



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

FACULTAD DE MEDICINA

CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"

TÍTULO

**"ASOCIACIÓN DE LOS NIVELES DE HORMONAS TIROIDEAS CON SÍNDROME
METABÓLICO Y DIABETES EN PACIENTES EUTIROIDEOS"**

TESIS

**QUE PARA OTORGAR EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN ENDOCRINOLOGÍA**

PRESENTA

DR. CARLOS ALBERTO ROJAS GUERRERO

TUTOR

DRA. ALMA VERGARA LÓPEZ

MEXICO D.F. JULIO DE 2015



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.

Dra. Alma Vergara López
Médico Adscrito de Endocrinología
CMN 20 de Noviembre

Dr. Miguel Ángel Xavier Guillén González
Jefe del Servicio de Endocrinología
CMN 20 de Noviembre

Dr. Arnoldo Raúl Esparza Ávila
Coordinación de Enseñanza
CMN 20 de Noviembre

Dra. Silvia García
Coordinación de Investigación
CMN 20 de Noviembre

DEDICATORIA

La presente tesis se la dedico a mi familia, que gracias a su apoyo, consejos y palabras de aliento, me han permitido crecer como profesional y personalmente. Hago mención de cada uno de sus miembros, ya que han influido en diversas formas en mi ser. A mi padre por ser ese gran guía y llevarme por el mejor camino posible y permitiéndome caer, levantarme y aprender de cada una de las experiencias vividas y brindarme, en cada una de ellas, las herramientas necesarias para poder salir adelante, realizándolo de la forma más objetiva posible. A mi madre porque a través de su cariño, comprensión, apoyo y amor, me ha hecho entender la importancia de ser una mejor persona con sencillez y humildad, sin importar las circunstancias incidentes. A mis hermanas por caminar a mi lado en todo momento y ser siempre fuente inagotable de palabras alentadoras.

Además quiero agradecer a mis profesores, quienes me han forjado como un profesional y depositaron su apoyo y confianza en mí. Al Dr. Miguel Ángel Guillén por sus conocimientos y por ser además maestro de vida. A la Dra. Alma Vergara, por inspirarme a ser mejor, luchar en contra de las circunstancias y utilizarlas a nuestro favor, porque aprendí más allá de la medicina.

A su vez, este trabajo, después de 2 años marca el final de una etapa importante de mi vida, llena de esfuerzo y trabajo para aprender a ejercer el hermoso arte de la medicina, de la endocrinología y del buen ser. Dos años de conocer personas, desarrollar habilidades, adquirir conocimientos, que en conjunto logran mantener mi crecimiento como persona y médico.

I.	INTRODUCCIÓN	5
II.	MARCO TEÓRICO	6-8
III.	JUSTIFICACIÓN	9
IV.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	9
V.	HIPÓTESIS	9
VI.	OBJETIVOS	10
VII.	DISEÑO DE ESTUDIO	10
VIII.	MATERIAL Y MÉTODOS	11-14
IX.	VARIABLES	15-19
X.	CONSIDERACIONES ÉTICAS	20
XI.	RESULTADOS	21-30
XII.	DISCUSIÓN	31-34
XIII.	CONCLUSIONES	35
XIV.	REFERENCIAS	36-39

I. INTRODUCCIÓN.

Las hormonas tiroideas tiene efectos pleiotrópicos sobre el metabolismo de glucosa y lípidos y presión arterial.¹

Existe relaciones demostradas entre los pacientes con diabetes tipo 1, diabetes tipo 2 y síndrome metabólico. En los pacientes con diabetes tipo 1 comparten autoinmunidad y alteraciones tiroideas con genes de susceptibilidad para ambas patologías, relacionados entre sí.^{2,3}

En pacientes con diabetes tipo 2 , las asociaciones más claras se han establecido con hipertiroidismo clínico y subclínico con una prevalencia más alta, en comparación con población general.^{1,4} Además de peor control metabólico por incremento del aclaramiento de insulina, incremento de lipólisis y de gluconeogénesis hepática e incremento del riesgo cardiovascular.⁵ Además de existir relación entre hipotiroidismo clínico y subclínico con prevalencia de hasta 5.7% y su relación con pobre control metabólico relacionado a la presencia de hipoglucemia así como incremento del riesgo cardiovascular y aterosclerosis por alteración lipídica e hipertensión arterial sistémica. Esto, en comparación con pacientes con hiperglucemia, quienes muestran niveles disminuidos de triyodotironina.⁶⁻⁸

En pacientes con síndrome metabólico suceden alteraciones similares en relación a resistencia a la insulina, que se encuentra presente en pacientes con hipotiroidismo e hipertiroidismo clínico. Además de existir algunos reportes en donde existe mayor correlación entre los valores de hormona estimulante de tiroides, triyodotironina y tetrayodotironina, libres y totales y el número de componentes de síndrome metabólico.

II. Marco teórico

El síndrome metabólico es un conjunto de factores de riesgo cardiometabólicos que incluyen obesidad abdominal, hiperglucemia, dislipidemia e hipertensión.⁹

Existen diferentes criterios para su diagnóstico como los de la Federación Internacional de Diabetes (IDF)¹⁰, los de la Asociación Americana del Corazón (AHA)⁹ y los más utilizados corresponden a los del Panel del Programa Nacional del Colesterol en Educación y Tratamiento de Adultos III (ATP III).¹¹⁻¹² Su prevalencia varía del 20 – 40% de población adulta mundial⁴ y en población adulta mexicana de 36-50%, dependiendo de la definición; donde la prevalencia más alta, se alcanza con los criterios de la IDF.⁵ En la última Encuesta Nacional de Salud (ENSANUT 2012) su prevalencia fue de 41.6%.¹³⁻¹⁴

En cuanto a la diabetes, se conoce su prevalencia, la cual es de 9% a nivel nacional en personas con diagnóstico previo y en prevalencia general (diagnóstico nuevos durante la encuesta y los diagnósticos previos) en México de 14.4%.¹⁴

Las hormonas tiroideas tiene diversos efectos sobre el metabolismo glucémico, lipídico y presión arterial.^{15,16} Existen diversos estudios de asociación entre hipotiroidismo clínico, subclínico e hipertiroidismo y factores de riesgo cardiovascular, encontrando a la resistencia a la insulina como mecanismo fisiopatogénico compartido, además de la disminución en la expresión de transportadores de membrana de glucosa.¹⁷⁻¹⁹

Otros efectos demostrados por las hormonas tiroideas, son debidos a la acción a nivel central, por la presencia de sus receptores en éstas zonas, predominantemente el tipo alfa. Al administrar directamente triyodotironina a neuronas del núcleo paraventricular existe incremento del flujo simpático hepático, estimulando gluconeogénesis en éste órgano.²⁰

Otros efectos se han descrito directamente sobre la presión arterial como la presencia de mutaciones en el receptor alfa de hormonas tiroideas que a través de vías hipotalámicas anteriores inducen hipertensión y taquicardia asociada a fiebre.²¹

A nivel periférico en tejido adiposo se encuentran presentes enzimas desyodinasas, predominio tipo 1 que se encarga del metabolismo de hormonas tiroideas para producción de triyodotironina (T3), la cual, es fuente importante de hormona tiroidea para el hígado. Ésta, estimula la beta oxidación e induce activación del receptor de hormona tiroidea para la entrega de ácidos grasos a la mitocondria. Además incrementa la masa de célula beta pancreática. Otra alteración también demostrada, es aquella con la disminución de la desyodinasa tipo 2 e incremento de la desyodinasa tipo3 con el consecuente impacto sobre triyodotironina total y libre, logrando su disminución.²²⁻²⁵

Se ha descrito además disfunción tiroidea desde 6-13% en pacientes con diabetes tipo 2, llegando a ser hasta 13-15% en pacientes con diabetes tipo 1.²⁶ Otras alteraciones, son las antes mencionadas, mal control metabólico, incremento del riesgo cardiovascular por alteración del perfil de lípidos, hipertensión y disfunción endotelial.^{27,28}

Existen pocos estudios que analicen la asociación de hormonas tiroideas en pacientes eutiroideos con síndrome metabólico y diabetes. Dentro de éstos, los resultados han sido heterogéneos. En algunos estudios, se encontró disminución de la tetrayodotiroinina libre (T4L) y elevación de la hormona estimulante de tiroides en pacientes eutiroideos con síndrome metabólico.^{29,30}

Garduño-García³¹ encontró en población mexicana, niveles mayores de TSH en relación directa con los valores de cada una de las variables del síndrome metabólico como triglicéridos, circunferencia de cintura; contrario a T4L, la cual fue menor y se

relacionó con los valores de insulina, circunferencia de cintura y resistencia a la insulina en población mexicana.

En una situación similar se encuentran los pacientes con diabetes, en quienes, los niveles de tetrayodtiroinina total (T4T) y T4L son más altos con disminución de triyodotironina libre (T3L) en comparación con pacientes sanos, éste último analizado como factor independiente asociado a desenlaces cardiovasculares.³²

Así mismo, Shrindi Rai y colaboradores reportaron niveles más bajos de T3 con cifras de TSH aumentada en pacientes eutiroideos diabéticos con nefropatía diabética en comparación con pacientes sin complicaciones.³³

Debido al alta prevalencia de diabetes y síndrome metabólico en el país y su relación con disfunción tiroidea es imperativo determinar las alteraciones en hormonas tiroideas en pacientes eutiroideos con síndrome metabólico y diabetes y compararlas para valorar éstos cambios de forma mas temprana y verificar las repercusiones de las complicaciones vasculares en dichas alteraciones.

III. Justificación.

El síndrome metabólico es una entidad que incluye diversos factores de riesgo cardiovasculares con alta prevalencia en nuestro medio. Existen algunos estudios de asociación del síndrome metabólico con enfermedades tiroideas como hipotiroidismo e hipertiroidismo, sin embargo no se ha estudiado la repercusión del síndrome metabólico y la diabetes en los valores de hormonas tiroideas en pacientes eutiroideos.

IV. Pregunta de investigación

¿Los valores de hormonas tiroideas en pacientes con síndrome metabólico y glucemia normal tienen un patrón diferente al de los pacientes diabéticos tipo 2?

V. Hipótesis

Hipótesis Alterna

Las concentraciones de tiroxina y triyodotironina libres son menores en pacientes con diabetes en comparación con las de pacientes con síndrome metabólico.

Hipótesis Nula

Las concentraciones de tiroxina y triyodotironina libres son similares en pacientes con diabetes en comparación con las de pacientes con síndrome metabólico.

VI. Objetivos.

General

Reportar y comparar los valores de hormonas tiroideas (hormona estimulante de tiroides, tiroxina total y libre y triyodotiroinina total) en pacientes con diabetes y síndrome metabólico.

Específicos

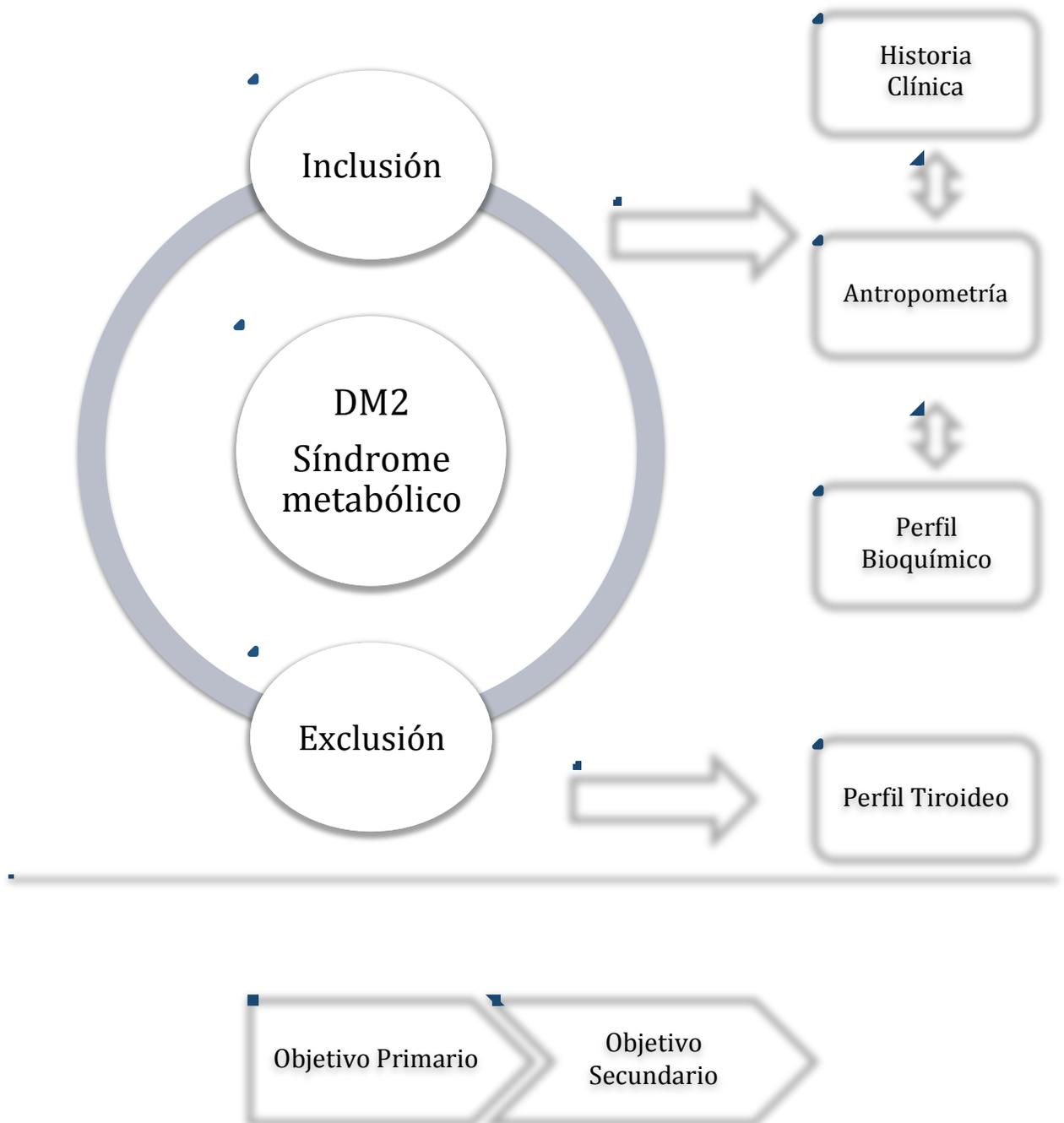
1. Comparar los valores de hormona estimulante de tiroides entre pacientes eutiroides con diabetes y síndrome metabólico con glucemia normal.
2. Comparar los valores de tiroxina total y libre entre pacientes eutiroides con diabetes y síndrome metabólico con glucemia normal.
4. Comparar los valores de triyodotironina total y libre entre pacientes eutiroides con diabetes y síndrome metabólico con glucemia normal.
5. Comparar los valores hormonas tiroideas entre pacientes eutiroides con diabetes de acuerdo al a índice de masa corporal.
6. Correlacionar los valores hormonas tiroideas entre pacientes eutiroides con diabetes de acuerdo al control metabólico dado por hemoglobina glucosilada.
7. Comparar los valores hormonas tiroideas entre pacientes eutiroides con síndrome metabólico y glucemia normal, de acuerdo al índice de resistencia a la insulina HOMA-IR.

VII. Diseño

Universo de estudio

El muestreo es no probabilístico consecutivo, que incluirá los expedientes de los pacientes con síndrome metabólico y diabetes tipo 2 del Servicio de Endocrinología del CMN 20 de Noviembre que cuenten con perfil tiroideo completo y cumplan los criterios de inclusión durante el período de Enero 2015 – Junio 2015.

VIII. Métodos

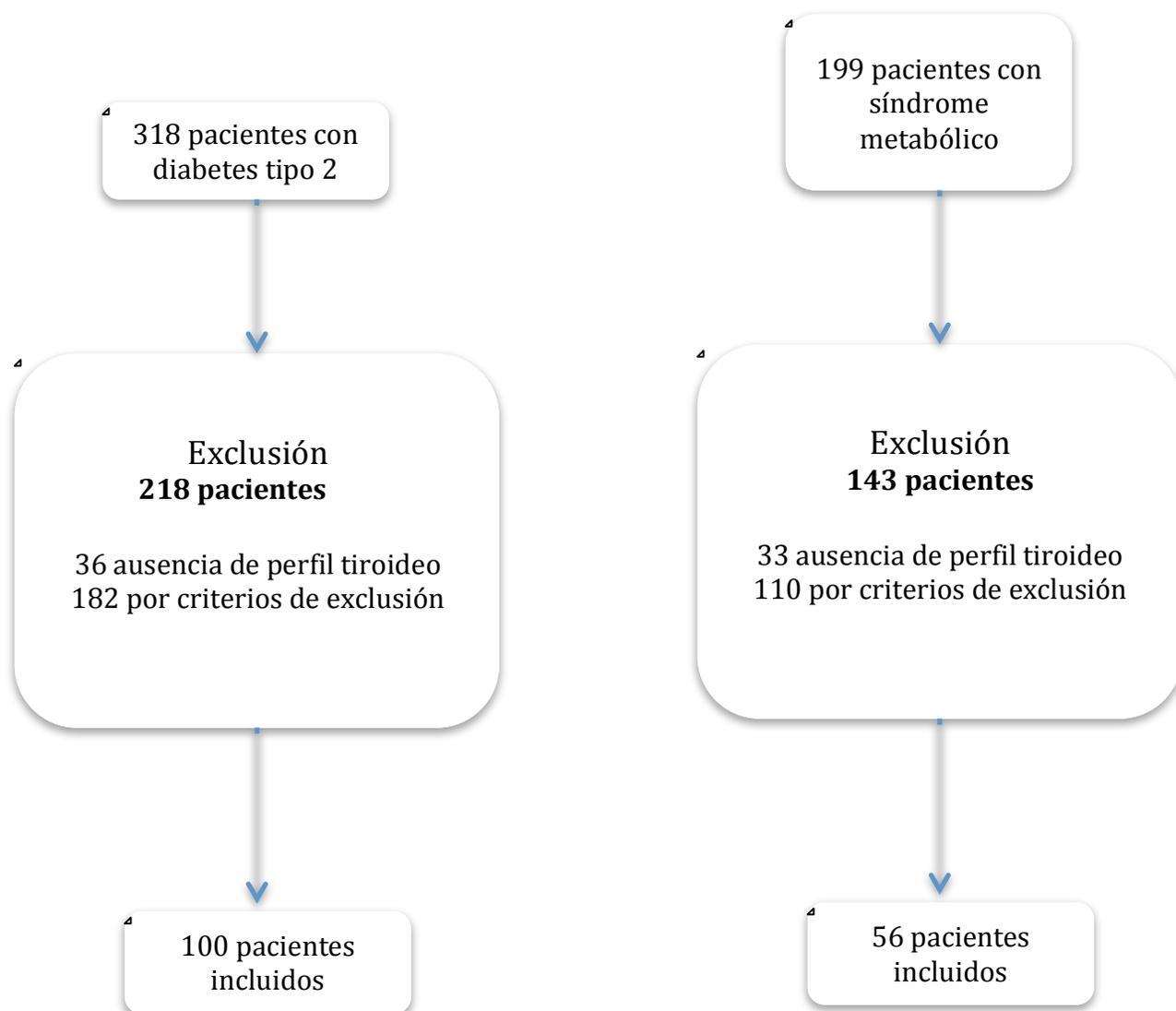


Tipo de estudio.

Estudio observacional, transversal, retrolectivo .

Tamaño de la muestra.

Se incluyeron todos los pacientes disponibles con diagnóstico de diabetes tipo 2 y síndrome metabólico que presentaran perfil tiroideo durante los primeros 6 meses del año 2015 y que posterior a la aplicación de criterios de inclusión y exclusión se obtuvo un total de 156 pacientes con la siguiente distribución.



Criterios de inclusión

1. Pacientes derechohabientes del ISSSTE mayores de 18 años de edad con diagnóstico de diabetes tipo 2, síndrome metabólico y diabetes que cuenten con perfil tiroideo completo.

Criterios de exclusión

1. Pacientes con diagnóstico previo o reciente de hipotiroidismo clínico o subclínico
2. Pacientes con tiroiditis de cualquier tipo
3. Pacientes que consuman medicamentos antitiroideos o que alteren la función tiroidea como glucocorticoides o amiodarona.
4. Pacientes embarazadas.
5. Pacientes con diabetes tipo 1, diabetes secundaria o gestacional.
6. Pacientes con nefropatía diabética.
7. Pacientes con cirrosis hepática.
8. Pacientes con enfermedades neoplásicas.
9. Pacientes con enfermedades reumatológicas.
10. Pacientes con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica o sepsis.
11. Pacientes sometidos a cirugía bariátrica.
12. Pacientes críticamente enfermos.
13. Pacientes con hospitalización previa, en los últimos 3 meses.

Se eliminarán a los pacientes que no cuenten con valoración completa (clínica, antropométrica y bioquímica) así como aquellos que no cuenten con los datos necesarios en sus expedientes.

La valoración clínica completa en el centro de diagnóstico consta de:

1. Historia clínica completa.

Interrogatorio obteniendo datos como nombre, edad, género, antecedente de hipertensión arterial, tratamiento para hipertensión arterial, antecedente de dislipidemia y tratamiento para la misma, antecedente de diabetes, tiempo de evolución, complicaciones micro y macrovasculares y tratamiento para dicha patología. Además de exploración física consiguiendo signos vitales.

2. Valoración antropométrica.

Medición de peso en kilogramos, talla en metros, perímetro de cintura y cadera en centímetros e índice cadera – cintura, índice de masa corporal (Fórmula peso/talla²) y circunferencia abdominal en caso de pacientes que cumplan criterios de síndrome metabólico.

3. Estudios de laboratorio

Se realizaron toma de muestra sanguínea a los pacientes, en ayuno de por lo menos 8 horas, para obtener química sanguínea con glucosa, creatinina, perfil de lípidos y perfil tiroideo.

Análisis Estadístico.

Se describen las variables continuas utilizando media y desviación estándar y su comparación con prueba U-Mann Whitney. Para las variables categóricas, su descripción se realizó con frecuencias y porcentajes, su comparación con prueba exacta de Fisher y Chi cuadrada. En el caso de comparación de variables cuantitativas entre 3 o más grupos se utilizó prueba de Kruskal Wallis. Además de realizar correlación de Spearman entre las diferentes variables del síndrome metabólico y cada uno de los valores del perfil tiroideo. Se consideró un valor de $p < 0.05$ como valor estadísticamente significativo. El material estadístico utilizado fue el software IBM SPSS versión 20.

IX. Definición de variables.

Variables demográficas:

-Edad.

Definición conceptual: es el tiempo transcurrido desde el nacimiento del paciente hasta el inicio del estudio.

Definición operacional: tiempo transcurrido en años desde el nacimiento del paciente, obtenido mediante interrogatorio

Tipo de variable: Cuantitativa continua

Nivel de medición: años

-Género:

Definición conceptual: Femenino o masculino.

Definición operacional: se considera femenino o masculino de acuerdo a las características fenotípicas del paciente.

Tipo de variable: cualitativa nominal.

Nivel de medición: masculino o femenino.

-Índice de masa corporal.

Definición conceptual: es un número que pretende determinar, a partir de la estatura y el peso, el rango más saludable de masa que puede tener una persona. Se utiliza como indicador nutricional desde principios de 1980

Definición operacional: El IMC es igual al valor numérico resultante de la división de la masa en kilogramos y el cuadrado de la estatura en metros. $IMC = \text{peso (kg)} / \text{talla}^2 \text{ (m}^2\text{)}$

Tipo de variable: cuantitativa continua

Nivel de medición: kg/m^2

- Diabetes mellitus

Definición conceptual: elevación de la glucosa sérica con criterios establecidos por la Asociación Americana de Diabetes.

Definición operacional: antecedente por interrogatorio

Tipo de variable: cualitativa nominal

Nivel de medición: presente o ausente

- Síndrome metabólico

Definición conceptual: Presencia de 3 o más de las siguientes características, definido por ATP III: circunferencia de cintura > 102 cm en hombres y > 98 cm en mujeres, triglicéridos > 150 mg/dl o tratamiento específico, Colesterol HDL > 50 o 40 mg/dl en mujeres y hombres respectivamente, presión arterial sistólica y diastólica >130/80 mmHg, respectivamente o tratamiento específico y glucosa > 100 mg/dl en ausencia de diabetes.

Definición operacional: antecedente por interrogatorio

Tipo de variable: cualitativa nominal

Nivel de medición: presente o ausente

- Hipertensión arterial sistémica

Definición conceptual: incremento en la presión arterial ya sea sistólica o diastólica de acuerdo al JNC8 con cifras mayores de 140 y/o 90 mmHg

Definición operacional: antecedente por interrogatorio de hipertensión arterial o uso de medicamentos antihipertensivos.

Tipo de variable: cualitativa nominal

Nivel de medición: presente o ausente

- Índice de masa corporal (IMC)

Definición conceptual: Relación entre el peso y la talla al cuadrado.

Definición operacional: Relación entre el peso y la talla al cuadrado.

Tipo de variable: cuantitativa ordinal

Nivel de medición: kilogramo (kg) / metro cuadrado (m²)

- Sobrepeso

Definición conceptual: Categoría en la que se encuentra valor de IMC entre 25 y 29.9 kg/m².

Definición operacional: Categoría en la que se encuentra valor de IMC entre 25 y 29.9 kg/m².

Tipo de variable: cualitativa nominal

Nivel de medición: Ausente / Presente

- Obesidad Grado I

Definición conceptual: Categoría en la que se encuentra valor de IMC entre 30 y 34.9. kg/m².

Definición operacional: Categoría en la que se encuentra valor de IMC entre 30 y 34.9 kg/m².

Tipo de variable: cualitativa nominal

Nivel de medición: Ausente / Presente

- Obesidad Grado II

Definición conceptual: Categoría en la que se encuentra valor de IMC entre 35 y 39.9. kg/m².

Definición operacional: Categoría en la que se encuentra valor de IMC entre 35 y 39.9 kg/m².

Tipo de variable: cualitativa nominal

Nivel de medición: Ausente / Presente

- Resistencia a la insulina (HOMA-IR)

Definición conceptual: Valor obtenido de la multiplicación de glucosa (mg/dl) X insulina mU/L y dividido entre 405

Definición operacional: HOMA >2.5

Tipo de variable: cuantitativa discontinua y cualitativa nominal

Nivel de medición: presente o ausente

- Eutiroidismo

Definición conceptual: Valor TSH entre 0.25 – 4.5 mUI/L y valor de T4L 9-24 pmol/L

Definición operacional: Valor TSH entre 0.25 – 4.5 mUI/L y valor de T4L 9-24 pmol/L

Tipo de variable: cuantitativa discontinua y cualitativa nominal

Nivel de medición: presente o ausente

- Hipotiroidismo clínico

Definición conceptual: Valor TSH > 10 mUI/L independientemente del valor de T4L

Definición operacional: Antecedente de hipotiroidismo en tratamiento

Tipo de variable: cuantitativa discontinua y cualitativa nominal

Nivel de medición: presente o ausente

- Hipotiroidismo subclínico

Definición conceptual: Valor de TSH > 4.5 mUI/L y < 10 mUI/L con valor de T4L 9-24 pmol/L

Definición operacional: Valor de TSH > 4.5 mUI/L y < 10 mUI/L con valor de T4L 9-24 pmol/L

Tipo de variable: cualitativa nominal

Nivel de medición: presente o ausente

- Hipertiroidismo subclínico

Definición conceptual: Valor de TSH <0.25 mUI/L con valor de T4L 9-24 pmol/L

Definición operacional: Valor de TSH <0.25 mUI/L con valor de T4L 9-24 pmol/L

Tipo de variable: cualitativa nominal

Nivel de medición: presente o ausente

- Hormona Estimulante de Tiroides

Definición conceptual: Hormona hipofisaria reguladora del función tiroidea. Sus valores normales son 0.3 a 4.5 mUI/L

Tipo de variable: cuantitativa discontinua

Nivel de medición: mUI/L

- Tetrayodotironina o tiroxina total

Definición conceptual: Hormona tiroidea con 4 moléculas de yodo en su forma libre y unida a proteínas. Sus valores normales son 57.9 a 154 nmol/L

Tipo de variable: cuantitativa discontinua

Nivel de medición: nmol/L

- Tetrayodotironina o tiroxina libre

Definición conceptual: Hormona tiroidea con 4 moléculas de yodo que se encuentra no unida a proteínas. Sus valores normales son 9 a 24 pmol/L

Tipo de variable: cuantitativa discontinua

Nivel de medición: pmol/L

- Triyodotironina total

Definición conceptual: Hormona tiroidea con 3 moléculas de yodo en su forma libre y unida a proteínas. Sus valores normales son 1.2 a 2.9 nmol/L

Tipo de variable: cuantitativa discontinua

Nivel de medición: nmol/L

X. Consideraciones éticas.

El presente estudio cumple con los principios básicos de investigación en humanos de acuerdo a la Organización Mundial de la Salud y Reglamentos Generales de Salud en materia de investigación para la salud y con la declaración de Helsinki de 1975 enmendada en 1989.

Los pacientes firmaran consentimiento informado al mismo tiempo que contesten el test de calidad de vida.

El investigador principal garantiza que los pacientes incluidos en el estudio no se identificarán en la presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y que los datos relacionados con la privacidad serán manejados en forma absoluta confidencial, para cumplir lo anterior, el investigador utilizará para la creación de la base de datos, numero de folios para identificarlos y de esta forma conservar el anonimato de los mismos.

XI. Resultados

Las características basales de la población se muestran en la tabla 1. Se incluyeron 100 pacientes con diagnóstico de diabetes y 56 pacientes con síndrome metabólico sin diagnóstico de diabetes. En el primer grupo la edad promedio fue de 56.81 años, en comparación con los pacientes de síndrome metabólico, en quienes el promedio de edad fue menor aunque sin significancia estadística. Así mismo predominó el género femenino en ambos grupos, sin embargo fue mayor en el grupo de pacientes con síndrome metabólico.

En el caso del peso, la media fue menor en el primer grupo, sin diferencias en la estatura, lo que nos lleva a tener mayor promedio de índice de masa corporal en el mismo grupo. En cuanto a las complicaciones vasculares, sólo se presentaron complicaciones microvasculares en el grupo de diabéticos, por el contrario, las complicaciones macrovasculares se encontraron en los 2 grupos, sin embargo, el porcentaje fue mucho mayor en el caso de las pacientes con diabetes.

Con respecto a otras comorbilidades, la hipertensión arterial fue mas prevalente en el primer grupo, así como el síndrome de apnea obstructiva a del sueño y osteoporosis, a pesar de no tener significancia estadística.

TABLA 1. Comparación de características basales de los pacientes con diabetes y síndrome metabólico.			
Parámetros	Diabetes (n = 100)	n = 56	p
Edad en años, $\bar{X} \pm DS$	56.81 \pm 11.98	49.68 \pm 12.28	NS
Género (H/M)	47/53	13/43	<0.05
Peso (kg), $\bar{X} \pm DS$	84.95 \pm 25.66	103.17 \pm 37.51	<0.001
Estatura (m), $\bar{X} \pm DS$	1.60 \pm 0.09	1.59 \pm 0.09	NS
IMC (peso/m ²), $\bar{X} \pm DS$	32.78 \pm 8.48	38.56 \pm 10.17	<0.01
Complicaciones microvasculares (Número %)			
• Retinopatía	19 (19%)	0 (0%)	<0.001
• Neuropatía periférica	21 (21%)	0 (0%)	<0.001
• Neuropatía autonómica	11 (11%)	0 (0%)	<0.05

Complicaciones macrovasculares Número (%)	31 (31%)	1 (1.8%)	<0.001
Hipertensión Arterial Sistémica Número (%)	61 (61%)	28 (50%)	NS
Osteoporosis Número (%)	10 (10%)	2 (3.6%)	NS
Síndrome de apnea obstructiva del sueño (Número %)	4 (4%)	1 (1.8%)	NS

** U-Mann Whitney y Chi cuadrada y exacta de Fisher

En la siguiente tabla se muestran las características basales de las diferentes variables cuantitativas, en donde se observa mayores cifras de presión arterial diastólica en el grupo de síndrome metabólico, así como colesterol total y colesterol de baja densidad. La glucosa y hemoglobina glucosilada, fueron mayores en el primer grupo. En el segundo grupo, el índice de HOMA es indicativo de resistencia a la insulina con media de 6.23. No existieron diferencias entre las cifras de presión arterial sistémica, triglicéridos, creatinina ni colesterol de alta densidad.

TABLA 2. Comparación de características basales de los pacientes con diabetes y síndrome metabólico.			
	Promedio ± DS	Promedio ± DS	p
PA sistólica (mmHg)	117.42 ± 16.64	121.34 ± 17.12	NS
PA diastólica (mmHg)	70.4 ± 10.53	75.09 ± 9.93	<0.05
Colesterol total (mg/dl)	167.23 ± 45.46	191.25 ± 35.24	<0.01
Triglicéridos (mg/dl)	183.09 ± 114.28	201.35 ± 135.57	NS
C-HDL (mg/dl)	43.23 ± 11.52	43.42 ± 8.36	NS
C-LDL (mg/dl)	92.09 ± 37.11	109.79 ± 34.41	<0.01
Perímetro abdominal (cm)	---	113.85 ± 21.28	---
Glucosa (mg/dl)	151.57 ± 60.86	103.23 ± 11.25	<0.01
Creatinina (mg/dl)	0.77 ± 0.19	0.73 ± 0.15	NS
Insulina (mU/L)	---	20.99 ± 14.11	---
HOMA	---	6.23 ± 6.32	---
Hemoglobina glucosilada (%)	8.5 ± 1.93	5.86 ± 0.40	<0.01

** U-Mann Whitney

Los valores promedio de hormona estimulante de tiroides, tetrayodotironina total, tetrayodotironina libre y triyodotironina total fueron similares en ambos grupos, como se observa en la tabla 3.

TABLA 3. Niveles de TSH y hormonas tiroideas en la población con síndrome metabólico y diabetes.			
	Diabetes Promedio \pm DS	Síndrome metabólico Promedio \pm DS	p
TSH (mU/L)	2.28 \pm 1.02	2.17 \pm 1.05	NS
T4 total (nmol/L)	106.87 \pm 19.92	108.81 \pm 21.97	NS
T4 libre (pmol/L)	13.72 \pm 2.41	14.36 \pm 2.05	NS
T3 total (nmol/L)	1.72 \pm 0.33	1.80 \pm 0.41	NS

** U-Mann Whitney

Se analizaron las medias de cada una de las hormonas tiroideas en pacientes con diabetes, estratificando las mismas de acuerdo en índice de masa corporal normal, sobrepeso, obesidad grado 1 e IMC mayor de 35 kg/m², en donde no se observó ninguna diferencia estadísticamente significativa entre grupos como se detalla en la tabla 4.

Tabla 4. TSH y hormonas tiroideas por IMC en pacientes con diabetes					
IMC	<24.9 (n =7)	25-29.9 (n =40)	30-34.9 (n = 26)	>35 (n = 27)	p
TSH (mU/L) \bar{X} \pm DS	2.01 \pm 1.11	2.06 \pm 0.77	2.44 \pm 1.04	2.52 \pm 1.25	NS
T4T(nmol/L) \bar{X} \pm DS	104.6 \pm 19.6	107.09 \pm 19.09	103.3 \pm 12.5	110.6 \pm 26.3	NS
T4L (pmol/L), \bar{X} \pm DS	14.37 \pm 1.97	14.72 \pm 2.34	14.05 \pm 1.5	14.14 \pm 2.04	NS
T3T (nmol/L), \bar{X} \pm DS	1.6 \pm 0.37	1.73 \pm 0.35	1.71 \pm 0.3	1.76 \pm 0.28	NS

** Kruskal Wallis

Además se estudió, como se muestra en la tabla 5, si existían diferencias en los valores de cada una de las hormonas pertenecientes al panel del perfil tiroideo en pacientes con diabetes, de acuerdo al control metabólico; dictado por el valor de hemoglobina glucosilada. No se encontraron diferencias entre los tres grupos analizados.

Tabla 5. TSH y hormonas tiroideas de acuerdo a HbA1C en pacientes con diabetes				
HOMA	< 7	≥ 7 a 9	≥ 9	p
TSH (mU/L), $\bar{X} \pm DS$	2.29 ± 1.22	2.45 ± 0.91	2.07 ± 0.97	NS
T4T(nmol/L), $\bar{X} \pm DS$	106.81 ± 25.91	110.33 ± 19.21	103.06 ± 14.84	NS
T4L (pmol/L), $\bar{X} \pm DS$	14.61 ± 2.4	14.35 ± 2.01	14.2 ± 1.84	NS
T3T (nmol/L), $\bar{X} \pm DS$	1.81 ± 0.33	1.73 ± 0.36	1.72 ± 0.33	NS

** Kruskal Wallis

Otro punto analizar fue la diferencia de hormonas tiroideas en pacientes con complicaciones macrovasculares. Dentro de los resultados observamos que los valores de hormona estimulante de tiroides y triyodotironina total fueron mayores en pacientes sin complicaciones (tabla 6).

Tabla 6. TSH y hormonas tiroideas de acuerdo a complicaciones macrovasculares en pacientes con diabetes			
Complicaciones	Enfermedad Macrovascular	Sin enfermedad Macrovasculares	p
TSH (mU/L), $\bar{X} \pm DS$	1.94 ± 0.94	2.43 ± 1.03	<0.05
T4T(nmol/L), $\bar{X} \pm DS$	105.83 ± 16.8	107.34 ± 21.26	NS
T4L (pmol/L), $\bar{X} \pm DS$	14.96 ± 2.44	14.09 ± 1.8	NS
T3T (nmol/L), $\bar{X} \pm DS$	1.59 ± 0.33	1.78 ± 0.31	<0.01

** Kruskal Wallis

Tabla 7. TSH y hormonas tiroideas de acuerdo a complicaciones microvasculares en pacientes con diabetes					
Complicaciones	Sin enfermedad microvascular	Una enfermedad microvascular	Dos enfermedades Microvasculares	Tres enfermedades microvasculares	p
TSH (mU/L), $\bar{X} \pm DS$	2.44 \pm 0.98	2.18 \pm 1.13	1.66 \pm 1.03	1.37 \pm 0.82	0.088
T4T(nmol/L), $\bar{X} \pm DS$	108.4 \pm 18.5	99.7 \pm 21.39	120.57 \pm 19.33	112.13 \pm 16.41	NS
T4L (pmol/L), $\bar{X} \pm DS$	14.2 \pm 2.04	14.24 \pm 1.97	15.17 \pm 2.22	16.93 \pm 0.28	NS
T3T (nmol/L), $\bar{X} \pm DS$	1.81 \pm 0.30	1.73 \pm 0.38	1.58 \pm 0.3	1.33 \pm 0.27	<0.01

** Kruskal Wallis

Como observamos en la tabla previa (tabla 7), los niveles de hormona estimulante de tiroides son mayores en pacientes con diabetes y menores complicaciones microvasculares sin alcanzar valor significativo, en comparación con valores más altos de triyodotironina total en pacientes sin complicaciones microvasculares estadísticamente significativo.

El siguiente análisis (tabla 8), corresponde al grupo de pacientes con síndrome metabólico, en donde se evaluó comparativamente los valores de hormonas tiroideas, de acuerdo a la categoría del índice de masa corporal, observando que dichas cifras son similares en todas las categorías del IMC.

Tabla 8. TSH y hormonas tiroideas por IMC en pacientes con Síndrome metabólico					
IMC	<24.9	25-29.9	30-34.9	>35	p
TSH (mU/L) $\bar{X} \pm DS$	2.47 \pm 1.2	2.38 \pm 0.9	2.08 \pm 1.21	2.05 \pm 1.25	NS
T4T(nmol/L) $\bar{X} \pm DS$	105 \pm 22.91	102.77 \pm 17.11	114.3 \pm 23.8	110.1 \pm 23.5	NS
T4L (pmol/L), $\bar{X} \pm DS$	15.26 \pm 2.11	14.31 \pm 2.42	13.73 \pm 2.7	12.95 \pm 1.53	NS
T3T (nmol/L), $\bar{X} \pm DS$	1.7 \pm 0.21	1.73 \pm 0.35	1.97 \pm 0.93	1.8 \pm 0.45	NS

En la siguiente tabla (tabla 9) se muestra sin diferencias entre los valores de hormonas tiroideas de acuerdo a los diferentes percentiles del índice de resistencia a la insulina, observando una tendencia con menores cifras de tetrayodotironina libre y hormona estimulante de tiroides, mientras mayor es el nivel del índice de HOMA.

HOMA	<p33	p33 -p66	>p 66	p
TSH (mU/L), $\bar{X} \pm DS$	2.48 ± 1.27	2.06 ± 0.87	1.96 ± 0.95	NS
T4T(nmol/L), $\bar{X} \pm DS$	108 ± 0.27	107.43 ± 18	106.01 ± 16.02	NS
T4L (pmol/L), $\bar{X} \pm DS$	13.64 ± 2.09	13.63 ± 2.44	13.09 ± 2.78	NS
T3T (nmol/L), $\bar{X} \pm DS$	1.84 ± 0.54	1.81 ± 0.33	1.76 ± 0.34	NS

** Kruskal Wallis

Además se realizó estudio de correlación entre cada una de las variables del perfil tiroideo con edad en ambos grupos de estudio, en el grupo de síndrome metabólico con cada una de las variables pertenecientes al síndrome y en el otro grupo además de lo anterior con el tiempo de diagnóstico de diabetes.

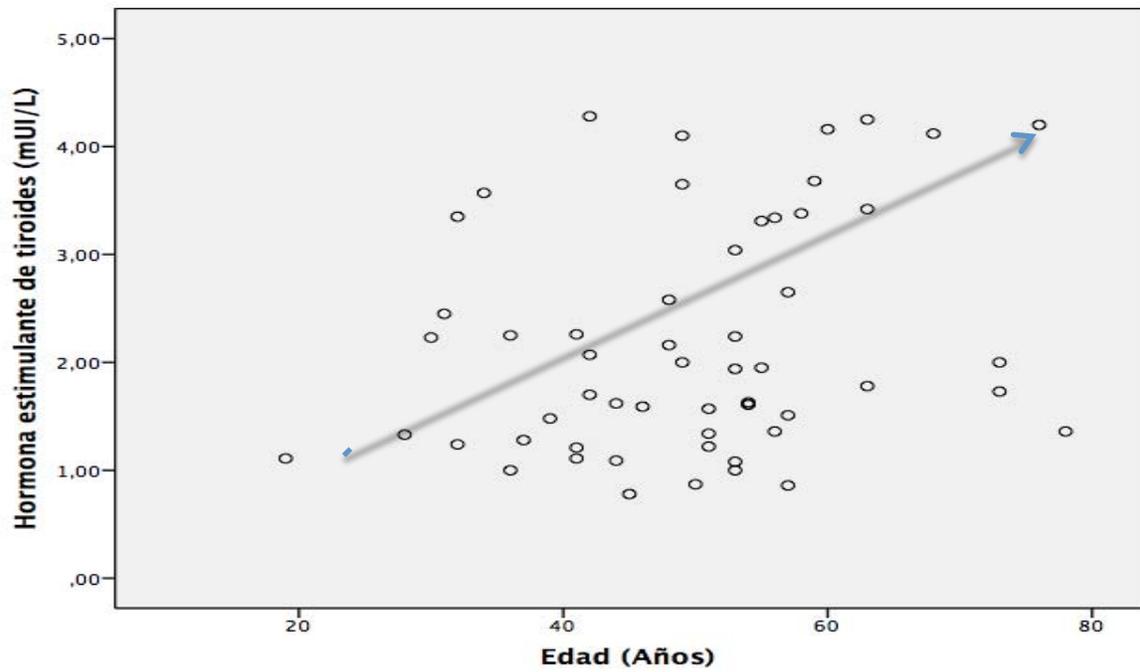
De acuerdo a lo anterior, en el primer grupo de estudio, se encontró correlación positiva de la edad con los valores de hormona estimulante de tiroides así como con las cifras de colesterol total. De forma contraria con la tetrayodotironina libre y tetrayodotironina total; en donde, a mayor glucosa y edad, disminuyen significativamente sus niveles (tabla 10 y Gráficas 1-4).

Síndrome metabólico	TSH	T4T	T4L	T3T
Edad	r 0.270 (p 0.044)	NS	NS	r - 0.269 (p 0.045)
Glucosa	NS	NS	r - 0.277 (p 0.039)	NS
Colesterol	NS	r 0.279 (p 0.037)	NS	NS

* Variables sin correlación significativa: peso, talla, índice masa corporal, presión arterial sistólica y diastólica, cintura, triglicéridos, colesterol HDL, colesterol LDL, insulina, HOMA y Hemoglobina glucosilada.

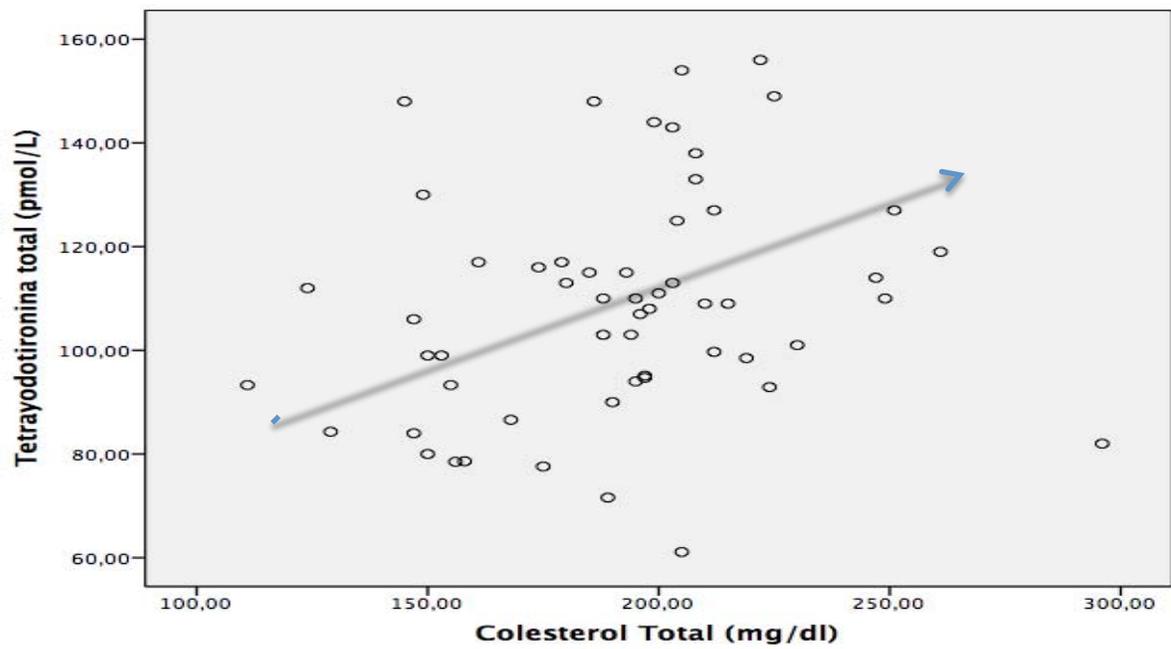
Gráfica 1.

$r 0.270$ ($p 0.044$)



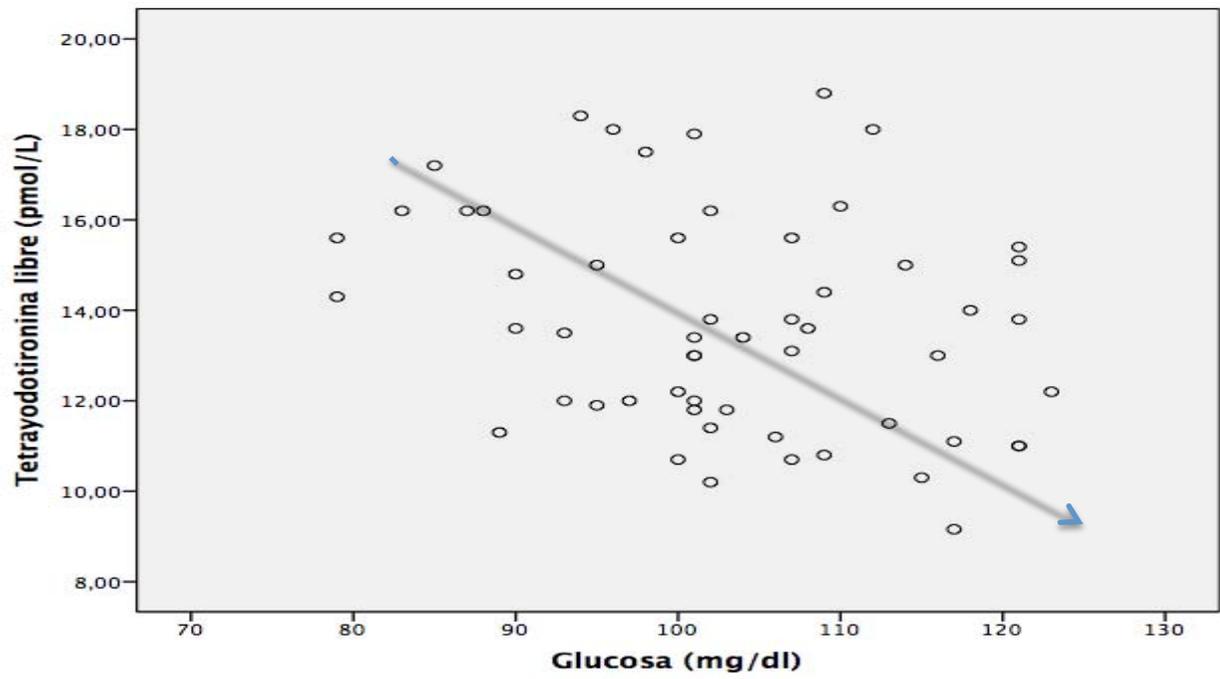
Gráfica 2.

$r 0.279$ ($p 0.037$)



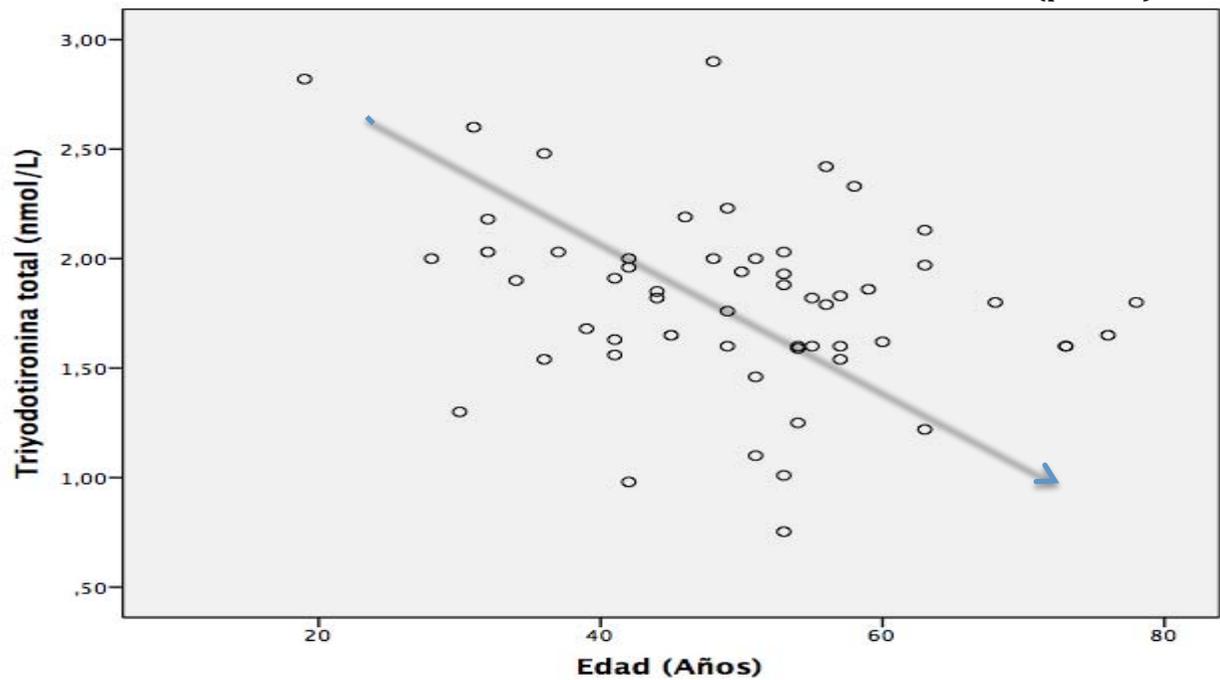
Gráfica 3.

$r = -0.277$ ($p 0.039$)



Gráfica 4.

$r = -0.269$ ($p 0.045$)



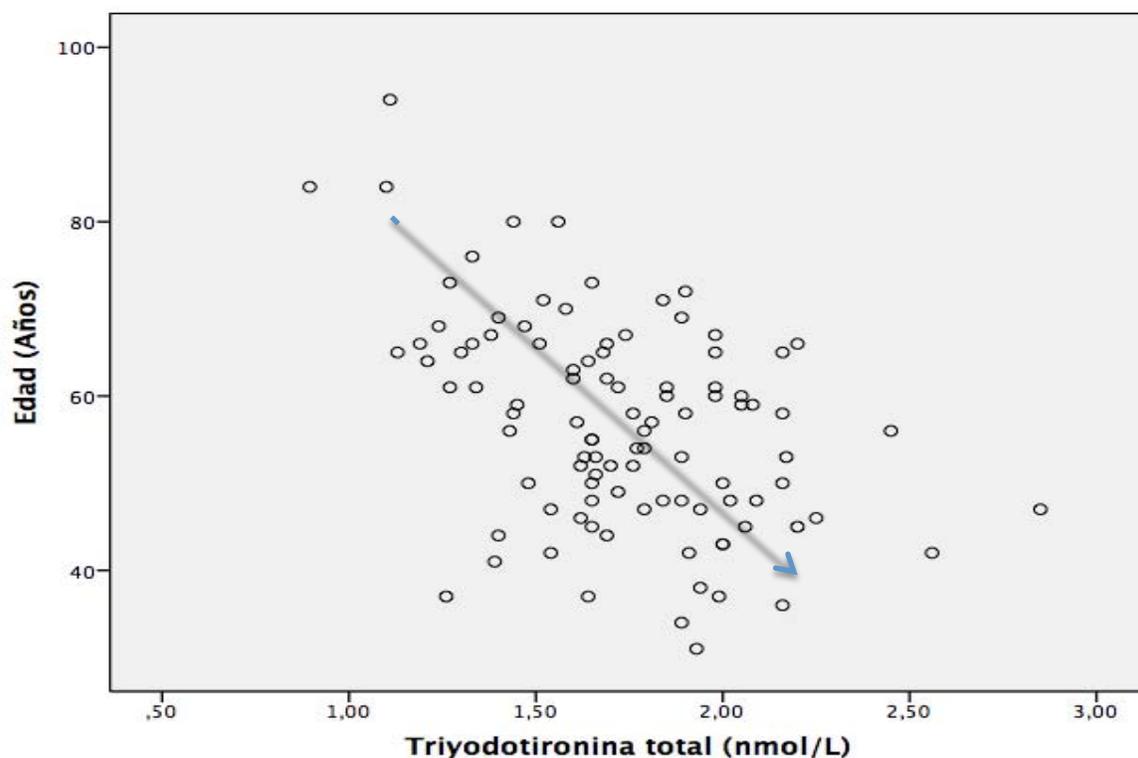
En el caso de los pacientes con diabetes, las únicas correlaciones significativas fueron negativas con triyodotironina total y la edad, tiempo de diagnóstico de diabetes y hemoglobina glucosilada (Tabla 10 y Gráficas 1-4).

Tabla 11. Correlación de las variables del perfil tiroideo con edad, tiempo de diagnóstico y variables bioquímicas en pacientes con diabetes.				
Diabetes	TSH	T4T	T4L	T3T
Edad	NS	NS	NS	$r - 0.409$ ($p < 0.01$)
Tiempo de diagnóstico	NS	NS	NS	$r - 0.438$ ($p < 0.01$)
HbA1c	NS	NS	NS	$r - 0.196$ ($p 0.051$)

* Variables sin correlación significativa: peso, talla, índice masa corporal, presión arterial sistólica y diastólica, colesterol total, triglicéridos, colesterol LDL, hemoglobina glucosilada.

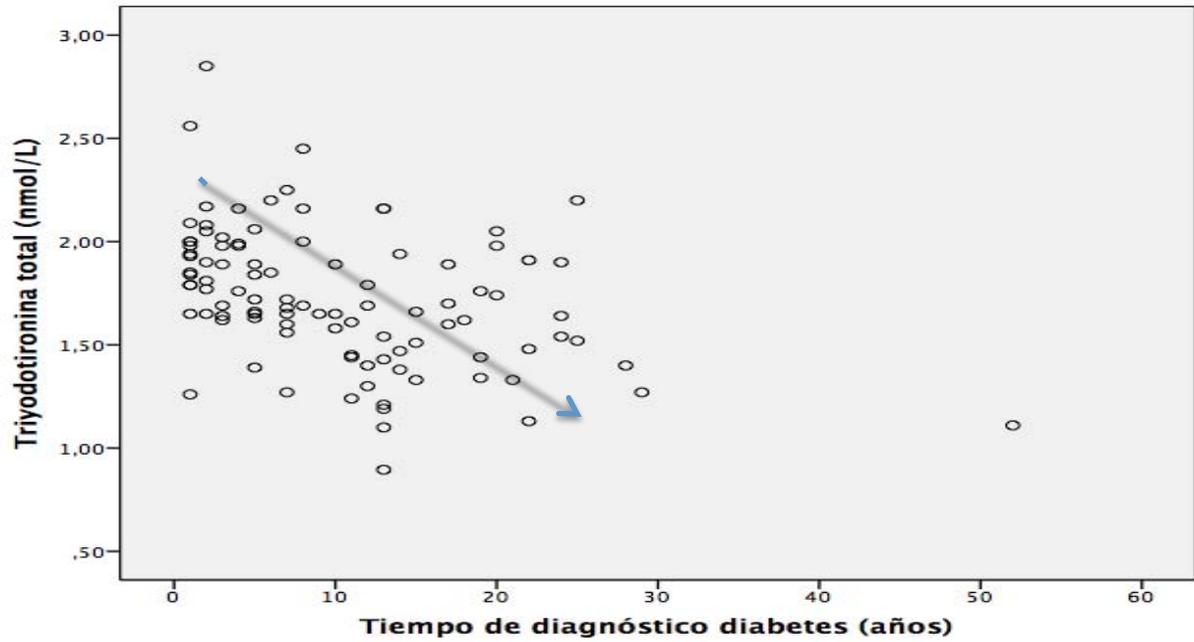
Gráfica 5.

$r - 0.409$ ($< p 0.01$)



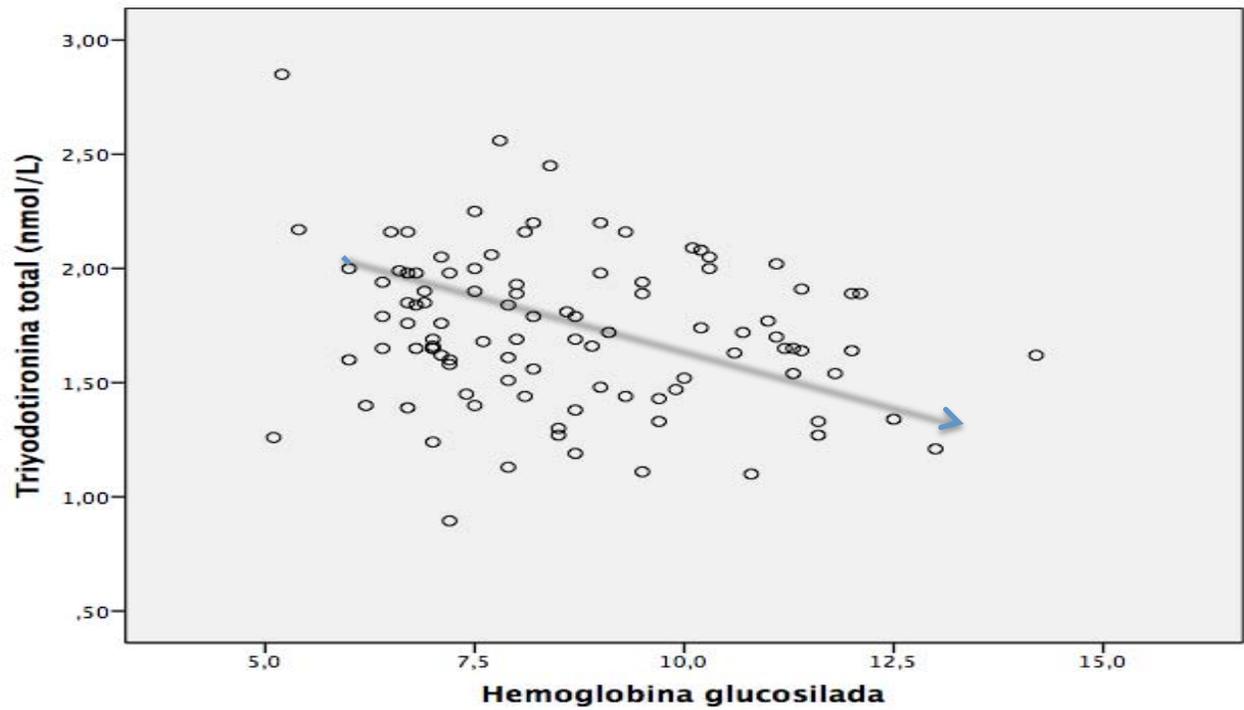
Gráfica 6.

$r - 0.438 (< p 0.01)$



Gráfica 7.

$r - 0.196 (< p 0.05)$



XII. Discusión

En nuestra población estudiada, se encontraron mayor cantidad de pacientes del género masculino en el grupo de diabetes; peso e índice de masa corporal, probablemente secundario al tratamiento y seguimiento en nuestro centro, de forma más estricta en comparación con pacientes sin diabetes y síndrome metabólico. Al analizar la muestra de nuestro estudio, observamos un mayor número de hombres en el grupo de diabéticos que en el grupo de síndrome metabólico. El promedio de peso y de índice de masa corporal en el grupo de diabéticos también fue menor que en el de síndrome metabólico, lo que refleja la pérdida de peso observada por los periodos de descontrol glucémico. Se identificó, como era esperable, mayor prevalencia de complicaciones microvasculares (retinopatía, neuropatía periférica y autonómica) y macrovasculares.³⁴

No se encontraron diferencias entre la prevalencia de hipertensión arterial sistémica y otras comorbilidades como osteoporosis o síndrome de apnea – hipopnea del sueño, a pesar de presentar mayor peso e índice de masa corporal en el grupo de síndrome metabólico, probablemente debido al diseño del estudio, ya que el presente estudio es transversal.

En cuanto a las variables físicas y bioquímicas se demostró menor presión arterial diastólica en pacientes con diabetes, así como colesterol total y colesterol de baja densidad, ya que presentan mayores tasas de uso de estatinas. Por otra parte, la glucemia de ayuno fue mayor, al igual que la hemoglobina glucosilada, dichas diferencias debido al tipo de patología *per se*.

A pesar de las diferencias mencionadas previamente, los valores de hormona estimulante de tiroides, tetrayodotironina total y libre, triyodotiroinina total y libre fueron similares entre el grupo de diabetes y síndrome metabólico.

La diabetes tipo 2 es una enfermedad inflamatoria por excelencia. Este proceso se ha relacionado con alteraciones tiroideas secundarias, por ejemplo, síndrome de eutiroidismo enfermo. En nuestro estudio se demostró un valor menor de TSH y T3T en pacientes con comorbilidades macrovasculares y microvasculares, dentro de éste grupo, mientras más complicaciones mayor disminución de triyodotironina y hormona estimulante de tiroides. En otros trabajos, como el realizado por Moura Neto et. al, se demostraron resultados similares y se asoció además con marcadores de inflamación como proteína C reactiva y amiloide sérico tipo A, marcador indirecto de respuesta hepática a interleucina 6 y factor de necrosis tumoral. Los resultados ~~fuera~~ mostraron una mayor cifra de éstos marcadores en pacientes con diabetes tipo 2 y en mayor cantidad en pacientes con desenlaces cardiovasculares asociados a disminución significativa de triyodotironina total, semejando síndrome de T3 baja o eutiroidismo enfermo. Además de demostrar que mientras mayor ~~se~~ es la relación triyodotironina total/triyodotironina reversa se puede considerar un factor protector de desenlaces cardiovasculares (OR=0.993, 95% IC 0.98-0.999).^{35,36} Las alteraciones, antes mencionadas, son secundarias probablemente a la disminución en la actividad de la desyodinasas tipo 2 para conversión de T3 activa.

Lo mismo sucedió con complicaciones microvasculares con TSH más alta en pacientes sin complicaciones microvasculares y en menor rango a mayor número de complicaciones, situación similar con el valor de T3T, nuevamente semejando síndrome de T3 baja o eutiroidismo enfermo. Otro estudio ³³; también evaluó la presencia de desenlaces microvasculares, como la nefropatía diabética y su impacto sobre el eje hipófisis – tiroides. En él, se demostró menores valores de hormona estimulante de tiroides en pacientes nefrópatas así como correlación negativa entre control metabólico, medido por hemoglobina glucosilada, y el nivel de triyodotironina total ($r = - 0.37$; $p 0.05$), sugiriendo la presencia de síndrome de T3 baja.

En nuestro estudio, además encontramos correlación negativa entre los valores de triyodotironina total en pacientes con diabetes, con hemoglobina glucosilada, edad y tiempo de diagnóstico de diabetes, todo esto en relación al estado proinflamatorio y

descontrol metabólico de los pacientes, sin embargo, los factores de mayor impacto son el número y tipo de complicaciones vasculares, como se había mencionado previamente.³³

Además se hallaron resultados similares en cuanto al nivel de TSH, T4T, T4L y T3T en pacientes con diabetes, estratificándolos de acuerdo al índice de masa corporal y Hba1c. En comparación, Saha HR et. al. reportó menores cifras de TSH en pacientes con diabetes en comparación con pacientes sanos, asumiendo que la insulina es un regulador de TRH y TSH, sin embargo, no se realizó alguna prueba para poder identificar la causalidad entre la resistencia a la insulina y los valores de TSH.³⁷

Dado lo anterior, Coiro V y colaboradores, sugieren que existe una influencia positiva sobre el pico nocturno de TSH mientras mejor sea la capacidad funcional residual pancreática en pacientes diabéticos, demostrando mejores niveles de TSH de forma basal además de realizar prueba de estimulación con hormona liberadora de tirotrópina.³⁸

En el caso del síndrome metabólico no se encontraron diferencias entre los valores, de TSH, T4T, T4L y T3T de acuerdo a diferentes valores de IMC, como previamente se había propuesto por Itterman, que describió mayor incidencia de hipotiroidismo subclínico en relación a obesidad ó la relación de circunferencia abdominal, como marcador de obesidad visceral y su relación positiva con TSH y T3, mencionado en literatura previa.^{39,40}

Reportamos una tendencia a la disminución de los niveles de T4L mientras mayor es el grado de resistencia a la insulina así como de TSH. Previamente se mencionó el papel de la desyodinasas y su relación con la insulina y el estado inflamatorio así como alteración en la respuesta hipofisaria a TRH secundario al mismo mecanismo fisiopatológico.^{37,38}

Así mismo demostramos correlación negativa entre tetrayodotironina libre y glucosa sérica de ayuno. La primera puede explicarse por es la disminución de la captación de glucosa secundario a menor efecto de hormona libre sobre transportadores GLUT. ⁴¹ Otra explicación podría ser que a mayor edad los pacientes presentan mayores cifras de glucosa, teniendo en cuenta que hay mayor probabilidad de resistencia a la insulina, disminución en la masa celular pancreática beta y per se cambios fisiología fisiológicos dados por la edad con disminución propia de las monodesyodinasas y en la producción de hormona tiroidea, por lo que probablemente, nos encontremos ante una asociación multifactorial. ^{37,38}

Dentro de las limitantes de nuestro estudio se encuentran el diseño del estudio y la cantidad de la población estudiada en cada una de los grupos evaluados. No evaluamos la relación de triyodotironina libre como el resto de las hormonas tiroideas debido a la falta de datos de dicho componente en nuestra población estudiada y que indicaría de mejor manera la presencia de síndrome eutirodeo enfermo así como la acción de las deydinasas. Tampoco incluimos la medición de anticuerpos, ya que, son indicadores de patología tiroidea y pueden influir directamente en los valores de las hormonas tiroideas.

XIII. Conclusiones

No existen diferencias entre los valores de hormonas tiroideas entre pacientes con diabetes y síndrome metabólico, de acuerdo a criterios de IDF, sin diabetes. Sin embargo dentro de los factores estudiados en cada grupo, el tiempo de diagnóstico de diabetes, número de complicaciones microvasculares y complicaciones macrovasculares y la hemoglobina glucosilada son factores que impactan sobre el perfil tiroideo en el caso de los pacientes con diabetes. No encontramos relación entre el síndrome metabólico y cada una de sus variables y los valores hormonas tiroideas.

XIV. Referencias

1. Iwen KA, Schröder E, Brabant G. Thyroid Hormones and the metabolic síndrome. *Eur Thyroid J* 2013;2:83-92
2. Perros P, McCrimmon RJ, Shaw G, Frier BM. Frequency of thyroid dysfunction in diabetic patients: value of annual screening. *Diabet Med* 1995; 12: 622-7.
3. Kordonouri O, Klinghammer A, Lang EB, Grüters-Kieslich A, Grabert M, Holl RW. Thyroid autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes: a multicenter survey. *DiabetesCare* 2002; 25: 1346-50.
4. Tunbridge WM, Evered DC, Hall R et al. The spectrum of thyroid disease in a community: the Wickham survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1977; 7: 481-93.
5. Potenza M, Via MA, Yanagisawa RT. Excess thyroid hormone and carbohydrate metabolism. *Endocr Pract* 2009; 15: 254-62.
6. Steinberg AD. Myxedema and coronary artery disease – a comparative autopsy study. *Ann Intern Med* 1968; 68: 338-44.
7. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM et al. The development of ischemic heart disease in relation to autoimmune thyroid disease in a 20-year follow-up study of an English community. *Thyroid* 1996; 6: 155-60.
8. Hak AE, Pols HA, Visser TJ, Drexhage HA, Hofman A, Witteman JC. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. *Ann Intern Med* 2000; 15: 13.
9. Grundy SM, Brewer B, Cleeman JI, et al. Definition of metabolic syndrome. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/ American Heart Association Conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 2004;109:433-438.
10. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome: a new worldwide definition. *Lancet* 2005;366:1059-1062
11. Expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert panel on detection, evaluation and treatment of high cholesterol. *JAMA* 2001;285:2486-2497.

12. Grundy SM. Metabolic syndrome pandemic. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28:629-636.
13. Rojas R, Aguilar-Salinas CA, Jiménez-Corona A, et.al. Metabolic syndrome in Mexican adults. Results from the National Health and Nutrition Survey 2006. *Salud Publica Mex* 2010;52 suppl 1:S11-S18
14. Gutiérrez JP, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, et.al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados Nacionales. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública (MX), 2012.
15. Klieverik LP, Janssen SF, van Riel A, et. al. Thyroid hormone modulates glucose production via a sympathetic pathway from the hypothalamic paraventricular nucleus to the liver. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009;106:5966– 5971.
16. Mittag J, Lyons DJ, Sallstrom J, et. al. Thyroid hormone is required for hypothalamic neurons regulating cardiovascular functions. *J Clin Invest* 2013;123:509–516
17. Rochon C, Tauveron I, Dejax C, Benoit P, Capitan P, Fabricio A, Berry C, Champredon C, Thieblot P, Grizard J. Response of glucose disposal to hyperinsulinaemia in human hypothyroidism and hyperthyroidism. *Clin Sci* 2003;104:7–15.
18. Dimitriadis GD, Raptis SA. Thyroid hormone excess and glucose intolerance. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001;109 Suppl 2:S225–239.
19. Dimitriadis G, Maratou E, Alevizaki M, Boutati E, Psara K, Papasteriades C, Raptis SA: Thyroid hormone excess increases basal and insulin-stimulated recruitment of GLUT3 glucose transporters on cell surface. *Horm Metab Res* 2005;37:15–20.
20. Klieverik LP, Janssen SF, van Riel A, Foppen E, Bisschop PH, Serlie MJ, Boelen A, Ackermans MT, Sauerwein HP, Fliers E, Kalsbeek A: Thyroid hormone modulates glucose production via a sympathetic pathway from the hypothalamic paraventricular nucleus to the liver. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106: 5966–5971.
21. Mittag J, Lyons DJ, Sallstrom J, Vujovic M, Dudazy-Gralla S, Warner A, Wallis K, Alkemade A, Nordstrom K, Monyer H, Broberger C, Arner A, Vennstrom B: Thyroid hormone is required for hypothalamic neurons regulating cardiovascular functions. *J Clin Invest* 2013; 123: 509–516.
22. Macek Jilkova Z, Pavelka S, Flachs P, Hensler M, Kus V, Kopecky J: Modulation of

type I iodothyronine 5-deiodinase activity in White adipose tissue by nutrition: possible involvement of leptin. *Physiol Res* 2010; 59: 561–569.

23. Sinha RA, You SH, Zhou J, Siddique MM, Bay BH, Zhu X, Privalsky ML, Cheng SY, Stevens RD, Summers SA, Newgard CB, Lazar MA, Yen PM: Thyroid hormone stimulates hepatic lipid catabolism via activation of autophagy. *J Clin Invest* 2012; 122: 2428–2438.

24. Kobayashi T: Liganded thyroid hormone receptor-alpha enhances proliferation of pancreatic beta-cells. *J Biol Chem* 2010; 285: 24477–24486.

25. Lin Y, Sun Z: Thyroid hormone potentiates insulin signaling and attenuates hyperglycemia and insulin resistance in a mouse model of type 2 diabetes. *Br J Pharmacol* 2011; 162: 597–610.

26. Waring AC, Rodondi N, Harrison S, Kanaya AM, Simonsick EM, Miljkovic I, Satterfield S, Newman AB, Bauer DC: Thyroid function and prevalent and incident metabolic syndrome in older adults: the health, ageing and body composition study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012; 76: 911–918.

27. Ortega FJ, Jilkova ZM, Moreno-Navarrete JM, Pavelka S, Rodriguez-Hermosa JJ, Kopeck Ygrave J, Fernandez-Real JM: Type I iodothyronine 5'-deiodinase mRNA and activity is increased in adipose tissue of obese subjects. *Int J Obes (Lond)* 2012; 36: 320–324.

28. Duntas L, Micic D: Adiposopathy and thyroid disease: tracing the pathway to cardiovascular risk. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2012; 10:797–803.

29. Ruhla S, Weickert MO, Arafat AM, et. al. A high normal TSH is associated with the metabolic syndrome. *Clin Endocrinol* 2010; 72:696–701.

30. Roos A, Bakker SJ, Links TP, et.al. Thyroid function is associated with components of the metabolic syndrome in euthyroid subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:491–496.

31. Garduño-García JJ, Alvirde-Garcia U, Lopez-Carrasco G, et.al. TSH and free thyroxine concentrations are associated with different metabolic markers in euthyroid subjects. *Eur J of Endocrinology* 2010;163:273-278

32. Moura NA, Parisi MC, Tambascia MA, et.al. Relationship of thyroid hormone levels and cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. *Endocrine* 2014;45:84-91.

33. Rai S, Kumar JA, Prajna K, et.al. Thyroid Function In Type 2 Diabetes Mellitus and in Diabetic Nephropathy. *J of Clin and diagnostic Res* 2013;7(8):1583-1585.
34. Huxley R, Barzi F, Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *BMJ* 2006; 332: 73–78
35. Moura NA, Parisi MCR, Tambascia MA. Relationship of thyroid hormone levels and cardiovasacular outcomes in patients with diabetes type 2. *Endocrine* 2014: 45;84-91.
36. A. Marsili, C. Aguayo-Mazzucato, T. Chen, A. Kumar, M. Chung, E.P. Lunsford, J.W. Harney, T. Van-Tran, E. Gianetti, W. Ramadan, C. Chou, S. Bonner Weir, P.R. Larsen, J.E. Silva, A.M. Zavacki, Mice with a targeted deletion of the type 2 deiodinase are insulin resistant and susceptible to diet induced obesity. *PLoS ONE* 2011.
37. Saha HR, Sarkar BC, Khan SA, Sana NK, Choudhury S. A comparative study of thyroid hormone and lipid status in diabetic and non diabetic adults. *Open access Scientific reports*. 2012; 1(9); 2-5.
38. V. Coiro, R. Volpi, C. Marchesi et al., "Influence of residual C-peptide secretion on nocturnal serum TSH peak in well-controlled diabetic patients," *Clinical Endocrinology*, vol. 47, no. 3, pp. 305–310, 1997
39. Ittermann T, Thamm M, Schipf S, John U, Rettig R, Volzke H. Relationship of smoking and/or passive exposure to tobacco smoke on the association between serum thyroid-stimulating hormone and body mass index in large groups of adolescents and children. *Thyroid* 2013; 23: 262–268.
40. Kitahara CM, Platz EA, Ladenson PW, Mondul AM, Menke A, Berrington de Gonzalez A. Body fatness and markers of thyroid function among US men and women. *PLoS One* 2012; 7:e34979.
41. Crunkhorn S & Patti ME. Links between thyroid hormone action, oxidative metabolism, and diabetes risk? *Thyroid* 2008 18227–237.