

Asociación entre resistencia a la insulina e hipotiroidismo subclínico en pacientes mexicanos que viven con obesidad

Association between insulin resistance and subclinical hypothyroidism in Mexican patients living with obesity

RAMIRO A. BALDERAS-SÁNCHEZ* Y YESSICA ISLAS-SANTIAGO

Área Académica de Medicina, Universidad Politécnica de Pachuca, Hgo., México

RESUMEN

Antecedentes: La obesidad y el hipotiroidismo están entre los trastornos endocrinos más comunes. Ambos se relacionan con incremento en la morbilidad y mortalidad. El exceso de grasa corporal se acompaña de una serie de disturbios metabólicos, en los cuales la resistencia a la insulina juega un papel fisiopatológico clave, coexistiendo con glucosa alterada de ayuno e incremento en los triglicéridos. Recientemente, ha existido un gran interés en relación con la función tiroidea y su correlación con enfermedades metabólicas, en particular diabetes *mellitus* y obesidad. **Objetivo:** El objetivo primario fue evaluar la correlación entre los niveles de la hormona estimulante del tiroides (TSH) y resistencia a la insulina con parámetros de metabolismo hidrocarbonado. **Método:** Se trata de un estudio transversal, abierto, llevado a cabo en la clínica ambulatoria de obesidad de la Asociación Mexicana para la Investigación Clínica en Pachuca. Se incluyeron 203 pacientes consecutivos con obesidad y sin historia de enfermedad tiroidea o diabetes *mellitus* tipo 2. Análisis estadístico con EPIDAT v4.2. **Resultados:** En pacientes mexicanos con hipotiroidismo subclínico hay una correlación positiva entre los niveles de TSH y glucosa de ayuno, mientras que existe una correlación negativa con HOMA-IR. **Conclusión:** Este estudio demuestra que puede existir asociación entre disfunción tiroidea y alteraciones del metabolismo hidrocarbonado en pacientes con obesidad.

Palabras clave: Resistencia a la insulina. Hipotiroidismo. Hipotiroidismo subclínico. Obesidad. Grasa corporal.

ABSTRACT

Background: Obesity and hypothyroidism are among the most common endocrine disorders. Both are related to increased morbidity and mortality. Excess body fat is accompanied by a series of metabolic disorders, in which insulin resistance plays a key pathophysiological role, coexisting with altered fasting glucose and increased triglycerides. Recently, there has been great interest in relation to thyroid function and its correlation with metabolic diseases, particularly diabetes *mellitus* and obesity. **Objective:** The primary objective was to evaluate the correlation between thyroid-stimulating hormone (TSH) levels and insulin resistance with carbohydrate metabolism parameters. **Method:** This is an open, cross-sectional study carried out in the outpatient obesity clinic of the Mexican Association for Clinical Research in Pachuca. Two-hundred and three consecutive patients with obesity and no history of thyroid disease or type 2 diabetes *mellitus* were included. Statistical analysis was performed with EPIDAT v4.2. **Results:** In Mexican patients with subclinical hypothyroidism there is a positive correlation between TSH and fasting glucose levels, while there is a negative correlation with HOMA-IR. **Conclusion:** This demonstrates that there may be an association between thyroid dysfunction and alterations in carbohydrate metabolism in patients with obesity.

Keywords: Insulin resistance. Hypothyroidism. Subclinical hypothyroidism. Obesity. Body fat.

*Correspondencia:

Ramiro A. Balderas-Sánchez

E-mail: ramiro.balderas@upp.edu.mx

Fecha de recepción: 19-10-2023

Fecha de aceptación: 12-06-2024

DOI: 10.24875/RME.23000044

Disponible en internet: 04-11-2024

Rev Mex Endocrinol Metab Nutr. 2024;11:121-127

2462-4144 / © 2024 Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología, AC. Publicado por Permalyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INTRODUCCIÓN

La obesidad y el hipotiroidismo (tanto clínico como subclínico) se encuentran entre los trastornos endocrinos más comunes. Ambos se relacionan con incremento de morbilidad y mortalidad^{1,2}. El exceso de grasa corporal se acompaña de una serie de alteraciones metabólicas, dentro de las cuales la resistencia a la insulina juega un papel fisiopatológico clave, coexistiendo comúnmente con glucosa alterada de ayuno y niveles elevados de triglicéridos³. En los últimos años ha existido un gran interés acerca de la función tiroidea y su relación con otras enfermedades metabólicas, particularmente diabetes *mellitus* (DM) y obesidad^{4,5}.

La tiroxina (T4) y su metabolito activo triiodotironina (T3) son reguladores fundamentales de la homeostasis energética, con importantes efectos en la termogénesis mediante interacción con el receptor de hormona tiroidea (TRH) alfa, y también regulan el metabolismo de lípidos vía el TRH- β ³. Además, existe evidencia que ha demostrado la correlación positiva de los niveles de T3 libre con la función de células beta pancreáticas en personas con prediabetes y función tiroidea normal⁶. También es conocido el efecto de T3 y T4 en miocitos para incrementar la expresión de transportadores de glucosa (GLUT-5), regulando así la captación de este sustrato, lo cual ha sido demostrado tratando a pacientes hipotiroideos, quienes al lograr un estado eutiroideo demuestran un incremento de 15 veces en la expresión de GLUT-5 en la membrana celular del musculo esquelético^{3,4}.

El hipotiroidismo puede influir el peso corporal, principalmente explicado por edema³. Pero incluso cuando la hormona estimulante del tiroides (TSH) se encuentra dentro de los rangos normales, algunos estudios han encontrado una correlación positiva entre índice de masa corporal (IMC) y niveles séricos de TSH, particularmente en mujeres viviendo con obesidad⁷.

Existen datos que sugieren una relación entre mayor prevalencia de DM2 y la disminución de niveles de T3 libre, incremento de T4 libre y la consiguiente elevación de la relación T3/T4, tanto en hombres como en mujeres. Además, los niveles de TSH se encuentran inversamente relacionados al riesgo de DM2, pero solamente en hombres⁴.

La obesidad es actualmente un problema de salud pública, prácticamente triplicando su tasa en el mundo occidental⁸; se estima que 500 millones de adultos en el mundo viven con obesidad. Esta prevalencia se ha incrementado de manera importante y desproporcionada en México y se caracteriza por acompañarse de inflamación crónica de bajo grado, que es el eslabón entre el exceso de grasa corporal y muchas otras enfermedades, tales como síndrome metabólico y DM⁹.

Se ha sugerido el tratamiento de la obesidad con hormonas tiroideas¹⁰, incluso en pacientes sin enfermedad tiroidea preexistente, pero la mayoría de las guías no lo recomienda. A la fecha, la asociación entre obesidad y diabetes se encuentra fuertemente demostrada, sin embargo, aún existe controversia con respecto al rol del hipotiroidismo (manifiesto o subclínico) y su contribución a la fisiopatología de la obesidad y resistencia a la insulina. El objetivo de este estudio es buscar la asociación entre resistencia a la insulina e hipotiroidismo subclínico en pacientes mexicanos viviendo con obesidad.

MÉTODO

Diseño del estudio

Se trató de un estudio abierto, transversal, realizado en un solo centro de investigación: la clínica ambulatoria de obesidad en la Asociación Mexicana para la Investigación Clínica A.C. (AMIC, Pachuca, México). El protocolo de estudio fue aprobado por el Comité de Ética Institucional y se condujo de acuerdo con las Buenas Prácticas Clínicas y la Declaración de Helsinki.

Pacientes

Incluimos a 203 pacientes consecutivos que acudieron a la clínica ambulatoria de obesidad de la AMIC para recibir consejería sobre pérdida de peso entre septiembre y diciembre de 2016. Todos los pacientes otorgaron el consentimiento informado antes de tomar las medidas antropométricas y las muestras de sangre. Los criterios clave de inclusión fueron:

pacientes mayores de 18 años; IMC ≥ 30 kg/m²; sin antecedentes médicos de enfermedad tiroidea o DM2; se aceptaron pacientes con comorbilidades controladas como hipertensión y dislipidemia.

Valoraciones

Todos los pacientes se sometieron a tamizaje inicial que incluyó historia clínica, examen físico con toma de signos vitales y antropometría (peso, talla e IMC). Se obtuvo una muestra de sangre tras 10 horas de ayuno en todos los pacientes para determinar: glucosa plasmática (método hexocinasa, valores de referencia 70-100 mg/dl), hemoglobina glucosilada (HbA1c, método cromatografía líquida de alto desempeño, valor de referencia < 5.7%), insulina (método quimioluminiscencia, valores de referencia 1.9-23 μ UI/ml), colesterol total (método enzimático, valores de referencia < 200 mg/dl), triglicéridos (método glicerol fosfato oxidasa, valores de referencia < 150 mg/dl) y TSH (método quimioluminiscencia, valores de referencia 0.38-5.33 μ UI/ml). Todas las muestras fueron recolectadas y procesadas por un laboratorio central con ensayos comercialmente disponibles.

El IMC se calculó como peso en kilogramos dividido entre el cuadrado de la estatura en metros; el índice de resistencia a la insulina (HOMA-IR) se calculó utilizando la fórmula de Matthews como el producto de la glucosa basal (mg/dl) por el nivel de insulina sérica (μ UI/ml) dividido entre la constante 405, el rango normal se consideró < 2.44.

Análisis estadístico

Calculamos media y desviación estándar de todas las variables continuas. Se utilizó la prueba t de Student cuando se compararon dos medias. Se realizó el coeficiente de correlación de Pearson (r) para evaluar la relación lineal entre variables: resistencia a la insulina y estatus tiroideo. Los hallazgos se consideraron estadísticamente significativos cuando el grado de significación (p) fue inferior a 0.05. Todos los análisis estadísticos se realizaron con el *software* Epidat® versión 4.2.

Tabla 1. Características bioquímicas y antropométricas de los pacientes

Característica	Media	DE
Edad (años)	39.5	± 9.77
Peso (kg)	87.36	± 15.12
Glucosa de ayuno (mg/dl)	100	± 9.94
Insulina de ayuno (μ UI/ml)	20	± 10.44
HbA1c (%)	5.57	± 0.36
Colesterol total (mg/dl)	189	± 30.4
Triglicéridos (mg/dl)	165	± 105
HOMA-IR	5.34	± 3.06

DE: desviación estándar; HbA1c: hemoglobina glucosilada; HOMA-IR: modelo homeostático para valoración de la resistencia a la insulina.

RESULTADOS

De los 203 pacientes incluidos, 27 (13.3%) fueron hombres y 176 (86.7%) mujeres; sus características se resumen en la tabla 1. Del total de pacientes, encontramos 4 (1.97%) con hipotiroidismo manifiesto, definido como niveles de TSH ≥ 10 μ UI/ml. También hubo 16 (7.88%) casos de hipotiroidismo subclínico, definido como TSH sérica por arriba de 5.33 μ UI/ml. Solo un paciente (0.49%) tuvo hipertiroidismo, con TSH en 0.022 μ UI/ml. Todos los pacientes se encontraban asintomáticos.

Los niveles de TSH fueron diferentes en el grupo de pacientes con resistencia a la insulina al ser comparados con aquellos pacientes viviendo con obesidad pero que tenían un modelo de HOMA-IR normal, lo cual fue estadísticamente significativo ($p < 0.01$), tal como se puede ver en la tabla 2.

Al tomar a la población de estudio completa, no encontramos una correlación significativa entre TSH y HbA1c ($r: 0.178$; $p = 0.08$); existió correlación positiva entre TSH e insulina ($r: 0.275$; $p < 0.01$) y entre TSH y glucosa sérica ($r: 0.039$; $p < 0.05$), así como una correlación negativa estadísticamente significativa entre TSH y HOMA-IR ($r: -0.03$; $p < 0.05$).

Cuando se tomaron en cuenta solo los pacientes sin resistencia a la insulina ni hipotiroidismo (38 pacientes), no hubo correlaciones significativas entre la TSH

Tabla 2. Valores de TSH en los pacientes según su estatus de resistencia a la insulina

	Con resistencia a la insulina	Sin resistencia a la insulina
TSH (media, $\mu\text{UI/ml}$)	6.31	2.68
TSH (DE)	± 0.92	± 1.72
HOMA-IR (media)	5.98	1.89

DE: desviación estándar; TSH: hormona estimulante del tiroides; HOMA-IR: modelo homeostático para valoración de la resistencia a la insulina.

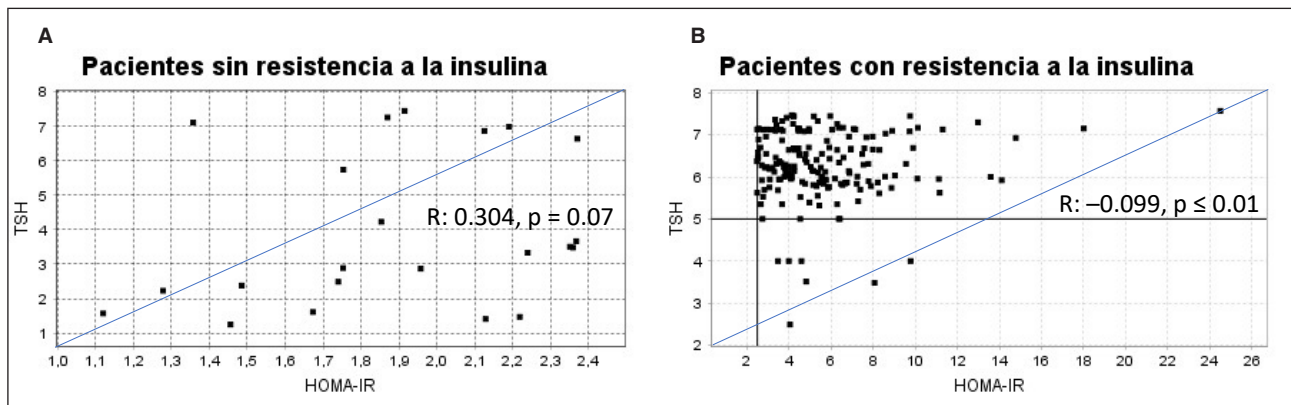


Figura 1. A: correlación entre los niveles de TSH y HOMA-IR en pacientes sin resistencia a la insulina. La TSH se muestra en $\mu\text{UI/ml}$, HOMA-IR en unidades simples. No existe correlación lineal. B: correlación entre los niveles de TSH y HOMA-IR en pacientes con resistencia a la insulina. La TSH se muestra en $\mu\text{UI/ml}$, HOMA-IR en unidades simples. En aquellos pacientes con resistencia a la insulina, existió una correlación lineal y negativa, con niveles más altos de TSH correspondiendo a niveles de HOMA-IR entre 5 y 10. TSH: hormona estimulante del tiroides; HOMA-IR: modelo homeostático para valoración de la resistencia a la insulina.

y glucosa ($r: 0.208$; $p = 0.20$), TSH y HOMA-IR ($r: 0.304$; $p = 0.07$) ni entre insulina y TSH ($r: 0.298$; $p = 0.09$).

Pero al analizar solamente a los pacientes con resistencia a la insulina, incluidos aquellos con hipotiroidismo subclínico (165 pacientes en total), la significancia estadística de las correlaciones se robusteció: TSH y glucosa ($r: 0.048$; $p < 0.01$) y una correlación negativa entre TSH e insulina ($r: -0.094$; $p < 0.01$) y entre TSH y HOMA-IR ($r: -0.099$; $p < 0.01$); la única correlación no significativa que persistió fue entre TSH y HbA1c ($r: 0.0881$; $p = 0.09$) como se representa en la figura 1.

DISCUSIÓN

La relación entre TSH y peso corporal ha sido ampliamente estudiada^{7,11-13}, y existe suficiente evidencia que apoya la asociación de la enfermedad tiroidea con

síndrome metabólico³ y DM2, aun cuando las concentraciones de TSH se encuentran en rangos normales⁴.

La hiperinsulinemia (considerada como niveles por encima de $20 \mu\text{UI/ml}$) se ha asociado con anomalías de la glándula tiroidea. Rezzonico et al.¹⁴ encontraron que hasta el 50% de las glándulas tiroideas contenían nódulos (mediante ultrasonografía) en un grupo de pacientes viviendo con obesidad que además tenía resistencia a la insulina, comparado con el 23.8% de glándulas nodulares en pacientes viviendo con obesidad pero sin resistencia a la insulina; más aún, en un grupo de pacientes con peso normal y resistencia a la insulina, el hallazgo de nódulos tiroideos encontrados fue del 61%, sugiriendo así un rol patogénico de la señalización de insulina en el crecimiento de nódulos tiroideos. También se ha demostrado que un IMC elevado y un perímetro de cintura incrementados pueden ser predictores de riesgo de cáncer tiroideo¹⁵. Una importante limitación de nuestro estudio es que a pesar de hallar

una correlación negativa entre resistencia a la insulina (evaluada por el HOMA-IR con la fórmula de Matthews) y los niveles de TSH, no investigamos la presencia de nódulos tiroideos con ultrasonido. Por otro lado, los valores antropométricos incrementados por sí mismos (peso corporal e IMC) pueden correlacionarse con la presencia de nódulos tiroideos¹⁶, y en un estudio de Cappelli et al.¹⁷ se encontró que la obesidad mórbida (IMC > 40 kg/m²) en mujeres se asocia a una menor prevalencia de nódulos tiroideos, lo anterior tal vez sea un reflejo de la interposición de tejido adiposo y la dificultad técnica para obtener una imagen sonográfica adecuada.

La dieta también se ha implicado en la génesis de anomalías tiroideas¹⁸, particularmente el contenido incrementado de nitratos¹⁹. En nuestro estudio no se evaluó el hábito dietético de los pacientes con respecto al consumo de nitratos. Sin embargo, todos los pacientes recibieron consejería de nutrición; sería interesante investigar más acerca de esta relación en un estudio controlado y aleatorizado.

En un estudio similar al nuestro, pero en población española, Galofre et al.¹³ encontraron que los niveles de TSH se correlacionan de manera positiva con la insulina ($r: 0.180$; $p < 0.05$), particularmente en aquellos con niveles más altos de insulina. Ellos también encontraron que la edad es un factor importante, pues es crucial en la determinación del balance energético. Concluyen que la resistencia a la insulina puede estar asociada en cierta medida con la alteración en la regulación de la función tiroidea, y que las patologías tiroideas (aun si son subclínicas) pueden modificar la sensibilidad a la insulina. Estas conclusiones son semejantes a las nuestras, pero la correlación entre insulina y TSH es opuesta a la que encontramos en nuestro estudio. Las posibles explicaciones para esta discrepancia incluyen:

- La población de estudio incluida. Galofre incluyó solamente pacientes de sexo masculino, mientras que nuestro estudio fue predominantemente de población femenina.
- La diferente proporción de pacientes con IMC > 40 kg/m² incluidos. En el estudio de Galofre fueron 81 pacientes con obesidad mórbida, mientras que en nuestro estudio fueron solamente 23 pacientes con IMC mayores de 40 kg/m², cuatro de ellos hombres.

- La existencia de un pequeño grupo de pacientes viviendo con obesidad pero sin resistencia a la insulina en nuestro grupo (38 pacientes), mientras que el 100% de los pacientes del estudio español tuvieron HOMA-IR alterado.
- Finalmente, también puede explicarse, al menos en parte, por la amplia variabilidad de los ensayos utilizados para determinar insulina sérica y el uso de la fórmula de Matthews, que es más antigua, mientras que actualmente se prefiere usar el modelo HOMA-2 de Oxford y determinación sérica de Péptido C. Sin embargo, en nuestra población de estudio no estuvo disponible este parámetro; lo anterior puede también explicar por qué no existió una adecuada correlación entre la glucosa incrementada y el HOMA-IR en todos los pacientes de nuestro estudio, aun cuando es bien reconocido que la prediabetes es precedida por resistencia a la insulina.

Existe alguna evidencia que sugiere que la función tiroidea se asocia fuertemente con la leptina, y que la TSH puede inducir directamente la adipogénesis y la producción de adipocinas^{11,20}. En un estudio retrospectivo de Bastemir et al.¹¹, estos encontraron niveles más altos de TSH en pacientes viviendo con obesidad al compararlos con sujetos delgados, y ello correlacionó de manera positiva con HOMA-IR. Es conocido que la grasa visceral es la más importantemente asociada a resistencia a la insulina, y la correlación encontrada entre HOMA-IR y TSH sugiere que el papel de la tirotropina en la adipogénesis tiene una consecuencia metabólica. Nuestro estudio no evaluó la composición corporal para medir el porcentaje o área de grasa visceral, lo cual constituye una importante limitación. Sería interesante realizar un estudio prospectivo para evaluar la correlación entre grasa visceral, resistencia a la insulina y enfermedad tiroidea en población mexicana.

En concordancia con los hallazgos de Bastemir et al.¹¹ y con la información recolectada en nuestro estudio, es todavía debatible si la TSH inicia la deposición de grasa o, por el contrario, el tejido adiposo excesivo es el que incrementa la secreción de TSH y por ello no puede inferirse una relación causal.

Nuestro estudio presenta limitaciones como la muestra relativamente pequeña, el diseño transversal y la falta de seguimiento para determinar si la pérdida de peso impacta en los niveles de TSH a mediano y largo plazo.

Sin embargo, aporta información importante, al confirmar la relación entre obesidad y enfermedades tiroideas (particularmente en población mexicana) y cómo ambas impactan en la sensibilidad a la acción de la insulina.

CONCLUSIÓN

Con este estudio concluimos que los pacientes mexicanos viviendo con obesidad y que tienen resistencia a la insulina tienen un valor significativamente mayor de TSH (6.31 μ UI/ml) cuando se comparan con pacientes que viven con obesidad, pero no tienen resistencia a la insulina (2.68 μ UI/ml). En el subgrupo de pacientes mexicanos que además de vivir con obesidad tienen hipotiroidismo subclínico, hay una correlación positiva entre los niveles de TSH y glucosa plasmática de ayuno, mientras que la correlación es negativa con respecto a TSH y la insulina, así como TSH y HOMA-IR. Son necesarios estudios controlados y aleatorizados para confirmar estas observaciones.

AGRADECIMIENTOS

Al personal de AMIC por su ayuda en la recolección de los datos clínicos.

CONTRIBUCIONES DE LOS AUTORES

Ramiro A. Balderas-Sánchez escribió el protocolo, recolectó los datos clínicos, realizó el análisis estadístico y escribió el manuscrito. Yessica Islas-Santiago escribió y revisó el manuscrito.

FINANCIAMIENTO

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores públicos, comercial o con ánimo de lucro.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Uso de inteligencia artificial para generar textos. Los autores declaran que no han utilizado algún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

BIBLIOGRAFÍA

1. van der A DL, Nooyens ACJ, van Duijnhoven FJB, Verschuren MMW, Boer JMA. All-cause mortality risk of metabolically healthy abdominal obese individuals: The EPIC-MORGEN study: Metabolically Healthy Obesity. *Obesity* (Silver Spring). 2014;22(2):557-64.
2. Westerink J, van der Graaf Y, Faber DR, Spiering W, Visseren FLJ, SMART study group. Relation between thyroid-stimulating hormone and the occurrence of cardiovascular events and mortality in patients with manifest vascular diseases. *Eur J Prev Cardiol*. 2012;19(4):864-73.
3. Iwen KA, Schröder E, Brabant G. Thyroid hormones and the metabolic syndrome. *Eur Thyroid J*. 2013;2(2):83-92.
4. Gu Y, Li H, Bao X, Zhang Q, Liu L, Meng G, et al. The relationship between thyroid function and the prevalence of type 2 diabetes mellitus in euthyroid subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(2):434-42.
5. Rotondi M, Magri F, Chiovato L. Thyroid and obesity: not a one-way interaction. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(2):344-6.
6. Oda T. Positive association of free triiodothyronine with pancreatic beta-cell function in people with prediabetes. *Diabet Med*. 2015;32(2):213-9.
7. de Moura Souza A, Sichieri R. Association between serum TSH concentration within the normal range and adiposity. *Eur J Endocrinol*. 2011;165(1):11-5.

8. Haidar YM, Cosman BC. Obesity epidemiology. *Clin Colon Rectal Surg.* 2011;24(4):205-10.
9. Rodríguez-Hernández H, Simental-Mendía LE, Rodríguez-Ramírez G, Reyes-Romero MA. Obesity and inflammation: epidemiology, risk factors, and markers of inflammation. *Int J Endocrinol.* 2013;2013:678159.
10. Kaptein EM, Beale E, Chan LS. Thyroid hormone therapy for obesity and nonthyroidal illnesses: a systematic review. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(10):3663-75.
11. Bastemir M, Akin F, Alkis E, Kaptanoglu B. Obesity is associated with increased serum TSH level, independent of thyroid function. *Swiss Med Wkly.* 2007;137(29-30):431-4.
12. Eray E, Sari F, Ozdem S, Sari R. Relationship between thyroid volume and iodine, leptin, and adiponectin in obese women before and after weight loss. *Med Princ Pract.* 2011;20(1):43-6.
13. Galofré JC, Pujante P, Abreu C, Santos S, Guillen-Grima F, Frühbeck G, et al. Relationship between thyroid-stimulating hormone and insulin in euthyroid obese men. *Ann Nutr Metab.* 2008;53(3-4):188-94.
14. Rezzonico J, Rezzonico M, Pusiol E, Pitoia F, Niepomniszcze H. Introducing the thyroid gland as another victim of the insulin resistance syndrome. *Thyroid.* 2008;18(4):461-4.
15. Arduc A, Dogan BA, Tuna MM, Tutuncu Y, Isik S, Berker D, et al. Higher body mass index and larger waist circumference may be predictors of thyroid carcinoma in patients with Hürthle-cell lesion/neoplasm fine-needle aspiration diagnosis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2015;83(3):405-11.
16. Xu W, Chen Z, Li N, Liu H, Huo L, Huang Y, et al. Relationship of anthropometric measurements to thyroid nodules in a Chinese population. *BMJ Open.* 2015;5(12):e008452.
17. Cappelli C, Pirola I, Mittempergher F, De Martino E, Casella C, Agosti B, et al. Morbid obesity in women is associated to a lower prevalence of thyroid nodules. *Obes Surg.* 2012;22(3):460-4.
18. Perello M, Cakir I, Cyr NE, Romero A, Stuart RC, Chiappini F, et al. Maintenance of the thyroid axis during diet-induced obesity in rodents is controlled at the central level. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2010;299(6):E976-89.
19. Bahadoran Z, Mirmiran P, Ghasemi A, Kabir A, Azizi F, Hadaegh F. Is dietary nitrate/nitrite exposure a risk factor for development of thyroid abnormality? A systematic review and meta-analysis. *Nitric Oxide.* 2015;47:65-76.
20. Marzullo P, Minocci A, Tagliaferri MA, Guzzaloni G, Di Blasio A, De Medici C, et al. Investigations of thyroid hormones and antibodies in obesity: leptin levels are associated with thyroid autoimmunity independent of bioanthropometric, hormonal, and weight-related determinants. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(8):3965-72.