

Correlación entre niveles de hormonas tiroideas y concentración sérica de interleucina 6 (IL-6), proteína C reactiva (PCR) y lactato deshidrogenasa (LDH), en pacientes con diabetes tipo 2

Correlation between levels of thyroid hormones and serum concentration of interleukin 6 (IL-6), C-reactive protein (CRP) and lactate dehydrogenase (LDH), in patients with type 2 diabetes

Jhoalmis Sierra-Castrillo¹, Lyz J. Gómez-Rave², Denny M. Cardenas-Sierra¹, Nicolás Villán - Bustamante¹, Nelsy Paola Acosta-León¹, Valmore Bermúdez-Pirela³

¹ Universidad de Santander. Bacteriología y Laboratorio clínico. Cúcuta, Colombia

² Institución Universitaria Colegio Mayor de Antioquia. Medellín, Colombia

³ Universidad Simón Bolívar. Barranquilla, Colombia

* **Dirigir correspondencia a:** jho.sierra@mail.udesa.edu.co - jhosica1988@hotmail.com

RESUMEN

Introducción: La insulina y las hormonas tiroideas tienen como función compartida regular el metabolismo, lo que ha llevado a muchos autores a indagar sobre la relación entre DM2, los trastornos tiroideos y sus mediadores bioquímicos. **Métodos:** Se basó en un modelo de cohorte transversal, observacional, que incluyó 125 sujetos con DM2 no controlados a los que se les realizaron las mediciones de los analitos utilizando pruebas químicas, enzimáticas e inmunométricas. **Resultados:** Se encontraron 88 pacientes con algún tipo de alteración en los niveles hormonales, de ellos más del 90,0% presentó baja concentración de T4L y más del 50% baja T3L, además se halló una correlación inversa entre LDH -TSH ($p = 0,02$) y LDH- Fructosamina ($p = 0,01$). En el grupo de diabéticos no alterados se encontró correlación directa entre LDH- IL-6 ($p = 0,01$). **Conclusiones:** Se pone de manifiesto que el paciente con DM2 es vulnerable a cambios en su función tiroidea. Según la literatura el trastorno más común es el hipotiroidismo subclínico, pero de acuerdo con nuestros resultados es posible que se pueda incluir el desarrollo del síndrome del enfermo eutiroideo (ESS). Aún es compleja la interpretación del papel de la PCR, la IL-6 y la LDH en estos procesos. Se sugiere investigar de una manera más rigurosa la LDH y su asociación con la TSH y la IL-6 durante DM2.

Palabras clave: Diabetes Mellitus tipo 2; hormonas tiroideas; lactato deshidrogenasa; interleucina 6.

ABSTRACT

Background: Insulin and thyroid hormones have a shared function regulating metabolism, which has led many authors to investigate the relationship between T2D, thyroid disorders and their biochemical mediators. **Methods:** Based on a cross-sectional, observational cohort model, which included 125 subjects with DM2, who underwent measurements of the analytes using chemical, enzymatic and immunometric tests. **Results:** 88 patients were found with some type of alteration in the hormonal levels, of them more than 90.9% presented low concentration of FT4 and more than 50% low FT3, in addition an inverse correlation was found between LDH -TSH ($p = 0.02$) and LDH- Fructosamine ($p = 0.01$). In the group of unaltered diabetics, a direct correlation was found between LDH-IL-6 ($p = 0.01$). **Conclusions:** It is clear that T2D patients are vulnerable to changes in thyroid function. According to the literature, the most common disorder is subclinical hypothyroidism, but according to our results it is possible to include the development of the euthyroid sick syndrome (ESS). The interpretation of the role of PCR, IL-6 and LDH in these processes is still complex. It is suggested to investigate in a more rigorous way the LDH and its association with TSH and IL-6 during T2D.

Keywords: Diabetes Mellitus type 2; thyroid hormones; lactate dehydrogenase; interleukin

Proceso editorial

Recibido: 12 03 20

Aceptado: 10 06 20

Publicado: 20 06 20

[DOI10.17081/innosa.77](https://doi.org/10.17081/innosa.77)

©Copyright 2020

Sierra-Castrillo¹ et al.



I. INTRODUCCIÓN

Se ha considerado que las enfermedades de origen endocrino y metabólico se encuentran dentro de las que más afectan a las poblaciones. Sin embargo, existen muy pocos reportes con cifras que permitan tener una idea cercana de su prevalencia a nivel mundial (1). En las últimas décadas, este tipo de trastornos se han incrementado de forma considerable, principalmente aquellos relacionados con la nutrición y el metabolismo; como la obesidad y la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), por lo que se han convertido en objeto de muchas investigaciones (2).

Según la Asociación Americana de Diabetes (ADA), la DM2 es un conjunto de enfermedades metabólicas caracterizadas por hiperglicemia, deficiencia en la secreción de insulina, resistencia a la insulina o ambas (3). En el mundo, esta enfermedad ha aumentado considerablemente afectando a más de 422 millones de personas y representando la causa de muerte directa de 1,5 millones de ellas (4).

Comportamiento similar se ha podido observar con los síndromes tiroideos, gracias al desarrollo de técnicas de laboratorio más sensibles y a estudios de imagenología. De acuerdo con la Asociación Colombiana de Endocrinología, en el consenso colombiano para el diagnóstico y manejo de las enfermedades tiroideas en el país hay muy pocos reportes sobre el estudio de alteraciones de la función tiroidea y la prevalencia de las mismas en Colombia (5).

Evidencias indican que hay una fuerte asociación entre la función tiroidea y el metabolismo de la glucosa, por lo tanto, disturbios en el equilibrio homeostático de uno de estos procesos podrían afectar en igual proporción y de manera conjunta el otro. De este modo, los pacientes diabéticos, dada su condición, podrían experimentar síndromes tiroideos que conllevarían a agravar más su estado de enfermedad (6).

No son muy claros los mecanismos subyacentes que relacionan la DM2 con las alteraciones en la glándula tiroides, pero se cree que están condicionados por el aumento en la respuesta inflamatoria, el estrés oxidativo y el daño vascular (7).

Respecto a la respuesta inflamatoria, se ha evidenciado que la interleucina 6 (IL6), de producción ubicua, aumenta en concentraciones estadísticamente significativas en los pacientes diabéticos, al compararse con individuos sanos (8). Ahora, estudios también asocian aumento de esta citoquina con algunas disfunciones en la glándula tiroides (9). Los niveles elevados de proteína C reactiva (PCR), principal mediador aguas abajo en la respuesta inflamatoria de fase aguda, van de la mano con el aumento de IL-6. Esto se explica gracias a que su proceso de biosíntesis en el hepatocito es dependiente de IL-6 (10). Por lo tanto, podría sugerirse un papel sinérgico entre IL-6 y PCR en la enfermedad tiroidea.

De otro modo, el incremento en el estrés oxidativo es directamente proporcional a la concentración de especies reactivas de oxígeno, a la disfunción mitocondrial y a la utilización de la ruta glucolítica para la obtención de energía. Así mismo, tiene una relación inversa con el consumo de antioxidantes de origen endógeno y exógeno (11). A medida que las células utilizan el proceso de glucólisis para obtener energía ante alteraciones en la ruta que implica la

fosforilación oxidativa, aumenta la actividad de la enzima LDH, encargada de catalizar la transformación de piruvato a lactato (12).

Es importante mencionar, que otros factores condicionantes de tales alteraciones están ligados a la edad, el género y la ubicación geográfica de los individuos. De conformidad con lo anterior, es valioso tratar de vislumbrar con mayor claridad, mediante investigaciones científicas, la relación entre la DM2 y el desarrollo o la progresión de hipotiroidismo o hipertiroidismo, y más que eso, identificar si dichas alteraciones estarían siendo mediadas por el aumento de los promotores de inflamación IL-6 y PCR o por los elevados niveles de estrés oxidativo medidos a partir de la concentración de LDH.

II. MÉTODOS

La investigación se basó en un estudio transversal descriptivo, utilizando una muestra no probabilística a conveniencia conformada por 125 pacientes con DM2 durante los meses de mayo, junio y julio de 2017, pertenecientes al programa de diabéticos de la E.S.E IMSALUD Puente Barco León, Cúcuta, de acuerdo con los lineamientos requeridos para trabajos de investigación con poblaciones humanas y bajo la aprobación del comité de ética de la E.S. E IMSALUD, acta N° 020 del 4 de agosto de 2016. Resolución 499/2014.

Variables. Se determinaron variables antropométricas como peso, talla e índice de masa corporal (IMC) y niveles séricos de glucosa en ayuno, hemoglobina glicosilada (HbA1c), hormona estimulante de la tiroides (TSH), tetrayodotironina libre (T4L), triyodotironina libre (T3L), PCR, LDH e IL-6, utilizando pruebas colorimétricas y ensayos por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA). Los individuos se clasificaron de forma arbitraria en dos grupos según sus pruebas de función tiroidea; pacientes “con alteración” para aquellos que tuvieran algún tipo de alteración tiroidea; hipotiroidismo o hipertiroidismo clínico o subclínico, y pacientes “sin alteración” para los que se encontraran eutiroideos.

Criterios de inclusión. En el estudio se incluyeron personas mayores de 35 años, con diagnóstico de diabetes mayor a 6 meses, que aceptaron participar en la investigación y dejaron constancia de ello con la firma del consentimiento informado.

Los criterios de exclusión. Se excluyeron individuos con enfermedad cardíaca, pulmonar, diagnóstico de cáncer o antecedentes de tratamiento con radiación, dislipidemia secundaria según la clasificación de Fredrickson (13-14), obesidad tipo III, estado de embarazo y tratados con fármacos que puedan alterar el perfil tiroideo basados en la compilación realizada por Koulouri et al.(15).

Consideraciones bioéticas. En este estudio se siguieron los lineamientos establecidos en la Declaración de Helsinki, las pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud con seres humanos CIOMS y la resolución colombiana 8430 de 1993, donde se destacan la realización del trabajo de investigación exclusivamente a cargo de personas con la debida preparación científica y bajo la vigilancia de profesionales de la salud; por otra parte, se respeta el derecho de cada individuo de decidir participar o no en la investigación, siempre salvaguardando su integridad personal y su privacidad (Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas 1993).

Recolección de las muestras. La toma de muestra se realizó basados en el protocolo de Aznar et al. (16) tras cumplir con un ayuno de 08 a 12 horas. Se procedió con la extracción de 10 ml de sangre venosa, que se dispensó en tubos estériles de 5 mL; uno con anticoagulante EDTA para la obtención de sangre total y otro sin anticoagulante que se centrifugó a 3000 rpm para separar y utilizar el suero.

Determinación de glicemia. A partir del suero obtenido, se determinaron los niveles de glucosa en ayunas por el método glucosa-oxidasa de Wiener Lab, en el analizador químico automatizado CB3500 I (Wiener Lab, Rosario, Argentina). El resto del suero se depositó en viales marcados y se almacenó a -20°C hasta un posterior análisis.

Determinación de hemoglobina glicosilada (HbA1c). La HbA1c, se determinó cuantitativamente a través de inhibición inmunturbidimétrica utilizando el kit de la casa comercial Wiener Lab y el analizador químico automatizado CB3500 I (Wiener Lab, Rosario, Argentina).

Determinación proteína C reactiva ultrasensible (PCR). Método inmunturbidimétrico con látex para la determinación cuantitativa de proteína C reactiva (PCR), Wiener lab 2000 Rosario – Argentina. el analizador químico automatizado CB3500 I (Wiener Lab, Rosario, Argentina).

Determinación lactato deshidrogenasa (LDH). Siguiendo el método UV optimizado (SFBC) se determinó la actividad lactato deshidrogenasa (LDH) utilizando una porción del suero, con reactivos de la casa Wiener Lab y el analizador químico automatizado CB3500 I (Wiener Lab, Rosario, Argentina).

Determinación de hormonas tiroideas (TSH; T3L y T4L) e interleucina 6 (IL-6). Los sueros guardados en viales se descongelaron para la determinación cuantitativa de los niveles de IL-6 (Casa comercial eBioscience-Thermo Fisher Scientific, Waltham, Massachusetts, Estados Unidos). Esta prueba tiene una sensibilidad de 4 pg/mL. Se tomó como intervalo biológico un valor <12,7 ng/ml del kit IL-6 ELISA, IBL Referencia International BE53061, basado en mediciones realizadas a humanos aparentemente sanos utilizando la misma técnica.

Para la determinación de la concentración de las hormonas tiroideas se utilizó la prueba ELISA de la casa comercial AccuBind-325300, USA. La prueba para TSH, tiene una sensibilidad (límite de detección) de 0 µUI/ml, hallada determinando la variabilidad del calibrador sérico con un 95% de certeza para la dosis mínima (1 hora incubación = 0.078µUI/ml y 2 horas de incubación = 0.027 µUI/ml). La ELISA para la determinación de T3 libre y T4 libre AccuBind se trabajó con una sensibilidad de 0.05 pg/ml. La sensibilidad se evaluó determinando la variabilidad del calibrador 0 pg/ml y utilizando el valor estadístico de 95% de certeza para calcular la dosis mínima.

Todas los ELISA realizados se leyeron en un equipo Chromate 4300, de lavado STAT FAX 2600 e incubadora STAT FAX 2200 (Awareness Technology, Inc., Palm City, Florida, Estados Unidos).

Análisis estadístico. El análisis estadístico de los resultados se basó en la representación de la información de manera gráfica en diagramas de barra, distribuciones de frecuencia simple y tablas de contingencia. Se aplicó el cálculo de medidas descriptivas como promedios y desviación estándar, prueba de hipótesis para diferencia de promedios, así como el cálculo de los coeficientes de correlación de Pearson (R de Pearson) y de Spearman (R de Spearman) para las variables de interés. Las conclusiones de los resultados se proporcionaron bajo un nivel de confianza del 95%.

III. RESULTADOS

De los 125 sujetos diabéticos estudiados, 88 presentaron algún tipo de alteración tiroidea, entendida como la elevación o disminución de los niveles séricos de las hormonas TSH, T4L y T3L, cuyos intervalos biológicos de referencia utilizados fueron 0,4 - 4,2 μ UI/mL, 0,9 – 1,7 ng/dL y 2,0 – 5,0 pg/mL respectivamente, siguiendo el protocolo establecido por Miraval et al.(17) para disfunciones tiroideas La distribución de la muestra según el sexo se presenta en la **Tabla 1**.

Tabla 1. Distribución de los pacientes de acuerdo con el sexo y la alteración en función tiroidea

Grupo	n*	Masculino n (% fila).	Femenino n (% fila)
Pacientes con alteración en función tiroidea**	88	26 (29,5)	62 (70,5)
Pacientes eutiroideos***	37	9 (24,3)	28 (75,7)
Total	125	35 (28,0)	90 (72,0)

*Número de individuos

**Hipertiroidismo o hipotiroidismo clínico o subclínico

***Sin ninguna alteración en las hormonas tiroideas

Fuente: Elaboración propia

Para las variables edad, peso, talla, IMC, glicemia en ayuno, % HbA1c, fructosaminas, PCR, IL-6 y LDH, se encontró que no existe diferencia estadística significativa entre el grupo de pacientes con alteración y sin ella ($p > 0,05$). Además, la media de los niveles séricos de glucosa, hemoglobina glicosilada, fructosaminas e IL-6, se halló por encima del valor biológico establecido en ambos grupos. Estos resultados se exponen en la **Tabla 2**.

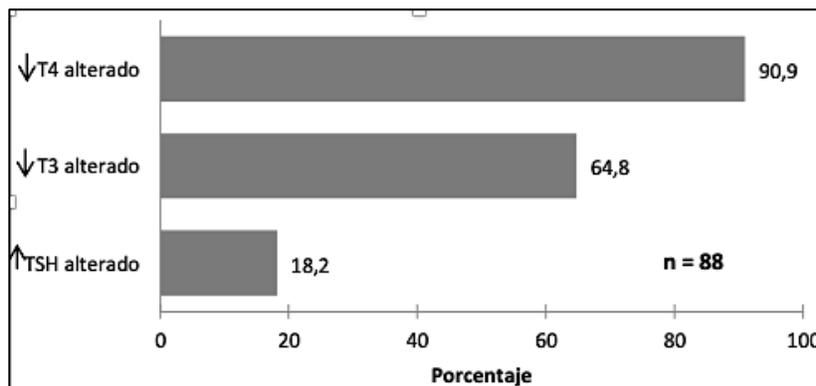
En los pacientes que presentaron alteración de hormonas tiroideas, se encontró que el 90,9% tenía bajo nivel de T4L (<0,9 ng/dL) y el 64,8% de ellos se acompañaba de bajo nivel de T3L (<1,4 pg/mL). Aunque se observaron pocos casos con anomalías respecto a los valores de TSH (18,2%), en la mayoría de ellos ésta se encontraba elevada (>4.2 mUI/L). La distribución de los individuos de acuerdo con los resultados de concentración hormonal se esquematiza en la **Figura 1**.

Tabla 2. Medidas descriptivas de las variables estudiadas

Variable	IBR	Grupo de Pacientes	n	Media	DS	Mín	Máx	valor p
Edad (Años)	---	Con alteración	88,0	63,1	8,5	38,0	87,0	0,488
		Sin alteración	37,0	61,5	12,2	26,0	90,0	
Peso (Kg)	---	Con alteración	88,0	67,4	11,6	39,0	124,0	0,877
		Sin alteración	37,0	66,9	14,5	45,0	101,0	
Talla (m)	---	Con alteración	88,0	1,6	0,1	1,4	1,8	0,863
		Sin alteración	37,0	1,6	0,1	1,4	1,9	
IMC (Kg/m ²)	[17 – 41]	Con alteración	88,0	26,4	4,0	17,3	40,4	0,657
		Sin alteración	37,0	26,0	5,2	17,2	40,9	
Glicemia (mg/dL)	[70 – 110]	Con alteración	88,0	146,5*	80,5	59,0	448,0	0,606
		Sin alteración	37,0	139,0*	53,5	68,0	296,0	
HbA1c (%)	[4,8 - 5,9]	Con alteración	88,0	7,9*	2,7	3,8	15,7	0,395
		Sin alteración	37,0	8,4*	3,0	4,6	16,0	
PCR (mg/L)	[0 – 5]	Con alteración	88,0	4,6	6,8	0,0	35,0	0,439
		Sin alteración	37,0	3,6	5,5	0,0	30,0	
LDH (UI/L a 37°C)	[230 – 460]	Con alteración	88,0	274,0	71,0	114,0	567,0	0,975
		Sin alteración	37,0	273,5	61,7	136,0	429,0	
Fructosamina (mmol/L)	[1,9 – 2,9]	Con alteración	88,0	4,8*	1,5	0,1	9,4	0,216
		Sin alteración	37,0	4,4*	0,9	3	6,1	
IL-6 (pg/mL)	[< 12,7]	Con alteración	88,0	13,2*	24,6	1,3	167,0	0,177
		Sin alteración	37,0	22,3*	37,1	1,0	158,0	

IMC = índice de masa corporal, HbA1c = hemoglobina glicosilada, PCR = proteína C reactiva, LDH = lactato deshidrogenasa, IL-6 = interleucina 6, n = número de pacientes, IBR = intervalo biológico de referencia, Media = valor promedio de la variable, DS = desviación estándar, Mín = valor mínimo, Máx = valor máximo, Valor p = significancia estadística <0,05, * = valor que se sale del IBR.

Fuente: Elaboración propia.

Figura 1. Presencia de alteración por tipo de hormona

Fuente: Elaboración propia

El 81,8% presentaron un hipotiroidismo subclínico con TSH normal, el 2,3% T3 disminuido y 26,1% del T4 disminuido y el 53,4% con T3 Y T4 disminuido al tiempo. Y el 17.1% de los pacientes presentaron hipotiroidismo clínico, tal como se muestra en la **Tabla 3**.

Tabla 3. Presencia de alteración por tipo de hormona

Hormonas alteradas	Frecuencia	Porcentaje
TSH ↑	1	1,1%
T3 ↓	2	2,3%
T4 ↓	23	26,1%
TSH ↑ y T3 ↓	5	5,7%
TSH ↑ y T4 ↓	7	8,0%
T3 ↓ y T4 ↓	47	53,4%
TSH ↑, T3 ↓ y T4 ↓	3	3,4%
Total	88	100,0%

Fuente: Elaboración propia

Los resultados más relevantes del estudio de correlación entre las variables (tabla 4), en los pacientes diabéticos clasificados como alterados, mostraron que existe asociación inversa y significativa entre niveles de TSH y concentración de LDH ($p = 0.02$), del mismo modo se encontró relación inversa y significativa entre LDH y fructosamina sérica ($p = 0.01$). La tendencia de correlación entre TSH y la concentración de PCR, IL-6 y fructosamina es inversa. Comportamiento en parte similar, se observa con T4L y T3L, sin embargo, en ninguno de los casos es estadísticamente significativo ($p > 0.05$).

Tabla 4. Correlaciones bivariadas entre variables de interés en pacientes diabéticos con alteración tiroidea

Variables		Concentración de TSH	Concentración de T3L	Concentración de T4L	PCR	LDH	Fructosamina	IL6
Concentración de TSH	Coefficiente de correlación	1	-0,02	-0,07	-0,05	-0,24	-0,01	-0,04
	Significancia	.	0,82	0,52	0,62	0,02	0,9	0,71
	N	88	88	88	88	88	88	88
Concentración de T3L	Coefficiente de correlación	-0,02	1	0,13	-0,05	-0,02	-0,17	0,06
	Significancia	0,82	.	0,25	0,63	0,84	0,11	0,56
	N	88	88	88	88	88	88	88
Concentración de T4L	Coefficiente de correlación	-0,07	0,13	1	-0,08	-0,01	-0,02	-0,13
	Significancia	0,52	0,25	.	0,48	0,95	0,86	0,24
	N	88	88	88	88	88	88	88
PCR	Coefficiente de correlación	-0,05	-0,05	-0,08	1	0,03	0,17	0,05
	Significancia	0,62	0,63	0,48	.	0,77	0,12	0,64
	N	88	88	88	88	88	88	88
LDH	Coefficiente de correlación	-0,24	-0,02	-0,01	0,03	1	-0,26	0,01
	Significancia	0,02	0,84	0,95	0,77	.	0,01	0,96
	N	88	88	88	88	88	88	88
Fructosamina	Coefficiente de correlación	-0,01	-0,17	-0,02	0,17	-0,26	1	0,10
	Significancia	0,9	0,11	0,86	0,12	0,01	.	0,37
	N	88	88	88	88	88	88	88
IL6	Coefficiente de correlación	-0,04	0,06	-0,13	0,05	0,01	0,10	1
	Significancia	0,71	0,56	0,24	0,64	0,96	0,37	.
	N	88	88	88	88	88	88	88

n = número de pacientes.

Fuente: Elaboración propia.

Respecto al grupo de pacientes diabéticos clasificados como no alterados (tabla 5), se halló que hay correlación directa y significativa entre niveles de LDH e IL-6 ($p = 0.01$), también se observa una fuerte relación inversa entre TSH y LDH, pero no alcanza a tener importancia estadística ($p = 0,09$).

La tendencia de correlación entre TSH y la concentración de PCR, fructosamina e IL-6 es directa. T4L conservan una tendencia positiva respecto a LDH, fructosamina e IL-6 y una tendencia negativa con PCR. T3L por su parte, tiene relación inversa con fructosamina y directa con PCR, LDH e IL-6. En ninguno se evidencia significancia estadística ($p > 0.05$).

IV. DISCUSIÓN

La DM2 se concibe como una enfermedad crónica de origen multifactorial e inmunomediada, que afecta directamente los procesos metabólicos del individuo. Dada su alta prevalencia en la población mundial, los mecanismos que subyacen su desarrollo, las complicaciones derivadas y las posibles opciones terapéuticas son cuestión activa de investigación (18) (19).

El paciente diabético por su parte puede experimentar cambios en otros órganos endocrinos, donde se resalta el funcionamiento del eje hipotálamo – hipófisis – tiroides cuyo papel homólogo al páncreas se da en la regulación del metabolismo. De acuerdo con recientes investigaciones, se han fortalecido los indicios que señalan como a factores desencadenantes la resistencia a la insulina, el incremento de citoquinas principalmente provenientes del tejido adiposo, el estrés oxidativo, la inhibición de enzimas cruciales para la síntesis hormonal y la sobre posición de rutas mitogénicas (20-22).

Teniendo en cuenta que la muestra fue no probabilística, se evidencia la mayor participación del sexo femenino en el estudio, los cuales presentaron una disminución de los niveles de hormonas T4L y T3L que podría presuponer inicialmente un hipotiroidismo, sin embargo, al analizar los niveles de TSH ninguno de ellos pudo ser clasificado con hipo o hipertiroidismo clínico o subclínico, ya que no se observó un cambio significativo en esta hormona.

Estos resultados discrepan respecto a estudios previos de función tiroidea realizados por Ramesh et al (23), Jain et al (24), Khan et al (25) y Vazquez et al (26), en sujetos de ambos sexos con DM2, donde se pone de manifiesto un cambio notorio en los niveles de TSH, que lleva al desarrollo de hipotiroidismo, en especial el de tipo subclínico por su alto porcentaje de frecuencia. Sin embargo, nuestro estudio concuerda con el hecho de encontrar en la población diabética la presencia de trastornos tiroideos en la población de estudio en general como casos de hipertiroidismo clínico y subclínico.

Estos cambios en el comportamiento hormonal lo justifican basados en la relación compleja e interdependiente entre el papel de la insulina y las hormonas tiroideas. El incremento del péptido C paralelo a la hiperinsulinemia al parecer mejoran la síntesis proteica y disponibilidad de la TSH, la elevación de la glucemia afecta negativamente la función de ciertas deiodinasas causando déficit en la conversión de T4 a T3, por otra parte, hay menor aclaramiento de rT3 que se ve reflejado en su aumento progresivo, y existe mayor posibilidad de formación de autoantigueros dirigidos contra la glándula tiroides que afectan su morfología y función (20) (23-25).

Tabla 5. Correlaciones bivariadas entre variables de interés en pacientes diabéticos sin alteración tiroidea

Variables		Concentración de TSH	Concentración de T3L	Concentración de T4L	PCR	LDH	Fructosamina	IL6
Concentración de TSH	Coefficiente de correlación	1	-0,08	-0,28	0,13	-0,28	0,13	0,18
	Significancia		0,65	0,1	0,46	0,09	0,45	0,28
	N	37	37	37	37	37	37	37
Concentración de T3L	Coefficiente de correlación	-0,08	1	0,03	0,1	0,19	-0,12	0,00
	Significancia	0,65		0,86	0,57	0,26	0,47	0,98
	N	37	37	37	37	37	37	37
Concentración de T4L	Coefficiente de correlación	-0,28	0,03	1	-0,02	0,03	0,01	0,10
	Significancia	0,1	0,86		0,92	0,85	0,96	0,55
	N	37	37	37	37	37	37	37
PCR	Coefficiente de correlación	0,13	0,1	-0,02	1	-0,16	0,14	0,10
	Significancia	0,46	0,57	0,92		0,34	0,42	0,56
	N	37	37	37	37	37	37	37
LDH	Coefficiente de correlación	-0,28	0,19	0,03	-0,16	1	-0,12	0,45
	Significancia	0,09	0,26	0,85	0,34		0,49	0,01
	N	37	37	37	37	37	37	37
Fructosamina	Coefficiente de correlación	0,13	-0,12	0,01	0,14	-0,12	1	0,10
	Significancia	0,45	0,47	0,96	0,42	0,49		0,54
	N	37	37	37	37	37	37	37
IL6	Coefficiente de correlación	0,18	0,00	0,10	0,10	0,45	0,10	1
	Significancia	0,28	0,98	0,55	0,56	0,01	0,54	
	N	37	37	37	37	37	37	37

n = número de pacientes.

Fuente: Elaboración propia.

Los antecedentes familiares más relevantes en la población objeto de estudio fueron la diabetes, la obesidad y la dislipidemia.

Según lo anterior, podría decirse con certeza que los pacientes diabéticos tienen mayor riesgo de desarrollar disfunciones tiroideas en comparación con poblaciones sanas, pudiendo exacerbar ciertas complicaciones como la neuropatía, retinopatía y la nefropatía diabética.

Otras investigaciones hablan de la influencia de la resistencia a la insulina (27), los medicamentos para el control diabético (28), la disfunción de la actividad de la deiodinasa hepática 5' (29) los niveles de lactato y el estrés oxidativo (30) en los cambios de las hormonas tiroideas ocurridos durante la enfermedad diabética.

Es importante mencionar que, aunque en nuestro estudio no se evidenció hipotiroidismo subclínico, las concentraciones bajas de T4L y T3L podrían estar indicando la presencia del síndrome del enfermo eutorioideo (ESS) o de manera alternativa llamado síndrome de la enfermedad no tiroidea (NTIS) (31).

Esta condición se caracteriza por un patrón de alteración tiroidea durante una enfermedad no tiroidea donde predominan bajos niveles de T3 total (TT3) y T3L, bajos o normales niveles de T4 total (TT4) y T4L, aumento en la concentración de T3 inversa (rT3) y una TSH normal (32). Dentro de las causas se citan el incremento del estado inflamatorio de fase aguda o crónica modulado por las citoquinas IL-6, IL-1, IL-8 y TNF- α . Bioquímicamente se produce inhibición de las enzimas deiodinasas tiroideas D1, D2 y D3. Este síndrome guarda relación con la gravedad de la enfermedad y las cifras de mortalidad, por lo que es útil en la valoración de pacientes en estado crítico. No se ha podido explicar si aparece como respuesta adaptativa ante la enfermedad sistémica o si por el contrario es el reflejo del desequilibrio metabólico del organismo (32-35).

En el ámbito clínico el ESS ha generado gran controversia debido a la falta de datos, se presume de acuerdo con ciertas observaciones que se gesta bajo condiciones de ayuno, DM2, enfermedades crónicas degenerativas, trauma, sepsis, infarto de miocardio, enfermedad sistémica entre otras (36).

Se necesitan más estudios que permitan aclarar aspectos tales como; mecanismo bioquímico, si requiere o no de tratamiento y los tipos de riesgos que implica su aparición. Particularmente, en nuestro estudio hubiese sido de gran valor la medición de rT3 y albúmina. Ésta última como marcador de agotamiento de aminoácidos y ATP necesarios para la función de la deiodinasa (37).

Del análisis de la edad y las variables antropométricas se concluye que no hay diferencia estadística significativa entre los individuos con y sin alteración, no obstante, la edad y el peso promedio del grupo con alteración fue ligeramente superior. En una revisión realizada por Azigne et al. se describen algunas evidencias epidemiológicas que demuestran que las alteraciones en la función hormonal tiroidea no solo son frecuentes en pacientes con DM2 sino que además tipo de trastorno exhibido parece cambiar con la población estudiada, el sexo, la edad y el estado de insulinoresistencia (38). Según el estudio de P. Aschner sobre epidemiología de la diabetes en Colombia y el Consenso colombiano para el diagnóstico y manejo de las enfermedades tiroideas de la Asociación Colombiana de Endocrinología, la DM2 y la disfunción tiroidea son trastornos que se presentan con mayor prevalencia en mujeres y se incrementan con la edad, afirmación que concuerda con los resultados obtenidos (5) (39).

El análisis químico de sangre reveló que la media de la concentración de glucosa en ayuno, del porcentaje de HbA1c y de la fructosamina, para ambos grupos, se encontraba por encima de los valores biológicos permitidos, confirmando que los pacientes al momento del estudio presentaban diabetes no controlada. La media de la concentración de la PCR y de la LDH, estaban dentro del valor permitido en cada caso, sin embargo, al observar los valores máximos se evidenció la presencia de pacientes que sobrepasaron estos rangos, con más

influencia en los que presentaron alteración tiroidea. La concentración promedio de IL-6 se situó por encima del valor de referencia en ambos grupos, siendo más evidente en los individuos sin alteración tiroidea. Como se muestra, en ninguno de los parámetros anteriormente descritos se encontró diferencia estadística significativa entre los individuos con alteración tiroidea y sin ella.

Es bien conocida la relación entre la IL-6 y la inducción de la síntesis hepática de la PCR. Desde el punto de vista bioquímico se ha sugerido que ambas proteínas se asocian con hiperglucemia, síndrome de resistencia a la insulina, DM2 y dislipidemias. Es de suponer que la elevación en la IL-6 observada guarde relación con el estado patológico propio de la diabetes, además, debe tenerse en cuenta que la media del IMC en los grupos estudiados corresponde a una clasificación de sobrepeso, en este orden se ha encontrado que una parte considerable de la IL-6 se origina en el organismo a partir del tejido adiposo subcutáneo, principalmente desde la grasa omental (40) (41). Peixoto et al. concluyen que entre la PCR y la función tiroidea no existe una asociación consistente, ya que esta encuentra más dependencia en el tejido adiposo, demostrado por las correlaciones positivas en pacientes con obesidad y síndrome metabólico (42) Abozenah et al. encuentran que la IL-6 desempeñaría un papel de citocina reguladora en varios sistemas endocrinos incluyendo la glándula tiroides, donde facilita el efecto inhibitorio ya estudiado de la IL-1 sobre las funciones de las células foliculares, además a la IL-6 se le adjudica en gran medida la alteración en la función deiodinasa (43) (45).

Compartimos la opinión de Rasmussen et al, cuando afirman que los mecanismos mediante el cual las citocinas interactúan con los tirocitos in vivo aún no son bien conocidos, por lo que es importante esclarecer si estas sustancias actúan directamente sobre los tirocitos o si sus efectos están mediados por otras células (45).

Aunque los resultados no muestran clara evidencia de modificaciones importantes en la concentración de LDH, McGrowder et al. piensan basados en revisiones, que existe un patrón de elevación de las enzimas séricas en pacientes con trastornos tiroideos, por lo que determinaron la actividad de la creatinquinasa (CK) y la lactato deshidrogenasa (LDH) en sujetos con estas características, encontrando incremento de la LDH en aquellos con hipotiroidismo clínico y subclínico determinado por la elevación de TSH, por lo que han sugerido la posibilidad de utilizarse dentro de las pruebas de cribado para diagnóstico de hipotiroidismo (46). Si bien nuestros pacientes no son propiamente hipotiroideos comparten algunas de sus características. Causa incertidumbre el haber encontrado una relación inversa y significativa entre LDH – TSH en el grupo de individuos con alteración tiroidea, que se contrapone al estudio anterior.

La disminución de la LDH conforme al aumento de la TSH difiere de los hallazgos encontrados por Roti et al. donde en estado hipotiroideo, que como se expuso cursa con elevación de TSH, hay incremento evidente de diferentes enzimas, incluyendo la LDH y la creatina quinasa. Sugieren que estas elevaciones enzimáticas podrían relacionarse con mayor aclaramiento del hígado, pero se debe replantear y estudiar bioquímicamente las modificaciones que ocurren en el funcionamiento hepático durante DM y enfermedad tiroidea, y si estas modificaciones estarían relacionadas con la disminución del metabolismo basal y el estrés oxidativo (45-47).

También hubo asociación significativa entre LDH – Fructosamina para el mismo grupo, pero se encuentra poca información que hace referencia a esta relación.

A parte, se encuentra relación estadística significativa entre los niveles de LDH e IL-6 para los pacientes sin alteración tiroidea. Wu Yong et al. habla sobre el rol del TNF- α como inductor de la síntesis de LDH y lactato, mientras que al mismo tiempo el lactato induce la liberación de TNF- α e IL-6 en algunas células (12),(48). Una investigación realizada por Sierra et al, en la misma región de nuestro estudio sobre pacientes con DM2, demostró concentraciones séricas elevadas de TNF- α y además éstas se correlacionaron con microalbuminuria como marcador temprano de daño renal. Por lo tanto, vale la pena preguntarse por qué no se encontró esta relación en el grupo de pacientes con alteración tiroidea (49).

De acuerdo con Antunes et al. y Christ-Crain et al. la TSH estimula la síntesis y liberación de IL-6 principalmente a partir de adipocitos diferenciados y se correlaciona directamente con la PCR sérica. Esta afirmación es coherente con los resultados observados para los individuos sin alteración, donde a pesar de no existir significancia estadística si se da esta tendencia directamente proporcional entre TSH y PCR e IL-6. Sin embargo, contrasta con lo observado en el grupo de pacientes con alteración tiroidea, donde IL-6 y PCR tendrían una relación inversa con TSH, aunque no se evidencia significancia estadística. Es importante esclarecer este comportamiento en estudios posteriores (50-52).

En cuanto a la sintomatología, es difícil identificar un trastorno tiroideo en un paciente diabético, ya que muchos de ellos se interpolan en ambas situaciones. Sin embargo, en el hipertiroidismo que cursa con DM2 hay control glucémico notablemente deficiente, por lo tanto, manifestaciones como sed, boca seca, alta frecuencia urinaria nocturna, pérdida de peso y fatiga tendrían que evaluarse con cautela a fin de prevenir emergencias hiperglucémicas (53). Ahora, durante el hipotiroidismo el paciente diabético podría experimentar cuadros hipoglucémicos (30) (54).

V. CONCLUSIONES

La disfunción tiroidea es un trastorno que aparece con alta prevalencia en el paciente diabético. Se habla sobre el hipotiroidismo subclínico como la alteración más común, pero de acuerdo con nuestro estudio, podría observarse también ESS caracterizado por bajos niveles de T4 y T3. Se sugiere investigar a fondo el papel de la LDH y su correlación con la TSH, la IL-6 y los niveles de fructosaminas, a fin de esclarecer su utilidad dentro de las pruebas de cribado de función tiroidea. Se recomienda, además, la medición de hormonas tiroideas de manera periódica y ante cambios metabólicos relevantes, para oportunamente prevenir la aparición de complicaciones y reducir las tasas de mortalidad.

Agradecimientos

Los autores agradecen a la Universidad de Santander, a la Institución Universitaria Colegio Mayor de Antioquia y a la Empresa Social del Estado "IMSALUD". Esta investigación fue financiada por Proyectos de Investigación Convocatoria Interna Focalizada de Proyectos de Investigación y Desarrollo Tecnológico 2016-2017, código proyecto PICF0216385671771EJ, acta de inicio 071-16.

Contribución de los autores: "Jhoalmis Sierra-Castrillo contribuyó con la conceptualización, escritura, adquisición de fondos y metodología; Lyz Gómez-Rave contribuyó escritura, revisión y edición; Denny Cárdenas-Sierra contribuyó con la adquisición de fondos y recolección de la información y procesamiento de las muestras. Los estudiantes Nicolas-

Villan y Nelsy-Acosta apoyaron en la recolección de la información y procesamiento de la muestra. Todos los autores han leído y aceptado la versión publicada del manuscrito.”

Conflictos de intereses: Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

REFERENCIAS

1. Golden S, Robinson K, Saldanha I, Blair Anton, Paul W. Ladenson Prevalence and Incidence of Endocrine and Metabolic Disorders in the United States: A Comprehensive Review. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94(6):1853–1878. DOI: [10.1210/jc.2008-2291](https://doi.org/10.1210/jc.2008-2291)
2. Liberman C. Prevalencia e incidencia de los principales trastornos endocrinos y metabólicos. *Rev. Med. Clin. CONDES.* 2013;24(5):735-741. DOI: [10.1016/S0716-8640\(13\)70217-7](https://doi.org/10.1016/S0716-8640(13)70217-7)
3. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.* 2010; 33(1):S62–S69. DOI: [10.2337/dc10-S062](https://doi.org/10.2337/dc10-S062)
4. Organización Mundial de la Salud. 10 datos sobre la diabetes. Nota descriptiva. 2016. Fecha de consulta: mayo de 2020. Disponible en: <https://www.who.int/features/factfiles/diabetes/es/>.
5. Asociación Colombiana de Endocrinología. Consenso Colombiano para el diagnóstico y manejo de las enfermedades tiroideas. *Acta Médica Colombiana.* 1999; Vol. 24 N° 4 - Julio-Agosto.
6. Stuart Ira Fox. *Fisiología Humana.* Ed. McGraw-Hill 10ª Ed. 2011: 311-354.
7. Azinge N. Type 2 diabetes mellitus and thyroid dysfunction: an intertwined duo. *Africa Health.* 2015: 21- 23. Disponible en: <http://africa-health.com/wp-content/uploads/2015/10/8.-AJDM-review-article.pdf>
8. Pradhan A, Manson J, MD, Rifai N. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA.* 2001; 286(3):327-34. DOI: [10.1001/jama.286.3.327](https://doi.org/10.1001/jama.286.3.327)
9. Lakatos P, Foldes J, Horvath C, Kiss L, Agnes T, Istvan T *et al.* Serum Interleukin-6 and Bone Metabolism in Patients with Thyroid Function Disorders. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 1997; 82(1): 78-81. DOI: [10.1210/jcem.82.1.3641](https://doi.org/10.1210/jcem.82.1.3641)
10. Pepys M, Hirschfield G. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest.* 2003; 111(12): 1805-1812. DOI: [10.1172/JCI18921](https://doi.org/10.1172/JCI18921)
11. N. Kashihara, Y. Haruna, V.K. Kondeti, and Y.S. Kanwar. Oxidative Stress in Diabetic Nephropathy. *Curr Med Chem.* 2010; 17(34): 4256–4269. DOI: [10.2174/092986710793348581](https://doi.org/10.2174/092986710793348581)
12. Wu Yong. Lactate, a neglected factor diabetes and cáncer interaction. *Mediators of Inflammation.* 2016; 1: 1-12. DOI: [10.1155/2016/6456018](https://doi.org/10.1155/2016/6456018)
13. Beers M, Porter R, Jones T, Kaplan J, Berkwitz M (eds.). *El Manual Merck de Diagnóstico y Tratamiento.* Madrid: Elsevier; 2007.
14. Miguel P. Dislipidemias. *ACIMED.* 2009;20(6):265-273. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/aci/v20n6/aci121209.pdf>
15. Koulouri O, Moran C, Halsall D, Chatterjee K, Gurnell M. Pitfalls in the measurement and interpretation of thyroid function test. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2013;27(6):745-762. DOI: [10.1016/j.beem.2013.10.003](https://doi.org/10.1016/j.beem.2013.10.003)
16. Aznar J, Núñez A, Muñoz T, León A, Aldana J, González R, et al. *Manual de obtención y manejo de muestras para el laboratorio clínico, plan de laboratorios clínicos y bancos biológicos.* Ed. Servicios Andaluz de Salud, Consejería de Salud, Junta de Andalucía Avda. de la constitución, 18.41071. Sevilla. 2009. Disponible en: <http://www.sspa.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/publicaciones/Listadodeterminado.asp?idp=365>
17. Miraval L, Sánchez J. La disfunción tiroidea en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. *Hospital Nacional Dos de Mayo 2013-2015.* [Profesional de Médico Cirujano]. Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2016. Disponible en <https://pdfs.semanticscholar.org/e7cd/0c9f9fb207ccd403dfbc567500692552be60.pdf>

18. Organización Mundial de la Salud. Las 10 causas principales de defunción en el mundo Nota descriptiva no 310. 2017. Fecha de consulta: 8 de septiembre de 2017. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/es/>
19. Banerjee M, Saxena M. Interleukin-1 (IL-1) family of cytokines: role in type 2 diabetes. *Clin Chim Acta*. 2012; 413 (15-16):1163-1170. DOI: [10.1016/j.cca.2012.03.021](https://doi.org/10.1016/j.cca.2012.03.021)
20. Makandar A, Sonagra A, Shafi N. Study of thyroid function in type 2 diabetic and non-diabetic population. *International Journal of Medical Science and Public Health*. 2015; 4 (6): 769-772. DOI: [10.5455/ijmsph.2015.20012015155](https://doi.org/10.5455/ijmsph.2015.20012015155)
21. Malaguarnera R, Vella V, Nicolosi M, Belfiore A. Insulin Resistance: Any Role in the Changing Epidemiology of Thyroid Cancer?. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017; 8:314. DOI: [10.3389/fendo.2017.00314](https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00314)
22. Sierra J, Gómez L, Chacín M, Rojas J, Bermúdez V. Alteraciones tiroideas en diabetes mellitus tipo 2. *Revista Latinoamericana de Hipertensión*. 2019;14(5):579-582. Disponible en http://www.revhipertension.com/rh_5_2019/11_alteraciones_tiroideas.pdf
23. Ramesh V, Geetha R, Anitha D, Swamy N, Panneerselvam T. The Study of Thyroid Dysfunction among Type 2 Diabetic Patients. *Int. J. Curr. Res. Aca. Rev*. 2015; 3 (9): 14-18.
24. Jain A, Prakash Patel R. A study of Thyroid disorder in Type 2 Diabetes Mellitus. *Sch. J. App. Med. Sci*. 2016; 4 (12B): 4318-4320. Disponible en <https://www.semanticscholar.org/paper/A-study-of-Thyroid-disorder-in-Type-2-Diabetes-Jain-Patel/8c0e015eba49f33bdb3de3e2d91cfd108e11f5ac>
25. Khan N, Muttalib M, Sultana G, Mishu F, Nesa A. Study of Thyroid Disorders among Type 2 Diabetic Patients Attending a Tertiary Care Hospital. *Mymensingh Med J*. 2017; 26(4): 874-878. Disponible en: <https://europepmc.org/article/med/29208878>
26. Vázquez M, Rojas J, Bermúdez V. Comportamiento epidemiológico del hipotiroidismo en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en la ciudad de Loja – Ecuador. *Revista Latinoamericana de Hipertensión*. 2013;8(4):95-102. Disponible en: http://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev_lh/article/view/9710
27. Tang Y, Yan T, Wang G, Chen Y, Zhu Y, Jiang Z, et al. Correlation between Insulin Resistance and Thyroid Nodule in Type 2 Diabetes Mellitus. *Int J Endocrinol*. 2017; 2017: 1-8. DOI [10.1155/2017/1617458](https://doi.org/10.1155/2017/1617458)
28. Smith A, Becket G, Walker S, et al. Abnormalities of thyroid function. In *Lecture Notes on Clinical Chemistry*. Sixth edition. Oxford Blackwell Service Ltd, pp 91–104, 1998.
29. Barmpari M, Kokkorou M, Micheli A, Alexiou I, Spanou E, Noutsou M, et al. Thyroid Dysfunction among Greek Patients with Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus as a Disregarded Comorbidity. *Journal of Diabetes Research*. 2017; 2017: 1-7. DOI: [10.1155/2017/6505814](https://doi.org/10.1155/2017/6505814)
30. Wang C. The Relationship between Type 2 Diabetes Mellitus and Related Thyroid Diseases. *J Diabetes Res*. 2013; 2013: 1-9. DOI: [10.1155/2013/390534](https://doi.org/10.1155/2013/390534)
31. Krysiak R, Kędzia A, Kowalcze K, Okopień B. Euthyroid Sick Syndrome: An important clinical problem. *Wiad Lek*. 2017;70(2pt2):376-385. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29059662/>
32. Bartalena L, Bogazzi F, Brogioni S, Grasso L, Martino E. Role of cytokines in the pathogenesis of the euthyroid sick syndrome. *European Journal of Endocrinology*. 1998; 138: 603–614. DOI: [10.1530/eje.0.1380603](https://doi.org/10.1530/eje.0.1380603)
33. Papanicolaou D. Euthyroid Sick Syndrome and the Role of Cytokines. *Endocrine & Metabolic Disorders*. 2000; 1: 43-48. Disponible en <https://link.springer.com/article/10.1023/A:1010060303031>
34. Quispe A, Min Li X, Hong Yi. Comparison and relationship of thyroid hormones, IL-6, IL-10 and albumin as mortality predictors in case-mix critically ill patients. *Cytokine*. 2016; 81: 94–100. DOI: [10.1016/j.cyto.2016.03.004](https://doi.org/10.1016/j.cyto.2016.03.004)
35. De Groot L. Nonthyroidal Illness Syndrome. University of Chicago. 2000; 1: 1-36. Fecha de consulta: 6 de noviembre de 2017. Disponible en <http://www.thyroidmanager.org/chapter/the-non-thyroidal-illness-syndrome/>
36. Harris A, Fang S, Vagenakis A, Braverman L. Effect of starvation, nutriment replacement, and hypothyroidism on in vitro hepatic T4 to T3 conversion in the rat. *Metabolism* 1978; 27: 1680-1690. DOI: [10.1016/0026-0495\(78\)90290-1](https://doi.org/10.1016/0026-0495(78)90290-1)
37. Nicholson J, Wolmarans M, Park G. The role of albumin in critical illness. *Brit. J. Anaesth*. 2000; 84 (4): 599–610. DOI: [10.1093/bja/85.4.599](https://doi.org/10.1093/bja/85.4.599)

38. Azigne N. Type 2 diabetes mellitus and thyroid dysfunction: an intertwined duo. *The African Journal of Diabetes Medicine*. 2015; 22 (2): 1-23. Disponible en: [http://www.africanjournalofdiabetesmedicine.com/articles/november_2014/AJDM-478%20\(Azinge\).pdf](http://www.africanjournalofdiabetesmedicine.com/articles/november_2014/AJDM-478%20(Azinge).pdf)
39. Aschner P. Epidemiología de la diabetes en Colombia. *Av Diabetol*. 2010; 26:95-100. DOI: [10.1016/S1134-3230\(10\)62005-4](https://doi.org/10.1016/S1134-3230(10)62005-4)
40. Pradhan A. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *Journal American Medical Association*. 2001; 286 (3): 327-334. DOI: [10.1001/jama.286.3.327](https://doi.org/10.1001/jama.286.3.327)
41. Ministerio de Salud y Protección social. Resolución número 0002465 de 14 de Junio 2016. Clasificación antropométrica del estado nutricional para Adultos de 18 a 64 años de edad, según el Índice de Masa corporal - IMC. Pág. 15. Disponible en: https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Forms/DispForm.aspx?ID=4909
42. Peixoto E, Sommer M, Santos I, Lotufo P, Benseñor I. Thyroid Function and High-Sensitivity C-Reactive Protein in Cross-Sectional Results from the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil): Effect of Adiposity and Insulin Resistance. *Eur Thyroid J*. 2016; 5: 240–246. DOI: [10.1159/000448683](https://doi.org/10.1159/000448683)
43. Abozenah H. Relation between thyroid hormone concentration and serum levels of interleukin-6 and interleukin-10 in patients with nonthyroidal illness including chronic kidney disease. *Iranian Journal of Kidney Diseases*. 2008; 2 (1): 16-23. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19367004/>
44. Wajner S, Goemann L, Bueno A. IL-6 promotes nonthyroidal illness syndrome by blocking thyroxine activation while promoting thyroid hormone inactivation in human cells, *J. Clin. Invest*. 2011; 121 (5): 1835–1845. DOI: [10.1172/JCI44678](https://doi.org/10.1172/JCI44678)
45. Rasmussen AK, Feldt-Rasmussen U, Bendtzen K. The effect of interleukin-1 on the thyroid gland. *Autoimmunity*. 1993;16:141-8.
46. McGrowder DA. Serum creatine kinase and lactate dehydrogenase activities in patients with thyroid disorders. *Nigerian Journal of Clinical Practice*. 2011; 14 (4): 454- 459. DOI: [10.3109/08916939308993319](https://doi.org/10.3109/08916939308993319)
47. Roti E. Serum concentrations of myoglobin, creatine kinase, lactate dehydrogenase and cardiac isoenzymes in euthyroid, hypothyroid and hyperthyroid subjects. *Ric Clin Lab* 1980;10:609-17. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7209295/>
48. Tajiri J. Lactate dehydrogenase isozyme and hypothyroidism. *Arch Intern Med* 1985;145:1929-30. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4037958/>
49. Sierra J. Gómez L. Asociación de los niveles de adiponectina y del factor de necrosis tumoral-alfa (TNF- α) con la albuminuria en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. *Medicina & Laboratorio*. 2017; 23: 257-270. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-883624?lang=es>
50. Antunes T. Thyroid-Stimulating Hormone stimulates Interleukin-6 release from 3T3-L1 adipocytes through a cAMP-Protein Kinase a pathway. *Obesity Research*. 2005; 13 (12): 2066-2071. DOI: [10.1038/oby.2005.256](https://doi.org/10.1038/oby.2005.256)
51. Christ-Crain M. Elevated C-reactive protein and homocysteine values: cardiovascular risk factors in hypothyroidism? A cross-sectional and a double-blind, placebo-controlled trial. *Atherosclerosis*. 2003;166: 379–86. DOI: [10.1016/s0021-9150\(02\)00372-6](https://doi.org/10.1016/s0021-9150(02)00372-6)
52. Nagasaki T. Increased levels of C-reactive protein in hypothyroid patients and its correlation with arterial stiffness in the common carotid artery. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2007; 61: 167-172. DOI: [10.1016/j.biopha.2006.10.008](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2006.10.008)
53. Potenza M, Via M, Yanagisawa R. Excess thyroid hormone and carbohydrate metabolism. *Endocrine Practice*. 2009;15(3):254–262. DOI: [10.4158/EP.15.3.254](https://doi.org/10.4158/EP.15.3.254)
54. Althausen T, Stockholm M. The influence of the thyroid gland on absorption in the digestive tract. *The American Journal of Physiology*. 1938;123(3):577–588. DOI: [10.1152/ajplegacy.1938.123.3.577](https://doi.org/10.1152/ajplegacy.1938.123.3.577) |