

TRABAJO ORIGINAL

TSH Normal Alta: Su relación con bajo HDL-Colesterol en mujeres con resistencia a la insulina con independencia de otros posibles factores concurrentes

Rezzónico J., Rezzónico M., Bringa J. y Pusiol E. ⁽¹⁾

⁽¹⁾ Centro Privado de Endocrinología - Av. España 1340 Piso 12 Of. 21 - Ciudad de Mendoza - Mendoza - Argentina CP 5500 Tel. +54 261 - 4381888.

Correspondencia a: Dr. Javier Bringa cjbringa@yahoo.com.ar

Resumen

Objetivo: En el hipotiroidismo tanto clínico como subclínico se han descrito alteraciones en el metabolismo lipídico, entre ellas la disminución de colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL-C). Considerando el rango normal de TSH entre 0.4-3.0 μ UI/ml y valores normales altos entre 2.0 y 3.0 μ UI/ml, nosotros investigamos la hipótesis de que niveles normales altos de TSH e insulinorresistencia (IR) se encuentran relacionados con HDL-C bajo en mujeres, en ausencia de otros factores concurrentes.

Materiales y métodos: Estudiamos en un estudio transversal a 200 mujeres sanas, edad 18-50 años, eutiroides, normotensas, con anticuerpos antiperoxidasa (ATPO) negativos, no diabéticas, premenopáusicas, IMC 18.0-25.0 Kg/m², perímetro de cintura \leq 88 cm; perímetro de cuello \leq a 35 cm. Se las dividió en 4 grupos, cada uno compuesto por 50 mujeres: Grupo 1 (G1) TSH \geq 2 μ U/ml, IR; grupo 2 (G2) TSH \geq 2 μ U/ml, no IR; grupo 3 (G3): TSH 0,40 a 1,99 μ U/ml, IR; Grupo 4 (G4) TSH 0,40 a 1,99 μ U/ml, no IR. Se les midió lípidos, TSH, T₄ total y libre (T₄L), glucosa e insulina basal y posprandial, índices HOMA y QUICKI y volumen tiroideo (VT).

Resultados: Observamos que en el G1 el nivel de HDL-C (46,7 \pm 8,1 mg/dl) fue significativamente menor que en los restantes grupos. (vs G2: 56,8 \pm 8,6 mg/dl; vs G3: 51,2 \pm 7,6 mg/dl y vs G4: 56,5 \pm 9,1 mg/dl. (p<0,01). La frecuencia de pacientes con HDL-C bajo en G1 fue significativamente mayor que en los restantes grupos (vs G2: OR 1,83, IC: 1,23-2,70; vs G3: OR 1,49, IC: 1,04-2,31; vs G4: OR 1,90, IC: 1,29-2,81). No encontramos diferencias significativas en los niveles de HDL-C entre los restantes grupos. Conclusiones:

Dirección postal: Dr. Javier Bringa email: cjbringa@yahoo.com.ar

Palabras clave: HDL-C, hiperinsulinemia, TSH normal alta.

Keywords: HDL-C, hyperinsulinemia, high normal TSH

Observamos en mujeres eutiroides con TSH normal alta insulinoresistentes, sin otros factores concurrentes, niveles de HDL-C significativamente más bajos que en mujeres no insulinoresistentes y que en mujeres insulinoresistentes con TSH normal baja.

Abstract

It has been described abnormalities in lipid metabolism in clinical and subclinical hypothyroidism, including the reduction of high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C).

Considering the normal range for TSH between 0.4-3.0 uUI / ml and high-normal values between 2.0 and 3.0 uUI / ml, we investigated the hypothesis that in euthyroid women, high-normal TSH levels and insulin resistance (IR) are associated with low HDL-C.

We observed in euthyroid women with high-normal TSH and insulin resistance, without other factors, a significantly lower level of HDL-C than in non-insulin or insulin resistance women with low-normal TSH.

Introducción

La observación del vínculo entre función tiroidea y lípidos es muy antigua. Se estableció primero la asociación entre hipercolesterolemia, hipertensión arterial y mixedema y más tarde otros investigadores identificaron factores de riesgo de arteriosclerosis y de infarto de miocardio en el hipotiroidismo clínico⁽¹⁾. También en el hipotiroidismo subclínico (HSC) se identificaron anomalías lipídicas⁽²⁾, entre ellas un nivel LDL-C más elevado o su normalización bajo tratamiento⁽³⁻⁴⁾, un nivel de HDL-C más bajo⁽³⁾, siendo más significativo en mujeres⁽⁵⁾ y en sujetos con triglicéridos más elevados⁽⁶⁾. Sin embargo, la asociación entre hipotiroidismo subclínico y trastornos cuantitativos en lípidos permanece controvertida⁽⁶⁾.

Niveles elevados de TSH están asociados con riesgo cardiovascular incrementado. Sin embargo, la mayoría de los eventos cardiovasculares ocurren en sujetos con función tiroidea normal, aunque se debe tener en cuenta que en el continuum del estado eutiroides al hipotiroides, la distinción entre el nivel de TSH normal y elevado es discutido⁽⁷⁻¹¹⁾. Las hormonas tiroideas actuarían estimulando la síntesis y la actividad de receptores LDL hepáticos y periféricos y la síntesis de HDL-C⁽¹²⁾ y en el hipotiroidismo se han reportado niveles incrementados de lipoproteína (a)⁽¹⁾. Se han descrito también una asociación lineal entre TSH, LDL C, colesterol

total (CT), HDL-C y TG en individuos con niveles de TSH dentro de un rango normal, en hombres, y en mujeres posmenopáusicas⁽¹³⁾, no hallándose en ese trabajo una relación entre TSH y HDL-C en mujeres premenopáusicas.

La sensibilidad de los lípidos a la TSH es modificada por la resistencia a la insulina^(12,15) Fernández Real⁽¹⁶⁾ interpreta que hay una interrelación entre insulinosensibilidad y resistencia periférica a la acción de hormonas tiroideas.

Existen otros factores además de los mencionados que influyen sobre el HDL-C. Por ejemplo, se refieren alteraciones lipídicas en eutiroides obesos⁽¹⁷⁾; se ha descrito una correlación positiva del HDL-C con la T4L que sin embargo no parece influenciada por la IR⁽¹⁸⁾; hay una alta proporción de HDL-C bajo en diabéticos de tipo 2⁽¹⁹⁾. También se ha relacionado el HDL-C bajo con el sobrepeso y la hipertensión arterial⁽²⁰⁾. La existencia de ATPO positivos parece tener alguna intervención en los niveles de colesterol⁽¹⁴⁾. Los triglicéridos elevados pueden ser también una causa de HDL-C bajo⁽²¹⁾.

El objetivo del presente estudio es investigar si el nivel de TSH en mujeres sanas eutiroides con resistencia a la insulina se asocia con alteraciones del HDL-C con independencia de otros posibles factores concurrentes.

Materiales y métodos:

Se evaluaron 200 mujeres eutiroideas, edad 18-50 años, premenopáusicas, normotensas, no fumadoras, IMC < 25.1, una circunferencia de cuello < de 35 cm⁽²²⁾ y una circunferencia abdominal < de 88 cm⁽²³⁾. Se excluyó de este trabajo a mujeres con exceso de grasa abdominal o visceral, no excluidas de un similar trabajo anterior presentado por nuestro grupo⁽²⁴⁾; con ATPO normales, normotriglicéridémicas (TG ≤ 150 mg/dl), con valores de TSH 0,40-1,99 µU/ml (normal baja)^(14,25) y ≥ 2.0 y ≤ de 3.0 µU/ml (normal alta), tomando este último como límite de eutiroidismo de acuerdo con la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos.^(25,26) Se las dividió en grupos: Grupo 1 (G1): mujeres con TSH normal alta con resistencia a la insulina (HOMA ≥ 2.5⁽²⁷⁾ o insulina posprandial >60 mU/ml⁽²⁸⁾); Grupo 2 (G2): mujeres con TSH normal alta sin resistencia a la insulina; Grupo 3 (G3): mujeres con TSH normal baja con resistencia a la insulina y Grupo 4 (G4): mujeres con TSH normal baja sin resistencia a la insulina. Se determinaron valores séricos en ayunas entre 8 y 8,30 hs de glucemia basal, glucemia posprandial, insulina basal, insulina posprandial, HDL-C, LDL-C, colesterol total, triglicéridos, ATPO, T4L y TSH. Se tomaron parámetros de edad, parámetros antropométricos: peso corporal, talla, IMC, circunferencia abdominal a nivel del ombligo, circunferencia de cuello a nivel de la parte superior de la membrana cricotiroidea.

Se dosaron las glucemias e insulinemias basales y 2 horas (hs) posprandiales después de una comida mixta estándar, de acuerdo con autores que la juzgan superior a la carga de glucosa tradicional⁽²⁹⁾. Se extrajo la sangre, se ingirió un desayuno estándar, se completó la ingesta del mismo en 15-20 minutos, se tomó la nueva muestra exactamente 2 hs después. Durante las 2 hs de espera no se ingirió nada y se guardó reposo absoluto. El desayuno incluía proteínas, hidratos de carbono y grasas. En él estaba incluida la ingesta de leche (300 ml). La comida anterior se ingirió 12 hs antes.

El HOMA fue calculado mediante el producto de glucemia en ayunas (mg/dl) por insulinemia en ayunas (µUI/ml) dividido por 405, número obteni-

do de multiplicar 22.5 por 18 (corrección a mg/dl de mMol/l)^(30,31). El índice de QUICKI fue calculado como la inversa del logaritmo de la concentración de glucosa (mg/dl más la concentración de insulina (µU/ml)⁽³²⁾. Se consideró HDL-C bajo al menor de 50 mg/dl⁽²⁰⁾. El Volumen tiroideo se determinó mediante ecografía con transductor lineal de 7.5 MHz mediante la fórmula del cálculo de volumen de los elipsoides: 0.479 x longitud x ancho x espesor para cada lóbulo.

Laboratorio:

Las técnicas que se utilizaron fueron las siguientes:

Técnicas de determinación de insulina plasmática, glucemia, TSH, T4 libre, T4 total, colesterol y triglicéridos según los métodos descritos en un trabajo nuestro anterior (33). Técnicas de quimioluminiscencia para HDL-C, LDL-C y anticuerpos antioxidasa.

La determinación de insulina se realizó por un método inmunométrico (IMMULITE® INSULINA, Diagnostic Products Corporations, Los Angeles, USA).

La determinación de glucemia se realizó por el método GOD/PAP automatizado (SEA-PAK Plus, Bayer Corporation).

La determinación de triglicéridos se realizó por el método GOD/PAP automatizado (SEA-PAK® Plus, Bayer Corporation).

La determinación de colesterol se realizó por el método Oxidasa/Peroxidasa automatizado (BioSystems, BioSystems S.A., Costa Brava 30, Barcelona, España).

Aplicación estadística:

Todos los resultados están expresados como media ± DS. El nivel de significancia fue establecido en p < 0.05.

Para analizar y confrontar los resultados se emplearon las siguientes pruebas estadísticas: Análisis de varianza de una vía (one way ANOVA), con prueba de Tukey HSD para comparación de me-

Tabla 1:

Comparación de los distintos grupos de edad, IMC, circunferencia de cuello, circunferencia de cintura y tensión arterial distintos parámetros antropométricos en mujeres resistentes a la insulina con TSH normal alta (G1), con mujeres no resistentes a la insulina con TSH normal alta (G2), con mujeres resistentes a la insulina con TSH normal baja (G3), y con mujeres no resistentes a la insulina con TSH normal baja (G4).

	n	Edad (años)	IMC (kg/m ²)	Ccuello (cm)	Ccintura (cm)	TAS (mmHg)	TAD (mmHg)
G 1	50	30.7 ± 9.2	23.5 ± 1.2	32.8 ± 1.8	78.8 ± 7.8	107.7 ± 13.1	69.2 ± 10.8
G 2	50	29.8 ± 9.4	23.4 ± 1.4	32.7 ± 2.1	77.9 ± 7.6	104.9 ± 11.7	66.8 ± 10.6
G 3	50	31.4 ± 8.8	23.8 ± 1.7	33.1 ± 1.9	78.7 ± 8.9	105.9 ± 12.1	68.8 ± 9.3
G 4	50	30.1 ± 8.9	23.4 ± 1.6	32.3 ± 2.1	78.1 ± 9.4	105.1 ± 10.6	67.0 ± 9.4

IMC: índice de masa corporal **Ccuello:** circunferencia de cuello, **Ccintura:** circunferencia cintura,

TAS: tensión arterial sistólica; **TAD:** tensión arterial diastólica

Valores en media ± DS. ANOVA no significativo entre ningún grupo en todos los parámetros estudiados

días de más de dos grupos y Odds Ratio con 95% de intervalo de confianza (IC) para comparar la significancia de riesgo de niveles de HDL-C por debajo de valores normales.

Resultados:

Se evaluaron 4 grupos de mujeres de edad, peso, IMC, grasa abdominal y grasa visceral y tensión arterial sistólica y diastólica similares, sin ninguna diferencia significativa entre cualquiera de los grupos. (Tabla 1)

En mujeres premenopáusicas normotriglicéridémicas, delgadas, no diabéticas, se observa que el grupo de IR con TSH normal alta (≥ 2.0 μ U/ml) (G1) presenta un valor promedio HDL-C significativamente menor que el grupo no IR con TSH normal alta (G2) ($p < 0.01$), que el grupo similar de IR con TSH normal baja (G3) ($p < 0.05$) y que el grupo con TSH normal baja no IR (G4) ($p < 0.01$).

(Tabla 2)

Además, se observa que el grupo G1 presenta una frecuencia de HDL-C bajo (menor a 50 mg/dl) significativamente mayor que G2 (OR 1,83 IC 1,23-2,70); que G3: G1 vs G3: (OR 1,49 (IC 1,04-2,31) y que G4: G1 vs G4 (OR 1,90 (IC 1,29-2,81). (Tabla 2)

No se observaron diferencias significativas en los niveles de HDL-C entre mujeres no IR con TSH normal alta o normal baja. (Tabla 2)

Los niveles de LDL-C del G1 fueron significativamente más elevados que los del G2 ($p < 0.05$) y que el G4 ($p < 0.01$). Si bien se observaron valores más elevados que en el G3, la diferencia no fue significativa ($p > 0.05$).

En los niveles de colesterol total y TG no hubo diferencias significativas entre ningún grupo (ANOVA). Debemos aclarar que se excluyeron del presente trabajo a las mujeres hipertriglicéridémicas, más frecuentes en la resistencia a la insulina.

Tabla 2:

Comparación de valores de HOMA, QUICKI; colesterol total, HDL-C, LDL-C y bajo HDL-C (promedio y porcentaje) en mujeres resistentes a la insulina con TSH normal alta (G1), con mujeres no resistentes a la insulina con TSH normal alta (G2), con mujeres resistentes a la insulina con TSH normal baja (G3) y con mujeres no resistentes a la insulina con TSH normal baja (G4).

	HOMA	QUICKI	Colesterol (mg/dl)	HDL-C (mg/dl)	LDL-C (mg/dl)	TG (mg/dl)	HDL< 50 mg/dl
G 1	3.57 ± 1.8	0.325±0.02	185.3 ± 32.8	46.7 ± 10.1	116.7 ± 28.7	103.8 ± 38.7	54.0%
G 2	1.12 ± 0.44	0.391±0.02	175.8 ± 33.4	56.6± 7.6	101.3 ± 30.0	100.6 ± 45.7	26.0%
G 3	3.29 ± 1.1	0.331±0.03	180.5± 29.0	52.2 ± 10.0	106.6± 26.6	103.5 ± 42.2	34.0%
G 4	1.15 ± 0.51	0.384±0.03	175.5± 30.9	56.0 ± 9.2	99.3 ± 26.0	99 ± 39.2	24.0%

Valores en media ± DS. ANOVA no significativo entre todos los grupos en los niveles de colesterol total y triglicéridos.

En los niveles de HDL-C (test de Tukey HSD) G1 vs G2 p<0.01; G1 vs G3 p<0.05; G1 vs G4 p>0.01; G2 vs G3 ns; G2 vs G4 ns; G3 vs G4 ns

En los niveles de LDL-C (Test de Tukey HSD) G1 vs G2 p<0.05; G1 vs G3 ns; G1 vs G4 p<0.05; G2 vs G3 ns; G2vs G4 ns; G3 vs G4 ns.

En HOMA IR ANOVA entre G1 vs G3 ns; entre G2 vs G4 ns

En QUICKI ANOVA entre G1 vs G3 ns; entre G2 vs G4 ns

Tabla 3:

Comparación de valores de TSH, T4, T4 libre, índices de T4 libre*TSH y volumen tiroideo en mujeres resistentes a la insulina con TSH normal alta (G1), con mujeres no resistentes a la insulina con TSH normal alta (G2), con mujeres resistentes a la insulina con TSH normal baja (G3) y con mujeres no resistentes a la insulina con TSH normal baja (G4).

	TSH (µU /ml)	T4 (µg/dl)	T4 libre (ng/dl)	T4 libre*TSH	Volumen tiroideo (ml)
G 1	2.59 ± 0.30	7.66±1.07	1.17±0.19	3.06±0.51	15,23±2,12
G 2	2.62 ± 0.28	7.65±1.01	1.20±0.19	3.14±0.47	12,29±2,11
G 3	1.32 ± 0.29	8.04±1.16	1.17±0.18	1.57±0.68	13,73±2,27
G 4	1.34 ± 0.37	8.02±1.18	1.21±0.21	1.61±0.55	11,65±2,01

Valores en media ± DS. ANOVA no significativo entre todos los grupos en los niveles de T4 y T4 libre y entre G1 vs G2 y G3 vs G4 para TSH y T4 libre*TSH

VT: G1 vs G2 p<0,001; G1 vs G3 p<0,05; G1 vs G4 p<0,001; G3 vs G2 p<0,05; p3 vs G4 p<0,01

Los niveles de TSH no fueron significativamente diferentes entre los grupos G1 y G2, ni entre los grupos G3 y G4. ($p > 0,05$), (Tabla 3) Los niveles de insulinemia basal, insulinemia posprandial, HOMA y QUICKI no fueron significativamente diferentes entre los grupos G1 y G3 y los grupos G2 y G4. (Tabla 2). En otras comparaciones observamos las diferencias significativas esperables según los criterios de inclusión de cada grupo.

Los niveles de T4 total no mostraron diferencias significativas entre los 4 grupos. Los niveles de T4 libre no mostraron diferencias significativas entre los 4 grupos, si bien se observaron niveles más elevados en los grupos con TSH normal baja (G3 y G4). Las diferencias de los niveles de T4 libre entre los grupos G1 vs G2 y G3 vs G4 las estimamos borderline ($p < 0,10$). En el grupo estudiado no observamos diferencias significativas en el producto T4libre*TSH entre los grupos G1 y G2

ni entre los grupos G3 y G4. (Tabla3)

El volumen tiroideo (VT) observado en el G1 fue significativamente mayor que el observado en el G2 ($p < 0,001$), que en el G3 ($p < 0,05$) y que en el G4 ($p < 0,001$). El VT observado en el G2 fue significativamente mayor que el observado en el G3 ($p < 0,05$) y en el G4 ($p < 0,05$). No se observaron diferencias significativas entre los grupos G3 y G4.

La glucemia basal fue significativamente más elevada en el grupo G1 vs G2 ($p < 0,05$) y en el grupo G3 vs G4 ($p < 0,05$), no observándose diferencias significativas entre los grupos G1 y G3 y entre los grupos G2 y G4. (Tabla 4)

La glucemia posprandial fue significativamente más elevada en el grupo G1 vs G2 ($p < 0,01$) y en el grupo G3 vs G4 ($p < 0,01$), no observándose diferencias significativas entre los grupos G1 y G3 y entre los grupos G2 y G4. (Tabla 4).

Observamos una correlación significativa

Tabla 4:

Comparación de valores de glucemia e insulinemias en ayunas y posprandiales en mujeres resistentes a la insulina con TSH normal alta (G1), con mujeres no resistentes a la insulina con TSH normal alta (G2), con mujeres resistentes a la insulina con TSH normal baja (G3) y con mujeres no resistentes a la insulina con TSH normal baja.

	Glucemia basal (mg/dl)	Glucemia posprandial (mg/dl)	Insulinemia Basal (μUI/ml)	Insulinemia posprandial (μUI/ml)
G 1	87,4 \pm 10,8	97,6 \pm 17,2	16,7 \pm 7,7	80,8 \pm 46,0
G 2	82,6 \pm 9,9	83,5 \pm 16,2	5,4 \pm 2,2	23,7 \pm 10,2
G 3	86,5 \pm 11,2	88,9 \pm 13,1	15,1 \pm 7,62	73,3 \pm 36,5
G 4	80,6 \pm 9,2	80,3 \pm 14,9	5,6 \pm 2,6	23,9 \pm 10,8

Valores en media \pm DS. ANOVA- test de Tukey HSD significativo para glucemia basal entre los grupos G1 vs G2 y G1 vs G4 ($p < 0,01$); significativo entre G3 vs G4 ($p < 0,05$); no significativo entre G1 vs G3; y G2 vs G4; significativo para glucemia postprandial entre los grupos G1 vs G2 ($p < 0,01$); y G1 vs G4 ($p < 0,01$); no significativo entre G1 vs G3; y G2 vs G4; significativo G3 vs G4 ($p < 0,01$).

Para insulina basal y posprandial p ns entre los grupos G1 vs G3 y G2 vs G4.

($r=0,50$) entre HDL-C e insulina en mujeres con TSH normal alta. En mujeres con TSH normal baja la correlación fue mucho menor ($r=-0,06$)

Discusión:

Como hemos señalado en la Introducción diferentes trabajos han vinculado al hipotiroidismo clínico y subclínico con distintas alteraciones lipídicas, con un riesgo aumentado de enfermedad coronaria^(2,3). Sin embargo, la mayoría de los eventos cardiovasculares se producen en individuos con función tiroidea normal⁽¹²⁾.

La IR está probablemente relacionada con un aumento de ácidos grasos libres y con una alteración de la señal de insulina que actuaría sobre transportadores de glucosa como el GLUT4. La insulina varía marcadamente su acción comparando entre distintos tejidos. El descenso de HDL-C observado en la insulinoresistencia estaría vinculado a un incremento de la CETP que transfiere colesterol ésteres desde HDL-C hasta proteínas ricas en TG. En IR con TSH normal alta se ha descrito niveles aumentados de LDL-C, atribuido a diferencias en el clearance de LDL-C entre individuos con TSH normal alta e individuos con TSH normal baja⁽¹²⁾. La hipertrigliceridemia es un factor muy importante en el descenso de HDL-C principalmente en insulinoresistentes⁽²¹⁾. En individuos con triglicéridos normales, obesos y no obesos, la acción de la insulina "per se" sobre un descenso de HDL-C es controvertida⁽³⁴⁾, aunque se ha descrito en individuos normotriglicéridémicos HDL-C bajo⁽³⁵⁾.

El HDL-C bajo es un factor de riesgo de enfermedad coronaria y de muerte por causa cardiovascular^(36,37); aumenta marcadamente el riesgo de muerte por enfermedad cardiovascular en mujeres diabéticas⁽¹⁵⁾ encontrándose vinculado también con una mayor incidencia de cáncer de mama^(38,39).

Los estudios realizados habitualmente entre la relación de lípidos e IR no han tomado en cuenta en general el estado tiroideo y sólo algunos contemplan esa relación en función de una TSH normal alta en eutiroideos^(12,15), pero ninguno de los

cuales hasta el momento refirió una relación de TSH normal alta con bajo HDL-C en un grupo de mujeres similar al evaluado en este trabajo. Nosotros encontramos valores significativamente más bajos de HDL-C y un porcentaje mayor de pacientes con HDL-C menor a 50 mg/100ml en pacientes insulinoresistentes con TSH normal-alto, en un grupo que excluyó a mujeres con sobrepeso y obesas, diabéticas, fumadoras, hipertensas, hipertriglicéridémicas, posmenopáusicas, hipotiroideas subclínicas y con anticuerpos antiperoxidasa positivos, por lo que consideramos que en el presente estudio los valores descendidos de HDL-C son en apariencia independientes de otros factores.

En nuestro trabajo no encontramos HDL-C significativamente descendido en IR con TSH normal bajo, en coincidencia con otros autores⁽¹⁵⁾.

De acuerdo a los resultados observados en este estudio no encontramos diferencia entre el producto de FT4*TSH entre insulinoresistentes y no insulinoresistentes, tanto con TSH normal alta como con TSH normal baja, lo que nos permite presumir que la insulinoresistencia y la resistencia a las hormonas tiroideas no se encuentran vinculadas en forma significativa en el grupo estudiado.

En el presente trabajo en mujeres no insulinoresistentes con TSH normal alta no encontramos un descenso significativo del HDL-C. Otros estudios describen resultados similares, referidos por Biondi⁽⁶⁾.

La TSH estimula la producción de IL-6 en cultivos de adipocitos, en especial abdominales⁽⁴⁰⁾ en la presencia de insulina, tal vez debería evaluarse adecuadamente la relación entre niveles de TSH, insulina, citoquinas y bajo HDL-C. Además las hormonas tiroideas también pueden influenciar el metabolismo de hidratos de carbono en el músculo esquelético y en el tejido adiposo vía la regulación transcripcional positiva del específico GLUT4⁽⁴¹⁾, cuya alteración se relaciona con la IR. La relación observada entre IR y glucemia basal y posprandial puede depender de la síntesis o biodisponibilidad reducida de óxido nítrico.

Nosotros, junto con los Dres. Hugo Nieponiszcz y Fabián Pitoia, hemos descrito que la hiperinsulinemia produce un incremento de la pro-

liferación tiroidea, con una manifestación clínica manifestada por un aumento del volumen tiroideo y de la formación de nódulos⁽⁴²⁾. Otros estudios sugieren que la insulina es un factor necesario para que la TSH actúe sobre el crecimiento tiroideo⁽⁴³⁾. Estos resultados coinciden con los obtenidos de datos recabados para el trabajo mencionado⁽⁴²⁾: el volumen tiroideo es mayor en el grupo IR con TSH normal alta, independientemente del peso corporal y el IMC.

Otros trabajos, donde han intervenido los Dres. Pisarev M. y Juvenal G., han sugerido una interacción TSH- insulina que, según sus niveles séricos, podrían ejercer efectos sinérgicos en ciertos tejidos vinculados con células tiroideas. Estos efectos dependerían tanto del aumento de TSH como del aumento de insulina⁽⁴⁴⁾. Sin embargo, esos efectos no son semejantes. El efecto del aumento de insulina es imitado por el IGF1 (activador de AKT y con efecto mitogénico y sobre el crecimiento celular) y el efecto del aumento de TSH es imitado por la forskolina (que activa la adenil ciclasa y el AMPc).⁽⁴⁴⁾

Se han descrito efectos extratiroideos de la TSH^(45,46). Entre ellos una acción directa de TSH sobre el fibrinógeno en tiroidectomizados. El fibrinógeno puede producir un descenso del HDL-C⁽⁴⁷⁻⁴⁹⁾.

En el presente estudio encontramos que la insulina y el HDL-C correlacionan significativamente entre sí sólo en mujeres IR con TSH normal alto; en las demás circunstancias no correlacionan en forma significativa. Otros autores las mencionan como variables independientes⁽⁵⁰⁾. No observamos una correlación significativa entre insulina y TSH, coincidiendo con otros autores^(51,52). Recientes trabajos encuentran que un T4 libre normal bajo correlaciona débil pero significativamente (-0,10) con HDL-C bajo⁽⁵³⁾. Una relación causal entre ambos, sin embargo, no es relevante.

La importancia de este y otros estudios es que muestran que niveles de TSH dentro de lo normal pueden estar implicados en trastornos metabólicos. A nuestro entender, al tomar la determinación de tratar y establecer la dosis de levotiroxina, es fundamental tener en cuenta el estado cardiovascular y los niveles de tolerancia a la misma de cada paciente, estableciendo la relación beneficio/ries-

go personalizada y modificando la decisión inicial según un "score" clínico de tolerancia al tratamiento previamente descrito por nosotros⁽⁵⁴⁾.

Conclusiones:

En el presente estudio observamos en mujeres IR con TSH normal alta niveles de HDL-C más bajos que en mujeres insulinosensibles y mujeres IR con TSH normal baja. En nuestro estudio sólo incorporamos a mujeres sanas con anticuerpos anti-peroxidasa negativos, premenopáusicas, delgadas, no fumadoras, sin aumento de grasa abdominal y normotriglicéridémicas. Por lo tanto, el resultado obtenido puede decirse que es independiente de causas secundarias. Deberá establecerse en cuanto influyen en el resultado obtenido los niveles de T4 libre y de TSH sérica y el efecto sinérgico observado entre insulina y TSH.

Bibliografía:

1. Cappola AR & Ladenson PW. Hypothyroidism and atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab* 88: 2438–2444, 2003
2. Hak AE, Pols HA, Visser Tj y col. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. *Ann Intern Med* 132:270–278, 2000
3. Althaus BU, Staub JJ, Ryff-De Leche A y col. LDL/HDL-changes in subclinical hypothyroidism: possible risk factors for coronary heart disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 28:157–163, 1988
4. Danese MD, Ladenson PW, Meinert CL y col. Effect of thyroxine therapy on serum lipoproteins in patients with mild thyroid failure: a quantitative review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab* 85:2993–3001, 2000
5. Caron P, Calazel C, Parra HJ, y col. Decreased HDL cholesterol in subclinical hypothyroidism: the effect of L-thyroxine therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 33:519–523, 1990
6. Biondi B & Cooper DS. The clinical signific-

ance of subclinical hypothyroidism *Endocrin Rev* November 8, 2007 doi:10.1210/er.2006-2043

7. **Gharib H, Tuttle RM, Baskin HJ, y col** . American Association of Clinical Endocrinologists/ American Thyroid Association/Endocrine Society subclinical thyroid dysfunction: a joint statement on management from the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Thyroid Association, and the Endocrine Society. *Endocr Pract* 10:497-501 , 2004

8. **Stathatos N & Wartofsky L**. Managing subclinical hypothyroidism in women. *Womens Health Primary Care* 5:239-246 , 2002

9. **Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, y col**. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA* 291:228-238, 2004

10. **Gharib H, Tuttle RM, Baskin HJ y col**. Subclinical thyroid dysfunction: a joint statement on management from the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Thyroid Association, and The Endocrine Society. *J Clin Endocrinol Metab* 90:581-585, 2005

11. **Surks MI**. Subclinical thyroid dysfunction: a joint statement on management from the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Thyroid Association, and The Endocrine Society. *J Clin Endocrinol Metab* 90:586-587, 2005

12. **Bakker SJ, ter Maaten JC, Popp-Snijders C, y col** . The relationship between thyrotropin and low-density lipoprotein cholesterol is modified by insulin sensitivity in healthy euthyroid subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 86:1206-1211, 2001

13. **Åsvold Bjøn O, Vatten LJ, Nilsen T, y col** . The association between TSH within the reference range and serum lipid concentrations in a population-based study. The HUNT study. *Eur J Endocrinol*, 156: 181-186, 2007

14. **Michalopoulou G, Alevizaki M, Piperigos G, y col**. High serum cholesterol levels in persons with 'high-normal' TSH levels: should one extend the definition of subclinical hypothyroidism?. *Eur J Endocrinol*. 138: 141-145, 1998

15. **Chubb SA, Davis WA, Davis TM** . Interactions among thyroid function, insulin sensitivity, and serum lipid concentrations: the Fremantle diabetes study. *J Clin Endocrinol Metab* 90:5317-5320,

2005

16. **Fernández-Real JM, López-Bermejo A, Castro A, y col**. Thyroid Function Is Intrinsically Linked to Insulin Sensitivity and Endothelium-Dependent Vasodilation in Healthy Euthyroid Subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 91: 3337-3343, 2006

17. **Dixon JB & O'Brien PE** . Lipid Profile in the Severely Obese: Changes with Weight Loss after Lap-Band Surgery. *Obesity Research* 10:903-910, 2002

18. **Roos A, Bakker SJL, Links TP, y col** . Thyroid Function is Associated with Components of the Metabolic Syndrome in Euthyroid Subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 92:491-496, 2007

19. **Grant RW & Meigs JB**. Prevalence and Treatment of Low HDL Cholesterol Among Primary Care Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 30:479-484, 2007

20. **Ashen MD, Blumenthal RS**. Low HDL cholesterol levels *New Eng J Med* 353: 1252-1260,2005 .

21. **Tato F; Vega GL; Grundy SM** Determinants of Plasma HDL-Cholesterol in Hypertriglyceridemic Patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997;17:56-63.

22. **Laakso M, Matilainen V, Keinanen-Kiukkaanniemi S** . Association of neck circumference with insulin resistance-related factors. *Int J Obes Relat Metab Disord* 26:873-5, 2002

23. **Lean M, Han T, Morrison C**. Waist circumference as a measure for indicating need for weight management. *BMJ* 311:158-161, 1995

24. **Rezzónico J, Rezzónico M, Bringa J, y col**. Relación entre nivel sérico normal alto de TSH y HDL C bajo en mujeres eutiroides con resistencia a la insulina. *Rev Argent. Endocrinol Metab* . 44. N° supl, 130, 2007

25. **American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism**. *Endocr Pract* 8:457-469, 2002

26. **Walsh J, Bremner AP, O'Leary P y col**. Subclinical thyroid dysfunction and blood pressure: a community-based study *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 65: 486-491

27. **Taniguchi A, Fukushima M, Sakai M y col**. The role of the body mass index and triglyceride

levels in identifying insulin-sensitivity and insulin-resistant variants in Japanese non-insulin-dependent diabetic patients. *Metabolism* 49:1001–1005, 2000

28. **Punyadeera C, Crowther NJ, van der Merwe MT, y col.** Metabolic Response to a Mixed Meal in Obese and Lean Women from Two South African Populations. *Obesity Research* 10:1207-1216, 2002

29. **Wolever TMS, Chiasson J, Csimas A, y col.** Variation of postprandial plasma glucose, palatability and symptoms associated with a standardized mixed test meal versus 75g oral glucose. *Diabetes Care* 21: 336-340, 1998

30. **Hrebicek J, Janout V Malincikova J y col.** Detection of insulin resistance by simple quantitative sensitivity check index QUICKI for epidemiological assessment and prevention. *J Clin Endocrinol Metab* 87: 144-147, 2002

31. **Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, y col.** Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 28:412–419, 1985

32. **Yokohama H, Emoto M, Fujiwara S y col.** Quantitative insulin sensitivity check index and the reciprocal index of homeostasis model assessment are useful indexes of insulin resistance in type 2 diabetic patients with wide range of fasting plasma glucose. *J Clin Endocrinol Metab* 89:1481-1484, 2004

33. **Rezzónico JN, Sayegh F, Rezzónico M y col.** Hyperinsulinemia, insulin resistance and family history of breast cancer. *Endocrinol Nutr* 54: 288-293, 2007

34. **Cefalu WT.** Insulin Resistance: Cellular and Clinical Concepts *Experimental Biology and Medicine* 226:13-26, 2001

35. **Tato F; Vega G; Grundy SM.** Bimodal Distribution of Cholesteryl Ester Transfer Protein Activities in Normotriglyceridemic Men With Low HDL Cholesterol Concentrations. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 15:446-451, 1995

36. **Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ y col.** High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies. *Circulation* 79:8–15, 1989

37. **Assmann G & Schulte H.** Relation of high-

density lipoprotein cholesterol and triglycerides to incidence of atherosclerotic coronary artery disease (the PROCAM experience). Prospective Cardiovascular Munster study. *Am J Cardiol* 70:733–737, 1992.

38. **Furberg AS, Veierød MB, Wilsgaard y col.** Serum High-Density Lipoprotein Cholesterol, Metabolic Profile, and Breast Cancer Risk. *J Nat Cancer Inst* 96: 1152-1160, 2004

39. **Hoyer AP & Engholm G .** Serum lipids and breast cancer risk: a cohort study of Danish women. *Cancer Causes Control* 3 :403-8, 1992

40. **Bell A, Gagnon AM y Sorisky A 2003.** TSH Stimulates IL-6 Secretion from Adipocytes in Culture. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 23:e65, 2003

41. **Weinstein SP, O'Boyle E, Haber RS.** Thyroid hormone increases basal and insulin-stimulated glucose transport in skeletal muscle. The role of GLUT4 glucose transporter expression. *Diabetes*, Vol 43, Issue 10, 1185-1189, 1994

42. **Rezzónico J, Rezzónico M, Pusiol E y col.** Introducing the thyroid gland as another victim of the insulin resistance syndrome. *Thyroid* 18: 461-464, 2008 DOI: 10.1018/thy.2007.0223

43. **Eggo MC, Bachrach LK, Burrow G.** Interaction of TSH, Insulin and Insulin-like Growth Factors in Regulating Thyroid Growth and Function. *Growth Factors*, 2: 99 – 109, 1990

44. **Silberschmidt D, Krawiec L, Bocanera LV, y col.** Effect of the interaction of TSH and insulin on the stimulation of 2-deoxyglucose uptake in FRTL-5 cells. *J Clin Endocrinol Invest* 22: 499-502, 1999

45. **Endo T, Ohta H, Haraguchi K, y col.** Cloning and functional expression of thyrotropin receptor-cDNA from fat cells. *J Biol Chem* 270;10833-10837, 1993

46. **Grossmann M, Weintraub BD, Szkudlinski MW** Novel insights into the molecular mechanisms of human thyrotropin action :structural, physiological and therapeutic implications of glycoprotein hormone family *Endocr Rev* 18:476-501,1997

47. **Palma JA.** Plasma fibrinogen response in the rat after thyroid stimulating hormone therapy Cellular and molecular life science 32: 1481-1482,1976

48. **MollerL, Kristensen TS.** Plasma fibrinogen and ischemic heart disease risk factors *Arterioscler*

Thromb 11: 344-350, 1991

49. **Kamath S, Lip GY.** Fibrinogen: biochemistry, epidemiology and determinants. *Q J Med* 96: 711-729, 2003

50. **Zavaroni I, Dall'Áglio E, Alphi O, y col.** Evidence of an independent relationship between plasma insulin and concentration and high density lipoprotein cholesterol and triglycerides. *Atherosclerosis* 55:259-266, 1985

51. **Brenta G, Berg G, Arias P, y col.** Lipoprotein alterations, hepatic lipase activity and insulin sensitivity in subclinical hypothyroidism: response

L-T(4) treatment. *Thyroid* 17: 453-460, 2007

52. **Toruner F, Altinova AE, Karacak A, y col.** Risk of cardiovascular disease in patients with subclinical hypothyroidism. *Adv Ther* 25: 430-437, 2008

53. **Roos A, Bakker SJ, Links TP, y col.** Thyroid function is associated with components of the metabolic syndrome in euthyroid subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 92:49;1-6

54. **Rezzónico JN, Bringa CJ, Rezzónico M y col.** Valoración clínica del tratamiento con levotiroxina en mujeres. *Rev Argent. Endocrinol Metab.* Vol. 43. N° supl. 73, 43, 2006