

CORRELACIÓN ENTRE NIVELES DE HORMONAS TIROIDEAS Y CONCENTRACIÓN SÉRICA DE INTERLEUCINA 6 (IL-6), PROTEÍNA C REACTIVA (PCR) y LACTATO DESHIDROGENASA (LDH), EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 2

Sierra Jhoalmis^{1,2}, Gómez Lyz Jenny^{1,2}

¹ Universidad de Santander, Cúcuta

² Institución Universitaria Colegio Mayor de Antioquia

Resumen: Es conocido que las hormonas tiroideas son indispensables en la regulación del metabolismo, el consumo de oxígeno, la calorificación, el desarrollo, la maduración y actividad del sistema nervioso. No obstante, la fuerte asociación entre la función tiroidea y el metabolismo; donde se incluye el de la glucosa, pone de manifiesto que cualquier disturbio en la homeóstasis hormonal podría afectar considerablemente el equilibrio del metabolito y viceversa.

De esta manera, los pacientes diabéticos, dada su condición, podrían experimentar síndromes tiroideos que conllevan a agravar más su proceso de enfermedad. Se cree que algunas de estas consecuencias se ven expresadas en el aumento de la resistencia a la insulina, períodos de hiper o hipoglucemia, aumento del estrés oxidativo y la respuesta inflamatoria. El objetivo de este estudio fue determinar alteraciones en los niveles de hormonas tiroideas a partir de la medición de las concentraciones séricas de TSH, T4L y T3L, y posteriormente realizar un análisis correlacional con los niveles de IL-6, PCR y LDH.

Al realizar un estudio de cohorte transversal, observacional, que incluyó 125 sujetos con DM2, se encontró que el 70,4% de los individuos, presentaron algún tipo de alteración en sus niveles de hormonas tiroideas, de éstos 90.9% exhibió una disminución en la concentración de T4L (<0,9 ng/dL), pero ninguno se clasificó con hipo o hipertiroidismo clínico o subclínico. Además se encontró una relación inversa y significativa entre la concentración de TSH y LDH para el grupo de individuos con alteración hormonal ($p= 0.02$), mientras que en los individuos sin alteración hormonal se evidenció una relación directa entre la concentración de LDH e IL-6 ($p=0.01$).

Se concluye que el paciente con DM2 es vulnerable a cambios en su función tiroidea, éstos tienden hacia la disminución de T4L pudiendo evolucionar a un hipotiroidismo. Se cree que la relación entre la TSH y la LDH se explica mediante modificaciones en el funcionamiento hepático, y la asociación entre LDH e IL-6 se establece por el aumento en la síntesis lactato como inductor de citoquinas durante DM2. Se requieren más estudios que permitan comprender los mecanismos que subyacen la enfermedad tiroidea durante la DM2.

Palabras claves: Diabetes mellitus tipo 2, hormonas tiroideas, lactato deshidrogenasa, interleucina 6

Abstract: It is known that thyroid hormones are indispensable in the regulation of metabolism, oxygen consumption, calorie, development, maturation and activity of the nervous system. However, the strong association between thyroid function and metabolism; where glucose is included, which can affect the balance of the metabolite and vice versa.

In this way, diabetic patients, given their condition, could experience thyroid syndromes that lead to further aggravating their disease process. It is believed that some of these consequences were expressed in the increase of insulin resistance, periods of hyper or hypoglycaemia, increased oxidative stress and inflammatory response. The objective of this study was to determine the serum concentrations of TSH, T4L and T3L, and then perform a correlational analysis with the levels of IL-6, CRP and LDH.

When performing a cross-sectional, observational cohort study that included 125 subjects with DM2, it was found that 70.4% of the individuals, the type of alteration in their levels of thyroid hormones, 90.9% exhibited a decrease in the concentration of T4L (<0.9 ng / dL), but it was not classified as hypo or clinical or subclinical hyperthyroidism. In addition, an inverse and significant relationship was found between TSH and LDH for the group of individuals with hormonal alteration ($p = 0.02$), while individuals with hormonal alteration showed a direct relationship between the concentration of LDH and IL-6 ($p = 0.01$).

It is concluded that the patient with DM2 is vulnerable to changes in their function, may have a tendency to decrease FT4 and may progress to hypothyroidism. It is believed that the relationship between TSH and LDH is explained by modifications in hepatic function, and the association between LDH and IL-6 is established by the increase in lactate synthesis as a cytokine inducer during DM2. More studies are required that understand the mechanisms underlying thyroid disease during DM2.

Keywords: Diabetes mellitus type 2, thyroid hormones, Lactate Dehydrogenase, interleukin 6

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

Comportamiento similar se ha podido observar con los síndromes tiroideos, gracias al desarrollo de técnicas de laboratorio más sensibles y a estudios de imagenología . De acuerdo con la Asociación Colombiana de Endocrinología, en el consenso colombiano para el diagnóstico y manejo de las enfermedades tiroideas en el país hay muy pocos reportes sobre el estudio de alteraciones de la función tiroidea y la prevalencia de las mismas (3).

Evidencias indican que hay una fuerte asociación entre la función tiroidea y el metabolismo de la glucosa, por lo tanto, disturbios en el equilibrio homeostático de uno de estos procesos podrían afectar en igual proporción y de manera conjunta el otro. De esta manera, los pacientes diabéticos dada su condición, podrían experimentar síndromes tiroideos que conlleven a agravar más su proceso de enfermedad (4).

No son muy claros los mecanismos subyacentes que relacionan las diabetes mellitus con las alteraciones en la glándula tiroides, pero se cree que están condicionados por el aumento en la respuesta inflamatoria, el estrés oxidativo y el daño vascular (5).

Respecto a la respuesta inflamatoria, se ha evidenciado que la interleucina 6 (IL6), de producción ubicua, aumenta en concentraciones estadísticamente significativas en los pacientes diabéticos, al compararse con individuos sanos (6). Ahora, estudios también asocian aumento de esta citoquina con algunas disfunciones en la glándula tiroides (7). Los niveles elevados de PCR, principal mediador aguas abajo en la respuesta inflamatoria de fase aguda, van de la mano con el aumento de IL-6. Esto se explica gracias a que su proceso de biosíntesis en el hepatocito es dependiente de IL-6 (8). Por lo tanto, podría sugerirse un papel sinérgico entre IL-6 y PCR en la enfermedad tiroidea.

De otro modo, el incremento en el estrés oxidativo es directamente proporcional a la concentración de especies reactivas de oxígeno, a la disfunción mitocondrial y a la utilización de la ruta glucolítica para la obtención de energía. Así mismo, tiene una relación inversa con el consumo de antioxidantes de origen endógeno y exógeno (9). A medida que las células utilizan el proceso de glucólisis para obtener energía ante alteraciones en la ruta que implica la fosforilación oxidativa, aumenta la actividad de la enzima LDH, encargada de catalizar la transformación de piruvato a lactato (10).

Vale la pena mencionar, que otros factores condicionantes de tales alteraciones están ligados a la edad, el género y la ubicación geográfica de los individuos . De conformidad con lo anterior, es valioso tratar de vislumbrar con mayor claridad, mediante investigaciones científicas, la relación entre la diabetes tipo 2 y el desarrollo o la progresión de hipo o hipertiroidismo, y más que eso, identificar si dichas alteraciones estarían siendo mediadas por el aumento de los promotores de inflamación IL-6 y PCR o por los elevados niveles de estrés oxidativo medidos a partir de la concentración de LDH.

Objetivo: Determinar la correlación existente entre los niveles de hormonas tiroideas y la concentración sérica de Interleucina-6 (IL-6), Proteína C Reactiva (PCR) y Lactato deshidrogenasa (LDH), en pacientes con diabetes tipo 2 del E.S.E IMSALUD Puente Barco León, Cúcuta.

Métodos: Se basó en un estudio de cohorte transversal observacional, utilizando una muestra conformada por 125 pacientes con diabetes tipo 2 pertenecientes al programa de diabéticos de la E.S.E IMSALUD Puente Barco León, Cúcuta. Se determinaron variables como peso, talla, IMC y niveles séricos de glucosa en ayuno, HbA1c, TSH, T4L, T3L, PCR, LDH e IL-6, utilizando pruebas colorimétricas y ELISA. Los individuos se clasificaron en dos grupos según sus pruebas de función tiroidea en pacientes “con alteración” y “sin alteración”.

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

Resultados: De los pacientes diabéticos estudiados, 88 presentaron algún tipo de alteración de la función tiroidea, entendida como la elevación o disminución de los niveles séricos hormonales de TSH, T4L y T3L, cuyos valores de referencia utilizados fueron 0,4-4,2 μ UI/mL, 0,9-1,7 ng/dL y 2,0-5,0 pg/mL respectivamente. Sin embargo, ninguno de ellos ingresó en los parámetros de clasificación para hipotiroidismo clínico y subclínico o hipertiroidismo clínico y subclínico. La distribución según el género se presenta en la Tabla 1.

Tabla 1. Distribución de casos según género

GRUPO	n	GÉNERO	
		MASCULINO n (% fila)	FEMENINO n (% fila)
Con alteración	88	26(29,5)	62(70,5)
Sin alteración	37	9(24,3)	28(75,7)
TOTAL	125	35(28,0)	90(72,0)

n = número de pacientes con o sin alteración

La Tabla 2. Recopila la información sobre los promedios observados \pm la desviación estándar para las variables de edad, peso, estatura, índice de masa corporal, glicemia, hemoglobina glicosilada, proteína C reactiva y lactato deshidrogenasa. No se hallaron diferencias significativas entre los pacientes con alteración y sin ella ($p > 0,05$).

Tabla 2. Medidas descriptivas variables edad, peso, estatura, IMC, glicemia, HbA1c, PCR, LDH e IL-6

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

IMC = índice de masa corporal; HbA1c = hemoglobina glicosilada; PCR = proteína C reactiva; LDH = lactato deshidrogenasa; IL-6 = interleucina 6; n = número de pacientes; Media = valor promedio de la variable; DS = desviación estándar; Mín = valor mínimo; Máx = valor máximo; Valor p = significancia estadística <0,05

En los sujetos con alteración de los niveles de hormonas tiroideas, se pudo determinar que el 90.9% presentó disminución en la concentración de T4L (<0,9 ng/dL), de éstos el 53,4% tenía de manera simultánea disminución en niveles de T3L (<1,4 pg/mL) y el 10.3% se acompañaba de una TSH por encima del intervalo biológico (>4.2 mUI/L). Respecto a la T3L el, 2.3% presentó de manera exclusiva disminución en sus niveles y un 5.7% se acompañó de TSH levemente elevada. Finalmente en un 1.1% de los individuos se observó únicamente elevación de TSH. En ninguno de los casos la elevación de la TSH superó las 10.0 mUI/L, criterio usualmente utilizado para establecer el diagnóstico de hipotiroidismo clínico o subclínico.

Los resultados de correlación para pacientes con alteración de las hormonas tiroideas mostraron que existe relación inversa entre los niveles de TSH y la concentración de T3L, T4L, PCR, LDH e IL6; evidenciándose correlación significativa respecto a los niveles de LDH ($p = 0.02$). La tendencia de correlación entre los niveles de T4L, con los niveles de concentración de PCR, LDH e IL6 es inversa; sin embargo, dichas correlaciones no son estadísticamente significativas ($p > 0.05$).

Respecto al grupo de pacientes diabéticos sin alteración de los niveles de hormonas tiroideas, se halló que hay correlación directa entre TSH y PCR e IL6, y correlación inversa entre TSH, respecto T3L, T4L y LDH, aunque dichas correlaciones no son estadísticamente significativas ($p > 0.05$). Además, existe correlación directa y estadísticamente significativa entre los niveles de LDH e IL6 ($p = 0.01$).

Discusión: Los resultados mostraron que el 70,4% de los individuos, presentaron algún tipo de alteración en sus niveles de hormonas tiroideas al comparar los datos obtenidos con los intervalos biológicos de referencia utilizados, donde el 90.9% presentó disminución en la concentración de T4L, lo que podría sugerir un estadio de prehipotiroidismo. Cabe aclarar que ninguno de ellos se clasificó con hipo o hipertiroidismo clínico o subclínico. Del análisis de la edad y las variables antropométricas se concluye que no hay diferencia estadística significativa entre los individuos con y sin alteración, no obstante, la edad y el peso promedio del grupo con alteración fue ligeramente superior. Se observó además que en la muestra había un predominio del sexo femenino, que correspondió al 72%.

En una revisión realizada por Azigne et al. se describen algunas evidencias epidemiológicas que demuestran que las alteraciones en la función hormonal tiroidea son frecuentes en pacientes con DM2. El tipo de trastorno exhibido parece cambiar con la población estudiada, el sexo y la edad, además, se informa de la posible existencia de modificaciones en el funcionamiento del eje hipotálamo – hipófisis – tiroides sumado al incremento de la resistencia a la insulina (11). Según el estudio de P. Aschner sobre epidemiología de la diabetes en Colombia y el *consenso colombiano para el diagnóstico y manejo de las enfermedades tiroideas* de la Asociación Colombiana de Endocrinología, la DM2 y la disfunción tiroidea son trastornos que se presentan con mayor prevalencia en mujeres y se incrementan con la edad (12).

El análisis químico de sangre reveló que la media de la concentración de glucosa en ayuno y del porcentaje de HbA1c, para ambos grupos, se encontraba por encima de los valores biológicos permitidos, lo que indicaba que algunos pacientes al momento del estudio presentaban diabetes no controlada. La media de la concentración de la PCR y de la LDH, estaban dentro del valor permitido en cada caso, sin embargo al observar los valores máximos se evidenció la presencia de pacientes que sobrepasaron estos rangos, con más influencia en los que presentaron alteración tiroidea. La concentración promedio de IL-6 se situó por encima del valor de referencia en ambos grupos, siendo más evidente en los individuos sin alteración tiroidea. Cabe anotar que en ninguno de los parámetros anteriormente descritos se encontró diferencia estadística significativa entre los individuos con alteración tiroidea y sin ella.

Aunque los hallazgos de este estudio no muestran clara evidencia de modificaciones importantes en la concentración de LDH, McGrowder et al. piensan

de acuerdo con revisiones realizadas, que existe un patrón de elevación de las enzimas séricas en pacientes con trastornos tiroideos, por lo que determinaron la actividad de la creatinquinasa (CK) y la lactato deshidrogenasa (LDH) en sujetos con estas características, encontrando incremento de la LDH en aquellos con hipotiroidismo clínico y subclínico, por lo que han sugerido la posibilidad de utilizarse dentro de las pruebas de cribado para diagnóstico de hipotiroidismo (13). Es posible que no hayamos podido observar este comportamiento para la LDH de manera clara bajo la hipótesis de que nuestros individuos no son propiamente hipotiroideos, aunque se propone realizar estudios posteriores.

Es bien conocida la relación entre la IL-6 y la inducción de la síntesis hepática de la PCR. Desde el punto de vista bioquímico se ha sugerido que ambas proteínas se asocian con hiperglucemia, síndrome de resistencia a la insulina, DM2 y dislipidemias (14). Es de suponer que la elevación en la IL-6 observada guarde relación con el estado patológico propio de la diabetes, además, debe tenerse en cuenta que la media del IMC en los grupos estudiados fue aproximadamente de 26, que corresponde a una clasificación de sobrepeso (15), en este orden se ha encontrado que una parte considerable de la IL-6 se origina en el organismo a partir del tejido adiposo subcutáneo, principalmente desde la grasa omental.

Abozenah et al, encuentran que la IL-6 desempeñaría un papel de citocina reguladora en varios sistemas endocrinos incluyendo la glándula tiroides, donde facilita el efecto inhibitorio ya estudiado de la IL-1 sobre las funciones de las células foliculares (16). Compartimos la opinión de Rasmussen y colaboradores, cuando afirman que los mecanismos mediante el cual las citocinas interactúan con los tirocitos in vivo aún no son bien conocidos, por lo que es importante esclarecer si estas sustancias actúan directamente sobre los tirocitos o si sus efectos están mediados por otras células (17).

Este estudio también indica que los niveles de TSH guardan una relación inversa con los niveles de T3L, T4L y LDH en ambos grupos de estudio, y una relación variable con PCR e IL-6, pero en ningún caso hay significancia estadística ($p > 0.05$), excepto para la relación TSH - LDH del grupo de pacientes con alteración ($p = 0.02$). Biológicamente se comprende el mecanismo del eje tirotrópico; la TSH estimula la síntesis y secreción de T3 y T4, mientras que estas últimas actúan por retroalimentación negativa inhibiendo la producción de TSH, esto permite en parte explicar la razón de su relación inversa (18).

De acuerdo con Antunes et al. y Christ-Crain et al. la TSH estimula la síntesis y liberación de IL-6 principalmente a partir de adipocitos diferenciados y se correlaciona directamente con la PCR sérica (19) (20) (21). Esta afirmación es coherente con los resultados observados para los individuos sin alteración, donde a pesar de no existir significancia estadística si se da esta tendencia directamente proporcional entre TSH y PCR e IL-6. Sin embargo, contrasta con lo observado en el grupo de pacientes con alteración tiroidea, donde IL-6 y PCR tendrían una relación inversa con TSH, aunque no se evidencia significancia estadística. Es importante esclarecer este comportamiento en estudios posteriores (22).

La disminución significativa de la LDH conforme al aumento de la TSH, difiere de los hallazgos encontrados por Roti et al. donde en estado hipotiroideo, que como se expuso cursa con elevación de TSH, hay incremento evidente de diferentes enzimas, incluyendo la LDH y la creatina quinasa (23). Sugieren que estas elevaciones enzimáticas podrían relacionarse con mayor aclaramiento del hígado, pero se debe replantear y estudiar bioquímicamente las modificaciones que ocurren en el funcionamiento hepático durante DM y enfermedad tiroidea, y si estas modificaciones estarían relacionadas con la disminución del metabolismo basal y el estrés oxidativo (13).

A parte, se encuentra relación estadística significativa ($p = 0.01$) entre los niveles de LDH e IL-6 para los pacientes sin alteración tiroidea. Wu Yong et al. demuestran como los niveles de lactato junto con la actividad LDH aumentan en pacientes con DM, siendo más prominentes en diabéticos con obesidad. Existe evidencia que apunta a posibles roles recíprocos entre el lactato y algunas citocinas; el TNF- α puede inducir la producción de LDH y lactato, mientras que el lactato induce la liberación de TNF- α e IL-6 en algunas células (24). Vale la pena preguntarse por qué no se encontró esta relación en el grupo de pacientes con alteración tiroidea.

Conclusiones: Pueden encontrarse niveles elevados alterados de hormonas tiroideas en pacientes con DM2, así mismo la alteración más frecuente parece ser el desarrollo de hipotiroidismo, reflejado en este estudio a través de la disminución de los niveles séricos de T4L.

Se ha insinuado la utilización de la LDH como prueba de cribado para el diagnóstico de hipotiroidismo, pero de acuerdo con nuestros resultados en pacientes con DM2 el comportamiento sérico de la LDH parece cambiar, por lo que se sugieren estudios más completos que permitan aclarar su papel en cada situación. Se cree que la relación entre la TSH y la LDH se explica mediante modificaciones en el funcionamiento hepático.

Durante el curso de DM2 hay aumento en el estrés oxidativo y en la producción de citoquinas, evidenciado a través de los niveles de IL-6, esta molécula junto con la LDH podrían llevar una relación recíproca, sin embargo al parecer cambia esta asociación cuando se presentan de manera sobre agregada disturbios en la función tiroidea. Es necesario realizar más investigaciones que permitan comprender los mecanismos que subyacen la enfermedad tiroidea durante la DM2.

Por lo anterior, se recomienda realizar análisis periódicos de la función tiroidea en pacientes con DM2, ya que la detección temprana de alteraciones podría prevenir complicaciones y reducir la tasa de mortalidad.

Bibliografía

1. Golden S., Robinson K., Saldanha I., et al. Blair Anton, and Paul W. Ladenson Prevalence and Incidence of Endocrine and Metabolic Disorders in the United States: A Comprehensive Review. *J Clin Endocrinol Metab*, June 2009, 94(6):1853–1878.
2. Liberman C. Prevalencia e incidencia de los principales trastornos endocrinos y metabólicos. *Rev. Med. Clin. CONDES* - 2013; 24(5): 735-741
3. Asociación Colombiana de Endocrinología. Consenso Colombiano para el diagnóstico y manejo de las enfermedades tiroideas. *Acta Médica Colombiana* Vol. 24 N° 4 - Julio-Agosto – 1999.
4. Stuart Ira Fox. *Fisiología Humana*. Ed. McGraw-Hill 10ª Ed. 2011: 311-354.
5. Azigne N. Type 2 diabetes mellitus and thyroid dysfunction: an intertwined duo. *Africa Health*. 2015: 21- 23.
6. Aruna D. Pradhan, MD, MPH. JoAnn E. Manson, MD, DrPH. Nader Rifai, PhD. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA*. 2001 Jul 18;286(3):327-34
7. Lakatos Peter, foldes janos, horvath csaba, Kiss laszlo, Agnes tatra laszlo i, istvan takacs, gabor tarjan†, and paula h. Stern. Serum Interleukin-6 and Bone Metabolism in Patients with Thyroid Function Disorders. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. Vol. 82, No. 1.
8. Pepys MB, Hirschfield GM (2003). «C-reactive protein: a critical update». *J Clin Invest* 111(12): 1805-12. doi:10.1172/JCI18921. PMC 161431. PMID 12813013.)
9. N. Kashihara, Y. Haruna, V.K. Kondeti, and Y.S. Kanwar. Oxidative Stress in Diabetic Nephropathy. *Curr Med Chem*. 2010 ; 17(34): 4256–4269.
10. M. Guerra, M. Avarado, D. Libardo, A. Torres. Relación entre la Hb glicosilada, antioxidantes totales y la actividad de las enzimas antioxidantes superóxido dismutasa (SOD) y glutatión peroxidasa en pacientes con DMT2 controlados y no controlados en Bogotá. Universidad javeriana. *Revista facultad de ciencias* vol 10, 91-97 año 2005.
11. Azigne N. Type 2 diabetes mellitus and thyroid dysfunction: an intertwined duo. *The African Journal of Diabetes Medicine*. 2015; 22 (2): 1-23.
12. Aschner P. Epidemiología de la diabetes en Colombia. *Av Diabetol*. 2010; 26:95-100) (Asociación Colombiana de Endocrinología. Consenso colombiano para el diagnóstico y manejo de las enfermedades tiroideas. *Acta Médica Colombiana*. 1999; 24(4): 159-174.
13. McGrowder DA. Serum creatine kinase and lactate dehydrogenase activities in patients with thyroid disorders. *Nigerian Journal of Clinical Practice*. 2011; 14 (4): 454- 459.
14. Pradhan A. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *Journal American Medical Association*. 2001; 286 (3): 327-334.
15. Ministerio de Salud y Protección social. Resolución número 0002465 de 14 de Junio 2016. Clasificación antropométrica del estado nutricional para

Adultos de 18 a 64 años de edad, según el Índice de Masa corporal - IMC. Pág. 15.

16. Abozenah H. Relation between thyroid hormone concentration and serum levels of interleukin-6 and interleukin-10 in patients with nonthyroidal illness including chronic kidney disease. *Iranian Journal of Kidney Diseases*. 2008; 2 (1): 16-23
17. Rasmussen AK, Feldt-Rasmussen U, Bendtzen K. The effect of interleukin-1 on the thyroid gland. *Autoimmunity*. 1993;16:141-8.
18. Brandan N. Hormonas Tiroideas. Actualización. Universidad Nacional del Nordeste. 2007; 1: 1-7.
19. Antunes T. Thyroid-Stimulating Hormone stimulates Interleukin-6 release from 3T3-L1 adipocytes through a cAMP-Protein Kinase pathway. *Obesity Research*. 2005; 13 (12): 2066-2071.
20. Antunes T. Thyroid-Stimulating Hormone induces Interleukin-6 release from human adipocytes through activation of the nuclear factor-kB pathway. *Endocrinology*. 2008; 149 (6): 3062-3066.
21. Christ-Crain M. Elevated C-reactive protein and homocysteine values: cardiovascular risk factors in hypothyroidism? A cross-sectional and a double-blind, placebo-controlled trial. *Atherosclerosis*. 2003;166: 379–86.
22. Nagasaki T. Increased levels of C-reactive protein in hypothyroid patients and its correlation with arterial stiffness in the common carotid artery. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2007; 61: 167-172)
23. Roti E. Serum concentrations of myoglobin, creatine kinase, lactate dehydrogenase and cardiac isoenzymes in euthyroid, hypothyroid and hyperthyroid subjects. *Ric Clin Lab* 1980;10:609-17.
24. Wu Yong. Lactate, a neglected factor diabetes and cáncer interaction. *Mediators of Inflammation*. 2016; 1: 1-12.