



**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE MEDICINA**

**Asociación entre síndrome metabólico y enfermedad nodular tiroidea en el
Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins en el año 2014.**

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

Para optar por el título profesional de:

MÉDICO CIRUJANO

AUTORES:

Raisa Amelia Cornejo Champin

Wilmer Gianfranco Silva Caso

Andrea Soria Montoya

ASESOR DE TESIS:

Alejandro Piscoya Rivera

Calificación: Notable

Lunes 02 de Febrero del 2015

Lima, Perú

Dedicatoria:

A nuestras familias,
por su apoyo incondicional

Agradecimientos

A nuestros maestros,
quienes nos guiaron
y en especial al Dr. Antonio Bernabé Ortiz
y a la Dra Susana Tara Britto,
por su colaboración en este proyecto.

Tabla de contenidos

I.	Portada.....	1
II.	Dedicatoria.....	2
III.	Agradecimientos.....	3
IV.	Índice.....	4
V.	Filiación.....	5
VI.	Artículo científico (Versión en español)	
	1. Resumen/ Abstract.....	6
	2. Introducción.....	10
	3. Métodos.....	12
	4. Resultados.....	18
	5. Discusión.....	20
	6. Conclusiones.....	23
	7. Referencias bibliográficas.....	24
	8. Figura.....	27
	9. Tablas.....	28
VII.	Artículo científico (Versión en inglés).....	33
VIII.	Revista donde se envió el artículo.....	56
IX.	Proceso de revisión.....	57

X. Estado de la	
publicación.....	58

III.Filiación

Asociación entre síndrome metabólico y enfermedad nodular tiroidea en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins en el año 2014.

Raisa C. Champin¹, Wilmer Silva Caso¹, Andrea Soria-Montoya¹, A Piscoya^{1,2}

1. Escuela de Medicina, Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas, Lima, Perú.
2. Servicio de gastroenterología, Hospital Guillermo Kaelin de la Fuente, Essalud, Lima, Perú

Correspondencia

Raisa Cornejo Champin

Dirección postal: Jr Domingo Ponte 1183 Interior B, Magdalena del Mar, Lima-Perú.

E-mail: raisa_c88@hotmail.com

Teléfono: 973823970

Wilmer Silva Caso

Dirección postal: Calle Doña Delmira 365, Santiago de Surco, Lima-Peru .

E-mail: gian_will@hotmail.com

Andrea Soria Montoya

Dirección postal: Calle 28 231 Urbanización Corpac, San Isidro, Lima-Perú.

E-mail: a.soriamontoya@gmail.com

IV. Artículo científico

Asociación entre síndrome metabólico y enfermedad nodular tiroidea en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins en el año 2014.

RESUMEN

Introducción: Pocos son los estudios que analizan la relación entre el síndrome metabólico y la enfermedad nodular tiroidea, tema en el que existe un vacío de conocimiento. El objetivo de este estudio es determinar la asociación entre síndrome metabólico y enfermedad nodular tiroidea en un hospital de Lima, Perú. **Materiales y métodos:** Estudio longitudinal, prospectivo, analítico, observacional de casos y controles, realizado en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins en Lima - Perú. Un total de 182 pacientes se separaron como casos a los pacientes en los que se encontrara por lo menos un nódulo tiroideo detectado por ultrasonografía mayor a 3 mm (n=91) y como controles a los pacientes en los cuales se excluyera la presencia del nódulo de las características descritas por la misma técnica diagnóstica (n=91). Se evaluaron el nivel y la fuerza de asociación entre la presencia de síndrome metabólico y cada uno de sus componentes por separado con la presencia de enfermedad nodular tiroidea. **Resultados:** El análisis bivariado muestra asociación significativa entre la presencia de nódulo tiroideo y síndrome metabólico con un OR de 2.56 (IC: 95% 1.41 a 4.66, $p < 0.05$). Se evidenció que los niveles de HDL bajo y la glicemia basal alterada se encuentran asociadas significativamente con la presencia de nódulo tiroideo, independientemente de la presencia de síndrome metabólico con OR de 2.81 (IC: 95% 1.54 a 5.12, $p < 0.05$) y 2.05 (IC:95% 1.10 a 3.78, $p < 0.05$) respectivamente. El análisis multivariado mantuvo la asociación entre nódulo tiroideo y el síndrome metabólico con un OR de 2.96 (IC: 95% 1,47 a 5,95 , $p < 0.05$), así mismo con niveles de HDL bajo con un OR de 2.77 (IC:95 % 1,44 a 5,3, $p < 0.05$) y con la glicemia basal alterada con un OR de 2,23 (IC:95%

1,14 a 4,34, $p < 0,05$). **Conclusiones:** El Síndrome metabólico incrementa el riesgo de padecer enfermedad nodular tiroidea, específicamente la disminución de valores de HDL y la glicemia basal alterada fueron los factores en los que halló mayor asociación.

Palabras clave: Nódulo Tiroideo, Síndrome X Metabólico, Resistencia a la Insulina. (Fuente: DECS BIREME)

Association between metabolic syndrome and thyroid nodular disease in the National Hospital Edgardo Rebagliati Martins in 2014

ABSTRACT

Introduction: Few studies analyses the relation between metabolic syndrome and thyroid nodular disease, subject in which there is a knowledge gap. The object of this study is to determinate the association between metabolic syndrome and thyroid nodular disease in a hospital in Lima, Peru. Materials and methods: A longitudinal, prospective, analytic, observational, case - control study, was performed “Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins” in Lima-Peru. A total of 182 patients were separated as cases in which at least find a thyroid nodule detected by ultrasonography greater than 3 mm (n = 91) and controls as patients in whom the presence of the node with the characteristics described was excluded by the same technique (n=91). The level and strength of association was evaluated between the presence of metabolic syndrome and each of its components by itself with the presence of thyroid nodular was evaluated. Results: Bivariate analysis shows significant association between the presence of thyroid nodule and metabolic syndrome with an OR of 2.56 (IC:95% 1.41 to 4.66, $p < 0.05$). Low levels of HDL and impaired fasting glucose are significant associated with the presence of thyroid nodule, independent of the presence of metabolic syndrome, with an OR of 2.81 (IC:95% 1.54 to 5.12, $p < 0.05$) and 2.05 (IC: 95% 1.10 to 3.78, $p < 0.05$) respectively. The multivariate analysis maintained the association between thyroid nodule and metabolic syndrome with an OR of 2.96 (IC: 95% 1,47 to 5,95 , $p < 0.05$); like was the low levels of HDL with an OR of 2.77 (IC: 95% 1,44 to 5,3, $p < 0.05$) and with impaired fasting glucose with an OR of 2,23 (IC 95% 1,14 to 4,34, $p < 0,05$). **Conclusions:** Metabolic syndrome increases de risk of having thyroid nodule disease. Low HDL levels and impaired fasting glucose were the factors with more association.

Key words: Thyroid Nodule, Metabolic Syndrome X, Insulin Resistance.
(MeSH)

INTRODUCCIÓN

El síndrome metabólico es una agrupación de alteraciones metabólicas y obesidad abdominal, asociado a un incremento en el riesgo de padecer diabetes, enfermedad cardiovascular y mortalidad prematura (1,2). Los factores involucrados, definidos por Alberti et al.(3), son la obesidad abdominal, la hipertensión arterial, los niveles elevados de triglicéridos séricos, los bajos niveles de lipoproteínas de alta densidad (HDL) y la hiperglicemia en ayunas (1,3,4). Cada uno de estos componentes constituye un criterio para su diagnóstico (3,4,5). Se describe una elevada prevalencia mundial de este síndrome, estimándose que entre el 20 y 25% de la población adulta lo padece(1). Sin embargo, la prevalencia varía según el país de procedencia y los criterios diagnósticos que se usen para su detección (6). En la población peruana, la prevalencia es de 32.8% según los criterios establecidos por la Federación Internacional de Diabetes (IFD). (7)

El síndrome metabólico está fuertemente asociado con la resistencia a la insulina. Desde hace dos décadas se ha investigado y descrito que la resistencia a la insulina podría constituir el factor central para su desarrollo de este síndrome(5,8). Es importante señalar que ante la presencia de tejidos resistentes a la acción de la insulina, en asociación al síndrome metabólico, el páncreas endocrino aumenta la producción de dicha hormona, generando un estado de hiperinsulinemia en el organismo. La insulina posee la facultad de actuar como factor de proliferación de células tiroideas, hecho que ha sido demostrado previamente en cultivos celulares(9), lo cual conllevaría a un incremento del volumen de la glándula tiroidea y, por lo tanto, a la enfermedad nodular tiroidea.

Se sabe que los receptores de los factores de crecimiento insulínicos 1 y 2 (IGF-1, IGF-2) se encuentran altamente expresados en líneas celulares tiroideas cancerígenas, los cuales son activados de manera autocrina/paracrina por los IGF producidos localmente, actuando como importantes factores mitogénicos y anti-apoptóticos (9,10,11).

Lo expuesto anteriormente indica que el desarrollo del síndrome metabólico podría traer como consecuencia el desarrollo de nódulos tiroideos, los cuales se presentan en un amplio espectro clínico que incluye a los nódulos pequeños asintomáticos, en los cuales la mayor preocupación es la exclusión de neoplasia maligna, hasta los nódulos grandes con porciones intratorácicas que causan síntomas compresivos.(12)La prevalencia de la enfermedad nodular tiroidea en los Estados Unidos es de 7% si estos son detectados por palpación bimanual de la glándula tiroides y asciende al 50% si son detectados por ultrasonografía(12). Debido a la diferencia entre ambas técnicas, es de gran importancia la detección temprana de estos nódulos, la cual podría ser favorecida con el screening ecográfico de los pacientes con factores de riesgo para su desarrollo, ya que el 5% de los nódulos tiroideos detectados son carcinomas malignos. (12)

Pocos son los estudios que analizan la relación entre dicho síndrome y la enfermedad nodular tiroidea (2); sin embargo en ellos se ha logrado determinar asociación entre ambas entidades.

Debido a que el síndrome metabólico es una entidad de fácil diagnóstico con criterios establecidos para su identificación (3), la presencia de asociación entre este síndrome y la enfermedad nodular tiroidea generaría una sospecha clínica de la presencia de esta última al haber sido detectado dicho síndrome en la consulta diaria del profesional de la salud.

MATERIALES Y MÉTODOS

DISEÑO DE ESTUDIO Y DEFINICIÓN DE CASOS Y CONTROLES

Estudio longitudinal, prospectivo, analítico, observacional de casos y controles, realizado en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, establecimiento de referencia nacional nivel IV de atención en la red asistencial Essalud (13) en Lima-Perú, durante el año 2014. Todos los pacientes evaluados fueron pobladores de zonas con adecuados niveles de yodo (más de 100µg/l de yodo urinario). Se definió como caso a todos los pacientes eutiroideos (definidos con valores de TSH de 0.4 a 4 mg/dl y de T4 libre de 0.9 a 1.8 mg/dl) mayores de 18 años, los cuales contaban con una ecografía tiroidea que mostraba la presencia de por lo menos un nódulo tiroideo mayor de 3 milímetros. Se tomó como controles a todos aquellos pacientes eutiroideos mayores de 18 años de edad, en los que se hubiera descartado la presencia de nódulo tiroideo por ultrasonografía. Se excluyeron a los pacientes que presentaran alguna condición que pudiera causar secundariamente la aparición de nódulos tiroideos o la medición errónea de alguno de los criterios diagnósticos del síndrome metabólico, tales como el diagnóstico de cáncer metastásico de la glándula tiroidea, antecedente de enfermedad tiroidea no nodular, cirugía bariátrica previa, ascitis, pacientes postrados, pacientes embarazadas o en lactancia, pacientes que presentaron los criterios de síndrome metabólico con una diferencia de tres meses o más en su registro y falta de al menos uno de los siguientes datos en la historia clínica: triglicéridos, colesterol HDL y glucosa en ayunas.

TAMAÑO MUESTRAL

Para el cálculo del tamaño de muestra se usó EPIDAT 4.0. Asumiendo un nivel de confianza del 95%, un poder del 80% y una proporción de presencia de síndrome metabólico en la población que presenta nódulo tiroideo de 78.6%,⁽²⁾ con lo cual se requeriría 91 casos y 91 controles para encontrar un OR de 2.5 o más. (2) Debido a los criterios de inclusión y exclusión planteados

se evaluaron 475 pacientes para poder alcanzar el tamaño muestral propuesto (Figura 1).

MEDICIÓN DEL DESENLACE

Para la búsqueda de la presencia de nódulos tiroideos en ambos grupos de pacientes se utilizó un transductor lineal de 7.5 MHz., dicha búsqueda fue realizada por dos expertos en el campo de la radiología diagnóstica. Para definir la presencia de nódulo se consideró como tal a todas las lesiones o aumento focal de volumen o consistencia, localizado dentro de la tiroides y que se distingue del resto del parénquima con un diámetro mayor de 3 mm. (14) Se procedió a clasificar los mismos mediante la escala de TIRADS modificada por Russ (15), la cual agrupa a los nódulos tiroideos en seis tipos (TIRADS I, II, III, IV, V y VI) según sus características ultrasonográficas.

DEFINICIÓN DE VARIABLES

Se buscó como variable de asociación la presencia de síndrome metabólico definido por los criterios diagnósticos planteados por Alberti y col (3) (Tabla 1). Se utilizó esta definición debido a que estos criterios son producto de un consenso entre diversas organizaciones como la Federación Internacional de Diabetes, la Asociación Americana del Corazón, la Asociación Internacional de Estudio de la Obesidad, entre otras; son empleados en la mayoría de estudios realizados para demostrar la asociación planteada en el presente estudio y consideran variaciones étnicas para la obesidad abdominal. Para obtener dichos datos se realizaron las medidas respectivas y se revisaron las historias clínicas de los casos y los controles de donde se obtuvieron los datos laboratoriales como niveles de triglicéridos, colesterol HDL y glucosa sérica, los cuales no tuvieron un tiempo mayor de tres meses de diferencia con respecto a la medición del outcome; y datos clínicos como uso de tratamiento antihipertensivo, antidiabético o con agentes hipolipemiantes. Además se obtuvieron datos demográficos como sexo, edad y lugar de procedencia.

MEDICIÓN DE CO-VARIABLES

Para medir la presión arterial se utilizó un esfigmomanómetro de mercurio calibrado. Se realizó la medición con el paciente sentado (ambos pies en contacto con el suelo) y en reposo por un tiempo mínimo de cinco minutos. Ambos brazos estuvieron por encima del nivel del corazón y se tomó la presión en el brazo derecho, con ayuda de un estetoscopio. Se infló el manguito a 30 mmHg más después de dejar de escuchar las palpitations y se desinfló a una velocidad aproximada de 2 mmHg por segundo. Se consideró el valor de presión arterial sistólica al nivel que se escuchó el primer ruido de Korotkoff y en el nivel en el que desapareció se registró la presión arterial diastólica. El paciente no tomó bebidas con cafeína, realizó ejercicio ni fumó en un lapso de 30 minutos antes de la toma de presión arterial. Se consideró aumento de la presión arterial si la presión arterial sistólica fue ≥ 140 y / o la presión arterial diastólica ≥ 90 mm Hg, o auto-reporte de diagnóstico médico y uso de medicación antihipertensiva (16,17).

El perímetro abdominal fue medido siguiendo las indicaciones de la Organización mundial de la Salud (OMS), con una cinta métrica no elástica, a la altura del punto medio entre la última costilla palpable y la cresta iliaca. El paciente fue ubicado en bipedestación, con los pies juntos y los brazos sueltos a los lados. La medición se hizo paralela al suelo, sin comprimir estructuras abdominales y al final de la espiración (18). Se consideró la obesidad abdominal si el perímetro abdominal fue ≥ 90 cm (hombres) o ≥ 80 cm (mujeres) (1,3)

La medición de los criterios laboratoriales se realizaron en los laboratorios del hospital, para la medición de los niveles séricos de glucosa se utilizó el kit comercial de laboratorio Wiener (Glicemia enzimática AA líquida), para la medición de niveles séricos de HDL y triglicérido se usó el kit comercial del mismo laboratorio (Colesterol enzimático AA líquida). El aumento en los niveles de triglicéridos séricos fue considerado cuando se encontró niveles ≥ 150 mg / dl o si se encontraba actualmente en tratamiento farmacológico para la elevación de los triglicéridos; (3) los niveles bajos de HDL-colesterol fueron

considerados como criterio diagnóstico cuando se encontró valores <40 mg / dl en varones y <50 mg / dl en mujeres o si hubo uso de terapia con medicamentos para el colesterol HDL bajo. Por último, se consideró el criterio de glicemia basal alterada cuando se encontró glucosa en ayunas ≥ 100 mg / dL o uso actual de medicamentos antidiabéticos (agentes orales o insulina).

Se utilizó la metodología estandarizada de Lohmann y col., citada en un informe de expertos de la OMS, para medir la talla y el peso. Para la medición de la talla se utilizó un tallímetro de madera, validado, perpendicular al suelo, dividido en centímetros, con una cabecera deslizable paralela al suelo. El paciente se colocó con los brazos sueltos a los lados y los pies descalzos y juntos y con los talones en contacto con la tabla, así como nalgas, espalda y cabeza. En el momento de la medición el paciente debió mirar a un punto fijo, y posicionar la cabeza procurando que la línea de visión forme un ángulo de 90 grados con el cuerpo. Estando el paciente en posición correcta se deslizó la cabecera hasta presionar el cabello del paciente contra su cabeza(19). Para registrar el peso se utilizó una balanza digital calibrada. El paciente de pie, descalzo al centro de la plataforma, con el peso distribuido equitativamente en ambos pies, sin utilizar ningún apoyo y con los brazos sueltos a ambos lados. Se realizaron las aproximaciones correspondientes según la ropa que el paciente utilizó. (19)

El Índice de Masa Corporal (IMC) se calculó como la división del peso de la persona entre la talla elevada al cuadrado. Según la OMS, un IMC de 18,5 a 24,9 kg/m² define normopeso, uno de 25 a 29,9 kg/m² define sobrepeso y mayor o igual a 30 obesidad. (19)

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se elaboró una base de datos con la información obtenida, debidamente codificada en el programa Microsoft EXCEL con doble digitación y posterior

control de calidad. Posteriormente esta base de datos se transfirió al programa STATA versión 11.2 para el análisis estadístico.

Se utilizó medias y desviaciones estándar para la descripción de variables numéricas (edad, talla, peso, perímetro abdominal, niveles de TSH, niveles de T4, niveles de HDL, niveles de triglicéridos, presión sistólica y diastólica) y para las variables categóricas se utilizaron frecuencias absolutas y relativas (género, IMC y antecedentes de diabetes, hipertensión arterial, dislipidemia de triglicéridos y de HDL).

Se utilizó la prueba de Shapiro Wilk para comprobar la normalidad de las variables numéricas. Para comparar las variables numéricas entre los dos grupos, en caso tuvieran una distribución normal, se utilizó la prueba de T Student. En caso estas no tuvieran una distribución normal se utilizó la prueba de Suma de rangos de Wilcoxon. Para la comparación de las características de la población entre los casos y controles se utilizó Chi cuadrado para las variables categóricas. Finalmente se utilizó la regresión logística para calcular los Odds ratio(OR) e intervalos de confianza al 95% ajustando a potenciales confusores como edad, sexo y estado nutricional según el índice de masa corporal (IMC).

ASPECTOS ÉTICOS

El presente estudio fue evaluado y aprobado por los comités de ética de la Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas (UPC) y del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.

Se aplicó un consentimiento informado a todos los pacientes que participaron en el estudio antes del inicio de cualquier actividad de la investigación, en el cual se brindaba información clara sobre lo que se realizaría y se garantizaba la absoluta confidencialidad.

No se colectaron identificadores personales en la base de datos para garantizar el anonimato y confidencialidad de los datos. Se colectó el número

de historia clínica y nombre del participante solo para fines de obtención de información de la misma, pero estos no fueron digitados en la base de datos.

RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN

El estudio incluyó a un total de 182 pacientes, de los cuales 91 presentaron al menos un nódulo tiroideo y 91 fueron el grupo de control (tabla 2). Del grupo de los pacientes con nódulo tiroideo el 91,2% (n=83) fueron de sexo femenino, mientras que en el grupo control se encontraron 82,4%. La mediana de la edad en el grupo control fue de 51 (Rango intercuartílico o RI: 27) y en el grupo de casos fue de 50 (RI: 21). El estado nutricional de mayor prevalencia en ambos grupos fue de sobrepeso, siendo este el 40% de los controles y el 34% de los casos, seguido de bajo peso, obesidad y normo peso para ambos grupos. En el grupo de casos la mediana del tamaño de nódulos tiroideos fue de 12,6 (RI: 11,9).

Se encontró diferencia significativa entre los valores de HDL en mujeres en el grupo de casos con respecto al grupo de control ($p < 0.05$). No se hallaron variaciones significativas para el IMC, talla, peso, perímetro abdominal, glucosa, triglicéridos presión sistólica y diastólica para ambos grupos.

CARACTERIZACIÓN DEL SÍNDROME METABÓLICO EN LA POBLACIÓN

La presencia de síndrome metabólico se presentó en el 59,34% (n=54) de los pacientes con nódulo tiroideo, mientras que en el grupo de los controles dicha entidad se encontró en el 36,26% (n=33) de los pacientes ($p < 0.005$) (tabla 3). Se encontró que los cinco componentes de síndrome metabólico se hallan presentes con mayor frecuencia en el grupo de pacientes con nódulo tiroideo siendo así la obesidad abdominal (76,92%) el componente más frecuente en dicho grupo, seguido el nivel de HDL bajo (63.74%), presión arterial elevada (58.24%), nivel de triglicéridos elevados (48.35%) y glicemia basal aumentada (45.05%); mientras que en el grupo control se encontró que el factor más frecuente fue obesidad abdominal (76,92%) seguido por presión arterial elevada (43.96%), nivel de triglicéridos elevados (42.86%), niveles bajos de HDL (38.46%) y glicemia basal alterada (28.57%). Sin embargo, solo se halló

diferencia significativa en los valores de HDL bajos y de glicemia basal entre ambos grupos.

ANÁLISIS BIVARIADO Y MULTIVARIADO

En el análisis bivariado se evidencia asociación significativa entre la presencia de nódulo tiroideo y síndrome metabólico con un OR de 2,56 (IC:95% 1.41 a 4,66, $p < 0.05$). Además se evidenció que, específicamente, los niveles de HDL bajo y la glicemia basal alterada se encuentran asociadas significativamente con la presencia de nódulo tiroideo con un OR de 2.81 (IC: 95% 1.54 a 5.12, $p < 0.05$) y 2.05 (IC: 95% 1.10 a 3.78, $p < 0.05$) respectivamente. En el análisis multivariado se mantuvo la asociación entre la presencia de nódulo tiroideo con el síndrome metabólico con un OR de 2,96 (IC: 95% 1,47 a 5,95 , $p < 0.05$), con niveles de HDL bajo con un OR de 2.77 (IC: 95% 1,44 a 5,3, $p < 0.05$) y con la glicemia basal alterada con un OR de 2,23 (IC:95% 1,14 a 4,34, $p < 0,05$). (tabla 4)

Considerando al síndrome metabólico como una variable dicotómica se evaluó la asociación con el número de nódulos tiroideos presentes en el paciente, como resultado no se encuentra asociación al realizar el análisis.

DISCUSIÓN

En el presente estudio se encontró que la frecuencia de presencia de síndrome metabólico fue mayor en pacientes con enfermedad nodular tiroidea, siendo aproximadamente tres veces más probable que en ausencia de esta. Además, al analizar de manera aislada cada componente del síndrome, se halló asociación independiente en dos criterios: la presencia de bajos niveles de HDL séricos, encontrándose un riesgo de casi tres veces mayor de presentar bajos niveles de HDL séricos en el grupo de pacientes con nódulos tiroideos, y la glicemia basal alterada, en donde se demostró dos veces más probabilidad de presentar niveles alterados de glicemia en el grupo de pacientes con enfermedad nodular tiroidea.

En la actualidad, no son muchas las investigaciones realizadas para demostrar la asociación planteada, entre ellas se encuentra la investigación realizada por Ayruck y colaboradores (2), quienes realizaron un estudio en una zona de deficiencia leve a moderada de iodo, de tipo caso-control, en el cual incluyeron a 539 pacientes y tomaron como variable dependiente al síndrome metabólico (278 pacientes en el grupo de casos y 261 en el grupo de control). En los resultados de este se demostró que los pacientes que padecían de síndrome metabólico presentaban un porcentaje mayor de pacientes con nódulos tiroideos con respecto al grupo control (50,4 vs 14,6%, $p < 0.0001$) y además de un mayor volumen tiroideo ($17,5 \pm 5,5$ vs $12,2 \pm 4,2$ ml, $p < 0,0001$). Además, demostraron la asociación entre la formación de nódulos tiroideos y la presencia de resistencia a la insulina obteniendo un OR de 3,2 con un intervalo de confianza al 95% para dicha asociación. Otra investigación en la cual se demuestra la asociación planteada en el presente trabajo de investigación es la realizada por Yin y col (20), quienes en el año 2014 realizan un estudio en China, de tipo cohorte, en el cual incluyeron a un total de 1061 pacientes a quienes siguieron por tres años. En sus resultados los investigadores describen que la prevalencia de nódulo tiroideo fue mayor en el grupo de pacientes con síndrome metabólico ($\chi^2=69,63$, $p < 0,001$), además, al realizar el análisis de cada componente del

síndrome con la presencia de nódulos tiroideos, obtienen como resultado que la obesidad abdominal y los valores séricos de triglicéridos incrementados se encontraban asociados al desarrollo de nódulos tiroideos con RR de 1,434 y de 1,001 respectivamente, difiriendo con nuestros resultados en los cuales encontramos que los componentes asociados son los valores de HDL sérico bajos y la glicemia basal alterada. Ambas investigaciones, al igual que el presente estudio, concluyen que existe asociación entre el síndrome metabólico y la presencia de nódulos tiroideos, reforzando la evidencia científica de dicha asociación.

Otras investigaciones buscan demostrar asociaciones relacionadas al tema como la asociación entre la resistencia a la insulina y la aparición de nódulos tiroideos, tomando en cuenta de que esta es la base fisiopatológica del síndrome metabólico es clara la importancia de estos estudios; entre ellos se encuentran las investigaciones realizadas por Rezzonico y col. (9), en donde se describe que los pacientes con resistencia a la insulina presentaron mayor porcentaje de enfermedad nodular tiroidea y mayor volumen tiroideo con respecto a los pacientes que no presentaron la resistencia a la insulina, concluyendo que a mayores niveles de insulina circulante se produce un aumento de proliferación tiroidea traducida clínicamente como la formación de nódulos tiroideos y que además dichos nódulos tiroideos son de mayor tamaño a los que se presentan en pacientes sin resistencia a dicha hormona. Yasar y col. (11) realizaron un estudio de tipo caso control con 146 pacientes (63 casos y 83) controles para investigar dicha asociación, obtuvieron como resultados que el índice HOMA tomado como medida para determinar la resistencia a la insulina, fue significativamente mayor en el grupo de pacientes con nódulos tiroideos (15.87%) que en el grupo control (10.84%).

Otra asociación de interés demostrada en la literatura es la de resistencia a la insulina con el desarrollo de cáncer de tiroides, investigada por Rezzonico y col (21), quienes en el 2009 realizan una investigación con 20 pacientes con cáncer de tiroides diferenciado (CTD) y 20 pacientes en el grupo de control, obtuvieron como resultados que el 50% de pacientes con CTD presentaron

resistencia a la insulina mientras que en el grupo control solo el 10% con una diferencia estadísticamente significativa. Además, describen que en el grupo de pacientes con CDT la resistencia a la insulina estaba presente en el 56,3% de pacientes con cáncer papilar de tiroides y en el 25% en el cáncer folicular de tiroides, de estos resultados podemos inferir que la resistencia a la insulina además de factor de riesgo para la génesis de nódulos tiroideos, podría constituir un importante indicador de la presencia de células neoplásicas en los nódulos tiroideos secundarios a esta.

Al realizar el análisis de cada componente del síndrome metabólico de manera independiente con la presencia de enfermedad nodular tiroidea en el presente estudio, se demostró que existe asociación entre la disminución de los niveles séricos de HDL y la aparición de nódulos tiroideos. Esto puede deberse a que la disminución de los niveles séricos de HDL es uno de los componentes encontrado con más prevalencia en la población de mujeres peruanas que sufre de este síndrome, presentándose del 71.2% (7) al 86.8 % (22). Además, se ha demostrado en múltiples estudios, la resistencia a la insulina se encuentra asociada a la disminución de niveles de HDL (1,3,4,5,23). Si bien aún no se ha establecido una relación causal de tal fenómeno, se sabe que la resistencia a esta hormona genera un aumento en el catabolismo de la apolipoproteína A1 (24,25,26,27), componente principal del HDL, lo cual conlleva su disminución. Otro componente del síndrome metabólico asociado a la aparición de nódulos en la tiroides es la glicemia alterada en ayunas, se constituye como uno de los factores de mayor impacto en la aparición de nódulos tiroideos según algunos estudios (2). Como se sabe, la presencia del síndrome metabólico establece un estado de hiperinsulinismo en el organismo donde los niveles circulantes más altos de insulina causan aumento de la proliferación de células tiroideas. Pimenta y cols. describen que la insulina y las hormonas tiroideas están íntimamente involucradas en el metabolismo celular y por lo tanto el exceso o déficit de cualquiera de estas hormonas dan lugar a la alteración funcional de la otra. Esta registrada la interrelación fisiológica y bioquímica entre los niveles de insulina y la influencia tanto de la insulina y yodotironinas sobre el metabolismo de carbohidratos y proteínas.

Las manifestaciones clínicas son el aumento del volumen de la tiroides y la formación de nódulos acompañado de niveles alterados de glucosa sérica. (9).

Las asociaciones demostradas en el presente estudio permiten generar mayor conciencia sobre el riesgo de desarrollo de enfermedad nodular tiroidea en los pacientes que padecen de síndrome metabólico y promover mayor énfasis en el control y manejo de los componentes en los que se han demostrado mayor asociación para evitar la aparición de dichos nódulos. Incluso existen estudios en donde se ha evidenciado que el uso de metformina en pacientes con nódulos tiroideos pequeños y resistencia a la insulina, reduce significativamente el tamaño de los mismos.(28)

En nuestro estudio se encontraron las siguientes limitaciones: la ultrasonografía, prueba diagnóstica para detección de nódulo tiroideo, a pesar de ser la más sensible es operador dependiente suponiendo un sesgo de medición (por lo cual se limitó a sólo dos operadores y se utilizó una escala validada); la población de estudio se encontraba en un ambiente hospitalario y fue elegida de manera no aleatoria, por lo que los resultados de este estudio pueden no ser extrapolables a la población en general.

Del presente estudio se puede concluir que la presencia de enfermedad nodular tiroidea está asociada al riesgo incrementado de padecer síndrome metabólico, específicamente la disminución de valores de HDL y la glicemia basal alterada fueron los factores en los que halló mayor asociación.

Se recomienda la realización de estudios prospectivos en el futuro, aleatorizados y con mayor población para poder analizar la relación entre el número de nódulos y el síndrome metabólico.

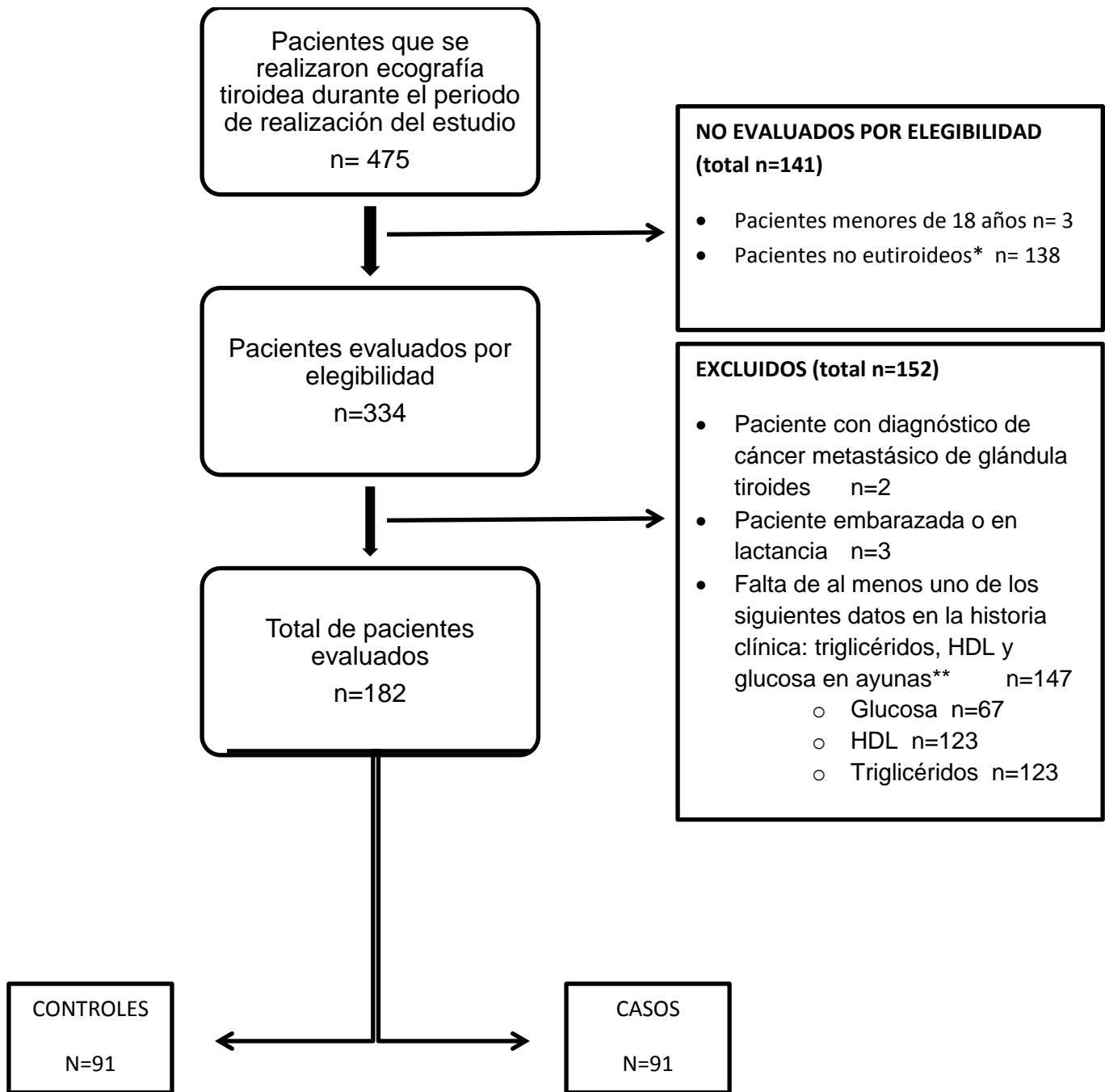
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) Alberti G, Zimmet P, Shaw J, Grundy S. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. *IDF 2006*:4-19.
- 2) Ayturk S, Gursoy A, Kut A, Anil C, Nar A, Bascil N. Metabolic syndrome and its components are associated with increased thyroid volume and nodule prevalence in a mild-to-moderate iodine-deficient area. *Eur J Endocrinol* 2009;161:599-605.
- 3) Alberti K, Eckel R, Grundy S, Zimmet P, Cleeman J. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009;120:1640-1645.
- 4) Grundy S, Brewer H, Cleeman J, Smith S, Lenfant C. Definition of Metabolic Syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association Conference on Scientific Issues Related to Definition. *Circulation* 2004;109:433-438.
- 5) Grundy S. Metabolic syndrome pandemic. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28:629-636.
- 6) Zimmet P, Magliano D, Matsuzawa Y, Alberti G, Shaw J. The metabolic syndrome: A Global Public Health Problem and A New Definition. *J Atheroscler Thromb* 2005; 12:295-300.
- 7) Bernabe-Ortiz A, Pastorius-Benziger C, Gilman R, Smeeth L. Sex Differences in Risk Factors for cardiovascular disease: The PERU MIGRANT Study. *PLoS ONE* 2012 Abril 5;7(4):1-6.
- 8) Haas J, Biddinger S. Dissecting the role of insulin resistance in the metabolic syndrome. *Curr Opin Lipidol.* 2009;20(3):206-210.
- 9) Rezzonico J, Rezzonico M, Pusiol E, Pitoia F, Niepomnische H. Introducing the Thyroid Gland as Another Victim of the Insulin Resistance Syndrome. *Thyroid* 2008;18(4):461-464.

- 10) Frittitta L, Sciacca L, Catalfamo R, Ippolito A, Gangemi P, Pezzino V, Filetti S, Vigneri R. Functional insulin receptors are overexpressed in thyroid tumors: is this an early event in thyroid tumorigenesis? *Cancer*. 1999 ;85(2):492-8.
- 11) Yasar H, Ertuğrul O, Ertuğrul B, Ertuğrul D, Sahin M. Insulin Resistance in Nodular Thyroid Disease. *Endocr Res* 2011;36(4):167-174.
- 12) Hegedüs L. The Thyroid Nodule. *N Engl J Med* 2004; 351:1764-71.
- 13) Gerencia Central de Prestaciones de Salud. Lineamientos de Programación de Prestaciones de Salud - 2014 2013 20-12-2013.
- 14) Moscoso R, Hernández S, Ochoa C, Rodríguez S, Torres P. Diagnóstico y tratamiento del nódulo tiroideo: posición de la sociedad mexicana de nutrición y endocrinología.
- 15) Moifo B, Oben Takoeta E, Tambe J, Blanc F, Gonsu Fotsin J. Reliability of Thyroid Imaging Reporting and Data System (TIRADS) Classification in Differentiating Benign from Malignant Thyroid Nodules. *Open Journal of Radiology*. 2013; 103-107.
- 16) Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, et al. (2003) Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 42: 1206–1252.
- 17) Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, et al. (2007) 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 28: 1462–1536.
- 18) World Health Organization (WHO): Waist circumference and waist-hip ratio: report of a WHO expert consultation. Geneva, 8-11 December 2008. Geneva, Switzerland: WHO; 2011.
- 19) Bastemir M, Akin F, Alkis E & Kaptanoglu B. Obesity is associated with increased serum TSH level, independent of thyroid function. *Swiss Medical Weekly* 2007 137 431–434.

- 20) Yin J, Wang C, Shao Q, Qu D, Song Z, Shan P, et al. Relationship between the Prevalence of Thyroid Nodules and Metabolic Syndrome in the Iodine-Adequate Area of Hangzhou, China: A Cross-Sectional and Cohort Study *Int J Endocrinol* 2014 17 Ago 2014:1-8.
- 21) Rezzónico J, Rezzónico M, Pusiol E, Niepomnische H. Increased prevalence of insulin resistance in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Metab Syndr Relat Disord* 2009;7(4):375-380.
- 22) Pajuelo J, Sánchez J. El síndrome metabólico en adultos, en el Perú. *An Fac Med Lima*. 2007; 68: 38-46. Organización Mundial de la Salud (OMS). El estado físico: uso e interpretación de la antropometría. Serie de Informes Técnicos N° 854. Ginebra: Publicación de la OMS, 1995.
- 23) Mottillo S, Filion K, Genest J, Joseph L, Pilote L, Poirier P, et al. The Metabolic Syndrome and Cardiovascular Risk. *JACC* 2010;56(14):1113-1132.
- 24) Robins SJ, Rubins HB, Faas FH, Schaefer EJ, Elam MB, Anderson JW, Collins D on behalf off the VA-HIT study group. Insulin resistance and cardiovascular events with low HDL cholesterol. *Diabetes Care*. 2003;26: 1015-17.
- 25) Laws A, Reaven GM. Evidence for an independent relationship between insulin resistance and fasting plasma HDL-cholesterol, triglyceride and insulin concentrations. *J Intern Med* 1992;231: 25-30.
- 26) Golay A, Zech L, Shi M, Jeng C, Chiou M, Reavrn GM, Chen I. Role of insulin in regulation of high density lipoprotein metabolism. *J Lipid Res*. 1987; 28: 10-18.
- 27) Stalder M, Suenram P, Suenram A. Relationship Between plasma insulin levels and high-density lipoprotein cholesterol levels in healthy men. *Diabetologia*. 1981; 21:544-48.
- 28) Rezzónico J, Rezzónico M, Pusiol E, Pitoia F, Niepomnische H. Metformin treatment for small benign thyroid nodules in patients with insulin resistance. *MetabSyndrRealtDisord* 2011; 9(1): 69-75

Figura 1: Diagrama de flujo de selección de pacientes



*Pacientes con valores de TSH y T4 libre fuera de los rangos de normalidad propuestos (TSH de 0.4 a 4 mg/dl y de T4 libre de 0.9 a 1.8 mg/dl)

** Pacientes que no contaran con los resultados de uno o más de los exámenes de laboratorio (triglicéridos séricos, glucosa en ayunas o colesterol HDL) y/o que estos tuvieran una antigüedad mayor de tres meses entre sí o con otro criterio del síndrome metabólico (medida de presión arterial y/o medición del perímetro abdominal)

Tabla 1: Criterios diagnósticos del Síndrome metabólico planteados por el consenso entre Alberti y col.

Criterios diagnósticos del Síndrome metabólico		
Obesidad abdominal	Hombre ≥ 90 cm	Mujer ≥ 80 cm
Colesterol HDL sérico ^a	Hombre < 40 mg/dL	Mujer < 50 mg/dL
Presión arterial ^b	PS ≥ 130 mmHg	PD ≥ 85 mmHg
Triglicéridos ^c	≥ 150 mg/dL	
Glicemia en ayunas ^d	≥ 110 mg/dL	

*Para el diagnóstico del síndrome se deben cumplir 3 o más criterios

^a y/o Uso actual de terapia con medicamentos para el colesterol HDL bajo.

^b y/o Uso actual de medicación antihipertensiva.

^c y/o Uso actual de tratamiento farmacológico para la elevación de los triglicéridos.

^d y/o Uso actual de medicamentos antidiabéticos. (agentes orales o insulina)

Tabla 2. Características generales de los pacientes con y sin nódulo tiroideo de un hospital nacional de Lima

	Con Nódulo n=91 (%)		Sin Nódulo n=91 (%)		P
Género					
Varón	8	8,79	16	17,58	0,080
Mujer	83	91,21	75	82,42	
Edad					
<40 años	23	25,27	28	30,77	0,559
40 a 59 años	45	49,45	38	41,76	
60 a más años	23	25,27	25	27,47	
IMC					
Bajo peso	33	36,26	27	29,67	0,682
Normo peso	1	1,10	2	2,2	
Sobrepeso	34	37,36	40	43,96	
Obeso	23	25,27	22	24,18	
Mediciones					
IMC* (kg/m ²)	26,92	4,36	26,62	4,42	0,647
Talla* (m.)	1,56	0,08	1,57	0,08	0,378
Peso**(kg.)	64	17	64	15	0,880
Perímetro abdominal**(cm.)					
Varón	91,5	25,25	93	18,5	0,689
Mujer	90	23,9	89	12,5	0,259
TSH**(mIU/L)	2.71	2.07	2.50	1.18	0.395
T4**(ng/dL)	1.33	0.28	1.00	0.17	0.918
HDL**(mg/dL)					
Varón	49	12,25	54	8,5	0,242
Mujer	45	12,40	52	17	0,035
Glucosa**(mg/dL)	95	35	90	26,4	0,108
Triglicéridos** (mg/dL)	121	68	115	69,5	0,279
Presión sistólica** (mmHg)	120	20	115	20	0,281
Presión diastólica** (mmHg)	70	10	70	11	0,739
Tamaño de nódulo** (mm.)	12,6	11,9	-	-	-
Antecedentes					
Diabetes	20	21.98	11	12.09	0,076
Hipertensión arterial	26	28.57	22	24.17	0,501
Dislipidemia TG	10	10.99	15	16.48	0,282
Dislipidemia HDL	9	6.59	4	4.39	0,150

*Se describe la media y desviación estándar.

**Se describe la mediana y el rango intercuartílico.

Tabla 3. Diferencias entre el síndrome metabólico y sus componentes en pacientes con y sin nódulo tiroideo.

	Con Nódulo		Sin Nódulo		p
	n=91	(%)	n=91	(%)	
Síndrome metabólico					
Sí	58	63,74	37	40,66	<0,005
No	33	36,26	54	59,34	
Obesidad abdominal					
Sí	70	76,92	70	76,92	0,298
No	21	23,08	21	23,08	
HDL bajo					
Sí	58	63,74	35	38,46	<0,005
No	33	36,26	56	61,54	
Triglicéridos altos					
Sí	44	48,35	39	42,86	0,457
No	47	51,65	52	57,14	
Presión elevada					
Sí	53	58,24	40	43,96	0,054
No	38	41,76	51	56,04	
Glicemia basal alterada					
Sí	41	45,05	26	28,57	0,021
No	50	54,95	65	71,43	

Tabla 4. Análisis crudo y ajustado entre síndrome metabólico y nódulo tiroideo

	Modelo crudo			Modelo ajustado*		
	OR	(IC95%)	p	OR	(IC95%)	P
Síndrome metabólico						
Sí	2,56	1,41-4,66	<0,005	2,96	1,47-5,95	<0,005
No	1	Referencia		1	Referencia	
Componentes individuales						
Obesidad abdominal	1,00	0,5-1,99	1,00	0,68	0,27-1,67	0,4
HDL bajo	2,81	1,54-5,12	<0,005	2,77	1,44-5,3	<0,005
Triglicéridos altos	1,24	0,69-2,23	0,457	1,29	0,66-2,51	0,440
Presión elevada	1,77	0,98-3,19	0,05	1,76	0,92-3,38	0,080
Glicemia Basal alterada	2,05	1,10-9,78	0,022	2,23	1,14-4,34	0,018

*Ajustado por edad, género y estado nutricional (IMC)

VII.ARTICULO CIENTIFICO (Versión en inglés)

Association between metabolic syndrome and thyroid nodular disease in an iodine-adequate area of Lima, Peru.

Raisa Cornejo-Champin¹, Wilmer Silva-Caso¹, Andrea Soria-Montoya¹, Alejandro Piscocoya².

¹School of Medicine, Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas (UPC), 2nd Street, Alameda San Marcos, Lima 09, Peru.

²Department of Gastroenterology, Guillermo Kaelin de la Fuente Hospital, Essalud, Lima35 , Peru.

Abbreviated Title: Metabolic syndrome and thyroid nodular disease

Keys terms: Thyroid Nodule, Metabolic Syndrome X, Insulin Resistance, Case-control study.

Word count: 3547

Number of figures and tables: 5

Corresponding author and person to whom reprint requests should be addressed:

Raisa C. Champin, MD

School of Medicine

Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas (UPC)

Jr. Domingo Ponte 1183, Apt. B, Magdalena del Mar, Lima 17, Peru.

Phone: +51-973823970

E-mail: raisa_c88@hotmail.com

Disclosure Statement: The authors have nothing to disclose.

ABSTRACT

- 1. Context:** Metabolic syndrome is a cluster of metabolic abnormalities and abdominal obesity; its pathophysiologic basis, insulin resistance, has been shown to act as agent in thyroid cell proliferation. Few studies analyze the relationship between metabolic syndrome and thyroid nodular disease, with a substantial knowledge gap.
- 2. Objective:** The aim of this study is to determine the association between metabolic syndrome and thyroid nodular disease in a general hospital in Lima, Peru.
- 3. Design:** Case-control study.
- 4. Setting:** Edgardo Rebagliati Martins General Hospital located in an iodine-adequate area of Lima, Peru
- 5. Patients or other participants:** A total of 182 patients referred to radiology to undergo thyroid ultrasonography with a linear 7.5 MHz transducer due to suspicion of thyroid disease. Cases had at least one thyroid nodule greater than 3mm (n = 91); Controls did not have evidence of having thyroid nodules (n=91).
- 6. Main Outcome measures:** Presence of thyroid nodules
- 7. Results:** Bivariate analysis showed a significant association between metabolic syndrome and the presence of thyroid nodule (OR 2.56, 95% CI 1.41 to 4.66, $p < 0.05$). Low levels of HDL (OR 2.81, 95%CI 1.54 to 5.12, $p < 0.05$) and impaired fasting glucose (OR 2.05, 95%CI 1.10 to 3.78, $p < 0.05$) were significantly associated with the presence of thyroid nodule, independent of the presence of metabolic syndrome. Multivariate analysis maintained the association between metabolic syndrome and thyroid nodule with an OR of 2.96 (95%CI 1.47 to 5.95 , $p < 0.05$); similarly the associations of low levels of HDL (OR 2.77, 95%CI 1.44 to 5.3, $p < 0.05$) and impaired fasting glucose (OR 2.23, 95%CI 1.14 to 4.34, $p < 0.05$) with thyroid nodule remained significant.

INTRODUCTION

Metabolic syndrome is a clustering of metabolic disorders and abdominal obesity associated with an increased risk at developing diabetes, cardiovascular disease and premature mortality (1,2). The factors defined by Alberti et al. (3) are abdominal obesity, high blood pressure, high serum triglycerides, low levels of high density lipoprotein (HDL) and fasting hyperglycemia (1,3,4). Each of these components is a criterion for diagnosis (3,4,5). The literature describes a high prevalence worldwide of this syndrome estimated between 20 and 25% of the adult population (1). However, the prevalence depends on the country and diagnostic criteria used for its detection. (6) According to the criteria for metabolic syndrome identification established by the International Diabetes Federation (IDF), the prevalence among Peruvian population is 32.8% (7).

Metabolic syndrome is strongly associated with insulin resistance. For two decades studies have reported that insulin resistance might be the central factor for developing this syndrome (5,8). It is important to remark that the endocrine pancreas increases the production of this hormone due to resistant tissues to insulin action associated with the metabolic syndrome thus generating a hyperinsulinemic state in the body. Insulin has the ability to act as a factor of thyroid cell proliferation, a fact that has been previously proven in cell cultures (9), which can lead to a growth of the thyroid gland thus, producing a nodular thyroid disease.

It is known that receptors for insulin growth factors 1 and 2 (IGF-1, IGF-2) are highly expressed in thyroid cancer cell lines (which are activated in an autocrine / paracrine form by locally produced IGF), acting as major mitogenic and anti-apoptotic factors (9,10,11).

The information mentioned above states that the development of metabolic syndrome could result in the development of thyroid nodules, which appear in a wide clinical spectrum that includes small asymptomatic nodules, in which the main concern is the exclusion of malignancy, to large nodules with intrathoracic portions causing compressive symptoms (12).

The prevalence of thyroid nodular disease in the United States is 7% if it is detected by bimanual palpation of the thyroid gland and is 50% if detected by ultrasonography (12). Because of the difference between the two techniques in early detection of these nodules, ultrasonographic screening of patients with risk factors is highly important, considering that 5% of thyroid nodules are detected as malignant carcinomas (12).

Few studies have analyzed the relationship between metabolic syndrome and nodular thyroid disease. However, they have revealed an association between these two entities.

Because the metabolic syndrome can be easily diagnosed by established criteria for its identification, the presence of the association between this syndrome and nodular thyroid disease may lead physicians to suspect of a nodular thyroid disease in patients with metabolic syndrome during the daily medical practice.

MATERIALS AND METHODS

Study design and definition of cases and controls

We conducted a longitudinal, prospective, observational case-control study at “Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins”, which has been a national reference level IV hospital in the healthcare network of EsSalud (13) in Lima, Peru, during 2014. All patients evaluated were residents of areas with adequate levels of iodine (more than 100ug / l of urinary iodine). All euthyroid patients (defined as TSH values from 0.4 to 4 mg / dl and free T4 0.9 to 1.8 mg / dl) over 18 years, who had a thyroid ultrasound showing the presence of a thyroid nodule at least greater than 3 millimeters were referred as a case. Those euthyroid patients over 18 years old, which would have ruled out the presence of thyroid nodule by ultrasonography were taken as controls. Patients with some condition that would cause the secondary presence of thyroid nodules or erroneous measure to any of the diagnostic criteria of metabolic such as diagnosis of metastatic thyroid cancer syndrome, no history of nodular thyroid disease, previous bariatric

surgery, ascites, bedridden patients, pregnant or nursing patients, patients with metabolic syndrome criteria with a difference of three months or more in their registry and lack of at least one of the following data in the medical record: triglycerides, HDL cholesterol and fasting glucose were excluded.

Sample size

For the calculation of sample size EPIDAT 4.0 was used assuming a confidence level of 95%, a power of 80% and a ratio of metabolic syndrome in the population with thyroid nodule of 78.6%, (2) which would require 91 cases and 91 controls to find an OR of 2.5 or more (2). Due to the criteria for inclusion and exclusion suggested, 475 patients were evaluated in order to achieve the proposed sample size (Figure 1).

Outcome measurement

A linear 7.5 MHz transducer was used. To search for the presence of thyroid nodules in both groups of patients, the search was conducted by two experts in the field of diagnostic radiology. To define the presence of a nodule as such, the study considered all lesions of focal increase of volume or consistency located within the thyroid. They could differentiate from the rest of the parenchyma by a diameter greater than 3 mm (14). TIRADS scale amended by Russ (15), which groups thyroid nodules in six types (TIRADS I, II, III, IV, V and VI) was used according to their ultrasonographic characteristics.

Definition of variables

The presence of metabolic syndrome defined by the diagnostic criteria set by Alberti et al (3) (Table 1) was determined as association variable. This definition was used because these criteria are the product of a consensus among diverse organizations such as the International Federation of Diabetes, the American Heart Association, International Association for the Study of Obesity, among others; they are used in most studies to show the association proposed

in this study and because they consider ethnic variations for abdominal obesity. To obtain these data, the respective measurement taken and the clinical histories of cases and controls revised from which laboratory data as triglycerides, HDL cholesterol and serum glucose obtained. Such data did not exceed three months of difference compare to the measurement outcome; and clinical data such as the use of antihypertensive and antidiabetic treatment or with lipid lowering agents. In addition, demographics such as gender, age and place of origin were obtained.

Measurement of co-variables

The blood pressure was taken by using a calibrated mercury sphygmomanometer. The measurement was conducted with the patient sitting (both feet in contact with the ground) and at rest for a minimum of five minutes. Both arms were above heart level and blood pressure in the right arm taken by using a stethoscope. The cuff was inflated extra 30 mmHg as the palpitations stopped and it was deflated at approximately 2 mmHg per second. The value of systolic blood pressure considered the level at which the first Korotkoff sound appeared and the level at which it disappeared, diastolic blood pressure was recorded. The patient did not have drinks with caffeine or smoke or perform exercise for a period of 30 minutes before taking blood pressure. Increased blood pressure was considered if the systolic blood pressure was ≥ 140 and/or diastolic blood pressure ≥ 90 mm Hg, or self-reported medical diagnosis and use of antihypertensive medication (16,17).

Waist circumference was measured as directed by the World Health Organization (WHO), with an inelastic tape measure at the height of the midpoint between the last palpable rib and the iliac crest. The patient was placed in a standing position, with feet together and arms loose at the sides. The measurement was taken parallel to the ground, without compressing the abdominal structures and at the end of expiration (18). The abdominal obesity considered whether waist circumference ≥ 90 cm was (men) or ≥ 80 cm (women) (1.3).

Measurement of laboratory criteria was performed in hospital laboratories, for measuring serum glucose levels the Wiener laboratory commercial kit (Glucose AA liquid enzyme) was used. To measure serum levels of HDL and triglyceride commercial kit from the same laboratory (AA liquid enzymatic cholesterol) was used. The increase in serum triglyceride levels was seen when levels ≥ 150 mg / dl was found or was currently in drug treatment for elevated triglycerides; (3) low levels of HDL-cholesterol were considered diagnostic criterion when values < 40 mg / dl were found in men and < 50 mg / dl in women or there was use of drug therapy for low HDL cholesterol. Finally, the criterion for impaired fasting glucose was considered when glucose was found in fasting ≥ 100 mg / dL or during current use of antidiabetic drugs (oral agents or insulin).

A standardized methodology by Lohmann et al, cited in a report by WHO experts, was used to measure the height and weight. A stadiometer made out of wood, validated, perpendicular to the ground, split in centimeters, with a sliding header parallel to the ground was used for the measurement of height. The patient was placed with loose arms on the sides and arms and bare feet together and heels in contact with the board and hips, back and head. At the time of measuring, the patient looked at a fixed point, and positioned the head ensuring that the line of sight made an angle of 90 degrees with the body. With the patient in the correct position, the head slid to the patient's hair until it pressed against his head (19). To record the weight, a calibrated digital scale was used, the patient standing barefoot in the center of the platform, with the weight distributed evenly on both feet, without using any support and loose arms on both sides. The corresponding approximations according to the patient used clothes were performed. (19)

The Body Mass Index (BMI) was estimated by dividing the person's weight by height squared. According to WHO, a BMI of 18.5 to 24.9 kg / m² define normal weight, one of 25 to 29.9 kg / m² define overweight and greater than or equal to 30 obesity. (19)

Statistical analysis

A database with information obtained duly codified in Microsoft EXCEL program with double entry and subsequent quality control was developed. Later this database was transferred to STATA 11.2 for statistical analysis.

Means and standard deviations were used for the description of numerical variables (age, height, weight, waist circumference, TSH levels, T4 levels, HDL, triglycerides, systolic and diastolic blood pressure) and for categorical variables, absolute and relative frequencies (gender, BMI and history of diabetes, hypertension, triglycerides and HDL dyslipidemia) were used.

Shapiro Wilk test was used to test the normality of the numeric variables. To compare numerical variables between the two groups, in case of normal distribution, the “Student T” test was used. If it did not have a normal distribution, test Wilcoxon rank sum was used. Chi square test was used for categorical variables to compare population characteristics between cases and controls. Finally, logistic regression was used to calculate odds ratios (OR) and confidence intervals at 95% adjusting for potential confounders such as age, sex and nutritional status according to body mass index (BMI).

Ethical aspects

This study has been reviewed and approved by the Ethics Committees of both, the Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas (UPC) and the Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. Informed consent was applied to all patients who participated in the study before beginning any research activity stating clear information about what would be done and assuring absolute confidentiality.

No personal identifiers were collected in the database to ensure anonymity and confidentiality of the data. We collected the medical record number and name of the participant only for obtaining the same information: However, they were not typed in the database.

RESULTS

Population characteristics

The study included a total number of 182 patients, 91 out of them had at least one thyroid nodule and 91 were the control group (Table 2). The group of patients with thyroid nodule 91.2% (n = 83) were female, while in the control group 82.4%. The median age in the control group was 51 (interquartile range or RI: 27) and in the case group was 50 (RI 21). The most prevalent nutritional status in both groups was overweight, being the 40% of controls and 34% of cases, followed by low weight, obesity and normal weight for both groups. In the case group the median size of thyroid nodules was 12.6 (RI: 11.9).

Significant difference between the values of HDL in women in the case group compared to the control group ($p < 0.05$). No significant variations for BMI, height, weight, waist circumference, glucose, triglycerides, systolic and diastolic pressure for both groups were found.

Characterization of metabolic syndrome in the population

The presence of metabolic syndrome occurred in 59.34% (n = 54) of patients with thyroid nodule, while in the controls group such entity was found in 36.26% (n = 33) of the patients ($p < 0.005$) (Table 3). It was revealed that the five components of metabolic syndrome are present more often in the group of patients with thyroid nodule being ASILA abdominal obesity (76.92%) the most frequent component in said group, followed by low HDL level (63.74%), high blood pressure (58.24%), high triglyceride level (48.35%) and basal glucose increased (45.05%); while the control group found that the most common factor was abdominal obesity (76.92%) followed by high blood pressure (43.96%), high triglyceride level (42.86%), low

HDL levels (38.46%) and altered basal glucose (28.57%). However, only significant difference was found in the values of low HDL and basal glucose between the two groups.

Bivariate and multivariate analysis

In bivariate analysis significant association between the presence of thyroid nodule and metabolic syndrome is evident with an OR of 2.56 (95 CI. % 1.41 to 4.66, $p < 0.05$) Furthermore it was shown specifically that levels of low HDL and impaired fasting glycemia are significantly associated with the presence of thyroid nodule with an OR of 2.81 (95% CI 1.54 to 5.12, $p < 0.05$) and 2.05 (CI 95% 1.10 to 3.78, $p < 0.05$) respectively.

In multivariate analysis, the association between the presence of thyroid nodule remained with the metabolic syndrome with an OR of 2.96 (95% CI 1.47 to 5.95, $p < 0.05$), with low HDL levels with OR 2.77 (95% CI 1.44 to 5.3, $p < 0.05$) and the basal glycemia altered with an OR of 2.23 (95% CI 1.14 to 4.34, $p < 0, 05$). (Table 4).

Considering the metabolic syndrome as a dichotomous variable, the association with the number of thyroid nodules present in the patient was evaluated. As a result, no association was found to perform the analysis.

DISCUSSION

This study revealed that the frequency of metabolic syndrome was greater in patients with thyroid nodular disease, about three times more likely than in the absence of this. Furthermore, when analyzing each individual component of the syndrome, independent association was found on two criteria: the presence of low levels of HDL serum. The group of patients with thyroid nodules showed a risk of almost three times more having low levels of HDL serum, and impaired basal glycemia, where the group of patients with thyroid nodular disease levels were twice as likely to have impaired glucose levels.

Currently, there are not many research studies to reveal the proposed association. However, there is a research by Ayruck and collaborators (2), who conducted a type of a case control study in an area of mild to moderate iodine deficiency, which included 539 patients and took metabolic syndrome as a dependent variable (278 patients in the case group and 261 in the control group). These results showed that patients suffering of metabolic syndrome had greater percentage of patients with thyroid nodules compared to those in the control group (50.4 vs 14.6%, $p < 0.0001$) besides to an increased thyroid volume (17.5 ± 5.5 vs 12.2 ± 4.2 ml, $p < 0.0001$). Furthermore, they proved the association between the formation of thyroid nodules and the presence of insulin resistance obtaining an OR of 3.2 with a confidence interval of 95% for this association. Yin and his collaborators carried out another study proving the association proposed in this research, (20), who in 2014 conducted a cohort type study in China including a total of 1061 patients followed up for three years. In its findings the researchers describe the prevalence of thyroid nodule was higher in the group of patients with metabolic syndrome ($\chi^2 = 69.63$, $p < 0.001$), after completion of the analysis of each syndrome component with the presence of thyroid nodules, the result was that abdominal obesity and increased serum triglycerides were associated with the development of thyroid nodules with RR 1.434 and 1.001 respectively, differing with our results in which we found that the associated components are the values of low HDL serum and impaired fasting glucose. Both investigations, as this study conclude that there is an association between metabolic syndrome and the presence of thyroid nodules, reinforcing the evidence of this association.

Other studies seek to prove associations between insulin resistance and the appearance of thyroid nodules. Therefore, the importance of these studies is clear considering that this is the pathophysiological basis of the metabolic syndrome; they include research studies by Rezzonico et al. (9) claiming that patients with insulin resistance had a higher percentage of nodular thyroid disease and increased thyroid volume compared to patients without the insulin resistance, concluding that at higher levels of circulating insulin, an increased thyroid

proliferation develops which translates clinically as thyroid nodules formation; such nodules are larger than those present in patients without resistance to this hormone. Yasar et al. (11) conducted a study of case-control type with 146 control patients (63 cases and 83) to investigate said association, the results showed that HOMA index taken as a measure for determining insulin resistance was significantly higher in the group of patients with thyroid nodules (15.87%) compared to the control group (10.84%).

Another interesting association shown in the literature is that of insulin resistance in the development of thyroid cancer, researched by Rezzonico et al (21), who in 2009 conducted an investigation of 20 patients with differentiated thyroid cancer (DTC) and 20 patients in the control group, the outcome revealed that 50% of patients presented DTC insulin resistance, while statistically significant difference of only 10% in the control group. Furthermore, they claim that in the group of patients with DTC, the insulin resistance appeared in 56.3% of the patients with papillary thyroid cancer and 25% in follicular thyroid cancer. From these results, we can infer that the insulin resistance besides being a risk factor for the origin of thyroid nodules could be an important indicator of the presence of neoplastic cells in the secondary thyroid nodules to it.

When analyzing each component of metabolic syndrome independently with the presence of thyroid nodular disease in this study, it was shown that there is association between decreased serum HDL levels and the occurrence of thyroid nodules. This may be due to the decreased serum HDL levels is one of the components found more prevalent in the population of Peruvian women who suffer from this syndrome, presenting 71.2% (7) to 86.8% (22). Furthermore, it has been shown in multiple studies that insulin resistance is associated with reduced HDL levels (1,3,4,5,23). Although, a causal relationship of such phenomenon has not been established, it is known that this hormone resistance generates an increase in the catabolism of apolipoprotein A1 (24,25,26,27), the main component of HDL, which leads to its decline. Another component of the metabolic syndrome associated with the occurrence of thyroid nodules is impaired

fasting glucose, which in accordance to some studies is one of the factors with the greatest impact on the appearance of thyroid nodules (2). It is well known that the presence of the metabolic syndrome determines a hyperinsulinism state in the body where higher circulating levels of insulin cause increased proliferation of thyroid cells. Pimenta et al. disclose that insulin and thyroid hormones are intimately involved in cell metabolism and thus the excess or deficiency of any of these hormones lead to functional impairment of the other. The physiological and biochemical correlation between insulin levels and the influence of both insulin and iodothyronines on the metabolism of carbohydrates and proteins has been registered. Clinical manifestations include increased thyroid volume and nodule formation accompanied by altered levels of serum glucose. (9).

The associations shown in this study allow us to increase awareness about the risk of developing thyroid nodular disease in patients with metabolic syndrome and promote greater emphasis on controlling and managing components that have been proven greater association to prevent from the appearance of said nodules. There are also studies where it has been shown that the use of metformin in patients with small thyroid nodules and insulin resistance, significantly reduce the size thereof. (28)

In our study, we found the following restrictions: ultrasonography, a diagnostic test for the detection of thyroid nodule, despite being the most sensitive it is an operator dependent assuming a measurement bias (for which it was limited to only two operators and used a validated scale); the study population was in a hospital environment and was not chosen randomly, so that the results of this study cannot be extrapolated to the general population.

From this study it can be concluded that the presence of thyroid nodular disease is associated with increased risk of metabolic syndrome, specifically decreased HDL and impaired fasting glucose levels were the factors that increased association was found.

Conducting prospective studies in the future, randomized with greater population are recommended to be able to analyze the relationship between the quantity of thyroid nodes and the metabolic syndrome.

REFERENCES

- 29) Alberti G, Zimmet P, Shaw J, Grundy S. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. *IDF* 2006;4-19.
- 30) Ayturk S, GURSOY A, Kut A, Anil C, Nar A, Bascil N. Metabolic syndrome and its components are associated with increased thyroid volume and nodule prevalence in a mild-to-moderate iodine-deficient area. *Eur J Endocrinol* 2009;161:599-605.
- 31) Alberti K, Eckel R, Grundy S, Zimmet P, Cleeman J. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009;120:1640-1645.
- 32) Grundy S, Brewer H, Cleeman J, Smith S, Lenfant C. Definition of Metabolic Syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association Conference on Scientific Issues Related to Definition. *Circulation* 2004;109:433-438.
- 33) Grundy S. Metabolic syndrome pandemic. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28:629-636.
- 34) Zimmet P, Magliano D, Matsuzawa Y, Alberti G, Shaw J. The metabolic syndrome: A Global Public Health Problem and A New Definition. *J Atheroscler Thromb* 2005; 12:295-300.
- 35) Bernabe-Ortiz A, Pastorius-Benziger C, Gilman R, Smeeth L. Sex Differences in Risk Factors for cardiovascular disease: The PERU MIGRANT Study. *PLoS ONE* 2012 Abril 5;7(4):1-6.
- 36) Haas J, Biddinger S. Dissecting the role of insulin resistance in the metabolic syndrome. *Curr Opin Lipidol.* 2009;20(3):206-210.

- 37) Rezzonico J, Rezzonico M, Pusiol E, Pitoia F, Niepomnische H. Introducing the Thyroid Gland as Another Victim of the Insulin Resistance Syndrome. *Thyroid* 2008;18(4):461-464.
- 38) Frittitta L, Sciacca L, Catalfamo R, Ippolito A, Gangemi P, Pezzino V, Filetti S, Vigneri R. Functional insulin receptors are overexpressed in thyroid tumors: is this an early event in thyroid tumorigenesis? *Cancer*. 1999 ;85(2):492-8.
- 39) Yasar H, Ertuğrul O, Ertuğrul B, Ertuğrul D, Sahin M. Insulin Resistance in Nodular Thyroid Disease. *Endocr Res* 2011;36(4):167-174.
- 40) Hegedüs L. The Thyroid Nodule. *N Engl J Med* 2004; 351:1764-71.
- 41) Gerencia Central de Prestaciones de Salud. Lineamientos de Programación de Prestaciones de Salud - 2014 2013 20-12-2013.
- 42) Moscoso R, Hernández S, Ochoa C, Rodríguez S, Torres P. Diagnóstico y tratamiento del nódulo tiroideo: posición de la sociedad mexicana de nutrición y endocrinología.
- 43) Moifo B, Oben Takoeta E, Tambe J, Blanc F, Gonsu Fotsin J. Reliability of Thyroid Imaging Reporting and Data System (TIRADS) Classification in Differentiating Benign from Malignant Thyroid Nodules. *Open Journal of Radiology*. 2013; 103-107.
- 44) Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, et al. (2003) Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 42: 1206–1252.
- 45) Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, et al. (2007) 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 28: 1462–1536.
- 46) World Health Organization (WHO): Waist circumference and waist-hip ratio: report of a WHO expert consultation. Geneva, 8-11 December 2008. Geneva, Switzerland: WHO; 2011.

- 47) Bastemir M, Akin F, Alkis E &Kaptanoglu B. Obesity is associated with increased serum TSH level, independent of thyroid function. *Swiss Medical Weekly* 2007 137 431–434.
- 48) Yin J, Wang C, Shao Q, Qu D, Song Z, Shan P, et al. Relationship between the Prevalence of Thyroid Nodules and Metabolic Syndrome in the Iodine-Adequate Area of Hangzhou, China: A Cross-Sectional and Cohort Study *Int J Endocrinol* 2014 17 Ago 2014:1-8.
- 49) Rezzónico J, Rezzónico M, Pusiol E, Niepomniszcze H. Increased prevalence of insulin resistance in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Metab Syndr Relat Disord* 2009;7(4):375-380.
- 50) Pajuelo J, Sánchez J. El síndrome metabólico en adultos, en el Perú. *An Fac Med Lima*. 2007; 68: 38-46.Organización Mundial de la Salud (OMS). El estado físico: uso e interpretación de la antropometría. Serie de Informes Técnicos N° 854. Ginebra: Publicación de la OMS, 1995.
- 51) Mottillo S, Filion K, Genest J, Joseph L, Pilote L, Poirier P, et al. The Metabolic Syndrome and Cardiovascular Risk. *JACC* 2010;56(14):1113-1132.
- 52) Robins SJ, Rubins HB, Faas FH, Schaefer EJ, Elam MB, Anderson JW, Collins D on behalf off the VA-HIT study group. Insulin resistance and cardiovascular events with low HDL colessterol. *Diabetes Care*. 2003;26: 1015-17.
- 53) Laws A, Reaven GM. Evidence for an independent relationship between insulin resistance and fasting plasma HDL-cholesterol, triglyceride and insulin concentrations. *J Intern Med* 1992;231: 25-30.
- 54) Golay A, Zech L, Shi M, Jeng C, Chiou M, Reavrn GM, Chen I. Role of insulin in regulation of high density lipoprotein metabolism. *J Lipid Res*. 1987; 28: 10-18.

- 55) Stalder M, Suenram P, Suenram A. Relationship Between plasma insulin levels and high-density lipoprotein cholesterol levels in healthy men. *Diabetologia*. 1981; 21:544-48.
- 56) Rezzónico J, Rezzónico M, Pusiol E, Pitoia F, Niepomniszcze H. Metformin treatment for small benign thyroid nodules in patients with insulin resistance. *MetabSyndrRealtDisord* 2011; 9(1): 69-75

Table 1: Diagnostic criteria for metabolic syndrome posed by the consensus among Alberti et al .

Diagnostic criteria for metabolic syndrome		
Abdominal obesity	Man \geq 90cm	Woman \geq 80cm
Serum HDL cholesterol^a	Man $<$ 40mg/dL	Woman $<$ 50mg/dL
Blood pressure^b	SP \geq 130mmHg	DP \geq 85mmHg
Serum triglycerides^c	\geq 150mg/dL	
Fasting glucose^d	\geq 110mg/dL	

* For the diagnosis of the syndrome must meet three or more criteria

^a and / or current use of drug therapy for low HDL cholesterol

^b and / or current use of antihypertensive medication

^c and / or current use of drug treatment for elevated triglycerides

^d and / or current use of antidiabetic drugs. (oral agents or insulin)

Table 2. General characteristics of patients with and without thyroid nodule of a national hospital in Lima

	Patients with nodules n=91 (%)		Patients without nodules n=91 (%)		P
Gender					
Man	8	8,79	16	17,58	0,080
Woman	83	91,21	75	82,42	
Age					
<40	23	25,27	28	30,77	0,559
40 a 59	45	49,45	38	41,76	
60 or more	23	25,27	25	27,47	
BMI					
Underweight	33	36,26	27	29,67	0,682
Normoweight	1	1,10	2	2,2	
Overweight	34	37,36	40	43,96	
Obese	23	25,27	22	24,18	
Measurements					
BMI* (kg/m ²)	26,92	4,36	26,62	4,42	0,647
Size*(m)	1,56	0,08	1,57	0,08	0,378
Weight**(kg)	64	17	64	15	0,880
Abdominal circumference**(cm)					
Man	91,5	25,25	93	18,5	0,689
Woman	90	23,9	89	12,5	0,259
TSH**(mIU/L)	2.71	2.07	2.50	1.18	0.395
T4L**(ng/L)	1.33	0.28	1.00	0.17	0.918
HDL**(mg/dL)					
Man	49	12,25	54	8,5	0,242
Woman	45	12,40	52	17	0,035
Glucose**(mg/dL)	95	35	90	26,4	0,108
Triglycerides**(mg/dL)	121	68	115	69,5	0,279
Systolic blood pressure**(mmHg)	120	20	115	20	0,281
Diastolic blood pressure**(mmHg)	70	10	70	11	0,739
Nodule size** (mm)	12,6	11,9	-	-	-
Background					
Diabetes	20	21.98	11	12.09	0,076
Hypertension	26	28.57	22	24.17	0,501
TG Dyslipidemia	10	10.99	15	16.48	0,282
HDL Dyslipidemia	9	6.59	4	4.39	0,150

* The mean and standard deviation is described

** The median and interquartile range is described.

Table 3. Differences between the metabolic syndrome and its components in patients with and without thyroid nodule .

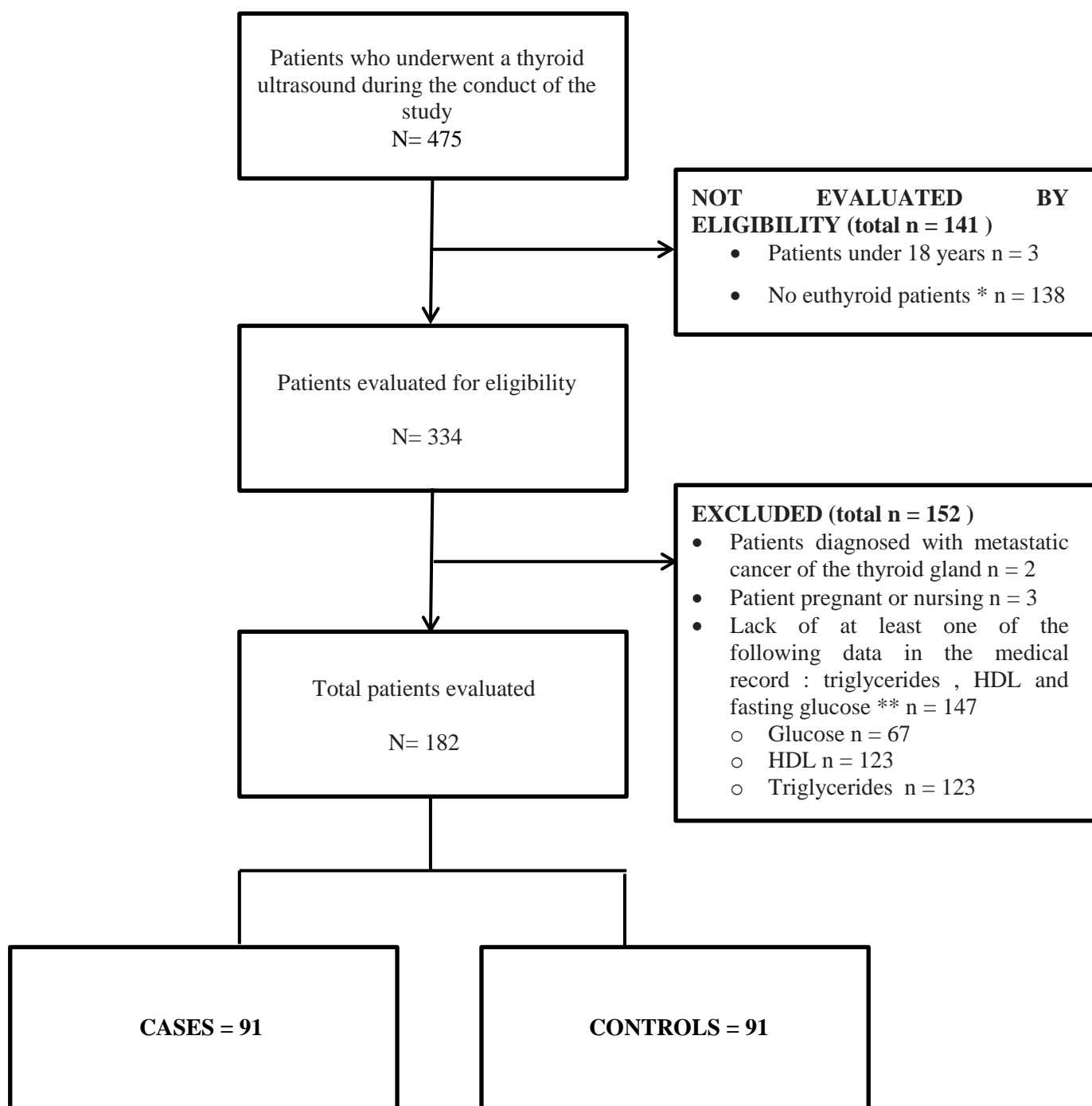
	Patients with nodule n=91 (%)		Patients without nodule n=91 (%)		p
Metabolic syndrome					
Yes	58	63,74	37	40,66	<0,005
No	33	36,26	54	59,34	
Abdominal obesity					
Yes	70	76,92	70	76,92	0,298
No	21	23,08	21	23,08	
Low HDL					
Yes	58	63,74	35	38,46	<0,005
No	33	36,26	56	61,54	
High TG					
Yes	44	48,35	39	42,86	0,457
No	47	51,65	52	57,14	
High blood pressure					
Yes	53	58.24	40	43.96	0,054
No	38	41.76	51	56.04	
Impaired fasting glucose					
Yes	41	45,05	26	28,57	0,021
No	50	54,95	65	71,43	

Table 4. Bivariate and multivariate analysis between metabolic syndrome and thyroid nodule

	Bivariate model			Multivariate model*		
	OR	(IC95%)	p	OR	(IC95%)	P
Metabolic Syndrome						
Yes	2,56	1,41-4,66	<0,005	2,96	1,47-5,95	<0,005
No	1	Reference		1	Reference	
Individual components						
Abdominal obesity	1,00	0,5-1,99	1,00	0,68	0,27-1,67	0,4
Low HDL	2,81	1,54-5,12	<0,005	2,77	1,44-5,3	<0,005
High Triglycerides	1,24	0,69-2,23	0,457	1,29	0,66-2,51	0,440
High blood pressure	1,77	0,98-3,19	0,05	1,76	0,92-3,38	0,080
Impaired fasting glucose	2,05	1,10-9,78	0,022	2,23	1,14-4,34	0,018

* Adjusted for age , gender and nutritional status (BMI)

Figure 1: Flow chart of patient selection



*Patients with TSH and free T4 outside the normal ranges proposed (TSH 0.4 to 4 mg / dl free T4 and 0.9 to 1.8 mg / dl).


** Patients who did not count with the results of one or more of laboratory tests (serum triglycerides , fasting glucose or cholesterol HDL) and / or that they had greater antiquity of three months each other or with other criteria of metabolic syndrome (measured blood pressure and / or measuring the abdominal circumference).

VIII.REVISTA ELEGIDA

Nombre de la revista: The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism

Pais: Estados Unidos de Norteamerica

Se eligió la revista *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* porque esta representa el espacio ideal para el contenido del presente estudio. Esta es una revista indizada con alto índice de impacto, en la cual se publican trabajos de gran calidad elaborados por diversos centros endocrinológicos clínicos y experimentales, la revista publica artículos de Revisión y Editoriales escritos por reconocidos especialistas de la endocrinología con el fin de actualizar conocimientos y dar a conocer los avances más relevantes en la actualidad.



SCImago
Journal & Country
Rank

EST MODUS IN REBUS
Horatio (Saturno 1.1,106)

Home

Journal Rankings

Journal Search

Country Rankings

Country Search

Compare

Map Generator

Help

About Us

Journal Search

Search query

In Journal Title ▼
Search

Exact phrase

Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism

Country: United States

Subject Area: Biochemistry, Genetics and Molecular Biology | Medicine

Subject Category:

Category	Quartile (Q1 means highest values and Q4 lowest values)														
	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
Endocrinology	Q1	Q1	Q1	Q1	Q1	Q1	Q1	Q1	Q1	Q1	Q1	Q1	Q1	Q1	Q1
Biochemistry	Q1	Q1	Q1	Q1	Q1	Q1	Q1	Q1	Q1	Q1	Q1	Q1	Q1	Q1	Q1
Medicine (miscellaneous)	Q1	Q1	Q1	Q1	Q1	Q1	Q1	Q1	Q1	Q1	Q1	Q1	Q1	Q1	Q1
Biochemistry (medical)	Q1	Q1	Q1	Q1	Q1	Q1	Q1	Q1	Q1	Q1	Q1	Q1	Q1	Q1	Q1
Endocrinology, Diabetes and Metabolism	Q1	Q1	Q1	Q1	Q1	Q1	Q1	Q1	Q1	Q1	Q1	Q1	Q1	Q1	Q1
Clinical Biochemistry	Q1	Q1	Q1	Q1	Q1	Q1	Q1	Q1	Q1	Q1	Q1	Q1	Q1	Q1	Q1

Publisher: The Endocrine Society. Publication type: Journals. ISSN: 0021972X, 19457197

Coverage: 1945-2013

H Index: 255

Scope:

The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism is the world's leading peer-reviewed journal for endocrine clinical research and cutting edge clinical practice reviews. Each issue provides the latest in-depth coverage of new developments enhancing our understanding, diagnosis and treatment of endocrine and metabolic disorders. Regular features of special interest to endocrine consultants include clinical trials, clinical reviews, clinical practice guidelines, case seminars, and controversies in clinical endocrinology, as well as original reports of the most important advances in patient-oriented endocrine and metabolic research. According to the latest Thomson Reuters Journal Citation Report, JCEM articles were cited 64,185 times in 2008. [source]

Show this information in your own website

Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism

Indicator	2006-2013	Value
SJR		3.17
Cites per doc		6.92
Total cites		16492

www.scimagojr.com





Display Journal title

Just copy the code below and paste within your html page:
 ca href="http://www.scimagojr.com

Related product

IX.PROCESO DE REVISIÓN

Recepción del artículo en la revista *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* para su revisión.

Submission Confirmation for Association between metabolic    
syndrome and thyroid nodular disease in an iodine-adequate area of
Lima, Peru.

Dear Dr. Cornejo,

Your submission entitled "Association between metabolic syndrome and thyroid nodular disease in an iodine-adequate area of Lima, Peru." has been received by The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism

You will be able to check on the progress of your paper by logging on to Editorial Manager as an author. The URL is <http://jcem.edmgr.com/>.

Your manuscript will be given a reference number once an Editor has been assigned.

Thank you for submitting your work to this journal.

Kind regards,

The Journal Office
The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism

X. ESTADO DE LA PUBLICACIÓN

Desde el 26 de febrero del 2015, el artículo de investigación se encuentra en proceso de revisión por pares por parte de la Revista Norteamericana The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. Nos comprometemos a corregir todas las observaciones planteadas por la revista. En caso no se acepte, el artículo será enviado a otra revista indizada a SCOPUS para su publicación.



Raisa Amelia Cornejo Champin



Wilmer Gian Franco Silva Caso



Andrea Soria Montoya



Alejandro Piscoya