

# "DIABETIROIDISMO": ¿ES DIFERENTE EL LOGRO DE LAS METAS EN PACIENTES DIABÉTICOS HIPOTIROIDEOS?

## "DIABETIROIDISM": IS THE ACHIEVEMENT OF GOALS DIFFERENT IN HYPOTIROID DIABETIC PATIENTS?

Priscila Mariani Vilcnik, Andrea S. Gasull, Jéscica L. Tello, Diego Pont, Daniela Sena, Cecilia Boris, Nicolás García, Patricia Gisbert, Carlos Matile, Santiago Gómez Centurión, Jimena Miranda, Carolina Dromi, Hugo Lavandaio, Guillermo Marcucci

### RESUMEN

**Objetivo.** Evaluar el logro de las metas terapéuticas en pacientes con diabetes mellitus 2 (DM2) e hipotiroidismo (HipoT) en forma ambulatoria en un hospital de agudos. **Material y métodos.** Estudio protocolizado, descriptivo, comparativo y de corte transversal en pacientes con DM2 e HipoT primario. Se usó la base de datos de consumo de medicamentos de pacientes crónicos del Hospital Luis Lagomaggiore, Mendoza. Criterio de inclusión: pacientes con DM2 e HipoT. Se definió tratamiento complejo: dos o más hipoglucemiantes, tres o más antihipertensivos y dos hipolipemiantes. Análisis estadístico: SPSS v20. **Resultados.** Pacientes crónicos: 2936; 1565 (53,3%) con DM, de los cuales 361 (23,1%) eran hipotiroides y 769, hipotiroides, de los cuales 380 (49,4%) tenían diabetes. Se analizaron 90 casos; la media de edad era de 54,9 años (desviación estándar [DE] = 10,6); género femenino: 76 (84,4%); hipertensos: 66 (73,3%); obesos: 59 (65,6%); dislipidémicos: 38 (42,2%); con esteatosis hepática: 26 (28,9%), y síndrome metabólico: 69 (76,7%). La principal complicación microangiopática fue retinopatía diabética: 17 (18,9%). La mayoría estaba medicada con metformina: 76 (88,9%), levotiroxina: 90 (100%) y estatinas: 32 (35,6%). El logro de las metas de tratamiento fue: HbA1c <7%, 51 (56,7%); cLDL <100 mg/dl, 28 (31,1%); presión arterial (PA) <130/80 mm Hg, 59 (65,6%); similar al estándar de nuestros pacientes sólo diabéticos y del NHANES. Los parámetros metabólicos presentaron las siguientes medias: índice de masa corporal (IMC), 36 kg/m<sup>2</sup> (DE = 7,8); PA, 128/77 mm Hg (DE = 18/11); glucemia en ayunas, 135 mg/dl (DE = 0,45); HbA1c, 6,6% (DE = 1,4); colesterol total, 178 mg/dl (DE = 57); colesterol HDL (c-HDL), 45,1 mg/dl (DE = 10,9); triglicéridos, 183,7 mg/dl (DE = 95,2); colesterol LDL (c-LDL), 127,03 (DE = 50,39), sin diferencias para los distintos niveles de TSH. Análisis comparativo: TSH <10 vs. TSH ≥10: síndrome metabólico, 56 (96,5%) vs. 2 (40%);  $\chi^2$  (1, n = 75) = 4,26; p = 0,039. TSH <4,5 vs. TSH ≥4,5: c-LDL mg/dl (M = 95,9; DE = 45) vs. (M = 127, DE = 60); t (50) = 1,8; p = 0,074; la TSH mU/l, media de la prueba t: (2,2, DE = 1,2) vs. (8,13, DE = 3,61); t (73) = 10,5; p <0,001, y tratamiento complejo, 19 (33,3) vs. 2 (11,1);  $\chi^2$  (1, n = 75) = 3,35; p = 0,067. **Conclusión.** En nuestra muestra, se logró una TSH <10 en los pacientes con síndrome metabólico y las metas de c-LDL y la TSH media fueron significativamente menores en el grupo de TSH <4,5 mU/l, que requirió más tratamiento complejo para alcanzar las metas.

**PALABRAS CLAVE.** Hipotiroidismo, diabetes mellitus tipo 2.

### ABSTRACT

**Objective.** To evaluate the achievement of therapeutic goals in patients with diabetes mellitus 2 (DM2) and hypothyroidism (HipoT) on an outpatient setting in an acute care hospital. **Material and methods.** Protocolized, descriptive, comparative and cross-sectional study in patients with DM2 and primary HipoT. The drug consumption database of chronic patients of the Luis Lagomaggiore Hospital, Mendoza, was used. Inclusion criteria: DM2 and HipoT patients. Complex treatment was defined: 2 or more hypoglycemic agents, 3 or more antihypertensives and 2

*hypolipidemic agents. Statistical analysis: SPSS v20. Results. Chronic patients: 2936; 1565 with DM (53.3%), of which 361 (23.1%) were hypothyroid, and 769, hypothyroid, of which 380 (49.4%) were diabetic. 90 cases were analyzed, mean age: 54.9 years (standard deviation [SD] = 10.6); female gender: 76 (84.4%); hypertensive: 66 (73.3%); obese: 59 (65.6%), dyslipidemic: 38 (42.2%); with hepatic steatosis: 26 (28.9%), and 69 with metabolic syndrome (76.7%). The main microangiopathic complication was diabetic retinopathy: 17 (18.9%). Most patients received metformin, 76 (88.9%); levothyroxine, 90 (100%), and statins, 32 (35.6%). The achievement of treatment goals was: HbA1c <7%: 51 (56.7%); LDL <100 mg/dl: 28 (31.1%); blood pressure <130/80 mm Hg: 59 (65.6%), similar to the standard of our diabetic patients only and those from NHANES. The metabolic parameters presented the following means: body mass index (BMI): 36 kg/m<sup>2</sup> (SD = 7.8); BP: 128/77 mm Hg (SD = 18/11); fasting blood glucose: 135 mg/dl (SD = 0.45); HbA1c: 6.6% (SD = 1.4); total cholesterol: 178 mg/dl (SD = 57); HDL cholesterol: 45.1 mg/dl (SD = 10.9); TG: 183.7 mg/dl (SD = 95.2); LDL cholesterol: 127.03 (SD = 50.39), without differences for the different levels of TSH. Comparative analysis: TSH <10 vs. TSH ≥10: metabolic syndrome, 56 (96.5%) vs. 2 (40%);  $\chi^2$  (1, n = 75) = 4.26; p = 0.039. TSH <4.5 vs. TSH ≥4.5: LDL cholesterol mg/dl (M = 95.9, SD = 45) vs. (M = 127, SD = 60); t (50) = 1.8; p = 0.074; the TSH mU/l mean t-test: (2.2, SD = 1.2) vs. (8.13, SD = 3.61); t (73) = 10.5; p <0.001, and complex treatment, 19 (33.3) vs. 2 (11.1);  $\chi^2$  (1, n = 75) = 3.35; p = 0.067. Conclusion. In our sample, a TSH <10 was achieved in patients with metabolic syndrome and the goals of LDL cholesterol and mean TSH were significantly lower in the TSH group <4.5 mU/l, which required more use of complex treatment for achieving goals.*

**KEY WORDS.** Hypothyroidism, type 2 diabetes mellitus.

## Introducción

En la población adulta, la prevalencia de hipotiroidismo (HipoT) es alta en pacientes con diabetes mellitus (DM) tipo 2, sobre todo en los que tienen malos controles glucémicos (1,2). Esta situación podría estar relacionada con de insulinoresistencia en el hipotiroidismo. Se ha descrito que la hormona triiodotironina (T3) y la insulina tienen un papel sinérgico en la homeostasis de la glucosa, ya que estas hormonas poseen sitios de acción similares, tanto en el nivel celular como en el molecular.

La asociación entre el hipotiroidismo, DM2 y síndrome metabólico podría tener un origen genético, bioquímico u hormonal (3). Las hormonas tiroideas regulan el metabolismo de carbohidratos y lipoproteínas, y tienen una relación directa con la insulinoresistencia, la disglucemia y el síndrome metabólico.

En el hipotiroidismo, disminuye la liberación hepática de glucosa, su absorción intestinal, la gluconeogénesis y la utilización periférica de la glucosa por los tejidos, lo que se relaciona con hipoglucemias (3). De esta manera, se observa una tasa reducida de producción de glucosa hepática en el hipotiroidismo y se explica el menor requerimiento de insulina en pacientes diabéticos hipotiroideos.

El hipotiroidismo disminuye el aclaramiento de insulina, por lo que podría tener implicancias en la generación de insulinoresistencia (4). Se ha descrito que el estado de hiperglucemia severa podría generar alteración del metabolismo tiroideo, ya que disminuyen los niveles de T3 y, en parte, los niveles de tiroxina (T4). Además, la hormona T3 juega un

papel importante en la protección de las células  $\beta$  pancreáticas con respecto a la apoptosis (5).

Las hormonas tiroideas tienen un rol importante en la síntesis, la movilización y el metabolismo de lípidos; por ende, el hipotiroidismo es una causa de dislipidemia, principalmente por aumento de c-LDL, hipercolesterolemia, descenso de c-HDL, hipertrigliceridemia, y apolipoproteína A y B. Dentro de los mecanismos involucrados, se describe la acumulación de c-LDL debido a la reducción del número y actividad de los receptores de LDL de la superficie celular con disminución hepática del catabolismo de LDL (6). La hormona T3 tiene un efecto directo en la región promotora del gen del receptor de LDL y el gen SERBP-2, lo que altera la transcripción de la 3-hidroxi-3-metil glutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa. También interfiere en la actividad de la lipasa hepática, lipoproteína lipasa y lecitina-colesterol aciltransferasa (7,8). De esta manera, aumenta el riesgo de síndrome metabólico y complicaciones cardiovasculares. En pacientes con obesidad, se ha descrito inflamación crónica de los tejidos que genera citocinas proinflamatorias que inhiben la función tiroidea al actuar directamente sobre la glándula o por medio del eje hipotálamo-hipofisis (8). Además, en estos pacientes, hay falta de expresión de receptores de TSH, por lo que incrementan los niveles séricos de esta hormona.

Por lo mencionado anteriormente, se realizó este trabajo con el objetivo de evaluar el logro de las metas terapéuticas en pacientes con DM2 e hipotiroidismo en forma ambulatoria en un hospital de agudos.

## Material y métodos

Se realizó un estudio protocolizado, descriptivo, comparativo y de corte transversal en pacientes con DM2 e hipotiroidismo primario, realizado sobre la base de datos de consumo de medicamentos de pacientes crónicos del Hospital Luis C. Lagomaggiore de Mendoza. Para obtener los datos se analizaron las historias clínicas de los pacientes seleccionados.

Se clasificó la disfunción tiroidea como hipotiroidismo clínico con TSH  $>10$   $\mu\text{UI/ml}$  y T4L  $<0,93$   $\text{ng/dl}$ ; hipotiroidismo subclínico con TSH, entre 4,20  $\mu\text{UI/ml}$  y 10  $\mu\text{UI/ml}$  y T4 libre, entre 0,93 y 1,70  $\text{ng/dl}$ , según lo propone la NACB (National Academy of Clinical Biochemistry) (9).

Se definió el síndrome metabólico de acuerdo con los criterios de la Federación Internacional de Diabetes (IDF, por sus siglas en inglés) (10), y su diagnóstico se realizó con tres de los cinco criterios: 1) obesidad central definida como perímetro de cintura igual o mayor a 94 cm en varones y 80 cm en mujeres; 2) triglicéridos mayores a 150  $\text{mg/dl}$  (o en tratamiento hipolipemiante específico); 3) colesterol HDL menor de 40  $\text{mg/dl}$  en hombres o menor de 50  $\text{mg/dl}$  en mujeres (o en tratamiento con efecto sobre el HDL); 4) presión arterial sistólica mayor o igual a 130  $\text{mm Hg}$  y/o presión arterial diastólica mayor o igual a 85  $\text{mm Hg}$ , (o en tratamiento hipertensivo específico), y 5) glucosa anormal en ayunas  $\geq 100$   $\text{mg/dl}$  (o diagnóstico previo de DM2).

Se estableció el diagnóstico de DM2 según los criterios establecidos por la American Diabetes Association (ADA, Asociación Estadounidense de Diabetes) (11), el cual se realizó con uno de los siguientes criterios: 1) síntomas de diabetes más una determinación de glucemia al azar  $>200$   $\text{mg/dl}$  en cualquier momento del día; 2) glucemia en ayunas  $\geq 126$   $\text{mg/dl}$  en 2 oportunidades; 3) glucemia  $\geq 200$   $\text{mg/dl}$  a las 2 horas de una sobrecarga oral de glucosa en 2 oportunidades, y 4) HbA1c  $\geq 6,5\%$  en 2 oportunidades.

Se definió como tratamiento complejo: 2 o más hipoglucemiantes, 3 o más antihipertensivos y 2 hipolipemiantes.

### Criterio de inclusión

Pacientes con DM2 e hipotiroidismo primario.

### Análisis estadístico

SPSS v20, con medidas de tendencia central y de dispersión (media con desvío estándar, medianas con rango), de comparación,  $\chi^2$ , prueba  $t$  de Student, criterio de significación de error  $\alpha < 5\%$ .

## Resultados

De un total de 2936 pacientes crónicos, 1565 presentaban DM, de los cuales 23,1% eran hipotiroideos, y 769 eran hipotiroideos, de los cuales 49,4% eran diabéticos. Del total de pacientes, se analizaron sólo 90 casos, re-

colectados de historias clínicas obtenidas de la sección de estadística de nuestro hospital, cuya principal limitación fue la presencia de datos laboratoriales y clínicos incompletos.

La media de edad de los pacientes evaluados fue 54,9 años (DE = 10,6), con predominio del género femenino (84,4%). Las comorbilidades asociadas más comúnmente fueron síndrome metabólico, 69 (76,7%); hipertensión arterial, 66 (73,3%); obesidad, 59 (65,6%); dislipidemia, 38 (42,2%); esteatosis hepática, 26 (28,9%), e insuficiencia cardíaca, 14 (23,3%) (Figura 1).

La principal complicación microangiopática fue retinopatía diabética, 17 (18,9%), seguida de nefropatía diabética, 8 (8,9%) y neuropatía diabética, 4 (4,4%).

La mayoría de los pacientes estaban medicados con metformina, 76 (88,9%), seguida de insulina, 11,1%, y sulfonilureas, 10%.

En cuanto al tratamiento del hipotiroidismo, todos recibían levotiroxina y el 35,6% también estaba medicado con estatinas.

El logro de las metas de tratamiento fue: HbA1c  $<7\%$ , 51 (56,7%); LDL  $<100$   $\text{mg/dl}$ , 28 (31,1%); PA  $<130/80$   $\text{mm Hg}$ , 59 (65,6%), similar al estándar de nuestros pacientes sólo diabéticos y del NHANES (12).

Los parámetros metabólicos analizados se presentan en la Tabla 1. Como nuestro trabajo es un estudio observacional realizado en pacientes con tratamiento para sus factores de riesgo, no se halló relación alguna entre los valores de TSH y las metas terapéuticas analizadas, excepto algunas variables como IMC, 35, y LDL, 127  $\text{mg/dl}$  para una TSH  $>4,5$   $\text{mU/l}$ .

Análisis comparativo: TSH  $<10$  vs. TSH  $\geq 10$ : síndrome metabólico, 56 (96,5%) vs. 2 (40%);  $\chi^2$  (1,  $n = 75$ ) = 4,26;  $p = 0,039$ . TSH  $<4,5$  vs. TSH  $\geq 4,5$ : c-LDL  $\text{mg/dl}$  (M = 95,9, DE = 45) vs. (M = 127, DE = 60);  $t$  (50) = 1,8;  $p = 0,074$ . La TSH  $\text{mU/l}$  media de prueba  $t$ : (2,2, DE = 1,2) vs. (8,13, DE = 3,61);  $t$  (73) = 10,5;  $p < 0,001$ ; y tratamiento complejo: 19 (33,3) vs. 2 (11,1);  $\chi^2$  (1,  $n = 75$ ) = 3,35;  $p = 0,067$  (Tabla 2).

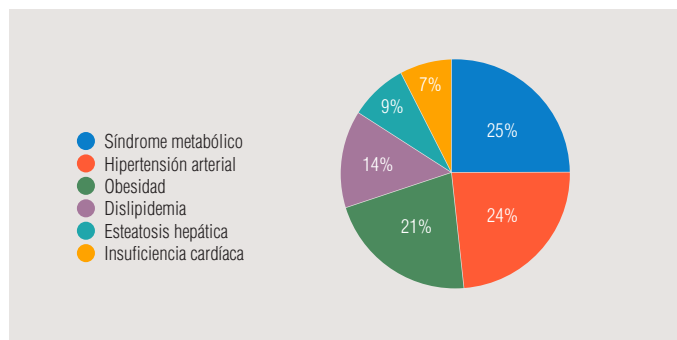


Figura 1. Comorbilidades.

TABLA 1. PARÁMETROS METABÓLICOS ANALIZADOS

Parámetros metabólicos	Media	Desvío estándar
Edad (años)	54,5	10,6
PAS (mm Hg)	128,78	17,76
PAD (mm Hg)	77,9	11,31
IMC	36,43	7,85
Glucemia en ayunas (mm Hg)	135	0,45
HbA1c (5)	6,6	1,45
Colesterol total (mg/dl)	180,63	57,07
c-HDL (mg/dl)	46,02	12,01
TAG (mg/dl)	181,04	92,52
c-LDL (mg/dl)	105,23	49,55

TABLA 2. SÍNTOMAS INICIALES

	TSH >4,5	TSH <4,5	p
IMC	35,33	36,23	NS
Glucemia en ayunas (mg/dl)	1,29	1,37	NS
HbA1c (%)	6,62	6,61	NS
Colesterol total (mg/dl)	187	175,21	NS
c-HDL (mg/dl)	44,62	45,31	NS
TAG (mg/dl)	196	180	NS
c-LDL (mg/dl)	127	95,92	NS
PAS (mm Hg)	122	130	NS
PAD (mm Hg)	75	78	NS

## Discusión

La prevalencia de hipotiroidismo es alta en pacientes con DM2, por lo que las últimas guías recomiendan la detección sistemática de esta asociación. Las hormonas tiroideas regulan el metabolismo de carbohidratos y lipoproteínas, y tienen una relación directa con insulinoresistencia, disglucemia y síndrome metabólico.

La asociación entre función tiroidea y DM2 es bidireccional y está sujeta a asociaciones complejas e interdependientes. Las hormonas tiroideas son importantes para mantener la glucemia, los niveles de insulina y la actividad del sistema nervioso simpático.

Tanto en nuestro estudio como en la bibliografía analizada (12) se registró en la población general una asociación frecuente entre DM2 e hipotiroidismo (subclínico y clínico), que predomina mayormente en pacientes de sexo femenino. La media de edad constatada en nuestro trabajo fue de 54,9 años, similar a la bibliografía revisada (4).

Las metas terapéuticas logradas en este trabajo fueron: HbA1c <7%, 51 (56,7%); LDL <100 mg/dl, 28 (31,1%); PA <130/80 mm Hg, 59 (65,6%), y fueron similares al estándar de nuestros pacientes solo diabéticos y del estudio National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) (13). Este estudio se realizó en Estados Unidos entre 1999 y 2010 en pacientes adultos diabéticos, donde se evaluaron metas terapéuticas (glucemia, presión arterial y colesterol) al optimizar el control glucémico. Además, se observó la disminución de complicaciones micro y macroangiopáticas.

Dentro de las comórbidas relacionadas en nuestra muestra, se constató con mayor frecuencia síndrome metabólico seguido de obesidad, hipertensión arterial y dislipidemia, datos similares a un estudio realizado en la provincia de Buenos Aires (4). Se puede observar que las comórbidas de nuestra población se relacionan probablemente con una adherencia terapéutica regular

o mala y hábitos higiénico-dietéticos pobres. El Health ABC Study (4) reveló que el hipotiroidismo subclínico se asoció a una mayor prevalencia de síndrome metabólico. La literatura revisada (4) menciona que el riesgo cardiovascular atribuible a factores clásicos, como hipertensión arterial y dislipidemia, puede agravarse en presencia de una disfunción tiroidea no diagnosticada en pacientes con DM2.

Es conocido que el hipotiroidismo se relaciona con la presencia de hipertensión arterial, cardiomegalia, insuficiencia cardíaca y enfermedad aterosclerótica (2). Esta situación se ha visto asociada a la presencia de dislipidemia, aumento de la presión arterial diastólica y disfunción endotelial. Otros autores mencionan que la complicación macroangiopática más frecuente es la cardiopatía isquémica, tanto en hipotiroidismo clínico como subclínico. El estudio Rotterdam (14), realizado en un grupo de mujeres ancianas, mostró que una insuficiencia tiroidea ligera era un factor de riesgo independiente de aterosclerosis aórtica e infarto de miocardio. Un estudio japonés (15) halló que la presencia de cardiopatía isquémica es independiente de otros factores como edad, presión arterial, índice de masa corporal, colesterol total, tabaquismo o diabetes. En coincidencia con los datos registrados en nuestro estudio y otros trabajos (4), la complicación microangiopática más frecuente hallada fue la retinopatía en un 21,7%, seguida de nefropatía en un 11,7% y neuropatía en un 5%. Dentro de los factores de riesgo relacionados con la retinopatía diabética se mencionan la duración de la diabetes, el pobre control glucémico, los registros tensionales aumentados y la dislipidemia (16). Se ha descrito una asociación entre hipotiroidismo y neovascularización prerretiniana. Además, la suplementación con hormonas tiroideas genera cambios en la densidad de los vasos sanguíneos. En cuanto a la nefropatía diabética, se sabe que se agrava por una disminución en el gasto cardíaco y aumento de la resis-

tencia vascular periférica generados en el hipotiroidismo. La hiperglucemia a largo plazo se asocia a enfermedad micro y macrovascular, mediada por la acumulación gradual de productos finales de glicación que son degradados si se realiza un control de glucemia intensivo, lo que se evidenció en el Estudio Prospectivo sobre Diabetes realizado en el Reino Unido (UKPDS, su sigla en inglés) (17), donde se constató que la optimización en el control glucémico mejora el riesgo de esas complicaciones.

En nuestro estudio, se observó el uso de metformina en un 88%. Varios autores (18) describen que el uso de metformina en pacientes diabéticos hipotiroideos con o sin tratamiento con levotiroxina reduce los niveles de TSH, sin cambios en los valores de T4 libre. El mecanismo por el cual se produciría esa interferencia no está muy claro; sin embargo, se ha descrito que la metformina mejora la reserva de hormonas tiroideas y, además, optimiza la modulación inhibitoria central de las hormonas tiroideas sobre la secreción de TSH. Por lo tanto, el uso de metformina disminuiría la prevalencia de hipotiroidismo.

Se ha encontrado que los pacientes con mal manejo glucémico en DM2 tienen mayor riesgo de hipotiroidismo subclínico (1). Como nuestro trabajo es un estudio observacional realizado en pacientes con tratamiento para sus factores de riesgo, no se halló relación alguna entre los valores de TSH y las metas terapéuticas analizadas, similar a lo ocurrido en otro estudio (1,2,4), y se halló una media de Hb1Ac de 6,6%.

En nuestro estudio, se observó principalmente el uso de metformina en más del 80%, seguido de insulino terapia en un 11,1% y uso de metformina más sulfonilurea en un 10%.

La terapia de reemplazo de hormona tiroidea se ha recomendado para los pacientes con hipotiroidismo clínico o subclínico asociado a síntomas, un riesgo cardiovascular elevado y/o autoinmunidad tiroidea. Se ha descrito que la instauración de levotiroxina mejora la sensibilidad de la insulina (19). Además, esta intervención terapéutica

mejora los parámetros del perfil lipídico, principalmente el colesterol total y el c-LDL, lo que otorga un efecto cardioprotector.

En el contexto de la asociación de dislipidemia con las mencionadas endocrinopatías, en nuestro estudio se observó el uso de estatinas en un 35%. El hipotiroidismo asociado al uso de estatinas podría vincularse a insulinoresistencia y DM, ya que ambos producen disfunción mitocondrial y fallo de células pancreáticas beta (20). Por esta razón, se recomienda detectar y tratar la patología tiroidea antes de iniciar el tratamiento con estatinas, ya que de esta manera disminuiría la incidencia de DM.

## Conclusiones

En nuestra muestra, se logró una TSH <10 en los pacientes con síndrome metabólico y las metas de c-LDL y la TSH media fueron significativamente menores en el grupo de TSH <4,5 mU/l, que requirió mayor uso de tratamiento complejo para el logro de las metas.

Podemos concluir que es conveniente evaluar la función tiroidea en pacientes con DM2, ya que su asociación es frecuente en la población adulta y podría empeorar el control metabólico y terapéutico, con aumento del riesgo cardiovascular. Acompañando esas endocrinopatías pueden existir enfermedades cardiovasculares concomitantes y, en consecuencia, acentuar el riesgo. En nuestra muestra, los que recibieron tratamiento complejo, tanto para DM, hipotiroidismo como para dislipidemia, lograron medias de c-LDL y TSH significativamente menores. Por tratarse de un estudio observacional realizado en pacientes con tratamiento para sus factores de riesgo, no se halló relación significativa entre los valores de TSH y los registros de HbA1c y tensionales. Por lo tanto, se sugiere la detección sistemática, el diagnóstico y el tratamiento temprano de la asociación de estas endocrinopatías, ya que podrían reducir el riesgo cardiovascular. **RAM**

## Referencias bibliográficas

1. Papazafropoulou A, Sotiropoulou A, Kokolaki A, et al. Prevalence of thyroid dysfunction among Greek type 2 diabetic patients attending an outpatient clinic. *J Clin Med Res* 2010;2(2):75-8
2. Cho J, Kim H, Lee J, et al. Poor glycemic control is associated with the risk of subclinical hypothyroidism in patients with type 2 diabetes mellitus. *Korean J Intern Med* 2016;31(4):703-11
3. Talwalkar P, Deshmukh V, Bhole M. Prevalence of hypothyroidism in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension in India: a cross-sectional observational study. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2019;12:369-76
4. Maxzud M, Rasjido L, Fregenal M y col. Prevalencia de disfunción tiroidea en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. *Medicina* 2016;76:355-8
5. Pesic MM, Radojkovic D, Antic S, et al. Subclinical hypothyroidism: Association with cardiovascular risk factors and components of metabolic syndrome. *Biotechnol Equip* 2015;29(1):157-63
6. Alamdari S, Amouzegar A, Tohidi M, et al. Hypothyroidism and lipid levels in a community based study. *Int J Endocrinol Metab* 2016;14(1):e22827
7. Duntas LH, Brenta G. A Renewed Focus on the Association Between Thyroid Hormones and Lipid Metabolism. *Frontiers in Endocrinology* 2018;9:511

8. Nannipieri M, Cecchetti F, Anselmino M, et al. Expression of thyrotropin and thyroid hormone receptors in adipose tissue of patients with morbid obesity and/or type 2 diabetes: effects of weight loss. *Int J Obes* 2009;33(9):1001-6
9. Baloch Z, Carayon P, Conte Devolx B, et al. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease by the national academy of clinical biochemistry. *Thyroid* 2003;13(1):3-126
10. Zimmet P, Alberti K, Ríos M. Una nueva definición mundial del síndrome metabólico propuesta por la Federación Internacional de Diabetes: fundamento y resultados. 2005;58(12):1371-6
11. González Iglesias R, Rubio Barutell L, Artola Menéndez S y col. Resumen de las recomendaciones de la American Diabetes Association (ADA) 2014 para la práctica clínica en el manejo de la diabetes mellitus. *Diabetes Práctica* 2014;05(2):1-24
12. Casaretto-Portales H, Arévalo-Oropeza M, Mass-Ubillus G y col. Frecuencia de disfunción tiroidea de reciente diagnóstico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 atendidos en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza. *Rev Soc Perú Med Interna* 2015;28(4):146-7
13. Ali M, Bullard K, MPH, Saaddine J, et al. Achievement of Goals in U.S. Diabetes Care, 1999-2010. *N Engl J Med* 2013;368(17):1613-24
14. Hak AE, Pols HA, Visser TJ, et al. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. *Ann Intern Med* 2000;132(4):270-8
15. Imaizumi M, Akahoshi M, Ichimaru S, et al. Risk for Ischemic Heart Disease and All-Cause Mortality in Subclinical Hypothyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2004;89(7):3365-70
16. Yang G, Yang J, Zhang L, et al. Association between subclinical hypothyroidism and proliferative retinopathy in type 2 diabetic patients: a case-control study. *Tohoku J Exp Med* 2010;222(4):303-10
17. Holman R, Sanjoy K. P, Bethel M, et al. 10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2008;359(15):1577-89
18. Capelli, C, Rotondi M, Pirola I, et al. TSH-Lowering Effect of Metformin in Type 2 Diabetic Patients. *Diabetes Care* 2009;32(9):1589-90
19. Danese MD, Ladenson PW, Meinert CL, et al. Clinical review 115: effect of thyroxine therapy on serum lipoproteins in patients with mild thyroid failure: a quantitative review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(9):2993-3001
20. Gronich N, Deftereos S, Lavi I, et al. Hypothyroidism is a risk factor for new-onset diabetes: A cohort study. *Diabetes Care* 2015;38(9):1657-64