

**UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO**  
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
PROGRAMA DE ESTUDIO DE MEDICINA HUMANA



**TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO**

---

**Hipotiroidismo subclínico como factor asociado a mal control glucémico  
en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2**

---

**Área de Investigación:**

Cáncer y enfermedades no transmisibles

**Autor:**

Mendiburu Egúsquiza, Tania Lisset

**Jurado Evaluador:**

**Presidente:** Serrano García, Juan Carlos

**Secretario:** Azabache Sánchez, Rocío del Carmen

**Vocal:** Chávez Rimarachín, Manuel Bertoni

**Asesor:**

Romero Diaz, Melissa Ysabel

Código Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-4343-0353>

**TRUJILLO – PERÚ**

**2023**

# Hipotiroidismo subclínico como factor asociado a mal control glucémico en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2

## INFORME DE ORIGINALIDAD

12%

INDICE DE SIMILITUD

13%

FUENTES DE INTERNET

5%

PUBLICACIONES

4%

TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

## FUENTES PRIMARIAS

1

[repositorio.upao.edu.pe](http://repositorio.upao.edu.pe)

Fuente de Internet

6%

2

[hdl.handle.net](http://hdl.handle.net)

Fuente de Internet

4%

3

[repositorio.uns.edu.pe](http://repositorio.uns.edu.pe)

Fuente de Internet

1%

4

[dspace.unitru.edu.pe](http://dspace.unitru.edu.pe)

Fuente de Internet

1%

5

[repositorio.unfv.edu.pe](http://repositorio.unfv.edu.pe)

Fuente de Internet

1%

Excluir citas

Activo

Excluir coincidencias < 1%

Excluir bibliografía

Activo



## DECLARACIÓN DE ORIGINALIDAD

Yo, **Melissa Ysabel Romero Diaz**, docente del Programa de Estudio de Medicina Humana, de la Universidad Privada Antenor Orrego, asesor de la tesis de investigación titulada **“Hipotiroidismo subclínico como factor asociado a mal control glucémico en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2”**, autor **Tania Lisset Mendiburu Egúsquiza**, dejo constancia de lo siguiente:

- El mencionado documento tiene un índice de puntuación de similitud de 12%. Así lo consigna el reporte de similitud emitido por el software Turnitin el viernes 24 de noviembre de 2023.
- He revisado con detalle dicho reporte y la tesis, y no se advierte indicios de plagio.
- Las citas a otros autores y sus respectivas referencias cumplen con las normas establecidas por la universidad.

Ciudad y fecha: Trujillo, 24 de noviembre de 2023

### ASESOR

Melissa Ysabel Romero Diaz

DNI: 16803764

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4343-0353>

FIRMA:



MELISSA ROMERO DIAZ  
MEDICINA INTERNA  
CMP. 45574 RNE: 27455  
Hospital de Alta Complejidad  
"VIRGEN DE LA PUERTA"  
ESSALUD

### AUTOR

Tania Lisset Mendiburu Egúsquiza

DNI: 75721890

FIRMA:



## DEDICATORIA

*A mis queridos padres y hermana.*

*Por estar acompañándome en todos estos años de estudio, brindándome su apoyo y esfuerzo para cumplir mis metas, han sido mi fortaleza para desarrollarme como persona y futura profesional. Gracias por creer en mí y estar siempre a mi lado.*

## AGRADECIMIENTO

*A mi asesora, la Dra. Melissa Romero,  
por sus enseñanzas, su aporte y su  
tiempo dedicado al realizar este  
proyecto.*

*A mis amigas, por su apoyo en todo el  
transcurso de la tesis, brindándome  
consejos y palabras de aliento cada día.*

## RESUMEN

**Objetivo:** Determinar si el hipotiroidismo subclínico es un factor asociado a mal control glucémico en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2.

**Material y método:** Estudio observacional, analítico y transversal, donde se evaluó 154 historias clínicas de pacientes adultos atendidos en los consultorios externos del servicio de endocrinología del Hospital de Alta Complejidad “Virgen de la Puerta” durante el periodo 2021 – 2022, que cumplieron con los criterios de selección. Para establecer la asociación entre las variables de estudio se aplicó la prueba Chi Cuadrado de Pearson considerando significativa si la probabilidad de equivocarse era menor al 5% ( $p < 0,05$ ); para estimar la fuerza de asociación se calculó la razón de prevalencias (RP), con su respectivo intervalo de confianza al 95%.

**Resultados:** Del total de los pacientes adultos diagnosticados de diabetes mellitus tipo 2 con hipotiroidismo subclínico, el 21,3% presentaron mal control glucémico, mientras que el 26,7%, presentaron buen control glucémico. Al comparar ambos grupos no se observó diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,4409$ ). Entre las variables intervinientes, tanto en el análisis bivariado como multivariado, se observó asociación significativa entre el tiempo de evolución de la DM2 y el mal control glucémico, determinando que los pacientes con un tiempo de evolución  $\geq 10$  años de DM2, presentaron 2,76 veces más riesgo de tener mal control glucémico que los pacientes con  $< 10$  años de DM2 (IC al 95%: 1.395 - 5.460;  $p=0.004$ ).

**Conclusiones:** El hipotiroidismo subclínico no es un factor asociado a mal control glucémico en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

**Palabras claves:** *hipotiroidismo subclínico, mal control glucémico, diabetes mellitus.*

## ABSTRACT

**Objective:** To determine whether subclinical hypothyroidism is a factor associated with poor glycemic control in adult patients with type 2 diabetes mellitus.

**Methods:** Observational, analytical and cross-sectional study, where 154 clinical histories of adult patients attended in the outpatient clinics of the endocrinology service of the Hospital de Alta Complejidad "Virgen de la Puerta" during the period 2021 - 2022, who met the selection criteria, were evaluated. To establish the association between the study variables, the Pearson's Chi-Square test was applied, considering significant if the probability of error was less than 5% ( $p < 0.05$ ); to estimate the strength of association, the prevalence ratio (PR) was calculated, with its respective 95% confidence interval.

**Results:** Of all the adult patients diagnosed with type 2 diabetes mellitus with subclinical hypothyroidism, 21.3% presented poor glycemic control, while 26.7% presented good glycemic control. When comparing both groups, no statistically significant difference was observed ( $p=0.4409$ ). Among the intervening variables, both in the bivariate and multivariate analysis, a significant association was observed between the time of evolution of DM2 and poor glycemic control, determining that patients with a time of evolution  $\geq 10$  years of DM2 had 2.76 times the risk of having poor glycemic control than patients with  $< 10$  years of DM2 (95% CI: 1.395 - 5.460;  $p=0.004$ ).

**Conclusions:** Subclinical hypothyroidism is not a factor associated with poor glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus.

**Key words:** *subclinical hypothyroidism, poor glycemic control, diabetes mellitus.*

## **PRESENTACIÓN**

De acuerdo con el Reglamento de Grados y Títulos de la Universidad Privada Antenor Orrego, presento la Tesis Titulada “HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO COMO FACTOR ASOCIADO A MAL CONTROL GLUCÉMICO EN PACIENTES ADULTOS CON DIABETES MELLITUS TIPO 2”, un estudio observacional, analítico y transversal, que tiene como objetivo determinar si el hipotiroidismo subclínico es un factor asociado a mal control glucémico en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2. Con la intención de brindar información digna de mención en futuras investigaciones, así como permitir adoptar mejores medidas de control del estado glucémico en los pacientes diabéticos.

Por lo tanto, someto la presente Tesis para obtener el Título de Médico Cirujano a evaluación del jurado.

## ÍNDICE

DEDICATORIA.....	4
AGRADECIMIENTOS.....	5
RESUMEN.....	6
ABSTRACT.....	7
PRESENTACION.....	8
I. INTRODUCCIÓN.....	10
II. ENUNCIADO DEL PROBLEMA.....	15
III. HIPÓTESIS .....	15
IV. OBJETIVOS .....	15
4.1. OBJETIVO GENERAL.....	15
4.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS.....	15
V. MATERIAL Y MÉTODO.....	16
5.1. DISEÑO DE ESTUDIO.....	16
5.2. POBLACIÓN Y MUESTRA .....	16
5.3. CRITERIOS DE SELECCION.....	17
5.4. MUESTRA.....	17
5.5. VARIABLES .....	18
5.6. DEFINICIONES OPERACIONALES.....	19
5.7. PROCEDIMIENTO.....	20
5.8. PLAN DE ANALISIS DE DATOS.....	20
VI. RESULTADOS.....	22
VII. DISCUSIÓN.....	25
VIII. CONCLUSIONES.....	29
IX. RECOMENDACIONES.....	30
X. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	31

XI. ANEXOS.....36

## I. INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus es considerada como una de las patologías endocrinas de larga data más recurrentes y prevalentes en la población mundial <sup>(1)</sup>. Según la Federación Internacional de Diabetes, en el año 2021, alrededor de 537 millones de personas adultas padecen diabetes, es decir que 1 de cada 10 presentan este trastorno; de los cuales en Sur y Centroamérica conforman un total de 32 millones de diabéticos <sup>(2)</sup>. En el Perú, el Instituto Nacional de Estadística e Informática (INEI) determinó que hasta el año 2021, el 4,5% de peruanos adultos fueron diagnosticados alguna vez en su vida de Diabetes Mellitus, afectando con mayor prevalencia a las mujeres <sup>(3)</sup>. Conllevando a que el aumento del número de casos de diabetes, también genere un aumento en sus complicaciones como son las enfermedades cardiovasculares, la discapacidad visual, las amputaciones en los miembros inferiores, así como la discapacidad y mortalidad temprana <sup>(4)</sup>.

La diabetes mellitus se caracteriza por la deficiente secreción de insulina, una falla en su acción o ya sea en ambos casos, generando una hiperglucemia de forma crónica junto con la asociación a diversas complicaciones tanto microvasculares como macrovasculares <sup>(5)</sup>. Está clasificada, según la American Diabetes Association (ADA), como diabetes mellitus tipo 1, tipo 2, diabetes según diversas etiologías y diabetes gestacional <sup>(6)</sup>.

La diabetes mellitus tipo 2 es considerada como el subtipo más frecuente de este trastorno, representando aproximadamente el 95% de la población diabética <sup>(7)</sup>. Mediante el uso de exámenes bioquímicos permiten determinar una adecuada vigilancia y corregir las alteraciones que se puedan presentar en la evolución de la enfermedad, por lo tanto, el control glucémico se considera como uno de los análisis de rutina que se realizan a estos pacientes <sup>(8)</sup>.

De acuerdo a las Guías ADA, el control de la glucemia se rige mediante varios parámetros, siendo la medición de la hemoglobina glucosilada (HbA1c) como el examen más utilizado en la práctica clínica, teniendo como objetivo una meta inferior al 7%, esto debido a su alto valor predictivo en las complicaciones diabéticas, ya que ha demostrado grandes beneficios en el control glucémico a largo plazo; por lo tanto, es necesario su evaluación rutinaria en el seguimiento de todo los pacientes diabéticos <sup>(9)</sup>. De acuerdo a un estudio realizado en los años 2020 y 2021 en el Perú, se halló que el 56% de los casos diabéticos presentaron valores de hemoglobina glucosilada superiores al 7%, por lo que se observa una alta prevalencia del control glucémico inadecuado <sup>(10)</sup>.

Es importante reconocer que existen diversos factores que pueden afectar al control de la glucosa en sangre en el paciente diabético <sup>(11)</sup>; de las cuales, las patologías tiroideas están relacionadas con el empeoramiento del control glucémico, siendo el hipertiroidismo, así como el hipotiroidismo, uno de los trastornos que pueden generar una mayor insulinoresistencia junto con el creciente riesgo de complicaciones en la diabetes <sup>(12)</sup>.

Las enfermedades tiroideas prevalecen en la población mundial en un estimado del 5 a 10%, de los cuales, en las consultas endocrinológicas corresponden aproximadamente el 40% de este tipo de patologías <sup>(13)</sup>. El hipotiroidismo se define por la deficiente producción de las hormonas tiroideas causadas por una alteración de la misma glándula tiroidea (primaria) o por causas hipofisarias (secundaria) o hipotalámicas (terciaria) <sup>(14)</sup>.

El hipotiroidismo subclínico está caracterizado por valores elevados de tirotrópica sérica (denominado también TSH) con niveles normales de tiroxina libre (FT4) y puede afectar hasta el 10% de la población adulta <sup>(15,16)</sup>. La mayoría de pacientes con hipotiroidismo subclínico suelen tener valores de TSH < 10 mIU/L, del cual como estado inicial puede progresar hasta el hipotiroidismo manifiesto <sup>(17)</sup>. Las manifestaciones clínicas como fatiga, intolerancia al frío,

constipación, aumento de peso asimismo la alteración cognitiva y de memoria suelen presentarse de forma leve a diferencia del hipotiroidismo clínico <sup>(18)</sup>.

El hipotiroidismo subclínico es uno de los trastornos tiroideos que se presenta con mayor frecuencia en los pacientes diabéticos <sup>(19)</sup>, lo que a su vez refleja la importante relación del hipotiroidismo subclínico con los niveles altos de glucosa sanguínea, por lo tanto, los valores alterados de las hormonas tiroideas pueden influir en el grado de glucosa en sangre, así como en el de la hemoglobina glucosilada (HbA1c) <sup>(20)</sup>. A pesar de la alta recurrencia de hipotiroidismo subclínico que se presenta en los pacientes diabéticos incluyendo una sintomatología inespecífica, las guías clínicas presentan poca información sobre el cribado del perfil tiroideo además de diversas contradicciones en cada una de ellas, generando que no se pueda diagnosticar a tiempo este trastorno, aumentando el riesgo de complicaciones en el futuro <sup>(12)</sup>.

**Cho JH, y col.** En este estudio realizado a 678 pacientes coreanos con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, tuvo como objetivo averiguar si el hipotiroidismo subclínico se asocia al control glucémico. El control de la glucemia se clasificó en tres grupos: HbA1c < 7 %; HbA1c ≥ 7% a < 9%; y HbA1c ≥ 9%. Se encontró que la prevalencia en pacientes diabéticos con hipotiroidismo subclínico, fue superior en el grupo con HbA1c ≥ 9% que en el grupo de HbA1c < 7 % (12,3% vs 6.2%). Además, en el grupo de HbA1c ≥ 9%, hubo asociación estadísticamente significativa con el Hipotiroidismo subclínico [OR: 2,52; IC del 95 %, 1,09 a 5,86; p = 0,031]. Con estos resultados se concluye la estrecha relación entre el hipotiroidismo subclínico y el mal control glucémico en adultos diabéticos tipo 2 <sup>(21)</sup>.

**Sharma P, y col.** Realizaron una investigación para identificar la asociación de hipotiroidismo subclínico con el control de la glucemia en pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2. Se evaluó a 205 pacientes mayores de 40 años con información de estudios tiroideos completos, asimismo de

hemoglobina glicosilada (HbA1c). Se evidenció que la frecuencia de hipotiroidismo subclínico en los pacientes con peor control glucémico (HbA1c 7–9 % y > 9%) presentaron un 39.7% [p = 0,350] y un 33% [p = 0,867] respectivamente; siendo mucho mayor que el grupo de HbA1c < 7% que correspondió un 27%; sin embargo, de acuerdo a los valores observados, no hubo una asociación significativa entre ambas variables, concluyendo que el hipotiroidismo subclínico no es un factor asociado al control glucémico deficiente (22)

**Liu Y, y col.** Elaboraron un estudio prospectivo, de casos y controles en el que fueron incluidos 60 pacientes diabéticos tipo 2 con hipotiroidismo subclínico y 30 diabéticos tipo 2 sin hipotiroidismo subclínico; evaluando si el hipotiroidismo subclínico influye al mal control glucémico en estos pacientes. Se le realizaron exámenes de laboratorio que incluyeron: HbA1c, TSH, FT4, entre otros; encontrando que en valores elevados de HbA1c ( $8.3 \pm 1.1$ ) se relacionó significativamente en el grupo de DM2 que presentaban hipotiroidismo subclínico ( $P < 0,001$ ). Lo que concluye el hipotiroidismo subclínico se correlacionó positiva y control glucémico deficiente (23).

**Nacimba AV, y col.** Realizaron un análisis para precisar si los elevados niveles de TSH se relacionan con la pérdida de control glucémico en pacientes diabéticos tipo 2 que lleven tratamiento con hipoglucemiantes orales en un hospital de Quito, Ecuador. Se recolectaron las historias clínicas de 106 pacientes que se realizaron exámenes de hemoglobina glicosilada y pruebas tiroideas. Consideraron como niveles elevados de TSH a los que presentaron valores  $>6,16\text{uUI/m}$ . Se detectó a un total de 11 pacientes con TSH  $>6,16\text{uUI/m}$ , de los cuales 8 presentaron un control glucémico inadecuado (HbA1c  $>7\%$ ) mientras que solo 3 pacientes diabéticos tuvieron un control glucémico adecuado (HbA1c  $< 7\%$ ). Al momento de analizar la asociación entre ambas variables, mediante la prueba de Fisher, se encontró que no hubo asociación estadísticamente significativa ( $p=0,524$ ). En esta investigación se concluye que

en los niveles de TSH aumentados no presentaron una estrecha relación con la pérdida de control glucémico en los pacientes diabéticos <sup>(24)</sup>.

En la población mundial, la diabetes mellitus junto con las disfunciones tiroideas son los trastornos endocrinos más recurrentes que se observan en los servicios de endocrinología, en el cual la población peruana no es ajena a estas patologías. La diabetes mellitus tipo 2 es uno de los subtipos más comunes entre los diabéticos, por lo que resulta de vital importancia mantener un control glucémico adecuado para evitar las graves complicaciones que influyen en la satisfacción personal del paciente. Por lo tanto, se debe tomar en cuenta, la incidencia de hipotiroidismo subclínico que se presentan en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, ya que pueden llegar a afectar los niveles de hemoglobina glucosilada generando un control glucémico inadecuado. Esta exploración surgió de la necesidad de estudiar si el hipotiroidismo subclínico es un factor asociado al mal control glucémico en los pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2, teniendo en cuenta que es importante poder considerar estudios tiroideos como ayuda a buscar los posibles factores que conlleven a un mal control glucémico en los diabéticos de tipo 2 para así permitir adoptar mejores medidas en el manejo terapéutico disminuyendo el riesgo a complicaciones futuras y brindando una mejor calidad de vida. Además, diversos estudios han demostrado que no hay una clara confirmación si estas dos variables se asocian entre sí, asimismo, en las guías se observan contradicciones con la aplicación del cribado tiroideo en la diabetes; por lo que es ventajoso realizar este trabajo para unir más información digna de mención en futuras investigaciones y contribuir a estudios a nivel nacional.

## **II. ENUNCIADO DEL PROBLEMA**

¿Es el hipotiroidismo subclínico es un factor asociado a mal control glucémico en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2?

## **III. HIPÓTESIS**

Hipótesis nula (H0): el hipotiroidismo subclínico no es un factor asociado a mal control glucémico en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2

Hipótesis alterna (Hi): el hipotiroidismo subclínico si es un factor asociado a mal control glucémico en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2

## **IV. OBJETIVOS**

### **4.1. Objetivo general:**

- Determinar si el hipotiroidismo subclínico es un factor asociado a mal control glucémico en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2.

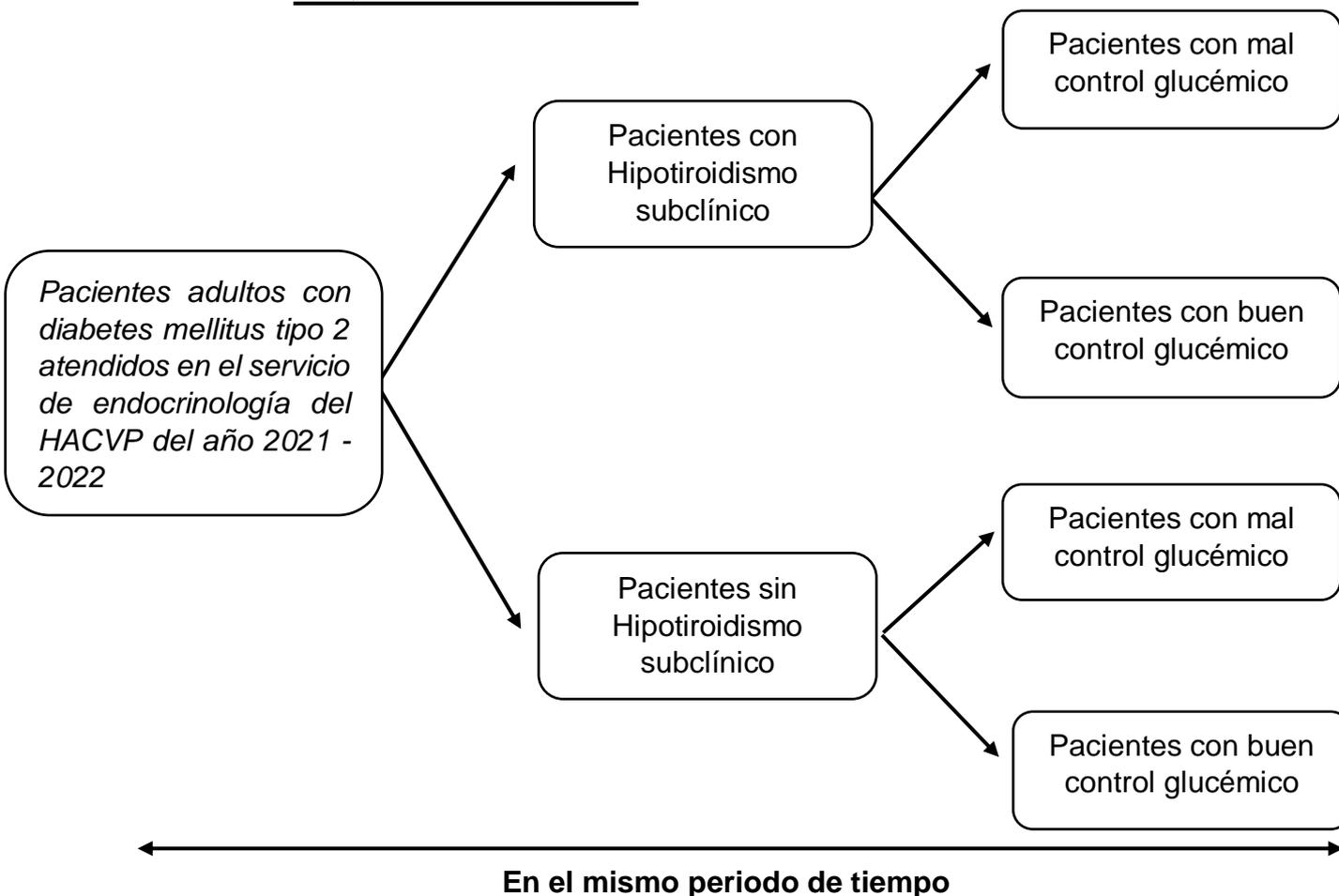
### **4.2. Objetivos específicos:**

- Determinar la frecuencia de pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 con hipotiroidismo subclínico que presentan mal control glucémico.
- Determinar la frecuencia de pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 con hipotiroidismo subclínico que presentan buen control glucémico.
- Comparar la frecuencia de pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 con hipotiroidismo subclínico que presentan mal y buen control glucémico.
- Determinar si el hipotiroidismo subclínico y el mal control glucémico se asocia en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 según las variables intervinientes.

## V. MATERIAL Y METODO

### 5.1. DISEÑO DE ESTUDIO: Observacional, analítico y transversal.

#### ESQUEMA DEL DISEÑO



### 5.2. POBLACIÓN Y MUESTRA

**POBLACIÓN DE ESTUDIO:** pacientes adultos atendidos en los consultorios externos de endocrinología en el Hospital de Alta Complejidad “Virgen de la Puerta” durante el periodo 2021 – 2022.

### **5.3. CRITERIOS DE SELECCIÓN:**

#### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN:**

- Pacientes con diagnóstico de Diabetes mellitus tipo 2
- Pacientes mayores de 18 años.
- Pacientes de ambos sexos.
- Pacientes con historias clínicas que presenten los resultados de hemoglobina glicosilada y perfil tiroideo en un tiempo no mayor de 3 meses entre cada resultado, y tomados durante el periodo de estudio.

#### **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- Pacientes con hipertiroidismo o hipotiroidismo clínico.
- Pacientes con diabetes Mellitus tipo 1 o diabetes gestacional.
- Pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con menos de 3 meses de evolución.
- Pacientes que no reciban tratamiento farmacológico antidiabético.
- Pacientes con datos incompletos en sus historias clínicas.

### **5.4. MUESTRA**

El tipo de muestreo empleado es el aleatorio simple, la unidad de análisis lo conforma cada paciente adulto con diabetes mellitus tipo 2 atendido en el consultorio externo de endocrinología del Hospital de Alta Complejidad “Virgen de la Puerta” durante el periodo comprendido entre enero 2021 a diciembre 2022, la unidad de muestreo es la historia clínica de cada paciente que cumpla con los criterios de inclusión y exclusión, el tamaño de muestra se obtuvo según el diseño de formula de muestras finitas obteniendo un valor de 154 sujetos.

## 5.5. VARIABLES:

Nombre	Efecto	Tipo	Registro
Mal Control glucémico	Dependiente	Cualitativa / Nominal	Si = HbA1c $\geq$ 7% No =HbA1c < 7%
Hipotiroidismo subclínico	Independiente	Cualitativa / Nominal	Si / No.
Edad	Interviniente	Cuantitativa / discreta	Años.
Sexo	Interviniente	Cualitativa / Nominal	Masculino Femenino.
Tiempo de evolución de la Diabetes mellitus tipo 2	Interviniente	Cualitativa / Nominal	Grupo < 10 años Grupo $\geq$ 10 años.
Tipo de tratamiento	Interviniente	Cualitativa / Nominal	Antidiabéticos orales Insulinoterapia Tratamiento combinado.
Dislipidemia	Interviniente	Cualitativa / Nominal	Si / No.
Hipertensión arterial	Interviniente	Cualitativa / Nominal	Si / No.
Enfermedad renal crónica	Interviniente	Cualitativa / Nominal	Si / No.

\*HbA1C, hemoglobina glucosilada.

## 5.6. DEFINICIÓN OPERACIONAL:

- **Mal control glucémico:** Evaluación del estado glucémico del paciente diabético, medido de acuerdo a los valores de hemoglobina glucosilada, definido un mal control glucémico a valores de HbA1c  $\geq$  7% (9).
- **Hipotiroidismo subclínico:** Representado por los valores de elevados de TSH sérica ( $\geq$ 4,5 – 9,9 mU/L) y por rangos normales de T4 libre (0,8 – 1,8ng/dL) (25, 26, 27).
- **Edad:** tiempo de vida de cada persona en años hasta la recolección de los datos.
- **Sexo:** grupo fenotípico del paciente según lo registrado en la historia clínica.
- **Tiempo de evolución de la Diabetes mellitus tipo 2:** tiempo progresado de la diabetes mellitus tipo 2 en el paciente desde el momento de su diagnóstico (28), medido en  $<$  10 años o  $\geq$  10 años de evolución.
- **Tipo de tratamiento:** tratamiento farmacológico del paciente adulto con diabetes mellitus tipo 2, evaluado mediante tres parámetros: el uso de antidiabéticos orales, tratamiento con insulina o tratamiento combinado (antidiabéticos orales y uso de insulina).
- **Dislipidemia:** se define por los valores altos de las concentraciones plasmáticas de colesterol, triglicéridos o de ambos parámetros (mixta) (29); obtenido del diagnóstico registrado en la historia clínica.
- **Hipertensión arterial:** presión arterial con valores de  $\geq$ 140/90 mmhg después de haberse realizados estudios repetidos (30); obtenido del diagnóstico registrado en la historia clínica.
- **Enfermedad renal crónica:** se define por el trastorno estructural o de funcionalidad renal, que persevera mayor de los 3 meses de evolución, además de la presencia de la disminución del filtrado glomerular ( $<$  60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (31); obtenido del diagnóstico registrado en la historia clínica.

## **5.7. PROCEDIMIENTO:**

Se realizó el trámite documentario en la escuela de Medicina Humana de la Universidad Privada Antenor Orrego para obtener la inscripción y aprobación del proyecto de tesis, del mismo modo se requirió la autorización al director y comité encargado de investigación del Hospital de Alta Complejidad “Virgen de la Puerta” para acceder a los archivos clínicos, se examinaron las historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 atendidos en los consultorios externos del servicio de Endocrinología durante el periodo 2021 – 2022, se verificaron los expedientes clínicos y se registró quienes presentaban o no mal control glucémico revisando los exámenes de hemoglobina glucosilada, igualmente se registró quienes presentaban o no hipotiroidismo subclínico mediante la revisión de los valores de perfil tiroideo de cada paciente, además se contó con los datos de las variables intervinientes hasta completar el tamaño muestral.

## **5.8. PLAN DE ANÁLISIS DE DATOS:**

### **ANÁLISIS DE DATOS:**

Los datos obtenidos de la hoja de recolección fueron ingresados a una base de datos en Microsoft Excel 2016 para ser analizados en el programa estadístico IBM SPSS STATISTICS 27.

### **ESTADÍSTICA ANALÍTICA:**

Para el estudio de las variables de interés se utilizó el análisis bivariado con la prueba no paramétrica de Chi Cuadrado de Pearson, y el análisis multivariado con la prueba regresión logística; asimismo para determinar las variables asociadas se utilizó el estadígrafo razón de prevalencia (RP) siendo significativa

si se obtiene un valor  $p < 0.05$ , además del cálculo intervalo de confianza (IC) al 95%.

## **ASPECTOS ÉTICOS**

El presente estudio se contó con la autorización aprobada por el comité de Ética de la Universidad Privada Antenor Orrego y con el permiso del Comité de Investigación y Ética del Hospital de Alta Complejidad “Virgen de la Puerta”. Adicionalmente, se tomó en consideración los principios de la Declaración de Helsinki respetando la dignidad, protegiendo sus derechos y bienestar, preservando íntegramente el anonimato de los sujetos <sup>(32)</sup>. De igual manera se cumplieron los artículos 63° y 64° del Código de Ética y Deontología del Colegio Médico del Perú <sup>(33)</sup>, así como los lineamientos de finalidad, proporcionalidad y calidad descritos en la Ley N° 29733 “Ley de Protección de Datos Personales”.

## VI. RESULTADOS

En la presente investigación incluyó un total de 154 pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, de los cuales se observó que entre los pacientes con hipotiroidismo subclínico, el 21.3% presentaron mal control glucémico, mientras que el 26.7% de estos pacientes no presentaron mal control glucémico lo que resalta una ligera prevalencia mayor en el segundo grupo, en cuanto a la asociación entre ambas variables se observa que, la variable independiente estudiada (hipotiroidismo subclínico) no mostró una asociación significativa con el mal control glucémico (Rp: 0,88; IC al 95%: 0,64 - 1,22; p=0,4409) (Tabla N°1).

En el análisis bivariado donde se asoció las otras variables que pueden intervenir con el mal control glucémico, se determinó que el tiempo de evolución de la diabetes mellitus tipo 2 es un factor que aumenta la probabilidad de desarrollar mal control glucémico en donde los pacientes con un tiempo de DM2 con  $\geq 10$  años de evolución tienen 1,53 veces más riesgo que aquellos pacientes con un tiempo de DM2  $<10$  años de evolución (RP=1,53; IC 95%: 1,11 - 2,11) con una significancia de  $p = 0,0031$ . En el mismo sentido, se determinó que los pacientes con tratamiento de antidiabético orales presentan solo 0,63 veces más probabilidad para desarrollarlo mal control glucémico (RP=0,63; IC 95%: 0.48 - 0.83) con un valor significativo de  $P=0,0005$ , mientras que los pacientes con tratamiento combinado tuvieron 1,53 veces más probabilidad para presentar mal control glucémico (RP= 1,53; IC 95%: 1.22 - 1.95; P=0,001) (Tabla N°2).

Por otro lado, en el análisis multivariado, se encontró y revalidó lo hallado en el análisis bivariado, en el cual luego del ajuste con las variables significativas, solo la variable tiempo de evolución de la diabetes mellitus tipo 2 se asocia al mal control glucémico ( $p=0,032$ ), en donde si un paciente tiene el tiempo de evolución de la DM2 de 10 a más años, la probabilidad de incrementar el riesgo de presentar un mal control glucémico es de 2,76 veces (IC al 95%: 1.395 - 5.460;  $p = 0,004$ ) que los que tiene menos de 10 de evolución (Tabla N°3).

**TABLA N° 1: Hipotiroidismo subclínico como factor asociado a mal control glucémico en pacientes adultos con Diabetes mellitus tipo 2 atendidos en los consultorios externos de endocrinología del Hospital Alta complejidad “Virgen de la puerta”. Periodo 2021-2022**

Hipotiroidismo subclínico	Mal Control glucémico				Rp	IC 95%	p
	SI		NO				
	Frecuencia	%	Frecuencia	%			
SI	20	(21,3%)	16	(26,7%)	0,88	(0,64 - 1,22)	0,4409
NO	74	(78,7%)	44	(73,3%)			
<b>Total</b>	94	100%	60	100%			

RP: Razón de prevalencia

**TABLA N°2: Análisis bivariado de las variables intervinientes asociadas a mal control glucémico en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 atendidos en los consultorios externos de endocrinología del Hospital Alta complejidad “Virgen de la puerta”. Periodo 2021-2022**

Variables	Mal Control glucémico		Rp	IC 95%	p
	SI (n=94)	NO (n=60)			
<b>Edad</b>	66,49 ± 2,21	67,55 ± 2,67	No aplica		0,546
<b>Sexo</b>					
Masculino	44 (46,8%)	34 (56,7%)	0,85	(0,67 - 1,10)	0,2328
Femenino	50 (53,2%)	26 (43,3%)			
<b>Tiempo de evolución de La DM2</b>					
≥ 10 años	69 (73,4%)	30 (50,0%)	1,53	(1,11 - 2,11)	<b>0,0031</b>
< 10 años	25 (26,6%)	30 (50,0%)			

<b>Tipo de Tratamiento</b>									
Antidiabéticos Orales	37	(39,4%)	41	(68,3%)	0,63	(0.48 - 0.83)	<b>0,0005</b>		
Insulinoterapia Tratamiento Combinado	17	(18,1%)	8	(13,3%)	1,13	(0.84 - 1.54)	0,4355		
	40	(42,6%)	11	(18,3%)	1,53	(1.22 - 1.95)	<b>0,001</b>		
<b>Dislipidemia</b>									
Si	59	(62,8%)	31	(51,7%)					
No	35	(37,2%)	29	(48,3%)	1,2	(0,92 - 1,57)	0,1729		
<b>Hipertensión Arterial</b>									
Si	66	(70,2%)	39	(65,0%)					
No	28	(29,8%)	21	(35,0%)	1,1	(0,82 - 1,46)	0,4982		
<b>Enfermedad Renal Crónica</b>									
Si	28	(29,8%)	19	(31,7%)					
No	66	(70,2%)	41	(68,3%)	0,96	(0,73 - 1,28)	0,8049		

Fuente: Archivos del Hospital Alta Complejidad Virgen de la puerta, 2021-2022.

**TABLA N°3: Análisis multivariado para mal control glucémico según las variables significativas en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 atendidos en los consultorios externos de endocrinología del Hospital Alta complejidad “Virgen de la puerta”. Periodo 2021-2022**

<b>Variables en la ecuación</b>	<b>b</b>	<b>Wald</b>	<b>Sig.</b>
Tiempo de evolución de la DM2	0,819	4,597	<b>0,032</b>
Tratamiento Antidiabéticos Orales	-0,477	0,844	0,358
Tratamiento Combinado	0,763	1,828	0,176
Constante	-0,029	0,003	0,959

*Regresión logística*

	b	Error estándar	Wald	gl	Sig.	EXP(B)	95% C.I. para EXP(B)	
							Inferior	Superior
<b>Tiempo de Evolución de la DM2</b>	1.015	0.348	8.507	1	<b>0.004</b>	<b>2.76000</b>	1.395	5.460
Constante	0.182	0.271	0.453	1	0.501	0.833		

## VII. DISCUSIÓN

La presente investigación busca evaluar si el hipotiroidismo subclínico es un factor asociado a mal control glucémico en pacientes adultos con DM2, resultando que no hubo diferencia significativa en la prevalencia de hipotiroidismo subclínico entre el grupo con mal control glucémico y el grupo que no presentan mal control glucémico en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 ( $p=0,4409$ ); por lo que, en esta población, el hipotiroidismo subclínico no se asoció al mal control glucémico.

Este resultado guarda relación con lo que sostiene Sharma P, et al (22) que luego del análisis de regresión logística multivariable, concluyeron que el control glucémico deficiente no fue significativamente asociado con el hipotiroidismo subclínico en la población diabética tipo 2.

Sin embargo, nuestros hallazgos contrastan con los resultados de Cho JH, et al (21), donde determinaron una fuerte asociación en los valores de  $hbA1c \geq 9\%$  y hipotiroidismo subclínico (OR: 2,52; IC al 95%: 1,09 – 5,86;  $p < 0,03$ ). De la misma manera, Ye Liu, et al (23) realizó un estudio similar en pacientes diabéticos tipo 2 con hipotiroidismo subclínico, hallando que, el valor de  $hbA1c$  de  $8,3 \pm 0,7 \%$  tuvo una correlación positiva con niveles de TSH de 4 a 10  $ulu/ml$  ( $r = 0,508$ ,  $p < 0,001$ ), lo que concluye la asociación entre estas dos variables. Esto explica que, posiblemente, el contraste de resultados se deba al tomar en cuenta el punto de corte de estos parámetros, ya que considerar valores de  $HbA1c$  más elevados como  $>8\%$  o  $9\%$ , así como valores de TSH  $>4\%$  desarrollan una mayor correlación entre ambos.

En relación a la variable edad en la población de estudio, se encontró que no se asoció significativamente con el mal control glucémico ( $p = 0,546$ ), lo que puede deberse a que la edad promedio de los pacientes que presentaban mal control

glucémico y los que no presentaban fueron similares ( $66,49 \pm 2,21$  frente a  $67,55 \pm 2,67$  años). Este hallazgo concuerda con lo reportado por Souliotis K y col (34) en el que concluye que no hubo diferencias significativas al comparar entre los pacientes mal controlados y bien controlados ( $63,24 [12,37]$  años y  $62,99 [12,71]$  años respectivamente,  $p = 0,788$ ).

Se observó una ligera predominancia en el sexo femenino, constituyendo el 53,2% de los pacientes pertenecientes al grupo de mal control glucémico, en comparación con el sexo masculino que representó un 46,8%; no obstante, el sexo no se asoció significativamente con el mal control glucémico ( $p = 0,2328$ ); similar a lo que encontrado por Souliotis K y col (34) y Piñeros-Garzón FS y col (35) señalando que, si bien hubo una tendencia más alta en mujeres con un control glucémico inadecuado, no fueron estadísticamente significativas.

Con respecto al tiempo de evolución de la DM2, tanto en el análisis bivariado como multivariado, se demostró una asociación estadísticamente significativa, en la cual, los pacientes que tenían 10 a más años de evolución de DM2, presentaron 2,76 veces más riesgo de tener mal control glucémico ( $p=0,004$ ). Dichos resultados guardan mucha semejanza con la investigación hecha por Chetoui A y col (36), en el cual mediante un estudio transversal de 1456 pacientes con diabetes mellitus tipo 2, mostraron que la duración de la DM2 se asoció significativamente con un mal control glucémico, además, los pacientes con  $>7$  años de evolución tenían mayor probabilidad de tener un control glucémico inadecuado (OR 1,5; IC al 95% 1,183 – 1,967;  $p < 0,001$ ). Esto podría deberse a que mayor tiempo de enfermedad produce un mayor fallo en las células beta del páncreas, por consecuencia hay un continuo deterioro en la secreción de la insulina, causando una menor respuesta al tratamiento para mantener un control adecuado de la glicemia <sup>(36)</sup>.

Otro punto importante es el tipo de tratamiento; el uso de tratamiento combinado tuvo mayor prevalencia en el grupo de mal control glucémico, con un 42,6%

(RP=1,53; p = 0,0005) en comparación con el grupo de buen control, donde predominó el uso de antidiabéticos orales con un 68,3% (RP=0,63; p=0,001); además, estos dos tipos de tratamiento se asociaron estadísticamente a un mal control glucémico, lo que no se observó en los que recibieron insulinoterapia (p = 0,4355). Estos datos concuerdan con lo observado por Souliotis K y col (34) y Chetoui A y col (36), en el cual el uso del tratamiento combinado fue el más prevalente en los pacientes con peor control glucémico además, se encontró que hubo asociación significativa entre el mal control glucémico y el tipo de tratamiento en los diabéticos tipo 2. Nuestros resultados podrían atribuirse a que muchos de estos pacientes que usaron tratamiento combinado no hayan cumplido adecuadamente los regímenes del tratamiento indicado, teniendo en cuenta que hay un mayor consumo de medicamentos, lo que aumentaría más la probabilidad de tener una mala adherencia al tratamiento. Otra posible explicación es que, los pacientes que utilizaron solo antidiabéticos orales tengan un menor deterioro de la enfermedad ya que suelen recetarse en los recién diagnosticados, por ende, hay menor riesgo a estar mal controlados, a diferencia de los que usan tratamiento combinado que tienen más probabilidad de recibir el tratamiento en etapas más avanzadas de la DM2, lo que hay una mayor cronicidad y gravedad de la enfermedad y podrían generar mayor resistencia terapéutica <sup>(36)</sup>.

En cuanto a la prevalencia de dislipidemia, se determinó que un 62,8% tenían mal control glucémico mientras que un 51,7% tenían un buen control, igualmente, en los pacientes hipertensos fue más predominante el grupo con mal control glucémico (70,2% vs 65,0%), en cambio, en la enfermedad renal crónica se encontró que prevalencia era ligeramente mayor en los pacientes que no presentaron mal control glucémico ( 31,7% vs 29,8%); finalmente se demostró que en ninguna de las tres comorbilidades se asociaron al mal control glucémico. Estos datos son consistentes con lo reportado por Piñeros-Garzón FS y col. (35) en el cual concluyeron que tanto las variables de dislipidemia, hipertensión como en la enfermedad renal crónica no se asociaron al mal control glucémico; lo

mismo que fue corroborado por Souliotis K y col. (34) para las variables dislipidemia e hipertensión arterial. Es posible que, en los datos encontrados, no se haya demostrado asociación entre la dislipemia, HTA y ERC con el mal control glucémico, debido a que, estos pacientes mantuvieron un régimen terapéutico responsable y oportuno, siendo más conscientes de la importancia de un buen control glucémico adoptando estilos de vida más saludables.

Se identificaron algunas limitaciones al momento de realizar el estudio. Al ser una investigación de carácter retrospectivo, la autenticidad de los datos registrados podría haber sido limitados por sesgo de información y de memoria, debido a una interpretación inapropiada de la información recolectada por el investigador y la obtenida de las historias clínicas. Asimismo, no se pudo evaluar otras variables intervinientes, como la adherencia al tratamiento, el peso, el estilo de vida y diversas patologías que alteran los valores de A1C que pueden haber influenciado en nuestros hallazgos.

## **VIII. CONCLUSIONES**

1. En la presente investigación se concluyó que el hipotiroidismo subclínico no es un factor asociado a mal control glucémico en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2.
2. La variable tiempo de evolución de la diabetes mellitus tipo 2 es el factor independiente asociado significativamente a mal control glucémico en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2.

## **IX. RECOMENDACIONES**

Dado que los resultados son aún controvertidos, se recomienda realizar estudios con diseños prospectivos para determinar con mayor exactitud la relación causal entre el hipotiroidismo subclínico y el mal control glucémico, asimismo es conveniente ampliar el número de centros hospitalarios, y aumentar el tamaño muestral con el fin de obtener resultados con mayor validez externa. Además, es recomendable implementar monitoreos más intensivos de perfiles tiroideos, así como una mayor capacitación en los pacientes diabéticos para mejorar su autocuidado y lograr obtener controles glucémicos más adecuados.

## X. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Biondi B, Kahaly GJ, Robertson RP. Thyroid Dysfunction and Diabetes Mellitus: Two Closely Associated Disorders. *Endocr Rev.* 2019 Jun 1;40(3):789-824. doi: 10.1210/er.2018-00163. PMID: 30649221; PMCID: PMC6507635.
2. Atlas de diabetes de la FID [Internet]. Diabetesatlas.org. [citado el 5 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://diabetesatlas.org/>
3. Instituto Nacional de Estadística e Informática. Perú: Enfermedades No Transmisibles y Transmisibles, 2021 [Online]. Mayo 2022 [citado el 5 de marzo de 2023].
4. Gruss SM, Nhim K, Gregg E, Bell M, Luman E, Albright A. Public Health Approaches to Type 2 Diabetes Prevention: the US National Diabetes Prevention Program and Beyond. *Curr Diab Rep.* 2019 Aug 5;19(9):78. doi: 10.1007/s11892-019-1200-z. Erratum in: *Curr Diab Rep.* 2020 Jun 27;20(8):36. PMID: 31385061; PMCID: PMC6682852.
5. Peer N, Balakrishna Y, Durao S. Screening for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 May 29;5(5):CD005266. doi: 10.1002/14651858.CD005266.pub2. PMID: 32470201; PMCID: PMC7259754.
6. Garmendia Lorena FA. Situación actual de la prevención en la diabetes mellitus tipo 2. *Acta médica peru [Internet].* 2022 [citado el 5 de marzo de 2023];39(1):51–8.
7. Souliotis K, Koutsovasilis A, Vatheia G, Golna C, Nikolaidi S, Hatziagelaki E, et al. Profile and factors associated with glycaemic control of patients with type 2 diabetes in Greece: results from the diabetes registry. *BMC Endocr Disord [Internet].* 2020;20(1):16.
8. Moisés O-T, Cristina C-AL, Carbajal L-., Joaquín M, -Hernández Á. Factores asociados al descontrol glucémico en pacientes con diabetes

- mellitus tipo 2 en la Jurisdicción Sanitaria VII, Actopan, Hidalgo, México [Internet]. Gob.mx. [cited 2023 Mar 5]. Available from: <https://s-salud.hidalgo.gob.mx/contenido/informacion/gaceta/2020/4DM.Glucemia.Gaceta-2020.pdf>
9. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 6. Glycemic targets: Standards of Medical Care in diabetes-2022. Diabetes Care [Internet]. 2022 [cited 2023 Mar 5];45(Suppl 1):S83–96. Available from: [https://diabetesjournals.org/care/article/45/Supplement\\_1/S83/138927/6-Glycemic-Targets-Standards-of-Medical-Care-in](https://diabetesjournals.org/care/article/45/Supplement_1/S83/138927/6-Glycemic-Targets-Standards-of-Medical-Care-in)
  10. Guevara-Tirado A. Niveles de control glicémico en pacientes diabéticos a través de la hemoglobina glucada en un área urbana de Villa el Salvador, Lima, Perú, 2020-2021. Rev Peru Investig Salud [Internet]. 2022 [cited 2023 Mar 5];6(1):29–32. Available from: <https://revistas.unheval.edu.pe/index.php/repis/article/view/1290>
  11. Acosta Serna GSA, Aguilar Borja, TH. "FACTORES QUE DETERMINAN UN MAL CONTROL GLUCÉMICO EN LOS PACIENTES PERTENECIENTES AL PROGRAMA DE DIABETES DEL HOSPITAL ESSALUD II HUÁNUCO 2013-2014." [Internet]. 2016. [cited 2023 Mar 5]. Available from: <https://repositorio.unheval.edu.pe/bitstream/handle/20.500.13080/664/TMH%2000064%20A21.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
  12. Gomez A. Diabetes mellitus de tipo 2 y enfermedades tiroideas [Internet]. Atención Primaria. Almirall; 2022 [cited 2023 Mar 5]. Available from: <https://atencionprimaria.almirallmed.es/actualizaciones/diabetes-mellitus-de-tipo-2-y-enfermedades-tiroideas/>
  13. Abuhadba-Cayao KA, Talavera JE, Vera-Ponce VJ, Cruz-Vargas JADL. Medical treatment in pregnant women with subclinical hypothyroidism: systematic review and meta-analysis. Rev Bras Saúde Materno Infant [Internet]. 2022; 22(2):227–35.

14. Herrera Sanchez JE. Dislipidemia asociada a hipotiroidismo subclínico en pacientes mayores de 18 años atendidos en consultorio externo del Hospital Jose Agurto Tello de Chosica en el periodo 2016 al 2019. [Online]; 2022.
15. Inoue K, Ritz B, Brent GA, Ebrahimi R, Rhee CM, Leung AM. Association of subclinical hypothyroidism and cardiovascular disease with mortality. *JAMA Netw Open* [Internet]. 2020; 3(2):e1920745.
16. Biondi B, Cappola AR, Cooper DS. Subclinical hypothyroidism: A review: A review. *JAMA* [Internet]. 2019; 322(2):153–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31287527/>
17. Bashkin A, Abu Saleh W, Shehadeh M, Even L, Ronen O. Subclinical hypothyroidism or isolated high TSH in hospitalized patients with chronic heart-failure and chronic renal-failure. *Sci Rep* [Internet]. 2021; 11(1):10976. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-021-90193-8>
18. Sue LY, Leung AM. Levothyroxine for the treatment of subclinical hypothyroidism and cardiovascular disease. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2020; 11:591588.
19. Marushchak M, Vivsiana I, Musiienko V, Krynytska I, Kozak K. Subclinical hypothyroidism as a contributor to macrovascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus. *Acta Clin Croat* [Internet]. 2022; 60(3):483–95.
20. Kim H, Jung DY, Lee S-H, Cho J-H, Yim HW, Kim H-S. Retrospective cohort analysis comparing changes in blood glucose level and body composition according to changes in thyroid-stimulating hormone level. *J Diabetes* [Internet]. 2022; 14(9):620–9.
21. Cho JH, Kim HJ, Lee JH, Park IR, Moon JS, Yoon JS, et al. Poor glycemic control is associated with the risk of subclinical hypothyroidism in patients with type 2 diabetes mellitus. *Korean J Intern Med* [Internet]. 2016 [cited 2023 Mar 7];31(4):703–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27271351/>

22. Sharma P, Sinha R, Prasad A, Mitra JK. Lack of association between poor glycemic control in T2DM and subclinical hypothyroidism. *J Thyroid Res* [Internet]. 2020;2020:8121395.
23. Liu Y, Li X, Zhu Y, Liu J, Liu S. 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*. 2021 Jun;45(6):e13753. doi: 10.1111/jfbc.13753. Epub 2021 May 5. PMID: 33955004.
24. Nacimba Nacimba A.V., et al. Grado de control glucémico relacionado con niveles de TSH en pacientes diabéticos tipo II tratados con hipoglucemiantes orales que acuden a consulta externa del Hospital General Docente de Calderón en el periodo enero – diciembre 2019. [Internet]. 2021. Disponible en: <http://www.dspace.uce.edu.ec/bitstream/25000/23171/1/UCE-FCM-NACIMBA%20ANA.pdf>
25. Nuñez Silva, D. S., & Cevallos Teneda, A. C. (2022) Actualización del manejo integral del hipotiroidismo subclínico. *Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar*, 6(4) 770-783.
26. Álvarez Castillo A, Rodríguez Alfaro JM, Salas Boza A. Abordaje del hipotiroidismo subclínico en el adulto. *Rev.méd.sinerg*. [Internet]. 1 de febrero de 2020 [citado 4 de julio de 2023];5(2):e358. Disponible en: <https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/358>
27. Claudio Liberman G. Enfermedad tiroidea subclínica: revisión y enfoque clínico. *Rev médica Clín Las Condes* [Internet]. 2013 [citado el 5 de julio de 2023];24(5):748–53.
28. Diccionario de cáncer del NCI [Internet]. Instituto Nacional del Cáncer. 2011 [cited 2023 Mar 7].
29. Davidson MH, Pulipati VP. Dislipidemia [Internet]. Manual MSD versión para profesionales. [cited 2023 Mar 7]. Available from: <https://www.msdmanuals.com/es-pe/professional/trastornos->

endocrinol%C3%B3gicos-y-metab%C3%B3licos/trastornos-de-los-  
l%C3%ADpidos/dislipidemia

30. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, et al. 2020 international society of hypertension global hypertension practice guidelines. *Hypertension* [Internet]. 2020;75(6):1334–57.
31. Lorenzo Sellarés V, Luis Rodríguez D. Enfermedad Renal Crónica. En: Lorenzo V., López Gómez JM (Eds). *Nefrología al día*. ISSN: 2659-2606. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/136>
32. Asociación Médica Mundial. Declaración de Helsinki de la AMM - Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. 64º Asamblea General, Fortaleza, Brasil. 2013.
33. CODIGO DE ÉTICA Y DEONTOLOGIA DEL COLEGIO MÉDICO DEL PERÚ. 2023. Disponible en: <https://www.cmp.org.pe/wp-content/uploads/2023/02/Actualizacion-Codigo-de-etica-ultima-revision-por-el-comite-de-doctrina01feb.pdf>
34. Souliotis K, Koutsovasilis A, et al. Profile and factors associated with glycaemic control of patients with type 2 diabetes in Greece: results from the diabetes registry. *BMC Endocr Disord*. 2020 Jan 28;20(1):16. doi: 10.1186/s12902-020-0496-7. PMID: 31992275; PMCID: PMC6986011.
35. Piñeros-Garzón Flor Stella, Rodríguez-Hernández Jorge Martín. Factores de riesgo asociados al control glucémico y síndrome metabólico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Villavicencio, Colombia. Universidad Salud [Internet]. abril de 2019 [citado el 17 de agosto de 2023]; 21(1): 61-71.
36. Chetoui A, Kaoutar K, Elmoussaoui S, Boutahar K, El Kardoudi A, Chigr F, Najimi M. Prevalence and determinants of poor glycaemic control: a cross-sectional study among Moroccan type 2 diabetes patients. *Int Health*. 2020 Jan 20;14(4):390–7. doi: 10.1093/inthealth/ihz107. Epub ahead of print. PMID: 31957782; PMCID: PMC9248056.

