nódulo tiroideo pareado a cada caso por edad, sexo y hábito tabáquico.

4. Criterios Inclusión y Exclusión

Criterios de inclusión para casos:

- Pacientes mayores de 18 años, procedentes de zona iodosuficiente.
- Pacientes con diagnóstico de DM2
- Pacientes con presencia de nódulo tiroideo por ecografía tiroidea
- Firma de Consentimiento Informado

Criterios de inclusión para controles:

- Pacientes mayores de 18 años, procedentes de zona yodossuficiente.
- Pacientes con diagnóstico de DM2
- Pacientes con ausencia de nódulo tiroideo por ecografía tiroidea
- Firma de Consentimiento Informado

Criterios de exclusión para casos y controles:

- Enfermedad tiroidea, cirugía tiroidea, tratamiento con yodo radiactivo, radiación.
- Uso de fármacos como amiodarona o compuestos yodados.
- Gestantes, lactantes y puérperas.
- Insuficiencia renal, enfermedad hepática, insuficiencia cardíaca, trastorno neurológico y psiquiátrico.
- Endocrinopatías como acromegalia, síndrome de Cushing e hipopituitarismo.

5. Muestra:

5.1 Unidad de análisis: Pacientes con diabetes mellitus tipo 2 atendidos ambulatoriamente en el Servicio de Endocrinología del Hospital Cayetano Heredia.

5.2 Muestreo: Por cada caso se tomó un control, relación 1:1. Se calculó el tamaño de muestra para cada caso y control.

5.3 Tamaño Muestra: 83 casos de pacientes con DM2 con presencia de nódulo tiroideo y 83 controles de pacientes con DM2 con ausencia de nódulo tiroideo. Se calculó el

tamaño de muestra con el programa Openepi versión 3.01, calculadora de código abierto SSCC, basándonos en el porcentaje de exposición de hemoglobina glicosilada mayor igual a 8 en población diabética con y sin nódulo tiroideo, con seguridad del 95% y potencia del 80%. Se agregó el 10% adicional a la muestra, por posibles pérdidas, debido a retiros en el estudio por parte de los participantes.

Referencias			
Para:	Nivel de confianza de dos lados (1-alpha)	95	
	Potencia (% de probabilidad de detección)	80	
	Razón de controles por caso	1	
	Proporción hipotética de controles con exposición	65	
	Proporción hipotética de casos con exposición:	85	
	Odds Ratios menos extremas a ser detectadas	3.05	
	Kelsey	Fleiss	Fleiss con CC
Tamaño de la muestra - Casos	74	73	83
Tamaño de la muestra - Controles	74	73	83
Tamaño total de la muestra	148	146	166
Kelsey y otros, Métodos en Epidemiología Observacional 2da Edición, Tabla 12-15			
Fleiss, Métodos Estadísticos para Relaciones y Proporciones, fórmulas 3.18&, 3.19			
CC= corrección de continuidad			
Los resultados se redondean por el entero más cercano			
Imprima desde el menú del navegador o seleccione copiar y pegar a otros programas.			
Resultados de OpenEpi, versión 3, la calculadora de código abiertoSSCC			
Imprimir desde el navegador con ctrl-P			
o seleccione el texto a copiar y pegar en otro programa			

5.4 Método de Selección: Se seleccionaron pacientes con DM2, que cumplieron criterios de inclusión, de manera consecutiva hasta completar tamaño de muestra. El muestreo que se realizó fue no probabilístico.

6. Variables del Estudio:

Variabes Dependientes: Presencia de nódulo tiroideo.

Variabes Independientes: Edad, sexo, índice de masa corporal, perímetro abdominal y

cuello, acantosis nigricans, acrocordones, tiempo de enfermedad, hábito tabáquico, antecedente patológico, tratamiento médico, glucosa, hemoglobina glicosilada (HbA1c), Creatinina, colesterol, triglicéridos, TGP, TSH, t4 libre, antiperoxidasa y volumen tiroideo.

6.1 Operacionalización de variables

Nódulo tiroideo: variable dependiente, cualitativa nominal dicotómica (si o no). Se tomó en cuenta nódulo tiroideo a partir de 5 mm.

Volumen tiroideo: variable independiente, cuantitativa continua, medida en cc o ml. Fue calculado según la fórmula de las formas elipsoides (diámetro anteroposterior multiplicado por diámetro transverso multiplicado por diámetro longitudinal multiplicado por 0.52 de cada lóbulo, como resultado final la suma de estos dos valores lóbulo izquierdo y derecho).

Edad: variable independiente, cuantitativa discreta, se mide en años, se obtuvo los datos de la historia clínica según fecha de nacimiento.

Sexo: variable independiente, cualitativa nominal (femenino, masculino).

Índice de Masa Corporal: variable independiente, cuantitativa discreta, se mide en kg/cm². Perímetro abdominal: variable independiente, cuantitativa discreta, se mide en cm.

Circunferencia de cuello: variable independiente, cuantitativa discreta, se mide en cm.

Acantosis nigricans y acrocordones: variable independiente, cualitativas nominales dicotómica (si o no). El diagnóstico fue clínico, realizado por un solo médico.

Presión Arterial Sistólica y Diastólica: variable independiente, cuantitativa discreta, se mide en mmHg.

Tiempo de enfermedad: variable independiente, cuantitativa discreta, descrita en años, se obtuvo de la historia clínica.

Antecedente patológico: variable independiente, cualitativas nominales dicotómica (si o no). Se tomó en cuenta tanto hipertensión como dislipidemia.

Tratamiento actual: variable independiente, cualitativas nominales dicotómica (si o no), se evaluó de metformina, sulfonilurea e insulina.

Glucosa: variable independiente, cuantitativa continua, medida en mg/dl.

Hemoglobina glicosilada (HbA1c): variable independiente, cuantitativa continua, medida en %. Además de ser dividido en $HbA1c \geq 8$ como variable cualitativa nominal dicotómica (si o no).

Creatinina: variable independiente, cuantitativa continua, medida en mg/dl.

Colesterol total: variable independiente, cuantitativa discreta, medida en mg/dl.

Triglicéridos: variable independiente, cuantitativa discreta, medida en mg/dl.

TGP: variable independiente, cuantitativa discreta, medida en U/L.

TSH: variable independiente, cuantitativa continua, medida en mIU/L.

T4 libre: variable independiente, cuantitativa continua, medida en ug/dl.

Antiperoxidasa: variable independiente, cuantitativa discreta, medida en ng/ml, además de ser dividido en Antiperoxiadasa positiva como variable cualitativa nominal dicotómica (si o no).

7. Procedimientos y Técnicas:

7.1 Se reclutó pacientes ambulatorios con DM2, del Consultorio del Servicio de Endocrinología del Hospital Cayetano Heredia.

7.2 Se procedió a la firma de consentimiento informado.

7.3 Se recopilaron datos en la ficha de recolección edad, sexo, lugar de nacimiento y procedencia, tiempo de enfermedad, antecedentes patológicos (hipertensión arterial y dislipidemia)

7.4 Se tomó medidas de peso, talla, IMC, circunferencia abdominal y cuello y presión arterial, realizada por una sola persona.

- IMC: Se tomó medidas de peso y talla a los pacientes y se dividió peso sobre la talla en centímetros al cuadrado.

- Circunferencia abdominal: Uso de cinta métrica inextensible, con el paciente en posición erguida se procedió a medir en forma horizontal en el punto medio del reborde costal inferior y la cresta iliaca de lado a lado, tomando la medida al final de la

espiración.

- Presión arterial: Se usó un manómetro de mercurio calibrado, paciente sentado con el brazo a la altura del corazón. Se midió la presión en ambos brazos y del brazo de mayor presión se hizo dos tomas más, sucesivas y separadas entre sí por 2 minutos, sacando el promedio de los tres valores de presión del mismo brazo.

7.5 Se realizó toma de muestra sanguínea sérica de glucosa, creatinina, TGP, colesterol, triglicérido, hemoglobina glicosilada, TSH, T4 libre, anti peroxidasa. Con muestra de sangre venosa de 8 cc y en ayunas de 8 horas.

- Glucosa, Creatinina, TGP: se usó método de espectofotometría.

-Hemoglobina glicosilada (HbA1c): se usó método de cromatografía líquida de alta eficacia.

- TSH y T4 libre: se usó método de quimioluminiscencia.

- Antiperoxidasa: se usó método de electroquimioluminiscencia.

7.6 Se realizó ecografía tiroidea, con medición de volumen tiroideo y búsqueda de nódulos tiroideos.

La ecografía tiroidea fue realizada por un solo operador, médico Endocrinólogo, con el equipo ESAOTE Mylab70X vision, con uso de Traductor lineal de 8 Mhz. El volumen tiroideo se calculó con la fórmula de formas elipsoides (diámetro anteroposterior multiplicado por diámetro transverso multiplicado por diámetro longitudinal multiplicado por 0.52 de cada lóbulo, como resultado final la suma de

estos dos valores). Se tomó en cuenta nódulo tiroideo a partir de 5 mm.

8. Consideraciones Éticas:

El protocolo fue aprobado por el Comité de ética de la Universidad Cayetano Heredia con código 101733 y número de constancia 776-01-18 y aprobado por el Comité de ética del Hospital Cayetano Heredia con código 083-018 y oficio n°2492-2018-DG-1295-OEGRRHH-679-OADI/HCH.

Declaración de Financiamiento: Autofinanciado. No conflictos de interés

9. Plan de análisis

El cálculo de la muestra se realizó según Resultados de OpenEpi, versión 3, la calculadora de código abierto SSCC, se obtuvo 83 casos y 83 controles.

Los datos fueron recopilados en hoja de cálculo Excel y se procesó con el paquete estadístico Stata versión 13. Se usó estadística descriptiva para las características clínicas y laboratoriales. Para describir las variables continuas se usó media y desviación estándar, para variables categóricas se usó proporciones e intervalos de confianza al 95%. Para determinar si las variables tenían distribución normal se usó test de ShapiroWilk. Para comparar las variables con distribución normal se usó Prueba T de student y sin distribución normal se usó Prueba de Wilcoxon.

Para comparar variables categóricas se usó prueba de chi cuadrado o Test exacta de Fisher. Se consideró $p < 0.05$ con diferencia estadísticamente significativa. Las variables pasaron por regresión logística univariada. La asociación se evaluó calculando Odds Ratios Condicional (COR) mediante técnicas de Regresión Logística Multivariada Condicional para datos pareados 1:1. Se realizó curva ROC para las variables significativas en la regresión logística multivariada, las cuales fueron HbA1c, TSH e IMC y se sacaron respectivos puntos de corte según sensibilidad y especificidad para cada variable; realizado mediante el índice de Youden ((sensibilidad + especificidad) -1), escogiendo el valor del índice más cercano a la unidad.

RESULTADOS

Se incluyeron 83 pacientes con nódulo tiroideo con DM2 como grupo de casos y 83 pacientes sin nódulo tiroideo con DM2 como grupo de controles; pareados por edad, sexo y hábito tabáquico. La edad media encontrada fue 59.92 ± 7.46 años; el 71.08% fueron mujeres y el uso de tabaco en 4.21% para caso y control por igual; ya que se pareo por edad, sexo y hábito tabáquico. El tiempo de enfermedad fue de 6.15 ± 3.30 años para casos y 5.92 ± 3.27 años para controles ($p=0.63$), sin diferencia estadísticamente significativa. No encontrándose asociación entre el tiempo de enfermedad y presencia de nódulo tiroideo en pacientes diabéticos. Todos los pacientes fueron procedentes de Lima en los últimos 10 años y nacieron en lima el 43% de casos y 59% de controles.

Dentro de los antecedentes se evidencio la frecuencia de hipertensión en 44.5% dentro del grupo de casos y 36.1% dentro de grupo de controles ($p= 0.20$); dislipidemia 48.1% casos y 45.7% controles ($p= 0.73$), dichos antecedentes no estuvieron asociados estadísticamente a nódulo tiroideo en pacientes con DM2.

Los pacientes presentaron al examen físico acantosis nigricans en el 87.9% en el grupo de casos y 54.2% en el grupo de controles ($p<0.001$); acrocordones 72.2% en el grupo de casos y 20.4% en el grupo de controles ($p<0.001$). Otras características clínicas

como índice de masa corporal, volumen tiroideo, circunferencia abdominal y circunferencia de cuello se encuentran en la tabla N°1.

Los resultados de tratamiento fueron uso de insulina 30% en el grupo de casos y 42% en el grupo de controles ($p=0.11$), uso de metformina 92.7% en el grupo de casos y 97.5% en el grupo de controles ($p=0.15$), uso de glibenclamida 22.8% en el grupo de casos y 20.4% en el grupo de controles ($p=0.63$), no encontrándose asociación entre los fármacos mencionados y la presencia de nódulo tiroideo en pacientes con DM2.

Dentro de los exámenes de laboratorio se evidenció colesterol total 193 en el grupo de casos y 175 en el grupo de controles ($p=0.01$), y triglicéridos 176 en el grupo de casos y 160 en el grupo de controles ($p=0.09$). Otras características laboratoriales como creatinina, TGP, T4 libre, anticuerpo antiperoxidasa (Anti TPO) se muestran en la tabla N°2. Los resultados AntiTPO fueron positivos 10.8% en los casos y 9.6% en los controles, no siendo estadísticamente significativos. Se halló glucosa 155 mg/dl en grupo de casos y 122 mg/dl en grupo de controles ($p<0.001$); además de hemoglobina glicosilada 8.5% en el grupo de casos y 6.9% en el grupo de controles ($p=0.09$), presentando mayor hemoglobina glicosilada en los pacientes diabéticos con nódulo tiroideo en comparación con los pacientes diabéticos sin nódulo.

La regresión logística multivariada con Odds Ratio Condicional evidenció que la TSH, HbA1c e IMC fueron asociados a presencia de nódulo tiroideo en paciente con DM2

(Tabla N°3). Se halló en la correlación lineal, que la TSH por encima de 2 μ IU/mL se asoció a presencia de nódulo tiroideo (Grafico 1). Se realizó curva ROC, encontrándose un área bajo la curva de la TSH de 0.7968 con el punto de corte $TSH \geq 2.3$ con sensibilidad de 80.72% y especificidad de 68.67% (Grafico 2). Además de curva ROC de HbA1c encontrando un área bajo la curva de 0.7955, con el punto de corte de HbA1c $\geq 8\%$ con sensibilidad de 67.83% y especificidad de 83.13% (Grafico 3). Y se realizó curva ROC de IMC con área bajo la curva de 0.6941, con el punto de corte de IMC ≥ 27 kg/m² con sensibilidad de 83.13% y especificidad de 46.99% (Grafico 4).

DISCUSION

La diabetes mellitus y el nódulo tiroideo son las enfermedades más comunes dentro de las endocrinopatías en la población adulta. Existe un aumento continuo en la prevalencia de diabetes en todo el mundo al igual que la incidencia de nódulo tiroideo. La prevalencia de nódulo tiroideo en población con DM2 oscila del 30 al 50% a nivel mundial, siendo esta de importancia relevancia para su detección precoz. Pocos estudios han buscado la relación entre la presencia de nódulos tiroideos y pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (10).

La resistencia a la insulina condiciona a proliferación celular con presencia de nódulo tiroideo e incremento de volumen tiroideo. Ayturk y col. encontraron que la resistencia a la insulina es un factor de riesgo con un Odds Ratio (OR) de 3.2 para nódulo tiroideo (9). Una de las características de los pacientes con DM2 es la presencia de insulinoresistencia en los tejidos diana y la hiperinsulinemia, en estudios se evidencia que la pre diabetes tiene un riesgo de tres veces de presentar nódulo tiroideo y DM2 llega a tener un riesgo de cuatro veces, comparada con población sana (3). En el presente estudio, la presencia de nódulo tiroideo en paciente con DM2 se asoció a mal control metabólico con hemoglobina glicosilada (HbA1c) con OR de 4.12 y glicemias de 155 en promedio, mostrando mayor asociación de mal control metabólico y presencia de nódulo tiroideo en población estudiada con DM2 en el Hospital Cayetano Heredia. Con la curva ROC realizada en el estudio también se evidencia el punto de

corte de HbA1c $\geq 8\%$ con sensibilidad de 67.83 y especificidad de 83.13. Además, se halló en los pacientes estudiados mayor frecuencia de signos indirectos de insulino resistencia como circunferencia abdominal, acantosis nigricans y acrocordones en comparación con los pacientes diabéticos sin nódulo. Yi Chen et al. mostraron que el nódulo tiroideo está estrechamente relacionado con una mayor circunferencia de cintura además de niveles altos de triglicéridos, índice HOMA y HbA1c (13).

En el estudio de Cuney et al. demuestran que en población diabética se encuentra IMC elevado, TSH alta y mayor presencia de nódulo, comparado con pre diabéticos y sanos (3). En otro estudio se mostró que la edad, sexo, índice de masa corporal y diabetes se correlacionó de forma independiente con la presencia de nódulo tiroideo (14). En el estudio actual, se muestra que la HbA1c e IMC está asociado a presencia nódulo tiroideo comparado con los controles, con puntos de corte según curva ROC con HbA1c de $\geq 8\%$ e IMC ≥ 27 kg/m². La obesidad y sobrepeso se ha relacionado con mayor volumen tiroideo y con mayores concentraciones séricas de TSH, un factor que contribuye potencialmente al desarrollo de bocio y nódulos tiroideos (14, 15). La leptina es un mediador hormonal proveniente del tejido adiposo que se encuentra incrementado en pacientes con DM2 e influye sobre eje hipotálamo hipófisis tiroideo elevando los niveles de TSH (16). La TSH tiene un efecto importante sobre la tiroides, logrando desencadenar una síntesis aumentada de ácidos nucleicos y proteínas en las células epiteliales de los acinos tiroideos y así estimular la proliferación de las células de la tiroides y un posterior incremento de tamaño de la glándula (2).

Se ha visto que en pacientes con hemoglobina glicosilada más de 8, existen cambios en el perfil tiroideo (17). Cuneyd et al. evidencian que la TSH, volumen tiroideo y frecuencia de nódulo tiroideo en el grupo de pacientes con diabetes, eran más altos que en pacientes sanos o con prediabetes (3). En el presente estudio se encuentra TSH en límite superior normal,;siendo factor de riesgo asociado a presencia de nódulo tiroideo en pacientes con DM2, evidenciándose asociación a presencia de nódulo tiroideo siendo la TSH superior a 2 μ IU/mL según correlación lineal. Se encontró en curva ROC el punto de corte de TSH \geq 2.3 μ IU/mL, la cual determinó la sensibilidad y especificidad más alta en pacientes con nódulo tiroideo, siendo su sensibilidad 80.7% y especificidad 68.67%. Yunzhao Tang et al. demuestran que la T4 libre es factor de riesgo para nódulo tiroideo en pacientes con DM2 (18). En el trabajo actual se evidencia T4 libre estadísticamente significativa en el análisis univariado, sin embargo, en el análisis multivariado no se muestra relación significativa con la presencia de nódulo tiroideo. Los resultados AntiTPO fueron similares a estudios previos donde no se encuentra relación entre la presencia de los anticuerpos y nódulo tiroideo en DM2 (18). Los pacientes diabéticos tienen volumen tiroideo significativamente mayor en comparación con pacientes sanos (19). En estados unidos se encontró en población diabética volúmenes tiroideos de 8 cc (3); en población peruana existe un estudio de volumen tiroideo donde encuentran 8 cc en varones, 6 cc en mujeres, y se considera 10 cc en bocio difuso (20). En el estudio actual se encontró 10.87 ± 4.10 cc de volumen tiroideo en casos y 8.83 ± 4.23 cc de volumen tiroideo en controles ($p < 0.001$), siendo el 70% población femenina. Evidenciando bocio en los pacientes diabéticos con nódulo.

El estudio realizado muestra que los factores de riesgo asociados a nódulo tiroideo son HbA1c, TSH e IMC en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, con puntos de corte según curva ROC de HbA1c $\geq 8\%$, TSH límite superior normal $\geq 2.3 \mu\text{IU/mL}$ e IMC $\geq 27 \text{ kg/m}^2$.

CONCLUSIONES

1. En el presente estudio, los factores de riesgo asociados a nódulo tiroideo son HbA1c, TSH e IMC en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, con puntos de corte según curva ROC de HbA1c $\geq 8\%$, TSH límite superior normal ≥ 2.3 $\mu\text{IU/mL}$ e IMC ≥ 27 kg/m^2 .
2. Los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y nódulo tiroideo, presentaron cifras más altas de glicemia, volumen tiroideo, circunferencia abdominal y cuello; y mayor frecuencia de acantosis y acrocordones comparado con los controles.

RECOMENDACIONES

Se deben realizar futuras investigaciones buscando causa efecto de nódulo tiroideo con relación a la insulino resistencia, además de futuras investigaciones en la búsqueda de nódulo tiroideo en pacientes diabéticos de novo.

REFERENCIA BIBLIOGRAFICAS

1. Seclén S, Rosas M, Arias A, Huayta E, Medina C. Prevalence of diabetes and impaired fasting glucose in Peru: report from PERUDIAB, a national urban population based longitudinal study. *BMJ Open Diabetes Research and Care* 2015; 3: e000110.
2. Weiping T, Gengsheng Z, Shuifen Y, Jimei T, Jianguo Y. Observations on factors that influence thyroid nodules in diabetic and non-diabetic patients in the Zhejiang province of China. *Int J ClinExpMed*. 2015; 8(10):19332-19338.
3. Cuneyd A, Aysen A, Semra A, Altug K, Alptekin G. Impaired glucose metabolism is a risk factor for increased thyroid volume and nodule prevalence in a mild-to-moderate iodine deficient area. *Metabolism*. 2013 Jul; 62(7):970-975.
4. Noriega V. Enfermedad Nodular Tiroidea en pacientes ambulatorios con Síndrome Metabólico del Servicio de Endocrinología del Hospital Nacional Cayetano Heredia. Sociedad peruana de endocrinología. 2015.

5. Rezzonico J, Rezzonico M, Pusiol E, Pitoia F, Niepomniszcz H. Introducing the thyroid gland as another victim of the insulin resistance syndrome. *Thyroid*. 2008 Apr; 18(4): 461-4
6. Hongmei Z, Weiwei Z, Xiaofang T, Yixin N, Xiaoyong L, Li Q et al. Elevated serum growth differentiation factor 15 levels are associated with thyroid nodules in type 2 diabetes aged over 60 years. *Oncotarget*. 2017 Jun 20; 8(25):41379-41386.
7. Rezzonico J, Rezzonico M, Pusiol E, Pitiola F, Niepomniszcz H. Metformin Treatment for Small Bening Thyroid Nodules in Patient with Insulin Resistance. *MetabSyndrRelatDisord*. 2011 Feb; 9(1): 69 – 75.
8. Cunejd A, Altug K, Berna A, Asli N. Metformin Decreases Thyroid Volume and Nodule Size in Subjects with Insulin Resistance: A Preliminary Study. *Med PrincPract*. 2016; 25:233-6
9. Ayturk S, Gursoy A, Kut A, Anil C, Nar A, Tutuncu NB. Metabolic syndrome and its components are associated with increased thyroid volume and nodule prevalence in a mild-to-moderate iodine-deficient area. *Eur J Endocrinol*. 2009 Oct; 161(4): 599 - 605.

10. Junik R, Kozinski M, Debska-Kozinska K. Thyroid Ultrasound in Diabetic Patients without Overt Thyroid Disease. *ActaRadiol.* 2006; 47(7): 687–691.
11. Lei Z, Wenhua Y, Yue K, Ping L, Yiming M. An epidemiological study of risk factors of thyroid nodule and goiter in Chinese women. *Int J ClinExp Med.* 2015;8(7):11379-11387.
12. Hongwei G, Min S, Wei H, Huanhuan C, Wen L, Jinmei T, Wei T et al. The prevalence of thyroid nodules and its relationship with metabolic parameters in a Chinese community-based population aged over 40 years. *Endocrine.* 2014; 45:230-5.
13. Yi C, Chunfang Z, Yingchao C. The Association of Thyroid Nodules with Metabolic Status: A Cross-Sectional SPECT-China Study. *Int J Endocrinol.* 2018 Mar 6:6853617.
14. Buscemi S, Massenti FM, Vasto S. Association of obesity and diabetes with thyroid nodules. *Endocrine.* 2018 May;60(2):339-347
15. Zahra H, Mohammad A, Shahin N. Insulin Resistance in Patients with Benign Thyroid Nodules. *Archives of Iranian Medicine* 2015.Sep; 18(9).

16. Rosenbaum M, Hirsch J, Murphy E, Leibel RL. Effects of changes in body weight on carbohydrate metabolism, catecholamine excretion and thyroid function. *Am J Clin Nutr.* 2000 Jun;71(6):1421-32.
17. Vibha U, Chittranjan V, Gurdeep KB, Anil V, Basu DB. Thyroid Disorders in Patients of Type 2 Diabetes Mellitus. *Ind J Clin Biochem.* 2013; 28(4):336–341
18. Yunzhao T, Tiantian Y, Gang W, Yijun C. Correlation between Insulin Resistance and Thyroid Nodule in Type 2 Diabetes Mellitus. *Int J Endocrinol.* 2017:1617458
19. AyseOcak D, Cuneyd A, Alptekin G. Thyroid volume in patients with glucose metabolism disorders. *Arq Bras EndocrinolMetabol.* 2014 Nov;58(8):824-7.
20. Huachín M, Noriega V, Faustor J, Ramírez A, Rodriguez G, Allemant A et al. Determinación del volumen tiroideo en una población adulta sin patología tiroidea residente en zona yodosuficiente. Datos no Publicados.
21. AyseOcak D, Cuneyd A, Alptekin G. The relationship between glucose metabolism disorders and malignant thyroid disease. *Int J Clin Oncol.* 2013; 18:585–9

ANEXOS

Tabla N°1. Características Clínicas de la población estudiada

	CASOS	CONTROLES	P
	n(83)	n(83)	
IMC (kg/m ²), media (DE)	31.49 ± 5.30	27.95 ± 4.79	<0.001
Circunferencia abdominal (cm), media (DE)	97.80 ± 13.18	93.30 ± 8.49	0.001
Circunferencia de cuello (cm), media (DE)	38.60 ± 3.85	36.42 ± 3.02	0.001
PAS (mmHg), media (DE)	123.97 ± 19.12	122.61 ± 18.05	0.608
PAD (mmHg), media (DE)	71.59± 10.37	70.03± 8.14	0.288
Volumen tiroideo (cc), media (DE)	10.87 ± 4.10	8.83 ± 4.23	<0.001

DE= Desviación Estandar.

Tabla N°2. Variables de Laboratorio

	CASOS	CONTROLES	p*
	n (83)	n (83)	
HbA1c (%), media (DE)	8.5 ± 1.77	6.9 ± 0.95	< 0.001
HbA1c ≥8 (%)	49 (46.9)	14 (12.0)	<0.001
Glucosa (mg/dl), media (DE)	155.37 ± 71.22	122.05 ± 32.05	< 0.001
TSH (μUI/mL) , media (DE)	3.00 ± 0.91	1.85 ± 0.99	< 0.001
T4 Libre (pmol/L), media (DE)	1.23 ± 0.25	1.19 ± 0.24	0.044
AntiTPO (μUI/mL), media (DE)	21.80 ± 0.14	20.29 ± 0.15	0.398
AntiTPO + (%)	9 (10.8)	8 (9.6)	0.500
Creatinina (mg/dl), media (DE)	0.60 ± 0.16	0.62 ± 0.17	0.512
TGP(UI/L), media (DE)	37.07 ± 13.26	32.07 ± 21.84	0.001

DE= Desviación Estandar

*Se usó la prueba de McNemar para muestras pareadas

**Tabla N°3. Factores de Riesgo asociados a nódulo tiroideo
según Regresión logística Multivariada Condicional**

	OR	p	IC 95%
	condicional		
TSH	3.27	0.0001	1.798-5.973
HBA1C	4.12	0.002	1.666-10.193
IMC	1.13	0.030	1.012-1.276

**Ajustado según variables de glucosa, circunferencia abdominal y cuello,
acantosis nigricans y acrocordones.**

Grafico 1. Correlación Lineal variable TSH

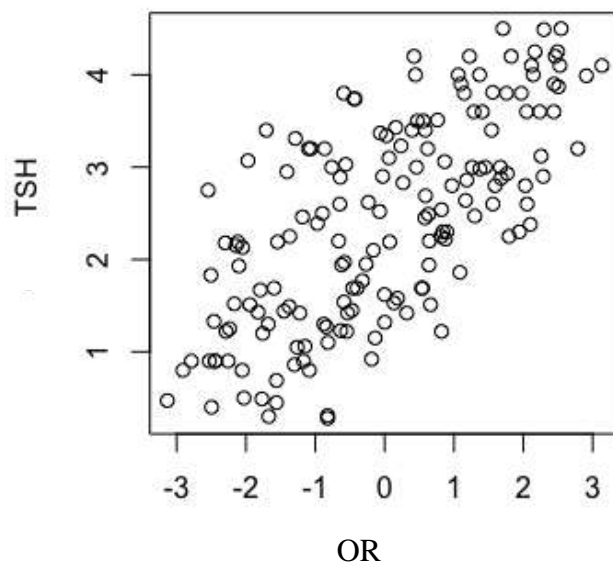


Grafico 2. Curva ROC TSH

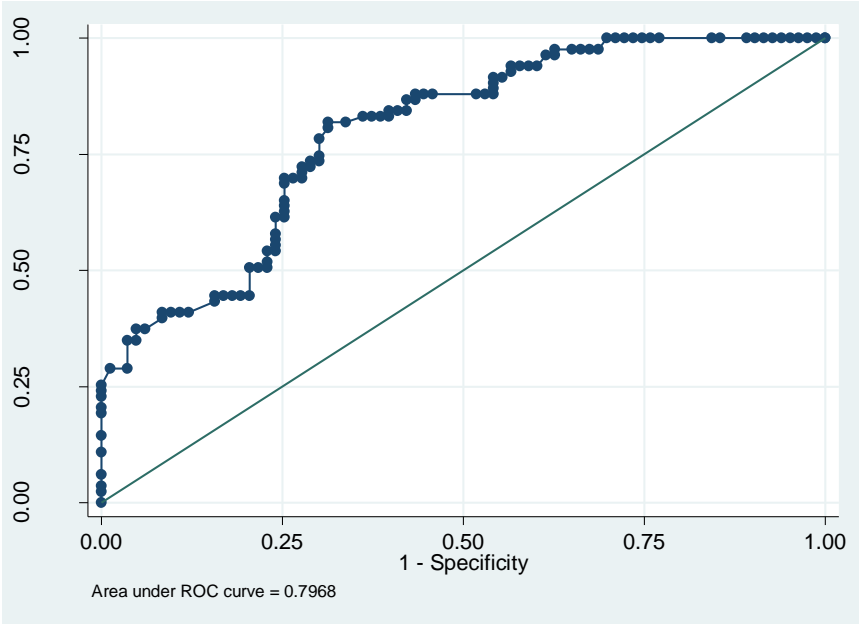


Grafico 3. Curva ROC HbA1c

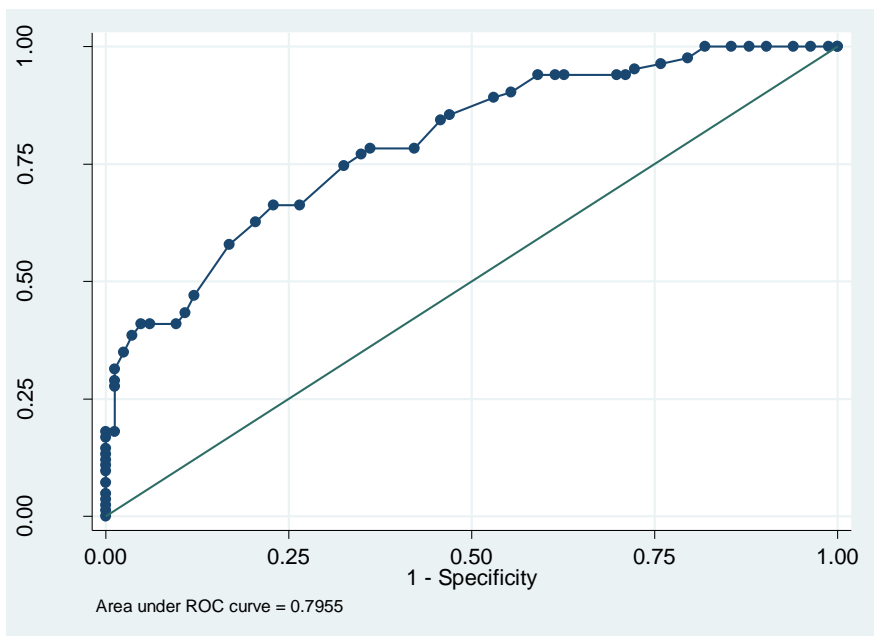


Grafico 4. Curva ROC IMC

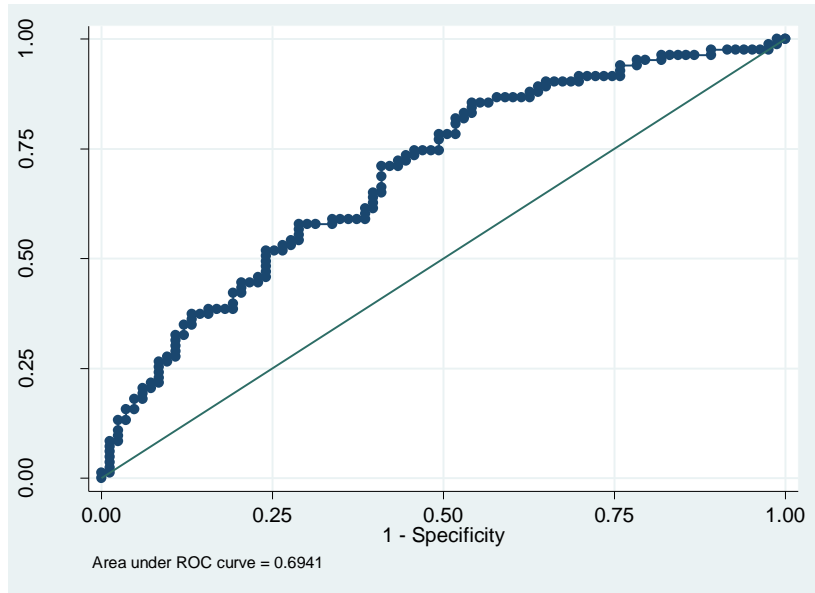


Grafico 5. Curva ROC TSH, HbA1c e IMC

