

LÍNEA DE INVESTIGACIÓN: DESORDENES POR DEFICIENCIA DE YODO EN COLOMBIA

DESORDENES POR DEFICIENCIA DE YODO: BOCIO ENDEMICO

CORRELACION ENTRE LA PRESENCIA DE BOCIO Y FACTORES DE CRECIMIENTO

Andrés Arturo Cuéllar Cuéllar

Código 05-597748

Trabajo de grado presentado para optar al título de: Endocrinólogo

DIRIGIDO POR:

Roberto Franco Vega.

Maria Victoria Valero

UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

UNIDAD DE ENDOCRINOLOGÍA

Bogotá, 2010

Contenido

1. <u>JUSTIFICACIÓN.....</u>	<u>3</u>
2. <u>INTRODUCCION.....</u>	<u>5</u>
3. <u>CONSECUENCIAS DE LA DEFICIENCIA DE YODO.....</u>	<u>6</u>
4. <u>DISTRIBUCIÓN GEOGRAFICA DE LA DEFICIENCIA DE YODO.....</u>	<u>11</u>
5. <u>DIAGNOSTICO.....</u>	<u>13</u>
6. <u>PROFILAXIS Y TRATAMIENTO.....</u>	<u>16</u>
7. <u>OBJETIVOS.....</u>	<u>17</u>
8. <u>Hipótesis.....</u>	<u>18</u>
9. <u>MATERIALES Y METODOS.....</u>	<u>19</u>
10. <u>CONSIDERACIONES ETICAS.....</u>	<u>22</u>
11. <u>RESULTADOS.....</u>	<u>23</u>
12. <u>Discusión.....</u>	<u>27</u>
<u>ANEXOS.....</u>	<u>29</u>
<u>Bibliografía.....</u>	<u>33</u>

1. JUSTIFICACIÓN

En el mundo se estima una frecuencia de Bocio endémico entre el 5% y el 15%, con mayor prevalencia en mujeres. Los trastornos por deficiencia de yodo se consideran de importancia en salud pública, ya que constituyen la principal causa prevenible de daño cerebral y retraso mental (1). Como consecuencia, el Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia Unicef utiliza como marcadores de salud pública en cada país el porcentaje de hogares que consumen sal yodada y el tamaño de la glándula tiroides medido en términos de la frecuencia de bocio en niños entre 6 y 11 años de edad. En 1988, Unicef declaró a Colombia país libre de trastornos por deficiencia de yodo al estimar que 91% de los hogares empleaba sal correctamente yodada y que solamente 7% de los niños entre 6 y 11 años tenía bocio (2). En 1989, varios estudios realizados en el occidente colombiano mostraron que la ingestión de yodo era adecuada en 185 mujeres embarazadas mediante la medición de yodo urinario (3). La ingestión adecuada de yodo fue confirmada por un estudio adelantado poco después por el Instituto Nacional de Salud de Colombia en 74 municipios y 32 departamentos, que estimó una prevalencia de bocio del 7% en una muestra de 15.807 escolares y reportó una concentración de yodo en orina superior a 100 ug/L en el 92,8% de 5.971 muestras analizadas(4).

De acuerdo a las estadísticas de la FAO, la distribución y frecuencia del problema en algunas áreas como Colombia, es desconocida debido a la ausencia de programas de vigilancia y detención oportuna. Los resultados de esta investigación proporcionarán datos actualizados sobre la Endemia de Bocio en Colombia, y muy particularmente en población escolar altamente vulnerable por su proceso de crecimiento. La presencia de esta patología asociada con una baja ingesta de yodo, es considerada tradicionalmente como la causa mas importante del bocio endémico, la participación de otras etiologías diferentes en la carga de enfermedades tiroideas como las enfermedades autoinmunes del tiroides, y la limitada información sobre el contenido de yodo en la sal de consumo humano en nuestro país es casi desconocida, existen algunos trabajos adelantados por nuestra unidad pero de los años 90.

El presente estudio además de identificar la magnitud del problema y algunos factores de riesgo de obligatorio seguimiento nos permitirá impactar en la política de promoción y prevención, como también fortalecer las estrategias de control,

diagnostico temprano en infantes de áreas más vulnerables del territorio colombiano.

De esta manera se ha demostrado tanto en estudios in vitro como in vivo la asociación entre la presencia de bocio por disfunción de la glándula tiroidea y la generación de factores de crecimiento; adjudicando el aumento del tamaño de la glándula tiroidea a factores tales como el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) (5). Así como alteraciones en el factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1) y alteraciones en el Factor de crecimiento fibroblástico beta. (TGF-B) como causantes en la alteración de la morfología tiroidea y como consecuencia de la disfunción tiroidea (6).

2. INTRODUCCION

El término “desórdenes por deficiencia de yodo”, se refiere a las diversas consecuencias clínicas que se presentan cuando hay insuficiente disponibilidad de yodo. Entre las más importantes se encuentran bocio, hipotiroidismo, cretinismo, retardo mental, malformaciones congénitas y aumento de mortalidad neonatal e infantil. Además se ha encontrado que en áreas geográficas con deficiencia moderada de yodo se presenta una reducción de la capacidad intelectual de su población que oscila entre 10% y 15%, lo que implica un gran costo para las familias, las comunidades, para las inversiones educativas y los resultados académicos, para la productividad individual y para los esfuerzos de desarrollo nacional.

El yodo es un componente esencial de la tiroxina (T4) y de la triyodotironina (T3), y es proporcionado por la dieta. Sin embargo el yodo se encuentra en pequeñas cantidades traza en la naturaleza (cantidades traza), lo cual obliga a que los países adopten políticas públicas tendientes a adicionar este elemento a algunos alimentos (trigo, sal etc.) y así garantizar el consumo mínimo requerido. El consumo inadecuado de yodo conlleva una insuficiente producción de hormonas tiroideas y genera las secuelas antes mencionadas.

La deficiencia de yodo es un problema de salud pública, y por tanto debe hacerse énfasis en el diagnóstico de esta condición y en la adopción de medidas tendientes a corregirla en la comunidad.

La presencia de bocio se asocia a la sobreexpresión de algunos factores de crecimiento; como VEGF, IGF-1 y la disminución de TGF-beta; así mismo se puede ver alterada su producción en casos de disfunción tiroidea como es el caso de IGF-1; la cual se observa disminuida en pacientes hipotiroideos.

3. CONSECUENCIAS DE LA DEFICIENCIA DE YODO

3.1 Bocio difuso y nodular

El término bocio es un diagnóstico descriptivo cuyo rasgo fundamental es el agrandamiento de la glándula tiroides. El bocio es la más obvia manifestación de la deficiencia de yodo. Debido a la reducida síntesis de T4 y T3, se produce un aumento en la secreción de tirotropina (TSH), con el fin de restaurar la producción normal de hormonas tiroideas. La TSH estimula el crecimiento de la glándula, dando lugar a la aparición de bocio como parte de la compensación en respuesta a la deficiencia de yodo.

El bocio es inicialmente difuso, pero eventualmente puede llegar a ser nodular debido a que algunas células de los folículos tiroideos proliferan más que otras. En algunos casos las células que conforman los nódulos presentan mutaciones en el gen del receptor TSH, que le confieren a éste la propiedad de activarse de manera constitutiva, es decir son capaces de inducir crecimiento celular independientemente de la acción de TSH (7-8). Por esta razón, en las áreas geográficas en las que existe deficiencia de yodo, un hallazgo común es la presencia de bocios difusos en los niños y los adolescentes y de bocios nodulares en la población adulta.

3.2 Bocio endémico

El bocio endémico es un término epidemiológico, arbitrario, reservado para los desórdenes caracterizados por agrandamiento de la glándula tiroides en una proporción importante de la población, y que se debe a una deficiencia de yodo en la dieta. Existe bocio endémico cuando más del 5% de los niños preadolescentes (6-12 años de edad), de una población, presentan agrandamiento de la glándula tiroides, evaluado por medio del criterio clínico.

3.3 Clasificación del bocio de acuerdo al tamaño de la glándula tiroides

El bocio tradicionalmente ha sido valorado por palpación, pero en la última década el ultrasonido, ha sido el método preferido. En áreas en las que existe adecuada suplencia de yodo, la medida del volumen tiroideo ha sido estandarizada de acuerdo con la edad, el sexo y el tamaño corporal (9).

La clasificación del bocio se dirige de acuerdo al tamaño de la glándula tiroides al examen físico, y el sistema de graduación recomendado por la OMS en 1960 y modificado en 1994 (Ver tabla No. 1)

Tabla No. 1 Clasificación del tamaño de la glándula tiroides propuesta por OMS/UNICEF/ICCIDD

Grado 0	Tiroides no palpable, no visible, pero si es palpable no es mayor a lo normal (última falange del primer dedo del examinado)
Grado 1 a	Tiroides palpable, mayor a lo normal (última falange del primer dedo del examinado), pero no visible con la cabeza extendida.
Grado 1 b	Tiroides palpable, visible con la cabeza extendida.
Grado 2	Tiroides palpable y visible cuando el cuello se encuentra en posición normal
Grado 3	Tiroides visible a distancia (10 metros o más)

3.4 Hipotiroidismo por deficiencia de yodo

Este ocurre cuando la ingesta de yodo es muy baja, menor de 50 mcg/día (Ver diagnóstico, ingesta diaria de yodo recomendada). Los adultos usualmente tienen manifestaciones clínicas de hipotiroidismo y bocio.

3.5 Cretinismo

Para el feto en desarrollo, el hipotiroidismo materno es una catástrofe, porque la hormona tiroidea es esencial para la maduración normal del sistema nervioso central, particularmente en su mielinización. El hipotiroidismo durante este período crítico de desarrollo lleva a retardo mental permanente, que en su forma más severa es conocido como cretinismo (10).

Además del retardo mental, el cretinismo está acompañado por otros defectos neurológicos y somáticos. El cretinismo ha sido subdividido en neurológico y mixedematoso:

- Cretinismo neurológico está caracterizado por retardo mental, sordera, disturbios en la marcha y espasticidad, pero no hipotiroidismo bioquímico detectable en el recién nacido. Se produce como resultado de hipotiroidismo materno secundario a deficiencia de yodo, durante etapas tempranas del embarazo (11)
- Cretinismo mixedematoso, es caracterizado por retardo mental, estatura baja e hipotiroidismo bioquímicamente detectable en el recién nacido. Se produce como resultado de deficiencia de yodo y lesión tiroidea predominantemente en etapa tardía del embarazo y después del nacimiento (12-13).

Las formas puras de cretinismo mixedematoso predominan en África central, en otras regiones endémicas como Nueva Guinea o América del Sur predomina el cretinismo neurológico. Estos dos síndromes presentan un considerable grado de superposición. Ambos pueden ser prevenidos mediante un aporte adecuado de yodo a la madre y al infante.

La distribución geográfica diversa de las dos formas de cretinismo, así como sus diferentes fenotipos, sugiere que otros factores pueden estar involucrados en su patogénesis. Entre ellos se pueden citar: a) Desórdenes autoinmunes con presencia de anticuerpos inhibitorios contra TSH (14); b) Hábitos nutricionales, como consumo de bociógenos y tiocianatos que impiden adecuado atrapamiento de yodo ; c) Deficiencia de elementos traza como zinc, cobre, manganeso, hierro y selenio Deficiencias de Vitaminas A y E (2).

La deficiencia de selenio disminuye la actividad enzimática de las desyionidasas (tipo I, II y III) que son selenio-proteínas con actividad enzimática, encargadas de la conversión de T4 a T3. La disminución en la tasa de desyoinación de T4 tanto en la madre como en el embrión, podría llevar a una mayor suplencia de T4 al cerebro fetal y por tanto mitigar a este nivel la disminución de T4 materna debida a deficiencia de yodo. Así, esta deficiencia de selenio, podría explicar la incidencia relativamente baja de cretinismo neurológico en África (14).

3.6 Retardo mental

El cretinismo clásico es poco común, pero todos los fetos e infantes de regiones deficientes de yodo están en riesgo de presentar algún grado de retardo mental. Un metaanálisis de estudios que relacionaron deficiencia de yodo y desarrollo cognitivo, sugiere que la deficiencia de yodo ocasiona una pérdida de 13.5 puntos en promedio en el cociente intelectual de los individuos afectados(15).

Aún en áreas donde la suplencia de yodo es limítrofe, puede llevar a compromiso intelectual (15)

El retardo mental producido por la deficiencia de yodo cuando el sistema nervioso central se encuentra en desarrollo es irreversible. Otros factores adicionales pueden exacerbar los efectos de la deficiencia de iodo, incluyendo deficiencias coexistentes de selenio y vitamina A (16) y la ingestión de alimentos que contienen sustancias bociógenas (ejemplos vegetales de la familia *Cruciferae* y el millo).

3.7 Defectos Neurológicos subclínicos

La ingesta adecuada de yodo durante el embarazo es requerida para el normal desarrollo del feto (17).

Defectos neuropsicológicos menores se encuentran en niños nacidos de madres expuestas a deficiencia de yodo leve a moderada durante el embarazo. Estos defectos pueden ser detectados con valoraciones neuropsicológicas apropiadas (10).

Un reporte originado en un área del sur de España, encontró que el cociente intelectual fue significativamente más bajo en niños con deficiencia leve de yodo (valorada con yoduria promedio de 90 mcg/L), que en aquellos con yoduria por encima de 100 mcg/L (15). Estudios conducidos en Albania, en áreas con deficiencia moderada de yodo, indican que el procesamiento de información, la capacidad para resolver problemas visuales y la actividad motora fina, mejoraron marcadamente cuando se da suplementación de yodo a los niños en edad escolar (18). La distribución del cociente intelectual en niños aparentemente normales en tales condiciones, tiende hacia valores bajos comparado con controles que no son expuestos a deficiencia de yodo.

Un incremento en el umbral auditivo puede ser otra manifestación clínica de deficiencia de yodo. Un estudio realizado en 150 niños en edad escolar en España, reveló que 38% de ellos presentaban bocio (19) en este grupo se estableció una relación inversa entre el umbral auditivo y la excreción urinaria de yodo.

3.8 Mortalidad neonatal e infantil

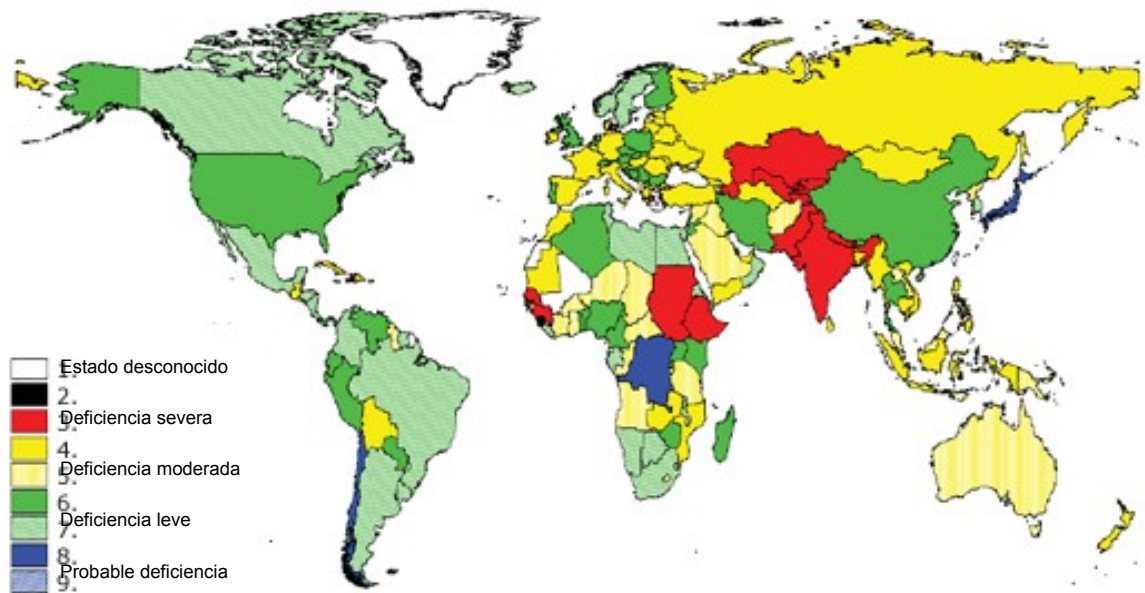
La deficiencia de yodo aumenta la mortalidad neonatal e infantil, un efecto que puede ser reducido en un 50% con la corrección de esta deficiencia (20-21). El mecanismo no es conocido, pero múltiples factores están involucrados. Los infantes con hipotiroidismo o con retardo mental, son más propensos a enfermedades infecciosas y a deficiencia nutricionales típicas de áreas rurales pobres en las cuales la deficiencia de yodo es prevalente.

4. DISTRIBUCIÓN GEOGRAFICA DE LA DEFICIENCIA DE YODO

Un informe compilado por la Organización Mundial de la Salud en 2005 mostró que aproximadamente 2 billones de individuos en el mundo (35%), incluyendo 285 millones de niños, presentan deficiencia de yodo (definido como un consumo diario de yodo inferior a 100 mcg). Sorprendentemente Europa tiene la más alta prevalencia de bajo consumo de yodo (60% de la población). Por tanto, la deficiencia de yodo es la enfermedad tiroidea más prevalente en el mundo (21-22). Sólo pocos países en el mundo registran una ingestión suficiente y sostenida de yodo, estos incluyen Estados Unidos, Canadá, Reino Unido, Noruega, Suecia, Finlandia, Suiza, Austria, Perú, Panamá, Macedonia y Japón (Figura No. 1). Sin embargo la tasa de ingestión de yodo en Estados Unidos registra un descenso, como se aprecia de acuerdo con la determinación de excreción urinaria, que ha caído de 320 mcg/L en promedio entre 1971 y 1974 a 145 mg/L en promedio entre 1988 y 1994 (23).

La mayoría de los demás países, aún en áreas industrializadas como Europa (22, 24) tienen zonas con deficiencia yodo. Un informe realizados por ICCIDD (Consejo Internacional para el control de los desordenes por deficiencia de yodo), concluye que de 6 mil millones de personas en el mundo, cerca de 50% viven en países con deficiencia significativa de yodo y están a riesgo de padecer sus consecuencias. Regiones interiores, especialmente áreas montañosas relativamente jóvenes (ejemplo, los Andes, Los Alpes y los Himalayas) son particularmente deficientes en yodo. Sin embargo la deficiencia de yodo también ocurre en algunas comunidades isleñas (p.ej. las Azores) y ciudades costeras (p.ej. Manila y Bombay).

Figura No. 1 Distribución global de yodo nutricional



ICCIDD, Distribución global de yodo nutricional, Newsletter 2003; 19:24

5. DIAGNOSTICO

La ingestión diaria de yodo recomendada es 150 mcg para adultos, 200-290 mcg para mujeres embarazadas y en período de lactancia, 50 mcg en el primer año de vida, 90 mcg para edades de 1 a 6 años y 120 mcg para edades de 7 a 12 años (10) Estas recomendaciones derivan de los cálculos efectuados en personas normales sobre la utilización hormonal, el tamaño tiroideo, la concentración sérica de TSH y la concentración de tiroglobulina. Si el consumo de yodo es inferior a 50 mcg/día, la glándula es incapaz de mantener una adecuada secreción hormonal y se producen los desórdenes por deficiencia de yodo.

El nivel de yodo nutricional en la comunidad se calcula a través de la determinación de la concentración urinaria de yoduro, el tamaño tiroideo y las concentraciones séricas de TSH y de tiroglobulina.

La mejor manera de medir la ingestión de yodo de la comunidad es la concentración de yoduro urinario.

5.1 Excreción urinaria de yoduro

Alrededor de 90% del yodo ingerido es excretado en la orina. Por lo tanto la ingesta de yodo es frecuentemente definida por la concentración urinaria de yoduro en muestras de orina colectadas aleatoriamente (Ver tabla No. 2) (25)

5.2 Tamizaje neonatal para hipotiroidismo

La frecuencia de concentraciones de TSH por encima de lo normal en muestras colectadas como parte del programa de tamizaje neonatal es mayor en áreas de deficiencia de yodo que en áreas de adecuada suplencia de yodo y se correlaciona con la severidad de la deficiencia de yodo (26). El hipotiroidismo neonatal transitorio también es más frecuente. Por estas razones la OMS ha establecido que los resultados de tamizaje neonatal pueden ser usados como indicadores de la ingesta de yodo.

El consumo de cigarrillo reduce el yodo en leche materna. En Dinamarca, se ha demostrado que madres que fuman ostentan una reducida concentración de yodo

en leche materna (26 mcg/L vs 54mcg/L en no fumadoras) y sus infantes tienen concentraciones de yodo reducidas en orina (27).

5.3 Concentración sérica de tiroglobulina

La concentración de tiroglobulina es una medida sensible de actividad tiroidea e hiperplasia glandular (correlacionada con volumen tiroideo). En áreas de deficiencia de yodo, los infantes y niños tienen concentraciones de tiroglobulina más altas.

5.4 Tamaño de la glándula tiroidea

El bocio es un marcador sensible de deficiencia de yodo que se hace clínicamente evidente cuando los lóbulos tiroideos son más grandes que la falange distal del primer dedo de la mano del examinado (Ver Tabla No. 1 Clasificación del tamaño de la glándula tiroidea propuesta por OMS/UNICEF/ICCIDD).

5.5 Clasificación de la concentración de yodo nutricional

La clasificación de la deficiencia y suficiencia de yodo nutricional se ha desarrollado en base a la concentración urinaria media de yoduro en una población (Ver tabla No. 2) (9)

Tabla No. 2 Correlación entre ingesta y excreción urinaria de yodo

Concentración urinaria media de yodo (mcg/L)	Ingesta correspondiente, aproximada de yodo (mcg/L)	Estado de yodo nutricional
<20	<30	Deficiencia Severa
20-49	30-74	Deficiencia moderada
50-99	75-149	Deficiencia leve
100-199	150-299	Nivel óptimo
200-299	300-449	Más de lo adecuado
>299	>449	Posible Exceso

ICCIDD

6. PROFILAXIS Y TRATAMIENTO

La prevención de los desordenes por déficit de yodo se basa en la suplementación con yodo de los alimentos de consumo masivo. La iodización de la sal es el método preferido para aumentar la ingesta de yodo en la comunidad.

Adicionar yodo durante el empaque o procesamiento de la sal es una medida eficiente para distribuir yodo de manera masiva, es técnicamente fácil y su costo es bajo. La dosis "usual" oscila entre 10 y 50 mg de yodo /kg de cloruro de sodio, como yoduro de potasio o yodato.

La cantidad óptima a adicionar debe ser determinada para un país o región particular, calculando el consumo diario de sal, la cantidad de yodo consumido de otras fuentes y cualquier pérdida de yodo entre la producción y el consumo. El yoduro de potasio es adicionado a la harina de trigo en Estados Unidos, Canadá y muchos países del oeste Europeo.

Otras alternativas cuando no es posible la iodización de la sal, incluyen la adición de yodo a los aceites o al agua, así como el uso de tabletas o gotas de yod

7. OBJETIVOS

7.1 Objetivo General

- Identificar la magnitud y frecuencia de las patologías tiroideas a través de un estudio piloto en población escolar con énfasis en la caracterización del problema de Bocio endémico

7.2 Objetivos Específicos

- Confirmar la prevalencia de Bocio endémico en la población de estudio.
- Validación y seguimiento de las enfermedades tiroideas mas prevalentes en Colombia que permitan la consolidación del centro de referencia.
- Consolidar la información relacionada con las patologías tiroideas a nivel local para impactar sobre la política pública de yodación de la sal y el Bocio endémico.
- Establecer los parámetros clínicos y de laboratorio para el diagnostico de bocio endémico en población escolar de Bogotá.
- Identificar la yodación de la sal en una muestra aleatoria en la misma población, niveles de yoduria y otros factores de riesgo asociadas a la prevalencia de bocio endémico.
- En aquella población identificada con bocio y/o disfunción tiroidea con deficiencia de yodo; correlacionar con la alteración en factores de crecimiento VEGF, y TGF beta.

8. Hipótesis

- No existe diferencia en la prevalencia de bocio en Bogotá relacionada con la baja ingesta de yodo
- El bocio no está relacionado a la ingesta de yodo; y está asociado a :
 - Tiroiditis de Hashimoto, subdiagnosticada en nuestro medio.
 - Bociógenos contenidos en el agua.
- No existe relación entre el bocio y factores de crecimiento.

9. MATERIALES Y METODOS

9.1 Tipo de Investigación.

Estudio descriptivo transversal para establecer la magnitud y frecuencia de bocio endémico en una muestra anidada en una corte con una muestra anidada para factores de crecimiento; estratificado por sexo, edad y variables sociodemográficas en dos colegios; ubicados en la ciudad de Bogotá y en la población de Chía (Cundinamarca), en niños de 5-15 años de edad.

9.2 Sujetos de estudio.

Población escolar de 5-15 años, a quienes sus tutores/ padres/acudientes acepten voluntariamente participar en el estudio y firmar el consentimiento escrito, previa información de los riesgos y beneficios del estudio si los hubiere.

9.3 Criterios de exclusión.

1. Paciente cuyos padres o responsables no den su autorización para participar en el estudio y seguimiento.
2. Pacientes con Insuficiencia cardiaca congestiva, hipertensión arterial, insuficiencia renal, o cualquier otra patología de base que obligue a mantener dieta hiposódica como parte del tratamiento.
3. Pacientes que en el último mes, hayan recibido suplemento de yodo, hormonas tiroideas, antimetabolitos tiroideos o drogas que contengan yodo.
4. Pacientes con antecedentes de cirugía en tiroides.
5. Pacientes con enfermedad de Graves.
6. Pacientes con cualquier tipo evidente de enfermedad autoinmune.
7. Se excluirán los menores voluntarios que presenten peso o talla inferior al percentil 5 o superior al 95 para su edad y los pacientes con diagnóstico de hipotiroidismo congénito.

9.4 Métodos y procedimientos.

Previa autorización por parte del tutor legal; cada sujeto en estudio diligenció una encuesta donde se consignaban datos de información general, antecedentes médicos y de revisión por sistemas. Posteriormente el equipo de investigación se desplazó hasta cada colegio. Donde se tomaban medidas antropométricas, en un tallímetro y báscula *Tanita*®. Un sujeto entrenado realizó la exploración tiroidea la cual clasificó mediante inspección y palpación según criterios de OMS.(9)

Posteriormente se tomó una muestra de sangre periférica y cada sujeto entregó una muestra de la primera orina de la mañana y se realizó la medición de volumen tiroideo mediante ecografía.

Para el procesamiento de las pruebas de función tiroidea se realizaron pruebas de TSH, T4L y ANTI-TPO con kits COBAS® ROCHE®, mediante la técnica de inmunoensayo con electroquimioluminiscencia(28).

La concentración de yodo urinario se realizara por el método de amonio persulfato descrito por Pino y colaboradores y el contenido de yodo en sal por el método de titulación del yodo libre con tiosulfato en las muestras de sal del mercado local de cada voluntario. (9)

En aquellos sujetos en quienes se identificó disfunción tiroidea y/o presencia de bocio; se realizó medición de factores de crecimiento TGF-beta y VEGF; mediante técnica de ELISA con kits Quantikine® Human VEGF Immunoassay (29) y Human TGF-β1 Immunoassay(30).

La prevalencia de bocio por ecografía se definirá como el porcentaje de volumen tiroideo por encima del percentil 97, de acuerdo a los valores de referencia de OMS/ICCIDD (17), tanto por edad como por superficie corporal. Para la ecografía del tiroides se usara un transductor de 7,5 Mhz lineal con un ecógrafo GENERAL ELECTRIC® portátil en posición decúbito dorsal con extensión del cuello en todos los niños, utilizando un gel para la mejor visualización glandular. Se registrarán los diámetros longitudinales, transversos y antero-posterior de cada lóbulo tiroideo en milímetros. El volumen se determinará para cada lóbulo empleando la fórmula de la elipse que calcula el volumen como el producto del número pi y los diámetros longitudinal y transversal dividido por 6 (9). El volumen total se calcula sumando los valores de todos los lóbulos.

9.5 Procesamiento y captura de la información.

Las variables cualitativas se aplicaron pruebas de homogeneidad de varianzas, a través del programa Epi info. En caso de $P > 0,05$ se aplicaron pruebas no paramétricas. Adicionalmente se realizaron estimaciones de medias aritméticas y geométricas cuando se requirió. Se realizaron análisis de varianza, diferencias de medias, regresiones lineales y pruebas de correlación para (variables)

Se incluyeron niveles de confianza del 95% y fueron consideradas como estadísticamente significativamente valores $p < 0,05$

10. CONSIDERACIONES ETICAS

El estudio represento un riesgo mínimo biológico para los menores.

Sin embargo los tutores, acudientes o padres representantes del menor fueron informados sobre los riesgos mínimos al menor, los cuales incluyen los que se asocian a la toma de una muestra de sangre. Igualmente las dos muestras biológicas (sangre y orina) y la ecografía que se obtendrán del menor, serán utilizadas para la medición de los auto anticuerpos tiroideos, función tiroidea, la medición del consumo de yodo en la dieta y determinación del tamaño del tiroides.

Cualquier alteración de estos parámetros fue informada a los padres o acudiente, con una remisión a su respectivo servicio de salud. Por tanto esto sugiere un beneficio para los participantes del estudio.

Toda la información obtenida del estudio será archivada hasta por un periodo de 5 años.

El presente estudio fue avalado por el Comité de Ética en Investigaciones de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia, en Septiembre de 2009.

Se Utilizará únicamente con fines investigativos y garantizando la confidencialidad.

11. RESULTADOS

El estudio incluyó un total de 128 niños y niñas entre los 5 y 14 años de edad; 49 (38.28%) correspondientes al municipio de Chia y 79 (61.72%) a la localidad de Bosa; se recolectaron un total de 125 muestras ya que un sujeto no permitió la toma de la muestra de sangre periférica y 2 muestras fueron insuficientes para procesamiento y análisis. A todos los sujetos se les realizó antropometría, ecografía y toma de muestra de orina.

Los sujetos se encontraron entre las edades de 5 a 15 años; con una media de 10.086 años; y fueron distribuidos en tres grupos de edades de 5-8 años 38 sujetos (29.7%), de 9-11 años 31 sujetos (24.2%) y de 12 a 15 años 59 sujetos (46.1%). La distribución por sexo fue de; 70 sujetos (54.7%) eran del sexo femenino y 58 sujetos (45.3%) del sexo masculino.

Se consideró una TSH anormal con un valor por encima 5 uUI/ml; encontrando 105 sujetos (84%) con TSH menor a 5uUI/ml y 20 sujetos (16%) con TSH mayor a 5uUI/ml. La media de TSH para todos los pacientes fue de 3.746uUI/ml con una DS de 2.3. Los hallazgos para tiroxina libre (T4L) fue una media de 1.345 con DS de 0.158. Los anticuerpos antimicrosomales se consideraron positivos por encima de 34UI/mL los cuales se encontraron en 5 sujetos; 2 de los cuales presentaban anticuerpos mayores de 600UI/mL; la media para todos los sujetos fue de 21.304UI/mL con DS de 79.684. Anexo 1.

La superficie corporal se encontró una media de 1.158 m² con una DS 0.233 . La media para el volumen tiroideo fue de 3.564cm³ con DS de 1.43.

Con respecto a la clasificación clínica del bocio se estadificó según criterios de OMS (9). Clasificación del tamaño de la glándula tiroides propuesta por OMS/UNICEF/ICCIDD

Grado 0	Tiroides no palpable, no visible, pero si es palpable no es mayor a lo normal (última falange del primer dedo del examinado)
Grado 1 a	Tiroides palpable, mayor a lo normal (última falange del primer dedo del examinado), pero no visible con la cabeza extendida.
Grado 1 b	Tiroides palpable, visible con la cabeza extendida.

Grado 2	Tiroides palpable y visible cuando el cuello se encuentra en posición normal
Grado 3	Tiroides visible a distancia (10 metros o más)

Grado 0 se encontraron 15 sujetos (11.7%), grado 1a 70 sujetos (54.7%), grado 1b 35 sujetos (27.3%), grado 2 8 sujetos(6.3%); no se encontraron sujetos con tiroides grado 3. Anexo 2

11.1 TSH

La distribución de TSH por lo localidad; en la localidad de Chía se encontraron 8 sujetos Vs 12 sujetos de la localidad de Bosa con valores por encima de 5uUI/mL; sin diferencias estadísticamente significativas entre las localidades en cuanto al valor de TSH (p=0.8).

Al revisar los niveles de TSH y distribución por edades no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos de edad (p=0.1). No se encontraron diferencias significativas por sexo con respecto a niveles de TSH (p=0.8).

Cuando se analizan los niveles de TSH distribuidos por grupo de edad se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de 12-15 años donde los niveles de TSH eran mas altos con respecto a los otros dos grupos de 5-8 y de 9-11 años con p=0.02 .

El valor mínimo de T4L fue de 1,02ng/dL y el máximo fue de 1.720ng/dL con una media de 1, 325ng/dL; sin encontrarse correlación entre los niveles de TSH y T4L en esta población. Como tampoco se encontró relación entre los tres grupos de edad y los niveles de T4L.

11.2 Estadío clínico.

En la localidad de Chía se encontraron en clasificación 0, 7 sujetos; 1a, 23 sujetos; 1b, 15 sujetos; 2, 4 sujetos. En la localidad de Bosa clasificación 0, 8 sujetos; 1a, 27 sujetos; 1b, 20 sujetos y 2 cuatro sujetos. Sin diferencias estadísticamente significativas entre las dos localidades (p=0.9).

Al analizar el estadio clínico por grupos edad; en el grupo de edad de 5-8 años se encontraron 5 sujetos en estadio 0; 27 sujetos en estadio 1a; 6 en estadio 1b y ningún sujeto en estadio 2. En el grupo de edad de 9-11 años en estadio 6 sujetos en estadio 0; 14 sujetos en estadio 1a; 9 sujetos en estadio 1b y 2 sujetos en estadio 2. El grupo de 12-15 años se encontraron 4 sujetos en estadio 0; 29 sujetos en estadio 1a; 30 sujetos en estadio 1b y 6 sujetos en estadio 2. Sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre los 3 grupos de edad ($p=0.2$), Anexo 2

En cuanto a la distribución por sexo y estadio clínico no hubo diferencias estadísticamente significativas $p=0.6$; como tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas al correlacionar si los niveles de TSH eran mayores de 5uUI/ml con los estadios clínicos ($p=0.2$).

11.3 Volumen tiroideo.

Se encontró una relación positiva entre la superficie corporal total y el volumen tiroideo con un valor de $P < 0.05$.

Así mismo se encontró que existe una relación positiva entre el volumen y la estadificación clínica del bocio con un valor de $p=0.000068$; donde se encontró que a mayor estadificación al examen físico mayor volumen tiroideo.

Hallazgos similares se encontraron en cuanto a la relación del valor de TSH y el volumen tiroideo; donde a mayor valor de TSH se correlaciona con un mayor valor tiroideo ($p < 0.05$).

En cuanto al volumen y la edad se encontró relación positiva entre la edad y el volumen tiroideo $p < 0.05$; al realizar los análisis distribuyendo los sujetos en los tres grupos de edad se encontró que en el grupo que de mayor edad se correlaciona con los volúmenes tiroideos más altos al igual que en los otros grupos de menor edad había menores volúmenes con $p < 0.05$. Anexo 3.

11.4 Yoduria.

Se encontró una yoduria en la población general de 401,2ug/L; con una mínima de 29.88 ug/L y máxima de 625,5ug/L; en 128 sujetos observados. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las dos poblaciones de estudio. Tampoco se encontró relación estadística entre los niveles de TSH, volumen

tiroideo o presencia de anticuerpos. El sujeto con el menor valor de Yoduria; se trataba de una paciente del sexo femenino; con una TSH de 3,62uUI/mL, con tiroides la según la clasificación clínica, y con un volumen tiroideo medido por ecografía de 3,62 cc3. El sujeto con mayor valor de yoduria era un paciente de sexo masculino con una TSH de 1,74uUI/mL, con una clasificación clínica la y un volumen tiroideo de 2,76cc3. Ninguno de los sujetos estudiados se encontró en rango de deficiencia severa; solamente un sujeto (0.78%) se encontró en deficiencia moderada, 6 sujetos (4.6%) se encontraron en deficiencia leve, 12 sujetos (9.3% se encontraban en nivel óptimo 16 sujetos (12.5%) en más de lo adecuado y 93 sujetos (72,65%) en posible exceso.

11.5 Factores de crecimiento.

En cuanto a la medición de factores de crecimiento TGF-B Y VEGF; las realizar los diferentes análisis entre los casos que fueron aquellos pacientes con TSH elevada o volumen tiroideo y controles de esa misma cohorte apareados por sexo y edad; no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. Tampoco se encontró relación entre los dos factores de crecimiento, TSH y volumen tiroideo.

12. Discusión

En el año 2005 Colombia se ubicó en el grupo de países en riesgo de exceso de ingesta de yodo junto con Uruguay, Paraguay, Honduras y Brazil (31). En la media reportada para Colombia fue de 409ug/L. En el presente estudio la media de ingesta de yodo fue de 401ug/L, lo cual concuerda y coincide con la población encontrándose en riesgo de exceso. En un estudio reportado por la Universidad del Quindío encontraron niveles de yoduria de 272ug/L entre los años de 2006-2007; en este trabajo también reportaron diferencias estadísticamente significativas entre pacientes ubicados en el área rural y urbana (32); sin embargo en el presente estudio en el municipio de Chía el cual se ubica en un área semirural y la localidad de Bosa en Bogotá no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

De acuerdo a los criterios establecidos por la OMS, la concentración media urinaria normal de yodo debe estar entre 100-200 $\mu\text{g/L}$, este estudio mostró que solo el 9.3 % de los escolares estaban en este rango y el 5.3% de la población se encuentra en rango de deficiencia. En los últimos años se ha identificado una tendencia en niveles elevados de yoduria en latinoamerica(26). En un estudio realizado en India donde se tomaron 997 pacientes la media de yodo urinario fue de 35.28ug/dL (352.8ug/L) encontrando una asociación entre yodo urinario y disfunción tiroidea no asociada a bocio(33). Estudios recientes han demostrado la relación entre el exceso de yodo y autoinmunidad(34). En un estudio realizado en Egipto donde se evaluó como indicador de ingesta excesiva de yodo la yoduria; se tomaron setenta y tres pacientes con hipotiroidismo subclínico autoinmune y se aparearon con 60 controles; encontrando elevaciones significativamente estadísticas en los niveles de yoduria al compararlas con los controles, sugiriendo una relación entre autoinmunidad y exceso de ingesta de yodo. En el presente trabajo se encontró que la media de yoduria en la población estudiada fue de 401ug/L lo cual indica que hay exceso en la ingesta de yodo; no se encontró una relación estadísticamente significativa entre los anticuerpos y el niveles de yoduria; probablemente debido a el número reducido de pacientes que fueron evaluados; si la muestra hubiera sido más grande; probablemente se hubiera encontrado algún tipo de relación.

En cuanto a la correlación entre el exámen físico de la palpación para valorar el tamaño de la glándula tiroides y los hallazgos ecográficos se encontró una adecuada correlación entre los diferentes estadios clínicos y los volúmenes tiroideos con diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes

estadíos clínicos. Demostrando así que el exámen clínico es una adecuada herramienta para valorar el tamaño de la glándula tiroides.

En cuanto a la prevalencia de hipotiroidismo en los sujetos estudiados tomando un punto de corte mayor de TSH>5uUI/mL fue del 15.6% de los cuales 4 sujetos tenían TSH con valores por encima de 10uUI/mL, y de éstos 2 con anticuerpos antiperoxidasa positivos. Aquellos sujetos con niveles de TSH entre 5-10uUI/ml probablemente cursen con hipotiroidismo subclínico para lo cual es necesario reconfirmar los niveles de TSH en otra muestra.

En cuanto a los factores de crecimiento no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los sujetos caso y control; probablemente debido a que la expresión de este tipo de factores de crecimiento es mucho mas fuerte a nivel autocrino y paracrino que a nivel sistémico secundaria a la elevación de la TSH y aumento del volumen tiroideo; como ha sido demostrado en estudios y publicaciones previas (35). En un estudio realizado por Itoh A y cols realizaron la medición de VEGF en tejido en diferentes trastornos tiroideos encontrando que el factor de crecimiento vascular endotelial no se expresa en células tiroideas foliculares; pero si se expresa en tumores de células foliculares y parafoliculares(36). Brzowska M y cols evaluaron la correlación entre las concentraciones séricas de IGF-1 y TGF-Beta y el tamaño tiroideo en niños con yoduria normal encontrando una disminución significativa de TGF-beta serica en niños con bocio comparado con niños con volumen tiroideo normal y una correlación positiva entre IGF-1 y el tamaño tiroideo.

En conclusión el presente trabajo demuestra un exceso en los niveles de yoduria lo cual es un marcador indirecto de aumento de la ingesta de yodo. Se muestra una adecuada correlación entre la clínica y la ecografía tiroidea y no se demuestra una relación con la presencia de bocio y elevación de niveles de TSH con factores de crecimiento como VEGF y TGF-B.

ANEXOS.

Anexo 1

Medias de las diferentes variables.

			Medias	DS	Total sujetos
Edad 5-15			10.086	2.578	128
Sexo	Femenino 70 (54.7%)	Masculino 58 (45.3%)			128
Volumen Tiroideo			3.564	1.439	128
SCT			1.158	0.233	128
TSH			3.746	2.3	125
	< 5uUI/ml	>5uUI/ml			
	105 (84%)	20 (16%)			
T4L			1.345	0.158	125
Anticuerpos antimicrosomales			21.304	79.684	125
Yoduria			401	161,8	128

Anexo 2

Distribución de Bocio según estadio clínico

Grado	Frecuencia No de sujetos	Porcentaje %
0	15	11.7
1a	70	54.7
1b	35	27.3
2	8	6.3

Anexo 3.

Clasificación Clínica	Volumen Tiroideo cc 3
0	2,85
Ia	3.282
Ib	3.79
II	6.32

Volumen Tiroideo Vs Clasificación clínica.

Diferencias entre los estadios clínicos basados en volumen con $p < 0.05$

Anexo 4.

Concentración urinaria media de yodo (mcg/L)	Número de Sujetos.	Porcentaje	Estado de yodo nutricional
<20	0	0%	Deficiencia Severa
20-49	1	0.78%	Deficiencia moderada
50-99	6	4.6%	Deficiencia leve
100-199	12	9.375%	Nivel óptimo
200-299	16	12.5%	Más de lo adecuado
>299	93	72.65%	Posible Exceso

Distribución de Yoduria por grupos.

Bibliografia

1. Delange F, Ermans AM. Role of a dietary goitrogen in the etiology of endemic goiter on Idju Island. *Am J Clin Nutr*1971 Nov;24(11):1354-60.
2. Zimmermann MB, Kohrle J. The impact of iron and selenium deficiencies on iodine and thyroid metabolism: biochemistry and relevance to public health. *Thyroid*2002 Oct;12(10):867-78.
3. Kohrle J, Jakob F, Contempre B, Dumont JE. Selenium, the thyroid, and the endocrine system. *Endocr Rev*2005 Dec;26(7):944-84.
4. Stanbury JB, Franklin Institute (Philadelphia Pa.). *The Damaged brain of iodine deficiency : cognitive, behavioral, neuromotor, educative aspects*. New York: Cognizant Communication Corp.; 1994.
5. Brzozowska M, Kinalska I, Kretowski A. [The level of IGF-1 and TGF-beta-1 in the blood serum and the thyroid size in children with normal ioduria]. *Endokrynol Diabetol Chor Przemiany Materii Wieku Rozw*2005;11(4):215-20.
6. Iitaka M, Miura S, Yamanaka K, Kawasaki S, Kitahama S, Kawakami Y, Kakinuma S, Oosuga I, Wada S, Katayama S. Increased serum vascular endothelial growth factor levels and intrathyroidal vascular area in patients with Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab*1998 Nov;83(11):3908-12.
7. Kopp P, Kimura ET, Aeschmann S, Oestreicher M, Tobler A, Fey MF, Studer H. Polyclonal and monoclonal thyroid nodules coexist within human multinodular goiters. *J Clin Endocrinol Metab*1994 Jul;79(1):134-9.
8. Tonacchera M, Agretti P, Chiovato L, Rosellini V, Ceccarini G, Perri A, Viacava P, Naccarato AG, Miccoli P, Pinchera A, Vitti P. Activating thyrotropin receptor mutations are present in nonadenomatous hyperfunctioning nodules of toxic or autonomous multinodular goiter. *J Clin Endocrinol Metab*2000 Jun;85(6):2270-4.
9. Organization WH, editor. *Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination : a guide for programme managers*. – 3rd ed.2007.
10. Delange F. The disorders induced by iodine deficiency. *Thyroid*1994 Spring;4(1):107-28.
11. Pharoah PO, Butfield IH, Hetzel BS. Neurological damage to the fetus resulting from severe iodine deficiency during pregnancy. *Lancet*1971 Feb 13;1(7694):308-10.
12. Choufoer JC, Vanrhijn M, Querido A. Endemic Goiter in Western New Guinea. II. Clinical Picture, Incidence and Pathogenesis of Endemic Cretinism. *J Clin Endocrinol Metab*1965 Mar;25:385-402.
13. Vanderpas JB, Rivera-Vanderpas MT, Bourdoux P, Luvivila K, Lagasse R, Perlmutter-Cremer N, Delange F, Lanoie L, Ermans AM, Thilly CH. Reversibility of severe hypothyroidism with supplementary iodine in patients with endemic cretinism. *N Engl J Med*1986 Sep 25;315(13):791-5.

14. Boyages SC, Halpern JP, Maberly GF, Eastman CJ, Chen J, Wang ZH, van der Gaag RD, Drexhage HA. Endemic cretinism: possible role for thyroid autoimmunity. *Lancet*1989 Sep 2;2(8662):529-32.
15. Santiago-Fernandez P, Torres-Barahona R, Muela-Martinez JA, Rojo-Martinez G, Garcia-Fuentes E, Garriga MJ, Leon AG, Soriguer F. Intelligence quotient and iodine intake: a cross-sectional study in children. *J Clin Endocrinol Metab*2004 Aug;89(8):3851-7.
16. Zimmermann MB, Wegmuller R, Zeder C, Chaouki N, Torresani T. The effects of vitamin A deficiency and vitamin A supplementation on thyroid function in goitrous children. *J Clin Endocrinol Metab*2004 Nov;89(11):5441-7.
17. Aghini Lombardi FA, Pinchera A, Antonangeli L, Rago T, Chiovato L, Bargagna S, Bertucelli B, Ferretti G, Sbrana B, Marcheschi M, et al. Mild iodine deficiency during fetal/neonatal life and neuropsychological impairment in Tuscany. *J Endocrinol Invest*1995 Jan;18(1):57-62.
18. Zimmermann MB, Connolly K, Bozo M, Bridson J, Rohner F, Grimci L. Iodine supplementation improves cognition in iodine-deficient schoolchildren in Albania: a randomized, controlled, double-blind study. *Am J Clin Nutr*2006 Jan;83(1):108-14.
19. Soriguer F, Millon MC, Munoz R, Mancha I, Lopez Siguero JP, Martinez Aedo MJ, Gomez-Huelga R, Garriga MJ, Rojo-Martinez G, Esteva I, Tinahones FJ. The auditory threshold in a school-age population is related to iodine intake and thyroid function. *Thyroid*2000 Nov;10(11):991-9.
20. DeLong GR, Leslie PW, Wang SH, Jiang XM, Zhang ML, Rakeman M, Jiang JY, Ma T, Cao XY. Effect on infant mortality of iodination of irrigation water in a severely iodine-deficient area of China. *Lancet*1997 Sep 13;350(9080):771-3.
21. de Benoist B, Andersson M, Takkouche B, Egli I. Prevalence of iodine deficiency worldwide. *Lancet*2003 Nov 29;362(9398):1859-60.
22. Andersson M, Takkouche B, Egli I, Allen HE, de Benoist B. Current global iodine status and progress over the last decade towards the elimination of iodine deficiency. *Bull World Health Organ*2005 Jul;83(7):518-25.
23. Hollowell JG, Staehling NW, Hannon WH, Flanders DW, Gunter EW, Maberly GF, Braverman LE, Pino S, Miller DT, Garbe PL, DeLozier DM, Jackson RJ. Iodine nutrition in the United States. Trends and public health implications: iodine excretion data from National Health and Nutrition Examination Surveys I and III (1971-1974 and 1988-1994). *J Clin Endocrinol Metab*1998 Oct;83(10):3401-8.
24. Vitti P, Delange F, Pinchera A, Zimmermann M, Dunn JT. Europe is iodine deficient. *Lancet*2003 Apr 5;361(9364):1226.
25. Delange F. Neonatal screening for congenital hypothyroidism: results and perspectives. *Horm Res*1997;48(2):51-61.
26. Pretell EA, Delange F, Hostalek U, Corigliano S, Barreda L, Higa AM, Altschuler N, Barragan D, Cevallos JL, Gonzales O, Jara JA, Medeiros-Neto G, Montes JA, Muzzo S, Pacheco VM, Cordero L. Iodine nutrition improves in Latin America. *Thyroid*2004 Aug;14(8):590-9.

27. Laurberg P, Nohr SB, Pedersen KM, Fuglsang E. Iodine nutrition in breast-fed infants is impaired by maternal smoking. *J Clin Endocrinol Metab*2004 Jan;89(1):181-7.
28. Ladenson PW. Optimal laboratory testing for diagnosis and monitoring of thyroid nodules, goiter, and thyroid cancer. *Clin Chem*1996 Jan;42(1):183-7.
29. Barleon B, Hauser S, Schollmann C, Weindel K, Marme D, Yayon A, Weich HA. Differential expression of the two VEGF receptors flt and KDR in placenta and vascular endothelial cells. *J Cell Biochem*1994 Jan;54(1):56-66.
30. Lawrence DA. Transforming growth factor-beta: a general review. *Eur Cytokine Netw*1996 Sep;7(3):363-74.
31. Pretell EA M-NGI. The past, present and future status of iodine nutrition in Latin America. *HOT THYROIDOLOGY* (www.hotthyroidology.com)2007 September 2007;2.
32. Gallego ML, Loango N, Londono AL, Landazuri P. [Urinary iodine excretion levels in schoolchildren from Quindio, 2006-2007]. *Rev Salud Publica (Bogota)*2009 Dec;11(6):952-60.
33. Marwaha RK, Tandon N, Desai A, Kanwar R, Mani K. Iodine nutrition in upper socioeconomic school children of Delhi. *Indian Pediatr*2010 Apr;47(4):335-8.
34. Burgi H. Iodine excess. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*2010 Feb;24(1):107-15.
35. Davis PJ. Cytokines and growth factors and thyroid hormone. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*2008 Oct;15(5):428.
36. Itoh A, Iwase K, Jimbo S, Yamamoto H, Yamamoto N, Kokubo M, Senda T, Nakai A, Nagagasaka A, Nagasaka T, Hibi Y, Seko T. Expression of vascular endothelial growth factor and presence of angiovascular cells in tissues from different thyroid disorders. *World J Surg*2010 Feb;34(2):242-8.