



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO**  
Facultad de Medicina

Facultad de Medicina



**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS  
Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRAN**

**TESIS**

Asociación entre glucosa de ayuno, intolerancia a carbohidratos o diabetes mellitus tipo 2 con el estadiaje de carcinoma diferenciado de tiroides en el momento del diagnóstico.

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN

**ENDOCRINOLOGÍA  
PRESENTA**

Marcela Janka Zires

DIRECTOR DE TESIS: Dr. Francisco Javier Gómez Pérez  
Dr. Daniel Cuevas Ramos

MÉXICO, D.F.

2012





Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## AUTORIZACIÓN

---

Dr. Luis F. Uscanga Domínguez.  
Director de Enseñanza del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición  
Salvador Zubirán (INCMNSZ)

---

Dr. Francisco Javier Gómez Pérez  
Jefe del departamento de Endocrinología y Metabolismo Instituto Nacional de  
Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ)  
Profesor titular del curso y residencia de Endocrinología  
**Director De Tesis.**

---

Dr. Daniel Cuevas Ramos  
Médico Titular del Departamento de Endocrinología y Metabolismo Instituto  
Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ)  
**Asesor de Tesis.**

## **Agradecimientos**

*A mi familia, mis maestros y a todos mis amigos por las enseñanzas y apoyo brindado durante la carrera.*

# ÍNDICE

• MARCO TEORICO.....	5
• JUSTIFICACION .....	9
• PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	9
• HIPOTESIS .....	9
• OBJETIVOS.....	10
• PACIENTES Y METODO.....	10
• RESULTADOS .....	14
• DISCUSIÓN .....	16
• CONCLUSIONES .....	17
• BIBLIOGRAFÍA .....	18
• ANEXOS.....	20

## MARCO TEORICO

En las últimas 4 décadas se ha observado una duplicación en la incidencia de cáncer de tiroides. (1)

Este aumento se cree que no se debe únicamente a los factores de riesgo ya conocidos como historia de radiación, historia familiar, historia de enfermedad tiroidea previa o aumento en el uso de métodos de imagen, como el ultrasonido tiroideo. (2)

En paralelo también se observa una mayor incidencia de síndrome metabólico y DM2 tanto en hombres como en mujeres. (3)

En México, al comparar las bases de datos de ENEC 1993, ENSA 2000 y ENSANUT 2006 se observó este fenómeno con un incremento en las cifras del síndrome metabólico (23.8 a 30.7%) y DM2 (6.7 a 14.4%) del 2000 al 2006. (4)

Por otro lado, también existe una mayor prevalencia de enfermedades tiroideas (benignas o malignas) en poblaciones con diabetes en comparación con la población general (10.8% vs 6.6%). (5)

A partir de estos hallazgos empezó a existir un mayor interés por estudiar la relación del síndrome metabólico y sus componentes con el cáncer de tiroides.

Ayturk et al investigó la relación del volumen y la prevalencia de los nódulos tiroideos en pacientes con síndrome metabólico en un área leve a moderadamente deficiente de yodo. Este estudio consistió en una población de 278 casos con síndrome metabólico y los comparó contra 261 controles. A todos se les realizó US tiroideo y una BAAF a los que tuvieran nódulos mayores de 1 cm. En los resultados encontraron que el volumen de los nódulos fue mayor y el porcentaje de nódulos tiroideos en pacientes con síndrome metabólico comparado contra los controles (17.5G5.5 ml vs 12.2G4.2 ml,  $P=0.0001$ ) y (50.4 vs 14.6%,  $p=0.0001$ ). Además en un análisis posthoc se dividieron los sujetos con síndrome metabólico en con y sin resistencia a la insulina. El grupo con

resistencia a la insulina tuvo volúmenes más grandes y mayor formación de nódulos. (RM de 3.2). Con esto se demostró una asociación independiente de la resistencia a la insulina como factor de riesgo para desarrollar nódulos tiroideos. (6)

La relación entre glucosa y cáncer de tiroides se ha estudiado en varios estudios de cohorte. En la cohorte más grande a la fecha, con una población de 1,298,385 coreanos, se evaluaron pacientes entre 30 y 95 años y se les dio seguimiento por 10 años. El desenlace primario fue la mortalidad por cáncer, la incidencia de cáncer y la admisión hospitalaria por cáncer. Se comparó el grupo con la glucosa más alta (mayor a 140 mg/dl) contra el grupo de glucosa más baja (menos de 90 mg/dl) y se encontró un mayor número de muertes por cáncer. (RR, 1.29; 95% IC, 1.22-1.37) en hombres y (RR, 1.23; 95% CI, 1.09-1.39) en mujeres). La misma tendencia se observó con la incidencia de cáncer. La desventaja de esta cohorte es que no se tomó en cuenta el cáncer de tiroides.(7)

Una cohorte realizada en Austria en una población de 140,000 austriacos a los cuales se les dio seguimiento por 8.4 años encontró que los participantes con niveles de glucosa elevados tenían una mayor incidencia de todos los cánceres. (RR 1.20; 95% CI, 1.03–1.39 en hombres y 1.28; 95% CI, 1.08–1.53 en mujeres) y se encontró un mayor riesgo de cáncer de tiroides a partir de 95 mg/dl de glucosa. (RR 2.34, IC 1.15-4.78,  $p = 0.02$ ). (8)

Otro estudio de cohorte retrospectivo en 22 946 islandeses encontró una asociación positiva entre niveles de glucosa al azar y cáncer de tiroides en mujeres. (RR 1.12, IC 1.06-1.19) Otros hallazgos fueron una asociación positiva entre la elevación de triglicéridos y cáncer de tiroides. (RR 1.42, IC 1 – 1.84). (9) Finalmente en la única cohorte prospectiva realizada a la fecha sobre factores metabólicos y el impacto en el riesgo de cáncer de tiroides en 7 poblaciones europeas, en donde se estudió una población de 578,700 hombres y mujeres con una edad promedio de 44 años a los cuales se les dio seguimiento por 12 años. Dentro del estudio se midió presión arterial, niveles de glucosa, colesterol, triglicéridos y síndrome metabólico. Se diagnosticaron 255 mujeres y 133 hombres con cáncer de tiroides. En mujeres se encontró una asociación inversa entre niveles de glucosa y cáncer de tiroides (RR: 0.61 (0.41-0.9),  $p = 0.002$ ) del quinto quintil contra el cuarto quintil y una asociación positiva entre IMC y cáncer

de tiroides. No hubo ninguna asociación entre otros factores metabólicos, únicos o combinados y cáncer de tiroides. (10)

Existen algunos estudios que hablan sobre la relación entre la diabetes mellitus tipo 2 y el riesgo de desarrollar cáncer de tiroides. Dentro de los más grandes e importantes se encuentra la cohorte prospectiva del NIH-AARP sobre dieta y salud, incluyó pacientes con edades entre 50–71 años entre 1995 y 1996. En este estudio se encontró que un 9% de la población tenían diabetes y que en esta población aumento el riesgo de desarrollar cáncer de tiroides en un 25%, aunque este resultado no fue significativo. (HR 1.25 (0.95–1.64). Por otro lado en mujeres sí se encontró de forma significativa un aumento en el riesgo (HR 1.46; 1.01–2.10), el cual no se elevó en hombres. (HR 1.04; 0.69–1.58).

A cerca del resultado observado en mujeres también se encontró un mayor riesgo de cáncer folicular (HR 1.92 (0.86–4.27) que de cáncer papilar (HR 1.25; 0.80–1.97) aunque no significativo. Por los resultados ya descritos este estudio apoya la hipótesis de que la diabetes aumenta el riesgo de cáncer diferenciado de tiroides en mujeres. (11)

Otra relación que se ha estudiado es la relación entre el IMC y el riesgo de desarrollar cáncer de tiroides. Esta relación se ha estudiado en una cohorte de francesas en donde se investigó la antropometría relacionada con el cáncer de tiroides. Se analizaron los datos de 91,909 mujeres del estudio E3N, que incluía pacientes de 40–65 años en 1990. Se encontró una incidencia de 317 pacientes con cáncer diferenciado de tiroides. Al comparar a las mujeres con IMC de 18.5–22 kg/m<sup>2</sup> contra mujeres con IMC entre 22–25 y contra aquellas con IMC mayor a 30 tuvieron un 39% [95% IC 7–81] y 76% (12–176) respectivamente de mayor riesgo de cáncer de tiroides las pacientes con mayor IMC. Además de un 21% (5–39) de aumento de riesgo por cada aumento de IMC de 5 kg/m<sup>2</sup>. Con esto se concluyó que el exceso de peso aumenta el riesgo de cáncer de tiroides. En otra cohorte de cáncer papilar de tiroides en el área de San Francisco en 204,964 personas (edad entre 10–89 de 1964–1973, 54% mujeres) con un seguimiento promedio de 20 años, se encontró una incidencia de 196 pacientes con cáncer de tiroides (73 en hombres, 123 en mujeres). Dentro de los resultados se encontraron riesgos independientes que se relacionaron de forma positiva para desarrollar cáncer de tiroides como fue el ser mujer (RR 1.56, 1.12–2.19), se de raza asiática (RR 2.86, 1.76 – 4.65), haber completado la preparatoria y estudios



de licenciatura (RR 1.76, IC 1.20–2.59), haber tenido historia de bocio (RR 3.36, IC 1.82– 6.20), radiación a cuello (RR 2.33, 1.28 – 4.23), historia familiar de enfermedad tiroidea (RR 2.18, 1.17–4.05) y se encontró una asociación inversa se encontró con ser de raza negra (RR 0.55, 0.33– 0.91). De forma contraria a lo que se encontró en el estudio de mujeres francesas el sobrepeso, la obesidad o el aumento de peso de la pubertad a la edad adulta no mostraron ser un factor de riesgo para desarrollar cáncer de tiroides. (12,13)

Los estudios anteriormente mencionados hablan sobre el riesgo de alteraciones metabólicas para desarrollar cáncer papilar de tiroides. Existen hasta la fecha pocos estudios que han estudiado la relación entre alteraciones metabólicas como factor pronóstico en los pacientes con cáncer papilar de tiroides. Estos estudios han estudiado la relación entre IMC y cáncer de tiroides y han mostrado resultados controversiales. Recientemente se publicó la cohorte retrospectiva más grande de 2,057 pacientes con cáncer papilar de tiroides que estudió la asociación entre exceso de peso y factores pronósticos para cáncer de tiroides. En este estudio se agrupó a los pacientes de acuerdo a IMC (bajo peso, peso normal, sobrepeso y obesidad). El estudio resultó en que un aumento de 5 kg/m<sup>2</sup> en IMC se asoció con tumores mayores de 1 cm (1.31, p<0.001), con invasión extratiroidea microscópica (1.23, p=0.006) y con un estadio de TNM más avanzado (1.30, p=0.003). El riesgo de tumores mayores de 1 cm fue de 1.41(1.10-1.81) en los pacientes con sobrepeso y de 2.17 (1.23-3.82) para los pacientes con obesidad comparado contra un IMC normal. •La RM de extensión microscópica extratiroidea en los paciente con obesidad fue de 1.88 (1.06-3.32) y la RM para TNM más avanzados en los pacientes con sobrepeso fue de 1.35 (1.02-1.79) comparado con los de peso normal. Durante el seguimiento ( promedio de 84 meses), 43 pacientes (2.1%) tuvieron una recurrencia. En este grupo no se encontró diferencias significativas entre el riesgo de recurrencia e IMC. Por lo tanto un mayor IMC se asoció con tumores más grandes, invasión extratiroidea y un TNM más avanzado, aunque no se encontró una diferencia en la recurrencia. (14)

Existen varias vías fisiopatológicas que explican la asociación entre alteraciones metabólicas y el la incidencia de cáncer diferenciado de tiroides.

Las vías mitogénicas de las células foliculares se activan a través de varios mecanismos. Dentro de éstas está el aumento de la insulina, la cual estimula receptores de IGF-1, por los cuales tiene afinidad. El aumento de TSH estimula vías de PKA/AC y cAMP las cuales aumentan la proliferación celular. El IMC incrementa los niveles de adiponectina la cual a su vez estimula vías mitogénicas y esta hormona también se ha visto involucrada en tipos histológicos con mayor invasión. El estrés oxidativo producido por la hiperglucemia y la hipertrigliceridemia también estimulan vías mitogénicas. La vitamina D disminuye la transcripción de la desyodasa tipo 2 , T3 y GLUT4 las cuales de forma subsecuente aumentan los niveles de TSH e insulina y activan vías mitogénicas. (15)

### **JUSTIFICACIÓN:**

Investigar factores de riesgo modificables, como las alteraciones de la glucosa, en el cáncer diferenciado de tiroides.

### **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:**

Estudios epidemiológicos han demostrado que las alteraciones de la glucosa como, glucosa alterada en ayuno, intolerancia a los carbohidratos y la DM2 aumentan el riesgo de desarrollar cáncer diferenciado de tiroides. La asociación entre alteraciones de la glucosa como factor pronóstico en el cáncer de tiroides se desconoce. Con este estudio se quiere evaluar la relación entre alteraciones en la glucosa y las características clínicopatológicas del cáncer diferenciado de tiroides.

### **HIPOTESIS**

Los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides y alteraciones en la glucosa como glucosa alterada en ayuno, intolerancia a los carbohidratos y DM2 tienen características clínicopatológicas más agresivas a comparación de los pacientes que no las tienen.

## **OBJETIVOS.**

### OBJETIVOS GENERALES:

Evaluar la asociación entre glucosa de ayuno anormal, intolerancia a carbohidratos o diabetes mellitus tipo 2 con el estadiaje de carcinoma diferenciado de tiroides en el momento de diagnóstico.

### OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

1. Describir la prevalencia de alteraciones glucémicas en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides.
2. Evaluar la asociación entre IMC, hipertrigliceridemia, HDL bajo o hipercolesterolemia, con el estadiaje de cáncer diferenciado de tiroides en el momento del diagnóstico.

## **PACIENTES Y METODOS.**

a) DISEÑO DEL ESTUDIO: estudio comparativo, observacional, de procedimiento, transversal y retrolectivo.

b) PARTICIPACION DE LOS INVESTIGADORES: Estudio observacional.

c) UNIVERSO DE ESTUDIO:

Se realizó una búsqueda sistemática de expedientes de pacientes con diagnóstico de cáncer diferenciado de tiroides en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán de enero de 2009 a diciembre de 2011.

La obtención de la información se realizó a través de los expedientes quirúrgicos del departamento de patología y los expedientes clínicos: notas médicas, laboratorios clínicos y estudios de gabinete y SIPAM.

**Criterios de Inclusión:**

1. Pacientes con diagnóstico por patología de cáncer diferenciado de tiroides diagnosticados dentro del período de 2009 a 2011.
2. Ambos géneros.
3. Con prediabetes definido como:
  - Glucosa de ayuno anormal (glucosa de ayuno igual o mayor a 100 mg/dl).
  - Glucosa mayor a 140 mg/dl a las 2 hrs de la CTOG.
4. Con diabetes mellitus tipo 2:
  - Glucosa mayor a 200 mg/dl a las 2 hrs de CTOG.
  - Glucosa en ayuno mayor a 126 mg/dl.
  - Hemoglobina glucosilada mayor a 6.5%.
  - Alguno de los criterios anteriores más la toma de medicamentos hipoglucemiantes orales.
5. Tiempo entre la BAAF y la cirugía de 1 año o menor.
6. IMC  $\geq$  25 kg/m<sup>2</sup>.

**Criterios de Exclusión:**

1. Pacientes menores de 18 años.  
Pacientes sin diagnóstico histopatológico de cáncer diferenciado de tiroides en el INCMNSZ.
2. Pacientes con cáncer de tiroides no diferenciado o medular.

**d) DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO:**

Se analizaron en forma retrolectiva expedientes en archivos del Instituto Nacional de Nutrición y Ciencias Médicas Salvador Zubirán en el período de enero 2009 a diciembre de 2012, con diagnóstico de cáncer diferenciado de tiroides por patología en el INNSZ.

La obtención de la información se realizó a través de los expedientes quirúrgicos del departamento de patología y los expedientes clínicos: notas médicas, laboratorios clínicos, estudios de gabinete y SIPAM.

#### **e) TAMAÑO DE LA MUESTRA**

Muestra de todos los casos registrados en el archivo clínico del INCMNSZ de enero de 2009 a diciembre 2011.

#### **EVALUACIÓN ESTADÍSTICA.**

Se utilizó estadística descriptiva con promedio y desviación estándar o mediana e intervalo intercuartilar de acuerdo a la distribución de las variables. Las variables cualitativas se compararán con chi cuadrada o la prueba exacta de Fisher según corresponda. Las variables cuantitativas paramétricas serán comparadas con la prueba t de Student para muestras independientes y para las no paramétricas U de Mann Whitney para las independientes o Wilcoxon para las pareadas. Se consideró una  $p < 0.05$  como estadísticamente significativa. Se utilizará el programa de estadística SPSS.

#### **Definición de las variables:**

Edad: en años.

Género: masculino o femenino.

Glucosa alterada en ayunas: Valor de glucosa  $\geq 100$  mg/dl en ayuno previo al diagnóstico.

Intolerancia a la glucosa: Valor de glucosa entre 140 y 199 mg/dl a las 2 horas posterior a una curva con 75 gramos de glucosa previo al diagnóstico.

DM2: Valor de glucosa  $\geq 126$  mg/dl en ayuno o glucosa  $\geq 200$  mg/dl a las 2 horas en una CTGO o HA1C  $\geq 6.5\%$  previo al diagnóstico.

Alteración en la glucosa: Se definió como alguna de las alteraciones como glucosa alterada en ayunas, intolerancia a los carbohidratos o diabetes mellitus tipo 2.

IMC: kg/m<sup>2</sup>

Sobrepeso: IMC  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>.

Hipertrigliceridemia: TG $\geq$ 150 mg/dl o en tratamiento con fibratos.

Hipercolesterolemia: CT $\geq$  200 mg/dl o en tratamiento con estatinas.

Hipoalfalipoproteinemia: menor a 50 mg/dl en mujeres o menor a 40 mg/dl en hombres.

Dx de cáncer diferenciado de tiroides:

Pacientes diagnosticados por patología en el INCMNSZ.

### **Estadio clínico:**

Clasificación TNM de acuerdo a la UICC/AJCC séptima edición. (16)

Estadio 0, I, II, III, IV A, IVB y IVC.

Enfermedad avanzada: Estadios clínicos III y IV de acuerdo a TNM.

### **Características histopatológicas:**

1. Tipo histológico: papilar, folicular
2. Tamaño
3. Multifocalidad
4. Positividad de los márgenes quirúrgicos
5. Invasión capsular
6. Invasión linfovascular
7. Invasión perineural.
8. Extensión extratiroidea
9. Invasión a compartimento central ganglionar
10. Invasión a ganglios cervicales o mediastinales.
11. Metástasis a distancia.

## **CONSIDERACIONES ÉTICAS.**

Dado que se hará únicamente revisión de expedientes clínicos, no se considera que habrá riesgos para el paciente (por tal motivo no fue necesario la implementación del consentimiento informado)

Los beneficios consisten en identificar factores de riesgo modificables en pacientes con cáncer papilar de tiroides.

No existe costo por llevar a cabo este estudio retrolectivo, tampoco existirán incentivos o algún otro tipo de compensación

## **RESULTADOS**

### **Características basales:**

Dentro de los 93 pacientes estudiados, 31 se encontraron con una glucosa normal, de éstos la mayoría fueron mujeres (87%) de este grupo la mediana de triglicéridos fue de 138 mg/dl (IQ 80-201), de colesterol total de 167 mg/dl (DE69), HDL de 33 (IQ 29-49), con un IMC de 29 (DE3,6), el porcentaje de hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia e hipoalfalipoproteinemia fue de 38,7%, 16% y 58,1% respectivamente. La mayoría de la población fue clasificada con un TNM de I (67,7%), 9,7% con un TNM de II, 3,2% con un TNM III y 19,4% con un de TNM IV.

En el grupo de los pacientes con glucosa alterada en ayuno fueron 30, de éstos 87% fueron mujeres, la mediana de triglicéridos fue de 147 (IQ 95-224), la media de colesterol total fue de 195 (DE39) con una mediana de HDL de 43 (IQ 33-51). El porcentaje de hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia e hipoalfalipoproteinemia fue de 40%, 40% y 60% respectivamente. Se encontró un porcentaje del 56% de pacientes con TNM en estadio I, 6,7% con estadio II, 6,7% con estadio III y 30% con estadio IV.

El grupo de intolerancia a carbohidratos tuvo un porcentaje de mujeres de 55% (11/20), la mediana de triglicéridos fue de 161 (IC 88-228), el promedio de colesterol total fue 206 (DE 32,7), la mediana de HDL fue de 41 (28-55), el promedio de IMC fue de 30 (DE 4,8). El porcentaje de pacientes con hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia e hipoalfalipoproteinemia fue de 55%, 60% y 75% respectivamente. El porcentaje de pacientes con TNM I fue de 45%, con TNM II del 10%, con TNM III del 10% y con TNM IV el 35%.

Los pacientes con diabetes mellitus fueron 12. Estos en su mayoría, como en el resto de los grupos eran mujeres (66,7%), con una media de triglicéridos de 200 y 33 de HDL. Con un promedio de colesterol de 180 y 30 de IMC. 66,7% tenían hipertrigliceridemia, 91,7% tenían hipoalbuminemia y 25% hipercolesterolemia. Casi la mitad de los pacientes tenía un estadio IV (41,7%), en estadio I se encontró un 41,7%, en estadio II 8,3% y en estadio III un 8,3%.

Se encontró una diferencia significativa entre la edad y el promedio de colesterol total entre los grupos, siendo el promedio de edad mayor y de colesterol total en los pacientes con intolerancia a los carbohidratos que en el resto de los grupos. (Ver tabla 1).

### **Asociación entre glucosa alterada en ayuno, intolerancia a hidratos de carbono y Diabetes Mellitus con estadiaje de carcinoma diferenciado de tiroides en el momento de diagnóstico:**

Al analizar los grupos de glucosa normal, contra gluosa alterada en ayunas, intolerancia a los carbohidratos y diabetes mellitus en el estadiaje del cáncer diferenciado de tiroides se encontró una diferencia significativa con una  $p = 0.05$ . (Ver tabla 2). En donde el tener un peor trastorno de la glucosa se asoció con un estadiaje de TNM más avanzado. (Ver gráfica).

Se realizó una regresión logística en donde se definió como estadiaje bajo un estadio de TNM I y II y se definió como estadiaje alto a los estadios de TNM III y IV.

En este análisis se encontró que el ser mujer aumenta el riesgo 5,1 veces más de tener un estadiaje alto.

Además se encontró que a peor trastorno de la glucosa hay una mayor tendencia a un estadio más alto. Es decir, los sujetos con glucosa alterada en ayuno tienen 1,8 veces, los pacientes con intolerancia a la glucosa tienen 3,78 y los pacientes con diabetes mellitus tienen 6,54 veces más de tener un estadiaje alto. (Ver tabla 3)



## DISCUSIÓN.

Un aumento en la glucosa se ha asociado en varios estudios con un aumento en la incidencia de cáncer papilar, además existen estudios en donde se ha encontrado una asociación entre IMC y un tipo histopatológico más agresivo. (15, 16)

Las alteraciones en la glucosa se asocian con un peor pronóstico en diferentes tipos histopatológicos de cáncer, por lo anterior nosotros decidimos estudiar la asociación entre las alteraciones en la glucosa y su efecto sobre el estadio del cáncer papilar de tiroides. (17)

En nuestro estudio encontramos que existe una asociación positiva entre alteraciones en la glucosa y un estadiaje de TNM más avanzado. A peor trastorno de la glucosa se encuentra un estadio de TNM más avanzado y además el ser mujer aumenta aun más esta asociación.

Estos resultados son biológicamente plausible ya que alteraciones hormonales como un mayor aumento de la TSH y aumento en los niveles de insulina se relacionan con alteraciones en la glucosa. La TSH puede influir en el crecimiento y diferenciación de las células tiroideas. La resistencia a la insulina juega un papel en el crecimiento del cáncer tiroideo, ya que la insulina se une directamente a receptores de insulina o de IGF-1, de esta forma aumenta la proliferación celular de las células cancerígenas. Por otro lado, las adiponectinas también están involucradas en el desarrollo del cáncer de tiroides, se ha encontrado expresión de su receptor y además esta expresión se asocia con mayor agresividad del tumor. (18)(19) (20)

Las mayores limitaciones de nuestro estudio son que se trata de un estudio retrolectivo, con un número limitado de pacientes, además de que faltó información sobre otros factores de riesgo como tabaquismo, ingesta de alcohol, actividad física, características de las alteraciones de la glucosa como tiempo de diagnóstico, tratamiento y complicaciones asociadas a éstas.

Las ventajas son que es de los primeros estudios que estudian la asociación de las alteraciones de la glucosa y un estadiaje de TNM más avanzado.

**CONCLUSIONES.**

En este estudio se encontró una asociación positiva entre un peor trastorno de la glucosa (glucosa alterada en ayuno, intolerancia a carbohidratos y diabetes mellitus) y un TNM más avanzado en los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides.

## BIBLIOGRAFIA.

1. L. Davies and H. G. Welch, "Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973–2002," *The Journal of the American Medical Association*, vol. 295, no. 18, pp. 2164–2167, 2006.
2. M. T. Rojeski and H. Gharib, "Nodular thyroid disease. Evaluation and management," *The New England Journal of Medicine*, vol. 313, no. 7, pp. 428–436, 1985.
3. *Am J Clin Nutr* 2007 86:s867–s871
4. Villalpando S, Shamah-Levy T, Rojas R, Aguilar-Salinas CA. Tendencia en la prevalencia de diabetes tipo 2 y otros indicadores de riesgo cardiovascular en México entre 1993-2006. *Salud Publica Mex* 2010;52 supl 1:S72-S79.
5. P. Wu, "Thyroid disorders and diabetes. It is common for a person to be affected by both thyroid disease and diabetes," *Diabetes Self-Management*, vol. 24, no. 5, pp. 80–87, 2007.
6. Semra Ayturk, Alptekin Gursoy, Altug Kut, Cunejd Anil, Asli Nar and Neslihan Bascil Tutuncu Metabolic syndrome and its components are associated with increased thyroid volume and nodule prevalence in a mild-to-moderate iodine-deficient area *European Journal of Endocrinology* (2009) 161 599–605.
7. Sun Ha Jee et al. Fasting Serum Glucose Level and Cancer Risk in Korean Men and Women. *JAMA*, January 12, 2005—Vol 293, No. 2 (Reprinted)
8. K. Rapp et al. Fasting blood glucose and cancer risk in a cohort of more than 140,000 adults in Austria. *Diabetologia* 2006 .49:945–952.
9. H Tulinius, N Sigfússon, H Sigvaldason, et al. Risk factors for malignant diseases: a cohort study on a population of 22,946 Icelanders. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997. 6:863–873.
10. Almquist et al Metabolic factors and risk of thyroid cancer in the Metabolic syndrome and Cancer project (Me-Can) *Cancer Causes Control* (2011) 22:743–751
11. Aschebrook-Kilfoy et al. Diabetes and Thyroid Cancer Risk in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study THYROID THYROID CANCER AND NODULES Volume 21, Number 9, 2011
12. Clavel-Chapelon et al. Risk of differentiated thyroid cancer in relation to adult weight, height and body shape over life: the French E3N cohorte. *Int. J. Cancer*: 126, 2984–2990 (2010)
13. Iribarren et al. COHORT STUDY OF THYROID CANCER IN A SAN FRANCISCO BAY AREA POPULATION. *Int. J. Cancer*: 93, 745–750 (2001)
14. Hye Jeong Kim et al. Associations between Body Mass Index and Clinico-pathological Characteristics of Papillary Thyroid Cancer. *Thyroid* July 2012 (to be published)
15. Rezzónico et al. Increased Prevalence of Insulin Resistance in Patients With Differentiated Thyroid Carcinoma METABOLIC SYNDROME AND RELATED DISORDERS Volume 7, Number 4, 2009
16. Kim et al. The incidence of body size and aggressiveness of papillary thyroid carcinoma. *J Korean Sur Soc*, 80, 241-244.
17. Hahn et al. Factors associated with advanced disease stage at diagnosis in a population-based study of patients with newly diagnosed breast cancer. *Am j Epidemiol* 2007. 166:1035-1044.
18. AJCC (American Joint Committee on Cancer). (2010). *Thyroid* S.B. Edge D.R. Byrd CC Compton et al. *Cancer Staging Manual*, 7th edn. Springer-Verla, New York, pp87-96.
19. Mouradian and N Abourizk, "Diabetes mellitus and thyroid disease", *Diabetes Care*, vol. 6, no 5, pp. 512-520, 1983.
20. Clemmons, "Structural and functional analysis of insulin-like growth factors", *British Medical Bullitin*, vol 45, no.2 pp 465-480, 1989.

21. Cheng, SP, et al. Clinicopathological significance of leptin and leptin receptor expressions in papillary thyroid carcinoma. *Surgery*, 147, 847-853.

## ANEXOS

Tabla 1: Características basales

<b>Glucosa N= 93</b>	<b>Normal (31)</b>	<b>GAA (30)</b>	<b>ICHOS (20)</b>	<b>DM2 (12)</b>	<b>p</b>
<b>Género -Mujeres</b>	27(87.%)	26(87%)	17(85%)	8(66,7%)	0,179
<b>Edad (DE)</b>	45 (10,6)	52 (17)	53 (12,9)	4 (10)	0,047
<b>IMC (kg/m2) (DE)</b>	29 ( 3,6)	30 (3,5)	30 (4,8)	31 (4,3)	0,329
<b>Dislipidemia</b>					
- triglicéridos (IQ)	138 (80-201)	147(95-224)	161(88-228)	200(142-260)	0,25
- colesterol total (DE)	167 (69)	195 (39)	206 (32,7)	180 (38)	0,041
- HDL (IQ)	33(29-49)	43(33-51)	41(28-55)	33(28-43)	0,271
- Hipertrigliceridemia (%)	38,7% (12)	40%(12)	55%(11)	66,7%(8)	0,287
-	16% (5)	40%(12)	60%(12)	91,7%(11)	0,227
-	58 % (18)	60%(18)	75% 15)	91,7%(11)	0,353
<b>Hipercolesterolemia(%)</b>					
- Hipoalfalipoprot (%)					

IMC= Índice de masa corporal, GAA: glucosa alterada en ayunas, ICHOS: intolerancia a carbohidratos, DM: diabetes mellitus.

Los datos se presentan como porcentaje, medias (DE) o medias (percentilas 25, 75) dependiendo del tipo de variable. P=0.05

**Tabla 2: Riesgo de cáncer papilar de tiroides más agresivo de acuerdo a diferentes grupos: glucosa, glucosa alterada en ayuno, intolerancia a carbohidratos y Diabetes Mellitus.**

<b>Glucosa N= 93</b>	<b>Normal (31)</b>	<b>GAA (30)</b>	<b>ICHOS (20)</b>	<b>DM2 (12)</b>	<b>p</b>
<b>TNM</b>					
<b>Estadio I (%)</b>	67% (21)	56% (17)	45%(9)	41% (5)	0,05
<b>Estadio II (%)</b>	9,7% (3)	6,7% (2)	10%(2)	8,3% (1)	
<b>Estadio III (%)</b>	3,2% (1)	6,7% (2)	10%(2)	8,3% (1)	
<b>Estadio IV (%)</b>	19,4%(6)	30% (9)	35%(7)	41,7%(5)	

GAA: glucosa alterada en ayunas, ICHOS: intolerancia a carbohidratos, DM: diabetes mellitus. P = 0.05.

**Tabla 3: Regresión logística para investigar la asociación independiente entre trastorno de la glucosa y estadiaje.**

<b>Variable</b>	<b>Beta</b>	<b>OR (IC 95%)</b>	<b>p</b>
<b>Contante</b>	- 0,39	0,67	
<b>Género</b>	1,81	6,16 (1,03 – 36)	0,046
<b>Edad</b>	-0,51	0,95 (0,91-0,99)	0,017
<b>Glucosa:</b>			
- Normal			
- GAA	1,043	2,83 (0,72-11)	0,136
- ICHO	1,56	4,78 (1,11-20,5)	0,035
- DM2	2,02	7,54 (1,40-40,62)	0,019
<b>Triglicéridos</b>	-0,002	0,47 (0,99-1)	0,47
<b>HDL</b>	0,002	0,89 (0,97-1)	0,89

Parámetros del modelo: -2LLR= 96,5, R2=0.21, Chi2=14,08, p=0.05. Variable dependiente= TNM bajo= 0, alto= 1. Bajo estadiaje I y II. Alto estadiaje III y IV.

**Gráfico 1: Riesgo de cáncer papilar de tiroides más agresivo de acuerdo a diferentes grupos: glucosa, glucosa alterada en ayuno, intolerancia a carbohidratos y Diabetes Mellitus.**

