



Presencia de nódulos tiroideos en pacientes con síndrome metabólico en un hospital de tercer nivel de atención peruano

Presence of thyroid nodes in patients with metabolic syndrome in a Peruvian tertiary care hospital

Victor Noriega-Ruiz^{1,2,a}, Liliana Torres-Samame^{3,a}, Miluska Huachin-Soto^{1,2,a}, Jaime Villena^{1,2,b}, Javier Loza^{2,c}.

¹ Servicio de Endocrinología, Hospital Cayetano Heredia. Lima, Perú.

² Facultad de Medicina, Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú.

³ Servicio de Endocrinología, Hospital Regional de Lambayeque. Chiclayo, Perú.

^a Médico endocrinólogo; ^b doctor en Medicina; ^c magister en Epidemiología

Correspondencia

Víctor Hugo Noriega Ruiz.
vhn1981@gmail.com

Recibido: 17/06/2020

Arbitrado por pares

Aprobado: 28/09/2020

Citar como: Noriega-Ruiz V, Torres-Samame L, Huachin-Soto M, Villena J, Loza J. Presencia de nódulos tiroideos en pacientes con síndrome metabólico en un hospital de tercer nivel de atención peruano. *Acta Med Peru.* 2020;37(3):312-7. doi: <https://doi.org/10.35663/amp.2020.373.1007>

RESUMEN

Objetivo: comparar la frecuencia de enfermedad nodular tiroidea (ENT) en pacientes con síndrome metabólico (SM) y en pacientes sin SM en un área yodosuficiente. **Materiales y métodos:** estudio analítico, de casos y controles, comparativo de grupos pareados. Fueron 40 pacientes con SM y 40 controles, pareados por edad y sexo, los cuales acudieron al servicio de Endocrinología del Hospital Cayetano Heredia, Lima - Perú. El peso, talla y la presión arterial fueron tomadas de la historia clínica. Se evaluó el perímetro abdominal y la presencia de acantosis nigricans. Se midió perfil lipídico, glucosa basal y TSH. Se realizó ecografía tiroidea a todos los participantes. Se midió el volumen tiroideo y se consideró clínicamente significativo a nódulos tiroideos > 5 mm. **Resultados:** el 80 % de la población estudiada en ambos grupos fueron mujeres. Hubo diferencias significativas en el hábito tabáquico, la acantosis nigricans, la TSH, el volumen tiroideo, peso, índice de masa corporal, perímetro abdominal, presión diastólica, glucosa basal, HDL-colesterol y triglicéridos entre ambos grupos. La ENT fue más frecuente en los pacientes con SM que en los pacientes sin SM (40% vs. 12,5% respectivamente, $p = 0,015$). El *odds ratio* (OR) para presentar nódulos tiroideos en presencia de SM fue de 4,66 (intervalo de confianza al 95%: 1,34 - 16,24). Hubo diferencia significativa en el volumen tiroideo entre ambos grupos ($p = 0,039$). **Conclusión:** en una población de una zona yodosuficiente, el SM estuvo asociado a ENT y al incremento del volumen tiroideo.

Palabras clave: Síndrome metabólico; Acantosis nigricans; Nódulo tiroideo (fuente: DeCS-BIREME).

ABSTRACT:

Objective: To compare the frequency of thyroid node disease (TND) in patients with metabolic syndrome (MS) and in patients without metabolic syndrome in an area with good iodine supply. **Materials and Methods:** This is an analytical comparative case-control study performed in paired groups. There were 40 patients with MS and 40 controls attending the Endocrinology service in Cayetano Heredia Hospital in Lima, Peru, who were paired according to age and sex. Weight, height, and blood pressure measurements were taken from clinical records. Abdominal circumference was measured, and the presence of acanthosis nigricans was determined. Lipid profile, baseline blood glucose and TSH were determined. Thyroid ultrasonography was performed in all participants. Thyroid volume values were recorded and thyroid nodes measuring >5-mm were considered as clinically significant.

Results: Eighty per cent of the studied population in both groups was women. There were significant differences in tobacco use, acanthosis nigricans, TSH levels, thyroid volume, weight, body mass index, abdominal circumference, diastolic blood pressure, baseline blood glucose, HDL-cholesterol and triglyceride levels between both groups. TND was more frequent in those patients with MS compared to patients with no MS (40% vs. 12.5%, respectively; $p=0.015$). The odds ratio (OR) for having thyroid nodes in the presence of MS was 4.66 (95% confidence interval: 1.34–16.24). There were significant differences in thyroid volume for both groups ($p=0.039$). **Conclusion:** In an area with good iodine supply, MS was associated to TND to with an increased thyroid volume.

Keywords: Metabolic syndrome; Acanthosis nigricans; Thyroid nodule (source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

El síndrome metabólico (SM) agrupa múltiples factores de riesgo para desarrollar diabetes mellitus (DM) y/o enfermedad cardiovascular (ECV). Fue descrito inicialmente por Reaven en 1988 y, a través de los años, la definición inicial fue variando, incluyendo o excluyendo determinados criterios a medida que se iba descubriendo el evento fisiopatológico subyacente responsable de su aparición [1]. Actualmente, la Asociación Americana del Corazón (AHA, por sus siglas en inglés) y el Instituto Nacional del Corazón, Pulmones y Sangre (NHLBI, por sus siglas en inglés) han armonizado los criterios postulados inicialmente por el III Panel de expertos (ATP III) y la Federación Internacional de Diabetes (IDF, por sus siglas en inglés), siendo estos los más empleados para el diagnóstico [2].

La prevalencia del SM ha aumentado en proporciones epidémicas, no sólo en Estados Unidos y el resto del mundo industrializado, sino también en las naciones en desarrollo. En nuestro país, la prevalencia de SM varía entre 10 % a 45 %, siendo prevalente en mujeres y en áreas urbanas; la frecuencia se incrementa con la edad y con el grado de obesidad [3]. En un estudio realizado en comedores populares se encontró una prevalencia actual de SM de 40,1 %, siendo de 24 % en varones y 30,4 % en mujeres [4].

La importancia del SM no solo reside en su relación con desarrollo de ECV o DM, sino también con el incremento de la incidencia de determinados tipos de cáncer (colorrectal, próstata, mama) [5-7]. Se cree que la hiperinsulinemia secundaria a la resistencia a la insulina (RI) actúa como factor proliferativo para el desarrollo de neoplasias. Inicialmente se describió la relación entre la RI y el aumento de la prevalencia de enfermedad nodular tiroidea (ENT) e incremento del volumen tiroideo. Rezzonico *et al.* demostraron la relación entre la ENT y la presencia de acrocordones, usado como marcador de RI, encontrando una frecuencia del 54,5 % de nódulos en el grupo

con acrocordones frente a 17,1 % en el grupo control ($p=0,009$), además de un incremento del volumen tiroideo en el grupo con acrocordones (18,6 % vs. 3,9 %, $p=0,008$) [8,9].

Rezzonico *et al.* demostraron que los pacientes que presentaron RI, independiente de la presencia de obesidad, tenían una mayor frecuencia de ENT (50 % en aquellos con obesidad y 61 % en aquellos sin obesidad) frente a los pacientes sin RI (23,8 % en obesos, 16,1 % en los controles; $p<0,006$ y $p<0,005$, respectivamente) [9]. Ayturk *et al.* demostraron una asociación entre la presencia del SM con el incremento del volumen tiroideo (17,5 ml vs. 12,2 ml, $p<0,001$), así como una mayor prevalencia de nódulos tiroideos (50,4 % vs. 14,6 %; $p<0,001$). Encontraron además que la RI se asociaba con mayor prevalencia de nódulos tiroideos, siendo éste un factor que aumentaba la chance de aparición (*odds ratio* [OR]: 3,2) [10]. En la actualidad ya se tienen estudios que relacionan al SM con la ENT [11-14].

A pesar de que queda clara la asociación entre la RI y la ENT, no se han encontrado estudios que evalúen la asociación de la ENT con el SM o la prediabetes. Motivo por el cual el objetivo de este estudio fue comparar la frecuencia de ENT en pacientes con SM y en pacientes sin SM que acuden al Servicio de Endocrinología del Hospital Nacional Cayetano Heredia (HNCH) en Lima, considerada zona yodossuficiente.

MATERIALES Y MÉTODOS**Diseño y población**

Se realizó un estudio analítico, de casos y controles, comparativo de grupos pareados por edad y género. Se incluyeron 40 pacientes diagnosticados con SM que acudieron a la consulta externa del servicio de Endocrinología del Hospital Nacional Cayetano Heredia, Lima-Perú, en los meses de mayo a julio del 2013.

Criterios de elegibilidad

Fueron incluidos pacientes mayores de 18 años de edad, procedentes de zonas yodosuficientes, que acudieron al consultorio externo de Endocrinología del HNCH, pareados uno a uno según edad y sexo, con pacientes sin diagnóstico de SM. Los pacientes del grupo control fueron reclutados de los que acudían a consulta por sobrepeso sin cumplir los criterios establecidos para SM. Todos los pacientes firmaron un consentimiento informado para participar.

Se excluyeron a los pacientes con antecedente de patología tiroidea previa, cirugía tiroidea previa parcial o total, y/o irradiación en el cuello, antecedente de DM, consumo de medicamentos que alteren el metabolismo de la glucosa (corticoides, antipsicóticos atípicos, β -bloqueadores), consumo de amiodarona y/o compuestos yodados, gestantes y puérperas, insuficiencia renal avanzada (depuración de creatinina menor a 30 ml/min), endocrinopatías que alteren la RI y que presenten SM (acromegalia, síndrome de Cushing, hipopituitarismo).

Muestreo y cálculo de tamaño de muestra

Se asumió una proporción de 60 % de pacientes con SM y ENT y un 20 % de pacientes sin SM ni ENT, basado en un estudio previo ^[11], considerando un margen de error de 0,05 y un poder de 80 %, para realizar un análisis pareado de MacNemar, encontrándose 37 parejas para el análisis. Asumiendo una pérdida del 10 %, se analizaron 40 parejas pareadas por edad y género.

VARIABLES DE ESTUDIO

Para el diagnóstico del SM, se emplearon los criterios armonizados propuestos por la AHA/NHLBPI ^[2]: perímetro abdominal incrementado, glicemia en ayunas > 100 mg%, presión arterial > 130/85 mmHg, triglicéridos > 150 mg%, HDL < 40 en hombres y < 50 en mujeres; además, el perímetro abdominal (mayor de 97 cm en varones y mayor de 87 cm en mujeres), según lo establecido en el estudio PREVENTION para población andina ^[15].

Las mediciones antropométricas (peso, talla) y funciones vitales (presión arterial) fueron recolectados de la historia clínica en la cita en que acudieron a consulta externa y aceptaron participar en el estudio. La valoración de la acantosis nigricans fue hecho por un evaluador que no participó en la realización de la ecografía tiroidea y se consideró leve si medía menos de 1 cm de ancho, moderada entre 1 y 2 cm y severa mayor a 2 cm. El perímetro abdominal fue medido con una cinta métrica no distensible en el punto medio entre el reborde costal y la cresta iliaca en el plano perpendicular al eje corporal. Se calculó el índice de masa corporal (IMC) dividiendo el peso en kilogramos entre el cuadrado de la talla en metros.

Se obtuvo una muestra de sangre, con un mínimo de ayuno de ocho horas, donde se determinó la glicemia y perfil lipídico, procesados según el Sistema Química Vitros. La TSH se midió según método radioinmuno métrico (valores de referencia 0,4

a 5,0 μ UI/ml). Se realizó a todos los pacientes una evaluación ecográfica de tiroides por el mismo evaluador, usando un ecógrafo marca Toshiba con un transductor lineal de 7,5 MHz. El volumen tiroideo fue calculado según la fórmula de las formas elipsoides: diámetro anteroposterior x diámetro transversal x diámetro longitudinal x 0,52 ^[16] de cada lóbulo, para luego sumar estos dos valores. Se consideró clínicamente significativo a la presencia de nódulos > 5 mm. Todos los pacientes fueron considerados de zona yodosuficiente porque procedían de Lima, característica declarada desde el 2008 ^[17].

Recolección de datos e instrumentos de medición

Todos los datos obtenidos fueron registrados en una ficha de recolección de datos y registrados a una hoja de cálculo Excel para su posterior análisis estadístico.

Análisis estadístico

En el análisis estadístico, para la descripción de las variables se expresaron en medias \pm desviación estándar para las variables continuas y en porcentajes para las variables discretas; las variables de distribución no normal se expresaron en medianas. Las variables con distribución normal fueron analizadas con la prueba de Student y las categóricas con chi cuadrado; las variables sin distribución normal fueron analizadas con la prueba de Mann-Whitney. Para establecer la posible asociación entre el SM y ENT se empleó el análisis de regresión logística condicional. Se usó el programa STATA 12 para MAC y se consideró diferencia estadísticamente significativa a una $p < 0,05$.

Consideraciones éticas

El presente trabajo contó con la aprobación del Comité de Ética del Hospital Nacional Cayetano Heredia y de la Universidad Peruana Cayetano Heredia.

RESULTADOS

Las características clínicas de los participantes están detalladas en la Tabla 1. El 80 % de la población estudiada en ambos grupos fueron mujeres. Se encontró diferencias significativas en el hábito tabáquico, la presencia de acantosis nigricans, el valor de TSH y el volumen tiroideo entre ambos grupos. Otras diferencias significativas fueron peso, IMC, perímetro abdominal, presión diastólica, glucosa basal, HDL-colesterol y triglicéridos entre ambos grupos por ser estos componentes del diagnóstico del SM.

La ENT fue más frecuente en los pacientes con SM que en los pacientes sin SM (40 % vs. 12,5 %, respectivamente; $p = 0,015$). El OR para presentar nódulos tiroideos en presencia de SM fue de 4,66 (intervalo de confianza al 95 % [IC 95 %]: 1,34 a 16,24). También se encontró diferencia significativa entre los volúmenes tiroideos registrados entre ambos grupos de estudios (7,86 cm^3 para SM y 6,01 cm^3 para los no SM; $p = 0,039$).

Tabla 1. Características clínicas de los pacientes del servicio de Endocrinología del HNCH, de acuerdo con la presencia de síndrome metabólico (n = 80)

Variable	Síndrome metabólico n = 40	No síndrome metabólico n = 40	Valor de p
Edad (años)	44,55 ± 14,78	43,88 ± 14,89	0,838
Mujeres (%)	80,0	80,0	0,916
Hábito tabáquico (%)			
Nunca	55,00	83,72	0,016
Actualmente	17,50	4,65	
Ex tabaquista	27,50	11,63	
Peso (kg)	80,86 ± 15,39	67,16 ± 11,98	< 0,001
Talla (m)	1,53 ± 0,085	1,55 ± 0,09	0,215
IMC	34,36 ± 5,80	28,91 ± 10,89	0,006
Acantosis nigricans (%)			
Ausente	22,50	74,42	< 0,001
Leve	42,50	20,93	
Moderado	27,50	0,00	
Severo	7,50	4,65	
Presión sistólica (mmHg)	123,90 ± 17,17	119,74 ± 10,69	0,186
Presión diastólica (mmHg)	77,30 ± 11,19	72,39 ± 7,73	0,022
Perímetro abdominal (cm)	105,12 ± 11,49	90,50 ± 8,83	< 0,001
Glucosa basal (mg/dL)	95,2 ± 10,98	86,46 ± 9,47	0,002
Colesterol total (mg/dL)	194,32 ± 34,93	181,62 ± 31,22	0,090
HDL-colesterol (mg/dL)	37,67 ± 6,64	48,30 ± 9,85	< 0,001
LDL-colesterol (mg/dL)	122,02 ± 31,36	117,47 ± 28,58	0,527
Triglicéridos (mg/dL)	204,60 ± 96,47	128,13 ± 55,85	< 0,001
TSH (μUI/L)	2,40 ± 1,01	1,73 ± 0,84	0,002
Volumen tiroideo (cm ³)	7,86	6,01	0,039

IMC: índice de masa corporal

Los pacientes con acantosis nigricans tuvieron una frecuencia de nódulos tiroideos de 35 % vs. 17,5 % de aquellos que no la tenían (p = 0,08). Cuando analizamos si la presencia de acantosis nigricans, en presencia o ausencia de SM, incrementaba la frecuencia de ENT, no encontramos diferencia significativa (SM ausente, p = 0,886; SM presente, p = 0,643) (Tabla 2).

DISCUSIÓN

En el presente estudio se encontró que la frecuencia de ENT fue mayor en presencia de SM que en su ausencia (40 % vs. 12,5 %) con un OR de 4,66. Estos hallazgos son congruentes con otros estudios. Jingfang Liu encontró un OR de 1,464 (IC 95 %: 1,01-2,122) para la presencia de nódulos tiroideos al tener tres componentes de SM en un modelo ajustado para edad y género [11]. Ayturk *et al.* encontraron que la frecuencia de ENT en SM fue de 50,4 % [10]. Esta diferencia con nuestro estudio se debería a que el de Ayturk *et al.* fue realizado en una zona

de deficiencia moderada de yodo, lo que puede incrementar la presencia de ENT. Por otro lado, en un estudio realizado en zonas consideradas suficientes de yodo, Su *et al.* encontró una prevalencia de 38,29 % de ENT en pacientes con SM y 17,9 % en los controles [12].

Rezzonico *et al.* demostró que la presencia de obesidad y RI presentó mayor frecuencia de nódulos tiroideos (50 %) comparado con pacientes obesos sin RI (23,8 %) (p < 0,005) [9], sugiriendo que la presencia de nódulos se debería a la RI. En otro estudio, Rezzonico *et al.* demostró que el uso de un fármaco sensibilizador de insulina (metformina) por un periodo de seis meses logró una reducción en el volumen de los nódulos de un 73,7 %, sin que esta reducción esté relacionada con el tamaño inicial de los nódulos [18]. De esta forma, se demostró que la presencia de RI está relacionada con la presencia de la ENT. Cabe señalar que el evento principal que conecta a todos los componentes del SM es la RI, la cual genera incremento de flujo de ácidos grasos (incrementando triglicéridos), disminuyendo la producción de HDL-c en el hígado,

Tabla 2. Proporción de pacientes con enfermedad nodular tiroidea y acantosis nigricans de acuerdo con la presencia de síndrome metabólico, Servicio de Endocrinología del Hospital Nacional Cayetano Heredia, Lima-Perú

Enfermedad nodular tiroidea	Síndrome metabólico					
	Ausente			Presente		
	Acantosis nigricans			Acantosis nigricans		
	Ausente	Presente	Valor de p	Ausente	Presente	Valor de p
Ausente	27	8	0,886	6	18	0,643
Presente	4	1		3	13	
Proporción	0,12	0,11		0,33	0,42	

produciendo disfunción endotelial (aumentando la presión arterial), aumentando la obesidad abdominal por redistribución del tejido graso y elevando la glucosa ^[19].

La TSH es una hormona trófica del tejido tiroideo que provoca la hipertrofia y proliferación de las células foliculares ^[20]. En nuestro estudio se evidenció que los niveles de TSH se encuentran estadísticamente más elevados en pacientes con SM que en los controles, pero en ambos grupos dentro de los valores normales referenciales. Este hallazgo también se correlaciona con lo encontrado por Ayturk *et al.* ^[10] y Betry *et al.* ^[21]. Se ha demostrado que los niveles de TSH están relacionados con la presencia de SM y sus componentes, considerándose como un factor de riesgo para presentar este problema ^[22-24]. Se sospecha que este fenómeno puede estar relacionado con la leptina, que estaría involucrada en la regulación de la TRH ^[25,26].

También se encontró que el volumen tiroideo estaba incrementado en los pacientes con el diagnóstico de SM frente a aquellos sin SM (15,35 ± 24,70 vs. 7,41 ± 3,75, p = 0,048). Este fenómeno podría estar en relación con el hallazgo de un nivel significativamente más alto de TSH en los pacientes con SM que en los pacientes sin este síndrome. Esto también fue observado en otros estudios, donde el volumen tiroideo se encontró aumentado tanto en la presencia de SM como en la presencia de RI ^[8-10,12]. Cabe resaltar que, en el grupo de pacientes con SM evaluados en nuestro estudio, dos pacientes presentaron un bocio multinodular con volumen tiroideo de 117 y 115 cm³, lo que produjo una marcada desviación estándar en este grupo.

La acantosis nigricans es una manifestación de diferentes patologías como la obesidad mórbida y la RI ^[27]. En nuestro estudio la consideramos como un marcador clínico de RI. A pesar de tener una frecuencia mayor en los pacientes con SM frente a los controles (p < 0,001), la proporción de pacientes con SM con acantosis nigricans y nódulos tiroideos no presentó diferencia significativa frente a la proporción de los pacientes sin SM con acantosis nigricans y nódulos tiroideos. Este hallazgo no concuerda con el estudio de Rezzonico *et al.* en el cual relacionó la presencia de acrocordones como marcador indirecto de RI con nódulos tiroideos, frente al grupo sin acrocordones (54,5 % vs. 17,1 %, p = 0,009) ^[8]. Quizá la presencia de acrocordones sea un estadio de mayor RI que la sola presencia de acantosis nigricans,

ya que en el estudio de Guerra *et al.* el 49 % de pacientes que lo presentaron también presentaron DM ^[28]. Alternativamente, la presencia de varios componentes del SM (hipertensión, glicemia en ayunas) tiene mayor impacto en la frecuencia de nódulos tiroideos que la sola presencia de acantosis nigricans ^[10] (Tabla 2).

Dentro de las limitaciones del estudio podemos destacar que no se evaluó directamente otros factores relacionados con la RI, como la actividad física. Además, el número limitado de pacientes no permite generalizar los hallazgos a la población general, lo que se trató de subsanar pareando la muestra por edad y sexo. Otra limitación es que en nuestro estudio no se documentó la presencia de RI con análisis de laboratorio como en los demás estudios, pero su presencia se evaluó de manera indirecta a través de la medición del perímetro abdominal, que es un subrogado de la grasa intrabdominal y esta a su vez correlaciona inversamente con la sensibilidad a la insulina ^[29] y la presencia de acantosis nigricans.

Respecto a las fortalezas del estudio, este es uno de los primeros estudios en nuestro medio, que es una zona considerada como suficiente de yodo ^[17], que evaluó si el SM influye en la frecuencia de ENT. Además, la medición ecográfica del volumen tiroideo fue realizada por un sólo evaluador con experiencia, sin que tenga conocimiento de la evaluación clínica de los participantes para así evitar sesgos. Los hallazgos del estudio aportan información relevante para mejorar las valoraciones que se realizan en pacientes con SM y detección temprana de ENT. Además, sirve de base para ampliar los estudios en pacientes con DM2, que es la expresión final de la RI y SM.

Podemos concluir que, en una población de una zona sin deficiencia de yodo, el SM está asociado a ENT y al incremento del volumen tiroideo.

Contribuciones de autoría: VHNR, MHS y JVC realizaron el diseño de la investigación, VHNR la ejecución de la investigación, LTS la evaluación clínica de los pacientes, MHS la evaluación imagenológica de los pacientes (ecografías de tiroides), JVC la revisión y supervisión de la ejecución del protocolo de investigación. JL realizó el análisis estadístico de datos y VHNR redacción de la versión inicial del artículo. Todos los autores aprobaron la versión final del artículo.

Potenciales conflictos de interés: ninguno de los autores reporta algún conflicto de interés.

Fuente de financiamiento: el estudio fue autofinanciado.

ORCID:

Víctor Noriega-Ruiz, <https://orcid.org/0000-0003-4709-1328>
 Liliana Torres-Samame, <https://orcid.org/0000-0001-5040-460X>
 Miluska Huachin-Soto, <https://orcid.org/0000-0002-4320-5538>
 Jaime Villena-Chávez, <https://orcid.org/0000-0002-4105-4457>
 Javier Loza, <https://orcid.org/0000-0002-3632-5857>

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Cornier MA, Dabelea D, Hernandez TL, Lindstrom RC, Steig AJ, Stob NR, et al. The metabolic syndrome. *Endocr Rev*. 2008;29(7):777-822. doi: 10.1210/er.2008-0024.
- Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005;112(17):2735-52. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.169404.
- Villena JE. Diabetes Mellitus in Peru. *Ann Glob Health*. 2015;81(6):765-75. doi: 10.1016/j.aogh.2015.12.018.
- Adams KJ, Chirinos JL. [Prevalence of Risk Factors for Metabolic Syndrome and Its Components in Community Kitchen Users in a District in Lima, Peru]. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2018;35(1):39-45. doi: 10.17843/rpmesp.2018.351.3598.
- Ahmed RL, Schmitz KH, Anderson KE, Rosamond WD, Folsom AR. The metabolic syndrome and risk of incident colorectal cancer. *Cancer*. 2006;107(1):28-36. doi: 10.1002/cncr.21950.
- Lund Haheim L, Wisloff TF, Holme I, Nafstad P. Metabolic syndrome predicts prostate cancer in a cohort of middle-aged Norwegian men followed for 27 years. *Am J Epidemiol*. 2006;164(8):769-74. doi: 10.1093/aje/kwj284.
- Davis AA, Kaklamani VG. Metabolic syndrome and triple-negative breast cancer: a new paradigm. *Int J Breast Cancer*. 2012;2012:809291. doi: 10.1155/2012/809291.
- Rezzonico J, Rezzonico M, Pusiol E, Pitoia F, Niepomniscze H. High prevalence of thyroid nodules in patients with achrochordons (skin tags). Possible role of insulin-resistance. *Medicina*. 2009;69(3):302-4.
- Rezzonico J, Rezzonico M, Pusiol E, Pitoia F, Niepomniscze H. Introducing the thyroid gland as another victim of the insulin resistance syndrome. *Thyroid*. 2008;18(4):461-4. doi: 10.1089/thy.2007.0223.
- Ayturk S, Gursoy A, Kut A, Anil C, Nar A, Tutuncu NB. Metabolic syndrome and its components are associated with increased thyroid volume and nodule prevalence in a mild-to-moderate iodine-deficient area. *Eur J Endocrinol*. 2009;161(4):599-605. doi: 10.1530/EJE-09-0410.
- Liu J, Wang C, Tang X, Fu S, Jing G, Ma L, et al. Correlation analysis of metabolic syndrome and its components with thyroid nodules. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2019;12:1617-23. doi: 10.2147/DMSO.S219019
- Su Y, Zhang YL, Zhao M, Zhang HQ, Zhang X, Guan QB, et al. Association Between Thyroid Nodules and Volume and Metabolic Syndrome in an Iodine-Adequate Area: A Large Community-Based Population Study. *Metab Syndr Relat Disord*. 2019;17(4):217-22. doi: 10.1089/met.2018.0094.
- Kir S, Aydin Y, Coskun H. Relationship between metabolic syndrome and nodular thyroid diseases. *Scand J Clin Lab Invest*. 2018;78(1-2):6-10. doi: 10.1080/00365513.2017.1402363.
- Guo W, Tan L, Chen W, Fan L, Chen Y, Du C, et al. Relationship between metabolic syndrome and thyroid nodules and thyroid volume in an adult population. *Endocrine*. 2019;65(2):357-64. doi: 10.1007/s12020-019-01901-4.
- Medina-Lezama J, Pastorius CA, Zea-Diaz H, Bernabe-Ortiz A, Corrales-Medina F, Morey-Vargas OL, et al. Optimal definitions for abdominal obesity and the metabolic syndrome in Andean Hispanics: the PREVENCIÓN study. *Diabetes Care*. 2010;33(6):1385-8. doi: 10.2337/dc09-2353.
- Brunn J, Block U, Ruf G, Bos I, Kunze WP, Scriba PC. [Volumetric analysis of thyroid lobes by real-time ultrasound (author's transl)]. *Dtsch Med Wochenschr*. 1981;106(41):1338-40. doi: 10.1055/s-2008-1070506.
- Pretell EA HA. Eliminación sostenida de los desórdenes por deficiencia de yodo en Perú: 25 años de experiencia. *Acta Med Peru*. 2008;25(3):128-34.
- Rezzonico J, Rezzonico M, Pusiol E, Pitoia F, Niepomniscze H. Metformin treatment for small benign thyroid nodules in patients with insulin resistance. *Metab Syndr Relat Disord*. 2011;9(1):69-75. doi: 10.1089/met.2010.0026.
- Guo S. Insulin signaling, resistance, and the metabolic syndrome: insights from mouse models into disease mechanisms. *Endocrinol*. 2014;220(2):T1-T23. doi: 10.1530/JOE-13-0327.
- Stathatos N. Thyroid physiology. *Med Clin North Am*. 2012;96(2):165-73. doi: 10.1016/j.mcna.2012.01.007.
- Betry C, Challan-Belval MA, Bernard A, Charrie A, Draï J, Laville M, et al. Increased TSH in obesity: Evidence for a BMI-independent association with leptin. *Diabetes Metab*. 2015;41(3):248-51. doi: 10.1016/j.diabet.2014.11.009.
- Lai Y, Wang J, Jiang F, Wang B, Chen Y, Li M, et al. The relationship between serum thyrotropin and components of metabolic syndrome. *Endocr J*. 2011;58(1):23-30. doi: 10.1507/endocr.k10e-272.
- Kumar HK, Yadav RK, Prajapati J, Reddy CV, Raghunath M, Modi KD. Association between thyroid hormones, insulin resistance, and metabolic syndrome. *Saudi Med J*. 2009;30(7):907-11.
- Wolffenbuttel BHR, Wouters H, Slagter SN, van Waateringe RP, Muller Kobold AC, van Vliet-Ostapchouk JV, et al. Thyroid function and metabolic syndrome in the population-based LifeLines cohort study. *BMC Endocr Disord*. 2017;17(1):65. doi: 10.1186/s12902-017-0215-1
- Zimmermann-Belsing T, Brabant G, Holst JJ, Feldt-Rasmussen U. Circulating leptin and thyroid dysfunction. *Eur J Endocrinol*. 2003;149(4):257-71. doi: 10.1530/eje.0.1490257.
- Mullur R, Liu YY, Brent GA. Thyroid hormone regulation of metabolism. *Physiol Rev*. 2014;94(2):355-82. doi: 10.1152/physrev.00030.2013.
- Geffner ME, Golde DW. Selective insulin action on skin, ovary, and heart in insulin-resistant states. *Diabetes Care*. 1988;11(6):500-5. doi: 10.2337/diacare.11.6.500.
- Guerra CR, W; Obregon, L; Garragorry, E; Aliaga, F; Heracles, F et al. Enfermedades Metabólicas asociadas a la Presencia de Acrochordones. *Folia Dermatol*. 2006;17(02):60-4.
- Lann D, LeRoith D. Insulin resistance as the underlying cause for the metabolic syndrome. *Med Clin North Am*. 2007;91(6):1063-77. doi: 10.1016/j.mcna.2007.06.012.