

# Impacto del hipotiroidismo subclínico en el desarrollo del síndrome metabólico

Impact of subclinical hypothyroidism in the development of the metabolic syndrome

Cristóbal Ignacio Espinoza Díaz, MD<sup>1,2\*</sup> <https://orcid.org/0000-0001-8608-8338>, Rafael Antonio Rodríguez Aveiga, MD<sup>3</sup> <https://orcid.org/0000-0003-0626-4798>, Nelson Andrés Prado Palomeque, MD<sup>3</sup> <https://orcid.org/0000-0003-1167-3190>, David Alejandro Silva Jara, MD<sup>3</sup> <https://orcid.org/0000-0001-5860-3865>, David Josué Saavedra Verduga, MD<sup>3</sup> <https://orcid.org/0000-0002-1274-3835>, Blanca Lucila Llumipanta Tigse, MD<sup>4</sup> <https://orcid.org/0000-0003-4597-8646>

<sup>1</sup>Médico General. Universidad Católica de Cuenca. Provincia de Azuay. República del Ecuador.

<sup>2</sup>Maestrante en epidemiología. Universidad de Cuenca. República del Ecuador.

<sup>3</sup>Médico General. Universidad Central del Ecuador. República del Ecuador.

<sup>4</sup>Médico General. Escuela Superior Politécnica de Chimborazo. Provincia de Chimborazo. República del Ecuador

\*Autor de correspondencia: Cristóbal Ignacio Espinoza Díaz, MD. Universidad Católica de Cuenca. Provincia de Azuay. República del Ecuador.

Teléfono: 0987714626 Correo electrónico: cristocristocristobal@hotmail.com

## RESUMEN

El rol de las hormonas tiroideas como reguladoras del metabolismo es ampliamente conocido y la patología tiroidea manifiesta tiene un efecto conspicuo en el desarrollo de síndrome metabólico (SM), diabetes mellitus tipo 2 y sus factores de riesgo. No obstante, en años recientes el hipotiroidismo subclínico (HSC)—definido como la presencia de concentraciones séricas normales de tiroxina, con niveles elevados de tirotrópina (TSH)—ha atraído gran interés científico, puesto que podría influir notoriamente en el desarrollo de SM y sus entidades relacionadas, siendo posiblemente infradiagnosticado e infratratado. Aunque es abundante la evidencia documentando la presencia de un vínculo cierto entre el HSC y el SM, son aún numerosas las incógnitas circundando este problema. El diagnóstico del HSC es complejo, en tanto se enfrenta al desafío de determinar e implementar los rangos normales de TSH para cada población tanto a gran escala como para cada paciente individual. Además, el HSC parece mostrar relaciones heterogéneas con los distintos componentes del SM, variando de forma considerable de un estudio a otro. En el futuro, es esencial la evaluación de esta asociación de manera focalizada no sólo en distintas localidades geográficas, sino de manera individualizada en grupos de pacientes con rasgos clínicos de mayor riesgo como los pacientes con edad avanzada, el sexo femenino y algunos grupos étnicos. En este artículo se revisa la situación epidemiológica actual del HSC en relación al desarrollo de SM.

**Palabras clave:** hipotiroidismo subclínico, síndrome metabólico, tirotrópina, patología tiroidea.

## ABSTRACT

The role of thyroid hormones as regulators of metabolism is widely known and overt thyroid disease has a conspicuous effect in the development of the metabolic syndrome (MS), type 2 diabetes mellitus, and their risk factors. However, in recent years, subclinical hypothyroidism (SCH)—defined as the presence of normal serum thyroxine concentrations with elevated thyrotropin (TSH) levels—has attracted great scientific interest, as it could notoriously impact the development of MS and its related entities, and being possibly underdiagnosed and undertreated. Although abounding evidence has certainly documented the presence of a link between SCH and MS, numerous enigmas remain surrounding this problem. The diagnosis of SCH is complex, as it faces the challenge of determining and implementing the normal TSH ranges for each distinct population, both in large scale and for each individual patient. Furthermore, SCH appears to show heterogeneous relationships with the different components of MS, carrying considerably among studies. In the future, it is essential to evaluate this association focusing not only on different geographic localities, but also in an individualized approach to patient groups with high-risk traits such as patients of older age, female gender, and certain ethnic groups. This article revises the current epidemiological situation of SCH and the development of MS.

**Keywords:** subclinical hypothyroidism, metabolic syndrome, thyrotropin, thyroid disease.

## INTRODUCCIÓN

El panorama epidemiológico a nivel mundial está dominado actualmente por la enfermedad cardiovascular (ECV), que es la primera causa de morbimortalidad global y es responsable de 42,6% de las muertes registradas cada año en el mundo<sup>1</sup>. Se proyecta que esta tendencia se intensifique en el futuro, con un estimado de 55 millones anuales por enfermedades crónicas no transmisibles para el año 2050<sup>2</sup>. Esta situación ha sido impulsada notoriamente por el proceso de occidentalización generalidad de los estilos de vida, con la adopción y reforzamiento de hábitos nutricionales ricos en grasas y carbohidratos, y escasa actividad física<sup>3</sup>.

El incremento en la prevalencia de la ECV se ha asociado estrechamente con la conglomeración de varias alteraciones cardiometabólicas como la obesidad, la glicemia alterada en ayuno, la obesidad abdominal, la hipertensión arterial (HTA), la hipertrigliceridemia y los niveles bajos de HDL-C. La agrupación de estos factores de riesgo en un mismo individuo se ha dominado síndrome metabólico (SM) y se ha vinculado con riesgo significativamente mayor de ECV y diabetes mellitus tipo 2 (DM2)<sup>4</sup>. La etiopatogenia del SM comprende múltiples alteraciones endocrinas interrelacionadas, entre las cuales destaca como punto central la resistencia a la insulina (RI)<sup>5</sup>.

El funcionamiento tiroideo no escapa a la disfunción endocrino-metabólica generalizada en este escenario. El rol de las hormonas tiroideas como reguladoras del metabolismo es ampliamente conocido<sup>6</sup> y la patología tiroidea manifiesta tiene un efecto conspicuo en el desarrollo de SM, DM2 y sus factores de riesgo<sup>7</sup>. No obstante, en años recientes el hipotiroidismo subclínico (HSC)—definido como la presencia de concentraciones séricas normales de tiroxina (T4), con niveles elevados de tirotrópina (TSH)—ha atraído abundante interés científico, en tanto podría influir notoriamente en el desarrollo de SM y sus entidades relacionadas, siendo infradiagnosticado y posiblemente infratratado<sup>8</sup>. En este artículo se revisa la situación epidemiológica actual del HSC en relación al desarrollo de SM.

### El hipotiroidismo subclínico como enigma epidemiológico

La determinación de la prevalencia verdadera del HSC representa un reto en investigación clínico-epidemiológica puesto que en su estudio intervienen numerosos factores confusores que dificultan la obtención de una visión clara. Entre éstos, destaca la influencia de los distintos puntos de corte utilizados para los rangos normales de TSH<sup>9</sup>. Estos valores varían ampliamente en relación a factores demográficos como la edad de la población, la etnicidad, el sexo, la localidad y el contenido de yodo en el ambiente. Esto se refleja en gran variabilidad en la prevalencia de HSC, con estimaciones tan bajas como 0,4% en hombres japoneses, y tan altas como 16,9% en mujeres mayores de 60 años en los Estados Unidos. Por otro lado, la etiología más frecuente del HSC parece ser la tiroiditis de Hashimoto, seguida de causas iatrogénicas como el tratamiento con yodo radiactivo o tiroidectomía parcial y la enfermedad de Graves<sup>10</sup>.

La investigación más emblemática en la valuación de los valores normales de TSH es el estudio NHANES, donde se determinaron los niveles de esta hormona, T4 y anticuerpos anti-tiroglobulina en una muestra de 17.353 individuos con edades  $\geq 12$  años. Utilizando como puntos de corte de TSH  $> 4,5$  mUI/L y T4  $\geq 57,9$  nmol/L, la prevalencia del HSC fue de 4,3%<sup>11</sup>. No obstante, se ha sugerido que estos puntos de corte sean demasiado elevados y poco específicos. En el estudio de enfermedad tiroidea de Hanford se seleccionó una submuestra de 766 individuos sin evidencia actual o antecedentes de enfermedad tiroidea, sin presencia de autoanticuerpos tiroideos, con exploración ultrasonográfica tiroidea normal. Se encontró que 20% de este de este grupo tenía niveles de TSH  $> 2,5$  mUI/L, y 10,2% tenía TSH  $> 3,0$  mUI/L. Esto ha llevado a la propuesta del punto de corte de 4,0 mUI/L para TSH, que correspondió a un aproximado del percentil 97,5 en esta población<sup>12</sup>.

La prevalencia del HSC también es notoriamente influenciada por la edad, puesto que los niveles de TSH ascienden normalmente con la edad, lo cual podría resultar en sobreestimación de la prevalencia de HSC en los adultos mayores. En el estudio Framingham se reportaron niveles de TSH entre 5-10 mUI/L de 2,5% y 7,9% en hombres de 60-69 y 80-89 años de edad; mientras que en las mujeres, estas proporciones fueron de 7,7% y 8,1%, respectivamente (13). Se ha reportado un incremento normal en el percentil 97,5 de los niveles de TSH en correlación con la edad en distintas poblaciones, de manera que hasta 70% de los sujetos con niveles de TSH  $> 4,5$  mUI/L suelen estar dentro del rango normal esperado para su edad<sup>14</sup>. Además, la prevalencia del HSC, al igual que la del hipotiroidismo manifiesto, es mayor en el sexo femenino aunque los niveles promedio de TSH suelen ser mayores en los hombres<sup>15</sup>. Por otro lado, cada grupo étnico muestra rangos normales de TSH distintos, y la prevalencia del HSC suele ir en paralelo con estos niveles; siendo mayor en los individuos caucásicos, seguidos de los latinoamericanos, los afrodescendientes y los asiáticos<sup>16</sup>.

### Explorando el vínculo entre el hipotiroidismo subclínico y el síndrome metabólico

Numerosos estudios han analizado la relación entre el HSC y el SM en varias poblaciones. En un meta-análisis que incluyó 6 estudios transversales, Yi-Cong y cols.<sup>17</sup>, consiguieron una prevalencia significativamente mayor de SM en los participantes con HSC en comparación con los eutiroides, con 30,06% y 27,30% respectivamente; correspondiendo a una razón de probabilidad (OR) de 1,20. Además, el HSC mostró una asociación significativa con algunos elementos específicos, como el índice de masa corporal (IMC) elevado, la presión arterial sistólica elevada y la hipertrigliceridemia. Asimismo, en un meta-análisis de Yang y cols.<sup>18</sup> que incluyó 9 estudios observacionales, la probabilidad para SM fue mayor en los individuos con HSC que en los eutiroides, con un OR de 1,31. El análisis por subgrupos además reveló mayor riesgo de SM en los pacientes con HSC de etnicidad no asiática.

De manera inversa, la presencia de SM podría aumentar el riesgo de desarrollar HSC. En un estudio prospectivo con

una duración promedio de 4,2 años que incluyó 66.822 participantes, los pacientes con SM mostraron un riesgo 21% superior de presentar HSC tras ajustar para los factores de riesgo para esta entidad. La evaluación de los componentes individuales encontró un riesgo particularmente alto de HSC en los sujetos con HTA y con hipertrigliceridemia. Además, este riesgo incrementó gradualmente con la acumulación de los componentes del SM<sup>19</sup>. Por otro lado, en un estudio prospectivo con seguimiento durante 1 año que incluyó 11.498 adultos japoneses, se consiguió una prevalencia de HSC de 6,3% en mujeres y 3,4% en hombres. No obstante, el riesgo de SM conferido por el HSC sólo fue significativo en las mujeres, con un OR de 2,7. La evaluación multivariante reveló que en las mujeres el HSC se asoció con mayores niveles de circunferencia abdominal, triglicéridos séricos y LDL-C. Además, la progresión del estado eutiroideo a HSC durante el año de seguimiento se asoció con un incremento significativo de los triglicéridos séricos en las mujeres<sup>20</sup>. El HSC también se ha identificado como factor de riesgo para el desarrollo de DM2; y esta asociación parece desaparecer con el tratamiento de reemplazo hormonal tiroideo<sup>21</sup>.

Por otro lado, en cada población el HSC tiende a mostrar patrones de asociación diferentes con cada uno de los componentes del SM. En un estudio transversal que incluyó 169 pacientes con SM en Nepal, la prevalencia de HSC fue de 26,6%, mostrando una asociación importante con la presencia de circunferencia abdominal elevada y HDL-C bajo<sup>22</sup>. De manera similar, en una muestra compuesta por 155 adultos nigerianos, 33% de los pacientes con SM también tenían HSC; y en un análisis con regresión multivariante, la circunferencia abdominal mostró una relación inversa con el HSC<sup>23</sup>. Asimismo, en un estudio con 15.943 individuos chinos, la prevalencia de SM fue significativamente mayor en los pacientes con HSC que en los eutiroideos, y el HSC mostró las asociaciones más robustas con el HDL-C bajo y la hipertrigliceridemia, al igual que con el colesterol total elevado<sup>24</sup>. Finalmente, en una población venezolana, la prevalencia de HSC fue de 10,5%, de los cuales 56,1% exhibió SM como comorbilidad; mostrando la asociación más cercana con la presencia de hiperglicemia en ayuno y DM2<sup>25</sup>.

De manera interesante, los niveles séricos de TSH han mostrado asociaciones importantes con distintas alteraciones metabólicas, independientemente del diagnóstico de HSC, incluyendo el IMC, presión arterial sistólica y diastólica, trigliceridemia y niveles de HbA1C<sup>26</sup>. Los niveles séricos de T4 libre también se han relacionado independientemente de la presencia de HSC con el desarrollo de SM<sup>27</sup> y algunos componentes aislados como la hiperglicemia en ayuno, hipertrigliceridemia, obesidad central y el HDL-C<sup>28</sup>. Por último, los autoanticuerpos tiroideos también han exhibido comportamientos epidemiológicos relevantes en este escenario. En el estudio PORMETS, los anticuerpos anti-peroxidasa tiroidea mostraron una asociación negativa con el SM y la hipertrigliceridemia<sup>29</sup>. Chen y cols.<sup>30</sup> encontraron una asociación positiva entre los anticuerpos anti-peroxidasa y los anticuerpos anti-tiroglobulina y la presencia de SM, obesidad central, HbA1C, dislipidemia y RI en sujetos con HSC.

Aunque es abundante la evidencia documentando la presencia de un vínculo certero entre el HSC y el SM, son aún numerosas las incógnitas circundando este problema. El diagnóstico del HSC es complejo en tanto se enfrenta al desafío de determinar e implementar los rangos normales de TSH para cada población, tanto a gran escala, como para cada paciente individual. Además, el HSC parece mostrar relaciones heterogéneas con los distintos componentes del SM, variando de forma considerable de un estudio a otro. En el futuro, es esencial la evaluación de esta asociación de manera focalizada no sólo en distintas localidades geográficas, sino de manera individualizada en grupos de pacientes con rasgos clínicos importantes, como los pacientes con edad avanzada, y aquellos con herencia étnica no asiática.

## REFERENCIAS

1. Global status report on noncommunicable diseases 2014. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2014.
2. Global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013 - 2020. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2013.
3. Kim SY. Sedentary Lifestyle and Cardiovascular Health. Korean J Fam Med. 2018;39(1):1.
4. Micucci C, Valli D, Maccacchione G, Catalano A. Current perspectives between metabolic syndrome and cancer. Oncotarget. 2016;7(25):38959-38972.
5. Romeo GR, Lee J, Shoelson SE. Metabolic syndrome, insulin resistance, and roles of inflammation—mechanisms and therapeutic targets. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2012;32(8):1771-8.
6. Muller R, Liu YY, Brent GA. Thyroid hormone regulation of metabolism. Physiol Rev. 2014;94(2):355-382.
7. Jabbar A, Pingitore A, Pearce SHS, Zaman A, Iervasi G, Razvi S. Thyroid hormones and cardiovascular disease. Nat Rev Cardiol. enero de 2017;14(1):39-55.
8. Cojić M, Cvejanov-Kezunović L. Subclinical Hypothyroidism – Whether and When To Start Treatment? Open Access Maced J Med Sci. 26 de octubre de 2017;5(7):1042-1046.
9. Wiersinga WM. Guidance in Subclinical Hyperthyroidism and Subclinical Hypothyroidism: Are We Making Progress? Eur Thyroid J. 2015;4(3):143-8.
10. Hennessey JV, Espaillet R. Subclinical hypothyroidism: a historical view and shifting prevalence. Int J Clin Pract. 2015;69(7):771-82.
11. Hollowell, JG, Staehling, NW, Flanders, WD et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). J Clin Endocrinol Metab 2002; 87: 489- 99.
12. Hamilton, TE, Davis, S, Onstad, L, Kopecky, KJ. Thyrotropin levels in a population with no clinical, autoantibody, or ultrasonographic evidence of thyroid disease: implications for the diagnosis of subclinical hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93: 1224- 30.
13. Sawin CT, Castelli WP, Hershman JMet al. The aging thyroid. Thyroid deficiency in the Framingham Study. Arch Intern Med 1985; 145: 1386-8.

14. Surks MI, Hollowell JG. Age-specific distribution of serum thyrotropin and antithyroid antibodies in the US population: implications for the prevalence of subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 4575–82.
15. Asvold BO, Bjoro T, Vatten LJ. 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: 73–82.
16. Boucai L, Hollowell JG, Surks MI. An approach for development of age-, gender-, and ethnicity-specific thyrotropin reference limits. *Thyroid* 2011; 21: 5–11.
17. Ye Y-C, Xie H-Z, Zhao X-L, Zhang S-Y. Subclinical hypothyroidism and the metabolic syndrome: A meta-analysis of cross-sectional studies. *World J Meta-Anal.* 26 de agosto de 2013;1(2):90-6.
18. Yang X, Ko GTC, So WY, Ma RCW, Yu LWL, Kong APS, et al. Associations of hyperglycemia and insulin usage with the risk of cancer in type 2 diabetes: the Hong Kong diabetes registry. *Diabetes.* mayo de 2010;59(5):1254-60.
19. Chang C-H, Yeh Y-C, Caffrey JL, Shih S-R, Chuang L-M, Tu Y-K. Metabolic syndrome is associated with an increased incidence of subclinical hypothyroidism – A Cohort Study. *Sci Rep.* diciembre de 2017;7(1):6754.
20. Nakajima Y, Yamada M, Akuzawa M, Ishii S, Masamura Y, Satoh T, et al. Subclinical Hypothyroidism and Indices for Metabolic Syndrome in Japanese Women: One-Year Follow-Up Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 de agosto de 2013;98(8):3280-7.
21. Gronich N, Deftereos SN, Lavi I, Persidis AS, Abernethy DR, Rennert G. Hypothyroidism Is a Risk Factor for New-Onset Diabetes: A Cohort Study. *Diabetes Care.* 1 de septiembre de 2015;38(9):1657-64.
22. Khatiwada S, Sah SK, KC R, Baral N, Lamsal M. Thyroid dysfunction in metabolic syndrome patients and its relationship with components of metabolic syndrome. *Clin Diabetes Endocrinol.* 1 de febrero de 2016;2(1):3.
23. Udenze I, Nnaji I, Oshodi T. Thyroid function in adult Nigerians with metabolic syndrome. *Pan Afr Med J.* 29 de 2014;18:352.
24. Liu F-H, Hwang J-S, Kuo C-F, Ko Y-S, Chen S-T, Lin J-D. Subclinical hypothyroidism and metabolic risk factors association: A health examination-based study in northern Taiwan. *Biomed J.* febrero de 2018;41(1):52-8.
25. Bermúdez V, Salazar J, Añez R, Rojas M, Estrella V, Ordoñez M, et al. Metabolic Syndrome and Subclinical Hypothyroidism: A Type 2 Diabetes-Dependent Association. *J Thyroid Res.* 29 de julio de 2018;2018:1-8.
26. Petrosyan L. Relationship between high normal TSH levels and metabolic syndrome components in type 2 diabetic subjects with euthyroidism. *J Clin Transl Endocrinol.* septiembre de 2015;2(3):110-3.
27. Wolffenbuttel BHR, Wouters HJCM, Slagter SN, van Waateringe RP, Muller Kobold AC, van Vliet-Ostaptchouk JV, et al. Thyroid function and metabolic syndrome in the population-based LifeLines cohort study. *BMC Endocr Disord.* diciembre de 2017;17(1):65.
28. Jang J, Kim Y, Shin J, Lee SA, Choi Y, Park E-C. Association between thyroid hormones and the components of metabolic syndrome. *BMC Endocr Disord.* 21 de mayo de 2018;18(1):29.
29. Raposo L, Martins S, Ferreira D, Guimarães JT, Santos AC. Metabolic Syndrome, Thyroid Function and Autoimmunity - The PORMETS Study. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2019;19(1):75–83.
30. Chen Y, Zhu C, Chen Y, Wang N, Li Q, Han B, et al. Are Thyroid Autoimmune Diseases Associated with Cardiometabolic Risks in a Population with Normal Thyroid-Stimulating Hormone? *Mediators Inflamm.* 10 de octubre de 2018;2018:1-10.