



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

TESIS DOCTORAL

Prevalencia de disfunción tiroidea en la población española. Implicación del hierro en la fisiología tiroidea.


Facultad de Medicina
Departamento de Farmacología y Pediatría

Cristina Maldonado Araque
Málaga 2017



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

AUTOR: Cristina Maldonado Araque

 <http://orcid.org/0000-0002-3452-3489>

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): riuma.uma.es



A mis padres





CERTIFICADOS





UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

Don SERGIO VALDÉS HERNÁNDEZ y Don FEDERICO SORIGUER ESCOFET,
Doctores en Medicina y Cirugía

CERTIFICAN:

Que el trabajo que presenta CRISTINA MALDONADO ARAQUE con el título **“Prevalencia de disfunción tiroidea en la población española. Implicación del hierro en la fisiología tiroidea”**, ha sido realizado bajo nuestra dirección y consideramos que tiene el contenido y rigor científico necesario para ser sometido al juicio del tribunal que ha nombrado la Universidad de Málaga para optar al grado de Doctor, autorizando su lectura y defensa.

Y para que así conste firmamos el presente certificado en Málaga a 9 de Enero de 2017.

Director de la tesis:

Director de la tesis:

Fdo. Sergio Valdés Hernández

Fdo. Federico Soriguer Escofet





UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

Don GABRIEL OLVEIRA FUSTER, Profesor Asociado del Departamento de Medicina de la Universidad de Málaga, y Doctor en Medicina y Cirugía.

CERTIFICA:

Que el trabajo que presenta CRISTINA MALDONADO ARAQUE, con el título

“Prevalencia de disfunción tiroidea en la población española. Implicación del hierro en la fisiología tiroidea” tiene el contenido y rigor científico necesario para ser sometido al juicio del tribunal que ha nombrado la Universidad de Málaga para optar al grado de Doctor, autorizando su lectura y defensa.

Y para que así conste firmo el presente certificado en Málaga a 9 Enero de 2017.

Tutor de la tesis

Fdo. Dr. Gabriel Olveira Fuster





UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

Yo, CRISTINA MALDONADO ARAQUE, declaro que soy autora del presente trabajo de investigación cuyo título es **“Prevalencia de disfunción tiroidea en la población española. Implicación del hierro en la fisiología tiroidea”**, que ha sido realizado bajo la dirección del Dr. Sergio Valdés Hernández y el Dr. Federico Soriguer Escofet y bajo la tutela del Dr. Gabriel Olveira Fuster.

Y para que así conste firmo el presente certificado en Málaga a 09 de Enero de 2017.

Fdo. Cristina Maldonado Araque









AGRADECIMIENTOS





En primer lugar quiero expresar mi agradecimiento a todos aquellos que hicieron posible el estudio Di@bet.es: enfermeras, dietistas, voluntarios e investigadores principales de cada zona de estudio y muy en especial a los Dres. Federico Soriguer y Gemma Rojo-Martínez. También a todos aquellos investigadores básicos, que han procesado las muestras, aportando los datos para el estudio. Sin ellos esta tesis no habría sido posible. Mi agradecimiento también para el Biobanco IDIBAPS, integrado en la Red nacional de Biobancos por el procesamiento de muestras y datos.

Especial mención merece el Dr. Federico Soriguer, quien, además de ser codirector del presente trabajo, fue el que me animó a realizar mi tesis sobre este tema. Le agradezco su confianza y su paciencia. Asimismo agradezco su ejemplo tanto desde el punto de vista médico, como investigador. Tengo el honor de haber formado parte de su equipo y de haber aprendido de él.

Mi agradecimiento asimismo a todos los integrantes del Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Regional Universitario de Málaga: enfermeras, auxiliares, secretarias, facultativos especialistas y médicos internos residentes. Todos vosotros habéis contribuido y contribuís a mi formación no solo como médico y como investigadora sino también como persona. Especial agradecimiento a Ana, Toñi y Lola que me han cuidado todos estos años. Asimismo quiero agradecer a Inma sus palabras de apoyo y ánimo en los momentos difíciles, así como a Montse, María José y Rosario.

Agradecer también a mis compañeros de INSIDE, que me han acompañado en la recta final de este proceso.

En especial quiero agradecer a María Fontalba su amistad, su apoyo y su trabajo conmigo en estos años.

Quiero agradecer a Stella González su entusiasmo con este proyecto, así como su ejemplo en la medicina y la investigación. En los malos momentos, recordaba sus palabras y recuperaba la ilusión.



Agradecimientos

A Antonio y Victoria, sin los cuales este camino habría sido mucho más complicado. Gracias a ellos mis interrogantes se convertían en respuestas, mis ganas de llorar se terminaban y el día siempre acababa con una sonrisa. A Teresa por guiarme y a Verónica, Alejandra y Rosario por su apoyo. A Toñi por su labor y sus enseñanzas en estos años.

A todos mis amigos que me han mostrado su paciencia y comprensión, en especial a Cristina y Miguel.

Y por supuesto a Sergio Valdés, para el que no hay palabras de agradecimiento suficientes. Desde el primer día cuando lo conocí como mi Tutor de residencia, en la séptima planta del Pabellón A del Hospital Carlos Haya, he tenido la suerte de disfrutar de sus enseñanzas y su compañía. Gracias a Federico Soriguer, se convirtió en codirector de mi tesis doctoral y su labor en todo este proceso es inestimable. Gracias a Sergio he aprendido medicina, estadística e investigación clínica. Ha sido un factor clave en casi todos los proyectos de investigación que he llevado a cabo hasta la fecha y espero que siga siéndolo en un futuro. Además de toda su dedicación, le agradezco enormemente su paciencia, su optimismo y su capacidad para hacer fácil lo difícil. Todos los aquí mencionados han sido importantes para el desarrollo de este trabajo, pero la labor del Dr. Valdés ha sido fundamental. Tengo el honor de ser la primera doctoranda a la que dirige y he de reconocer que gracias a él todo ha sido más fácil y mejor.

Por último quiero agradecerse a mi familia y en especial a mis padres. Gracias por haberme cuidado todo este tiempo, por haberme escuchado y por haber estado a mi lado. Gracias por haberme animado a estudiar medicina y por haberme inculcado el interés por la investigación; por ser un ejemplo como padres, como personas y como profesionales. Porque sin vosotros nada de esto habría sido posible y sois vosotros los que me inspiráis cada día para mejorar.







ÍNDICE





GLOSARIO DE ABREVIATURAS.....	25
INTRODUCCIÓN	31
1. Consideraciones iniciales.....	33
Morbimortalidad asociada a la patología tiroidea. Estrategias de prevención.....	33
1.1 Efectos cardiovasculares	33
1.2 Efectos en el metabolismo óseo	34
1.3 Relevancia de la función tiroidea en la gestación.....	35
1.4 Relevancia en la infancia.....	38
1.5 Screening de disfunción	39
2. Epidemiología de la disfunción tiroidea.....	41
2.1 Epidemiología de la disfunción tiroidea en Estados Unidos de América (Estudio NHANES).....	41
2.2 Epidemiología de la disfunción tiroidea en Europa.....	49
2.3 Epidemiología de la disfunción tiroidea en España.....	57
3. Fisiología de las hormonas tiroideas	60
3.1 Síntesis de las hormonas tiroideas	60
Síntesis de yodotironina.....	64
3.2 Almacenamiento y liberación de las hormonas tiroideas	65
3.3 Transporte plasmático.....	67
3.4 Transporte a través de las membranas celulares.....	69
3.5 Metabolismo de las hormonas tiroideas	70
3.6 Recambio de las hormonas tiroideas.....	76
3.7 Mecanismos de acción de las hormonas tiroideas	76
4. Regulación de la función tiroidea	79
4.1 Síntesis y secreción de la hormona liberadora de tirotropina (TRH)	80
4.2 Síntesis y secreción de la hormona liberadora estimulante del tiroides (TSH).....	81
5. Papel del hierro en la fisiología tiroidea	85
5.1 Epidemiología de la ferropenia. Consecuencias en la población.....	85
5.2 Fisiología del hierro	90
5.3 Bocio y déficit de hierro	93
5.4 Déficit de hierro y alteraciones hormonales tiroideas	98
OBJETIVOS.....	109
1. Objetivo principal	111
2. Objetivos secundarios	111



MATERIAL Y MÉTODOS	113
1. Diseño del estudio	116
1.1 Sujetos del estudio.....	116
1.2 Tamaño muestral	116
1.3 Técnica de muestreo.....	117
1.4 Criterios de exclusión.....	118
2. Procedimiento.....	119
3.Variables	119
4. Categorización de variables	121
5. Determinaciones de laboratorio	123
5.1 Bioquímica	123
5.2 Hormonas tiroideas y autoanticuerpos	123
5.3 Creatinina y yodo en orina.....	124
5.4 Ferritina	124
6. Clasificación de la disfunción tiroidea	125
7. Clasificación de la ferropenia	125
8. Análisis estadístico.....	126
RESULTADOS.....	129
1. Descripción de la muestra	131
2. Distribución de las hormonas tiroideas	134
2.1 Media, rango y percentiles de las hormonas tiroideas.....	134
2.2 Distribución de hormonas tiroideas por edad y sexo	138
3. Disfunción tiroidea en la población española	141
3.1 Prevalencia de disfunción tiroidea por sexo	142
3.2 Prevalencia de autoinmunidad tiroidea positiva.....	144
3.3 Yoduria en la población española	145
3.4 Distribución de la disfunción tiroidea y anti-TPO en la población española por edad y sexo.....	146
3.5 Hipotiroxinemia aislada.....	150
3.6 Hipotiroidismo tratado y enfermedad tiroidea no tratada	152
3.7 Prevalencia de disfunción tiroidea, autoinmunidad tiroidea y yoduria inferior a 100 µg/l según área geográfica.	152
4. Factores asociados a hipotiroidismo en la población española.....	156
5. Factores asociados a hipertiroidismo en la población española.....	159



6. Factores asociados a hipo e hipertiroidismo en la población española. Análisis de regresión logística multivariante	163
7. Ferritina e hipotiroxinemia/hipotriyodotironinemia	168
7.1 Prevalencia de déficit de hierro en la muestra	168
7.2 Factores asociados a déficit de hierro	170
7.3 Asociación entre déficit de hierro e hipotiroxinemia e hipotriyodotironinemia	171
DISCUSIÓN.....	177
1. Distribución de las hormonas tiroideas en la población española.....	179
2. Disfunción tiroidea en la población española.	181
2.1 Disfunción tiroidea en la población española por edad y sexo	185
3. Factores asociados a hipo e hipertiroidismo.....	188
3.1 Factores asociados a hipotiroidismo	188
3.2 Factores asociados a hipertiroidismo	190
4. Hierro y fisiología tiroidea	191
4.1 Ferropenia e hipotiroxinemia/hipotriyodotironinemia.....	193
5. Fortalezas y limitaciones.....	197
CONCLUSIONES.....	199
BIBLIOGRAFÍA	203
COMUNICACIONES A CONGRESOS Y PUBLICACIONES	219
1. Comunicaciones a congresos	221
2. Publicaciones.....	222
ANEXO.....	223



GLOSARIO DE ABREVIATURAS



AACE: Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos
ADN: ácido desoxiribonucleico
AECNE: Asociación Española de Screening Neonatal
ALA: ácido δ -aminolevulínico
ALAS: enzima ácido δ -aminolevulínicosintasa
AMPc: adenosin-monofosfato cíclico
Anti-Tg: anticuerpos anti tiroglobulina
Anti-TPO: anticuerpos anti tiroperoxidasa
ARNm: ácido ribonucleico mensajero
ATA: Asociación Americana de Tiroides
ATP: adenosintrifosfato
AVAD: años de vida ajustados por discapacidad
Ca⁺²: ion calcio
CBP: proteína de transporte de elementos de respuesta a adnosin monofosfato cíclico.
CIBERDEM: Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas
CoA: coenzima A
CTBP: proteína citosólica de unión a T3
CV: coeficiente de variación
D1: Desyodasa de tipo 1
D2: Desyodasa de tipo 2
D3: Desyodasa de tipo 3
DEHAL-1: yodotirosinadeshalogenasa 1
DIT: diyodotirosina
DMT1: transportador de metal divalente 1
DS: desviación estándar
Duox1: oxidasa tiroidea 1
Duox2: oxidasa tiroidea 2
EDTA: ácido etilendiaminotetraacético
Fe: hierro
FED: Federación Española de Diabetes
FSH: hormona estimulante de los folículos
GPX: glutatiónpoxidasa
H⁺: ion hidrógeno

Glosario de abreviaturas

hCG: gonadotropina coriónica humana

IBIMA: Instituto de Investigación Biomédica de Málaga

IC95%: intervalo de confianza 95%

IMC: índice de masa corporal

IYD: yodo tirosina desyodasa

K⁺: ion potasio

MACE: eventos adversos cardiacos mayores

MCT-8: transportador de monocarboxilato 8

MIT: monoyodotirosina

Na⁺: ion sodio

NADPH: nicotin-adenosin-difosfato

N-cor: correpresor nuclear

NHANES: Encuesta Nacional de Nutrición y Salud

NIS: Simportador sodio-yodo

OATP: proteínas de transporte de aniones orgánicos

OMS: Organización Mundial de la Salud

OR: odds ratio

PCR: proteína C reactiva

PTU: propiltiouracilo

RXR: receptor X retinoide

SCR-1: receptor coactivador esteroideo 1

SED: Sociedad Española de Diabetes

SMTR: mediador silenciador de forretinoico y receptor tiroideo

T3: triyodotironina

T3L: triyodotironina libre

T3r: triyodotironina reversa

T4: tiroxina

T4L: tiroxina libre

TBG: globulina transportadora de tiroxina

Tg: tiroglobulina

TPO: tiroperoxidasa

TR: receptor de hormonas tiroideas

TRAP: proteínas asociadas a receptor tiroideo

TRE: elementos de respuesta a triyodotironina

TRH: hormona liberadora de tirotropina

TSH: hormona estimulante del tiroides, tirotropina.

TTR: transtirretina

UDPGT: uridín-difosfato-glucoroniltransferasa

UNICEF: Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia



INTRODUCCIÓN



1. Consideraciones iniciales.

Morbimortalidad asociada a la patología tiroidea. Estrategias de prevención.

La disfunción tiroidea es una patología frecuente en la población general. Es una de las patologías más frecuentes atendidas en nuestras consultas, suponiendo entre el 30-40% de las enfermedades atendidas por un endocrino en su práctica clínica habitual (1). Numerosos estudios en muchos países, han informado sobre la prevalencia de dicha disfunción, con importantes variaciones en sus resultados; probablemente influidos por las diferencias al establecer los criterios de rangos de referencias, definición de las enfermedades, las distintas técnicas de laboratorio empleadas para la medición de los niveles séricos de las hormonas tiroideas, criterios de selección de la población estudiada, estado nutricional de yodación del área estudiada, así como factores genéticos, de raza, edad o sexo.

También ha sido y es objeto de estudio la morbimortalidad asociada a la disfunción de dicha glándula, siendo cada vez más conocida la relevancia tanto a corto, como medio y largo plazo, la necesidad de mantener una adecuada función tiroidea para prevenir múltiples complicaciones tanto en la infancia como en la juventud y etapa adulta. Destacan efectos cardiovasculares, óseos, alteraciones en la fertilidad femenina, complicaciones durante la gestación y el parto, así como problemas en el desarrollo psicomotor en la infancia.

1.1 Efectos cardiovasculares

La mortalidad cardiovascular asociada a la disfunción tiroidea por hiperfunción, quedó claramente establecida en el estudio de Selmer et al. (2). En la población estudiada se observó un riesgo aumentado de todas las causas de mortalidad tanto en el hipertiroidismo clínico (25%) como en el hipertiroidismo subclínico (23%), así como un riesgo aumentado de mortalidad por eventos adversos cardiacos mayores (MACE) en un 16 y 9% respectivamente.

El fallo cardiaco fue la causa de mortalidad que mostró mayor asociación con el hipertiroidismo; incrementando el riesgo en un 20% en sujetos con hipertiroidismo subclínico y un 14% en aquellos con hipertiroidismo clínico.

El hipertiroidismo se ha asociado a numerosas condiciones y patologías como la fibrilación auricular (3, 4), el gasto cardiaco aumentado (5) y el aumento de la masa del ventrículo izquierdo (6), que podrían explicar el aumento del riesgo de fallo cardiaco en este grupo.

Asimismo, como ya había mostrado el estudio de Sheu et al. (7), el estudio de Selmer et al. (2) mostró un riesgo aumentado de accidente cerebrovascular en pacientes con hipertiroidismo subclínico y clínico, así como un riesgo aumentado de infarto de miocardio en el hipertiroidismo subclínico.

El hipotiroidismo ha sido asociado a numerosos factores de riesgo cardiovascular en ancianos, tales como dislipemia, hipertensión arterial diastólica, aterosclerosis, aumento del riesgo de infarto de miocardio entre otros (8), sin embargo en el estudio del Selmer et al. (2) el hipotiroidismo, tanto clínico como subclínico, no mostró un riesgo incrementado de mortalidad por eventos adversos cardiacos mayores; tan sólo un aumento del riesgo de infarto de miocardio en aquellos sujetos con hipotiroidismo subclínico y TSH >10 μ UI/ml. Este efecto sólo se pudo demostrar en aquellos sujetos mayores de 65 años, probablemente por la escasa muestra de pacientes con infarto de miocardio entre los sujetos menores de 65 años. Curiosamente, el hipotiroidismo subclínico grado I (TSH 5-10 μ UI/ml) se asoció a una disminución del riesgo de mortalidad por todas las causas.

1.2 Efectos en el metabolismo óseo

La patología tiroidea también ha demostrado ser un factor de riesgo que predispone a la fractura de cadera en mujeres con hipertiroidismo clínico (9). El meta-análisis conducido por Blum et al. (10), mostró un riesgo aumentado de todo tipo de fracturas osteoporóticas tanto en hombres como en mujeres. Dicho riesgo podría explicarse por diferentes causas relacionadas con el aumento de las hormonas tiroideas.

Las hormonas tiroideas influyen tanto en la actividad de los osteoblastos, como la de los osteoclastos, lo que conlleva un aumento del recambio óseo y una baja densidad mineral ósea (11) produciendo un aumento del riesgo de fractura. Asimismo el aumento de las fracturas se puede deber a un incremento del riesgo de caídas como sugiere el estudio de Barret-Connor et al. (12) por la inestabilidad que provoca la debilidad muscular observada en pacientes con hipertiroidismo subclínico (13).

1.3 Relevancia de la función tiroidea en la gestación

Durante la gestación, tanto el hipotiroidismo como el hipertiroidismo clínicos, han demostrado ser patologías que deben ser tratadas de forma adecuada para evitar complicaciones.

Las enfermedades tiroideas son frecuentes en mujeres en edad reproductiva y la ausencia de correcto tratamiento, provoca un aumento de la frecuencia de abortos, partos pretérmino e hipertensión gestacional (14). El hipotiroidismo se ha relacionado con aumento del riesgo de preeclampsia, preeclampsia sobre hipertensión arterial previa, diabetes gestacional, parto pretérmino y necesidad de inducción del parto o realización de cesárea. El hipotiroidismo iatrogénico se asocia a desprendimiento de placenta, parto de nalgas y necesidad de parto por cesárea (15). El hipertiroidismo se relaciona con un aumento del riesgo de preeclampsia, preeclampsia sobre hipertensión arterial previa, parto pretérmino, inducción e incluso riesgo de ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos (15).

El tratamiento del hipertiroidismo en la gestación, requiere un estrecho y cuidadoso seguimiento (16). Los fármacos empleados para el control de la patología pueden ser teratogénicos y el ajuste de la dosis empleada requiere una estrecha monitorización para evitar tanto un hipo o hipertiroidismo primarios fetal o neonatal, como un hipotiroidismo central neonatal (17, 18).

El correcto tratamiento del hipotiroidismo durante la gestación, minimiza los riesgos durante la gestación y el parto. Según los resultados de Abalovich et al. (19), si el tratamiento con levotiroxina no era adecuado, el riesgo de aborto en la cohorte estudiada era de un 60% en pacientes con hipotiroidismo clínico y de un 71% en el subclínico; el riesgo de parto pretérmino de un 20% en el hipotiroidismo clínico y un 7,2% en el

subclínico; presentando la consecución de un parto a término sin complicaciones de una frecuencia de 20% en hipotiroidismo clínico y 21,4% en el hipertiroidismo subclínico. Sin embargo, si se llevaba a cabo un correcto tratamiento con levotiroxina, el 100% de las pacientes con hipotiroidismo clínico y el 90,5% de las embarazadas con hipotiroidismo subclínico, lograba un parto a término sin complicaciones. En su cohorte no hubo abortos en ninguno de los dos grupos, si el tratamiento con levotiroxina se hizo con la dosis adecuada.

Por otra parte, el hipotiroidismo subclínico y la autoinmunidad tiroidea se han relacionado con la **infertilidad femenina**.

Las mujeres con hipotiroidismo padecen con frecuencia irregularidades menstruales desde la hipomenorrea a la amenorrea, disfunción ovulatoria y por tanto infertilidad o subfertilidad (20). También el hipertiroidismo tanto clínico como subclínico, provoca alteraciones en la menstruación tanto poli como hipomenorrea (21).

Las hormonas tiroideas actúan sobre los órganos reproductivos. Wakim et al. demostraron la presencia de hormonas tiroideas en el fluido folicular y la presencia de receptores para las hormonas tiroideas en las células de la granulosa (22). En combinación con la hormona estimulante de los folículos (FSH), la triyodotironina estimula la proliferación de las células de la granulosa e inhibe la apoptosis de dichas células por la vía de la fosfatidilinositol 3-kinasa/Akt (23), siendo por tanto las hormonas tiroideas un factor implicación en la ovulación.

La autoinmunidad tiroidea es la condición autoinmune más prevalente en mujeres en edad fértil, afectando a un 5-20% de la población (24). Esta condición puede permanecer latente durante años, asintomática y por tanto retrasar su diagnóstico. Poppe et al. (25) estiman que la prevalencia de autoinmunidad tiroidea positiva es mayor en la población infértil que en aquellas con adecuada capacidad reproductiva, con un riesgo de 2,1 ($p < 0,0001$). En un meta-análisis reciente realizado por Van der Bogaard et al. (26) la presencia de autoinmunidad tiroidea se asociaba a un riesgo incrementado de subfertilidad inexplicada con una odds ratio de 1,5 (IC 95%: 1,1-2).

Diferentes estudios han demostrado que el tratamiento con levotiroxina en pacientes con hipotiroidismo, restablece los ciclos menstruales normales y con ello la

fertilidad (27). En el caso del hipotiroidismo subclínico, algunos estudios han demostrado mejoría de la producción de progesterona en la segunda fase del ciclo menstrual y mayor tasa de fertilización con el tratamiento con levotiroxina (28, 29). El tratamiento en caso de autoinmunidad positiva y eutiroidismo, es controvertido, algunos autores consideran que no hay evidencia de beneficio real (30) mientras que otros consideran que existe una asociación entre autoinmunidad tiroidea positiva con niveles de TSH en rango alto del eutiroidismo (2,5-5 μ UI/l) y la menor tasa de fertilización y mayor riesgo de aborto, que puede ser mejorada empleando el tratamiento con levotiroxina (31).

Los datos disponibles hasta el momento no son concluyentes para poder asegurar que el hipotiroidismo subclínico se asocia a infertilidad; muchos autores sugieren que, si bien no se puede concluir que el hipotiroidismo subclínico sea causa de infertilidad, sí lo sería de subfertilidad.

La Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos (AAEC) recomienda considerar el tratamiento con levotiroxina en aquellas mujeres con hipotiroidismo subclínico en edad reproductiva, que estén planificando un embarazo y en aquellas con TSH normal si tienen autoinmunidad tiroidea positiva y están planificando gestación incluyendo el someterse a técnicas de reproducción asistida (32) para mejorar sus posibilidades de concepción y reducir los eventos adversos en la gestación.

En una revisión sistemática reciente sobre subfertilidad asociada a hipotiroidismo subclínico y autoinmunidad tiroidea (24, 33), se concluye ante los datos y recomendaciones de los estudios anteriormente citados, que los niveles hormonales tiroideos alterados se asocian a dificultad en la folículoogénesis, una tasa de fertilización menor y una peor calidad embrionaria, así como mayores complicaciones en el embarazo. Por tanto, se debe tratar aquellas mujeres con hipotiroidismo subclínico que estén planificando embarazo, para mejorar sus posibilidades de lograr la gestación y reducir las complicaciones durante la misma. En el caso de pacientes eutiroides con niveles de TSH superiores a 2,5 μ UI/ml y autoinmunidad positiva, consideran que se debe valorar el inicio de tratamiento con levotiroxina y en caso contrario monitorizar estrechamente la función tiroidea (33).

Otro aspecto importante a tener en cuenta en la disfunción tiroidea, de nuevo en relación con la gestación, es la **hipotiroxinemia**. En el año 2000 Morreale et al. aportaban evidencias de que las deficiencias en el desarrollo cognitivo podrían estar relacionadas con la presencia de hipotiroxinemia, más que con el padecimiento de hipotiroidismo materno (34). La hipotiroxinemia, definida como niveles bajos de T4 libre con niveles normales de TSH, es un desorden frecuente en la población (35) que tiene un impacto negativo en el desarrollo del cerebro fetal y por tanto el rendimiento neuroconductual de los niños nacidos de madres afectas por esta condición. En una revisión reciente llevada a cabo por Min et al. (36) se sugiere que las causas de dicho desorden podrían ser los disruptores endocrinos, así como una dieta insuficiente en yodo. Otros estudios recientes aportan nuevos datos a la etiopatogenia de la hipotiroxinemia, sugiriendo la ferropenia como factor independiente del yodo para el desarrollo de alteraciones en la producción de T4 y T3 (37) que además produciría un descenso de los niveles totales de T3 en el cerebro de los recién nacidos de madres con hipotiroxinemia, que persistiría hasta el décimo día postnatal (38).

1.4 Relevancia en la infancia

La patología tiroidea también es frecuente en la infancia, momento en la que tiene importantes repercusiones en la vida adulta.

El hipotiroidismo congénito es la patología congénita más frecuente en la infancia, con una incidencia de aproximadamente 1:300-1:4000 recién nacidos vivos (39). Los síntomas de esta patología no son fáciles de identificar, por lo que en muchas ocasiones el diagnóstico y el tratamiento se retrasan. La realización del cribado universal en recién nacidos ha evitado la aparición de sus efectos deletéreos en el desarrollo de los niños, tales como: retraso madurativo óseo, retraso en el crecimiento, menor coeficiente intelectual, retraso en el lenguaje, así como retraso motor.

El tratamiento tardío de esta patología puede dejar secuelas irreversibles en el desarrollo del sistema nervioso central del niño (40); sin embargo un tratamiento adecuado iniciado de la forma más precoz posible, ha demostrado revertir estos procesos, permitiendo un desarrollo cognitivo similar al de los niños sin patología tiroidea (41).

1.5 Screening de disfunción

La patología tiroidea es causante de un amplio espectro de morbilidad, que afecta a todas las etapas de la vida, desde la infancia, la edad reproductiva y la madurez. Con la profundización en el conocimiento de la morbilidad y mortalidad asociadas a la disfunción tiroidea, se han ido desarrollando diferentes estrategias y recomendaciones de cribado para detectar de forma precoz dicha patología y prevenir así sus efectos deletéreos.

Desde que en 1974 Dussault y sus colaboradores iniciaran un programa masivo de detección de hipotiroidismo congénito en la población de Quebec, Canadá (42), dicho programa se ha ido extendiendo y generalizándose como una práctica clínica habitual.

En España se hizo posible gracias a la puesta en marcha del Plan Nacional de Prevención de la Subnormalidad en 1979, tras el establecimiento del Programa de Detección Precoz Neonatal de Fenilcetonuria e Hipotiroidismo Congénito del Ministerio de Sanidad y Consumo con la publicación del Real Decreto 2176/1978 (43). Posteriormente, con las transferencias sanitarias a partir de 1984, pasó a ser competencia de cada una de las comunidades autónomas.

En los últimos años el cribado universal en el primer trimestre de gestación, como herramienta para prevenir y evitar morbimortalidad durante el embarazo, está asimismo generalizándose.

En Andalucía el cribado sistemático de la disfunción tiroidea en la gestación se ha universalizado desde 2015 gracias al grupo de trabajo de la Sociedad Andaluza de Endocrinología y Nutrición (44).

En cuanto a la asociación de infertilidad/subfertilidad entre hipotiroidismo subclínico y autoinmunidad tiroidea positiva, la AACE recomienda realizar un cribado de funcionalidad tiroidea y autoinmunidad en aquellas mujeres con historia de subfertilidad y abortos de repetición (32).



En sus últimas guías, dada la implicación de la patología tiroidea en la morbimortalidad cardiovascular o en la osteoporosis, la AACE propone la realización de un cribado universal comenzando a los 35 años, que se ha de realizar cada 5 años. Este cribado es particularmente relevante en mujeres, pero no debe ser ignorado en hombres. En aquellos individuos con síntomas o signos potencialmente atribuibles a la disfunción tiroidea y aquellos con otros factores de riesgo, deberá realizarse con mayor frecuencia (45).

Es por tanto, la patología tiroidea, una condición que debe tenerse en cuenta en la población universal a lo largo de toda la vida del individuo.

2. Epidemiología de la disfunción tiroidea

2.1 Epidemiología de la disfunción tiroidea en Estados Unidos de América (Estudio NHANES).

En Estados Unidos se disponen de datos poblacionales de disfunción tiroidea gracias a las Encuestas Nacionales de Nutrición y Salud (NHANES). Estas encuestas tenían como objetivo hacer estimaciones de salud y nutrición a nivel nacional, para poder realizar normativas encaminadas a la mejora del estado de salud de la población.

Durante el siglo XX los estudios poblacionales se centraron en la relación del déficit de yodo y el bocio. En el país se llevaron a cabo distintas campañas para la erradicación de la yododeficiencia, entre las que destaca el uso de sal yodada como condimento en las comidas (46). Gracias a la generalización de esta práctica, el déficit de yodo en Estados Unidos fue erradicado, como mostraron los datos de las encuestas NHANES I y III (47).

Entre 1988 y 1994 la mediana de concentración de yodo urinario en la población estadounidense era $145\mu\text{g/l}$. La concentración media de excreción urinaria era mayor en la población joven que en la población anciana y mayor en hombres que en mujeres ($160\mu\text{g/l}$ frente a $130\mu\text{g/l}$). Un 11,7% de la población presentaba una yoduria inferior a $50\mu\text{g/l}$.

La tendencia en la concentración urinaria de yodo varía sustancialmente entre los años 1971-1974 y 1988-1994. La mediana de concentración cayó de $320\mu\text{g/l}$ a $145\mu\text{g/l}$ ($p<0,0001$). La proporción de población con yoduria inferior a $50\mu\text{g/l}$ era 4,5 veces superior en la población entre los años 1988-1994 que en los años 1971-1974. La población mostraba yodurias superiores a $500\mu\text{g/l}$ en un 27,8% y yodurias superiores a $1000\mu\text{g/l}$ en un 5,3% en la etapa 1971-1974 que descienden a 5,3% en el caso de yodurias superiores a $500\mu\text{g/l}$ y 1,3% en el caso de yodurias superiores a $1000\mu\text{g/l}$ en el periodo entre 1988 y 1994. Dichos datos proporcionan una estimación de un exceso de ingesta de yodo en la dieta en dicho periodo. Estas tendencias se pueden apreciar en la figura 1.

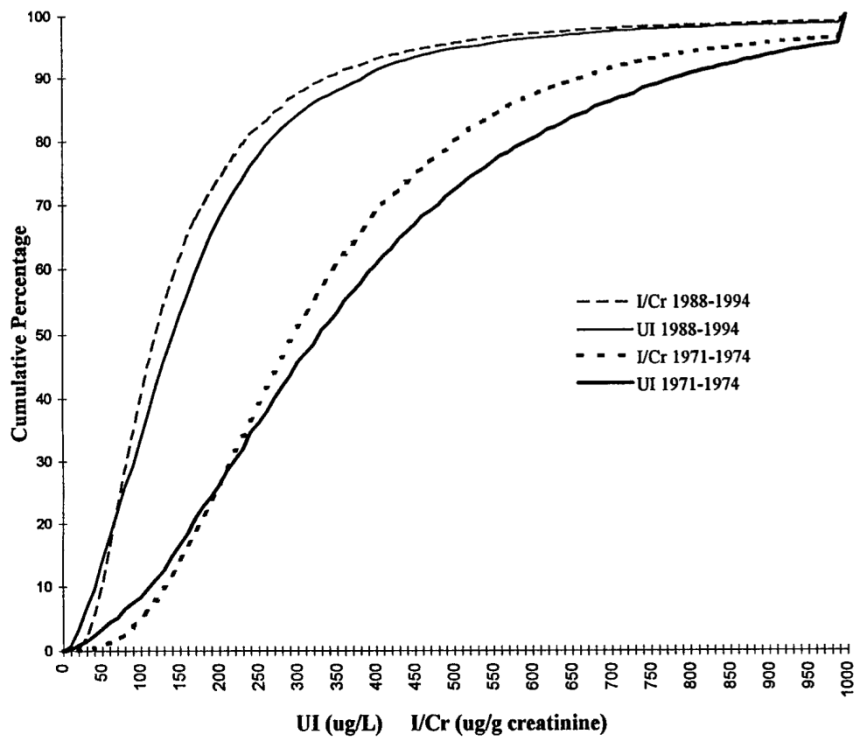


Figura 1. Comparación de las concentraciones urinarias de yodo, NHANES I y NHANES III. La población en 1971-1974 tenía concentraciones urinarias de yodo mayores que en 1988-1994. Nótese el número de individuos con concentraciones de yodo muy elevadas en ambos periodos. Extraída de Hollowell et al. (47).

Entre los años 1988-1994 se experimentó un descenso de la yoduria, encontrándose la prevalencia más alta de concentraciones de yodo urinario menores de $50 \mu\text{g/l}$ en el grupo poblacional entre 40-49 años (23,1% mujeres y 12,7% hombres) (figura 2).

El porcentaje de mujeres en edad fértil (15-44 años) con concentraciones urinarias por debajo de $50 \mu\text{g/l}$, aumentó 3,8 veces en el periodo 1988-1994.

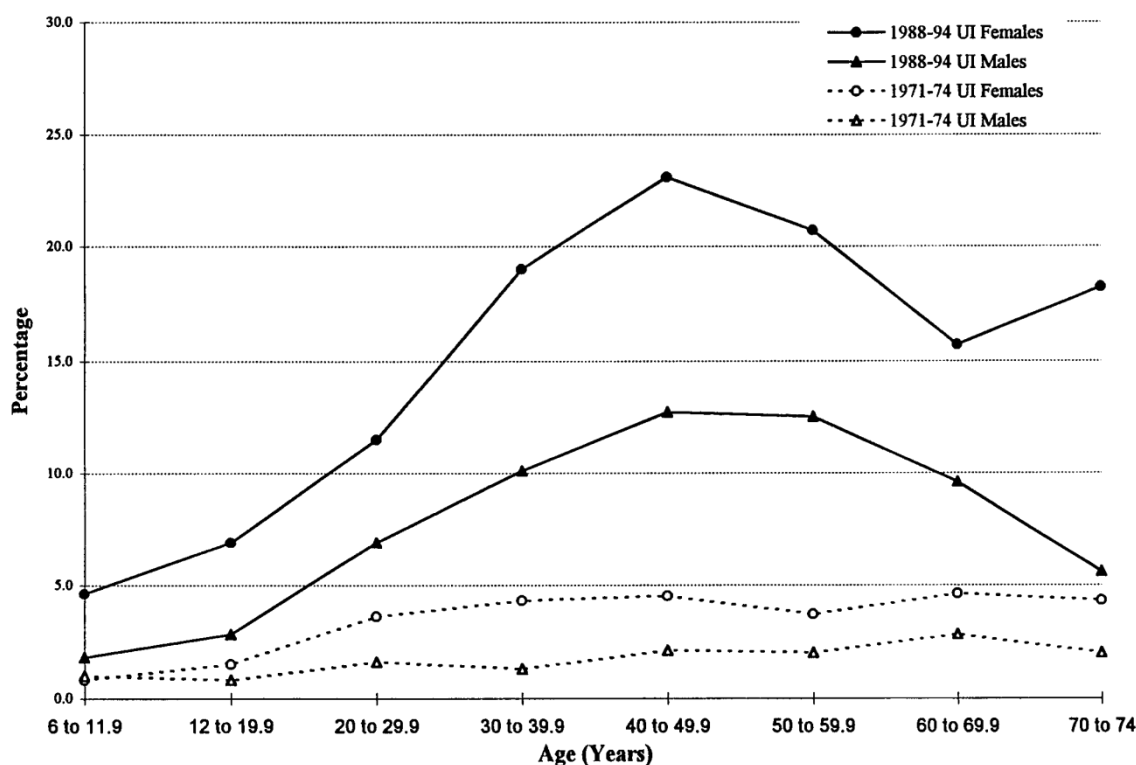


Figura 2. Porcentaje de la población con baja concentración de yodo urinaria. El porcentaje con bajas concentraciones de yoduria es mayor en 1988-1994 que en 1971-1974. La prevalencia de baja yoduria fue mayor entre las personas de edades comprendidas entre 40-60 años. Extraída de Hollowell et al. (47).

Las diferencias encontradas en ambos periodos se atribuyeron a distintas causas, entre ellas el esfuerzo de la industria alimentaria por reducir la cantidad de yodo en los productos lácteos, la reducción del consumo de sal yodada dada la recomendación de reducir el consumo de sal ante el aumento de la hipertensión y el aumento progresivo de consumo de “comida rápida”. Este estudio supuso una alerta poblacional para evitar caer de nuevo en la yododeficiencia y a la vez evitar el exceso del consumo de yodo.

Como parte del estudio de nutrición y yodo llevado a cabo entre 1988 y 1994, se midieron los niveles de TSH, T4 total y anticuerpos antitiroideos en la población estadounidense. Hasta ese momento, los datos de prevalencia de disfunción tiroidea se ceñían a pequeñas áreas del país. Gracias a los datos analizados por Hollowell et al. (48) se obtuvo por primera vez una idea clara y precisa de la prevalencia de disfunción tiroidea en la población estadounidense, habiendo sido excluidas de los datos de análisis a las

mujeres embarazadas por no disponer de medida de T4 libre, siendo la total un parámetro afectado por la presencia de estrógenos.

Se halló un total de hipotiroidismo de 4,6% (0,3% clínico y 4,3% subclínico) y un 1,3% de hipertiroidismo (0,5% clínico y 0,7% subclínico). El hipotiroidismo clínico y subclínico era significativamente más frecuente en mujeres que en hombres ($p < 0,001$) en los grupos de edad entre 50-69 años.

Se detectó una amplia proporción de la población con evidencia de patología tiroidea no conocida, un 9,2% del total de la población estudiada, les llevó a apoyar la propuesta de la Asociación Americana de Tiroides (ATA) (49) de realizar un cribado universal para la detección y tratamiento precoz de la disfunción tiroidea.

La mediana de TSH para la población de referencia (excluyendo aquellos que padecían bocio, hipo o hipertiroidismo, gestantes, pacientes en tratamiento con estrógenos o andrógenos, tratamiento con litio o tenían niveles detectables de anticuerpos anti tiroperoxidasa (anti-TPO) y anticuerpos anti tiroglobulina (anti-Tg) fue de 1,47 (IC 95%: 1,44-1,51) en todos los grupos étnicos (figura 3).

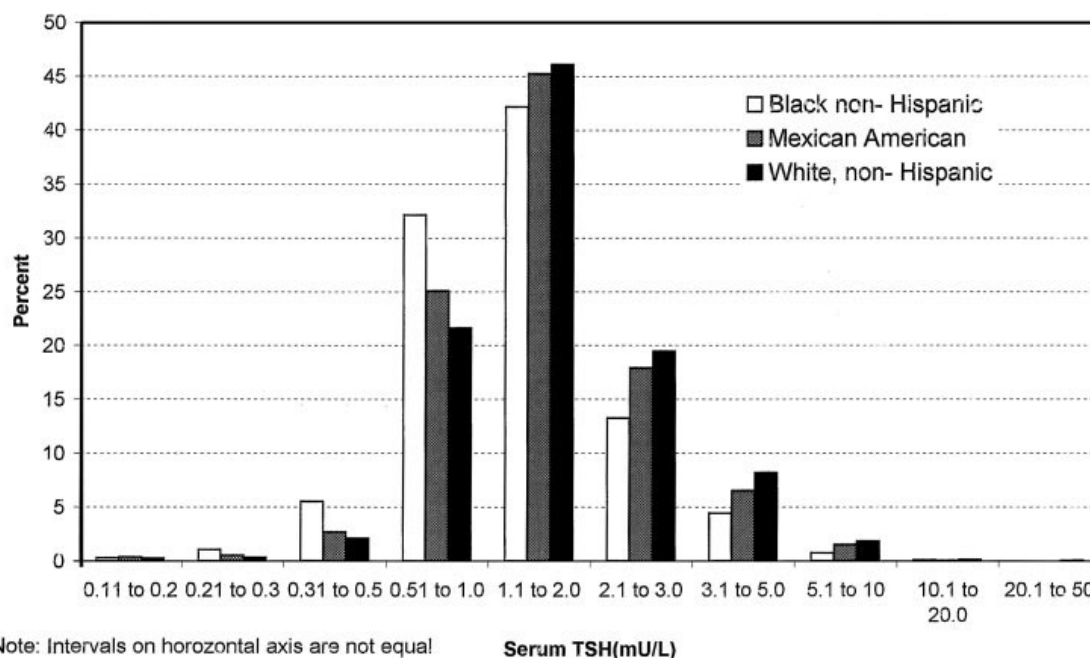


Figura 3. Distribución de la TSH sérica en la población de referencia por etnias. Extraída de Hollowell et al. (48).

Se evidenció una tendencia a tener niveles de TSH mayores conforme la edad aumenta, más acusada en mujeres que en hombres y más significativa en la población con factores de riesgo, como la presencia de autoinmunidad tiroidea o la ingesta de litio (figura 4).

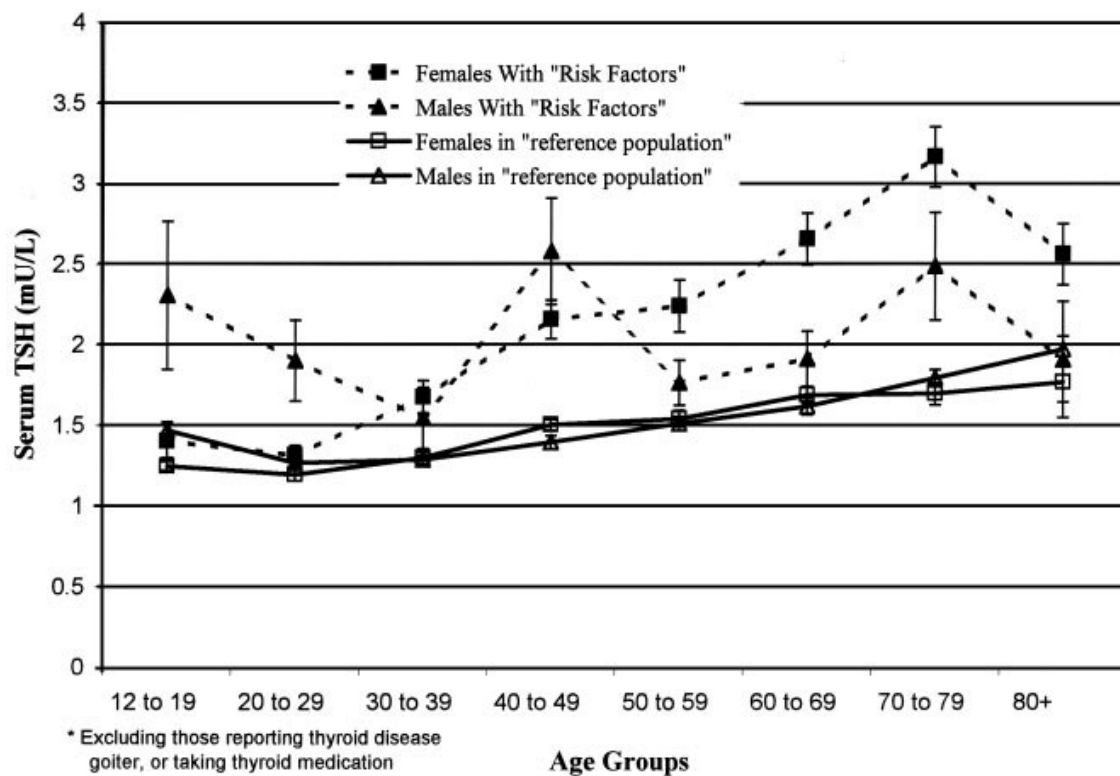


Figura 4. TSH sérica en la población de referencia (excluyendo aquellos que habían comunicado padecer enfermedad tiroidea, bocio o tomar medicación tiroidea) y TSH en población con factores de riesgo (gestantes, presencia de autoinmunidad tiroidea o evidencia bioquímica de hipo o hipertiroidismo), en hombres y mujeres. Extraída de Hollowell et al. (48).

Los datos revelaron que la prevalencia de anticuerpos antitiroideos, son mayores en la población femenina y aumentan con la edad. La presencia de anti-Tg, en ausencia de anti-TPO, no se asociaba significativamente con la presencia de enfermedad tiroidea.

En el año 2007 Aoki et al. (50) publicaban los resultados de la encuesta NHANES 1999-2002, ampliando y actualizando así los resultados presentados previamente por Hollowell et al. (48). En dicho estudio se proporcionaba información más detallada sobre la patología tiroidea causada por medicación y datos más precisos sobre la prevalencia de patología tiroidea entre mujeres en edad fértil y embarazadas. No se midieron, a diferencia de en la encuesta NHANES III, los anticuerpos antitiroideos.

Los datos publicados en 2007 (50) revelaron una prevalencia de hipotiroidismo en la población general de 3,7% (0,3% clínico y 3,4% subclínico) y de 0,5% (0,2 clínico y 0,3 subclínico) para el hipertiroidismo. La prevalencia de ambas patologías fue mayor para las mujeres y aumentaba con la edad (tabla 1).

	Hipotiroidismo			Hipertiroidismo		
	Total %	Clínico %	Subclínico %	Total %	Clínico %	Subclínico %
Total población	3,7	0,3	3,4	0,5	0,2	0,3
Hombres	3,1	0,3	2,8	0,1	0,0	0,1
Mujeres	4,2	0,3	3,9	0,8	0,3	0,5
Edad (años)						
12-49	2,4	0,2	2,2	0,3	0,1	0,2
50-79	5,5	0,4	5	0,7	0,3	0,5
≥80	12,1	1,2	10,9	1,4	0,5	0,9

Tabla 1. Prevalencias de hipo e hipertiroidismo en la población general por sexo y edad. Adaptada de Aoki et al. (50).

Las personas mayores de 80 años, tenían cinco veces más riesgo de padecer hipotiroidismo en comparación con la población de edades comprendidas entre los 12 y 49 años. La población de raza negra no hispana tenía menor riesgo de padecer hipotiroidismo (OR= 0,46, p= 0,04) y un mayor riesgo de padecer hipertiroidismo (OR= 3,18, p= 0,0005).

En mujeres en edad reproductiva entre 12-49 años la prevalencia de hipotiroidismo total fue de 3,1% y de hipertiroidismo de 0,6%. En gestantes la prevalencia de hipotiroidismo fue de 6,9% y de hipertiroidismo de 2,9%. En aquellas en edad reproductiva no gestantes el hipotiroidismo tuvo una prevalencia de 2,8% y el hipotiroidismo de 0,5% (tabla 2).

	Hipotiroidismo %	Hipertiroidismo %
Total mujeres en edad reproductiva	3,1	0,6
Gestantes	6,9	2,9
Mujeres en edad reproductiva no gestantes	2,8	0,5

Tabla 2. Prevalencia de disfunción tiroidea en mujeres en edad reproductiva (12-49 años) gestantes y no gestantes. Adaptada de Aoki et al. (50).

El 7,3% de la población manifestó padecer algún tipo de enfermedad tiroidea. Un 17,2% de los encuestados reconoció realizar tratamiento con fármacos que podían alterar la función tiroidea (litio o amiodarona) o los niveles totales de T4 (estrógenos y andrógenos).

En aquellos individuos sometidos a tratamiento con levotiroxina o comprimidos de tiroides desecado, el riesgo tanto para hipo (OR= 4,0, p= 0,0001) como para hipertiroidismo (OR= 11,4, p= 4×10^{-9}) fue elevado. El 15,3% de los pacientes con hipotiroidismo conocido en tratamiento, tenían niveles de TSH y T4 en rango de hipotiroidismo clínico o subclínico y un 5,3% en rango de hipertiroidismo. Estos datos concuerdan con los obtenidos en el estudio de Colorado, en el que se estimaba que sólo 60% de la población en tratamiento sustitutivo, lograba mantener niveles normales de TSH (51).

Estos datos confirmaron los anteriormente apuntados, de aumento de los niveles de TSH con el envejecimiento; ampliaron, como se ha comentado, la información disponible sobre la prevalencia de disfunción en mujeres en edad fértil y gestantes y pusieron sobre aviso del riesgo de permanecer hipotiroideos o desarrollar hipertiroidismo yatrógeno en aquellos sujetos en tratamiento sustitutivo.

La tabla 3 compara los resultados de los estudios de 1988-1994 y 1999-2002.

	Hollowell (1988-1994)	Aoki (1999-2002)
	%	%
Hipotiroidismo		
Total	4,6	3,7
Clínico	0,3	0,3
Subclínico	4,3	3,4
Hipertiroidismo		
Total	1,3	0,5
Clínico	0,5	0,2
Subclínico	0,7	0,3

Tabla 3. Prevalencia de disfunción tiroidea en población general en los estudios de Hollowell et al. y Aoki et al.

2.2 Epidemiología de la disfunción tiroidea en Europa

En Europa el estudio Whickham (Gran Bretaña), llevado a cabo por Tunbridge et al. (52) en el año 1975 y posteriormente reevaluada por Vanderpump et al. en 1995, (53) fue el primer gran estudio en el que se estableció la historia natural de los trastornos de la función tiroidea, en una población adulta con ingesta diaria suficiente de yodo.

En la encuesta inicial se evaluaron 2779 individuos. En ella se estableció una prevalencia de hipertiroidismo 27/1000 mujeres y 2,3/1000 hombres. La prevalencia total de hipertiroidismo se estableció en 1,1%.

El hipotiroidismo se cifró en 19/1000 mujeres y 1/1000 hombres. Los casos de hipotiroidismo espontáneo se cifraron en 15/1000 mujeres.

La prevalencia de TSH por encima de $6 \mu\text{UI/l}$ fue de un 7,5% en mujeres y 2,8% en hombres, algo mayor que la mostrada por Aoki et al. (50) y más parecida al estudio de Colorado (51).

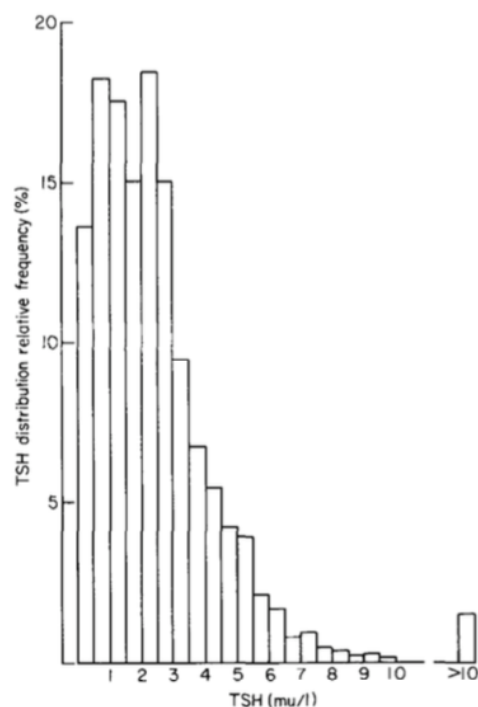


Figura 5. Distribución de TSH: frecuencias relativas en el total de la muestra. Extraída de Tunbridge et. al (52).

La presencia de anticuerpos anti-Tg fue de un 2% para toda la muestra y los anticuerpos anticitoplasma tiroideo estaban presentes en el 6,8% de la muestra (10,3% en mujeres 2,7% en hombres), su frecuencia no variaba significativamente con la edad, salvo en mujeres por encima de 45 años. El 3% de la población general (5,1% mujeres y 1,1% hombres) padecía niveles de anticuerpos antitiroideos positivos y TSH elevada y el riesgo relativo de padecer niveles elevados de TSH en sujetos con autoinmunidad positiva se estableció en 20:1 para mujeres y 13:1 para hombres independientemente de la edad. La prevalencia de hipotiroidismo subclínico fue de 8% en mujeres (10% en mujeres mayores de 55 años) y de 3% en hombres.

Se estableció que los niveles de TSH aumentan por encima de los 45 años en mujeres con autoinmunidad positiva, no siendo así en hombres (figura 6).

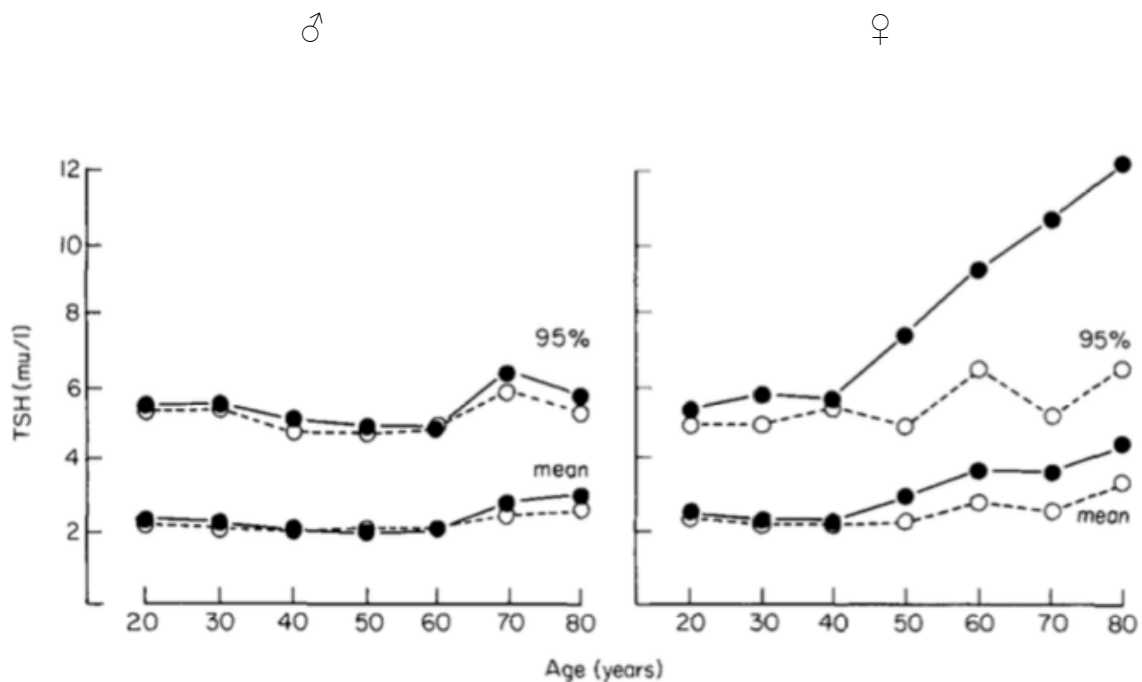


Figura 6. Distribución de los niveles de TSH por edad en el total de la muestra (●) y en la muestra excluyendo marcadores de enfermedad tiroidea (○). Extraída de Tunbridge et al. (52).

Bocios pequeños (palpables, pero no visibles) se encontraron en el 8,6% de la muestra y bocios de mayor tamaño (papables y visibles) en un 6,9%. La presencia de bocio era cuatro veces más común en mujeres, que en hombres y más frecuente en mujeres jóvenes, que en mujeres de edad avanzada. Los niveles de TSH fueron ligeramente menores en los pacientes con bocio, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa.

Los datos aportados por el estudio Whickham, no concuerdan con aquellos referidos por las encuestas NHANES en cuanto al aumento de la TSH en la población mayor de 45 años. En el estudio Whickham esta asociación sólo fue significativa para mujeres con autoinmunidad tiroidea positiva, sin embargo en las encuestas estadounidenses se confirma en ambos sexos (48, 50).

En 1995 Vanderpump publicaba los resultados del seguimiento a los veinte años de la muestra original del estudio Whickham. El objetivo de la encuesta era determinar la incidencia de patología tiroidea en la población y la historia natural de la enfermedad tiroidea en la población. A través de registros sanitarios y de censos electorales, se localizó a la población originalmente evaluada. Un 30% de la población había fallecido, siendo posible en 2/3 de esta población, revisar datos sobre morbilidad premortem. De los 1877 supervivientes, el 96% participó en el estudio de seguimiento y el 91% se sometió a pruebas clínicas, bioquímicas e inmunológicas de disfunción tiroidea.

Los resultados mostraron una incidencia media de hipotiroidismo espontáneo en mujeres de 3,5/1000 personas/año (2,8-4,5) elevándose a 4,1/1000 personas/año para todas las causas de hipotiroidismo (3,3-5). En el caso de los hombres la incidencia fue de 0,6/1000 personas/año (0,3-1,2). La incidencia media de hipertiroidismo en las mujeres fue de 0,8/1000 personas/año (0,5-1,4) y en el caso de los hombres fue insignificante. La estimación del riesgo de desarrollo de hipotiroidismo, mostró un incremento con la edad, sin embargo, no se demostró relación entre el riesgo de desarrollo de hipertiroidismo y la edad (figura 7).

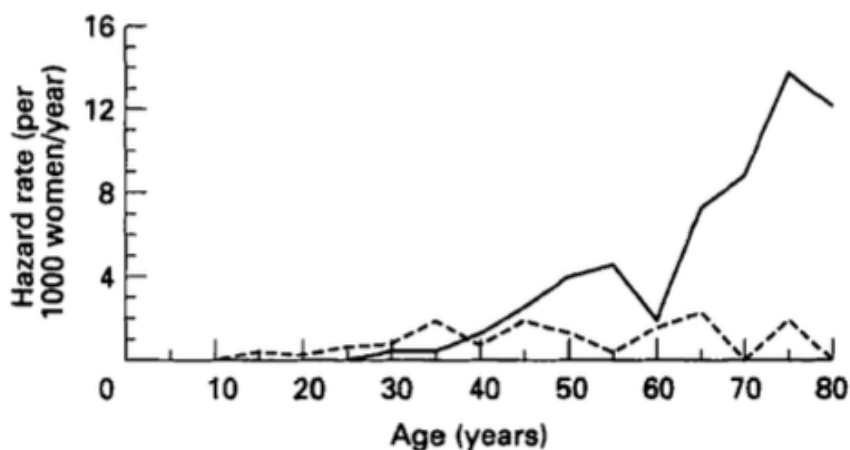


Figura 7. Odds ratio de desarrollo de hipotiroidismo (—) e hipertiroidismo (- - - -) específicos por edad en mujeres. Extraída de Vanderpump et al. (53).

Se evaluaron también los factores de riesgo asociados al desarrollo de hipotiroidismo. Las odds ratio de desarrollo de hipotiroidismo para elevación de TSH fueron de 8 (3-20) para mujeres y 44 (19-104) para hombres. La presencia de anticuerpos antitiroideos 8 (5-15) para mujeres y 25 (10-63) para hombres y la presencia de TSH elevada y anticuerpos antitiroideos mostró un riesgo de desarrollo de hipotiroidismo con odds ratio de 38 (22-65) para mujeres y 173 (81-370) para hombres.

La frecuencia de bocio disminuyó con la edad hasta un 10% entre las mujeres y un 2% en los hombres, siendo los datos previos en 1977 de 23 y 5% respectivamente. La presencia de bocio no se asoció con evidencia clínica o bioquímica de disfunción tiroidea. Un modelo de regresión logística aplicado a dichos datos, reveló que un aumento de TSH sérica por encima de $2 \mu\text{UI/ml}$ en la primera encuesta, aumentaba la probabilidad de desarrollar hipotiroidismo y dicha probabilidad era aún mayor si se asociaba la presencia de autoinmunidad positiva.

En los años siguientes, además del estudio Whickham, se llevaron a cabo estudios poblacionales en distintas regiones europeas tales como Birmingham, Gran Bretaña sobre población mayor de 60 años seguidos durante un año, siendo los datos publicados en 1991 (54); Tayside, Gran Bretaña desarrollado en dos etapas entre los años 1993-1997 y posteriormente 1997-2001 (55, 56); Pescopagano en el sur de Italia en 1999 (57);

Conpenhagen, Dinamarca en 1999 (58) y Leiden, Holanda en pacientes mayores de 80 años seguidos durante dos años, cuyos datos fueron publicados en 2004 (59). Los datos obtenidos en dichos estudios fueron muy dispares.

En 2011 Vanderpump (60) realizó una revisión sistemática de estos estudios, incluido el estudio Whickham en las dos fases. A pesar de las diferencias encontradas, que se atribuyeron, como ya apuntaba Laurberg (61) a las diferencias en la ingesta de yodo de las distintas poblaciones analizadas; se extrajeron algunas conclusiones sobre la prevalencia de la patología tiroidea en Europa. En áreas con ingesta suficiente de yodo, las patologías tiroideas parecen atribuirse a enfermedades autoinmunes. La causa más frecuente de patología tiroidea es la presencia de bocio difuso simple, cuya prevalencia decae con la edad y siendo máxima en mujeres premenopáusicas con un ratio mujeres/hombres 4:1,7. En áreas con ingesta suficiente de yodo, el 85% de los casos de hipotiroidismo congénito se deben a defectos esporádicos en el desarrollo embrionario de la glándula tiroidea y el 15% restante a dishormonogénesis de herencia autosómica recesiva.

En zonas de ingesta adecuada de yodo, la prevalencia de hipotiroidismo espontáneo es 10 veces más frecuente en mujeres que en hombres. La prevalencia es mayor en la población anciana (54). El porcentaje de sujetos con hipotiroidismo subclínico fue mayor para las mujeres, que para los hombres en cualquier década de la vida y el rango de prevalencia fue amplio entre los diferentes estudios, variando entre 4-21% en mujeres y 3-16% en hombres.

Los datos sobre hipotiroidismo en la población obtenidos de los estudios Whickham y Tayside (52, 53, 55, 56) revelaron una incidencia de 3.5/1000 personas/año en mujeres y 0.6/1000 personas/año en hombres en Whickham y 3,9-4,89/1000 personas/año en mujeres y 0,6-1.01/1000 personas/año en hombres en Tayside.

La causa más común de desarrollo de hipertiroidismo es la enfermedad de Graves, seguida del bocio multinodular tóxico. La prevalencia de hipertiroidismo en mujeres se estableció entre 0,5 y 2%, siendo 10 veces más frecuente en mujeres que en hombres en áreas con suficiente ingesta de yodo. La prevalencia de hipertiroidismo subclínico se determinó en aproximadamente 3% tanto en hombres como en mujeres, siendo la

prevalencia más elevada en pacientes medicados con levotiroxina suponiendo un 50% del total.

En la encuesta Whickham la incidencia anual media de hipertiroidismo fue 0,8/1000 en mujeres y ningún caso nuevo detectado en hombres. El resto de estudios analizados mostraron datos similares, siendo en Tayside 0.77/1000 personas/año en mujeres y 0.14/1000 personas/año en hombres.

La amplia disparidad de datos aportados por los estudios comentados, fruto de las diferencias en la ingesta de yodo de las distintas áreas analizadas, así como de los diferentes criterios de corte y técnicas en el análisis de las hormonas tiroideas, arrojaron datos que no terminaron de ser representativos de la situación de disfunción tiroidea en Europa.

En el año 2014, Garmendia-Madariaga et al. (62) publicaron un meta-análisis de la incidencia y prevalencia de la disfunción tiroidea en Europa. Para ello, se realizó una búsqueda bibliográfica en MEDLINE, EMBASE y SCOPUS publicados entre enero 1975 y julio 2012. La búsqueda dio un resultado de 541 estudios. Dichos estudios fueron incluidos en el meta-análisis sólo si cumplían los siguientes criterios: eran artículos originales, aportaban resultados de medidas bioquímicas de disfunción tiroidea, estaban basados en estudios de población europea, los participantes incluidos siempre correspondían a la población general y ambos sexos, sin restricciones de edad, habían sido publicados entre enero de 1975 y julio de 2012, aportaban datos de prevalencia y/o incidencia de disfunción tiroidea incluyendo hipo e hipertiroidismo. Los estudios seleccionados se clasificaron en tres categorías: prevalencia no diagnosticada, prevalencia total e incidencia. Se realizaron diferentes meta-análisis en cada una de las tres categorías usando el modelo Bayesiano.

Finalmente se incluyeron catorce estudios, cuyo tamaño muestral variaba entre 992 y 388750 sujetos. Los estudios incluidos fueron de Dinamarca (58, 63–65), Gran Bretaña (52, 53, 55, 56) Francia (66), Alemania (67), Italia (57, 68) Noruega (69, 70), España (71, 72) y Holanda (73). El periodo de seguimiento en los distintos estudios variaba entre 13 meses y veinte años. Once estudios incluían resultados sobre autoinmunidad tiroidea (52, 53, 57, 58, 60, 65, 67, 69, 71, 72), diez estudios clasificaron

la disfunción tiroidea en clínica y subclínica (57, 58, 64, 66–69, 71–73). Cuatro estudios aportaron datos de examen ecográfico (57, 64, 67, 72) y en siete estudios se realizó medición de la yoduria (53, 57, 58, 63, 64, 67, 71). Los estudios en los que se aportaban datos de disfunción tiroidea no conocida y aquellos con estudios de incidencia, presentaban criterios de exclusión similares: sujetos con disfunción tiroidea diagnosticada antes del inicio del estudio, tiroidectomía o tratamiento con yodo radiactivo y aquellos en tratamiento con litio o amiodarona.

La mayoría de los países mostraba ingesta diaria suficiente de yodo excepto el estudio de Knudsen et al. de 1999 (58) y el de Hoogendoorn et al. (73) que incluía una población con ingesta de yodo en el límite de lo recomendado y el estudio de Pescopagano (57), una región de Italia con déficit de yodo.

La prevalencia de disfunción tiroidea no diagnosticada resultó ser 6.71% (IC95%: 6.49%–6.93%). Siendo la prevalencia de hipo e hipertiroidismo no conocidos de 4.94% (IC95%: 4.75%–5.13%) y 1.72% (IC95%: 1.66%–1.88%) respectivamente. Un 80,1% de la disfunción tiroidea no conocida era subclínica, con una mayor frecuencia en mujeres (8,12%) que en hombres (5,19%).

La prevalencia de hipotiroidismo total fue 3.05% (IC95%: 3.01%–3.09%) y de hipertiroidismo 0.75% (IC95%: 0.73%–0.77%). De nuevo había predominio de patología hipotiroidea en mujeres frente a hombres (6.47% vs 1.23%) y lo mismo ocurría con el hipertiroidismo (1,37% vs. 0,31%) (tabla 4).

La prevalencia de hipertiroidismo clínico y subclínico en mujeres fue de 0,8% y 3,19% respectivamente. En hombres de 0,48% y 1,97% respectivamente. La prevalencia de hipotiroidismo clínico y subclínico en mujeres fue de 0,48 y 4,61% respectivamente. En hombres de 0,18% y 2,83% respectivamente (tabla 4).

	Tunbridge 1977 (52)	Vanderpump 1995 (53)	Aghini 1999 (57)	Knudsen 1999 (58)	Knudsen 2000 (64)	Flynn 2004 (55)	Hoogendoorn 2006 (73)	Leese 2007 (56)	Ceresini 2008 (68)	Metaanálisis 2013 (62)	
	%										
Hipotiroidismo											
Total	0,71	5,75	4,03	2,1	3,92	4,76	2,97	4,43	3,09	2,73	3,05
Subclínico			3,83	0,7	3,34	4,49		4,03		2,22	3,8
Clínico			0,2	1,4	0,58	0,17		0,4		0,51	0,37
Hipertiroidismo											
Total	1,04	2,5	9,37	3,4	5,56	4,27	0,62	1,23	0,77	8,2	0,75
Subclínico			6,45	1,4	4,79	3,84		0,81		6,49	2,91
Clínico			2,92	2	0,77	0,44		0,42		1,71	0,68

Tabla 4. Prevalencia total de disfunción tiroidea en la población. Adaptada de Garmendia-Madariaga et al. (62).

La incidencia de disfunción tiroidea fue de 259,12 por cada 100000 personas/año (IC95%: 254.4–263.9). De nuevo la incidencia mayor se objetivó en mujeres, siendo 419,72 por cada 100000 personas/año en mujeres y 85,36 por cada 100000 personas/año en hombres.

La incidencia de hipotiroidismo fue de 226,2 por cada 100000 personas/año (IC95%: 222.3–230.2) representando una incidencia de 369,96 por cada 100000 personas/año en mujeres y 72,48 por cada 100000 personas/año en hombres.

La incidencia de hipertiroidismo fue de 51,04 por cada 100000 personas/año (IC95%: 49.23–52.88) siendo: 82,47 por cada 100000 personas/año en mujeres y 16,24 por cada 100000 personas/año en hombres.

La prevalencia de hipotiroidismo e hipertiroidismo no conocidos en la muestra analizada en el estudio americano fue de 4,6% y 1,3% respectivamente. Los datos analizados en Europa muestran una prevalencia ligeramente superior en nuestra población 4.94% y 1.72% respectivamente, lo que alerta sobre la necesidad de evaluar nuestra población y tratar la disfunción tiroidea de forma rigurosa.

2.3 Epidemiología de la disfunción tiroidea en España

Hasta ahora los datos de prevalencia de disfunción tiroidea en España se reducían a pequeñas áreas del norte de España.

En los primeros años, los estudios epidemiológicos se centraron en la deficiencia de yodo. Desde los años 60 del pasado siglo se han realizado numerosos estudios sobre el estado nutricional del yodo, informando sobre un estatus de yododeficiencia con distintos grados de intensidad durante más de 4 décadas. En 2004, la Organización Mundial de la Salud (OMS) basándose en estudios de 5 años previos realizados en población escolar y adulta de algunas comunidades, incluyó a España entre los países con una óptima nutrición de yodo (74).

Desde el grupo de Trabajo sobre Trastornos relacionados con la Deficiencia de Yodo y Disfunción Tiroidea la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición, se ha realizado un importante esfuerzo en la divulgación de la importancia de la yodoprofilaxis en la población. La progresiva aceptación por gran parte de los médicos de los efectos beneficiosos de esta práctica, así como la adecuada transmisión de esta información a la población mediante diferentes campañas sanitarias divulgativas y el mayor conocimiento sobre los efectos deletéreos de la falta de este micronutriente, han contribuido de forma importante a la corrección de la deficiencia de yodo en nuestro país.

Recientemente se han publicado estudios del estado de la yodación en nuestro país. Vila et al. en el estudio Tirokid (75) de ámbito nacional, realizado con casi 2.000 niños de edades comprendidas entre 6 y 7 años de edad, encuentra una mediana de yoduria de 173 μ g/l. Soriguer et al. en el estudio Di@bet.es (76), de ámbito nacional, con población adulta perteneciente a 16 de las 17 comunidades autónomas de nuestro país comunica una mediana de yoduria de 117,2 μ g/l. Asimismo se publicaron en 2012 (77) los datos referidos a una población infantil de Guipúzcoa, que referían una mediana de yoduria de 127 μ g/l en un grupo de niños sanos de edades comprendidas entre 6 meses y 3 años de edad. Así pues, los resultados de estos recientes estudios realizados en distintos sectores de población española, con medianas de yodurias superiores a 100 μ g/L en todos los casos, confirmarían la permanencia de nuestro país entre los que presentan una óptima nutrición de yodo.

Sin embargo, como nos recuerdan Donnay et al. (78) algunos datos de estos mismos estudios nos advierten del error de considerar erradicada la yododeficiencia en España. El porcentaje de niños preescolares (77) y adultos (76) con yodurias inferiores a $100\mu\text{g/l}$, fue próximo al 40% y el consumo referido de sal yodada inferior al 50%.

Cabe reseñar que en nuestro país, no sólo la sal yodada ha contribuido a la corrección de la deficiencia de yodo; la constatación del importante contenido en yodo de las leches de vaca consumidas en nuestro país (79), con concentraciones de yodo superiores a $200\mu\text{g/l}$ en todos los casos, apoyan la idea de que muy probablemente sea la ingesta de leche uno de los factores que más haya contribuido a la consecución del estado de suficiencia de yodo en nuestro país.

Habiéndose logrado el adecuado estado nutricional de yodo en el año 2000 en nuestro país, los estudios de prevalencia llevados a cabo en la población española, se enfrentan a los mismos problemas ya comentados en Europa. Se dispone de pocos datos, de regiones pequeñas y de áreas con distinto estado nutricional de yodo. Además todos ellos se han llevado a cabo en el norte de España, en Vigo (72), Lleida (80) y uno más amplio realizado por Lucas et al. en Cataluña (71).

El estudio de Galofré (72) mostró la incidencia de disfunción tiroidea en la región de Vigo, un área catalogada entre aquellas con ingesta suficiente de yodo. La incidencia total de disfunción tiroidea se cifró en 97,96 por cada 100000 personas/año (IC 95% 78,86-117,06), siendo de 162,45 para las mujeres y 17,44 para los hombres. La incidencia de hipertiroidismo fue de 52,37 por cada 100000 personas/año (IC 95% 38,41-66,36). La incidencia de hipotiroidismo fue de 45,58 por cada 100000 personas/año (IC 95% 32,55-58,620) siendo de 27,15 para la tiroiditis autoinmune.

Por su parte Gascó Eguiluz et al. (80) mostraron los datos de prevalencia de la provincia de Lleida. Para el hipertiroidismo la prevalencia fue de 5,6% +/- 2,3% de los cuales 4,6% se correspondía con hipertiroidismo subclínico y 2,1% con clínico. La prevalencia de hipotiroidismo se cifró en 3,48% +/- 1,7% con un 1,24% de hipotiroidismo clínico y un 2,23% de hipotiroidismo subclínico. No se hallaron diferencias estadísticamente significativas por sexo en el hipertiroidismo, sin embargo la prevalencia de hipotiroidismo fue superior en las mujeres.

Lucas et al. publicaron en 2010 (71) los datos de disfunción tiroidea no diagnosticada en la región de Cataluña, cifrándola en 5,3% (3,8% de hipotiroidismo, siendo el 56,66% de ellos mujeres). El total de disfunción tiroidea fue de 8,9% (71,15% en mujeres). Los anticuerpos anti-TPO fueron positivos en el 2,4% de los hombres y el 9,4% de las mujeres y en el caso de anticuerpos anti-Tg 1,3% en hombres y 3,8% en mujeres. No se observaron diferencias en la excreción urinaria de yodo entre sujetos hipotiroideos y eutiroideos o entre sujetos con y sin autoinmunidad tiroidea. La prevalencia de disfunción tiroidea no conocida en mayores de sesenta años fue mayor tanto para hipo como para hipertiroidismo, que para el resto de la población, lo que les hizo plantear la necesidad de realizar cribado de dicha patología en esta población.

Lago-Sampedro et al. (81) en 2015 publicaron los resultados del estudio longitudinal llevado a cabo en la población de Pizarra (Málaga). El estudio se llevó a cabo en tres fases, la primera entre 1995-1997, la segunda evaluada 6 años después y la tercera, reevaluada 11 años después.

En la tercera fase del estudio se demostró que los niveles de TSH y T4 libre aumentaban de manera significativa, fundamentalmente en edades superiores a 50 años. Dicho incremento dependía del nivel de TSH base, siendo el riesgo relativo de tener una TSH entre 3-5 μ UI/ml en la tercera fase de 20,8 ($p < 0,0001$) en aquellos cuya TSH basal se encontraba entre 3 y 5 μ UI/ml y de 6,1 ($p = 0,004$) en aquellos con TSH basal entre 1,2 y 3 μ UI/ml.

Otros estudios poblacionales a nivel nacional sólo se han centrado en el hipotiroidismo con resultados muy diversos al haber sido estimada sólo por el consumo de levotiroxina y no por determinaciones en el laboratorio (82–84).

Como vemos, los datos analizados en las distintas poblaciones son muy dispares y los resultados obtenidos, difícilmente comparables a los obtenidos en otros estudios poblacionales en Europa.

Es por ello que se hace necesario en España un estudio poblacional amplio y representativo de todo el país.

3. Fisiología de las hormonas tiroideas

3.1 Síntesis de las hormonas tiroideas

La función de la glándula tiroidea consiste en producir la cantidad de hormonas necesarias para cubrir las necesidades de los tejidos periféricos.

Este proceso requiere una compleja cadena de reacciones que comienza con la integración del yodo ingerido a través de los alimentos, en el interior de las células tiroideas a través de un simportador sodio-yodo (NIS); su oxidación por la tiroperoxidasa (TPO) y su posterior organificación formando parte de una molécula previamente sintetizada en el tirocito: la tiroglobulina (Tg). Esta glicoproteína contiene residuos de tirosina que son yodados en la membrana apical del tirocito, formando monoyodotirosina (MIT) y diyodotirosina (DIT). Posteriormente la TPO cataliza la unión de dos moléculas de DIT o una molécula de DIT con otra de MIT, dando así lugar a la formación de tiroxina (T4) y triyodotironina (T3). Estas son posteriormente almacenadas en el coloide aun formando parte de la Tg. En el momento en que se requiere la secreción por parte del tirocito, de hormonas tiroideas, se produce la pinocitosis del coloide, formando fagolisosomas en los que la tiroglobulina cargada de MIT, DIT, T4 y T3 es digerida por proteasas específicas, liberando dichas hormonas y prohormonas. Este proceso de proteólisis se lleva a cabo a medida que se trasladan los lisosomas de la membrana apical a la basal. Una vez en la membrana basal, la T4 y T3 son liberadas a los capilares sanguíneos, mientras que las moléculas de MIT y DIT son desyodados por la yodotirosinahalogenasa reciclando así el yoduro, que se incorpora de nuevo a una molécula de Tg recién sintetizada.

Este proceso de síntesis está regulado por la tirotropina (TSH) y requiere la síntesis de varias proteínas específicas, así como factores de transcripción, la integridad y buen funcionamiento de diferentes enzimas, un adecuado aporte de yodo y la integridad de la estructura tiroidea.

La figura 8 resume el proceso anteriormente descrito, que será tratado de forma más detallada a continuación.

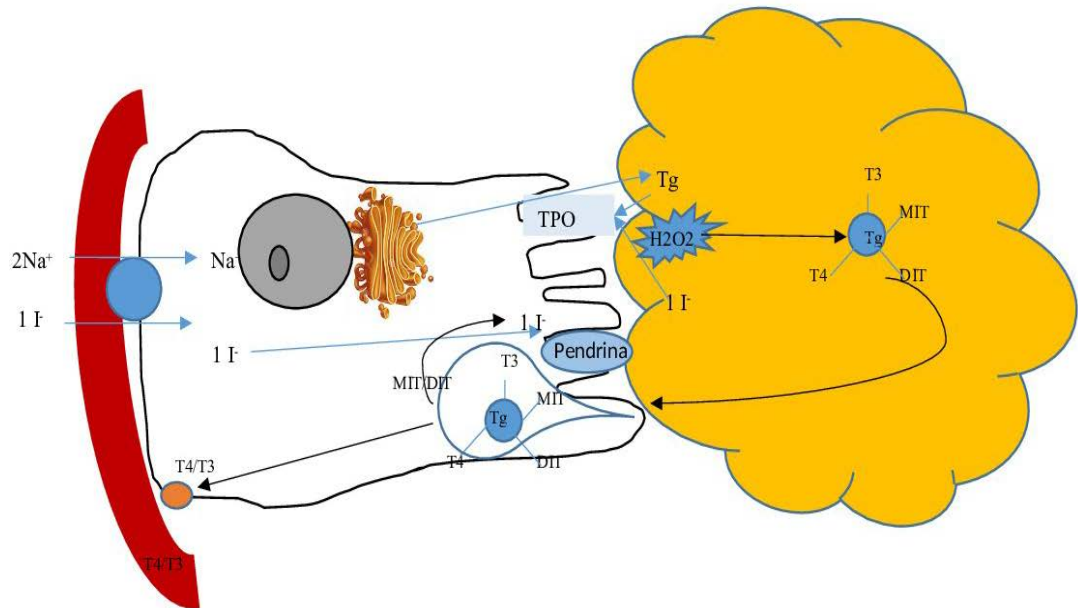


Figura 8. Esquema de la síntesis de hormonas tiroideas en el tirocito y su secreción al torrente circulatorio.

3.1.2 Oxidación y organificación del yodo

Para que el organismo pueda formar unas cantidades normales de hormona tiroidea se requiere la disponibilidad de cantidades adecuadas de yodo. Según las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) se precisa una ingesta diaria del elemento de por lo menos 90-120 $\mu\text{g}/\text{día}$ para niños y adolescentes, 150 $\mu\text{g}/\text{día}$ para adultos y >200 $\mu\text{g}/\text{día}$ para mujeres embarazadas o que amamantan, para el correcto funcionamiento de la glándula tiroidea (85).

El yodo puede penetrar en el organismo de distintas maneras: mediante fármacos, agentes diagnósticos, suplementos con la dieta y aditivos de alimentos. El déficit de yodo es especialmente frecuente en las regiones montañosas y antiguamente glaciales (86).

La fuente más significativa de yodo es la dieta. En España los productos lácteos son una importante fuente de yodo en nuestra alimentación diaria (79). El yodo de los alimentos se absorbe de manera rápida y eficiente en el tracto gastrointestinal, en menos de 30 minutos pasando al plasma. El yodo se encuentra también en los hematíes y se concentra en los fluidos intraluminales del tracto gastrointestinal, especialmente en la saliva y el jugo gástrico y en la leche humana. En condiciones normales la concentración de yodo en el plasma es de 10-15 $\mu\text{g}/\text{l}$ y el contenido del depósito periférico total en otros

órganos es de unos 250 μ g. El tiroides contiene el mayor depósito del organismo (unos 8000 μ g) la mayoría en forma de MIT y DIT. Por regla general, el recambio de este depósito de yodo es lento (aproximadamente 1% diario). El yodo plasmático se repone en parte gracias a la desyodación de las yodotironinas en los tejidos periféricos. En las poblaciones con ingesta suficiente de yodo, las pérdidas diarias de yodo por las heces son de unos 10-20 μ g y de unos 100-150 μ g por la orina (74).

Debido a que la concentración de yodo en el plasma es muy baja, es preciso que las células del tiroides dispongan de un mecanismo para concentrar las cantidades necesarias de este elemento. Este proceso, denominado **atrapamiento del yodo**, se consigue mediante la acción de una proteína de membrana, el cotransportador yodo-sodio (NIS) (87). El NIS humano es una proteína de 643 aminoácidos con 13 dominios transmembrana. El transporte de yodo es un proceso activo que depende de la existencia de un gradiente de sodio a través de la membrana basal de la célula tiroidea, de modo que el transporte de dos iones de Na⁺ provoca la entrada de un átomo de yodo contra un gradiente electroquímico. Además de su expresión en la membrana basolateral de la célula tiroidea, se ha identificado también la presencia de NIS en otras células con capacidad de concentración del yodo, como las glándulas salivares y las mamas, el plexo coroideo, la mucosa gástrica, el citotrofoblasto y el sincitiotrofoblasto (88, 89). El sistema del transporte de yodo genera en la membrana celular un gradiente de yodo de 20-40 (87) además, la afinidad del NIS por el yodo es muy superior a la que presenta en relación con otros aniones inorgánicos.

La proteína del simportador NIS se transcribe a partir de una secuencia de 1929 nucleótidos descrita por primera vez por Smanik et al. (90). Su transcripción está regulada por la TSH, aumentando la expresión y su semivida. La presencia de este mecanismo es imprescindible para la correcta síntesis de hormonas tiroideas. Defectos en el NIS se asocian al padecimiento de hipotiroidismo congénito (91).

Otra proteína transmembrana implicada en el transporte de yodo en la célula tiroidea es la *pendrina*, una glucoproteína altamente hidrofóbica que expresa 12 dominios transmembrana en la célula tiroidea. Se sitúa en la membrana apical del tirocito, facilitando la transferencia apical de yodo al lumen folicular (92). También se encuentra en el sistema endolinfático del oído interno, riñón y células de Sertoli.

Una vez introducido el yodo en la célula tiroidea, se procede a su **oxidación**. Este proceso requiere la presencia del peróxido de hidrógeno generado por las enzimas dependientes de Ca^{2+} y NADPH, Duox1 y Duox2 y la acción de la TPO.

La *TPO* es un homodímero transmembrana con 933 residuos, en gran parte extracelular, anclada a la membrana apical de las células del folículo tiroideo por el extremo C-terminal y orientado a la membrana apical el pro-péptido N-terminal que se escinde en la proteína madura (93). La peroxidasa tiroidea es el principal antígeno microsomal tiroideo, cuyos anticuerpos son detectados en los pacientes con enfermedad de Hashimoto (94).

El yoduro oxidado se incorpora a la molécula de tiroglobulina secretada desde el Aparato de Golgi al coloide folicular, en un proceso denominado **organificación**. En este proceso la TPO cataliza la yodación de los residuos de tirosina de la tiroglobulina (95), siendo este proceso dependiente del grupo hemo unido de forma covalente a la TPO (96), formándose así las yodotirosinas hormonalmente inactivas MIT y DIT.

La tasa de yodación orgánica depende del grado de estimulación tiroidea por parte de la TSH. Los defectos congénitos del mecanismo de unión orgánica provocan hipotiroidismo congénito con bocio o en casos menos graves, bocio sin hipotiroidismo.

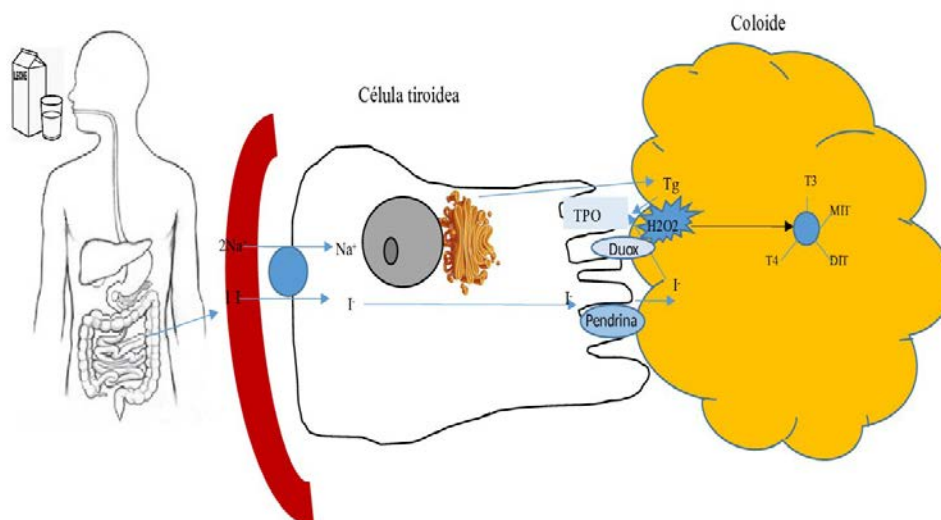


Figura 9. Ingesta, atrapamiento, oxidación y organificación del yodo.

La *Tiroglobulina* (Tg) es una glucoproteína polipeptídica con un peso molecular de 660 KDa, que acumula más del 80% del yodo del organismo (97). Esta proteína contiene 134 residuos tirosilo. Sólo están yodados 25-30 de estos residuos. Únicamente los residuos 5, 1290 y 2553 forman la T4 y sólo el residuo 2746 forma la T3 (98). Esta proteína constituye el sustrato sobre el que se sintetizan las hormonas tiroideas y representa el componente principal del coloide contenido en el lumen folicular tiroideo. El gen de la Tg se encuentra localizado en el cromosoma 8q24. La expresión del gen de la Tg en el tirocito está regulada por varias hormonas, entre otras, por la TSH, vía AMPc/proteína quinasa A, por la insulina y por el factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1), a través de un aumento transcripcional de los niveles del ARNm de la Tg.

La síntesis de la cadena polipeptídica de la Tg tiene lugar en los ribosomas del retículo endoplásmico rugoso. Los dímeros de Tg adecuadamente plegados migran al aparato de Golgi, donde se produce su glucosilación y sulfatación. Las moléculas de Tg glucosiladas se empaquetan en vesículas exocíticas saliendo así del aparato de Golgi. Estas vesículas se funden con la membrana apical del tirocito que bordea el lumen folicular, liberando su contenido de Tg al coloide.

Síntesis de yodotironina

Las MIT y DIT formadas mediante la oxidación y la fijación orgánica de yodo son los precursores de las T4 y T3, las yodotironinas hormonalmente activas.

Debido a que en la tiroglobulina no es posible demostrar la presencia de tironina no yodada, T4 y T3 han de tener su origen en los precursores yodados de tirosina.

La síntesis de T4 a partir de la DIT, requiere la fusión de dos moléculas de esta última. De este modo se forma una estructura con dos anillos diyodados unidos por un enlace tipo éter (reacción de acoplamiento). Al mismo tiempo, se forma una deshidroalanina residual en la localización del residuo de DIT, que contribuye a formar el grupo hidroxilo fenólico (99).

La síntesis de T3 requiere la unión de una molécula de MIT con otra de DIT. Estas reacciones de acoplamiento se producen en el exterior de la membrana apical de los tirocitos y están catalizadas por la TPO (95).

3.2 Almacenamiento y liberación de las hormonas tiroideas

La glándula tiroidea tiene una gran capacidad de almacenamiento de hormonas y una lenta tasa de recambio hormonal, aproximadamente un 1% diario. Este aspecto es de gran valor homeostático, dado que en caso de interrupción de la síntesis hormonal, la reserva de hormona proporciona una protección prolongada frente a una posible depleción.

En el tiroides humano normal existen aproximadamente 250 μ g de T4 por cada gramo de peso seco. Es decir, que en una glándula de 20g existen unos 5000 μ g de T4. Esta cantidad hormonal es suficiente para mantener el estado de eutiroidismo durante al menos 50 días (100).

Las hormonas tiroideas, T4 y T3, junto con los residuos MIT y DIT se almacenan en el coloide formando parte de la molécula de la Tg yodada.

El primer paso para la liberación de las hormonas tiroideas hacia el torrente sanguíneo es la endocitosis de gotas de coloide (que contiene en su interior la tiroglobulina yodada) a través de dos procesos: la macropinocitosis y la micropinocitosis. Ambos procesos se estimulan por la TSH, predominando el proceso de micropinocitosis.

Una vez endocitado el coloide, las vesículas endocíticas se fusionan con lisosomas y se produce una proteólisis catalizada por unas tiol-proteasas similares a la L-catepsina y D-catepsina, todas ellas activas al pH ácido del lisosoma.

Tras la ruptura de los enlaces peptídicos que las mantenía unidas a la Tg, la T4 se hace accesible a las desyodasas de tipo 1 y tipo 2 (D1 y D2) presentes localmente en la membrana basolateral del tiroides. La conversión de T4 a T3 se cataliza por la D1. Posteriormente las moléculas de T4 y T3 salen del tirocito (aproximadamente el 80% como T4 y el 20% como T3) y pasan a la circulación sanguínea, probablemente mediante la acción del transportador de monocarboxilato 8 (MCT-8) (101).

Las yodotirosinas que no pasan a la circulación son desyodadas en el interior de la célula por acción de una enzima deshalogenasa: yodotirosinadeshalogenasa 1 (DEHAL-1), llamada también yodo tirosina desyodasa (IYD). El yodo liberado por esta deshalogenasa se reutiliza dentro del tirocito, migrando hacia la membrana apical, donde se puede incorporar a una nueva molécula de Tg. Este proceso muestra cómo las células tiroideas han desarrollado un sofisticado sistema, con objeto de reciclar y reutilizar el yodo, ya que es un micronutriente habitualmente escaso.

Una pequeña porción de la Tg yodada no se une a los lisosomas, sino que se desplaza directamente desde la membrana apical hasta la basolateral, desde donde pasa a la circulación gracias a la acción de la *megalina* (102). Estructuralmente la megalina pertenece a la familia de las lipoproteínas de baja densidad que actúa como receptor endocítico de Tg y que se expresa en la superficie apical del tirocito apuntando al lumen folicular. Es dependiente de TSH y se une con gran afinidad a la Tg, facilitando la captación de ésta por el tirocito. La Tg internalizada por la megalina salta el paso proteolítico lisosomal y migra directamente al plasma, atravesando la membrana basal (102). Durante la transcitosis, parte de la megalina pasa también al plasma. Esta Tg yodada carece de actividad hormonal directa. Una vez en el plasma, por acción de los macrófagos, especialmente las células de Kupffer, se produce su hidrólisis; constituyendo así una fuente extratiroidea de hormonas tiroideas (102).

La figura 10 esquematiza los procesos anteriormente comentados.

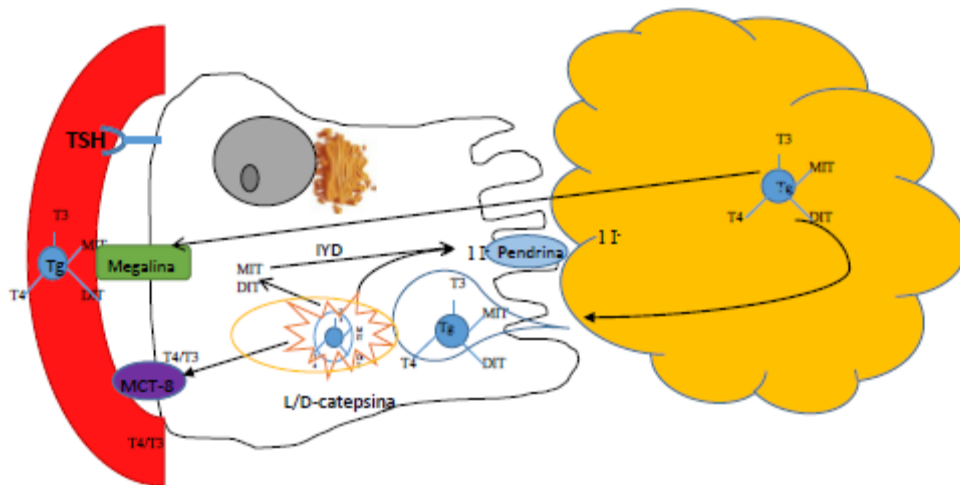


Figura 10. Almacenamiento y liberación de hormonas tiroideas

3.3 Transporte plasmático

En el plasma se encuentra una amplia variedad de yodotirosinas y de sus derivados metabólicos. De estos compuestos, la T4 es el que presenta una concentración más elevada y la única hormona que sólo puede ser originada por el tiroides. Aunque en las personas sanas el tiroides también libera T3, aproximadamente el 80% de esta hormona tiene su origen en los tejidos periféricos a partir de la eliminación en la T4 de un átomo aislado de yodo en la posición 5'. Las yodotirosinas restantes y sus derivados se generan en los tejidos periféricos a partir de la T4 y T3. De estos derivados, las más importantes son la 3,3'5-triyodotironina o T3r, la 3,3'-diyodo-L-tiroinina (3,3'T2) y pequeñas concentraciones de otras diyodotironinas, monoyodotironinas, así como conjugados con los ácidos glucurónico o sulfúrico. Asimismo existen bajas concentraciones de unos derivados desaminados de T3 y T4, que presentan ácido acético en lugar de una cadena lateral de alanina (103, 104).

Las yodotironinas principales son poco solubles en agua y por tanto se fijan de manera reversible a las proteínas plasmáticas, en especial a la globulina transportadora de tiroxina (TBG), la transtirretina (TTR) y la albúmina. Las tres proteínas fijadoras se producen en el hígado.

Aproximadamente el 75-80% de la T4 se fija a la TBG, un 15% a TTR y el resto albúmina. La T3 se une principalmente a la TBG (80%) y el resto a la albúmina y la TTR.

La **globulina transportadora de tiroxina** es una glucoproteína compuesta principalmente por hidratos de carbono. Existe un único locus de fijación de yodotironina por cada molécula de TBG, por lo que en el suero la capacidad de fijación de T4 o T3 es equivalente a la concentración de TBG (105). Su semivida es de unos 5 días.

El locus de fijación de la TBG tiene una afinidad 20 veces menor por la T3 que por la T4.

La **tanstirretina** se encuentra formando un complejo con la proteína de transporte de retinol. Su concentración plasmática es de 4mmol/l, cada mol de TTR fija un mol de T4 con una alta afinidad; y en concentraciones elevadas de T4, se fija también a una segunda molécula de ésta, aunque con menor afinidad (106). En condiciones normales su

semivida es de 2 días, pero esta duración es más baja en caso de enfermedad. La TTR se expresa en el plexo coroideo y es la principal hormona de transporte en el LCR (107).

La afinidad por la **albúmina** es mucho más baja que por la TBG y la TTR, pero dado que la concentración de albúmina en plasma es muy elevada, la fijación de hormonas tiroideas a albúmina supone un 10% del total. Las variaciones en la albúmina tienen poca influencia sobre los niveles hormonales totales (108).

Hormonas tiroideas libres

Debido a que la mayor parte de la T4 y T3 circulantes están fijadas a la TBG, su concentración y su grado de saturación son los principales factores determinantes de la fracción libre de T4. La fijación de las hormonas tiroideas a las proteínas plasmáticas, altera su metabolismo, el volumen de distribución y la tasa de recambio metabólico de las hormonas. Por orina se pierde una fracción insignificante de T4 y T3, ya que en el glomérulo renal, los complejos proteicos de transporte hormonal formados, no pueden ser filtrados de forma sencilla.

Es la hormona libre la que está a disposición de los tejidos para el transporte intracelular, la regulación por retroalimentación, la que induce la aparición de sus efectos metabólicos y la que experimenta los fenómenos de degradación; en cambio la hormona fijada actúa simplemente como reservorio. Por tanto, el factor determinante del estado metabólico es la concentración de la hormona libre, ya que es precisamente esta concentración la que defienden los mecanismos de homeostasis del organismo. Esta es la llamada “**hipótesis de la hormona tiroidea libre**” (109).

Independientemente de que la producción de T4 sea alta, normal o baja, el nivel plasmático de T4 total varía de manera inversamente proporcional respecto a la tasa de aclaramiento metabólico. Si sólo la T4 libre sale del plasma y penetra en las células, mientras que la T4 fijada está limitada en gran medida al espacio intravascular; al cambiar la fracción de T4 total libre modificando la fracción disponible a los tejidos, cambia también paralelamente la tasa de aclaramiento metabólico. Cuando concentraciones de TBG están aumentadas debido a la administración de estrógenos en exceso, la reducción de T4 libre disminuye el aclaramiento de la T4, manteniéndose el equilibrio. La disminución transitoria de las hormonas tiroideas libres también reduce ligeramente la

retroalimentación negativa en el eje hipotálamo-hipófiso-tiroideo, lo que causa un aumento de la producción de hormona tiroidea, como compensación adicional.

El papel de las proteínas transportadores es el de facilitar la distribución de las hormonas tiroideas hidrofóbicas dentro del sistema vascular. Esta hipótesis fue demostrada por Mendel et al. (110) en su estudio sobre la perfusión de hormonas tiroideas en hígado de rata: si una solución libre de proteínas que contiene T3 marcada, es perfundida en el hígado de una rata a través de la vena porta, se observa un gradiente decreciente de T3 en la solución a medida que aumenta la distancia desde el centro del lóbulo portal. De hecho prácticamente toda la T3 marcada es recogida por las primeras células que contactarán con la perfusión. Por el contrario, si se añade albúmina a la perfusión, la distribución del trazador será uniforme en todo el lóbulo.

En una situación estable, la tasa de metabolismo de T3 y T4 es la limitante de la tasa de salida de hormonas desde el plasma, y no el índice de disociación de las proteínas plasmáticas o su concentración intracelular (108).

3.4 Transporte a través de las membranas celulares

La mayoría de las acciones conocidas de las hormonas tiroideas está mediada por los receptores nucleares para T3; por lo tanto, para ejercer su acción, las hormonas tiroideas deben acceder no sólo al interior de la célula, sino también al interior del núcleo de la misma. Durante mucho tiempo se creyó que estas hormonas lipofílicas, difundían de forma pasiva a través de las membranas celulares. Sin embargo, actualmente se dispone de datos que apoyan la existencia de mecanismos de transporte activos en las membranas plasmáticas de diferentes células.

La **familia de los transportadores de monocarboxilato (MCT)** es una de los más importantes. Uno de estos transportadores, el **MCT8**, posee una gran selectividad para el transporte de yodotironinas. In vitro, facilita el transporte de T3, T4, T3r y T2 a través de las membranas celulares. Este transportador se codifica en el cromosoma X y se expresa en el cerebro, corazón, riñón, hígado y músculo esquelético. Los estudios llevados a cabo muestran una expresión alta en el plexo coroideo, corteza cerebral, hipocampo y médula, con una distribución que sugiere que la proteína se expresa más en

las neuronas que en las células de la glía (111). Su mutación provoca defectos neurológicos graves (112).

Otra familia de transportadores implicada, sería la **familia de proteínas de transporte de aniones orgánicos (OATP)** que se expresan en distintos tejidos y poseen diferentes grados de afinidad por las distintas yodotironinas (108). Así, las OATP1B1, OATP1B2 y OATP1B3 se expresan sólo en el hígado y tienen gran afinidad tanto para T4 como para T3. Por el contrario, la OATP1C1 se expresa en el cerebro, los testículos y la cóclea, y presenta mayor afinidad por T4 y T3 reversa (T3r) que por la T3. La expresión predominante de la OATP1C1 en las células endoteliales de los vasos cerebrales sugiere que esta proteína puede jugar un papel importante en el transporte de las hormonas tiroideas a través de la barrera hematoencefálica (113).

En la mayoría de las células, aproximadamente el 90% de la T3 intracelular se encuentra en el citosol. La hipófisis es una excepción, ya que en ella aproximadamente el 50% de la T3 intracelular se encuentra en el núcleo. La **proteína citosólica de unión a T3 (CTBP)**, que se expresa sobre todo en corazón y en cerebro humano, juega un papel importante en el mantenimiento de la homeostasis intracelular de la T3 (114).

3.5 Metabolismo de las hormonas tiroideas

Las hormonas tiroideas pueden ser metabolizadas por distintas vías: desyodación, sulfatación, conjugación con ácido glucurónico, descarboxilación y desaminación. La desyodación, es la vía metabólica más importante, tanto cuantitativa como cualitativamente, de transformación de las hormonas tiroideas. Casi el 80% de la T4 se metaboliza mediante este mecanismo.

3.5.1 Sulfatación y conjugación con ácido glucurónico

La T4 y una pequeña fracción de T3 se conjugan con el ácido glucurónico mediante la enzima uridín-difosfato-glucoroniltransferasa (UDPGT). La formación de conjugados con glucurón y sulfato de las hormonas tiroideas se produce fundamentalmente en el hígado y los riñones. En el hígado, estos derivados se excretan por la bilis al intestino donde se hidrolizan, volviendo a ser absorbida una pequeña

fracción como T4 y T3, siendo el resto eliminado por las heces. Aproximadamente el 20% de la T4 se excreta por las heces como derivado glucurón-conjugado (115).

3.5.2 Decarboxilación y desaminación

En la especie humana se desconoce la importancia de estas vías, pero se cree que no supera el 5% del total de las transformaciones metabólicas de las hormonas tiroideas. Mediante estos procesos, se originan tetrayodotiroacético a partir de T4 y triyodotiroacético a partir de T3 (108).

3.5.3 Desyodación

La desyodación constituye la vía más importante de metabolización de las yodotironinas (T4 y T3) y está catalizada por unas enzimas denominadas desyodasas, de las que se conocen tres tipos: D1, D2, D3.

Las desyodasas pertenecen al grupo de las selenoproteínas (116), es decir, que su secuencia contiene el aminoácido selenocisteína (Se-Cis), presente en el centro activo de la enzima, región donde los tres tipos de desyodasas presentan una gran similitud y llevan a cabo el de las reacciones de desyodación. Se supone que el selenio es el receptor de yodo durante estas reacciones. Estas enzimas actúan a su vez sobre los metabolitos generados de la desyodación de T4 y T3, en una serie de desyodaciones secuenciales, hasta la obtención de la molécula de tironina o T0, que carece de átomos de yodo.

Las desyodasas poseen diferentes características, tales como el lugar donde originan la desyodación de las yodotironinas, la expresión tisular o las modificaciones de su actividad en determinadas circunstancias fisiológicas o patológicas. Además de las desyodasas, se incluyen la familia de las glutatiónperoxidasas (GPX) y tiorredoxinreductasas, que proporcionan protección al tirocito frente a la toxicidad de un exceso de H₂O₂.

La vía más importante para el metabolismo de la T4 es la monodesyodación del anillo externo (5') a la forma activa de la hormona tiroidea o T3. Esta reacción está catalizada por las desyodasas tipo 1 y 2 (D1 y D2) y es la fuente de más del 80% de la T3 circulante en los humanos, mientras que el 15-20% procedería directamente de la glándula tiroidea.

La desyodación del anillo interno es un paso inactivante catalizado principalmente por la desyodasa de tipo 3 (D3) que inactiva la T3 y evita la activación de la T4 al convertirla en T3 reversa (T3r); aunque también puede ser llevada a cabo por la D1 (117).

Es mediante la regulación de la actividad de las distintas desyodasas, la forma individualizada en que cada tejido puede adecuar la cantidad de la hormona activa T3 a sus requerimientos en determinado momento; contribuyendo así al control homeostático.

En cada órgano o sistema la procedencia de T3, bien de origen plasmático o por desyodación local, varía en función del tipo de desyodasas que se expresa (116).

La D1 se expresa en hígado, riñón y tiroides. La D2 se expresa en muchos tejidos, entre ellos el sistema nervioso central, la hipófisis, retina, tiroides, piel, tejido adiposo pardo y sistema músculo esquelético. La D3 se expresa en células epiteliales fetales, en la unidad uteroplacentaria y en adultos en la piel y sistema nervioso central (118). La figura 11 esquematiza la localización de las desyodasas.

En condiciones de enfermedad crítica la D3 puede expresarse en hígado y sistema músculo esquelético, así como en tejidos neoplásicos o tejidos en regeneración. La máxima expresión se ha descrito en hemangiomas infantiles. En los niños con grandes lesiones hepáticas, la D3 puede sobrepasar la capacidad secretora del tiroides infantil, provocando hipotiroidismo, síndrome conocido como hipotiroidismo consuntivo (119).

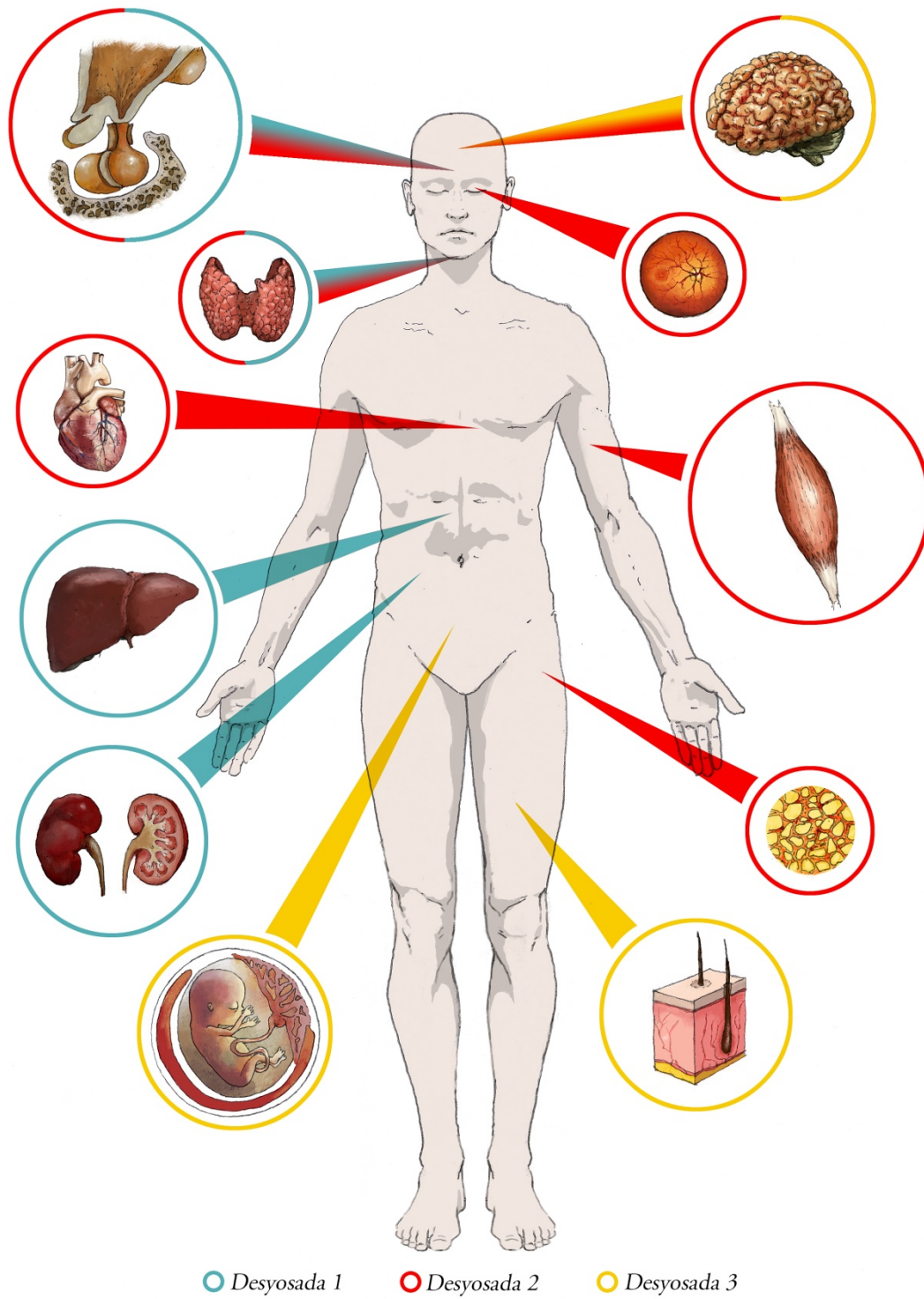


Figura 11. Distribución de las desyosadas en el organismo. Ilustración: R. Espín.

La función principal de la **D1** es la formación de T3 plasmática activa y la eliminación de T3r. En los tejidos que expresan la D1 la mayor parte de la T3 nuclear procede de la T3 plasmática.

La **D2** constituye una fuente importante tanto de producción intracelular de T3 en tejidos específicos, como de sus niveles en el plasma (117). En los tejidos que expresan D2 (corteza cerebral, hipófisis, grasa parda) la mitad o más de la T3 intracelular se produce a partir de la T4 presente en el mismo tejido. Es por esto que en aquellos tejidos donde las concentraciones intracelulares de T3 adecuadas son críticas para el mantenimiento de sus funciones, dicha desyodasa se expresa fundamentalmente.

La D2 juega un papel esencial en el desarrollo cerebral, el feedback hipotálamo hipofisario y la termogénesis adaptativa de la grasa parda del tejido adiposo. Asimismo es una importante fuente de T3 en hipotiroidismo y déficit de yodo.

La D2 se expresa predominantemente en los astrocitos y los tanicitos. Los tanicitos son células ependimarias especializadas que recubren la parte inferior del tercer ventrículo, con grandes prolongaciones que se extienden dentro del hipotálamo adyacente y la eminencia media. El papel paracrino más importante de la D2, en los astrocitos y tanicitos es actuar como fuente de T3 para las neuronas.

En el cerebro el aporte de T3 seguiría el esquema propuesto por Bernal (113). La T4 se transfiere al plexo coroideo o a los tanicitos a través de la acción del OATP1C1, el cual es regulado negativamente por las hormonas tiroideas de los capilares del cerebro. En el tanicito o los astrocitos la T4 se convierte en T3 por acción de la D2 y sale de la célula, hacia las neuronas, posiblemente a través del transportador MCT8. Las neuronas expresan D3 que impide la activación de T4 y cataliza la degradación de T3 (figura 12).

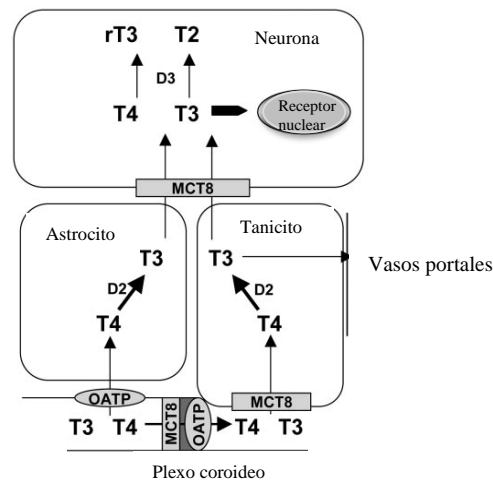


Figura 12. Adaptado de Bernal. Esquema propuesto para el aporte de T3 a las neuronas (113).

La **D3** en condiciones fisiológicas inactiva la T3 y T4, está implicada en el control fetal, proliferación celular y en la regeneración de tejidos.

Las desyodasas se ven afectadas por numerosas sustancias.

Las reacciones catalizadas por la D1 son susceptibles de la inhibición por **propiltiouracilo** en forma distinta que las catalizadas por D2 o D3. En tirotoxicosis, un aumento al triple o al cuádruple de la D1, en particular en el tiroides, y una reducción de la D2, convierte a la D1 en la principal fuente extratiroidea de T3. Esto explica el motivo por el que el PTU provoca una reducción mucho más rápida de la T3 circulante, que la que produce el metimazol en el paciente con Enfermedad de Graves.

La **amiodarona**, fármaco antiarrítmico, tiene bastante similitud estructural con la T4, lo que le permite inhibir la desyodación de la T4 y de la T3r producida por la D1 y posiblemente por la D2. Esto provoca un aumento de la T4 en plasma (120).

Las dosis altas de **glucocorticoides** (10 veces la dosis de sustitución), reducen de forma importante el índice T3/T4 en plasma, lo que sugiere un bloqueo de la conversión de T4 a T3. El índice de T3r a T4 aumenta, dando lugar a la posibilidad de que esté aumentada la acción de la D3 (121). Estos efectos se resuelven durante el tratamiento a largo plazo, de modo que la función tiroidea apenas resulta afectada, haciendo innecesaria

la sustitución con hormona tiroidea en los pacientes con tratamiento crónico con glucocorticoides.

La **hormona de crecimiento recombinante** aumenta los índices de T3/T4 circulantes y reduce los índices de T3r/T4 (122). La falta de hormona de crecimiento se asocia con una disminución de la desyodación del anillo externo.

La falta de **selenio y hierro** en la dieta, también inhibe la síntesis de D1 en los humanos (123).

3.6 Recambio de las hormonas tiroideas

En los adultos sanos, la T4 presenta un volumen de distribución de unos 10 litros. La tasa fraccional de recambio metabólico en la periferia es de cerca del 10% por día (semivida de 6,7 días). La cinética del metabolismo de la T3 es distinta de la cinética de la T4, debido en parte a la menor afinidad de la T3 por la TBG (10-15 veces menor). En el adulto sano, el volumen de distribución de la T3 es aproximadamente 40 litros, unas cuatro veces superior al de la T4 y su tasa fraccional de recambio metabólico es del 60% por día.

3.7 Mecanismos de acción de las hormonas tiroideas

Las hormonas tiroideas ejercen acciones en casi todos los tejidos y sistemas. Intervienen en el crecimiento y la diferenciación tisular, regulando numerosos procesos metabólicos tales como el consumo de oxígeno, la termogénesis, y la mineralización ósea. Regulan también procesos tanto anabólicos como catabólicos de carbohidratos, lípidos y proteínas.

Durante el desarrollo embrionario, están implicadas en la maduración del sistema nervioso central al mediar en la proliferación, migración, arborización y expresión de marcadores fenotípicos específicos de las neuronas y los astrocitos. Asimismo promueven otros procesos involucrados en el desarrollo cerebral, tales como la génesis de sinapsis, el reciclado de receptores y de vesículas simpáticas y la recaptación de neurotransmisores. La intervención de las hormonas tiroideas en todos estos procesos explica los déficits intelectuales y motores irreversibles que se producen como consecuencia de su deficiencia durante las diferentes fases del desarrollo prenatal. También están implicadas en la maduración de los huesos y del intestino.

En el sujeto adulto contribuyen al mantenimiento de todos los tejidos, especialmente el hígado, el sistema nervioso y el corazón.

3.7.1 Mecanismos de acción genómicos

Las hormonas tiroideas actúan **fijándose a un receptor de hormonas tiroideas (TR)** específico, nuclear, ligado al ADN (108).

La T3 tiene una afinidad de unión a los receptores de hormonas tiroideas 15 veces mayor que la T4, lo que explica su función como hormona tiroidea activa.

En el ser humano dos genes, denominados α y β -c-erb A, codifican las distintas isoformas conocidas de TR: TR α 1, TR α 2, TR β 1, TR β 2 y TR β 3. Se encuentran en cromosomas diferentes (α en el cromosoma 17 y β en el cromosoma 3).

La estructura de los receptores de hormonas tiroideas se ajusta a una proteína que presenta tres principales dominios funcionales: un ADN de transporte, un ligando de fijación y un dominio de activación transcripcional en el extremo carboxil terminal.

Los TR para T3 reconocen secuencias específicas reguladoras en los genes diana, denominadas elementos de respuesta a T3 (TRE). La actividad de los receptores se modula por la unión del ligando. En ausencia del ligando (T3), los receptores poseen una intensa actividad represora de la expresión génica. La unión de la hormona al receptor, por una parte anula dicha represión y por otra aumenta la transcripción del gen diana.

Los TR para T3 ejercen sus acciones transcripcionales mediante un grupo de proteínas correguladoras. Estas proteínas se han clasificado en correpresoras y coactivadoras, según medien en los efectos de activación o de represión génica de los receptores. Entre las proteínas correpresoras se incluyen la *nuclear corepressor* (N-cor) y el *silencing mediator for retinoic and thyroid receptor* (SMTR) y entre las coactivadoras se incluyen el *steroid receptor coactivador-1* (SCR-1) y la *CREB protein* (CBP) (124). También se han descrito unas proteínas asociadas a receptores nucleares entre las que se destacan las denominadas *thyroid receptor associated proteins* (TRAP) que controlarían la respuesta génica a las hormonas tiroideas.

En los diversos receptores de hormonas tiroideas existen preferencias específicas de tejido, lo que sugiere que estos receptores presentan diferentes funciones en los diferentes órganos (125). En general los TR β y especialmente el TR β 2, tienen una función

significativa en el hipotálamo y en la hipófisis, es decir, allí donde se produce la regulación de la función tiroidea (126). Asimismo el TR β 2 se expresa en la cóclea.

Las isoformas de TR α se expresan prácticamente en casi todos los tejidos; han sido particularmente estudiados en los huesos, el hígado, el corazón, la grasa, el cerebro y la hipófisis. En el sistema cardiovascular, las hormonas tiroideas, que actúan sobre TR α 1, disminuyen la resistencia vascular, incrementan la frecuencia y la contractilidad cardíacas, ejerciendo una acción global positiva sobre la función cardíaca. En el músculo cardíaco, el esquelético y en la grasa parda predominan los TR α 1, mientras que los TR β 1 representan la isoforma más abundante en el hígado, los riñones y el cerebro. TR β 3 se expresa a niveles muy bajos, aunque abunda más en el hígado, el riñón o los pulmones, que en otros tejidos.

Los experimentos en los que la TR α y la TR β han sido inactivadas, demuestran sus diferentes papeles fisiológicos (127). En el ratón, la disrupción del gen del TR β (tanto el TR β 1 como el TR β 2) causa sordera, una acusada reducción de la sensibilidad del mecanismo de retroalimentación del eje hipotálamo-hipófiso-tiroideo y una disminución de la D1 hepática. El efecto de la disrupción de la TR α 1 en el ratón es bastante diferente. Los efectos fenotípicos predominantes son la presencia de una ligera bradicardia e hipotermia.

Estos resultados han llevado a generalizar que la regulación de la respuesta de los efectos de la hormona tiroidea y el desarrollo coclear, son funciones del TR β , mientras que la función cardíaca y el metabolismo de la energía están regulados más probablemente por el TR α .

3.7.1 Mecanismos de acción no genómicos

Además del clásico modo de acción nuclear de las hormonas tiroideas, un número de efectos rápidos en diferentes organelas, el citoplasma, citoesqueleto y en la membrana plasmática han sido identificados y referidos a ellos como acciones no genómicas. Estas acciones de las hormonas tiroideas son mayoritariamente extranucleares, y parecen ser independientes del receptor de hormonas tiroideas (128).

Así, entre estas acciones de las hormonas tiroideas se puede mencionar la regulación del transporte transmembrana de Na⁺, K⁺, Ca⁺² y glucosa; el tráfico de proteínas intracelulares y la regulación de algunas proteínas quinasas como la

proteinkinasa C, la proteinkinasa dependiente de AMPc, y la piruvatokinasa M2. También tiene efectos en la traslación del ARNm y la respiración mitocondrial (128).

La T3 puede regular el estado de contractilidad de distintos elementos contráctiles de las células musculares lisas de los vasos sanguíneos.

Particularmente en el miocardio las hormonas tiroideas estimulan la actividad de la bomba de $\text{Ca}^{+2}\text{ATPasa}$ de la membrana plasmática y retículo sarcoplásmico, de la bomba de $\text{Na}^{+}/\text{K}^{+}\text{ATPasa}$, del antitransportador $\text{Na}^{+}/\text{H}^{+}$ y de la corriente rectificadora de K^{+} de los miocitos, además de la regular al alza los receptores β -adrenérgicos. Estas acciones no genómicas de las hormonas tiroideas favorecen la contractilidad miocárdica y la frecuencia de contracción miocárdica por minuto de tiempo.

Por otro lado, es conocido el efecto de las hormonas tiroideas sobre la mitocondria. La presencia de receptores mitocondriales para T3 produce efectos directos sobre esta organela. La isoforma p28 de estos receptores mitocondriales estaría involucrada en los efectos termogénicos a través de la interacción con proteínas desacoplantes (uncoupling protein) y la adeninonucleótido translocasa, modulando de forma positiva el ciclo de Krebs lo que conduce a un incremento en la producción y utilización de ATP explicando las acciones termogénicas de las hormonas tiroideas, que conllevan siempre un aumento del consumo de oxígeno, es decir, un aumento del metabolismo basal (129).

En el cerebro, una de las acciones no genómicas de las hormonas tiroideas es la regulación de la cantidad de fibras de actina de los astrocitos, lo que se realiza por la T4 y la T3r. La interrupción de este mecanismo conlleva una migración neuronal anómala y un desarrollo neural alterado (130).

4. Regulación de la función tiroidea

El tiroides participa, junto con el hipotálamo y la hipófisis, en un mecanismo de control por retroalimentación. Además existe una relación inversa entre el nivel de yodo orgánico presente en la glándula y la velocidad de formación de hormona, lo que sirve para estabilizar la velocidad de síntesis de hormona, pese a las fluctuaciones existentes en la disponibilidad de yodo.

En parte, esta estabilidad en la producción de hormona se consigue porque el gran depósito intraglandular equilibra los aumentos o disminuciones agudas de la síntesis de hormona. A su vez, los mecanismos de autorregulación intraglandulares tienden a

mantener constante el depósito de hormonas tiroideas. El mecanismo de retroalimentación hipotálamo-hipofisario, detecta las variaciones relacionadas con la disponibilidad de hormonas tiroideas libres, aunque sean pequeñas, y actúa para corregirlas.

Existe una estrecha relación entre el hipotálamo, la adenohipófisis, el tiroides y los centros nerviosos cerebrales. De esta manera, y mediante un clásico control de retroalimentación negativa, la disponibilidad de hormonas tiroideas modifica la función de todo el complejo. No obstante, sobre el eje hipotálamo-hipófiso-tiroideo también actúan otros neuropéptidos y hormonas adicionales (figura 13).

4.1 Síntesis y secreción de la hormona liberadora de tirotropina (TRH)

La TRH es un tripéptido modificado (piroglutamil-histidil-prolina-amida) derivado de una gran molécula pre-pro-TRH que contiene cinco secuencias progenitoras. Los péptidos de TRH son liberados a partir de la pre-pro molécula por una peptidasa que actúa a nivel de los residuos laterales lisina/arginina.

La TRH se expresa en el hipotálamo, el cerebro, las células C del tiroides, las células beta del páncreas, el miocardio, los órganos reproductores, incluyendo próstata y testículo y la médula espinal.

La región paraventricular de los núcleos hipotalámicos paraventriculares es donde de origina la TRH, que regula la secreción de la TSH. La región lateral 5' del gen que codifica la TRH, posee unas secuencias que median las respuestas a los glucocorticoides y el AMPc. Además, por lo menos dos elementos de esta región del gen, pueden ofrecer una regulación negativa de los complejos del receptor de hormonas tiroideas (131).

La TRH discurre por los axones de las neuronas peptidérgicas de la eminencia media y es liberada cerca del plexo portal hipotálamo-hipofisario. Los cuerpos de las neuronas que producen TRH, están inervados por axones que contienen catecolaminas, neuropéptido Y y somatostatina y todos ellos pueden influir sobre la velocidad de síntesis de TRH a partir de la molécula pre-pro-TRH.

Aunque al actuar en el hipotálamo la T3 suprime los niveles de ARNm de la pre-pro-TRH (132), la regulación normal por retroalimentación de esta síntesis por parte de las hormonas tiroideas, requiere la presencia en la circulación de una combinación de T3 y de T4 en el sistema nervioso central, convirtiéndose esta última en T3 por la vía de una

5'-desyodación en astrocitos y tanicitos. Así, parte de la retroalimentación negativa inducida por la T4, puede generarse en la eminencia media/núcleo arcuato, donde los neuropéptidos y la T3 ingresan en el sistema portal hipofisario (133). Además de inhibir las síntesis de ARNm de la pre-pro-TRH, la hormona tiroidea también bloquea la capacidad de la TRH de estimular la liberación de la TSH desde los tirotropos (figura 13).

4.2 Síntesis y secreción de la hormona liberadora estimulante del tiroides (TSH)

La TSH es el principal regulador de los estados morfológicos y funcionales del tiroides. Se trata de una glucoproteína segregada por los tirotropos en la parte anteromedial de la adenohipófisis. La TSH está compuesta por una subunidad alfa de 14kDa (92 aminoácidos) que es común a la de la hormona luteinizante (LH), la hormona foliculoestimulante (FSH) y la gonadotropina coriónica humana (hCG); y una subunidad beta específica sintetizada en los tirotropos, que es una proteína de 112 aminoácidos (108). En los tirotropos normales y en los tumores de células tirotrópicas hay un exceso de síntesis de subunidad alfa, indicativo de que la cantidad de subunidad beta es lo que limita la tasa de secreción de TSH. Las concentraciones de subunidad alfa en suero oscilan entre 0,5 y 5 μ g/l, pero aumentan en las mujeres postmenopáusicas y en pacientes con tumores hipofisarios.

La TRH aumenta la transcripción de ambas subunidades y la hormona tiroidea la suprime; éstas son las dos influencias más importantes en la síntesis de la TSH.

La glucosilación fisiológica de la TSH implica la adición de oligosacáridos ligados a asparagina preformados en el retículo endoplásmico, posteriores modificaciones en el aparato de Golgi proximal y distal y finalmente la aparición de la hormona intacta plegada en los gránulos secretores (134). Para este proceso es necesaria la TRH. La glucosilación de las subunidades las protege de la degradación intracelular y permite el plegamiento normal de las cadenas proteínicas, de modo que las conexiones internas de disulfuro están correctamente formadas. La glucosilación también es necesaria para conseguir una actividad biológica completa.

La concentración de TSH aumenta en el hipotiroidismo primario y se reduce en la tirotoxicosis. La semivida plasmática de la TSH es, aproximadamente, de 30 minutos, y en el ser humano el índice de producción oscila entre 40 y 150 μ UI/d.

La TSH circulante muestra dos tipos de variaciones. Las variaciones pulsátiles, se caracterizan por fluctuaciones a intervalos de 12 horas. La magnitud de los pulsos de TSH disminuye durante el ayuno, la enfermedad o tras la cirugía (135). Las variaciones circadianas se caracterizan por un brote nocturno que precede al inicio del sueño y que, al parecer, es independiente del ritmo del cortisol y de las fluctuaciones séricas de las concentraciones de T4 y de T3 (136). Cuando el inicio del sueño se retrasa, el brote nocturno de TSH es más intenso y prolongado y el inicio precoz del sueño, se asocia con un brote de menor magnitud y duración.

El grado de hipofunción tiroidea posterior a la destrucción del hipotálamo es menos grave que el observado tras la hipofisectomía, y en el primer caso la función tiroidea residual puede modificarse aumentando o disminuyendo la concentración sanguínea de hormonas tiroideas. Por tanto, las hormonas tiroideas median la regulación por retroalimentación de la secreción de TSH y asimismo la TRH determina su punto de ajuste (figura 13).

Existe una relación lineal inversa entre la concentración de T4 libre en suero y el logaritmo de la TSH, lo que convierte a la concentración de TSH sérica en un excelente y sensible indicador del estado del tiroides en los pacientes con un eje hipotálamo hipofisario normal.

Los estudios recientes de marcación selectiva de genes, muestran que la secreción de TRH es, probablemente, el factor dominante que media la regulación de la respuesta de las hormonas tiroideas a la secreción de TSH; ya que la secreción marcadamente aumentada de la TSH en ratones con inactivación de la TR β no se puede mantener en ratones que no poseen el gen TRH (137).

Diversos fármacos y hormonas pueden suprimir la secreción de TSH (hormonas tiroideas y análogos, dopamina y agonista de la dopamina, somatostatina y análogos, dobutamina, glucocorticoides, interleucina, factor de necrosis tumoral alfa, bexaroteno, fenitoína). Aunque administrados en dosis elevadas, los glucocorticoides causan una supresión transitoria de la secreción de TSH y el tratamiento prolongado no se asocia con la aparición de hipotiroidismo central (138). Asimismo, los pacientes con enfermedad de Cushing presentan una producción de TSH inferior a lo normal, aunque ello tiene efectos mínimos (138, 139) sobre la producción de la T4. El bexaroteno, un agonista del receptor X retinoide (RXR) utilizado en el tratamiento del linfoma de células T, provoca una supresión suficiente de la TSH como para causar la aparición de un hipotiroidismo

central, presumiblemente debido a una reducción de la transcripción del gen TSH- β (140, 141).

Recientemente se ha identificado un agonista del receptor de la TSH, la tiroestimulina. Se trata de un heterodímero no covalente de dos proteínas $\alpha 2$ y $\beta 5$, similares a las proteínas hormonales. Se sintetiza en los corticotropos y la placenta, posee alta afinidad para los receptores de la TSH y aumenta las hormonas tiroideas en ratas con una TSH suprimida (142). Actualmente se están realizando estudios para determinar si esta proteína está presente en la circulación y cómo se regula. Este homodímero parece tener un papel en la formación de hueso a través de la regulación de la función de los osteoblastos (143).

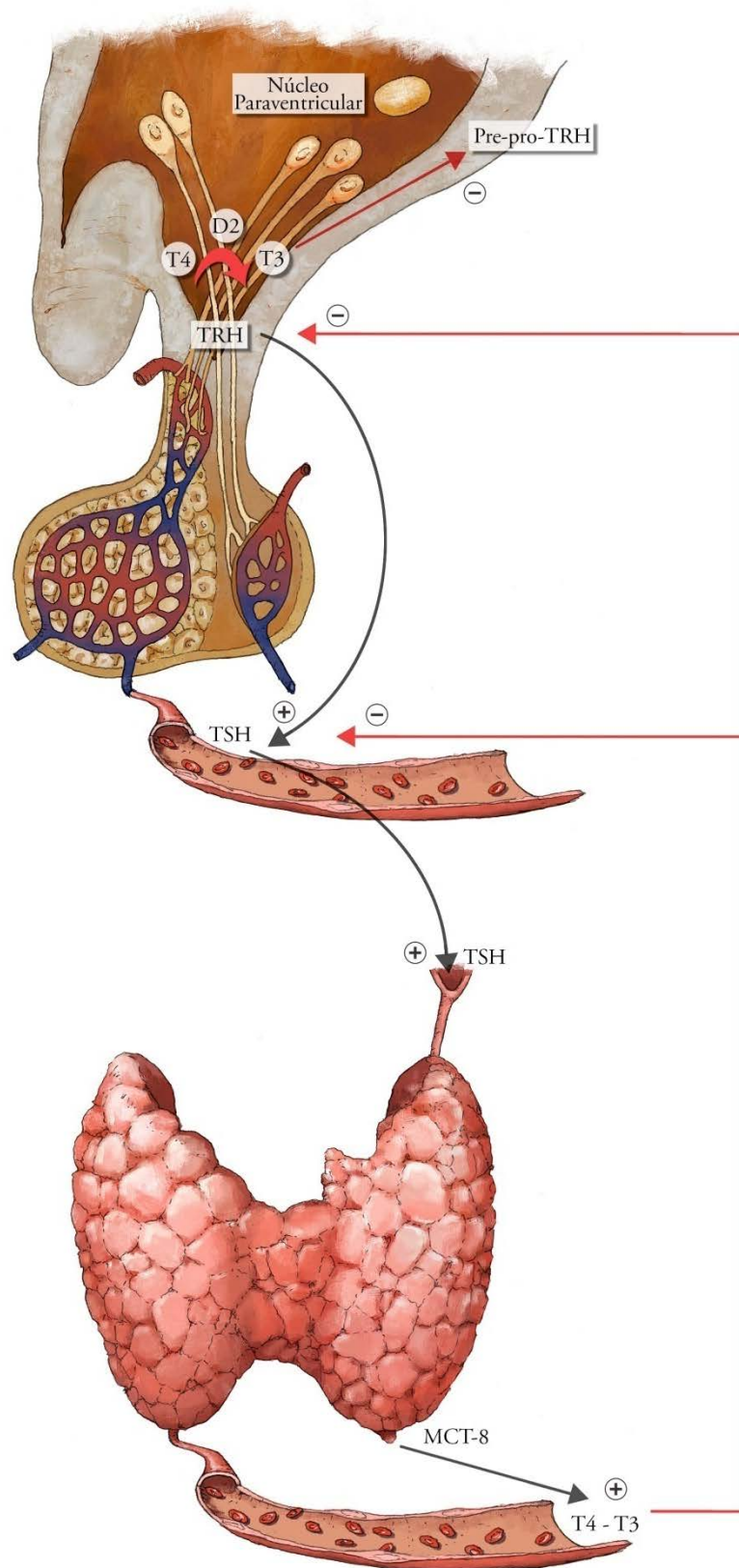


Figura 13. Regulación Hipotálamo-hipófiso-tiroidea de la secreción de hormonas tiroideas. Ilustración: R. Espín.

5. Papel del hierro en la fisiología tiroidea

El papel del yodo en la fisiopatología tiroidea está ampliamente descrito y ha sido comentado con anterioridad; sin embargo ya desde los años ochenta se viene hablando del papel que juega el hierro en la patología tiroidea y en las últimas décadas, muchos investigadores han centrado sus estudios en este campo.

5.1 Epidemiología de la ferropenia. Consecuencias en la población.

La deficiencia de hierro y la anemia por deficiencia de hierro, siguen siendo a día de hoy una de las más graves e importantes deficiencias nutricionales en el mundo (144). Es un déficit que afecta a toda la población siendo todos los grupos etarios vulnerables.

Es el trastorno nutricional más común y extendido en el mundo. Además de afectar a un gran número de niños y mujeres en los países no industrializados, es la única deficiencia de nutrientes que también es significativamente más frecuente en los países industrializados.

La deficiencia de hierro tiene importantes repercusiones en la salud:

- Se ha demostrado que retrasa el desarrollo psicomotor y afecta al rendimiento cognitivo (145).
- También se ha demostrado que aumenta la vulnerabilidad a las enfermedades infecciosas, dado que empeora el estado inmunitario (146).
- Reduce la capacidad de trabajo, volviendo a los niveles normales de actividad una vez corregido el déficit (147).
- La deficiencia de hierro altera la producción el metabolismo de las catecolaminas y otros neurotransmisores lo que da lugar a deterioro de la respuesta de temperatura en un ambiente frío (148).
- Durante el embarazo, la deficiencia de hierro está asociada con varios resultados adversos tanto para la madre como para el niño, incluyendo un aumento del riesgo de hemorragia, sepsis, mortalidad materna, mortalidad perinatal y bajo peso al nacer (149).

No hay cifras globales actuales para la deficiencia de hierro, pero utilizando la prevalencia de anemia como un indicador indirecto, se puede estimar la situación.

Los estudios de la OMS publicados en 2011 (150) estiman que la anemia afecta a alrededor de 800 millones de niños y mujeres en todo el mundo, siendo su prevalencia en niños de 42,6%, en mujeres en edad reproductiva de 29,4% y en mujeres gestantes de 38,2%.

En Europa los datos de la OMS cifran la prevalencia en 22,9% para niños, 25,8% en mujeres embarazadas y 22,6% para todas las mujeres en edad reproductiva. En países no industrializados las cifras descritas para Europa alcanzan el doble de prevalencia.

Dichos datos no distinguen la anemia ferropénica de la anemia por otras causas, por lo que se debe estimar que aproximadamente la mitad de los casos totales de anemia serían debidos a ferropenia. Estudios recientes recomiendan utilizar en países desarrollados una cifra diferente para la estimación de la anemia ferropénica, siendo la propuesta de 25% del total en niños y 37% del total de la población en adultos (151).

Estudios epidemiológicos en diferentes países europeos muestran cifras menores, si sólo se tiene en cuenta la anemia debida al déficit de hierro, la cual se considera un mejor indicador del estado nutricional de hierro en la población.

En un estudio prospectivo reciente llevado a cabo en Atención Primaria en cuatro países europeos, Italia, Alemania, Bélgica y España (152), se cifra la prevalencia total en 2,89% y separando por sexo en 0,98% para hombres y 4,48% para mujeres.

Los datos disponibles sobre ferropenia sin anemia, son aún escasos, aunque es un objetivo de la OMS el análisis de la situación del estado nutricional de hierro de manera precisa, para lo que se ha creado una base de datos, cuyos resultados aún no están disponibles.

La estimación de la prevalencia de ferropenia sin anemia es de 1 billón de personas en todo el mundo (144). La deficiencia de hierro es responsable de 0,8% de todas las muertes y de 1.3% de todos los años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) en todo el mundo (153).

La OMS define diferentes situaciones en cuanto al estado del hierro en el organismo(154):

La **deficiencia de hierro o ferropenia** se define como un estado en el que no hay suficiente hierro para mantener la función fisiológica normal de los tejidos como la sangre, el cerebro y los músculos.

El **estado de depleción de hierro** es aquél en que el almacenamiento de hierro está ausente o casi ausente, pero los tejidos que requieren hierro son capaces de mantener las funciones fisiológicas normales.

Es posible desarrollar una **deficiencia de hierro funcional** con reservas de hierro suficientes, cuando el transporte del mismo no es efectivo, por ejemplo en situaciones de infección.

Los niveles más graves de deficiencia de hierro se asocian con la anemia.

Identificar el valor límite de ferropenia es difícil. El consenso en la mayoría de los estudios sugiere, en consonancia con las cifras establecidas por la OMS, que una cifra inferior a $15\mu\text{g/l}$ de ferritina sérica es indicativa de ferropenia en el organismo. Sin embargo, otros estudios sugieren que los signos del déficit de este micronutriente comienzan a ser evidentes con cifras superiores. Un umbral de ferritina de $\leq 30\mu\text{g/l}$ ofrece una sensibilidad de 92% y una especificidad del 98% para detectar dichos efectos, siendo un punto de corte más sensible que el $\leq 15\mu\text{g/l}$ (25% sensibilidad, 98% especificidad) (155), dicho umbral estaría más acorde con el estado definido por la OMS como “depleción de hierro”.

Las necesidades de hierro son proporcionales a la velocidad de crecimiento; es por ello que la deficiencia de hierro es más común en niños en edad preescolar y durante la pubertad. También lo es en mujeres en edad fértil por las pérdidas menstruales. La población femenina en edad fértil rara vez consume hierro suficiente que le permita compensar dichas pérdidas. La ferropenia también suele verse con frecuencia en la población anciana, pero en este caso no es debido a un aumento de las necesidades, sino a una reducción de su aporte por el empeoramiento de la calidad de la alimentación, siendo la dieta menos variada y la cantidad de alimentos ingeridos menor.

Aunque como hemos visto, la deficiencia de hierro afecta a cualquier grupo etario, las consecuencias son más graves y por tanto los hace los más vulnerables en niños entre 6 meses y 5 años (156) y mujeres en edad reproductiva (157).

Según el informe de la OMS para la prevención y control del déficit de hierro, las estrategias de prevención han de ser sostenibles e implican la participación de una amplia gama de sectores y organizaciones. Entre ellos destacaríamos la agricultura, la sanidad, el comercio, sectores de la industria alimentaria, educación y los medios de comunicación.

Los esfuerzos deben ser dirigidos a:

- Reducir la pobreza
- Mejorar el acceso a dietas diversificadas
- Mejorar los servicios de salud y saneamiento
- Promover una mejor alimentación

Para mejorar la alimentación, se debe favorecer y promover el consumo de alimentos ricos en hierro como carne y órganos de bovinos, aves, peces y aves de corral y los alimentos no animales como las legumbres y verduras de hoja verde. Asimismo se debe alentar a consumir alimentos que mejoran la absorción o la utilización del hierro como algunas frutas, verduras y tubérculos, que son una buena fuente de vitaminas A y C y ácido fólico, así como algunos alimentos fermentados o germinados como el chucrut y salsa de soja.

Las implicaciones económicas de la deficiencia de hierro y de las diversas estrategias de intervención para luchar contra él, sugieren que los enfoques basados en la alimentación y suplementación dirigida a su corrección son rentables, siendo la mayor relación coste-beneficio para la fortificación de los alimentos (144). Así se han llevado diferentes campañas como la fortificación con sulfato ferroso del arroz en Filipinas o la fortificación de la harina con sulfato ferroso en Chile. En Estados Unidos, Suecia o Reino Unido se ha optado por usar hierro metálico y en Venezuela por fumarato ferroso (144). En otras zonas se ha optado por usar hierro-EDTA con buenos resultados (158).

A día de hoy la estrategia más común para la lucha contra el déficit de hierro es la suplementación.

La OMS en su guía para la prevención y control de la anemia ferropénica (144), la guía de suplementación para niños en edad preescolar y escolar (159) y la guía de suplementación en adolescentes y mujeres en edad reproductiva (160, 161) recomienda las siguientes estrategias recogidas en la tabla 5:

Recién nacidos de bajo peso	2-23 meses	2 mg/kg de peso corporal/día
Prevalencia de anemia >40%	6-23 meses	2 mg/kg de peso corporal/día
Prevalencia de anemia >40%	24-59 meses	2 mg/kg de peso corporal/día
Prevalencia de anemia 20-40%	24-59 meses	25 mg una vez por semana 3 meses consecutivos, con descanso de 3 meses posterior y tras esto reiniciar la pauta
Prevalencia de anemia >40%	5-12 años	30 mg hierro + 250 µg ácido fólico diarios 3 meses consecutivos, con descanso de 3 meses posterior y tras esto reiniciar la pauta
Prevalencia de anemia 20-40%	5-12 años	45 mg hierro una vez por semana 3 meses consecutivos con descanso de 3 meses posterior y tras esto reiniciar la pauta
Prevalencia de anemia >40%	Mujeres en edad fértil	60 mg hierro + 400 µg ácido fólico diarios 3 meses consecutivos con descanso de 3 meses posterior y tras esto reiniciar la pauta
Prevalencia de anemia 20-40%	Mujeres en edad fértil	60 mg hierro + 2800 µg ácido fólico una vez por semana 3 meses con descanso de 3 meses posterior y tras esto reiniciar la pauta
Universal	Mujeres en planificación de embarazo	60 mg hierro + 400 µg ácido fólico diarios
Universal	Gestantes	60 mg hierro + 400 µg ácido fólico diarios
Universal	Madres lactantes	60 mg hierro + 400 µg ácido fólico diarios hasta 3 meses postparto

Tabla 5. Recomendaciones de la OMS para la prevención y control de la anemia ferropénica.

Las recomendaciones de la OMS sugieren establecer un sistema de vigilancia para garantizar un seguimiento adecuado de los niveles de hierro y animan a diseñar un programa adaptado a cada población, encaminado a corregir el déficit de hierro.

5.2 Fisiología del hierro

El hierro es un micronutriente esencial para la síntesis de la hemoglobina de los eritrocitos, el transporte de oxígeno por el grupo hemo, las reacciones de oxidación-reducción y la proliferación celular gracias a su contribución en la síntesis de ADN; su exceso de acumulación causa disfunción de órganos a través de la producción de especies reactivas de oxígeno.

La cantidad total de hierro en el cuerpo es de aproximadamente 3-4 g, dos tercios de los cuales vienen del hierro contenido en los glóbulos rojos y del hierro reciclado por la destrucción de los mismos. El resto se almacena en forma de ferritina/hemosiderina, mientras que sólo el 1-2 mg de hierro se absorbe en el tracto intestinal y es el que circula en la sangre (162).

El metabolismo del hierro corporal es un sistema semicerrado, y está regulado por varios factores. En la circulación, el hierro va generalmente unido a la transferrina y la mayor parte se utiliza para la eritropoyesis médula ósea (163).

No existe un mecanismo activo para excretar el hierro del cuerpo, por lo que se puede producir una acumulación progresiva fácilmente como resultado de transfusiones a largo plazo. En mujeres, la menstruación supone una pérdida pasiva de hierro cíclica.

El hierro ingerido se clasifica como el hierro no hemo y hierro hemo. El hierro no hemo derivado de vegetales, se compone principalmente de hierro férrico inorgánico Fe (III) y tras su reducción a ferroso Fe (II), es absorbido en los enterocitos a través del transportador de metal divalente 1 (DMT1) (164). El hierro hemo de origen animal se absorbe a través de una proteína portadora de hemo en los enterocitos. De los enterocitos pasa al espacio vascular a través de la ferroportina en forma de Fe (II), posteriormente se oxida y se une a la transferrina (165).

La vida media de circulación de los glóbulos rojos es aproximadamente de 120 días, pasado este tiempo los macrófagos catabolizan el grupo hemo liberando el hierro intracelular a la circulación a través ferroportina, uniéndose este a la transferrina y siendo reutilizado para la eritropoyesis médula ósea.

El hígado es un importante órgano de almacenamiento de hierro, en el que el exceso de este metal se almacena en forma de ferritina y hemosiderina. Los hepatocitos

tienen tres vías para la absorción de hierro de la circulación, dos de ellas dependientes de transferrina y otra independiente (166).

Dentro de las células, el hierro se almacena en las proteínas ferritina o hemosiderina. La *ferritina* es una proteína citoplasmática, que almacena hierro como fosfato de hidróxido de hierro, de una manera controlada. Cada molécula puede almacenar hasta 4.500 Fe (III) dentro de la cubierta de la proteína (167) y liberar mayores cantidades de hierro cuando el cuerpo padece de deficiencia de hierro.

La mayoría de la ferritina está presente en el hígado, el bazo y la médula ósea, y una cantidad traza se encuentra en la sangre en forma de ferritina sérica. Además del hierro de la ferritina, hay una fracción de hierro lábil en plasma con el fin de facilitar acciones biológicas que implican a los átomos de hierro. La mayor parte del hierro lábil en plasma es hierro férrico unido a difosfato de adenosina o citrato, y una pequeña cantidad se reduce a hierro ferroso y circula libre, siendo el responsable de las reacciones de oxidación-reducción.

5. 2. 1 Síntesis del grupo hemo

La primera reacción en la biosíntesis del hemo tiene lugar en la mitocondria e involucra la condensación de glicina y succinilCoA a través del enzima ácido δ -aminolevulínico sintasa (ALAS), formando el ácido δ -aminolevulínico (ALA). Posteriormente el ALA es transportado al citosol donde la ALA dehidratasa (también conocida como porfobilinógenosintasa) dimeriza a 2 moléculas de ALA, para producir un compuesto de anillo de pirrol, el porfobilinógeno.

El siguiente paso en la vía involucra una condensación de cuatro moléculas de porfobilinógeno para producir hidroximetilbilano. La enzima requerida para esta condensación se denomina porfobilinógenodeaminasa o uroporfirinógeno I sintasa. El hidroximetilbilano se convierte en uroporfirinógeno III, gracias a la uroporfirinógeno III sintasa, que realiza la ciclación del tetrapirrol lineal hidroximetilbilano, para formar uroporfirinógeno III, asimétrico. El uroporfirinógeno III se convierte en coproporfirinógeno III. Éste se transforma en protoporfirinógeno IX que gracias a la oxidasa de protoporfirinógeno se transforma en protoporfirina IX. La ferroquelatasa produce la inserción de un átomo de hierro ferroso en el centro del anillo de la

protoporfirina IX, formando así el grupo hemo (168). La figura 14 esquematiza el proceso de síntesis.

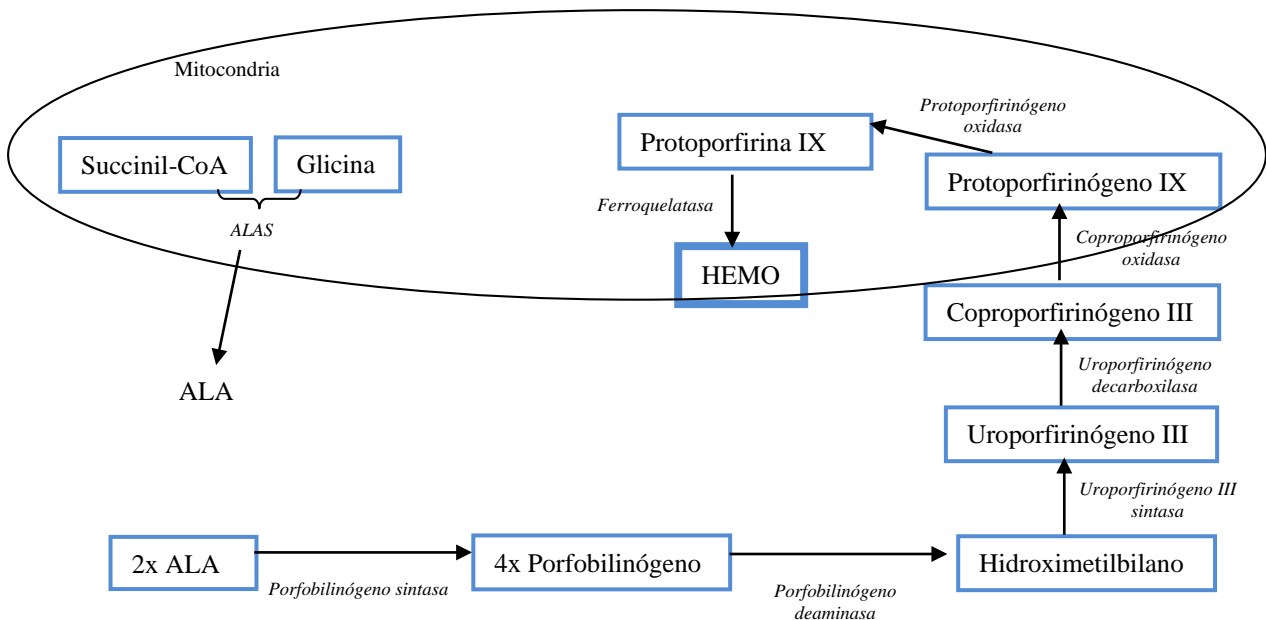


Figura 14. Esquema de síntesis de grupo hemo.

Las hemoproteínas poseen diversas funciones biológicas, incluyendo el transporte de gases diatómicos, la catálisis química y la transferencia de electrones en las reacciones redox. En las reacciones de las peroxidases, la molécula de porfirina sirve además como fuente de electrones. Las hemoproteínas son fundamentales para múltiples procesos biológicos, entre ellos, como veremos a continuación, para la síntesis de hormonas tiroideas.

5.3 Bocio y déficit de hierro

En el año 2000 Zimmerman et al. (169) publicaron su trabajo sobre la persistencia de bocio en niños con déficit de yodo y ferropenia. Los efectos del déficit de yodo eran ampliamente conocidos por estos investigadores; también se conocían los efectos del déficit de selenio (170, 171) y de vitamina A (172). Las alteraciones en la hormonogénesis tiroidea habían sido descritas por varios autores (123, 173); sin embargo sobre la relación de la ferropenia y el bocio se había investigado poco y no se había logrado mostrar resultados concluyentes (172). El objetivo del estudio conducido por Zimmerman fue investigar la relación existente entre el déficit de hierro y de yodo, así como determinar si niños con deficiencia de yodo y bocio que además padecían anemia ferropénica, podrían sintetizar hormonas tiroideas y lograr una reducción del tamaño glandular tiroideo, al experimentar una corrección de la deficiencia de hierro.

Para llevar a cabo dicho estudio seleccionaron una población de niños con edades comprendidas entre 6 y 15 años de un área con bocio endémico de la Costa de Marfil. Se recogieron muestras de orina para la medida del yodo urinario, muestras de sangre en las que se analizaron los niveles de hemoglobina, ferritina sérica, transferrina, selenio y retinol, así como muestras de sangre seca para la determinación de TSH, T4. El volumen glandular fue determinado mediante ecografía. Los niños se dividieron en dos grupos, el grupo 1 sin anemia y el grupo 2 con anemia ferropénica. Todos los sujetos de estudio recibieron una dosis oral de 0,4 ml de aceite yodado de semilla de amapola que contenía 200 mg de yodo. Las medidas se repitieron 1, 5, 10, 15 y 30 semanas tras la intervención. Los resultados revelaron una reducción del volumen glandular en ambos grupos en las 10 primeras semanas. Posteriormente en el grupo de pacientes con anemia, no se experimentó una reducción significativa de dicho volumen, mientras que en el grupo de pacientes sin anemia sí se observó una reducción mantenida. En ambos grupos no se identificaron diferencias significativas en los niveles de selenio y retinol. La única diferencia significativa hallada fue la presencia de anemia, por lo que se concluyó que el hierro debía tener un papel en el desarrollo de bocio.

Posteriormente, en el mismo año (174), estos autores publicaron la segunda parte de su estudio de intervención, en el que los sujetos con anemia, previamente tratados con suplementación de yodo, recibieron suplementación con hierro. Los niños del grupo 2 recibieron una dosis oral de 60 mg de sulfato ferroso cuatro veces por semana durante 12

semanas. A las 50 semanas de la intervención inicial con aceite yodado (8 semanas después de la suplementación con hierro) se midieron los niveles de hemoglobina, yodo urinario, TSH, T4 y volumen glandular en ambos grupos. Las mismas determinaciones se llevaron a cabo en ambos grupos a las 65 semanas.

Los resultados mostraron un aumento de la hemoglobina de 9,7 g/dl a 12,2 g/dl a las 30 semanas, permaneciendo anémicos sólo dos niños a las 50 semanas. El volumen tiroideo, que había experimentado un deceso en la reducción en las semanas 10-30, mostró una reducción significativa en las semanas 50 y 65, tras la suplementación con hierro. El yodo urinario se mantuvo en niveles elevados a lo largo de las 65 semanas, la TSH y T4 al inicio del estudio presentaban niveles normales, experimentando un descenso significativo de los niveles de TSH y un aumento significativo de los niveles de T4 en el grupo de los pacientes sin anemia, atribuido al efecto del yodo. La figura 15 muestra el descenso del volumen glandular en ambos grupos a lo largo del estudio.

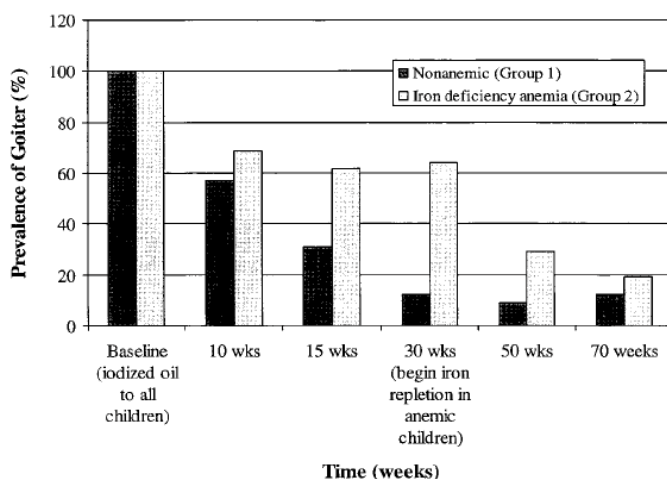


Figura 15. Volumen glandular en sujetos con y sin anemia a lo largo de las semanas post intervención con yodo y hierro. Zimmerman et al. (174).

Como conclusión se estableció que la suplementación con hierro mejora la eficacia de la administración de aceite yodado en niños con bocio y anemia ferropénica.

A la luz de los resultados de este estudio, se planteó que no sólo debía ser tratado el déficit de yodo, sino que se debía hacer una doble fortificación con hierro y yodo, para tratar la deficiencia de hierro ampliamente extendida, así como incrementar la eficacia de la suplementación con yodo en aquellas poblaciones afectas de ambos déficits (174).

En línea con estos estudios, también llevados a cabo en la Costa de Marfil por investigadores del mismo grupo que Zimmerman, Hess et al. (175) publicaron los resultados de su estudio de intervención con suplementación con hierro. En Costa de Marfil se había iniciado un programa universal de consumo de sal yodada en el año 1997. En este estudio, llevado a cabo en escuelas primarias en niños entre 5 y 14 años, aquellos con anemia y ferropenia (excluyendo aquellos con hemoglobina $<8\text{g/dl}$) fueron asignados de forma aleatoria en dos grupos. El primero de ellos recibió tratamiento con sulfato ferroso (60 mg de hierro elemental) en una cantidad de 4 comprimidos por semana durante 16 semanas. El otro grupo recibió placebo. La mitad de los niños de cada uno de los grupos recibió además una dosis de 0,4 ml de aceite yodado de semilla de amapola con 200 mg de yodo elemental. Se recogieron datos de hemoglobina, ferritina, TSH, T4L y volumen glandular a las 1, 6, 12 y 20 semanas tras la intervención.

El estudio mostró los siguientes resultados: la mediana de yodo en la orina se mantuvo adecuada ($>100\ \mu\text{g/l}$) durante todo el estudio en los niños que sólo consumían sal yodada. El yodo adicional dado como aceite yodado aumentó las concentraciones de yodo en la orina significativamente, pero por lo demás no tuvo ningún otro efecto discernible.

La hemoglobina y el estado de hierro a las 20 semanas fue significativamente mejor después de tratamiento con hierro que después de la administración de placebo ($p < 0,05$).

A las 20 semanas, la reducción media en el tamaño de la glándula tiroidea en el grupo tratado con hierro fue de casi el doble que en el grupo placebo ($22,8 \pm 10,7\%$ en comparación con $12,7 \pm 10,1\%$, $p < 0,01$).

A las 20 semanas, la prevalencia del bocio fue del 43% en el grupo tratado con hierro en comparación con el 62% en el grupo placebo ($p < 0,02$) (tabla 6).

No hubo diferencias significativas entre los grupos en la TSH o T4 en suero al inicio o durante la intervención.

Con respecto al estudio previo de Zimmerman, Hess et al. introdujeron un grupo control con bocio y anemia ferropénica que no fue tratado con hierro, demostrando que el suplemento de hierro mejora la eficacia de la sal yodada en los niños con bocio y deficiencia de hierro.

Se concluyó con el estudio que una alta prevalencia de deficiencia de hierro en los niños en zonas de bocio endémico, puede reducir la eficacia de la profilaxis con yodo.

Tiempo	Grupo	Volumen tiroideo (ml)	Cambios desde el basal (%)	Sujetos con bocio (%)
Semana 0				
	Suplemento hierro	5,6 (3,5-16,4)	-	-
	Placebo	5,8 (3,4-24,7)	-	-
Semana 6				
	Suplemento hierro	5,6 (2,9-15,4)	-0,9±13,4	58 (68)
	Placebo	5,8 (2,4-22,7)	3,4±13,5	64 (78)
Semana 12				
	Suplemento hierro	4,9 (2,5-16) ¹	-13,2±11,6	46 (54)
	Placebo	5,2 (2,4-22,7)	-7,9±11,1	51 (63)
Semana 20				
	Suplemento hierro	4,3 (2,1-12,9) ^{2,3}	-22,8±10,7 ^{3,4}	37 (43) ⁵
	Placebo	5,1 (2,1-21,4) ⁶	-12,5±10,1	50 (62)

Tabla 6. Diferencias en volumen tiroideo entre el grupo tratado con hierro y el grupo placebo. 1,3: Diferencia estadísticamente significativa con respecto al grupo basal (semana 0) $p < 0,05$ (1) $p < 0,01$ (2). 2,4: diferencia estadísticamente significativa con respecto a placebo en semana 20, $p < 0,01$. 5: diferencia estadísticamente significativa en semana 20 con respecto a placebo, $p < 0,02$. 6: estadísticamente significativo con respecto a basal del grupo placebo, $p < 0,05$. Adaptada de Hess et al. (175).

En el mismo año que Hess et al., Azizi et al. (176) publicaron sus estudios sobre la relación entre ferropenia y bocio en Irán. Se realizó un estudio transversal en escolares de 26 provincias iraníes. 36178 niños en edad escolar, de aproximadamente 1200 de cada provincia, fueron clasificados en distintos grados de bocio, según los criterios de la OMS. Se obtuvieron muestras de orina y suero de 2917 niños y se midieron concentraciones de TSH, yodo en la orina, ferritina sérica, T4, T3. Las tasas de bocio totales fueron de 80 y 20% en niños con concentraciones de ferritina < 10 mg/dl y ≥ 10 mg/dl, respectivamente ($p < 0,001$). Una importante limitación de este estudio fue que la catalogación de bocio se hizo de forma manual por los profesionales sanitarios, no mediante ecografía; no obstante, se encontraron diferencias estadísticamente significativas que van en la misma línea apuntada por el resto de investigadores, de que la ferropenia es un factor bociógeno.

También en Irán, en la provincia de Isfahán, Hashemipour et al. (177) llevaron a cabo un estudio transversal para determinar, entre otros factores, la prevalencia de bocio entre los escolares afectados de ferropenia. De nuevo el estudio plantea limitaciones similares al anterior; además de ser un estudio transversal, el grado de bocio se estableció mediante criterios clínicos según los grados de la OMS por dos endocrinólogos. 2331 escolares de edades comprendidas entre 6 y 13 años, se inscribieron en el estudio. El 32,9% de los niños ($n = 767$) fueron diagnosticados de bocio. No se encontraron diferencias significativas de la excreción de yodo en orina entre el grupo de niños con bocio y aquellos sin bocio. La prevalencia de ferropenia entre los grupos con bocio y sin bocio, fue de 9,6% y 3,1% respectivamente OR 3,35, IC 95% 1,32-8,50 con una $p = 0.007$.

En la misma línea que los estudios anteriores conducidos en Costa de Marfil e Irán, en la Unión Territorial de Chandigarh, India, Das et al. (178) publicaron sus investigaciones sobre la persistencia de bocio a pesar de la corrección de la deficiencia de yodo. Estos autores plantearon en su estudio analizar si la persistencia de bocio en dicha población se debía a otros déficits nutricionales o tal y como habían sugerido otros estudios, al padecimiento de autoinmunidad tiroidea (179). El estudio se llevó a cabo en dos fases, en la primera 2148 niños entre 6 y 16 años fueron examinados por médicos especializados, para establecer el diagnóstico de bocio. Los niños se dividieron en dos grupos según si padecían o no bocio. Se tomaron muestras sanguíneas y urinarias para determinaciones de yoduria, hemoglobina en suero, TSH, T3, T4, anticuerpos anti TPO, ferritina y selenio.

Los resultados mostraron una prevalencia de anemia de 31,7%. En el 37,4% de los niños con bocio, la hemoglobina era inferior a 12, mientras que en los niños sin bocio la prevalencia era de 24,8%, siendo esta diferencia estadísticamente significativa $p < 0,01$. También se observaron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de ferritina: el 86,7% de los niños con bocio padecían niveles de ferritina $< 50 \mu\text{g/l}$, frente al 78,8% de los controles sin bocio ($p < 0,057$) y en los casos de hipoferritinemia severa ($< 12 \mu\text{g/l}$), el 20,6% de los niños con bocio presentaban dichos niveles, frente al 6,4% de aquellos sin bocio ($p < 0,001$).

La excreción urinaria de yodo media fue de $137 \mu\text{g/l}$ en niños con bocio y $130 \mu\text{g/l}$ en niños sin bocio, no siendo la diferencia estadísticamente significativa.

Un total de 4,9% de niños con bocio tenían anticuerpos anti TPO positivos, mientras que un 1,9% de niños sin bocio padecían autoinmunidad. La media de selenio en suero fue de 191 $\mu\text{g/l}$ en niños con bocio y de 193,5 $\mu\text{g/l}$ en el grupo de niños sin bocio.

En un análisis de regresión múltiple considerando el bocio como variable dependiente y el sexo, yoduria, hemoglobina, ferritina, positividad de anticuerpos anti-TPO, niveles de selenio en suero y el hábito tabáquico como variables independientes, sólo los niveles de ferritina mostraron una asociación estadísticamente significativa (OR 2,8, IC 95%: 1,2-6,37, $p=0,017$). Usando el coeficiente de correlación de Spearman, sólo la ferritina y los niveles de hemoglobina mostraron una correlación negativa con la presencia de bocio ($r=-0,22$, $p=0,008$ para ferritina y $r=-0,14$, $p=0,007$ para hemoglobina).

Por tanto, también este amplio estudio poblacional mostró que la prevalencia de bocio en una región con ingesta suficiente de yodo, se relaciona con los niveles de ferritina sérica.

5.4 Déficit de hierro y alteraciones hormonales tiroideas

Como hemos mencionado hasta ahora, diversos estudios relacionan la persistencia de bocio en áreas con ingesta suficiente de yodo, con la carencia de hierro suficiente en la dieta. Numerosos autores desde los años ochenta habían descrito ya la relación entre la disfunción hormonal tiroidea y la presencia de ferropenia.

Dillman et al. (180) publicaban en 1980 su trabajo en el que se explicaba que las ratas sometidas a temperaturas de 4°C sufrían hipotermia si padecían déficit de hierro. Atribuyeron este efecto a un déficit de síntesis de T3, que comprobaron al compararlas con controles sin ferropenia. Posteriormente realizaron experimentos en los que se corregía la ferropenia y se las sometía de nuevo a bajas temperaturas, recuperando estos animales la capacidad de producir niveles adecuados de T3, evitando así desarrollar síntomas de hipotermia.

Además, los mismos investigadores sometieron a ratas tiroidectomizadas con bajos niveles de ferritina a condiciones de bajas temperaturas y las trataron de diferentes formas: un grupo recibió infusión de T3 y otro infusión de T4. Aquellas ratas que recibieron infusión de T3 no mostraron signos de hipotermia, mientras que aquellas ratas tiroidectomizadas y ferropénicas que recibieron infusión de T4, desarrollaron hipotermia y se observó que presentaban bajos niveles de T3. Fue entonces cuando constataron que

la ferropenia alteraba la conversión de T4 en T3 y los bajos niveles de esta hormona, hacían que se desarrollara hipotermia en estos animales. La figura 16 muestra un esquema de los trabajos de Dillman et al.

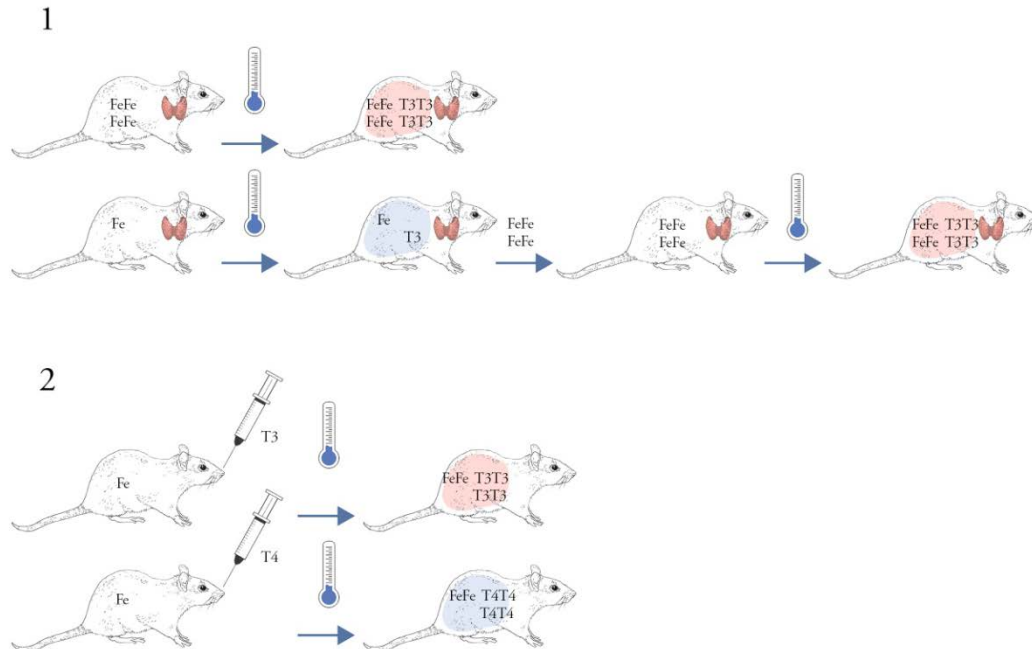


Figura 16. Esquema trabajos realizados por Dillman et al. Ilustración: R. Espín.

Tres años después, Chen et al. (181) publicaron experimentos nuevamente realizados en ratas con ferropenia. En el primer experimento se dividió a las ratas en dos grupos, uno recibió una dosis de 6 ppm de hierro y diferentes combinaciones de grasas y el otro recibió 240 ppm y diferentes combinaciones de grasas. A las tres semanas se analizaron los niveles de triglicéridos, T3 y T4, encontrando en aquellas con baja ingesta de hierro, niveles elevados de triglicéridos y bajos de T4 y T3. Posteriormente se proporcionó una dieta rica en hierro a las ratas previamente alimentadas con 6 ppm de hierro y se comprobó que los niveles de triglicéridos descendían y los niveles de T4 y T3 ascendían a cifras similares a los presentados por aquellas que desde el principio habían recibido la dosis alta de este micronutriente.

Un segundo experimento se realizó alimentando a las ratas con diferentes dietas con distintos contenidos de hierro (3, 6, 10, 15, 30 y 60 ppm) durante cuatro semanas. Se analizaron entonces los niveles de triglicéridos, T4 y T3, observando que los niveles de

las hormonas tiroideas eran más elevados y los niveles de triglicéridos más bajos de forma progresiva en las ratas alimentadas con más cantidad de hierro.

Esto les llevó a concluir que los niveles de hierro tienen un efecto sobre las hormonas tiroideas y estas sobre los niveles de triglicéridos.

Beard et al. (182) en 1984 atribuían el descenso de la síntesis de hormonas tiroideas a los niveles de hemoglobina y no al déficit de hierro. Apoyaban su tesis en experimentos realizados también en ratas con anemia ferropénica y ratas sin anemia. Demostraron que al someter las ratas anémicas a bajas temperaturas, desarrollaban hipotermia y al realizarles una transfusión y restablecer niveles normales de hematocrito, recuperaban la correcta capacidad termorreguladora. En las ratas anémicas sometidas a frío, observaron escaso aumento de las hormonas tiroideas. Se concluyó que el escaso aporte de oxígeno a los tejidos, fruto de la anemia, era el responsable del desarrollo de hipotermia.

En el mismo año Martínez-Torres et al. (148) realizaban experimentos a bajas temperaturas, esta vez en humanos. 21 sujetos fueron divididos en tres grupos según sus niveles de hierro: 7 sujetos sin anemia ni ferropenia, 6 sujetos con ferropenia sin anemia y 8 sujetos con anemia ferropénica. Dichos sujetos fueron sometidos a una temperatura inicial en un baño a 36°C, posteriormente se enfrió de forma rápida el agua hasta los 28°C y se observaron los efectos durante una hora.

La temperatura oral de los sujetos del primero grupo bajó 0,2°C, la del segundo grupo 0,5°C y la del tercer grupo 0,9°C. Los niveles de norepinefrina fueron más elevados en los grupos con ferropenia (con y sin anemia) a 36°C y el consumo de oxígeno aumentó de manera más significativa en aquellos grupos con déficit de hierro, sin embargo los niveles de T3 fueron un 10% inferiores en los sujetos con ferropenia.

Experimentos posteriores sugirieron que el déficit de hierro alteraba la secreción hipotalámica de TRH (183). Ratas con y sin déficit de hierro fueron expuestas a temperaturas de 4°C durante una y 5 horas. Se midieron los niveles de TSH, T4L y T3L constatando que en ratas sin ferropenia había un ascenso de las tres hormonas, mientras que dicha respuesta no se producía en aquellas con ferropenia. Sin embargo cuando se estimulaba la hipófisis con TRH, se demostraba ascenso de los tres niveles hormonales,

tanto en ratas como con ferropenia como en aquellas con niveles normales de hierro. La figura 17 esquematiza los trabajos de Tang et al.

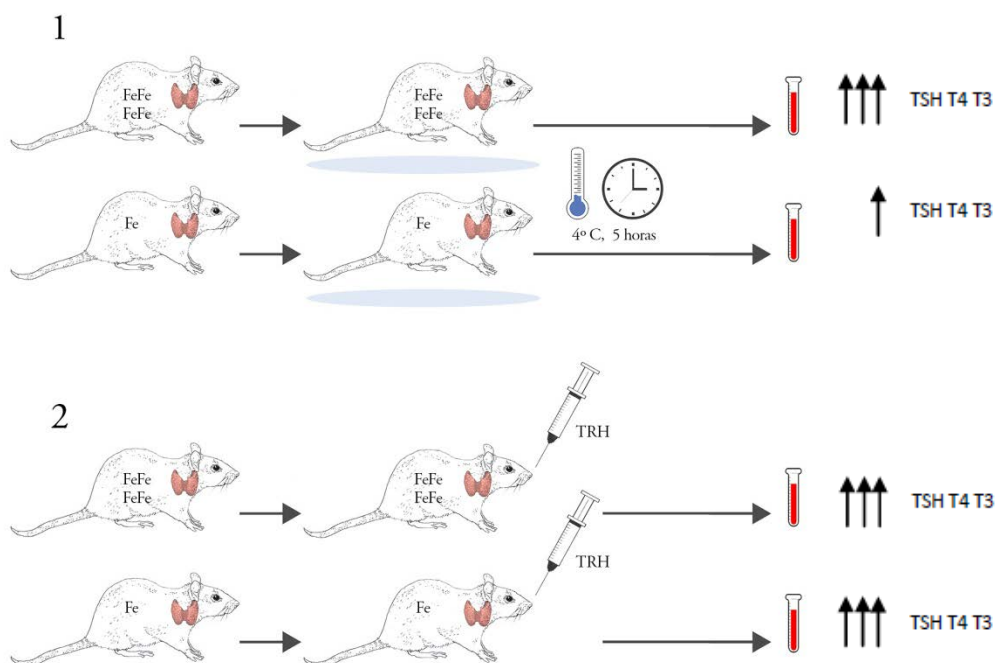


Figura 17. Esquema de los trabajos de Tang et al. Ilustración: R. Espín.

Hasta 1988 los estudios habían centrado los experimentos en estímulo de la liberación hormonal mediante bajas temperaturas. En 1989 Beard et al. (123) analizaron los niveles hormonales en ratas con y sin déficit de hierro en condiciones basales y tras estímulo con TRH. Descubrieron que las ratas con ferropenia tenían niveles basales más bajos de TSH y mala respuesta a la infusión de TRH exógena. Además presentaban niveles más bajos de T3 y actividad disminuida de la desyodasa hepática, siendo el recambio de T3 más bajo que en los controles sin ferropenia. Atribuyeron, como ya había apuntado Dillman, la inadecuada termogénesis en ratas con anemia ferropénica a los bajos niveles de T3.

Un año más tarde, los mismos autores del estudio previo, demostraron que la corrección de la ferropenia restablecía la producción hepática de T3, sin poder demostrar el mismo efecto al corregir sólo el hematocrito mediante transfusión (184).

Smith et al. en 1992 publicaron los resultados de su investigación en ratas con ferropenia ovariectomizadas sometidas a distintos tratamientos con estrógenos y progesterona (185). En ellas encontraron niveles significativamente más bajos de T3 y T4, así como una menor tasa de actividad de la desyodasa hepática, en consistencia con lo que se había propuesto con anterioridad por Beard et al. Estos autores concluyeron que además, este efecto estaba alterado por los estrógenos ováricos al influir sobre la desyodasa del tejido adiposo pardo.

Continuando con sus investigaciones, estos autores publicaron estudios realizados en ratas con ferropenia, que fueron sometidas a cinco dietas distintas con diferentes composiciones grasas y diferente contenido en hierro. El estudio objetivó que la deficiencia de hierro producía un descenso en los niveles plasmáticos de T4 y T3 y un aumento de la desyodación hepática de T3r in vitro, lo que sugería que en condiciones de ferropenia, estos animales tendían a metabolizar hormonas tiroideas por una vía inactivadora hacia T3r; siendo esas alteraciones reversibles con la repleción tisular de hierro (173).

La producción alterada de hormonas tiroideas fue estudiada en mayor profundidad por el grupo de Beard en un experimento llevado a cabo en ratas Sprague-Dawley (186). Dichas ratas se dividieron en tres grupos: uno fue sometido a una dieta baja en hierro, otra a dieta adecuada en hierro y un tercer grupo con ferropenia se sometió a tratamiento con levotiroxina. Dos experimentos se llevaron a cabo, uno a temperatura normal de 30°C y otro a bajas temperaturas (15°C).

Los niveles de T4 fueron un 60% más bajos en las ratas con déficit de hierro a temperatura de 30° y un 40% inferiores en el grupo de déficit de hierro a 15°C. El grupo de ratas con anemia ferropénica que fue tratado con levotiroxina a 15°C normalizaron los niveles de T4.

En el caso de T3 se hallaron niveles significativamente más bajos en ratas con ferropenia sometidos a 15°C de temperatura y este grupo normalizó los niveles de T3 al recibir tratamiento con levotiroxina.

No se hallaron diferencias entre las actividades de las desyodasas hepáticas ni del tejido adiposo que pudieran explicar los niveles bajos de T3 en las ratas con ferropenia. Este estudio contradecía los hallazgos previos publicados tanto en su mismo grupo, como

por Smith; sugiriendo que debía haber una causa diferente de la desyodasa que explicara el padecimiento de niveles bajos de T4 y T3.

Se han llevado a cabo diferentes estudios poblacionales para comprobar en humanos los hallazgos demostrados en ratas.

Tienboom et al. no pudieron constatar alteraciones en los niveles hormonales en la población estudiada con ferropenia y tampoco observaron cambios en los niveles hormonales tras la corrección del déficit de hierro (187).

Eftekahari et al. en una muestra de niñas adolescentes con ferropenia demostraron una asociación de los niveles de T4 y TSH con la ferropenia, mostrando niveles bajos de T4 y elevados de TSH. También se evidenció una ratio T3/T4 elevada y niveles más elevados de T3r asociados con la ferropenia. No hubo asociación con los niveles de T3 (188).

Un año más tarde el mismo grupo de investigadores publicó los resultados, sobre la función tiroidea, de la corrección del déficit de hierro en la población anteriormente estudiada. Esta intervención demostró un incremento significativo de los niveles de T4, T4L, T3, ratio T3/T4 y una reducción de los niveles de T3r en el grupo tratado con hierro. Los resultados en T3 libre y TSH no fueron estadísticamente significativos (189).

Akhter et al. llevaron a cabo un estudio para evaluar la relación entre la hormonogénesis tiroidea y el déficit de hierro (190). Llevaron a cabo un estudio de casos control en que pacientes con niveles de ferritina $<12 \mu\text{g/l}$ se seleccionaron como casos ($n=36$) y sujetos sanos con niveles normales de ferritina se seleccionaron como controles ($n=36$). Se midieron niveles de TSH, T4L, T3L y ferritina. Los niveles de TSH fueron de $3.32 \pm 1.54 \mu\text{UI/ml}$ en los casos $1.89 \pm 0.86 \mu\text{UI/ml}$ en los controles. Los niveles de T4L $11.66 \pm 1.77 \text{ pmol/l}$ y $13/10 \pm 1.36 \text{ pmol/l}$ respectivamente para casos y controles y los niveles de T3L 3.00 ± 0.68 y $3.31 \pm 0.61 \text{ pmol/l}$ respectivamente para casos y controles. Todos ellos mostraron diferencias estadísticamente significativas. La correlación entre TSH y ferritina sérica fue negativa estadísticamente significativa en los controles, pero no significativa en los casos. Ambas T4 y T3 libres mostraron una correlación positiva con los niveles de ferritina, pero no llegó a ser estadísticamente significativa. Aunque la correlación no llegó a ser estadísticamente significativa, sí lo fueron los niveles en los

diferentes grupos, lo que les llevó a concluir que el déficit de hierro produce alteraciones en la síntesis de hormonas tiroideas.

Estudios recientes realizados en embarazadas muestran una asociación significativa entre bajos niveles de T4 y ferropenia (37). Un total de 3340 de embarazadas en semana 12 de gestación y 1052 mujeres en edad fértil con autoinmunidad tiroidea negativa y suficiente ingesta de yodo fueron estudiadas. Se encontraron niveles bajos de T4 significativamente inferiores en mujeres gestantes y no gestantes con ferropenia. Un análisis de regresión logística mostró que el déficit de hierro es un factor de riesgo independiente para la hipotiroxinemia severa y moderada tanto en gestantes (OR=2.440, IC95%: 1.324-4.496, $p=0.004$; y OR=3.278, IC95%: 1.443-7.446, $p=0.005$, respectivamente para hipotiroxinemia moderada y severa) como en mujeres en edad fértil no gestantes (OR= 2.662, IC95%:1.330-5.329, $p=0.006$; y OR=3.254, IC95%: 1.375-7.700, $p=0.007$, respectivamente para hipotiroxinemia moderada y severa). No se midieron en este estudio los niveles de T3.

Refaat (191) concluyó en su estudio realizado en mujeres en edad fértil de Arabia Saudí que la anemia es prevalente entre las mujeres en edad fértil, siendo más prevalente en aquellas con disfunción tiroidea (44% frente a 14,3% $p<0,05$). El hematocrito, hemoglobina, hierro sérico y la ferritina presentaban niveles inferiores en el grupo de pacientes con trastornos tiroideos que en las mujeres eutiroideas. No pudo demostrar la relación entre niveles de ferritina y T4, sin embargo sí hubo una asociación significativa entre índices eritrocitarios.

Katiwada et al. presentaron sus resultados sobre la asociación de déficit de hierro y alteraciones en la función tiroidea. La anemia resultó ser frecuente en el grupo de pacientes con hipotiroidismo tanto clínico como subclínico. El riesgo relativo de padecer hipotiroidismo clínico y subclínico en niños con anemia y ferropenia fue de 5.513 (IC95%: 2.844-10.685, $p<0.001$) y 1.939 (IC95%: 1.091-3.449, $p=0.023$) respectivamente comparado con niños sin anemia ni ferropenia. La TSH presentaba una correlación negativa estadísticamente significativa con la hemoglobina ($r = -0.337$, $p<0.001$) y la saturación de transferrina (192).

Los estudios anteriormente expuestos en ratas muestran de forma consistente un descenso en los niveles de hormonas tiroideas periféricas, sin embargo en humanos los resultados son más variables. Analizando cada estudio por separado existen importantes diferencias entre los niveles de ferritina considerados como diagnósticos de ferropenia. Otros estudios analizaron la relación entre anemia y disfunción tiroidea sin tener en cuenta la autoinmunidad tiroidea, que podría jugar un papel de confusión alterando el metabolismo del hierro y causando anemia sin ferropenia (193).

Los estudios de Eftekahari en población femenina adolescente iraní, que muestra en un estudio prospectivo mejoría en los parámetros hormonales tras la corrección del déficit de hierro, y el estudio llevado a cabo en mujeres en edad fértil en China en los que se propugna el hierro como factor de riesgo independiente para el desarrollo de hipotiroxinemia; así como los estudios de relación entre bocio y ferropenia de Zimmerman y Hess orientan a la importancia de considerar la ferropenia como un factor consistente de patogénesis en la función tiroidea.

5. 4. 1 Participación del hierro en la hormonogénesis tiroidea

Hasta ahora se han presentado diferentes estudios, que sugieren que el déficit de hierro altera la producción de hormonas tiroideas mediante diferentes mecanismos.

Uno de los mecanismos fisiopatológicos consistiría en que al reducir la cantidad de grupo hemo sintetizado, se provocaría una eritropoyesis ineficaz, reduciendo así el transporte de oxígeno a los diferentes tejidos necesario para múltiples reacciones enzimáticas (182, 194), entre ellas las necesarias para la síntesis de hormonas tiroideas.

Asimismo, el déficit de hierro provocaría un inadecuado control del metabolismo hormonal por alteraciones hipotalámicas, reduciendo la secreción de TRH hipotalámica (186) y en consecuencia provocando una disminución de los niveles de TSH, T4 y T3.

También se reduciría la unión de la T3 a sus receptores nucleares y provocaría una menor actividad de la desyodasa hepática (173, 185).

En 2002 Hess et al. publicaron los resultados de su estudio sobre la influencia de la ferropenia en la actividad de la peroxidasa tiroidea (195).

Como ya hemos comentado la TPO es un enzima hierro-dependiente que cataliza los dos primeros pasos de la síntesis de la hormona tiroidea, la yodación de la tiroglobulina y el acoplamiento de los residuos de yodotirosina. La actividad de la TPO depende del grupo hemo contenido en su estructura. El déficit de hierro reduce la actividad de otras hemoproteínas como la citocromo oxidasa, mieloperoxidasa o succinatooxidoreductasa-ubiquinona (196). Guiados por estas premisas Hess et al. diseñaron un estudio con ratas anémicas sometidas a dietas con distinto contenido de hierro y midieron la actividad de la TPO.

Ratas Sprague-Dawley macho fueron asignadas a 7 grupos distintos. Tres grupos fueron asignados a recibir las dietas bajas en hierro, con contenido de 3, 7 y 11 $\mu\text{Fe/g}$ respectivamente. A su vez tres grupos control fueron alimentados con dieta suficiente de (35 $\mu\text{Fe/g}$). Otro grupo recibió la alimentación habitual normal. Los distintos grupos casos control se parearon por peso.

Los resultados del análisis hematológico mostraron una hemoglobina baja en los tres grupos de ratas con ferropenia al compararlas con sus parejas con alimentación suficiente en hierro $p < 0,0001$. Por regresión múltiple el déficit de hierro fue un factor independiente y significativo de niveles bajos de T3 ($p < 0,001$) y T4 ($p < 0,0005$).

La actividad de la TPO determinada por los ensayos de guayacol y yoduro mostró una reducción de la actividad de 56, 45 y 33% en los grupos de ratas ferropénicas alimentadas con 3, 7 y 11 $\mu\text{g/g}$ respectivamente (figura 18).

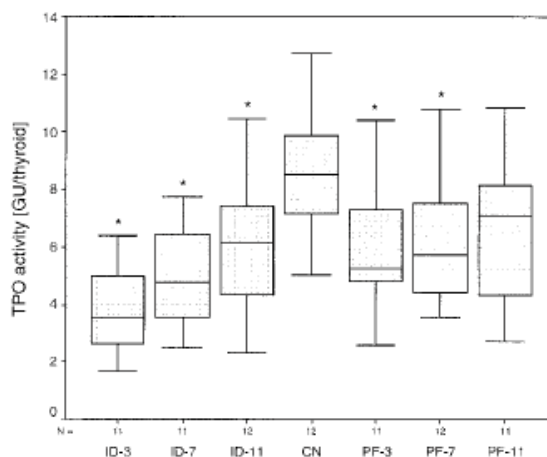


Figura 18. Actividad de la tiroperoxidasa en ratas con déficit de hierro (ID-3, ID-7, ID 11) sus controles apareados con reposición de hierro (PF-3, PF-7, PF-11) y el grupo control alimentado libremente. Hess et al. (195).

Al reducir la actividad de TPO, la deficiencia de hierro puede disminuir la incorporación de yodo en la tiroglobulina y el posterior acoplamiento de yodotirosinas para formar la hormona tiroidea.

Estos datos explicarían los niveles reducidos de T4 y T3 plasmáticos hallados en los sujetos con ferropenia.

Estos datos también proporcionan un mecanismo potencial para explicar los hallazgos de los estudios sobre el bocio y la utilización de yodo anteriormente comentados, que muestran que la suplementación con hierro en niños con bocio y anemia ferropénica mejora la respuesta tiroidea a la suplementación con aceite o sal yodados.

Sin embargo la reducción de la actividad de la TPO, no explica la falta de respuesta hipofisaria ante el descenso de las hormonas tiroideas y tampoco la disminución de la conversión periférica de T4 a T3 y la metabolización hacia T3r, no estando por tanto bien establecido aún el mecanismo fisiopatológico.

El déficit de hierro afecta a la hormonogénesis tiroidea a distintos niveles. La prevalencia de su carencia es elevada y sus repercusiones importantes, lo que nos hace pensar que en el estudio de la patología tiroidea, se debería tener en cuenta la presencia de ferropenia; con el fin de evitar los efectos deletéreos para la salud que ambas alteraciones juntas y por separado provocan.





OBJETIVOS



1. Objetivo principal

- Conocer la prevalencia de disfunción tiroidea en la población española y su distribución por edad y sexo.
- Estudiar la asociación de distintas variables clínicas, ambientales y demográficas con la presencia de disfunción tiroidea.

2. Objetivos secundarios

- Conocer la prevalencia de autoinmunidad tiroidea en la población española y su distribución por edad y sexo.
- Conocer la prevalencia de hipotiroxinemia aislada en la población española y su distribución por edad y sexo.
- Estudiar la implicación de un déficit nutricional frecuente como es la deficiencia de hierro en la fisiología tiroidea y concretamente en la probabilidad de presentar niveles descendidos de T4L y T3L.



MATERIAL Y MÉTODOS



Los datos analizados se recogieron a partir del estudio Di@bet.es. Dicho estudio se diseñó en el grupo de Epidemiología de la Sociedad Española de Diabetes (SED) y se llevó a cabo desde el Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM), el Instituto de Salud Carlos III (Ministerio de Ciencia e Innovación), en colaboración con la Sociedad Española de Diabetes (SED) y la Federación Española de Diabetes (FED).

El estudio fue coordinado por el comité ejecutivo del CIBERDEM y la SED formado por Federico Soriguer, Ramón Gomis, Luis Castaño, Gemma Rojo y Albert Goday. El investigador principal fue Federico Soriguer.

El estudio fue aprobado por varios comités de ética regional y comités de investigación clínica en toda España y se obtuvo consentimiento informado por escrito de todos los participantes.

El objetivo primario de dicho estudio era determinar la prevalencia global (conocida e ignorada) de diabetes mellitus tipo 2 en España, a partir de una muestra representativa de la población de todo el territorio estatal, incluyendo todos los grupos etarios adultos.

Entre los objetivos secundarios y terciarios destacaban establecer la prevalencia de otros procesos asociados a la diabetes mellitus como la hipertensión arterial, dislipemia, obesidad y síndrome metabólico, la asociación entre estas patologías y los hábitos nutricionales y de actividad física de la población; así como poner a disposición de la comunidad científica una colección de muestras biológicas (suero y sangre como fuente de DNA y orina) de una muestra representativa de todo el país, que permitiera realizar estudios de interacción genotipo-fenotipo-medioambiente. El proyecto sentó además las bases para determinar la incidencia de patologías metabólicas en la cohorte analizada. Hasta la fecha, el proyecto ha originado veinte publicaciones en revistas científicas.

Gracias al proyecto FIS PI11-02755: “Hormonas tiroideas y peso corporal. Un estudio poblacional del papel del receptor alfa de las hormonas tiroideas en la regulación del peso corporal”, financiado por el Instituto de Salud Carlos III; surgió la necesidad de

realizar un estudio poblacional para analizar la prevalencia de la disfunción tiroidea en la población española.

1. Diseño del estudio

Se trata de un estudio con base poblacional, transversal, con previsión de tamaño muestral para posibilitar la realización en el futuro de un estudio de seguimiento, longitudinal; con un muestreo por conglomerados.

1.1 Sujetos del estudio

Se realizó un cálculo de tamaño muestral, para lograr una muestra representativa de la población de todo el territorio estatal, incluyendo todos los grupos de edad adulta mayor de 18 años.

1.2 Tamaño muestral

Se calculó con una prevalencia esperada de diabetes mellitus tipo 2 (P) de un 10%, un margen tolerable de error en la estimación (D): 1,5% y un nivel deseable de confianza de la estimación de 95% ($z=1,96$); siguiendo los criterios de Schwartz (1985), un número mínimo de sujetos de 1536.

En base a otros estudios epidemiológicos se estimó una tasa de participación de un 60%, por lo que se amplió el tamaño muestral a 3072 personas y al aplicar un “efecto de diseño”, teniendo en cuenta el tipo de muestreo y la previsión para el estudio futuro de la cohorte, se calculó un tamaño final muestral de 6144 personas.

1.3 Técnica de muestreo

Se realizó un muestreo por conglomerados, siendo un conglomerado (unidad de muestreo) la zona básica de salud o centro de salud, según la comunidad autónoma.

Se seleccionaron 100 unidades de muestreo diferentes en todo el territorio nacional, de forma aleatoria con una probabilidad proporcional al tamaño de población que atendían (figura 19).

Dentro de cada unidad de muestreo, mediante un programa informático, se seleccionaron de forma aleatoria simple 100 personas con tarjeta sanitaria; de las que se obtuvo a través de los datos del Servicio de Salud de cada comunidad autónoma el nombre, sexo, fecha de nacimiento, domicilio, teléfono y número de la tarjeta sanitaria individual.

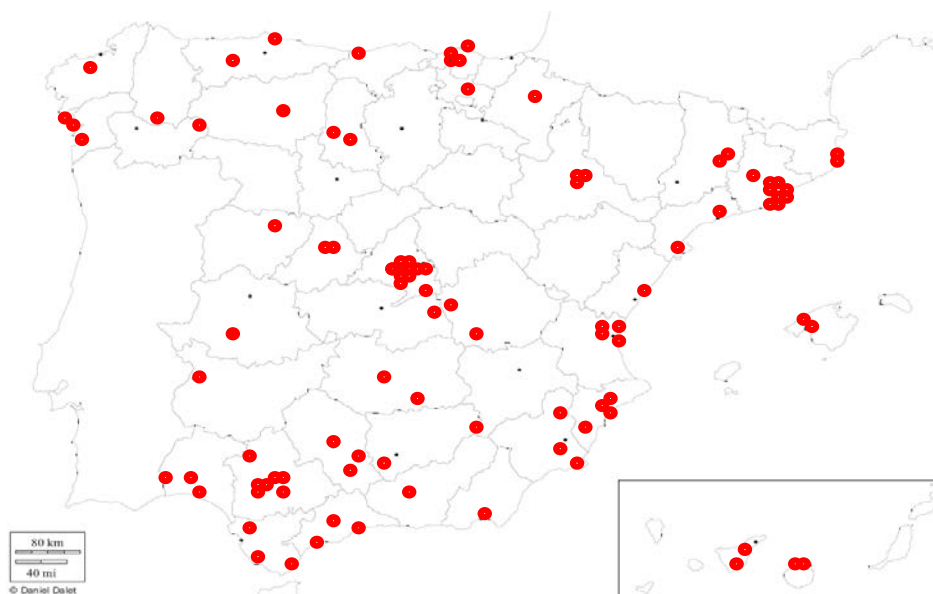


Figura 19. Detalle de las 100 zonas básicas de salud incluidas en el estudio Di@abet.es

Posteriormente, una vez seleccionadas las zonas básicas de salud, se dividió el país en 5 zonas de población equivalentes, para la realización del trabajo de campo, siendo cada una de ellas responsabilidad de un grupo de investigación (figura 20). Cada equipo de campo estuvo formado por una dietista y una enfermera, dirigida por el investigador principal de la zona correspondiente.



Figura 20. Distribución de las cinco zonas de población equivalentes responsabilidad de los distintos grupos de investigación.

1.4 Criterios de exclusión

Quedaron excluidos del estudio aquellos sujetos con enfermedad grave que les impidiera acudir a la cita del estudio, sujetos institucionalizados, gestantes y sujetos sometidos a cirugía en un plazo previo inferior a un mes.

De los más de 10.000 adultos elegibles un 55,8% acudieron al examen médico (5544 sujetos). De ellos un 9,9% fueron excluidos por los motivos anteriormente citados.

La muestra final fue de 5061 individuos de edades comprendidas entre 18 y 93 años, siendo el 41,6% hombres y el 58,4% mujeres.

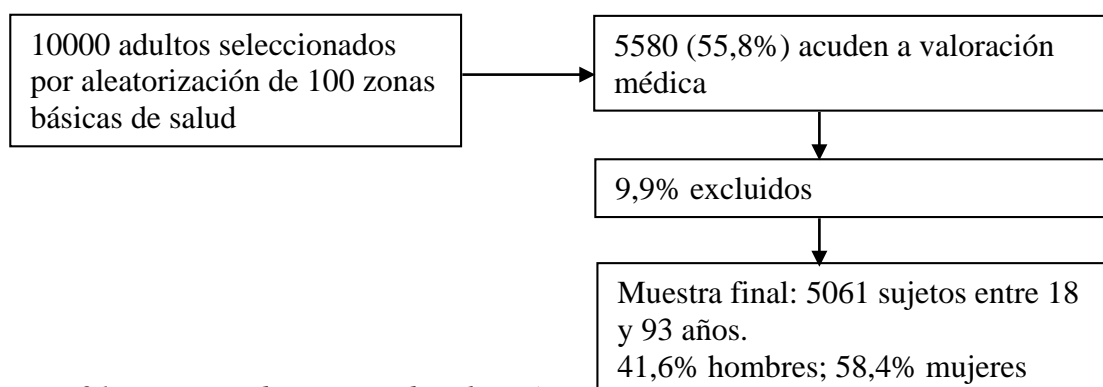


Figura 21. Esquema de proceso de selección

2. Procedimiento

El estudio de campo se desarrolló en tres años (2008-2010) por equipos formados por una enfermera y una nutricionista. Los participantes seleccionados fueron examinados en una única visita en su centro de salud entre las 8:30 y las 10.00 horas de la mañana, tras 10 horas de ayuno.

Se recogió en dicha valoración información mediante un cuestionario estructurado, administrado por el entrevistador. Posteriormente se procedió a un examen físico y a la extracción de una muestra de sangre.

3. Variables

Variables recogidas en el cuestionario estructurado:

Encuesta sociodemográfica y clínica:

- edad
- sexo
- nivel educativo
- estado civil
- situación laboral
- área de residencia
- historia previa de diabetes mellitus, hipertensión arterial, dislipemia, cardiopatía
- tratamiento farmacológico activo.

Encuesta sobre hábitos:

- tabaquismo
- consumo de alcohol
- frecuencia de consumo de alimentos
- nivel de actividad física diaria (197)

Encuesta de calidad de vida mediante el cuestionario SF-12 (198).

Exploración física:

En el examen físico se recogieron las siguientes variables métodos estandarizados (199).

- peso
- talla
- tensión arterial
- circunferencia de cintura
- circunferencia de cadera
- índice de masa corporal (IMC) calculado.

Muestras biológicas:

Por último, durante la visita se obtuvieron:

- muestras de sangre venosa en condiciones de ayuno
- muestra de sangre venosa tras sobrecarga oral de glucosa estandarizado (200)
- medida de glucemia capilar
- muestra de orina de primera hora de la mañana

Las muestras se centrifugaron inmediatamente y el suero se congeló hasta su análisis. Todas las muestras fueron enviadas por mensajería especializada para su almacenamiento.

Las muestras fueron gestionadas por el Biobanco del Hospital Regional Universitario de Málaga-IBIMA, que también pertenece el Biobanco del Sistema de Salud Pública Andaluza y el biorepositorio CIBERDEM (Instituto de Salud Carlos III) gestionado por el Biobanco IDIBAPS.

4. Categorización de variables

- Sexo:
 - Hombre
 - Mujer

- Edad:
 - <30 años
 - 30-40
 - 40-50
 - 50-60
 - 60-70
 - >70

- Índice de masa corporal
 - Normopeso
 - Sobrepeso
 - Obesidad grado I-II
 - Obesidad Grado III

- Tabaquismo
 - Fumador
 - No fumador/exfumador

- Diabetes
 - Sí
 - No

- Zona de residencia
 - Norte
 - Centro
 - Noreste
 - Levante
 - Sur

- Residencia en zona costera
 - Sí
 - No

- Distancia al mar
 - < 50 km
 - 50-100 km
 - > 100 km

- Altitud en cuartiles
 - Q1: <26 m
 - Q2: 26-208 m
 - Q3: 208-625 m
 - Q4: > 625 m

- Consumo de sal
 - Yodada
 - Sal marina/común

- Consumo de lácteos
 - ≤ 1 vez al día
 - 2 veces al día
 - ≥ 3 veces al día

- Yoduria
 - < 50 $\mu\text{g/l}$
 - 50-100 $\mu\text{g/l}$
 - 101-200 $\mu\text{g/l}$
 - 201-300 $\mu\text{g/l}$
 - > 300 $\mu\text{g/l}$

- Anti-TPO
 - >20 UI/l
 - 20-50 UI/l
 - 50-150 UI/l
 - >150 UI/l

5. Determinaciones de laboratorio

5.1 Bioquímica

Se analizaron en sangre venosa concentraciones séricas de glucosa, insulina, colesterol y triglicéridos por métodos enzimáticos y del colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad por un método directo. El colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad se estimó con la fórmula de Friedewald.

5.2 Hormonas tiroideas y autoanticuerpos

Se analizaron las concentraciones séricas de TSH, T4L, T3L y Anti-TPO de 4554 personas (90% de la muestra de estudio), mediante un inmunoensayo de electroquimioluminiscencia (Modular Analytics E170[®], cobas e 602, Roche Diagnostics, Basilea, Suiza).

La sensibilidad funcional del ensayo de TSH fue de 0.014 μ UI/ml. Los coeficientes de variación intraensayo fueron: TSH, 1,5-1,2%; T4L 1.8-1.6%; T3L 1.3-2.0% y Anti-TPO 4.8 -2.8%. El CV interensayo para los niveles altos y bajos de los materiales control de calidad de suero de TSH, T4L, T3L y AntiTPO fueron de 3.5 y 2.7%, 4.17 y 2,64%, 3.78 y 2.21% y 8.5 y 5,2%, respectivamente.

Todas las muestras se analizaron en el laboratorio de bioquímica del Hospital Regional Universitario de Málaga, que atiende a una población de 487857 personas de la ciudad de Málaga.

Los valores normales aplicando corrección según nuestros estudios propios (15) fueron los siguientes: TSH 0,20-5,00 μ UI/ml, T4L 11,0-22,0 pmol/l de T4L, T3L 3,1-6,8 pmol/l, Anti-TPO < 50 IU/l. Estos valores son los actualmente vigentes para definir la disfunción tiroidea en el área de referencia del hospital.

5.3 Creatinina y yodo en orina

Se realizaron mediciones de creatinina urinaria y yodo urinario (IU) en 4383 personas (86%). La creatinina se analizó mediante el método de Jaffe modificado (Randox Laboratories Ltd., Antrim, Reino Unido), utilizando un autoanalizador A15 (BioSystems, Barcelona, España). El yodo urinario se analizó mediante el método modificado de Benotti y Benotti (201). El coeficiente de variación del IU intra e inter ensayo fue de 2.01% y 4.53%, respectivamente. Además, el análisis del yodo urinario fue sometido a un programa de evaluación externa de calidad para la determinación de yodo en la orina por la Asociación Española de Screening Neonatal (AECNE). El material de referencia fue Seronorm TM Trace Elements Urine[®], con una puntuación z promedio de 0,3.

Todas las muestras se analizaron en el Laboratorio de Investigación del Hospital Regional Universitario de Málaga (Málaga, España). Los niveles de yodo urinario fueron clasificados en categorías según las recomendaciones actuales de la OMS, UNICEF y el Consejo Internacional para el Control de la deficiencia de yodo (202). Los niveles de yodo urinario en esta población (Di@bet.es) se han divulgado previamente por Soriguer et al. habiendo sido catalogada como un área con suficiente ingesta de yodo (mediana de yoduria 117,2 µg/l) (76).

5.4 Ferritina

Se analizaron los niveles de ferritina sérica en 4782 personas mediante inmunoquimiofluorescencia en el analizador Architect I2000[®] (Abbott Laboratories SA, Madrid, España). El coeficiente de variación intraensayo fue de 5,6%, la sensibilidad funcional del ensayo fue de 0.1055 ng/ml.

6. Clasificación de la disfunción tiroidea

La disfunción tiroidea fue definida según los siguientes criterios:

- **Hipotiroidismo tratado:** sujetos tratados con levotiroxina habiendo referido ellos mismos la ingesta de este medicamento durante la entrevista médica inicial.
- **Hipotiroidismo clínico no tratado:** sujetos que no estaban recibiendo tratamiento con levotiroxina, con niveles de TSH superiores a 5 $\mu\text{UI/ml}$ y concentraciones de tiroxina libre por debajo del valor de referencia del laboratorio (11,0 pmol/l).
- **Hipotiroidismo subclínico no tratado:** sujetos que no estaban recibiendo tratamiento con levotiroxina, con niveles séricos de TSH superiores a 5 $\mu\text{UI/ml}$ y concentraciones de tiroxina libre en el nivel más bajo del límite de referencia o por encima (11,0 pmol/l).
- **Hipertiroidismo total:** sujetos con TSH $<0,2 \mu\text{UI/ml}$ y/o en tratamiento con tionamidas.
- **AntiTPO positivos:** sujetos con niveles de autoanticuerpos por encima del rango de referencia ($\geq 50 \text{ UI/l}$).
- **Hipotiroidinemia aislada:** sujetos sin tratamiento con levotiroxina y /o tionamidas con TSH entre 0,2 y 5 $\mu\text{UI/ml}$ con niveles de tiroxina inferiores al percentil 2,5 ó 5 de la población de referencia.

7. Clasificación de la ferropenia

La ferropenia se clasificó según los siguientes criterios en:

- **Ferropenia moderada:** sujetos con niveles de ferritina sérica $>15 \mu\text{g/l}$ y $\leq 30 \mu\text{g/l}$.
- **Ferropenia severa:** sujetos con niveles de ferritina sérica $\leq 15 \mu\text{g/l}$.

8. Análisis estadístico

Se calculó la prevalencia y el intervalo de confianza al 95% (IC 95%) de los diferentes subtipos de disfunción tiroidea en la muestra general y por separado para hombres y mujeres.

Los datos de prevalencia fueron ajustados por edad y sexo a la estructura de la población española por método directo, según los datos del Instituto Nacional de Estadística, revisión del padrón municipal a 1 de enero de 2010 (203).

Para evaluar la asociación entre la disfunción tiroidea y otros factores diversos usamos un modelo de regresión logística univariante en los que se tomó como variable dependiente presencia o no de disfunción tiroidea y como variables independientes se consideraron: sexo, edad, IMC, zona de interior frente a zona de costa, distancia al mar, zona centro frente al resto de España, altitud, diabetes, hábito tabáquico, consumo de sal yodada, consumo de lácteos, presencia de anticuerpos antiTPO y yoduria. Todas estas variables fueron ajustadas a edad y sexo, salvo la edad que se ajustó al sexo y el sexo que se ajustó a la edad.

Las variables que mostraron una asociación significativa con hipo o hipertiroidismo ($p < 0.05$) fueron incluidas en un análisis de regresión logística multivariante, para valorar su asociación independiente a disfunción tiroidea ajustadas al resto de variables.

Las variables asociadas de forma significativa en el modelo de regresión multivariante en hipotiroidismo, se analizaron por separado en los casos tratados y no tratados.

Para estudiar la asociación entre ferropenia y diversos factores se usó un análisis de regresión múltiple en el que la ferropenia en distintos grados ($\leq 15 \mu\text{g/l}$ y $> 15 \mu\text{g/l}$ y $\leq 30 \mu\text{g/l}$) se tomó como variable dependiente y como variables independientes la edad, sexo, elevación de PCR y adherencia a la Dieta Mediterránea.

La asociación entre hipotiroxinemia e hipotriyodotironinemia y ferropenia en grados se estudió mediante un análisis de regresión logística multivariante ajustado a edad, sexo, yoduria y tabaquismo.

Los valores aportados de p están basados en test de dos colas con significación estadística establecida en 0,05.



RESULTADOS



1. Descripción de la muestra

Se analizaron las hormonas tiroideas en un total de 4554 sujetos, 42,4% hombres, 57,6% mujeres de edades comprendidas entre 18 y 93 años. La edad media de la población fue 50,52 años (DS 16,95).

La distribución de la población según la edad, clasificándola en décadas fue la siguiente: <30 años 602 sujetos, 13,2% de la población; 272 hombres (14,1%), 330 mujeres (12,6%). Entre 30-40 años: 865 sujetos, 19% de la población; 363 hombres (18,8%), 502 mujeres (19,1%). Entre 40-50 años: 882 sujetos, 19,42% de la población; 346 hombres (17,9%), 536 mujeres (20,4%). En el rango de edad 50-60 años: 804 sujetos, 17,7% de la población; 334 hombres (17,3%), 470 mujeres (17,9%). En el rango 60-70 años: 727 sujetos, 16% de la población; 332 hombres (17,2%), 395 mujeres (15,1%). En el grupo de > 70 años había un total de 674 sujetos, el 14,8% de la población; 285 hombres (14,8%), 389 mujeres (14,8%).

Un total de 1160 sujetos eran fumadores, el 25,5% de la población. 631 sujetos padecían diabetes, el 13,9% de la población.

Distribuyendo la población según su IMC en cuatro categorías: normopeso, sobrepeso, obesidad grado I-II y obesidad grado III encontramos una distribución: 1338 sujetos con normopeso (29,7%) 1792 sujetos con sobrepeso (39,8%), 1266 sujetos con obesidad grado I-II (28,1%) y 111 sujetos con obesidad grado III o superior (2,5%).

En cuanto al consumo de sal yodada, 1742 sujetos, el 38,5% de la población la consume, frente a un 61,5% que consume sal común o marina. En el consumo de lácteos encontramos un total de 1449 sujetos (32%) que consume lácteos < o 1 vez al día; 1582 sujetos (35%) consumen lácteos 2 veces al día y 1495 sujetos (33%) consumen lácteos 3 o más veces al día.

La yoduria de la muestra clasificada en cinco categorías (<50 $\mu\text{g/l}$, 50-100 $\mu\text{g/l}$, 101-200 $\mu\text{g/l}$, 201-300 $\mu\text{g/l}$, >300 $\mu\text{g/l}$) mostró la siguiente distribución: en el primer grupo 383 sujetos (9,6%), en el segundo 1191 sujetos (29,8%), en el tercer grupo 1727 sujetos (43,1%), en el cuarto 507 sujetos (12,7%) y en el quinto 195 sujetos (4,9%).

En cuanto a la distribución en las zonas geográficas, un total de 568 sujetos se encontraban en la Zona Norte (12,9%), 1122 en la Zona Centro (24,6%), 853 en la Noreste (18,7%), 556 en Levante (12,2%) y 1437 en el Sur (31,6%). Comparando la zona centro frente al resto, tenemos un total de 1122 en la zona centro (24,6%) y 3432 en el resto (75,4%).

2420 sujetos residían en zonas de costa (53,1%), frente a 2134 que residían en zonas de interior (46,9%). Dividiendo la distancia al mar en tres grupos encontramos: a < de 50 km de la costa un total de 2259 sujetos (49,7%), entre 50-100 km 832 sujetos (18,3%) y > 100 km de distancia a la costa un total de 1450 sujetos (31,9%).

1401 sujetos (25,3%) residían en zonas situadas en el Q1 de altitud, 1417 (25,6%) en el Q2, 1349 (24,3%) en el Q3 y 1377 (24,8%) en el Q4.

Las características comentadas se resumen en la tabla 7.

Características de la población estudiada						
Sexo		Hombres		Mujeres		
		1932	42,4%	2622	57,6%	
Edad (años)		Hombres		Mujeres		Total
<30		272	14,1%	330	12,6%	602 13,2%
30-40		363	18,8%	502	19,1%	865 19%
40-50		346	17,9%	536	20,4%	882 19,4%
50-60		334	17,3%	470	17,9%	804 17,7%
60-70		332	17,2%	395	15,1%	727 16%
>70		285	14,8%	389	14,8%	674 14/8%
Tabaquismo		Sí		No		
		1160	25,6%	3367	74,4%	
Diabetes		Sí		No		
		631	13,9%	3922	86,1%	
IMC						
Normopeso		1338		29,7%		
Sobrepeso		1792		39,8%		
Obesidad Grado I-II		1266		28,1%		
Obesidad grado III		111		2,5%		
Sal						
Yodada		1742		38,5%		
Marina/común		2784		61,5%		
Lácteos						
≤ 1v/d		1449		32%		
2 v/d		1582		35%		
≥ 3v/d		1495		33%		
Yoduria						
< 50 µg/l		383		9,6%		
50-100 µg/l		1191		29,8%		
101-200 µg/l		1727		43,1%		
201-300 µg/l		507		12,7%		
< 300 µg/l		195		4,9%		
Zona						
Norte		586		12,9%		
Centro		1122		24,6%		
Noreste		853		18,7%		
Levante		556		12,2%		
Sur		1437		31,6%		
Costa		Sí		No		
		2420	53,1%	2134	46,9%	
Distancia al mar						
< 50 km		2259		49,7%		
50-100 km		832		18,3%		
>100 km		1450		31,9%		
Altitud						
Q1 <26 m		1401		25,3%		
Q2 26-208 m		1417		25,6%		
Q3 208-625 m		1349		24,3%		
Q4 >625 m		1377		24,8%		

Tabla 7. Características de la población estudiada

2. Distribución de las hormonas tiroideas

2.1 Media, rango y percentiles de las hormonas tiroideas

2.1.1 Análisis en la muestra

El análisis de la muestra al completo, incluidos los sujetos con disfunción tiroidea conocida y no conocida, mostró los siguientes resultados en cuanto a la distribución de TSH, T4L, T3L y Anti-TPO.

TSH: se analizó un total de 4530 sujetos, el valor medio de TSH fue 2,49 μ UI/ml, siendo el rango: 0,01-68 μ UI/ml. El percentil 2,5 (p2,5) se correspondió con el valor de TSH de 0,51 μ UI/ml, el percentil 50 (p50) con el valor 2,09 μ UI/ml y el percentil 97,5 (p97,5) con el valor 6,64 μ UI/ml.

La distribución de TSH en la población no sigue la distribución normal, sin embargo su transformación logarítmica sí lo hace, como se muestra en las figuras 22 y 23.

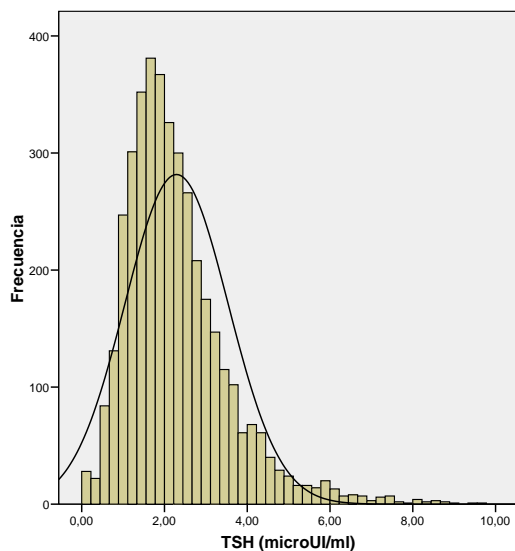


Figura 22. Histograma de frecuencias de TSH y curva de distribución no-Gaussiana

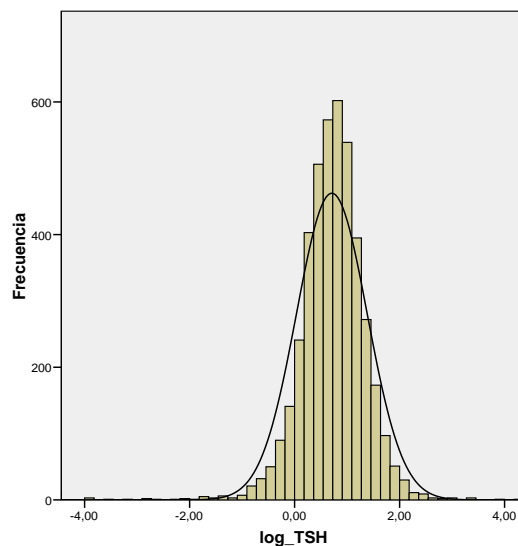


Figura 23. Histograma de frecuencias de log-TSH y curva de distribución normal.

T4L: se analizó un total de 4527 sujetos. El valor medio fue 15,21 pmol/l, el rango 6,12-40,77 pmol/l. El p2,5 correspondió a un valor de T4L de 11,32 pmol/l, el p50 a un valor de 15,06 pmol/l y el p97,5 al valor 20,17 pmol/l.

La frecuencia de T4L en la muestra sigue una distribución normal, como se muestra en la figura 24.

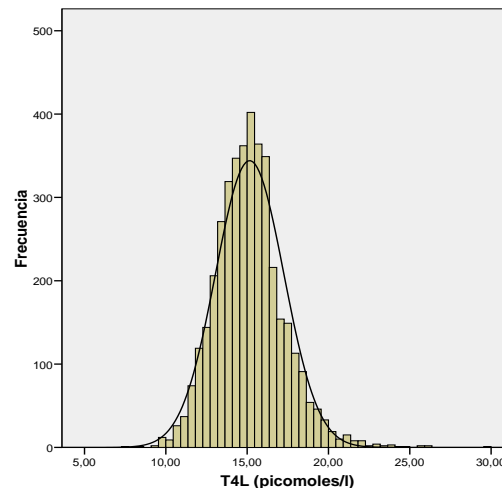


Figura 24. Histograma de frecuencias de T4L y curva de distribución normal

T3L: se analizó un total de 4526 sujetos. El valor medio fue 4,99 pmol/l, el rango 2,59-21,86 pmol/l. El p25 correspondió al valor 3,7 pmol/l, el p50 a 4,92 pmol/l y el p97,5 a 6,56 pmol/l.

La frecuencia de T3L en la muestra sigue una distribución normal, como se muestra en la figura 25.

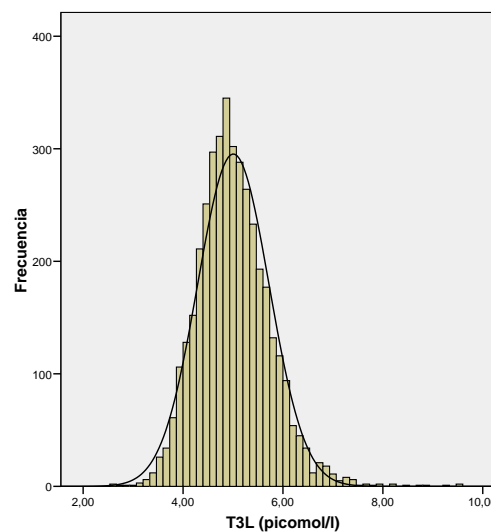


Figura 25. Histograma de frecuencias de T3L y curva de distribución normal

Anti-TPO: se analizó un total de 4525 sujetos. El valor medio de autoanticuerpos anti tiroperoxidasa fue de 29,30 UI/l, el rango 5-600 UI/l. El p2,5 correspondió al valor 5 UI/l, el p50 al valor 8,52 UI/l y el p97,5 al valor 289,2 UI/l.

2.1.2 Análisis en la población de referencia

Para establecer la población de referencia de nuestra muestra, se eliminaron aquellos sujetos con enfermedad tiroidea conocida o en tratamiento con fármacos que puedan afectar a la función de dicha glándula (litio/amiodarona) y con autoinmunidad tiroidea positiva. Se analizó entonces la distribución de los niveles hormonales en dicha población, obteniendo los siguientes resultados:

TSH: se analizó un total de 3981 sujetos. La media se estableció en 2,34 μ UI/ml, el rango 0,01-68 μ UI/ml. El p2,5 correspondió al valor de TSH 0,57 μ UI/ml, el p50 al valor 2,05 μ UI/ml y el p97,5 al valor 5,79 μ UI/ml.

T4L: se analizó un total de 3984 sujetos. La media fue de 15,18 pmol/l, el rango 7,42-40,77 pmol/l. El p2,5 correspondió al valor 11,5 pmol/l, el p50 al valor 15,06 pmol/l y el p97,5 al valor 19,78 pmol/l.

T3L: se analizó un total de 3982 sujetos. La media fue de 5,02 pmol/l, el rango 2,59-21,85 pmol/l. En p2,5 correspondió al valor 3,78 pmol/l, el p50 al valor 4,95 pmol/l y el p97,5 a valor 6,54 pmol/l.

2.1.2 Análisis en sujetos sin enfermedad tiroidea

Se consideraron sujetos con normofunción tiroidea aquellos con valores de TSH 0,2-5 μ UI/ml, siendo este el rango de normalidad establecido por el laboratorio. No se excluyeron en este análisis los sujetos con anti-TPO positivos.

TSH: se analizó un total de 4055 sujetos, el valor medio de TSH fue 2,18 μ UI/ml, siendo el rango: 0,21-4,99 μ UI/ml. El p_{2,5} se correspondió con el valor de TSH de 0,21 μ UI/ml, el p₅₀ con el valor 2,03 μ UI/ml y el p_{97,5} con el valor 4,45 μ UI/ml.

T4L: se analizó un total de 4046 sujetos. El valor medio fue 15,15 pmol/l, el rango 8,21-26,24 pmol/l. El p_{2,5} correspondió a un valor de T4L de 11,53 pmol/l, el p₅₀ a un valor de 15,06 pmol/l y el p_{97,5} al valor 19,73 pmol/l.

T3L: se analizó un total de 4045 sujetos. El valor medio fue 5 pmol/l, el rango 2,59-11,95 pmol/l. El p₂₅ correspondió al valor 3,78 pmol/l, el p₅₀ a 4,95 pmol/l y el p_{97,5} a 6,51 pmol/l.

Anti-TPO: se analizaron un total de 4045 sujetos. El valor medio de autoanticuerpos anti tiroperoxidasa fue de 21,13 UI/l, el rango 5-600 UI/l. El p_{2,5} correspondió al valor 5 UI/l, el p₅₀ al valor 8,3 UI/l y el p_{97,5} al valor 173,89 UI/l.

2.2 Distribución de hormonas tiroideas por edad y sexo

TSH: Analizando la distribución de TSH por sexo, tanto la muestra como la población de referencia presentan unos niveles estables de TSH entre las diferentes décadas de la vida tal y como se ve reflejado en la tabla 8 y la figura 26.

	Muestra				Población referencia			
	TSH ♂		TSH ♀		TSH ♂		TSH ♀	
	Media	ES	Media	ES	Media	ES	Media	ES
<30	2,40	0,08	2,66	0,09	2,35	0,08	2,58	0,08
30-40	2,20	0,06	2,42	0,08	2,14	0,06	2,22	0,06
40-50	2,19	0,06	2,87	0,18	2,15	0,06	2,58	0,17
50-60	2,27	0,07	2,65	0,10	2,20	0,07	2,37	0,07
60-70	2,29	0,11	2,56	0,12	2,12	0,07	2,56	0,11
>70	2,34	0,08	2,66	0,05	2,26	0,08	2,49	0,12

Tabla 8. Media y error típico de TSH por edad y sexo en la muestra y la población de referencia.

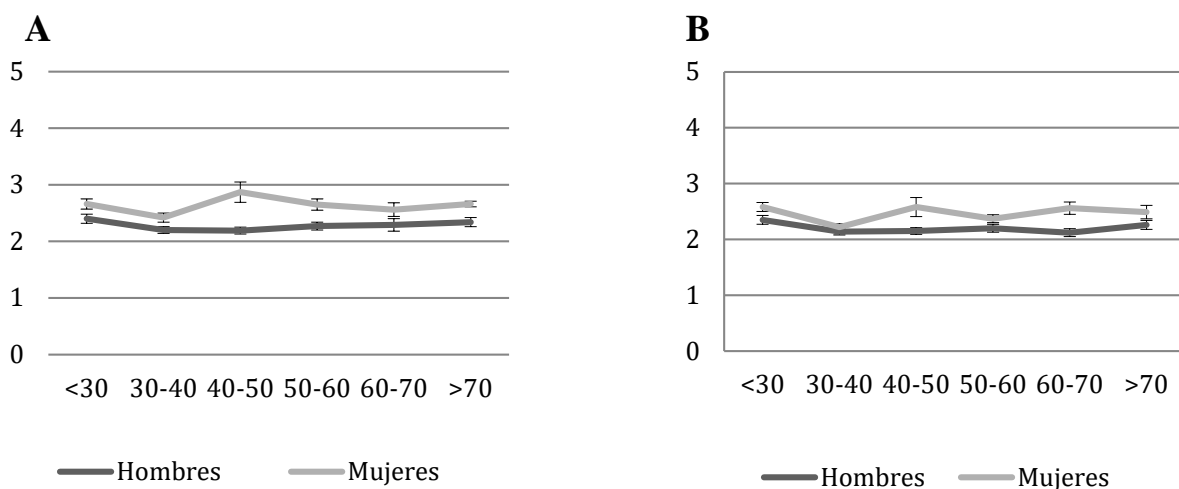


Figura 26. Distribución de TSH por edad y sexo en la muestra (A) y en la población de referencia (B), media y error típico.

T4L: Analizando la distribución de T4L por sexo, la población de referencia y la muestra presentan unos niveles en descenso hasta los 45-60 años tanto en hombres como en mujeres, estadísticamente significativo, ($p < 0,01$). En mujeres se produce un ligero ascenso estadísticamente significativo ($p < 0,01$) a partir de los 60 años. La tabla 9 especifica las medias y error típico de T4L por cada rango de edad en hombres y mujeres. La figura 27 muestra la distribución de las medias y error típico de T4L por edad y sexo en la muestra y la población de referencia.

	Muestra				Población referencia			
	T4L ♂		T4L ♀		T4L ♂		T4L ♀	
	Media	ES	Media	ES	Media	ES	Media	ES
<30	15,79	0,13	14,99	0,12	15,79	0,13	14,96	0,12
30-40	15,60	0,12	14,99	0,11	15,56	0,11	14,97	0,12
40-50	15,38	0,12	14,59	0,10	15,36	0,12	14,57	0,10
50-60	15,14	0,10	14,81	0,11	15,18	0,10	14,63	0,12
60-70	15,50	0,14	15,14	0,12	15,56	0,15	15,05	0,12
>70	15,34	0,14	15,83	0,14	15,32	0,14	15,65	0,14

Tabla 9. Media y error típico de T4L por edad y sexo en la muestra y la población de referencia.

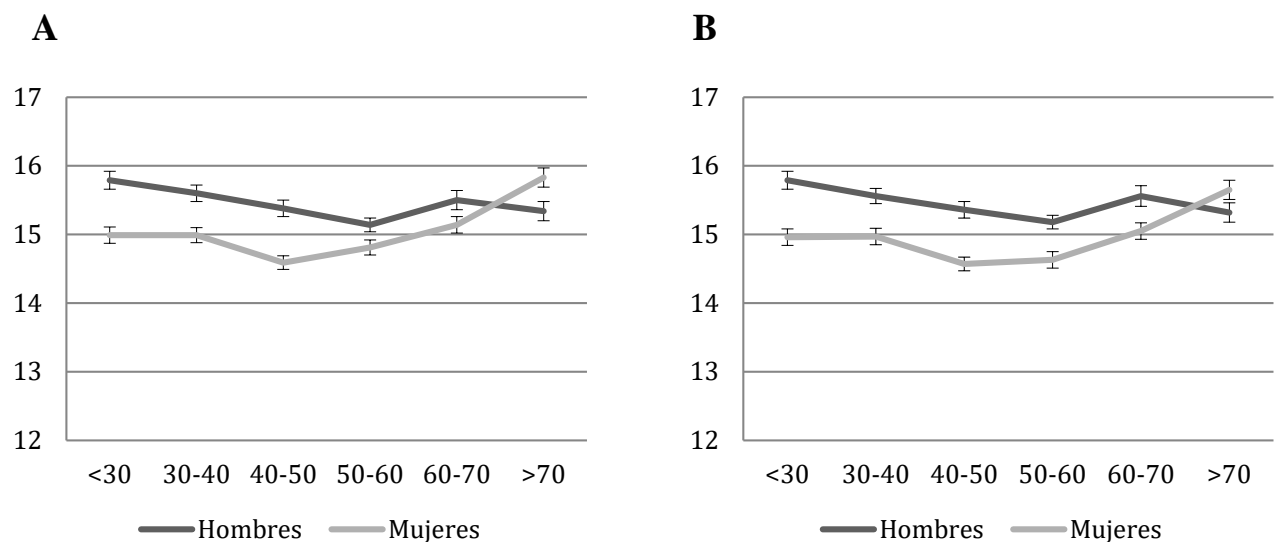


Figura 27. Distribución media de T4L por edad y sexo en la muestra (A) y en la población de referencia (B).

T3L: Analizando la distribución de T3L por edad y sexo, la muestra y la población de referencia presentan niveles en descenso mantenido, estadísticamente significativos ($p < 0,01$) a lo largo de las distintas décadas de la vida; salvo en mujeres, que presentan un ligero ascenso en la década de los 50-60 años; para reducirse de manera menos acusada a partir de esa edad. La tabla 10 especifica las medias y error típico de T3L por cada rango de edad en hombres y mujeres. La figura 28 muestra la distribución de las medias y error típico de T3L en la muestra y población de referencia por edad y sexo.

	Muestra				Población referencia			
	T3L ♂		T3L ♀		T3L ♂		T3L ♀	
	Media	ES	Media	ES	Media	ES	Media	ES
<30	5,53	0,04	5,16	0,04	5,53	0,04	5,17	0,04
30-40	5,36	0,04	5,01	0,05	5,36	0,04	5,01	0,06
40-50	5,26	0,03	4,76	0,03	5,26	0,04	4,78	0,03
50-60	5,15	0,03	4,83	0,04	5,16	0,04	4,88	0,05
60-70	4,93	0,04	4,77	0,04	4,94	0,04	4,82	0,04
>70	4,71	0,04	4,70	0,04	4,72	0,04	4,74	0,04

Tabla 10. Media y error típico de T3L por edad y sexo en la muestra y la población de referencia.

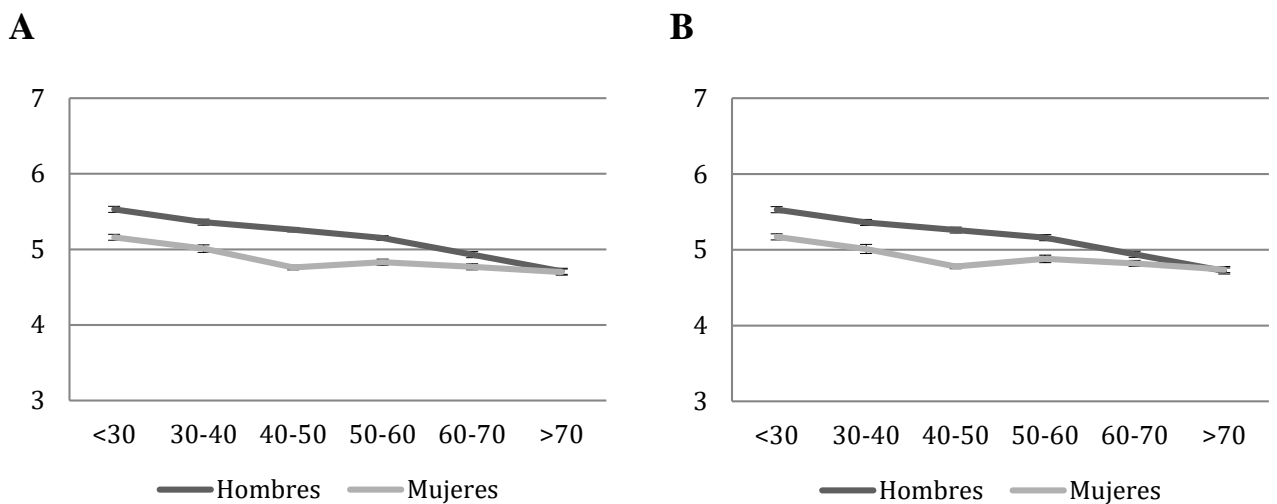


Figura 28. Distribución media de T3L por edad y sexo en la muestra (A) y en la población de referencia (B).

3. Disfunción tiroidea en la población española

La prevalencia de disfunción tiroidea en el conjunto de la muestra analizada, sumando tanto hiper como hipotiroidismo fue de 11%, frente al 89% de la muestra, que no padecía ningún tipo de disfunción.

Ajustando dichos datos a la población española, se obtiene un total de 90,1% de sujetos en estado eutiroideo, frente al 9,9% que presenta algún tipo de disfunción.

Separando por tipos de patología tiroidea, el hipotiroidismo total supone el 10,2% de la muestra, que ajustado a la población española supone el 9,1% (IC 95% 8,2-10). El hipotiroidismo tratado representa el 5,2% de la muestra (IC 95%: 4,5-5,8) y ajustado a la población española el 4,2% (IC 95%: 3,6-4,9). El hipotiroidismo subclínico no tratado representa el 4,6% de la muestra (IC 95%: 4,0-5,2) y ajustado a la población española el mismo valor. El hipotiroidismo clínico no tratado representa el 0,4% de la muestra (IC 95%: 0,2-0,6) y ajustado a la población española el 0,3% (IC 95%: 0,1-0,5). El hipotiroidismo total supone el 10,2% de la muestra y ajustado a la población española el 9,1%.

El hipertiroidismo total supone el 0,8% de la muestra (IC 95%: 0,6-1,1), siendo el mismo valor ajustado a la población española. El hipertiroidismo tratado supone el 0,1% (IC 95%: 0,0-0,2), el hipertiroidismo subclínico no tratado 0,4% (IC 95% 0,2-0,6) y el hipertiroidismo clínico no tratado 0,3% (IC 95%: 0,2-0,5); todos ellos ajustados a la población española.

La tabla 11 muestra las prevalencias anteriormente comentadas.

Prevalencia de disfunción tiroidea			
Estado tiroideo	Nº sujetos	Prevalencia % (IC95%) muestra	Prevalencia % (IC95%) ajustada a la población española
Eutiroideo	3992	89,0 (88,1-89,9)	90,1 (89,2-90,2)
Hipotiroidismo tratado	235	5,2 (4,5-5,8)	4,2 (3,6-4,9)
Hipotiroidismo subclínico no tratado	210	4,6 (4,9-5,2)	4,6 (4,0-5,2)
Hipotiroidismo clínico no tratado	17	0,4 (0,2-0,6)	0,3 (0,1-0,5)
Hipertiroidismo	37	0,8 (0,6-1,1)	0,8 (0,6-1,1)

Tabla 11. Prevalencia de disfunción tiroidea en la muestra y prevalencia ajustada a la población española.

3.1 Prevalencia de disfunción tiroidea por sexo

Analizando los datos de disfunción de forma separada entre hombres y mujeres se obtienen los siguientes resultados:

En **mujeres** la prevalencia total de sujetos libres de enfermedad en la muestra fue de 85% (IC 95%: 83,5-86,3) y ajustado a la población española 85,6 (IC 95%: 84,2-86,9). El total de disfunción tiroidea en mujeres fue de 15% en la muestra y 14,4% ajustado a la población española.

Separando por los distintos tipos de patologías, se detectó una prevalencia de hipotiroidismo tratado de 7,9% (IC 95%: 6,9-9), que ajustado a la población española suponía el 7,1% (IC 95%: 6,1-8,1). El hipotiroidismo subclínico no tratado representa el 5,5% de la muestra (IC 95%: 4,7-6,4) y ajustado a la población española el 5,7% (IC 95%: 4,8-6,5). El hipotiroidismo clínico no tratado representa el 0,6% de la muestra (IC 95%: 0,3-0,9) y ajustado a la población española 0,5% (IC 95%: 0,2-0,8). El hipotiroidismo total en mujeres supone el 14% de la muestra y ajustado a la población española el 13,3%. El hipertiroidismo total en mujeres es el 1% de la muestra (IC 95%: 0,6-1,3) y ajustado a la población española el 1,1% (IC 95%: 0,7-1,4). Los resultados se muestran en la tabla 13.

En **hombres** la prevalencia total de sujetos libres de enfermedad en la muestra fue de 94,6% (IC 95% 93,5-95,5), y ajustado a la población española 94,7% (IC 95%: 93,6-95,6). El total de disfunción tiroidea en hombres fue de 5,5% en la muestra y 5,3% ajustado a la población española.

Separando por los distintos tipos de patologías, se detectó una prevalencia de hipotiroidismo tratado de 1,4% (IC 95%: 0,9-1,9), que ajustado a la población española suponía el 1,2% (IC 95%: 0,7-1,8). El hipotiroidismo subclínico no tratado representa el 3,4% de la muestra (IC 95%: 2,6-4,2) y ajustado a la población española el 3,5% (IC 95%: 2,7-4,3). El hipotiroidismo clínico no tratado representa el 0,1% de la muestra (IC 95%: 0,0-0,2) y ajustado a la población española 0,0% (IC 95%: 0,0-0,1). El hipotiroidismo total en hombres supone el 4,9% de la muestra y el 4,7% ajustado a la población española. El hipertiroidismo total en hombres es el 0,6% de la muestra (IC 95%: 0,3-1,0) y ajustado a la población española el mismo valor. Los resultados se muestran en la tabla 12 y la figura 29.

Estado tiroideo	Nº sujetos	Prevalencia % (IC95%) muestra	Prevalencia % (IC95%) ajustada a la población española
Mujeres			
Eutiroideo	2190	85,0 (83,5-86,3)	85,6 (84,2-86,9)
Hipotiroidismo tratado	208	7,9 (6,9-9,0)	7,1 (6,1-8,1)
Hipotiroidismo subclínico no tratado	145	5,5 (4,7-6,4)	5,7 (4,8-6,5)
Hipotiroidismo clínico no tratado	16	0,6 (0,3-0,9)	0,5 (0,2-0,8)
Hipertiroidismo	25	1,0 (0,6-1,3)	1,1 (0,7-1,4)
Hombres			
Eutiroideo	1802	94,6 (93,5-95,5)	94,7 (93,6-95,6)
Hipotiroidismo tratado	27	1,4 (0,9-1,9)	1,2 (0,7-1,8)
Hipotiroidismo subclínico no tratado	65	3,4 (2,6-4,2)	3,5 (2,7-4,3)
Hipotiroidismo clínico no tratado	1	0,1 (0,0-0,2)	0,0 (0,0-0,1)
Hipertiroidismo	12	0,6 (0,3-1,9)	0,6 (0,3-1,0)

Tabla 12. Prevalencia de disfunción tiroidea por sexo en la muestra y prevalencia ajustada a la población española.

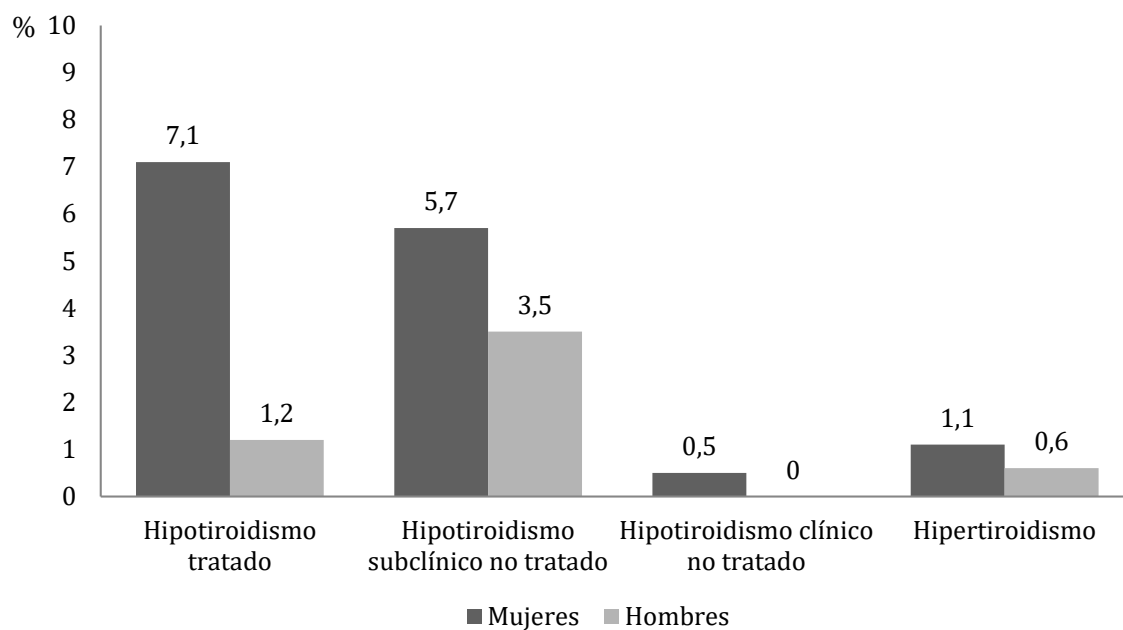


Figura 29. Disfunción tiroidea por sexo ajustada a la población española.

3.2 Prevalencia de autoinmunidad tiroidea positiva

Se encontraron anticuerpos anti-TPO en el 8,7% de la muestra (IC 95%; 7,8-9,5), que ajustado a la población española supone un 7,5% (IC 95%: 6,7-8,3).

Analizando los datos por sexo, en mujeres la prevalencia de autoinmunidad positiva en la muestra es de 11,8% (IC 95%: 10,6-13) y ajustado a la población española 10,8% (IC 95%: 9,6-12,1). En hombres la prevalencia de autoinmunidad positiva en la muestra es de 4,5% (IC 95%: 3,5-5,4) y ajustada al total de la población española 4,1% (IC 95%: 3,2-5).

La prevalencia de autoinmunidad en los sujetos eutiroideos es de 5,9%, en los sujetos con hipotiroidismo tratado 38,7%, entre aquellos con hipotiroidismo subclínico no tratado la prevalencia es de 27,6%, en los sujetos con hipotiroidismo clínico no tratado 58,8% y entre los sujetos con hipertiroidismo 13,5%.

Por tanto, separando por disfunción tiroidea, la prevalencia de autoinmunidad positiva es mayor entre aquellos con hipotiroidismo clínico no tratado, seguido de los sujetos con hipotiroidismo tratado (figura 30).

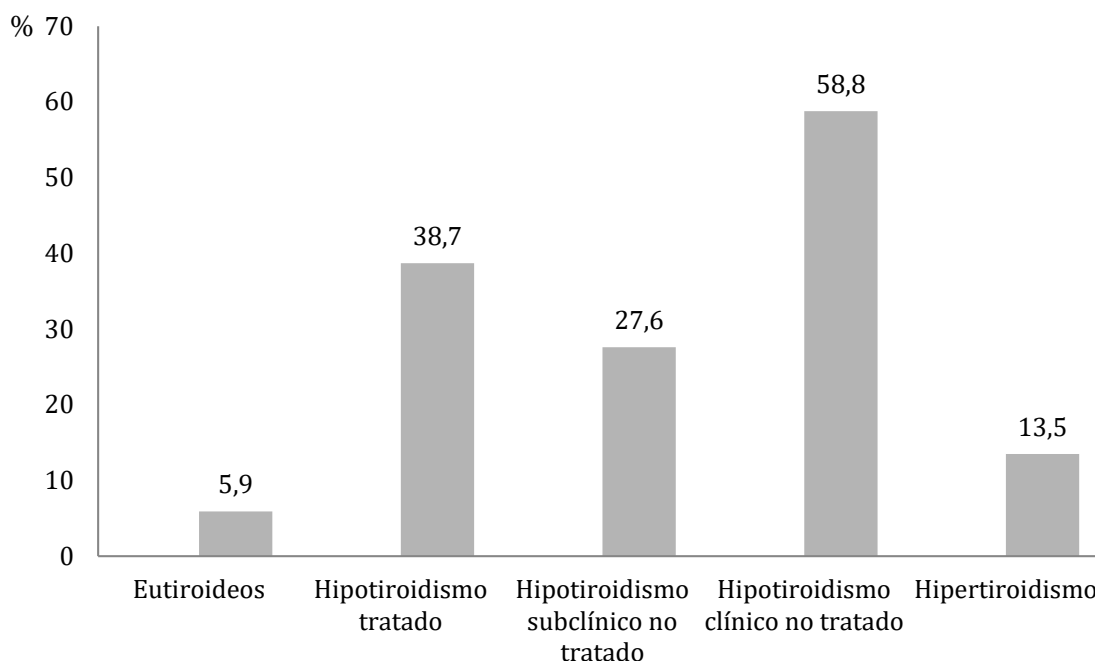


Figura 30. Anti-TPO según categorías de disfunción

3.3 Yoduria en la población española

Analizando los datos de yoduria en la población española encontramos una prevalencia de yoduria inferior a 50 $\mu\text{g/l}$ en un 9,7% de la población, entre 50 y 100 $\mu\text{g/l}$ un 29,6% de la población, entre 101 y 200 $\mu\text{g/l}$ el 43% de la población, entre 201-300 $\mu\text{g/l}$ el 13% de la población y por encima de 300 $\mu\text{g/l}$ el 4,7% de la población (figura 31).

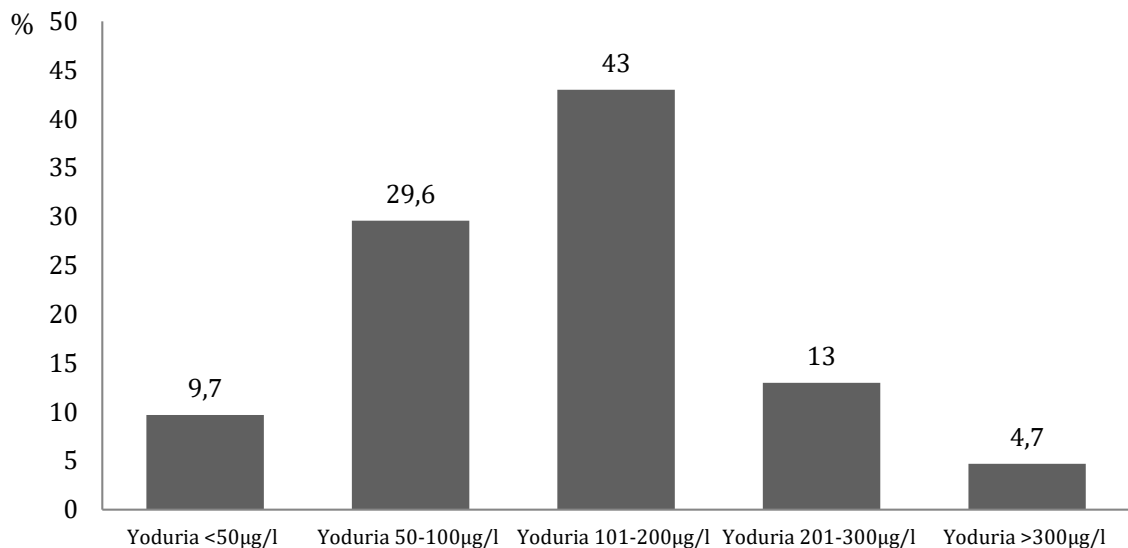


Figura 31. Prevalencia de yoduria en distintas categorías.

Por tanto el 60,7% de la población española tiene niveles de yoduria superiores a 100 $\mu\text{g/l}$, dintel establecido como yodosuficiencia (figura 32).

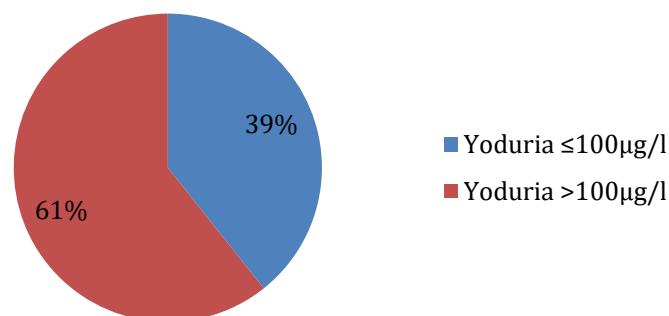


Figura 32. Porcentaje de población con yoduria superior e inferior o igual a 100 $\mu\text{g/l}$

3.4 Distribución de la disfunción tiroidea y anti-TPO en la población española por edad y sexo.

Analizando la distribución de los diferentes tipos de disfunción tiroidea y la autoinmunidad anti-TPO por edad y sexo, obtenemos los siguientes resultados.

La prevalencia de **hipotiroidismo tratado** aumenta progresivamente con la edad en mujeres, alcanzando prevalencias máximas en las décadas del 50-70 años con una leve disminución en edades mayores superiores a 70 años (figura 28). La prevalencia de hipotiroidismo en hombres fue relativamente baja en todos los grupos de edad, sin diferencias estadísticamente significativas entre ellas.

La prevalencia de esta patología fue mayor en todos los rangos de edad en mujeres que en hombres, siendo las diferencias entre ambos sexos estadísticamente significativas ($p < 0,001$) (figura 33).

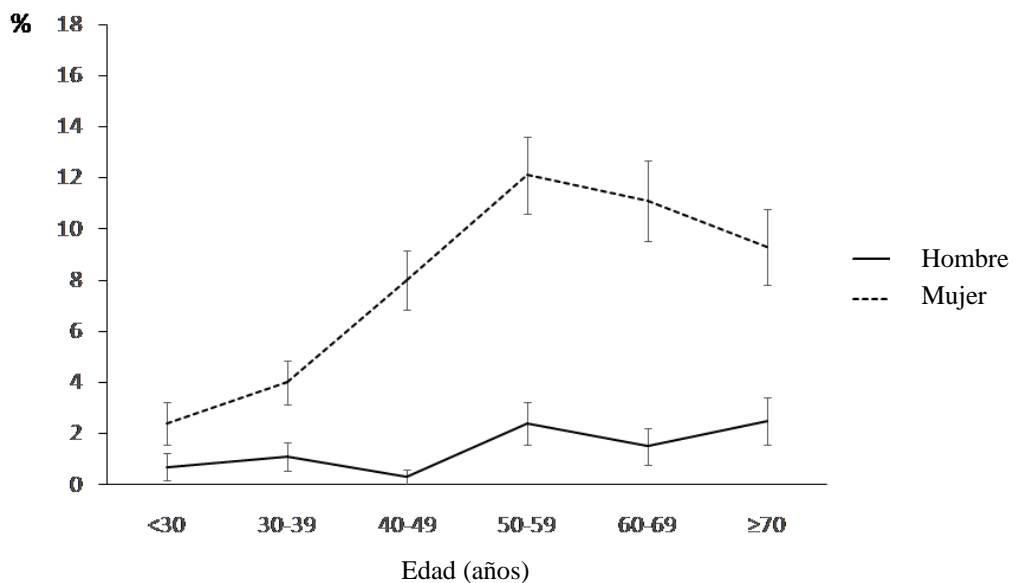


Figura 33. Prevalencia de hipotiroidismo tratado por rangos de edad en hombres y mujeres. Prevalencia y error estándar.

La prevalencia de **hipotiroidismo subclínico** no tratado permanece relativamente estable en todos los grupos de edad en ambos sexos (alrededor 4-7% en mujeres y alrededor del 3-4% en hombres) sin diferencias estadísticamente significativas en cuanto a edad o sexo, como muestra la figura 34.

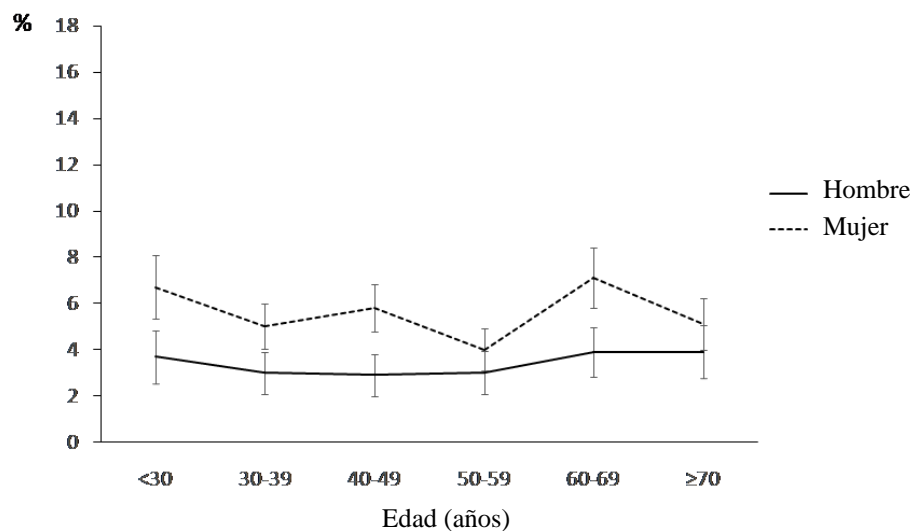


Figura 34. Prevalencia de hipotiroidismo subclínico no tratado por rangos de edad en hombres y mujeres. Prevalencia y error estándar.

El **hipotiroidismo clínico no tratado** es muy poco frecuente en ambos sexos en todos los grupos de edad, pero más prevalente en mujeres que en hombres con una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,002$). La mayor prevalencia se muestra en mujeres entre 40 y 69 años. Los datos se muestran en la figura 35.

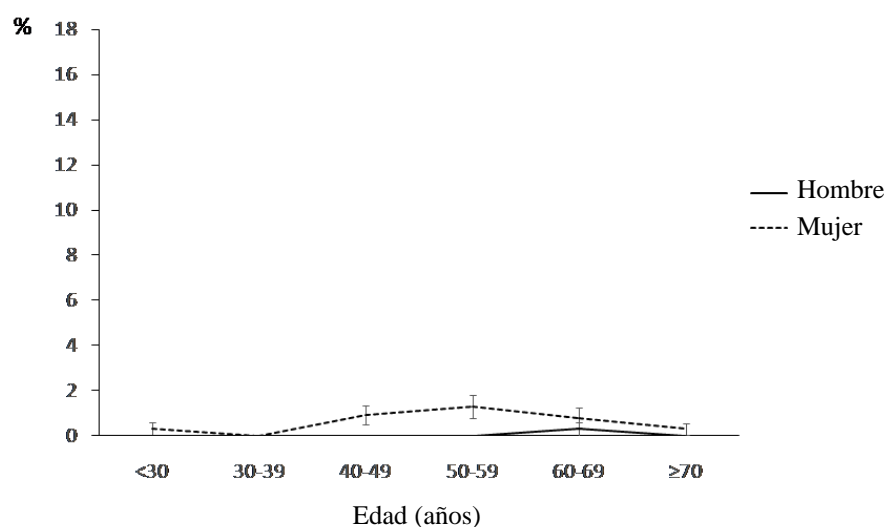


Figura 35. Prevalencia de hipotiroidismo clínico no tratado por rangos de edad en hombres y mujeres. Prevalencia y error estándar.

El **hipertiroidismo** también es infrecuente y alcanza una prevalencia máxima de 2.3% en mujeres mayores de 70 años. En hombres la prevalencia es siempre menor que en mujeres, alcanzando también la máxima prevalencia en mayores de 70 años, siendo esta de 1,1%. Las diferencias entre ambos sexos no fueron estadísticamente significativas. Los datos se muestran en la figura 36.

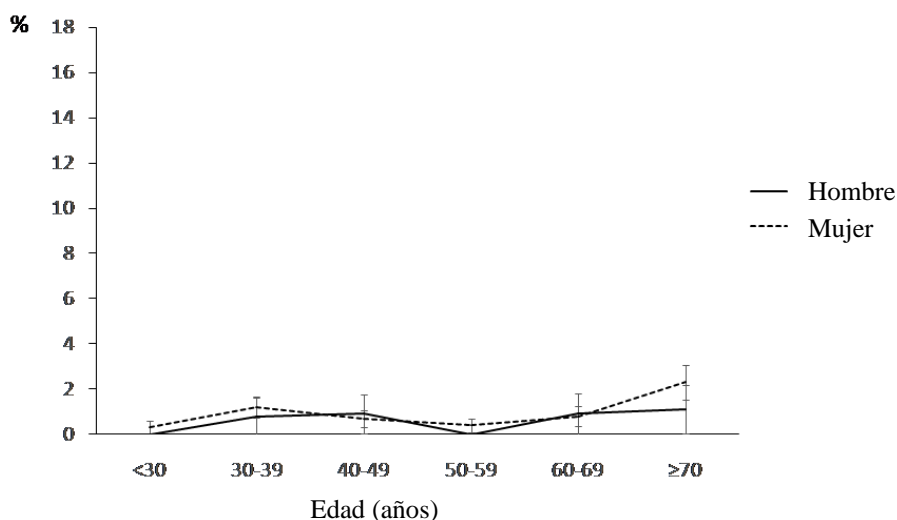


Figura 36. Prevalencia de hipertiroidismo por rangos de edad en hombres y mujeres. Prevalencia y error estándar.

La prevalencia en la población de **anti-TPO positivos**, en la muestra fue superior en mujeres que en hombres, siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$).

La distribución en hombres muestra una mayor prevalencia en la etapa comprendida entre los 40 y 59 años y una reducción en mayores de 70 años (figura 37).

La prevalencia de autoinmunidad positiva aumenta con la edad en mujeres, alcanzando una prevalencia superior al 14% en los grupos de edad de 40-69 años y una disminución en los mayores de 70 años, similar al patrón descrito para la prevalencia de hipotiroidismo tratado.

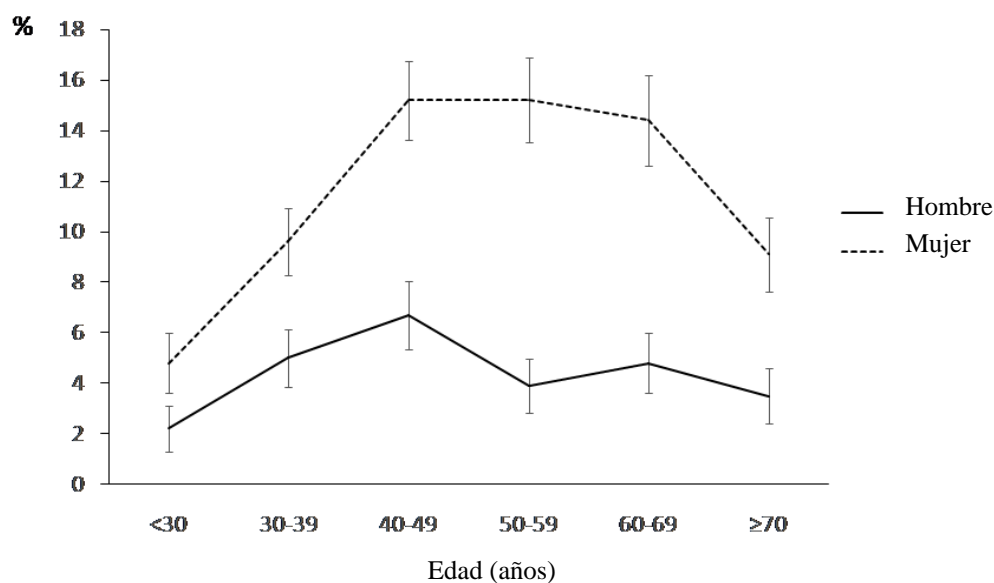


Figura 37. Prevalencia de anti-TPO positivos por rangos de edad en hombres y mujeres. Prevalencia y error estándar.

La tabla 13 resume los datos anteriormente citados.

Edad (años)	Hipotiroidismo tratado		Hipotiroidismo subclínico no tratado		Hipotiroidismo clínico no tratado		Hipertiroidismo total		Anti-TPO positivos	
	Mujer	Hombre	Mujer	Hombre	Mujer	Hombre	Mujer	Hombre	Mujer	Hombre
<30	2,4 (1,1-4,7)	0,7 (0,1-2,6)	6,7 (4,2-9,9)	3,7 (1,8-6,7)	0,3 (0-1,7)	0 (0-1,3)	0,3 (0,0-1,7)	0,0 (0,0-1,3)	4,8 (2,8-7,7)	2,2 (0,8-4,8)
30-39	4,0 (2,4-6,1)	1,1 (0,3-2,8)	5,0 (3,2-7,3)	3,0 (1,5-5,4)	0 (0-0,7)	0 (0-1,0)	1,2 (0,4-2,6)	0,8 (0,2-2,4)	9,6 (7,2-12,6)	5,0 (3,0-7,7)
40-49	8,0 (5,9-10,7)	0,3 (0,0-1,6)	5,8 (4,0-8,1)	2,9 (1,4-5,3)	0,9 (0,3-2,2)	0 (0-1,1)	0,7 (0,2-1,9)	0,9 (0,2-2,5)	15,2 (12,2-18,5)	6,7 (4,3-9,8)
50-59	12,1 (9,3-15,4)	2,4 (1,0-4,7)	4,0 (2,5-6,2)	3,0 (1,4-5,4)	1,3 (0,5-2,8)	0 (0-1,1)	0,4 (0,1-1,5)	0,0 (0,0-1,1)	15,2 (12,0-18,8)	3,9 (2,1-6,5)
60-69	11,1 (8,2-14,7)	1,5 (0,5-3,5)	7,1 (4,8-10,1)	3,9 (2,1-6,6)	0,8 (0,2-2,2)	0,3 (0-1,7)	0,8 (0,2-2,2)	0,9 (0,2-2,6)	14,4 (11,0-18,2)	4,8 (2,8-7,7)
≥70	9,3 (6,6-12,6)	2,5 (1,0-5,0)	5,1 (3,2-7,8)	3,9 (1,9-6,8)	0,3 (0-1,4)	0 (0-1,3)	2,3 (1,1-4,3)	1,1 (0,2-3,0)	9,1 (6,4-12,5)	3,5 (1,7-6,3)
p para diferencias en edad	<0,001	,111	,402	,953	,113	,438	,049	0,34	,000	0,14
p para diferencias en sexo	<0,001		<0,001		0,002		,124		,000	

Tabla 13. Prevalencias y error estándar de las diferentes disfunciones tiroideas y autoinmunidad por edad y sexo.

3.5 Hipotiroxinemia aislada

La prevalencia de hipotiroxinemia aislada tomando como valor el p2,5 de la población de referencia, es de 1,7% en hombres y 2,4% en mujeres en la muestra, lo que ajustado a la población supone un 1,6% (IC 95%: 1,0-2,2) en hombres y 2,4% (IC 95%: 1,8-3,0) en mujeres. La prevalencia total es de 2,0% (IC 95% 1,6-2,4).

La prevalencia de hipotiroxinemia aislada tomando como valor el p5 de la población de referencia, es de 3,4% en hombres y 4,9% en mujeres en la muestra, lo que ajustado a la población supone un 3,2% (IC 95%: 2,4-4,0) en hombres y 4,9% (IC 95%: 4,1-5,7) en mujeres. La prevalencia total es de 4,1% (IC 95% 3,5-4,7).

Analizando los datos por edad y sexo en las diferentes categorías, obtenemos los resultados recogidos en la tabla 14 y mostrados en la figura 38. La prevalencia de hipotiroxinemia es mayor en mujeres que en hombres, siendo la prevalencia más alta la hallada en mujeres entre 40-50 años, descendiendo a partir de los 60 años. En hombres se observa un aumento en la década de 60-70 años, habiendo mostrado la menor prevalencia entre los 50-60 años.

	Hipotiroxinemia p2,5 (<11,5 pmol/l)				Hipotiroxinemia p5 (<12 pmol/l)			
	♂		♀		♂		♀	
	%	Error típico	%	Error típico	%	Error típico	%	Error típico
<30	1,5	0,73	2,4	0,85	2,6	0,96	5,5	1,25
30-40	2,2	0,77	1,6	0,56	3,0	0,90	3,2	0,78
40-50	1,7	0,70	3,6	0,80	4,1	1,06	7,7	1,15
50-60	0,6	0,42	2,6	0,73	2,4	0,84	4,5	0,95
60-70	2,1	0,79	1,8	0,66	4,8	1,18	4,1	0,99
>70	1,8	0,78	2,3	0,76	3,5	1,09	4,4	1,04

Tabla 14. Prevalencia y error típico de hipotiroxinemia por edad y sexo con percentil 2,5 y 5.

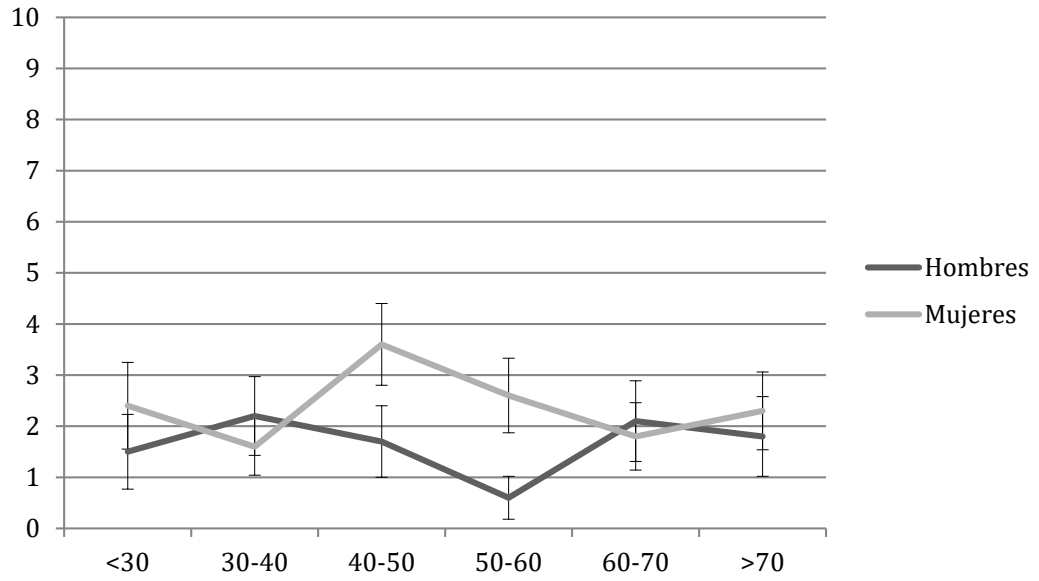


Figura 38A. Hipotiroxinemia por edad y sexo según percentil 2,5

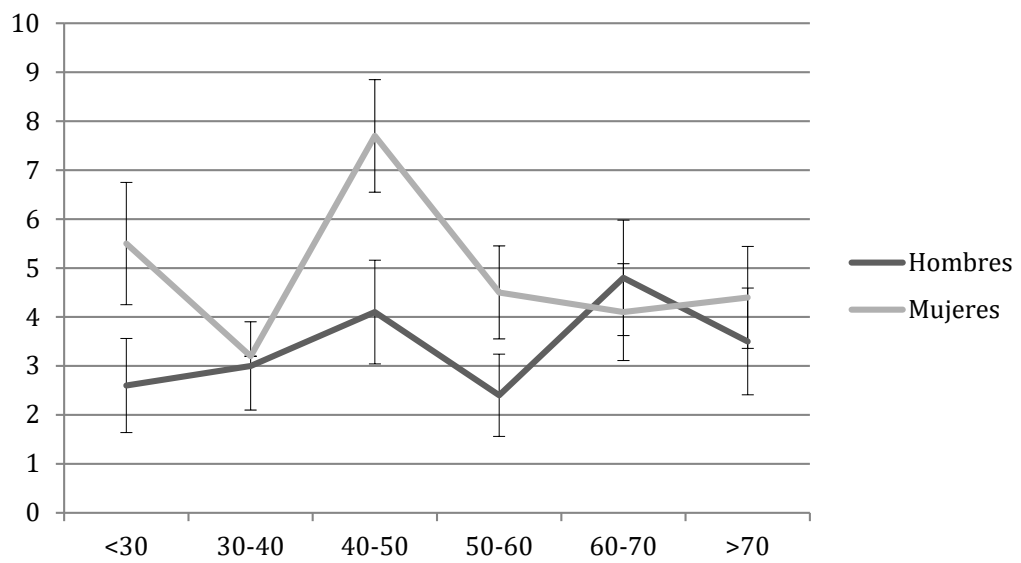


Figura 38B. Hipotiroxinemia por edad y sexo según percentil 5

3.6 Hipotiroidismo tratado y enfermedad tiroidea no tratada

Analizando los datos disponibles de los sujetos con hipotiroidismo tratado, encontramos un 4,9% de sujetos con TSH suprimida y un 18,6% de sujetos con TSH por encima de 5 μ UI/ml. Por tanto, un total de un 23,5% de la población con hipotiroidismo presenta unos niveles de TSH fuera del valor de referencia objetivo (figura 39).

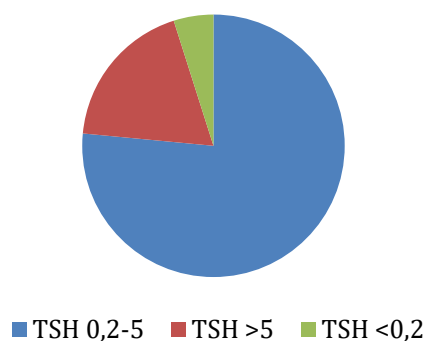


Figura 39. Prevalencia de sujetos con hipotiroidismo tratado, con niveles de TSH dentro de los límites de referencia objetivo; así como por encima y por debajo de los mismos.

La prevalencia de enfermedad tiroidea no tratada en total fue de 4,9% para toda la población, 6,2% en mujeres y 3,5% en hombres. El ratio enfermedad tiroidea tratada frente a no tratada fue 5/4,9 en toda la población, 8,2/6,2 en mujeres y 1,8/3,5 en hombres.

3.7 Prevalencia de disfunción tiroidea, autoinmunidad tiroidea y yoduria inferior a 100 μ g/l según área geográfica.

Las siguientes figuras (figura 40, 41 y 42) muestran la prevalencia de hipo e hipertiroidismo, yoduria inferior a 100 μ g/l y anti-TPO positivos según las zonas geográficas, siendo los datos de prevalencia regionales.

Así las Comunidades Autónomas con más prevalencia de **hipotiroidismo** son Extremadura y Madrid. Las comunidades con menor prevalencia serían Aragón, Cantabria y Baleares.

La Comunidad Autónoma con más prevalencia de **hipertiroidismo** sería Asturias.

En cuanto a la **yoduria** $<100 \mu\text{g/l}$ la prevalencia es mayor en Asturias, seguida de Cantabria, Galicia, Madrid y Navarra. La comunidad con más prevalencia de yodosuficiencia sería Extremadura.

Los **anti-TPO** son más prevalentes en Extremadura, Comunidad Valenciana y Navarra y las zonas con menos prevalencia serían Asturias y Castilla la Mancha.

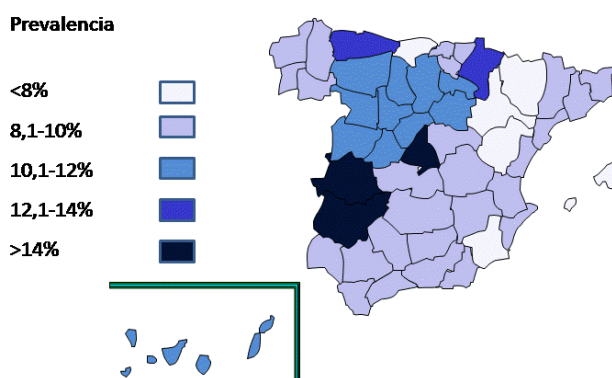


Figura 40A. Prevalencia de hipotiroidismo por zonas

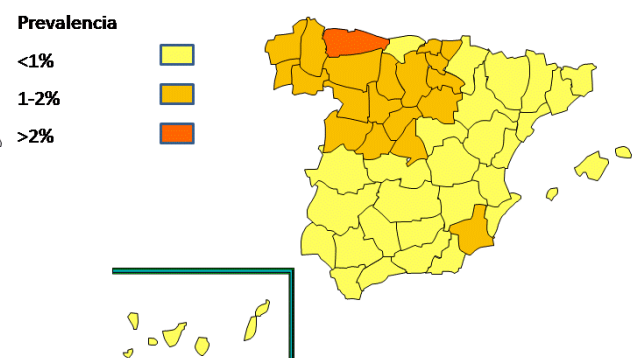


Figura 40B. Prevalencia de hipertiroidismo por zonas

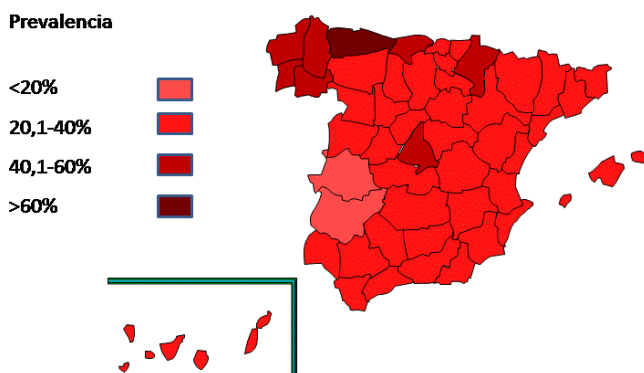


Figura 40C. Prevalencia de yoduria $<100 \mu\text{g/l}$ por zonas

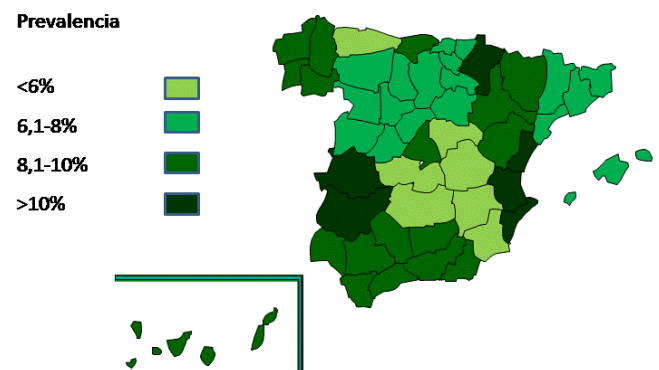


Figura 40D. Prevalencia de anti-TPO por zonas

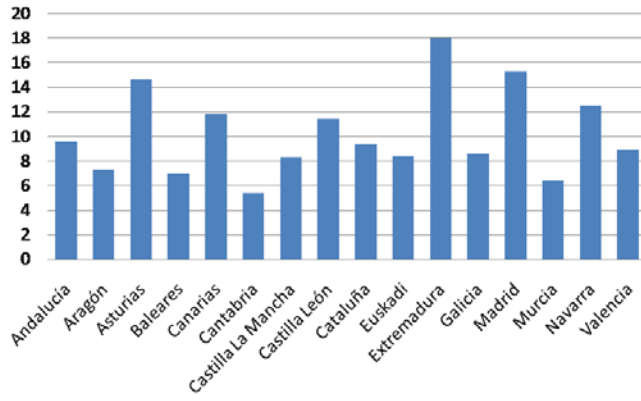


Figura 41A. Prevalencia de hipotiroidismo por zonas

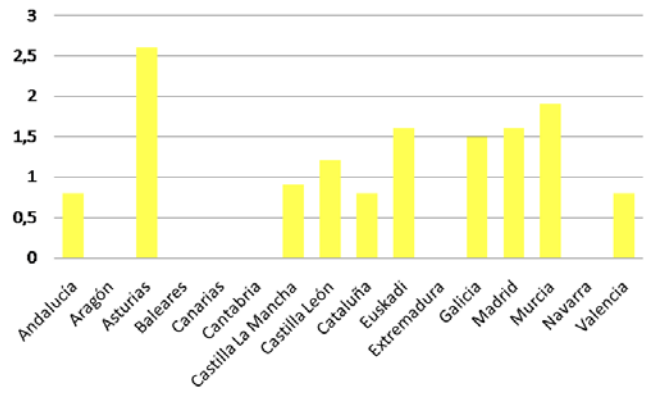


Figura 41B. Prevalencia de hipertiroidismo por zonas

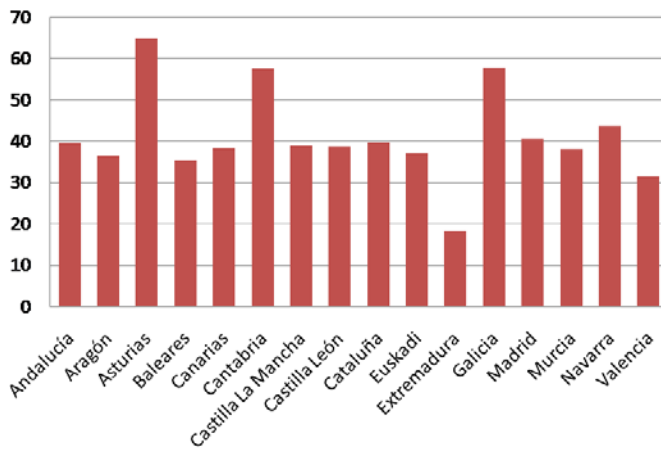


Figura 41C. Prevalencia de yoduria $< 100 \mu\text{g/l}$ por zonas

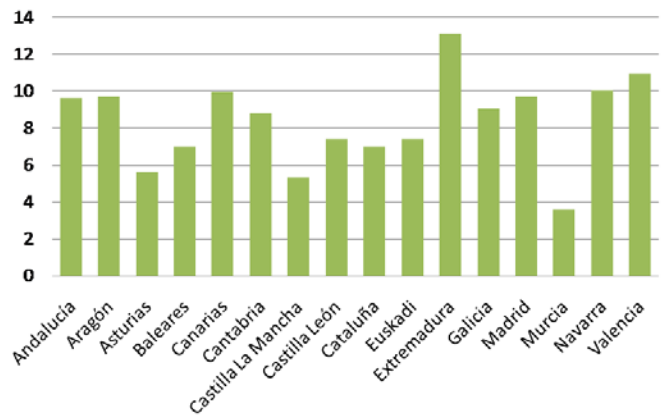


Figura 41D. Prevalencia de anti-TPO por zonas

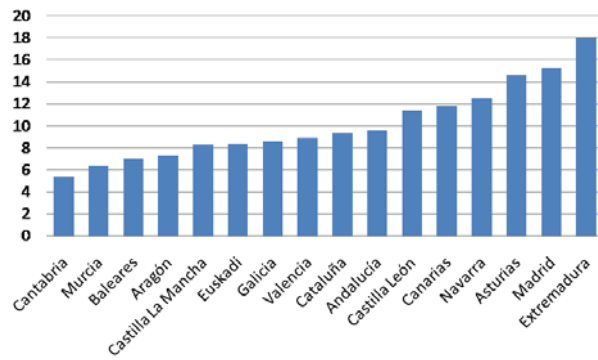


Figura 42A. Prevalencia de hipotiroidismo por zonas

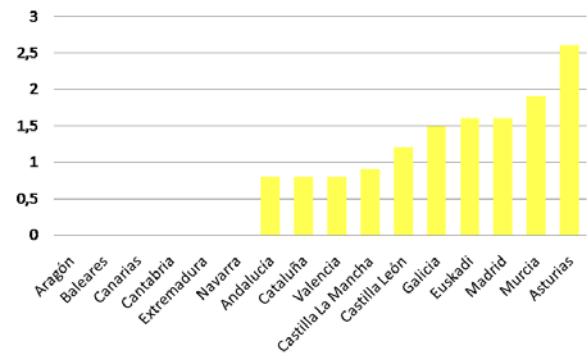


Figura 42B. Prevalencia de hipertiroidismo por zonas

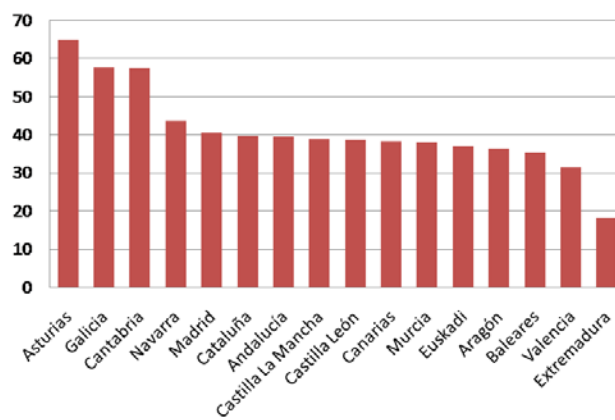


Figura 42C. Prevalencia de yoduria $< 100 \mu\text{g/l}$ por zonas

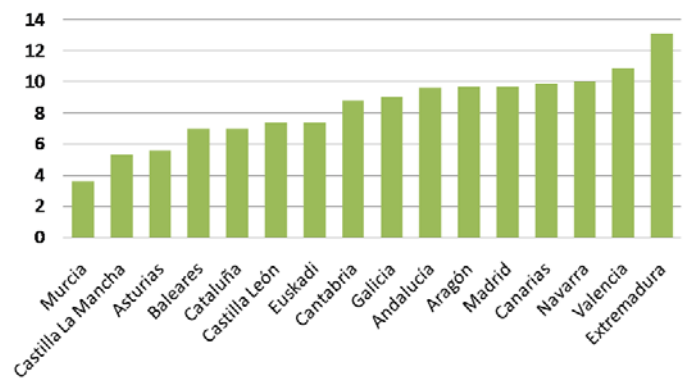


Figura 42D. Prevalencia de anti-TPO por zonas

4. Factores asociados a hipotiroidismo en la población española

A continuación se analizan diversos factores y su posible asociación con el hipotiroidismo en nuestra población.

Sexo: el hipotiroidismo se presenta con una frecuencia de 14,2% en mujeres, frente al 4,8% en hombres, evaluado mediante el X^2 de Pearson se obtiene una significación estadística $<0,001$, por tanto existe una asociación entre ambas variables. Aplicando un modelo de regresión logística ajustado a edad, se obtiene una probabilidad 3,27 veces superior (IC 95%: 2,59-4,15) para mujeres frente a hombres con una significación estadística de $p<0,001$.

Edad: el hipotiroidismo se presenta con una frecuencia de 7,2% en los menores de 30 años, de 7% entre los 30 y 40 años, de 10,3% entre 40 y 50 años, de 12,5% entre 50 y 60 años, 13% entre 60 y 70 años y 11% en mayores de 70%. Aplicando la prueba de X^2 de Pearson se obtiene una significación estadística con un valor de $p<0,001$, estando por tanto estas variables asociadas. Analizando los datos mediante un modelo de regresión logística ajustado a sexo, existe una probabilidad 1,8 veces mayor (IC95%: 1,24-2,64) de padecer hipotiroidismo en la década de los 50-60 años; una probabilidad 1,99 veces mayor (IC 95%: 1,35-2,91) en la década de los 60-70 años y de 1,63 veces superior (IC95%: 1,1-2,42) para los mayores de 70 años.

IMC: el hipotiroidismo se presenta con una frecuencia de 9,3% en la categoría de normopeso, 9,7% en los sujetos con sobrepeso, 11,2% en los sujetos con obesidad grado I-II y 16,4% en aquellos con obesidad grado III o superior. Aplicando la prueba de X^2 de Pearson se obtiene un valor de $p=0,054$, no mostrando estas variables asociación. Aplicando un modelo de regresión logística ajustado por edad y sexo no se logra identificar mayor probabilidad de hipotiroidismo en función del IMC, aunque parece existir una tendencia hacia mayor probabilidad en obesos grado III o mayores, que no llega a ser estadísticamente significativa ($p=0,069$).

Zona de interior o zona de costa: el hipotiroidismo se presenta con una frecuencia de 10,7% en las zonas de interior frente a un 9,8% en las zonas de costa, aplicando el X^2 de Pearson no se observa significación estadística, siendo esta 0,317, no existiendo por tanto asociación entre ambas variables. Aplicando un modelo de regresión logística, ajustado por edad y sexo, no se demuestra un aumento de la probabilidad de padecer hipotiroidismo, dependiendo de si se reside en una zona costera o de interior.

Dividiendo la **distancia al mar** en tres grupos: <50 km, 50-100 km y > 100 km se obtiene una frecuencia de hipotiroidismo en el primer grupo de 9,8%, en el segundo de 9,3% y en el tercero de 11,5%; mediante el X^2 de Pearson se obtiene una significación estadística de 0,165, no estando por tanto estas variables asociadas. Aplicando un modelo de regresión logística ajustado por edad y sexo, se obtiene una tendencia a mayor probabilidad de padecer hipotiroidismo, a medida que la zona de residencia se aleja de la costa; obteniendo un odds ratio de 1,17 en aquellos que residen a más de 100 km de la costa, no siendo sin embargo significativo ($p=0,16$ IC 95%: 0,94-1,46).

Si analizamos los datos comparando la **zona centro frente al resto**, se obtiene una frecuencia de hipotiroidismo de 13,2% en la zona centro, frente a 9,3% en el resto, siendo estadísticamente significativa con una $p<0,001$ al aplicar la prueba de X^2 de Pearson. Aplicando el modelo de regresión logística ajustado a edad y sexo se obtiene una probabilidad de padecer hipotiroidismo de 1,5 veces superior ($p<0,001$ IC95%: 1,21-1,86) en la zona centro frente al resto.

La **altitud** tampoco muestra asociación obteniendo una significación de 0,135 mediante la prueba de X^2 de Pearson. Aplicando un modelo de regresión logística se obtiene una tendencia a una mayor probabilidad conforme la altitud de la zona de residencia es mayor, no siendo sin embargo significativo.

Diabetes: la frecuencia de hipotiroidismo entre las personas con diabetes es de 12,3% y la frecuencia entre personas sin diabetes es de 9,9%, aplicando la prueba de X^2 de Pearson se obtiene una significación de 0,061, no estando por tanto asociadas ambas variables. Aplicando el modelo de regresión logística, no se observa mayor probabilidad de padecer hipotiroidismo por padecer o no diabetes mellitus.

Tabaquismo: la frecuencia de hipotiroidismo entre los sujetos fumadores es de 7,4% y la frecuencia entre no fumadores es de 11,2%, mediante la prueba de X^2 de Pearson se obtiene una significación $<0,001$, estando por tanto ambas variables asociadas. En el modelo de regresión logística ajustado por edad y sexo, se obtiene una probabilidad de padecer hipotiroidismo 0,76 veces inferior ($p=0,038$ IC 95%: 0,59-0,99) en fumadores.

Consumo de sal yodada: el hipotiroidismo entre las personas que consumen sal yodada muestra una frecuencia de 12,2% mientras que entre las personas que consumen sal marina o común la frecuencia es de 8,9%, mediante la prueba de X^2 de Pearson se obtiene una significación estadística $<0,001$ estando por tanto estas variables asociadas. Aplicando el modelo de regresión logística ajustado por edad y sexo, se obtiene una probabilidad de padecer hipotiroidismo de 1,32 ($p=0,007$ IC 95%: 1,08-1,6) entre los que consumen sal yodada, frente a los que consumen sal marina o común.

Consumo de lácteos: la frecuencia de hipotiroidismo entre quienes consumen lácteos menos o una vez al día es de 9%, entre los que consumen 2 veces al día 10,3% y entre los que consumen 3 o más veces al día 11,2%. Aplicando la prueba de X^2 de Pearson se obtiene un valor de $p=0,139$, no estando dichas variables asociadas. Aplicando un modelo de regresión logística no existen diferencias en la probabilidad de padecer hipotiroidismo en función de la cantidad de lácteos que se consuman.

Anti-TPO: dividiendo los niveles en 4 grupos: <20 , 20-50, 50-150 >150 UI/l se obtiene una frecuencia de hipotiroidismo de 6,4% en el primer grupo, 14,7% en el segundo, 25,9% en el tercero y 46,7% en el cuarto. Mediante la prueba de X^2 de Pearson se obtiene una significación estadística $<0,001$, estando por tanto ambas variables asociadas. Aplicando el modelo de regresión logística, ajustado por edad y sexo, se obtiene una probabilidad mayor de padecer hipotiroidismo en todos aquellos sujetos con Anti-TPO positivos. La probabilidad de hipotiroidismo es de 2,36 ($p<0,001$ IC95%: 1,63-3,41) en sujetos con anti-TPO entre 20-50 UI/l, de 4,32 ($p<0,001$ IC95%: 2,95-6,34) en sujetos con anti-TPO entre 50-150 UI/l y de 11,06 ($p<0,001$ IC95%: 8,18-14,95) en aquellos con anti-TPO >150 UI/l; frente a aquellos con niveles menores de 20 UI/l.

Yoduria: clasificando la yoduria en cinco categorías, se obtiene una frecuencia de hipotiroidismo de 7,6% en el grupo con yoduria $<50 \mu\text{g/l}$, 6,7% en el grupo con yoduria entre 50 y $100 \mu\text{g/l}$, 10% en el grupo con yoduria entre $101-200 \mu\text{g/l}$, 15,5% en el grupo con yoduria entre $201-300 \mu\text{g/l}$ y 22,9% en el grupo de yoduria $>300 \mu\text{g/l}$. Aplicando la prueba de X^2 de Pearson se obtiene una significación estadística $<0,001$, estando por tanto ambas variables asociadas. Aplicando el modelo de regresión logística ajustado a edad y sexo, se obtiene una probabilidad de hipotiroidismo de 2,18 ($p=0,001$ IC95% 1,39-3,44) para yoduria entre 201 y $300 \mu\text{g/l}$ y de 3,56 ($p<0,001$ IC95%: 212-5,97) para yodurias superiores a $300 \mu\text{g/l}$, frente a aquellos sujetos con yoduria $<50 \mu\text{g/l}$.

5. Factores asociados a hipertiroidismo en la población española

A continuación se analizan diversos factores y su posible asociación con el hipertiroidismo en nuestra población.

Sexo: la frecuencia de hipertiroidismo en mujeres es de 1,1% y en hombres de 0,7% aplicando la prueba de X^2 de Pearson se obtiene una significación estadística de 0,12, no estando por tanto asociadas estas variables. Mediante el análisis de regresión logística se obtiene una probabilidad mayor de hipertiroidismo 1,69 (IC95%: 0,85-3,39) en mujeres frente a hombres, no siendo estadísticamente significativa ($p=0,136$).

Edad: la frecuencia de hipertiroidismo en el grupo de menores de 30 años es de 0,2%, en el grupo de 30-40 años de 1,1%, en el grupo de 40-50 años de 0,9%, en el de 50-60 de 0,3%, en el grupo de 60-70 años de 0,9% y en aquellos mayores de 70 años de 2%. Mediante la prueba de X^2 de Pearson se obtiene una significación estadística de 0,011, estando por tanto ambas variables asociadas. Mediante el modelo de regresión logística se obtiene una probabilidad 11,3 veces mayor de padecer hipertiroidismo ($p=0,02$ IC95%: 1,46-87,28) en los sujetos de edad superior a 70 años.

IMC: dividiendo el índice de masa corporal en cuatro categorías se obtiene una frecuencia de hipertiroidismo de 0,7% en normopeso, 1% en sobrepeso, 0,9% en obesos grado I-II y 1,1% en obesos grado III o mayores. Aplicando la prueba de X^2 de Pearson se obtiene una significación estadística 0,92, no existiendo asociación entre ambas variables. En un modelo de regresión logística ajustado a edad y sexo no se observa mayor probabilidad de padecer hipertiroidismo en función del IMC.

Zona de interior o zona de costa: la frecuencia de hipertiroidismo en la zona de interior es de 0,7% y en la zona de costa de 1,1%. Mediante la prueba de X^2 de Pearson se obtiene una significación de 0,28, no estando por tanto estas variables asociadas. Aplicando el modelo de regresión logística ajustado por edad y sexo, no se encuentra mayor probabilidad de padecer hipertiroidismo en función de la zona de residencia, diferenciando zona de interior frente a zona de costa.

Dividiendo la **distancia al mar** en tres grupos, se obtiene una frecuencia de hipertiroidismo de 0,9% en aquellos con zona de residencia a menos de 50 km del mar, de 0,7% entre 50-100 km y de 1% en aquellos con zona de residencia a más de 100 km. Aplicando la prueba de X^2 de Pearson se obtiene una significación de 0,71, no mostrando ambas variables asociación. Mediante un modelo de regresión logística ajustado por edad y sexo, no se muestra mayor probabilidad de hipertiroidismo en función de la distancia al mar de la zona de residencia.

Si analizamos los datos comparando la **zona centro frente al resto**, se obtiene una frecuencia de hipertiroidismo de 1,2% en la zona centro frente 0,8% en el resto de España. Aplicando la prueba de X^2 de Pearson se obtiene una significación de 0,22, no estando por tanto ambas variables asociadas. Mediante el modelo de regresión logística ajustado por edad y sexo, no se encuentra mayor probabilidad de hipertiroidismo en función de la zona de residencia comparando la zona centro frente al resto de España.

Altitud: la frecuencia de hipertiroidismo en zonas de 26 m o menos de altitud es de 0,8%, entre 26 y 208 m 0,6%, entre 208 y 625 m 1,2% y en zonas de altitud mayor a 625 m 1,1%. Aplicando la prueba de X^2 de Pearson se obtiene una significación de 0,38, no estando ambas variables asociadas. Mediante un modelo de regresión logística

ajustado por edad y sexo, no se observa mayor probabilidad de hipertiroidismo en función de la altitud de la zona de residencia.

Diabetes: la frecuencia de hipertiroidismo en el grupo de personas con diabetes es de 1,3% y en aquellos sin diabetes 0,8%. Aplicando la prueba de X^2 de Pearson se obtiene una significación de 0,34, no estando por tanto ambas variables asociadas. Mediante un modelo de regresión logística ajustado por edad y sexo, no se observa mayor probabilidad de hipertiroidismo en función del padecimiento o no de diabetes.

Tabaquismo: la frecuencia de hipertiroidismo en el grupo de fumadores fue de 0,5% y en el de no fumadores de 1,1%. Mediante la prueba de X^2 de Pearson se obtiene una significación de 0,07, no estando por tanto ambas variables asociadas. En un modelo de regresión logística ajustado a edad y sexo no se observa mayor probabilidad de padecer hipertiroidismo en función del consumo o no de tabaco.

Consumo de sal yodada: la frecuencia de hipertiroidismo entre aquellos que consumen sal yodada es de 1% y entre los que consumen sal marina o común es de 0,9%. Aplicando la prueba de X^2 de Pearson se obtiene una significación estadística de 0,71, no estando por tanto asociadas ambas variables. En un modelo de regresión logística ajustado a edad y sexo no se observa mayor probabilidad de padecer hipertiroidismo en función del consumo o no sal yodada.

Consumo de lácteos: la frecuencia de hipertiroidismo entre aquellos con consumo de lácteos menor de una vez al día es de 0,6%, entre los que consumen 2 veces al día 1,4% y en aquellos con un consumo igual o superior a 3 veces al día 0,7%. Aplicando la prueba de X^2 de Pearson se obtiene una significación de 0,049, mostrando ambas variables asociación. En un modelo de regresión logística ajustado a edad y sexo no se observa mayor probabilidad de padecer hipertiroidismo en función de la frecuencia de consumo de lácteos.

Anti-TPO: el hipertiroidismo muestra una frecuencia de 0,8% en sujetos con anti-TPO <20 UI/l, 1,3% en sujetos con anti-TPO entre 20-50 UI/l, 0,8% en sujetos con anti-TPO 50-150 UI/l y 3,2% en aquellos con anti-TPO > 150 UI/l. Aplicando la prueba de X^2 de Pearson se obtiene una significación estadística de 0,041, estando ambas variables asociadas. En un modelo de regresión logística ajustado a edad y sexo se observa una probabilidad de padecer hipertiroidismo 3,69 veces superior ($p=0,017$ IC 1,2-10,79) en aquellos sujetos con TPO > 150 UI/l.

Yoduria: clasificando la yoduria en cinco categorías, se obtiene una frecuencia de hipertiroidismo de 0,6% en el grupo con yoduria <50 $\mu\text{g/l}$, 0,5% en el grupo con yoduria entre 50 y 100 $\mu\text{g/l}$, 0,8% en el grupo con yoduria entre 101-200 $\mu\text{g/l}$, 0,7% en el grupo con yoduria entre 201-300 $\mu\text{g/l}$ y 2% en el grupo de yoduria >300 $\mu\text{g/l}$. Aplicando la prueba de X^2 de Pearson se obtiene una significación estadística de 0,39, no mostrando ambas variables asociación. En un modelo de regresión logística ajustado a edad y sexo no se observa mayor probabilidad de padecer hipertiroidismo en función de la yoduria.

6. Factores asociados a hipo e hipertiroidismo en la población española. Análisis de regresión logística multivariante

Como se ha visto en el apartado anterior, el sexo, la edad, la yoduria, el tabaquismo, residir en la zona centro de España y tener autoanticuerpos anti-TPO, se asocian a padecer hipotiroidismo. Analizando los datos mediante un análisis de regresión logística multivariante, se obtienen los siguientes resultados (tabla 15):

El sexo muestra una asociación con el hipotiroidismo, siendo la probabilidad de padecerlo de 2,51 (IC95% 1,92-3,29) para mujeres frente a hombres, con una significación estadística $<0,001$.

La presencia de anticuerpos anti-TPO también se asocia a hipotiroidismo con una mayor probabilidad en función de su concentración; de tal manera que entre 20 y 50UI/l existe una probabilidad de padecer hipotiroidismo de 2,52 (IC95%: 1,69-3,74), entre 50 y 150 una probabilidad de 4,12 (IC95%: 2,72-6,25) y por encima de 150 UI/l una probabilidad de 11,06 (IC 95%: 7,97-15,35) todos ellos con una significación estadística con un valor de $p<0,001$.

En cuanto a la yoduria, otra variable asociada en el modelo de regresión univariante; en el modelo de regresión multivariante la yoduria 200-300 $\mu\text{g/l}$ muestra una odds ratio de 2,17 (IC95%: 1,32-3,57) estadísticamente significativa ($p=0,002$) así como la yoduria $>300 \mu\text{g/l}$ presenta una odds ratio de 3,69 (IC95%: 2,11-6,48) también estadísticamente significativa ($p<0,001$).

No hay asociación en el modelo multivariante con la obesidad, sin embargo parece haber una tendencia a mayor probabilidad con el aumento del índice de masa corporal, que no llega a ser estadísticamente significativo.

En cuanto a la zona de residencia existe una asociación y presenta una mayor odds ratio en la zona centro frente al resto de 1,55 (IC95%: 1,22-1,98) con un valor de $p<0,001$.

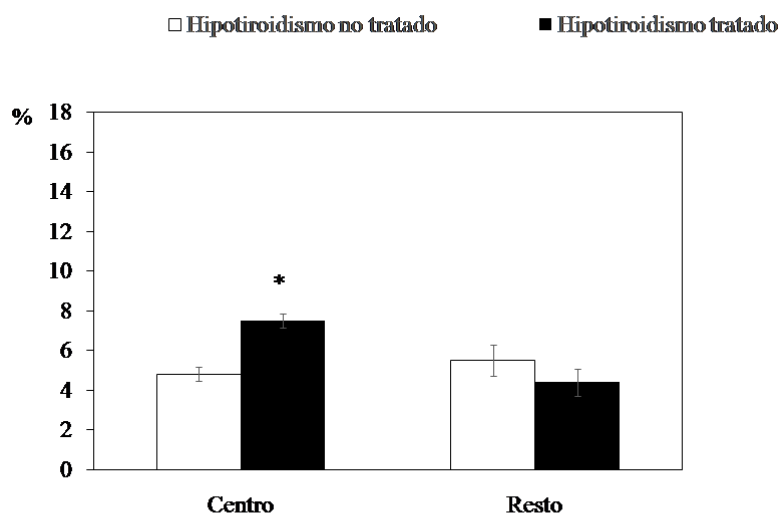
En el modelo de regresión multivariante para hipertiroidismo, sólo los anti-TPO mayores de 150UI/l muestran asociación y una odds ratio de 5,12 (IC95%: 1,67-15,70) con un valor de $p=0,004$.

	Hipotiroidismo total		Hipertiroidismo total	
	OR (IC95%)	valor de p	OR (IC95%)	valor de p
Sexo				
Hombre	1		1	
Mujer	2,51 (1,92-3,29)	<0,001	1,71 (0,72-4,06)	0,221
Edad (años)				
<30	1		1	
30-40	0,71 (0,44-1,13)	0,150	4,24 (0,51-34,9)	0,179
40-50	0,91 (0,58-1,42)	0,684	3,54 (0,42-30,13)	0,247
50-60	1,10 (0,70-1,72)	0,681	1,23 (0,11-14,10)	0,866
60-70	1,27 (0,81-2,02)	0,294	3,27 (0,36-29,50)	0,291
>70	1,19 (0,74-1,91)	0,468	3,43 (0,38-30,97)	0,272
Tabaquismo				
No	1		1	
Sí	0,82 (0,61-1,11)	0,209	0,59 (0,19-1,80)	0,354
Anti-TPO (UI/l)				
<20	1	<0,001	1	
20-50	2,52 (1,69-3,74)	<0,001	2,55 (0,73-8,86)	0,140
50-150	4,12 (2,72-6,25)	<0,001	0,00	0,997
>150	11,06 (7,97-15,35)	<0,001	5,12 (1,67-15,70)	0,004
Yoduria ($\mu\text{g/l}$)				
<50	1		1	
50-100	0,94 (0,58-1,52)	0,805	0,99 (0,2-5,02)	0,998
100-200	1,4 (0,89-2,19)	0,143	1,54 (0,34-6,92)	0,573
200-300	2,17 (1,35-3,57)	0,002	1,19 (0,19-7,25)	0,850
>300	3,69 (2,11-6,48)	<0,001	2,25 (0,31-16,47)	0,424
IMC (kg/m^2)				
Normal	1		1	
Sobrepeso	1,97 (0,8-1,45)	0,637	1,06 (0,38-2,95)	0,905
Obesidad I-II	1,22 (0,88-1,67)	0,231	1,29 (0,43-3,84)	0,644
Obesidad III o >	1,85 (0,94-3,66)	0,076	2,24 (0,26-19,13)	0,461
Zona de residencia				
Sur/Este/Sureste/Norte	1		1	
Centro	1,55 (1,22-1,98)	<0,001	2,07 (0,94-4,58)	0,072

Tabla 15. Variables asociadas a disfunción tiroidea en un modelo de regresión logística multivariante.

Comparando los datos de hipotiroidismo tratado y no tratado (clínico y subclínico) atendiendo a las variables asociadas en el modelo de regresión multivariante, es decir zona centro versus resto de España, positividad para anti-TPO y yoduria, obtenemos los siguientes resultados:

En la zona centro la prevalencia de hipotiroidismo tratado es 7,49 (DS 0,35) y en el resto de España 4,4% (DS 0,786), siendo la asociación de ambas variables estadísticamente significativa con un valor $p=0,001$. El hipotiroidismo no tratado (clínico y subclínico) tiene una prevalencia de 4,81 en la zona centro (DS 0,36) frente al 5,53 en el resto de España, no existiendo asociación lineal entre ambas variables. (figura 43). Dichos resultados se ajustan al modelo multivariante.



Prevalencia (%) y error estándar

* Valor de p para la diferencia entre categorías <0.001

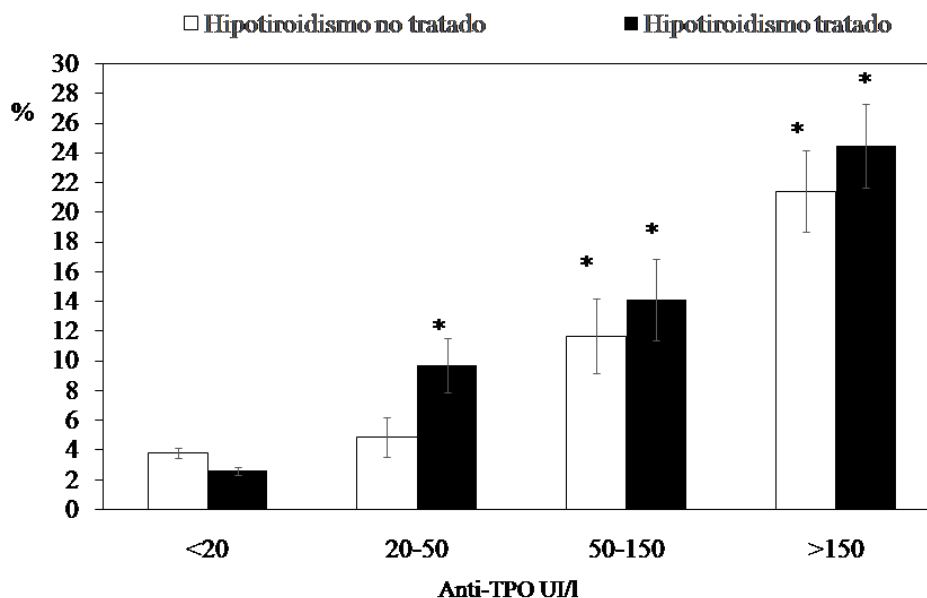
Figura 43. Prevalencia de hipotiroidismo tratado y no tratado según zonas.

En cuanto a la positividad de autoanticuerpos, se asocia a mayor prevalencia de hipotiroidismo tanto tratado como no tratado, mostrando una mayor probabilidad de presentar disfunción tiroidea cuanto mayores son los niveles de autoanticuerpos.

En el caso del hipotiroidismo tratado la prevalencia es de 9,7 con niveles de autoanticuerpos entre 20-50UI/l, siendo estadísticamente significativa la diferencia frente a los que tienen menos de 20UI/l ($p<0,001$). En el grupo de 50-150UI/l la prevalencia de hipotiroidismo sería 14,11, ($p<0,001$) y de 24,45 en el grupo de >150UI/l ($p<0,001$), todos ellos frente al grupo de sujetos con autoanticuerpos menores de 20 UI/l. Los resultados están ajustados al modelo multivariante.

En el hipotiroidismo no tratado, la prevalencia de hipotiroidismo (clínico o subclínico) es de 2,51 en el grupo de autoanticuerpos entre 50-150UI/l, siendo estadísticamente significativa la diferencia frente al grupo menor de 20 UI/l ($p < 0,001$) y de 2,71 en el grupo de autoanticuerpos >150 UI/l, también estadísticamente significativa la diferencia frente al grupo menor de 20 UI/l ($p < 0,001$).

Los datos se muestran en la figura 44.



Prevalencia (%) y error estándar

* Valor de p para deferencia frente a categoría de referencia $< 0,001$

Figura 44. Prevalencia de anti-TPO en función de categoría de hipotiroidismo (tratado y no tratado)

Analizando la asociación entre hipotiroidismo y la yoduria, ajustado al modelo multivariante, desglosamos de nuevo los resultados según subtipos de hipotiroidismo. El aumento de las concentraciones de yodo se asoció a una mayor prevalencia de ambos hipotiroidismos tratado ($p < 0.001$) y no tratado ($p < 0.05$) (figura 45); mientras que la asociación entre hipotiroidismo y la yoduria fue especialmente significativa para las formas no autoinmunes ($p < 0.001$). En el hipotiroidismo autoinmune (anti-TPO positivo) no aumentó significativamente (figura 46).

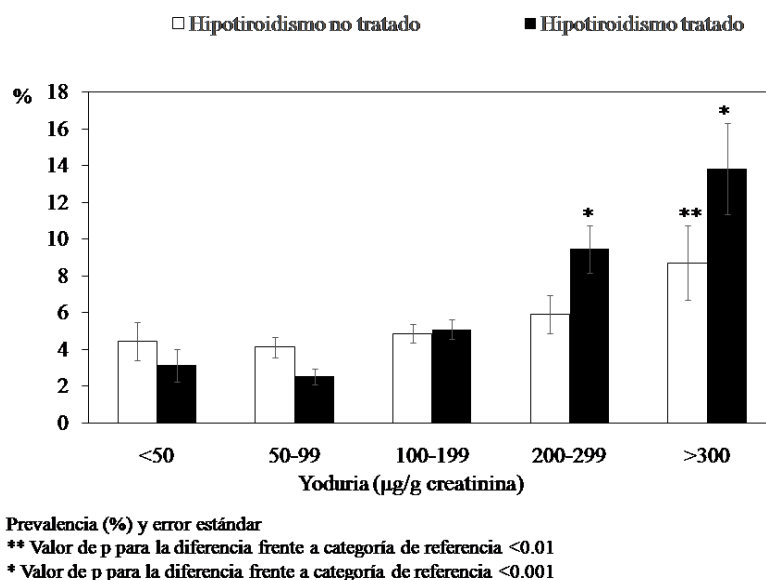


Figura 45. Yoduria en las distintas categorías de hipotiroidismo (tratado y no tratado).

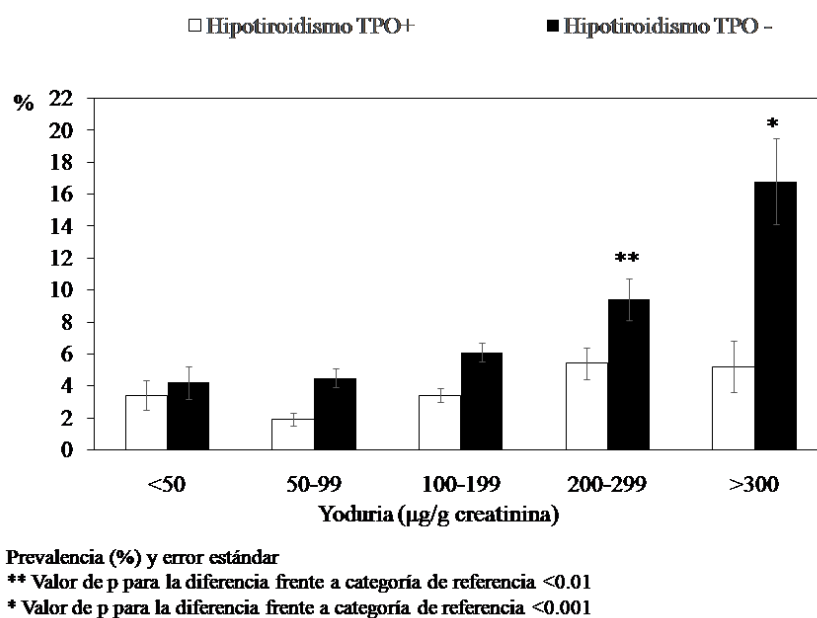


Figura 46. Yoduria en las distintas categorías de hipotiroidismo (TPO+ y TPO-)

También se analizó la asociación lineal entre la yoduria y los niveles de las hormonas tiroideas (TSH, T4L, T3L), ajustado al modelo multivariante. En las yodurias <math><200 \mu\text{g/l}</math> no hubo asociación significativa entre yoduria y las hormonas tiroideas, mientras que en niveles $\geq 200 \mu\text{g/l}$ hubo una correlación positiva débil pero altamente significativa entre los niveles de yoduria y TSH ($\beta = 0,152, p < 0,001$) y una correlación negativa entre niveles de yoduria y T3L ($\beta = -0,134, p = 0,001$). Las personas con hipotiroidismo tratado y anti-TPO positivos fueron excluidas de este análisis.

7. Ferritina e hipotiroxinemia/hipotriyodotironinemia

7.1 Prevalencia de déficit de hierro en la muestra

Se analizó un total de 4492 sujetos obteniéndose una prevalencia total de ferritina menor de 30 $\mu\text{g/l}$ de 29,1% y menor de 15 $\mu\text{g/l}$ de 14,8%.

Analizando los datos por edad y sexo, se observa una prevalencia mayor en mujeres que en hombres; siendo mayor la prevalencia en mujeres en edad fértil y disminuyendo drásticamente a partir de los 50 años, para elevarse ligeramente a partir de los 60 años. En hombres los niveles se mantienen más estables a lo largo de las décadas, aumentando progresivamente a partir de los 60 años y mostrando la prevalencia más alta en mayores de 70 años (tabla 16, figuras 47 y 48).

	Hombres (%)		Mujeres (%)	
	Ferritina <15 $\mu\text{g/l}$	Ferritina <30 $\mu\text{g/l}$	Ferritina <15 $\mu\text{g/l}$	Ferritina <30 $\mu\text{g/l}$
<30	1,3	5,7	31,4	62,4
30-40	3,3	7,3	32,5	61,5
40-50	2,6	7,2	32,1	56,7
50-60	3,5	8,2	9,9	24,3
60-70	4,2	11,2	10,7	25,1
>70	6	17,1	12,3	28,4

Tabla 16. Prevalencia de ferropenia por edad y sexo

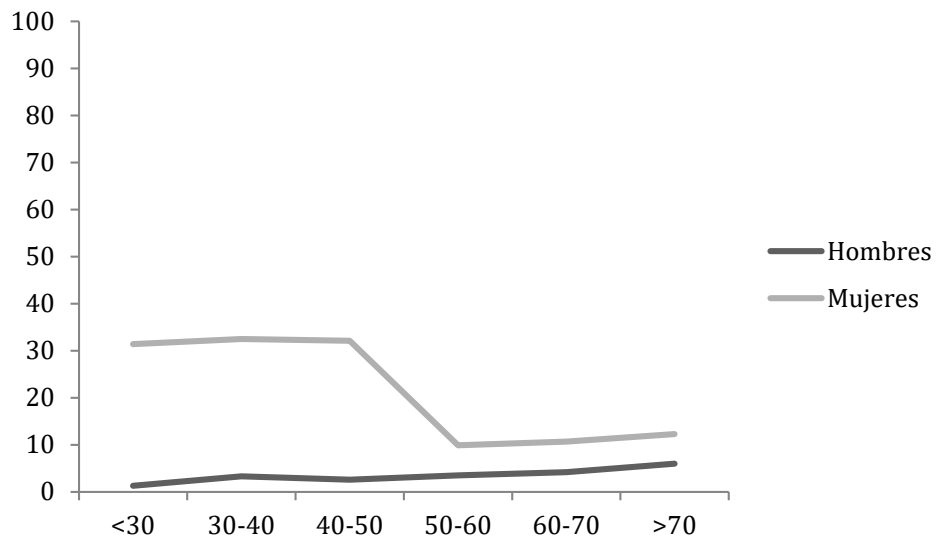


Figura 47. Distribución de ferritina <15 µg/l por edad y sexo

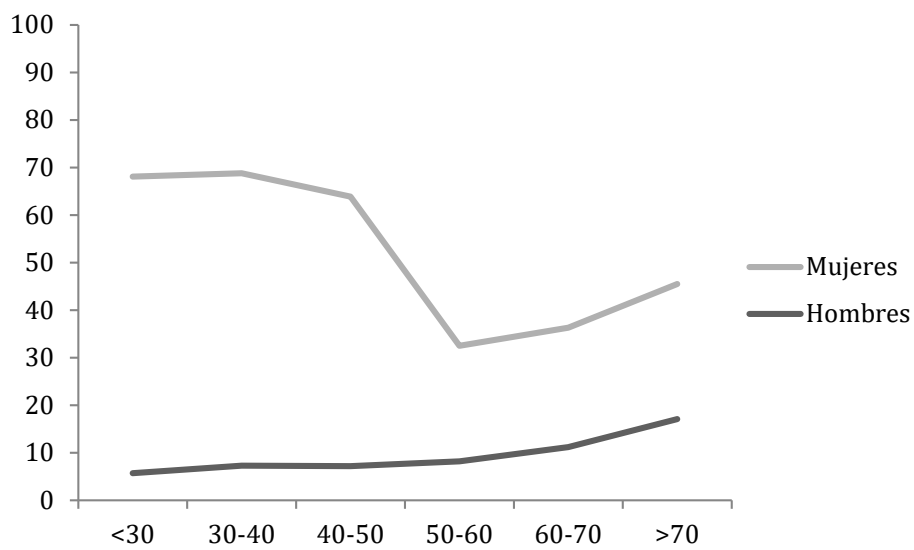


Figura 48. Distribución de ferritina <30 µg/l por edad y sexo

7.2 Factores asociados a déficit de hierro

En un análisis de regresión logística multivariante, tomando como variable dependiente el valor de ferritina en suero $<15 \mu\text{g/l}$ y como variables independientes la edad, el sexo, los niveles elevados de PCR ($>3 \text{ mg/l}$) y la puntuación del Cuestionario de Dieta Mediterránea (Med Score) obtenemos los siguientes resultados:

Sexo: existe una mayor probabilidad de hipoferritinemia en mujeres de 8,99 (IC 95%: 6,72-12,04) frente a hombres, estadísticamente significativa $p<0,001$.

Edad: existe una correlación negativa entre la edad y el déficit de hierro, siendo menos probable presentar hipoferritinemia dependiendo de la década de la vida con una odds ratio de 0,79 (IC 95%: 0,74-0,84), siendo estadísticamente significativo $p<0,001$.

PCR elevada: existe una menor probabilidad de hipoferritinemia de 0,69 (IC 95%: 0,55-0,86) en sujetos con PCR elevada estadísticamente significativa con $p=0,001$.

Adherencia a la Dieta mediterránea: presenta una probabilidad mayor de hipoferritinemia de 1,32 (IC 95%: 1,06-1,61) con puntuación menor a 7 en el cuestionario de adherencia a la Dieta Mediterránea, estadísticamente significativo $p=0,011$.

En el mismo análisis, estableciendo como dintel el nivel de ferritina sérica en $30 \mu\text{g/l}$ obtenemos los siguientes resultados:

Sexo: existe una mayor probabilidad de hipoferritinemia en mujeres de 8,52 (IC 95%: 7,12-10,19) frente a hombres, estadísticamente significativa $p<0,001$.

Edad: existe una correlación negativa entre la edad y el déficit de hierro, siendo menos probable presentar hipoferritinemia dependiendo de la década de la vida, con una odds ratio de 0,78 (IC 95%: 0,74-0,82), siendo estadísticamente significativo $p<0,001$.

PCR elevada: existe una menor probabilidad de hipoferritinemia de 0,79 (IC 95%: 0,67-0,95) en sujetos con PCR elevada estadísticamente significativa con $p=0,009$.

Adherencia a la Dieta mediterránea: presenta una probabilidad mayor de hipoferritinemia de 1,21 (IC 95% 1,01-1,44) con puntuación menor a 7 en el cuestionario de adherencia a la Dieta Mediterránea, estadísticamente significativo $p=0,034$.

7.3 Asociación entre déficit de hierro e hipotiroxinemia e hipotriyodotironinemia

Para el análisis de la asociación entre hierro y los niveles de TSH, T4L y T3L, tomamos como muestra la población de referencia; es decir aquellos sujetos sin enfermedad tiroidea, sin consumo de fármacos que puedan interferir con la función tiroidea, como amiodarona o litio, y anti-TPO negativos; en los que además disponíamos de niveles de ferritina sérica.

Dicha población se compone de 3924 sujetos de edades comprendidas entre 18 y 93 años; siendo la edad media 50 años (DS $\pm 17,2$), 54,3% mujeres, 45,7% hombres. Un total de 1040 sujetos, el 26,5% de la población, eran fumadores activos. El IMC medio fue de 28,0 kg/m² (DS $\pm 5,1$).

534 sujetos, el 13,6% de la población tenía niveles de ferritina por debajo de 15 $\mu\text{g/l}$, 575 sujetos tenían niveles de ferritina entre 15 y 30 $\mu\text{g/l}$, el 14,7% de la población; 1502 sujetos, el 38,3% de la población tenía niveles entre 30 y 100 $\mu\text{g/l}$ y 1313, el 33,5% de la población, tenía niveles iguales o superiores a 100 $\mu\text{g/l}$.

La yoduria de la población de referencia presentaba un valor medio de 132,1 $\mu\text{g/l}$ (DS $\pm 81,6$) y una mediana de 114,8 $\mu\text{g/l}$.

En cuanto a las hormonas tiroideas, la TSH presentaba un valor medio de 2,34 $\mu\text{UI/ml}$ (DS $\pm 1,77$), la T4L 15,17 pmol/l) (DS $\pm 2,23$) y la T3L 5,03 pmol/l) (DS $\pm 0,84$). La mediana fue de 2,05 $\mu\text{UI/ml}$, 15,06 pmol/l y 4,95 pmol/l para TSH, T4L y T3L respectivamente. Los datos se resumen en la tabla 17.

Analizando en un modelo de regresión lineal ajustado a edad, sexo, IMC, yoduria y tabaquismo, los valores medios de concentración sérica de hormonas tiroideas según los niveles de ferritina en sangre, obtenemos los valores recogidos en la tabla 18. En ella observamos como existe una tendencia a la reducción de los niveles séricos de T4 y T3 libres estadísticamente significativa, sin modificación en los niveles séricos de TSH.

	Número (%)	Media	DS	Mediana	Rango
Edad (años)		50	17,2		18-93
Sexo					
Hombres	2131 (54,3)				
Mujeres	1793 (45,7)				
Fumadores	1040 (26,5)				
IMC (kg/m²)		28,0	5,1		12,2-61,3
Ferritina µg/l					
<15	534 (13,6)				
15-30	575 (14,7)				
30-100	1502 (38,3)				
>100	1313 (33,5)				
Yoduria µg/l		132,1	81,6	114,8	1,5-632,5
TSH µUI/ml		2,34	1,77	2,05	0,01-68,0
T4L (pmol/l)		15,17	2,23	15,06	7,42-40,77
T3L (pmol/l)		5,03	0,84	4,95	2,59-21,86

Tabla 17. Características de la población de referencia estudiada

	Ferritina (µg/l)				p diferencia	P tendencia
	<15	15-30	30-100	>100		
TSH (µUI/ml)	2,25 ± 0,09	2,48 ± 0,08	2,34 ± 0,05	2,38 ± 0,06	0.241	0,712
T4L (pmol/l)	14,82 ± 0,11	15,01 ± 0,10	15,15 ± 0,06	15,40 ± 0,07	<0.001	<0.001
T3L (pmol/l)	4,90 ± 0,04	4,92 ± 0,04	5,04 ± 0,02	5,13 ± 0,03	<0.001	<0.001

Tabla 18. Concentraciones medias de hormonas tiroideas (TSH, T4L y T3L) en función de los diferentes grados de ferritina sérica.

En un modelo de regresión logística multivariante ajustado a edad, sexo, IMC, yoduria y tabaquismo, los sujetos con déficit de hierro (ferritina 15-29 µg/l y <15 µg/l) mostraron una mayor probabilidad de presentar niveles descendidos de T4L y T3L, tomando el valor de referencia para considerar la hipotiroxinemia e hipotriyodotironinemia, el correspondiente al valor del p2,5 (11,5 pmol/l para T4L y 3,8

pmol/l para T3L). La probabilidad fue estadísticamente significativa también para los valores en el p5 (12 pmol/l para T4L y 3,9 pmol/l para T3L). Los resultados se muestran en la tabla 19. No hubo asociación entre los niveles de ferritina 15-29 $\mu\text{g/l}$ y $<15 \mu\text{g/l}$ y el aumento de los niveles de TSH por encima del p97,5 (5,8 $\mu\text{U/ml}$) ni por encima del p95 (4,7 $\mu\text{U/ml}$).

Las odds ratio para ferritina 15-29 $\mu\text{g/l}$ y ferritina $<15 \mu\text{g/l}$ fueron muy similares tanto para la disminución de T4L como para la disminución de T3L. Así la probabilidad de tener niveles de T4L por debajo de 11,5 pmol/l es 1,8 veces superior (IC 95%: 1,0-3,2) con niveles de ferritina entre 15 y 29 $\mu\text{g/l}$. En el caso de la T3L la probabilidad de presentar niveles por debajo de 3,8 pmol/l es 2 veces superior (IC 95%: 1,1-3,6) para niveles de ferritina entre 15 y 29 $\mu\text{g/l}$ y de 2,1 veces superior (IC 95%: 1,1-3,9).

	TSH >5,8 $\mu\text{UI/ml}$ (p97.5)				TSH >4,7 $\mu\text{UI/ml}$ (p95)			
Ferritina $\mu\text{g/l}$	Número (%)	OR	IC 95%	p	Número (%)	OR	IC 95%	p
≥ 30	70 (2,5)	1			138 (4,9)	1		
15-29	17 (3,0)	1,0	0,6-1,8	0,918	35 (6,1)	1,1	0,7-1,6	0,776
<15	12 (2,2)	0,7	0,4-1,4	0,345	25 (4,7)	0,6	0,4-1,1	0,094
	T4L <11,5 pmol/l (p2.5)				T4L < 12 pmol/l (p5)			
Ferritina $\mu\text{g/l}$	Número (%)	OR	IC 95%	p	Número (%)	OR	IC 95%	p
≥ 30	52 (1,8)	1			117 (4,2)	1		
15-29	21 (3,7)	1,8	1,0-3,2	0,044	43 (7,5)	1,9	1,2-2,8	0,003
<15	22 (4,1)	1,7	0,9-3,1	0,109	35 (6,6)	1,4	0,8-2,1	0,231
	T3L <3,8 pmol/l (p2.5)				T3L < 3,9 pmol/l (p5)			
Ferritina $\mu\text{g/l}$	Número (%)	OR	IC 95%	p	Número (%)	OR	IC 95%	p
≥ 30	52 (1,8)	1			112 (4,0)	1		
15-29	22 (3,8)	2,0	1,1-3,6	0,024	41 (7,2)	1,7	1,1-2,7	0,013
<15	21 (3,9)	2,1	1,1-3,9	0,020	37 (6,9)	1,9	1,2-3,0	0,004

Tabla 19. Probabilidad de hipotiroxemia e hipotriyodotironinemia según los diferentes grados de ferropenia ajustado a edad, sexo, IMC, yoduria y tabaquismo.

Tomando el valor de ferritina $<30 \mu\text{g/l}$ para el análisis de asociación con los niveles de TSH, T4L y T3L, obtenemos los siguientes resultados (tabla 20): la probabilidad de tener niveles de T4L por debajo de $11,5 \text{ pmol/l}$ es 1,8 veces superior (IC 95%: 1,1-2,8) estadísticamente significativo ($p=0,026$). En el caso de la T3L la probabilidad de presentar niveles por debajo de $3,8 \text{ pmol/l}$ es 2 veces superior (IC 95%: 1,2-3,3) estadísticamente significativo ($p=0,005$).

La probabilidad de tener niveles de T4L por debajo de 12 pmol/l es 1,6 veces superior (IC 95%: 1,1-2,3 $p=0,008$). En el caso de la T3L, la probabilidad de presentar niveles por debajo de $3,9 \text{ pmol/l}$ es 1,8 veces superior (IC95%: 1,3-2,6) para niveles de ferritina $< 30 \mu\text{g/l}$, estadísticamente significativo $p=0,001$.

No hubo asociación entre los niveles de ferritina $<30 \mu\text{g/l}$ y el aumento de los niveles de TSH por encima del p97,5 ($5,8 \mu\text{U/ml}$) ni por encima del p95 ($4,7 \mu\text{U/ml}$).

	TSH $>5,8 \mu\text{UI/ml}$ (p97.5)				TSH $>4,7 \mu\text{UI/ml}$ (p95)			
Ferritina $\mu\text{g/l}$	Número (%)	OR	IC 95%	p	Número (%)	OR	IC 95%	p
≥ 30	70 (2,5)	1			138 (4,9)	1		
<30	29 (2,6)	0,9	0,5-1,4	0,615	60 (5,4)	0,9	0,6-1,2	0,856
	T4L $<11,5 \text{ pmol/l}$ (p2.5)				T4L $< 12 \text{ pmol/l}$ (p5)			
Ferritina $\mu\text{g/l}$	Número (%)	OR	IC 95%	p	Número (%)	OR	IC 95%	p
≥ 30	52 (1,8)	1			117 (4,2)	1		
<30	43 (3,9)	1,8	1,1-2,8	0,026	78 (7,0)	1,6	1,1-2,3	0,008
	T3L $<3,8 \text{ pmol/l}$ (p2.5)				T3L $< 3,9 \text{ pmol/l}$ (p5)			
Ferritina $\mu\text{g/l}$	Número (%)	OR	IC 95%	p	Número (%)	OR	IC 95%	p
≥ 30	52 (1,8)	1			112 (4,0)	1		
<30	43 (3,9)	2,0	1,2-3,3	0,005	78 (7,1)	1,8	1,3-2,6	0,001

Tabla 20. Probabilidad de hipotiroxinemia e hipotriyodotironinemia con ferritina $<30 \mu\text{g/l}$ ajustado a edad, sexo, IMC, yoduria y tabaquismo.





DISCUSIÓN



1. Distribución de las hormonas tiroideas en la población española.

La población estudiada muestra un valor medio de TSH de 2,49 $\mu\text{UI/ml}$ siendo el percentil 50 2,09 $\mu\text{UI/ml}$, prácticamente igual que en la población de referencia, donde la media fue de 2,34 $\mu\text{UI/ml}$ y el valor del p50 de fue de 2,05 $\mu\text{UI/ml}$.

La distribución de la TSH en nuestra población sigue una distribución no Gaussiana, similar a la descrita por Tunbridge et al. (52), estando la curva desplazada a la derecha. La transformación logarítmica de TSH sí sigue una distribución Gaussiana.

La media para la T4L se establece en la muestra estudiada en 15,21 pmol/l y el p50 en 15,06 pmol/l. De nuevo valores muy similares a los de la población de referencia donde la media se cifra en 15,18 pmol/l y el p50 en 15,06 pmol/l al igual que en la muestra total.

En el caso de la T3L, la media de la muestra es 4,99 pmol/l y el p50 4,92 pmol/l siendo los valores en la población de referencia 5,02 pmol/l y 4,95 pmol/l respectivamente, obteniendo una vez más valores muy similares en la muestra y la población de referencia.

Analizando la variación de los niveles hormonales en las distintas décadas de la vida, se observa una distribución muy similar en la muestra y la población de referencia. La TSH presenta una estabilidad a lo largo de las décadas de la vida, con un ligero ascenso en mujeres entre los 40-50 años, tendiendo posteriormente a la estabilización, como hemos observado en la figura 26.

Como se observa en la figura 27, la T4L presenta tanto en la población de referencia como en la muestra, un descenso entre los 40-60 años, en hombres y mujeres, siendo más acusado en la muestra; para luego ascender a los niveles previos en ambos sexos, siendo algo mayores las cifras en mujeres por encima de los 70 años.

La T3L muestra un descenso progresivo en ambos sexos a lo largo de las distintas décadas de la vida, tanto en la población general como en la población de referencia, tal y como se observa en la figura 28.

Nuestros resultados difieren de los aportados por Hollowell et al. (48) quienes evidenciaron en la población estadounidense un ascenso progresivo de los niveles de TSH con la edad tanto en la población general, como en la población de referencia sin factores de riesgo.

Aoki et al. (50) con los datos de las encuestas NHANES 1999-2002 publicaban de nuevo la misma observación que en el estudio de Hollowell et al. (48) con un ascenso de los niveles de TSH a partir de los 50 años en ambos sexos en la muestra estudiada.

Tunbridge et al. en la encuesta Whickham informaron de un hallazgo similar al nuestro (52), en el que los niveles de TSH se mantienen estables a lo largo de las décadas tanto en hombres como en mujeres en la población de referencia y sólo se muestra un ascenso en mujeres con autoinmunidad tiroidea positiva, al igual que Lucas et al. (71).

Teniendo en cuenta la distribución de T4L en las distintas décadas de la vida, en nuestro estudio no se observa una disminución con la edad, a diferencia de lo hallado en la encuesta NHANES 1988-1994 (48), sin embargo nuestros resultados sí concuerdan con los hallazgos de la encuesta NHANES 1999-2002 (50) en la que no se observó un patrón descendente.

La distribución de T3L desciende en nuestro estudio de forma progresiva con la edad, tanto en la muestra total como en la población de referencia.

2. Disfunción tiroidea en la población española.

La prevalencia de disfunción tiroidea en el conjunto de la muestra analizada, sumando tanto hiper como hipotiroidismo fue de 11%, frente al 89% de la muestra, que no padecía ningún tipo de disfunción.

Ajustando dichos datos a la población española, se obtiene un total de 90,1% de sujetos en estado eutiroideo, frente al 9,9% que presenta algún tipo de disfunción. Asumiendo estos datos y según las cifras de población actual, en España 3 millones de individuos padecerían hipotiroidismo y 300.000 hipertiroidismo; muchos de los cuales aún no estarían diagnosticados.

Separando por tipos de patología tiroidea, el hipotiroidismo total supone el 9,1% (IC95% 8,2-10) siendo el hipotiroidismo tratado el 4,2% (IC 95%: 3,6-4,9), el hipotiroidismo subclínico no tratado el 4,6% (IC 95%: 4,0-5,2) y el hipotiroidismo clínico no tratado el 0,3% (IC 95%: 0,1-0,5).

El hipertiroidismo total presenta una prevalencia ajustada a la población española de 0,8% (IC 95%: 0,6-1,1) y la hipotiroxinemia aislada supone el 2,0% (IC95% 1,6-2,4) de la población española, si aplicamos el criterio de niveles de tiroxina por debajo del p2,5 y de 4,1% (IC95% 3,5-4,7) si aplicamos el criterio de niveles de tiroxina por debajo del p5.

Nuestros datos de prevalencia muestran cifras similares de hipotiroidismo subclínico no tratado y clínico no tratado en el total de la población, si los comparamos con los estudios NHANES 1988-1994 y 1999-2002 (48, 50), donde la prevalencia de hipotiroidismo e hipotiroidismo subclínico se cifraba en 4,3% y 3,4% respectivamente; mientras que el hipotiroidismo clínico en los mismos estudios se cifraba en 0,3%.

En Europa las cifras son de nuevo similares en los estudios de Aghini et al. (57) con un 3,83% de hipotiroidismo subclínico y 0,2% de hipotiroidismo clínico no tratados; Knudsen et al. (64) con cifras de 4,49% de hipotiroidismo subclínico y 0,17% de hipotiroidismo clínico no tratado y Hoogendoorn et al. (73) en el que se estableció el hipotiroidismo subclínico en 4,03% y el hipotiroidismo clínico no tratado en 0,4%.

En el metaanálisis reciente de disfunción tiroidea en la población europea, la prevalencia de hipotiroidismo subclínico y clínico no tratados se estimó en 3,8% (IC95%: 3,48-4,15) y 0,37% (IC95% 0,27-0,48) respectivamente, similares por tanto también a nuestro estudio.

Los estudios realizados en Lleida mostraban cifras de hipotiroidismo subclínico inferiores a las nuestras (2,23%) y de hipotiroidismo clínico superiores a las nuestras (1,24%). Sin embargo los estudios de Lucas et al. sí muestran resultados similares a los nuestros con cifras de hipotiroidismo subclínico de 3,5% y de hipotiroidismo clínico de 0,2% (71).

La prevalencia de hipertiroidismo muestra cifras similares entre nuestro estudio y las encuestas NHANES 1988-1994 (48) y 1999-2002 (50) con cifras de 1,3% y 0,5% respectivamente.

En Europa las cifras son muy diferentes, con una prevalencia mucho mayor en los estudios de Vanderpump, Aghini, Knudsen (1999 y 2000) y Ceresini (53, 57, 58, 64, 68) siendo similar en los estudios de Tunbridge, Flynn, Leese y Hoogendoorn (52, 55, 56, 73) con prevalencias entre 0,62% y 1,23%.

En el metaanálisis de disfunción tiroidea en Europa (62) la prevalencia de hipertiroidismo fue muy similar a la nuestra, 0,75% (IC95%: 0,73-0,77).

En España los datos de Gascó-Eguiluz (80) muestran una prevalencia de hipertiroidismo muy superior a la nuestra (5,6%), sin embargo Lucas et al. (71) en 2010 presentan una cifra de prevalencia de hipertiroidismo en la región de Cataluña de 1,5%, más consistente con nuestros resultados.

En cuanto a los datos sobre la prevalencia de hipotiroidismo tratado, hay menos información en la literatura. En el estudio HUNT en Noruega la prevalencia de hipotiroidismo tratado fue de 5,0% en mujeres y 1% en hombres en 1995-1997 (69) y aumentó a 8% y 2% respectivamente en el estudio de 2006-2008 (70); estos últimos datos

son muy similares a los hallados en nuestro estudio, con una prevalencia de hipotiroidismo tratado en mujeres de 7,1% y en hombres de 1,2%.

Se ha descrito en las últimas décadas un aumento en la prescripción de hormona tiroidea (204), lo que podría explicar el patrón de hipotiroidismo tratado hallado en nuestra población, probablemente fruto de la tendencia a la detección activa y tratamiento de casos en la mayoría de los países.

Los datos sobre hipotiroidismo tratado en nuestra población, muestran un 4,9% de sujetos con TSH suprimida y un 18,6% de sujetos con TSH por encima de $5 \mu\text{UI/l}$ a pesar del tratamiento. Un total de 23,5% de la población presenta niveles de TSH fuera del valor de referencia deseado. Nuestros datos son similares a los referidos por Aoki et al. (50) en los que se cifra el hipotiroidismo tratado que padece niveles de TSH en valores de hipotiroidismo clínico o subclínico en 15,3% y en valores de hipertiroidismo de 5,3% y los datos del estudio Colorado, en el que se estima que sólo el 60% de la población en tratamiento sustitutivo tiene niveles de TSH entre los valores de referencia objetivo (51).

Los datos sobre hipotiroxinemia en estudios poblacionales son escasos y fundamentalmente restringidos a población gestante o infantil. Los datos varían mucho en función de si el área estudiada tiene una ingesta de yodo suficiente o no y de la propia definición de hipotiroxinemia. Así en Estados Unidos Casey et al. (205) establecen la prevalencia de hipotiroxinemia en mujeres gestantes en el primer trimestre en 1,3%, en un área de ingesta suficiente de yodo y definiendo la hipotiroxinemia como niveles de T4L por debajo del p2,5 con niveles normales de TSH. Con los mismos criterios Han et al. en China (206) establecen la prevalencia de hipotiroxinemia en el primer trimestre de la gestación en 2,4%. En España, Berbel et al. (207) exponen datos muy diferentes, al realizar su estudio en un área yododeficiente y marcar el límite de hipotiroxinemia en el p10 de la población; cifrando así la prevalencia de hipotiroxinemia en el primer trimestre de la gestación en 23,9%.

Nuestro estudio no dispone de datos en pacientes gestantes, en las que la hipotiroxinemia es de especial relevancia. La prevalencia hipotiroxinemia en nuestro estudio es de 1,6% (IC95%: 1,0-2,2) en hombres y 2,4% (IC95%: 1,8-3,0) en mujeres,

tomando como valor de referencia el p2,5; y de 3,2% (IC95%: 2,4-4,0) en hombres y 4,9% (IC95%: 4,1-5,7) en mujeres, tomando como referencia el p5.

La prevalencia de enfermedad tiroidea no tratada en total fue de 4,9% para toda la población, 6,2% en mujeres y 3,5% en hombres, siendo la prevalencia mayor a expensas de hipotiroidismo subclínico. El ratio enfermedad tiroidea tratada frente a no tratada fue 5/4,9 en toda la población, 8,2/6,2 en mujeres y 1,8/3,5 en hombres.

La prevalencia de autoanticuerpos ajustada a la población española fue de 7,5% (IC95% 6,7-8,3). La presencia de dichos autoanticuerpos fue mayor en sujetos con hipotiroidismo clínico no tratado (58,8%) y sujetos con hipotiroidismo tratado (38,7%).

La autoinmunidad tiroidea fue más frecuente en mujeres con una prevalencia ajustada a la población española de 10,8% (IC95%: 9,6-12,1) frente a 4,1% (IC95% 3,2-5) en hombres.

De nuevo los datos concuerdan con los mostrados por Tunbridge et al. (52) donde los anti-TPO estaban presentes en el 6,8% de la muestra, siendo la prevalencia disgregada por sexo de 10% para mujeres y 2,7% para hombres. Hollowell et al. (48) informaron de prevalencias superiores, siendo la prevalencia total de 13% y separada por sexos 17% en mujeres y 8,7% en hombres. Estas diferencias podrían explicarse por los distintos métodos usados para la detección de autoanticuerpos, así como por los diferentes valores de referencia empleados. En el estudio de Hoogendoorn et al. (73) el valor de positividad se consideró por encima de 12UI/l, en el estudio de Lucas et al. (71) el valor fue 75UI/l y en nuestro estudio 50UI/l, el mismo que en el estudio NHANES (48).

Dado que en nuestro estudio, la disfunción tiroidea se asocia de manera significativa a la autoinmunidad a partir de valores de 20UI/l, el valor de referencia usado en el momento actual en nuestro laboratorio podría considerarse elevado e inadecuado. Recientemente Amouzegar et al. han establecido los puntos de corte de anti-TPO para la predicción de hipotiroidismo clínico y subclínico en 18,38 UI/l y 14,77 UI/l en hombres y mujeres respectivamente (208).

Nuestro estudio cifra la prevalencia de yoduria superior a 100 $\mu\text{g/l}$ en 60,7%. Aunque la OMS considera a España como población libre de yododeficiencia, con una mediana de yoduria de 117,2 $\mu\text{g/l}$; el valor está muy próximo al punto de corte. No podemos garantizar que aquellos grupos con mayores necesidades de ingesta de yodo, como las mujeres en edad fértil y gestantes, mantengan unos suficientes aportes; recomendando mantener las políticas de yodo profilaxis en los grupos vulnerables. Cabe destacar que un 39,3% de la población presenta cifras inferiores a 100 $\mu\text{g/l}$ como ya había publicado previamente Soriguer et al. (76) también en el estudio Di@bet.es.

Analizando la yoduria, hipotiroidismo, hipertiroidismo y autoinmunidad por zonas geográficas obtenemos que las regiones con mayor prevalencia de yoduria <100 $\mu\text{g/l}$ son Asturias, Cantabria, Galicia, Madrid y Navarra. Las regiones con mayor prevalencia de hipotiroidismo son: Extremadura, Madrid, Asturias y Navarra. Las comunidades con mayor prevalencia de anti-TPO positivos son Extremadura, Comunidad Valenciana, Navarra y Canarias. Las regiones con mayor prevalencia de hipertiroidismo son Asturias, Murcia, Madrid y Euskadi. No se encuentran por tanto en todas las regiones, claras asociaciones entre el hipotiroidismo, la yoduria y la autoinmunidad, lo que sugiere que existen más factores implicados en la disfunción.

2.1 Disfunción tiroidea en la población española por edad y sexo

Atendiendo a la disfunción tiroidea por edad y sexo, observamos que la prevalencia de disfunción es mayor para mujeres que para hombres en todas las categorías.

El hipotiroidismo tratado en mujeres presenta en nuestro estudio una prevalencia de 7,1% (IC95% 6,1-8,1) y en hombres de 1,2% (IC 95% 0,7-1,8). No disponemos de muchos estudios donde se especifiquen datos sobre hipotiroidismo tratado, salvo el ya comentado estudio HUNT (70).

Sí disponemos de información sobre la prevalencia de hipotiroidismo subclínico, que en nuestro estudio muestra una prevalencia en mujeres de 5,7 (IC95% 4,8-6,5) y de 3,5 (IC95% 2,7-4,3) en hombres. En nuestra población, la prevalencia de esta patología es superior a la referida por Aoki et al. en las encuestas NHANES 1999-2002 (50) donde

se cifra el hipotiroidismo subclínico en mujeres en 3,9% y en hombres en 2,8%. En el meta-análisis realizado por Garmendia-Madariaga et al. (62), los datos sobre hipotiroidismo subclínico diferenciados por sexo, concuerdan más con nuestro estudio, aunque nuestra prevalencia es superior en ambos sexos. En dicho estudio se estima la prevalencia de hipotiroidismo subclínico en mujeres de 4,61% y en hombres 2,83%.

La prevalencia de hipotiroidismo clínico no tratado en nuestro estudio es de 0,5% (IC95% 0,2-0,8) para mujeres y 0 en hombres. Los estudios de Aoki et al (50) cifran la prevalencia de hipotiroidismo en 0,3% en hombres y mujeres y Garmendia-Madariaga et al (62) en 0,48% y 0,18% para mujeres y hombres respectivamente.

Las diferencias encontradas al evaluar el hipotiroidismo, se deben fundamentalmente a la diferente clasificación de la disfunción tiroidea, ya que en nuestro estudio se tiene en cuenta la patología tratada y en los otros dos estudios referidos, no se hace mención a esta condición; lo que hace que los datos no sean del todo comparables.

En cuanto al hipertiroidismo, de nuevo en nuestra población es más prevalente en mujeres, 1,3% (IC95%: 0,7-1,4) frente a 0,6% (IC95%: 0,3-1,0) en hombres. Al comparar nuestros datos con los de la encuesta NHANES 1999-2002 (50) de nuevo nuestra prevalencia es mayor, siendo la estimada en Estados Unidos de 0,8% para mujeres y 0,1% para hombres. En el meta-análisis europeo (62) la prevalencia de hipertiroidismo se cifra en 1,37% en mujeres y 0,31% en hombres, muy similar a los datos obtenidos en nuestro estudio.

El hipotiroidismo tratado aumenta con la edad, siendo más acusado en mujeres que en hombres y mostrando la mayor prevalencia entre los 50-70 años, para disminuir ligeramente a partir de los 70.

El hipotiroidismo subclínico no tratado se mantiene más estable a lo largo de las distintas décadas de la vida, sin diferencias estadísticamente significativas, presentando una prevalencia ligeramente superior en mujeres entre 50-70 años, al igual que el hipotiroidismo tratado, sin que la diferencia con la población masculina sea tan acusada como en el caso de la patología tratada.

El hipotiroidismo clínico no tratado es poco frecuente y muestra su mayor prevalencia en mujeres entre los 40 y 70 años.

Las tres categorías de hipotiroidismo siguen un patrón etario similar, siendo las diferencias mucho más acusadas en el hipotiroidismo tratado.

El hipertiroidismo sin embargo sigue un patrón diferente, aumentando con la edad, siendo más prevalente en mujeres a partir de los 70 años.

Nuestros datos no concuerdan con otros estudios, en los que la prevalencia de hipotiroidismo en la población aumenta con la edad (50, 52, 53) siendo la mayor prevalencia la hallada en mujeres mayores de 80 años. Sin embargo, sí concuerdan nuestros datos con los hallados para el hipertiroidismo (50).

De manera muy llamativa, la curva de hipotiroidismo tratado concuerda con la curva de autoinmunidad tiroidea positiva. Dicha asociación ya había sido descrita en estudios previos como la encuesta Whickham, en la que se apuntaba que en áreas con ingesta suficiente de yodo, el desarrollo de hipotiroidismo se relaciona con la presencia de autoinmunidad tiroidea (53), al igual que sugiere el estudio HUNT (69) y la encuesta NHANES III (209).

La prevalencia de hipotiroxinemia es mayor en mujeres que en hombres, siendo la prevalencia más alta la hallada en mujeres entre 40-50 años, descendiendo a partir de los 60 años. En hombres se observa un aumento en la década de 60-70 años, habiendo mostrado la menor prevalencia entre los 50-60 años.

3. Factores asociados a hipo e hipertiroidismo.

3.1 Factores asociados a hipotiroidismo

Ya han sido comentadas previamente la asociación entre sexo e hipotiroidismo, presentando una mayor probabilidad de padecer hipotiroidismo de 3,27 en mujeres (IC95%: 2,59-4,15). También se ha comentado la asociación con la edad, presentando en nuestra población una mayor probabilidad de padecer hipotiroidismo 1,99 veces superior en (IC95%: 1,35-2,91) en la década de los 60-70 años.

No parece haber asociación entre el índice de masa corporal y el hipotiroidismo, aunque la probabilidad parece aumentar en obesos grado III o mayores, sin llegar a la significación estadística. Diferentes estudios han informado previamente de la elevación de los niveles de TSH asociados a obesidad (210) y de la elevación de TSH y T3L en sujetos eutiroideos con obesidad (211) siendo dichas alteraciones reversibles con la pérdida de peso (212). Estos hallazgos han llevado a algunos autores a dudar de si realmente se trata de un hipotiroidismo subclínico asociado a la obesidad o un mecanismo fisiológico adaptativo, que debería hacernos replantear los niveles normales de TSH en sujetos con obesidad (213). Estos estudios podrían explicar por qué la asociación en nuestro estudio no es significativa al tratarse de un mecanismo fisiológico y no patológico. Recientemente nuestro grupo ha publicado nuestros resultados, sugiriendo que los valores de referencia de normalidad de TSH podrían ser inadecuados en sujetos con obesidad mórbida (214).

En nuestra población no se observa relación entre la distancia al mar y la zona de residencia, ni entre el hecho de vivir en una zona costera frente al interior. Sí se muestra una mayor prevalencia si se compara la zona central de España, frente a las zonas Norte, Sur, Este y Noreste. La asociación encontrada es más acusada entre el hipotiroidismo tratado, lo que nos hace pensar que puede haber otros factores que puedan influir en este hallazgo; entre otros, diferencias en la práctica clínica, mayor prevalencia de hipotiroidismo iatrógeno o mayor prevalencia de autoinmunidad.

Tampoco se encuentra asociación con la altitud.

Aunque se ha hablado de la asociación entre disfunción tiroidea con diabetes y síndrome metabólico, debido al aumento de la insulinresistencia o por defectos en la secreción de insulina (215–217), en nuestro estudio no se observa asociación entre la diabetes mellitus y el hipotiroidismo.

En cuanto a la relación existente entre hipotiroidismo y hábito tabáquico, en nuestro estudio la probabilidad de padecer hipotiroidismo es menor entre los sujetos fumadores. Nuestros resultados concuerdan con estudios previos en los que se informa de niveles de T4L y T3L más elevados y concentraciones séricas de TSH menores (218). También se ha descrito una menor prevalencia de autoanticuerpos en sujetos fumadores (219) y un mayor riesgo de desarrollo de autoanticuerpos anti-TPO y anti-Tg en aquellos sujetos que dejan de fumar (220). A pesar de lo descrito, en el modelo de regresión logística multivariante, no se confirma dicha asociación.

En el modelo de regresión univariante se observa una asociación entre hipotiroidismo y consumo de sal yodada. No hay asociación entre el consumo de lácteos y el hipotiroidismo; como es de esperar esta asociación se observa en la yoduria (79). En el modelo de regresión multivariante no se han introducido las variables “consumo de sal yodada” y “consumo de lácteos” por su colinearidad con la yoduria.

La asociación entre hipotiroidismo y positividad anti-TPO ya ha sido comentada con anterioridad. Cabe destacar que en nuestra población, aquellos sujetos con niveles de anti-TPO superiores a 150UI/l tienen una probabilidad 11,06 veces superior (IC95%: 8,18-14,95, $p < 0,001$) que aquellos que tienen niveles entre < 20 UI/l.

Se demuestra también una asociación entre yoduria e hipotiroidismo, siendo más prevalente el hipotiroidismo en sujetos con yodurias por encima de $200 \mu\text{g/l}$ y siendo la asociación especialmente significativa para las formas no autoinmunes. El hipotiroidismo relacionado con yodo en la población general se ha descrito en estudios prospectivos en los que aquellos sujetos con excesiva ingesta de yodo presentaban 6,8 veces mayor prevalencia de hipotiroidismo y la incidencia 14,5 veces mayor (221). El mecanismo detrás de este efecto podría ser un efecto inhibitorio del yodo sobre la función tiroidea, el conocido efecto Wolf-Chaikoff (222), habiéndose también propuesto que ese yodo podría iniciar o exacerbar la autoinmunidad en personas predispuestas (223). Nuestros datos

apoyan más la primera hipótesis, dado que la asociación es más significativa en sujetos con hipotiroidismo no autoinmune, aunque también se halla una asociación con el hipotiroidismo autoinmune. Por el contrario, en un estudio longitudinal en población andaluza llevado a cabo por Soriguer et al. (224) no hubo modificaciones en los niveles de TSH con ingestas diarias de yodo de 100, 200 o 300 μg diarios. Dado que nuestro estudio es transversal, no se puede inferir ningún efecto causal y tampoco puede excluirse un efecto confusor como mayor ingesta de sal yodada entre los sujetos diagnosticados de hipotiroidismo o mayor prevalencia de hipotiroidismo por causa iatrógena (quirúrgica o tratamiento con yodo radiactivo) entre aquellos sujetos con yodurias elevadas e hipotiroidismo no autoinmune. Consideramos que es necesario realizar un estudio longitudinal, para estudiar este hallazgo de manera más exhaustiva. En la actualidad está en desarrollo el estudio prospectivo a los 8 años, de la cohorte analizada en el estudio Di@bet.es, que esperamos ayude a esclarecer esta cuestión, entre otras.

3.2 Factores asociados a hipertiroidismo

En el modelo de regresión simple se observa una asociación entre edad e hipertiroidismo, que se produce por el aumento de hipertiroidismo a partir de los 70 años. También se observa una asociación con la autoinmunidad cuando los niveles de anti-TPO son mayores de 150 UI/l. Al realizar el análisis mediante el modelo de regresión multivariante, sólo la positividad anti-TPO superior a 150 UI/l confirma la asociación con hipertiroidismo presentando una odds ratio de 5,12 (IC95%: 1,67-15,70) con un valor de $p=0,004$ frente a la categoría de anti-TPO < 50 UI/l. La presencia de anti-TPO en estados de hipertiroidismo ya ha sido previamente descrita (225) indicando tendencia al desarrollo de autoinmunidad tiroidea.

El escaso número de sujetos con hipertiroidismo limita los análisis realizados en esta categoría.

4. Hierro y fisiología tiroidea

La relevancia del yodo en la fisiología tiroidea ha sido ampliamente estudiada. En la actualidad nuestra población muestra niveles de ingesta suficiente, habiendo sido incluidos por la OMS en la lista de países en que dicho defecto nutricional se ha corregido (74).

No obstante, la fisiología tiroidea se ve influida por otros déficits nutricionales, destacando el déficit de selenio, hierro, zinc o vitamina A (226, 227). La ferropenia es el déficit nutricional más extendido en el mundo (144). Los estudios publicados en 2011 por la OMS estiman una prevalencia de ferropenia en niños del 22,9%, 22,6% en mujeres en edad reproductiva y 25,8% en gestantes (150).

Los datos ofrecidos por la OMS en dichos estudios son una estimación de la ferropenia a partir de los datos de anemia.

Este mismo organismo define diferentes estados en cuanto al déficit de hierro (154) en el que la ferropenia se define como un estado en el que no hay suficiente hierro para mantener las funciones fisiológicas normales de los tejidos como la sangre, el cerebro o los músculos. El nivel de ferropenia se ha establecido en población adulta en 15 $\mu\text{g/l}$, cifra por debajo de la cual se considera que no hay depósitos de hierro. Para el llamado “estado de depleción de hierro” no se han dado cifras de diagnóstico, se considera que se llega a ese estado cuando el almacenamiento de hierro está casi ausente, pero los tejidos pueden mantener las funciones fisiológicas normales.

En nuestra población, la prevalencia de ferritina $< 15 \mu\text{g/l}$ es de 14,8%, siendo la prevalencia mayor en mujeres que en hombres. Entre las mujeres en edad fértil la prevalencia es de 31,4% en menores de 30 años, 32,5% entre 30 y 40 y 32,1% entre 40-50 años.

Algunos autores estiman la cifra de 30 $\mu\text{g/l}$ como mejor predictora del estado de ferropenia, al ser más sensible y poder detectar mejor algunos efectos del déficit de hierro en el organismo (155). Si consideramos este punto de corte, la prevalencia de déficit de hierro sería de 29,1% en la población general; y en mujeres en edad fértil de 62,4% para menores de 30 años, 61,5% para mujeres entre 30-40 años y 56,7% para mujeres entre 40-50 años.

Estos datos revelan que en nuestra población, la prevalencia de este déficit nutricional es muy elevada, siendo mayor en mujeres en edad fértil, para quienes en caso de lograr gestación, haría imprescindible el tratamiento de la deficiencia para evitar las consecuencias deletéreas que para el embarazo y el parto tendría (149).

En un análisis de regresión logística multivariante se observa una asociación entre el déficit de hierro tanto con niveles de ferritina inferiores a 15 $\mu\text{g/l}$ como con niveles inferiores a 30 $\mu\text{g/l}$ y el sexo, la edad, niveles elevados de PCR y la falta de adherencia a la Dieta Mediterránea.

En mujeres en edad fértil la ferropenia tiene una prevalencia muy elevada debido a las pérdidas menstruales. Se observa una reducción drástica de la prevalencia a partir de los 50 años, para volver a elevarse en población anciana, donde la deficiencia suele relacionarse más con un déficit de ingesta al cambiar la alimentación por diversos motivos (144).

Se observa una menor probabilidad de carencia de hierro en sujetos con PCR elevada de 0,69 (IC95% 0,55-0,86) para ferritina $<15 \mu\text{g/l}$ y 0,79 (IC95%: 0,67-0,95) para ferritina $<30 \mu\text{g/l}$. La ferritina es un marcador de fase aguda y aumenta en infecciones e inflamación crónica por un secuestro hepático mediado por la interleukina 6, producida por los macrófagos y la hepcidina (228).

El abandono del patrón alimentario típico de la Dieta Mediterránea, estimado con una puntuación <7 en el Cuestionario de Adherencia, se asocia a una mayor probabilidad de ferritina $< 15 \mu\text{g/l}$ (1,32 IC95%: 1,06-1,61) y menor de 30 $\mu\text{g/l}$ (1,21 IC: 95% 1,01-1,44) ambas estadísticamente significativas. Lazarou et al. (229) demostraron una mayor adherencia a la Dieta Mediterránea entre niños chipriotas que acostumbraban a tomar desayuno y con ello mejores niveles de ferritina en sangre. Mesías et al. (230) mostraron una mejor absorción del hierro siguiendo un patrón de Dieta Mediterránea en adolescentes de 11 a 14 años. Feart et al. (231) sugieren una mayor ingesta de hierro entre aquellos que siguen el patrón de Dieta Mediterránea. Estos estudios podrían explicar la asociación encontrada en nuestra población. Otros autores sin embargo, consideran que los polifenoles en los que es rica la Dieta Mediterránea, dificultan la absorción de hierro (232).

4.1 Ferropenia e hipotiroxinemia/hipotriyodotironinemia

Diferentes estudios poblacionales han demostrado una asociación entre ferropenia y niveles descendidos de hormonas tiroideas. La mayoría se han llevado a cabo en población infantil (188–190) o gestante (37) por las implicaciones que conlleva para los recién nacidos de madres con hipotiroxinemia y en el correcto desarrollo de la población infantil.

Hasta donde conocemos, nuestro estudio es el primero en describir esta asociación en una muestra amplia de población general adulta.

En 2011 la ATA definió la hipotiroxinemia materna como niveles de T4L por debajo del percentil 5 ó 10 de la población con niveles de TSH normales (233). En revisiones recientes sobre hipotiroxinemia en gestantes, sigue sin existir consenso (234). En nuestro estudio hemos usado los percentiles 2,5 y 5.

Con ambos criterios, en un modelo de regresión múltiple ajustado a edad, sexo, IMC, yoduria y tabaquismo, se encontró una asociación entre niveles de T4L descendidos con TSH normal y ferropenia. La misma asociación se describió para los niveles de T3L. Dicho descenso se hace significativo a partir del nivel de ferritina sérica de 30 $\mu\text{g/l}$, sin encontrar una odds ratio significativamente mayor para niveles de ferritina sérica menores a 15 $\mu\text{g/l}$.

Así la probabilidad de padecer niveles descendidos de T4L por debajo del p2,5, presentó una odds ratio de 1,7 (IC95%: 0,9-3,1; p=0,109) para ferritina <15 $\mu\text{g/l}$ y de 1,8 (IC95% 1,0-3,2; p=0,044) para ferritina entre 15-29 $\mu\text{g/l}$. En el caso de T3L fue de 2,1 (IC95%: 1,1-3,9; p= 0,020) para niveles de ferritina <15 $\mu\text{g/l}$ y de 2,0 (IC95% 1,1-3,6; p=0,024) para niveles de ferritina entre 15-29 $\mu\text{g/l}$.

Ante estos hallazgos extraemos tres observaciones importantes.

1. Los niveles de ferritina inferiores a 30 $\mu\text{g/l}$ se asocian a hipotiroxinemia e hipotriyodotironinemia.

2. El umbral establecido por la OMS como ferropenia con niveles séricos de ferritina $<15 \mu\text{g/l}$, podría infradiagnosticar esta patología tiroidea y no detectar importantes consecuencias del déficit de hierro en la población. Nuestro estudio va en consonancia con el nivel establecido por Mast et al. (155) que establece los niveles de referencia en $30 \mu\text{g/l}$, pudiendo este dintel corresponder con el llamado “estado de depleción de hierro” en el que no se observan alteraciones hematológicas, cerebrales o musculares, pero sí hay un déficit de hierro objetivable.

3. Es importante también reseñar la discordancia con los valores de referencia de nuestro laboratorio. El nivel mínimo de T4L considerado como normal según nuestros criterios de referencia es 11.0 pmol/l y en el caso de T3L $3,1 \text{ pmol/l}$. En la población, sin embargo, el percentil 2,5 para T4L corresponde al valor $11,5 \text{ pmol/l}$ y en el caso de T3L $3,8 \text{ pmol/l}$. Estos resultados nos hacen considerar que los valores de referencia de nuestro laboratorio deberían revisarse, dado que sobreestiman el estado de eutiroidismo.

La explicación fisiológica de la asociación entre ferropenia e hipotiroxinemia e hipotriyodotironinemia no ha sido completamente dilucidada. Dillman et al. (180) demostraron una inadecuada conversión de T4L en T3L en ratas con ferropenia, que se corregía al reponer los niveles de ferritina. Martínez-Torres et al. (148) demostraron niveles bajos de T3 en sujetos con ferropenia expuestos a bajas temperaturas. De nuevo en ratas, los experimentos de Tang et al. (183) sugerían un mecanismo hipofisario implicado, al mostrar las ratas con ferropenia sometidas a bajas temperaturas niveles descendidos de TSH, T4L y T3L, que revertían a la normalidad si se estimulaba con TRH sintética. Smith et al. (173) sugerían una menor actividad de la desyodasa hepática y un aumento de la conversión de hormonas tiroideas por una ruta inactivadora a T3r. Hess et al. (235) en el año 2002 demostraron que la tiroperoxidasa reduce su actividad conforme se reducen los niveles de ferritina, al ser una hemoproteína.

Aunque el descubrimiento de la reducción de la actividad de la tiroperoxidasa parece el más sólido para establecer la causalidad; no explica la falta de respuesta hipofisaria y tampoco la ruta metabólica inactivadora de la desyodasa hepática. Teniendo en cuenta estas premisas el patrón es similar al referido por Douyon y Schteingart (236) en los que la inanición provoca mecanismos hormonales que recuerdan al síndrome de

eutiroideo enfermo, para adaptarse a las nuevas condiciones a las que se está sometiendo al organismo.

De esta manera la D1 disminuiría su actividad, reduciendo la producción de T3. La D2 incrementaría su actividad, lo que a nivel hipofisario produciría un aumento de T3 y por tanto una supresión hipotalámica que induciría una disminución de la síntesis de TSH por la hipófisis (113, 237). La D3 es la responsable de la inactivación de las hormonas tiroideas, convirtiendo la T4 y T3 en T3r y T2r (238), su expresión hepática está aumentada en la enfermedad, inflamación y el ayuno prolongado. En el síndrome de eutiroideo enfermo la expresión de las distintas desyodasas cambia para adaptar el organismo a la situación (237) y reducir el gasto metabólico. Estos cambios sumados a la reducción de la actividad de la tiroperoxidasa, explicarían los hallazgos comentados anteriormente.

En nuestro estudio, con niveles de ferritina sérica por debajo de 30 $\mu\text{g/l}$ se observa una reducción de T4L y T3L estadísticamente significativa, sin variación de los niveles de TSH. Sin embargo, cuando se analiza por separado en niveles entre 15 y 29 $\mu\text{g/l}$ e inferiores a 15 $\mu\text{g/l}$, la disminución de la T4L en este último grupo no es estadísticamente significativa ($p=0,109$), mientras que la significación de la disminución de T3L se mantiene ($p=0,020$). Este hallazgo refuerza la hipótesis de que con niveles de ferritina por debajo de 15 $\mu\text{g/l}$ el mecanismo fisiopatológico predominante sería un mecanismo adaptativo dirigido por la diferente expresión de las desyodasas, cuyo objetivo es reducir el gasto metabólico y emplear los recursos en aquellos procesos vitales, como la síntesis eritrocitaria del grupo hemo para mantener activo el transporte de oxígeno.

En nuestro estudio no podemos concluir que la hipótesis mencionada sea o no cierta. No disponemos de niveles de T3r y es un estudio transversal, del que no se puede inferir causalidad.

Tanto la ferropenia como la hipotiroxinemia han demostrado ser factores importantes en la gestación, estando esta última asociada a numerosos factores que la complican como el aumento del riesgo del parto pretérmino o el desarrollo de diabetes gestacional (239) y de importantes efectos en el desarrollo de los recién nacidos de madres con hipotiroxinemia, mostrando retraso en el lenguaje (240) e incluso menor cociente

intelectual (241) y habiéndose demostrado la persistencia de niveles bajos de T4 en niños nacidos de madres con hipotiroxinemia hasta el décimo día postnatal (38). Por tanto la ferropenia y la hipotiroxinemia e hipotriyodotironinemia, deben tenerse muy en cuenta en especial en mujeres en edad fértil, gestantes y población infantil.

Dada la prevalencia de ferropenia en nuestra población en mujeres en edad fértil, cabe plantearse si se deberían diseñar estrategias para su prevención, acordes con las recomendaciones de la OMS (160, 161) para paliar o erradicar esta deficiencia.

La hipotiroxinemia e hipotriyodotironinemia no han sido suficientemente estudiadas en otros grupos poblacionales, por lo tanto, son necesarios más estudios, preferentemente longitudinales y experimentales, para ampliar el conocimiento en este campo y evaluar sus posibles repercusiones clínicas.

5. Fortalezas y limitaciones

5.1 Fortalezas:

- Se trata de un estudio poblacional con una amplia muestra representativa de la población española.
- Disponemos de información sobre variables sociodemográficas, encuesta de hábitos dietéticos y tóxicos, calidad de vida, actividad física.
- Disponemos de una seroteca para el análisis de diferentes parámetros en el futuro.
- La prevalencia de hipo e hipertiroidismo se ha analizado en una amplia muestra representativa de la población adulta española.
- Se ha analizado la asociación de estas patologías con numerosas variables clínicas y demográficas.

5.2 Limitaciones:

- La participación en el estudio fue relativamente baja (55%) y fue mayor en el sexo femenino. Para paliar esta limitación, los datos de prevalencia se han ajustado la estructura de la población española por edad y sexo.
- El estudio Di@bet.es es un estudio transversal, lo que no nos permite el análisis de causalidad de los hallazgos encontrados.
- No se llevó a cabo examen manual o ecográfico del tamaño tiroideo.
- No disponemos de niveles medidos de T3r que nos permitan establecer mejor la relación entre ferropenia e hipotiroxinemia e hipotriyodotironinemia; aunque se podría analizar en un futuro gracias a la seroteca del estudio.
- No disponemos de muestra de hemograma para correlacionar la ferropenia con los niveles de hemoglobina y valorar necesidad de adoptar las recomendaciones de la OMS.



CONCLUSIONES



1. La distribución de TSH y T4L se mantiene estable a lo largo de las distintas décadas en la etapa adulta. Los niveles de T3L muestran un ligero descenso con la edad.
2. La disfunción tiroidea es una condición prevalente en la población española afectando al 9,9% de la población española.
3. La patología tiroidea más prevalente es el hipotiroidismo, afectando a un 9,1% de la población.
4. El 23,5% de los hipotiroidismos tratados presenta unos niveles de TSH fuera del valor de referencia objetivo; quedando por tanto en estado de hipo o hipertiroidismo iatrógeno.
5. La prevalencia de autoinmunidad tiroidea positiva (anti-TPO) en la población española es 7,5%. Es más frecuente en mujeres (10,8%) que en hombres (4,1%).
6. La autoinmunidad tiroidea positiva se asocia a disfunción tiroidea a partir de valores de 20 UI/l, lo que podría suponer que nuestro valor actual de referencia en el laboratorio es inadecuado.
7. La prevalencia de disfunción tiroidea es mayor para mujeres que para hombres en todas las categorías y en todos los rangos de edad.
8. El hipotiroidismo tratado aumenta con la edad, mostrando la mayor prevalencia en mujeres entre 50-70 años.
9. El hipotiroidismo se asocia a edad avanzada, sexo femenino, residir en la zona centro de España, presentar autoinmunidad positiva y yoduria >200 $\mu\text{g/l}$.
10. El hipertiroidismo se asocia a edad avanzada y niveles de anti-TPO por encima de 150 UI/l.



11. Los niveles de ferritina $<30 \mu\text{g/l}$ se asocian a hipotiroxinemia e hipotriyodotironinemia sin aumento de los niveles de TSH.
12. La prevalencia de ferritina $<15 \mu\text{g/l}$ es de aproximadamente 32% en mujeres en edad fértil y la prevalencia de ferritina $<30 \mu\text{g/l}$ de aproximadamente 60%.
13. El déficit de hierro es por tanto un trastorno nutricional frecuente en la población española, y está asociado a disfunción tiroidea.

BIBLIOGRAFÍA

1. Galofré Ferrater JC, García-Mayor R V. *Epidemiología de las enfermedades del tiroides*. Tórculo; 1996.
2. Selmer C, Olesen JB, Hansen ML, *et al*. Subclinical and Overt Thyroid Dysfunction and Risk of All-Cause Mortality and Cardiovascular Events: A Large Population Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:2372–2382.
3. Selmer C, Olesen JB, Hansen ML, *et al*. The spectrum of thyroid disease and risk of new onset atrial fibrillation: a large population cohort study. *BMJ* 2012;345:e7895.
4. Frost L, Vestergaard P, Mosekilde L. Hyperthyroidism and Risk of Atrial Fibrillation or Flutter A Population-Based Study. *Arch Intern Med* 2004;164:1675–1678.
5. Faber J, Wiinberg N, Schifter S, Mehlsen J. Haemodynamic changes following treatment of subclinical and overt hyperthyroidism. *Eur J Endocrinol* 2001;145:391–396.
6. Biondi B, Palmieri EA, Fazio S, *et al*. Endogenous subclinical hyperthyroidism affects quality of life and cardiac morphology and function in young and middle-aged patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4701–4705.
7. Sheu JJ, Kang JH, Lin HC. Hyperthyroidism and risk of ischemic stroke in young adults: a 5-year follow-up study. *Stroke* 2010;41:961–966.
8. Kahaly GJ. Cardiovascular and atherogenic aspects of subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 2000;10:665–79.
9. Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, *et al*. Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med* 1995;332:767–773.
10. Blum MR, Bauer DC, Collet T-H, *et al*. Subclinical thyroid dysfunction and fracture risk: a meta-analysis. *Jama* 2015;313:2055–65.
11. Sun L, Davies TF, Blair HC, Abe E, Zaidi M. TSH and bone loss. In: *Annals of the New York Academy of Sciences*. Vol 1068., 2006, pp 309–318.
12. Barrett-Connor E, Weiss TW, McHorney CA, Miller PD, Siris ES. Predictors of falls among postmenopausal women: results from the National Osteoporosis Risk Assessment (NORA). *Osteoporos Int* 2009;20:715–22.
13. Brennan MD, Powell C, Kaufman KR, Sun PC, Bahn RS, Nair KS. The impact of overt and subclinical hyperthyroidism on skeletal muscle. *Thyroid* 2006;16:375–380.
14. Negro R, Mestman JH. Thyroid disease in pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011;25:927–43.
15. Männistö T, Mendola P, Grewal J, Xie Y, Chen Z, Laughon SK. Thyroid diseases and adverse pregnancy outcomes in a contemporary US cohort. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:2725–2733.
16. Azizi F, Amouzegar A. Management of hyperthyroidism during pregnancy and lactation. *Eur J Endocrinol* 2011;164:871–876.
17. Momotani N, Noh J, Oyanagi H, Ishikawa N, Ito K. Antithyroid drug therapy for Graves' disease during pregnancy. Optimal regimen for fetal thyroid status. *N Engl J Med* 1986;315:24–28.
18. Cheron RG, Kaplan MM, Larsen PR, Selenkow HA, Crigler JF. Neonatal thyroid function after propylthiouracil therapy for maternal Graves' disease. *N Engl J Med* 1981;304:525–8.
19. Abalovich M, Gutierrez S, Alcaraz G, Maccallini G, Garcia a, Levalle O. Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy. *Thyroid* 2002;12:63–68.
20. Krassas GE, Pontikides N, Kaltsas T, *et al*. Disturbances of menstruation in

- hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999;50:655–9.
21. Krassas GE, Pontikides N, Kaltsas T, Papadopoulou P, Batrinos M. Menstrual disturbances in thyrotoxicosis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994;40:641–4.
 22. Wakim AN, Polizotto SL, Buffo MJ, Marrero MA, Burholt DR. Thyroid hormones in human follicular fluid and thyroid hormone receptors in human granulosa cells. *Fertil Steril* 1993;59:1187–90.
 23. Zhang C, Guo L, Zhu B, *et al.* Effects of 3, 5, 3'-triiodothyronine (t3) and follicle stimulating hormone on apoptosis and proliferation of rat ovarian granulosa cells. *Chin J Physiol* 2013;56:298–305.
 24. Cho MK. Thyroid dysfunction and subfertility. *Clin Exp Reprod Med* 2015;42:131–5.
 25. Poppe K, Velkeniers B, Glinoeer D. Thyroid disease and female reproduction. *Clin Endocrinol* 2007;66:309–321.
 26. van den Boogaard E, Vissenberg R, Land JA, *et al.* Significance of (sub)clinical thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity before conception and in early pregnancy: A systematic review. *Hum Reprod Update* 2011;17:605–619.
 27. Goldsmith RE, Sturgis SH, Lerman J, Stanbury JB. The menstrual pattern in thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1952;12:846–55.
 28. Bohnet HG, Fiedler K, Leidenberger FA. Subclinical hypothyroidism and infertility. *Lancet (London, England)* 1981;2:1278.
 29. Raber W, Nowotny P, Vytiska-Binstorfer E, Vierhapper H. Thyroxine treatment modified in infertile women according to thyroxine-releasing hormone testing: 5 year follow-up of 283 women referred after exclusion of absolute causes of infertility. *Hum Reprod* 2003;18:707–14.
 30. Medenica S, Nedeljkovic O, Radojevic N, Stojkovic M, Trbojevic B, Pajovic B. Thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity in euthyroid women in achieving fertility. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2015;19:977–87.
 31. Negro R, Formoso G, Coppola L, *et al.* Euthyroid women with autoimmune disease undergoing assisted reproduction technologies: The role of autoimmunity and thyroid function. *J Endocrinol Invest* 2007;30:3–8.
 32. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, *et al.* Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Endocr Pract* 2012;18:988–1028.
 33. Pfeifer S, Butts S, Dumesic D, *et al.* Subclinical hypothyroidism in the infertile female population: A guideline. *Fertil Steril* 2015;104:545–553.
 34. Morreale de Escobar G, Obregón MJ, Escobar del Rey F. Is neuropsychological development related to maternal hypothyroidism or to maternal hypothyroxinemia? *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3975–87.
 35. Negro R, Soldin OP, Obregon M-J, Stagnaro-Green A. Hypothyroxinemia and pregnancy. *Endocr Pract* 2011;17:422–9.
 36. Min H, Dong J, Wang Y, *et al.* Maternal Hypothyroxinemia-Induced Neurodevelopmental Impairments in the Progeny. *Mol Neurobiol* 2016;53:1613–1624.
 37. Yu X, Shan Z, Li C, *et al.* Iron Deficiency, an Independent Risk Factor for Isolated Hypothyroxinemia in Pregnant and Non-pregnant Women of Childbearing age in China. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:jc20143887.
 38. Hu X, Wang R, Shan Z, *et al.* Perinatal Iron Deficiency-Induced Hypothyroxinemia Impairs Early Brain Development Regardless of Normal Iron Levels in the Neonatal Brain. *Thyroid* 2016;26:891–900.

Bibliografía

39. Oyarzábal M, Chueca M, Elso J, Sola A. Screening neonatal del Hipotiroidismo congénito: resultados del programa en Navarra. *An Sist Sanit Navar* 2009;21:331–339.
40. Macfaul R, Dorner S, Brett EM, Grant DB. Neurological abnormalities in patients treated for hypothyroidism from early life. *Arch Dis Child* 1978;53:611–619.
41. Rastogi M V, LaFranchi SH. Congenital hypothyroidism. *Orphanet J Rare Dis* 2010;5:17.
42. Dussault JH, Coulombe P, Laberge C, Letarte J, Guyda H, Khoury K. Preliminary report on a mass screening program for neonatal hypothyroidism. *J Pediatr* 1975;86:670–4.
43. Ministerio de Sanidad y Seguridad Social. Real Decreto 2176/1978, de 25 de agosto, por el que se encomienda al Ministerio de Sanidad y Seguridad Social la realización y gestión del Plan Nacional de Prevención de la Subnormalidad. 1978:21696–21697.
44. Santiago Fernández P, González-Romero S, Martín Hernández T, Navarro González E, Velasco López I, Millón Ramírez MC. Thyroid dysfunction in pregnancy. Consensus document. Andalusian Society of Endocrinology and Nutrition (SAEN). *Semergen* 2015;41:315–23.
45. Hennessey J V, Garber JR, Woeber KA, *et al.* American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Position Statement on thyroid dysfunction case findnig. *Endocr Pract* 2016;22:262–70.
46. Altland JK, Brush BE. Goiter prevention in Michigan; results of thirty years' voluntary use of iodized salt. *J Mich State Med Soc* 1952;51:985–9.
47. Hollowell JG, Staehling NW, Hannon WH, *et al.* 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;83:3401–8.
48. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, *et al.* Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:489–99.
49. Ladenson PW, Singer PA, Ain KB, *et al.* American Thyroid Association guidelines for detection of thyroid dysfunction. *Arch Intern Med* 2000;160:1573–5.
50. Aoki Y, Belin RM, Clickner R, Jeffries R, Phillips L, Mahaffey KR. Serum TSH and total T4 in the United States population and their association with participant characteristics: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES 1999-2002). *Thyroid* 2007;17:1211–23.
51. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado Thyroid Disease Prevalence Study. *Arch Intern Med* 2000;160:526–534.
52. Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, *et al.* The spectrum of thyroid disease in a community: The Wickham survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1977;7:481–493.
53. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, *et al.* The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Wickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995;43:55–68.
54. Parle J V, Franklyn J a, Cross KW, Jones SC, Sheppard MC. Prevalence and follow-up of abnormal thyrotrophin (TSH) concentrations in the elderly in the United Kingdom. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1991;34:77–83.
55. Flynn RW V, MacDonald TM, Morris AD, Jung RT, Leese GP. The thyroid epidemiology, audit, and research study: Thyroid dysfunction in the general population. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3879–3884.

56. Leese GP, Flynn R V., Jung RT, MacDonald TM, Murphy MJ, Morris AD. Increasing prevalence and incidence of thyroid disease in Tayside, Scotland: The Thyroid Epidemiology Audit and Research Study (TEARS). *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008;68:311–316.
57. Aghini-Lombardi F, Antonangeli L, Martino E, *et al.* The spectrum of thyroid disorders in an iodine-deficient community: The Pescopagano survey. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:561–566.
58. Knudsen N, Jørgensen T, Rasmussen S, Christiansen E, Perrild H. The prevalence of thyroid dysfunction in a population with borderline iodine deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999;51:361–367.
59. Gussekloo J, van Exel E, de Craen AJM, Meinders AE, Frölich M, Westendorp RGJ. Thyroid status, disability and cognitive function, and survival in old age. *JAMA* 2004;292:2591–2599.
60. Vanderpump MPJ. The epidemiology of thyroid disease. *Br Med Bull* 2011;99:39–51.
61. Laurberg P, Bülow Pedersen I, Knudsen N, Ovesen L, Andersen S. Environmental iodine intake affects the type of nonmalignant thyroid disease. *Thyroid* 2001;11:457–469.
62. Madariaga AG, Santos Palacios S, Guillén-Grima F, Galofré JC. The incidence and prevalence of thyroid dysfunction in Europe: A meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:923–931.
63. Laurberg P, Jørgensen T, Perrild H, *et al.* The Danish investigation on iodine intake and thyroid disease, DanThyr: Status and perspectives. *Eur J Endocrinol* 2006;155:219–228.
64. Knudsen N, Bulow I, Jorgensen T, Laurberg P, Ovesen L, Perrild H. Comparative study of thyroid function and types of thyroid dysfunction in two areas in Denmark with slightly different iodine status. *Eur J Endocrinol* 2000;143:485–491.
65. Laurberg P, Bülow Pedersen I, Pedersen KM, Vestergaard H. Low incidence rate of overt hypothyroidism compared with hyperthyroidism in an area with moderately low iodine intake. *Thyroid* 1999;9:33–38.
66. Estaquio C, Valeix P, Leenhardt L, *et al.* Serum thyrotropin and free thyroxine reference ranges as defined in a disease-free sample of French middle-aged adults. *Clin Chem Lab Med* 2009;47:1497–1505.
67. Völzke H, Lüdemann J, Robinson DM, Spieker KW, Schwahn C, Kramer A, John U MW. The prevalence of undiagnosed thyroid disorders in a previously iodine-deficient area. *Thyroid* 2003;13:803–10.
68. Ceresini G, Lauretani F, Maggio M, *et al.* Thyroid function abnormalities and cognitive impairment in elderly people: Results of the invecchiare in chianti study. *J Am Geriatr Soc* 2009;57:89–93.
69. Bjoro T, Holmen J, Kruger O, *et al.* Prevalence of thyroid disease, thyroid dysfunction and thyroid peroxidase antibodies in a large, unselected population. The health study of Nord-Trøndelag (HUNT). *Eur J Endocrinol* 2000;143:639–647.
70. Åsvold BO, Vatten LJ, Midthjell K BT. Serum TSH within the reference range as a predictor of future hypothyroidism and hyperthyroidism: 11-year follow-up of the HUNT Study in Norway. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:93–9.
71. Lucas A, Juliá MT, Cantón A, *et al.* Undiagnosed thyroid dysfunction, thyroid antibodies, and iodine excretion in a Mediterranean population. *Endocrine* 2010;38:391–396.
72. Galofré JC, García-Mayor R V, Fluiters E, *et al.* Incidence of different forms of

- thyroid dysfunction and its degrees in an iodine sufficient area. *Thyroidology* 1994;6:49–54.
73. Hoogendoorn EH, Hermus AR, de Vegt F, Ross HA, Verbeek AL, Kiemeny LA, Swinkels DW, Sweep FC den HM. Thyroid function and prevalence of anti-thyroperoxidase antibodies in a population with borderline sufficient iodine intake: influences of age and sex. *Clin Chem* 2006;52:104–11.
 74. de Benoist B, Andersson M, Egli I, Takkouche B, Allen H. Iodine status worldwide. *WHO Glob Database Iodine Defic Geneca World Heal Organ* 2004:1–12.
 75. Vila L, Donnay S, Arena J, *et al.* Iodine status and thyroid function among Spanish schoolchildren aged 6-7 years: the Tirokid study. *Br J Nutr* 2016;115:1623–31.
 76. Soriguer F, García-Fuentes E, Gutierrez-Repiso C, *et al.* Iodine intake in the adult population. Di@bet.es study. *Clin Nutr* 2012;31:882–8.
 77. Ansótegui JA, Knörr JIE. Study of iodine intake in children from 6 months to three years-old in Guipúzcoa. *An Pediatr (Barcelona, Spain 2003)* 2012;76:65–8.
 78. Donnay S, Vila L. Erradicación de la deficiencia de yodo en España. Cerca, pero no en la meta. *Endocrinol y Nutr* 2012;59:471–473.
 79. Soriguer F, Gutierrez-Repiso C, Gonzalez-Romero S, *et al.* Iodine concentration in cow's milk and its relation with urinary iodine concentrations in the population. *Clin Nutr* 2011;30:44–8.
 80. Gascó Eguiluz E, Serna Anáiz MC, Vázquez Torguet A, Peremiquel Lluch M, Ibarz Excuer M S i majem L. The prevalence of thyroid functional disorders in the province of Lleida. *Atención Primaria* 1999;24:475–479.
 81. Lago-Sampedro AM, Gutiérrez-Repiso C, Valdés S, *et al.* Changes in thyroid function with age: results from the Pizarra population-based longitudinal study. *Int J Clin Pract* 2015;69:577–587.
 82. Morant Ginestar C, Criado-Álvarez JJ, García-Pina R, Pérez Garrido B. Estimación de la prevalencia de hipotiroidismo en España a partir del consumo de hormonas tiroideas (1996-1999). *Rev Esp Salud Publica* 2001;75:337–344.
 83. Díaz Madero A, López Ferreras A. Estimación de la prevalencia del hipotiroidismo en Castilla y León y su evolución desde 1992 al 2000 a través del consumo de hormonas tiroideas. *Rev Esp Salud Publica* 2001;75:345–352.
 84. Marí MC, Toderescu P, Alonso JM, Pérez MI, Sánchez MC, Dumbraveanu A. Hipotiroidismo en tratamiento en el Área de Salud de Guadalajara (España): características y prevalencia estimadas a partir del consumo de hormona tiroidea. *Rev Clin Med Fam* 2012;5:89–96.
 85. World Health Organization. Fortification of food-grade salt with iodine for the prevention and control of iodine deficiency disorders. *Who Guidel* 2014:1–43.
 86. 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;83:518–25.
 87. Dohán O, De La Vieja A, Paroder V, *et al.* The sodium/iodide symporter (NIS): Characterization, regulation, and medical significance. *Endocr Rev* 2003;24:48–77.
 88. De La Vieja a, Dohan O, Levy O, Carrasco N. Molecular analysis of the sodium/iodide symporter: impact on thyroid and extrathyroid pathophysiology. *Physiol Rev* 2000;80:1083–1105.
 89. Bidart JM, Lacroix L, Evain-Brion D, *et al.* Expression of Na⁺/I⁻ symporter and pendred syndrome genes in trophoblast cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4367–4372.

90. Smanik P a, Liu Q, Furminger TL, *et al.* Cloning of the human sodium iodide symporter. *Biochem Biophys Res Commun* 1996;226:339–345.
91. Wolff J. Congenital Goiter with Defective Iodide Transport. *Endocr Rev* 1983;4:240–254.
92. Gillam MP, Sidhaye AR, Lee EJ, Rutishauser J, Stephan CW, Kopp P. Functional characterization of pendrin in a polarized cell system: Evidence for pendrin-mediated apical iodide efflux. *J Biol Chem* 2004;279:13004–13010.
93. Czarnocka B, Ruf J, Ferrand M, Carayon P, Lissitzky S. Purification of the human thyroid peroxidase and its identification as the microsomal antigen involved in autoimmune thyroid diseases. *FEBS Lett* 1985;190:147–152.
94. Kotani T, Ohtaki S. Thyroid peroxidase. *Rinsho Byori* 1990;38:442–445.
95. Taugog A, Dorris ML, Doerge DR. Mechanism of Simultaneous Iodination and Coupling Catalyzed by Thyroid Peroxidase. *Arch Biochem Biophys* 1996;330:24–32.
96. Krinsky MM, Alexander NM. Thyroid peroxidase. Nature of the heme binding to apoperoxidase. *J Biol Chem* 1971;246:4755–8.
97. Berg G. The structure of human thyroglobulin. *J Ultrastruct Res* 1975;53:113–8.
98. Gentile F, Ferranti P, Mamone G, Malorni A, Salvatore G. Identification of hormonogenic tyrosines in fragment 1218-1591 of bovine thyroglobulin by mass spectrometry. Hormonogenic acceptor Tyr-1291 and donor Tyr-1375. *J Biol Chem* 1997;272:639–646.
99. Ohmiya Y, Hayashi H, Kondo T, Kondo Y. Location of dehydroalanine residues in the amino acid sequence of bovine thyroglobulin. Identification of “donor” tyrosine sites for hormonogenesis in thyroglobulin. *J Biol Chem* 1990;265:9066–9071.
100. Larsen PR. Thyroidal triiodothyronine and thyroxine in Graves’ disease: correlation with presurgical treatment, thyroid status, and iodine content. *J Clin Endocrinol Metab* 1975;41:1098–1104.
101. Friesema ECH, Ganguly S, Abdalla A, Fox JEM, Halestrap AP, Visser TJ. Identification of Monocarboxylate Transporter 8 as a Specific Thyroid Hormone Transporter. *J Biol Chem* 2003;278:40128–40135.
102. Marinò M, McCluskey RT. Megalin-mediated transcytosis of thyroglobulin by thyroid cells is a calmodulin-dependent process. *Thyroid* 2000;10:461–9.
103. Curran PG, DeGroot LJ. The effect of hepatic enzyme-inducing drugs on thyroid hormones and the thyroid gland. *Endocr Rev* 1991;12:135–150.
104. Findlay KAB, Kaptein E, Visser TJ, Burchell B. Characterization of the uridine diphosphate-glucuronosyltransferase-catalyzing thyroid hormone glucuronidation in man. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2879–2883.
105. Buettner C, Grasberger H, Hermansdorfer K, Chen B, Treske B, Janssen OE. Characterization of the thyroxine-binding site of thyroxine-binding globulin by site-directed mutagenesis. *Mol Endocrinol* 1999;13:1864–72.
106. Bartalena L. Recent achievements in studies on thyroid hormone-binding proteins. *Endocr Rev* 1990;11:47–64.
107. Dickson PW, Aldred AR, Marley PD, Bannister D, Schreiber G. Rat choroid plexus specializes in the synthesis and the secretion of transthyretin (prealbumin). Regulation of transthyretin synthesis in choroid plexus is independent from that in liver. *J Biol Chem* 1986;261:3475–8.
108. Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg H, Williams RH. *Williams textbook of endocrinology*. 2016.
109. Mendel CM. The free hormone hypothesis: a physiologically based mathematical

- model. *Endocr Rev* 1989;10:232–74.
110. Mendel CM, Weisiger RA, Jones AL, Cavalieri RR. Thyroid hormone-binding proteins in plasma facilitate uniform distribution of thyroxine within tissues: A perfused rat liver study. *Endocrinology* 1987;120:1742–1749.
 111. Heuer H, Maier MK, Iden S, *et al.* The monocarboxylate transporter 8 linked to human psychomotor retardation is highly expressed in thyroid hormone-sensitive neuron populations. *Endocrinology* 2005;146:1701–1706.
 112. Kleinau G, Schweizer U, Kinne A, *et al.* Insights into molecular properties of the human monocarboxylate transporter 8 by combining functional with structural information. *Thyroid Res* 2011;4 Suppl 1:S4.
 113. Bernal J. The significance of thyroid hormone transporters in the brain. *Endocrinology* 2005;146:1698–700.
 114. Suzuki S, Mori J, Kobayashi M, *et al.* Cell-specific expression of NADPH-dependent cytosolic 3,5,3'-triiodo-L-thyronine-binding protein (p38CTBP). *Eur J Endocrinol* 2003;148:259–268.
 115. Wu S-Y, Green WL, Huang W-S, Hays MT, Chopra IJ. Alternate pathways of thyroid hormone metabolism. *Thyroid* 2005;15:943–958.
 116. Marsili A, Zavacki AM, Harney JW, Larsen PR. Physiological role and regulation of iodothyronine deiodinases: A 2011 update. *J Endocrinol Invest* 2011;34:395–407.
 117. Bianco AC, Salvatore D, Gereben B, Berry MJ, Larsen PR. Biochemistry, cellular and molecular biology, and physiological roles of the iodothyronine selenodeiodinases. *Endocr Rev* 2002;23:38–89.
 118. Larsen PR, Zavacki AM. Role of the Iodothyronine Deiodinases in the Physiology and Pathophysiology of Thyroid Hormone Action. *Eur Thyroid J* 2012;1:232–242.
 119. Huang SA, Tu HM, Harney JW, *et al.* Severe Hypothyroidism Caused by Type 3 Iodothyronine Deiodinase in Infantile Hemangiomas. *N Engl J Med* 2000;343:185–189.
 120. Martino E. The Effects of Amiodarone on the Thyroid. *Endocr Rev* 2001;22:240–254.
 121. Chopra IJ, Williams DE, Orgiazzi J, Solomon DH. Opposite effects of dexamethasone on serum concentrations of 3,3',5'-triiodothyronine (reverse T3) and 3,3',5'-triiodothyronine (T3). *J Clin Endocrinol Metab* 1975;41:911–920.
 122. Jørgensen JO, Pedersen SA, Laurberg P, Weeke J, Skakkebaek NE, Christiansen JS. Effects of growth hormone therapy on thyroid function of growth hormone-deficient adults with and without concomitant thyroxine-substituted central hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;69:1127–32.
 123. Beard J, Tobin B, Green W. Evidence for thyroid hormone deficiency in iron-deficient anemic rats. *J Nutr* 1989;119:772–778.
 124. Shibata H, Spencer TE, Onate SA, *et al.* Role of co-activators and co-repressors in the mechanism of steroid/thyroid receptor action. *Recent Prog Horm Res* 1997;52:141–164.
 125. Amma LL, Campos-Barros a, Wang Z, Vennström B, Forrest D. Distinct tissue-specific roles for thyroid hormone receptors beta and alpha1 in regulation of type 1 deiodinase expression. *Mol Endocrinol* 2001;15:467–475.
 126. Abel ED, Kaulbach HC, Campos-Barros A, *et al.* Novel insight from transgenic mice into thyroid hormone resistance and the regulation of thyrotropin. *J Clin Invest* 1999;103:271–9.
 127. Forrest D, Vennström B. Functions of thyroid hormone receptors in mice. *Thyroid* 2000;10:41–52.

128. Davis PJ, Davis FB. Nongenomic actions of thyroid hormone. *Thyroid* 1996;6:497–504.
129. Davis PJ, Davis FB. Nongenomic actions of thyroid hormone on the heart. *Thyroid* 2002;12:459–66.
130. Leonard JL. Non-genomic actions of thyroid hormone in brain development. *Steroids* 2008;73:1008–1012.
131. Hollenberg a N, Monden T, Flynn TR, Boers ME, Cohen O, Wondisford FE. The human thyrotropin-releasing hormone gene is regulated by thyroid hormone through two distinct classes of negative thyroid hormone response elements. *Mol Endocrinol* 1995;9:540–50.
132. Dyess EM, Segerson TP, Liposits Z, *et al.* Triiodothyronine exerts direct cell-specific regulation of thyrotropin-releasing hormone gene expression in the hypothalamic paraventricular nucleus. *Endocrinology* 1988;123:2291–2297.
133. Lechan RM, Fekete C. Role of thyroid hormone deiodination in the hypothalamus. *Thyroid* 2005;15:883–897.
134. Magner JA. Thyroid-stimulating hormone: biosynthesis, cell biology, and bioactivity. *Endocr Rev* 1990;11:354–385.
135. Chan JL, Heist K, DePaoli AM, Veldhuis JD, Mantzoros CS. The role of falling leptin levels in the neuroendocrine and metabolic adaptation to short-term starvation in healthy men. *J Clin Invest* 2003;111:1409–1421.
136. Brabant G, Prank K, Ranft U, *et al.* Physiological regulation of circadian and pulsatile thyrotropin secretion in normal man and woman. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70:403–409.
137. Nikrodhanond AA, Ortiga-Carvalho TM, Shibusawa N, *et al.* Dominant role of thyrotropin-releasing hormone in the hypothalamic-pituitary-thyroid axis. *J Biol Chem* 2006;281:5000–5007.
138. Brabant A, Brabant G, Schuermeyer T, *et al.* The role of glucocorticoids in the regulation of thyrotropin. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1989;121:95–100.
139. Adriaanse R, Brabant G, Endert E, Wiersinga WM. Pulsatile thyrotropin secretion in patients with Cushing’s syndrome. *Metabolism* 1994;43:782–6.
140. Sherman SI, Gopal J, Haugen BR, *et al.* Central hypothyroidism associated with retinoid X receptor-selective ligands. *N Engl J Med* 1999;340:1075–9.
141. Sharma V, Hays WR, Wood WM, *et al.* Effects of rexinoids on thyrotrope function and the hypothalamic-pituitary-thyroid axis. *Endocrinology* 2006;147:1438–51.
142. Nakabayashi K, Matsumi H, Bhalla A, *et al.* Thyrostimulin, a heterodimer of two new human glycoprotein hormone subunits, activates the thyroid-stimulating hormone receptor. *J Clin Invest* 2002;109:1445–52.
143. Bassett JHD, van der Spek A, Logan JG, *et al.* Thyrostimulin Regulates Osteoblastic Bone Formation During Early Skeletal Development. *Endocrinology* 2015;156:3098–113.
144. World Health Organization. Iron Deficiency Anaemia: Assessment, Prevention and Control, A guide for program managers. *Who Guidel* 2001:1–114.
145. Soleimani N, Abbaszadeh N. Relationship between Anaemia, caused from the iron deficiency, and academic achievement among third grade high school female students. *Procedia - Soc Behav Sci* 2011;29:1877–1884.
146. Hershko C, Karsai A, Eylon L, Izak G. The effect of chronic iron deficiency on some biochemical functions of the human hemopoietic tissue. *Blood* 1970;36:321–9.
147. Edgerton VR, Ohira Y, Hettiarachchi J, Senewiratne B, Gardner GW, Barnard RJ. Elevation of hemoglobin and work tolerance in iron-deficient subjects. *J Nutr Sci*

- Vitaminol (Tokyo)* 1981;27:77–86.
148. Martínez-Torres C, Cubeddu L, Dillmann E, *et al.* Effect of exposure to low temperature on normal and iron-deficient subjects. *Am J Physiol* 1984;246:R380–R383.
 149. Allen LH. Anemia and iron deficiency: effects on pregnancy outcome. *Am J Clin Nutr* 2000;71:1280S–4S.
 150. World Health Organization. The Global Prevalence of Anaemia in 2011. *WHO Rep* 2011:48.
 151. Petry N, Olofin I, Hurrell R, *et al.* The Proportion of Anemia Associated with Iron Deficiency in Low, Medium, and High Human Development Index Countries: A Systematic Analysis of National Surveys. *Nutrients* 2016;8:693.
 152. Levi M, Rosselli M, Simonetti M, *et al.* Epidemiology of iron deficiency anaemia in four European countries: a population-based study in primary care. *Eur J Haematol* 2016.
 153. World Health Organization. Global Health Risks: Mortality and burden of disease attributable to selected major risks. *WHO Rep* 2009;87:646–646.
 154. World Health Organization. Assessing the iron status of populations. *WHO Rep* 2007:1–108.
 155. Mast AE, Blinder MA, Gronowski AM, Chumley C, Scott MG. Clinical utility of the soluble transferrin receptor and comparison with serum ferritin in several populations. *Clin Chem* 1998;44:45–51.
 156. Dallman PR, Siimes MA, Stekel A. Iron deficiency in infancy and childhood. *Am J Clin Nutr* 1980;33:86–118.
 157. Taylor DJ, Mallen C, McDougall N, Lind T. Serum ferritin in women of reproductive age. *Br J Obstet Gynaecol* 1982;89:1000–5.
 158. Viteri FE, Alvarez E, Batres R, *et al.* Fortification of sugar with iron sodium ethylenediaminetetraacetate (FeNaEDTA) improves iron status in semirural Guatemalan populations. *Am J Clin Nutr* 1995;61:1153–63.
 159. World Health Organization. Intermittent Iron Supplementation in Preschool and School-Age Children. *Who Guidel* 2011:1–28.
 160. World Health Organization. Guideline daily Iron Supplementation in adult women and adolescent girls. *Who Guidel* 2016:1–44.
 161. World Health Organization. Intermittent iron and folic acid supplementation in menstruating women. *Who Guidel* 2011:1–30.
 162. Andrews NC, Schmidt PJ. Iron homeostasis. *Annu Rev Physiol* 2007;69:69–85.
 163. Andrews NC. Disorders of iron metabolism. *N Engl J Med* 1999;341:1986–95.
 164. McKie AT, Latunde-Dada GO, Miret S, *et al.* Molecular evidence for the role of a ferric reductase in iron transport. *Biochem Soc Trans* 2002;30:722–4.
 165. Sargent PJ, Farnaud S, Evans RW. Structure/function overview of proteins involved in iron storage and transport. *Curr Med Chem* 2005;12:2683–93.
 166. Ikuta K, Zak O, Aisen P. Recycling, degradation and sensitivity to the synergistic anion of transferrin in the receptor-independent route of iron uptake by human hepatoma (HuH-7) cells. *Int J Biochem Cell Biol* 2004;36:340–52.
 167. Koorts AM, Viljoen M. Ferritin and ferritin isoforms I: Structure-function relationships, synthesis, degradation and secretion. *Arch Physiol Biochem* 2007;113:30–54.
 168. Shemin D, London IM, Rittenberg D. The in vitro synthesis of heme from glycine by the nucleated red blood cell. *J Biol Chem* 1948;173:799.
 169. Zimmermann M, Adou P, Torresani T, Zeder C, Hurrell R. Persistence of goiter despite oral iodine supplementation in goitrous children with iron deficiency

- anemia in Cote d'Ivoire. *Am J Clin Nutr* 2000;71:88–93.
170. Vanderpas JB, Contempré B, Duale NL, *et al.* Iodine and selenium deficiency associated with cretinism in northern Zaire. *Am J Clin Nutr* 1990;52:1087–1093.
 171. St Germain DL, Galton V a. The deiodinase family of selenoproteins. *Thyroid* 1997;7:655–668.
 172. Wolde-Gebriel Z, West CE, Gebru H, *et al.* Interrelationship between vitamin A, iodine and iron status in schoolchildren in Shoa Region, central Ethiopia. *Br J Nutr* 1993;70:593–607.
 173. Smith SM, Johnson PE, Lukaski HC. In vitro hepatic thyroid hormone deiodination in iron-deficient rats: Effect of dietary fat. *Life Sci* 1993;53:603–609.
 174. Zimmermann M, Adou P, Torresani T, Zeder C, Hurrell R. Iron supplementation in goitrous, iron-deficient children improves their response to oral iodized oil. *Eur J Endocrinol* 2000;142:217–223.
 175. Hess SY, Zimmermann MB, Adou P, Torresani T, Hurrell RF. Treatment of iron deficiency in goitrous children improves the efficacy of iodized salt in Côte d'Ivoire. *Am J Clin Nutr* 2002;75:743–748.
 176. Azizi F, Mirmiran P, Sheikholeslam R, Hedayati M, Rastmanesh R. The relation between serum ferritin and goiter, urinary iodine and thyroid hormone concentration. *Int J Vitam Nutr Res* 2002;72:296–299.
 177. Hashemipour M, Soheilipour F, Keshteli AH, Siavash M, Amini M, Kelishadi R. Association between serum ferritin and goitre in Iranian school children. *J Heal Popul Nutr* 2010;28:137–142.
 178. Das S, Bhansali A, Dutta P, *et al.* Persistence of goitre in the post-iodization phase: Micronutrient deficiency or thyroid autoimmunity? *Indian J Med Res* 2011;133:103–109.
 179. Marwaha RK, Tandon N, Gupta N, Karak AK, Verma K, Kochupillai N. Residual goitre in the postiodization phase: iodine status, thiocyanate exposure and autoimmunity. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003;59:672–81.
 180. Dillman E, Gale C, Green W, Johnson DG, Mackler B, Finch C. Hypothermia in iron deficiency due to altered triiodothyronine metabolism. *Am J Physiol* 1980;239:R377–R381.
 181. Chen SCH, Shirazi MRS, Orr RA. Triiodothyronine (T3) and thyroxine (T4) levels in iron-deficient, hypertriglyceridemic rats. *Nutr Res* 1983;3:91–106.
 182. Beard J, Green W, Miller L, Finch C. Effect of iron-deficiency anemia on hormone levels and thermoregulation during cold exposure. *Am J Physiol* 1984;240:R114–R119.
 183. Tang F, Wong TM, Loh TT. Effects of cold exposure or TRH on the serum TSH levels in the iron-deficient rat. *Horm Metab Res* 1988;20:616–9.
 184. Beard JL, Tobin BW, Smith SM. Effects of iron repletion and correction of anemia on norepinephrine turnover and thyroid metabolism in iron deficiency. *Proc Soc Exp Biol Med* 1990;193:306–312.
 185. Smith SM, Deaver DR, Beard JL. Metabolic rate and thyroxine monodeiodinase activity in iron-deficient female Sprague-Dawley rats: Effects of the ovarian steroids. *J Nutr Biochem* 1992;3:461–466.
 186. Beard JL, Brigham DE, Kelley SK, Green MH. Plasma thyroid hormone kinetics are altered in iron-deficient rats. *J Nutr* 1998;128:1401–1408.
 187. Tienboon P, Unachak K. Iron deficiency anaemia in childhood and thyroid function. *Asia Pac J Clin Nutr* 2003;12:198–202.
 188. Eftekhari MH, Keshavarz SA, Jalali M, Elguero E, Eshraghian MR, Simondon KB. The relationship between iron status and thyroid hormone concentration in iron-

- deficient adolescent Iranian girls. *Asia Pac J Clin Nutr* 2006;15:50–55.
189. Eftekhari MH, Eshraghian MR, Mozaffari-Khosravi H, Saadat N, Shidfar F. Effect of iron repletion and correction of iron deficiency on thyroid function in iron-deficient Iranian adolescent girls. *Pakistan J Biol Sci* 2007;10:255–260.
 190. Akhter S, Nahar Z, Parvin S, Alam a, Sharmin S, Arslan M. Thyroid Status in Patients with Low Serum Ferritin Level. *Bangladesh J Med Biochem* 2013;5:5–11.
 191. Refaat B. Prevalence and characteristics of anemia associated with thyroid disorders in non-pregnant Saudi women during the childbearing age: A cross-sectional study. *Biomed J* 2015;38.
 192. Khatiwada S, Gelal B, Baral N, Lamsal M. Association between iron status and thyroid function in Nepalese children. *Thyroid Res* 2016;9:2.
 193. Gur EB, Karadeniz M, Inceefe H, *et al.* Thyroid antibodies in euthyroid and subclinical hypothyroidic pregnant women with autoimmune hypothyroidism: effects on hematological parameters and postpartum hemorrhage. *Ginekol Pol* 2015;86:666–71.
 194. Surks MI. Effect of thyrotropin on thyroidal iodine metabolism during hypoxia. *Am J Physiol* 1969;216:436–9.
 195. Hess SY, Zimmermann MB, Arnold M, Langhans W, Hurrell RF. Iron deficiency anemia reduces thyroid peroxidase activity in rats. *J Nutr* 2002;132:1951–5.
 196. Ackrell BA, Maguire JJ, Dallman PR, Kearney EB. Effect of iron deficiency on succinate- and NADH-ubiquinone oxidoreductases in skeletal muscle mitochondria. *J Biol Chem* 1984;259:10053–9.
 197. IPAQ group. (2017). International Physical Activity Questionnaire. [WWW document]. URL www.ipaq.ki.se
 198. Ware JE, Kosinski M, Keller SD. A 12-Item Short-Form Health Survey of Scales and Preliminary Construction Tests of Reliability and Validity. *Med Care* 1996;34:220–233.
 199. World Health Organization. Physical Status: the Use and Interpretation of Anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. Technical Report Series No. 854. *WHO Rep* 1995:1–452.
 200. World Health Organization. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *WHO Rep* 1999.
 201. Benotti J, Benotti N. Protein bound iodine, total iodine and protein and butanol extractable iodine by partial automation. . *Clin Chem* 1963;12:408–16.
 202. World Health Organization. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination. A guideline for programme managers. 3rd edition. *WHO Rep* 2008.
 203. Instituto Nacional de Estadística. (2017). Cifras de población resultantes de la Revisión del Padrón Municipal 2010. [WWW document]. URL http://www.ine.es/buscar/searchResults.do?searchType=DEF_SEARCH&tipoDocumento=&searchString=padron+municipal+2010&tipoDocumento.x=0&tipoDocumento.y=0&tipoDocumento=2
 204. Cerqueira C, Knudsen N, Ovesen L, *et al.* Doubling in the use of thyroid hormone replacement therapy in Denmark: Association to iodization of salt? *Eur J Epidemiol* 2011;26:629–635.
 205. Casey BM, Dashe JS, Spong CY, McIntire DD, Leveno KJ, Cunningham GF. Perinatal significance of isolated maternal hypothyroxinemia identified in the first half of pregnancy. *Obstet Gynecol* 2007;109:1129–1135.

206. Han C, Li C, Mao J, *et al.* High body mass index is an indicator of maternal hypothyroidism, hypothyroxinemia, and thyroid-peroxidase antibody positivity during early pregnancy. *Biomed Res Int* 2015;2015.
207. Berbel P, Mestre JL, Santamaría A, *et al.* Delayed neurobehavioral development in children born to pregnant women with mild hypothyroxinemia during the first month of gestation: the importance of early iodine supplementation. *Thyroid* 2009;19:511–9.
208. Amouzegar A, Bakhtiyari M, Mansournia MA, *et al.* Sex- and age-specific reference values and cutoff points for TPOAb: Tehran thyroid study. *Thyroid* 2016;26.
209. Spencer CA, Hollowell JG, Kazarosyan M, Braverman LE. National Health and Nutrition Examination Survey III thyroid-stimulating hormone (TSH)-thyroperoxidase antibody relationships demonstrate that TSH upper reference limits may be skewed by occult thyroid dysfunction. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:4236–40.
210. Knudsen N, Laurberg P, Rasmussen LB, *et al.* Small differences in thyroid function may be important for body mass index and the occurrence of obesity in the population. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:4019–24.
211. Roef GL, Rietzschel ER, Van Daele CM, *et al.* Triiodothyronine and free thyroxine levels are differentially associated with metabolic profile and adiposity-related cardiovascular risk markers in euthyroid middle-aged subjects. *Thyroid* 2014;24:223–31.
212. Kok P, Roelfsema F, Langendonk JG, *et al.* High circulating thyrotropin levels in obese women are reduced after body weight loss induced by caloric restriction. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:4659–63.
213. Rotondi M, Loporati P, La Manna A, *et al.* Raised serum TSH levels in patients with morbid obesity: is it enough to diagnose subclinical hypothyroidism? *Eur J Endocrinol* 2009;160:403–8.
214. Valdés S, Maldonado-Araque C, Lago-Sampedro A, *et al.* Reference values for TSH may be inadequate to define hypothyroidism in persons with morbid obesity: Di@bet.es study. *Obesity (Silver Spring)* 2017;25:788–793.
215. Garduño-García JDJ, Alvirde-García U, López-Carrasco G, *et al.* TSH and free thyroxine concentrations are associated with differing metabolic markers in euthyroid subjects. *Eur J Endocrinol* 2010;163:273–278.
216. 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* 2007;92:491–496.
217. Gu Y, Li H, Bao X, *et al.* The relationship between thyroid function and the prevalence of type 2 diabetes mellitus in euthyroid subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;2016–2965.
218. Asvold BO, Bjørø T, Nilsen TIL, Vatten LJ. Tobacco smoking and thyroid function: a population-based study. *Arch Intern Med* 2007;167:1428–1432.
219. Pedersen IB, Laurberg P, Knudsen N, *et al.* Smoking is negatively associated with the presence of thyroglobulin autoantibody and to a lesser degree with thyroid peroxidase autoantibody in serum: A population study. *Eur J Endocrinol* 2008;158:367–373.
220. Effraimidis G, Tijssen JGP, Wiersinga WM. Discontinuation of Smoking Increases the Risk for Developing Thyroid Peroxidase Antibodies and/or Thyroglobulin Antibodies: A Prospective Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:1324–1328.

Bibliografía

221. Teng W, Shan Z, Teng X, *et al.* Effect of iodine intake on thyroid diseases in China. *N Engl J Med* 2006;354:2783–2793.
222. Egloff M, Philippe J. Iodine excess induced thyroid dysfunction. *Rev Med Suisse* 2016;12:804–9.
223. Papanastasiou L, Vatalas I-A, Koutras D a, Mastorakos G. Thyroid autoimmunity in the current iodine environment. *Thyroid* 2007;17:729–739.
224. Soriguer F, Gutiérrez-Repiso C, Rubio-Martin E, *et al.* Iodine intakes of 100–300 µg/d do not modify thyroid function and have modest anti-inflammatory effects. *Br J Nutr* 2011;105:1783–90.
225. Vitti P, Mariotti S, Marcocci C, *et al.* Thyroid autoimmunity and thyroid autonomy. *Acta Med Austriaca* 1990;17 Suppl 1:90–2.
226. Zimmermann MB, Köhrle J. The impact of iron and selenium deficiencies on iodine and thyroid metabolism: biochemistry and relevance to public health. *Thyroid* 2002;12:867–878.
227. Zimmermann MB, Wegmueller R, Zeder C, *et al.* Triple fortification of salt with microcapsules of iodine, iron, and vitamin A. *Am J Clin Nutr* 2004;80:1283–1290.
228. Gabay C, Kushner I, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999;340:448–54.
229. Lazarou C, Matalas A-L. Breakfast intake is associated with nutritional status, Mediterranean diet adherence, serum iron and fasting glucose: the CYFamilies study. *Public Health Nutr* 2015;18:1308–1316.
230. Mesías M, Seiquer I, Muñoz-Hoyos A, Galdó G, Navarro MP. The beneficial effect of Mediterranean dietary patterns on dietary iron utilization in male adolescents aged 11–14 years. *Int J Food Sci Nutr* 2009;60:355–368.
231. Feart C, Alles B, Merle B, Samieri C, Barberger-Gateau P. Adherence to a Mediterranean diet and energy, macro-, and micronutrient intakes in older persons. *J Physiol Biochem* 2012;68:691–700.
232. Mascitelli L, Goldstein MR. Mediterranean diet, lower body iron stores and metabolic syndrome. *Int J Clin Pract* 2011;65:1110.
233. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, *et al.* Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum. *Thyroid* 2011;21:1081–1125.
234. Dosiou C, Medici M. Management of endocrine disease: Isolated maternal hypothyroxinemia during pregnancy: knowns and unknowns. *Eur J Endocrinol* 2017;176:R21–R38.
235. Hess SY, Zimmermann MB, Arnold M, Langhans W, Hurrell RF. Iron deficiency anemia reduces thyroid peroxidase activity in rats. *J Nutr* 2002;132:1951–1955.
236. Douyon L, Schteingart DE. Effect of obesity and starvation on thyroid hormone, growth hormone, and cortisol secretion. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2002;31:173–89.
237. de Vries EM, Fliers E, Boelen A. The molecular basis of the non-thyroidal illness syndrome. *J Endocrinol* 2015;225:R67–R81.
238. Köhrle J. The deiodinase family: selenoenzymes regulating thyroid hormone availability and action. *Cell Mol Life Sci* 2000;57:1853–1863.
239. Cleary-Goldman J, Malone F. Maternal Thyroid Hypofunction and Pregnancy Outcome. *Obstet Gynecol* 2008;112:1391.
240. Henrichs J, Ghassabian A, Peeters RP, Tiemeier H. Maternal hypothyroxinemia and effects on cognitive functioning in childhood: How and why? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013;79:152–162.
241. Ghassabian A, El Marroun H, Peeters RP, *et al.* Downstream effects of maternal

hypothyroxinemia in early pregnancy: Nonverbal IQ and brain morphology in school-age children. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:2383–2390.



COMUNICACIONES A CONGRESOS Y PUBLICACIONES



1. Comunicaciones a congresos

Cristina Madonado-Araque, Sergio Valdés, Ana Lago, Juan Antonio Lillo, Eduardo García-Fuentes, Carolina Gutiérrez-Repiso, Vidal Pérez-Valero, Federico Soriguer, Gemma Rojo-Martínez.

Asociación entre deficiencia de hierro e hipotiroxinemia e hipotriyodotironinemia en población adulta española. Estudio Di@bet.es

41 Congreso SAEDYN, Granada, Andalucía, España.

Fecha de celebración: 09-11/02/2017

Sergio Valdés Hernández, Cristina Maldonado-Araque, María José Tapia Guerrero, Ana Lago-Sampedro, Vidal Pérez-Valero, Albert Goday, Luis Castaño, Edelmiro Delgado, Joan Vendrell, Gemma Rojo-Martínez, Federico Soriguer Escofet.

Prevalence of thyroid dysfunction in Spain: Di@betes study

17th European Congress of Endocrinology, Dublin, Irlanda.

Fecha de celebración: 16-20/05/2015

Sergio Valdés Hernández, Ana Lago-Sampedro, Cristina Maldonado-Araque, Vidal Pérez-Valero, Albert Goday, Luis Castaño, Elías Delgado, Joan Vendrell, Gemma Rojo-Martínez, Federico Soriguer Escofet

Prevalencia de disfunción tiroides en España. Estudio Di@bet.es

56 Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición, Valencia, Comunidad Valenciana, España.

Fecha de celebración: 21-23/05/2014



2. Publicaciones

Sergio Valdés; Cristina Maldonado-Araque; Ana Lago-Sampedro; et al. **Population-Based National Prevalence of Thyroid Dysfunction in Spain and Associated Factors: Di@bet.es Study.** *Thyroid.* 2017, 27(2): 156-166

Cristina Maldonado-Araque, Sergio Valdés, Ana Lago-Sampedro, et al. **Iron deficiency and thyroid hormones in the Spanish adult population.** *En revisión.*

ANEXO

Population-Based National Prevalence of Thyroid Dysfunction in Spain and Associated Factors: Di@bet.es Study

Sergio Valdés,^{1,2} Cristina Maldonado-Araque,^{1,2} Ana Lago-Sampedro,^{1,2} J. Antonio Lillo,³ Eduardo García-Fuentes,^{2,4} Vidal Pérez-Valero,³ Carolina Gutiérrez-Repiso,^{1,2} Pilar Ocon-Sánchez,³ Albert Goday,⁵ Inés Urrutia,^{1,6} Laura Peláez,² Alfonso Calle-Pascual,⁷ Elena Bordiú,⁸ Luis Castaño,^{1,6} Conxa Castell,⁹ Elías Delgado,¹⁰ Edelmiro Menéndez,¹⁰ Josep Franch,^{1,11} Sonia Gaztambide,^{1,12} Joan Girbés,¹³ Emilio Ortega,^{4,14} Alfonso López-Alba,¹⁵ Felipe J. Chaves,^{1,16} Joan Vendrell,^{1,17} Matilde R. Chacón,^{1,17} Federico Soriguer,^{1,2} and Gemma Rojo-Martínez^{1,2}

Background: The aim of this study was to investigate the national prevalence of thyroid dysfunction in Spain and its association with various clinical, environmental, and demographic variables.

Methods: The study included 4554 subjects (42.4% men) with a mean age of 50 years (range 18–93 years), who were participants in a national, cross-sectional, population-based survey conducted in 2009–2010. Data gathered included clinical and demographic characteristics, physical examination, and blood sampling. Thyrotropin, free thyroxine, free triiodothyronine, and thyroid peroxidase antibody (TPOAb) concentrations were analyzed by electrochemiluminescence. Urinary iodine (UI) levels were measured in an isolated urine sample.

Results: The prevalence of treated hypothyroidism, untreated subclinical hypothyroidism, and untreated clinical hypothyroidism was 4.2% [confidence interval (CI) 3.6–4.9%], 4.6% [CI 4.0–5.2%], and 0.3% [CI 0.1–0.5%], respectively. The prevalence of total hypothyroidism (including all fractions) was 9.1% [CI 8.2–10.0%]. The prevalence of total hyperthyroidism was 0.8% [CI 0.6–1.1]. A total of 7.5% [CI 6.7–8.3%] of the population tested positive for TPOAbs (≥ 50 IU/mL). In multivariate logistic regression models, TPOAbs were strongly associated with both hypothyroidism ($p < 0.001$) and hyperthyroidism ($p = 0.005$), whereas high UI levels (> 200 $\mu\text{g/g}$ creatinine) were associated with hypothyroidism ($p < 0.001$). The positive association between UI and hypothyroidism remained for both treated ($p < 0.001$) and untreated ($p < 0.05$) hypothyroidism, whereas it was especially significant for non-autoimmune (TPOAbs negative) forms ($p < 0.001$). At UI levels ≥ 200 $\mu\text{g/g}$, there was a positive correlation between UI and thyrotropin levels ($\beta = 0.152$, $p < 0.001$) and a negative correlation between UI and free triiodothyronine levels ($\beta = -0.134$, $p = 0.001$).

¹Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM); ⁴CIBER de Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBEROBN); Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain.

²Department of Endocrinology and Nutrition; ³UGC de Laboratorio (Bioquímica); Hospital Regional Universitario de Málaga, Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA), Málaga, Spain.

⁵Department of Endocrinology and Nutrition, Hospital del Mar, Barcelona, Spain.

⁶Research Unit; ¹²Department of Endocrinology and Nutrition; Hospital Universitario Cruces—UPV-EHU, Baracaldo, Spain.

⁸Laboratorio de Bioquímica; ⁷Department of Endocrinology and Nutrition; Hospital Universitario S. Carlos de Madrid, Madrid, Spain.

⁹Public Health Agency, Department of Health, Autonomous Government of Catalonia, Barcelona, Spain.

¹⁰Department of Endocrinology and Nutrition, Hospital Central de Asturias, Oviedo, Spain.

¹¹EAP Raval Sud, Institut Català de la Salut, Red GEDAPS, Primary Care, Unitat de Suport a la Recerca (IDIAP—Fundació Jordi Gol), Barcelona, Spain.

¹³Diabetes Unit, Hospital Arnau de Vilanova, Valencia, Spain.

¹⁴Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS); Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, Spain.

¹⁵Department of Endocrinology and Nutrition, Fundació Hospital de Jove, Gijón, Spain.

¹⁶Genotyping and Genetic Diagnosis Unit, Fundación de Investigación del Hospital Clínic de Valencia-INCLIVA, Valencia, Spain.

¹⁷Department of Endocrinology and Nutrition, Hospital Universitario Joan XXIII, Institut d'Investigacions Sanitàries Pere Virgili, Tarragona, Spain.

Conclusion: According to the data, a large proportion (10%) of the Spanish population has some evidence of thyroid dysfunction. High TPOAb concentrations were associated with both hypo- and hyperthyroidism, whereas high UI concentrations were associated with hypothyroidism.

Keywords: epidemiology, thyroid dysfunction, hypothyroidism, iodine, Spain

Introduction

THYROID DYSFUNCTION is a common disorder in the general population. Morbidity associated with thyroid dysfunction is well known: hyperthyroidism has been associated with reduced bone density and an increased risk of fractures (1,2), as well as with an increased risk of atrial fibrillation (3), stroke (4), and all causes of cardiovascular mortality (5), whereas hypothyroidism has been shown to be associated with hypercholesterolemia and atherosclerosis (6,7), with infertility and adverse pregnancy outcomes (8,9) among many other disorders.

Numerous studies from many countries have reported the epidemiology of thyroid dysfunction, although with some variability in the results, probably influenced by different disease definitions, differences in reference ranges and in the laboratory techniques used to measure serum thyroid hormone levels, selection criteria of the studied population, and the influence of circumstances such as genetic background, race/ethnicity, age, sex, and environmental factors such as differences in the iodine nutrition status in the area of study.

All these aspects highlight the need for more information, and in particular, specific data from each country seems to be necessary to address the epidemiology of these highly prevalent disorders adequately.

Interestingly, although the national prevalence of thyroid dysfunction in the U.S. population has been extensively studied in the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) study (10), such population-based national prevalence studies have hardly been conducted in other populations and, to the authors' knowledge, have not been previously performed in any European country where the available data remain limited to certain geographical areas or cities (11).

The present research aimed to study for the first time the national prevalence of thyroid dysfunction in Spain in a nationwide population-based sample representative of the Spanish adult population.

Materials and Methods

The Di@bet.es Study is a national, cross-sectional, population-based survey conducted in 2009–2010 (12). A cluster sampling design was used to select participants to form a representative random sample of the Spanish population. A total of 100 health centers or their equivalent from all around the country were selected at random, with a probability for selection proportional to their target population size (Fig. 1), after which 100 individuals aged ≥ 18 years were randomly selected from each health center. Of the eligible adults, 55.8% participated in the examination, of whom 9.9% were

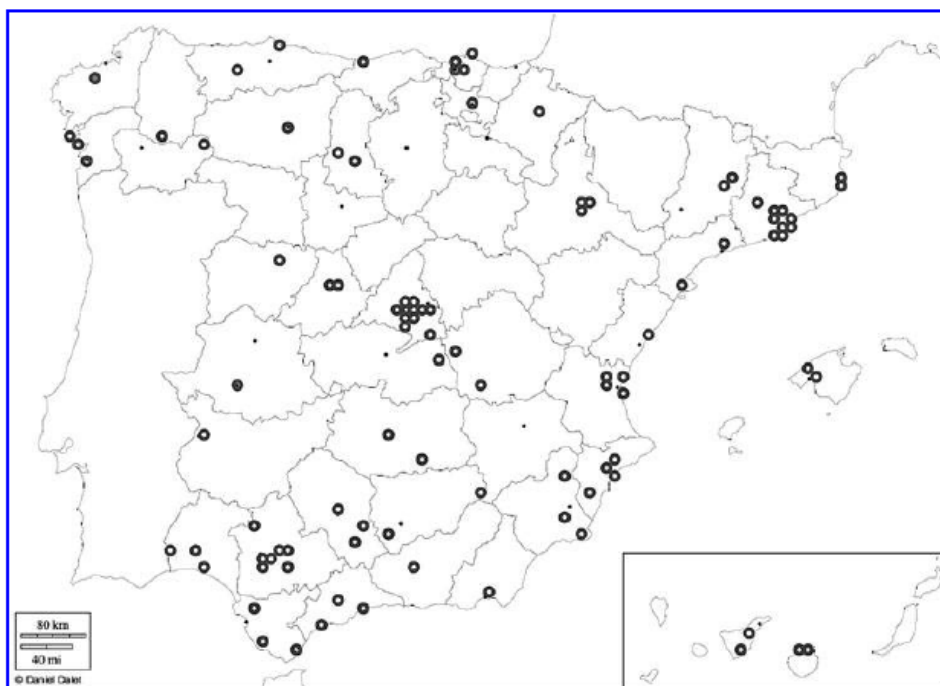


FIG. 1. Map showing the 100 clusters included in the di@bet.es study.

excluded (institutionalized, severe disease, pregnancy, or recent delivery), giving a final sample of 5061 individuals.

The present study focuses on 4554 subjects (90% of the study sample) in whom thyroid function studies were performed. This sample was composed of 1932 (42.4%) men and 2622 (57.6%) women, with a mean age of 50 years (range 18–93 years). Ninety-one percent of the study participants were native Spanish people.

The study was approved by the ethics and clinical investigation committee of the Hospital Regional de Málaga (Málaga, Spain). Written informed consent was obtained from all participants.

Variables and procedures

The participants were invited to attend a single examination visit at their health center. Information was collected using an interviewer-administered structured questionnaire, followed by a physical examination and blood sampling.

Information on demographic characteristics and smoking status was obtained by questionnaire. Medical history and medications were also recorded. Weight, height, and body mass index (BMI) were measured by standardized methods. Blood samples were obtained in fasting conditions. A random urinary sample (in the morning and in the fasting state) was also collected. Serum and urinary samples were frozen until analyses. Samples were managed by the Hospital Regional Universitario de Málaga-IBIMA Biobank that also belongs to the Andalusian Public Health System Biobank, and the biorepository CIBERDEM (Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain).

Thyroid function tests

Thyrotropin (TSH), free thyroxine (fT4), free triiodothyronine (fT3), and thyroid peroxidase antibody (TPOAb) concentrations were analyzed using an electrochemiluminescence immunoassay (Modular Analytics E170, cobas e 602; Roche Diagnostics, Basel, Switzerland). The functional sensitivity of the TSH assay was 0.014 mIU/L. The intra-assay coefficients of variation (CV) were: TSH 1.5–1.2%, fT4 1.8–1.6%, fT3 1.3–2.0%, and TPOAb 4.8–2.8%. The interassay CV for the low and high levels of serum TSH, fT4, fT3, and TPOAb quality control materials were 3.5% and 2.7%, 4.17% and 2.64%, 3.78% and 2.21%, and 8.5% and 5.2%, respectively. All samples were analyzed at the laboratory of Biochemistry of the Hospital Regional Universitario de Málaga, which attends a population of 487,857 people from the city of Málaga, Spain. Reference values with correction according to the authors' own studies (13) were as follows: TSH 0.20–5.00 μ IU/mL, fT4 11.0–22.0 pmol/L, fT3 3.1–6.8 pmol/L, and TPOAbs <50 IU/L. These values are currently used to define thyroid dysfunction in the reference area of the hospital.

Urinary iodine (UI) was analyzed using the modified method of Benotti and Benotti (14). The intra- and inter-assay CV of the UI assay was 2.01% and 4.53%, respectively. The UI assay was subjected to a program of external quality assessment for the determination of iodine in urine of the Spanish Association of Neonatal Screening (AECNE). The reference material was Seronorm TM Trace Elements Urine, with a mean z-score of 0.3. All samples were analyzed in the Research Laboratory of the Hospital Regional Universitario de Málaga. UI levels were classified in categories according

to current World Health Organization, UNICEF, and the Iodine Global Network (formerly International Council for the Control of Iodine Deficiency Disorders) recommendations (15). UI levels in this population (Di@bet.es) have been previously reported. Iodine nutrition was considered adequate (median UI = 117.2 μ g/L) (16).

Classification of thyroid dysfunction

Thyroid dysfunction was defined as follows:

- Treated hypothyroidism: individuals treated with levothyroxine at the time of examination.
- Untreated overt hypothyroidism: individuals not receiving levothyroxine/thionamides, with TSH levels >5 mIU/L combined with fT4 concentrations below the laboratory's reference range (11.0 pmol/L).
- Untreated subclinical hypothyroidism: individuals not receiving levothyroxine/thionamides, with TSH concentrations >5 mIU/L combined with fT4 concentrations at the lower reference limit or higher (11.0 pmol/L).
- Total hyperthyroidism: individuals with TSH <0.2 mIU/L and/or on treatment with thionamides.
- TPOAbs positive: individuals with TPOAb levels above the reference range (\geq 50 IU/mL).

Statistical analysis

To study the distribution of TSH in the study sample, the median and the 2.5th and 97.5th percentile values in the total population and in the euthyroid population were calculated. Density histograms were also constructed with the distribution of TSH in the different subgroups after a previous logarithmic transformation.

The prevalence and confidence intervals of the different thyroid dysfunction subtypes were calculated in the global sample and separately for men and women. These prevalence data were adjusted for the age and sex structure of the Spanish population by the direct method. The prevalence of thyroid dysfunction subtypes was also studied separately for each sex in the different age groups. To test the association between thyroid dysfunction and various other factors, a multivariate logistic regression model was used, including age, sex, smoking status (current smokers vs. former/never smokers), TPOAbs (<20, 20–50, 50–100, >100 IU/mL), UI (<50, 50–100, 100–200, 200–300, >300 μ g/g creatinine), BMI (<25, 25–30, >30 kg/m²), and the area of residence (center of Spain vs. peripheral areas). Linear regression analyses were also used to test the relation between UI and thyroid hormone levels at different UI levels. Reported *p*-values were based on two-sided tests, with statistical significance set at 0.05.

Results

TSH distribution in the study sample

The median serum TSH concentration (2.5th–97.5th percentiles) was 2.09 mIU/L (range 0.51–6.64 mIU/L) for the total population and 2.03 mIU/L (range 0.64–4.45 mIU/L) for the euthyroid population. The median TSH concentration (euthyroid population) was higher in women (2.08 mIU/L) than it was in men (1.97 mIU/L; *p* = 0.004). No significant trend was seen toward a rise in TSH concentrations with increasing age in either sex. Figure 2 represents the distribution

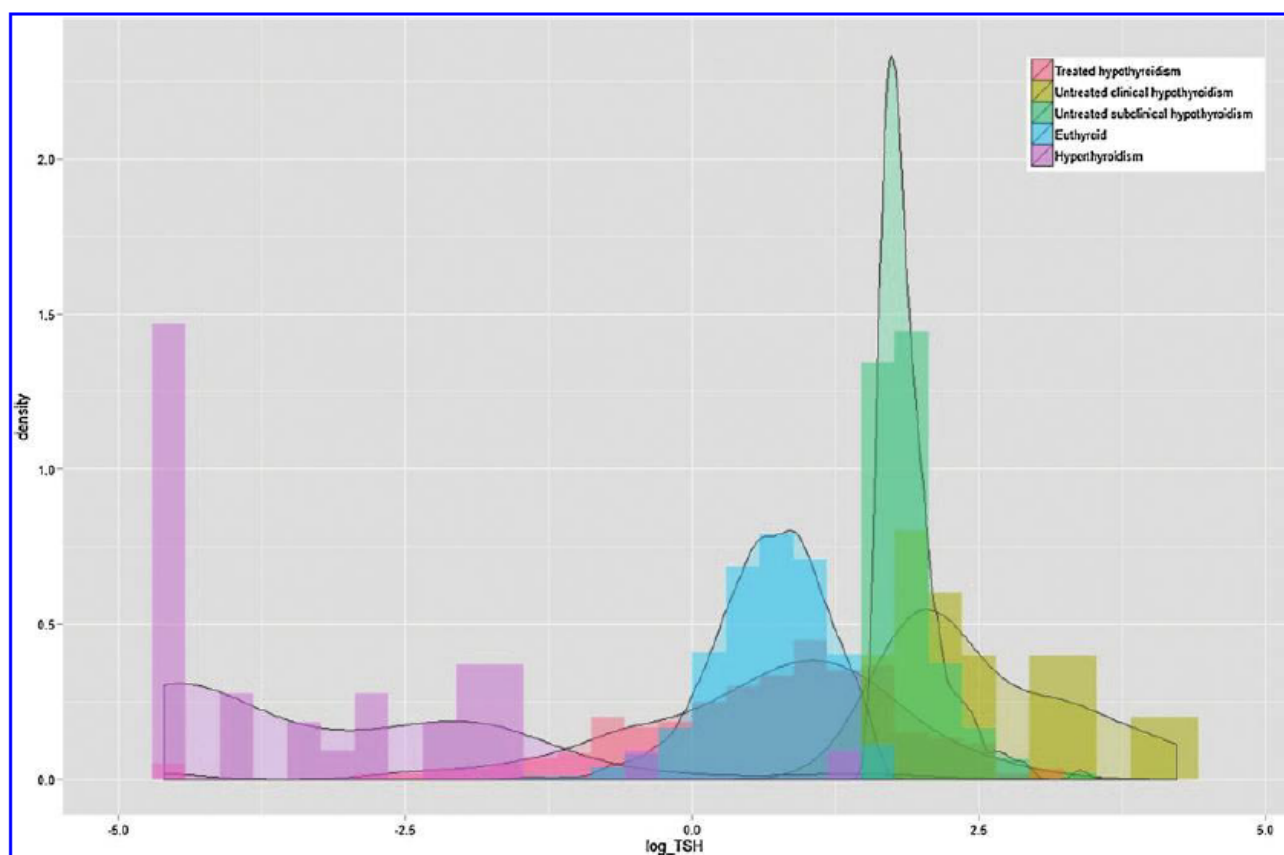


FIG. 2. Distribution of the logarithmic values of thyrotropin in the study sample according to thyroid dysfunction subtypes.

on a logarithmic scale of the TSH values in the different subgroups. As can be observed, there was a displacement of the density curve toward lower values in the population with hyperthyroidism, an incomplete overlap in the groups with normal thyroid function and treated hypothyroidism, and a gradual shift to the right in TSH values in the groups with untreated subclinical hypothyroidism and untreated clinical hypothyroidism.

Prevalence of thyroid dysfunction

Table 1 reports the prevalence of thyroid dysfunction in the study sample. After adjusting for age and sex structure of the Spanish population, the prevalence of treated hypothyroidism was 4.2% [confidence interval (CI) 3.6–4.9%], whereas the prevalence of untreated subclinical and untreated clinical hypothyroidism was 4.6% [CI 4.0–5.2%] and 0.3% [CI 0.1–0.5%], respectively. Therefore, the prevalence of total hypothyroidism (including all fractions) in the population was 9.1% [CI 8.2–10.0%]. The prevalence of total hyperthyroidism was 0.9% [CI 0.6–1.1%]. This corresponded to a 0.1% [CI 0.0–0.2%] fraction with treated hyperthyroidism, 0.4% [CI 0.2–0.6%] with untreated subclinical hyperthyroidism, and 0.4% [CI 0.2–0.6%] with untreated clinical hyperthyroidism.

All thyroid dysfunction phenotypes were more prevalent in women than they were in men. Total hypothyroidism was 13.3% [CI 12.0–14.6%] in women compared with 4.7% [CI

3.8–5.7%] in men ($p < 0.001$). The prevalence of the corresponding treated, untreated subclinical, and untreated clinical subtypes was 7.1% [CI 6.1–8.1%], 5.7% [CI 4.8–6.5%], and 0.5% [CI 0.2–0.8%] in women versus 1.2% [CI 0.7–1.8%], 3.5% [CI 2.7–4.3%], and 0.0% [CI 0.0–0.1%] in men. Thus, the proportion of treated hypothyroidism (from total) was higher in women (53.4% of the total) than it was in men (25.5% of the total; $p < 0.001$). Hyperthyroidism was also more prevalent in women, with 1.0% [CI 0.7–1.4%] compared with 0.6% [CI 0.3–1.0%]; $p = \text{NS}$). Only 85% of women were free of any thyroid dysfunction compared with 95% of men. Additionally, 7.5% [CI 6.7–8.3%] of the population tested positive for TPOAbs (≥ 250 IU/mL). The corresponding figures by sex were 10.8% [CI 9.6–12.1%] in women compared with 4.1% [CI 3.2–5.0%] in men ($p < 0.001$). The proportions of individuals who tested positive for TPOAbs were 5.9% in the euthyroid group, 38.7% in the treated hypothyroidism group, 27.6% in the untreated subclinical hypothyroidism group, 58.8% in the untreated clinical hypothyroidism group, and 13.5% in the hyperthyroid group ($p < 0.001$; Table 2). Figure 3 shows the prevalence of the different thyroid abnormalities in both sexes according to age. The prevalence of treated hypothyroidism (Fig. 3A) increased progressively with age in women, reaching a maximum prevalence in the 50–70 years decades, with a slight decrease in older ages (>70 years), whereas the prevalence of treated hypothyroidism in men remained relatively low in all age groups. In contrast, the prevalence of untreated

TABLE 1. PREVALENCE OF THYROID ABNORMALITIES

Thyroid status	n	Prevalence % [CI] crude	Prevalence % [CI] adjusted for Spanish population
<i>All population</i>	4554		
Euthyroid	4055	89.0 [88.1–89.9]	90.1 [89.2–90.9]
Treated hypothyroidism	235	5.2 [4.5–5.8]	4.2 [3.6–4.9]
Untreated subclinical hypothyroidism	210	4.6 [4.0–5.2]	4.6 [4.0–5.2]
Untreated clinical hypothyroidism	17	0.4 [0.2–0.6]	0.3 [0.1–0.5]
Hyperthyroidism	37	0.8 [0.6–1.1]	0.8 [0.6–1.1]
TPOAb+	391	8.7 [7.8–9.5]	7.5 [6.7–8.3]
<i>Female</i>	2622		
Euthyroid	2228	85.0 [83.5–86.3]	85.6 [84.2–86.9]
Treated hypothyroidism	208	7.9 [6.9–9.0]	7.1 [6.1–8.1]
Untreated subclinical hypothyroidism	145	5.5 [4.7–6.4]	5.7 [4.8–6.5]
Untreated clinical hypothyroidism	16	0.6 [0.3–0.9]	0.5 [0.2–0.8]
Hyperthyroidism	25	1.0 [0.6–1.3]	1.1 [0.7–1.4]
TPOAb+	305	11.8 [10.6–13.0]	10.8 [9.6–12.1]
<i>Male</i>	1932		
Euthyroid	1827	94.6 [93.5–95.5]	94.7 [93.6–95.6]
Treated hypothyroidism	27	1.4 (0.9–1.9)	1.2 [0.7–1.8]
Untreated subclinical hypothyroidism	65	3.4 [2.6–4.2]	3.5 [2.7–4.3]
Untreated clinical hypothyroidism	1	0.1 [0.0–0.2]	0.0 [0.0–0.1]
Hyperthyroidism	12	0.6 [0.3–1.0]	0.6 [0.3–1.0]
TPOAb+	86	4.5 [3.5–5.4]	4.1 [3.2–5.0]

All the prevalence estimates have been calculated from a total population of 4554 subjects, except for TPOAb prevalence data, which have been calculated from a total population of 4513 subjects with complete data on thyroid hormones and TPOAbs.

CI, confidence interval; TPOAbs, thyroid peroxidase antibodies.

subclinical hypothyroidism (Fig. 3B) remained relatively stable across all age groups in both sexes (around 4–7% in women and around 3–4% in men). Untreated overt hypothyroidism was very infrequent in both sexes across all age groups (Fig. 3C). Hyperthyroidism (total) was also infrequent and reached a maximum prevalence of 2.3% in women >70 years (Fig. 3D). The population prevalence of TPOAb positive increased with age in women, reaching a prevalence of >14% in the 40–70 years age groups and a decrease in the >70 years age group, similar to the pattern described for the prevalence of treated hypothyroidism (Fig. 3E).

Factors associated with thyroid dysfunction

Results of associations between various clinical and demographic variables and the presence of thyroid dysfunction (both hypo- and hyperthyroidism) studied in a multivariate logistic regression model are shown in Table 3. Correcting for these confounders, females were 2.5 times more likely to have hypothyroidism (all types) than men were ($p < 0.001$),

whereas there was not a significant association of thyroid dysfunction with age ($p = \text{NS}$). TPOAbs were strongly associated with both hypothyroidism and hyperthyroidism. In the category with TPOAbs >150 IU/mL, the probability of having hypothyroidism was 10 times higher than it was in the reference category with TPOAbs <20 IU/mL ($p < 0.001$). In addition, there was around a five times higher probability of having hyperthyroidism in this category when compared with the reference ($p < 0.005$).

Additionally, there was a strong positive association between UI and thyroid dysfunction. Compared with the reference category composed of individuals with UI <50 $\mu\text{g/g}$, the likelihood of having hypothyroidism was more than twofold higher in the UI 200–300 $\mu\text{g/g}$ category ($p = 0.002$) and more than threefold higher in the UI >300 $\mu\text{g/g}$ category ($p < 0.001$). There was also an association between hypothyroidism and the area of residence, with a higher probability of hypothyroidism in the center of Spain compared with peripheral areas ($p < 0.001$). Medium UI levels between zones were similar (116.8 $\mu\text{g/g}$ and 119.8 $\mu\text{g/g}$; $p = \text{NS}$). This association was mostly driven by treated ($p < 0.001$) versus untreated ($p = 0.087$) forms of hypothyroidism (data not shown). There was a trend for lower odds of hypothyroidism in smokers compared with former/never smokers (odds ratio [OR]=0.82) and higher odds in obese versus normal weight (OR=1.26), although these associations were not significant. Interestingly, all the associations found for hypothyroidism were virtually mimicked by those of hyperthyroidism, although none of the latter was statistically significant.

To explore the association between UI and hypothyroidism further, the results were disaggregated according to hypothyroidism subtypes (Fig. 4A and B). As shown in Figure 4A, increasing concentrations of UI were associated

TABLE 2. PREVALENCE OF TPOAB ACCORDING TO THYROID DYSFUNCTION SUBTYPES

	TPO negative	TPO positive
Euthyroid	3806 (94.1)	239 (5.9)
Treated hypothyroidism	125 (61.3)	79 (38.7)
Untreated subclinical hypothyroidism	152 (72.4)	58 (27.6)
Untreated clinical hypothyroidism	7 (41.2)	10 (58.8)
Hyperthyroidism	32 (86.5)	5 (13.5)

Data are n (%).

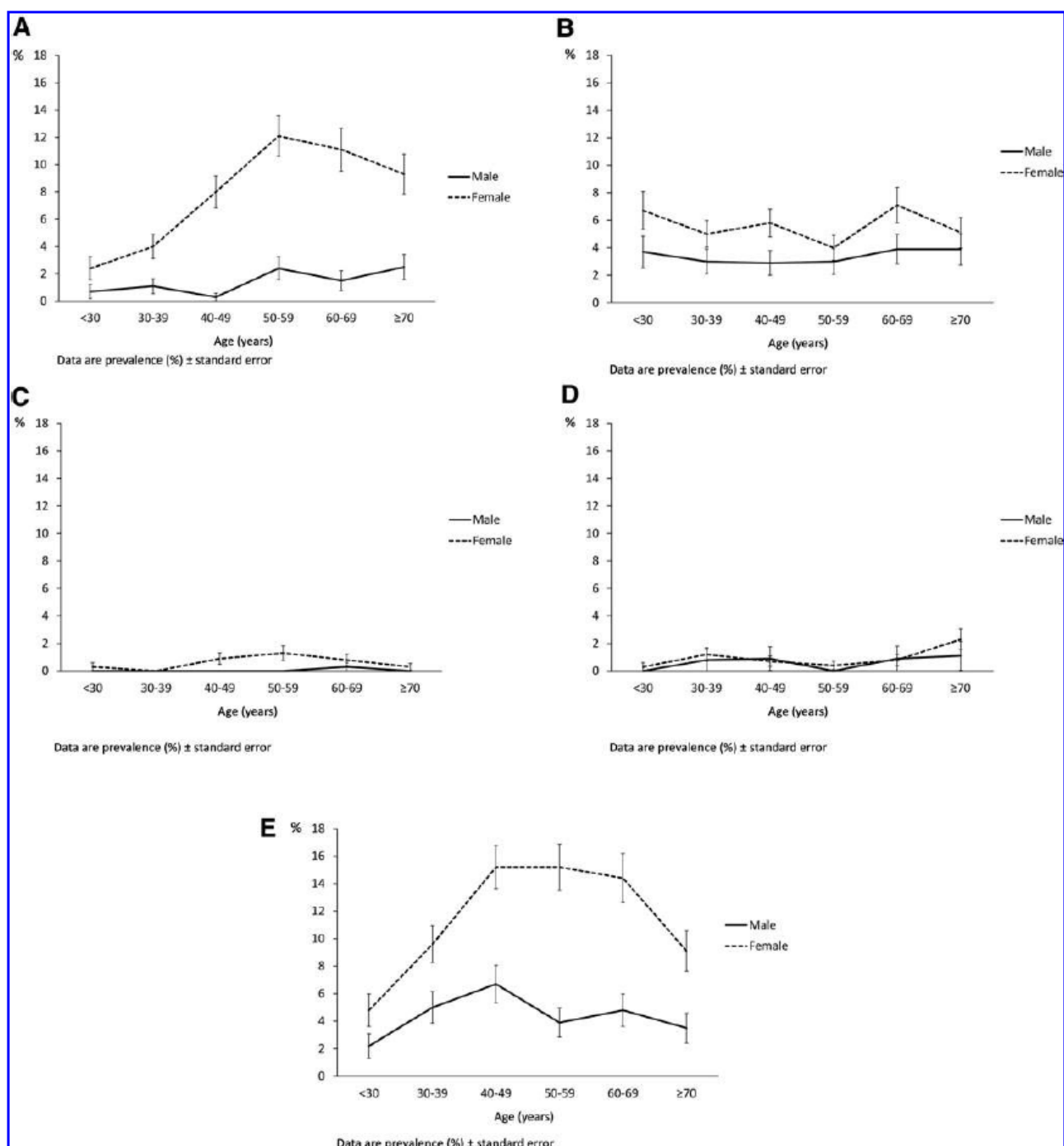


FIG. 3. Prevalence of the different thyroid dysfunction phenotypes in both sexes according to age. (A) Treated hypothyroidism. (B) Untreated subclinical hypothyroidism. (C) Untreated overt hypothyroidism. (D) Total hyperthyroidism. (E) Thyroid peroxidase antibody (TPOAb) positive.

with an increased prevalence of both treated ($p < 0.001$) and untreated ($p < 0.05$) hypothyroidism. However, as seen in Figure 4B, high UI levels were associated exclusively with an increase in non-autoimmune (TPOAb negative) forms of hypothyroidism ($p < 0.001$), whereas autoimmune (TPOAb positive) hypothyroidism was not significantly increased. The study also tested for linear association between UI and thyroid hormone levels (TSH, fT4, fT3; Table 4). As shown

in Table 4, at UI $< 200 \mu\text{g/g}$, there was no significant association between UI and thyroid hormones, whereas at UI levels $\geq 200 \mu\text{g/g}$, there was a weak but highly significant positive correlation between UI and TSH levels ($\beta = 0.152$, $p < 0.001$) and a negative correlation between UI and fT3 levels ($\beta = -0.134$, $p = 0.001$). Individuals with treated hypothyroidism and/or TPOAb positive were excluded from this last analysis.

TABLE 3. VARIABLES ASSOCIATED WITH THYROID DYSFUNCTION IN MULTIVARIATE LOGISTIC REGRESSION ANALYSIS

	<i>Total hypothyroidism</i>		<i>Total hyperthyroidism</i>	
	<i>OR [CI]</i>	<i>p-Value</i>	<i>OR [CI]</i>	<i>p-Value</i>
<i>Age (years)</i>				
<30	1		1	
30–40	0.71 [0.44–1.13]	0.141	4.24 [0.51–34.92]	0.179
40–50	0.91 [0.58–1.42]	0.672	3.55 [0.42–30.15]	0.246
50–60	1.10 [0.70–1.73]	0.698	1.24 [0.11–14.10]	0.865
60–70	1.27 [0.80–2.00]	0.328	3.24 [0.36–29.23]	0.295
>70	1.18 [0.74–1.89]	0.548	3.39 [0.38–30.62]	0.276
<i>Sex</i>				
Male	1		1	
Female	2.52 (1.92–3.30)	<0.001	1.72 [0.73–4.08]	0.215
<i>Smoking</i>				
Former/non-smokers	1		1	
Current smokers	0.82 [0.61–1.11]	0.204	0.59 [0.19–1.79]	0.354
<i>TPOAbs (IU/L)</i>				
<20	1		1	
20–50	2.49 [1.68–3.71]	<0.001	2.52 (0.73–8.74)	0.180
50–150	4.11 [2.71–6.23]	<0.001	—	—
>150	10.96 [7.90–15.21]	<0.001	5.09 (1.66–15.61)	0.005
<i>Urinary iodine (µg/g creatinine)</i>				
<50	1		1	
50–100	1.94 [0.58–1.52]	0.800	0.98 [0.20–4.95]	0.985
100–200	1.40 [0.89–2.19]	0.145	1.53 [0.34–6.86]	0.580
200–300	2.18 [1.33–3.58]	0.002	1.18 [0.19–7.20]	0.856
>300	3.68 [2.10–6.46]	<0.001	2.23 [0.30–16.32]	0.429
<i>Body mass index (kg/m²)</i>				
<25	1		1	
25–30	1.08 [0.80–1.45]	0.632	1.07 [0.38–2.96]	0.902
>30	1.26 [0.92–1.73]	0.145	1.36 [0.47–3.93]	0.569
<i>Area of residence</i>				
South/east/southeast/north	1		1	
Center	1.55 [1.21–1.97]	<0.001	2.06 [0.93–4.54]	0.075

OR, odds ratio.

Discussion

The results of this first national prevalence study in Spain show that a large proportion of the adult population of the country (approximately 10%) has thyroid dysfunction. These results were mainly driven by treated (4.2%) and subclinical forms (4.6%) of hypothyroidism, whereas clinical untreated hypothyroidism (0.3%) and hyperthyroidism (0.9%) were much more infrequent. There was a clear predominance of thyroid dysfunction in women compared with men, especially for hypothyroidism, and a higher proportion of women with hypothyroidism were treated. Treated hypothyroidism increased with age in women, whereas untreated forms of hypothyroidism remained relatively stable with age in both sexes. This pattern of thyroid dysfunction is within the range seen in other studies and is consistent with an area with sufficient iodine intake. In a recent meta-analysis of European studies, the prevalence of untreated subclinical and clinical hypothyroidism was estimated at 3.8% [CI 3.48–4.15%] and 0.37% [CI 0.27–0.48%], respectively, whereas hyperthyroidism was estimated at 0.75% [CI 0.73–0.77%] (11). Accordingly, in the NHANES study, the prevalence of untreated subclinical and overt hypothyroidism in the United States was estimated at 4.3% and 0.3%, respectively, and

1.3% of the population had hyperthyroidism (10). The present results are consistent with these previous reports. Also, the prevalence data are very similar to the findings of a previous study performed in Spain (Catalonia), which reported a prevalence of untreated subclinical hypothyroidism, untreated clinical hypothyroidism, and hyperthyroidism of 3.5%, 0.2%, and 1.5%, respectively (17). There is less information regarding the prevalence of treated hypothyroidism. In the HUNT study in Norway, the prevalence of treated hypothyroidism was 5.0% in women and 1.0% in men in 1995–1997, and this increased to 8.0% and 2.0%, respectively, in 2006–2008 (18). These last figures are again very similar to the 7.1% prevalence in females and 1.2% in men found in the present study.

If it is assumed that these prevalence data for thyroid dysfunction apply for the overall adult population of Spain aged >18 years (38,310,165 inhabitants according to the 2015 census) (19), this would result in the alarming figure of more than three million individuals with hypothyroidism and >300,000 with hyperthyroidism in Spain, many of whom remain undiagnosed.

Regarding TPOAb-positive prevalence data, the prevalence of subjects who tested positive for TPOAbs in the Di@bet.es study (4.1% of men and 10.8% of females) seems

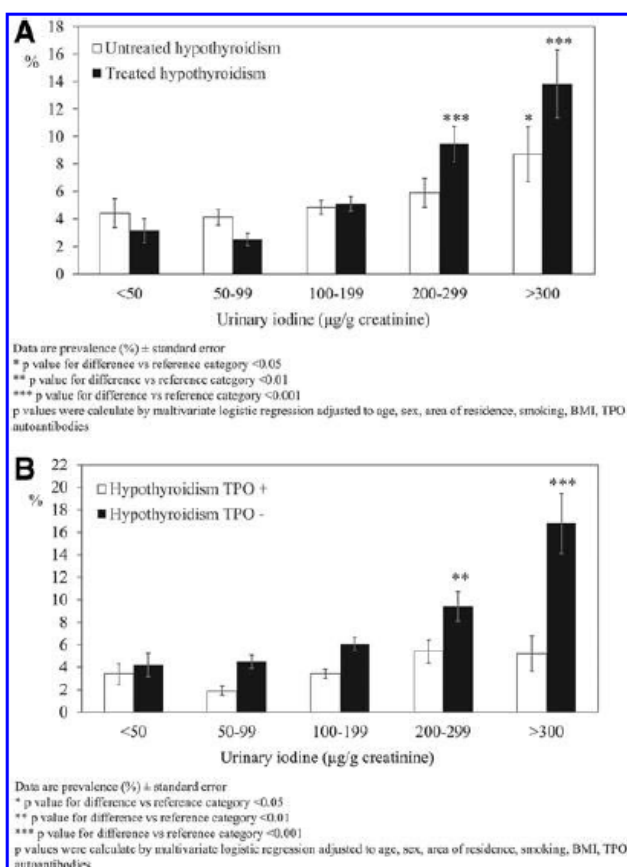


FIG. 4. Prevalence of hypothyroidism according to urinary iodine levels disaggregated by hypothyroidism subtypes. **(A)** Treated versus untreated hypothyroidism. **(B)** TPOAb negative versus TPOAb positive hypothyroidism.

to be lower than that reported in the U.S. NHANES (8.7% of males and 17.0% of females) (10) and in the study by Hoogendoorn *et al.* from the Netherlands (8.6% of men and 18.5% of females) (20). In contrast, they were higher than those reported by Lucas *et al.* in Catalonia (2.4% of men and 9.4% of women) (17). Differences in the thyroid assays and in the reference ranges employed may explain the differences (e.g., values of TPOAbs >12 IU/mL were considered to be positive in the study by Hoogendoorn *et al.* (20), >75 IU/mL in the Catalanian study (17), and >50 IU/mL in the Di@bet.es study). It is noteworthy that the results highlight that our reference range for TPOAbs may be inadequately high, since

the association between TPOAbs and thyroid dysfunction was already significant at TPOAb levels >20 IU/mL. The optimum cutoff points for TPOAbs for predicting clinical and subclinical hypothyroidism have been recently estimated at 18.38 and 14.77 IU/mL in males and females, respectively (21).

Clinical categories associated with thyroid dysfunction were also studied, and as in other previous studies (22–24), a strong association between TPOAb concentrations and both hypo- and hyperthyroidism was found, which further confirms its use as a sensitive marker of autoimmune thyroid disease. A higher probability of hypothyroidism was also found in the center of Spain versus peripheral areas. The association was mostly driven by treated ($p < 0.001$) versus untreated ($p = 0.087$) hypothyroidism, so it is possible that differences in clinical practice in different parts of Spain could partially explain the results. It is, however, noteworthy that this same geographical pattern in the prevalence of hypothyroidism has recently been reported in a study from India (25).

It is also noteworthy that after adjusting for the rest of confounders, age was not associated with a higher prevalence of thyroid dysfunction in this study, and a trend toward a rise in TSH concentrations with increasing age reported by Surks and Hollowell (26) was not observed either.

More strikingly, a strong positive association was found between UI and hypothyroidism, which has not previously been reported in the Spanish population. However, the results are concordant with other previous cross-sectional data, which have consistently found a higher prevalence of hypothyroidism associated with high levels of UI. Knudsen *et al.* reported an increased prevalence of TSH values >3 mIU/L in the population with high iodine excretion (>150 μg) (27). This was also true after correcting for the influence of age and sex in a logistic regression analysis (OR = 1.77 [CI 1.1–2.2]). In a recent study from China, the prevalence rates of subclinical hypothyroidism were 20.09%, 10.41%, and 2.25% for the iodine excess, sufficient, and deficient iodine groups, respectively (28). TSH was correlated with excess iodine intake ($b = 1.764$, $p = 0.001$) and with deficient iodine intake ($b = -1.219$, $p = 0.028$) (28). Similarly, in coastal regions of Japan, high UI was also significantly correlated with subclinical hypothyroidism (29). In another study from eastern Europe, the prevalence of subclinical hypothyroidism ranged from 4.2% in iodine-deficient areas (Northern Hungary: medium UI 72 $\mu\text{g/g}$ creatinine) to 10.4% in an area with borderline iodine sufficiency (Slovakia: medium UI 100 $\mu\text{g/g}$ creatinine) to 23.9% in an area of abundant iodine intake (Eastern Hungary: medium UI 513 $\mu\text{g/g}$ creatinine) (30). Iodine-related hypothyroidism in the general population has also been reported in follow-up studies. In three communities

TABLE 4. CORRELATION BETWEEN UI AND THYROID HORMONES LEVELS (TSH, fT4, fT3) AT DIFFERENT UI LEVELS

	UI <200 $\mu\text{g/g}$		UI \geq 200 $\mu\text{g/g}$	
	β standardized	p-Value	β standardized	p-Value
Correlation UI–TSH	0.007	0.722	0.152	<0.001
Correlation UI–fT4	–0.004	0.838	0.064	0.137
Correlation UI–fT3	0.025	0.146	–0.134	0.001

β standardized coefficients and p-values were calculated by linear regression adjusted for age, sex, area of residence, smoking, and BMI. Individuals with treated hypothyroidism and who were TPOAb positive were excluded from the analyses. UI, urinary iodine; TSH, thyrotropin; fT4, free thyroxine; fT3, free triiodothyronine; BMI, body mass index.

with a medium UI of 88 $\mu\text{g/L}$, 214 $\mu\text{g/L}$, and 634 $\mu\text{g/L}$, respectively, the prevalence of overt and subclinical hypothyroidism was 3.2 times higher in a more than adequate iodine intake region and 6.8 times higher in excessive iodine intake regions. The incidence of subclinical hypothyroidism showed the same trend: 13 times higher in more than adequate iodine intake regions and 14.5 times higher in excessive iodine intake regions (31). Some other studies speak about a possible increase in the incidence of hypothyroidism after iodination. In Pescopagano, Italy, the prevalence of hypothyroidism was higher in 2010 compared with in 1995 (5.0% vs. 2.8%; $p < 0.005$) after iodine prophylaxis was started. Hypothyroidism increased in all age groups, with the exception of subjects >75 years (32). Longitudinal studies conducted in Denmark have also shown an increased incidence of overt hypothyroidism (33) and thyroid hormone prescriptions (34) after the beginning of an iodization program. Interestingly, although iodine has been associated with exacerbation of thyroid autoimmunity (35), the exclusive increment of TPOAb-negative forms of hypothyroidism associated with high UI that have been found in this study supports other non-autoimmune-mediated mechanisms. Such mechanisms could be mediated by a direct inhibitory effect of iodine on the thyroid (36). Animal experiments have also shown that prolonged high iodine intake can inhibit the activity of deiodinase-II in the hypothalamus and pituitary, resulting in increased TSH production (37), although the significance of these findings in humans is currently unknown. Interestingly, other previous epidemiological studies have shown this same pattern of association between UI and non-autoimmune forms of hypothyroidism (29,30). It is important to note that the present results are based on cross-sectional associations, so that no causal effect can be inferred. Moreover, the contribution of possible confounders, or even the possibility of a reverse causation (e.g., an increase of iodine intake and/or modifications of iodine metabolism in subjects with hypothyroidism leading to higher UI concentrations), cannot be discarded. In a previous longitudinal experiment from our group, oral supplementation with 100, 200, or 300 μg of iodine to healthy individuals for six months did not modify TSH or thyroid hormone levels (38). More research, especially prospective and experimental data, is needed in this field.

Strengths of this study include that the prevalence of both hyperthyroidism and hypothyroidism (treated and unrecognized) have been analyzed in a large sample of subjects representative of the general adult population of Spain with a national study perspective, and that the association between a number of clinical and demographic variables and the presence of thyroid dysfunction in this country have been explored.

However, the study also has a few limitations. First, the level of participation was relatively low (55%), and there was greater participation by women. To overcome this limitation, all the prevalence data in this study were adjusted for the age and sex structure of the Spanish population with little variation in the results, making selection bias unlikely. Second, thyroid examinations or sonograms for the evaluation of goiter or thyroid size were not included. Third, the study was cross-sectional and hence does not include individual changes over time. Further evaluations of the cohort will provide this information.

In conclusion, according to the present data, a large proportion (10%) of the Spanish population shows some evi-

dence of thyroid dysfunction, mainly driven by treated and subclinical forms of hypothyroidism. High TPOAb concentrations were associated with both hypo- and hyperthyroidism, whereas high UI concentrations were associated with hypothyroidism.

Acknowledgments

We wish to acknowledge the kind collaboration of the following entities: The Spanish Diabetes Society, the Spanish Diabetes Federation, and the Ministry of Health Quality Agency. Our profound appreciation goes to the primary-care managers and personnel of the participating Health Centers, as well as to Drs. Luis Forga and Felipe Casanueva for their inestimable help in the management of the northern zone. Thanks go to all the fieldworkers, nurses, and dietitians (I. Alonso, A. Arocas, R. Badia, C.M. Bixquert, N. Brito, D. Chaves, A. Cobo, L. Esquius, I. Guillén, E. Mañas, A.M. Megido, N. Ojeda, R.M. Suarez, and M.D. Zomeño), without whose work it would not have been possible to carry out the study, and to all the people who voluntarily participated in the study. The authors also wish to thank Olga Perez Gonzalez (FIMABIS) for her statistical support.

The study was supported by CIBER in Diabetes and Associated Metabolic Disorders—CIBERDEM (ISCIII—Ministerio de Ciencia e Innovación), Ministerio de Sanidad y Consumo, Spanish Society of Diabetes—SED, Consejería de Salud Junta de Andalucía (0256/2007), Instituto de Salud Carlos III (PI11/02755) (PI14/00710), Sociedad Andaluza de Endocrinología, Diabetes y Nutrición (Beca SAEDYN).

The researchers of the Di@bet.es study should also be acknowledged (Supplementary Appendix; Supplementary Data are available online at www.liebertpub.com/thy).

Author Disclosure Statement

The authors declare no conflict of interest.

References

- Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, Stone K, Fox KM, Ensrud KE, Cauley J, Black D, Vogt TM 1995 Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med* **332**:767.
- Blum MR, Bauer DC, Collet TH, Fink HA, Cappola AR, da Costa BR, Wirth CD, Peeters RP, Åsvold BO, den Elzen WP, Luben RN, Imaizumi M, Bremner AP, Gogakos A, Eastell R, Kearney PM, Strotmeyer ES, Wallace ER, Hoff M, Ceresini G, Rivadeneira F, Uitterlinden AG, Stott DJ, Westendorp RG, Khaw KT, Langhammer A, Ferrucci L, Gussekloo J, Williams GR, Walsh JP, Jüni P, Aujesky D, Rodondi N; Thyroid Studies Collaboration 2015 Subclinical thyroid dysfunction and fracture risk: a meta-analysis. *JAMA* **313**:2055–2065.
- Frost L, Vestergaard P, Mosekilde L 2004 Hyperthyroidism and risk of atrial fibrillation or flutter: a population-based study. *Arch Intern Med* **164**:1675.
- Sheu JJ, Kang JH, Lin HC, Lin HC 2010 Hyperthyroidism and risk of ischemic stroke in young adults: a 5-year follow-up study. *Stroke* **41**:961–966.
- Selmer C, Olesen JB, Hansen ML, von Kappelgaard LM, Madsen JC, Hansen PR, Pedersen OD, Faber J, Torp-Pedersen C, Gislason GH 2014 Subclinical and overt thyroid dysfunction and risk of all-cause mortality and cardiovascular events:

- a large population study. *J Clin Endocrinol Metab* **99**: 2372–2382.
- Cappola AR, Ladenson PW 2003 Hypothyroidism and atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab* **88**:2438–2444.
 - McQuade C, Skugor M, Brennan DM, Hoar B, Stevenson C, Hoogwerf BJ 2011 Hypothyroidism and moderate subclinical hypothyroidism are associated with increased all-cause mortality independent of coronary heart disease risk factors: a PreCIS database study. *Thyroid* **21**:837–843.
 - Abalovich M, Gutierrez S, Alcaraz G, Maccallini G, Garcia A, Levalle O 2011 Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy. *Thyroid* **12**:63–68.
 - Männistö T, Mendola P, Grewal J, Xie Y, Chen Z, Laughon SK 2013 Thyroid diseases and adverse pregnancy outcomes in a contemporary US cohort. *J Clin Endocrinol Metab* **98**: 2725–2733.
 - Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, Braverman LE 2002 Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* **87**:489–499.
 - Garmendia Madariaga A, Santos Palacios S, Guillén-Grima F, Galofré JC 2014 The incidence and prevalence of thyroid dysfunction in Europe: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* **99**:923–931.
 - Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, Casamitjana R, Castaño L, Castell C, Catalá M, Delgado E, Franch J, Gaztambide S, Gorbés J, Gomis R, Gutiérrez G, López-Alba A, Martínez-Larrad MT, Menéndez E, Mora-Peces I, Ortega E, Pascual-Manich G, Rojo-Martínez G, Serrano-Rios M, Valdés S, Vázquez JA, Vendrell J 2012 Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia* **55**:88–93.
 - Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) 2008 Defining, Establishing, and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory: Proposed Guideline. Third edition. Clinical and Laboratory Standards Institute Press, Wayne, PA.
 - Benotti J, Benotti N 1963 Protein bound iodine, total iodine and protein and butanol extractable iodine by partial automation. *Clin Chem* **9**:408–416.
 - WHO, UNICEF, and International Council for the Control of Iodine Deficiency Disorders. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination. A Guide for Programme Managers. Third edition. Available at: apps.who.int/iris/bitstream/10665/43781/1/9789241595827_eng.pdf (accessed April 4, 2016).
 - Soriguer F, García-Fuentes E, Gutierrez-Repiso C, Rojo-Martínez G, Velasco I, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle A, Carmena R, Casamitjana R, Castaño L, Castell C, Catalá M, Delgado E, Franch J, Gaztambide S, Gorbés J, Gomis R, Gutiérrez G, López-Alba A, Martínez-Larrad MT, Menéndez E, Mora-Peces I, Ortega E, Pascual-Manich G, Serrano-Rios M, Valdés S, Vázquez JA, Vendrell J 2012 Iodine intake in the adult population. Di@bet.es study. *Clin Nutr* **31**:882–888.
 - Lucas A, Julián MT, Cantón A, Castell C, Casamitjana R, Martínez-Cáceres EM, Granada ML 2010 Undiagnosed thyroid dysfunction, thyroid antibodies, and iodine excretion in a Mediterranean population. *Endocrine* **38**:391–396.
 - Asvold BO, Vatten LJ, Bjoro T 2013 Changes in the prevalence of hypothyroidism: the HUNT Study in Norway. *Eur J Endocrinol* **169**:613–620.
 - Instituto nacional de estadística (INE). Estadística del Padrón Continuo a 1 de enero de 2015. Datos a nivel nacional. Available at: www.ine.es (accessed April 8, 2016).
 - Hoogendoorn EH, Hermus AR, de Vegt F, Ross HA, Verbeek AL, Kiemeny LA, Swinkels DW, Sweep FC, den Heijer M. 2006 Thyroid function and prevalence of anti-thyroperoxidase antibodies in a population with borderline sufficient iodine intake: influences of age and sex. *Clin Chem* **52**:104–111.
 - Amouzegar A, Bakhtiyari M, Mansournia MA, Etemadi A, Mehran L, Tohidi M, Azizi F 2016 Sex- and age-specific reference values and cutoff points for TPOAb: Tehran Thyroid Study. *Thyroid* **26**:458–465.
 - Bjoro T, Holmen J, Kruger O, Midthjell K, Hunstad K, Schreiner T, Sandnes L, Brochmann H 2000 Prevalence of thyroid disease, thyroid dysfunction and thyroid peroxidase antibodies in a large, unselected population. The Health Study of Nord-Trøndelag (HUNT). *Eur J Endocrinol* **143**: 639–647.
 - Spencer CA, Hollowell JG, Kazarosyan M, Braverman LE 2007 National Health and Nutrition Examination Survey III thyroid-stimulating hormone (TSH)-thyroperoxidase antibody relationships demonstrate that TSH upper reference limits may be skewed by occult thyroid dysfunction. *J Clin Endocrinol Metab* **92**:4236–4240.
 - Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Grimley Evans J, Hasan DM, Rodgers H, Tunbridge F 1995 The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* **43**:55–68.
 - Unnikrishnan AG, Kalra S, Sahay RK, Bantwal G, John M, Tewari N 2013 Prevalence of hypothyroidism in adults: an epidemiological study in eight cities of India. *Indian J Endocrinol Metab* **17**:647–652.
 - Surks MI, Hollowell JG 2007 Age-specific distribution of serum thyrotropin and antithyroid antibodies in the US population: implications for the prevalence of subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* **92**:4575–4582.
 - Knudsen N, Jorgensen T, Rasmussen S, Christiansen E, Perrild H 1999 The prevalence of thyroid dysfunction in a population with borderline iodine deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* **51**:361–367.
 - Du Y, Gao Y, Meng F, Liu S, Fan Z, Wu J, Sun D 2014 Iodine deficiency and excess coexist in china and induce thyroid dysfunction and disease: a cross-sectional study. *PLOS ONE* **9**:e111937.
 - Konno N, Makita H, Yuri K, Iizuka N, Kawasaki K 1994 Association between dietary iodine intake and prevalence of subclinical hypothyroidism in the coastal regions of Japan. *J Clin Endocrinol Metab* **78**:393–397.
 - Szabolcs I, Podoba J, Feldkamp J, Dohan O, Farkas I, Sajgó M, Takáts KI, Góth M, Kovács L, Kressinszky K, Hnilica P, Szilágyi G 1997 Comparative screening for thyroid disorders in old age in areas of iodine deficiency, long-term iodine prophylaxis and abundant iodine intake. *Clin Endocrinol (Oxf)* **47**:87–92.
 - Teng W, Shan Z, Teng X, Guan H, Li Y, Teng D, Jin Y, Yu X, Fan C, Chong W, Yang F, Dai H, Yu Y, Li J, Chen Y, Zhao D, Shi X, Hu F, Mao J, Gu X, Yang R, Tong Y, Wang W, Gao T, Li C 2006 Effect of iodine intake on thyroid diseases in China. *N Engl J Med* **354**:2783–2793.
 - Aghini Lombardi F, Fiore E, Tonacchera M, Antonangeli L, Rago T, Frigeri M, Provenzale AM, Montanelli L, Grasso L, Pinchera A, Vitti P 2013 The effect of voluntary

- iodine prophylaxis in a small rural community: the Pescopagano survey 15 years later. *J Clin Endocrinol Metab* **98**: 1031–1039.
33. Pedersen IB, Laurberg P, Knudsen N, Jørgensen T, Perrild H, Ovesen L, Rasmussen LB 2007 An increased incidence of overt hypothyroidism after iodine fortification of salt in Denmark: a prospective population study. *J Clin Endocrinol Metab* **92**:3122–3127.
34. Cerqueira C, Knudsen N, Ovesen L, Laurberg P, Perrild H, Rasmussen LB, Jørgensen T 2011 Doubling in the use of thyroid hormone replacement therapy in Denmark: association to iodization of salt? *Eur J Epidemiol* **26**:629–635.
35. Papanastasiou L, Vatalas IA, Koutras DA, Mastorakos G 2007 Thyroid autoimmunity in the current iodine environment. *Thyroid* **17**:729–739.
36. Tajiri J, Higashi K, Morita M, Umeda T, Sato T 1986 Studies of hypothyroidism in patients with high iodine intake. *J Clin Endocrinol Metab* **63**:412–417.
37. Li N, Jiang Y, Shan Z, Teng W 2012 Prolonged high iodine intake is associated with inhibition of type 2 deiodinase activity in pituitary and elevation of serum thyrotropin levels. *Br J Nutr* **107**:674–682.
38. Soriguer F, Gutiérrez-Repiso C, Rubio-Martin E, Linares F, Cardona I, López-Ojeda J, Pacheco M, González-Romero S, Garriga MJ, Velasco I, Santiago P, García-Fuentes E 2011 Iodine intakes of 100–300 $\mu\text{g}/\text{d}$ do not modify thyroid function and have modest anti-inflammatory effects. *Br J Nutr* **105**:1783–1790.

Address correspondence to:

Sergio Valdés, MD, PhD
Endocrinology and Nutrition
Hospital Universitario Regional de Málaga
Plaza del Hospital Civil s/n
29009 Málaga
Spain

E-mail: sergio.valdes@hotmail.es

di@bet.es

Estudio Epidemiológico
de la Diabetes tipo 2 en
España

ciberdem
Centro de Investigación Biomédica en Red de
Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas



DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EL PARTICIPANTE

Apellidos:

Nombre: Fecha:

DONACIÓN VOLUNTARIA DE SANGRE PERIFÉRICA PARA INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA EN ENFERMEDADES METABÓLICAS

Finalidad:

Para un adecuado avance en la investigación biomédica sobre las enfermedades metabólicas es necesario estudiar muestras de sangre de individuos voluntarios para conocer cuál es la información genética (ADN) que se asocia a la enfermedad. Participarán en este proyecto personas de toda España.

El almacenamiento de estas muestras permite a los científicos disponer de muestras para investigar: 1) la evolución humana, 2) qué genes influyen en el desarrollo de determinadas enfermedades o en la protección frente a las mismas en la población, 3) qué enfermedades están influenciadas por el entorno en el que vive el individuo, y 4) qué genes influyen en la eficacia/ resistencia a tratamientos específicos.

Toda la información personal que se recopile o genere en el estudio quedará protegida de acuerdo con la legislación vigente. Para ello emplearemos las medidas que se detallan más abajo.

Descripción del proceso:

- Se informará al donante sobre los objetivos del proyecto y se le responderá a las dudas que pueda plantear.
- El donante rellenará un cuestionario de salud que estará codificado para proteger su identidad. En él se le pedirán datos relacionados con su herencia, su historia médica y el ambiente donde habita o trabaja.
 - o Los datos que proporcione en el cuestionario debe hacerlo de forma totalmente voluntaria.
 - o El no proporcionar información no tendrá ninguna consecuencia.
 - o Por la información proporcionada en el cuestionario no percibirá ninguna recompensa económica o de otro tipo, exceptuando aquellas

di@bet.es

Estudio Epidemiológico
de la Diabetes tipo 2 en
España

ciberdem
Centro de Investigación Biomédica en Red de
Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas



que de forma indirecta reviertan sobre la población Española como consecuencia de los estudios de investigación científica en los que esta información sea empleada.

- La información contenida en el cuestionario una vez completado, será almacenada en soporte informático y custodiada por el investigador principal del proyecto.
 - Los datos registrados en dicho archivo serán susceptibles de ser tratados estadísticamente para los fines de investigación científica que se describen más adelante.
 - Los datos podrán ser proporcionados y tratados, de forma anónima, por terceras personas que podrán hacerlo exclusivamente para los fines de investigación científica para los que nos ha dado su consentimiento.
 - En todo momento tendrá acceso a los datos registrados, pudiendo ejercer el derecho de rectificación, cancelación u oposición a su uso posterior a través del Centro u hospital en el que se le ha entregado este cuestionario de salud.
- Se le tomará un volumen relativamente pequeño de sangre venosa (50 ml) mediante una punción en el brazo. La donación de sangre apenas tiene efectos secundarios; lo más frecuente es la aparición de pequeños hematomas en la zona de punción que desaparecen transcurridos 1 o 2 días.
 - Después se le pedirá que tome una bebida azucarada con sabor a naranja o limón que le suministrará el DUE. Dos horas después se le volverá a extraer un pequeño volumen de sangre (5 ml). Esto es una prueba diagnóstica de diabetes que raramente presenta algún efecto secundario como náuseas.
 - Para determinar su nivel de glucosa en sangre antes y después de la toma de la bebida azucarada se le medirá la glucosa capilar por medio de una gota de sangre obtenida de un dedo.
 - La toma de sangre y la entrega y verificación de la cumplimentación del cuestionario de salud tendrán lugar en el Hospital o Centro de Salud. Las muestras y el cuestionario serán custodiados por el investigador principal del proyecto.

di@bet.es

Estudio Epidemiológico
de la Diabetes tipo 2 en
España

ciberdem
Centro de Investigación Biomédica en Red de
Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas



- Toda la información y todas las muestras recibidas serán anonimizadas mediante codificación, asignándoseles un código aleatorio. De este modo la identidad del donante será anónima para los investigadores.
- A partir de la muestra donada, por una parte se aislarán células sanguíneas y se extraerá su ADN, y, por otra parte, se obtendrá plasma. Los datos fenotípicos (p.ej. colesterol, etc.) obtenidos del análisis del plasma se incorporarán al fichero de datos.
- Al igual que los datos del cuestionario, los productos obtenidos de las muestras podrán ser empleados posteriormente en estudios de Investigación Biomédica realizados por otros centros, nacionales o extranjeros, siempre que: 1) hayan sido considerados de interés científico, 2) que cumplan los requisitos establecidos por los comités externos Científico y de Expertos Asesores en cuestiones Éticas, Económicas, Medio-ambientales, Jurídicas y Sociales.
- Aunque el donante podrá conocer para qué estudios de investigación han sido utilizadas sus muestras y datos personales, no se le podrá comunicar ningún resultado personal obtenido del estudio de las mismas. Sin embargo existirá un resumen de la información general obtenida en el proyecto que estará disponible para aquellos donantes que expresamente lo soliciten.
- Así mismo, no se comercializarán en ningún caso las muestras ni los datos personales obtenidos a partir de las muestras. No obstante, la información generada a partir de los estudios realizados sobre su muestra podrían ser fuente de beneficios comerciales. En tal caso están previstos mecanismos para que estos beneficios reviertan en la salud de la población, aunque no de forma individual en el donante.
- El donante tiene derecho a solicitar, a través del Hospital o Centro de Salud, en cualquier momento, y sin necesidad de especificar el motivo, la eliminación total de las muestras donadas y de la información relacionada con las mismas.
- Para todo lo no previsto en este documento, se aplicará la legislación vigente sobre protección de datos de carácter personal (Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre) y cualquier otra que resultara aplicable.



DECLARACIONES Y FIRMAS

▪ **Declaración del donante:**

- He sido informado por el profesional de salud abajo mencionado:
- Sobre las ventajas e inconvenientes de este procedimiento.
 - Sobre el lugar de obtención, almacenamiento y el proceso que sufrirán los datos personales y las muestras.
 - Sobre el fin para el que se utilizarán mis muestras y datos personales (estudios genéticos, de salud pública o estadísticos, que cumplan todos los requisitos que exigen la ley, el Comité de Expertos Asesores en cuestiones Éticas, Económicas, Medio-ambientales, Jurídicas y Sociales, y el Comité Científico).
 - Que mis muestras y datos personales serán proporcionados de forma codificada a los investigadores que trabajen con ellas.
 - Que en cualquier momento puedo revocar mi consentimiento y solicitar la eliminación de mis datos personales y muestras que permanezcan almacenados.
 - Que en cualquier momento puedo solicitar información general sobre los estudios para los que se han utilizado los productos de mis muestras de sangre.
 - Que tengo derecho de acceso a mis datos personales archivados.
 - Que no tendré acceso a los resultados específicos de esos estudios.
 - Que he comprendido la información recibida y he podido formular todas las preguntas que he creído oportunas.

Accedo a que el personal del Hospital o Centro de Salud me contacte en el futuro en caso de que se estime oportuno añadir nuevos datos a los recogidos en el cuestionario de salud.

- Sí
- No

Nombre: Firma:

▪ **Declaración del profesional de salud médica de que ha informado debidamente al donante.**

Nombre: Firma:

APARTADO PARA LA REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO

Yo,revoco el consentimiento de participación en el estudio, arriba firmado, con fecha

Fecha de la revocación.....
Firma:



Hospital Regional Universitario
CARLOS HAYA
Servicio Andaluz de Salud
CONSEJERÍA DE SALUD

LA COMISION DE ÉTICA Y DE INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL REGIONAL UNIVERSITARIO CARLOS HAYA

INFORMA:

Que el Proyecto Titulado:

"HORMONAS TIROIDEAS Y PESO CORPORAL. PAPEL DE VARIANTES EN EL GEN DEL RECEPTOR ALPHA DE LAS HORMONAS TIROIDEAS EN EL RIESGO DE OBESIDAD".

Cuyo Investigador principal es:

Dr. Federico Soriguer Escofet

Ha sido evaluado, por esta comisión y este centro, considerando del máximo interés, tanto por la importancia del tema como por la experiencia del equipo investigador en este campo y declara que este proyecto es viable en todos sus términos por lo que se aprueba.

Por todo ello, firmo el presente en Málaga 24 Marzo 2011

Firmado: D. José Cañón Campos
Director Innovación y Desarrollo
Hospital Regional Universitario Carlos Haya

