Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo
Copyright ® 2012 por la Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo
Vol 49 ● Nº 4

TRABAJO ORIGINAL

Insulinorresistencia asociada a cambios en los niveles de tirotrofina en pacientes eutiroideos o con disfunción tiroidea subclínica

Insulin Resistance and Changes in Thyrotropin Levels in Patients with Euthyroidism or Subclinic Thyroid Dysfunction

Herrera JD[1,2]*, Leiva PL*[2]*, Martin ML*[2]

[1]*Cátedra de Fisiopatología - Escuela de Medicina - Universidad Católica de Cuyo,* [2]*Instituto de Diabetes y Endocrinología San Juan*

RESUMEN

La relación entre síndrome metabólico y disfunción tiroidea subclínica es un tema aun controvertido. Por tal motivo, el objetivo principal de nuestro trabajo fue tratar de establecer la existencia de una asociación entre la insulinorresistencia medida por el HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment) con los niveles de TSH en pacientes eutiroideos o con disfunción tiroidea subclínica. A su vez, y en forma secundaria, se valoraron cambios en el perfil lipídico.

Se analizaron los niveles de T4L, TSH, insulina, glucemia, colesterol total, HDL colesterol, triglicéridos e índice de masa corporal en 233 pacientes eutiroideos o con disfunción tiroidea subclínica y se dividieron en tres grupos según su nivel de TSH: Grupo A: TSH < de 0,4; Grupo B: TSH entre 0,4 y 2,5 y Grupo C: TSH > de 2,5 mUI/L.

Encontramos que, los niveles de insulina y el HOMA-IR en el grupo B fueron significativamente menores que en el grupo C (7,91 ± 0,67 mUI/L vs. 10,23 ± 0,91 mUI/L - p = 0,0073 y 1,84 ± 0,17 vs. 2,49 ± 0,27 - p = 0,0113, respectivamente). Esta diferencia fue independiente de la edad y del IMC. Además, se encontró una leve pero significativa disminución de los niveles de HDL-colesterol en el grupo C respecto al B (48,3 ± 0,5 vs. 46,3 ± 0,7 mg/dl; p = 0,0455) y un incremento de los triglicéridos (146,9 ± 11,9 vs. 112,3 ± 5,6 mg/dl; p = 0,0162). La prevalencia de insulinorresistencia definida como un valor de HOMA-IR > de 2,5 fue superior en el grupo C comparado con el B (39,5 % vs. 23,9 %; OR de 2,06 - IC 95 %: 1,19-3,63 - p = 0,013). Por último, se observó una débil pero significativa correlación negativa entre HOMA-IR y T4L (r – 0,2336; p = 0,0047) y positiva entre HOMA-IR y TSH (r = 0,1909; p = 0,0066) en toda la cohorte analizada. Concluimos que en la población analizada, los pacientes con TSH > de 2,5 mUI/L presentaron: a) niveles de HDL colesterol más bajos, b) triglicéridos y HOMA-IR más elevados, independientemente de la edad y del IMC, y c) un aumento significativo del riesgo de tener insulinorresistencia medida por HOMA-IR. **Rev Argent Endocrinol Metab 49:175-182, 2012**

Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

Palabras clave: síndrome metabólico, insulinorresistencia, tirotrofina, función tiroidea

ABSTRACT

Introduction: The association between alterations of the thyroid function and an increased risk of developing cardiovascular diseases has been established for several years. Strong published evidence supports the notion that clinical hypothyroidism increases the levels of LDL cholesterol, induces arterial hypertension, and increases the levels of homocystein. However, the relationship between all these well-known risk factors for coronary disease and subclinical thyroid dysfunction remains a controversial topic.

Recibido: 18-04-2012 Aceptado: 15-08-2012

Correspondencia: Jorge Herrera, Mendoza 683 (sur) - Provincia de San Juan - CP J5402GUL
Teléfono: 0264 4272756
jdh1204@gmail.com

In addition, the presence of Metabolic Syndrome, known as an association of cardiovascular risk factors including: central obesity, insulin resistance, dyslipidemia and arterial hypertension, increases the possibility of developing cardiovascular diseases, to such an extent that the main cause of death in patients with type 2 diabetes, who generally present all the aforementioned factors plus hyperglycemia, is myocardial infarction.
Objective: The main objective of our study was to investigate the existence of an association between insulin resistance measured by HOMA-IR and TSH levels in euthyroid patients or subclinical thyroid dysfunction. Secondarily, we evaluated changes in the lipid profile of the groups studied.
Methods: This was a retrospective study. We analyzed the levels of free T4, TSH, insulin, basal plasma glucose, total and HDL cholesterol, triglycerides and body mass index in 233 patients with euthyroidism or diagnosed with subclinical thyroid dysfunction. Patients were divided into three groups according to TSH levels: Group A (n = 31) with values of TSH less than 0.4 mIU/L; Group B (n = 136) with TSH between 0.4 and 2.5 mIU/L, and Group C (n = 66) with TSH above 2.5 mIU/L. Free T4, TSH and insulin were measured with *immunochemiluminescence* assays (Immulite 2000). Basal plasma glucose, total cholesterol, HDL cholesterol and triglycerides were measured with automated methods (Technicon/Bayer RA 1000 Chemistry Analyzer). All measurements were performed from the same blood sample, obtained early in the morning after a minimum fasting period of 12 hours.
Results: We found that the levels of insulin and HOMA-IR in group B were significantly lower that in group C (7.91 ± 0.67 mIU/L vs. 10.23 ± 0.91 mIU/L - p = 0.0073 and 1.84 ± 0.17 vs. 2.49 ± 0.27 - p = 0.0113, respectively). This difference was independent of age and BMI. In addition, we observed a slight but significant decrease in HDL-cholesterol levels in group C as compared to group B (48.3 ± 0.5 vs. 46.3 ± 0.7 mg/dl; p = 0.0455) and an increase in triglycerides (146.9 ± 11.9 vs. 112.3 ± 5.6 mg/dl; p = 0.0162). The prevalence of insulin resistance defined as a value of HOMA-IR higher than 2.5 was greater in group C compared to B (39.5 % vs. 23.9 %; OR 2.06 - IC 95 %: 1.19-3.63 - p = 0.013). Finally, a weak but significant negative correlation was observed between HOMA-IR and free T4 (r – 0.22276; p = 0.0059) and a positive correlation was observed between HOMA-IR and TSH (r = 0.1909; p = 0.0066) in the whole cohort.
Conclusions: We conclude that in the studied population, patients with TSH above 2.5 mIU/L vs. those with TSH between 0.4 and 2.5 mIU/L presented: 1) lower levels of HDL cholesterol, 2) higher levels of triglycerides, insulin and HOMA-IR, independently of age and BMI and, 3) a significant increase in the risk of having insulin resistance measured by HOMA-IR. **Rev Argent Endocrinol Metab 49:175-182, 2012**

No financial conflicts of interest exist.

Key words: metabolic syndrome, insulin resistance, thyrotropin, thyroid function

INTRODUCCIÓN

Es conocido desde hace varios años que las alteraciones de la función tiroidea se asocian a un incremento en el riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares. Hay evidencia que muestra que el hipotiroidismo clínico incrementa los niveles de LDL colesterol, induce hipertensión arterial en especial diastólica e incrementan los niveles de proteína C reactiva y homocisteína, todos estos, factores de riesgo conocidos para el desarrollo de enfermedad coronaria[1-3].

En relación a la disfunción tiroidea subclínica, los datos no son concluyentes. Recientemente, Vadiveloo T y col. mostraron un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares no fatales en pacientes con hipertiroidismo subclínico, con un HR de 1.39 (IC 95 %: 1.22-1.58)[4] y Park YJ y col., que el hipotiroidismo subclínico es un factor independiente para el desarrollo de enfermedad coronaria oculta[5].

Por otra parte, la presencia del síndrome metabólico (SM), una asociación de factores de riesgos cardiovasculares que incluyen la obesidad central, la insulinorresistencia (IR), la dislipidemia y la hipertensión arterial, aumenta la posibilidad de desarrollar enfermedades cardiovasculares, al punto tal que la principal causa de muerte en pacientes con diabetes tipo 2, que generalmente presentan todos los elementos referidos anteriormente más hiperglucemia, es la enfermedad coronaria[6-9].

No obstante, la mayor parte de los eventos cardiovasculares se presentan en individuos eutiroideos y si existe o no una relación entre estos componentes metabólicos y la disfunción tiroidea subclínica es tema de debate. Park HT y col. estudiando mujeres coreanas posmenopáusicas, encontraron un aumento de la prevalencia de componentes del SM en el grupo de pacientes con tirotrofina (TSH) mayor de 2,5 mUI/L[10], mientras que Ross A y col., mostraron una correlación entre

los niveles más elevados de lípidos y la T4 libre normal baja y que estos mismos niveles normales bajos de T4 libre se asociaban a un mayor grado de IR[11]. Así mismo, Ruhla S y col. hallaron un aumento de los componentes del SM en pacientes con TSH en el límite superior de lo normal[12] y Mueller A y col. encontraron una asociación significativa entre los niveles de TSH > de 2,0 mUI/L y la IR medida por HOMA-IR, independientemente de la edad y el peso en mujeres con poliquistosis ovárica[13]. Contrariamente, Liu C y col. en un estudio de corte sobre una población de 6560 adultos chinos, no observaron incremento de la prevalencia del SM ni de sus componentes en pacientes con hipotiroidismo subclínico, definido como aquellos con TSH > de 4,5 mUI/L[14].

Nuestro objetivo principal fue tratar de establecer la existencia de una asociación entre la IR medida por el HOMA-IR con los niveles de TSH en pacientes eutiroideos o con disfunción tiroidea subclínica. En forma secundaria, se valoraron los cambios en el perfil lipídico de los grupos analizados.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se analizaron en forma retrospectiva, los resultados de los niveles de T4 libre, TSH, insulina y glucemia, en 391 pacientes no diabéticos, que consultaron en nuestra clínica, eutiroideos o portadores de disfunción tiroidea subclínica, durante el año 2010, excluyéndose aquellos que estuvieran recibiendo fármacos que alteraran la sensibilidad y/o secreción insulínica o los niveles de hormonas tiroideas (betabloqueantes, hipolipemiantes, glucocorticoides, metformina, anticonceptivos orales, diuréticos, amiodarona). También se excluyeron aquellos pacientes portadores de enfermedades crónicas severas. En 233 de ellos, que fue el grupo de estudio, se estableció para su comparación: edad, niveles de colesterol total, HDL colesterol, triglicéridos e índice de masa corporal (IMC). Estos 233 pacientes se dividieron en 3 grupos según su nivel de TSH a saber: Grupo A (n = 31) con TSH < 0,4 mUI/L; Grupo B (n = 136) con TSH entre 0,4 y 2,5 mUI/L y Grupo C (n = 66) con TSH > de 2,5 mUI/L. Además, se calculó la prevalencia de IR en estos grupos, tomando como límite de corte de HOMA-IR, el valor de 2,5[15-17].

Las determinaciones de T4 libre (T4L) y TSH, se realizaron por ensayo inmunométrico quimioluminiscente en fase sólida (Immulite 2000 – Siemmens – Los Angeles CA), valores de referencia para T4L: 0,89-1,80 ng/dl; para TSH de 0,4-4,0 mUI/L. Las determinaciones de insulinemia, se realizaron por ensayo quimioluminiscente inmunométrico en fase sólida, con una sensibilidad de 2,0 mUI/L (Immulite 2000 – Siemens – Los Angeles CA). Las de glucemia, colesterol total, HDL colesterol y triglicéridos se realizaron por métodos automatizados (Technicon/Bayer RA 1000 Chemistry Analyzer). Todas las mediciones se realizaron en la misma muestra de sangre, la que fue extraída con 12 h de ayuno.

El cálculo del IMC se hizo dividiendo el peso en Kg, por el cuadrado de la talla en metros y el HOMA-IR se calculó dividiendo, el producto de la glucemia en mg/dl por la insulina en mUI/L, por 405[18].

Los resultados se expresan en media ± ES.

Para el análisis estadístico de los grupos se utilizó el test de Mann Withney para datos no paramétricos; para evaluar la prevalencia de IR entre grupos el test de Fisher y para el análisis de correlación de datos apareados, el test no paramétrico de Spearman. Se consideró significativa una $p < 0,05$. (Graphpad Prism versión 5,0.)

RESULTADOS

La población analizada estuvo compuesta por 210 mujeres y 23 hombres, siendo la distribución por sexo similar en los tres grupos (alrededor del 90 % de mujeres en los tres grupos). En la Tabla I se observan los resultados de los valores de las mediciones realizadas, observándose que la edad de los pacientes del grupo A fue significativamente mayor que los del grupo B y C, aunque no hubo diferencia significativa en este parámetro entre los grupos B y C. La media ± ES y el rango de los niveles de TSH en los tres grupos fue: para el Grupo A: 0,11 ± 0,02 mUI/L (0,01 – 0,39), para el grupo B: 1,48 ± 0,05 mUI/L (0,40 – 2,50) y para el Grupo C: 4,87 ± 0,39 mUI/L (2,51 – 19,0). La T4L fue mayor en el Grupo A (1,61 ± 0,04 ng/dl) que en el B (1,40 ± 0,03 ng/dl; $p < 0,0001$) y en el C (1,27 ± 0,03 ng/dl; $p < 0,0001$), y a su vez mayor en el B comparado con el C ($p < 0,0191$), dato esperado ya que los grupos se conformaron según niveles de TSH.

No hubo diferencias significativas entre los tres grupos en relación a los valores de colesterol total y glucemia plasmática en ayunas. Tampoco se observó diferencia alguna entre los grupos A y

TABLA I. Comparación de las variables: edad, T4L, TSH, Colesterol Total, HDL-colesterol, Triglicéridos, Glucemia, Insulina, HOMA-IR e IMC en los pacientes agrupados según sus niveles de TSH basal. Resultados expresados en media ± ES. En las tres columnas de la derecha de la tabla se muestra el valor de *p* según la comparación entre los distintos grupos.

	Grupo A (TSH < 0,4)	Grupo B (TSH 0,4-2,5)	Grupo C (TSH > 2,5)	p A vs. B	p A vs. C	p B vs. C
N	31	136	66	–	–	–
Edad (años)	47,2 ± 2,9	37,1 ± 1,2	38,6 ± 1,7	0,0010	0,0081	0,3676
T4 Libre (ng/dl)	1,61 ± 0,04	1,40 ± 0,03	1,27 ± 0,03	<0,0001	<0,0001	0,0191
TSH (mUI/L)	0,11 ± 0,02	1,48 ± 0,05	4,87 ± 0,39	–	–	–
Colesterol Total (mg/dl)	183,5 ± 6,0	191,8 ± 3,3	197,9 ± 5,6	0,3119	0,1587	0,4198
HDL-Colesterol (mg/dl)	46,9 ± 0,9	48,3 ± 0,5	46,3 ± 0,7	0,6367	0,3487	0,0455
Triglicéridos (mg/dl)	128,7 ± 12,1	112,3 ± 5,6	146,9 ± 11,9	0,0828	0,7302	0,0162
Glucemia (mg/dl)	94,1 ± 1,9	92,1 ± 1,1	94,4 ± 1,8	0,1355	0,5347	0,3748
Insulina (mUI/L)	8,84 ± 1,24	7,91 ± 0,67	10,23 ± 0,91	0,3904	0,4451	0,0073
HOMA-IR	2,03 ± 0,28	1,84 ± 0,17	2,49 ± 0,27	0,3071	0,4763	0,0113
IMC	28,4 ± 0,8	28,3 ± 0,5	28,3 ± 0,7	0,4674	0,6341	0,9683

IMC = Índice de masa corporal

B en relación al resto de los parámetros medidos. Sin embargo, los valores de HDL Colesterol fueron levemente menores en el Grupo C que en el B (48,3 ± 0,5 vs. 46,3 ± 0,7 mg/dl; p = 0,0455), y los de triglicéridos, fueron más altos en el grupo C que en el B (146,9 ± 11,9 mg/dl vs. 112,3 ± 5,6 mg/dl; p = 0,0162). En relación a la insulina en ayunas, se observó que no había diferencias estadísticamente significativas cuando se compararon los grupos A vs. B y A vs. C, pero cuando se realizó la comparación entre los grupos B vs. C, este último tenía niveles estadísticamente más elevados (7,91 ± 0,67 mUI/L vs. 10,23 ± 0,91 mUI/L; p = 0,0073). Consecuentemente a esta elevación de los niveles de insulina, los valores de HOMA-IR fueron mayores en el grupo C vs. B (2,49 ± 0,27 vs. 1,84 ± 0,17; p =0,0113). Llamativamente el valor de IMC en los 3 grupos fue casi exactamente el mismo (Grupo A: 28,4 ± 0,8; Grupo B: 28,3 ± 0,5 y Grupo C: 28,3 ± 0,7).

Posteriormente, se comparó la prevalencia de pacientes con IR definida como HOMA-IR > de 2,5 en los grupos A y C en relación al B, asignándole a este último grupo, con TSH entre 0,4 y 2,5, riesgo 1 (Tabla II y Fig. 1).

Los resultados mostraron un aumento de la prevalencia no significativa el Grupo A con respecto al B (32,4 % vs. 23,9 %) con un OR de 1,52 (IC 95 %: 0,68-3,38; p = 0,386), pero cuando se comparó con el Grupo C con el B (39,5 % vs. 23,9 %), la diferencia alcanzó significación estadística: OR de 2,06 - IC 95 %: 1,19-3,63; p = 0,013.

Por último, se encontró una débil pero significativa correlación positiva, entre los niveles de HOMA-IR y TSH (r = 0,1909; p = 0,0066; Figura 2), independientemente del IMC. También se observó una correlación negativa entre HOMA-IR y T4 libre (r – 0,2336; p = 0,0047; Figura 3). No se observó correlación entre el IMC y los niveles de TSH (r = 0,0268; p = 0,6836 – datos no mostrados).

DISCUSIÓN

La disminución de la sensibilidad a la insulina es una anomalía determinante en la patogénesis del SM, cuyos componentes son factores de riesgo reconocidos desde hace mucho tiempo para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares.

Las alteraciones de la función tiroidea, ya sea el hipertiroidismo como el hipotiroidismo clínico, también incrementan el riesgo de desarrollar este tipo de enfermedades, pero la relación entre la disfunción tiroidea subclínica y el riesgo cardiovascular es controvertida y aún más lo es la relación entre disfunción tiroidea y síndrome metabólico, existiendo en la literatura datos contradictorios. Así, mientras algunos autores demuestran asociación entre el hipotiroidismo subclínico con alteraciones lipídicas, IR, eventos cardiovasculares e indicios de aterosclerosis avanzada[1-,3], otros autores no[5], por lo que la discusión, como lo plantean

TABLA II. Prevalencia porcentual de insulinorresistencia (IR) en los distintos grupos según los niveles de TSH.

	n	% IR	OR	IC 95%	p
Grupo A	31	32,4	1,52	0.68 - 3.38	0,386
Grupo B*	136	23,9	1	--	--
Grupo C	66	39,5	2,08	1.18 - 3.63	0,013

Grupo A: TSH < de 0,4 mUI/L; Grupo B: TSH entre 0,4 y 2,5 mUI/L; Grupo C: TSH > de 2,5 mUI/L.
**Al Grupo B se le asignó riesgo 1.*
OR = Odds ratio. IC 95 % = Intervalo de confianza del 95 %.

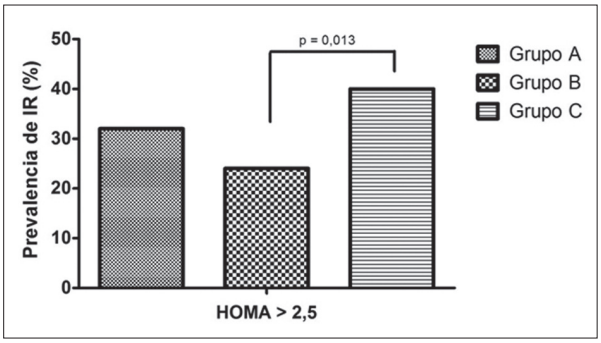

Figura 1. Prevalencia porcentual de insulinorresistencia (IR) en los distintos grupos según los niveles de TSH, donde se observa una diferencia significativa entre el grupo B vs. C. También se observa una tendencia no significativa entre el grupo A y B.
Grupo A: TSH < de 0,4 mUI/L; Grupo B: TSH entre 0,4 y 2,5 mUI/L; Grupo C: TSH > de 2,5 mUI/L.

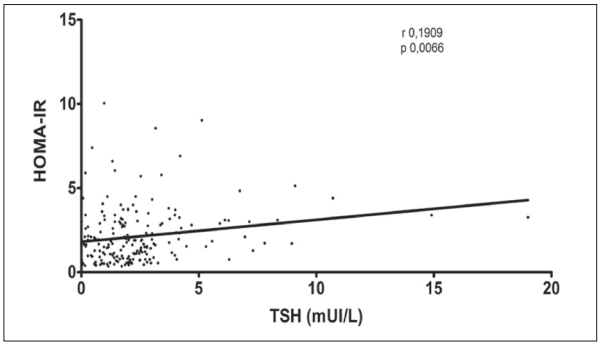

Figura 2. Correlación entre HOMA-IR y TSH. Donde se observa una débil pero significativa correlación positiva entre los valores de TSH y de insulinorresistencia medidos por HOMA-IR.

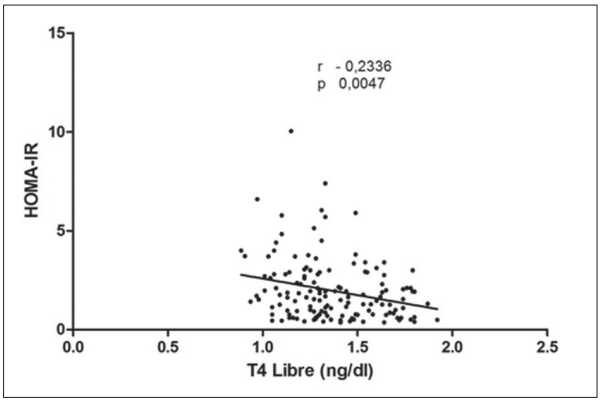

Figura 3. Correlación entre HOMA-IR y T4 libre, donde se observa una débil pero significativa correlación negativa entre los valores de T4 libre y de insulinorresistencia medidos por HOMA-IR.

Biondi y Cooper en una revisión reciente del año 2008, sigue abierta[19].

En este estudio retrospectivo, la población analizada, que estaba compuesta en un 90 % por mujeres, mostró que aquellos pacientes que tenían una TSH > de 2,5 mUI/L, tenían niveles de colesterol HDL más bajo y triglicéridos, insulina en ayunas y consecuentemente HOMA-IR más elevados, que los que tenían TSH entre 0,4 y 2,5 mUI/L, en concordancia con los datos publicados recientemente por Mueller A y col. en un grupo de mujeres de menor edad con síndrome de ovario poliquístico[13]. También, nuestros datos son parcialmente acordes a lo expuesto por Rhula y col. en un estudio con 1333 sujetos eutiroideos, en los que observan que aquellos con TSH entre 2,5 y 4,5 mUI/L tienen niveles de triglicéridos más elevados en ayunas y 1,7 veces más posibilidades de cumplir criterios del ATP-III para SM que los que presentaban niveles de TSH entre 0,3 y 2,5 mUI/L, aunque, en esta publicación al igual que en el trabajo de Svare y col. encuentran una correlación positiva entre TSH y peso corporal que nosotros no observamos[12,20].

Si bien los niveles normales aceptados para TSH van de 0,4 a 4,0 UI/L, se tomó el valor de TSH de 2,5 mUI/L como valor de corte para el análisis, ya que con criterios muy rigurosos de selección de población normal, se obtiene un rango más acotado, por lo que un valor de corte de TSH en 4,0 mUI/L podría estar influenciado por la presencia de individuos con disfunción tiroidea muy leve[21]. Es así que varios trabajos, han mostrado un incremento de la prevalencia de distintas patologías con niveles de TSH por encima de 2,5 mUI/L, por ejemplo: mayor predisposición de desarrollar nódulos tiroideos[22], mayor riesgo de malignidad en dichos nódulos[23-29], incremento de la presencia de: componentes del SM[10-13], enfermedad coronaria[5] y dislipidemia[11].

El peso corporal disminuye en el hipertiroidismo y tiende a aumentar en el hipotiroidismo clínico. Durante los últimos años, algunos estudios han descripto una débil asociación entre los niveles de TSH y el IMC en pacientes con eutiroidismo, inclusive en un metaanálisis reciente, de Moura Souza A muestra que de 29 estudios analizados, 18 encuentran una asociación entre valores antropométricos y niveles de TSH dentro de límites normales[12,30]. No obstante, la TSH más elevada descripta en pacientes obesos, puede ser una consecuencia de la obesidad, como lo sugieren los resultados del trabajo de Moulin de Morales y col., que muestra, en una población de 72 pacientes obesos mórbidos (IMC: 53.0), una disminución de los niveles de TSH y T3, 12 meses después de ser sometidos a cirugía de by-pass gástrico, sin cambios en los niveles de T4. Más aún, en este grupo, el 25 % de los pacientes fueron catalogados como hipotiroideos subclínicos antes de la cirugía y sus niveles de TSH se normalizaron totalmente al año de la misma[31]. Ayturk S. y col. en un estudio realizado en Turquía, en un área deficiente de yodo, compararon niveles de hormonas tiroideas y realizaron estudios ecográficos en 278 pacientes con síndrome metabólico y 261 sujetos controles, encontrando una correlación positiva entre los niveles de TSH y la presencia de SM. Además, el volumen promedio de la glándula tiroides y la presencia de formaciones nodulares, fue significativamente mayor en pacientes con SM que en controles, por lo cual, la IR sería un factor de riesgo independiente para la formación de nódulos en áreas con deficiencia de yodo[21]. En concordancia con el trabajo anterior, Rezzonico J y col. han mostrado una mayor prevalencia de IR en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides[32], que pacientes con hiperinsulinemia tienen glándulas tiroides de mayor volumen y con mayor prevalencia de patología nodular[33] y que el tratamiento con metformina en pacientes con IR y nódulos tiroideos, disminuye el tamaño de los mismos y mejora la respuesta al tratamiento con levotiroxina[34].

La asociación entre aterosclerosis e hipotiroidismo se conoce desde finales del siglo XIX[35]. De la misma forma, la relación entre dislipidemia y disfunción tiroidea, es conocida desde hace mucho tiempo, en especial la referida a hipercolesterolemia e hipotiroidismo clínico como se describe en una publicación de la Clínica Mayo de hace casi 20 años[36]. También hay numerosa bibliografía que muestra una asociación entre hipotiroidismo subclínico e hipercolesterolemia, aunque este tópico es más controvertido ya que algunos datos son contradictorios y los estudios de intervención, no han podido dar evidencia suficiente que demuestra que el tratamiento con levotiroxina revierta estas alteraciones[19]. En nuestro análisis retrospectivo hemos observado que aquellos pacientes que tenían TSH > de 2,5 mUI/L, mostraban niveles de HDL colesterol más bajos y de triglicéridos más elevados, que los que tenían niveles de TSH entre 0,4 y 2,5 mUI/L, lo que podría estar en relación con la mayor prevalencia de enfermedad cardiovascular descripta por otros autores[5]. Creemos que es importante notar que en especial en relación a los niveles de HDL colesterol, la diferencia entre ambos grupos, aunque significativa, fue de solo 2,0 mg/dl, lo que le resta significación clínica. Estos resultados difieren de los hallados en un trabajo prospectivo publicado por Brenta G y col. en el que, si bien los niveles de triglicéridos fueron más elevados en los hipotiroideos subclínicos no alcanzaron significación estadística con respecto al grupo control y los niveles de HDL colesterol fueron similares. Una explicación probable para esta diferencia podría estar en que, el grupo de hipotiroideos subclínicos analizado en ese trabajo tenía un IMC de 25,9 ± 2,7, sensiblemente menor al de nuestros pacientes, que fue de 28,3 ± 0,7[37].

Un dato interesante, encontrado en nuestro estudio, es que el IMC en los tres grupos analizados no fue estadísticamente diferente, es más, fue similar, lo que implica que los cambios hallados en los niveles de insulina y de HOMA-IR no pueden ser explicados por este motivo. Por otra parte, no hubo diferencia significativa en la edad de los grupos B y C, por lo que este parámetro tampoco puede ser tomado como explicación de las diferencias en los niveles de insulina y del HOMA-IR. Ésto está en concordancia con lo encontrado por el grupo de Mueller y col. en mujeres con poliquistosis ovárica, y sugeriría una relación directa entre función tiroidea e IR[13].

Recientemente, Rezzonico y col. han mostrado la existencia de una asociación entre IR y tirotoxicosis subclínica, ya sea endógena como exógena, aunque el impacto metabólico de la endógena fue mayor[38]. En la población que nosotros estudiamos, el Grupo A (con TSH < 0,4 mUI/L), que podría homologarse al hipertiroidismo subclínico, si bien mostró tener niveles más elevados de Insulina y HOMA-IR, las diferencias no fueron estadísticamente significativas, probablemente por tratarse del grupo que tenía menor número de pacientes.

En este estudio, todas las determinaciones de laboratorio, fueron realizadas en la misma muestra, lo que le confiere un menor grado de error a los datos, dado que evita la variabilidad inherente al tiempo de extracción de las mismas lo que podría tomarse como una fortaleza en relación a la validez de los mismos, pero al mismo tiempo tanto en lo que respecta a los valores de TSH como de Insulina, hubiera sido mejor tener más de un valor para evitar los sesgos que podrían estar relacionados a la variabilidad de la secreción de ambas hormonas. La utilización del HOMA-IR, no es el mejor método para valorar sensibilidad insulínica, pero es una metodología validada frente al "clamp euglucémico" y por su simplicidad y bajo costo es la que mejor se adapta para el uso rutinario. Por último, nuestra población estudiada fue 90 % femenina, y si bien esto no invalida los resultados ya que la distribución fue similar en todos los grupos analizados, no sería adecuado extender las conclusiones a ambos sexos, teniendo en cuenta la influencia que tiene el género en la presencia del SM.

CONCLUSIONES

En el grupo de pacientes estudiado, perteneciente a un área "borderline" en lo que se refiere a la ingesta de yodo, los pacientes con TSH > de 2,5 mUI/L presentaron niveles de HDL colesterol más bajos, triglicéridos más elevados y HOMA-IR más elevados, que los que tenían valores entre 0,4 y 2,5 mUI/L, lo que no se pudo explicar por diferencias de edad ni en el IMC. Además, los pacientes con niveles de TSH > de 2,5 mUI/L mostraron un aumento estadísticamente significativo del riesgo de tener resistencia insulínica medida por HOMA-IR. En este mismo grupo de pacientes, se observó una débil pero significativa correlación positiva entre los valores de TSH y HOMA-IR y negativa entre los valores de T4L y HOMA-IR, mientras que no se observó correlación alguna entre TSH e IMC. No obstante, la existencia de una asociación entre disfunción tiroidea e IR, es tema que necesitará de estudios prospectivos y de intervención, para poder ser demostrado.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Klein I, Ojama K.** Thyroid hormones and the cardiovascular system. N Eng J Med 344:501-509, 2001
2. **Fazio S, Palmieri EA, Lombardi G, Biondi B.** Effect of thyroid hormone on the cardiovascular system. Recent Prog Hormone Res 59:31-50, 2004
3. **Cappola AR, Ladenson PW.** Hypothyroidism and atherosclerosis. J Clin Endocrinol Metab 88:2438-2444, 2003
4. **VadivelooT, Donnan PT, Cochrane L, Leese GP.** The Thyroid epidemiology, audit and research study (TEARS): morbibity in patients with endogenous subclinical hyperthyroidism. J Clin Endocrinol Metab 96:1344-1351, 2011
5. **Park YJ, Lee YJ, Choi S, Chun E, Jang HC, Chang H.** Impact of subclinical hypothyroidism on the coronary artery disease in apparently healthy subjects. Eur J Endoc 165:115-21, 2011
6. **Grundy SM, Benjamin, IJ, Burke, GL, Chait A, Eckel RH, Howard BV, Mitch W, Smith SC, Sowers JR.** Diabetes and Cardiovascular Disease: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. Circulation 100:1134-1146, 1999
7. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III): Final report. US Department of Health and Human Services; Public Health Service; National Institutes of Health; National Heart, Lung, and Blood Institute. Circulation 106:3143-, 2002
8. **De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, Ebrahim S, Faergeman O, Graham I, Mancia G, Cats VM, Orth-Gomer K, Perk J, Pyorala K, Rodicio JL, Sans S; Sansoy V, Sechtem U, Silber S, Thomsen T, Wood D.** European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: third joint task force of European and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 10(4):S1-S10, 2003
9. **Haffner SM; Lehto S; Ronnemaa T; Pyorala K; Laakso M.** Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. N Engl J Med 339:229-34, 1998
10. **Park HT, Cho GJ, Ahn KH, Shin JH, Hong SC, Kim T, Hur JY, Kim YT, Lee K, Kim SH.** Thyroid stimulating hormone is associated with metabolic syndrome in euthyroid postmenopausal women. Maturitas 62:301-05, 2009
11. **Roos A, Bakker SJL, Links TP, Gans ROB, Wolffenbuttel BHR.** Thyroid Function is Associated with Components of the Metabolic Syndrome in Euthyroid Subjects. J Clin Endocrinol Metab 92:491-96, 2007
12. **Ruhla S, Weickert MO, Arafat AM, Osterhoff M, Isken F, Spranger J, Schöfl C, Pfeiffer AFH, Möhlig M.** A high normal TSH is associated with the metabolic syndrome. Clinical Endocrinology 72:696-70, 2010
13. **Mueller A, Schöfl C, Dittrich R, Cupisti S, Oppelt PG, Schild RL, Beckmann MW, Häberle L.** Thyroid-stimulating hormone is associated with insulin resistance independently of body mass index and age in women with polycystic ovary syndrome. Human Reprod 24:2924-30, 2009
14. **Liu C, Scherbaum WA, Schott M, Schinner S.** Subclinical Hypothyroidism and the Prevalence of

the Metabolic Syndrome. Horm Metab Res 43:417-21, 2011

15. **Ascaso JF, Pardo S, Real JT, Lorente RI, Priego A, Carmena R.** Diagnosing insulin resistance by simple quantitative methods in subjects with normal glucose metabolism. Diabetes Care 26:3320-3325, 2003
16. **Yilmaz M, Bukan N, Esroy R, Karloc A, Yetkin I, Ayvaz G, Cakir N, Arslan M.** Glucose intolerance, insulin resistance and cardiovascular risk factors in first degree relatives of women with polycystic ovary syndrome. Hum Reprod 20:2414-2420, 2005
17. **Rezzonico J, Rezzonico M , Bringa J y Pusiol E.** TSH Normal Alta: Su relación con bajo HDL-Colesterol en mujeres con resistencia a la insulina con independencia de otros posibles factores concurrentes. Rev Argent Endocrinol Metab 45:195-205, 2008
18. **Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC.** Homeostasis model assessment: insulin resistance and ß-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. Diabetologia 28:412–419, 1985
19. **Biondi B, Cooper DS.** The Clinical Significance of Subclinical Thyroid Dysfunction. Endocrine Reviews 29:76-131, 2008
20. **Svare A, Nilsen TIL, Bjøro T, Asvold B, Langhammer A,** Serum TSH related to measures of body mass: longitudinal data from the HUNT Study, Norway. Clinical Endocrinology 74:769-75; 2011
21. **Hollowell JG, Staehling NW, Hannon WH, Flanders WD, Gunter EW, Spencer CA.** Serum thyrotropin, thyroxine and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): NHANES III. J Clin Endocrinol Metab 87:489-99, 2002
22. **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 Endoc 161:599-605, 2009
23. **Boelaert K, Horacek J, Holder RL, Watkinson JC, Sheppard MC, Franklyn JA.** Serum Thyrotropin Concentration as a Novel Predictor of Malignancy in Thyroid Nodules Investigated by Fine-Needle Aspiration. J Clin Endocrinol Metab 91:4295-4301, 2006
24. **Haymart MR, Glinberg SL, Liu J, Sippel RS, Jaume JC, Chen H.** Higher serum TSH in thyroid cancer patients occurs independent of age and correlates with extrathyroidal extension. Clinical Endocrinology 71:434-39, 2009
25. **Haymart MR, Repplinger DJ, Leverson GE, Elson DF, Sippel RS, Jaume JC, Chen H.** Higher Serum Thyroid Stimulating Hormone Level in Thyroid Nodule Patients Is Associated with Greater Risks of Differentiated Thyroid Cancer and Advanced Tumor Stage. J Clin Endocrinol Metab 93:809-14, 2008
26. **Jonklaas J, Nsouli-Maktabi H, Soldin SJ.** Endogenous Thyrotropin and Triiodothyronine Concentrations in Individuals with Thyroid Cancer. Thyroid 18:943-952, 2008
27. **Polyzos SA, Kita M, Efstathiadou Z, Poulakos P, Slavakis A, SoWanou D, Flaris N, Leontsini M, Kourtis A, Avramidis A.** Serum thyrotropin concentration as a biochemical predictor of thyroid malignancy in patients presenting with thyroid nodules: J Cancer Res Clin Oncol 134:953-960, 2008
28. **Fiore E, Rago T, Provenzale MA, Scutari M, Ugolini C, Basolo F, Di Coscio G, Berti P, Grasso L, Elisei R, Pinchera A, Vitti P.** Lower levels of TSH are associated with a lower risk of papillary thyroid cancer in patients with thyroid nodular disease: thyroid autonomy may play a protective role. Endocrine-Related Cancer 16:1251-1260, 2009
29. **Herrera JD, Ranea R, Kerman A.** ¿Es la TSH un marcador de riesgo para cáncer de tiroides? **-** Presentado en Congreso de SAEM. Rev Argent Endocrinol Metab 46(supl):89, 2009
30. **de Moura Souza A, Sichieri R.** Association between serum TSH concentration within the normal range and adiposity. Eur J Endoc 165:11-15, 2011
31. **Moulin de Moraes CM, Mancini MC, de Melo ME, Figueiredo DA, Villares SMF, Rascovski A, Zilberstein B, Halpern A.** Prevalence of subclinical hypothyroidism in a morbidly obese population and improvement after weight loss induced by Roux-en-Y gastric bypass. Obesity Surgery 15:1287-91, 2005
32. **Rezzonico JN, Rezzonico M, Pusiol E, Pitoia F, Niepomniszcze H.** Increased Prevalence of Insulin Resistance in Patients with Differentiated Thyroid Carcinoma. Metab Syndr Relat Disord 7:375-380, 2009
33. **Rezzonico J, Rezzonico M,Pusiol E, Pitoia F, Niepomniszcze H.** Introducing the Thyroid Gland as Another Victim of the Insulin Resistance Syndrome. Thyroid 18: 461-464, 2008
34. **Rezzonico J, Rezzonico M, Pusiol E, Pitoia F, Niepomniszcze H.** Metformin Treatment for Small Benign Thyroid Nodules in Patients with Insulin Resistance. Metab Syndr Relat Disord 9:69-75, 2011
35. **Kocher T.** Ueber Kropfexstirpation und ihre Folgen. Arch Klin Chir 29:254–337, 1883
36. **O'Brien T, Dineen SF, O'Brien PC, Palumbo PJ.** Hyperlipidemia in patients with primary and secondary hypothyroidism. Mayo Clin Proc 68:860-866, 1993
37. **Brenta G, Berg G, Arias P, Zago V, Schnitman M, Muzzio ML, Sinay I, Schreirer L.** Lipoprotein alterations, hepatic lipase activity, and insulin sensitivity in subclinical hypothyroidism: response to L-T_4 treatment. Thyroid 17:453-460, 2007
38. **Rezzonico J, Niepomniszcze H, Rezzonico M, Pusiol E, Alberto M, Brenta G.** The Association of Insulin Resistance with Subclinical Thyrotoxicosis. Thyroid 21:945-949, 2011