

TFG 2014-2015

Marta Morando Pérez



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

METABOLISMO DEL TIROIDES Y RIESGO CARDIOVASCULAR

Autor/es

Marta Morando Pérez

Director/es

José Antonio Casanovas Lenguas

Facultad de Medicina

2015



1. INTRODUCCIÓN	4
a. Estado actual del conocimiento.....	4
b. El tiroides. Introducción.....	5
c. Normo función.....	5
d. Disfunción tiroidea subclínica.....	6
e. Disfunción tiroidea y síndrome metabólico.....	7
i. El peso.....	8
ii. El colesterol.....	9
iii. La tensión arterial.....	9
iv. La resistencia a la insulina y la diabetes.....	10
f. Disfunción tiroidea y el sistema cardiovascular.....	11
i. Hipertensión pulmonar.....	12
ii. La arterioesclerosis y la inflamación.....	13
g. Disfunción tiroidea y los eventos cardiovasculares.....	13
i. Insuficiencia cardíaca.....	15
ii. Fibrilación auricular.....	16
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	17
3. MATERIAL Y MÉTODOS	18
4. RESULTADOS	21
5. DISCUSIÓN	36
6. CONCLUSIÓN	38
7. BIBLIOGRAFÍA	39

Resumen

Antecedentes y objetivos: El tiroides regula la energía y los procesos metabólicos y hemodinámicos del cuerpo, incluyendo las líneas relacionadas con el daño arterial y la enfermedad cardiovascular. La función tiroidea, viene determinada en sangre por la TSH.

Sabemos que una alteración de TSH mantenida, es decir, el hipertiroidismo (TSH < 0,5 mg/dL) o el hipotiroidismo (TSH > 5,0 mg/dL), tanto evidente como subclínico, pueden aumentar el riesgo cardiovascular, definido por la presencia de síndrome metabólico, la enfermedad cardíaca coronaria y la mortalidad por síndromes coronarios agudos. Nuestro objetivo es comprobar si existe esta asociación.

Métodos y resultados: Tras realizar un estudio de cohorte transversal y prospectivo sobre una muestra de trabajadores aragonesa y apoyándonos en otros estudios, podemos concluir que existe una asociación entre TSH y síndrome metabólico. Encontrándose la mayor prevalencia del mismo, con cifras de hipotiroidismo subclínico. Además se ha demostrado una asociación estadísticamente significativa entre hipotiroidismo y valores elevados de triglicéridos y disminuidos de HDL.

Conclusión: Debido a la asociación demostrada entre TSH y el síndrome metabólico, es muy importante llevar un control estricto de estos valores hormonales, para poder tratar las situaciones de riesgo y así disminuir la presencia de arterioesclerosis, riesgo cardiovascular, y por tanto de eventos coronarios.

Palabras clave:

Tiroides, TSH, función tiroidea, 'rangos de normalidad', síndrome metabólico, HDL, triglicéridos, tensión arterial, glucosa, perímetro abdominal, riesgo cardiovascular, eventos cardiovasculares.

Summary.

Background and Aims: the thyroid regulates the power and the hemodynamic and metabolic processes of the body, including the lines related to arterial damage and cardiovascular disease.

Thyroid function is determined in blood by TSH. We know that an alteration of TSH maintained hyperthyroidism (TSH < 0.5 mg/dL) or hypothyroidism (TSH > 5.0 mg / dl), both evident as subclinical, may increase cardiovascular risk, defined by the metabolic syndrome, and coronary heart disease mortality for acute coronary syndromes. Our aim is to show whether this association exists.

Methods and results: after performing a transversal and prospective cohort on one study shows workers Aragonese and relying on other studies, we conclude that there is an association between metabolic syndrome and TSH. Finding the highest prevalence of the same, with figures of subclinical hypothyroidism. Also demonstrated a statistically significant association between hypothyroidism and elevated triglycerides and decreased HDL values.

Conclusion: Due to the association demonstrated between TSH and metabolic syndrome, it is very important to keep a strict control of these hormonal values in order to treat the risk situations and thus reduce the presence of atherosclerosis, risk of coronary events and cardiovascular..

Key words: thyroid, TSH, thyroid function, 'normal ranges', metabolic syndrome, HDL, triglycerides, glucose, abdominal perimeter, cardiovascular risk, cardiovascular events.

1. INTRODUCCIÓN

a. Estado actual del conocimiento [1]

El tiroides regula la energía y los procesos metabólicos del cuerpo, incluyendo las líneas relacionadas con el daño arterial y la enfermedad cardiovascular. Esta función tiroidea, viene determinada en sangre por la TSH. De modo que podemos deducir que una alteración de TSH mantenida, ya sea hipertiroidismo (TSH <0,5mg/dL) o hipotiroidismo (TSH > 5,0mg/dL), tanto evidente como subclínico, puede aumentar el riesgo cardiovascular, así como la enfermedad cardíaca coronaria y su mortalidad por síndromes coronarios agudos.

Varios estudios sugieren una asociación entre TSH y síndrome metabólico (definido más tarde), y cada uno de los parámetros del mismo. Existiendo la mayor prevalencia de síndrome metabólico en hipotiroidismo subclínico.

Estados de hipotiroidismo avanzado asocian niveles elevados de triglicéridos y valores disminuidos de HDL, lo que explica la mayor prevalencia de aterosclerosis y por tanto de enfermedad cardíaca coronaria. Además ligeros aumentos de TSH se asocian con hipertensión, hiperglucemia y mayor grado de resistencia a la insulina.

También produce bradicardia, debilitamiento del miocardio, prolongación de tiempos diastólicos y sistólicos y mayor rigidez. La precarga cardíaca está disminuida, hay aumento de la poscarga, y las funciones inotrópicas y cronotrópicas están reducidas.

Por otro lado, el hipertiroidismo produce taquicardia y en ocasiones arritmias auriculares. Se caracteriza por mayor masa ventricular izquierda y aumento de la hemodinámica cardiovascular.

Además, hay aumento de la presión sistólica y disminución de la presión diastólica, siendo la forma más común de hipertensión aislada. Se produce sólo en estados clínicos avanzados pudiendo ser un proceso grave en pacientes mayores con deterioro arterial (enfermedad aterosclerótica). Todo esto equivale a un aumento de la mortalidad y riesgo de padecer eventos cardiovasculares.

b. El tiroides. Introducción.

Las hormonas tiroideas, tiroxina (T4) y triyodotironina (T3), tienen un amplio efecto sobre el desarrollo y el metabolismo de las funciones orgánicas.

La hormona que regula la función tiroidea, se sintetiza en la hipófisis y se llama "hormona estimulante del tiroides", **TSH**. Cuando el nivel de hormonas tiroideas baja en sangre, la hipófisis lo detecta y aumenta la producción de TSH que estimula al tiroides para que produzca más hormona y cuando el nivel de éstas es alto, la hipófisis se frena, baja la TSH en sangre y el tiroides ralentiza su actividad. [2]

La valoración de la TSH se ha convertido en el método más valioso para el estudio de las alteraciones funcionales tiroideas tanto en hiperfunción como en hipofunción. [3]

La sensibilidad y la especificidad en estos análisis, así como el rango de referencia de normalidad, pueden verse afectados por una gran variedad de factores interindividuales, como son: el índice de masa corporal, la ingesta de yodo, el género, la edad, la etnia y la función del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides que está determinado por factores genéticos y ambientales. Definimos: [4]

- Normo función: Valores de TSH entre 0.5 y 5 mg/dL
 - Hipertiroidismo: Valores de TSH < 0,5 mg/dL
- Hipertiroidismo subclínico: con niveles normales de T4 y T3
 - Hipotiroidismo: Valores de TSH > 5,0 mg/dL
- Hipotiroidismo subclínico: con concentraciones normales de T4 y T3

c. Normo función

Decimos que la TSH se encuentra dentro de niveles normales cuando está entre 0.5 y 5 mg/dl.

Varios estudios demuestran que existe una asociación entre el síndrome metabólico y toda la gama de valores de la función tiroidea, incluso con valores normales, lo que supone un factor de riesgo para desarrollar síndromes coronarios agudos, ya que estos pacientes no son tratados, y en esta gama de normalidad biológica o fisiológica, se producen alteraciones muy similares a las que se dan en valores patológicos.

Es decir, la continuidad de estos efectos adversos en toda la gama de valores de la función tiroidea sugieren que podría ser más apropiado considerar los niveles de hormona como "factores de riesgo" para la enfermedad, en lugar de hablar de niveles "normales" o "anormales", ya que la salud absoluta no existe. [5]

De esta manera, los valores de 'discriminación' son solo una orientación para identificar los valores límite de TSH en los cuales el tratamiento puede suponer beneficio en los pacientes y disminuir así, los resultados adversos y las complicaciones de la salud, evitando que se escapen pacientes con elevado riesgo cardiovascular y alto potencial de padecer eventos cardiovasculares. [6]

Por eso es importante el conocimiento de la enfermedad, su prevalencia y sensibilidad, así como la especificidad de las pruebas diagnósticas y las consecuencias clínicas del diagnóstico precoz de la misma. [7]

d. Disfunción tiroidea subclínica

La enfermedad tiroidea subclínica, es aquella que cursa con niveles alterados de TSH, pero normales de hormona tiroidea.

Los pacientes con hipotiroidismo subclínico son generalmente asintomáticos, pero pueden tener disfunción cardíaca, LDL elevada, y por tanto un riesgo elevado de aterosclerosis y enfermedad coronaria.

Son los que más riesgo tienen de presentar síndrome metabólico y padecer sus complicaciones asociadas, debido a la fisiopatología de la función tiroidea a nivel de los lípidos, el metabolismo de la glucosa, la presión arterial y la disfunción cardiovascular.

En los pacientes de mayor edad la sospecha clínica podría retrasarse, porque síntomas como la fatiga, el estreñimiento o el llenado diastólico deteriorado se atribuyen al proceso fisiológico del envejecimiento más que a signos de disfunción de la tiroides.

El tratamiento puede: reducir la progresión a hipotiroidismo evidente, reducir los síntomas, disminuir las consecuencias a largo plazo de la exposición del miocardio a la estimulación excesiva de hormonas tiroideas, mejorar la contractilidad cardíaca y corregir niveles de los lípidos anormales.

Los pacientes con hipertiroidismo subclínico también son generalmente asintomáticos o pueden presentar síntomas leves e inespecíficos. Cuando se diagnostican, los niveles de hormona tiroidea se deben medir a los pocos meses en caso de existir: fibrilación auricular, enfermedad cardiovascular u osteoporosis, ya que éstas, están fuertemente asociadas al hipertiroidismo evidente.

La terapia se basa en función de los niveles de TSH, riesgo de progresión a hipertiroidismo manifiesto y enfermedades cardíacas o esqueléticas concurrentes.

e. Disfunción tiroidea y síndrome metabólico

Las disfunciones de la tiroides y el síndrome metabólico son los dos desordenes endocrinos más comunes y tienen una considerable superposición. Ambos se asocian a una elevada morbilidad y mortalidad, lo que lleva a un estricto control de la salud. [8]

Además hay cambios en el peso, la adiposidad, la sensibilidad a la insulina, los lípidos, la eritropoyesis y el estrés oxidativo, juntos modifican la lipogénesis, lipólisis, gluconeogénesis, el manejo de la glucosa y la resistencia a la insulina, que interactúan con el control del apetito que define el peso corporal y el control de la presión arterial.

La TSH normal-alta se asocia con un índice de masa corporal elevado de modo que pequeñas variaciones en los niveles de TSH, incluso dentro del rango normal, podrían tener consecuencias adversas en el peso del cuerpo y el estado metabólico.

Observamos relación entre valores muy elevados de TSH y triglicéridos, colesterol HDL e índice de masa corporal, en cambio las alteraciones de glucosa en ayunas y de presión arterial diastólica se relacionan con niveles no tan elevados. Esto refuerza la idea de la convergencia de dos vías fisiopatológicas separadas. Estas relaciones nos confirman la asociación entre la TSH y el síndrome metabólico.

Definimos **síndrome metabólico** como la presencia de estos cinco criterios, necesitando de tres de ellos, para considerar la existencia del mismo. La edad también es un factor a tener en cuenta. Todos ellos son factores de riesgo cardiovascular.

La definición proviene del consenso en la declaración provisional conjunta de la FDI-TFEP, NHLBI, AHA, WHF, IAS y IASO en 2009. [9]

- Obesidad central (circunferencia de cintura ≥ 102 cm para hombres y ≥ 88 cm para las mujeres)

- Hipertrigliceridemia (≥ 1.7 mmol/L, es decir, ≥ 150 mg/dL o estar en tratamiento farmacológico para los triglicéridos)
- Niveles bajos de HDL-colesterol (< 1.03 mmol/L, es decir < 40 mg/dL)
- Hipertensión (presión arterial sistólica ≥ 130 mmHg o presión arterial diastólica ≥ 85 mmHg o estar en tratamiento antihipertensivo en un paciente con antecedentes de hipertensión arterial)
- Hiperglucemia ($\geq 5,6$ mmol/L, es decir, ≥ 100 mg/dL o estar en tratamiento farmacológico para la glucosa elevada). La resistencia a la insulina, es el sello fisiopatológico del síndrome metabólico

Ahora, nuestro objetivo es cuantificar el impacto del hipotiroidismo y el hipertiroidismo sobre cada uno de los componentes individuales del síndrome metabólico.

i. Peso

El tiroides tiene una clara influencia en el peso corporal. [10]

- En el hipotiroidismo el peso corporal aumenta, principalmente debido al edema y a la reducción de la tasa metabólica basal.
- En hipertiroidismo hay reducción de peso, por el aumento del catabolismo del músculo y del tejido adiposo.
- También hay cambios con valores de TSH en suero dentro del rango normal.

El IMC (índice de masa corporal) puede no reflejar la distribución del tejido adiposo o la masa adiposa individual, sin embargo, la obesidad visceral es clave para el desarrollo de síndrome metabólico. Siendo éste, el mejor predictor de niveles de TSH y de T3 libre. Se mide a través del parámetro de circunferencia de la cintura. [11]

La leptina es el enlace fisiopatológico que explica las alteraciones en el estado de las hormonas tiroideas. Es una hormona producida por los adipocitos y actúa sobre neuronas específicas, transmitiendo información relacionada con el nivel de energía almacenada en el tejido adiposo, es decir, participa en la regulación de la homeostasis energética. Sus concentraciones son proporcionales a la masa grasa total.

La TSH de forma aguda produce un aumento significativo de su concentración, pero en hipotiroidismo, donde los niveles de TSH están elevados de forma crónica, esto no sucede, padeciendo estos pacientes obesidad mórbida.

La disfunción tiroidea afecta a la leptina circulante, de modo que se podría modular el comportamiento del hipotiroidismo y del hipertiroidismo conociendo los cambios inducidos por la TSH en su secreción. [12]

ii. Colesterol

La dislipemia es una característica propia de la disfunción tiroidea, ya que las hormonas tiroideas influyen en todos los aspectos del metabolismo de los lípidos, incluyendo la síntesis, la movilización y la degradación.

Hay asociación de TSH en el rango normal con síndrome metabólico porque la función tiroidea influye fuertemente en los niveles de triglicéridos y HDL. [13]

- En hipertiroidismo hay niveles de lípidos reducidos, TG, C-HDL y LDL-C.
- En hipotiroidismo, hipercolesterolemia, aumento de LDL y apolipoproteína B.
- Cambios en el perfil lipídico también son evidentes en hipotiroidismo subclínico

Los efectos conocidos de LDL solo ocurren en estados de hipotiroidismo avanzado siendo una causa reconocida de hipertrigliceridemia secundaria. Presentan partículas de LDL pequeñas y densas, características del síndrome metabólico.

Asocia además elevación de los triglicéridos que provoca un aumento del riesgo cardiovascular, ya que si no es tratado puede predisponer a arterioesclerosis. [14]

La hormona tiroidea también parece desempeñar un papel en la regulación de la lipasa hepática, que altera las subfracciones de HDL, que es el predictor más importante de enfermedad cardiovascular, incluso en individuos que son tratados adecuadamente para la hipercolesterolemia.

Por eso, la asociación entre la función tiroidea y el HDL es un mecanismo por el que hipotiroidismo subclínico supone un aumento del riesgo cardiovascular.

iii. Tensión arterial [15]

La regulación de la tensión arterial está llevada a cabo por el hipotálamo anterior y las hormonas tiroideas. Y existe una asociación lineal entre los niveles de TSH y la presión sanguínea, tanto sistólica como diastólica.

- En hipotiroidismo hay aumento en la presión arterial diastólica.
- En hipertiroidismo hay aumento de la presión arterial sistólica.

La hormona tiroidea aumenta la tasa metabólica basal en casi todos los sistemas de órganos y tejidos del cuerpo y las crecientes demandas metabólicas conducen a cambios en el gasto cardíaco, la resistencia vascular sistémica, la rigidez arterial, el deterioro del músculo liso vascular y por consiguiente en la presión arterial.

T3 es un vasodilatador que actúa directamente sobre las células musculares lisas vasculares y T4 causa relajación del músculo esquelético, ambas tienen importancia para la función vascular y actúan sobre la homeostasis de la presión en todo el rango de normalidad.

Los péptidos natriuréticos atrial y tipo B regulan el balance de agua y sal y desempeñan un papel importante en la presión arterial. Están regulados por las hormonas tiroideas y tienen un impacto importante sobre la salud cardiovascular.

En el hipotiroidismo el aumento de la presión arterial diastólica es consecuencia de la disfunción endotelial y la relajación de la musculatura lisa de los vasos, que conducen a mayor resistencia vascular sistémica, que es el principal mecanismo fisiopatológico por el que la hipertensión está asociada con el estado hipotiroideo. Además hay bajo gasto cardíaco y presión de pulso reducida.

El aumento de la presión sistólica del hipertiroidismo, es la causa más frecuente de hipertensión aislada. Este aumento puede ser muy dramático en pacientes mayores con deterioro arterial secundario a enfermedad aterosclerótica.

Hay aumento de la presión de pulso ensanchada, y aumento de la rigidez arterial a pesar de la baja resistencia vascular sistémica.

iv. Resistencia a la insulina y diabetes [16]

Hay pruebas sólidas que confirman la interacción de las hormonas tiroideas con la resistencia a la insulina y la diabetes mellitus.

Tanto en hipertiroidismo como en hipotiroidismo, abierto y subclínico, hay mayor resistencia a la insulina en tejido muscular y adiposo y aumento de la glucosa en ayunas en condiciones basales.

Las hormonas tiroideas aumentan la absorción de glucosa en las células, estimulando la expresión de GLUT4, que es el transportador más importante en músculo estriado y tejido adiposo. La concentración de glucosa e insulina en ayunas está relacionada con T4 libre. Y la T3 libre está asociada con la producción de insulina e hiperinsulinemia.

Además la resistencia a la insulina modifica la relación entre los niveles de TSH y LDL.

f. Disfunción tiroidea y el sistema cardiovascular

Los signos y síntomas más característicos y comunes del hipertiroidismo e hipotiroidismo, tanto abierto como subclínico, son aquellos que resultan de los efectos de la hormona tiroidea sobre el corazón y el sistema cardiovascular.

Modifican diferentes vías metabólicas que hacen que aumente el riesgo cardiovascular global principalmente a través de la génesis de la resistencia a la insulina.

Además producen cambios en la contractilidad ventricular izquierda, el consumo de oxígeno del miocardio, el gasto cardíaco, el volumen de sangre, la frecuencia en reposo, la presión arterial y la resistencia vascular sistémica. [17]

Todas estas modificaciones tienen una base multifactorial y se deben a: un efecto directo ejercido por la hormona tiroidea en los miocitos cardíacos; efectos indirectos relacionados con la estimulación del sistema nervioso adrenérgico; alteraciones hemodinámicas en la periferia que ocasionan mayor llenado y modificación de la contracción cardíaca y la carga ventricular izquierda.

En hipotiroidismo el enlace entre un metabolismo alterado del tiroides y el aumento del riesgo cardiovascular debe establecerse por la expresión de un perfil lipídico pobre, más peso y mayor resistencia a la insulina. Y en hipertiroidismo al aumento hemodinámico del corazón y al estrés físico. [18]

En hipotiroidismo, los signos y síntomas cardiovasculares más comunes son: bradicardia, hipertensión diastólica leve, reducción de la presión de pulso y del gasto cardíaco en un 30-50%.

Los cambios en la hemodinámica cardíaca dependen de la severidad de la deficiencia de la hormona tiroidea, pero los más frecuentes son: aumento de las resistencias vasculares sistémicas por la reducción del cumplimiento arterial,

disminución de la contractilidad cardíaca y relajación del miocardio, prolongación de tiempos diastólicos y sistólicos, salida cardíaca disminuida, disminución de la precarga por el deterioro de la función diastólica, aumento de la poscarga y reducción de las funciones inotrópicas y cronotrópicas.

El aumento de la rigidez arterial puede contribuir al desarrollo de la hipertensión arterial y es un factor de riesgo independiente de enfermedad coronaria y mortalidad cardiovascular. La velocidad de la onda de pulso es el principal parámetro de medida y el primer marcador de riesgo cardiovascular.

Además puede causar prolongación del intervalo QT y predisponer a mayor irritabilidad ventricular, lo que puede resultar en la aparición de una arritmia denominada “torcida de puntas” que es reversible con el tratamiento.

Todos estos cambios, se relacionan con aumento del riesgo cardiovascular por la presencia de aterosclerosis acelerada y por tanto de enfermedad coronaria y accidentes cerebrovasculares.

En cambio, la producción excesiva de hormona tiroidea, se asocia con palpitaciones, taquicardia, aumento de la rigidez arterial total, aumento de la presión arterial sistólica y disminución de la diastólica (presión de pulso ensanchada), aumento de la masa ventricular izquierda, intolerancia al ejercicio, disnea de esfuerzo y a veces arritmias auriculares, siendo la más frecuente la fibrilación auricular.

El gasto cardíaco puede aumentar en un 50%-300% como resultado del efecto combinado del aumento en: la frecuencia cardíaca, la contractilidad, la precarga, la fracción de eyección y el volumen de sangre. La perfusión también es mayor en tejidos periféricos. [19]

i. Tiroides e hipertensión pulmonar

Se define por una presión en la arteria pulmonar de >25 mm Hg en reposo y >30 mm Hg durante el ejercicio y se asocia con hipertiroidismo, que puede presentarse como insuficiencia cardíaca derecha, regurgitación de la tricúspide y edema periférico, consecuencia del cambio reversible en la presión de la arteria pulmonar.

El efecto que tiene la hormona tiroidea para disminuir las resistencias vasculares sistémicas no afecta a nivel de la vasculatura pulmonar por eso tanto la

hipertensión pulmonar como la regurgitación de la válvula tricúspide ocurren con alta prevalencia.

ii. Arterioesclerosis e inflamación.

Existe asociación entre el hipotiroidismo, tanto evidente como subclínico, y la arterioesclerosis. Esto aumenta la aparición de enfermedad coronaria y riesgo cardiovascular.

Esta asociación es debida a la acción directa e indirecta de la hormona tiroidea sobre funciones cardiacas y periféricas vasculares. Así como por la modificación del metabolismo lipídico (importante factor aterogénico) y la presión arterial. [20]

La elevación de LDL, homocisteína y proteína C-reactiva así como la disminución de HDL, asociado a anormalidades en la coagulación, la hipertensión diastólica, la disfunción endotelial y la resistencia a la insulina contribuyen a elevar el riesgo de aterosclerosis y por tanto de enfermedad cardiaca coronaria en hipotiroidismo. [21]

Las bases moleculares de la función protectora de las hormonas tiroideas contra la aterosclerosis están relacionadas principalmente con la regulación del metabolismo de HDL. [22]

g. Disfunción tiroidea y eventos cardiovasculares

La enfermedad cardiovascular (ECV) es la primera causa de muerte en todo el mundo, pero hay diferencias sustanciales en su incidencia, prevalencia y mortalidad en función de las diferencias entre países y etnias. Afecta principalmente a personas mayores.

Denominamos **enfermedad cardiaca coronaria** a: los infartos de miocardio, la angina de pecho, el síndrome coronario agudo, las técnicas de revascularización (cirugía coronaria y angioplastia coronaria transluminal percutánea) y la estenosis coronaria significativa (más de un 50%).

Los recientes avances en las técnicas de imagen proporcionan una oportunidad única para entender la relación entre los factores de riesgo y la enfermedad cardiovascular subclínica. Además, otras pruebas como la ecografía

aórtica y de carótida y el índice tobillo-brazo proporcionan información adicional sobre la presencia de aterosclerosis subclínica en territorios vasculares no coronarios. [23]

Los niveles anormales de TSH pueden representar un riesgo cardiaco y suponer un aumento de la aparición de enfermedad coronaria y eventos cardiovasculares o cerebrovasculares, así como de la mortalidad. Este riesgo cardiometabólico, puede ser determinado por el grado de elevación de TSH.

La modificación de la función tiroidea subclínica representa un factor de riesgo importante para la ocurrencia y el progreso de enfermedad cardíaca coronaria y el desarrollo de síndromes coronarios agudos. [24]

Por eso el conocimiento de los procesos fisiopatológicos implicados en la alteración de la función tiroidea, que induce disfunción cardiovascular (gravedad de las lesiones de la arteria coronaria) es una necesidad para el hallazgo de soluciones terapéuticas adecuadas y para estudiar el pronóstico de los pacientes. Esto lo realizamos a través de la angiografía coronaria.

La relación entre TSH y mortalidad cardiovascular es por tanto en forma de U, es decir, si los individuos hipotiroideos son tratados de manera excesiva con levotiroxina, esto se puede traducir en una disminución de TSH, y puede aumentarse potencialmente la mortalidad cardiovascular. Esto es particularmente relevante cuando se asocia con niveles más altos de hormona tiroidea ya que aumenta la incidencia de fibrilación auricular, que es un factor de riesgo clave de accidente cerebrovascular.

El hipertiroidismo puede producir fibrilación auricular y el hipotiroidismo predispone a arritmias ventriculares. En casi todos los casos estos cambios cardiovasculares son reversibles cuando el desorden subyacente de la tiroides es reconocido y tratado. [24]

Los pacientes con hipertiroidismo pueden presentar dolor en el pecho (angina o infarto) con cambios en el ECG sugestivos de isquemia cardíaca. Esto se da sobre todo en personas mayores con enfermedad coronaria previa y es debido al aumento en la demanda de oxígeno del miocardio en respuesta al aumento de la contractilidad cardíaca, la frecuencia y la carga de trabajo asociada a tirotoxicosis.

O por la acción de la taquicardia característica, que disminuye el tiempo en diástole y con ello la perfusión coronaria y el suministro de oxígeno al miocardio.

Además la presencia de isquemia previa, la cardiopatía hipertensiva o la presencia de taquicardia exagerada o fibrilación auricular pueden comprometer la capacidad del miocardio para responder a las demandas metabólicas del hipertiroidismo y predisponen al paciente a desarrollar fallo cardíaco.

De modo que el hipertiroidismo, tanto subclínico como abierto, se asocia con un mayor riesgo de fibrilación auricular, que predispone a insuficiencia cardíaca, enfermedad cardíaca coronaria y accidentes cerebrovasculares, secundarios a las taquiarritmias y al embolismo. [25]

Los pacientes jóvenes sin enfermedad cardíaca conocida pueden manifestar también, accidentes cerebrovasculares isquémicos, donde la coronariografía demuestra una anatomía coronaria normal, siendo la causa de estos el vasoespasmo coronario, la fibrilación auricular o la hipercoagulabilidad.

La asociación entre hipotiroidismo subclínico y la prevalencia de enfermedad isquémica cardíaca es independiente de factores de riesgo coronario como: la presión arterial, el índice de masa corporal, el nivel de colesterol total, el tabaquismo o la presencia de diabetes mellitus.

Se debe entre otras a la presencia de receptores de TSH en las arterias coronarias, las aurículas y los ventrículos, que se ven afectadas directamente con niveles elevados.

El tratamiento puede prevenir síntomas isquémicos cerebrales lo que refuerza la importancia de las pruebas rutinarias de función tiroidea en pacientes que presentan síntomas de isquemia cardíaca y cerebral.

i. Insuficiencia cardíaca

La insuficiencia cardíaca representa una intrigante situación clínica en la que el tratamiento con T3 podría ser beneficioso. Parece más frecuente y más grave en hipertiroidismo subclínico que en hipotiroidismo, lo que debe afectar en la decisión de proponer un tratamiento más agresivo en el primer caso.

Esto es debido a la mayor prevalencia de descompensación cardiaca por la fibrilación auricular, ya que el ritmo ventricular rápido perjudica el llenado diastólico y el rendimiento cardíaco.

Además de otros factores, como: el estado cardiaco elevado, la creciente demanda de oxígeno del miocardio, la reserva contráctil disminuida y el relleno de ventrículo izquierdo disminuido.

ii. Fibrilación auricular [25]

La taquicardia sinusal y la fibrilación auricular son las alteraciones del ritmo más comunes y se registran en casi todos los pacientes con hipertiroidismo, pudiendo llegar a causar disfunción ventricular izquierda y fallo cardiaco.

El latido del corazón rápido e irregular en la fibrilación auricular crónica aumenta el riesgo de formación de coágulos sanguíneos en el corazón, que pueden causar embolias, derrame cerebral y otros trastornos, aumentando el riesgo de mortalidad.

Se da con valores de TSH baja y T4 alta, sobre todo en sujetos ancianos. Por el contrario, los hipotiroideos tienen un bajo riesgo.

La amiodarona es el tratamiento más utilizado para las alteraciones del ritmo cardiaco tanto auriculares como ventriculares.

Debido a su alto contenido de yodo, puede causar cambios en la función tiroidea, por eso es muy importante revisarla durante su administración.

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Aunque ya está demostrada la asociación entre síndrome metabólico y TSH, no está claro si esta asociación es dosis dependiente. Por lo que se plantea en el presente estudio conocer si esta relación se mantiene en todo el rango de valores, incluso de normalidad, o si existe un umbral hormonal en el que la asociación desaparece.

Además vamos a estudiar si factores como los triglicéridos, el colesterol total, la glucosa y la presión arterial tienen un comportamiento similar para diferentes valores de TSH, para llegar a comprender los mecanismos que sustentan la relación del síndrome metabólico con el sistema del tiroides.

Este estudio se va a llevar a cabo sobre una cohorte de población de trabajadores aragonesa.

Tenemos dos hipótesis.

- H0: No existe asociación entre la función tiroidea (TSH) y la presencia de síndrome metabólico.
- H1: Si existe asociación entre la función tiroidea (TSH) y la presencia de síndrome metabólico.

Por eso, nuestro **primer objetivo** es: demostrar la asociación entre la función tiroidea y la situación de riesgo cardiovascular, definida por el aumento de aparición de síndrome metabólico (factor de riesgo para desarrollar síndromes coronarios agudos).

Es decir, saber si esta relación se mantiene en todo el rango de valores, incluso de normalidad, o si existe un umbral hormonal en el que la asociación desaparece.

El **segundo objetivo** es: demostrar la asociación entre las variaciones de TSH y cada uno de los componentes del síndrome metabólico.

Es decir, si los triglicéridos, el colesterol total, la glucosa y la presión arterial tienen un comportamiento similar para diferentes valores de TSH.

Así podremos llegar a comprender los mecanismos que sustentan la relación del síndrome metabólico con el sistema del tiroides.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

Vamos a describir los métodos utilizados para la recolección de datos, el seguimiento de los participantes y las características basales de los trabajadores del estudio de salud de Aragón (AWHS). [24]

Se realiza un estudio de cohorte transversal y prospectivo sobre la muestra de trabajadores de la General Motors, siendo un grupo de población libre de enfermedad cardiovascular clínica y con función tiroidea normal. Nuestro objetivo es caracterizar la asociación entre la función tiroidea y la situación de riesgo cardiovascular.

Para ello utilizaremos datos recogidos de dicha muestra en los años 2009/10 y 2011/12.

Que ambos análisis se hagan sobre la misma muestra de AWHS, nos permite comparar los resultados y observar si la hipótesis, que fue concluyente en el estudio del 2009/10, vuelve a aparecer, desaparece, o aumenta o disminuye su fuerza de asociación.

El AWHS (estudio de salud de los trabajadores de Aragón) comenzó su trabajo de investigación en 2009 y extendiéndose hasta el día de hoy.

Fue diseñado para evaluar la trayectoria de los factores de riesgo cardiovascular tradicionales y su asociación con la prevalencia y progresión de la aterosclerosis subclínica en una población de mediana edad en España.

Sus objetivos son establecer la infraestructura de investigación necesaria para un estudio de cohorte transversal, incluyendo la creación de un biobanco de muestras biológicas para llevar a cabo ensayos futuros con almacenado de suero, plasma, sangre, orina y ADN.

Es financiado a través de un Convenio de colaboración entre el Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (i+CS) del gobierno regional de Aragón, el Centro Nacional de investigaciones cardiovasculares (CNIC) del Instituto de Salud Carlos III y la General Motors España. El estudio fue aprobado por los Consejos Rectores y científicos del i+CS y CNIC, por la gestión y representantes de los trabajadores de General Motors España y por el Comité de ética de investigación clínica de Aragón (CEICA).

Los datos del AWHS salen de una cohorte de más de 5000 trabajadores de la General Motors en Figueruelas (Zaragoza, España).

Está formada por voluntarios masculinos de edades entre los 19 y 65 años, libres de enfermedad cardiovascular clínica y con función tiroidea normal. De nuestra muestra se excluyeron a los participantes sin datos analíticos de la tiroides y sin datos suficientes para diagnosticar el síndrome metabólico (es decir, perímetro abdominal, presión arterial, colesterol HDL, triglicéridos y glucemia).

Es un estudio de cohorte transversal y prospectivo, basado en cuestionarios sobre el hábito de vida y en la evaluación anual con muestras de sangre de factores de riesgo cardiovascular. La recogida de los datos sigue protocolos estandarizados usando instrumentos y procedimientos validados y se realiza por los médicos y enfermeras de los servicios de General Motors España.

Antes de llevar a cabo la extracción, los trabajadores deben firmar un consentimiento informado, donde aceptan participar en el estudio y aportar su sangre y muestras de orina para el biobanco del estudio.

Todos los procedimientos del estudio se describen en los procedimientos operativos estándar. Y su cumplimiento se controla rutinariamente corrigiéndose las desviaciones. La extracción de sangre del estudio y las mediciones antropométricas y bioquímicas se ajustan a la norma de calidad ISO9001-2008.

En cada examen anual, los participantes del estudio proporcionan información sobre los eventos clínicos y hospitalizaciones durante el último, la toma de medicación actual y otras variables como el hábito tabáquico, el sexo y la edad.

Se les somete a un examen físico y se les realizan: mediciones de la tensión, la frecuencia y antropométricas (peso, altura, circunferencia abdominal) de las que se obtiene el índice de masa corporal.

La tensión arterial se mide tres veces consecutivas con un tensiómetro oscilométrico automático OMRON M10 IT (OMRON Healthcare Ltd, Japón) con el trabajador sentado, después de un descanso de 5 minutos y se coge el promedio de las tres.

Además, cada participante proporciona una muestra de sangre en ayunas obtenida por venopunción y una de orina después de una noche (>8h), para el análisis

de laboratorio y el almacenaje en los biobancos en condiciones basales, el mismo día de la extracción.

Se guardan, 15 ml de sangre EDTA y 5 ml de sangre sin anticoagulante para la preparación de suero. Las muestras se fraccionan en sangre entera, suero y plasma y son almacenadas en crio tubos de 1ml a -80°C .

Las muestras de orina también son recogidas y almacenadas en viales de 5 ml a -80°C .

Los datos de AWHS se integran en una base de datos relacional que también proporciona soporte para el biobanco y el estudio de procesos de investigación y difusión.

Para medir los niveles de TSH y la concentración de insulina en ayunas se procesan las muestras de suero mediante un ensayo inmunoenzimático (Beckman Coulter, CA, USA). La glucosa en ayunas, los triglicéridos, el colesterol total y el HDL se miden mediante espectrofotometría y enzimáticamente en suero con el analizador químico ILAB 650 (laboratorio de instrumentación Bedford, MA, USA). Para estimar el LDL se utilizó la fórmula de Friedewald y HOMA-IR.

Las definiciones de factores de riesgo cardiovascular se basaron en las guías europeas. Y los cinco criterios del síndrome metabólico fueron clasificados según la definición del consenso en la declaración provisional conjunta de la FDI-TFEP, NHLBI, AHA, WHF, IAS y IASO en 2009 [9].

Los análisis descriptivos de la base de datos presentados en este documento se basan en las medias y las desviaciones estándar para las variables continuas y en proporciones para las variables categóricas. Se realizaron análisis estadísticos utilizando Stata-11 y SPSS-22.

Se divide a los participantes en tres grupos, según la concentración de TSH (eutiroides, hipotiroides e hipertiroides). Y el ajuste de las desviaciones para las variables continuas y de las odds-ratios para las variables dicotómicas, se realiza mediante regresión lineal y logística multivariable, respectivamente.

Se calcularon las odds-ratios para síndrome metabólico y cada uno de sus criterios a través de un modelo logístico.

Ajustamos también las diferencias de las variables para la edad. Los análisis de tendencia lineal se calcularon mediante la inclusión del logaritmo de la concentración de TSH como variable continua en los modelos.

4. RESULTADOS

En la tabla 1, se muestran las medias de diferentes parámetros, analizadas en 3120 trabajadores en dos momentos diferentes de tiempo. El primer análisis es de 2009/10 y el segundo se realizó en 2011/12. Nuestro objetivo es compararlos.

Los parámetros analizados han sido: la edad, el peso, la talla y tres que definen el síndrome metabólico; el perímetro abdominal, la tensión arterial sistólica y la diastólica.

Tras analizar los resultados, podemos concluir que no existen diferencias estadísticamente significativas entre ambas situaciones para ningún parámetro, excepto para la edad ($p: 0.001$).

	Media \pm sd sit. 1	Media \pm sd sit. 2	P
N	3120	3120	
Edad	48.6 \pm 6.8	49.7 \pm 6.9	,001
Peso	86.9 \pm 18.1	49.7 \pm 6.9	,843
Talla	170.9 \pm 7.9	171.0 \pm 6.8	,186
Perímetro abdominal	95.7 \pm 19.7	95.3 \pm 15.4	,295
TAS	125.9 \pm 14.8	125.9 \pm 14.8	,731
TAD	83.8 \pm 10.1	83.7 \pm 9.9	,412

Tabla 1. Características antropométricas de los sujetos de la muestra en la situación 1 (2009/10) y 2 (2011/12)

En la tabla 2, se muestran las medias de: la glucosa, el HDL y los triglicéridos, elementos propios del síndrome metabólico, además del colesterol total y la TSH. En las mismas dos situaciones temporales que en la tabla anterior.

Tras analizar los resultados, podemos concluir que aunque en este caso las diferencias son estadísticamente significativas en todos los parámetros, excepto en los triglicéridos ($p: 0.333$), estos hallazgos no tienen repercusión biológica.

	Media \pm sd sit. 1	Media \pm sd sit. 2	P
TSH	1.70 \pm 1.7	1.77 \pm 1.3	,004
Glucosa	97.7 \pm 17.9	98.9 \pm 18.6	,000
Colesterol total	212.8 \pm 36.7	218.5 \pm 36.5	,000
HDL	52.6 \pm 11.4	52.9 \pm 11.7	,001
Triglicéridos	149.5 \pm 105.9	151.2 \pm 103.1	,333

Tabla 2. Características metabólicas de los sujetos de la muestra en la situación 1 (2009/10) y 2 (2011/12)

El siguiente análisis que hemos realizado ha sido medir los niveles de TSH de nuestra muestra en las dos situaciones temporales y relacionarlos con la presencia o no de síndrome metabólico para validar si existe asociación.

Se incluyen datos de 4688 trabajadores voluntarios y participantes en este subestudio. Son todo varones, de 19 a 65 años, con edad media de 49.3 ($\pm 8,7$) años, y que tienen disponibles todos sus datos clínicos y analíticos en ambos momentos de nuestra investigación.

Respecto a la condición de riesgo cardiovascular definida como Síndrome Metabólico [9], encontramos a 856 sujetos (35,7 %) en la primera situación y a 882 sujetos (39,7 %) en la segunda que lo presentan.

En la tabla 3, apreciamos como en el primer análisis no existe asociación estadísticamente significativa (chi-cuadrado: 1.701; p: 0.192) entre la hipofunción tiroidea y la prevalencia de síndrome metabólico. Así, el hipotiroidismo está presente en el 1,1 % de los sujetos “normales” sin síndrome metabólico, mientras que lo hace en el 1,7 % de los que sí presentan síndrome metabólico.

Tabla de contingencia SMcual1 * TSHrcode1

		TSHrcode1		Total	
		,00	1,00		
SMcual1	,00	Recuento	1539	17	1556
		Frecuencia esperada	1535,5	20,5	1556,0
		% de SMcual1	98,9%	1,1%	100,0%
		% de TSHrcode1	64,3%	53,1%	64,1%
		% del total	63,4%	,7%	64,1%
1,00		Recuento	856	15	871
		Frecuencia esperada	859,5	11,5	871,0
		% de SMcual1	98,3%	1,7%	100,0%
		% de TSHrcode1	35,7%	46,9%	35,9%
		% del total	35,3%	,6%	35,9%
Total		Recuento	2395	32	2427
		Frecuencia esperada	2395,0	32,0	2427,0
		% de SMcual1	98,7%	1,3%	100,0%
		% de TSHrcode1	100,0%	100,0%	100,0%
		% del total	98,7%	1,3%	100,0%

Tabla 3. Datos recogidos en los años 2009/2010 (1*) de nuestra muestra de trabajadores.

SMcual1: No presencia (0) o si (1) de síndrome metabólico. Y TSHrcode1 los valores de TSH divididos en normales (0) e hipotiroidismo (1).

La tabla 4 demuestra una observación similar pero, ahora, analizada con los valores correspondientes a la segunda situación temporal. En ella vemos de nuevo como el hipotiroidismo está presente en el 2,0 % de los sujetos con síndrome metabólico y en el 1,8 % de los sujetos sin el mismo, sin alcanzar de nuevo significación estadística (chi-cuadrado: 0.166; p: 0.683).

Tabla de contingencia SMcual2 * TSHrecode2

		TSHrecode2		Total	
		,00	1,00		
SMcual2	,00	Recuento	1337	24	1361
		Frecuencia esperada	1335,7	25,3	1361,0
		% de SMcual2	98,2%	1,8%	100,0%
		% de TSHrecode2	60,3%	57,1%	60,2%
		% del total	59,1%	1,1%	60,2%
1,00		Recuento	882	18	900
		Frecuencia esperada	883,3	16,7	900,0
		% de SMcual2	98,0%	2,0%	100,0%
		% de TSHrecode2	39,7%	42,9%	39,8%
		% del total	39,0%	,8%	39,8%
Total		Recuento	2219	42	2261
		Frecuencia esperada	2219,0	42,0	2261,0
		% de SMcual2	98,1%	1,9%	100,0%
		% de TSHrecode2	100,0%	100,0%	100,0%
		% del total	98,1%	1,9%	100,0%

Tabla 4. Datos recogidos de nuestra muestra en los años 2011/12 (2*).

SMcual2: No presencia (0) o si (1) de síndrome metabólico. Y TSHrecode2 los valores de TSH divididos en normales (0) e hipotiroidismo (1)

Nuestro segundo objetivo era demostrar la asociación entre las variaciones de TSH y cada uno de los componentes que definen el síndrome metabólico. En este caso los valores de TSH los agruparemos en tres grupos, eutiroidismo, hipotiroidismo e hipertiroidismo. O solo hipotiroidismo y eutiroidismo, según consideremos conveniente.

Encontramos la presencia de un perímetro abdominal aumentado y característico de síndrome metabólico (≥ 102 cm), en 1472 sujetos (29.6 %) en la primera situación y en 892 sujetos (30.2%) en la segunda.

En la tabla 5, apreciamos como en el primer análisis no existe asociación estadísticamente significativa (chi-cuadrado: 3.113; p: 0.211) entre la hipofunción e hiperfunción tiroidea y la prevalencia de perímetro abdominal aumentado. Así, el

hipotiroidismo está presente en el 1 % de los sujetos con perímetro abdominal normal, y en el 1,5 % de los que lo presentan elevado. El hipertiroidismo por el contrario, está presente en el 0.3% de los sujetos con valores normales y elevados de perímetro abdominal.

Tabla de contingencia

			microU/mL			Total
			,00	1,00	2,00	
SMperimetro1	,00	Recuento	3497	34	10	3541
		Frecuencia esperada	3491,1	40,0	9,8	3541,0
		% de SMperimetro1	98,8%	1,0%	,3%	100,0%
		% de microU/mL	70,4%	59,6%	71,4%	70,3%
		% del total	69,4%	,7%	,2%	70,3%
	1,00	Recuento	1472	23	4	1499
		Frecuencia esperada	1477,9	17,0	4,2	1499,0
		% de SMperimetro1	98,2%	1,5%	,3%	100,0%
		% de microU/mL	29,6%	40,4%	28,6%	29,7%
		% del total	29,2%	,5%	,1%	29,7%
Total		Recuento	4969	57	14	5040
		Frecuencia esperada	4969,0	57,0	14,0	5040,0
		% de SMperimetro1	98,6%	1,1%	,3%	100,0%
		% de microU/mL	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
		% del total	98,6%	1,1%	,3%	100,0%

Tabla 5. Datos recogidos entre 2009/10.

SMperimetro1: es un perímetro abdominal normal (0) o elevado es decir patológico y característico del síndrome metabólico (≥ 102 cm) (1). Esta vez los valores de TSH los hemos dividido en normales (0), hipotiroidismo (1) e hipertiroidismo (2).

En la tabla 6 analizamos los datos correspondientes a la segunda situación temporal. El hipotiroidismo está presente en el 1.6 % de los sujetos con perímetro abdominal elevado y en el 1,3 % de los sujetos con perímetro normal. Los porcentajes de hipertiroidismo son los mismos que en la tabla 5. Podemos ver resultados similares y de nuevo sin alcanzar significación estadística (chi-cuadrado: 0.621; p: 0.733).

Tabla de contingencia

		microU/mL			Total	
		,00	1,00	2,00		
SMperimetro2	,00	Recuento	2056	27	6	2089
		Frecuencia esperada	2053,5	29,3	6,3	2089,0
		% de SMperimetro2	98,4%	1,3%	,3%	100,0%
		% de microU/mL	69,7%	64,3%	66,7%	69,7%
		% del total	68,6%	,9%	,2%	69,7%
1,00		Recuento	892	15	3	910
		Frecuencia esperada	894,5	12,7	2,7	910,0
		% de SMperimetro2	98,0%	1,6%	,3%	100,0%
		% de microU/mL	30,3%	35,7%	33,3%	30,3%
		% del total	29,7%	,5%	,1%	30,3%
Total		Recuento	2948	42	9	2999
		Frecuencia esperada	2948,0	42,0	9,0	2999,0
		% de SMperimetro2	98,3%	1,4%	,3%	100,0%
		% de microU/mL	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
		% del total	98,3%	1,4%	,3%	100,0%

Tabla 6. Datos recogidos en 2011/12.

SMperimetro2: perímetro abdominal normal (0) o elevado (1). Valores de TSH normal (0), hipotiroidismo (1) e hipertiroidismo (2).

Con triglicéridos aumentados (≥ 150 mg/dL) y por tanto patológicos y parámetro de síndrome metabólico, encontramos a 1787 sujetos (33.9 %) en la primera situación y a 1146 sujetos (37.5%) en la segunda.

En la tabla 7, apreciamos como en el primer análisis existe asociación estadísticamente significativa (chi-cuadrado: 7.765; p: 0.021) entre la hipofunción tiroidea y valores de triglicéridos elevados. Ya que, el hipotiroidismo está presente en el 0.9 % de los sujetos con valores normales y en el 1,6 % de los que los presentan elevados. El hipertiroidismo por el contrario se encuentra en el 0.2% de los sujetos con valores normales de triglicéridos y en un 0.4% de valores elevados. Siendo este resultado por lo tanto poco relevante.

Tabla de contingencia

			microU/mL			Total
			,00	1,00	2,00	
SMTg1	,00	Recuento	3474	30	8	3512
		Frecuencia esperada	3462,6	38,8	10,5	3512,0
		% de SMTg1	98,9%	,9%	,2%	100,0%
		% de microU/mL	66,0%	50,8%	50,0%	65,8%
		% del total	65,1%	,6%	,1%	65,8%
1,00	1,00	Recuento	1787	29	8	1824
		Frecuencia esperada	1798,4	20,2	5,5	1824,0
		% de SMTg1	98,0%	1,6%	,4%	100,0%
		% de microU/mL	34,0%	49,2%	50,0%	34,2%
		% del total	33,5%	,5%	,1%	34,2%
Total		Recuento	5261	59	16	5336
		Frecuencia esperada	5261,0	59,0	16,0	5336,0
		% de SMTg1	98,6%	1,1%	,3%	100,0%
		% de microU/mL	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
		% del total	98,6%	1,1%	,3%	100,0%

Tabla 7. Datos recogidos en 2009/10

SMTg1: triglicéridos normales (0) y elevados y característicos del síndrome metabólico ($\geq 150\text{mg/dL}$) (1). Los valores de TSH los hemos dividido en normal (0), hipotiroidismo (1) e hipertiroidismo (2).

La tabla 8 nos muestra una observación similar a la tabla anterior pero, ahora, correspondiente a la segunda situación temporal. En ella vemos de nuevo como el hipotiroidismo está presente en el 2.5 % de los sujetos con valores elevados de triglicéridos y en el 0.9% de los sujetos con valores normales. Los porcentajes de hipertiroidismo son de 0.3% para valores tanto elevados como normales. Siendo de nuevo esta asociación estadísticamente significativa (chi-cuadrado: 13.780; p: 0.001).

Tabla de contingencia

		microU/mL			Total	
		,00	1,00	2,00		
SMTg2	,00	Recuento	1909	17	5	1931
		Frecuencia esperada	1896,2	29,2	5,6	1931,0
		% de SMTg2	98,9%	,9%	,3%	100,0%
		% de microU/mL	62,5%	36,2%	55,6%	62,1%
		% del total	61,4%	,5%	,2%	62,1%
1,00		Recuento	1146	30	4	1180
		Frecuencia esperada	1158,8	17,8	3,4	1180,0
		% de SMTg2	97,1%	2,5%	,3%	100,0%
		% de microU/mL	37,5%	63,8%	44,4%	37,9%
		% del total	36,8%	1,0%	,1%	37,9%
Total		Recuento	3055	47	9	3111
		Frecuencia esperada	3055,0	47,0	9,0	3111,0
		% de SMTg2	98,2%	1,5%	,3%	100,0%
		% de microU/mL	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
		% del total	98,2%	1,5%	,3%	100,0%

Tabla 8. Datos recogidos en 2011/12.

SMTg2: triglicéridos normales (0) y elevadas (1). TSH normal (0), hipotiroidismo (1) e hipertiroidismo (2).

Respecto a la condición de HDL disminuido y por tanto característico de síndrome metabólico (<40 mg/dL) encontramos a 511 sujetos (9.7 %) en la primera situación y a 302 sujetos (9.9%) en la segunda.

En la tabla 9, apreciamos como en el primer análisis existe asociación estadísticamente significativa (chi-cuadrado: 10.2; p: 0.006) entre la hipofunción tiroidea y valores de HDL disminuidos. Porque, el hipotiroidismo está presente en el 1 % de los sujetos con valores normales, mientras que lo hace en el 2.5 % de los que los presentan disminuidos. El hipertiroidismo por el contrario está presente en el 0.3% de los sujetos con valores normales de HDL y en un 0.2% de valores disminuidos, siendo por tanto, este resultado poco relevante.

Tabla de contingencia

			microU/mL			Total
			,00	1,00	2,00	
SMHDLcol1	,00	Recuento	4746	46	15	4807
		Frecuencia esperada	4739,4	53,2	14,4	4807,0
		% de SMHDLcol1	98,7%	1,0%	,3%	100,0%
		% de microU/mL	90,3%	78,0%	93,8%	90,2%
		% del total	89,0%	,9%	,3%	90,2%
	1,00	Recuento	511	13	1	525
		Frecuencia esperada	517,6	5,8	1,6	525,0
		% de SMHDLcol1	97,3%	2,5%	,2%	100,0%
		% de microU/mL	9,7%	22,0%	6,3%	9,8%
		% del total	9,6%	,2%	,0%	9,8%
Total		Recuento	5257	59	16	5332
		Frecuencia esperada	5257,0	59,0	16,0	5332,0
		% de SMHDLcol1	98,6%	1,1%	,3%	100,0%
		% de microU/mL	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
		% del total	98,6%	1,1%	,3%	100,0%

Tabla 9. Datos recogidos en 2009/10.

SMHDLcol1: HDL normal (0) y disminuida y por tanto característicos de síndrome metabólico (<40 mg/dL)

(1). La TSH ha sido agrupada en normal (0), hipotiroidismo (1) e hipertiroidismo (2).

La tabla 10 se refiere a la segunda situación temporal. Vemos como el hipotiroidismo está presente en el 1.6 % de los sujetos con valores bajos de HDL y en el 1.8% de los sujetos con valores normales. Esta vez, la diferencia no es estadísticamente significativa (chi-cuadrado: 0.024; p: 0.876).

Tabla de contingencia

			TSHrcode2		Total
			,00	1,00	
SMHDLcol2	,00	Recuento	2749	49	2798
		Frecuencia esperada	2749,3	48,7	2798,0
		% de SMHDLcol2	98,2%	1,8%	100,0%
		% de TSHrcode2	90,1%	90,7%	90,1%
		% del total	88,5%	1,6%	90,1%
	1,00	Recuento	302	5	307
		Frecuencia esperada	301,7	5,3	307,0
		% de SMHDLcol2	98,4%	1,6%	100,0%
		% de TSHrcode2	9,9%	9,3%	9,9%
		% del total	9,7%	,2%	9,9%
Total		Recuento	3051	54	3105
		Frecuencia esperada	3051,0	54,0	3105,0
		% de SMHDLcol2	98,3%	1,7%	100,0%
		% de TSHrcode2	100,0%	100,0%	100,0%
		% del total	98,3%	1,7%	100,0%

Tabla 10. Datos recogidos en 2011/12.

SMHDLcol2: HDL normal (0) y disminuida (1). Y TSHrcode2 son los valores de TSH, siendo valores normales (0) e hipotiroidismo (1).

En cuanto a la condición de TAS aumentada y característica de síndrome metabólico ($\geq 130\text{mmHg}$), encontramos a 1557 sujetos (32.4 %) en la primera situación y a 926 sujetos (34.2%) en la segunda.

En la tabla 11, vemos que en el primer análisis no existe asociación estadísticamente significativa (chi-cuadrado: 1.944; p: 0.378) entre la hipofunción y la hiperfunción tiroidea y valores de TAS elevados. Así, el hipotiroidismo está presente en el 1.1 % de los sujetos con valores normales y con valores elevados. El hipertiroidismo por el contrario, está presente en el 0.3% de los sujetos con valores normales de TAS y en un 0.2% de valores elevados.

Tabla de contingencia

		microU/mL			Total	
		,00	1,00	2,00		
SMTAS1	,00	Recuento	3247	36	11	3294
		Frecuencia esperada	3248,0	36,5	9,5	3294,0
		% de SMTAS1	98,6%	1,1%	,3%	100,0%
		% de microU/mL	67,6%	66,7%	78,6%	67,6%
		% del total	66,6%	,7%	,2%	67,6%
1,00		Recuento	1557	18	3	1578
		Frecuencia esperada	1556,0	17,5	4,5	1578,0
		% de SMTAS1	98,7%	1,1%	,2%	100,0%
		% de microU/mL	32,4%	33,3%	21,4%	32,4%
		% del total	32,0%	,4%	,1%	32,4%
Total		Recuento	4804	54	14	4872
		Frecuencia esperada	4804,0	54,0	14,0	4872,0
		% de SMTAS1	98,6%	1,1%	,3%	100,0%
		% de microU/mL	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
		% del total	98,6%	1,1%	,3%	100,0%

Tabla 11. Datos recogidos en 2009/10.

SMTAS1: tensión arterial sistólica normal (0) y elevada y por tanto característica de síndrome metabólico ($\geq 130\text{mmHg}$) (1). Los valores de TSH, se han agrupado en normales (0), hipotiroidismo (1) e hipertiroidismo (2).

La tabla 12 que se refiere a la segunda situación temporal, nos muestra una observación similar. En esta suprimimos los resultados en hipertiroideos por ser poco relevantes. Podemos ver como el hipotiroidismo está presente en el 1.7 % de los sujetos con valores elevados de TAS y de los sujetos con valores normales. No siendo de nuevo estadísticamente significativo (chi-cuadrado: 0.006; p: 0.941).

Tabla de contingencia

		TSHrcode2		Total	
		,00	1,00		
SMTAS2	,00	Recuento	1777	30	1807
		Frecuencia esperada	1776,8	30,2	1807,0
		% de SMTAS2	98,3%	1,7%	100,0%
		% de TSHrcode2	65,7%	65,2%	65,7%
		% del total	64,6%	1,1%	65,7%
1,00		Recuento	926	16	942
		Frecuencia esperada	926,2	15,8	942,0
		% de SMTAS2	98,3%	1,7%	100,0%
		% de TSHrcode2	34,3%	34,8%	34,3%
		% del total	33,7%	,6%	34,3%
Total		Recuento	2703	46	2749
		Frecuencia esperada	2703,0	46,0	2749,0
		% de SMTAS2	98,3%	1,7%	100,0%
		% de TSHrcode2	100,0%	100,0%	100,0%
		% del total	98,3%	1,7%	100,0%

Tabla 12. Datos recogidos entre 2011/12.

SMTAS2: tensión arterial sistólica normal (0) y elevada (1). TSHrcode2 son los valores de TSH, siendo normales (0) e hipotiroidismo (1).

Respecto a la condición de TAD aumentada y característica de síndrome metabólico (≥ 85 mmHg), encontramos a 1904 sujetos (39.6 %) en la primera situación y a 1124 sujetos (41.6%) en la segunda.

En la tabla 13, vemos como en el primer análisis no existe asociación estadísticamente significativa (chi-cuadrado: 1.944; p: 0.378) entre la hipofunción y la hiperfunción tiroidea y valores de TAD elevados. Así, el hipotiroidismo está presente en el 1.1 % de los sujetos con valores normales y en el mismo porcentaje de los sujetos con valores elevados. El hipertiroidismo por el contrario está presente en el 0.4% de los sujetos con valores normales de TAD y en un 0.2% de los que tienen valores elevados.

Tabla de contingencia

		microU/mL			Total	
		,00	1,00	2,00		
SMTAD1	,00	Recuento	2901	33	11	2945
		Frecuencia esperada	2903,9	32,6	8,5	2945,0
		% de SMTAD1	98,5%	1,1%	,4%	100,0%
		% de microU/mL	60,4%	61,1%	78,6%	60,4%
		% del total	59,5%	,7%	,2%	60,4%
1,00		Recuento	1904	21	3	1928
		Frecuencia esperada	1901,1	21,4	5,5	1928,0
		% de SMTAD1	98,8%	1,1%	,2%	100,0%
		% de microU/mL	39,6%	38,9%	21,4%	39,6%
		% del total	39,1%	,4%	,1%	39,6%
Total		Recuento	4805	54	14	4873
		Frecuencia esperada	4805,0	54,0	14,0	4873,0
		% de SMTAD1	98,6%	1,1%	,3%	100,0%
		% de microU/mL	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
		% del total	98,6%	1,1%	,3%	100,0%

Tabla 13. Datos recogidos en 2009/10.

SMTAD1: tensión arterial diastólica normal (0) y elevada y por tanto característica de síndrome metabólico (≥ 85 mmHg) (1). Los valores de TSH, son normales (0), hipotiroidismo (1) e hipertiroidismo (2).

La tabla 14 se refiere a la segunda situación temporal y podemos ver una observación similar. Vamos a obviar resultados de los hipertiroides por ser poco relevantes. El hipotiroidismo está presente en el 1.9 % de los sujetos con valores elevados de TAD y en el 1.5% de los sujetos con valores normales. No siendo de nuevo estadísticamente significativo (chi-cuadrado: 0.725; p: 0.394).

Tabla de contingencia

		TSHrcode2		Total	
		,00	1,00		
SMTAD2	,00	Recuento	1579	24	1603
		Frecuencia esperada	1576,2	26,8	1603,0
		% de SMTAD2	98,5%	1,5%	100,0%
		% de TSHrcode2	58,4%	52,2%	58,3%
		% del total	57,4%	,9%	58,3%
1,00		Recuento	1124	22	1146
		Frecuencia esperada	1126,8	19,2	1146,0
		% de SMTAD2	98,1%	1,9%	100,0%
		% de TSHrcode2	41,6%	47,8%	41,7%
		% del total	40,9%	,8%	41,7%
Total		Recuento	2703	46	2749
		Frecuencia esperada	2703,0	46,0	2749,0
		% de SMTAD2	98,3%	1,7%	100,0%
		% de TSHrcode2	100,0%	100,0%	100,0%
		% del total	98,3%	1,7%	100,0%

Tabla 14. Datos recogidos entre 2011/12.

SMTAD2: tensión arterial diastólica normal (0); elevada (1). TSH normal (0); hipotiroidismo (1).

Con glucemia elevada en ayunas y como parámetro definido de síndrome metabólico (≥ 100 mg/dL), encontramos a 1847 sujetos (35.1 %) en la primera situación y a 1194 sujetos (39.1%) en la segunda.

En la tabla 15, vemos que en el primer análisis no existe asociación estadísticamente significativa (chi-cuadrado: 0.421; p: 0.810) entre la hipofunción y la hiperfunción tiroidea y valores de glucemia elevados. El hipotiroidismo está presente en el 1 % de los sujetos con glucemia normal y en el 1.2% de los que la presentan elevada. El hipertiroidismo por el contrario está presente en el mismo porcentaje 0.3%, entre los que presentan cifras elevadas y normales de glucemia.

Tabla de contingencia

		microU/mL			Total	
		,00	1,00	2,00		
SMglucosa1	,00	Recuento	3413	36	10	3459
		Frecuencia esperada	3410,4	38,3	10,4	3459,0
		% de SMglucosa1	98,7%	1,0%	,3%	100,0%
		% de microU/mL	64,9%	61,0%	62,5%	64,8%
		% del total	64,0%	,7%	,2%	64,8%
1,00		Recuento	1847	23	6	1876
		Frecuencia esperada	1849,6	20,7	5,6	1876,0
		% de SMglucosa1	98,5%	1,2%	,3%	100,0%
		% de microU/mL	35,1%	39,0%	37,5%	35,2%
		% del total	34,6%	,4%	,1%	35,2%
Total		Recuento	5260	59	16	5335
		Frecuencia esperada	5260,0	59,0	16,0	5335,0
		% de SMglucosa1	98,6%	1,1%	,3%	100,0%
		% de microU/mL	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
		% del total	98,6%	1,1%	,3%	100,0%

Tabla 15. Datos recogidos entre 2009/10.

SMglucosa1: glucemia normal (0) y elevada y por tanto característicos de síndrome metabólico (≥ 100 mg/dL) (1). TSH normal (0), hipotiroidismo (1) e hipertiroidismo (2).

La tabla 16 nos muestra una observación similar pero ahora observamos los resultados correspondientes a la segunda situación temporal. El hipotiroidismo está presente en el 1.5 % de los sujetos con valores elevados de glucemia y en el 1.4% de los que los presentan normales. En cambio el hipertiroidismo está en un 0.2% de los sujetos con valores altos de glucemia y en un 0.4% de los sujetos que tienen glucemia normal. No siendo de nuevo estadísticamente significativo (chi-cuadrado: 0.096; p: 0.757).

Tabla de contingencia

			microU/mL			Total
			,00	1,00	2,00	
SMglucosa2	,00	Recuento	1859	27	7	1893
		Frecuencia esperada	1860,1	27,4	5,5	1893,0
		% de SMglucosa2	98,2%	1,4%	,4%	100,0%
		% de microU/mL	60,9%	60,0%	77,8%	60,9%
		% del total	59,8%	,9%	,2%	60,9%
1,00		Recuento	1194	18	2	1214
		Frecuencia esperada	1192,9	17,6	3,5	1214,0
		% de SMglucosa2	98,4%	1,5%	,2%	100,0%
		% de microU/mL	39,1%	40,0%	22,2%	39,1%
		% del total	38,4%	,6%	,1%	39,1%
Total		Recuento	3053	45	9	3107
		Frecuencia esperada	3053,0	45,0	9,0	3107,0
		% de SMglucosa2	98,3%	1,4%	,3%	100,0%
		% de microU/mL	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
		% del total	98,3%	1,4%	,3%	100,0%

Tabla 16. Datos recogidos entre 2011/12.

SMglucosa2: glucemia normal (0) y elevada (1). TSH normal (0), hipotiroidismo (1) e hipertiroidismo (2).

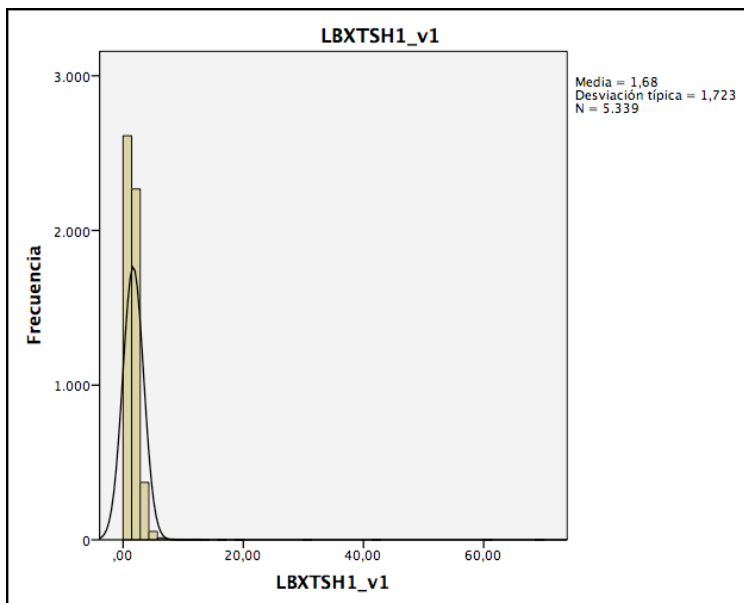


Figura 1. Histograma de distribución de frecuencia de los valores de TSH en la situación 1 (2009/10)

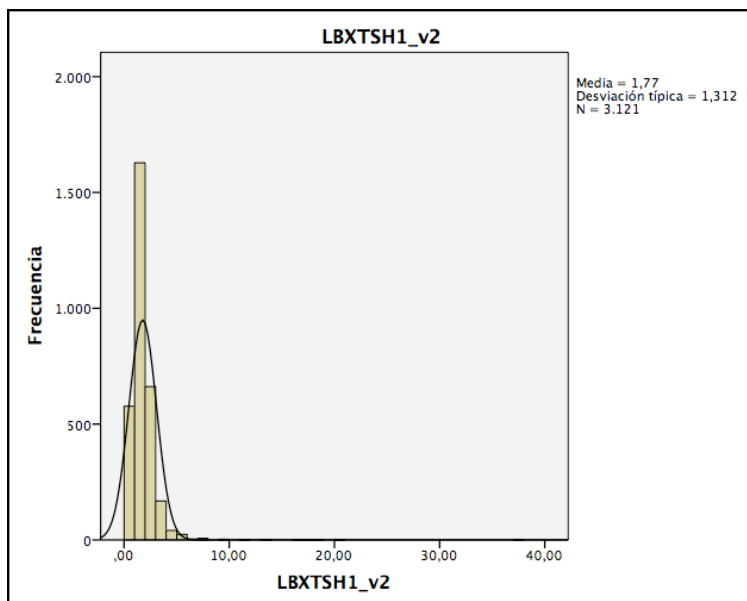


Figura 2. Histograma de distribución de frecuencia de los valores de TSH en la situación 2 (2011/12)

Hemos buscado también, el grado de correlación que había entre la TSH de la primera situación y la TSH de la segunda. Observando una $R: 0.67$ con una $p: 0.000$.

Concluyendo que el 70% del valor de la TSH en la segunda situación depende de la primera y es estadísticamente significativo.

Además hemos calculado el grado de correlación entre la TSH y cada uno de los parámetros que definen el síndrome metabólico así como de otras características antropométricas.

En la tabla 17, hemos medido las siguientes variables: la TSH, la glucosa, el colesterol total, el HDL, los triglicéridos, la TAS, la TAD, el peso, la talla, el IMC y el perímetro abdominal.

Después del análisis, encontramos relación estadísticamente significativa entre la TSH y el colesterol total ($p: 0.000$) y la TSH y los triglicéridos ($p: 0.000$), pero sin ningún valor relevante.

Correlaciones

		LBXTSH1_v1	LBXGLU_v1	LBXTC_v1	LBXHDD_v1	LBXTR_v1	BPDSYAV_v1	BPDDIAV_v1	BMXWT_v1	BMXHT_v1	BMXWAIST_v1
LBXTSH1_v1	Correlación de Pearson	1	,004	,051	,004	,063	-,021	,000	,012	,008	,002
	Sig. (bilateral)		,787	,000	,797	,000	,142	,976	,397	,583	,869
	N	5339	5335	5335	5332	5336	4872	4873	5029	5039	5040
LBXGLU_v1	Correlación de Pearson	,004	1	,063**	-,110**	,174**	,218**	,238**	,133**	-,022	,146**
	Sig. (bilateral)	,787		,000	,000	,000	,000	,000	,000	,111	,000
	N	5335	5337	5337	5334	5337	4873	4874	5030	5040	5041
LBXTC_v1	Correlación de Pearson	,051**	,063**	1	,205**	,345**	,154**	,212**	,069**	-,095**	,082**
	Sig. (bilateral)	,000	,000		,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000
	N	5335	5337	5337	5334	5337	4873	4874	5030	5040	5041
LBXHDD_v1	Correlación de Pearson	,004	-,110**	,205**	1	-,397**	-,074**	-,092**	-,123**	-,112**	-,177**
	Sig. (bilateral)	,797	,000	,000		,000	,000	,000	,000	,000	,000
	N	5332	5334	5334	5334	5334	4872	4873	5029	5039	5040
LBXTR_v1	Correlación de Pearson	,063**	,174**	,345**	-,397**	1	,148**	,187**	,101**	-,027	,146**
	Sig. (bilateral)	,000	,000	,000	,000		,000	,000	,000	,051	,000
	N	5336	5337	5337	5334	5338	4873	4874	5030	5040	5041
BPDSYAV_v1	Correlación de Pearson	-,021	,218**	,154**	-,074**	,148**	1	,819**	,147**	,011	,167**
	Sig. (bilateral)	,142	,000	,000	,000	,000		,000	,000	,453	,000
	N	4872	4873	4873	4872	4873	4874	4874	4863	4873	4874
BPDDIAV_v1	Correlación de Pearson	,000	,238**	,212**	-,092**	,187**	,819**	1	,163**	-,035	,214**
	Sig. (bilateral)	,976	,000	,000	,000	,000	,000		,000	,014	,000
	N	4873	4874	4874	4873	4874	4874	4875	4864	4874	4875
BMXWT_v1	Correlación de Pearson	,012	,133**	,069**	-,123**	,101**	,147**	,163**	1	,222**	,244**
	Sig. (bilateral)	,397	,000	,000	,000	,000	,000	,000		,000	,000
	N	5029	5030	5030	5029	5030	4863	4864	5031	5030	5031
BMXHT_v1	Correlación de Pearson	,008	-,022	-,095**	-,112**	-,027	,011	-,035	,222**	1	,112**
	Sig. (bilateral)	,583	,111	,000	,000	,051	,453	,014	,000		,000
	N	5039	5040	5040	5039	5040	4873	4874	5030	5041	5041
BMXWAIST_v1	Correlación de Pearson	,002	,146**	,082**	-,177**	,146**	,167**	,214**	,244**	,112**	1
	Sig. (bilateral)	,869	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	
	N	5040	5041	5041	5040	5041	4874	4875	5031	5041	5042

** La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

* La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

Tabla 17. Situación 1 (2009/10)

En la tabla 18, las variables a estudio han sido las mismas que en la situación anterior, con la diferencia de que se han extraído al año siguiente.

Después del análisis, encontramos que no hay relación lineal entre la TSH y ninguno de los parámetros analizados en esta situación temporal, con excepción de los triglicéridos (p: 0,000)

Correlaciones

		LBXTSH1_v2	LBXGLU_v2	LBXTC_v2	LBXHDD_v2	LBXTR_v2	BPDSYAV_v2	BPDDIAV_v2	BMXWT_v2	BMXHT_v2	BMXWAIST_v2
LBXTSH1_v2	Correlación de Pearson	1	,016	,019	-,023	,074	,013	,036	,018	-,020	-,035
	Sig. (bilateral)		,358	,282	,193	,000	,494	,061	,335	,263	,053
	N	3121	3107	3110	3105	3111	2749	2749	2983	2999	2999
LBXGLU_v2	Correlación de Pearson	,016	1	,020	-,112**	,129**	,203**	,219**	,123**	-,011	,133**
	Sig. (bilateral)	,358		,273	,000	,000	,000	,000	,000	,530	,000
	N	3107	3107	3106	3104	3107	2745	2745	2979	2995	2995
LBXTC_v2	Correlación de Pearson	,019	,020	1	,199**	,297**	,090**	,127**	,008	-,062**	,058**
	Sig. (bilateral)	,282	,273		,000	,000	,000	,000	,673	,001	,001
	N	3110	3106	3110	3105	3110	2745	2745	2979	2995	2995
LBXHDD_v2	Correlación de Pearson	-,023	-,112**	,199**	1	-,427**	-,092**	-,112**	-,218**	-,096**	-,200**
	Sig. (bilateral)	,193	,000	,000		,000	,000	,000	,000	,000	,000
	N	3105	3104	3105	3105	3105	2744	2744	2978	2994	2994
LBXTR_v2	Correlación de Pearson	,074**	,129**	,297**	-,427**	1	,147**	,159**	,134**	,000	,156**
	Sig. (bilateral)	,000	,000	,000	,000		,000	,000	,000	,982	,000
	N	3111	3107	3110	3105	3111	2746	2746	2980	2996	2996
BPDSYAV_v2	Correlación de Pearson	,013	,203**	,090**	-,092**	,147**	1	,818**	,144**	,015	,191**
	Sig. (bilateral)	,494	,000	,000	,000	,000		,000	,000	,442	,000
	N	2749	2745	2745	2744	2746	2749	2749	2733	2749	2749
BPDDIAV_v2	Correlación de Pearson	,036	,219**	,127**	-,112**	,159**	,818**	1	,202**	-,009	,240**
	Sig. (bilateral)	,061	,000	,000	,000	,000	,000		,000	,623	,000
	N	2749	2745	2745	2744	2746	2749	2749	2733	2749	2749
BMXWT_v2	Correlación de Pearson	,018	,123**	,008	-,218**	,134**	,144**	,202**	1	,351**	,411**
	Sig. (bilateral)	,335	,000	,673	,000	,000	,000	,000		,000	,000
	N	2983	2979	2979	2978	2980	2733	2733	2983	2983	2983
BMXHT_v2	Correlación de Pearson	-,020	-,011	-,062**	-,096**	,000	,015	-,009	,351**	1	,147**
	Sig. (bilateral)	,263	,530	,001	,000	,982	,442	,623	,000		,000
	N	2999	2995	2995	2994	2996	2749	2749	2983	2999	2999
BMXWAIST_v2	Correlación de Pearson	-,035	,133**	,058**	-,200**	,156**	,191**	,240**	,411**	,147**	1
	Sig. (bilateral)	,053	,000	,001	,000	,000	,000	,000	,000	,000	
	N	2999	2995	2995	2994	2996	2749	2749	2983	2999	2999

** La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

Tabla 18. Situación 2 (2011/12)

5. DISCUSIÓN

Aunque se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre la comparación de las medias de la TSH en la primera situación temporal (2009/10) y la segunda (2011/12), esa diferencia entre 1.70 y 1.77 no tiene ninguna significación biológica.

Además no existen diferencias estadísticamente significativas entre las características antropométricas medidas en nuestros trabajadores en las dos situaciones. Y a pesar de encontrarlas a nivel de los parámetros que definen el síndrome metabólico, éstas no tienen ninguna repercusión biológica.

Después de analizar los resultados recogidos en los años 2010/11 podemos concluir que la asociación entre hipotiroidismo y síndrome metabólico, que habíamos encontrado en 2009/10, se mantiene.

Se ha demostrado que el hipotiroidismo se asocia a hipertensión, aumento de valores de glucemia, triglicéridos altos y HDL baja. Siendo la relación con estas dos últimas estadísticamente significativa. Por eso el síndrome metabólico se da con mayor prevalencia en hipotiroidismo clínico.

Hipotiroidismo e hipertiroidismo, tanto abierto como subclínico, son bien conocidos que afectan el metabolismo y el sistema cardiovascular. Y se asocian con enfermedad cardíaca coronaria y aterosclerosis, probablemente debido a los cambios en el perfil lipídico.

A nivel cardíaco, el hipotiroidismo provoca bradicardia y el hipertiroidismo aumenta la frecuencia, produciendo taquicardia y mayor presencia de arritmias.

Otros estudios encontraron una relación significativa entre los niveles de TSH normal alta (hipotiroidismo) y síndrome metabólico y por tanto riesgo cardiovascular, pero sólo tres de ellos estudian la variación no lineal de los parámetros metabólicos a través de toda la gama de los valores normales de TSH, y hay casos donde no hay asociación con riesgo cardiovascular demostrada.

La relación entre la hipertensión y la TSH también fue estudiada por Gumieniak et al [9], quienes encontraron que la TSH es mayor en hipertensos en comparación con los sujetos normotensos eutiroideos. Nuestros datos apoyan esta relación,

mostrando un incremento bastante lineal de la presión arterial diastólica dentro del rango normal de TSH. Considerando que el hipertiroidismo manifiesto es una causa secundaria de hipertensión, según nuestros datos, la TSH disminuida podría proteger de la hipertensión, lo que sugiere que la hipertensión se produce sólo en hipertiroidismo clínico avanzado.

La Asociación de TSH normal con síndrome metabólico tiene implicaciones clínicas. Según nuestros datos es preferible, en cuanto a la salud cardiovascular y metabólica, tener niveles de TSH en la mitad inferior de los valores normales. Algunos autores han propuesto la posibilidad de redefinir el hipotiroidismo subclínico y bajar el límite superior normal de TSH, pero ninguna evidencia firme muestra que el tratamiento proporcionaría beneficio para el paciente.

Desde una perspectiva de salud pública sería prematuro establecer una proyección para la disfunción tiroidea subclínica y por lo tanto, para las variaciones de la TSH dentro del rango normal. Primero deben realizarse análisis de costo-beneficio y pruebas para demostrar las posibilidades de intervención útil.

Es decir, la continuidad de estos efectos adversos en toda la gama de referencia de la función tiroidea sugieren que podría ser más apropiado considerar los niveles de hormona como "factores de riesgo" para la enfermedad, en lugar de hablar de niveles "normales" o "anormales", ya que la salud absoluta no existe.

De esta manera, los valores de 'discriminación' son solo una orientación para identificar los valores límite de TSH en los cuales el tratamiento puede suponer beneficio en los pacientes y disminuir así, los resultados adversos y las complicaciones de la salud, evitando que se escapen pacientes con elevado riesgo cardiovascular y alto potencial de padecer eventos cardiovasculares.

Las recomendaciones de dieta y estilo de vida que favorecen la función tiroidea pueden ser útiles para sujetos con TSH normal alta (hipotiroideo), detectada en un análisis de rutina y para aquellos con presencia de síndrome metabólico o condiciones aun no patológicas pero que se aproximan a valores peligrosos.

Pudiendo reducir de este modo la posibilidad de aparición de eventos cardiovasculares, porque disminuimos la presencia de aterosclerosis en todos estos pacientes.

Este estudio tiene varias fortalezas. Nuestros datos se basan en una cohorte grande, utilizando procedimientos de alta calidad, que incluyen el estricto control de la colección de muestras biológicas y de los procedimientos de las pruebas de laboratorio.

Una limitación del estudio es que nuestra muestra fue restringida a los hombres; por lo tanto los resultados no pueden aplicarse a las mujeres. Sin embargo, resultados similares fueron publicadas por Park et en una gran cohorte de mujeres coreanas postmenopáusicas sanas [15]. No tenemos información para excluir a los pacientes tratados con amiodarona o medicamentos antitiroideos.

Otro punto de atención es que nuestro estudio tiene un diseño transversal y no puede usarse para probar causalidad.

6. CONCLUSIÓN

En resumen, nuestro estudio demuestra la asociación entre componentes diagnósticos del síndrome metabólico y el hipotiroidismo.

Además observamos diferencias estadísticamente significativas entre la relación del hipotiroidismo y cifras elevadas de triglicéridos y disminuidas de HDL.

Vemos que existe un mejor perfil metabólico y cardiovascular entre aquellos con mayor status funcional tiroideo, ya que incluso cifras de normalidad si se aproximan a cifras patológicas, van a aumentar la presencia de síndrome metabólico.

Por todo esto es importante el conocimiento de la enfermedad, su prevalencia y sensibilidad, así como la especificidad de las pruebas diagnosticas y las consecuencias clínicas del diagnóstico precoz, ya que el tratamiento supone una disminución del riesgo cardiovascular y de sufrir eventos coronarios y cerebrovasculares en un futuro.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Laclaustra M, Sendim M, Hurtado-Roca Y, et al. Relation between thyroid function values in the normal range and metabolic syndrome in Spanish men. Elsevier Editorial System(tm) for Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases, sometido.
2. Mullur R, Liu Y-Y, Brent GA. Thyroid hormone regulation of metabolism. *Physiol Rev* 2014;94:355–82.
3. Wang CY, Chang TC, Chen MF. Associations between subclinical thyroid disease and metabolic syndrome. *Endocr J* 2012;59:911–7.
4. Biondi B. The Normal TSH Reference Range: What Has Changed in the Last Decade? *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2013;98:3584–7.
5. Waring AC, Rodondi N, Harrison S, Kanaya AM, Simonsick EM, Miljkovic I, et al. Thyroid function and prevalent and incident metabolic syndrome in older adults: the Health, Ageing and Body Composition Study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012;76:911–8.
6. Taylor PN, Razvi S, Pearce SH, Dayan CM. A Review of the Clinical Consequences of Variation in Thyroid Function Within the Reference Range. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2013;98:3562–71.
7. Brabant G, Beck-Peccoz P, Jarzab B, Laurberg P, Orgiazzi J, Szabolcs I, et al. Is there a need to redefine the upper normal limit of TSH? *Eur J Endocrinol* 2006;154:633–7.
8. Iwen KA, Schröder E, Brabant G. Thyroid hormones and the metabolic syndrome. *EurThyroid J* 2013;2:83–92.
9. Gumieniak O, Perlstein TS, Hopkins PN, Brown NJ, Murphey LJ, Jeunemaitre X, et al. Thyroid function and blood pressure homeostasis in euthyroid subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3455–61.
10. Laclaustra M, Corella D, Ordovas JM. Metabolic syndrome pathophysiology: the role of adipose tissue. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2007;17:125–39.
11. Chin K-Y, Ima-Nirwana S, Mohamed IN, Aminuddin A, Johari MH, Ngah WZW. The relationships between thyroid hormones and thyroid-stimulating hormone with lipid profile in euthyroid men. *Int J Med Sci* 2014;11:349–55.
12. Santini F, Galli G, Maffei M, Fierabracci P, Pelosini C, Marsili A, et al. Acute exogenous TSH administration stimulates leptin secretion in vivo. *Eur J Endocrinol* 2010;163:63–7.
13. Roos A, Bakker SJ, Links TP, Gans RO, Wolffenbuttel BH. Thyroid function is associated with components of the metabolic syndrome in euthyroid subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:491–6
14. Klein I, Danzi S. Thyroid disease and the heart. *Circulation* 2007;116:1725–35.
15. Park HT, Cho GJ, Ahn KH, Shin JH, Hong SC, Kim T, et al. Thyroid stimulating hormone is associated with metabolic syndrome in euthyroid postmenopausal women. *Maturitas* 2009;62:301–5.

16. Singh S, Duggal J, Molnar J, Maldonado F, Barsano CP, Arora R. Impact of subclinical thyroid disorders on coronary heart disease, cardiovascular and all-cause mortality: a meta-analysis. *Int J Cardiol* 2008;125:41–8
17. Volzke H, Schwahn C, Wallaschofski H, Dorr M. Thyroid Dysfunction and Mortality. *J Clin Endocrinol Metab*, July 2007, 92(7):2421–2429
18. Sorisky A, Bell A, Gagnon A. TSH receptor in adipose cells. *Horm Metab Res* 2000;32:468–74
19. Villar HCCE, Saconato H, Valente O, Atallah AN. Thyroid hormone replacement for subclinical hypothyroidism. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD003419.
20. Helfand M, U.S. Preventive Services Task Force. Screening for subclinical thyroid dysfunction in nonpregnant adults: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2004;140:128–41.
21. Cappola AR, Ladenson PW. Hypothyroidism and atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2438–44.
22. Franco M, Chávez E, Pérez-Méndez O. Pleiotropic effects of thyroid hormones: learning from hypothyroidism. *J Thyroid Res* 2011;2011:321030.
23. Ochs N, Auer R, Bauer DC, Nanchen D, Gussekloo J, Cornuz J, et al. Meta-analysis: subclinical thyroid dysfunction and the risk for coronary heart disease and mortality. *Ann Intern Med* 2008;148:832–45
24. Casanovas JA, Alcaide V, Civeira F, Guallar E, Ibañez B, Borreguero JJ, et al. Aragon workers' health study--design and cohort description. *BMC Cardiovasc Disord* 2012;12:45–45.
25. Imaizumi M, Akahoshi M, Ichimaru S, Nakashima E, Hida A, Soda M, et al. Risk for ischemic heart disease and all-cause mortality in subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3365–70.