



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS  
TRABAJADORES DEL ESTADO  
HOSPITAL GENERAL “DR. FERNANDO QUIROZ GUTIÉRREZ”**

**Asociación entre el hipotiroidismo subclínico y el control  
glucémico en pacientes con diabetes tipo 2 en el Hospital General  
“Dr. Fernando Quiroz Gutiérrez”**

**TESIS DE POSGRADO  
PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:  
MEDICINA INTERNA**

**PRESENTA:  
DRA. DIANA MARTÍNEZ MACIEL**

**DIRECTOR DE TESIS  
DR. ISMAEL ANTONIO QUINTAL MEDINA**



Ciudad de México 2022



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.



## ABREVIATURAS

<b>CKD-EPI</b>	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
<b>DM</b>	Diabetes Mellitus
<b>DM1</b>	Diabetes tipo 1
<b>DM2</b>	Diabetes tipo 2
<b>DT</b>	Disfunción tiroidea
<b>HbA1c</b>	Hemoglobina glucosilada
<b>RD</b>	Retinopatía diabética
<b>SCH</b>	Hipotiroidismo subclínico
<b>TFGe</b>	Tasa de filtrado glomerular estimada
<b>TPO</b>	Anticuerpos antiperoxidasa tiroideos
<b>TRH</b>	Hormona liberadora de tirotrópina
<b>TSH</b>	Hormona estimulante de tiroides

## ÍNDICE

<b>I.</b>	<b>Introducción</b>	<b>6</b>
<b>II.</b>	<b>Antecedentes</b>	<b>7</b>
<b>III.</b>	<b>Método</b>	
	<b>III.I Planteamiento del problema</b>	<b>14</b>
	<b>III.II Pregunta de investigación</b>	<b>14</b>
	<b>III.III Justificación</b>	<b>14</b>
	<b>III.IV Objetivos</b>	
	<b>III.IV.I Objetivo general</b>	<b>14</b>
	<b>III.IV.II Objetivos específicos</b>	<b>14</b>
	<b>III.V Hipótesis</b>	<b>14</b>
	<b>III.VI Criterios de selección</b>	<b>15</b>
	<b>III.VI.I Criterios de exclusión</b>	<b>15</b>
	<b>III.VI.II Criterios de eliminación</b>	<b>15</b>
	<b>III.VII Tipo y diseño del estudio</b>	<b>16</b>
	<b>III.VIII Tamaño de muestra</b>	<b>16</b>
	<b>III.IX Material y métodos</b>	<b>16</b>
	<b>III.X Operacionalización de variables</b>	<b>16</b>
	<b>III.XI Análisis estadístico</b>	<b>18</b>
	<b>III.XII Aspectos éticos</b>	<b>19</b>
<b>IV.</b>	<b>Resultados</b>	<b>20</b>
<b>V.</b>	<b>Discusión</b>	<b>24</b>
	<b>V.I Conclusión</b>	<b>26</b>
	<b>V.II Aportaciones</b>	<b>26</b>
<b>VI.</b>	<b>Limitaciones del estudio</b>	<b>26</b>
<b>VII.</b>	<b>Cronograma de actividades</b>	<b>26</b>
<b>VIII.</b>	<b>Referencias</b>	<b>27</b>

## RESUMEN

**Introducción:** La diabetes mellitus (DM) y la disfunción tiroidea suelen coexistir en los pacientes, son los dos trastornos endocrinológicos más comunes. La DM2 se ha asociado con hipotiroidismo subclínico (SCH), la prevalencia de SCH oscila entre el 4 y el 10% en la población general y entre el 4 y el 17% en la población con diabetes.

**Objetivos:** Determinar la asociación entre el hipotiroidismo subclínico y el control glucémico en el paciente con diabetes tipo 2.

**Material y métodos:** Estudio Observacional, retrospectivo, transversal y analítico. Se revisaron expedientes de pacientes que acuden a la consulta externa de medicina Interna del hospital General “Dr. Fernando Quiroz Gutiérrez” en el período comprendido del 1 enero 2020 al 31 de julio 2022, incluyéndose una muestra de 50 pacientes, se recolectaron datos demográficos, índice de masa corporal, tabaquismo, complicaciones macro y microvasculares, tratamiento para diabetes, perfil tiroideo, estudios de laboratorio durante dicho período. Se utilizaron modelos de regresión binaria para determinar la asociación entre el hipotiroidismo subclínico y el control glucémico. Se determinó significancia estadística con una  $p < 0.05$ .

**Resultados:** El género predominante fue el femenino con 74%, la media de edad fue de  $63.8 \pm 9.5$  años. El 57.1% de los pacientes con control glucémico tenían antecedente de tabaquismo, el 78% de los pacientes presentaban de manera concomitante hipertensión arterial sistémica. Respecto al tratamiento para diabetes, el 74% de los pacientes se aplicaban insulina, aquellos que se encontraban en adecuado control glucémico 0.43% estaban insulinizados; respecto al 56.8% de los pacientes que se encontraban fuera de metas; el uso de antidiabéticos orales fue de 50% en ambos grupos. No se encontraron diferencias significativas entre la presencia de niveles de colesterol, triglicéridos, índice de masa corporal y complicaciones macro y microvasculares, a excepción de los niveles de creatinina y TFGe en pacientes con valores de TSH  $>7.5 \mu\text{UI/ml}$ . Aquellos con hipotiroidismo subclínico y niveles de TSH mayores a  $7.5 \mu\text{UI/ml}$  presentaron descontrol glucémico en el 100% de los casos con un valor de  $p < 0.025$  estadísticamente significativo.

**Conclusión:** Los hallazgos de este estudio sugieren que el hipotiroidismo subclínico, con un corte de TSH mayor de  $7.5 \mu\text{UI/ml}$  puede ser un factor de riesgo para no alcanzar metas de control glucémico en pacientes con diabetes tipo 2.

## I. INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) y la disfunción tiroidea suelen coexistir en los pacientes, son los dos trastornos endocrinológicos más comunes, los pacientes con diabetes tipo 2 (DM2) tienen mayor riesgo de enfermedad tiroidea. Ambas enfermedades son de origen multifactorial, y se han implicado como causa de dislipidemia, enfermedades dermatológicas, aterosclerosis y disfunción miocárdica, así como disfunción endotelial.

La DM2 se ha asociado con hipotiroidismo subclínico (SCH), la prevalencia de SCH oscila entre el 4 y el 10% en la población general y entre el 4 y el 17% en la población con diabetes; la asociación entre la DM2 y el SCH es bien conocida; en varios estudios, la mayoría de los pacientes con DM2 tenían hipotiroidismo subclínico y se diagnosticaron varios casos de disfunción tiroidea durante las evaluaciones clínicas, lo que destaca la necesidad de mejorar la detección de estas alteraciones en pacientes con diabetes.

En este estudio se buscará relación entre el control glucémico en Diabetes Tipo 2 e hipotiroidismo subclínico en el Hospital Fernando Quiroz; de igual manera se determinará cuales fueran las estrategias de detección y posterior tratamiento de estos pacientes.

## II. ANTECEDENTES

La DM es una de las enfermedades crónicas más comunes en el mundo, que afecta a 439 millones de adultos, y se prevé que su prevalencia mundial sea del 7.7% para 2030. La DM tipo 2 es la forma predominante de diabetes en todo el mundo y supone el 90% de los casos, el 77% de las personas con diabetes en la actualidad viven en países con ingresos medios y bajos y 179 millones están sin diagnosticar.

Esta creciente prevalencia en todo el mundo se debe probablemente a estilos de vida poco saludables y al creciente envejecimiento de la población, la resistencia a la insulina, definida como la incapacidad de la insulina para aumentar la captación y utilización de glucosa en los tejidos periféricos (músculo, tejido adiposo e hígado) es un evento muy temprano en la patogénesis de la DM2 que puede estar presente durante años antes de la aparición de la hiperglucemia y el diagnóstico clínico.

La diabetes mellitus (DM) y la disfunción tiroidea (DT) suelen ser endocrinopatías que se observan habitualmente en la práctica habitual y con frecuencia coexisten. Se observa una alta prevalencia de disfunción tiroidea entre los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (DM1) y tipo 2 (DM2). Estos pacientes tienen 1.93 veces el riesgo de padecer hipotiroidismo subclínico en comparación con los no diabéticos y además las complicaciones diabéticas fueron más prevalentes en pacientes con diabetes tipo 2; la DM influye en la función tiroidea al controlar la liberación de TSH a nivel hipotalámico y al afectar la conversión de T4 a T3 en los tejidos periféricos.

A veces es difícil diagnosticar anomalías tiroideas en diabéticos en función del cuadro clínico del paciente, ya que las características del hipotiroidismo podrían confundirse con el desarrollo de otras patologías; por ejemplo: nefropatía diabética, en la que el paciente puede presentar aumento de peso, edema, palidez, astenia y adinamia.

En el estudio National Health and Nutrition Examination Survey III (NHANES III) se encontró un incremento en la frecuencia de disfunción tiroidea en sujetos con diabetes comparados con los que no.

En el metaanálisis realizado por Cheng Han et al se concluyó que pacientes femeninos con diagnóstico de DM2 tenían más SCH que los hombres y que los pacientes ancianos ( $\geq 60$  años de edad) sufrían con mayor frecuencia de este trastorno; la prevalencia era más común en China que en Europa y África; sin embargo la razón de esta diferencia geográfica sigue sin estar clara, algunos investigadores consideran que los factores genéticos y ambientales pueden conducir a este fenómeno; sin embargo se necesitan más estudios al respecto para confirmarlo.

Un estudio de casos y controles llevado a cabo por Ye Liu et al se observó que hubo un incremento significativo en los valores correspondientes a glucosa plasmática en ayuno y niveles de hemoglobina glucosilada (Hb1Ac)  $p=0.46$  y  $p < 0.001$  respectivamente, en pacientes con hipotiroidismo subclínico que en aquellos diabéticos eutiroideos, además de niveles de colesterol total ( $p=0.033$ ) y LDL ( $p=0.018$ ) significativamente en el primer grupo, siendo estas alteraciones más prominentes en pacientes con niveles de TSH mayores a  $10 \mu\text{IU/ml}$ .



Además, esta patología podría tener un impacto negativo en la diabetes y sus complicaciones, Yasuda et al encontraron que el hipotiroidismo subclínico se asocia de forma independiente con albuminuria en personas con diabetes tipo 2, además de retinopatía más grave, así como mayor riesgo cardiovascular.

En un metaanálisis se concluyó que el SCH podría agravar las complicaciones microvasculares como retinopatía y nefropatía diabética ya que los pacientes con función tiroidea anormal pueden tener un gasto cardíaco, flujo renal, filtración glomerular y aumento de la resistencia vascular periférica; todo lo cual puede contribuir a la disfunción renal; el mecanismo detrás de la asociación entre retinopatía diabética y SCH puede ser la disminución del IGF-I circulante, que puede estar mediada por una disfunción tiroidea y es necesario para una vasculatura retiniana normal; de igual forma estos pacientes eran más propensos a tener neuropatía diabética; el grupo de Shirabe sugirió que los cambios se correlacionaban con la desmielinización segmentaria como resultado de un trastorno del metabolismo basal de las células de Schwann.

En cuanto a las complicaciones macrovasculares se demostró que la Enfermedad Arterial Periférica (EAP) fue mayor en pacientes con DM2 con hipotiroidismo subclínico que en la DM eutiroidea, además de que se podría conducir a una disfunción vascular con un aumento de la rigidez vascular y una disfunción endotelial que podría contribuir a la EAP

En el estudio transversal de casos y controles realizado por Essmat Hassan et al en el cual se buscó valorar la prevalencia de disfunción tiroidea y la relación con el control glucémico en pacientes con DM2 los niveles de insulina sérica, T3 libre (T3L) y TSH fueron significativamente más altos en el grupo de pacientes diabéticos en comparación con aquellos que no lo eran, lo que denota la mayor prevalencia de disfunción tiroidea en pacientes diabéticos; el 29% de los pacientes diabéticos presentaba disfunción tiroidea en forma de hipotiroidismo manifiesto (7%), **hipotiroidismo subclínico (13%)**, hipertiroidismo manifiesto (3%) e hipertiroidismo subclínico, de igual forma se analizó la prevalencia de disfunción tiroidea en relación con el control glucémico y la duración de la diabetes encontrándose que la disfunción tiroidea fue más prevalente en pacientes con hemoglobina glucosilada (HbA1c)  $\geq 8\%$  que en pacientes que tenían niveles más bajos.

Otro estudio llevado a cabo por Jae Ho Cho et al en 2016 evaluó la diferencia en la prevalencia de SCH entre pacientes con DM2 y la población general; además de la asociación entre el SCH y control glucémico, dentro de los resultados se encontró que el hipotiroidismo subclínico fue más prevalente en mujeres diabéticas que en hombres (11.7% vs 5.7%) sin una significancia estadística ( $p=0.712$ ); sin embargo en el grupo con diagnóstico de DM2 el pobre control glucémico (Hb1Ac > 9%) se relacionó con una mayor prevalencia de hipotiroidismo subclínico y esto fue más prominente en mujeres mayores.

El hipotiroidismo subclínico definido como un incremento del nivel sérico de TSH y concentraciones séricas normales de hormonas tiroideas además de ausencia de signos y síntomas clínicos, su prevalencia aumenta con la edad; con mujeres en comparación con los hombres hasta 5 veces.

Es causado con mayor frecuencia por tiroiditis autoinmune (Hashimoto), debido a la inflamación de la tiroides u otra enfermedad intrínseca de la tiroides, la producción hormonal tiroidea no aumenta adecuadamente en respuesta a la TSH elevada, lo que lleva a niveles crónicamente elevados, puede

clasificarse como grado 1 cuando los niveles de TSH se encuentran en el límite superior del rango de referencia y 9.9 mU/L y como grado 2 si los niveles séricos de TSH son de 10 mU/L o superiores.

En el 60% de los pacientes con hipotiroidismo subclínico de grado 1 la tasa anual de progresión a enfermedad manifiesta es de aproximadamente 2-4%; por el contrario, el de grado 2 se asocia con mayores tasas de progresión a hipotiroidismo manifiesto, especialmente en mujeres y en pacientes con anticuerpos antiperoxidasa tiroidea (TPO) positivos.

### **CAMBIOS METABOLICOS EN EL PACIENTE CON HIPOTIROIDISMO Y EL EFECTO DE ESTE EN EL CONTROL GLUCEMICO**

El hipotiroidismo no es sólo un riesgo de obesidad y dislipidemia, sino también de síndrome metabólico y diabetes mellitus, la falta de hormona tiroidea causa resistencia e intolerancia a la glucosa; se caracteriza por una absorción alterada de glucosa en el tracto gastrointestinal, una producción de glucosa hepática disminuida o normal y una gluconeogénesis y glucogenólisis hepática y muscular reducidas; en modelos animales se ha observado que los adipocitos y el musculo esquelético responden menos a la insulina por que se asocia con una disminución del transporte de glucosa en los miocitos, la utilización de glucosa se enlentece en los tejidos periféricos y las tasas de oxidación de glucosa y síntesis de glucógeno disminuyen en el hipotiroidismo, conduciendo a resistencia a la insulina.

La TSH sérica se asoció positivamente con hiperglucemia y resistencia a la insulina, además reduce la secreción de insulina y su síntesis a partir de las células  $\beta$ , en consecuencia, aumenta los niveles séricos de glucosa en sangre; también puede afectar directamente los parámetros metabólicos y estimular la secreción de leptina en el tejido adiposo. La leptina es un importante regulador neuroendocrino del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides; actúa directamente regulando la expresión del gen de la hormona liberadora de tirotrópina (TRH) en el núcleo paraventricular e indirectamente regulando la TRH a través de efectos en el núcleo arqueado; los niveles de leptina se correlacionan con los niveles de TSH.

El estudio Health ABC reveló una correlación positiva entre el hipotiroidismo subclínico y los niveles elevados de glucosa en ayuno; además de demostrar niveles más altos de insulina; el mecanismo patogénico que conduce a la resistencia a la insulina puede estar relacionado con la alteración de la translocación de GLUT4 y el aumento de ácidos grasos libres.

### **FISIOPATOLOGIA DE LA DIABETES TIPO 2**

La patogenia de la DM2 es compleja y consiste en una interacción de factores genéticos y medioambientales, se ha comprobado que varios factores medioambientales tienen un papel importante en la aparición de la enfermedad, en especial el consumo excesivo de calorías que provoca obesidad y un estilo de vida sedentario; desde la perspectiva fisiopatológica, todas las personas con DM2 presentan tres anomalías fundamentales:

- Resistencia a la acción de la insulina en los tejidos periféricos, sobre todo el musculo y la grasa, pero también el hígado.
- Secreción anómala de insulina, principalmente en respuesta al estímulo de glucosa
- Aumento de la producción hepática de glucosa

La DM2 comprende formas monogénicas y poligénicas, las formas monogénicas, aunque relativamente infrecuentes son importantes, y se han identificado y caracterizado varios genes implicados, los genes implicados en las formas poligénicas frecuentes del trastorno son más difíciles de identificar y caracterizar.

En las formas monogénicas de diabetes, el gen implicado es necesario y suficiente para causar la enfermedad; en otras palabras, los factores medioambientales tienen poca importancia o ninguna para determinar si una persona con predisposición genética presenta diabetes clínica. Las formas monogénicas de diabetes se diagnostican habitualmente en pacientes más jóvenes, a menudo en las 2-3 primeras décadas de la vida, sin embargo, solo se produce un aumento ligero y asintomático de la glucemia, el diagnóstico puede pasar desapercibido durante años.

## **EL OCTETO OMINOSO**

### ***DISFUNCION DE LAS CELULAS $\beta$ PANCREATICAS***

La disfunción de las células  $\beta$  pancreáticas juega un papel importante en el desarrollo de DM2, en todo el espectro de la hiperglucemia, desde la prediabetes hasta la diabetes manifiesta. Estas células se encuentran en un estado de constante cambio, con regeneración continua de islotes y apoptosis simultánea; este balance delicado puede verse afectado por múltiples anomalías. A medida que avanza la insuficiencia de las células  $\beta$ , la secreción de insulina se vuelve inadecuada para evitar el aumento de la glucemia; aunque la respuesta de la insulina plasmática a la resistencia suele aumentar durante la evolución natural de la diabetes tipo 2, esto no implica que la célula esté funcionando normalmente; la aparición de la insuficiencia de estas células se produce mucho antes y la contribución a la hiperglucemia es, de hecho, más grave de lo que se pensaba previamente.

### ***RESISTENCIA A LA INSULINA***

La resistencia a la insulina es la capacidad disminuida de la insulina para ejercer su acción biológica en una amplia gama de concentraciones, los niveles de insulina relativamente altos observados durante el ayuno y en respuesta a los secretagogos de insulina son indicativos de resistencia a la insulina, la resistencia a la insulina es un hallazgo consistente en pacientes con diagnóstico de diabetes tipo 2 y puede aparecer muchos años antes de la aparición de la enfermedad.

Es importante tener en cuenta que la actividad física tiene un efecto positivo significativo sobre la sensibilidad a la insulina, sin embargo, durante la segunda mitad del embarazo, incluso en mujeres con homeostasis normal de la glucosa, la resistencia a la insulina aumenta debido a la producción de hormonas derivadas de la placenta, como el lactógeno placentario humano. La diabetes gestacional se produce si las células  $\beta$  maternas son incapaces de producir suficiente insulina para superar la resistencia a la insulina. La resistencia a la insulina está mediada en tres niveles de órganos: hígado, músculo y tejido adiposo.

### ***RESISTENCIA HEPATICA A LA INSULINA***

La resistencia a la insulina en el hígado se manifiesta por la sobreproducción de glucosa durante el estado basal a pesar de la hiperinsulinemia en ayuno. Normalmente la producción de glucosa por el hígado es de 2 mg/kg; mientras que en pacientes con DM2, esta tasa basal aumenta a 2.5 mg/kg por

minuto En los estadios tempranos la hiperglucemia postprandial es atribuido a la reducción de captación de glucosa por los músculos.

### **RESISTENCIA MUSCULAR A LA INSULINA**

En el estado posprandial estimulado por insulina, el musculo esquelético representa más del 75% del exceso de captación de glucosa y en los pacientes diabéticos, representa la mayor parte de la alteración de la eliminación de la glucosa.

### **RESISTENCIA A LA INSULINA EN EL TEJIDO ADIPOSEO**

En individuos sanos, la insulina ejerce un efecto anti lipolítico, el resultado es la presencia de lipólisis sostenida con elevación durante todo el día de los niveles plasmáticos de ácidos grasos libres, esto estimula la gluconeogénesis, induce resistencia muscular y hepática a la insulina alterando la función de las células  $\beta$  (lipotoxicidad). Los adipocitos disfuncionales producen adipocinas proinflamatorias en exceso (IL-6, TNF $\alpha$ , leptina) las cuales inducen resistencia a la insulina y aterosclerosis.

Las células grasas agrandadas son resistentes a la insulina y tienen menor capacidad para almacenar grasa, cuando se excede la capacidad de almacenamiento de los adipocitos, los lípidos se dirigen hacia el musculo, hígado, las células  $\beta$  y las células del musculo liso vascular arterial, lo que conduce a la resistencia a la insulina muscular y hepática

### **DEFECTO INCRETINA**

La ingestión de glucosa puede provocar una respuesta de insulina más alta que una infusión intravenosa, lo que se explica por el efecto incretina; las hormonas incretinas, péptido similar al glucagón secretados por las células L en el intestino delgado distal y el péptido insulíntrópico dependiente de glucosa por las células K del intestino delgado más proximal actual colectivamente sobre el islote pancreático, de estas GLP-1 actúa en las células  $\beta$  pancreáticas para incrementar la insulina y en las células  $\alpha$  para suprimir la secreción de glucagón. Estas hormonas intestinales también desempeñan funciones en la regulación del equilibrio energético y el apetito dentro del sistema nervioso central

### **RIÑONES**

Normalmente el riñón filtra alrededor de 162 g de glucosa al día; y el transportador SGLT2 de alta capacidad en el segmento contorneado del túbulo proximal reabsorbe casi el 90% de la glucosa filtrada y el 10% restante es reabsorbido por el transportador SGLT1 en el segmento recto del túbulo proximal descendente; en individuos normales, no aparece glucosa en orina hasta que el nivel de glucosa en plasma es  $> 180$  mg/dl, mientras que en la DM2 este umbral es mucho más alto.

### **DISFUNCION DE NEUROTRANSMISORES Y DISREGULACION DEL APETITO**

Los sistemas nerviosos simpático y parasimpático controlan el metabolismo de la glucosa directamente a través de la entrada neuronal e indirectamente a través de la circulación para regular la liberación de insulina y glucagón, la insulina tiene un poderosos efecto supresor del apetito.

Los niveles reducidos de dopamina en el hipotálamo y los niveles aumentados de catecolaminas en el SNC también contribuyen a la desregulación del apetito y se sugiere que causan directamente resistencia a la insulina en el hígado y los tejidos periféricos

## **SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA ALDOSTERONA**

Los efectos perjudiciales que tiene el sistema Renina Angiotensina sobre la secreción de insulina están mediados por una disminución del flujo sanguíneo pancreático y la inducción de fibrosis de los islotes, estrés oxidativo e inflamación, mientras que ambos alteran la función del músculo esquelético (alteraciones en el flujo sanguíneo del músculo esquelético, la señalización de la insulina y la función mitocondrial)

El bloqueo de este sistema mejora significativamente la sensibilidad a la insulina y reduce significativamente la incidencia de complicaciones vasculares de la DM2.

## **DIAGNOSTICO**

La diabetes puede ser diagnosticada basada en la glucosa plasmática en ayuno, o el valor de la glucosa plasmática de 2 horas durante una prueba de tolerancia oral a la glucosa de 75 g o los criterios de A1C; generalmente la glucosa plasmática en ayuno y la prueba de tolerancia oral a la glucosa son igualmente apropiadas para realizar tamizaje para el diagnóstico.

A menos que exista un diagnóstico clínico claro el diagnóstico requiere dos resultados anormales de la misma muestra o en dos pruebas separadas, si utiliza dos muestras de prueba separadas, se recomienda, que la segunda prueba, que puede ser una repetición de la prueba inicial o una prueba diferente se realice sin demora. Por otro lado, si un paciente tiene resultados discordantes de dos pruebas diferentes, entonces el resultado de la prueba que está por encima del punto de corte diagnóstico debe repetirse

Se recomienda el cribado de prediabetes y el riesgo de diabetes tipo 2 mediante una evaluación de los factores de riesgo como guía.

CRITERIOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE DIABETES
1. HbA1c $\geq$ 6,5%. La prueba se debe realizar por un método certificado por el NGSP y estar estandarizado de acuerdo con el DCCT
2. Glicemia $\geq$ 126 mg/dL después de un ayuno (FPG de 8 horas)
3. Glicemia 2 horas poscarga con 75 g de glucosa $\geq$ 200 mg/dL durante una prueba de tolerancia a la glucosa.
4. En pacientes con síntomas clásicos de hiperglicemia (3Poli) o crisis hiperglicémica: una glicemia en cualquier momento sin estar en ayunas, $\geq$ 200 mg/dL

Es importante detectar la disfunción tiroidea en pacientes con DM2, ya que cada una de estas endocrinopatías y sus complejas interacciones aumentan el riesgo cardiovascular, sin embargo, las recomendaciones para el cribado de la función tiroidea de los pacientes con DM2 no están claras.

Como se mencionó previamente el hipotiroidismo subclínico se define como un nivel elevado de TSH sérico con niveles normales de tiroxina libre (FT4), es un diagnóstico bioquímico basado únicamente en pruebas de función tiroidea.

Las guías ATA recomiendan realizar screening en todos los adultos a partir de los 35 años y cada 5 años a partir de entonces independientemente del diagnóstico de DM2, la American Academy of Family Physicians recomienda el screening de rutina en pacientes asintomáticos mayores de 60 años.

Para el tratamiento del hipotiroidismo existe un acuerdo general en el que los pacientes con el diagnóstico de hipotiroidismo primario con niveles de TSH superiores a 10 se deben tratar, ya que se asocian con un aumento de los riesgos cardiovasculares y de mortalidad. Sin embargo, actualmente no existe consenso sobre si el hipotiroidismo subclínico requiere tratamiento, los ensayos de LT4 en individuos  $\geq 65$  años de edad no han encontrado un beneficio sintomático claro, la mayoría de los autores sugieren la consideración individualizada de dosis bajas de LT4 en pacientes, especialmente en aquellos  $\leq 70$  años de edad, que tienen síntomas potencialmente referibles a hipotiroidismo, factores de riesgo cardiovascular, bocio, anticuerpos TPO positivos, aquellas que están planeando embarazarse y/o tienen un nivel sérico de TSH persistentemente  $> 10$  mU/L.

La dosis de levotiroxina en relación al peso corporal, en pacientes con función tiroidea residual el reemplazo de hormonas tiroideas requiere el uso de  $1.6 \mu\text{g}/\text{kg}$  de levotiroxina; el ajuste de la dosis debe ser guiado por los niveles séricos de TSH los cuales se determinarán cada 4-8 semanas posterior al inicio de la terapia.

### **III. MÉTODO**

#### **III.I PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Al día de hoy, no se ha establecido de manera clara, si pacientes con diabetes tipo 2 deben someterse a tamizaje para detección de anomalías tiroideas. Como es bien sabido se han detectado factores de riesgo para presentar descontrol glucémico, tales como mala alimentación, falta de actividad física, falta de adherencia al tratamiento o falta de accesibilidad al mismo.

Sin embargo, al contar con un paciente con diagnóstico de hipotiroidismo subclínico, éste pueda ser factor contribuyente a otros tantos para presentar descontrol glucémico y por ende asociarse presentar complicaciones asociadas.

#### **III.II PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

*¿Cuál es la asociación entre el hipotiroidismo subclínico y el control glucémico en pacientes con diabetes tipo 2?*

#### **III.III JUSTIFICACIÓN**

Determinar la asociación entre el hipotiroidismo subclínico y el control glucémico en pacientes con diabetes tipo 2 permitirá mejorar el protocolo diagnóstico y tratamiento de este tipo de pacientes, ya que son trastornos endocrinológicos comunes, que se relacionan con aumento en el riesgo cardiovascular, además de complicaciones macro y microvasculares y que al ser detectados de forma oportuna se pueden evitar, mejorando el pronóstico, así como calidad de vida.

#### **III.IV OBJETIVOS**

##### **III.IV.I OBJETIVO GENERAL**

- Determinar la asociación entre el hipotiroidismo subclínico y el control glucémico en el paciente con diabetes tipo 2.

##### **III.IV.II OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Describir las características demográficas y bioquímicas de los pacientes con diabetes tipo 2
- Estratificar a los pacientes con diabetes en quienes presentan control glucémico y aquellos que no, con base en la presencia de hemoglobina glucosilada de 7%
- Determinar la prevalencia del hipotiroidismo subclínico en pacientes con diabetes tipo 2

#### **III.V HIPÓTESIS**

H1: El hipotiroidismo bioquímico está asociado a una disminución en la hemoglobina glucosilada de pacientes con diabetes tipo 2.

H0: El hipotiroidismo bioquímico no está asociado a una disminución en la hemoglobina glucosilada de pacientes con diabetes tipo 2.

### **III.VI CRITERIOS DE SELECCIÓN**

Los pacientes deben cumplir los siguientes criterios de inclusión para participar en el estudio:

- Pacientes entre 20-75 años
- Ambos sexos
- Pacientes diagnosticados con Diabetes Tipo 2 sin considerar tiempo de diagnóstico.

#### **III.VI.I CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- Pacientes menores de 20 años.
- Pacientes con antecedente de cirugía tiroidea
- Pacientes con antecedente de exposición previa a radiación en el cuello
- Pacientes que toman medicamentos como amiodarona, litio, yoduros, propiltiouracilo, yoduro de potasio y yoduro de Lugol
- Pacientes con antecedente de uso de tionamidas
- Pacientes con uso de levotiroxina
- Pacientes con diagnóstico de diabetes secundaria
- Pacientes con diagnóstico de diabetes tipo 1 o LADA
- Pacientes con diagnóstico de diabetes gestacional
- Pacientes con diagnóstico de hipotiroidismo manifiesto
- Pacientes con diagnóstico de hipertiroidismo manifiesto

#### **III.VI.II CRITERIOS DE ELIMINACIÓN**

- Pacientes que no cuenten con expediente clínico completo
- Pacientes que no cuenten con perfil tiroideo



### III.VII TIPO Y DISEÑO DE ESTUDIO

El presente trabajo es un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo y transversal.

### III.VIII TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se hará revisión de los expedientes de pacientes que acudan a la consulta externa de medicina Interna del hospital General “Dr. Fernando Quiroz Gutiérrez” en el periodo comprendido del 1 enero 2020 al 31 de julio 2022.

Ho Cho et al, en un estudio que incluyó 7966 participantes sanos y con DT2, la prevalencia de hipotiroidismo fue de 7.4% en las personas con diabetes tipo 2. La prevalencia de hipotiroidismo subclínico fuer de 6.2% en el grupo con A1c <7% y 19.5% en el grupo con A1c >7%.

Se plantea un tamaño de muestra de 50 pacientes, para tener un 80% de probabilidad para detectar una diferencia 11.3% de control glucémico entre pacientes con diabetes tipo 2 que presentan hipotiroidismo subclínico y en quienes tiene un perfil tiroideo normal. Se utilizó el programa Open Epi 3.01.

### III.IX MATERIAL Y MÉTODOS

En total, se revisaron 347 expedientes clínicos electrónicos de pacientes con diagnóstico de diabetes tipo 2, que cumplieron los criterios de selección durante el periodo del 1 de enero 2020 al 31 de julio 2022 para recopilar los datos de cada variable a continuación descritas.

Variable	Clasificación de variables	Categorización	Operacionalización	Variable estadística	Escala de Medición	Valor
Hemoglobina glucosilada	Cualitativa	Dependiente	Según la presencia de hemoglobina glucosilada en la sangre y brinda un buen estimado del control glucémico.	Nominal	Escala nominal	>7% <7%
Hipotiroidismo subclínico	Cualitativa	Independiente	Diagnóstico bioquímico definido por niveles de TSH entre 4-10 mUI/L junto con una T4 normal.	Nominal	Dicotómica	Si No
Hormona estimulante de tiroides (TSH)	Cuantitativa	Dependiente	Glucoproteína secretada por los tirotrapos en la adenohipófisis, principal regulador de la función tiroidea.	Nominal	Continua	μUI/ml
T4 libre	Cuantitativa	Dependiente	Hormona libre es la que se encuentra disponible	Nominal	Continua	ng/dl

			en los tejidos para la captación			
Edad	Cuantitativa	Independiente	Tiempo expresado en años de una persona desde su nacimiento hasta la fecha de la última nota médica en el expediente clínico.	Continua	Escala ordinal	Años
Sexo	Cualitativa	Independiente	Perfil genético y bio-psico-social identificado en el expediente clínico.	Nominal	Escala nominal	Masculino Femenino
Índice de masa corporal	Cuantitativa	Dependiente	Relación entre el peso y la talla que se utiliza frecuentemente para identificar el sobrepeso y la obesidad	Nominal	Escala nominal	Sobrepeso Obesidad
Tabaquismo	Cualitativa	Dependiente	Consumo de tabaco	Nominal	Dicotómica	Sí No
Complicaciones microvasculares	Cualitativa	Independiente	Complicaciones que se desarrollan en el lecho capilar, secundarias a hiperglucemia crónica (retinopatía, neuropatía, nefropatía diabética)	Nominal	Dicotómica	Sí No
Complicaciones macrovasculares	Cualitativa	Independiente	Afectación de los vasos de mediano y gran calibre (enfermedad cerebrovascular o coronaria)	Nominal	Dicotómica	Sí No
Hipertensión arterial sistémica	Cualitativa	Dependiente	Presión arterial sistólica $\geq 140$ mmHg o diastólica $> 90$ mmHg	Nominal	Dicotómica	Sí No
Tratamiento con insulina	Cualitativa	Independiente	Uso de insulina dentro del tratamiento de diabetes tipo 2	Nominal	Dicotómica	Sí No
Tratamiento con antidiabéticos orales	Cualitativa	Independiente	Uso de antidiabéticos orales para el tratamiento de diabetes tipo 2	Nominal	Dicotómica	Sí No
Colesterol total	Cuantitativa	Dependiente	Determinación de niveles séricos de colesterol	Nominal	Continua	mg/dL

Triglicéridos	Cuantitativa	Dependiente	Determinación de niveles séricos de triglicéridos	Nominal	Continua	mg/dL
Glucosa en ayuno	Cuantitativa	Independiente	Medición de niveles de glucosa, previo a la ingestión de alimentos	Nominal	Continua	mg/dL
Creatinina	Cuantitativa	Dependiente	Producto del metabolismo muscular, su medida es ampliamente utilizada para valorar la función renal	Nominal	Continua	mg/dL
Tasa de filtrado glomerular (TFG)	Cuantitativa	Dependiente	Medición de la filtración del plasma para excretar los productos de desecho	Nominal	Continua	ml/min/1.73 m <sup>2</sup>

### III.XI ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables categóricas se expresarán en frecuencias y porcentajes. Para las variables cuantitativas se determinará el tipo de distribución con la prueba de Kolmogorov-Smirnov, posteriormente se calculará las medidas de tendencia central: media o mediana y, como medidas de dispersión: la desviación estándar (DE) o el rango intercuartilar 25 y 75 (RIC<sub>25,75</sub>) de acuerdo con el tipo de distribución.

En el análisis bivariado, para las variables continuas según su tipo de distribución, se utilizará la prueba *t de Student* o U- Mann-Whitney para comparar la diferencia entre dos grupos. Para las variables categóricas, se utilizará la prueba de Chi-cuadrado para comparar la diferencia entre dos grupos.

Se usará el programa estadístico *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versión 24 para analizar los datos. Un IC al 95% sin atravesar la unidad y un valor de  $p < 0.05$  definirán la significancia estadística.

### **III.XII ASPECTOS ÉTICOS**

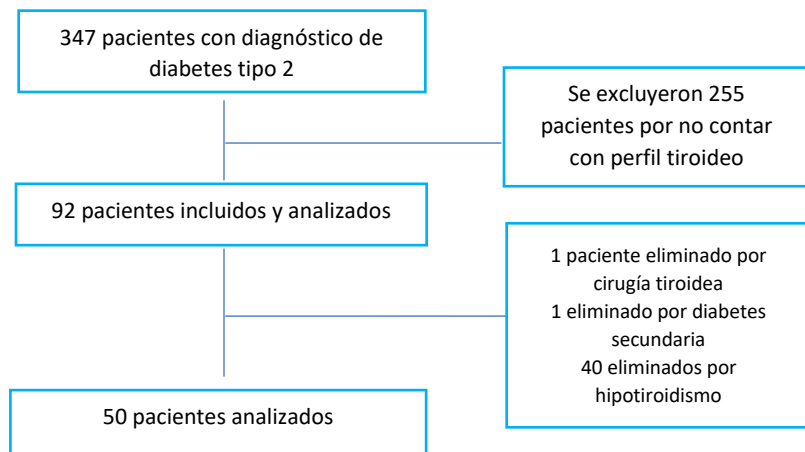
El presente estudio se realizará con base a la normatividad legal correspondiente para estudios de investigación en salud establecida por la secretaria de Salud y señalada en Ley General de Salud y el REGLAMENTO de la Ley General de Salud en Materia de Prestación de servicios de atención médica y REGLAMENTO de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.

Todos los datos procedentes de los pacientes serán manejados con confidencialidad y de acuerdo a los criterios y recomendaciones emitidas por la LEY FEDERAL DE PROTECCIÓN DE DATOS PERSONALES EN POSESIÓN DE LOS PARTICULARES, la NOM-012-SSA3-2012 y Norma Oficial Mexicana NOM-004-SSA3-2012 del expediente clínico. El procesamiento de los datos, se realizará bajo los preceptos de la ley federal de protección de datos personales en posesión de los particulares. Sólo podrán tener acceso a los datos las personas autorizadas para tal efecto de acuerdo a las disposiciones generales, los principios de protección de datos personales, de los derechos de los titulares de los datos personales, del ejercicio de los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición, de la transferencia de datos, del procedimiento de derechos, del procedimiento de verificación y demás disposiciones en dicha ley.

Los nombres de los pacientes serán cambiados por un número de identificación; solo los investigadores del estudio, el Comité de Ética del Hospital y las agencias regulatoria nacionales (COFEPRIS) podrán tener acceso a la información completa. Los datos publicados en la tesis o artículo no lo identificarán de ninguna forma a los pacientes. Los involucrados en el estudio se comprometen a guardar en todo momento la confidencialidad de los datos.

#### IV. RESULTADOS

En total, se revisaron 347 expedientes clínicos electrónicos de pacientes con diagnóstico de diabetes tipo 2, que cumplieron los criterios de selección durante el periodo del 1 de enero 2020 al 31 de julio 2022; se excluyeron 255 pacientes por no contar con perfil tiroideo. Una vez incluidos 92 pacientes, 1 paciente fue eliminado con antecedente de cirugía tiroidea, 1 por diagnóstico de diabetes secundaria, 40 por diagnóstico de hipotiroidismo. Cincuenta pacientes fueron incluidos para el análisis.



**Figura 1. Flujograma para la selección de pacientes**

En la tabla 1 se muestran las características clínicas y bioquímicas de los pacientes con diagnóstico de diabetes tipo 2 que contaban con perfil tiroideo. De los pacientes elegidos el 74% fueron mujeres, la media de edad fue de  $63.8 \pm 9.5$  años; el promedio de índice de masa corporal (IMC) fue de  $30.6 \text{ kg/m}^2$  en el grupo de pacientes con control glucémico y de  $29.4 \text{ kg/m}^2$  en los que no.

El 57.1% de los pacientes con control glucémico tenían antecedente de tabaquismo, mientras que el 42.9% de los que estaban descontrolados contaba con este antecedente, de igual manera los pacientes presentaban de manera concomitante hipertensión arterial sistémica en un 78%.

Respecto al tratamiento instaurado para la diabetes, el 74% de los pacientes de forma global se aplicaban insulina, sin embargo, en aquellos que se encontraban en adecuado control glucémico 0.43% estaban insulinizados; respecto al 56.8% de los pacientes que se encontraban fuera de metas; así mismo el uso de antidiabéticos orales fue de 96% de forma general, siendo del 50% en ambos grupos.

En complemento al control metabólico de estos pacientes, en aquellos controlados el nivel de colesterol sérico total se encontró con una mediana de  $170.2 \text{ mg/dl}$  y de  $145.1 \text{ mg/dl}$  en los que no lo estaba; el nivel de triglicéridos con una mediana de  $139 \text{ mg/dL}$  en el primer grupo y una mediana  $164.6 \text{ mg/dL}$  en el segundo grupo.

	Total (n= 50)	Control glucémico (n=25)	No control glucémico (n=25)	Valor de <i>p</i>
<b>Mujer</b> <sup>a</sup>	37 (74)	20 (54.1)	17 (45.9)	0.333
<b>Edad, años</b> <sup>b</sup>	63.8 ± 9.5	62.6 ± 9.9	65 ± 9.1	0.363
<b>IMC, Kg/m<sup>2</sup></b> <sup>c</sup>	30.5 (26.9,33.6)	30.6 (27.8,35)	29.4 (26.3, 33)	0.318
<b>Tabaquismo</b> <sup>d</sup>	7 ( 14)	4 (57.1)	3 (42.9)	1*
<b>Complicaciones microvasculares</b> <sup>a</sup>	19 (38)	9 (47.3)	10 (52.6)	0.300
<b>Complicaciones macrovasculares</b> <sup>b</sup>	7 (14)	3 (42.8)	4 (57.1)	0.527
<b>HAS</b> <sup>a</sup>	39 (78)	20 (51.3)	19 (48.7)	0.733
<b>Tratamiento con insulina</b> <sup>a</sup>	37 (74)	16 (43)	21 (56.8)	0.270
<b>Tratamiento con antidiabético oral</b> <sup>a</sup>	48 (96)	24 (50)	24 (50)	0.467
<b>Creatinina, mg/dl</b> <sup>c</sup>	0.90 (0.70,1.38)	0.9 (0.69, 1.37)	0.9(0.77, 1.49)	0.455
<b>TFGe CKD-EPI, ml/min/1.73m<sup>2</sup></b> <sup>c</sup>	77 (46.2, 100.2)	79 (50.5, 100.5)	72 (41.5, 99)	0.516
<b>Colesterol total, mg/dl</b> <sup>c</sup>	169.6 (123,205.8)	170.2 (128.7, 196.5)	145.1 (114.4, 215.7)	0.900
<b>Triglicéridos, mg/dl</b> <sup>c</sup>	163 (109.3, 248.2)	139 (109.7, 266.7)	164.6 (107.5, 229.4)	0.854
<b>Glucosa, mg/dl</b> <sup>c</sup>	129.1 (102.3, 168.6)	113 (99.5, 127.6)	148.6 (129.1, 187.3)	0.002
<b>HbA1c, %</b> <sup>c</sup>	7.6 (6.7, 9.3)	6.8 (6.0, 7.0)	9.2 (8.0, 10.5)	<0.001
<b>TSH, µUI/ml</b> <sup>c</sup>	3.12 (2.3,4.9)	3.1 (2.8, 4.7)	3.0 (2.2, 5.2)	0.677
<b>T4 Libre, ng/dl</b> <sup>c</sup>	0.93 (0.81,1.05)	0.92 (0.8, 1.05)	0.98 (0.84, 1.06)	0.372

Tabla 1. Características de pacientes con diabetes tipo 2 agrupados por control glucémico.

Abreviaturas: IMC: índice de masa corporal; Kg/m<sup>2</sup>, kilogramo/metro cuadrado; HAS; Hipertensión arterial sistémica; TFGe CKD-EPI, tasa de filtrado glomerular estimada por fórmula de CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration); HbA1c, hemoglobina glucosilada; TSH, tirotropina; T4, tiroxina.

<sup>a</sup> Los valores son valores son presentados en frecuencia y porcentajes; el valor de *p* fue calculado con la prueba de X<sup>2</sup> para diferencias en proporciones. <sup>b</sup> Los valores son presentados en media y desviación estándar; el valor de *p* fue calculado con la prueba de t Student para muestras independientes. <sup>c</sup> Los valores son presentados como mediana y rango intercuartilar 25 y 75; el valor de *p* fue calculado con la prueba de U Mann-Whitney. <sup>d</sup> Los valores son presentados en frecuencia y porcentajes; el valor de *p* fue calculado con la prueba de X<sup>2</sup> para diferencias en proporciones. <sup>e</sup> Los valores son valores son presentados en frecuencia y porcentajes; el valor de *p* fue calculado con la prueba Exacta de Fisher para muestras independientes.

La mediana de glucosa en ayuno de la muestra fue de 129.1 mg/dL, en aquellos controlados el rango fue de 99.5-127.6 mg/dL, con una mediana de 113 mg/dL, en los que se encontraban fuera de metas fue de 129.1-187.3 mg/dL, teniendo una mediana de 148.6 mg/dL.

En relación a la mediana de hemoglobina glucosilada fue de 6.8% en pacientes con adecuado control y una mediana de 9.2% en quienes no, presentándose mayor porcentaje de complicaciones macro y microvasculares en los pacientes que no están en adecuado rango terapéutico, obteniendo una media de 57.1% y 52.6%, respectivamente

Los pacientes con adecuado control glucémico presentaron una mediana de complicaciones a nivel macrovascular de 42.8%, mientras que las microvasculares fueron de 47.3%.

El nivel de creatinina sérica tuvo una mediana de 0.9 mg/dL tanto en pacientes en control glucémico como para los que no; en relación al calculo de la tasa de filtrado glomerular; se reportó una mediana de 79 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> en pacientes controlados y de 72 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> en quienes no lo estuvieron.

En cuanto al perfil tiroideo de pacientes con control, mostró niveles de TSH de 3.1 μUI/ml y T4 libre de 0.92 ng/dL; y en pacientes con descontrol los valores de TSH fueron de 3.0 μUI/ml y T4 libre de 0.98 ng/dL.

La tabla 2 muestra las características de los pacientes con diabetes tipo 2 agrupados por estatus tiroideo.

	Total (n= 50)	Hipotiroidismo subclínico >7.5 (n=5)	Eutiroideo (n=45)	Valor de p
<b>Mujer</b> <sup>a</sup>	37 (74)	4 (10.8)	33(89.2)	1
<b>Edad, años</b> <sup>b</sup>	63.8 ± 9.5	64.6 ± 10.8	63.7± 9.5	0.853
<b>IMC, Kg/m<sup>2</sup></b> <sup>c</sup>	30.5 (26.9,33.6)	25.2(23.4, 31.1)	30.6 (27.3,34.7)	0.55
<b>Tabaquismo</b> <sup>a</sup>	7 ( 14)	0 (0)	7 (100)	1
<b>HAS</b> <sup>a</sup>	39 (78)	3 (7.7)	36 (92.3)	0.301
<b>Creatinina, mg/dl</b> <sup>c</sup>	0.90 (0.70,1.38)	1.3 (1.31, 4.8)	0.84 (0.70, 1.25)	0.009
<b>TFGe CKD-EPI, ml/min/1.73m<sup>2</sup></b> <sup>c</sup>	77 (46.2, 100.2)	40 (17, 53.5)	82 (50.5, 101)	0.011
<b>Colesterol total, mg/dl</b> <sup>c</sup>	169.6 (123,205.8)	202.8 (195.5, 249)	165 (118.3,196.5)	0.013
<b>Triglicéridos, mg/dl</b> <sup>c</sup>	163 (109.3, 248.2)	207.8(48, 289.6)	162(110.3, 252)	0.900
<b>Glucosa, mg/dl</b> <sup>c</sup>	129.1 (102.3, 168.6)	135 (90.1,205.6)	123 (102.2, 166)	0.550
<b>HbA1c, %</b> <sup>c</sup>	7.6 (6.7, 9.3)	10.3 (7.4, 10.6)	7.5 (6.5, 9.1)	0.115

Abreviaturas: IMC: índice de masa corporal; Kg/m<sup>2</sup>, kilogramo/metro cuadrado; HAS; Hipertensión arterial sistémica; TFGe CKD-EPI, tasa de filtrado glomerular estimulada por fórmula de CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration); HbA1c, hemoglobina glucosilada.

<sup>a</sup> Los valores son valores son presentados en frecuencia y porcentajes; el valor de *p* fue calculado con la prueba Exacta de Fisher para muestras independientes. <sup>b</sup> Los valores son presentados en media y desviación estándar; el valor de *p* fue calculado con la prueba de t Student para muestras independientes. <sup>c</sup> Los valores son presentados como mediana y rango intercuartilar 25 y 75; el valor de *p* fue calculado con la prueba de U Mann-Whitney.

En relación a la mediana de creatinina en pacientes con hipotiroidismo subclínico con niveles de TSH mayores a 7.5 µUI/ml fue de 1.3 mg/dL y en pacientes diabéticos tipo 2 eutiroides, resultó de 0.84 mg/dL, con ello la tasa de filtrado glomerular en el primer grupo fue de 40 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, por el contrario, fue de 82 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> en pacientes eutiroides.

La tabla 3 muestra la comparación de hipotiroidismo subclínico con el control glucémico en pacientes con diabetes tipo 2.

	Total (n= 50)	Control glucémico (n=25)	No control glucémico (n=25)	Valor de <i>p</i>
<b>Hipotiroidismo subclínico con TSH 4-10 µUI/ml <sup>a</sup></b>	9 (18)	4 (44.4)	5 (55.6)	0.500
<b>Hipotiroidismo subclínico con TSH &gt;7.5 µUI/ml <sup>a</sup></b>	5 (10)	0 (0)	5 (100)	0.025

Abreviatura: TSH, tiotropina. <sup>a</sup> Los valores son valores son presentados en frecuencia y porcentajes; el valor de *p* fue calculado con la prueba Exacta de Fisher para muestras independientes.

Pacientes con hipotiroidismo subclínico y diabetes tipo 2, que tienen niveles de TSH dentro de 4-10 µUI/ml, el 44.4% tiene control glucémico y el 55.6% está fuera de metas de tratamiento (*p* 0.500), sin embargo, en pacientes con niveles de TSH mayores de 7.5 µUI/ml se reportó 0% de pacientes en control glucémico y 100% de pacientes con descontrol glucémico (*p* 0.025).



## V. DISCUSIÓN

El presente estudio presentó datos sobre 50 pacientes con diagnóstico de diabetes tipo 2 que contaban con un perfil tiroideo, observándose que aquellos con hipotiroidismo subclínico y niveles de TSH mayores a 7.5  $\mu$ UI/ml presentaron descontrol glucémico en el 100% de los casos con un valor de  $p < 0.025$  estadísticamente significativo.

En nuestro estudio la prevalencia de pacientes con hipotiroidismo subclínico fue de 18%, mayor en las mujeres representando el 74%, lo cual corresponde a lo reportado por Jae Ho Cho et al, quienes mencionan que hubo una prevalencia de 11.7% ( $p 0.712$ ); la edad media de los pacientes fue de  $55.3 \pm 10.1$  años, sin embargo la edad de los pacientes con diabetes tipo 2, con o sin descontrol glucémico en nuestro estudio se encontró entre  $63.8 \pm 9.5$  años; esta diferencia puede ser debido a que los pacientes no cuentan con la misma accesibilidad a los insumos que en países desarrollados.

El índice de masa corporal en pacientes eutiroideos y con TSH  $> 7.5 \mu$ UI/ml presentó significancia estadística ( $p 0.55$ ), esto concuerda con lo descrito previamente en la literatura, también el tratamiento con insulina o antidiabéticos orales que empleaban por los pacientes era similar entre ambos grupos, sin obtener significancia estadística  $p 0.270$  y  $0.467$  respectivamente, por lo que en este caso el tipo de tratamiento sea antidiabético oral o insulina no son un factor que influya de manera directa en el control glucémico de la población estudiada.

Continuando con las características basales de ambos grupos, se describieron la mediana de triglicéridos y colesterol en 163 mg/dL y 169.6 mg/dL respectivamente, resultados que son coherentes con estudios que han mostrado diferencias no significativas en las concentraciones de lípidos entre sujetos eutiroideos y pacientes con hipotiroidismo subclínico; tal y como lo da a conocer J. Diez en un estudio transversal que se llevó a cabo en diabéticos tipo 2 eutiroideos o con hipotiroidismo subclínico mostrando que los pacientes diagnosticados con hipotiroidismo subclínico presentaron concentraciones séricas de colesterol y triglicéridos que no difirieron significativamente de las encontradas en los pacientes eutiroideos.

En relación a las complicaciones macrovasculares nuestra investigación mostró que no se encontró diferencia significativa entre los grupos de control y no control glucémico ( $p 0.527$ ), que difiere de lo presentado por Mariya Marushchak et al en dónde se evaluaron cambios en el perfil lipídico de pacientes con diabetes tipo 2 e hipotiroidismo subclínico para identificar valores pronósticos del perfil de lípidos para el desarrollo de complicaciones macrovasculares; aquellos pacientes con DM y SCH presentaron 2.9 veces más riesgo de hipertrigliceridemia y de disminución de niveles de colesterol HDL en 4.1 veces, confiriendo mayor riesgo cardiovascular y por ende mayor probabilidad de desarrollar complicaciones macrovasculares, teniendo en cuenta que en nuestro estudio solo se tomaron en cuenta niveles de colesterol total y triglicéridos, teniendo como tal esta limitante para obtener mayor profundidad para la valoración sobre el impacto en las complicaciones que pueden desarrollar estos pacientes.

Las complicaciones microvasculares son de las más comunes, dentro de los factores de riesgo conocidos son el descontrol glucémico y duración de la diabetes; es interesante comentar que en los pacientes con control glucémico y sin él no se demostró asociación significativa sobre la aparición de cualquier tipo de complicación microvascular, lo que difiere a lo descrito por Zahra Heidari informando que la probabilidad de desarrollar retinopatía diabética (RD) en pacientes con

hipotiroidismo subclínico fue de 2.33 veces mayor que en pacientes sin alteración tiroidea, además de que cada unidad de aumento de TSH aumenta significativamente la probabilidad de desarrollar RD en un 13%, en otro estudio también se concluyó que pacientes con hipotiroidismo subclínico presentaron una frecuencia significativamente mayor de neuropatía diabética grave ( $p=0,003$ ).

Sin embargo, de forma contrastante se obtuvo significancia estadística sobre los niveles de creatinina y con ello la tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe) en pacientes con SCH y niveles de TSH  $> 7.5 \mu\text{UI/ml}$  que en pacientes eutiroideos, en un estudio se concluye que el SCH está asociado con lesión renal, siendo un factor de riesgo independiente para la presencia de albúmina, en nuestro estudio se estimó la TFGe usando la ecuación CKD-EPI, método validado para la población diabética que incluyo población hispana.

El presente estudio contó con una muestra de pacientes hipotiroideos subclínicos muy pequeña, que pudo influir sobre la significancia estadística del mismo sobre este ámbito, además de que no se abordó de específicamente retinopatía o neuropatía diabética.

En el estudio realizado por Ye Lui et al, se reporta que el control glucémico deficiente se presentó en pacientes con hipotiroidismo subclínico, siendo más prominente en pacientes con niveles de TSH mayores a  $10 \mu\text{UI/ml}$  ( $p < 0.001$ ), resultando en una cifra más alta a la obtenida en esta investigación, que fue de  $7.5 \mu\text{UI/ml}$ , esto puede ser secundario a que la muestra de pacientes con hipotiroidismo subclínico es pequeña, ya que actualmente no se cuenta con un programa de cribado de disfunción tiroidea en la población diabética, tras lo cual no es sencillo conseguir una muestra amplia de pacientes con estas características, lo aquí presentado pueda ser de utilidad para futuros estudios que requerirán mayor muestra de pacientes y que con ello, se confirme que el efecto resultante se asocia de forma constante.

## V.I CONCLUSIONES

1.- Los hallazgos de este estudio sugieren que el hipotiroidismo subclínico, con un corte de TSH mayor de 7.5  $\mu$ UI/ml puede ser un factor de riesgo para no alcanzar metas de control glucémico en pacientes con diabetes tipo 2.

2.- En pacientes con diabetes tipo 2, el diagnóstico de hipotiroidismo subclínico puede ser una de tantas variables que contribuya a no alcanzar metas de control glucémico, por lo que no se debería limitar realizar la medición del perfil tiroideo en aquellos pacientes con sospecha o patología tiroidea confirmada.

## V.II APORTACIONES

El cribado de hipotiroidismo subclínico en pacientes con diabetes tipo 2, puede aumentar el diagnóstico de estos pacientes, siendo un factor que pueda contribuir a que no se alcancen los objetivos terapéuticos y con ello aparición de complicaciones concomitantes.

Es importante mencionar que se deberán replicar estos resultados, en donde se cuente con mayor número de pacientes con diabetes tipo 2 y estudios de tamizaje para patología tiroidea, con perfil tiroideo.

Por lo que también deberán realizarse estudios prospectivos en dónde se valore si el inicio de terapia hormonal sustitutiva tenga impacto o no en los niveles de glucosa de pacientes con diagnóstico de hipotiroidismo subclínico.

## LIMITACIONES

Se encuentran como limitaciones de este estudio, la muestra de pacientes con hipotiroidismo subclínico, en nuestra unidad hospitalaria.

## VI. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividades	Junio 2022	Julio 2022	Agosto 2022	Septiembre 2022	Octubre 2022
Diseño del protocolo	X				
Evaluación por Comités		X			
Revisión de expedientes clínicos/electrónicos			X		
Análisis de resultados y presentación de resultados				X	
Preparación de publicación					X

## VII. REFERENCIAS

- 1) Kalra S, Aggarwal S, Khandelwal D. Thyroid Dysfunction and Type 2 Diabetes Mellitus: Screening Strategies and Implications for Management. *Diabetes Ther.* 2019 Dec;10(6):2035-2044. doi: 10.1007/s13300-019-00700-4. Epub 2019 Oct 3. PMID: 31583645; PMCID: PMC6848627.
- 2) Ogbonna SU, Ezeani IU. Risk Factors of Thyroid Dysfunction in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019 Jul 4;10:440. doi: 10.3389/fendo.2019.00440. PMID: 31333585; PMCID: PMC6621929.
- 3) Khassawneh, A. H., Al-Mistarehi, A. H., Zein Alaabdin, A. M., Khasawneh, L., AlQuran, T. M., Kheirallah, K. A., Saadeh, N. A., Beni Yonis, O., Shawkat, M., & Obeidat, N. (2020). Prevalence and Predictors of Thyroid Dysfunction Among Type 2 Diabetic Patients: A Case-Control Study. *International journal of general medicine*, 13, 803–816. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S273900>
- 4) Alsolami, A. A., Alshali, K. Z., Albeshri, M. A., Alhassan, S. H., Qazli, A. M., Almalki, A. S., Bakarman, M. A., & Mukhtar, A. M. (2018). Association between type 2 diabetes mellitus and hypothyroidism: a case-control study. *International journal of general medicine*, 11, 457–461. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S179205>
- 5) Nair A, Jayakumari C, Jabbar PK, Jayakumar RV, Raizada N, Gopi A, George GS, Seena TP. Prevalence and Associations of Hypothyroidism in Indian Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *J Thyroid Res.* 2018 Aug 9;2018:5386129. doi: 10.1155/2018/5386129. PMID: 30174822; PMCID: PMC6106958.
- 6) Billic-Komarica E, Beciragic A, Junuzovic D. The Importance of HbA1c Control in Patients with Subclinical Hypothyroidism. *Mater Sociomed.* 2012;24(4):212-9. doi: 10.5455/msm.2012.24.212-219. PMID: 23678326; PMCID: PMC3633381.
- 7) ATA/AACE Guidelines for Hypothyroidism in Adults, *Endocr Pract.* 2012;18(No. 6)
- 8) Wang C. The relationship between type 2 diabetes mellitus and related thyroid diseases. *Journal of Diabetes Research.* 2013;2013:9. doi: 10.1155/2013/390534.390534
- 9) Díez J. J., Sánchez P., Iglesias P. Prevalence of thyroid dysfunction in patients with type 2 diabetes. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes.* 2011;119(4):201–207. doi: 10.1055/s-0031-1271691.
- 10) Demitrost L., Ranabir S. Thyroid dysfunction in type 2 diabetes mellitus: a retrospective study. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism.* 2012;16(2):S334–S335
- 11) Chaker L., Bianco A. C., Jonklaas J., Peeters R. P. Hypothyroidism. *The Lancet.* 2017;390(10101):1550–1562. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30703-1
- 12) Ghazali SM, Abbiyesuku FM. Thyroid dysfunction in type 2 diabetics seen at the University College Hospital, Ibadan, Nigeria. *Niger J Physiol Sci.* (2010) 25:173–9

- 13) Rezzonico J, Rezzonico M, Pusiol E, Pitoia F, Niepomnisczce H. Introducing the thyroid gland as another victim of the insulin resistance syndrome. *Thyroid*. (2008) 18:461–4. 10.1089/thy.2007.0223
- 14) Duntas LH, Orgiazzi J, Brabant G. The interface between thyroid and diabetes mellitus. *Clin Endocrinol*. (2011) 75:1–9. 10.1111/j.1365-2265.2011.04029.x
- 15) Papazafiropoulou A, Sotiropoulos A, Kokolaki A, Lardara M, Stamataki P, Pappas S. Prevalence of thyroid dysfunction among Greek type 2 diabetic patients. *J Clin Med Res*. (2010) 2:75–8. 10.4021/jocmr2010.03.
- 16) Heidari Z, Asadzadeh R. Subclinical Hypothyroidism Is a Risk Factor for Diabetic Retinopathy in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Med J Islam Repub Iran*. 2021 Dec 30;35:186. doi: 10.47176/mjiri.35.186. PMID: 36042831; PMCID: PMC9391758.
- 17) Wu J, Yue S, Geng J, Liu L, Teng W, Liu L, Chen L. Relationship between Diabetic Retinopathy and Subclinical Hypothyroidism: a meta-analysis. *Sci Rep*. 2015 Jul 20;5:12212. doi: 10.1038/srep12212. PMID: 26193340; PMCID: PMC4507396.
- 18) Allam MA, Nassar YA, Shabana HS, Mostafa S, Khalil F, Zidan H, Abo-Ghebsha M, Abdelghaffar A, Essmat A, Elmahdi E. Prevalence and Clinical Significance of Subclinical Hypothyroidism in Diabetic Peripheral Neuropathy. *Int J Gen Med*. 2021 Nov 6;14:7755-7761. doi: 10.2147/IJGM.S337779. PMID: 34785933; PMCID: PMC8579825.
- 19) Zhang L, Yang G, Su Z, Yang J. Correlation between subclinical hypothyroidism and renal function in patients with diabetes mellitus. *Nephrology (Carlton)*. 2017 Oct;22(10):790-795. doi: 10.1111/nep.12852. PMID: 27412074.
- 20) Jia F, Tian J, Deng F, Yang G, Long M, Cheng W, Wang B, Wu J, Liu D. Subclinical hypothyroidism and the associations with macrovascular complications and chronic kidney disease in patients with Type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2015 Aug;32(8):1097-103. doi: 10.1111/dme.12724. Epub 2015 Feb 26. PMID: 25683250.
- 21) Díez JJ, Iglesias P. Serum cholesterol and triglyceride concentrations in diabetic patients with subclinical hypothyroidism. *Endocrinol Nutr*. 2014 Oct;61(8):419-25. English, Spanish. doi: 10.1016/j.endonu.2014.01.012. Epub 2014 Mar 26. PMID: 24680973.