



**Universidad de Concepción
Facultad de Farmacia**

**DETERMINACIÓN DE LA ASOCIACIÓN ENTRE LA
SOSPECHA DE HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO Y LA
SOSPECHA DE DIABETES MELLITUS TIPO 2 EN LA
POBLACIÓN CHILENA.**

POR VIVIANA ANDREA RIVAS REYES.

Trabajo de Investigación de Internado en Sector Salud presentado en la Facultad de Farmacia de la Universidad de Concepción para optar al título profesional de Bioquímica.

Profesora Guía

Natalia Ulloa Muñoz
Universidad de Concepción

Profesora co-Guía

Carolina Ochoa Rosales
Universidad de Concepción

Julio, 2022

Concepción, Chile

Se autoriza la reproducción total o parcial, con fines académicos, por cualquier medio o procedimiento, incluyendo la cita bibliográfica del documento.

“A la persona que no pudo estar aquí,
pero sé que estaría orgullosa de mí.”

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer en primer lugar a mi familia, en especial a mis padres y hermana, ya que sin su constante apoyo y cariño no hubiera podido llegar hasta aquí.

A mi abuela, cuyo amor es tan infinito que, aunque ya no esté conmigo, sigue siendo mi razón para seguir adelante

A la profesora Natalia Ulloa y Carolina Ochoa, no pude haber pedido una mejor profesora guía y co-guía.

Al equipo de trabajo del laboratorio del CESFAM de Hualpén y del Hospital Clínico Guillermo Grant Benavente por su buena disposición para enseñarme cada aspecto del trabajo en el laboratorio clínico con responsabilidad y dedicación.

A todos los profesores que me han enseñado mucho más que solo la materia en sus ramos.

A mis amigos, por su comprensión y por darme un espacio seguro para reír y llorar.

Al grupo que ha sido mi soporte emocional desde que entré a la universidad, dándome fuerzas, dándome cariño y enseñándome a ser la persona que soy hoy en día.

TABLA DE CONTENIDOS

AGRADECIMIENTOS	4
TABLA DE CONTENIDOS	5
ÍNDICE DE TABLAS	7
ÍNDICE DE ILUSTRACIONES	8
RESUMEN.....	9
1. INTRODUCCIÓN.....	10
1.1 Función tiroidea.....	10
1.2 Hipotiroidismo e hipotiroidismo subclínico.	11
1.3 Rol del yodo en la función tiroidea.....	12
1.4 Hipotiroidismo subclínico y relación con otras patologías.	13
1.5 Hipotiroidismo subclínico (HSC) y diabetes mellitus tipo 2 (DMT2).....	14
3. Pregunta de investigación.....	16
4. Hipótesis.....	17
5. Objetivo general.....	17
6. Objetivos específicos.....	17
7. MÉTODOS	18
7.1 Diseño y población de estudio.....	18
7.1.1 Diseño del estudio.	18
7.1.2 Criterios de inclusión y exclusión.	19
7.1.3 Recolección de datos.....	20
7.1.4 Control de calidad	20
7.2 Definición de variables relacionadas con salud tiroidea.....	21
7.3 Perfil glicémico.	21
7.4 Determinación de factores de confusión.....	22
7.5 Análisis estadístico.....	23
7.6 Análisis de sensibilidad	23
8. RESULTADOS	24
8.1 Factores de confusión.	24
8.2 Prevalencia de sospecha de HSC en personas con y sin sospecha de DMT2.	27
8.2.1 Características de la población	27
.....	29

8.2.2 Cálculo de prevalencias	30
8.3 Asociación entre la sospecha de HSC y la sospecha de DMT2.	30
8.4 Asociación entre TSH y glicemia en ayunas.	32
8.5 Análisis de sensibilidad	35
9. DISCUSIÓN.....	37
10. CONCLUSIONES Y PROYECCIONES.....	42
11. BIBLIOGRAFÍA	43

ÍNDICE DE TABLAS

7 – 1 Criterios de inclusión y exclusión para la selección de datos.....	19
8 – 2 Características de los estudios seleccionados sobre la asociación de hipotiroidismo y/o HSC y DMT2 para la identificación de factores confundentes.....	25
8 – 3 Características de los estudios seleccionados sobre la relación de las patologías de interés y el consumo de yoduro a través de la dieta.....	26
8 – 4a Características de la población de estudio según variables categóricas y continuas de interés.....	28
8 – 4b Características de la población de estudio según las variables continuas de interés sin distribución normal.....	29
8 – 5 Modelos estadísticos para el test de regresión logística bi y multivariado.....	31
8 – 6 Modelos estadísticos para el test de regresión lineal bi y multivariado.....	34
8 – 7 Modelos estadísticos para el análisis mediante regresión logística multivariado de la asociación entre sospecha de HSC y sospecha de DMT2, considerando yoduria como factor confundente.....	35
8 – 8 Modelos estadísticos para el análisis mediante regresión logística multivariada de la asociación entre TSH y glicemia, considerando yoduria como factor confundente.....	36

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

1 – 1 Efecto del hipotiroidismo en el metabolismo de la glucosa.....	14
7 – 2 Diagrama de los formularios y exámenes aplicados a la muestra principal ENS 2016-2017 y el origen de las submuestras seleccionadas.....	19
8 – 3 Diagrama de la búsqueda bibliográfica.....	24
8 – 4 Gráfico de prevalencia de sospecha de HSC en personas con y sin sospecha de DMT2.....	30
8 – 5 Razón de Odds para los distintos modelos estadísticos analizados por el test de regresión logística bi y multivariado con sus respectivos intervalos de confianza del 95% (95%IC).....	31
8 – 6a Distribución de TSH ($\mu\text{UI/mL}$) de acuerdo a la densidad de la población de estudio.....	32
8 – 6b Transformación a logaritmo natural de los valores de TSH.....	32
8 – 7a Distribución de glicemia en ayunas (mg/dL) de acuerdo a la densidad de la población de estudio.....	33
8 – 7b Transformación a logaritmo natural de los valores de glicemia.....	33
8 – 8 Coeficiente β para los distintos modelos estadísticos analizados por el test de regresión logística bi y multivariado con sus respectivos intervalos de confianza del 95% (95%IC).....	34
8 – 9 Comparación entre coeficientes β resultantes de la regresión lineal multivariada con modelos estadísticos incluyendo consumo de sal y modelos con yoduria en su lugar como variable confundente. Cada modelo con sus respectivos intervalos de confianza del 95% (95%IC).....	36

RESUMEN

Introducción: Se ha reportado una mayor prevalencia de hipotiroidismo subclínico (HSC) en personas con diabetes mellitus tipo 2 (DMT2). Sin embargo, esta asociación no ha sido estudiada en población chilena.

Objetivo: Determinar la asociación entre HSC y la DMT2 en la población chilena a partir de los datos entregados por Encuesta Nacional de Salud (ENS) 2016-2017.

Métodos: Estudio transversal. Se usaron datos de la ENS 2016-2017, representativa de la población ≥ 15 años a nivel nacional. Se incluyó aquellos con datos completos de glicemia y TSH circulante, y sospecha de DMT2. Se excluyó aquellos con hipo- e hipertiroidismo y cáncer a la tiroides. La muestra total consistió en 1.156 personas. Para identificar factores confundentes se usó una adaptación de la metodología PRISMA (The Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses). La asociación entre HSC (desenlace) y la DMT2 (exposición) se determinó mediante regresión logística binaria y multivariada. Para asegurar la representatividad, se usó un factor de expansión. Los resultados se expresaron como razón de odds (OR) y 95%IC. La asociación entre el logaritmo natural (ln) de TSH ($\mu\text{UI/mL}$) (variable dependiente) y ln-glicemia (mg/dL) en ayunas (variable independiente), se determinó mediante regresión lineal bi- y multivariada. Su resultado se expresó como coeficiente β del ln-TSH (95%IC).

Resultados: Las variables confundentes identificadas son: índice de masa corporal (IMC), consumo de sal y calidad de la dieta. Las prevalencias de HSC en personas con y sin DMT2, fueron 24% y 17%, respectivamente. Al corregir por sexo, edad, IMC, consumo de sal y cumplimiento de guías alimentarias, no se encontró asociación significativa entre HSC y DMT2 (OR=1,5; 95%IC 0,75 – 3,00; P = 0,26). El aumento en una unidad del ln-glicemia se asoció a una menor concentración de ln-TSH ($\beta=-0,324$; P=0,042; 95%IC: -0,635 – -0,012,).

Conclusiones: Este es el primer estudio que analiza la relación entre HSC y DMT2 en una muestra representativa de la población chilena. Encontramos que una mayor concentración de glicemia se asoció con una menor concentración de TSH circulante. Al comparar las variables binarias (con/sin) HSC y DMT2, no se detectó asociación.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Función tiroidea.

La glándula tiroides es la primera glándula endocrina en formarse en el embrión humano y cumple un gran número de funciones a través de la síntesis de las hormonas tiroideas tiroxina (T4) y triyodotironina (T3). Éstas juegan un rol fundamental en el desarrollo de órganos, cognición y en el control homeostático de mecanismos fisiológicos fundamentales como es el gasto de energía (Vaitkus, Farrar, & Celi, 2015). Esta glándula consiste en dos lóbulos laterales conectados por el istmo, que es una banda de tejido tiroideo. Estos lóbulos poseen estructuras esféricas denominadas folículos tiroideos, formados por tirocitos, células responsables de la síntesis de las hormonas tiroideas a partir de la sustitución aromática con yodo en el anillo fenólico de los residuos de tirosina de la proteína tiroglobulina (Fontenelle et al., 2016). La T4 es secretada en mayor cantidad que T3 por la glándula tiroides, mientras que la mayor parte de T3 presente en el organismo es producto de la desyodación de T4 en otros tejidos gracias a la acción de enzimas desyodinasas (Abdalla & Bianco, 2014). La señalización de las hormonas tiroideas comienza con la unión de T3 a los receptores de hormona tiroidea (TR), por lo que es esta hormona la que se considera biológicamente activa (Abdalla & Bianco, 2014). El receptor de T3 posee dos isoformas TR α y TR β , cuyos genes presentan diferentes patrones de expresión en el organismo, de modo que TR α se encuentra principalmente en cerebro, corazón y músculo esquelético, mientras que los genes que codifican para TR β se expresan en hígado, cerebro, pulmones y riñón entre otros órganos (Cheng, Leonard, & Davis, 2010). Se sabe que la T4 tiene principalmente funciones no genómicas (Davis, Goglia, & Leonard, 2016), mientras que la unión de la T3 a sus receptores genera una respuesta genómica que afecta la expresión de genes dependientes de hormonas tiroideas permitiendo a esta hormona cumplir las funciones antes mencionadas (Brent, 2012).

La regulación del funcionamiento de la glándula tiroidea es realizada por el eje hipotalámico-pituitario-tiroideo, permitiendo la mantención de los niveles normales de hormonas tiroideas en circulación. La hormona estimuladora de la tiroides (TSH) es secretada por los tirotrópos de la glándula pituitaria anterior y es esencial para la función, diferenciación y crecimiento de la tiroides (Ortiga-Carvalho, Chiamolera, Pazos-Moura, & Wondisford, 2016). A través de la unión a su receptor en la membrana basolateral del tirocito, TSH estimula la secreción de hormonas tiroideas al aumentar la entrada de yoduro al tirocito, además de tener efectos tróficos que inducen la proliferación y diferenciación de estas células (Ortiga-Carvalho et al., 2016). La síntesis de TSH a su vez, es estimulada por la hormona liberadora de tirotrópina (TRH) (Szkudlinski, Fremont, Ronin, & Weintraub, 2002). La TRH es

sintetizada por las neuronas TRH hipofisiotrópicas del núcleo paraventricular en el hipotálamo y regula la síntesis de TSH desde las células tiotropas hipofisiarias a través de la unión a su receptor en la membrana plasmática de estas células (Ortiga-Carvalho et al., 2016). Tanto la TSH como la TRH son reguladas a través de un feedback negativo por las hormonas tiroideas (Kirsten, 2000) gracias a la presencia del TR en las neuronas responsables de la síntesis de TRH y en las células que sintetizan TSH (Fekete & Lechan, 2014) (Ortiga-Carvalho et al., 2016).

1.2 Hipotiroidismo e hipotiroidismo subclínico.

La deficiencia en la función de la glándula tiroides implica una disminución en la concentración de hormonas tiroideas que tiene como consecuencia un aumento en los niveles de la TSH, esta condición se define como hipotiroidismo (McDermott & Ridgway, 2001).

La disminución de hormonas tiroideas se detecta a nivel de laboratorio a través de la medición de T4 libre (T4L), es decir, la hormona disponible en tejidos periféricos, ya que los ensayos que miden la T4 total incluyen además la concentración de esta hormona unida a globulina fijadora de tiroxina, transtiretina y albumina (Medici, Visser, Visser, & Peeters, 2015) que podría verse afectada por alteraciones en estas proteínas (Kirsten, 2000). Se considera la existencia de hipotiroidismo cuando la concentración de T4L es $< 0,80$ ng/dL en personas de 20 años o menos o $< 0,93$ ng/dL en personas mayores de 20 años, junto con una concentración de TSH $> 5,7$ μ UI/mL en personas de 20 años o menos o TSH $> 4,2$ μ UI/mL en personas mayores de 20 años (Ministerio de Salud de Chile, 2018). Al igual que T4, la T3 se encuentra unida a proteínas, por lo que a nivel de laboratorio se mide principalmente la T3 libre (T3L), cuyo rango de referencia es de 2,5-3,9 pg/mL (Neves et al., 2019). Sin embargo, la determinación de T3L o T3 total tiene poca utilidad en hipotiroidismo ya que sus niveles suelen permanecer normales debido a la hiperestimulación del tejido tiroideo que permanece funcional debido a la elevación de TSH (Garber et al., 2012).

En 1972 Evered & Hall hicieron una diferencia entre distintos sub grupos de hipotiroidismo según su severidad, identificando así el hipotiroidismo subclínico (HSC), el cual se define como una elevación sérica de TSH asociada con niveles de T4 y T3 normales (Evered & Hall, 1972). El HSC tiene una prevalencia que varía en un rango de 4 al 20% en la población adulta a nivel mundial (Duntas, Orgiazzi, & Brabant, 2011), y puede dividirse en ligero (TSH de 4,5-9 mU/L) o severo (TSH ≥ 10 mU/L) (Surks et al., 2004), siendo la disfunción ligera la afección predominante en un 75% de los pacientes con enfermedades subclínicas (Cooper & Biondi, 2012).

El eje hipotalámico-pituitario-tiroideo es altamente sensible a disminuciones en la concentración sérica de tiroxina (T4), provocando un aumento en la secreción de TSH, sin embargo, en individuos con hipotiroidismo subclínico la señal producida por TSH no provoca una respuesta de aumento de secreción de T4, por lo cual se mantienen niveles elevados de TSH de forma permanente (Biondi, Cappola, & Cooper, 2019). Este tipo de hipotiroidismo, al igual que el hipotiroidismo clínico, en la mayoría de los casos es consecuencia de un desorden autoinmune de la glándula tiroidea, conocido como Tiroiditis de Hashimoto, que es la causa más común de producción disminuida de hormonas tiroideas, en la que se ha documentado el descubriendo de anticuerpos antitiroglobulina y anticuerpos antiperoxidasa tiroidea (TPO) (Weetman, 2004). Otras causas de hipotiroidismo subclínico son el tratamiento de hipertiroidismo causado por enfermedad de Graves después de una cirugía, drogas antitiroideas y yodo radioactivo, ya que la disminución de T4 provocada por la reducción de tamaño (o tamaño funcional) de la glándula que estos tratamientos generan se asocia a una elevación de TSH (Chiovato et al., 1998) (Hennessey & Espallat, 2015). La gran diferencia en los valores de prevalencia de HSC reportados alrededor del mundo es resultado de una amplia variedad de estudios realizados a lo largo de los años, considerando variables como sexo, índice de masa corporal, raza y las concentraciones de corte de TSH para definir la condición de HSC (Hennessey & Espallat, 2015) (Franklyn, 2013).

1.3 Rol del yodo en la función tiroidea.

Se ha reportado que la distribución desigual de la ingesta de yodo a través de la alimentación de distintas zonas también contribuye al amplio rango de prevalencia reportado para el HSC (Zimmermann, 2009). El yoduro es un nutriente esencial para la síntesis de hormonas tiroideas, por lo que la deficiencia de este nutriente lleva a un aumento en la secreción de TSH que en compensación estimula el crecimiento de la glándula tiroidea produciendo el bocio (Markou, Georgopoulos, Kyriazopoulou, & Vagenakis, 2001). Además de lo anterior, estudios han revelado que la deficiencia de yodo en mujeres embarazadas tiene como consecuencia un estado de hipotiroidismo que causa déficit neurológico y retrasos en el desarrollo motor de los niños (Chung, 2014). Para combatir la deficiencia de yodo, muchos países han introducido programas de suplementación de yoduro en la dieta, introduciendo este haluro en la sal de mesa. Entre los años 1950 y 1970 la mayoría de los países de Latinoamérica pasaron legislaciones sobre la yodación de la sal, siendo implementada en Chile en el año 1979 (Pretell et al., 2004). Para el año 2016, solo 19 países en el mundo reportaban consumo de yodo insuficiente (Taylor et al., 2018). La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda un nivel de yoduro para la sal de mesa en un rango de 20-40 mg de yoduro/kg de sal (World Health Organization, 2007), evitando así no solo la deficiencia de yodo, sino que también

su consumo en exceso, que produce o gatilla el hipotiroidismo o HSC en personas con enfermedades tiroideas subyacente (Farebrother, Zimmermann, & Andersson, 2019) (Markou et al., 2001). Se ha encontrado que la prevalencia de hipotiroidismo clínico y subclínico es mayor en áreas con un consumo de yodo óptimo o excesivo de manera crónica (Farebrother et al., 2019), como se vio reflejado en el metaanálisis realizado por Weng y colaboradores en China, donde se encontró un alza significativa ($p < 0,01$) en la prevalencia de HSC en el grupo de alto consumo de yodo en comparación a un grupo con consumo moderado y deficiente (Weng et al., 2017). El mecanismo por el cual el exceso de yodo induce hipotiroidismo no ha sido dilucidado, pero se atribuye al efecto Wolff-Chaikoff, que consiste en la inhibición aguda de la formación de yodotironina y yodo orgánico, que, en consecuencia, resulta en una inhibición de la síntesis de hormonas tiroideas (Markou et al., 2001).

1.4 Hipotiroidismo subclínico y relación con otras patologías.

Los pacientes con HSC son asintomáticos (Han et al., 2015), pero debido a su considerable prevalencia, ha sido de gran interés para los científicos el estudio de su relación con otras condiciones patológicas. Se ha determinado que el HSC confiere un mayor riesgo de sufrir enfermedades cardiovasculares y Síndrome Metabólico (MetS) debido a la presencia de varios factores de riesgo cardiovascular en estos pacientes, tales como: hipertensión diastólica, hipercolesterolemia, resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, aumento de peso y disfunción diastólica (Manolis, Manolis, Melita, & Manolis, 2020). El MetS es un conjunto de factores clínicos y metabólicos que aumentan el riesgo de diabetes mellitus tipo 2 (DMT2), ya que su componente central es el desarrollo de resistencia a la insulina, condición patológica que consiste en la disminución de la habilidad de los órganos para responder a niveles normales de insulina (Zafar, Khaliq, Ahmad, Manzoor, & Lone, 2018). Por su parte, el hipotiroidismo se asocia a una absorción fallida de glucosa a nivel del tracto gastrointestinal y a una asimilación periférica de glucosa y gluconeogénesis tardías, junto con esto se registra un output disminuido de glucosa hepática y menor disponibilidad de glucosa para los tejidos periféricos (Brenta, 2010). Además, se ha demostrado que existe una disminución en la utilización de glucosa a nivel de músculo esquelético y tejido adiposo en ratas hipotiroideas debido a una respuesta disminuida a la insulina (Cettour-Rose et al., 2005). Esta inhabilidad de la insulina para mantener la utilización de la glucosa a nivel muscular lleva finalmente a resistencia a la insulina (Figura 1), tanto en pacientes con hipotiroidismo como en pacientes con HSC (Dimitriadis et al., 2006).

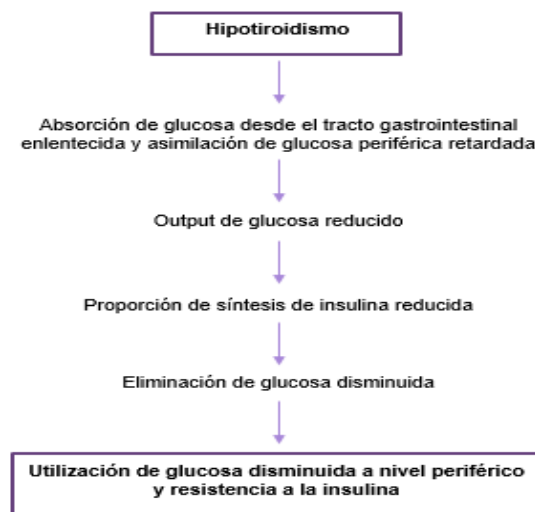


Figura 1. Efecto del hipotiroidismo en el metabolismo de la glucosa. (Duntas et al. Clinical endocrinology (2011))

Estudios realizados por M. Edorgan y colaboradores revelan que la prevalencia de MetS es de un 35% en pacientes con HSC en comparación a un grupo control que presenta una prevalencia de 33%, diferencia que resultó ser estadísticamente significativa (Erdogan, Canataroglu, Ganidagli, & Kulaksizoglu, 2011). Debido a las características que comparten ambas condiciones, se cree que podría existir un solapamiento entre los mecanismos patogénéticos de la enfermedad aterosclerótica correlacionada con MetS e hipotiroidismo (Biondi, Kahaly, & Robertson, 2019).

1.5 Hipotiroidismo subclínico (HSC) y diabetes mellitus tipo 2 (DMT2).

Las cifras relacionadas con DMT2, la enfermedad endocrina más común, son alarmantes. Se proyecta que la DMT2 afectará a alrededor de 642 millones de personas alrededor del mundo en el año 2040 (Ogurtsova et al., 2017). Estudios epidemiológicos indican que existe una asociación entre DMT2 e hipotiroidismo (Distiller, Polakow, & Joffe, 2014), de modo que el riesgo de presentar hipotiroidismo en pacientes con DMT2 aumenta 4,02 veces, de forma significativa, en persona de más de 65 años (Diez & Iglesias, 2012). Esto ha llevado a una nueva discusión sobre la relación que podría existir entre el HSC y DMT2. De acuerdo a un metaanálisis realizado por Cheng Han y colaboradores el año 2016, la prevalencia de HSC en pacientes con DMT2 es de un 10,2% y, además, se encontró que el HSC era 1,93 veces más prevalente en pacientes con DMT2 en comparación con pacientes sin diabetes (Han et al., 2015). Este estudio también analizó la prevalencia de complicaciones en la DMT2 en pacientes con HSC, dando paso a nuevas interrogantes respecto a la relación entre ambas patologías. Sin embargo, este metaanálisis se refiere a estudios realizados en poblaciones principalmente en China, por lo tanto, no es generalizable al resto de las razas, como las presentes en

Latinoamérica. Además, aún existe controversia en lo que respecta a cuáles son los rangos de referencia de TSH y su condición de “normalidad” para la identificación del HSC en las diferentes poblaciones. En Chile, los valores de referencia utilizados para realizar el diagnóstico de HSC son los entregados por los kits de determinación de TSH desarrollados en el extranjero de acuerdo a pacientes con características que pudieran no ser universalmente representativas. Según normas internacionales, el hipotiroidismo se define como aquellas personas con TSH superior al percentil 97,5, calculado de acuerdo a los datos recolectados en las encuestas nacionales de salud. En estudios realizados por Arteaga y colaboradores con los datos de la Encuesta Nacional de Salud (ENS) 2009-2010 de Chile, se encontró que existe una gran diferencia entre el percentil 97,5 de la población sin antecedentes tiroideos (personas que no reportan un diagnóstico médico personal de patología tiroidea ni tratamiento farmacológico en las últimas dos semanas) en comparación con el valor máximo de normalidad en el kit de laboratorio para la determinación de TSH, de forma que, al aplicar el percentil a la población sin antecedentes, el 4,82% de la población tendría hipotiroidismo, en vez del 22,05% que resulta aplicando el valor máximo de referencia del kit de laboratorio (Mosso et al., 2013). Esta gran diferencia lleva a suponer que el punto de corte para la población chilena podría ser superior al del kit comercial usado y por ende se podría estar sobredimensionando la prevalencia de HSC. Por otro lado, la ENS 2009-2010 no determinó el nivel de exposición a ingesta de yoduro a través de la dieta, factor que si es evaluado en la ENS 2016-2017 y puede ser una variable de confusión importante a considerar.

La ENS realizada entre el año 2016 y 2017 informó que en Chile la prevalencia de hipotiroidismo es de 2,2% y la prevalencia de sospecha de HSC es de 16,4%, considerando una TSH > 5,7 μ UI/mL en pacientes de 20 años o menos y una TSH >4,2 μ UI/mL para pacientes mayores de 20 años, mientras que la prevalencia de la sospecha de DMT2 es de 12,3%, considerando glicemia en ayuno mayor o igual a 126 mg/dL (Ministerio de Salud, 2018). La ENS establece el término de “sospecha” para referirse a las distintas patologías definidas en ella ya al ser un estudio de tipo transversal, no realiza un seguimiento ni pruebas adicionales necesarias para realizar un diagnóstico.

Actualmente el hipotiroidismo es una patología incluida en las Garantías Explicitas de Salud (GES) del gobierno de Chile y las guías clínicas definen una serie de situaciones en las cuales se debiera realizar tamizaje para hipotiroidismo, sin embargo, entre estas situaciones no se encuentra las DMT2 (Wohlk, N., Pineda, P., Sapunar, J., Mosso, L., Villalobos, A., & Tohá, D, 2013). El objetivo general de esta investigación es determinar cuál es la asociación entre la sospecha de HSC y las sospecha de DMT2 en la población chilena a partir de los datos entregados en la ENS 2016-2017.

2. Problema de investigación

A pesar de que la Encuesta Nacional de Salud (ENS) realizada entre el año 2016 y 2017 en Chile nos dice que nos enfrentamos a una prevalencia de sospecha de Hipotiroidismo Subclínico de 16,4% y de sospecha de Diabetes Mellitus Tipo 2 de 12,3%, no existe un estudio que analice la relación entre estas patologías en la población chilena.

3. Pregunta de investigación

¿Cuál es la asociación entre la sospecha de hipotiroidismo subclínico y la sospecha de diabetes mellitus tipo 2 en la población chilena?

4. Hipótesis

La sospecha de hipotiroidismo subclínico y la sospecha de diabetes mellitus tipo 2 presentan una asociación directamente proporcional y estadísticamente significativa en la población chilena.

5. Objetivo general

Determinar cuál es la asociación entre la sospecha de hipotiroidismo subclínico y la sospecha diabetes mellitus tipo 2 en la población chilena a partir de los datos entregados por la Encuesta Nacional de Salud 2016-2017.

6. Objetivos específicos

1. Identificar factores confundentes que pueden interferir en la determinación de la prevalencia de la sospecha de hipotiroidismo subclínico y en la sospecha de diabetes mellitus tipo 2.
2. Determinar la asociación entre la sospecha de hipotiroidismo subclínico en personas con sospecha de diabetes mellitus tipo 2 y en personas sin sospecha de diabetes mellitus tipo 2.
3. Determinar la asociación entre la sospecha de hipotiroidismo subclínico de personas con sospecha de diabetes mellitus tipo 2 y personas sin sospecha de diabetes mellitus tipo 2, ajustando por los factores de confusión identificados.

7. MÉTODOS

7.1 Diseño y población de estudio.

7.1.1 Diseño del estudio.

Este trabajo está enmarcado en la Encuesta Nacional de Salud (ENS) realizada entre el año 2016 y 2017. La ENS es realizada en Chile por el Ministerio de Salud en conjunto con la Pontificia Universidad Católica en Santiago y se ha llevado a cabo en tres oportunidades desde el año 2003. El objetivo de la ENS es determinar qué enfermedades y qué tratamientos están recibiendo las personas de 15 años y más, que residen en distintas regiones del país, excluyendo mujeres embarazadas.

Según lo describe la ENS, para el muestreo, se empleó un método probabilístico, estratificado geográficamente y multietápico. La muestra principal de la ENS 2016-2017, denominada “ENS”, consistió en un total de 6.027 personas de las, entonces, 15 regiones del país, incluyendo tanto sectores urbanos como rurales. A partir de esta muestra principal se obtuvieron tres submuestras: la muestra de salud mental ampliada (CIDI), la submuestra de exámenes aleatorios (SMA) y la submuestra de iodurias (SMA2) (Figura 2). La SMA consistió en 3.700 persona, de las cuales se recolectaron muestras de sangre, orina y deposiciones para la determinación de diversos biomarcadores. A su vez, de la SMA se aisló una segunda submuestra denominada SMA2 que incluyó a 1.300 personas a las que se les tomó una muestra de orina adicional para llevar a cabo el Examen I1, que consistió en la determinación de iodurias, anticuerpos anti-TPO, TSH y T4 libre.

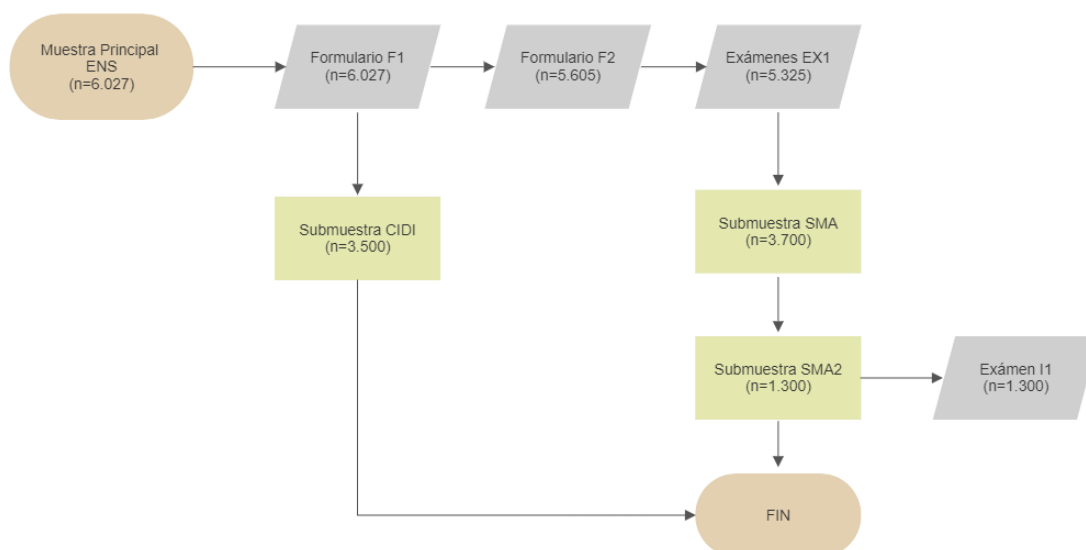


Figura 2. Diagrama de los formularios y exámenes aplicados a la muestra principal ENS 2016-2017 y el origen de las submuestras seleccionadas.

7.1.2 Criterios de inclusión y exclusión.

Para este trabajo se incluirá a los participantes de la SMA2 que cumplan con los siguientes criterios de inclusión: datos completos de TSH, glicemia y las variables consideradas como confundidoras (Tabla 1). A su vez, se excluirá a individuos con hipo e hipertiroidismo auto reportado, resultados de hipo e hipertiroidismo de acuerdo a los exámenes realizados dentro del marco de la ENS y cáncer a la tiroides (Tabla 1).

Tabla 1. Criterios de inclusión y exclusión para la selección de datos.

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Participantes de SMA2 con datos completos de: • TSH, • Glicemia y • Variables confundentes (*)	Personas con hipo e hipertiroidismo auto reportado. Personas con sospecha de hipertiroidismo de acuerdo a los exámenes realizados dentro del marco de la ENS (**) Personas con cáncer a la tiroides.

(*) Se describe en la sección determinación de factores de confusión. (**) Se define sospecha de hipertiroidismo como TSH < 0,7 μ UI/mL en personas de 20 años o menos, o TSH < 0,3 μ UI/mL en personas mayores de 20 años.

7.1.3 Recolección de datos.

Según lo describe la ENS, para la recolección de información, encuestadores previamente capacitados aplicaron diversos formularios a las personas de 15 años o más seleccionadas por vivienda. Además de estos formularios, se realizaron mediciones antropométricas y se recolectaron muestras de sangre, orina y deposiciones (Exámenes EX1) con la asistencia de una enfermera en una segunda visita al domicilio, con el fin de aplicar exámenes adicionales. El cuestionario aplicado a las personas seleccionadas para la SMA incluyó antecedentes de enfermedad tiroidea personal y familiar. Posteriormente, las muestras biológicas fueron trasladadas y analizadas en el Laboratorio Central de la Pontificia Universidad Católica de Chile y los resultados fueron digitalizados.

7.1.4 Control de calidad

El procesamiento de laboratorio de las muestras biológicas recolectadas consideró controles de calidad preanalíticos (en terreno), registrando indicadores como: hora de toma de muestra, tiempos de traslado, tiempo de centrifugación, calidad de la muestra recibida y temperatura de traslado. En cuanto al transporte y almacenamiento de las muestras recolectadas en las distintas regiones del país, esta versión de la ENS implementó un sistema de transporte que realizaba dos traslados semanales de muestras a 4°C hasta el laboratorio central en Santiago. Esto eliminó la necesidad de alicuotar las muestras y almacenarlas a -20°C en regiones, permitiendo estandarizar mejor la conservación a nivel país y evitando la sobrecarga de trabajo para el personal de laboratorio de los distintos hospitales.

La ENS ha sido realizada en Chile en dos oportunidades previas a la del 2016-2017, por lo que la mayor parte de los métodos aplicados en esta nueva versión ya contaban con validación internacional, sin embargo, esta última versión incluyó una serie de cuestionarios nuevos que debieron ser validados y requirieron una estimación de confirmación diagnóstica referencial para Chile. Los análisis de laboratorio en Santiago siguieron los estándares habituales del Laboratorio central de la Red de Salud UC-Christus, que cuenta con la acreditación de la Superintendencia de Salud además de certificaciones de calidad del College Of American Pathologist, Center of Diseases Control and Prevention, Zentrallaboratorium Gesstacht, Cyclosporin and Sirolimus Internacional Proficiency Testing e International Quality Assurance Program [Revisado en <https://www.ucchristus.cl/examen-es-y-procedimientos/laboratorio-clinico/sobre-el-laboratorio/politica-de-calidad> el mes de abril del 2022]

7.2 Definición de variables relacionadas con salud tiroidea.

Los antecedentes de patologías tiroideas personales y familiares fueron recolectados a través de auto reporte durante la aplicación de formularios. Si la persona no reportaba un diagnóstico médico de patología tiroidea ni tratamiento farmacológico en las últimas dos semanas se consideró que no poseía antecedentes de patologías tiroideas.

La determinación de TSH se realizó a partir de las muestras de suero recolectadas de las personas que formarían parte del subgrupo SMA2. Todas las muestras fueron trasladadas bajo condiciones determinadas y analizadas en el Laboratorio Central de la Pontificia Universidad Católica de Chile en Santiago. Para la medición de TSH y T4L se utilizó la técnica de Inmunoensayo competitivo de electroquimioluminiscencia (ECLIA) en un equipo “Cobas 8000” modulo e602 de Roche.

Se definió como sospecha de HSC un resultado de TSH $> 5,7 \mu\text{UI/mL}$ en personas de 20 años o menos o TSH $> 4,2 \mu\text{UI/mL}$ en personas mayores de 20 años, además de niveles normales de T4 ($0,80\text{-}2,0 \text{ ng/dL}$ para personas de 20 años o menos o de $0,93\text{-}1,70 \text{ ng/dL}$ para personas mayores de 20 años).

Los intervalos de medición para la determinación de cada analito están dados por los kits comerciales compatibles con el equipo utilizado, siendo el intervalo de medición para TSH $0.005\text{-}100 \mu\text{UI/mL}$ y el de T4 $0.420\text{-}24.86 \mu\text{g/dL}$.

7.3 Perfil glicémico.

Se realizó un hemoglucotest a todas las personas participantes de SMA2. En caso de que se encontrase una alteración en los niveles de glicemia de las personas, se dispuso un protocolo de emergencia, de modo que, si la glicemia superaba los 400 mg/dL la enfermera debía dar una interconsulta a urgencias a la persona afectada. Por otra parte, a las personas con diagnóstico médico de diabetes o valores de hemoglucotest igual o mayor a 100 mg/dL se les realizó el Examen Ex3 para la determinación de hemoglobina glicosilada y el Examen Ex4 para determinación de microalbuminuria.

Se definió como sospecha de DMT2 a la medición de glicemia en ayunas (de 9 horas) con resultados mayores o iguales a 126 mg/dL . La determinación de glicemia en ayunas se realizó mediante el método de hexoquinasa en un equipo “Cobas 8000” módulo c702 de Roche. El intervalo de medición para la glucosa está dado por el kit comercial compatible con el equipo y es $2\text{-}750 \text{ mg/dL}$.

7.4 Determinación de factores de confusión.

En este trabajo se aplicó una versión modificada de la metodología PRISMA (The Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses), que fue originalmente diseñada para ofrecer transparencia en las revisiones sistemáticas. La declaración PRISMA 2020 fue actualizada para ser especialmente útil en revisiones sistemáticas de estudios que evalúan los efectos de intervenciones sanitarias (Page et al., 2021).

Es frecuente que el sexo y la edad sean factores no modificables que afectan los valores de referencia de diversos parámetros, por lo que ambos fueron considerados factores de confusión para la realización de ajustes en los modelos estadísticos planteados más adelante. Sin embargo, es posible que existan otros factores de confusión que pueden afectar la determinación de la prevalencia de sospecha de HSC, sospecha de DMT2 y la relación entre ambas. Para identificar otros factores de confusión, se realizó una revisión bibliográfica en literatura científica y literatura profesional del área del laboratorio clínico. Se utilizó Pubmed como base de datos electrónicos para seleccionar escritos en inglés y español de los últimos 20 años. Se utilizaron las siguientes claves para realizar la búsqueda:

- ((hypothyroidism[Title]) AND (type 2 diabetes[Title/Abstract])) AND (prevalence)
- (subclinical hypothyroidism[Title]) AND (type 2 diabetes[Title/Abstract])

Sumado a lo anterior, se realizó una búsqueda adicional considerando el componente de consumo de yodo a través de la dieta, ya que este puede influir en el desarrollo de hipotiroidismo e HSC (Farebrother et al., 2019) (Markou et al., 2001). Las claves de búsqueda fueron como se indica a continuación:

- ((hypothyroidism[Title]) AND (iodine intake[Title/Abstract])) AND (prevalence)
- (type 2 diabetes[Title]) AND (iodine[Title/Abstract])

A todas las búsquedas anteriores se les agregó el filtro de estudios en humanos. Adicionalmente, se realizó una revisión de las referencias utilizadas en el trabajo de Cheng Han y colaboradores (Han et al., 2015).

Se excluyeron estudios si estos: 1) eran en embarazadas; 2) eran en menores de 15 años; 3) incluían sujetos con cáncer a la tiroides; 4) eran reviews, cartas, comentarios o editoriales; 5) consideraron la relación de una de las patologías de interés con un fármaco específico 6) solo analizaron la relación entre el hipotiroidismo o HSC y complicaciones de la diabetes mellitus. Además, para la

segunda búsqueda se excluyeron estudios que: 1) no exponían una relación entre patologías de interés y yodo; 2) analizaban la ingesta de yodo a través de medicamentos.

7.5 Análisis estadístico.

Todos los análisis estadísticos se realizaron en el software STATA SE V17. En primer lugar, se determinó la prevalencia de sospecha de HSC en los sujetos con sospecha de DMT2 y en sujetos sin sospecha de DMT2. Las prevalencias expresadas en porcentajes, se compararon mediante test de regresión logística binaria para análisis de encuestas complejas. Posteriormente se realizaron ajustes de las prevalencias obtenidas anteriormente por sexo, edad y otras variables confundentes identificadas y se compararon mediante el test de regresión logística multivariado. Los resultados se expresaron como razón de odds con sus respectivos intervalos de confianza de 95%.

Como análisis adicional, se determinó la distribución de TSH a través de un test de Shapiro Wilk y se analizó la asociación entre TSH y glicemia en ayunas como variables continuas, mediante regresión lineal bi- y multivariada. El resultado de la regresión lineal se expresó como coeficiente β para la diferencia en la concentración de la glicemia por el aumento en una unidad de la concentración de TSH con sus respectivos intervalos de confianza de 95%. En todas las regresiones mencionadas se incluyó un factor de expansión calculado por los diseñadores de la ENS 2016-2017 que permitió que los resultados fueran representativos para el total de la población chilena perteneciente al grupo objetivo en este estudio.

7.6 Análisis de sensibilidad

Se construyeron modelos estadísticos adicionales tanto para la determinación de la asociación entre sospecha de HSC y sospecha de DMT2 como para la determinación de la asociación entre TSH y glicemia en ayunas, utilizando la yoduria como factor de confusión para representar el consumo de yodo. La determinación de la yoduria formó parte del examen I1 aplicado a los participantes de la SMA2, que además incluyó la determinación de anticuerpos anti TPO, TSH y T4 libre. Se recolectó una muestra de orina aislada matutina para la determinación de la yoduria por método colorimétrico de oxido reducción con persulfato de amonio. Los resultados se informaron como $\mu\text{g/g}$ creatininuria.

8. RESULTADOS

8.1 Factores de confusión.

Se identificaron 107 citas en la búsqueda bibliográfica preliminar utilizando las cuatro claves de exploración definidas con el filtro de “humanos”. Sumado a esto se identificaron 3 citas de interés en el trabajo de Cheng y colaboradores (Han et al., 2015). Luego de excluir los escritos repetidos, se obtuvieron 90 citas. Posteriormente, se descartaron 18 papers por título y/o abstract y 10 escritos por corresponder a reviews, cartas, comentarios o editoriales. Los escritos restantes fueron revisados y, luego de descartar artículos por criterios de exclusión y aquellos que no fueron encontrados, se obtuvieron 22 papers. De los escritos seleccionados: 10 analizaban la relación entre hipotiroidismo y/o HSC con DMT2 (Han et al., 2015) (Diez & Iglesias, 2012) (Cho et al., 2016; Chubb, Davis, Inman, & Davis, 2005; Diez, Sanchez, & Iglesias, 2011; Gopinath et al., 2008; Ishay, Chertok-Shaham, Lavi, & Luboshitzky, 2009; Marushchak, Vivsiana, Musiienko, Krynytska, & Kozak, 2021; Song et al., 2017; Tamez-Perez et al., 2012), 8 analizaban la relación entre hipotiroidismo y/o HSC y consumo de yoduro a través de la dieta (Andersen, Guan, Teng, & Laurberg, 2009; Andersen, Iversen, et al., 2009; Bulow Pedersen et al., 2002; Carle et al., 2006; Kang, Hwang, & Chung, 2018; Kim et al., 2019; Pedersen et al., 2007; Teng et al., 2011) y 4 analizaban la relación entre DMT2 y consumo de yoduro a través de la dieta (Cabral et al., 2021; Karakaya, Saka, & Ozdemir, 2020; Mancini et al., 2019; Zhu et al., 2019) (Figura 3)

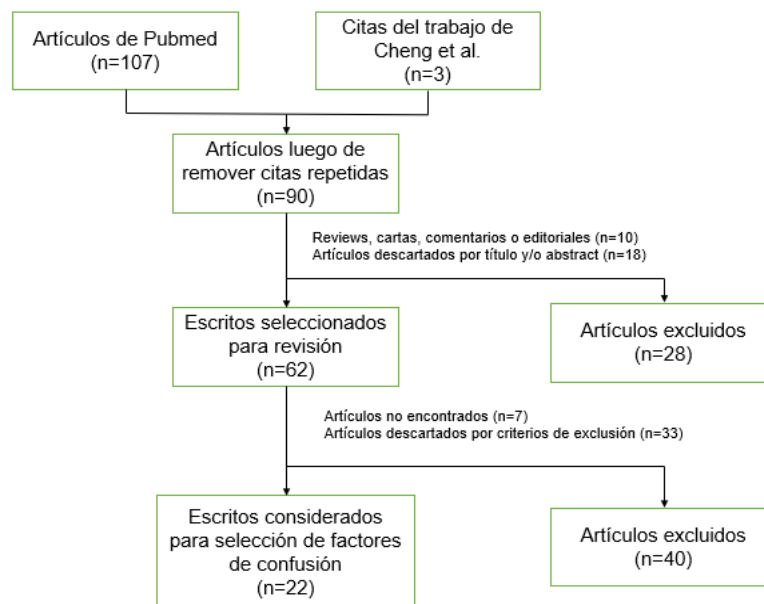


Figura 3. Diagrama de la búsqueda bibliográfica.

Al examinar la sección de análisis estadístico y resultados correspondientes de cada escrito que buscaba definir la relación entre hipotiroidismo y/o HSC con DMT2 (n=10), se encontró que los parámetros de ajuste más utilizados fueron: sexo, edad e índice de masa corporal (IMC), por lo que se seleccionó el IMC como factor confundente adicional a sexo y edad como se había descrito anteriormente (Tabla 2).

Tabla 2. Características de los estudios seleccionados sobre la asociación de hipotiroidismo y/o HSC y DMT2 para la identificación de factores confundentes.

Primer autor/a	Año	País	Tipo de estudio	N° de participantes	Análisis principal	Factores de ajuste en análisis estadístico*
Cheng H.	2015	China	RS y MA	7.378	Prevalencia de HSC en personas con DMT2	Sexo, edad, ubicación.
Song F.	2017	China	ET	1.672	Prevalencia de hipotiroidismo en personas con DMT2	Sexo, edad, IMC.
Ishay A.	2009	Israel	ET	525	Prevalencia de HSC en mujeres con DMT2	Edad, IMC, uso de terapia para disminuir lípidos.
Díez J.	2012	España	ET	2.023	Riesgo relativo de hipotiroidismo en pacientes con DMT2	Sexo, edad, IMC.
Chubb S.	2005	Australia	ET	420	Prevalencia de HSC en mujeres con DMT2	Edad, uso de terapia para disminuir lípidos, IMC.
Cho J.	2016	Corea	ET	8.528	Prevalencia de HSC en personas con DMT2	Sexo, edad, IMC.
Tamez H.	2012	México	ET	5.161	Prevalencia de hipotiroidismo en personas con DMT2	Sexo, edad, dislipidemias.
Marushchak M.	2022	Ucrania	ET	400	Incidencia de comorbilidad de DMT2 e HSC	Sexo, edad, IMC.
Gopinath B.	2008	Australia	EC	1.063	Asociación entre hipotiroidismo y glicemia en ayunas.	Sexo, edad, IMC.
Díez J.	2011	España	ET	318	Prevalencia de disfunción tiroidea en personas con DMT2	Sexo, edad, IMC.

Abreviaciones: RS: revisión sistemática; MA: meta análisis; ET: estudio transversal; EC: estudio de cohorte.

* Se indican máximo tres factores de ajuste en cada escrito.

Al revisar la base de datos de la ENS 2016-2017, se encontró que el dato de IMC se encuentra disponible en 5.483 personas.

Por otra parte, al analizar los estudios que describían la relación entre hipotiroidismo y/o HSC y consumo de yoduro a través de la dieta (n=8) y la relación entre DMT2 y consumo de yoduro a través de la dieta (n=4), se encontró que la mayor parte de los estudios consideraban la sal de mesa como mayor fuente de yoduro (Tabla 3), por lo que se consideró el consumo de sal como factor confundente adicional al sexo y la edad. En la ENS 2016-2017, el dato de consumo de sal fue registrado como gramos/día y se registró para 3.659 personas. El dato de consumo de sal fue determinado a partir de la determinación de sodio en orina utilizando la siguiente fórmula:

$$\text{Gramos de sal consumidos en 24 horas} = (\text{Sodio 24 horas (mEq/día)} \times 23) / 1000$$

Tabla 3. Características de los estudios seleccionados sobre la relación de las patologías de interés y el consumo de yoduro a través de la dieta.

Primer autor/a	Año	País	Fuente principal de consumo de yoduro a través de la dieta
Asociación de hipotiroidismo y/o HSC y consumo de yoduro a través de la dieta			
Kang M.	2018	Corea	Algas
Teng X.	2011	China	Sal de mesa
Bülow I.	2007	Dinamarca	Sal de mesa
Andersen S.	2009	China	Agua
Andersen S.	2009	Dinamarca	Agua
Carlé A.	2006	Dinamarca	Sal de mesa
Bülow I.	2007	Dinamarca	Sal de mesa
Kim H.	2019	Corea	No especificada
Asociación de DMT2 y consumo de yoduro a través de la dieta			
Romana F.	2019	Francia	Lácteos
Evra R.	2020	Turquía	Sal de mesa
Zhu Y.	2019	China	Sal de mesa
Cabral	2019	Alemania	No especificada

Considerando que el consumo de sal es parte de las guías alimentarias en Chile y que éstas, además, incluyen recomendaciones sobre el consumo de otros alimentos que pueden servir como fuente de yoduro a través de la dieta (Olivares, S., & Zacarías, I., 2013) se consideró el cumplimiento de las guías alimentarias como variable confundente de la asociación entre la sospecha de HSC y la sospecha de DMT2. Esta variable se encontró disponible para 1.156 personas dentro de la población de estudio y se reportó en tres categorías en la base de datos de la ENS

2016-2017 según el número de recomendaciones de las guías alimentarias seguidas por el entrevistado:

- Sigue 1 – 2 recomendaciones.
- Sigue 3 – 4 recomendaciones.
- Sigue todas las recomendaciones.

Finalmente, la versión 2016-2017 de la ENS consideró por primera vez el análisis del consumo de yoduro en la población a través de la medición de la yoduria (SMA2). Por lo que se consideró la yoduria como variable confundente en lugar de la sal para la realización de un análisis de sensibilidad debido a que puede ser una mejor aproximación para el consumo de yoduro a través de la dieta. Esta variable se encontró disponible para para 1.104 personas dentro de la población de estudio.

8.2 Prevalencia de sospecha de HSC en personas con y sin sospecha de DMT2.

8.2.1 Características de la población

Las características de la población se encuentran en la tabla 4a y 4b según las variables de interés y los datos disponibles en la base de datos de la ENS 2016-2017.

Tabla 4a. Características de la población de estudio según variables categóricas y continuas de interés.

Variable categórica ^a	Sin sospecha de HSC	Con sospecha de HSC	Total (n=1.156) ^c
	Proporción (%) [95 % IC]	Proporción (%) [95 % IC]	Proporción (%) [95 % IC]
Sexo			
Mujer	51,56 [45,86 – 57,22]	54,56 [42,85 – 65,79]	52,10 [46,97 – 57,18]
Hombre	48,44 [42,78 – 54,14]	45,44 [34,21 – 57,15]	47,90 [42,82 – 53, 03]
Cumplimiento de guías alimentarias			
1-2 recomendaciones	7,84 [5,34 – 11,37]	10,67 [4,28 – 24,20]	8,35 [5,81 – 11,85]
3-4 recomendaciones	73,78 [68,70 – 78,31]	59,04 [46,90 – 70,16]	71,14 [66,35 – 75,49]
Todas las recomendaciones	18,38 [14,58 – 22,90]	30,29 [20,66 – 42,03]	20,52 [17,83 – 24,77]
Variable continua ^b	Media ± DS [95% IC]	Media ± DS [95% IC]	Media ± DS [95% IC]
Edad (años)	42,11 ± 0,97 [40,20 – 44,01]	51,97 ± 2,11 [47,84 – 56,10]	43,88 ± 0,91 [42,09 – 45,67]
IMC (Kg/m ²)	28,55 ± 0,26 [28,03 – 29,06]	29,30 ± 0,56[28,20 – 30,39]	28,68 ± 0,24 [28,21 – 29,15]
Consumo de sal (g)	9,08 ± 0,12 [8,84 – 9,32]	9,03 ± 0,28 [8,48 – 9,58]	9,07± 0,11 [8,85 – 9,29]

Abreviaciones: DS: desviación estándar; IC: intervalo de confianza.

^a Las variables categóricas se expresaron como proporción (%)

^b Las variables continuas se expresaron como media ± su desviación estándar

^c La población de estudio consistió en 1.156 personas luego de la aplicación de criterios de exclusión e inclusión. Esto representa a 3.053.470 de personas.

Tabla 4b. Características de la población de estudio según las variables continuas de interés sin distribución normal.

Variable ^a	Sin sospecha de HSC		Con sospecha de HSC		Total (n=1.156) ^b	
	Mediana [IQR]	Media $\pm$ DS [95% IC]	Mediana [IQR]	Media $\pm$ DS [95% IC]	Mediana [IQR]	Media $\pm$ DS [95% IC]
TSH (μUI/mL)	2,26 [1,61 – 3,05]	2,31 $\pm$ 0,05 [2,21 – 2,40]	5,63 [4,89 – 7,42]	6,80 $\pm$ 0,51 [5,80 – 7,81]	2,66 [1,77 – 3,87]	3,12 $\pm$ 0,14 [2,83 – 3,40]
T4L (ng/dL)	1,21 [1,10 – 1,34]	1,23 $\pm$ 0,01 [1,21 – 1,25]	1,12 [1,02 – 1,24]	1,16 $\pm$ 0,02 [1,13 – 1,19]	1,19 [1,08 – 1,32]	1,22 $\pm$ 0,01 [1,20 – 1,24]
Glicemia (mg/dL)	91,00 [84,50 – 100]	94,90 $\pm$ 0,94 [93,06 – 96,74]	91,00 [85,00 – 99,00]	96,45 $\pm$ 2,05 [92,43 – 100,46]	91,00 [85,00 – 100,00]	95,18 $\pm$ 0,85 [93,50 – 96,85]
Yoduria (μg/g creatininuria)	183,61 [130,48 – 253,26]	199,66 $\pm$ 10,73 [178,60 – 220,71]	197,49 [139,11 – 293,99]	202,19 $\pm$ 14,71 [173,32 – 231,05]	186,47 [131,20 – 258,83]	200,12 $\pm$ 9,15 [182,17 – 218,08]
Anticuerpos anti TPO (UI/mL)	1,00 [1,00 – 1,00]	24,93 $\pm$ 7,08 [11,04 – 38,82]	1,00 [1,00 – 7,53]	92,27 $\pm$ 31,13 [31,19 – 153,35]	1,00 [1,00 – 1,00]	37,03 $\pm$ 8,10 [21,14 – 52,93]

Abreviaciones: IQR: intervalo inter cuartil; DS: desviación estándar; IC: intervalo de confianza; TSH: hormona estimuladora de la tiroides; T4L: tiroxina libre.

^a Las variables se expresaron como mediana y media $\pm$ su desviación estándar

^b La población de estudio consistió en 1.156 personas luego de la aplicación de criterios de exclusión e inclusión. Esto representa a 3.053.470 de personas.

8.2.2 Cálculo de prevalencias.

Se determinó la proporción de personas con sospecha de HSC y sospecha de DMT2 por separado, considerando los factores de exclusión previamente definidos. De este modo se obtuvo una prevalencia de sospecha de HSC de 17,97% (95% IC: 14,47 - 22,09) y una prevalencia de sospecha de DMT2 de 11,38% (95% IC: 8,92 - 14,42) en una población de 1.156 personas, que representan a 3,053,470 personas en la población chilena. A continuación, se calculó la prevalencia de sospecha de HSC en personas con y sin sospecha de DMT2. La prevalencia de sospecha de HSC en personas sin sospecha de DMT2 fue de 17,23% (95% IC: 13,58 - 21,61), mientras que la prevalencia de la sospecha de HSC en personas con sospecha de DMT2 fue de 23,73% (95% IC: 14,13 - 37,05) (Figura 4).

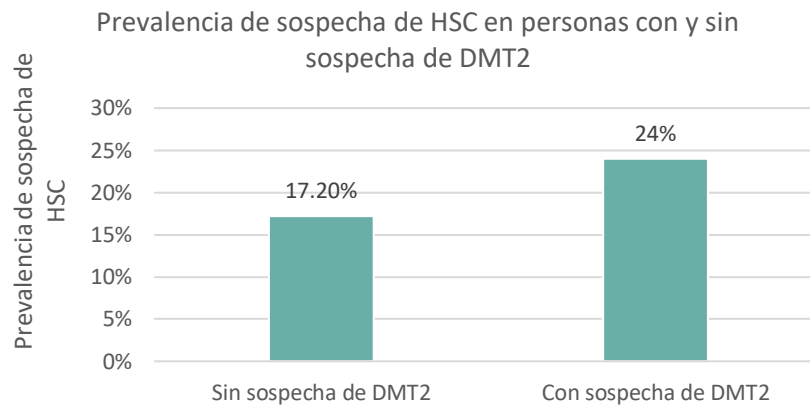


Figura 4. Gráfico de prevalencia de sospecha de HSC en personas con y sin sospecha de DMT2.

8.3 Asociación entre la sospecha de HSC y la sospecha de DMT2.

Mediante el test de regresión logística bi y multivariado para análisis de encuestas complejas se determinó la relación entre la sospecha de HSC (variable dependiente) y la sospecha de DMT2 (variable independiente), utilizando cuatro modelos estadísticos:

Modelo 1: HSC ~ DMT2.

Modelo 2: HSC ~ DMT2 corregido por sexo y edad.

Modelo 3: HSC ~ DMT2 corregido por sexo, edad, IMC y consumo de sal.

Modelo 4: HSC ~ DMT2 corregido por sexo, edad, IMC, consumo de sal y cumplimiento de las guías alimentarias.

A partir del análisis según el primer modelo se pudo observar que la asociación entre la sospecha de HSC y la sospecha de DMT2 no es estadísticamente

significativa (Razón de Odds (OR): 1,50; $P > 0,05$; 95% IC: 0,75 – 3,00). Al corregir por las variables confundentes de sexo y edad como es descrito en el modelo 2, se pudo ver una tendencia inversa entre la sospecha de HSC y sospecha de DMT2, sin embargo, esta relación no fue interpretable al no ser estadísticamente significativa (OR: 0,92; $P > 0,05$; 95% IC: 0,43 – 1,98). El tercer modelo estadístico contempló el IMC y consumo de sal como variables confundentes adicionales y arrojó que la relación entre la sospecha de ambas patologías se mantuvo no interpretable (OR: 0,88; $P > 0,05$; 95% IC: 0,41 – 1,93). Finalmente, se construyó un cuarto modelo estadístico añadiendo el cumplimiento de las guías alimentarias como variable confundente, ya que en éstas se puede ver reflejado el consumo de yoduro a través de otras fuentes alimenticias además de la sal de mesa. Utilizando este modelo se obtuvo una asociación entre la sospecha de HSC y sospecha de DMT2 no significativa (OR: 0,90; $P > 0,05$; 95% IC: 0,41 – 1,99). (Tabla 5) (Figura 5)

Tabla 5. Modelos estadísticos para el test de regresión logística bi y multivariado.

Modelos estadísticos	OR	P	95% IC
Modelo 1	1,50	0,26	0,75 – 3,00
Modelo 2	0,92	0,84	0,43 – 1,98
Modelo 3	0,88	0,76	0,41 – 1,93
Modelo 4	0,90	0,79	0,41 – 1,99

Abreviaciones: OR: Razón de Odds; IC: intervalo de confianza.

Modelo 1: HSC ~ DMT2.

Modelo 2: HSC ~ DMT2 corregido por sexo y edad.

Modelo 3: HSC ~ DMT2 corregido por sexo, edad, IMC y consumo de sal.

Modelo 4: HSC ~ DMT2 corregido por sexo, edad, IMC, consumo de sal y cumplimiento de las guías alimentarias.

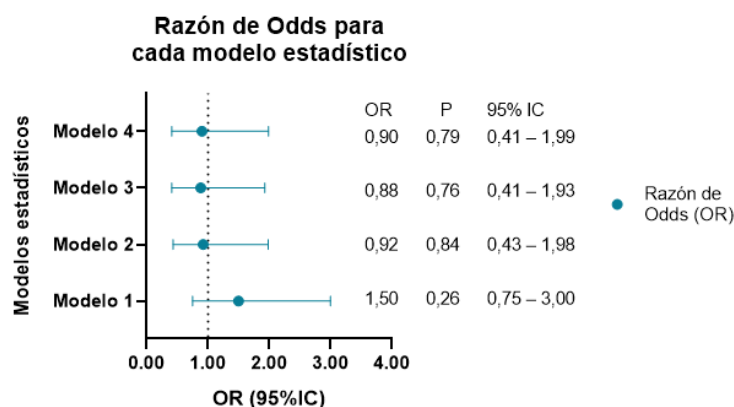


Figura 5. Razón de Odds para los distintos modelos estadísticos analizados por el test de regresión logística bi y multivariado con sus respectivos intervalos de confianza del 95% (95%IC).

8.4 Asociación entre TSH y glicemia en ayunas.

Previo al análisis de asociación, se determinó la distribución de TSH mediante el test de Shapiro Wilk y se obtuvo una distribución sesgada ($P < 0,05$) en los valores de TSH dentro de la población de estudio ($n=1.156$) (Figura 6a). Debido a esto, se realizó la transformación a logaritmo natural de los valores (ln-TSH) para obtener una distribución normal que permitiera realizar posteriormente un test de regresión lineal (Figura 6b). De igual forma, la distribución de la glicemia en ayunas resultó ser sesgada (Figura 7a) y se pudo normalizar a través de la transformación de los valores a logaritmo natural (ln-glicemia) (Figura 7b).

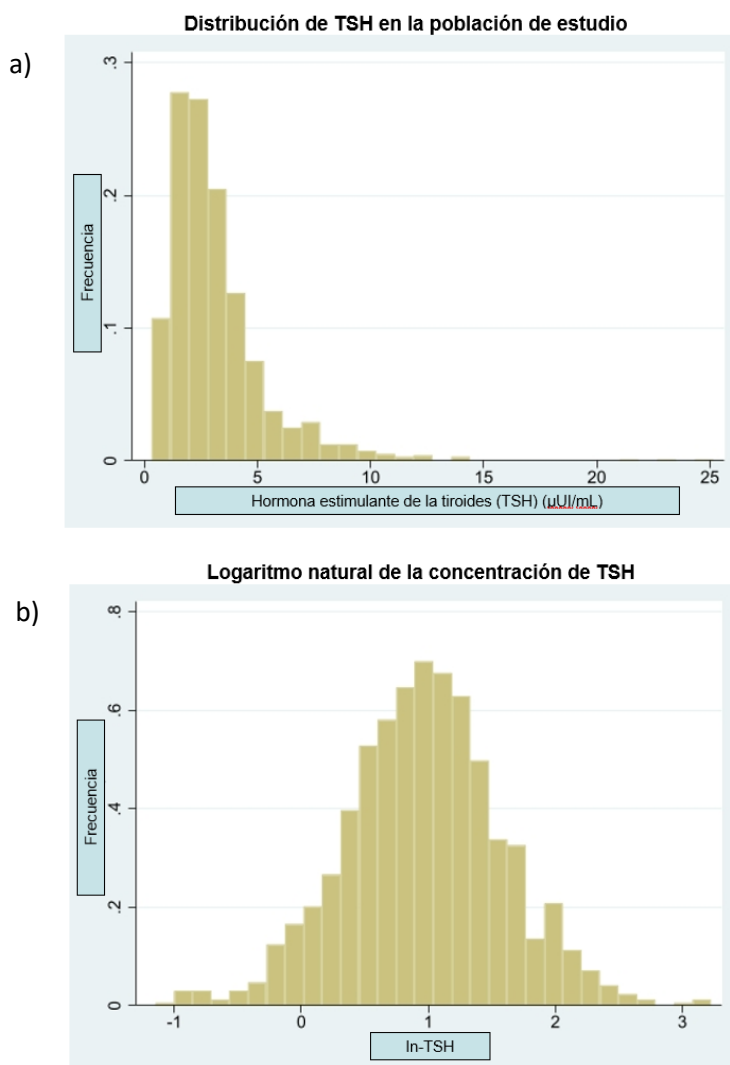


Figura 6. 6a) Distribución de TSH ($\mu\text{UI/mL}$) de acuerdo a la densidad de la población de estudio.
6b) Transformación a logaritmo natural de los valores de TSH.

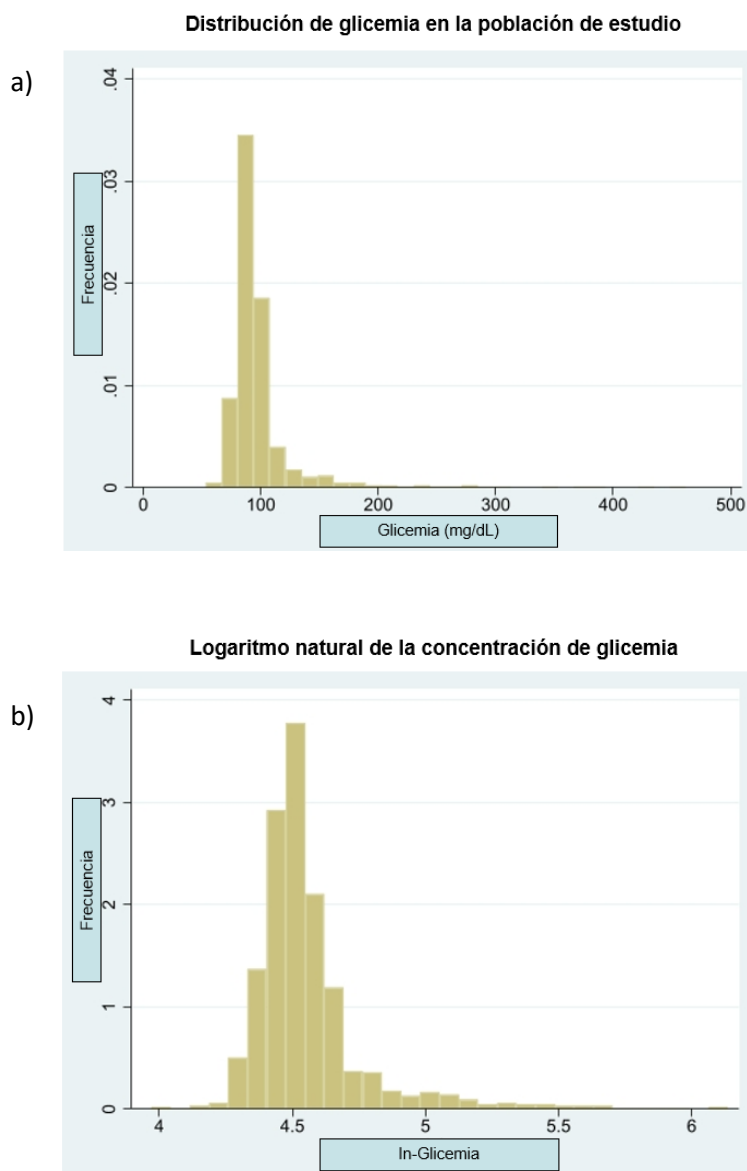


Figura 7. 7a) Distribución de glicemia en ayunas (mg/dL) de acuerdo a la densidad de la población de estudio. 7b) Transformación a logaritmo natural de los valores de glicemia.

Con los valores en distribución normal, fue posible realizar el test de regresión lineal bi- y multivariado para determinar la relación entre la concentración de TSH (variable dependiente) y glicemia en ayunas (variable independiente), utilizando los siguientes modelos estadísticos:

Modelo 1: TSH ~ Glicemia en ayunas.

Modelo 2: TSH ~ Glicemia en ayunas corregido por sexo y edad.

Modelo 3: TSH ~ Glicemia en ayunas corregido por sexo, edad, IMC y consumo de sal.

Modelo 4: TSH ~ Glicemia en ayunas corregido por sexo, edad, IMC, consumo de sal y cumplimiento de las guías alimentarias.

Se calculó el índice β que muestra el cambio del ln-TSH por unidad de ln-glicemia para cada modelo. Utilizando el primer modelo se obtuvo que el cambio de una unidad en la glicemia no posee una relación interpretable con el cambio en la concentración de TSH (β : -0,044; $P > 0,050$; 95% IC: -0,299 – 0,211). Al corregir por las variables confundentes de sexo y edad en el modelo 2 y agregar las variables de IMC y consumo de sal en el modelo 3, se obtuvieron resultados similares a los obtenidos en el primer modelo. Sin embargo, al agregar la variable de cumplimiento de guías alimentarias, se obtuvo que el aumento en un 1 (mg/dL) de ln-glicemia lleva a la disminución de 0,324 ($\mu\text{UI/mL}$) de ln-TSH, asociación estadísticamente significativa (β : -0,324; $P = 0,042$; 95% IC: -0,635 – -0,012) (Tabla 6) (Figura 8).

Tabla 6. Modelos estadísticos para el test de regresión lineal bi y multivariado.

Modelos estadísticos	β	P	95% IC
Modelo 1	-0,044	0,734	-0,299 – 0,211
Modelo 2	-0,287	0,068	-0,596 – 0,021
Modelo 3	-0,320	0,051	-0,640 – 0,001
Modelo 4	-0,324	0,042	-0,635 – -0,012

Abreviaciones: IC: intervalo de confianza.

Modelo 1: TSH ~ Glicemia en ayunas.

Modelo 2: TSH ~ Glicemia en ayunas corregido por sexo y edad.

Modelo 3: TSH ~ Glicemia en ayunas corregido por sexo, edad, IMC y consumo de sal.

Modelo 4: TSH ~ Glicemia en ayunas corregido por sexo, edad, IMC, consumo de sal y cumplimiento de las guías alimentarias.

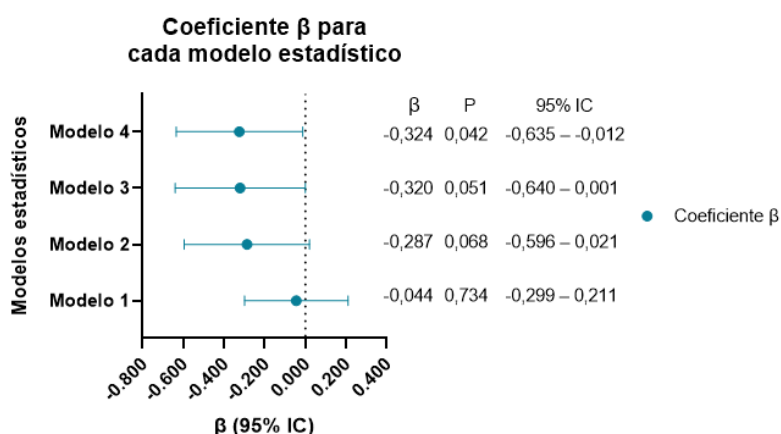


Figura 8. Coeficiente β para los distintos modelos estadísticos analizados por el test de regresión logística bi y multivariado con sus respectivos intervalos de confianza del 95% (95%IC).

8.5 Análisis de sensibilidad

Ya que existen otros alimentos además de la sal que aportan al consumo de yoduro a través de la dieta, se realizaron análisis adicionales utilizando la yoduria en lugar de consumo de sal como variable confundente. La variable de yoduria se encuentra corregida por gramo de creatininuria.

Se construyeron dos modelos estadísticos adicionales para determinar la asociación entre la sospecha de HSC y la sospecha de DMT2, que se definieron de la siguiente forma:

Modelo 1: HSC ~ DMT2 corregido por sexo, edad, IMC y yoduria.

Modelo 2: HSC ~ DMT2 corregido por sexo, edad, IMC, yoduria y cumplimiento de las guías alimentarias.

Al realizar el test de regresión logística multivariado para ambos modelos se observó una asociación entre la sospecha de HSC y sospecha de DMT2 no significativa (Tabla 7).

Tabla 7. Modelos estadísticos para el análisis mediante regresión logística multivariado de la asociación entre sospecha de HSC y sospecha de DMT2, considerando yoduria como factor confundente.

Modelos estadísticos	OR	P	95% IC
Modelo 1	0,88	0,74	0,40 – 1,93
Modelo 2	0,90	0,80	0,40 – 2,01

Abreviaciones: OR: odd ratio; IC: intervalo de confianza

Modelo 1: HSC ~ DMT2 corregido por sexo, edad, IMC y yoduria.

Modelo 2: HSC ~ DMT2 corregido por sexo, edad, IMC, yoduria y cumplimiento de las guías alimentarias.

Similar a los análisis anteriores, se definieron dos nuevos modelos estadísticos utilizando la yoduria en lugar del consumo de sal como indicador de la ingesta de yoduro en el análisis de la asociación entre la TSH y la glicemia:

Modelo 3: TSH ~ glicemia en ayunas corregido por sexo, edad, IMC y yoduria.

Modelo 4: TSH ~ glicemia en ayunas corregido por sexo, edad, IMC, yoduria y cumplimiento de las guías alimentarias.

Al aplicar el test de regresión lineal con el modelo 3, se obtuvo que el aumento en un 1 (mg/dL) de In-glicemia lleva a la disminución de 0,369 (μ UI/mL) de In-TSH, asociación estadísticamente significativa (β : -0,369; P = 0,038; 95% IC: -0,719 – -0,198). De forma similar, al utilizar la yoduria como factor confundente en el modelo

4, se puede observar que el aumento en un 1 (mg/dL) de In-glicemia lleva a la disminución de 0,374 ($\mu\text{UI/mL}$) de In-TSH, de forma significativa (β : -0,374; $P = 0,033$; 95% IC: -0,719 – -0,029) (Tabla 8) (Figura 9).

Tabla 8. Modelos estadísticos para el análisis mediante regresión logística multivariada de la asociación entre TSH y glicemia, considerando yoduria como factor confundente.

Modelos estadísticos	β	P	95% IC
Modelo 3	-0,369	0,038	-0,719 – -0,198
Modelo 4	-0,374	0,033	-0,719 – -0,029

Modelo 3: TSH ~ Glicemia en ayunas corregido por sexo, edad, IMC y yoduria.

Modelo 4: TSH ~ Glicemia en ayunas corregido por sexo, edad, IMC, yoduria y cumplimiento de las guías alimentarias.

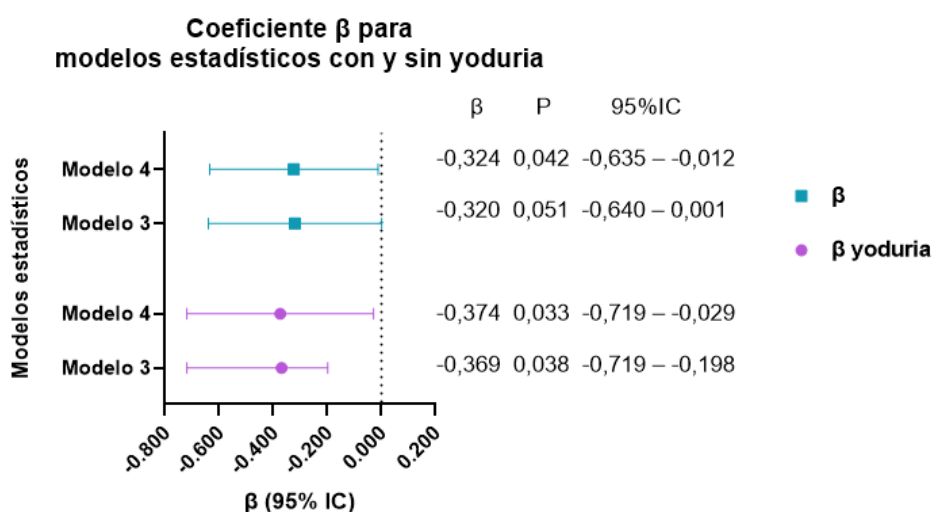


Figura 9. Comparación entre coeficientes β resultantes de la regresión lineal multivariada con modelos estadísticos incluyendo consumo de sal y modelos con yoduria en su lugar como variable confundente. Cada modelo con sus respectivos intervalos de confianza del 95% (95%IC).

9. DISCUSIÓN

Este es el primer estudio en analizar la asociación entre HSC y DMT2 en una muestra representativa de la población chilena obtenida desde la ENS 2016-2017. No se encontró una asociación estadísticamente significativa entre ambas patologías, independiente de los ajustes estadísticos para factores confundentes.

La prevalencia de HSC varía en un rango del 4-20% alrededor del mundo en la población adulta (Cooper & Biondi, 2012), este amplio rango de referencia se atribuye a diferencias en la edad, sexo, raza, índice de masa corporal y el valor de corte de la concentración de TSH para definir la condición de HSC en las diferentes poblaciones. El rango normal de TSH es determinado por el percentil 97,5 de la población sana, por lo que se observa una considerable diferencia en el límite superior de normalidad para TSH en cada país, de forma que, por ejemplo, en Corea el límite superior de normalidad de TSH es de 7,03 mUI/L, mientras que en Estados Unidos es de 4,12 mUI/L (Yoo & Chung, 2021)

Por su parte, la DMT2 es el desorden metabólico más común alrededor del mundo y su prevalencia en las diferentes poblaciones continúa aumentando. Entre el 90 y 95% de los casos de diabetes mellitus corresponden a DMT2 (American Diabetes Association, 2021). De acuerdo a los resultados de la ENS en Chile, la prevalencia de DMT2 ha aumentado de un 6,3% en el año 2003 a un 12,3% entre el año 2016 y 2017. Se han realizado proyecciones de la prevalencia de diabetes para el año 2035 que estiman un aumento del 59,8% en el número de personas entre 20 y 79 años que padecerían diabetes en la región de América del Sur y Central (Guariguata et al., 2014).

Como se pudo ver en el resultado de la búsqueda bibliográfica realizada en este trabajo, la relación entre el HSC y/o hipotiroidismo y la DMT2 ha sido estudiada solo en algunas poblaciones alrededor del mundo y las variables confundentes utilizadas en los análisis estadísticos consisten, en la mayoría de los casos, en índice de masa corporal (IMC), consumo de yoduro, anticuerpos anti TPO y en menos caso, perfil lipídico. Considerando que ambas patologías son altamente dependientes de la población de estudio, es importante continuar analizando la relación entre los cambios metabólicos que conlleva el HSC y su relación con el control de la glicemia y otros marcadores de DMT2 (Biondi, Kahaly, et al., 2019). Estudios previos demuestran que existe una asociación entre ambas patologías, de forma que, determinar los niveles de TSH junto con el diagnóstico de DM podría predecir el desarrollo de hipotiroidismo incluso cuando la TSH aún se encuentra dentro de los rangos de referencia (Ramamamy et al., 2011). Este estudio determinó la prevalencia de sospecha de HSC en personas con y sin sospecha de DMT2, cuyos valores son 24% y 17% respectivamente (Figura 4), sin embargo, mediante el test

de regresión logística bi- y multivariado para análisis de encuestas complejas no se encontró asociación significativa entre ambas prevalencias (OR: 1,50; $P > 0,05$; 95% IC: 0,75 – 3,00), incluso en modelos ajustados por una serie de factores confundentes identificados (sexo, edad, IMC, consumo de sal y cumplimiento de guías alimentarias) (Tabla 5). Este estudio está en línea con lo reportado por algunos autores como Chen Han y colaboradores, donde, mediante un metaanálisis sobre la prevalencia de HSC en personas con DMT2 en poblaciones de Europa y Asia, mostraron que si existe mayor prevalencia de HSC en personas con DMT2 en comparación a personas no diabéticas (Han et al., 2015). Dado que el tanto el HSC y como la DMT2 se ven afectados por el sexo y la edad (Cooper & Biondi, 2012) (American Diabetes Association, 2021) se incluyeron en este estudio como variables confundentes, sin embargo, la asociación entre la sospecha de HSC y la sospecha de DMT2 no se vio influenciada por estos factores. De igual forma, al considerar el IMC, el consumo de sal de mesa y el cumplimiento de las recomendaciones de las guías alimentarias como factores de confusión que podrían influir en la relación entre la sospecha de ambas patologías, no se encontró una asociación interpretable entre ellas.

Si bien, este estudio no encontró una asociación entre la sospecha de HSC y la sospecha de DMT2, no significa que esta no exista. Como ha sugerido el trabajo de Arteaga y colaboradores, parece haber una discrepancia entre el límite superior del rango de normalidad de TSH para la población chilena y el rango utilizado actualmente (Mosso et al., 2013), de modo que, se podría estar sobrevalorando el número de personas con HSC. Por otra parte, es importante tener en cuenta que existen otras razones para el aumento de la TSH que no están relacionadas con una disfunción de la glándula tiroidea. Se ha observado que la edad afecta el límite de normalidad de la TSH, de forma que, a mayor edad, este también aumenta (Surks & Boucai, 2010). En nuestra población de estudio la edad varía desde los 15 a los 98 años y si bien el rango de referencia para la TSH establece una separación entre las personas menores y mayores de 20 años, es posible que esta subclasificación, de tan solo dos grupos etarios, no sea suficiente para cubrir la diferencia fisiológica en la normalidad de la concentración de TSH entre una persona de 21 años y una de 98 años, por ejemplo. En efecto, es interesante notar en nuestro análisis que existe una diferencia entre la media de la edad en el grupo de personas sin sospecha de HSC y el grupo con sospecha de HSC (42 y 52 años respectivamente) (Tabla 4a), sugiriendo a la edad como un factor que influye en la tendencia a la elevación de la TSH. De igual forma, problemas o patologías que afecten la función renal o adenomas secretores de TSH no detectados pueden aumentar los niveles de TSH (Cooper & Biondi, 2012) (Tanaka et al., 2017) y podrían estar aumentando falsamente la población de personas con sospecha de HSC en la ENS.

Diversos trabajos informan de la relación que existe entre los factores de confusión seleccionados y las patologías de interés, sin embargo, en este trabajo, estas no presentan un efecto significativo en la asociación estudiada. Esto se puede explicar al analizar las características de la población de estudio. La tabla 4a muestra que no existen mayores diferencias entre el grupo con sospecha de HSC y el grupo sin sospecha de HSC en cuanto a las variables de confusión aplicadas en los análisis, además de la edad. Por otra parte, la tabla 4b muestra que no existe una diferencia significativa entre el título de anticuerpos anti TPO entre el grupo con y sin sospecha de HSC. Este último es un hallazgo importante, ya que el HSC está asociado en el 60-80% de los casos a la presencia de anticuerpos anti TPO (Cooper & Biondi, 2012). Se ha observado que la presencia de estos anticuerpos, produce una susceptibilidad a desarrollar HSC en solo algunas semanas luego del aumento en el consumo de yoduro (Markou et al., 2001), de forma que incluso un pequeño aumento en el consumo de este, se asocia a una mayor prevalencia de HSC en dicha población según algunos autores (Farebrother et al., 2019). Sin embargo, no se hicieron estudios analizando la relación entre la sospecha de HSC y el título de anticuerpos anti TPO, por lo cual se sugiere la necesidad de realizar mayores estudios al respecto. Pensamos que este análisis podría arrojar una luz sobre la correcta clasificación de los grupos de estudio de acuerdo a criterios mejor definidos y representativos de nuestra población.

Mientras que algunos investigadores han informado que no hay una diferencia significativa entre la glicemia en ayunas de un grupo control, un grupo con HSC y un grupo con hipotiroidismo (Yang et al., 2015), otros estudios indican que la presencia de DMT2 produce un cambio en esta asociación, de modo que la glicemia en ayunas es más alta en personas que además cursan con HSC, en comparación a personas con DMT2, pero sin HSC (Liu, Li, Zhu, Liu, & Liu, 2021).

Nuestro trabajo determinó la relación entre TSH y glicemia en ayunas, ya que al ser variables continuas nos permiten una mejor discriminación dentro de un grupo tan heterogéneo como es la población de estudio. En primera instancia, no se obtuvo una asociación significativa entre los niveles de TSH y glicemia en ayunas. Al observar la tabla 4b, se puede ver que no existe diferencia significativa entre los niveles de glicemia en ambos grupos de estudio. Esto podría ser evidencia adicional de que la clasificación de ambos grupos, con y sin sospecha de HSC, podría no ser apropiada y que la concentración de TSH con el valor de corte actual, no es adecuada para definir la condición de HSC, dando cuenta de una de las limitaciones de nuestro análisis.

Al comparar estas variables continuas, TSH como variable dependiente y glicemia como variable independiente, en un modelo ajustado por los factores de confusión identificados, se observó que, al agregar la variable del cumplimiento de las guías

alimentarias, la asociación entre la TSH y la glicemia en ayunas se vuelve significativa, de forma que, el aumento de 1 (mg/dL) de In-glicemia lleva a la disminución de 0,324 ($\mu\text{UI/mL}$) de In-TSH. Las guías alimentarias basadas en alimentos (GABA) en Chile incluyen una serie de recomendaciones que abarcan el consumo de ciertos grupos alimenticios en cantidades adecuadas, la restricción y/o exclusión de algunos alimentos de la dieta y sugerencias para un estilo de vida más saludable, a fin de contribuir a que las personas logren un equilibrio energético y un peso normal y así mitigar el incremento de la prevalencia de enfermedades crónicas relacionadas con la alimentación y el estilo de vida, en niños y adultos, como la obesidad, hipertensión, diabetes, enfermedades cardiovasculares, entre otras (Wohlík, N., Pineda, P., Sapunar, J., Mosso, L., Villalobos, A., & Tohá, D, 2013). El efecto del estilo de vida en el desarrollo de la DMT2 ha sido ampliamente estudiado en un esfuerzo para desarrollar estrategias de prevención (Magkos, Hjorth, & Astrup, 2020). De manera similar, estudios revelan que el consumo sal, pescado, lácteos y otros alimentos tienen un efecto sobre la regulación de la TSH (Babic Leko, Gunjaca, Pleic, & Zemunik, 2021), por lo que no resulta sorprendente que el factor del cumplimiento de recomendaciones de GABA influya en la asociación entre los niveles de TSH y la glicemia en ayunas. Sin embargo, es necesario tener en cuenta que la variable de cumplimiento de las guías alimentarias se encuentra en la ENS como dato derivado de un cuestionario de auto reporte, por lo que existe el sesgo de repuesta propio del auto reporte. En efecto, como se puede ver en la tabla 4a, esta variable presenta una gran dispersión en ambos grupos considerados para el estudio.

Finalmente, al realizar un análisis de sensibilidad reemplazando la variable confundente de consumo de sal por la yoduria como un reflejo del consumo de yoduro, se vio que ésta no tiene influencia en la asociación entre las prevalencias de sospecha de de HSC y sospecha de DMT2, manteniendo la relación no significativa en los dos modelos analizados. Sin embargo, al realizar el test de regresión lineal para determinar la relación entre dos variables continuas, TSH y glicemia en ayunas, se pudo observar en el modelo con sexo, edad, IMC y yoduria como variables confundentes, que 1 (mg/dL) de In-glicemia lleva a la disminución de 0,369 ($\mu\text{UI/mL}$) de In-TSH (Tabla 8). Esto alerta sobre la capacidad que tiene la comparación de variables categóricas como las prevalencias de interés en este estudio. Además, se puede decir que la yoduria podría ser una variable confundente más adecuada que el consumo de sal como reflejo del consumo de yoduro, ya que, a diferencia del consumo de sal, la yoduria abarca el yoduro consumido tanto a través de la dieta como a través de diversos medicamentos. Por su parte, el modelo estadístico que consideró sexo, edad, IMC, yoduria y cumplimiento de las guías alimentarias también reportó una relación significativa entre la TSH y la glicemia (Tabla 8). No obstante, se debe tener en cuenta que la yoduria en la ENS se

determinó a partir de una muestra matutina de orina aislada, que según se ha reportado, no es la muestra recomendada para la determinación adecuada de esta variable, ya que existen fluctuaciones durante el día en las concentraciones de yodo en orina relacionadas con la dieta y el consumo de agua que hacen este método de determinación menos fiable que la estimación a través de la recolección de orina de 24 horas. La yoduria se reporta en la ENS corregida por creatininuria. La creatinina urinaria varía de acuerdo a grupo de edad, sexo y etnia, por lo que un factor de ajuste para cada condición podría ser necesario para realizar la corrección adecuada (Ji et al., 2015). Es preciso reconocer que este tipo de estudio no permite la recolección de este tipo de muestra, por lo que sería necesario realizar otro tipo de investigación para determinar el consumo de yoduro en la población chilena.

10. CONCLUSIONES Y PROYECCIONES

Este estudio, realizado con los datos de la ENS del año 2016-2017 en una muestra representativa de la población chilena, es el primero en analizar la asociación entre HSC y DMT2, sin encontrar una relación significativa entre la sospecha de HSC y la sospecha de DMT2.

Este trabajo presenta la fortaleza de ser representativo a nivel nacional, y el ajuste de los análisis por un número importante de factores de confusión. Sin embargo, también presenta limitaciones como es el diseño observacional de tipo transversal de la ENS 2016-2017, que no permite establecer una relación de causa-efecto entre variables. Además, la recolección de ciertos datos mediante cuestionarios, a pesar de ser validados, podrían ser susceptibles a sesgos propios de esta metodología. Por otra parte, no considera la posible existencia de un error en el límite superior de normalidad de TSH utilizado para definir la condición de HSC en la población chilena, como ha sido sugerido por Arteaga y colaboradores.

Si bien, este estudio encontró una asociación inversa entre la concentración de glicemia en ayunas y TSH al aplicar las variables confundentes de cumplimiento de guías alimentarias y yoduria no se debe pasar por alto la calidad de estas variables en cuanto al sesgo de auto reporte y la calidad de muestra respectivamente. Lo más probable es que la orina de 24 horas para medir la yodurias como reflejo del consumo de yoduro sea la medición más adecuada para la realización de análisis.

Dentro de las proyecciones de este estudio, se visualiza que sería de gran ayuda realizar análisis adicionales relacionados con la presencia de anticuerpos anti TPO en la población y su relación con las concentraciones de TSH para contar con una mejor definición de las características de la población con función tiroidea normal en Chile y que contribuyan a establecer los rangos de referencia de TSH en nuestra población, ya que los utilizados parecieran sobreestimar la real cifra de HSC y pueden enmascarar otros análisis, como es el análisis que ha sido realizado mediante la presente investigación.

11. BIBLIOGRAFÍA

- Abdalla, S. M., & Bianco, A. C. (2014). Defending plasma T3 is a biological priority. *Clinical endocrinology*, 81(5), 633-641.
- Andersen, S., Guan, H., Teng, W., & Laurberg, P. (2009). Speciation of iodine in high iodine groundwater in china associated with goitre and hypothyroidism. *Biol Trace Elem Res*, 128(2), 95-103.
- Andersen, S., Iversen, F., Terpling, S., Pedersen, K. M., Gustenhoff, P., & Laurberg, P. (2009). More hypothyroidism and less hyperthyroidism with sufficient iodine nutrition compared to mild iodine deficiency--a comparative population-based study of older people. *Maturitas*, 64(2), 126-131.
- Babic Leko, M., Gunjaca, I., Pleic, N., & Zemunik, T. (2021). Environmental Factors Affecting Thyroid-Stimulating Hormone and Thyroid Hormone Levels. *Int J Mol Sci*, 22(12).
- Biondi, B., Cappola, A. R., & Cooper, D. S. (2019). Subclinical Hypothyroidism: A Review. *JAMA*, 322(2), 153-160.
- Biondi, B., Kahaly, G. J., & Robertson, R. P. (2019). Thyroid Dysfunction and Diabetes Mellitus: Two Closely Associated Disorders. *Endocr Rev*, 40(3), 789-824.
- Brent, G. A. (2012). Mechanisms of thyroid hormone action. *J Clin Invest*, 122(9), 3035-3043.
- Brenta, G. (2010). Diabetes and thyroid disorders. *The British Journal of Diabetes & Vascular Disease*, 10(4), 172-177.
- Bulow Pedersen, I., Knudsen, N., Jorgensen, T., Perrild, H., Ovesen, L., & Laurberg, P. (2002). Large differences in incidences of overt hyper- and hypothyroidism associated with a small difference in iodine intake: a prospective comparative register-based population survey. *J Clin Endocrinol Metab*, 87(10), 4462-4469.
- Cabral, M., Kuxhaus, O., Eichelmann, F., Kopp, J. F., Alker, W., Hackler, J., . . . Schulze, M. B. (2021). Trace element profile and incidence of type 2 diabetes, cardiovascular disease and colorectal cancer: results from the EPIC-Potsdam cohort study. *Eur J Nutr*, 60(6), 3267-3278.
- Carle, A., Laurberg, P., Pedersen, I. B., Knudsen, N., Perrild, H., Ovesen, L., . . . Jorgensen, T. (2006). Epidemiology of subtypes of hypothyroidism in Denmark. *Eur J Endocrinol*, 154(1), 21-28.
- Cettour-Rose, P., Theander-Carrillo, C., Asensio, C., Klein, M., Visser, T., Burger, A., . . . Rohner-Jeanrenaud, F. (2005). Hypothyroidism in rats decreases peripheral glucose utilisation, a defect partially corrected by central leptin infusion. *Diabetologia*, 48(4), 624-633.

- Cheng, S. Y., Leonard, J. L., & Davis, P. J. (2010). Molecular aspects of thyroid hormone actions. *Endocr Rev*, 31(2), 139-170.
- Chiovato, L., Fiore, E., Vitti, P., Rocchi, R., Rago, T., Dokic, D., . . . Ceccarelli, C. (1998). Outcome of thyroid function in Graves' patients treated with radioiodine: role of thyroid-stimulating and thyrotropin-blocking antibodies and of radioiodine-induced thyroid damage. *The journal of clinical endocrinology & metabolism*, 83(1), 40-46.
- Cho, J. H., Kim, H. J., Lee, J. H., Park, I. R., Moon, J. S., Yoon, J. S., . . . Lee, H. W. (2016). Poor glycemic control is associated with the risk of subclinical hypothyroidism in patients with type 2 diabetes mellitus. *The Korean journal of internal medicine*, 31(4), 703.
- Chubb, S. A., Davis, W. A., Inman, Z., & Davis, T. M. (2005). Prevalence and progression of subclinical hypothyroidism in women with type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 62(4), 480-486.
- Chung, H. R. (2014). Iodine and thyroid function. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*, 19(1), 8-12.
- Cooper, D. S., & Biondi, B. (2012). Subclinical thyroid disease. *Lancet*, 379(9821), 1142-1154.
- Davis, P. J., Goglia, F., & Leonard, J. L. (2016). Nongenomic actions of thyroid hormone. *Nat Rev Endocrinol*, 12(2), 111-121.
- Diez, J. J., & Iglesias, P. (2012). An analysis of the relative risk for hypothyroidism in patients with Type 2 diabetes. *Diabet Med*, 29(12), 1510-1514.
- Diez, J. J., Sanchez, P., & Iglesias, P. (2011). Prevalence of thyroid dysfunction in patients with type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 119(4), 201-207.
- Dimitriadis, G., Mitrou, P., Lambadiari, V., Boutati, E., Maratou, E., Panagiotakos, D. B., . . . Raptis, S. A. (2006). Insulin action in adipose tissue and muscle in hypothyroidism. *The journal of clinical endocrinology & metabolism*, 91(12), 4930-4937.
- Distiller, L. A., Polakow, E. S., & Joffe, B. I. (2014). Type 2 diabetes mellitus and hypothyroidism: the possible influence of metformin therapy. *Diabet Med*, 31(2), 172-175.
- Duntas, L. H., Orgiazzi, J., & Brabant, G. (2011). The interface between thyroid and diabetes mellitus. *Clinical endocrinology*, 75(1), 1-9.
- Erdogan, M., Canataroglu, A., Ganidagli, S., & Kulaksizoglu, M. (2011). Metabolic syndrome prevalence in subclinic and overt hypothyroid patients and the relation among metabolic syndrome parameters. *Journal of endocrinological investigation*, 34(7), 488-492.
- Evered, D., & Hall, R. (1972). Hypothyroidism. *Br Med J*, 1(5795), 290-293.
- Farebrother, J., Zimmermann, M. B., & Andersson, M. (2019). Excess iodine intake: sources, assessment, and effects on thyroid function. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1446(1), 44-65.

- Fekete, C., & Lechan, R. M. (2014). Central regulation of hypothalamic-pituitary-thyroid axis under physiological and pathophysiological conditions. *Endocr Rev*, 35(2), 159-194.
- Fontenelle, L. C., Feitosa, M. M., Severo, J. S., Freitas, T. E., Morais, J. B., Torres-Leal, F. L., . . . do Nascimento Marreiro, D. (2016). Thyroid Function in Human Obesity: Underlying Mechanisms. *Horm Metab Res*, 48(12), 787-794.
- Franklyn, J. A. (2013). The thyroid--too much and too little across the ages. The consequences of subclinical thyroid dysfunction. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 78(1), 1-8.
- Garber, J. R., Cobin, R. H., Gharib, H., Hennessey, J. V., Klein, I., Mechanick, J. I., . . . American Thyroid Association Taskforce On Hypothyroidism In, A. (2012). Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Thyroid*, 22(12), 1200-1235.
- Gopinath, B., Wang, J. J., Kifley, A., Wall, J. R., Leeder, S. R., & Mitchell, P. (2008). Type 2 diabetes does not predict incident thyroid dysfunction in the elderly. *Diabetes research and clinical practice*, 82(3), e11-e13.
- Guariguata, L., Whiting, D. R., Hambleton, I., Beagley, J., Linnenkamp, U., & Shaw, J. E. (2014). Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. *Diabetes Res Clin Pract*, 103(2), 137-149.
- Han, C., He, X., Xia, X., Li, Y., Shi, X., Shan, Z., & Teng, W. (2015). Subclinical Hypothyroidism and Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*, 10(8), e0135233.
- Hennessey, J. V., & Espaillat, R. (2015). Subclinical hypothyroidism: a historical view and shifting prevalence. *Int J Clin Pract*, 69(7), 771-782.
- Ishay, A., Chertok-Shaham, I., Lavi, I., & Luboshitzky, R. (2009). Prevalence of subclinical hypothyroidism in women with type 2 diabetes. *Med Sci Monit*, 15(4), CR151-155.
- Ji, C., Lu, T., Dary, O., Legetic, B., Campbell, N. R., & Cappuccio, F. P. (2015). Systematic review of studies evaluating urinary iodine concentration as a predictor of 24-hour urinary iodine excretion for estimating population iodine intake. *Revista Panamericana de Salud Pública*, 38, 73-81.
- Kang, M. J., Hwang, I. T., & Chung, H. R. (2018). Excessive Iodine Intake and Subclinical Hypothyroidism in Children and Adolescents Aged 6-19 Years: Results of the Sixth Korean National Health and Nutrition Examination Survey, 2013-2015. *Thyroid*, 28(6), 773-779.
- Karakaya, R. E., Saka, M., & Ozdemir, D. (2020). Determining the relationship between dietary iodine intake, urinary iodine excretion and thyroid functions in people with type 2 diabetes mellitus. *Archives of Endocrinology and Metabolism*, 64, 383-389.

- Kim, H. I., Oh, H. K., Park, S. Y., Jang, H. W., Shin, M. H., Han, J. M., . . . Chung, J. H. (2019). Non-immune-related hypothyroidism and its relationship with excess iodine. *Eur J Nutr*, 58(7), 2851-2858.
- Kirsten, D. (2000). The thyroid gland: physiology and pathophysiology. *Neonatal Network*, 19(8), 11-26.
- Liu, Y., Li, X., Zhu, Y., Liu, J., & Liu, S. (2021). Subclinical hypothyroidism contributes to poor glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus, and ellagic acid attenuates methimazole-induced abnormal glucose metabolism in mice model. *J Food Biochem*, 45(6), e13753.
- Magkos, F., Hjorth, M. F., & Astrup, A. (2020). Diet and exercise in the prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*, 16(10), 545-555.
- Mancini, F. R., Rajaobelina, K., Dow, C., Habbal, T., Affret, A., Balkau, B., . . . Fagherazzi, G. (2019). High iodine dietary intake is associated with type 2 diabetes among women of the E3N-EPIC cohort study. *Clinical nutrition*, 38(4), 1651-1656.
- Manolis, A. A., Manolis, T. A., Melita, H., & Manolis, A. S. (2020). Subclinical thyroid dysfunction and cardiovascular consequences: An alarming wake-up call? *Trends Cardiovasc Med*, 30(2), 57-69.
- Markou, K., Georgopoulos, N., Kyriazopoulou, V., & Vagenakis, A. G. (2001). Iodine-Induced hypothyroidism. *Thyroid*, 11(5), 501-510.
- Marushchak, M., Vivsiana, I., Musiienko, V., Krynytska, I., & Kozak, K. (2021). Subclinical Hypothyroidism as a Contributor to Macrovascular Complications in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Acta Clinica Croatica*, 60(3.), 483-494.
- McDermott, M. T., & Ridgway, E. C. (2001). Subclinical hypothyroidism is mild thyroid failure and should be treated. *The journal of clinical endocrinology & metabolism*, 86(10), 4585-4590.
- Medici, M., Visser, W. E., Visser, T. J., & Peeters, R. P. (2015). Genetic determination of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis: where do we stand? *Endocrine reviews*, 36(2), 214-244.
- Ministerio de Salud de Chile. (2018). Encuesta Nacional de Salud 2016-2017. Segunda entrega de resultados.
- Mosso, L., Margozzini, P., Trejo, P., Domínguez, A., Solari, S., Valdivia, G., & Arteaga, E. (2013). Aproximación al patrón de normalidad de TSH para la población chilena según Encuesta Nacional de Salud 2009-2010. *Revista médica de Chile*, 141(1), 95-103.
- Neves, J. S., Leitão, L., Baptista, R. B., Vieira, M. B., Magriço, R., Dias, C. V., . . . Carvalho, D. (2019). Lower free triiodothyronine levels within the reference range are associated with higher cardiovascular mortality: An analysis of the NHANES. *International journal of cardiology*, 285, 115-120.

- Ogurtsova, K., da Rocha Fernandes, J. D., Huang, Y., Linnenkamp, U., Guariguata, L., Cho, N. H., . . . Makaroff, L. E. (2017). IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes Res Clin Pract*, 128, 40-50.
- Olivares, S., & Zacarías, I. (2013). Estudio para revisión y actualización de las Guías Alimentarias para la Población Chilena. *Santiago: Ministerio de Salud de Chile*.
- Ortiga-Carvalho, T. M., Chiamolera, M. I., Pazos-Moura, C. C., & Wondisford, F. E. (2016). Hypothalamus-Pituitary-Thyroid Axis. *Compr Physiol*, 6(3), 1387-1428.
- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., . . . Brennan, S. E. (2021). Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas. *Revista Española de Cardiología*, 74(9), 790-799.
- Pedersen, I. B., Laurberg, P., Knudsen, N., Jorgensen, T., Perrild, H., Ovesen, L., & Rasmussen, L. B. (2007). An increased incidence of overt hypothyroidism after iodine fortification of salt in Denmark: a prospective population study. *J Clin Endocrinol Metab*, 92(8), 3122-3127.
- Pretell, E. A., Delange, F., Hostalek, U., Corigliano, S., Barreda, L., Higa, A. M., . . . Cordero, L. (2004). Iodine nutrition improves in Latin America. *Thyroid*, 14(8), 590-599.
- Ramasamy, V., Kadiyala, R., Fayyaz, F., Mallipedhi, A., Baglioni, P., & Okosieme, O. E. (2011). Value of baseline serum thyrotropin as a predictor of hypothyroidism in patients with diabetes mellitus. *Endocrine Practice*, 17(1), 26-32.
- Song, F., Bao, C., Deng, M., Xu, H., Fan, M., Paillard-Borg, S., Qi, X. (2017). The prevalence and determinants of hypothyroidism in hospitalized patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocrine*, 55(1), 179-185.
- Surks, M. I., & Boucai, L. (2010). Age- and race-based serum thyrotropin reference limits. *J Clin Endocrinol Metab*, 95(2), 496-502.
- Surks, M. I., Ortiz, E., Daniels, G. H., Sawin, C. T., Col, N. F., Cobin, R. H., . . . Weissman, N. J. (2004). Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA*, 291(2), 228-238.
- Szkudlinski, M. W., Fremont, V., Ronin, C., & Weintraub, B. D. (2002). Thyroid-stimulating hormone and thyroid-stimulating hormone receptor structure-function relationships. *Physiol Rev*, 82(2), 473-502.
- Tamez-Perez, H.-E., Martínez, E., Quintanilla-Flores, D. L., Tamez-Peña, A. L., Gutiérrez-Hermosillo, H., & de León-González, E. D. (2012). The rate of primary hypothyroidism in diabetic patients is greater than in the non-diabetic population. An observational study. *Medicina Clinica*, 138(11), 475-477.

- Tanaka, Y., Furusyo, N., Kato, Y., Ueyama, T., Yamasaki, S., Ikezaki, H., . . . Hayashi, J. (2017). Correlation between thyroid stimulating hormone and renal function in euthyroid residents of Japan: Results from the kyushu and Okinawa population study (KOPS). *Journal of atherosclerosis and thrombosis*, 41251.
- Taylor, P. N., Albrecht, D., Scholz, A., Gutierrez-Buey, G., Lazarus, J. H., Dayan, C. M., & Okosieme, O. E. (2018). Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Nature Reviews Endocrinology*, 14(5), 301-316.
- Teng, X., Shan, Z., Chen, Y., Lai, Y., Yu, J., Shan, L., Li, Z. (2011). More than adequate iodine intake may increase subclinical hypothyroidism and autoimmune thyroiditis: a cross-sectional study based on two Chinese communities with different iodine intake levels. *European journal of endocrinology*, 164(6), 943.
- Vaitkus, J. A., Farrar, J. S., & Celi, F. S. (2015). Thyroid Hormone Mediated Modulation of Energy Expenditure. *Int J Mol Sci*, 16(7), 16158-16175. doi:10.3390/ijms160716158
- Weetman, A. P. (2004). Cellular immune responses in autoimmune thyroid disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 61(4), 405-413.
- Weng, W., Dong, M., Zhang, J., Yang, J., Zhang, B., & Zhao, X. (2017). A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis of the relationship between thyroid disease and different levels of iodine intake in mainland China. *Medicine (Baltimore)*, 96(25), e7279.
- Wohlk, N., Pineda, P., Sapunar, J., Mosso, L., Villalobos, A., & Tohá, D. Guía clínica AUGÉ hipotiroidismo en personas de 15 años y más. 2013.
- World Health Organization. (2001). *Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination: a guide for programme managers* (No. WHO/NHD/01.1). World Health Organization.
- Yang, N., Yao, Z., Miao, L., Liu, J., Gao, X., Fan, H., . . . Wang, G. (2015). Novel Clinical Evidence of an Association between Homocysteine and Insulin Resistance in Patients with Hypothyroidism or Subclinical Hypothyroidism. *PLoS One*, 10(5), e0125922.
- Yoo, W. S., & Chung, H. K. (2021). Subclinical Hypothyroidism: Prevalence, Health Impact, and Treatment Landscape. *Endocrinol Metab (Seoul)*, 36(3), 500-513.
- Zafar, U., Khaliq, S., Ahmad, H. U., Manzoor, S., & Lone, K. P. (2018). Metabolic syndrome: an update on diagnostic criteria, pathogenesis, and genetic links. *Hormones*, 17(3), 299-313.
- Zhu, Y., Xu, F., Shen, J., Liu, Y., Bi, C., Liu, J., . . . Ji, L. (2019). Prevalence of thyroid dysfunction in older Chinese patients with type 2 diabetes-A multicenter cross-sectional observational study across China. *PLoS One*, 14(5), e0216151.

Zimmermann, M. B. (2009). Iodine deficiency. *Endocr Rev*, 30(4), 376-408.