Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú. Decana de América

Dirección General de Estudios de Posgrado
Facultad de Medicina
Unidad de Posgrado

Asociación entre resistencia a la insulina e hiperyoduria, con la presencia de nódulos tiroideos en pacientes de la Red Asistencial Almenara - EsSalud

TESIS

Para optar el Grado Académico de Magíster en Bioquímica

AUTOR

Andrés Eugenio ALBITRES GAMARRA

ASESOR

Dra. Rosa María PANDO ALVAREZ

Lima, Perú

2022



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

Referencia bibliográfica

Albitres A. Asociación entre resistencia a la insulina e hiperyoduria, con la presencia de nódulos tiroideos en pacientes de la Red Asistencial Almenara - EsSalud [Tesis de maestría]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina, Unidad de Posgrado; 2022.

Metadatos complementarios

Datos de autor	
Nombres y apellidos	Andrés Eugenio Albitres Gamarra
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	19256056
URL de ORCID	http://orcid.org/0000-0001-9288-4154
Datos de asesor	
Nombres y apellidos	Rosa María Pando Álvarez
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	07021680
URL de ORCID	http://orcid.org/0000-0002-6112-802X
Datos del jurado	
Presidente del jurado	
Nombres y apellidos	Doris Virginia Huerta Canales de Miranda
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	08213401
Miembro del jurado 1	
Nombres y apellidos	Luz Dora Velásquez Ramos
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	07490576
Miembro del jurado 2	
Nombres y apellidos	Nancy Joaquina Rojas Morán
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	08401186
Datos de investigación	

Línea de investigación	En Salud y Bienestar: Factores de riesgo, prevención y tratamiento de las enfermedades metabólicas, autoinmunes crónicas y Cardiovasculares.
Grupo de investigación	No Aplica
Agencia de financiamiento	Autofinanciado
Ubicación geográfica de la investigación	País: Perú Departamento: Lima Provincia: Lima Distrito: Lima
Año o rango de años en que se realizó la investigación	2016 al 2018
URL de disciplinas OCDE	Bioquímica, Biología Molecular http://purl.org/pe-repo/ocde/ford#1.06.03 Endocrinología, Metabolismo http://purl.org/pe-repo/ocde/ford#3.02.18 Salud pública, Salud ambiental http://purl.org/pe-repo/ocde/ford#3.03.05

Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú. Decana de América

FACULTAD DE MEDICINA

Vicedecanato de Investigación y Postgrado
Sección Maestría

ACTA DE GRADO DE MAGÍSTER

En la ciudad de Lima, a los 20 días del mes de abril del año dos mil veintidós siendo las 10:00 am, bajo la presidencia de la Dra. Doris Virginia Huerta Canales de Miranda, con la asistencia de los Profesores: Mg. Luz Dora Velásquez Ramos (Miembro), Mg. Nancy Joaquina Rojas Morán (Miembro), y la Dra. Rosa María Pando Álvarez (Asesora); el postulante al Grado de Magíster en Bioquímica, Bachiller en Medicina Humana, procedió a hacer la exposición y defensa pública de su tesis Titulada: ***"Asociación entre Resistencia a la Insulina e Hiperyoduria, con la presencia de Nódulos Tiroideos en pacientes de la Red Asistencial Almenara - EsSalud"*** *con el fin de optar el Grado Académico de Magíster en Bioquímica. Concluida la exposición, se procedió a la evaluación correspondiente, habiendo obtenido la siguiente calificación* **B MUY BUENO (18).** *A continuación el Presidente del Jurado recomienda a la Facultad de Medicina se le otorgue el Grado Académico de* ***MAGÍSTER EN BIOQUIMICA*** *al postulante* ***Andrés Eugenio Albitres Gamarra***

Se extiende la presente acta en digital y siendo las 11:32 am. se da por concluido el acto académico de sustentación.

Dra. Doris Virginia Huerta Canales de Miranda
Profesor Principal
Presidente

Mg. Luz Dora Velásquez Ramos
Profesor Asociado
Miembro

UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS · FACULTAD DE MEDICINA · SECCION MAESTRIA · UNIDAD DE POSGRADO

Mg. Nancy Joaquina Rojas Morán
Profesor Principal
Miembro

Dra. Rosa María Pando Álvarez
Profesor Principal
Asesora

Dedicatoria

A mi esposa: por su paciencia y entendimiento de mi persona, por su apoyo para poder terminar estos estudios.

Agradecimientos

A Dios por darme energías suficientes para continuar mis metas y guiarme siempre por el camino adecuado.

Mi más profundo agradecimiento a la Dra. Rosa Pando Álvarez, mi asesora, quien siempre estuvo apoyándome en todo, en esta investigación.

A la profesora Dra. Silvia Suarez Cunza por sus enseñanzas en la maestría y ayuda en esta investigación.

A la profesora Mg. Dora Velásquez Ramos, por su gran colaboración en la mejora de la redacción de este estudio.

Al personal del IIC de la UNMSM, por el apoyo en la refrigeración de muestras de laboratorio.

ÍNDICE

	Página
Índice General	IV
Lista de Cuadros .	VI
Lista de Figuras	VII
Resumen	VIII
Abstract	
Capítulo 1: INTRODUCCIÓN	01
1.1. Situación problemática.	01
1.2. Formulación del problema.	02
1.3. Justificación teórica.	03
1.4. Justificación práctica.	03
1.5. Objetivos.	04
1.5.1. Objetivo General.	04
1.5.2 Objetivos específicos.	04
Capítulo 2: MARCO TEÓRICO	05
2.1. Antecedentes del problema.	05
2.2. Bases teóricas.	09
2.2.1 Nódulo tiroideo.	10
2.2.2. Yodo.	11
2.2.3. Resistencia a la Insulina.	17
2.3. Glosario de términos.	19
2.4. Hipótesis.	21
Capítulo 3: METODOLOGÍA	22

3.1 Tipo y diseño de investigación. 22

3.2 Unidad de análisis. 22

3.3 Población de estudio. 22

3.4 Tamaño de muestra. 23

3.5. Selección de muestra. 23

3.6. Técnicas de recolección de datos. 24

3.7. Análisis e interpretación de la información. 27

3.8. Aspectos éticos. 27

Capítulo 4: RESULTADOS Y DISCUSIÓN 28

4.1. Presentación de resultados. 28

4.2. Análisis, Interpretación y discusión de resultados. 36

CONCLUSIONES 42

RECOMENDACIONES 43

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS 44

ANEXOS 57

Lista de Cuadros Página

Cuadro 1. 44
Parámetros antropométricos y metabólicos de la población estudiada.

Cuadro 2. 45
Características sociodemográficas, parámetros antropométricos y los niveles de Yoduria en la población estudiada.

Cuadro 3. 49
Asociación de Resistencia a la insulina o Hiperyoduria, con la presencia de nódulos tiroideos.

Cuadro 4. 50
Asociación de Resistencia a la insulina o Hiperyoduria, con la presencia de nódulos tiroideos.

Lista de Figuras Página

Figura 1. 17
Curva teórica que muestra la relación en forma de U entre la exposición a un cierto nivel de ingesta de yodo durante un período prolongado y el riesgo de desarrollar una enfermedad de la tiroides.

Figura 2. 11
Homeostasis redox del tirocito.

Figura 3. 26
Adaptación de la representación esquemática del papel del *microARN 422a y el exceso de Yodo como regulador del eje de señalización RAS / MAPK en la patogénesis del cáncer de tiroides.

Figura 4. 29
Señalización de la vía IR e IGF-1R.

Figura 5. 46
Resistencia a la insulina, Hiperyoduria y glucosa alterada en ayunas en pacientes con y sin nódulos tiroideos de la Red Asistencial Almenara – EsSalud.

Figura 6. 47
Concentración urinaria de yodo y frecuencia de nódulos tiroideos (NT) en la población estudiada.

Figura 7. 8
Resistencia a la insulina e Hiperyoduria en la población estudiada de la Red Asistencial Almenara – EsSalud.

RESUMEN

Introducción: La prevalencia de nódulos tiroideos está en incremento a nivel mundial. Por estudio ecográfico, la prevalencia está en rango de 35 a 70%, con riesgo de malignidad de 5 a 10%, representando un problema de salud pública. La literatura reporta una asociación entre los nódulos tiroideos con la resistencia a la insulina y algunos estudios asocian presencia de nódulos tiroideos con la concentración aumentada de yodo urinario, en población yodosuficiente.

Objetivo: Evaluar la asociación entre resistencia a la insulina e hiperyoduria, con la presencia de nódulos tiroideos, en pacientes atendidos en la Red asistencial Almenara – EsSalud.

Métodos: Estudio observacional, analítico, transversal, prospectivo. La población evaluada fue eutiroidea, de 20 a 70 años, de uno otro sexo: 50 casos (con nódulos tiroideos) y 50 controles (sin nódulos tiroideos) por ecografía tiroidea. Pareados por sexo, edad e índice de masa corporal (IMC), atendidos durante el período de enero 2016 a noviembre del 2018; se midió: glucosa basal (GB), insulina basal (IB), resistencia a la insulina (IR) mediante el modelo homeostático (HOMA-IR $\geq$ 2.97), y la concentración urinaria de yodo (CUI) por espectrofotometría a 420 nm. En el análisis estadístico se utilizó la prueba t de Student, la prueba Chi^2, la prueba exacta de Fisher y Odds Ratio en un modelo bivariado y multivariado: regresión logística multinomial, considerándose un $p<0.05$ estadísticamente significativo.

Resultados: Se observaron niveles más altos en la GB, IB, HOMA-IR en el grupo de casos comparados con el grupo control; GB (95.9 mg/dL vs 86.4 mg/dL, $p<0.05$), IB (15.9 uUI/ml vs 11.3 uUI/ml, $p<0.05$), HOMA-IR (3.8 vs 2.6, $p<0.05$).

Mientras que, la mediana de la CUI fue menor en el grupo de casos respecto al grupo control (185.5 µg/L vs 242.7 µg/L, p= 0.001).

La frecuencia de IR fue mayor en el grupo de casos (64%) que el grupo control (28%), p<0.001. La HI fue mayor en los casos: 32% vs 28% en el control, p=0.66, y en el grupo de casos la evaluación de ambos parámetros (IR e HI), fue mayor en un 16%, respecto al grupo control 8%, p=0.23.

Al asociar IR con la presencia de nódulos tiroideos se observó un odds ratio de 7.25 (95% IC: 2.6 – 20.4, p<0.001); con relación a la HI (CUI ≥300µg/L) y la presencia de nódulos tiroideos el OR fue 1.71 (95% IC: 0.6 – 4.5, p=0.28). En el grupo de casos con IR más HI tuvieron un OR de 2.7 (95% IC: 0.7 – 10.4, p=0.15) comparados con el grupo control. No se encontró asociación entre los niveles de IR e HI con la presencia de nódulos tiroideos.

Cuando se hizo el análisis de la HI (CUI >400 µg/L) con la presencia de nódulos tiroideos se encontró un riesgo mayor en los casos, OR 5.3 (95% IC: 1.01 – 25.84, p=0.04) que el grupo control.

Conclusiones: En este estudio, no se encontró asociación, al evaluar ambas variables con la presencia de nódulos tiroideos. Sin embargo, se demostró que existe asociación independiente entre la resistencia a la insulina y la yoduria >400 ug/L, con la presencia de nódulos tiroideos.

Palabras Claves: Nódulos tiroideos, Resistencia a la insulina, Yodo. (DeCS)

ABSTRACT

Introduction: The prevalence of thyroid nodules is increasing worldwide. By ultrasound study, the prevalence is in the range of 35 to 70%, with a risk of malignancy of 5 to 10%, representing a public health problem. The literature reports an association between thyroid nodules with insulin resistance and some studies associate the presence of thyroid nodules with increased urinary iodine concentration in the iodine-sufficient population.

Objective: Assess the association between insulin resistance and hyperioduria, with the presence of thyroid nodules, in patients treated at the Red Asistencial Almenara - EsSalud.

Methods: Observational, analytical, cross-sectional, prospective study. The population evaluated was euthyroid, from 20 to 70 years of age, of either sex: 50 cases (with thyroid nodules) and 50 controls (without thyroid nodules) by thyroid ultrasound. Matched by sex, age, and body mass index (BMI), attended during the period from January 2016 to November 2018; Basal glucose (GB), basal insulin (IB), insulin resistance (IR) was measured using the homeostatic model (HOMA-IR $\geq$ 2.97), and urinary iodine concentration (CUI) by spectrophotometry at 420 nm. In the statistical analysis, Student's t-test, Chi^2 test, Fisher's exact test, and Odds Ratio were used in the bivariate and multivariate model: multinomial logistic regression, considering $p<0.05$ to be statistically significant.

Results: Higher levels in GB, IB, HOMA-IR were observed in the case group compared to the control group; GB (95.9 mg/dL vs 86.4 mg/dL, $p<0.05$), IB (15.9 uIU/ml vs 11.3 uIU/ml, $p<0.05$), HOMA-IR (3.8 vs 2.6, $p <0.05$). While the CUI

levels were lower in the case group respect to the control group (185.5 µg/L vs 242.7 µg/L, p= 0.001).

IR frequency was higher in the case group (64%) than the control group (28%), p<0.001. The HI was higher in the cases: 32% vs 28% in the control, p=0.66, and in the case group the evaluation of both parameters (IR and HI) was higher by 16%, compared to the control group. 8%, p=0.23.

When associating IR with the presence of thyroid nodules, an odds ratio of 7.25 (95% CI: 2.6 – 20.4, p<0.001) was observed; Regarding HI (CUI ≥300µg/L) and the presence of thyroid nodules, the OR was 1.71 (95% CI: 0.6 – 4.5, p=0.28). In the group of cases with IR plus HI they had an OR of 2.7 (95% CI: 0.7 – 10.4, p=0.15) compared to the control group. No association found between IR and HI levels with the presence of thyroid nodules.

When the HI analysis was done (CUI >400 µg/L) with the presence of thyroid nodules, a higher risk was found in the cases, OR 5.3 (95% CI: 1.01 – 25.84, p=0.04) than the control group.

Conclusions: In this study, not association was found when evaluated both variables with the presence of thyroid nodules. However, it was shown an independent association between insulin resistance and urinary iodine >400 ug/L, with the presence of thyroid nodules.

Keywords: Thyroid nodules, Insulin resistance, Iodine (Mesh).

CAPITULO 1: INTRODUCCION

1.1. Situación Problemática

Los nódulos tiroideos son tumoraciones cuya prevalencia va en incremento en las últimas décadas, así, a nivel mundial la prevalencia está entre 5 y 10% en las personas adultas, por palpación de la glándula tiroidea, y de 35 al 70% mediante evaluaciones ecográficas, con un riesgo de malignidad del 5 al 10% (Ding, et al., 2017; Wang et al., 2014); significando un problema de salud pública, por lo que es necesario controles periódicos, ya que existe riesgo de aumento de tamaño de estos nódulos, que puede generar presión en zonas del cuello así como la formación de neoplasia maligna (Villena Chávez, 2009).

En los factores de riesgo relacionados a nódulos tiroideos se incluye: el sexo femenino que se presenta de 4 a 6 veces más que en varones; en mayores de 50 años de edad aumenta los casos de nódulos tiroideos (Jiang et al., 2016; Del Valle López et al., 2000). La colocación de radioterapia en cabeza, cuello o la parte superior del tórax durante la niñez y la adolescencia se asocia con frecuencia al aumento en la aparición ulterior de nódulos tiroideos; el tabaquismo, antecedentes familiares (primer grado), también son factores de riesgo (Yildirim-Simsir et al., 2020; Knudsen et al., 2014; Mulder JE, 1998). Los desórdenes por deficiencia de yodo (DDI), se asocian con la presencia de bocio multinodular endémico (Pretell-Zárate & Higa-Yashamiro, 2008; Hegedüs, 2014; Pretell, 1989). Así también la hiperyoduria (CUI $\geq$ 300 µg/L), en países considerados actualmente yodosuficientes, como en China, han reportado una fuerte asociación entre los niveles altos de yodo en orina con nódulos tiroideos y cáncer de tiroides; reportando, que la mediana de CUI en pacientes con nódulos tiroideos benignos fue 331,33 µg/L, y en pacientes con cáncer de tiroides: 466.23 µg/L, mientras que, en pacientes sin nódulos tiroideos fue 174.3 µg/L (Wang et al., 2014).

Otro factor que se ha demostrado asociado a la presencia de nódulos tiroideos es la insulinorresistencia, tal y como se ha informado en varias investigaciones, concluyendo, que la prevalencia de resistencia a la insulina sería un factor de riesgo importante para el desarrollo de nódulos tiroideos benignos y carcinoma diferenciado de tiroides (Yasar et al., 2011; Ahmad et al., 2015; Noriega et al., 2014; Rezzónico et al., 2009; Reaven, 2004).

En nuestro medio, se realizó un estudio en el Hospital Nacional Cayetano Heredia para determinar la relación entre nódulos tiroideos y síndrome metabólico, el cual tiene como mecanismo central la insulinorresistencia, encontró nódulos tiroideos en el 40% de pacientes con síndrome metabólico y 12.5% en los controles, siendo esta diferencia significativa: p=0.015. (Noriega Ruiz, 2014).

A nivel nacional existe todavía escasa información sobre los factores de riesgo: insulinorresistencia e hiperyoduria y su asociación con los nódulos tiroideos, cuya casuística, va en aumento en la consulta ambulatoria, es por ello, que este estudio se propone establecer la asociación entre resistencia a la insulina e hiperyoduria, con la presencia de nódulos tiroideos, para tener mayor conocimiento del presente tema, brindar sugerencias oportunas y tratamiento precoz para reducir el riesgo de neoplasias malignas, mejorando así la calidad de vida del paciente.

1.2. Formulación del Problema.

Se planteó la siguiente pregunta:

¿Existe asociación entre resistencia a la insulina e hiperyoduria, con la presencia de nódulos tiroideos en pacientes de la Red asistencial Almenara?

1.3. Justificación teórica.

A pesar de que la prevalencia de nódulos tiroideos está en incremento a nivel mundial, con una alta prevalencia asociado a riesgo de malignidad, existe escasa información, sobre la asociación entre los factores de riesgo: insulinorresistencia y niveles elevados de yodo en orina con la presencia de nódulos tiroideos. Por lo que, no sólo existe la necesidad de dilucidar esta asociación, sino que además permitiría determinar si este influye en el crecimiento de los nódulos tiroideos y aumentar el riesgo de malignidad, lo que redundaría en la disminución de la calidad de vida de los pacientes.

La presente investigación servirá de sustento para futuras investigaciones en este ámbito, para el mejor control y manejo de estos factores de riesgo para nódulos tiroideos: insulinorresistencia e hiperyoduria.

1.4. Justificación práctica.

La realización de este estudio en una población urbana a nivel del mar, con un estilo de vida no saludable, es frecuente el síndrome de resistencia a la insulina y el incremento de la ingesta de alimentos ricos en yodo, reportados como factores de riesgo de nódulos tiroideos benignos y malignos. Esto nos motivó a realizar este estudio y de cuyos resultados obtenidos podremos dar las recomendaciones preventivas y farmacológicas para controlar y disminuir los componentes del síndrome metabólico como la obesidad, hipertensión arterial entre otros asociados a insulinorresistencia y limitar el consumo excesivo de productos ricos en yodo, esto conduciría a la disminución del riesgo de la presencia de nódulos tiroideos y de su malignización. Con la información que obtendremos, también podríamos recomendar

el monitoreo del exceso de yodo por parte del Instituto Nacional de Salud (INS), tal como se hace para la deficiencia. Además, recomendaríamos en la guía de evaluación de nódulos tiroideos incluir la medición de insulinorresistencia, concentración urinaria de yodo y encuesta sobre el consumo de la ingesta de productos ricos en yodo.

1.5. Objetivos.

1.5.1. Objetivo General:

- Evaluar la asociación entre resistencia a la insulina e hiperyoduria, con la presencia de nódulos tiroideos en pacientes de la Red Asistencial Almenara – EsSalud.

1.5.2. Objetivos específicos:

- Conocer las características socio demográficas, antropométricas y metabólicas en pacientes con y sin nódulos tiroideos, de la Red Asistencial Almenara – EsSalud.

- Determinar la frecuencia de resistencia a la insulina, en pacientes con y sin nódulos tiroideos de la Red Asistencial Almenara – EsSalud.

- Determinar la frecuencia de niveles de yoduria, en pacientes con y sin nódulos tiroideos, de la Red Asistencial Almenara – EsSalud.

- Determinar la asociación entre la frecuencia insulinorresistencia e hiperyoduria en pacientes con nódulos tiroideos y sin nódulos tiroideos de la Red Asistencial Almenara – EsSalud.

CAPITULO 2: MARCO TEÓRICO

2.1. Antecedentes del Problema.

Mediante un metaanálisis de 46 artículos, elaboraron una curva entre la concentración urinaria de yodo (CUI) y la prevalencia de nódulos tiroideos, obteniendo una mediana de 198 µg/L de yodo urinario, así también, determinaron que la relación entre ambas es no lineal en forma de U (He et al., 2020).

Así mismo, se realizó la evaluación, sobre el efecto de niveles de ingesta de yodo y el riesgo de nódulos tiroideos en la ciudad de Zhejiang, China, donde encontraron una prevalencia de nódulos tiroideos del 15%; las personas con CUI en rango de 200 µg/L a 399 µg/L, presentaron menor riesgo de nódulos tiroideos en comparación con aquellos con CUI <100 µg/L. Así también, se reporta, un alto riesgo de nódulos tiroideos en personas con CUI >400 µg/L al igual que aquellos con CUI < 100 µg/L. En el grupo de personas con CUI entre 100 µg/L a 199 µg/L, al ser ajustados por (sexo, edad, educación, profesión, hipertensión, IMC, perímetro de cintura, glucosa basal en ayunas, glucosa 2 horas post tolerancia oral a la glucosa, hemoglobina glicosilada, colesterol total, colesterol LDL, hormona estimulante de la tiroides y Anticuerpo anti-tiroglobulina), tuvieron un riesgo significativo de presentar nódulos tiroideos, estableciéndose que la CUI y el riesgo de nódulos tiroideos tiene una relación no lineal en forma de "U" (Lou et al., 2020).

Del mismo modo, a fin de determinar la asociación entre el riesgo de cáncer papilar de tiroides y los niveles elevados de yodo en orina, anticuerpos antitiroideos y hormona estimulante de la tiroides (TSH); se realizó un estudio en 2041 pacientes operados por nódulos tiroideos, de los cuáles 921 tuvieron diagnóstico

anatomopatológico de Bocio nodular y 1120 con carcinoma papilar de tiroides. Aquellos que tuvieron nódulos tiroideos ≥ 1cm tuvieron mayores medianas de CUI, respecto a los que tuvieron < 1 cm de diámetro (mujeres: 196.8 ug/L vs 142.9 ug/L, p =0.001) y (varones: 221.8 ug/L vs 173.6 ug/L, p <0.011), respectivamente. Para los casos con carcinoma papilar de tiroides ≥ 1 cm tuvieron CUI mayor con 199.1 µg/L en mujeres y 205.6 µg/L en varones, que aquellos que tuvieron <1 cm (CUI: 151.9 µg/L en mujeres y 174.0 µg/L en varones, p < 0.05). Según los autores la ingesta alta de yodo podría inducir la producción de anticuerpos antitiroideos (anti-tiroglobulina / anti-tiroperoxidasa), lo que provocaría un aumento de TSH de los pacientes, incluso dentro de los niveles normales, contribuyendo al crecimiento del bocio nodular y carcinoma papilar de tiroides (Zhao et al., 2018).

Así también, Song et al., 2016, determinó la relación de nódulos tiroideos y el estado nutricional del yodo, en la población de Shanghai, China comprendida entre 15 a 69 años, obteniendo una prevalencia de nódulos tiroideos de 27.7%, con una relación no lineal en forma de U, y una baja prevalencia, cuando los valores de CUI estuvieron entre 140 – 400 µg/L.

Con la finalidad de estudiar la relación entre los niveles de yodo en orina con el nódulo tiroideo y el cáncer papilar de tiroides (CPT), se evaluaron a 154 pacientes con nódulos tiroideos (51 con nódulos tiroideos benignos y 103 con CPT) y 306 controles, se encontró que la mediana de la CUI fue 331.33 µg/L en pacientes con nódulos tiroideos benignos versus 466.23 µg/L en pacientes con CPT (p = 0.003), ambos CUI estuvieron en niveles de exceso de yodo, respecto al grupo control: 174.30 µg/l (p <0.001). Así mismo, se observó un exceso de yodo urinario (CUI> 300 µg/L) en el 66.99% de los pacientes con CPT, 62.75% de los pacientes con nódulos tiroideos benignos y en el 19.9% en el grupo control (p <0,001). En este estudio demostraron,

una asociación significativa entre el yodo urinario alto (CUI> 300 μg/L) con los nódulos tiroideos benignos y malignos (Wang et al., 2014).

De igual forma, Zhao et al., 2014, evaluaron la relación entre la ingesta de yodo y las enfermedades tiroideas, mediante la comparación de la CUI entre pacientes operados de tiroides (905 personas) y 272 voluntarios sanos. Reportando una mediana de CUI (184.5 y 169.6 μg/L), tanto para casos como para controles respectivamente (p=0.003), además se observó diferencias significativas entre los controles sanos, con nódulo tiroideo (CUI=193.5 μg/L, p<0.001), con la tiroiditis de Hashimoto (CUI=221.3 μg/L, p=0.003) y con hipertiroidismo (CUI=258.7 μg/L, p<0.001), concluyendo, que la alta ingesta de yodo aumenta el riesgo de desarrollar dichas enfermedades.

Por otro lado, Layegh et al., 2020, encontraron que la frecuencia de nódulos tiroideos fue mayor en los sujetos con resistencia a la insulina que en el grupo control (22% versus 2%, p = 0.01), además el índice de masa corporal se asoció directamente con el volumen tiroideo (r = 0.44, p <0.001).

Así mismo, Ding et al., 2017, evaluaron la asociación entre nódulos tiroideos y componentes del síndrome metabólico, en un total de 6798 personas de la ciudad de Sijin, Shanghai - China, donde 2201 pacientes presentaron nódulos tiroideos. La prevalencia de nódulos tiroideos con síndrome metabólico fue mayor que en el control (41.4% versus 35.4%, p <0.001). Se encontró que los riesgos de presentar nódulos tiroideos aumentaron 1.31 (95% IC: 1.15 – 1.49) con resistencia a la insulina, 1.25 (95% IC: 1.1-1.5) con diabetes mellitus, y 1.18 (1.03-1.35) con síndrome metabólico.

En el año 2015, en Egipto, evaluaron la frecuencia de resistencia a la insulina en 60 pacientes de 25 a 60 años, eutiroideos (TSH normal) con enfermedad nodular

tiroidea. Se encontró que el 56.7% tenían resistencia a la insulina, el volumen tiroideo fue mayor en aquellos que presentaron resistencia a la insulina (16.83±1.7 ml versus 12.57± 1.67 ml, p<0.001). Concluyeron que la resistencia a la insulina aumenta el volumen de la glándula tiroidea (bocio) y el riesgo del desarrollo de nódulos tiroideos (Ahmad et al., 2015).

Así mismo, en un estudio realizado en la ciudad de Zahedan, Irán, de casos y controles, con función tiroideo normal y anticuerpos antiperoxidasa tiroidea negativa, evaluaron a 30 pacientes con nódulos tiroideos (casos) y 30 controles, se encontró que el valor de la media del HOMA-IR, fue mayor en los casos (1.32 ± 0,65 versus 0.76 ± 0.36, valor de p <0.001), así también hallaron una correlación significativa entre el tamaño del nódulo tiroideo y los valores de HOMA-IR, siendo el coeficiente de correlación de Pearson de 0.38 con p=0.03 (Heidare et al., 2015).

A fin de determinar la resistencia a la insulina en pacientes con bocio nodular; se evaluaron 63 pacientes con nódulos tiroideos y 83 controles sanos. Tanto los casos como los controles fueron eutiroideos, euglicémico. Se encontró, IR más prevalente en el grupo de casos (15.87% versus 10.84%), valores más altos de HOMA-IR que el grupo control (2.17 ± 0.43 versus 1.88 ± 0.72, p = 0.007), concluyendo que, la resistencia a la insulina puede promover la proliferación de tejido tiroideo, con su consecuente aumento de volumen y formación de nódulos (Yasar et al., 2011).

Por otro lado, en una publicación cuyo propósito fue demostrar que los pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides (CDT) tienen mayor frecuencia de IR, evaluaron 20 mujeres con CDT (casos) y 20 controles. Dentro de los resultados que se encontraron, la IR estaba presente en el 50% de los casos, mientras que en un 10% en los controles (p <0.001); por lo que se demostró que existe una alta prevalencia

de IR, el cuál sería un factor de riesgo importante para el desarrollo de CDT (Rezzónico et al., 2009).

A fin de evaluar los efectos de la resistencia a la insulina en la glándula tiroides; se realizó un estudio prospectivo, en una población argentina, comprendida de 111 mujeres eutiroideas, divididas en 04 grupos: G1, sujetos con resistencia a la insulina (IR) y obesidad; G2, sujetos con obesidad sin IR; G3, sujetos con peso normal e IR; y G4 como grupo control (sin IR y sin obesidad); encontrándose que el G3 presentó una frecuencia de nódulos tiroideos en el 61%; el G1 en el 50%, G2: 23.8% y G4 en un 16.1% respectivamente. Concluyendo que, niveles elevados de insulina aumentan la proliferación del tejido de la glándula tiroidea; aumentando su volumen y formación de nódulos tiroideos (Rezzonico et al., 2008). Sin embargo, en un estudio transversal, realizado en Turquía, donde participaron 50 pacientes con nódulos tiroideos y 50 controles, no se demostró la relación entre nódulos tiroideos y la IR (1.75 versus 1.57 respectivamente, $p>0.05$) (Aydoğan et al., 2018).

En el Perú, con el objetivo de determinar la relación de enfermedad nodular tiroidea (ENT) y síndrome metabólico (SM), se evaluó a sujetos con SM (casos) y sin SM (controles), 40 en cada grupo, encontrándose que la ENT fue mayor en los casos, respecto a los controles (40% versus 12.5% respectivamente, $p=0.015$). El OR fue de 4.66 (IC 95% 1.34 a 16.24) (Noriega Ruiz, 2014).

2.2. Bases Teóricas:

La enfermedad de la glándula tiroides afecta a muchas personas en todo el mundo. El espectro de las enfermedades es amplio, que van desde cambios estructurales menores que no influyen en la vida de los pacientes hasta una variedad

de trastornos que pueden reducir la calidad de vida y en algunas circunstancias también afectar la esperanza de vida. Entre los trastornos más frecuentes tenemos a los nódulos tiroideos (Carlé et al., 2014), que se manifiestan desde una neoplasia benigna (nódulos tiroideos benignos o adenomas tiroideos), ha una neoplasia maligna de tiroides, con presentaciones clínicas similares, por lo que, surge la necesidad de un diagnóstico oportuno, a fin de determinar sospecha de malignidad, controlando los factores de riesgo, para este tipo de neoplasia (Di Marco & Palazzo, 2021).

2.2.1. Nódulo Tiroideo:

La enfermedad nodular o nódulo tiroideo es una lesión con aumento focal de volumen o consistencia, localizado dentro de la tiroides y que se distingue del resto del parénquima. Estos pueden ser detectados por palpación o estudios de imagen, así también en forma casual a través de estudios con diferentes objetivos (incidentalomas). Sin embargo, esto no modifica sus recomendaciones de investigación, que están dirigidas principalmente a descartar la posibilidad de malignidad y evitar que su crecimiento produzca compresión de estructuras vecinas en el cuello (Hoang et al., 2015; Carlé et al., 2014; Diéguez et al., 2007).

La prevalencia del bocio (aumento del volumen de la glándula tiroidea) y nódulos tiroideos pueden depender de varios factores: Los genes, sin duda tienen un impacto, pero la magnitud de este es incierta, se ha estimado en estudios de gemelos que hasta el 60% del riesgo de desarrollar bocio nodular se atribuye a factores no genéticos. Entre los factores ambientales investigados tenemos el tabaquismo, pero con la modificación del efecto de la ingesta de yodo, el riesgo asociado por éste es menor o ausente en áreas con suficiente ingesta de yodo. La resistencia a la insulina es

un factor de riesgo investigado en los últimos años, donde está implicada la vía de señalización dependiente de la proteincinasa (Mitogen-Activated Protein Kinase – MAPK-), que constituye una de las rutas más importantes para el control de la regulación celular como la diferenciación, la proliferación y la migración. Así se ha visto que el riesgo de bocio puede disminuir con el tratamiento con metformina. Si bien es cierto, la deficiencia de yodo es el principal factor de riesgo ambiental para bocio nodular, en la actualidad se ha evidenciado que también lo es el exceso (Tasende et al, 2020; Caballero et al., 2012; Carlé et al., 2014; Knudsen & Heiberg, 2014; Caballero et al., 2012; Melmed et al., 2011).

2.2.2. Yodo:

El yodo es un micronutriente esencial para la síntesis de hormonas tiroideas, es un halógeno con una masa atómica de 126,9 Da, el cual existe en los estados de oxidación (I^- anión o yoduro a IO_4 anión o peryodato) en el medio ambiente. Los yoduros y yodatos (IO_3^- anión, estado de oxidación +5) se encuentran de manera ubicua en las rocas y suelos ígneos, liberados por la meteorización y la erosión; lixiviados por el agua de lluvia hacia las aguas superficiales y hacía los mares. El yodo elemental liberado se evapora a la atmósfera y es precipitado por la lluvia en la superficie de la tierra completando el ciclo del yodo ambiental. Los yoduros del mar se acumulan en los organismos marinos, mientras que, en la tierra, las plantas absorben pequeñas cantidades de yodo que posteriormente son ingeridas por los herbívoros. La principal fuente de yodo, lo proporciona los alimentos fortificados (sal, productos lácteos y el pan) y los que son naturalmente abundantes en este micronutriente, como los mariscos, pescado, algas marinas. La ingesta de yodo diaria recomendada es de 150 μg en adultos, excepto durante la gestación y la lactancia (Chakraborty, 2021;

Smyth, 2021; Preedy et al., 2009; Pretell, 1989). La ingesta de yodo adecuada es esencial para mantener las funciones fisiológicas normales como el crecimiento, desarrollo del cuerpo humano, en el metabolismo energético y en la regulación de la temperatura corporal (He et al., 2020).

El cuerpo tiene una única forma de obtener yodo, casi el 100% se absorbe en el tracto gastrointestinal. La mayor parte del yodo es captado por la tiroides y finalmente se excreta en la orina.

El yodo en orina, la tiroglobulina, pueden utilizarse para evaluar el estado nutricional del yodo, entre ellos, la determinación de la concentración de yodo en orina (CUI) o la excreción de yodo en la orina por día (EUI), siendo más fácil, el primer método, ya que utiliza una muestra de orina aleatoria del día; según los estándares revisados por la Organización mundial de la Salud (OMS), El Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF) y el Consejo Internacional para el Control de los Desórdenes por Deficiencia de Yodo (ICCIDD), existen criterios epidemiológicos para determinar el estado nutricional de yodo basado en la mediana de concentración de yodo urinario en la población ≥ 6 años (excepto gestantes y lactantes) y son: CUI <100 µg/L yodo insuficiente, CUI: 100-199 µg/L en yodo suficiente, CUI: 200 - 299 µg/L más que adecuado, y CUI ≥300 µg/L excesivo (Tarqui-Mamani et al., 2015; Chen et al., 2016; WHO, 2007).

La ingesta insuficiente o excesiva de yodo puede causar hipotiroidismo y enfermedades relacionadas, tales como la tiroiditis. Se ha establecido, que la ingesta de yodo y el desarrollo de enfermedades de la tiroides presentan una relación curvilínea en forma de U (Lou et al., 2020; Wang et al., 2014; Preedy et al., 2009).

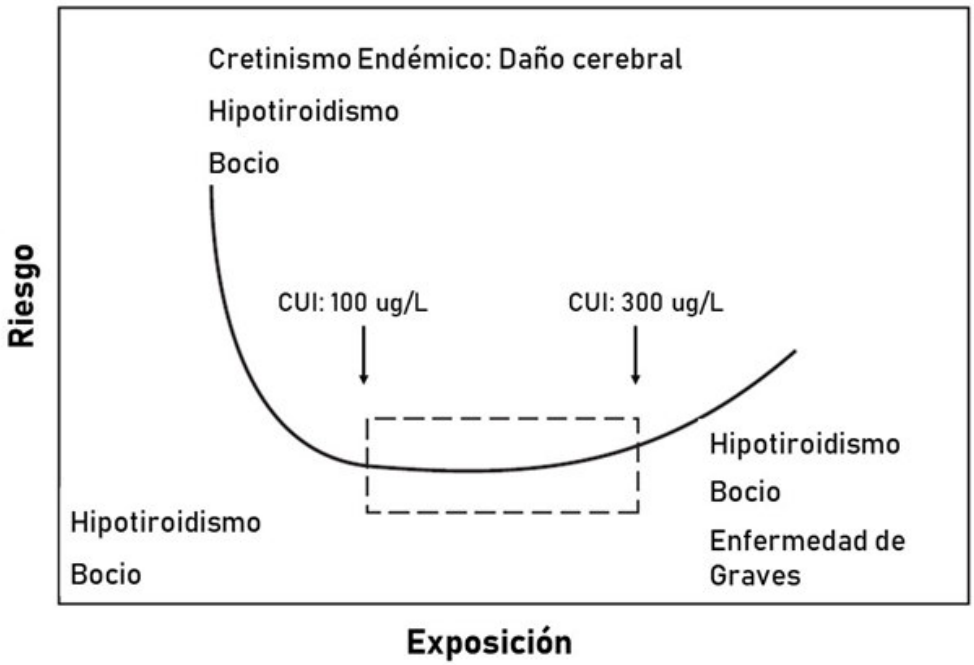


Figura 1: Curva teórica que muestra la relación en forma de U entre la exposición a un cierto nivel de ingesta de yodo durante un período prolongado y el riesgo de desarrollar una enfermedad de la tiroides. CUI, concentración urinaria de yodo (Adaptado de Laurberg et al., 2007).

El alto consumo de yodo, puede causar desde hipertiroidismo (por ejemplo, en un paciente previamente eutiroideo con nódulos autónomos de la tiroides, presumiblemente causadas por un aumento en el sustrato yoduro para la producción de la hormona tiroidea); a hipotiroidismo (en el caso de un paciente eutiroideo con tiroiditis de Hashimoto, presumiblemente causada por el escape insuficiente de la inhibición de yodo en la síntesis y secreción de hormonas tiroideas); o bocio (en el feto después de la excesiva ingesta de yodo materno). La ingesta de yodo en exceso también puede estar asociada con la recaída del hipertiroidismo causado por la enfermedad de Graves, después de la remisión con fármacos antitiroideos. (Preedy, et al., 2009; Leung & Braverman, 2014; Burgi, 2010).

También se ha encontrado que el exceso de ingesta de yodo es un factor de riesgo para el desarrollo de nódulos tiroideos (Carlé et al., 2014; Wang et al., 2014; Lou et al., 2020). Además, es considerado un predictor independiente para cáncer de tiroides tipo carcinoma papilar (Wang et al., 2014; Dal Maso et al., 2009).

Entre los posibles mecanismos relacionados al desarrollo de nódulos tiroideos benignos y/o malignos tenemos:

- La ingesta aumentada de yodo conduce a un exceso de yodo en la tiroides, por lo que la hormona tiroidea y la tiroglobulina, se retienen en el folículo, aumentando su tamaño, así mismo, inhibe la liberación de hormonas tiroideas, causado por la inhibición de la actividad proteolítica en el epitelio tiroideo o la inhibición del monofosfato de adenosina cíclico (cAMP), conduciendo a un aumento del volumen tiroideo (Farebrother et al., 2019; Chen et al., 2016).
- La ingesta alta de yodo, aumenta la producción de anticuerpos anti tiroglobulina y anticuerpos anti TPO, generando niveles elevados de TSH incluso dentro niveles normales, contribuyendo al crecimiento de la neoplasia tiroidea; así también las especies reactivas de oxígeno (ROS) inducidas por la ingesta excesiva de yodo pueden mejorar la expresión de moléculas de adhesión endotelial 1 (ICAM-1), que desempeña un papel vital en la etapa inicial de la respuesta inflamatoria en las células del folículo tiroideo (Zhao et al., 2014).
- La producción de H_2O_2 mediado por DUOX2 (oxidasa que proporciona H_2O_2 para la oxidación del yoduro en el proceso de síntesis de hormonas tiroideas), es inhibida por el exceso de yodo que conduce a una disminución de la actividad de la TPO, produciéndose H_2O_2 en la tiroides por la NOX 4 (enzima

que pertenece a la familia NADPH oxidasa, que consta de siete miembros: cinco NOX (NOX1-5) y las dos oxidasas duales: DUOX1 y 2), aumentando el nivel de peróxido de hidrógeno que dañaría el tirocito, y produciendo mutación del ADN (figura 2) (Szanto et al., 2019, Zhao et al., 2014).

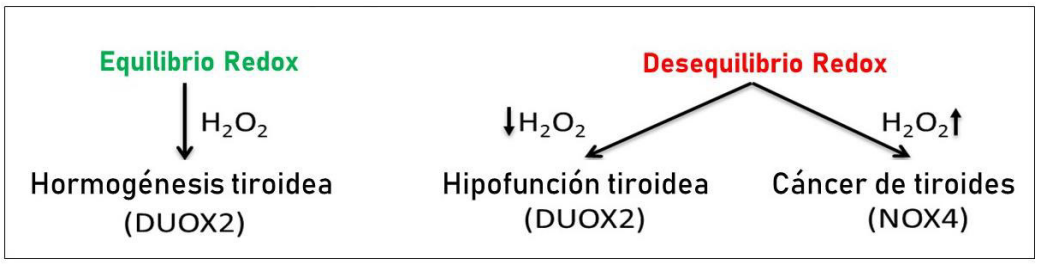


Figura 2: Homeostasis redox del tirocito (Szanto et al., 2019).

- El exceso de yoduro molecular, generado por la oxidación de yodo iónico, mediante las peroxidasas endógenas (TPO), induce la apoptosis en las células tiroideas a través de un mecanismo que implica la generación de radicales libres. Este tipo de apoptosis es independiente de p53 (proteína supresora de tumores, esencial para inducir la respuesta de la célula ante el daño del ADN), pudiéndose producir una mutación del gen BRAF V600E, que es la alteración genética más frecuente encontrada en el carcinoma papilar de tiroides (Vitale et al., 2000; Lee et al., 2018).

- La tumorigénesis del cáncer de tiroides también puede promoverse por la supresión del miR 422a y la regulación positiva de la proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK1). La MAPK1, tiene varias funciones celulares, incluidas la regulación de la proliferación, la expresión génica, la diferenciación celular, la mitosis, la supervivencia celular y la apoptosis, mientras que los microARN (miRNA), que son una serie de ARN no codificantes, endógenos, monocatenarios y altamente conservados, que

participan en numerosos procesos biológicos, como la regulación negativa de la proliferación e invasión celular. El miR-422a se ha identificado como un regulador en el cáncer colorrectal, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, entre otros. La vía miR-422a-MAPK1 en un ambiente con alto contenido de yodo, estaría involucrada en los procesos de proliferación y migración celular, regulando así la tumorigénesis del carcinoma de tiroides. Por lo que, la ingesta de alto contenido de yodo promueve el crecimiento tumoral suprimiendo miR-422a y regulando positivamente MAPK1 (figura 3) (Wang et al., 2017; Fuziwara et al., 2017).

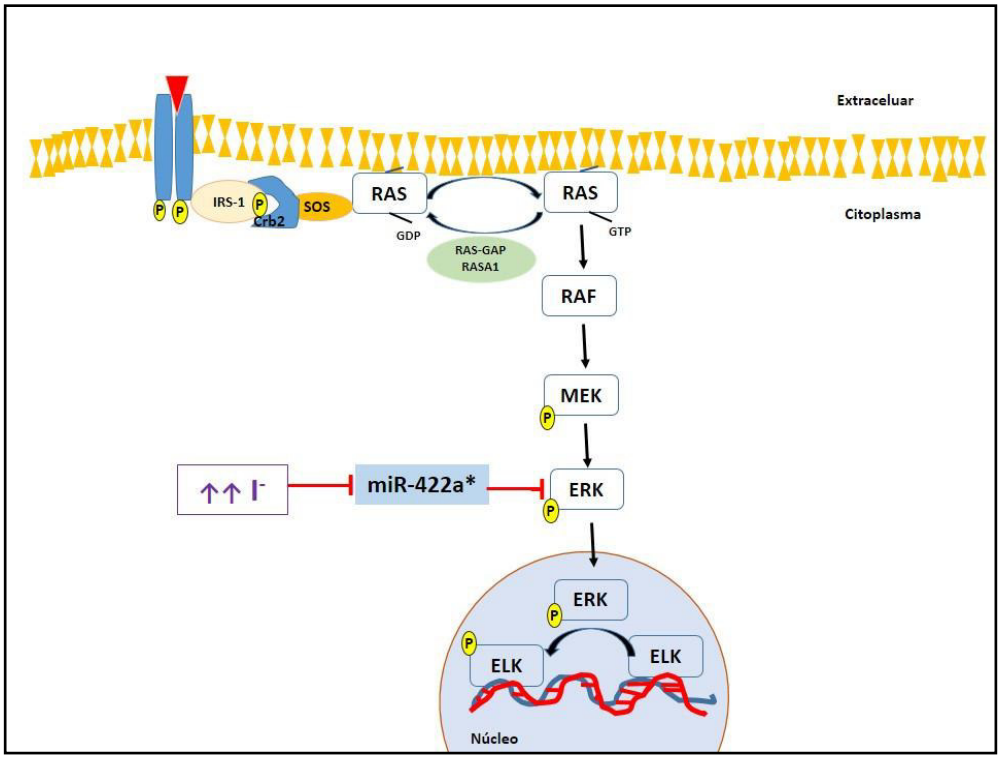


Figura 3. Adaptación de la representación esquemática del papel del *microARN 422a y el exceso de Yodo como regulador del eje de señalización RAS / MAPK en la patogénesis del cáncer de tiroides. GTP, proteínas de unión a trifosfato de guanosina; GDP, proteínas de unión a difosfato de guanosina; IGF-IR, factor de crecimiento similar a la insulina de tipo I; IRS-1, sustrato 1 del receptor de insulina; miR, miARN; RASAI, activador 1 de la proteína RAS p21; I^-, yoduro. (adaptada de Soleimani et al., 2019)

2.2.3. Resistencia a la insulina.

La resistencia a la insulina (IR) se caracteriza por una inadecuada respuesta fisiológica de los tejidos periféricos a la insulina circulante y da lugar a alteraciones metabólicas y hemodinámicas. Los individuos con IR tienden a disminuir la secreción de la insulina por las células β, desarrollando diabetes mellitus tipo 2, incluso cuando los individuos con IR segregan suficiente insulina para permanecer no diabético, están en mayor riesgo de desarrollar un conjunto de enfermedades o síndromes como enfermedades cardiovasculares, síndrome metabólico, enfermedad hepática grasa no alcohólica, ovarios poliquísticos, y ciertas formas de cáncer como el cáncer de mama, colorrectal y próstata (Reaven, 2004; Gardner & Shoback, 2012). En los últimos años la IR se asocia con una glándula tiroides incrementada de volumen y nodularidad tiroidea, independientemente de la obesidad (Anil et al. 2013; Rezzónico et al., 2008; Ayturk et al., 2009).

La evidencia sugiere que la señalización dependiente del Factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1) y TSH-independiente pueden ejercer un papel en la regulación del desarrollo de la tiroides, el cual podemos mencionar a la acromegalia, donde niveles elevados de IGF-1 en la glándula tiroidea pueden generar nódulos tiroideos. (Heun & Boyages, 1997; Tsatsoulis, 2018). El sistema IGF, está constituido de cuatro ligandos (insulina, proinsulina, IGF-1 e IGF-2), el mismo número de receptores: el receptor de insulina (RI), el receptor de IGF-1 (IGF-1R), el receptor relacionado con receptor de insulina y receptor de IGF-2. El RI y el IGF-1R presentan una forma similar y pueden heterodimerizar, conduciendo a la formación de un receptor híbrido insulina/IGF-1. IGF e insulina, se unen con distinta afinidad a RI e IGF-1R. Luego que el ligando se une al receptor, este se fosforila y activa dos vías de

señalización: la vía del fosfatidilinositol 3 kinasa, que regula las actividades metabólicas, y de la proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK) involucrada en el control de la proliferación celular y expresión génica (figura 4); por lo tanto, el sistema IGF tiene un papel importante en la regulación del crecimiento y desarrollo normal de la glándula tiroidea y se considera que está relacionado con la hiperplasia de células de esta glándula. En sujetos con insulinorresistencia, la hiperinsulinemia que se produce, conduce al incremento de la actividad del eje IGF, explica el aumento de casos de nódulos tiroideos y carcinoma papilar de tiroides, esto podría estar relacionado con la activación de la vía de la tirosina quinasa, la que se activa normalmente en cáncer papilar de tiroides y no en el tipo folicular, por lo que, es importante su diagnóstico precoz (Tsatsoulis, 2018; Malaguarnera et al., 2018; Seccareccia & Brodt, 2012; Mitsiades & Fagin, 2010; Rezzonico et al., 2008).

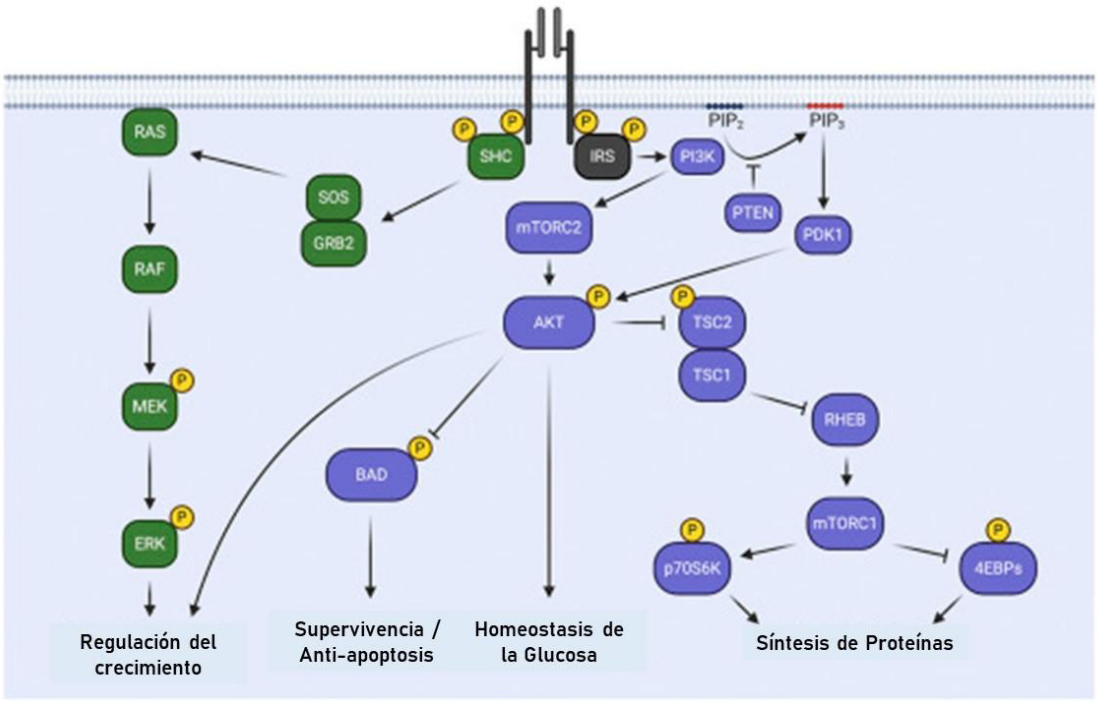


Figura 4: Señalización de la vía IR e IGF-1R. El reclutamiento del sustrato común de los receptores de tirosina quinasa (SHC) activa la vía de señalización RAS / MEK / ERK para estimular el crecimiento, y del sustrato del receptor de insulina (IRS) activa PI3K y los efectores de señalización descendentes AKT y mTOR para regular la supervivencia, el metabolismo de la glucosa y la síntesis de proteínas. AKT, proteína kinasa B; mTOR, blanco de la Rapamicina en mamíferos (Lero & Shaw, 2021).

2.3. Glosario de términos.

Bocio.

Aumento de volumen de la glándula tiroidea, definido como un volumen tiroideo total que exceda +3 desviaciones estándar en poblaciones adultas yodosuficientes, lo que corresponde a un volumen total mayor de 18 ml en mujeres y 25 ml en hombres (Carlé et al., 2014).

Insulinorresistencia.

También llamado resistencia a la insulina, rasgo característico de la mayoría de las personas con diabetes mellitus, obesidad simple, síndrome de ovario poliquístico, entre otros trastornos, donde existe una disminución de la capacidad de la insulina para ejercer sus acciones en tejidos diana como el tejido adiposo, músculo, hígado. (Rezzonico et al., 2008)

HOMA-IR.

Modelo matemático homeostático para determinar la insulinorresistencia según la fórmula: (Glucosa en ayunas mg/dL x Insulina en ayunas uU/mL)/405 (Matthews et al., 1985), con un punto de corte para resistencia a la insulina ≥*2.97* (Pérez R, 2010).

Síndrome metabólico.

Conjunto de trastornos que aumentan el riesgo de enfermedades cardiovasculares y diabetes; incluye presión arterial > 130/85 mmHg, glucosa en la sangre >100 m/dl, exceso de grasa corporal en la cintura (Perímetro abdominal en hombres >94cm y mujeres>90 cm) y niveles anormales de colesterol HDL (HDLc <50 mujeres y HDLc <40 en varones), triglicéridos >150 mg/dl (Lizarzaburu Robles, 2013; Grundy et al., 2005; Aschner et al., 2011).

Hiperyoduria.

Según Tamang et al., 2019; Zhao et al., 2018, se considera cuando está la CUI ≥300 ug/L. Se ha considerado CUI > 400 ug/l en este estudio, como el punto de corte de exceso de yodo en orina asociado a la presencia de nódulos tiroideos según investigaciones actuales (Lou et al., 2020; Song et al., 2016).

Hipoyoduria.

Valores de yodo en orina < 100 ug/L. (Wang et al., 2014; Tamang et al., 2019; Dunn et al., 1993).

Bocio endémico.

Aumento del tamaño de la glándula tiroides, ocasionado por una baja ingesta de yodo en la dieta. Cuando la tiroides es incapaz de producir suficiente hormona tiroidea puede agrandarse para compensar esta insuficiencia. El bocio endémico aparece en zonas que se caracterizan por la carencia de yodo (mediana de yodo urinario menor a 100 µg/L) (Miranda-Gómez et al., 2008; Pretell, 1989).

Eutiroideo.

Se define así a la persona con una función tiroidea adecuada, y niveles séricos normales de TSH y T4 (Melmed et al., 2011)

2.4. Hipótesis.

La resistencia a la insulina e hiperyoduria, presentan una asociación directa, con la presencia de nódulos tiroideos en pacientes de la Red Asistencial Almenara – EsSalud.

CAPITULO 3: METODOLOGÍA

3.1. Tipo y Diseño de Investigación:

Tipo de Investigación: Cuantitativa.

Diseño: Observacional, analítico, transversal, prospectivo.

3.2. Unidad de Análisis

Persona de uno u otro sexo con nódulo tiroideo.

3.3 Población de estudio:

Personas de 20 a 70 años, que fueron atendidos en la Red asistencial Almenara–EsSalud, durante el período de enero 2016 a noviembre del 2018, distribuidos en 2 grupos, con función tiroidea normal; Grupo 1 (con nódulos tiroideos) y Grupo 2 (sin nódulos tiroideos) que cumplan los criterios de inclusión y exclusión.

Criterios de inclusión:

- Personas de 20 años a 70 años, de uno u otro sexo.
- Con anticuerpos antitiroideos negativos.
- Estudio ecográfico de la glándula tiroidea.
- Firma de consentimiento informado.

Criterios de exclusión:

- Diagnóstico de Diabetes Mellitus, Hipotiroidismo, hipertiroidismo, con bocio endémico.

- Hepatopatía crónica, Enfermedad renal crónica, Enfermedad cerebrovascular.
- Gestantes.

3.4. Tamaño de muestra

Se consideró la fórmula del cálculo del tamaño de la muestra para estimar una proporción para una población finita, en este caso para una población de 20 a 70 años asignada a la Red asistencial Almenara que es de 1 017 004 personas (Seguro Social de Salud, 2022), se asumió una proporción esperada de 50%:

$$n = \frac{N * Z_{\alpha}^{2} p * q}{d^{2} * (N-1) + Z_{\alpha}^{2} * p * q}$$

donde:

N = Total de la población entre 20 a 70 años asignadas a la Red asistencial Almenara= 1 017 004 personas.

Z^2_{α} = 1.645 (nivel de confianza del 90%)

p = proporción esperada (en este caso 50% = 0.50)

q = 1 – p (en este caso 1-0.50 = 0.50)

d = precisión (deseamos un 8%).

n= muestra requerida total: 106 (por cuestiones de aislamiento por Covid-19 se colectó un total de 100 que fue distribuido en 2 grupos).

3.5. Selección de muestra

El muestreo fue no probabilístico por conveniencia.

3.6. Técnicas de recolección de datos

Ficha clínica de recolección de datos: de acuerdo con el anexo 01.

- Antropometría: peso corporal (kg) y talla (cm) se midieron sin zapatos, y/o gorra, la relación de este peso entre la talla al cuadrado (kg / m2) es el índice de masa corporal (IMC). Para el perímetro abdominal se empleó una cinta métrica standard, se localizó un punto central de la última costilla a la parte superior de la cresta iliaca, en cada lado del cuerpo, Para la circunferencia de cintura se consideró alterado en hombres ≥ 94 cm, y mujeres ≥ 90 cm (Aschner et al., 2011).

Evaluaciones Bioquímicas:

Las medidas bioquímicas dosadas fueron: glicemia basal, insulina basal, yodo en orina; tanto las muestras de sangre como de orina fueron tomadas entre la 06:00 - 09 a.m. después de 10 horas de ayuno.

- Glucosa sérica: Se obtuvo por método enzimático (kit Wiener). La glucosa reacciona con las enzimas glucosa oxidasa (GOD) y peroxidasa (POD) del reactivo. En el primer paso, la glucosa se oxida a Ac. Glucónico por efecto de la enzima GOD, se libera H_2O_2, a través de la enzima POD, reacciona con Ac. p-Hidroxibenzoico y 4-Aminoantipirina, obteniéndose un compuesto de color, que alcanza su máxima absorbancia a 505 nm., en cantidad proporcional a la cantidad de glucosa presente en la muestra (Trinder, 1969).

$$\text{D-Glucosa} \xrightarrow{\text{GOD}} \text{Acido D-Glucónico} + H_2O_2$$

$$H_2O_2 + \text{p-HBA} + \text{4-AAP} \xrightarrow{\text{POD}} H_2O + \text{Complejo Coloreado.}$$

- El dosaje sérico de insulina basal, se realizó por inmunoanálisis quimioluminiscente inmunométrico en fase sólida marcado con enzima (Immulite 2000). La fase sólida

(bola) está recubierta con anticuerpo monoclonal murino anti-insulina, y la fase líquida (reactivo) consiste en fosfatasa alcalina, conjugada con anticuerpo policlonal de oveja anti-insulina y anticuerpo monoclonal murino anti-insulina, estos son incubados junto a la muestra de sangre formando un complejo sándwich de anticuerpos. Al final, se añadió un sustrato quimioluminiscente, generándose una señal proporcional a la enzima unida. (Storch, et al., 1989; Siemens, 2015).

- Determinación de yodo en orina:

Se colecto en un frasco estéril, la primera orina de la mañana, descartando el primer chorro, previo ayuno de 10 horas y con una dieta habitual los días anteriores. Las muestras fueron mantenidas en cadena de frio por 4 horas, para luego ser congeladas a -30 °C, su procesamiento se realizó en el laboratorio de la Dirección Ejecutiva de Ciencia y Tecnología de Alimentos (DECYTA), del Centro Nacional de Alimentación y Nutrición (CENAN) del Instituto Nacional de Salud con certificación del Centers for Disease Control and Prevention (CDC). El análisis de las muestras se realizó por el método espectrofotométrico:

Principio del método: La materia orgánica de la orina es destruida con persulfato de amonio, para evitar interferencias en la reacción. El yodo se determina indirectamente aprovechando la función catalítica de las reacciones de óxido reducción del cerio (ce) y arsénico (As); en la reacción de oxido-reducción catalizada por el yodo, el cerio (Ce IV) de color amarillo se reduce a (Ce III) incoloro y el ion arsénico se oxida de As III a As V. Esta reacción llamada Sandell- Kolthoff cumple la siguiente fórmula:

$$2\,Ce^{+4} + 2\,I^{-1} \longrightarrow 2\,Ce^{+3} + I_2$$

$$I_2 + As^{+3} \longrightarrow As^{+5} + 2\,I^{-1}$$

El cambio de color que ocurre durante la reacción se emplea para la determinación de la concentración de yodo en muestras de orina, el yodo es detectado por un espectrofotómetro a 420nm. Los reactivos utilizados para la preparación de las soluciones no se obtienen de un kit comercial sino independientemente cada uno y fueron: persulfato de amonio, As_2O_3, NaCl, H_2SO_4, $Ce(NH_4)_4(SO_4)_4{\cdot}2H_2O$, agua desionizada, KIO_3 (Tarqui-Mamani et al., 2015; WHO, 2007; Pino et al., 1996).

Se consideró en este estudio: yodo excesivo en orina (hiperyoduria) valores ≥ 300 ug/L (Tamang et al., 2019; Zhao et al., 2018), adecuado (100 – 300 ug/L) y disminuida: < 100 ug/L. (Wang et al., 2014; Tamang et al., 2019; Zhao et al., 2018; Dunn et al., 1993).

Resistencia a la insulina (IR):

Se utilizó el índice HOMA-IR: (modelo matemático homeostático) que determina la insulinorresistencia, según la fórmula (Matthews et al., 1985):

$$\text{HOMA-IR} = \frac{\text{Glucosa en ayunas (mg/dL) x Insulina en ayunas (uU/mL)}}{405}$$

***** *Como valor de corte para insulinorresistencia se consideró ≥2.97* (Pérez R, 2010).

Evaluación de la morfología de la glándula tiroides:

La glándula tiroides normal se evaluó mediante palpación. Se realizaron ecografías de tiroides en el servicio de radiología del hospital de Emergencias Grau – EsSalud, con transductor de 7.5 MHz, lineal. El criterio para nódulo tiroideo fue: lesión ecográfica nodular >3 mm de diámetro. (Huachin et al., 2015; Popoveniuc et al., 2012; Rezzonico et al., 2008; Desser et al., 2008).

3.7. Análisis e interpretación de la información:

Para el análisis de datos se utilizó el software SPSS versión 23, mediante tablas de frecuencia relativa, absoluta, media aritmética, desviación estándar, mediana en CUI. Para establecer el análisis estadístico de variables cualitativas (comparación de frecuencias) se aplicó la prueba de Chi-cuadrado, y la prueba exacta de Fisher, cuando el recuento esperado fue menor que 5. Para la relación entre variables cuantitativas se utilizó la prueba t de Student para muestras independientes de los casos. Así también se aplicó el Odds Ratio en un modelo bivariado y multivariado: regresión logística multinomial, $p < 0.05$ fue considerado estadísticamente significativo.

3.8. Aspectos éticos:

El estudio fue aprobado y autorizado por el Comité de Investigación de la Red Desconcentrada Almenara. Se solicitó el respectivo consentimiento informado a los participantes (Anexo 02), tomando en cuenta las consideraciones éticas para estudios de investigación en salud y declaración de Helsinki.

CAPITULO 4. RESULTADOS Y DISCUSION

4.1. Presentación de los resultados

Al evaluar la media de los siguientes factores en casos y controles, se encontró que la edad fue 49.3±13.1 y 48.1±13.1 años, respectivamente; p=0.64. Respecto al índice de masa corporal (IMC), fue 28.4±5.7 (casos) y 28.5±5.6 (controles); p=0.94. De acuerdo con el perímetro abdominal fue similar en ambos grupos (94.84 ± 12.2 versus 94.76 ± 13.2, p= 0.97). La media de las concentraciones de glucosa, insulina en condiciones de ayuno, y el HOMA-IR, fueron más elevadas en el grupo de casos. La mediana de la concentración de yoduria en el grupo de casos fue 185.5 µg/L y en los controles de 242.7 µg/L; p= 0.001. En relación con los niveles de TSH no mostró diferencia significativa en ambos grupos (cuadro 1).

Cuadro 1. Parámetros antropométricos y metabólicos de la población estudiada.

Características	Con Nódulos Tiroideos N=50 $\overline{X}$ ± DS*	Sin Nódulos Tiroideos N=50 $\overline{X}$ ± DS*	*Valor P*
Edad (años)	49.3 ± 13.1	48.1 ± 13.1	*0.648*
	r (22 - 70)	r (25 – 67)	
Peso (Kg)	68.6 ± 13.3	67.5 ± 14.9	*0.698*
	r (48 - 109)	r (43 - 104)	
Índice de masa corporal (Kg/m2)	28.4 ± 5.7	28.5 ± 5.6	*0.944*
	r (19.9 – 42.7)	r (18.6 – 41.8)	
Perímetro abdominal (cm)	94.84 ± 12.2	94.76 ± 13.2	*0.975*
	r (71.5 – 118.0)	r (69 - 124)	
Glucosa en ayunas (mg/dL)	95.9 ± 10.7	86.4 ± 14.6	*0.000*
	r (81 – 132)	r (69.1 - 125)	
Insulina en ayunas (uUI/ml)	15.9 ± 8.3	11.3 ± 8.5	*0.006*
	r (2.0 – 34.5)	r (2.0 – 35.5)	
HOMA-IR	3.8 ± 2.0	2.6 ± 2.5	*0.011*
	r (0.46 – 8.60)	r (0.36 – 10.96)	
TSH (uUI/ml)	1.97 ± 0.7	2.18 ± 0.8	*0.185*
	r (0.79 – 3.30)	r (0.81 – 4.0)	
Yoduria (µg/L)	230.5 ± 158.8	263.3 ± 74.6	*0.190*
Mediana	185.5	242.7	*0.001*
	r (35.2 – 626.7)	r (99.3 – 409.2)	

* $\overline{X}$ **± DS**: Media ± Desviación estándar. *HOMA-IR: índice de resistencia a la insulina, TSH: tirotropina, r=rango.*

Fuente: Base de datos de origen.

El 56% de pacientes con nódulos tiroideos tuvieron una edad ≥ 50 años, comparados con aquellos que tenían menos de 50 años (44%), pero no hubo diferencia

significativa (p=0.32). El sexo femenino predominó en ambos grupos (88% y 92%) comparado con el sexo masculino (12% y 8%) respectivamente. Los pacientes con nódulos tiroideos nacidos en la ciudad de Lima fueron el 56% (28), y los de provincia: 44% (22), siendo estos lugares: Huánuco, Huancayo, Iquitos, Lambayeque, Ayacucho; Apurímac y Cajamarca. Con respecto al sobrepeso/obesidad se encontró un 68% (34) de pacientes con nódulos tiroideos versus el 64% (32) del grupo control. La obesidad abdominal fue ligeramente mayor en el grupo de casos: 60% (30) versus 56% (28) en el grupo control, sin diferencia significativa (Cuadro 2).

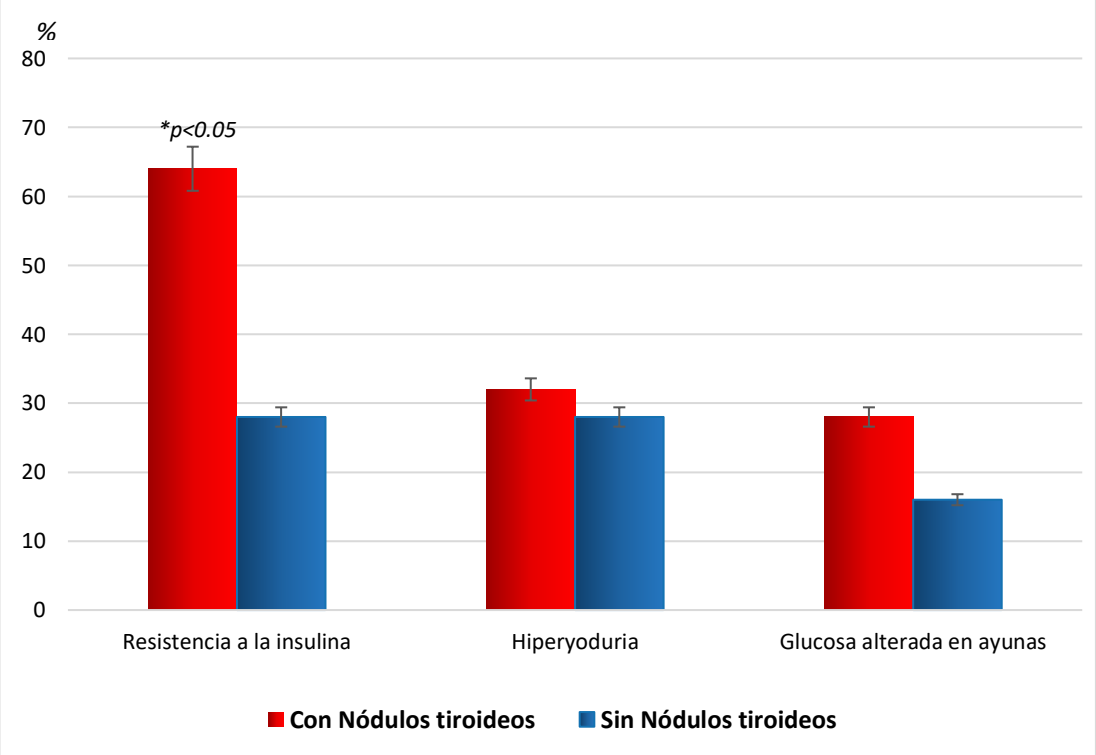
Cuadro 2. Características sociodemográficas, parámetros antropométricos y niveles de Yoduria en la población estudiada N=100

	Con NT n=50	Sin NT n=50	P
Edad n (%)			
≥ 50 años	28 (56)	22 (44)	0.32
< 50 años	22 (44)	28 (56)	
Sexo n (%)			
Femenino	44 (88)	46 (92)	0.74
Masculino	6 (12)	4 (8)	
Lugar de nacimiento n (%)			
Lima	28 (56)	32 (64)	0.41
Provincias	22 (44)	18 (36)	
Sobrepeso/obesidad n (%)	34 (68)	32 (64)	0.67
Obesidad abdominal n (%)	30 (60)	28 (56)	0.68
Glucosa alterada en ayunas n (%)	14 (28)	8 (16)	0.15
CUI n (%)			
Adecuada	26 (52)	35 (70)	0.06
Hipoyoduria	8 (16)	1 (2)	0.01
Hiperyoduria	16 (32)	14 (28)	0.66
Total	50 (100)	50 (100)	

NT: nódulos tiroideos. CUI: concentración urinaria de yodo. Adecuada: 100 – 300 ug/L, Hipoyoduria < 100 ug/L, Hiperyoduria≥300 ug/L (Tamang et al., 2019; Zhao et al., 2018; Wang et al., 2014).
Fuente: base de datos de origen.

La hiperyoduria fue mayor en el grupo de casos con el 32% (16) versus 28% (14) del grupo control, no se encontró diferencia estadística significativa. La frecuencia de resistencia a la insulina fue significativamente más alta en el grupo de casos 64% (32) que el grupo control 28% (14); p<0.01. La glucosa alterada en ayunas fue mayor en el grupo de casos 28% (14) comparado con el grupo control 16% (8); p=0.15. (Figura 5).

Figura 5. Resistencia a la insulina, Hiperyoduria y glucosa alterada en ayunas en pacientes con y sin nódulos tiroideos de la Red Asistencial Almenara – EsSalud.

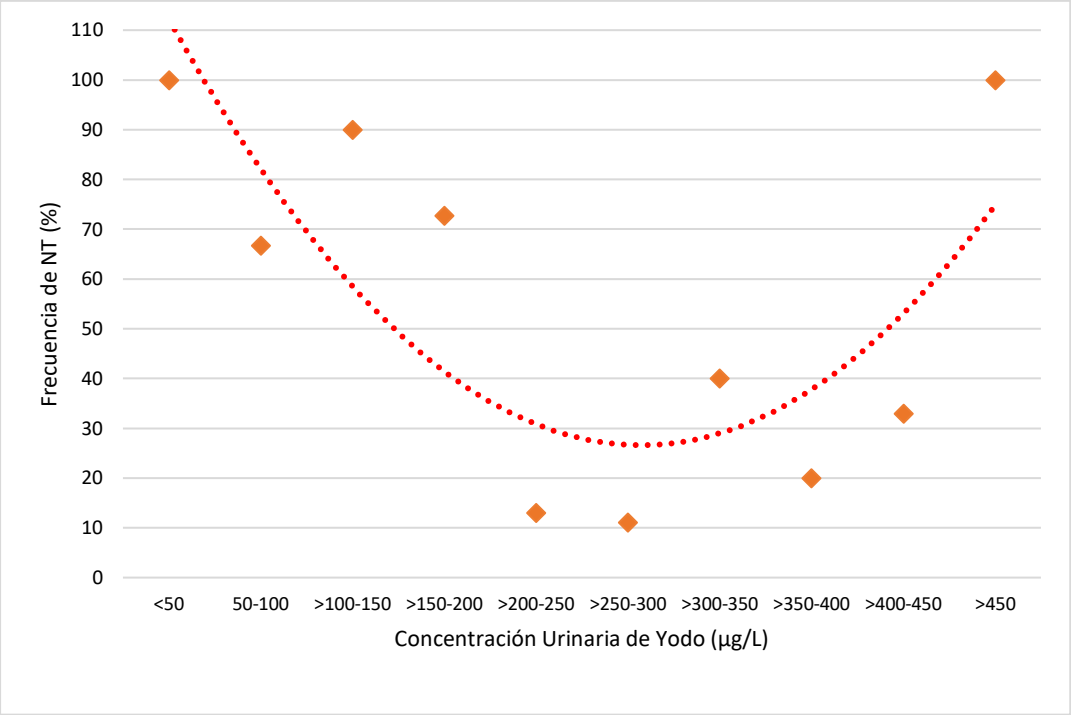


Resistencia a la insulina medido por HOMA-IR≥2.97 (Pérez R, 2010). Hiperyoduria (HI): CUI≥ 300 ug/L (Tamang et al., 2019; Zhao et al., 2018).

Fuente: base de datos de origen.

Con relación a la concentración urinaria de yodo (CUI). La frecuencia de nódulos tiroideos fue del 100% cuando la CUI fue < 50 µg/L; 66.7% cuando CUI estuvo entre 50 a 100 µg/L; el 81.4%, cuando la CUI estuvo entre 100 – 199 µg/L; el 12.1% cuando la CUI estuvo entre 200 a 300 µg/L, y se observó una frecuencia de 66.5% de nódulos tiroideos, cuando la CUI fue > 400 µg/L. (Figura 6).

Figura 6. Concentración urinaria de yodo y frecuencia de nódulos tiroideos (NT) en la población estudiada.

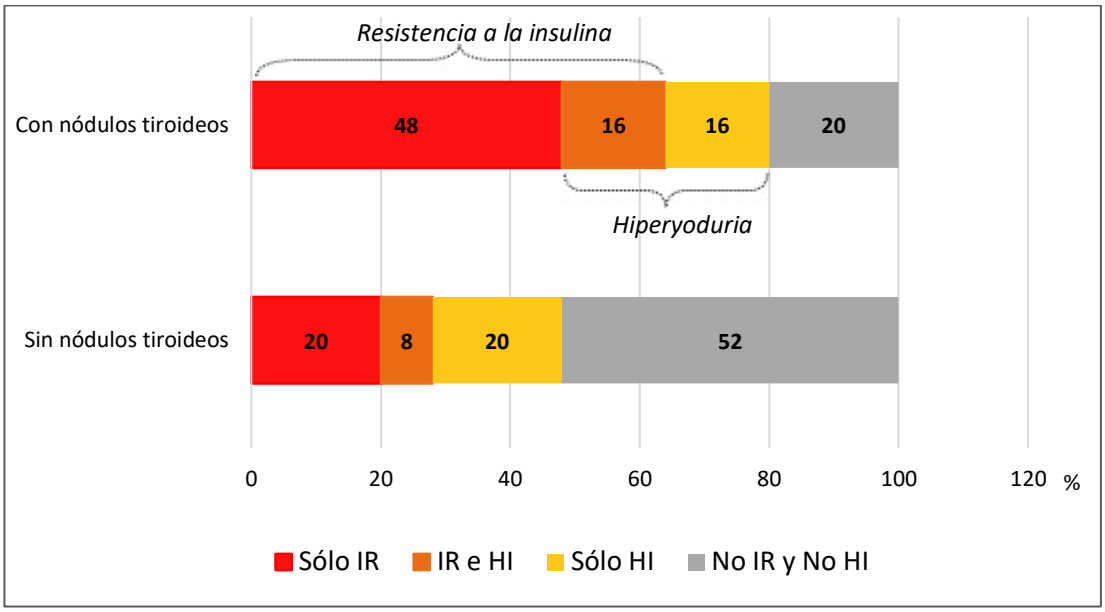


Fuente: Base de datos de origen. Adaptado de Song et al., 2016.

En los pacientes con nódulos tiroideos, el 64% (32) presentaron resistencia a la insulina, del cual el 16% (08) tuvo hiperyoduria. Además, el 16% (8), presentaron hiperyoduria sin resistencia a la insulina; mientras que, el grupo control, 28% (14) tuvieron resistencia a la insulina, del cual el 8% (4) tuvo hiperyoduria; pero el 20% (10), presentó hiperyoduria sin resistencia a la insulina. En el grupo de casos, la

frecuencia de nódulos tiroideos sin resistencia a la insulina ni hiperyoduria fue menor (20%), respecto al grupo control (52%) (Figura 7).

Figura 7. Resistencia a la insulina e Hiperyoduria en la población estudiada de la Red Asistencial Almenara – EsSalud.



Insulinorresistencia (IR): HOMA-IR≥2.97 (Pérez R, 2010). Hiperyoduria (HI): CUI≥ 300 ug/L (Tamang et al., 2019; Zhao et al., 2018).

Fuente: Base de datos de origen.

En el análisis bivariado, se encontró que la resistencia a la insulina tuvo un Odds Ratio de 4.57 con un IC 95% (1.96 a 10.65), siendo altamente significativo de presentar nódulos tiroideos; p=0.001. En el análisis multivariado, la resistencia a la insulina ajustado por la edad, obesidad abdominal y niveles alterados de yoduria (CUI<100 ó ≥300 µg/L), se obtuvo un Odds Ratio mayor de presentar nódulos tiroideos de 7.25 IC 95% (2.6 – 20.4) altamente significativo, p<0.001 (Cuadro 3).

En el análisis bivariado, se encontró que la hiperyoduria (CUI≥300µg/L) tuvo un Odds Ratio de 1.21 veces de presentar nódulos tiroideos con un IC 95% (0.51 a 2.85), p=0.66. En el análisis multivariado, la hiperyoduria ajustado por edad, glucosa alterada en ayunas, obesidad abdominal, resistencia a la insulina y lugar de nacimiento, se obtuvo un Odds Ratio de 1.62, IC 95% (0.6 – 4.2) sin significancia estadística, p=0.33. Al tomar en cuenta el punto de corte para Hiperyoduria una CUI>400 µg/L, de acuerdo con la literatura actualizada (Lou et al., 2020; He et al., 2020), la frecuencia de hiperyoduria en pacientes con nódulos tiroideos fue de 16% (8 casos), y en el grupo control: 8% (4 Casos). El riesgo para la presencia de nódulos tiroides en paciente con Hiperyoduria, ajustado por edad, glucosa, resistencia a la insulina, obesidad abdominal y lugar de nacimiento, se obtuvo un Odds Ratio de 5.3 (95% IC: 1.01 - 25.84, p=0.04), estadísticamente significativo (Cuadro 3).

Cuadro 3. Asociación de Resistencia a la insulina o Hiperyoduria con la presencia de nódulos tiroideos.

	Nódulos Tiroideos		Modelo bivariado		Modelo multivariado	
	Presente (n=50)	ausente (n=50)	OR (95% IC)	*p*	OR (95% IC)	*p*
Resistencia a la insulina, n (%)	32 (64)	14 (28)	**4.57** (1.96–10.65)	0.001	**7.25** (2.6 – 20.4)[a]	<0.001
HI (CUI ≥ 300 *µg/L)* n (%)	16 (32)	14 (28)	**1.21** (0.51–2.85)	0.663	**1.71** (0.6 – 4.5)[b]	0.278
HI (CUI > 400 *µg/L)* n (%)	16 (8)	8 (4)	**2.19** (0.62–7-8)	0.23	**5.3** (1.01 – 25.84)[b]	0.04

***a**, ajustado por edad, obesidad abdominal y Niveles alterados de yoduria (CUI<100 ó ≥300 µg/L). **b**, ajustado por edad, glucosa alterada en ayunas, obesidad abdominal, resistencia a la insulina, y lugar de nacimiento. HI: Hiperyoduria*

Al asociar los factores de riesgo: Resistencia a la insulina e hiperyoduria (CUI≥300µg/L), en el análisis bivariado el Odds Ratio fue 2.19, de presentar nódulos tiroideos, con IC 95% (0.62 a 7.8), p=0.22; y en el análisis multivariado ajustado por edad, obesidad abdominal y lugar de nacimiento, se encontró un Odds Ratio de 2.7, IC 95% (0.7 – 10.4), sin significancia estadística, p=0.14. Al considerar CUI>400 µg/L como punto de corte para hiperyoduria, la posibilidad de presentar nódulos tiroideos para los factores resistencia a la insulina e hiperyoduria, tuvo un Odds Ratio de 2.08 (95% IC: 0.37 – 11.94), p=0.409. Mientras que, en el análisis multivariado, ajustado por edad, obesidad abdominal y lugar de nacimiento el Odds Ratio fue 2.5 (95% IC: 0.4 -15.7, p=0.33). (Cuadro 4).

Cuadro 4. Asociación de Resistencia a la insulina e Hiperyoduria con la presencia de nódulos tiroideos.

	Nódulos Tiroideos		Modelo bivariado		Modelo multivariado	
	Presente (n=50)	ausente (n=50)	OR (95% IC)	*P*	OR (95% IC)	*p*
Resistencia a la insulina, e HI (CUI ≥300 µg/L), n (%)	8 (16)	4 (8)	**2.19** (0.62–7.8)	0.227	**2.7** (0.7 – 10.4)[a]	0.147
Resistencia a la insulina e HI (CUI >400 µg/L), n (%)	8 (4)	4 (2)	**2.08** (0.37–11.9)	0.409	**2.5** (0.4 – 15.7)[a]	0.33

***a**, ajustado por edad y, obesidad abdominal y lugar de nacimiento. HI: Hiperyoduria*

4.2. Análisis, Interpretación y discusión de resultados.

El presente estudio evaluó la asociación entre resistencia a la insulina e hiperyoduria con la presencia de nódulos tiroideos, en personas de uno u otro sexo, con función tiroidea normal, anticuerpos anti-peroxidasa negativos y en un grupo control, pareados por sexo, edad, e IMC, residentes de Lima metropolitana.

Aplicando un modelo de regresión logística multinomial, se encontró asociación entre la resistencia a la insulina y la hiperyoduria (CUI > 400 µg/L), con la presencia de nódulos tiroideos, mientras que, con una hiperyoduria (CUI ≥300 µg/L) no mostró asociación. Así también, el HOMA-IR, fue mayor en el grupo de casos que en el control (3.8±2.0 versus 2.6±2.5, p<0.01) y el IMC=28.4 Kg/m^2, que lo reportado en otros estudios (2.17±0.43 versus 1.88±0.72, p=0.007) e IMC=26 Kg/m^2 (Yasar et al., 2011) y Song et al., 2018 (IMC=24.1 kg/m^2).

La presencia de nódulos tiroideos respecto al sexo estuvo en una proporción de 7:1, prevaleciendo el sexo femenino, como lo reportado por Del Valle López et al., 2000. Ésta diferencia podría deberse al efecto de los estrógenos, dado que, el estrógeno estimula la generación de tirotropina (TSH), además los tejidos tiroideos normales y neoplásicos tienen expresión de receptores de estrógenos, por lo que se puede deducir que los estrógenos desempeñan un posible papel en el crecimiento de las células tiroideas y la formación de nódulos (Jiang et al., 2016). En relación con la edad, la frecuencia de nódulos tiroideos se incrementa en ≥50 años, así Jiang et al., 2016, reportó que la prevalencia de nódulos tiroideos en edades de 50 a 59 años fue 51.9%; de 60 a 69 años: 59.4%; de 70 a 79 años: 65.5%, y los de >80 años: 73.7% respectivamente.

En relación con el lugar de nacimiento, se reportó hasta 1996, que los departamentos de Cajamarca, Huánuco, Apurímac, Moquegua y Loreto mostraron bocio nodular e hipoyoduria (Pretell & Higa, 2008). En el presente estudio, los pacientes fueron migrantes de estos lugares, con más de 10 años de estancia en Lima, en quienes se encontró una mayor frecuencia de hipoyoduria asociados a nódulos tiroideos (85.7%).

En relación con el sobrepeso/obesidad, este fue elevado tanto en el grupo de casos como el control (68% versus 64% respectivamente). A diferencia, de lo reportado por Song et al., 2018, para una población china (IMC≥24 kg/m2), siendo mayor en los sujetos con nódulos tiroideos que en los controles (51.9% versus 40.5%, p<0.001). En nuestro medio es frecuente el sobrepeso y obesidad y alcanza alrededor del 60% (Villena Chávez, 2017; INEI, 2019), esto es debido a que el estilo de vida en nuestra población no es saludable, por la alta ingesta de comidas rica en grasas saturadas, carbohidratos, sal y escasa actividad física. La glucosa anormal en ayunas, característica del síndrome metabólico, fue mayor en el grupo de casos 28%, que en el grupo control (16 %), p=0.15, a diferencia de lo reportado por Mayers et al., 2019 quien obtuvo un OR: 2.05 (95% IC: 1.10 – 3.78, p<0.05) entre glucosa alterada en ayunas y la presencia de nódulos tiroideos.

Con respecto a los niveles de tirotropina (TSH), en el presente estudio fueron menores en el grupo de casos (1.97±0.7 uUI/ml) que el control (2.18±0.8 uUI/ml) sin diferencia significativa, similar a lo encontrado por Yasar et al., 2011, con niveles de TSH fueron (1.78 ± 0.60 y 2.00 ± 1.01) respectivamente; mientras que en otro estudio se encontró un TSH (1.92 ±1.17 y 2.76 ± 1.31) respectivamente (Heidare et al., 2015). Por lo que, se sugiere que la TSH dentro del rango normal no afectaría la formación

de nódulos tiroideos, sino sería por otros mecanismos como el exceso de yodo (Wang et al., 2017) y resistencia a la insulina (Rezzónico et al., 2008).

En relación con la resistencia a la insulina, se encontró en un 64% de los casos, una media de HOMA-IR de 3.8, a diferencia de lo encontrado por Ahmad et al., 2015, quien reportó un 56.7%, con niveles mayores de HOMA-IR (5.09), lo que estaría relacionada a la población estudiada en donde obtuvieron mayores niveles de IMC y perímetro abdominal (34.6 Kg/m^2, y 105 cm), a diferencia de nuestro estudio (IMC: 28 Kg/m^2 y perímetro abdominal: 94 cm), en donde fue menor.

Mediante un análisis bivariado de resistencia a la insulina y nódulos tiroideos, se encontró un OR de 4.57 (95% IC: 1.96–10.65, p<0.001), mientras que, Ahmad et al., 2015, encontró un OR de 4.1 (95% IC: 1.8 – 9.1, p=0.001) y Noriega en el 2014, evaluando pacientes con síndrome metabólico (cuyo mecanismo fisiopatológico central es la resistencia a la insulina), encontró un OR de 4.66 (95% IC 1.34-16.24, p<0.05). Esta asociación estaría relacionado al aumento concomitante de la actividad del eje IGF y la activación de la vía de señalización dependiente de la MAKP (Tsatsoulis A., 2018).

Al realizar el ajuste del OR por edad, obesidad abdominal y niveles alterados de yoduria (CUI<100 ó ≥300 µg/L), se obtuvo un valor de OR: 7.25 (95% CI: 2.6 – 20.4, p<0.001), incrementándose más la probabilidad de presentar nódulos tiroideos en pacientes con resistencia a la insulina; a pesar que ésta asociación es altamente significativa, no obstante a lo reportado por Albitres-Gamarra et al., 2021, donde se obtuvo un OR de 14.8 (95% IC:3.4 – 65.1), debido a que el estudio se realizó en mujeres, donde existe una mayor prevalencia de nódulos tiroideos, con CUI en rango normal.

Con relación a la mediana de la concentración urinaria de yodo (CUI), fue menor en el grupo de casos con respecto al control (185.5 µg/L versus 242.7 µg/L, p<0.001), semejante a lo reportado en otros estudios, como el de Sun et al., 2020 (186.3 µg/L versus 210.6 µg/L, p<0.001) y Lou et al., 2020 (122.9 µg/L versus 164.0 µg/L, p=0.001), respectivamente.

Así también, la CUI y la frecuencia de nódulos tiroideos en este estudio, presentó una distribución en forma de "U" observándose una mayor proporción de nódulos tiroideos cuando los valores de CUI fueron menores de 200 µg/L y mayores de 400 µg/L (Fig. 6), similar a lo reportado por Preedy et al., 2009; Song et al., 2016; He et al., 2020 y Lou et al., 2020, quien reportó una asociación independiente a niveles de CUI <100 µg/L y CUI >400 µg/L; además, mediante el análisis ajustado por edad, sexo, presión arterial, IMC, circunferencia abdominal, educación, encontró un mayor riesgo de nódulos tiroideos en valores de CUI entre 100 – 199 µg/L.

Entre los posibles mecanismos relacionados al desarrollo de nódulos tiroideos benignos y/o malignos, se encuentran: la alta ingesta de yodo, que aumenta la producción de anticuerpos anti tiroglobulina y anticuerpos anti TPO, generando niveles elevados de TSH incluso dentro de los niveles normales, contribuyendo al crecimiento de la neoplasia tiroidea (Zhao et al., 2014); por otro lado, el exceso de yodo, conduce a una disminución de la actividad de TPO, produciéndose H_2O_2 en la tiroides por la NOX 4, aumentando el nivel de peróxido de hidrógeno que dañaría el tirocito, y produciría una mutación del ADN (Szanto et al., 2019, Zhao et al., 2014). Por último, la supresión del miRNA 422a por el exceso de yodo (Fig. 3), activaría la MAKP1, que está implicada en la carcinogénesis de numerosos tumores, como el carcinoma de tiroides (Wang et al., 2017; Zafon C. & Obiols G., 2009).

El porcentaje de pacientes con hiperyoduria (CUI≥300 µg/L) y nódulos tiroideos fue de 32% en los casos y 28% en los controles, con un OR de 1.21 (95% IC: 0.51–2.85, p=0.663); a diferencia de Wang et al., 2014, en donde los pacientes que presentaron hiperyoduria, tuvieron además nódulos tiroideos benignos en un 63%, y carcinoma papilar de tiroides (CPT) en un 67%, en comparación con el grupo control (20%), además, encontraron un OR de 5.39 (95% IC: 3.22 – 4.24, p<0.001) para CPT. Probablemente estos resultados se deberían a que en este estudio se tuvo mayor tamaño de muestra y mayores niveles de CUI (nódulos tiroideos benignos: 331.3 µg/L, CPT: 466.2 µg/L).

Recientes investigaciones muestran que a mayor concentración de yodo en orina (CUI >400 µg/L), se presenta un riesgo significativo para la presencia de nódulos tiroideos (Lou et al., 2020; Song et al., 2016), por lo que al realizar el análisis de regresión logística multinomial con el nivel de corte CUI >400 µg/L, encontramos un OR de 5.3 (95% IC: 1.01 - 25.84, p=0.03), siendo 5.3 veces la probabilidad de presentar nódulos tiroideos, cuando los niveles de yoduria superan los 400 ug /L.

Al establecer la asociación entre la presencia de nódulos tiroideos con la resistencia a la insulina e hiperyoduria, para valores de CUI≥300 µg/L, se obtuvo un OR: 2.7 (95% IC: 0.7 – 10.4, p=0.147) y con un CUI>400 µg/L, el OR fue de 2.5 (95% IC: 0.4 – 15.7, p=0.33), sin diferencias en ambos casos. Recientes evidencias, han reportado una relación inversa entre el exceso de yodo y síndrome metabólico, el cual tiene como base fisiopatológica la resistencia a la insulina (Zhao et al., 2021; Wang et al., 2021; Jin et al., 2020, Al-Attas et al., 2012), lo que podría estar afectando la vía de señalización del RAS-MAPK1 (Figura 4). Por lo que, establecer el mecanismo del rol protector en condiciones de exceso de yodo (de 300 µg/L a 799 µg/L), son necesarios

en futuros estudios (Jin et al., 2020). En consecuencia, en la presente investigación, se encontró una relación inversa del yodo urinario y la resistencia a la insulina, por lo que podría plantearse que a mayores valores de yodo urinario disminuye el riesgo de nódulos tiroideos en pacientes con resistencia a la insulina.

Dentro de las limitaciones la accesibilidad a las determinaciones de yodo en orina y los anticuerpos antitiroideos, que se realizaron en forma periódica, así como el autofinanciamiento, generaron retraso en la ejecución de la presente investigación.

CONCLUSIONES

- Predominó el sexo femenino en los sujetos con nódulos tiroideos con una relación de 7:1**.**
- La frecuencia del sobrepeso/obesidad por IMC y obesidad abdominal, fue alta, tanto en los pacientes con o sin nódulos tiroideos.
- Los niveles de glucosa en ayunas y de HOMA-IR, fueron más altos en los pacientes con nódulos tiroideos.
- La frecuencia de resistencia a la insulina por HOMA-IR fue mayor en los pacientes con nódulos tiroideos.
- Se observó que la frecuencia de hiperyoduria fue mayor en los pacientes con nódulos tiroideos.
- No se encontró asociación, al evaluar ambas variables con la presencia de nódulos tiroideos. Sin embargo, se demostró que existe asociación independiente entre la resistencia a la insulina y la yoduria>400 ug/L, con la presencia de nódulos tiroideos.

RECOMENDACIONES:

- Ampliar el estudio con mayor tamaño de muestra, para fortalecer y dar consistencia a los resultados del presente estudio.
- Por las evidencias que se tienen sobre la concentración urinaria de yodo (CUI) elevados y los niveles de insulina, glucosa en ayunas, y el HOMA-IR que determina resistencia a la insulina, deben ser considerados en las guías de evaluación del paciente con nódulos tiroideos.
- El monitoreo por el Instituto Nacional de Salud no debe ser solamente por las enfermedades por deficiencia de yodo (DDY) sino también en condiciones de enfermedades por exceso de yodo.
- Implementar medidas preventivas y farmacológicas para disminuir los factores de riesgo asociados a nódulos tiroideos y así mejorar la calidad de vida de esta población.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

Al-Attas, O., Al-Daghri, N., Alkharfy, K., Alokail, M., Al-Johani, N., & Abd-Alrahman, S. (2012). Urinary Iodine is Associated with Insulin Resistance in Subjects with Diabetes Mellitus Type 2. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 120, 618–622. DOI: 10.1055/s-0032-1323816.

Albitres-Gamarra, A., Pando-Álvarez, R., & Castillo-Visa, E. (2021). Insulinorresistencia en mujeres eutiroideas con nódulos tiroideos: estudio de casos y controles. Anales de la Facultad de Medicina, 82(2). https://doi.org/10.15381/anales.v82i2.20249

Ahmad El Saghier, E. O., Bassit Hassan, Z. A., & Ahmed, Shawky, A. M. (2015). Euthyroid Nodular Disease in Relation to Insulin Resistance. *International Journal of Diabetes Research, 4*(3), 49-57.

Anil, C., Akkurt, A., Ayturk, S., Kut A., & Gursoy, A. (2013). Impaired glucose metabolism is a risk factor for increased thyroid volume and nodule prevalence in a mild-to-moderate iodine deficient area. *Metabolism Clinical and Experimental, 62*, 970 - 975.

Aschner, P., Buendia, R., & Brajkovich, I. (2011). A determination of the cutoff point for waist circumference that establishes the presence of abdominal obesity in Latin American men and women. *Diabetes Research and Clinical Practice, 93*(2), 243 - 247.

Aydoğan, Y., Altay, M., Ünsal, O., Kaplanoğlu, V., Çağır, Y., Yıldız C., Beyan E., & Ramadan, S. (Nov. 2018). An assessment of the relationship between thyroid nodule characteristics, insulin resistance and arterial stiffness in euthyroid nodular goiter. *Endocrine*, 62(2), 440-447.

Ayturk, S., Gursoy, A., Kut, A., Anil, C., Nar, A., & Tutuncu, N. (2009). 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, 161*, 599 - 605.

Burgi, H. (2010). Iodine excess. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism, 24*, 107 - 115.

Caballero, R., Vílchez, F., Vallejo, E., & Martínez, D. (2012). Protocolo diagnóstico y terapéutico del nódulo tiroideo. *Medicine, 11*(14), 836 - 839.

Carlé, A., Krejbjerg, A., & Laurberg, P. (August de 2014). Epidemiology of nodular goitre. Influence of iodine intake. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism, 28*(4), 465 - 479.

Chakraborty, A. (2021). Excess iodine exposure: An emerging area of concern for male reproductive physiology in the post-salt iodization era. Asian Pacific Journal of Reproduction, 10(3), 102-112. DOI. 10.4103/2305-0500.316622.

Chen, Y., & Ma, W. (2016). Research progress on the relationship between urinary iodine and thyroid disease. Journal of Clinical and Pathological Research, 36(9), 1423-1429. DOI: 10.3978/j.issn.2095-6959.2016.09.034.

Dal Maso, L., Bosetti , C., La Vecchia , C., & Franceschi, S. (2009). Risk factors for thyroid cancer: an epidemiological review focused on nutritional factors. *Cancer Causes Control, 20*(1), 75 - 86.

Del Valle López, A., Martos, JM., Pérez, M., Pérez, I., & Charlo, T. (2000). Nódulo tiroideo. Un viejo problema ante un nuevo siglo. *Cirugía Española,* 67 (1), 80 – 93.

Desser, T., & Kamaya, A. (2008). Ultrasound of Thyroid Nodules. *Neuroimaging Clinics of North America, 18*(3), 463 - 478.

Diéguez, C., & Yturriaga, R. (2007). TIROIDES (Segunda ed.). Madrid, España: McGraw-Hill - Interamericana.

Di Marco, A., & Palazzo, F. (2021). Goitre and thyroid cancer. Medicine, 49(8), 522–526. doi: 10.1016/j.mpmed.2021.05.015.

Ding, X., Xu, Y., Wang, Y., Li, X., Lu, Ch., & Su, J. (2017). Gender Disparity in the Relationship between Prevalence of Thyroid Nodules and Metabolic Syndrome Components: The SHDC-CDPC Community-Based Study. *Mediators Inflamm*. DOI: 8481049. DOI: 10.1155/2017/8481049.

Dunn, J., Crutchfield, H., Gutekunst, R., & Dunn, A. (1993). Methods For Measuring Iodine In Urine. Netherlands: World Health Organization, United Nations Children's Fund, and the International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders (WHO/UNICEF/ICCIDD).

Farebrother, J., Zimmermann, M.B. & Andersson, M. (2019). Excess iodine intake: sources, assessment, and effects on thyroid function. Ann. N.Y. Acad. Sci., 1446: 44-65. https://doi.org/10.1111/nyas.14041

Fuziwara CS., & Kimura ET. (2017). MicroRNAs in thyroid development, function and tumorigenesis. Mol Cell Endocrinol, 15 (456), 44-50. doi: 10.1016/j.mce.2016.12.017.

Gardner, D., & Shoback, D. (2012). *GREENSPAN Endocrinología Básica y Clínica* (9 ed.). México: The McGraw-Hill/ Interamericana.

Grundy, SM., Cleeman, JI., Daniels, SR., Donato, KA., Eckel, RH., Franklin, BA., Gordon, DJ., Krauss, RM., Savage, PJ., Smith SC., Spertus, JA., & Costa, F. (2005). Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. Circulation, 112(17), 2735-52.

doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.169404.

Heidare, Z., Mashhadi, M., & Nosratzehi, S. (2015). Insulin Resistance in Patients with Benign Thyroid Nodules. *Arch Iran Med, 18*(9), 572 - 576.

Hegedüs, L. (August de 2014). Improving diagnostic and therapeutic aspects of nodular goitre. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism, 28*(4), 463 - 464.

He, N. L., Li, H., An, W., & Yang, M. (Nov. 2020). Study on constructing the U-shaped response relationship of urinary iodine level and thyroid nodule prevalence based on piecewise function quantile regression method. *cma.j.cn,* 54(11), 1268-1274. DOI. 10.3760/cma.j.cn112150-20200322-00403.

Heun, N. W., & Boyages, S. C. (1997). The thyroid gland in acromegaly: An ulltrasonographic study. Clin Endocrinol., 46(5), 545–549.

Hoang, J., Langer, J., Middleton, W., Wu, C., Hammers, L., Cronan, J., & Berland, L. (February de 2015). Managing Incidental Thyroid Nodules Detected on Imaging: White Paper of the ACR Incidental Thyroid Findings Committee. *Journal of the American College of Radiology, 12*(2), 143 - 150.

INEI: Instituto Nacional de Estadística e Informática. (2019). Perú: Enfermedades No Transmisibles y Transmisibles, 2019.

https://proyectos.inei.gob.pe/endes/2019/SALUD/ENFERMEDADES_ENDES_2019.pdf.

Jiang, H., Tian, Y., Yan, W., Kong, Y., Wang, H., Wang, A., Dou, J., Liang, P., & Mu, Y. (2016). The Prevalence of Thyroid Nodules and an Analysis of Related Lifestyle Factors in Beijing Communities. Int J Environ Res Public Health, 13(4), 442. doi: 10.3390/ijerph13040442.

Jin, M., Zhang, Z., Li, Y., Teng, D., Shi, X., Ba, J., Chen, B., Du, J., He, L., Lai, X., Teng, X., Li, Y., Chi, H., Liao, E., Liu, C., Liu, L., Qin, G., Qin, Y., Quan, H., & Shan, Z. (2020). U-Shaped Associations Between Urinary Iodine Concentration and the Prevalence of Metabolic Disorders: A Cross-Sectional Study. Thyroid, 30(7), 1053-1065. doi: 10.1089/thy.2019.0516.

Knudsen, N., & Heiberg, T. (August de 2014). Genetic and non-iodine-related factors in the aetiology of nodular goitre. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism, 28*(4), 495 - 506.

Laurberg, P., Andersen, S., Pedersen, I. B., & Carlé, A. (2007). How do we optimize iodine intake to minimize the occurrence of thyroid disorders in Europe? *Hot Thyroidology*, 4: 1 – 11.

Layegh, P., Asadi, A., Jangjoo, A., Layegh, P., Nematy, M., Salehi, M., Shamsian, A., & Ranjbar, G. (2020). Comparison of thyroid volume, TSH, free t4 and the prevalence of thyroid nodules in obese and non-obese subjects and correlation of these parameters with insulin resistance status. Caspian J Intern Med, 11(3), 278-282. doi: 10.22088/cjim.11.3.278.

Lee, J. H., Song, R. Y., Yi, J. W., Yu, H. W., Kwon, H., Kim, S. J., Chai, Y. J., & Choi, J. Y. (2018). Case-Control Study of Papillary Thyroid Carcinoma on

Urinary and Dietary Iodine Status in South Korea. World J Surg, 42(5), 1424-1431. DOI: 10.1007/s00268-017-4287-x.

Leung, A., & Braverman, L. (March de 2014). Consequences of excess iodine. *Nat. Rev. Endocrinol, 10*, 136 - 142.

Lero, M. W., Shaw, L. M. (2021). Diversity of insulin and IGF signaling in breast cancer: Implications for therapy. Molecular and Cellular Endocrinology, 527, 111213. https://doi.org/10.1016/j.mce.2021.111213.

Lizarzaburu Robles, J. C. (2013). Síndrome metabólico: concepto y aplicación práctica. *Anales de la Facultad de Medicina, 74*(4), 315 - 320.

Liu J., Wang C., Tang X., Fu, S., Jing G., Ma L., Sun W., Li Y., Wu D., Niu Y., Niu Q., Guo H., & Song P. (2019). Correlation analysis of metabolic syndrome and its components with thyroid nodules. Diabetes Metab Syndr Obes, 30 (12):1617-1623. doi: 10.2147/DMSO.S219019.

Lou, X., Wang, X., Wang, Z., Mao, G., Zhu, W., Wang, Y., Pan, X., Chen, Z., & Mo, Z. (2020). The Effect of Iodine Status on the Risk of Thyroid Nodules: A Cross-Sectional Study in Zhejiang, China. Int J Endocrinol, 2020: 3760375. doi: 10.1155/2020/3760375.

Malaguarnera, R., Morcavallo, A., & Belfiore, A. (2012). The insulin and IGF-I pathway in endocrine glands carcinogenesis. *Journal of Oncology,* https://doi.org/10.1155/2012/635614.

Matthews, D., Hosker, J., & Rudenski , A. (1985). Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetología, 28*, 412 - 419.

Mayers, RA., Soria, MA., Piscoya, RA., Silva CWG. (2019). Asociación entre el síndrome metabólico y el bocio nodular eutiroideo: un estudio de casos y controles. Colombia Médica, 50(4), 239-51. DOI: 10.25100/cm.v50i4.2833.

Melmed, S., Polonsky, K., Larsen, R., & Kronenberg, H. (2011). *WILLIAMS Textbook of Endocrinology*, (12 ed.). United States of America: ElSevier.

Miranda-Gómez, O., Álvarez-Pérez, A., Guerrero-Riopedre, S., & Pacheco-Rodríguez, M. (2008). Bocio endémico difuso. Revista Cubana de Medicina Militar, 37(3). http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-65572008000300010&lng=es&tlng=es.

Mitsiades, N., & Fagin, J. (2010). Molecular Genetics of Thyroid Cancer: Pathogenetic Significance and Clinical Applications. En R. WEISS, & S. REFETOFF, *Genetic Diagnosis of Endocrine Disorders* (págs. 117 - 138). United States of America: ELSEVIER.

Mulder, JE. (1998). Thyroid disease in women. Med Clin North Am, 82(1), 103-25. doi: 10.1016/s0025-7125(05)70596-4.

Noriega Ruiz, V. H. (26 de Noviembre de 2014). *Sociedad Peruana de Endocrinologia: SPE.* Obtenido de Sociedad Peruana de Endocrinologia: SPE: http://www.endocrinoperu.org/pdf/Enfermedad%20Nodular%20Tiroidea%20y%20Sindrome%20Metabolico.pdf.

Pérez R, E. (2010). *Relación entre los criterios ATP III y la Prueba de Resistencia a la Insulina según el índice Homa en el Diagnóstico del Síndrome Metabólico en los Hospitales Docentes Regional de las Mercedes y Provincial Belén.* Tesis para optar el título profesional de Médico cirujano. Lambayeque: Universidad Nacional Pedro Ruiz Gallo.

Pino, S., Fang, SL., & Braverman, LE. (1996). Ammonium persulfate: a safe alternative oxidizing reagent for measuring urinary iodine. Clin Chem, (2), 239-43.

Popoveniuc, G., & Jonklaas, J. (March de 2012). Thyroid Nodules. *Medical Clinics of North America, 96*(2), 329 – 349.

Preedy, V., Burrow, G., & Ross, R. (2009). *Comprehensive Hanbook of Iodine. Nutritional, Biochemical, Pathological and Therapeutic Aspects.* U.S.A.: Elsevier.

Pretell-Zárate, E. A., & Higa-Yashamiro, A. M. (Julio de 2008). Eliminación sostenida de los desórdenes por deficiencia de yodo en Perú: 25 años de experiencia. *Acta médica peruana, 25*(3). http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1728-59172008000300002&lng=es&tlng=es.

Pretell, EA. (1989). Desórdenes por deficiencia de yodo (DDI). Generalidades y situación en el Perú. En T. Blanco de Alvarado, T., & L. Gonzales-Mugaburu (Eds). Lima: Situación nutricional en el Perú (pp. 395-451) MINSA-OPS. https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/373719/Des%C3%B3rdenes_por_deficiencia_de_yodo__DDI___Generalidades._Situaci%C3%B3n_en_el_Per%C3%BA20190925-31433-1x3e57w.pdf.

Reaven, G. (2004). The metabolic syndrome or the insulin resistance syndrome? Different names, different concepts, and different goals. *Endocrinol Metab Clin N Am*, 33: 283–303

Rezzonico, J., Rezzonico, M., Pusiol, E., Pitoia, F., & Niepomniszcze, H. (Abril de 2008). Introducing the Thyroid Gland as Another Victim of the Insulin Resistance Syndrome. *THYROID, 18*(4), 461- 464.

Rezzónico, J., Rezzónico, M., Pusiol, E., Pitoia, F., & Niepomniszcze, H. (2009). Increased Prevalence of Insulin Resistance in Patients With Differentiated Thyroid Carcinoma. *Metabolic Syndrome and Related Disorders, 7*(4), 375 - 380.

Seccareccia, E., & Brodt, P. (2012). The role of the insulin-like growth factor-I receptor in malignncy: An update. *Growth Hormone & IGF Research, 22*, 193 - 199.

Seguro Social de Salud. (2022, 11 de febrero). Estadística Institucional. http://www.essalud.gob.pe/estadistica-institucional/.

SIEMENS. (2015). IMMULITE 2000 Insulin.

https://docplayer.com.br/amp/78610277-Immulite-insulin-english.html

Smyth, P. (2021). Iodine, Seaweed, and the Thyroid. European Thyroid Journal, 10:101–108. doi: 10.1159/000512971.

Soleimani A., Rahmani F., Saeedi N., Ghaffarian R., Khazaei M., Ferns G., Avan A., & Hassanian S. (2019). The potential role of regulatory microRNAs of RAS/MAPK signaling pathway in the pathogenesis of colorectal cancer. J Cell Biochem., 120: 19245- 19253. https://doi.org/10.1002/jcb.29268.

Song, B., Zuo, Z., Tan, J., Guo, J., Teng, W., Lu, Y., & Liu, CH. (2018). Association of thyroid nodules with adiposity: a community – based cross-sectional study in China BMC Endocr Disord., 18(1):3. doi: 10.1186/s12902-018-0232-8.

Song, J., Zou, S. R., Guo, C. Y., Zang, J. J., Zhu, Z. N., Mi, M., Huang, CH., Yu, H. T., Lu, X., Ruan, Y., & Wu, F. (2016). Prevalence of Thyroid Nodules and Its Relationship with Iodine Status in Shanghai: A population-based Study. Biomed Environ Sci, 29(6), 398-407. doi: 10.3967/bes2016.052.

Storch, M., Alexopoulos, A., & Kerp, L. (1989). Evaluation of a solid-phase monoclonal antibody-based enzyme immunoassay for insulin in human serum,

Journal of Immunological Methods. BioMed Research International. Journal of Immunological Methods, 119 (1), 53 – 57. Doi. 10.1016/0022-1759(89)90380-3

Sun, H., Wang, H., Lian, X., Liu, Ch., Shi, B., Shi, L, Tong, N., Wang, S., Weng, J., Zhao, J., Zhang, J., Zheng, J., Hu, X., Tu, Y., Yu, L., Shan, Z., Teng, W., & Chen, L. (2020). Association between Urinary Iodine Concentration and Thyroid Nodules in Adults: A Cross-Sectional Study in China. BioMed Research International, 2020 (4138657).

https://doi.org/10.1155/2020/4138657.

Szanto, I., Pusztaszeri, M., & Mavromati, M. (2019). H_2O_2 Metabolism in Normal Thyroid Cells and in Thyroid Tumorigenesis: Focus on NADPH Oxidases. Antioxidants, 8(5), 126. https://doi.org/10.3390/antiox8050126.

Tamang, M. K., Gelal, B., Tamang, B., Lamsal, M., Brodie, D., & Baral, N. (2019). Excess urinary iodine concentration and thyroid dysfunction among school age children of eastern Nepal: a matter of concern. *BMC research notes*, 12(1), 294. https://doi.org/10.1186/s13104-019-4332-y.

Tsatsoulis, A. (2018). The role of insulin resistance/hyperinsulinism in the evolution of thyroid nodular disease in humans. Endocrinol Metab Int J, 6(6), 408-410. doi: 10.15406/emij.2018.06.00223.

Tasende, C., Rodríguez, MJ., Lallena, S., & Álvarez, J. (2020). Bocio y enfermedad nodular. Medicine, 13(13):709-17. https://doi.org/10.1016/j.med.2020.07.001

Tarqui-Mamani, C., Sánchez-Abanto, J., Alvarez-Dongo, D., Jordán-Lechuga, T., & Fernández-Tinco, I. (2015). Concentraciones de yodo en orina y en sal de consumo en mujeres entre 12 a 49 años del Perú. Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública, 32(2), 252-258. doi:https://doi.org/10.17843/rpmesp.2015.322.1615.

Trinder, P. (1969). Determination of Glucose in Blood Using Glucose Oxidase with an Alternative Oxygen Acceptor. Annals of Clinical Biochemistry, 6(1), 24–27. https://doi.org/10.1177/000456326900600108.

Vella, V., Sciacca, L., Pandini, G., Mineo, R., Squatrito, S., Vigneri, R., & Belfiore, A. (2001). The IGF system in thyroid cancer: new concepts. Molecular pathology : MP, 54(3), 121–124. https://doi.org/10.1136/mp.54.3.121.

Villena Chavez, J. E. (Abril-Junio de 2009). Nódulo Tiroideo. *Diagnóstico, 48*(2), 67-72.

Villena Chavez, J. E. (2017). Prevalencia de sobrepeso y obesidad en el Perú. *Diagnóstico Rev. peru. ginecol. obstet, 63*(4), 67-72.

Vitale M., Di Matola T., D'Ascoli F., Salzano S., Bogazzi F., Fenzi G., Martino E. & Rossi G. (2000). Iodide excess induces apoptosis in thyroid cells through a p53-

independent mechanism involving oxidative stress. Endocrinology, 141(2), 598-605. DOI: 10.1210/endo.141.2.7291.

Völzke, H., Friedrich, N., Schipf, S., Haring, R., Lüdemann, J., Nauck, M., Dörr, M., Brabant, G., & Wallaschofski, H. (2007) Association between serum insulin-like growth factor-I levels and thyroid disorders in a population-based study. J Clin Endocrinol Metab, 92(10), 4039-45. doi: 10.1210/jc.2007-0816.

Wang, D., Wan, S., Liu, P., Meng, F., Zhang, X., Ren, B., Qu, M., Wu, H., Shen, H., & Liu, L. (2021). Relationship between excess iodine, thyroid function, blood pressure, and blood glucose level in adults, pregnant women, and lactating women: A cross-sectional study. Ecotoxicol Environ Saf., 15;208:111706. doi: 10.1016/j.ecoenv.2020.111706.

Wang, J., Yang, H., Si, Y., Hu, D., Yu, Y., Zhang, Y., Gao, M., & Zhang, H. (2017). Iodine Promotes Tumorigenesis of Thyroid Cancer by Suppressing Mir-422a and Up-Regulating MAPK1. Cell Physiol Biochem, 43(4):1325-1336. doi: 10.1159/000481844.

Wang, F., Wang, Y., Wang, L., Wang, X., Sun, C., Xing, M., & Zhao, W. (November de 2014). Strong association of high urinary iodine with thyroid nodule and papillary thyroid cancer. *Tumor Biology, 35*(11), 11375-11379.

WHO. (2007). Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination: a guide for programme managers. (3rd ed.). France. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43781/9789241595827_eng.pdf?sequence=1.

Yasar, HY., Ertuğrul, Ö., Ertuğrul, B., Ertuğrul, D., & Şahin, M. (2011). Insulin Resistance in Nodular Thyroid Disease. *Endocrine Research, 36*(4), 167-174.

Yildirim-Simsir, I., Cetinkalp, S., & Kabalak, T. (2020). Review of Factors Contributing to Nodular Goiter and Thyroid Carcinoma. Med Princ Pract, 29(1), 1-5. doi: 10.1159/000503575.

Zafon, C., & Obiols, G. (2009). Vía de señalización dependiente de la proteincinasa de activación mitogénica en el carcinoma papilar de tiroides. De las bases moleculares a la práctica clínica. Endocrinol Nutr., 56(4), 176-86. doi: 10.1016/S1575-0922(09)70982-9.

Zhao, J., Su, Y., Zhang, JA., Fang, M., Liu, X., Jia, X., & Li, X. (2021). Inverse Association Between Iodine Status and Prevalence of Metabolic Syndrome: A Cross-Sectional Population-Based Study in a Chinese Moderate Iodine Intake Area. Diabetes Metab Syndr Obes, 14:3691-3701 https://doi.org/10.2147/DMSO.S32229.

Zhao, H., Li, H., & Huang, T. (2018). High Urinary Iodine, Thyroid Autoantibodies, and Thyroid-Stimulating Hormone for Papillary Thyroid Cancer Risk. Biol Trace Elem Res, 184(2), 317-324. doi: 10.1007/s12011-017-1209-6.

Zhao, H., Tian, Y., Liu, Z., Li, X., Feng, M., & Huang, T. (2014). Correlation between Iodine Intake and Thyroid Disorders: A Cross-Sectional Study from the South of China. *Biol Trace Elem Res, 162*, 87 - 94. doi: 10.1007/s12011-014-0102-9.

ANEXOS

Anexo 01: FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

"Asociación entre Resistencia a la insulina e Hiperyoduria, con la presencia de Nódulos Tiroideos en pacientes de la Red Asistencial Almenara - EsSalud"

FICHA Nº:……..…..

Datos de Filiación: FECHA :……..…..……

1.1□ Nombres y Apellidos:…….……

1.2□ Edad:……. 1.3□Procedencia (tiempo años)……

1.4□ Ocupación:…… 1.5□ Lugar de Nacimiento:…….…….

1.6□ Antecedente de ingesta de Sal NO yodada: Si ( ) No ( )

1.7□ Antecedentes de DM2: Si ( ) No ( )

1.8□ Antecedente de Trastornos Tiroideos: Si ( ) No ( ).

2. ECOGRAFIA DE TIROIDES:

2.1□ Presencia de Nódulo(s) Tiroideo(s) ≥ 3mm: SI ( ) No ( )

2.3□ Si es Si, Número de nódulos:……. ; tamaños (mm):……

2.4□ Conclusión ecográfica (TIRADS):…….

3. Examen Físico:

3.1□ Peso Actual (Kg):…… 2□ Talla (m):…… 3.3□ Presión arterial (mmHg):…….

3.4□ Circunferencia Abdominal (cm):…….... 3.5□: IMC (Kg/m^2):……

3.6 □ Acantosis Nigricans: si ( ) No ( )

4. ANALISIS DE LABORATORIO:

4.1□ Glicemia basal (mg/dL):	4.2□Insulina Basal (uUI/mL):	4.5□ HOMA-1R:
4.3□Yodo Urinario (ug/L):	4.4□ TSH (uUI/mL)	4.6□ T4L (mg/dL)
4.7□ T3L (mg/dL)	4.8□ AcTPO	

*Observaciones:……

……

Anexo 02: CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del Estudio: "Asociación entre Resistencia a la insulina e Hiperyoduria, con la presencia de Nódulos Tiroideos en pacientes de la Red Asistencial Almenara – EsSalud"

Fecha: / /

Introducción:

Soy Andrés Albitres Gamarra, Médico Endocrinólogo de EsSalud. Estamos investigando sobre la asociación entre Resistencia a la insulina e Hiperyoduria, con la presencia de Nódulos Tiroideos, que es común en nuestro país. Le voy a dar información e invitarle a participar de esta investigación. No tiene que decidir hoy si participa o no en esta investigación.

Puede que haya algunas palabras que no entienda. Favor, avíseme para explicarle. Si tiene preguntas luego, puede preguntarme a mí o a otro miembro del equipo.

Su participación es voluntaria, el cual puede rechazarla o abandonar su participación si es que aceptó, sin penalización o pérdida de los beneficios.

Es importante que conozca que no se realizará pago alguno por participar, pues los recursos son limitados, pero su participación será importante para usted, el (los) investigador(es) y la sociedad.

Sus datos serán utilizados de forma confidencial, excepto que los investigadores, auditores y autoridades del comité de ética y de investigación que revisan la investigación tendrán acceso a la documentación.

Una vez que haya comprendido el estudio y si usted desea participar, se le pedirá que firme esta forma de consentimiento, de la cual se le entregará una copia firmada y fechada.

Propósito del estudio: Se decidió realizar el presente trabajo de investigación para determinar si el exceso de yodo en el cuerpo, y la resistencia a la insulina, se relacionan con la presencia de nódulos (tumores) tiroideos, de tal manera que nos brinde información que sustente realizar tratamientos sobre estos problemas, y por lo tanto si es posible contribuir con la disminución del riesgo de presentar nódulos tiroideos.

Responsabilidad del participante: Acudir a las citas coordinadas previamente para las atenciones respectivas, toma de muestras de sangre y orina.

Metodología empleada:

Estamos invitando a 100 personas divididos en dos grupos: un grupo con nódulos tiroideos y otro sin la presencia de estos (verificado por una ecografía de tiroides), a cada persona de ambos grupos, se le medirá su peso, Talla, perímetro de su abdomen, y se le tomará una única toma de muestra de sangre en ayunas para medir la glucosa, TSH, T4L, AcTPO; así también se obtendrá una muestra de orina a primera hora del día para cuantificar el yodo urinario, este estudio durará de enero 2016 a noviembre 2018.

Riesgos, inconvenientes e indemnización: En el caso de la toma de muestra de sangre, único procedimiento invasivo, puede ocurrir un pequeño hematoma en zona de punción, a veces dolorosa. Se considerará indemnización por hematoma muy doloroso con signos inflamatorios en zona de punción de muestra de sangre: la atención médica gratuita y el pago de medicamentos a utilizar. Además, se considerará el pago de pasajes en caso de que no se le haya tomado la muestra de sangre u orina el día que se coordinó la cita.

Beneficios del estudio: Los exámenes de laboratorio son sin costo para el paciente y los resultados obtenidos le serán proporcionados al final del estudio, así como la interpretación respectiva de sus exámenes.

A usted, se le mantendrá informado constantemente sobre sus resultados, así también le indicamos que puede contactarse con Andrés Albitres al número de celular 978097430.

Razones bajo las cuales puede finalizar la participación: su participación puede finalizar antes que el estudio finalice si ud. lo desea, o una vez terminado este estudio con los beneficios que recibirá anteriormente mencionado. También puede finalizar su participación en caso de que no se pueda seguir ejecutando el estudio por falta de recursos económicos no previstos.

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del estudio: "Asociación entre Resistencia a la insulina e Hiperyoduria, con la presencia de Nódulos Tiroideos en pacientes de la Red Asistencial Almenara – EsSalud"

Yo, _____(nombres y apellidos)

-He leído la información proporcionada o me ha sido leída.

- He tenido la oportunidad de preguntar sobre ella y se me ha contestado satisfactoriamente las preguntas que he realizado.

Consiento voluntariamente participar en esta investigación como participante

Fecha: / / Hora: _____

Firma del Participante: _____

DNI: _____

Anexo 03: OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	INDICADOR	NIVEL DE MEDICION	UNIDAD DE MEDIDA
RESISTENCIA A LA INSULINA	Disminución de la capacidad de la insulina para ejercer sus acciones en tejidos diana.	HOMA: Glucosa basal x Insulina basal / 405. Mide resistencia a la insulina	. Insulinemia . Glucemia	Razón. Razón	mg/dL µU/mL
HIPER-YODURIA	Niveles elevados de yodo en orina a los valores referenciales	Yodo de orina ≥300 µg/L	Yoduria por método espectrofotométrico	Razón	µg/L
NÓDULOS TIROIDEOS	Crecimiento localizado de células tiroideas que se diferencian del resto de células tiroideas.	Medición del diámetro del nódulo tiroideo ecográficamente	Tumor tiroideo > 3 mm por ecografía.	Nominal	Si/No
EDAD	Cantidad de años cumplidos a la fecha del estudio.	número de años cumplidos	Cantidad de años	Razón	Número de años
SEXO	Género al que pertenece la persona de este estudio.		. Masculino . Femenino	Nominal Nominal	Si/No Si/No
ESTADO NUTRICIONAL	. Situación de una persona en relación con la ingesta y adaptaciones fisiológicas que tienen lugar tras el ingreso de nutrientes	. Relación entre el peso en Kg y la talla al cuadrado en metros. . Presencia de Grasa visceral y subcutáneo en abdomen.	. Grado de índice de masa corporal. . Perímetro Abdominal	Ordinal Razón	Bajo Peso<20 Normopeso (20-24.9) Sobrepeso (25-29.9) Obesidad≥30 Aumentado: Hombres≥ 94 cm Mujeres≥ 90 cm.