



Universidad
Zaragoza

Revisión bibliográfica sobre la relación de la Enfermedad Tiroidea Subclínica y Factores de Riesgo Cardiovascular

Literature Review of the Relationship between
Subclinical Thyroid Disease and Cardiovascular
Risk Factors

Autora: Laura Pastor Alconchel
Directora: María Belén Moreno Franco

Trabajo Fin de Grado Medicina

Departamento de Microbiología, Medicina Preventiva y Salud Pública

ÍNDICE

RESUMEN	2
ABSTRACT	3
LISTADO ABREVIATURAS	4
1. INTRODUCCIÓN	
1.1 Descripción	5
1.2 Clínica	6
1.3 Factores de riesgo y protectores	6
1.4 Epidemiología	7
1.5 Justificación	8
1.6 Objetivos	8
2. MATERIAL Y MÉTODOS	
2.1 Fuentes bibliográficas consultadas	9
2.2 Estrategia de búsqueda	9
2.3 Criterios de inclusión y exclusión	10
2.4 Evaluación, síntesis y clasificación de la evidencia científica	11
3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	12
3.1 Diabetes Mellitus tipo 2	14
3.2 Obesidad	17
3.2.1 Índice masa corporal	17
3.2.2 Circunferencia de cintura	17
3.2.3 Medidas de adiposidad	18
3.3 Dislipemia	19
3.3.1 Colesterol total	19
3.3.2 Colesterol LDL	20
3.3.3 Colesterol HDL	20
3.3.4 Colesterol no-HDL	21
3.3.5 Cocientes LDL/HDL y CT/HDL	21
3.3.6 Triglicéridos	22
3.4 Presión Arterial	24
3.4.1 Presión de pulso	26
3.5 Síndrome metabólico	26
3.6 Aterosclerosis subclínica	28
4. CONCLUSIÓN	31
5. BIBLIOGRAFÍA	32
6. ANEXOS	38

RESUMEN

Fundamento: La glándula tiroides es la encargada de regular el crecimiento, desarrollo y metabolismo. La enfermedad tiroidea subclínica (ETS) es un trastorno funcional asintomático de ésta, dándose una alteración de los valores de la hormona estimulante del tiroides (TSH), sin afectar a las hormonas tiroideas. Es un problema prevalente, como las enfermedades cardiovasculares, primera causa de muerte mundial. El objetivo de este estudio fue evaluar la relación de la ETS con los factores de riesgo cardiovascular (FRCV).

Diseño: Revisión de la literatura desde diciembre de 2017 hasta diciembre de 2008.

Resultados: Se hallaron 31 artículos válidos. No se encontraron resultados clarificadores sobre la relación de la TSH con la diabetes mellitus 2, presión arterial o síndrome metabólico. En su relación con la obesidad, no se aclara si la TSH es una consecuencia o una causa de ésta, pero se ve una relación con el índice de adiposidad subcutáneo que podría ser el más sensible para su medida. De los lípidos, la mayor relevancia la suscitan los triglicéridos, colesterol HDL y no-HDL, se podría explicar su relación por medio de las partículas VLDL y la transferencia de ésteres de colesterol en plasma. En relación con la aterosclerosis subclínica, podría llegar a considerarse en un futuro a la TSH como marcador independiente de riesgo.

Conclusión: Los artículos disponibles eran observacionales, lo que no permite extraer conclusiones causa-efecto de la TSH sobre los FRCV. Aunque podrían servir como planteamiento de hipótesis para futuros trabajos. Se considera necesario realizar estudios de tipo intervencionista para aclarar estas relaciones.

Palabras clave: Enfermedad tiroidea subclínica; Factor de riesgo cardiovascular; TSH

ABSTRACT

Background: The thyroid gland is the main regulator of normal growth, development and metabolism. Subclinical thyroid disease (STD) is an asymptomatic functional disorder of it, in which the normal TSH values are altered without changes in thyroid hormones. This is a prevalent problem as cardiovascular disease is, first worldwide cause of death. The aim of this study was asses the relationship between STD and cardiovascular risk factors (CVRF).

Design: Literature review from December 2017 to December 2008.

Results: 31 articles were identified. There were no clarifying results about relationship of TSH with diabetes mellitus 2, blood pressure or metabolic syndrome. In relation with obesity, it wasn't clarify if TSH was a consequence or a cause of it, but it was seen a relationship with the subcutaneous adiposity index which could be more sensible for its measure. Talking about lipids, the most relevant information was about triglycerides, HDL and no-HDL cholesterol. This relationship could be explained by VLDL particles and the cholesterol ester transfer in plasma. Regarding subclinical atherosclerosis, the relationship of TSH with intima media thickness was the most consistent; TSH could become an independent risk factor in the future.

Conclusion: All available articles were observational, what didn't allow us to draw conclusions of cause-effect relationship of TSH with CVRF. However, this information could be used as a hypothesis approach for future studies. Interventional studies are considered necessary to clarify these relationships.

Keywords: Subclinical thyroid disease; Cardiovascular Risk Factors; TSH

LISTADO DE ABREVIATURAS

AD: Antidiabéticos	IAV: Índice de adiposidad visceral
ATP III: <i>National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III</i>	ICC: Índice cintura/cadera
CAA: Calcificación aórtica abdominal	IMC: Índice de masa corporal
CC: Circunferencia de cintura	PA: Presión arterial
CET: Colesterol-éster transferasa	PAD: Presión arterial diastólica
CT: Colesterol total	PAS: Presión arterial sistólica
DM2: Diabetes mellitus 2	PP: Presión de pulso
ECV: enfermedad cardiovascular	RCV: Riesgo cardiovascular
EMI: Espesor miointimal	RI: Resistencia a la insulina
ETS: Enfermedad tiroidea subclínica	SM: Síndrome metabólico
FID: Federación internacional de diabetes	TAS: Tejido adiposo subcutáneo
FRCV: Factores de riesgo cardiovascular	TAT: Tejido adiposo periaórtico torácico
FT: Función tiroidea	TCMD: TC multidetector
GBA: Glucosa basal en ayunas	TG: Triglicéridos
HbA1c: Hemoglobina glicada	TSH: Hormona estimulante de la tiroides
Hiper-SC: Hipertiroidismo subclínico	TTOG: Test de tolerancia oral a la glucosa
HSC: Hipotiroidismo subclínico	T3L: Triiodotironina libre
HT: Hormonas tiroideas	T4L: Tiroxina libre
HTA: Hipertensión arterial	VOP: Velocidad de la onda de pulso

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Descripción

Las hormonas tiroideas (HT) regulan procesos metabólicos esenciales para el normal crecimiento y desarrollo del individuo y el metabolismo de lípidos e hidratos de carbono. Así también regulan el equilibrio entre el almacenamiento y gasto de energía. Actúan principalmente sobre cerebro, tejido graso, músculo esquelético, hígado y páncreas (1).

La tiroides es una glándula altamente vascularizada constituida por dos lóbulos, unidos por una fina banda de tejido llamado istmo, estando cada uno a un lado de la tráquea. Está compuesta por dos tipos de células, las células foliculares que secretan las hormonas tiroideas y las células parafoliculares que secretan calcitonina, regulando así el metabolismo y los niveles de calcio en sangre respectivamente (2).

La hipófisis, junto al hipotálamo (ambos situados a nivel cerebral), es considerada la “glándula maestra” (3) ya que se encarga de las complejas funciones reguladoras de otras muchas glándulas (3). El hipotálamo secreta la hormona liberadora de tirotropina, la cual estimula a la hipófisis para que secrete tirotropina (TSH). Ésta llega a la tiroides por medio del torrente sanguíneo y se une a sus receptores, controlando la producción y liberación de las hormonas tiroideas, tiroxina (T4) y triiodotironina (T3), que a su vez inhiben la liberación de TSH (proceso llamado retroalimentación) (4).

En su mayor parte, las hormonas tiroideas se transportan en sangre unidas a proteínas, siendo la porción libre de éstas (T3L y T4L) la que se une a su receptor en el órgano diana desempeñando su acción (4). Aquí también se produce la conversión de T4 a T3, siendo esta última la más activa metabólicamente (5).

La ETS constituye uno de los problemas sanitarios más prevalentes en nuestro medio. Es un trastorno funcional asintomático de la glándula tiroides, incluye el hipertiroidismo subclínico (Hiper-SC) y el hipotiroidismo subclínico (HSC). Los pacientes con hiper-SC tienen niveles de TSH menores de 0.4 mIU/l, mientras que en el HSC los niveles

están por encima de 4.0 mIU/l, pudiendo variar ligeramente el rango de normalidad de la TSH en función del laboratorio que los mide (6). La diferencia con la enfermedad tiroidea clínica es que en ésta se producen alteraciones en los valores de T3, T4 o T4-L, mientras que en la ETS estos valores son normales. Es este hecho, la presencia de exceso de hormonas producidas por la tiroides, en el caso del hipertiroidismo, o el defecto de éstas, en el hipotiroidismo, lo que conlleva la manifestación de la sintomatología propia de la enfermedad, que si se manifiesta en la ETS es de forma inespecífica, la cual podría considerarse como una fase “pre-clínica”.

1.2 Clínica

El hipotiroidismo suele asociarse a tiroiditis crónica autoinmune (7) (también llamada Enfermedad de Hashimoto), debida a la presencia de anticuerpos anti-tiroideos (antiperoxidasa y antitiroglobulina principalmente) que permiten, aunque se desconoce el mecanismo exacto, junto con factores genéticos y ambientales que se desarrolle la enfermedad (7). De hecho, la presencia de auto-anticuerpos en el HSC ayuda a predecir su progresión a clínico (8). Otras causas, son la ingesta de fármacos con yodo, como por ejemplo la amiodarona o litio y la radioterapia (7). Su clínica va desde síntomas leves como aumento de peso, estreñimiento, fatiga, letargia o intolerancia al frío, hasta otros fenómenos como el coma mixedematoso (7), situación de extrema gravedad.

El hipertiroidismo se relaciona principalmente con la enfermedad de Graves, la cual es autoinmune, y dentro de su etiología, aunque menos común, encontramos el bocio multinodular tóxico y el adenoma tóxico solitario (9). La sintomatología más frecuente que muestran los pacientes incluye palpitaciones, temblor, disminución de peso con aumento de apetito, sudor o taquicardias (10).

1.3 Factores de riesgo y protectores

Se ha comprobado que son enfermedades no solo con predominio en el sexo femenino, sino también en personas de mayor edad (>65 años), ligeramente en la etnia blanca sobre otras (7,9), en zonas con déficit o aporte excesivo de yodo (11) y en relación con otras enfermedades autoinmunes (Ej. Enfermedad celiaca) (7).

Bien es cierto que hay una clara relación entre la enfermedad tiroidea clínica y su repercusión sobre distintos FRCV. En el hipotiroidismo, el sistema cardiovascular es el que más ha sido estudiado, viéndose que produce un aumento de la resistencia vascular (7), del espesor miointimal (EMI) arterial y con ello hipertensión arterial (HTA), disminución del gasto cardiaco, de la función ventricular izquierda y disfunción diastólica (12). También se ha visto que tiene una mayor prevalencia de componentes del síndrome metabólico (SM), incluyendo la HTA ya mencionada, aumento de la circunferencia de la cintura (CC), triglicéridos (TG) (13), colesterol total (CT) y proteínas de baja densidad (LDL-c) (7,14,15). Respecto a la lipoproteína Apo1 (directamente relacionada con colesterol HDL) no hay información concluyente sobre si disminuye (16) o si no se altera (14,15).

Por otro lado en el hipertiroidismo, se ha visto el desarrollo de FRCV como HTA sistólica (9) o arritmias como la fibrilación auricular, viéndose en un estudio (17) un riesgo tres veces mayor de padecer esta arritmia en personas mayores de 60 años con hipertiroidismo en comparación con sus controles eutiroideos.

La gran mayoría de información disponible actualmente hace referencia a la enfermedad tiroidea clínica. La ETS es un paso previo, ya que en la mayor parte de los casos acaba evolucionando a enfermedad clínica, habiendo pacientes que regresan a valores normales de TSH, siendo limitados los datos que se conocen sobre el riesgo de progresión a ésta (7). Así pues, las causas son las mismas y en caso de manifestar algún síntoma y signo también, pero se dan de forma atenuada (7).

1.4 Epidemiología

Un meta-análisis (18) que recoge los datos de 17 artículos sobre la incidencia y prevalencia de la enfermedad tiroidea en 9 países europeos, sin restricciones de edad, se habla de una prevalencia del 6,71% de enfermedad tiroidea sin diagnosticar en Europa (siendo el 80,1% enfermedad subclínica), así como de prevalencia de disfunción tiroidea de un 3,82% (85,2% subclínica) y de una incidencia de 259,12 por 100.000

personas por año. Viéndose en cada una de estas categorías un predominio por parte del sexo femenino.

1.5 Justificación

La información conocida sobre la repercusión que tiene la enfermedad tiroidea clínica sobre el organismo, por medio de la acción de T4 y T3, es notable. Por ello se plantea este trabajo, para intentar averiguar qué parte de esta repercusión podría deberse solamente a las variaciones de la TSH en la ETS o incluso a valores que se encuentren dentro de los límites de la normalidad. Así también, la OMS estima que 15 millones de personas fallecen por enfermedad cardiovascular (ECV) al año (19), siendo la primera causa de muerte a nivel mundial. El riesgo de ECV en un paciente aumenta de forma exponencial con el número de FRCV que éste tiene. Por ello, se decide recabar la información publicada sobre la relación de los niveles de la TSH respecto a distintos FRCV, con el propósito de clarificar, si ésta por si sola puede tener una importante repercusión en nuestra salud.

1.6 Objetivos

En el presente trabajo se pretende valorar los efectos de la ETS sobre distintos FRCV, como son la Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), obesidad, dislipemia, síndrome metabólico, hipertensión arterial y aterosclerosis.

2. MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una revisión bibliográfica de la literatura científica existente desde diciembre de 2017 hasta diciembre de 2008.

2.1 Fuentes bibliográficas consultadas

Para la búsqueda del material de estudio, se consultó la base de datos MEDLINE (Pubmed).

2.2 Estrategia de búsqueda

Para optimizar el rendimiento de la búsqueda de información en estas bases de datos, se consideró transformar la pregunta de investigación en una pregunta específica, utilizando los componentes del sistema establecido por la medicina basada en la evidencia, el método PICO (Pregunta, Intervención, Comparación, Outcome). Los términos utilizados se muestran en la siguiente tabla:

Pregunta	Intervención	Comparación	Outcome
Paciente con/sin FRCV	Exposición a enfermedad tiroidea subclínica	Valores normales de la TSH	Aumento de FRCV

Tabla 1. Método PICO

Los términos utilizados en el sistema PICO fueron traducidos también al inglés. Los límites que se establecieron para la recuperación de los artículos fueron restringidos al idioma inglés y español, seleccionando artículos publicados desde diciembre del 2008 hasta diciembre de 2017. Así mismo, se centró la búsqueda en estudios realizados en humanos, que estuvieran disponibles y fueran gratuitos. Tras la formulación de la pregunta, se procedió a la búsqueda de artículos en PUBMED. Primero se buscaron los términos seleccionados en el MESH y posteriormente fueron combinados de la siguiente manera:

((subclinical thyroid disease) AND "Obesity"[Mesh]) OR ((subclinical thyroid disease) AND "Diabetes Mellitus"[Mesh]) OR ((subclinical thyroid disease) AND "Body Mass Index"[Mesh]) OR ((subclinical thyroid disease) AND "Atherosclerosis"[Mesh]) OR ((subclinical thyroid disease) AND "Hypertension"[Mesh]) OR ((subclinical thyroid disease) AND "Metabolic Syndrome"[Mesh]) OR ((subclinical thyroid disease) AND "Cardiovascular Diseases"[Mesh])

2.3 Criterios de inclusión y exclusión

Tras analizar los resúmenes, se incluyeron aquellos que cumplían los siguientes criterios:

Tipo de población: Estudios realizados en adultos mayores de 18 años.

Diseño del estudio: Revisiones sistemáticas y metaanálisis, estudios de cohorte y estudios de casos-control y estudios transversales

Idioma: Inglés y español.

Fecha: Desde diciembre de 2017 hasta diciembre de 2008

Se seleccionaron artículos que usaran rangos de TSH aceptables (0,2 - 0,55 mUI/l en el límite inferior y de 3.5 - 5.5 mUI/l en el superior), así como aquellos artículos que buscaran la repercusión de la TSH en los distintos FRCV y no a la inversa.

No se utilizaron aquellos artículos que basan su estudio en los percentiles de TSH de la muestra, puesto que no sería reproducible posteriormente; estudios en situaciones fisiológicas especiales (ejemplo el embarazo o postmenopausia) o aquellos con patologías crónicas de base (ej. Fracaso renal, cardiaco o hepático crónico), poblaciones de países muy diferentes a la que encontramos en Europa (ej. Uganda, México o Irán), aquellos que se basan en enfermedades concretas del tiroides (ej. bocio o nódulos tiroideos) y los que estudiaban la relación de la TSH con medicamentos en relación a los FRCV seleccionados (ej. Metformina o L-tyroxina).

2.4 Evaluación, síntesis y clasificación de la evidencia científica

La calidad de la evidencia científica de los artículos obtenidos se clasificó siguiendo los criterios utilizados por la Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) (Anexo 1).

NIVEL DE EVIDENCIA	TIPO DE ESTUDIO
Ia	Meta-análisis de ensayos clínicos controlados y aleatorizados
Ib	Ensayo clínico controlado y aleatorizado
IIa	Estudio prospectivo controlado, bien diseñado y sin aleatorizar
IIb	Estudios casi experimental, bien diseñado
III	Estudios descriptivos no experimentales, bien diseñados (estudios comparativos, casos y controles)
IV	Documentos u opiniones de expertos y/o experiencias clínicas de autoridades de prestigio
GRADO DE RECOMENDACIÓN	NIVEL DE EVIDENCIA
A	Buena. Recoge los niveles de evidencia científica Ia y Ib
B	Moderada. Recoge los niveles de evidencia científica IIa, IIb y III
C	Regular. Opiniones de expertos. Recoge el nivel de evidencia IV
X	Mala

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En la figura se muestra el diagrama de flujo de la búsqueda realizada con los principales resultados obtenidos.



La primera preselección resultó en 137 artículos que encajaban dentro de la pregunta a investigar. Tras la lectura de los resúmenes correspondientes, quedaron un total de 55 estudios para ser evaluados más profundamente. Tras leerlos y revisar bibliografías correspondientes en busca de artículos que pudieran ser de utilidad y la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión anteriormente expuestos, quedaron un total de 31 artículos para el análisis final.

Los estudios revisados, con sus características más relevantes y clasificación de la evidencia científica se muestran agrupados según los cinco FRCV estudiados en las tablas mostradas en el apartado 6.

Previamente cabe aclarar:

1. Los valores para las variables usadas para definir la DM2 fueron los siguientes: Glucosa Basal en Ayunas (GBA) ≥ 126 mg/dl; glucosa aleatoria ≥ 200 mg/dl ; Hemoglobina glicada (HbA1c) $\geq 6.5\%$; Test de Tolerancia Oral a la Glucosa (TTOG) ≥ 200 mg/dl ; toma de medicación antidiabética (AD). También hay medida de resistencia a la insulina (RI) con el índice de Resistencia a la Insulina: HOMA-IR: (insulina en ayunas x glucosa en ayunas) / 22.5 ó con HOMA%S que mide el porcentaje de sensibilidad a la insulina (a menor porcentaje, mayor RI).

2. Los artículos centrados en el SM utilizan para medirlo dos versiones de criterios diferentes (tabla 2). Una de ellas pertenece a la *Federación Internacional de Diabetes* (IDF, sus siglas en inglés) y la otra al *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III* (ATP III). Constituyendo la mayor diferencia entre ambas, que la IDF considera como necesaria la obesidad abdominal para el diagnóstico de SM (CC ≥ 80 cm en mujeres y ≥ 94 cm en hombres) y la ATP III la incluye como uno de los 5 criterios posibles para el diagnóstico, pero pudiendo estar ausente (≥ 88 cm en mujeres y 102 cm en hombres).

	ATP III	IDF
Triglicéridos mayor o igual a 150 mg/dl	X	X
HDL < 40 mg/dl en varones y 50 mg/dl en mujeres	X	X
Presión Arterial > 130/85 mmHg	X	X
Insulino Resistencia (IR)	X	
Glucosa en ayunas mayor de 100mg/dl	X	X
Glucosa 2h: 140 mg/dl		
Obesidad abdominal	X	X
Índice de masa corporal elevado		
Microalbuminuria		
Factores de riesgo y diagnósticos	3 más IR	Obesidad abdominal

Tabla 2. Diferencias ATP III e IFD sobre SM²⁰

3.1 Diabetes Mellitus tipo 2

En esta primera comparativa, vemos que hay autores que sí hallaron correlación entre los niveles de TSH y la DM2. Por un lado, L Chaker et al. (21) encontraron que con una función tiroidea (FT) normal-baja (niveles más altos de TSH dentro de la normalidad) se producía un incremento en el riesgo de desarrollar DM2 o de progresar a ésta por parte de sujetos prediabéticos. Por otro lado, Jun J et al. (22) defendían que de lo que dependía este aumento del riesgo, no era de los niveles basales de TSH en sí mismos, con los que no encontraron relación ni con la DM2 ni con la RI, sino que eran los incrementos en el tiempo de esta hormona los que se asociaban con el empeoramiento de los parámetros metabólicos y con el incremento del riesgo de desarrollar DM2 (22). Constataron que su participación en el debut de DM2, no consistía en un incremento brusco de los niveles de TSH en un momento puntual sino en su incremento progresivo en el tiempo.

En los pacientes prediabéticos o aquellos que progresaron a hipotiroidismo durante el tiempo de estudio, el riesgo inicial se mantuvo igual en aquellos sujetos con tolerancia normal a la glucosa y estatus eutiroideo hasta el final del seguimiento (22). Además, se vio que el riesgo no sólo estaba asociado a los niveles más altos de TSH, sino que aquellos sujetos que se encontraban al inicio con TSH < percentil 50, incluyendo sujetos sanos y anticuerpos antitiroideos negativos, pero con incrementos lineales importantes o drásticos de TSH, tuvieron gran susceptibilidad de desarrollar la enfermedad (22), lo que podría sugerir que la influencia de la TSH no depende de los valores en un momento determinado, sino que serían los cambios de valor en el tiempo, los que determinarían la susceptibilidad de desarrollar la enfermedad, y que con incrementos más bruscos, mayor era esta posibilidad. Es por ello por lo que sería aconsejable hacer estudios en los cuales se midiera la variación de TSH en el tiempo y no únicamente al comienzo, como hacen la mayoría de estudios encontrados.

También se estudió la presencia de RI en el HSC, que aunque no constituya de por sí una enfermedad, sí que predispone al desarrollo de la DM2. Diversos estudios encontraron un índice HOMA elevado, bien en HSC (23) o en rango eutiroideo alto (41) o un HOMA%S (índice de sensibilidad a la insulina) (sin alcanzar significación

estadística al eliminar del análisis a los participantes con glucosa alterada en ayunas) (42) y un índice de Matsuda (23) disminuidos en relación con la TSH, sugiriendo la presencia de RI en estos sujetos, aunque se encontró un estudio que no halló asociación significativa entre TSH y HOMA-IR, en mujeres eutiroideas (26). Este último estudio podría haberse visto influido por la alta prevalencia de obesidad y sobrepeso en este grupo de mujeres eutiroideas. Esta sería una medición in vivo de RI; al medirla in vitro (23), mediante la estimulación en monocitos de la traslocación de transportadores de glucosa (GLUT4) mediada por insulina, se vio alterada dicha traslocación de estos transportadores en el HSC, en comparación con el grupo control eutiroideo, lo que hablaría de una mayor RI por parte de HSC.

Por otro lado, también se encontraron dos estudios que facilitaban resultados totalmente diferentes, uno de ellos no vio asociación consistente (24) entre los niveles de TSH ni con la prevalencia ni la incidencia de DM2. El segundo hablaba de una correlación negativa de la TSH con prevalencia de DM2 pero sólo en varones, en mujeres no se encontraron diferencias significativas (25). Esto se podría explicar por el menor número de mujeres a estudio y porque la prevalencia de DM2 en éstas era bastante más baja (7.7% vs 16.2%) o también podría ser por la influencia de las hormonas sexuales en uno y otro sexo, ya que parece que éstas podrían tener influencia sobre la regulación tiroidea.

Todo lo contrario estipularon L Chaker et al. (21) que no encontraron esta correlación con la FT elevada. De hecho, aunque siempre se ha relacionado el hipertiroidismo como factor contribuyente a la diabetes, en este caso la FT elevada y elevada-normal se mostraron como factores protectores para el desarrollo DM2. Pudiera ser que la RI en estos pacientes estuviera contrarrestada con otros mecanismos asociados con el exceso prolongado de HT en la función de las células beta y el aumento de secreción de insulina (21).

Por último, haremos referencia a la relación con GBA y la HbA1c que es un excelente medidor del estado de la glucosa del paciente en los últimos 2-3 meses. Aunque hay un estudio que no encontraba relación entre TSH y DM2 (24), sí que vio asociación entre individuos con TSH baja (en rango eutiroideo) con niveles altos de HbA1c, lo que podría hablar de relación del hipertiroidismo con DM2 (siendo una relación no bien

controlada); y otro estudio (22) que sí que asoció las variaciones en la hormona con las de la HbA1c pero no encontró relación de la TSH con la GBA. Por otro lado, varios artículos mostraron una asociación positiva de la TSH con la GBA (26, 41, 49), aunque uno de ellos hablaba de varones, siendo más significativo en los rangos eutiroideos inferiores a 2.1 mUI/l (41). Por otro lado Ruhla et al (42) y Giandalia et al. (28) no encontraron relación significativa de la GBA con TSH, ni con HBA1c en el último caso (28).

Cabe destacar, que aunque los resultados obtenidos no aclaren la relación entre la TSH y DM2, sí que parecen apuntar hacia una relación entre los valores séricos de TSH y la RI, aunque en alguno de los casos no tenga relevancia clínica (23), ya que se considera la principal causa contribuyente para el desarrollo de DM2, debido a que disregula el metabolismo de la glucosa en el adipocito, músculo e hígado y altera la secreción pancreática por las células beta. A día de hoy se sabe que el hiperSC y el HSC, contribuyen a la RI periférica, la cual genera una intolerancia a la glucosa, así como de disminución de la sensibilidad insulínica por parte de estos tejidos (adiposo, muscular,...). Es por ello, que algunos de los resultados encontrados en la revisión, podrían apuntar a que parte de esta acción fuera debida a la mediación de niveles elevados dentro del rango eutiroideo de TSH y fuera de éste, como bien se ha visto en la medida de índices de RI o de sensibilidad a la insulina; incluso uno de los estudios encontró en su medición in vitro la disminución de transportadores de glucosa GLUT4 en la membrana de monocitos en HSC, aunque estos no sean la diana principal de la insulina.

Es de importancia que ninguno de los estudios utiliza el clamps euglucémico-hiperinsulinémico que es la prueba considerada gold standard para determinar la RI. A su vez, ninguno de los estudios era de intervención, por lo que para la obtención de datos se recomienda continuar con investigaciones de tipo ensayos clínicos, ya que serían estos los que nos permitirían obtener o desestimar definitivamente esta relación causa-efecto.

3.2 Obesidad

3.2.1 Índice de masa corporal

Uno de los principales parámetros que se utiliza para valorar la obesidad de los pacientes es el índice de masa corporal (IMC), en su relación con la TSH encontramos resultados dispares; por un lado varios artículos hablaban a favor de asociación significativa del IMC con los valores de TSH (26,28,35,36,41,42,45).

Lee et al. (36), estimaron que un incremento de 1 mIU/l de TSH asociaba un aumento de 0.19 kg/m² de IMC, que tenía significación estadística, pero no tendría gran relevancia en la clínica. En el caso de Ruhla et al. (42) encontraron una correlación débil positiva pero significativa de la TSH con el IMC en todo el rango eutiroideo, aunque el valor de la TSH sólo contribuía al 0.7% de la variación del IMC. Al dividir el cohorte en dos grupos, TSH normal-baja (0.3-2.5 mIU/l) y TSH normal-alta (2.5-4.5mIU/l), en el primer grupo la asociación con IMC no era significativa. Esto concuerda con otros tres estudios que apreciaron esta relación del IMC con TSH en rango de HSC (45), en valores eutiroideos pero cercanos a rangos de TSH hipotiroideos en varones (41) o apreciaban estadísticamente mayores valores de IMC en el 4º cuartil (TSH media: 4.97 ± 0.10) comparado con el 1º (TSH media: 1.19 ± 0.02) (35).

Por otro lado, una serie de estudios no encontraron asociación entre ambos parámetros. Bien donde sólo valoraban rango eutiroideo de la TSH (29,30,32,38), comparaban grupo SCH con grupo control (49,51) o un estudio en mayores entre 70-79 años que sólo excluyó a hipertiroideos clínicos (40).

3.2.2 Circunferencia de cintura

Otros dos parámetros utilizados en la práctica clínica para valorar la obesidad son la CC y el índice cintura/cadera (ICC). Tres estudios vieron asociación importante entre TSH y CC, uno en una población de mujeres eutiroideas (26), otro en población eutiroidea sin diferenciación entre sexos (36) y en el último, Giandalia et al (28) encontraron que la CC era significativamente mayor con el incremento de TSH del 1º cuartil (0.28-0.90) al 4º (1.91-4.00 mIU/l) en DM2 eutiroideos, aunque en el análisis por sexos sólo se mantenía esta asociación positiva en el femenino. En el lado contrario, varios artículos no encontraron asociación significativa en eutiroideos (30,32,38) y en

poblaciones especiales, ≥ 55 años (39) o entre 70-79 años (40), que incluían población con HSC. En el caso del ICC ningún estudio halló asociación significativa con la TSH (30,32).

3.2.3 Medidas de adiposidad

En los estudios revisados se valoraron diversas medidas de adiposidad corporal. Lee et al (36) estudiaron el tejido adiposo subcutáneo (TAS), para ellos el incremento de 1 mIU/l de TSH basal se asociaba con mayor volumen de TAS ($\beta = 38.8 \text{ cm}^3$), sin asociarse los cambios longitudinales de TSH con los cambios en la distribución de grasa corporal en el seguimiento. También Alevizaki et al (32) encontraron relación de TSH y grosor del TAS pero dependiente de sexo, edad y estatus de fumador.

En el caso de Ayürek et al (37) se estudió el tejido adiposo periaórtico torácico (TAT), considerado nuevo marcador de aterosclerosis subclínica, encontrando niveles significativamente mayores de éste en HSC que en los controles eutiroides y una fuerte correlación del TAT con la TSH.

Respecto al índice de adiposidad visceral (IAV), propuesto como marcador de disfunción adiposa y riesgo cardiovascular (RCV), Lee et al no encontraron relación significativa con la TSH y Giandalia et al (28) vieron que cuando la TSH > 2.5 mIU/l el nivel del IAV era significativamente mayor.

La glándula tiroides juega un papel importante en la regulación basal del gasto de energía y por ello su disfunción se ha relacionado siempre con las fluctuaciones en el peso, aunque su relación etiológica no está clara. Así, los resultados obtenidos en esta revisión no ayudan a clarificar dicha situación, si bien es cierto que diversos artículos abogaban por una relación entre la TSH y el IMC o CC, en la mayoría de casos podríamos considerar que no son datos que aporten relevancia a la práctica clínica. Por otro lado, no se tiene claro, si el aumento de la TSH es una consecuencia o la causa de la ganancia de peso, podría deberse a una alteración del eje hipotálamo-hipofisario que al verse alterado por la leptina, hormona producida por los adipocitos, aumentara la producción de TSH en obesos; o fuera a la inversa y la TSH contribuyera al aumento de células adipocitarias y con ello al incremento de leptina (situación no estudiada en

nuestro trabajo), ya que también hay estudios que reflejan una disminución de valores de TSH tras la pérdida de peso de los pacientes o tras cirugías bariátricas.

Cabe destacar que los índices de adiposidad, como grasa visceral y subcutánea se han considerado marcadores más sensibles de obesidad que el IMC. Esta grasa visceral y subcutánea tiene receptores para la TSH que podrían aumentar en el HSC al aumentar la TSH circulante e influenciar con ello varias funciones de las células adiposas. No obstante, y ante la falta de conocimientos actuales sobre la relación entre la TSH y la obesidad, se considera imprescindible que se realicen estudios de intervención que permitan clarificar tanto ésta relación, como su fisiopatología.

3.3 Dislipemia

3.3.1 Colesterol total

El colesterol es el principal esteroide de la especie humana y es transportado por medio de lipoproteínas. El colesterol total (CT) incluye la medida del colesterol transportado por dichas lipoproteínas tanto de baja como de alta densidad. Cuando el colesterol se encuentra en exceso en nuestro organismo puede depositarse en las paredes arteriales, conformando a la larga placas de ateroma.

De los catorce artículos que estudiaban la asociación entre CT y TSH, dos encontraron asociación positiva entre ambos (33,36). Lee et al (36) en su análisis continuo describieron que un incremento de 1mIU/l de TSH asociaba un aumento de 0.05mmol/l de CT, lo cual consideraríamos de escasa relevancia clínica y Santos Palacios et al (33) establecieron una correlación positiva y vieron que era en cifras de TSH ≥ 2.57 mIU/l cuando ésta repercutía en el perfil lipídico, incluyendo CT. Otros sólo encontraron asociación entre ambos parámetros bien en población eutiroidea (30,32), sólo varones eutiroideos (41) o en grupo de SCH comparado con el grupo control (49). Los otros siete artículos no apreciaron ni asociación ni correlación estadísticamente significativa entre TSH y CT, en poblaciones eutiroideas (27,29,38,42), en eutiroideos ≥ 55 años (29), comparando el HSC con eutiroideos (51) o en diabéticos eutiroideos (28).

3.3.2 Colesterol LDL

La LDL es una lipoproteína de baja densidad con un núcleo compuesto principalmente de ésteres de colesterol y en menor medida TG. Esta transporta el colesterol y ésteres de colesterol a tejidos extrahepáticos, por lo que constituye un FRCV ya que cuando se encuentran en exceso las partículas LDL, son oxidadas a su paso por los tejidos y captadas por el sistema mononuclear fagocítico constituyendo la base de la placa de ateroma.

Cuatro de los estudios que investigaron esta relación establecieron una asociación significativa entre niveles de TSH y de LDL bien en el rango eutiroideo (32) o cuando comparaban grupo SCH con el control (45,49). También Santos-Palacios et al (33) obtuvieron una correlación significativa, directa y positiva, entre TSH y LDL, proponiendo la cifra de TSH 2.57 mIU/l a partir de la cual ésta producía una repercusión en el perfil lipídico, incluyendo LDL.

Fueron cinco los estudios que no consiguen encontrar asociación estadística entre LDL y TSH en población eutiroidea (29,30,42), diabéticos eutiroideos (28) o no alcanzaba significación las diferencias de LDL entre el grupo control y SCH (51).

3.3.3 Colesterol HDL

Las partículas HDL son un tipo de lipoproteínas de alta densidad que acumulan ésteres de colesterol de tejidos periféricos y lo transportan al hígado para su reutilización o eliminación. Se le considera un protector cardiovascular ya que su nivel ha sido inversamente correlacionado con RCV.

En los artículos revisados, Lee et al (36) encontraron una correlación positiva entre TSH y HDL, contrarrestando con lo conocido hasta ahora. Por otro lado, hay diversos autores que vieron una asociación negativa entre ambos parámetros (32,34,39,45). Asvold et al (34) asociaron un descenso de 0.02 mmol/l de HDL con el incremento de 1mIU/l de TSH en eutiroideos, aunque no apreciaron covariación de los niveles de HDL respecto a la TSH en un seguimiento de 11 años. En el caso de Heima et al (39) se perdía esta asociación negativa en eutiroideos ≥ 55 años tras ajustar con el IMC como factor de confusión. Dos estudios encontraron correlación inversa entre TSH y HDL (26,33). Santos Palacios et al (33) propuso una de TSH 2.57 mIU/l como repercusión en el perfil lipídico, incluyendo HDL.

En el lado contrario, no se encontró relación entre TSH y HDL en población eutiroidea (29,30,42) o en SCH en comparación con grupo control (49,51). Si bien hay tres artículos que no encontraron asociación entre ambos parámetros (27,28,38), vemos algún dato estadísticamente significativo en alguno de los subgrupos estudiados. Giandalia et al (28) apreciaron que en mujeres diabéticas sí que hay asociación negativa entre ambas variables, Tienhoven-Wind et al (27) encontraron correlación positiva de la TSH con un subgrupo de HDL, las de tamaño medio, en no diabéticos y Shinkov et al (38) ven que el HDL en hombres eutiroideos era marginalmente menor en 4º cuartil en comparación con el 1º.

3.3.4 Colesterol no-HDL

El colesterol no HDL es aquel que se acumula en aquellas partículas que no son HDL, siendo VLDL, IDL, LDL y los quilomicrones. Se le ha considera un mejor marcador de RCV o aterogénico que el LDL por sí solo, puesto que incluye aquellas lipoproteínas de baja densidad cuyo exceso aumenta el RCV. Se calcula así: Colesterol No-HDL = [Colesterol total] – [Colesterol HDL].

Sólo tres de los artículos revisados investigaron el no-HDL y todos ellos encontraron relación entre TSH y no-HDL. Uno de ellos (47) halló correlación positiva en diabéticos eutiroideos, pero no en eutiroideos sin DM2. Otros establecen niveles significativamente mayores de no-HDL en el 4º cuartil respecto al 1º. Asvold et al (34) vieron que aumentos de TSH se correlacionaba con aumento en los valores de no-HDL y descensos de la hormona con descensos de no-HDL en comparación con los sujetos que no experimentaban cambios en la TSH. Encontraron que un aumento de 1mIU/l de TSH basal se asociaba con un aumento de 0.05mmol/l de no-HDL en el seguimiento en varones eutiroideos, pero sin relevancia clínica.

3.3.5 Cocientes LDL/HDL y CT/HDL

El LDL/HDL y CT/HDL son dos de los índices aterogénicos. Cuando LDL/HDL >3 ó CT/HDL >5 nos indica que el riesgo de formación de placas de ateroma es notable.

Pocos son los artículos que investigaron estos índices. Uno sólo (51) incluyó el índice LDL/HDL y no encontró diferencias significativas de este entre grupo SCH y control.

Dos estudiaron el índice CT/HDL. Heima et al (40) encontraron en personas ≥ 55 años eutiroideas el cociente era 0.39 veces mayor en el cuartil superior (2.28-10 mIU/l) que en el inferior y Valentina et al (51) vieron niveles significativamente mayores en el grupo de SCH que en el control.

3.3.6 Triglicéridos

Los triglicéridos son un tipo de lípidos que en más del 65% son transportados por lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). Estas partículas los transportan del hígado al tejido adiposo y muscular, donde se desprenden de los TG, siendo almacenados en estos tejidos.

De los dieciocho artículos que investigaron la relación de la TSH y TG, cinco de ellos no encontraron asociación estadísticamente significativa (27,29,35,38,39). Boggio et al (26) explican una asociación significativa positiva en mujeres eutiroideas, Roef et al en población eutiroidea (30) y Triolo et al (47) en diabéticos eutiroideos. Por otro lado, hay varios estudios que vieron diferencias significativas de TG entre grupo SCH y el eutiroideo (33,45,49,51); Giandalia también observaron que aquellos sujetos con TSH > 2.5 mIU/l tienen niveles de TG significativamente mayores, en diabéticos eutiroideos, demostrando una asociación positiva de TSH con TG en estos.

Por otro lado, Lee et al (36) observaron que una mayor TSH se asociaba con mayor odds de prevalencia de hipertrigliceridemia en eutiroideos y Laclaustra et al (41) también vieron una asociación significativa de TSH con hipertrigliceridemia en varones eutiroideos, aunque la mayor influencia de la TSH estaba en el rango cercano al hipotiroidismo.

Asvold et al (34) apreciaron que los aumentos de TSH se correlacionaban con los de TG, e igual pasaba con los descensos, en comparación con aquellos que no sufrían cambios de TSH. En el caso de Ruhla et al (42) los TG fueron el único parámetro lipídico que se correlacionó significativamente, de forma positiva, con la TSH en un grupo eutiroideo, manteniéndose únicamente significativa en el rango de TSH normal-alto.

La última referencia, la haremos a las partículas VLDL que son las principales transportadoras de TG como ya se ha dicho. Fabbrini et al (31) centraron su estudio en estas partículas comparándolas en mujeres hiperSC-eutiroideas-HSC. Estos observan, que la concentración plasmática de VLDL aumentaba progresivamente con el incremento de TSH entre grupos, así también lo hacía el índice de secreción de VLDL, que a su vez se correlacionaba positivamente con la concentración plasmática de VLDL. Mientras que no apreciaban diferencias entre grupos en el índice de aclaramiento de VLDL.

Estos hallazgos podrían explicar el mecanismo metabólico responsable de la alteración en plasma de TG asociada a la disfunción tiroidea subclínica, al menos en mujeres. Así también Tienhoven-Wind et al (27) encontraron en un análisis realizado sólo en sujetos diabéticos que las VLDL grandes se correlacionaban positivamente con la TSH. Además, este último estudio, aporta información que apoya el concepto de que las variaciones en la FT incluso en el rango normal-bajo pueden contribuir a una mayor circulación de TG a consecuencia del aumento de partículas VLDL.

Los mecanismos fisiológicos que podrían hacer que las variaciones de la TSH conllevaran variaciones simultáneas en el perfil lipídico se conocen poco, excepto que son multifactoriales. Uno de los mecanismos que proponemos para la alteración de valores lipídicos es la siguiente: la actuación de la TSH sobre sus receptores hepáticos permitiría regular la transcripción genética de los receptores LDL y de otros genes que se encargan del metabolismo hepático, como la enzima HMG-Coa (encargada de sintetizar el colesterol). Con ello, aumentaría por un lado la síntesis de colesterol con la inducción de la HMG-Coa y por otro lado, al disminuir los receptores hepáticos de LDL, se reduciría el aclaramiento de LDL hepático y con ellos su catabolismo, aumentando la cantidad de LDL sanguíneo y con ello de CT. Debido a que los resultados dispares que arrojan los estudios examinados, este mecanismo podría ser que se diera en niveles de hipotiroidismo clínico avanzado y no en el HSC o con valores normales-altos de TSH, debido a la acción sinérgica con las hormonas tiroideas.

Por otro lado, el aumento de TG plasmáticos, aunque de mecanismo exacto incierto, podría ser el más convincente en su relación con la TSH. Se ha comprobado como con el aumento de la hormona se producía un aumento, no sólo, de las partículas VLDL,

principales transportadoras de TG sanguíneos, sino también de su síntesis, sin darse modificaciones en el índice de aclaramiento. Los únicos dos artículos encontrados que hablan sobre las VLDL (27, 31) tienen resultados alentadores para sugerir estas partículas sean el intermediario para que haya un aumento de TG circulantes en sangre en el HSC y rangos normales-altos de TSH. Estos dos artículos, siendo estudios transversales, no tienen capacidad de establecer una relación efecto-causa, pero sí podrían sentar las bases como hipótesis de trabajo futuras. Esta información relacionada con el aumento de partículas de baja densidad, concordaría también con la relación positiva encontrada con el colesterol no-HDL.

Por último, de los lípidos estudiados, el segundo que mayor relación muestra con la TSH es el HDL, los altos niveles de TG se aparejan con niveles bajos de HDL, posiblemente por un catabolismo aumentado de HDL ricas en TG, esto podría sugerir que las relaciones encontradas respecto a esta asociación HDL-TSH podrían estar sesgadas o influenciadas por parte de los niveles de TG.

3.4 Presión arterial

En este apartado, vamos a encontrar tres estudios que no encontraron asociación significativa, bien con la PA (42), PAM, prevalencia de HTA (44) o no se apreciaron diferencias respecto a la TSH en dos grupos eutiroideos con y sin HTA (38). Así también, de los cuatro estudios que valoraron la relación de la TSH con la incidencia de HTA sólo uno encontró relación significativa entre cambios de TSH y el aumento de la PA (34), el resto no halló relación entre TSH basal (43,44) o hiperSC (46) y la incidencia de HTA, esto podría sugerir que una TSH basal no predice una HTA futura.

Por otro lado, sí se encontró relación entre TSH y prevalencia de HTA. Völke et al (46) vieron que la HTA era más frecuente en hiperSC que en controles (OR 1.64) e Itterman et al (43) que se asocia positivamente con TSH en el rango eutiroideo. Hay dos estudios de mujeres eutiroideas, que observaron asociación positiva de TSH con TA (34) ó HTA (26). Dándose también el estudio de sólo varones eutiroideos, encontrando Laclaustra et al (41) una asociación positiva con la HTA. Finalmente, Giandalia et al (28) apreciaron que en el punto de corte de 2.5 mIU/l y dentro del rango eutiroideo la HTA era significativamente mayor en DM2 que en no DM2.

Centrándonos en la presión arterial sistólica (PAS), se encontraron resultados dispares. Por un lado, dos estudios observaron incrementos significativos de PAS en grupo SCH respecto al control (45,49), hablando uno de ellos de PAS media (49). Itterman et al (43), observaron no sólo que la PAS aumenta cuando la TSH está por encima del rango eutiroides, sino también en éste. Por último, dos estudios hablaron de relación positiva de TSH con PAS en población eutiroides (30,34). Asvold et al (34) también vieron que cuando descendía la TSH, también lo hacía la PAS en comparación con quienes no experimentaban cambios en los valores de TSH y que un aumento de 1mIU/l de TSH en mujeres correspondía con un incremento estadísticamente significativo de 0.8 mmHg en la PAS, ambos hallazgos no tendrían relevancia clínica.

En el lado contrario, cuatro artículos no encontraron diferencias significativas de PAS entre HSC (39,44,51) o hiperSC (46) y el grupo control. En el caso de Langen et al (44), se apreció únicamente en el subgrupo de varones ≤ 65 años. Y otros dos estudios lo hicieron en subgrupos, bien de mujeres eutiroides (36) o en población de 70-79 años (40).

En el caso de la presión arterial diastólica (PAD) hubo varios artículos que no encontraron diferencias significativas entre sus valores en grupo SCH (49,51) o hiperSC (46) y el control, dos estudios en población eutiroides (28,36), incluyendo uno de ellos sólo mujeres en la muestra (36) y dos en poblaciones de edades restringidas, ≥ 55 años (39) y entre 70-79 años (40). Por el contrario, hay diversos artículos que hallaron relación entre TSH y PAD. Laclaustra et al (41) encuentran que la TSH aumentaba significativamente en varones eutiroides y se vio que la PAD aumentaba firmemente a lo largo de todo el rango eutiroides. Otros estudios en población eutiroides general veían como en niveles altos de TSH (encima del rango eutiroides) (43,45) y dentro del rango eutiroides, se asociaron positivamente con la PAD (30,34,43). De hecho, Asvold et al (34) relacionaron el incremento de 1 mIU/L de TSH basal en mujeres con el aumento de 0.3mm Hg en la PAD, dato que en la práctica médica no sería relevante. También apreciaron que al disminuir la TSH disminuía la PAD en comparación con aquellos sujetos que no sufrían variaciones de TSH.

Se encontró asociación en subgrupos, como eutiroideos con DM2 donde se vio una PAD significativamente mayor en el 4º cuartil (1.91-4.00) o Langen V et al (44) en cuyo estudio la PAD se incrementaba con la TSH en mujeres y en hombres > 65 años.

Por último, un estudio, comparaba a parte de PAD media, diurna y nocturna entre HSC y eutiroideos (45), con diferencias significativas, la PAD non-dipping, encontrándola significativamente más frecuente en el grupo HSC. Llegándose a considerar el SCH único factor independiente de PAD non-dipping entre los estudiados (OR 1.182).

3.4.1 Presión de pulso

Respecto a la presión de pulso (PP) de los tres estudios que investigaron su asociación con la TSH ninguno tuvo resultados estadísticamente significativos (39,43,46) y uno de ellos comparaba el grupo control con hiperSC (46).

El sistema cardiovascular es el que más ampliamente se ha estudiado con relación a la enfermedad tiroidea clínica, viéndose que tanto hipertiroidismo como hipotiroidismo dan claras alteraciones, como es la producción de HTA entre otras entidades. En el caso de la ETS, los conocimientos sobre la relación con HTA no están claros. Es cierto que hay diversos artículos que defienden la relación entre ambas entidades. Dentro de los mecanismos que podrían explicar dicha relación, sería la influencia de la TSH sobre la resistencia vascular periférica, aumentándola tanto en valores elevados de TSH como disminuidos. Si bien, los resultados obtenidos, parecen apuntar a que, si esta hipótesis fuera cierta, la relevancia clínica sería prácticamente nula.

3.5 Síndrome metabólico

Tres de los estudios que hacen referencia al SM, no hallaron asociación significativa entre la TSH y el SM, dos en relación a la incidencia (36,40) y el tercero a la prevalencia (38), este último, en un principio sí que encontró diferencias estadísticas entre los cuartiles de TSH en el rango eutiroideo, pero tras ajustar con el IMC como factor de confusión, se perdió la significación estadística. En cambio, el resto de artículos que investigaron la prevalencia del SM en relación a la TSH encontraron resultados distintos. Boggio et al (26) confirmó la asociación de TSH con prevalencia

del SM con un OR 1.382 para mujeres eutiroideas con TSH >2.1 mIU/l, comparado con cifras menores.

Dos estudios encontraron asociaciones positivas en poblaciones con edades restringidas. Heima et al (39) observan una mayor prevalencia de SM en el cuartil superior de TSH (2.28-10 mIU/l) en personas ≥ 55 años, con un OR 1.57 para prevalencia SM. En el caso de Waring et al (40) encontraron en una población de 70-79 años (donde sólo se excluyó el hipertiroidismo clínico) un incremento significativo del odds de prevalencia de SM respecto a TSH como variable continua. Cada unidad de incremento de TSH predecía un incremento del 3% del odds de prevalencia y dentro de los eutiroideos un 18%. Pero no se encuentran diferencias en la prevalencia de SM entre SCH y eutiroideos.

En el caso de Laclaustra et al (41), utilizaron únicamente población masculina eutiroidea y encontraron un OR 1.71 de SM al comparar el 5º quintil (2.10-5.60) con el 1º (0.34-0.92). Con el modelo spline confirmaron dicha asociación, pero sugería que la relación no era lineal, sino que el riesgo de SM se incrementaba principalmente en valores por debajo de la media de TSH. Por último, Ruhla et al (42) encontraron que la TSH dentro del rango eutiroideo normal-alto (2.5-4.5 mIU/l) estaba asociado a un riesgo 1.7 veces mayor de tener los criterios diagnósticos de SM comparado con el rango de TSH normal-bajo (0.3-2.5 mIU/l).

El SM es un cuadro cuya fisiopatología no se tiene clara, unos abogan por que la base de éste y su desarrollo se produzca a partir de una RI, mientras que otros consideran necesaria la presencia de obesidad abdominal para el diagnóstico, diferencias que se reflejan en los distintos criterios usados por los estudios para su diagnóstico del SM, como ya se ha visto (tabla 2). Bien es cierto que en su mayoría los artículos revisados nos muestran un aumento de la prevalencia en relación con la TSH, pero no son equiparables puesto que no usan los mismos criterios diagnósticos para el SM y por otro lado, de las poblaciones a estudio, sólo una, la perteneciente al estudio de Ruhla et al (42), recoge una muestra con mujeres y varones de todas las edades, aun así, habiendo sido creada por voluntarios podría estar parcialmente sesgada, ya que normalmente son personas que suelen estar más preocupadas por su salud. El resto de muestras, corresponden a grupos de personas adultas o ancianas (39,40), los cuales podrían estar

sesgado ya que la prevalencia del SM aumenta con la edad y también los niveles de la TSH, o estudios de un único sexo (26,41), los cuales no son extrapolables a la población general.

3.6 Aterosclerosis subclínica

Por último, hablaremos de los cinco artículos que obtuvimos sobre el estudio de la aterosclerosis en relación con la TSH. Donde veremos distintos índices de medida para este parámetro. Por un lado Delitala et al (48) estudiaron la asociación de la TSH con la velocidad de onda de pulso (VOP) carótido-femoral, índice de rigidez arterial, sin encontrar asociación.

Por otro lado, hay varios artículos que se centraron en el EMI, marcador establecido de aterosclerosis subclínica. Gao et al (49) llevaron a cabo un metaanálisis sobre el EMI carotídeo en pacientes con HSC, encontrando que en conjunto hay un aumento significativo entre sujetos con HSC comparado con los controles. En los análisis de sensibilidad identifican un mayor nivel de EMI en pacientes con HSC en comparación con eutiroideos. En el análisis por subgrupos, dentro del HSC, se vio un incremento de EMI significativo entre aquellos pacientes con TSH > 10 mIU/l y en los que estaban por debajo el incremento era menor. El valor de TSH explicaba parte de la heterogeneidad en la asociación de SCH con incremento EMI. Valentina et al (51) determinaron que en el SCH había mayor EMI carotídeo medio que en los controles, pero no apreciaron diferencias significativas en el EMI máximo. Estableció que la TSH era un predictor independiente de EMI carotídeo medio. Pero en pacientes eutiroideos, sólo la edad predecía independiente el EMI carotídeo.

Por otro lado, también estudian la relación de la TSH con la presencia de placas ateroscleróticas en la carótida, encontrando mayor prevalencia de éstas en SCH que en los controles y siendo la TSH un predictor independiente de presencia de placas ateroscleróticas carotídeas.

Triolo et al (50) tenían como objeto de estudio la asociación de TSH con la transferencia de ésteres de colesterol (CET) llevada a cabo por la proteína colesterol

ester-transferasa (CETP) plasmática. Un elevado CET se ha considerado como determinante de EMI, que predice incidencia de ECV independiente de las lipoproteínas en plasma y la masa de CETP. Este proceso consiste en el intercambio de ésteres de colesterol con TG entre lipoproteínas plasmáticas, jugando un papel importante en el metabolismo del HDL. Intercambia el colesterol del HDL a VLDL y LDL; por lo que su aumento conllevaría un aumento de VLDL y LDL-c así como la disminución del HDL-c. Obtuvieron una correlación positiva de la TSH con CET pero sólo en eutiroides con DM2, no en eutiroides sin DM2. También observaron que era mayor conforme se incrementaban los tertiles de TSH en este grupo. Tras análisis adicionales, se determinó una relación independiente y positiva de CET con la TSH en el contexto de hiperglucemia crónica con hipertrigliceridemia. Por ello, podría considerarse que una FT normal-baja incrementara la CET plasmática en el contexto de hiperglucemia crónica y DM2 asociada a TG, pudiendo influenciar en la susceptibilidad a la aterosclerosis de estos pacientes.

Pariante Rodrigo et al (50) investigaron la relación de la TSH con la calcificación de aorta abdominal (CAA) en varones, donde se excluyó a aquellos que padecían enfermedad clínica tiroidea. La relación entre la TSH y CAA cambiaba de signo al aumentar la edad. Por un lado, en ≤ 55 años se ve una correlación positiva entre TSH y CAA, entre los 56 y 74 años no se aprecia correlación entre ambas variables y en ≥ 75 años, la correlación se vuelve negativa, sugiriendo que a esta edad la TSH alta como factor cardiovascular protector.

La relación entre los valores de TSH o HSC y la aterosclerosis subclínica no está clara. Se ha sugerido, que la TSH contribuya por múltiples mecanismos como son la dislipemia, HTA, desordenes glucometabólicos, la autoinmunidad y por procesos inflamatorios. Por otro lado, hay estudios que sugieren que la TSH juegue un papel independiente en el aumento del EMI en el SCH, siendo los mecanismos fisiopatológicos desconocidos.

En los estudios revisados, dentro de los índices utilizados para el estudio de la aterosclerosis, el EMI es el más sensible, obteniendo resultados positivos para su relación con el SCH. Por otro lado, sería interesante el estudio de la CET propuesto por Triolo et al (50). Estos, en su estudio, utilizan una muestra pequeña ($n = 156$) y que

podría estar sesgada ya que no es una representación de la población general y por ellos sólo obtener resultados positivos en relación con la DM2. Así el estudio de la CET podría abrirnos las puertas, no sólo sobre la influencia de la TSH en la aterosclerosis subclínica, también nos guiaría hacia una explicación de los mayores niveles de LDL y VLDL y la consiguiente disminución del HDL, todos ellos FRCV.

4. CONCLUSIONES

La información de la que se dispone actualmente sobre la relación entre la ETS y los FRCV no es muy esclarecedora. La mayoría de artículos disponibles son de tipo observacional, los cuales no permiten extraer relaciones causa-efecto sobre los niveles de la TSH y la repercusión sobre los diferentes FRCV. Sin embargo, de los datos obtenidos, sí que se podrían obtener algunas ideas como planteamiento de hipótesis para futuros estudios. La relación de la TSH con los TG apunta a ser la más factible y los datos obtenidos orientan hacia una relación por medio de las partículas VLDL así como de la CET plasmática, estos datos podrían ser esclarecidos por medio de estudios de tipo ensayo clínico, debido a la relación de TG y VLDL con el colesterol LDL, HDL y del no-HDL, podrían ayudar también a la comprensión de la relación de estos con la TSH. Así como la relación de la TSH con el EMI carotídeo, que ha sido sugerida como un factor de riesgo independiente en el proceso de la aterosclerosis subclínica.

Por otro lado, muchos de los estudios encontraban en valores de TSH en torno a 2.5 mIU/l el punto de corte en el cual se produciría el empeoramiento significativo de los parámetros estudiados, coincidiendo con la tendencia actual, que pretende rebajar los límites superiores de la TSH a esta cifra, como bien sugirió la Asociación Americana del Tiroides en 2012, por la posible repercusión cardiovascular de la TSH

Estos son los datos más importantes que se han obtenido en esta revisión de la literatura. Sugerimos que, para el estudio y obtención de resultados de la relación de la TSH con los FRCV, sería conveniente hacer ensayos de intervención, por medio del tratamiento de pacientes con SCH o TSH > 2.5 mIU/l con levotiroxina o de hiperSC con antitiroideos, en comparación con grupos de control eutiroideos, para comprobar si se producen cambios significativos y de relevancia clínica en el perfil lipídico, glucémico, en los niveles de PA ó en relación a la aterosclerosis subclínica.

5. BIBLIOGRAFÍA

1. Mullur R, Liu Y, Brent G. Thyroid Hormone Regulation of Metabolism. *Physiol Rev.* 2014;94(2):355-382.
2. Thyroid Gland – MESH – NCBI [Internet]. Ncbi.hl.nih.gov. 2018 [citado 19 Abril 2018]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/68013961>
3. Melmed S, Jamenson J. Trastornos de la adenohipófisis y del hipotálamo. En: Kasper D, Braunwald E, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jamenson J, editores. *Harrison Manual de medicina*. 16a ed. Madrid: McGraw-Hill; 2005. p. 859.
4. Jamenson J, Weetman A. Trastornos de la glándula tiroides. En: Kasper D, Braunwald E, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jamenson J, editores. *Harrison Manual de medicina*. 16ª ed. Madrid McGraw-Hill; 2005. p. 868.
5. Garg A, Vanderpump M. Subclinical thyroid disease. *Br Med Bull.* 2013;107(1):101-116.
6. Cooper DS, Biondi B. Subclinical thyroid disease. *Lancet* 2012;379:1142-1154
7. Chaker L, Bianca A, Jonklaas J, Peeters R. Hypothyroidism. *The Lancet.* 2017;390:1550-1562.
8. Walsh J, Bremner A, Feddema P, Leedman P, Brown S, O'Leary P. Thyrotropin and Thyroid Antibodies as Predictors of Hypothyroidism: A 13-Year, Longitudinal Study of a Community-Based Cohort Using Current Immunoassay Techniques. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(3):1095-1104.
9. De Leo S, Lee S, Braverman L. Hyperthyroidism. *Lancet.* 2016;388:906-918.
10. Goichot B, Caron P, Landron F, Bouée S. Clinical presentation of hyperthyroidism in a large representative sample of outpatients in France: relationships with age, aetiology and hormonal parameters. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2015; published online May 9
11. Laurberg P, Cerqueira C, Ovesen L, Rasmussen L, Perrild H, Andersen S et al. Iodine intake as a determinant of thyroid disorders in populations. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2010;24(1):13-27.

12. Carlé A, Pedersen I, Knudsen N, Perrild H, Ovesen L, Andersen S et al. Hypothyroid Symptoms Fail to Predict Thyroid Insufficiency in Old People: A Population-Based Case-Control Study. *Am J Med.* 2016;129(10):1082-1092.
13. Tiller D, Ittermann T, Greiser K, Meisinger C, Agger C, Hofman A et al. Association of Serum Thyrotropin with Anthropometric Markers of Obesity in the General Population. *Thyroid.* 2016;26(9):1205-1214.
14. Monzani F, Caraccio N, Kozakowa M et al. Effect of levothyroxine replacement on lipid profile and intima-media thickness in subclinical hypothyroidism: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2099-106.
15. Yildirimkaya M, Ozata M, Yilmaz J, Kilinic C, Gundogan Ma, Kutluay T. Lipoprotein (a) concentration in subclinical hypothyroidism before and after levothyroxine therapy. *Endoc J* 1996; 43: 731-6.
16. Iqbal A, Jorde R, Figenschau Y. Serum lipid levels in relation to serum thyroid-stimulating hormone and the effect of thyroxine treatment on serum lipid levels in subjects with subclinical hypothyroidism: the Tromso Study. *J Int Med.* 2006;260(1):53-61.
17. Sawin C, Geller A, Wolf P, Belanger A, Baker E, Bacharach P et al. Low Serum Thyrotropin Concentrations as a Risk Factor for Atrial Fibrillation in Older Persons. *N. Engl. J. Med.* 1994;331(19):1249-1252.
18. Garmendia Madariaga A, Santos Palacios S, Guillén-Grima F, Galofré J. The Incidence and Prevalence of Thyroid Dysfunction in Europe: A Meta-Analysis. *Int J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(3):923-931.
19. Las 10 principales causas de defunción [Internet]. Organización Mundial de la Salud. 2018 [cited 4 April 2018]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/es/>
20. Menéndez MLS. Comparación de las definiciones de síndrome metabólico según ATP III e IDF. *Revi Clín Esp.* 2008;208(7):333-338.
21. Chaker L, Ligthart S, Korevaar T, Hofman A, Franco O, Peeters R et al. Thyroid function and risk of type 2 diabetes: a population-based prospective cohort study. *BMC Med.* 2016;14

22. Jun J, Jin S, Jee J, Bae J, Hur K, Lee M et al. TSH increment and the risk of incident type 2 diabetes mellitus in euthyroid subjects. *Endocrine*. 2017;55(3):944-953.
23. Maratou E, Hadjidakis D, Kollias A, Tsegka K, Peppas M, Alevizaki M et al. Studies of insulin resistance in patients with clinical and subclinical hypothyroidism. *Eur J Endocrinol*. 2009;160(5):785-790.
24. Gu Y, Li H, Bao X, Zhang Q, Liu L, Meng G et al. The relationship between thyroid function and the prevalence of type 2 diabetes mellitus in euthyroid subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;:jc.2016-2965.
25. Ittermann T, Schipf S, Dörr M, Thuesen B, Jørgensen T, Völzke H et al. Hyperthyroxinemia is positively associated with prevalent and incident type 2 diabetes mellitus in two population-based samples from Northeast Germany and Denmark. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2017;28(2):173-179.
26. Boggio A, Muzio F, Fiscella M, Sommariva D, Branchi A. Is thyroid-stimulating hormone within the normal reference range a risk factor for atherosclerosis in women?. *Intern Emerg Med*. 2011;9(1):51-57.
27. Van Tienhoven-Wind L, Dullaart R. Low normal thyroid function as a determinant of increased large very low density lipoprotein particles. *Clin Biochem*. 2015;48(7-8):489-494.
28. Giandalia A, Russo G, Romeo E, Alibrandi A, Villari P, Mirto A et al. Influence of high-normal serum TSH levels on major cardiovascular risk factors and Visceral Adiposity Index in euthyroid type 2 diabetic subjects. *Endocrine*. 2014;47(1):152-160.
29. Temizkan S, Balafoutou B, Ozderya A, Avci M, Aydin K, Karaman S et al. Effects of thyrotrophin, thyroid hormones and thyroid antibodies on metabolic parameters in a euthyroid population with obesity. *Clin Endocrinol*. 2016;85(4):616-623.
30. Roef G, Rietzschel E, Van Daele C, Taes Y, De Buyzere M, Gillebert T 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(2):223-231.
31. Fabbrini E, Magkos F, Patterson B, Mittendorfer B, Klein S. Subclinical Hypothyroidism and Hyperthyroidism Have Opposite Effects on Hepatic Very-Low-

Density Lipoprotein-Triglyceride Kinetics. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(3):E414-E418.

32. Alevizaki M, Saltiki K, Voidonikola P, Mantzou E, Papamichael C, Stamatelopoulos K. Free thyroxine is an independent predictor of subcutaneous fat in euthyroid individuals. *Eur J Endocrinol.* 2009;161(3):459-465.

33. Santos-Palacios S, Brugos-Larumbe A, Guillén-Grima F, Galofré J. A cross-sectional study of the association between circulating TSH level and lipid profile in a large Spanish population. *Clin Endocrinol.* 2013;79(6):874-881.

34. Asvold B, Bjoro T, Vatten L. Associations of TSH levels within the reference range with future blood pressure and lipid concentrations: 11-year follow-up of the HUNT study. *Eur J Endocrinol.* 2013;169(1):73-82.

35. Bétry C, Challan-Belval M, Bernard A, Charrié A, Draï J, Laville M et al. Increased TSH in obesity: Evidence for a BMI-independent association with leptin. *Diabetes Metab.* 2015;41(3):248-251.

36. Lee J, Pedley A, Marqusee E, Sutherland P, Hoffmann U, Massaro J et al. Thyroid function and cardiovascular disease risk factors in euthyroid adults: a cross-sectional and longitudinal study. *Clin Endocrinol.* 2016;85(6):932-941.

37. Akyurek O, Efe D, Kaya Z. Thoracic periaortic adipose tissue is increased in patients with subclinical hypothyroidism. *Eur J Endocrinol.* 2015;172(5):553-559.

38. Shinkov A, Borissova A, Kovatcheva R, Atanassova I, Vlahov J, Dakovska L. The prevalence of the metabolic syndrome increases through the quartiles of thyroid stimulating hormone in a population-based sample of euthyroid subjects. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2014;58(9):926-932.

39. Heima N, Eekhoff E, Oosterwerff M, Lips P, van Schoor N, Simsek S. Thyroid function and the metabolic syndrome in older persons: a population-based study. *European Journal of Endocrinology.* 2012;168(1):59-65.

40. Waring A, Rolondi N, Harrison S, Kanaya A, Simonsick E, Miljkovic I et al. Thyroid function and prevalent and incident metabolic syndrome in older adults: the health, ageing and body composition study. *Clinical Endocrinology.* 2012;76(6):911-918.

41. Laclaustra M, Hurtado-Roca Y, Sendin M, Leon M, Ledesma M, Andres E et al. Lower-normal TSH is associated with better metabolic risk factors: A cross-sectional study on Spanish men. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2015;25(12):1095-1103
42. Ruhla S, Weickert M, Arafat A, Osterhoff M, Isken F, Spranger J et al. A high normal TSH is associated with the metabolic syndrome. *Clin Endocrinol.* 2010;72(5):696-701.
43. Ittermann T, Tiller D, Meisinger C, Agger C, Nauck M, Rettig R et al. High Serum Thyrotropin Levels Are Associated with Current But Not with Incident Hypertension. *Thyroid.* 2013;23(8):955-963.
44. Langén V, Niiranen T, Puukka P, Sundvall J, Jula A. Association between thyroid-stimulating hormone and blood pressure in adults: an 11-year longitudinal study. *Clin Endocrinol.* 2015;84(5):741-747.
45. Polat Canbolat I, Belen E, Bayyifit A, Helvacı A, Kilickesmez K. Evaluation of Daily Blood Pressure Alteration in Subclinical Hypothyroidism. *Acta Cardiol Sin.* 2017;33:489-494.
46. Volzke H, Ittermann T, Schmidt C, Dorr M, John U, Wallaschofski H et al. Subclinical hyperthyroidism and blood pressure in a population-based prospective cohort study. *Eur J Endocrinol.* 2009;161(4):615-621.
47. Triolo M, Kwakernaak A, Perton F, de Vries R, Dallinga-Thie G, Dullaart R. Low normal thyroid function enhances plasma cholesteryl ester transfer in Type 2 diabetes mellitus. *Atherosclerosis.* 2013;228(2):466-471.
48. Delitala A, Orrù M, Filigheddu F. Serum free thyroxine levels are positively associated with arterial stiffness in the SardiNIA study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2015;82(4):592-597.
49. Gao N, Zhang W, Zhang Y, Yang Q, Chen S. Carotid intima-media thickness in patients with subclinical hypothyroidism: A meta-analysis. *Atherosclerosis.* 2013;227(1):18-25.
50. Pariente Rodrigo E, Ramos Barrón C, Olmos Martínez J, Hernández Hernández J, García Velasco P, Nan Nan D. Relación entre la concentración plasmática de tirotrópina y enfermedad cardiovascular (Cohorte Camargo). *Med Clín.* 2013;140(11):493-499.

51. Valentina V, Marijan B, Chedo D, Branka K. Subclinical hypothyroidism and risk to carotid atherosclerosis. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2011;55(7):475-480.

6. ANEXOS

DIABETES MELLITUS TIPO 2

AUTOR	PAIS	DISEÑO DE ESTUDIO	AHRQ
Chaker L. et al ²¹	Holanda	Estudio de cohortes históricas con base poblacional	III
Jun J. et al ²²	Corea	Estudio longitudinal retrospectivo	III
Maratou E. et al ²³	Grecia	Estudio transversal comparativo	III
Gu Y. et al ²⁴	China	Estudio transversal	III
Itterman T. et al ²⁵	Alemania y Dinamarca	Estudio de cohortes históricas con base poblacional	III

OBESIDAD			
AUTOR	PAÍS	DISEÑO DE ESTUDIO	AHRQ
Boggio A. et al ²⁶	Italia	Estudio transversal	III
Van Tienhoven-Wind L. et al ²⁷	Holanda	Estudio transversal	III
Giandalia A. et al ²⁸	Italia	Estudio transversal	III
Temizkan S. et al ²⁹	Turquía	Estudio transversal	III
Roef G. et al ³⁰	Bélgica	Estudio transversal	III
Fabbrini E. et al ³¹	USA	Estudio transversal	III
Alevizaki M. et al ³²	Grecia	Estudio transversal	III
Santo-Palacios S. et al ³³	España	Estudio trasnversal de base poblacional	III
Asvold O. et al ³⁴	Noruega	Estudio de cohortes históricas con base poblacional	III
Bétry C. et al ³⁵	Francia	Estudio comparativo	III
Lee JJ. Et al ³⁶	EEUU	Estudio de cohortes	III
Akyürek O. et al ³⁷	Turquía	Estudio transversal de base poblacional	III

HIPERTENSIÓN ARTERIAL			
AUTOR	PAÍS	DISEÑO DE ESTUDIO	AHRQ
Ittermann T. et al ⁴³	Europa	Estudio de cohortes históricas con base poblacional	III
Langen V. et al ⁴⁴	Finlandia	Estudio de cohortes históricas	III
Polat Canbolat I. et al ⁴⁵	Turquía	Estudio caso - control	III
Völzke H. et al ⁴⁶	Alemania	Estudio de cohortes históricas con base poblacional	III

SÍNDROME METABÓLICO

AUTOR	PAÍS	DISEÑO DE ESTUDIO	AHRQ
Shinkov A. et al ³⁸	Bulgaria	Estudio transversal de base poblacional	III
Heima NE. et al ³⁹	Holanda	Estudio transversal	III
Waring A. et al ⁴⁰	EEUU	Estudio de cohortes históricas con base poblacional	III
Laclaustra M. et al ⁴¹	España	Estudio transversal	III
Ruhla S. et al ⁴²	Alemania	Estudio transversal	III

ATEROSLEROSIS SUBCLÍNICA

AUTOR	PAÍS	DISEÑO DE ESTUDIO	AHRQ
Triolo M. et al ⁴⁷	Holanda	Estudio transversal	III
Delitala AP. et al ⁴⁸	Italia	Estudio transversal	III
Gao N. et al ⁴⁹	China	Metaanálisis de estudios observacionales	III
Pariente Rodrigo E. et al ⁵⁰	España	Estudio transversal	III
Valentina VN. et al ⁵¹	Macedonia	Estudio transversal comparativo	III