



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

**EVALUACION DE LOS MARCADORES DE
RIESGO CARDIOVASCULAR EN
PACIENTES PEDIATRICOS OBESOS CON Y
SIN HIPOTIROIDISMO SUBCLINICO**

TESIS

**PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA
ESPECIALIDAD EN:**

ENDOCRINOLOGÍA PEDIATRÍCA

PRESENTA:

**DR. FERNANDO RAMON RAMIREZ
MENDOZA**

TUTOR

DRA. GUADALUPE NAYELY GARIBAY NIETO
Médico Adscrito del Departamento de Endocrinología del HIMFG

ASESOR METODOLOGICO

DRA. PATRICIA GUADALUPE MEDINA BRAVO
Médico Adscrito del Departamento de Endocrinología del HIMFG

ASESORES DE TESIS

DRA. BLANCA ESTELA DEL RIO NAVARRO
Jefa del Departamento de Alergias del HIMFG



HOSPITAL INFANTIL *de* MÉXICO
FEDERICO GÓMEZ
Instituto Nacional de Salud

MÉXICO, D. F. FEBRERO 2011



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

**EVALUACION DE LOS MARCADORES DE RIESGO
CARDIOVASCULAR EN PACIENTES PEDIATRICOS OBESOS CON
Y SIN HIPOTIROIDISMO SUBCLINICO**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA ESPECIALIDAD EN:

ENDOCRINOLOGÍA PEDIATRICA

PRESENTA:

DR. FERNANDO RAMON RAMIREZ MENDOZA

TUTOR DE TESIS

DRA. GUADALUPE NAYELY GARIBAY NIETO

Médico Adscrito del Departamento de
Endocrinología del HIMFG

ASESOR DE METODOLOGICO

**DRA. PATRICIA GUADALUPE MEDINA BRAVO
NAVARRO**

Jefa del Departamento de
Endocrinología del HIMFG

ASESOR DE TESIS

DRA. BLANCA ESTELA DEL RIO

Jefa del Departamento de
Alergias del HIMFG

MÉXICO, D. F. FEBRERO 2011

INDICE

Página:

I. Introducción	1
II. Antecedentes	2
III. Planteamiento del problema	4
IV. Justificación	4
V. Pregunta de Investigación	4
VI. Hipótesis	4
VII. Objetivos	5
VIII. Material y Métodos	5
IX. Plan de análisis estadístico	8
X. Consideraciones éticas	9
XI. Resultados	9
XII. Discusión	12
XIII. Conclusiones	13
XIV. Bibliografía	15
XV. Anexos	18

Dedicada:

A mis padres: por su inmenso cariño y apoyo incondicional, ejemplos invaluable de respeto y superación personal.

A mis hermanas: por su fortaleza de espíritu y ser mi fuente de inspiración para continuar adelante.

A mis amigos, familiares y maestros: por su confianza y motivación permanente para avanzar hombro con hombro en el hermoso camino de la vida.

Agradecimientos:

A la doctora América Miranda, por darme un gran ejemplo de trabajo y disciplina y por su apoyo en la elaboración de esta tesis.

EVALUACION DE LOS MARCADORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES PEDIATRICOS OBESOS CON Y SIN HIPOTIROIDISMO SUBCLINICO

I. INTRODUCCION

Aunque se reconoce que los pacientes con hipotiroidismo subclínico (HS) pueden presentar síntomas sutiles de disfunción tiroidea, la definición es puramente bioquímica: Se define como niveles séricos de T4 y T3 libres (T4L y T3L) dentro de sus respectivos rangos de referencia en presencia de niveles ligeramente elevados de Hormona Estimulante de la Tiroides (TSH) (1,2). Hay opiniones divergentes en cuanto al efecto sobre los tejidos, los signos y síntomas clínicos, y el riesgo cardiovascular en pacientes con HS (1,2). Sin embargo, evidencias epidemiológicas han sugerido que el HS se relaciona con el desarrollo de un perfil lipídico adverso, así como disfunción miocárdica que podrían relacionarse con riesgo cardiovascular prematuro particularmente en sujetos jóvenes. La obesidad es un estado mórbido que confiere una susceptibilidad elevada para el desarrollo de resistencia a la insulina y enfermedad cardiovascular. En algunas series reportadas de niños y adolescentes con obesidad se sugiere una mayor prevalencia de alteraciones en el perfil tiroideo que son compatibles con HS, lo cual podría en este grupo particular de sujetos conferir riesgo adicional de enfermedad cardiovascular. Existe una relación logarítmico-lineal entre los niveles séricos de T4L y TSH en la cual un cambio de 2 veces la concentración de T4L condiciona un cambio de 100 veces en las concentraciones de TSH; es factible entonces que pequeñas variaciones en los niveles de T4L induzcan grandes cambios en los niveles de TSH por lo que la presencia de HS podría denotar en realidad una baja reserva tiroidea con los consecuentes efectos deletéreos sobre la función cardiovascular (3).

II. ANTECEDENTES

HIPOTIROIDISMO SUBCLINICO EN NIÑOS OBESOS

Se ha reportado que los niveles de TSH se encuentran significativamente más elevados en sujetos con sobrepeso y obesidad que en aquellos con peso normal (4,5,6). Se ha argumentado que en estos pacientes podría existir una producción exagerada de pro-TSH inducida por leptina (7), o bien una retroalimentación negativa alterada debido a disminución en los receptores hipotalámicos a T3 (8), así como un decremento en la actividad de la desyodinasas periférica (9). Independientemente de la incertidumbre detrás del mecanismo subyacente, el hallazgo de que la TSH se incrementa en los sujetos obesos y que la disminución del peso conlleva a un decremento en los niveles de TSH apoyan la hipótesis de que este incremento en los sujetos obesos es reversible y parece ser una consecuencia más que una causa de la obesidad (5). Reinher y Andler, en una serie de 119 niños obesos, encontró que 12% tenían niveles de TSH elevados, 15% tenían niveles de T3 elevados y 11% tenían concentraciones de T4 > a 2 DS. También observaron que la reducción de peso resultaba a largo plazo en una disminución de T3 y T4 pero no de los niveles de TSH (12). Stichel y cols en una cohorte de 290 niños obesos, reportaron una alta prevalencia de elevación en los niveles de TSH (7.5%) sobre el grupo control (0.3%). El subgrupo de 17 obesos quienes tuvieron TSH elevada, tuvieron también un porcentaje elevado de anticuerpos positivos TPO y TG (antiperoxidasa tiroidea y antitiroglobulina), 25.5% y 17%, respectivamente (10,11). A su vez Bhowmick y cols en una serie de 308 niños obesos entre 6-17 años comparados con un grupo control de 286 niños no-obesos encontraron una prevalencia mayor de elevación de TSH en el grupo de obesos (11.7% Vs 0.7%); observó además anticuerpos positivos TPO y TG que fue más evidente en el primer subgrupo, sugiriendo que la alteración tiroidea en especial aquella asociada con auto-anticuerpos positivos se debe al menos en parte a la obesidad.

RIESGO CARDIOVASCULAR EN EL HIPOTIROIDISMO SUBCLINICO

El sistema cardiovascular es un blanco mayor para la acción de las hormonas tiroideas (13,14). Se ha evaluado el impacto del hipotiroidismo subclínico en la función del sistema cardiovascular analizando el comportamiento de las funciones diastólica, sistólica y el desempeño cardiovascular durante el ejercicio (15,16). La función ventricular izquierda se evaluó en 7 estudios mediante ecocardiografía doppler y ventriculografía por radionúclidos en reposo y durante el ejercicio, en pacientes jóvenes y de mediana edad con tiroiditis de Hashimoto e incremento leve pero persistente de TSH, comparada con controles eutiroideos (17-23). Los pacientes con hipotiroidismo subclínico mostraron un tiempo de relajación isovolumétrica más prolongada y una tasa de llenado pico desfasada (parámetros de función diastólica ventricular izquierda alterada) que los controles (17-23). El hipotiroidismo franco puede afectar la función diastólica ventricular izquierda (24-27) mediante la disminución en la expresión de ATPasa dependiente de calcio en el retículo sarcoplásmico (13, 24, 28). Esto conlleva a una disminución de la recaptura de calcio dentro del retículo sarcoplásmico durante la diástole produciendo desfasamiento en la relajación diastólica. Un mecanismo similar podría perjudicar la función diastólica en pacientes con hipotiroidismo subclínico (17-23). Este hallazgo cardiaco puede ser un factor pronóstico negativo importante, porque la disfunción diastólica ventricular izquierda aislada se ha asociado a incremento en la morbilidad y mortalidad en la población general (29). La T₃ afecta directamente a las células del músculo liso que promueven la relajación, también disminuye las resistencias vasculares sistémicas incrementando la termogénesis vascular y la actividad metabólica (30-33). Se ha reportado incremento en el riesgo de hipertensión en algunos estudios que han reclutado pacientes con hipotiroidismo subclínico (34, 35). Como en el hipotiroidismo franco 3 factores pueden contribuir a la hipertensión sistémica en el hipotiroidismo subclínico: incremento en las resistencias vasculares, aumento en la rigidez de las arterias y la disfunción endotelial. Sin embargo, los estudios clínicos que han evaluado si la función tiroidea con TSH dentro de los límites ligeramente elevados pudiera afectar la presión arterial han arrojado resultados aún controversiales (46-51). El índice de T4L fue menor ($p < 0.0001$) y la concentración de TSH mayor ($p = 0.046$) en sujetos hipertensos que en pacientes normotensos (52). Un estudio poblacional mostró que pequeñas diferencias en las concentraciones séricas de TSH (dentro de los rangos de referencia) se asociaron con diferencias significativas en la presión sanguínea diastólica (53). En el estudio Tromso (54) se reporta una modesta pero significativa correlación positiva entre los niveles de TSH en rangos de 0.2 y 4.0 mUI/L y la presión sanguínea tanto sistólica como diastólica. Además la medición de la funcionalidad endotelial, vasodilatación mediada por flujo de la arteria braquial dependiente del endotelio, fue menor en individuos sanos con concentraciones de TSH entre 2.0 y 4.0 mUI/L que en aquellos con valores de TSH entre 0.4 y 2.0 mUI/L (39).

El incremento en la rigidez de las paredes arteriales es también un factor de riesgo cardiovascular importante; los cambios en la elasticidad de la pared arterial pueden aparecer antes y durante las etapas tempranas de la aterosclerosis y pueden alterar la función del ventrículo izquierdo y la perfusión coronaria. El aumento de la rigidez arterial puede contribuir al desarrollo de hipertensión y se ha reportado como factor de riesgo independiente para morbilidad y mortalidad cardiovascular. La velocidad de onda del pulso es un parámetro directo de rigidez arterial y un marcador de riesgo cardiovascular (36, 37). La velocidad de onda del pulso del ángulo braquial es un buen vaticinador de enfermedad coronaria. La presión sanguínea diastólica, la velocidad de onda del pulso del ángulo braquial, se encontraron significativamente incrementados en un estudio, en pacientes con hipotiroidismo subclínico (TSH 6.9+/-0.82mUI/L) comparados con sujetos normales (34, 38). Más aún, las velocidades de onda centrales y periféricas fueron significativamente más elevadas en pacientes con hipotiroidismo subclínico que en pacientes normales (34, 38). El hipotiroidismo subclínico se ha encontrado asociado con disfunción endotelial (39, 40). La vasodilatación mediada por flujo dependiente del endotelio se ha encontrado significativamente alterada en pacientes hipotiroideos con niveles de TSH entre 4.01 y 10mUI/L y más de 10UI/L (39). Datos recientes sugieren que la

inflamación crónica leve puede ser responsable de disfunción endotelial y alteración en la disponibilidad de Oxido Nítrico por la vía de la ciclooxigenasa (COX-2) incrementando el estrés oxidativo en pacientes con hipotiroidismo subclínico secundario a tiroiditis de Hashimoto (41). Por otro lado, el engrosamiento de la íntima-media de la carótida (EIMC) puede ser un parámetro útil en el diagnóstico temprano de la aterosclerosis y enfermedad coronaria. En pacientes con hipotiroidismo subclínico se ha documentado incremento en el EIMC (42, 43).

Por otro lado, algunos estudios comparativos han demostrado diferencias bioquímicas en los niveles séricos de lípidos en pacientes con y sin hipotiroidismo subclínico. En comparación con controles pareados por edad y sexo, los pacientes con hipotiroidismo subclínico presentan niveles mayores de colesterol total, C-LDL (Colesterol de baja densidad), apolipoproteína B (Apo B) y engrosamiento de la íntima-media de la carótida; asimismo, el engrosamiento de la íntima-media se ha correlacionado positivamente con la edad y con los niveles de TSH y C-LDL (42).

La asociación entre los niveles de TSH dentro del rango de referencia y la concentración sérica de lípidos se evaluó en un estudio transversal que incluyó 30,656 individuos sin enfermedad tiroidea conocida (44). El colesterol total, C-LDL y los triglicéridos incrementaron consistentemente y en forma proporcional con el incremento de la TSH ($p < 0.001$), mientras que el colesterol HDL disminuyó ($p < 0.001$). La asociación con los lípidos séricos fue lineal a lo largo de todo el rango de referencia. La asociación con los triglicéridos y HDL fueron más fuertes en individuos con sobrepeso que entre individuos con peso normal (44). En un estudio intervencional controlado que incluyó sujetos con hipotiroidismo subclínico (HS) quienes recibieron suplementación con levotiroxina por 1 año (32 sujetos recibiendo placebo y 34 pacientes recibiendo T4), el Colesterol total y los niveles de C-LDL se vieron significativamente reducidos, incluso en aquellos que mostraban niveles séricos de TSH entre 0.2 y 2mUI/L (45).

Por otro lado, se ha descrito también la participación de otros marcadores tempranos de riesgo cardiovascular como la molécula de adhesión intracelular soluble tipo 1 (sICAM-1) y la molécula de adhesión a leucocitos endoteliales tipo 1 sE-selectina. Estas moléculas pueden reflejar un bajo grado de inflamación crónica del endotelio, sin embargo se ha demostrado que el efecto acumulativo a largo plazo puede ser causa de enfermedad coronaria y diabetes mellitus tipo 2. (55, 56, 57, 58, 59, 60, 61). Hay una correlación positiva entre la concentración de apolipoproteína B y sICAM-1. Por lo tanto, es posible que el metabolismo lipídico anormal pueda conducir a la activación del endotelio. Ferri y col (62) demostraron que hay elevación de las concentraciones de sVCAM-1, sICAM-1 y E selectina en adultos obesos comparados con los sanos. Existen escasos estudios publicados en relación al comportamiento de estas moléculas en niños y adolescentes obesos, sin embargo se ha sugerido elevación particularmente de sICAM-1 y sE-selectina. La Dimetil-arginina asimétrica (ADMA) es un inhibidor competitivo de las tres isoformas de la oxido nítrico sintetasa (NOS). La ADMA desempeña un papel como un modulador endógeno de la actividad de NOS. La inhibición de la actividad de la DDAH puede elevar el nivel de la ADMA y causar la vasoconstricción de los anillos arteriales *in vitro* (63, 64). Recientemente se demostró que la ADMA puede elevar significativamente la presión arterial y la resistencia vascular, reducir la frecuencia cardíaca y disminuir la respuesta vascular al ejercicio (65). No existen al momento estudios publicados en población pediátrica en donde se haya evaluado el comportamiento de estas moléculas de daño endotelial en pacientes con hipotiroidismo subclínico, sin embargo parecería interesante analizar su comportamiento y compararlo con los hallazgos encontrados a nivel de la vasculatura y de la función miocárdica, con la finalidad de conocer si sus alteraciones pudieran estar involucradas en el mecanismo fisiopatogénico del daño cardiovascular.

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Diversas publicaciones han sugerido un incremento en los factores de riesgo cardiovascular en sujetos con hipotiroidismo subclínico, sin embargo las escasas revisiones sistemáticas manifiestan controversia en cuanto al beneficio que podrían obtener al ser tratados con hormonas tiroideas, particularmente en relación a la morbi-mortalidad. En población pediátrica no hay hasta el momento estudios suficientes que hayan analizado en forma detallada si el hipotiroidismo subclínico pudiera asociarse a un perfil de riesgo cardiovascular significativamente más adverso que en los pacientes obesos sin la alteración tiroidea. Hasta el 12% de los pacientes obesos muestran un patrón bioquímico de función tiroidea alterada y compatible con hipotiroidismo subclínico, que si bien se ha sugerido podría desarrollarse como una respuesta compensatoria al estado de sobrepeso/obesidad, podría conferir riesgo cardiovascular adicional tal y como se ha descrito en población adulta.

IV. JUSTIFICACION

Actualmente se cuenta con información insuficiente con respecto a las consecuencias deletéreas sobre el sistema cardiovascular que el hipotiroidismo subclínico pudiera condicionar sobre todo en pacientes en edad pediátrica. Algunas revisiones sistemáticas sugieren que en efecto el HS confiere un riesgo relativo significativamente mayor en términos de morbimortalidad en comparación con sujetos eutiroideos y particularmente en sujetos con otras comorbilidades tales como la obesidad. Se ha sugerido también que la normalización de los niveles de TSH se logra al alcanzar la disminución de peso, sin embargo esta meta se alcanza en apenas el 30% de los pacientes en la mayoría de las series. Resulta, por lo tanto, indispensable conocer y evaluar cual es el comportamiento de la función tiroidea así como el impacto en el perfil de riesgo cardiovascular que el hipotiroidismo subclínico pudiera tener en nuestra población de niños obesos, ya que son precisamente estas condiciones las que condicionan la mayor parte de los fallecimientos en los adultos de nuestra población. La identificación de factores de riesgo adicionales en estos pacientes, podría permitir el diseño posterior de estrategias de intervención, con la finalidad de disminuir el riesgo cardiovascular en esta población.

V. PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Cuáles son las diferencias en el perfil de riesgo cardiovascular (presión arterial, perímetro de cintura, glucosa, insulina, colesterol total, colesterol HDL, LDL y triglicéridos), en niños obesos con hipotiroidismo subclínico, comparados con aquellos con función tiroidea normal?

VI. HIPOTESIS

Los niños y adolescentes con obesidad e hipotiroidismo subclínico mostrarán un perfil de riesgo cardiovascular significativamente más adverso (15%) que aquellos con función tiroidea normal.

VII. OBJETIVOS

General

Evaluar la asociación entre los marcadores de riesgo cardiovascular y el hipotiroidismo subclínico en niños y adolescentes con obesidad

Específicos

1. Comparar los valores de los marcadores de riesgo cardiovascular (presión arterial, perímetro de cintura, glucosa, insulina, colesterol total, colesterol HDL, LDL y triglicéridos, en pacientes con obesidad exógena con y sin hipotiroidismo subclínico
2. Evaluar el comportamiento de la función tiroidea en niños y adolescentes con obesidad exógena mediante la determinación de perfil tiroideo (TSH, T4 total, T3 total y T4 libre), con la finalidad de identificar la prevalencia de hipotiroidismo subclínico en niños y adolescentes con obesidad.

VIII. MATERIAL Y METODOS

Tipo de estudio: transversal comparativo

Unidad de análisis: niños y adolescentes con obesidad

Clasificación de las variables

Dependientes

Marcadores de riesgo cardiovascular: Presión arterial, perímetro de cintura, glucosa, insulina, colesterol total, colesterol HDL, LDL y triglicéridos.

Independiente

Hipotiroidismo subclínico

Potencialmente confusoras

Edad, sexo, IMC, tiempo de evolución de la obesidad

Criterios de inclusión:

- Pacientes de ambos sexos entre 3 y 18 años de edad que acudan al departamento de endocrinología del HIM con diagnóstico de obesidad exógena, en cuyo expediente se cuente con valoración somatométrica, perfil de lípidos, glucemia central, insulina y perfil tiroideo realizados en la institución y en el mismo período de tiempo .

Criterios de exclusión

- Obesidad genética (Sd. Down, Sd. Prader Willi, Beckwith Wiedeman, Lawrence, Moon-Biedl, Carpenter, Summit, Cohen, etc)
- Obesidad endócrina (Sd de Cushing, terapia farmacológica con esteroides, Craniofaringioma, etc)
- Pacientes con cardiopatías crónicas
- Pacientes con tratamiento farmacológico con hormonas tiroideas, antihipertensivos, hipolipemiantes y/o sensibilizadores de la acción de la insulina.
- Pacientes con antecedente de tratamiento con cirugía y/o fármacos antitiroideos

- Pacientes del servicio de endocrinología con diagnóstico de obesidad exógena que no cuenten con valoración somatométrica completa, y/o con los estudios de laboratorio requeridos, tomados antes de cualquier intervención y en el mismo periodo de tiempo.

METODOLOGIA

Estudio transversal, comparativo el que se incluyeron pacientes de ambos sexos entre 3 años y 17 años con obesidad exógena (IMC \geq Pc 95, CDC), captados en la Clínica de Obesidad del Departamento de Endocrinología del HIM con diagnóstico de hipotiroidismo subclínico (n=25) definido por un nivel de TSH entre 4 y 10mUI/mL, con niveles totales de T3, T4, y T4 libre normales. El grupo control (n=105) se integró por pacientes obesos de las mismas características, con función tiroidea normal. Todos los pacientes contaban con evaluación antropométrica (peso, talla, IMC, circunferencia de cintura, Tensión Arterial) y posterior a 12 horas de ayuno determinaciones basales de glucosa, insulina, colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, y triglicéridos. En todos los casos se inició terapia de intervención enfocada a modificar conductas de riesgo y a realizar cambios a un estilo de vida saludable mediante diseño de una alimentación equilibrada ajustada para los requerimientos de cada paciente y recomendaciones de actividad física adaptada para cada uno de ellos.

DEFINICION OPERATIVA DE LAS VARIABLES

Peso

Se determinó mediante báscula de pie, con el paciente en el centro de la plataforma de báscula distribuyendo el peso por igual en ambas piernas. La medida se realizó con el paciente en ropa interior y sin zapatos y se aproximó a la décima de kilogramo más próxima.

Escala de medición: cuantitativa, continua

Unidad de medición: kilogramos

Talla

Se colocó al paciente descalzo, con los talones juntos y apoyados en el tope posterior del estadiómetro. Se colocó la cabeza del paciente en el plano de Frankfurt y se realizó una tracción de la cabeza a nivel de las apófisis mastoides. Se descendió la plataforma horizontal del estadiómetro hasta contactar con la cabeza del paciente. Se obtuvo la talla máxima y se ajustó al centímetro más próximo.

Escala de medición: cuantitativa, continua

Unidad de medición: centímetros.

Índice de masa corporal (IMC)

Se calculará utilizando la fórmula de Quetelet y se percentiló de acuerdo a la calculadora del CDC 2000

$$\text{IMC} = \text{peso (kg)} / \text{altura (m}^2\text{)}$$

Escala de medición: cuantitativa, continua

Circunferencia de cintura

Se obtuvo a la mitad de la distancia entre la décima costilla y la cresta iliaca, con el paciente en posición erecta, al final de una espiración normal. Se utilizó una cinta métrica flexible como instrumento de medición (precisión de 1 mm). Se ajustó al centímetro más próximo.

Escala de medición: cuantitativa, continua

Unidad de medición: centímetros

Tensión arterial

Se determinó con el paciente sentado, en reposo. Con un esfigmomanómetro calibrado y con un brazalete que cubría los 2/3 del brazo derecho.

Escala de medición: cuantitativa, continua

Unidad de medición: mm / Hg.

T4 total

Cantidad de T4 contenida en suero, unida a proteínas de transporte, determinada por inmunoensayo en quimioluminiscente competitivo en fase sólida, con el equipo IMMULITE

Escala de medición: cuantitativa, continua

Unidad de medición: ug/dl

T3 total

Niveles circulantes de triiodotironina unidas a proteínas transportadoras en suero, determinados mediante un inmunoensayo enzimático quimioluminiscente competitivo en fase sólida, con el equipo IMMULITE

Escala de medición: Cuantitativa, continua

Unidad de medición: ng/dl

TSH

Cantidad en suero de la hormona estimulante de la tiroides, determinadas mediante un ensayo inmunométrico con dos sitios de unión quimioluminiscente en fase sólida, con el equipo IMMULITE

Escala de medición: Cuantitativa, continua

Unidad de medición: uUI/ml

T4 libre

Cantidad de tiroxina no unida a proteínas transportadoras en suero, determinada mediante Inmunoensayo competitivo con análogos, con el equipo IMMULITE

Escala de medición: Cuantitativa, continua

Unidad de medición: ng/dl

Hipotiroidismo Subclínico

Se estableció este diagnóstico en pacientes que muestran niveles de TSH entre 4 y 10 mUI/ML con niveles normales de T4L.

Escala de Medición: Dicotómica

Colesterol HDL (C-HDL)

Cantidad de colesterol en las lipoproteínas de alta densidad, determinado mediante espectrofotometría con técnica policromática de punto final (452, 540, 700 nm)

Escala de medición: cuantitativa, continua

Unidad de medición: mg /dl

Colesterol LDL (C-LDL)

Se calculó mediante la fórmula de Friedewald modificada por De Long.⁵⁰

Escala de medición: cuantitativa, continua

Unidad de medición: mg /dl

Triglicéridos

Se determinó mediante espectrofotometría con técnica cinética bicromática (340,383 nm).

Escala de medición: cuantitativa, continua

Unidad de medición: mg /dl

Glucosa

Determinada mediante espectrofotometría con técnica bicromática de punto final, con un equipo de Dimensión XL.

Escala de medición: cuantitativa, continua

Unidad de medición: mg/dl

Insulina

Concentración sérica de insulina en $\mu\text{U/ml}$ determinada mediante quimioluminiscencia con analizador Inmulite.

Escala de medición: cuantitativa, continua

Unidad de medición: $\mu\text{U/ml}$.

HOMA IR

Modelo homeostático para el estudio de resistencia a la insulina. Está basado en los niveles de glucosa e insulina en ayuno.

$\text{HOMA IR} = \text{Glucosa en ayuno (nmol/L)} \times \text{Insulina en ayuno (}\mu\text{U/ml)} / 22.5$.

Escala de medición: cuantitativa, continua

IX. PLAN DE ANALISIS ESTADISTICO

Se realizó estadística descriptiva con medidas de tendencia central y dispersión para describir las características de ambos grupos. Para comparar factores de riesgo cardiovascular (valores de presión arterial, circunferencia de cintura, niveles de glucosa, insulina y perfil de lípidos), se empleó la prueba t de Student para muestras independientes, considerando un valor de $p < 0.05$ para considerar significancia estadística. Para evaluar la independencia de la asociación entre el hipotiroidismo subclínico y los factores de riesgo cardiovascular se construirá un modelo mediante análisis de regresión lineal múltiple para cada uno de los factores de riesgo cardiovascular y finalmente un modelo de regresión logística múltiple. Lo anterior se llevó a cabo con la paquetería de Epi-info versión 3.5.1 para el cálculo de percentilas y Z score de IMC, así como SPSS versión 18 para el análisis de datos.

X. CONSIDERACIONES ETICAS:

El riesgo por participar en este estudio fue mínimo. Dado que el estudio utilizó parámetros clínicos y bioquímicos que se consideran en la evaluación rutinaria de niños y adolescentes con obesidad, éstos no fueron expuestos a ningún estudio experimental.

XI. RESULTADOS

Se incluyeron 130 pacientes con diagnóstico de obesidad exógena ($\text{IMC} \geq p95$ CDC), con edades promedio de $12.1 \pm 3\text{DE}$, 53 hombres (40.8%) y 77 mujeres (59.2%) (**Gráfico A**).

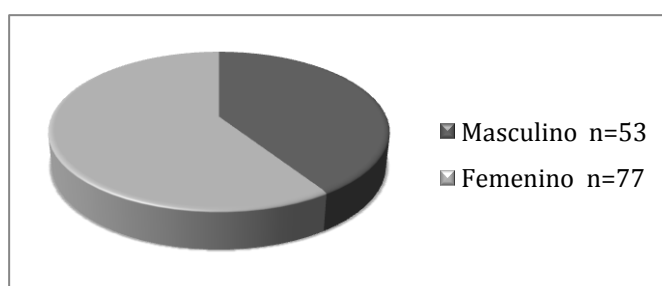


Gráfico A. Se incluyeron 130 pacientes al estudio, de los cuales 53 fueron del sexo masculino (40.8%) y 77 del sexo femenino (59.2%).

Se dividieron en 2 grupos de acuerdo a las características del perfil tiroideo, en pacientes con hipotiroidismo subclínico (TSH \geq 4mUI/ml y T4L normal para la edad) y en pacientes eutiroides (**Gráfico B**). Se encontraron 13 varones (52%) y 12 mujeres (48%) n=25 con hipotiroidismo subclínico.

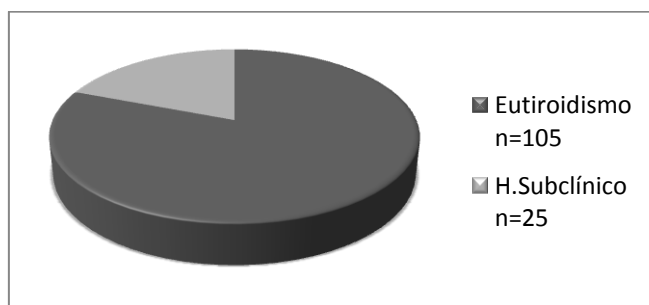


Gráfico B. Del total de pacientes (n=130), se encontraron 105 con perfil tiroideo normal (80.8%) y 25 con hipotiroidismo subclínico (19.2%).

Los parámetros evaluados se describen en la **Tabla 1** de acuerdo a la distribución por sexo y en conjunto.

El estadio de desarrollo puberal de acuerdo a la escala de Tanner y Marshall se distribuyó de la siguiente manera: 10 mujeres (7.6%) y 22 varones (16.9%) en Tanner I; 8 mujeres (6.1%) y 11 varones (8.4%) en Tanner II; 18 mujeres (13.8%) y 6 varones (4.6%) en Tanner III; 19 mujeres (14.6%) y 9 varones (6.9%) en Tanner IV; así como 22 mujeres (16.9%) y 5 varones (3.8%) en Tanner V.

Todos los pacientes presentaron IMC por arriba de la percentila 95, encontrándose 60 pacientes con IMC $>$ p99 (46%), no hay diferencia significativa en cuanto a la edad e IMC, entre los grupos de pacientes con y sin hipotiroidismo subclínico (**Tabla 2**).

Se realizó un análisis comparativo entre muestras independientes mediante t de student para muestras independientes, entre los 2 grupos descritos, encontrándose diferencia significativa ($p < 0.05$) únicamente para el valor de triglicéridos (**Tabla 2**).

	Hombres n=53	Mujeres n=77	Total n=130
Edad (años)	11 \pm 3.1	12.9 \pm 2.6	12.1 \pm 3.0
Peso (Kg)	75.9 \pm 31.7	79 \pm 21.8	77.7 \pm 26.2
Talla (cm)	147.2 \pm 18.4	153.3 \pm 11.2	150.8 \pm 14.8
IMC (Kg/m ²)	33.7 \pm 8.7	33 \pm 6.4	33.3 \pm 7.4
Zscore	2.6 \pm 0.8	2.2 \pm 0.3	2.3 \pm 0.6

Cintura (cm)	95.6 ± 12.2	95.6 ± 11.8	95.6 ± 11.9
Cadera (cm)	98.2 ± 15.1	103.8 ± 14.4	101.5 ± 14.9
TA sistólica (mmHg)	111.6 ± 13.1	108.2 ± 10.2	109.6 ± 11.6
TA diastólica (mmHg)	69.9 ± 8.1	69.8 ± 8.2	69.8 ± 8.1
FC (lpm)	83.7 ± 9.3	84.4 ± 8.5	84.1 ± 8.8
T4t (µg/dl)	13.2 ± 29.5	8.5 ± 2.4	10.4 ± 19
T3t (ng/dl)	180.5 ± 43.3	148 ± 44.5	161.2 ± 46.7
TSH (uUI/ml)	3.3 ± 2.2	2.7 ± 1.5	3 ± 1.8
T4L (ng/dl)	3.7 ± 17.2	2.1 ± 2.6	2.7 ± 11.1
Col total (mg/dl)	168 ± 37.9	164.9 ± 36.1	166.4 ± 36.8
Col HDL (mg/dl)	43.4 ± 12.4	40 ± 8.6	41.1 ± 10.4
Col LDL (mg/dl)	104.8 ± 40	106.8 ± 27.1	106 ± 32.8
Triglicéridos (mg/dl)	133.3 ± 60.3	139.1 ± 64.1	136.7 ± 62.4
Glucosa (mg/dl)	87.6 ± 8.5	86.9 ± 9.1	87.2 ± 8.9
Insulina (µU/ml)	22.8 ± 31.7	22.5 ± 14.8	22.7 ± 23.1
HOMA IR	4.9 ± 6.9	4.8 ± 3.3	4.9 ± 5.1

Tabla 1. Características clínicas y bioquímicas de los pacientes de acuerdo al sexo y en conjunto. Resultados expresados en media (± DE).

	Eutiroideo	H. subclínico	IC		P
	n=105 media (DS)	n=25 media (DS)	inferior	superior	
Edad (años)	12 (± 3)	12.7 (± 2.5)	-0.5	1.8	0.2
Peso (Kg)	76.8 (± 25)	81.6 (± 29.2)	-8.1	17.7	0.4
Talla (cm)	150.3 (± 15.5)	152.8 (± 11.5)	-3	8	0.3
IMC (Kg/m ²)	33.1 (± 7.3)	33.8 (± 8)	-2.9	4.2	0.7
Zscore	2.4 (± 0.6)	2.3 (± 0.3)	-0.28	0.08	0.2
Cintura (cm)	95.2 (± 11.8)	97.3 (± 12.5)	-3.5	7.6	0.4
Cadera (cm)	100.5 (± 14.2)	105.9 (± 17.4)	-2	13	0.1
TA sistólica (mmHg)	109.2 (± 12)	111.3 (± 9.7)	-2.5	6.6	0.3
TA diastólica (mmHg)	69.8 (± 8.4)	69.8 (± 6.9)	-3.2	3.2	0.9
FC (lpm)	84.4 (± 9.2)	83 (± 6.6)	-4.6	1.9	0.4
Col total (mg/dl)	163.3 (± 33.2)	179.2 (± 47.88)	-4.8	35.4	0.1
Col HDL (mg/dl)	40.9 (± 9.6)	43.6 (± 13.3)	-3	8.4	0.3
Col LDL (mg/dl)	104.5 (± 30)	112.2 (± 43)	-10.9	26	0.4
Triglicéridos (mg/dl)	128.6 (± 50.4)	170.9 (± 91.8)	3.3	81.3	0.03
Glucosa (mg/dl)	87.3 (± 8.3)	86.4 (± 11)	-5.7	3.8	0.7
Insulina (μU/ml)	21.3 (± 21.9)	28.4 (± 27.4)	-4.9	19	0.2
HOMA IR	4.6 (± 4.8)	6.1 (± 5.9)	-1.04	4.1	0.2

Tabla 2. Comparación de los parámetros encontrados entre los grupos de pacientes obesos con hipotiroidismo subclínico y sin hipotiroidismo subclínico, se utilizó la prueba de t de student para comparación entre muestras independientes.

I. DISCUSION

Los resultados presentados en este trabajo, muestran una población de pacientes con obesidad exógena de número importante sin ser de las series más grandes, sin embargo la proporción de hipotiroides subclínicos identificados en la población de obesos corresponde a la proporción reportada en series internacionales.

Las series mencionadas de forma controversial reportan alteraciones asociadas a incremento de riesgo cardiovascular, siendo el perfil de lípidos uno de los parámetros más consistentemente evaluados, reportándose alteraciones en niveles de LDL, HDL y triglicéridos.

Nuestro estudio comparó dos grupos de pacientes obesos quienes por el hecho de tener un IMC elevado tienen concomitantemente alteraciones del perfil de lípidos, sin embargo es estadísticamente significativa la diferencia en los niveles en ambos grupos, lo cual traduce que el paciente con obesidad e hipotiroidismo subclínico presenta niveles mayores de triglicéridos séricos (**Tabla 2**).

No hubo diferencias estadísticamente significativas para el resto de los parámetros evaluados, incluyendo IMC y estadio de desarrollo puberal.

Los datos permiten observar además que el índice de HOMA de resistencia a la insulina muestra una tendencia a ser más elevado, sin ser significativo, para el grupo de hipotiroidismo subclínico, lo cual quizá pudiera haber sido significativo si la muestra hubiera sido más grande (**Tabla 2**).

La obesidad, estrechamente relacionada con la presencia de alteraciones clínicas y bioquímicas de síndrome metabólico con consecuente incremento en el riesgo cardiovascular, puede verse incrementado en pacientes con hipotiroidismo subclínico concomitante. La hipertrigliceridemia, como el resto de los componentes del síndrome metabólico, puede originarse en estos pacientes de un estado de resistencia a la insulina, por lo que dirigir los estudios consecuentes a valorar la insulinemia en los pacientes con hipotiroidismo subclínico y obesidad sería indispensable.

Los triglicéridos elevados, concomitantemente con el estado de inflamación crónica que confiere la obesidad, debido a la acumulación de lípidos a nivel de músculo esquelético, induce resistencia a la insulina con disminución de la capacidad glucogénica a este nivel, lo cual condiciona una desviación del flujo de carbohidratos a nivel hepático y el consiguiente incremento en la síntesis de lípidos de novo e hipertrigliceridemia. Siendo el anterior, al parecer, el evento inicial en desarrollo del síndrome metabólico.

El estado proinflamatorio y protrombótico consecuente, derivado de todos los factores mencionados, pudiera predisponer a daño endotelial incrementado, con consecuente aumento en las resistencias vasculares periféricas, provocando como consecuencia alteración a nivel miocárdico, a mayor tiempo de exposición a dichos factores. Por lo tanto dirigir la investigación hacia el beneficio de iniciar terapia temprana, para reducir los niveles de TSH en estos pacientes y valorar el impacto sobre los niveles de triglicéridos, pudiera, por lo menos en parte, disminuir el riesgo cardiovascular y mejorar la calidad de vida a futuro de los pacientes obesos con hipotiroidismo subclínico.

Sería importante estudiar además de los niveles de triglicéridos en estos pacientes, marcadores no típicos de riesgo cardiovascular como las moléculas de adhesión, niveles de citocinas inflamatorias y su efecto directo sobre el endotelio y la función miocárdica para idear estrategias

de tratamiento que pudieran disminuir el riesgo cardiometabólico, y decrementar la morbimortalidad de estos pacientes en la edad adulta.

II. CONCLUSIONES

El hipotiroidismo subclínico en nuestro estudio, se presentó en los pacientes con obesidad de forma independiente al índice de masa corporal.

Los pacientes con obesidad e hipotiroidismo subclínico concomitante en esta serie presentaron niveles de triglicéridos, más elevados que los pacientes con obesidad con perfil tiroideo normal.

No hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos con respecto al resto de los parámetros evaluados.

Es necesario realizar más estudios dirigidos a evaluar datos de resistencia a la insulina y niveles de moléculas proinflamatorias que pudieran deteriorar mayormente la función del endotelio vascular, con consecuente incremento del riesgo cardiovascular.

Hacen falta estudios controlados para evaluar el impacto sobre el nivel de triglicéridos que los pacientes con hipotiroidismo subclínico pudieran presentar, al iniciar tempranamente tratamiento con hormonas tiroideas.

XIV. BIBLIOGRAFIA

1. Bernadette Biondi and David S. Cooper. *Endocrine Reviews* 2008, 29(1):76–131
2. Cooper DS. Clinical practice. Subclinical hypothyroidism., *N Engl J Med* 2001, 345:260–265
3. Fatoucheri V. Subclinical hypothyroidism : An update for primary care physicians. *Mayo Clin Proc* 2009;84(1):65-71.
4. Anna Rapa, Alice Monzani, Stefania Moia, Daniela Vivenza, Simonetta Bellone, Antonella Petri, Francesca Teofoli, Alessandra Cassio, Graziano Cesaretti, Andrea Corrias, Vincenzo de Sanctis, Salvatore Di Maio, Cecilia Volta, Malgorzata Wasniewska, Luciano Tato , and Gianni Bona Subclinical Hypothyroidism in Children and Adolescents: A Wide Range of Clinical, Biochemical, and Genetic Factors Involved. *J Clin Endocrinol Metab* 2009, 94: 2414–2420
5. Reinehr T, de Sousa G, Andler W Hyperthyrotropinemia in obese children is reversible after weight loss and is not related to lipids. *J Clin Endocrinol Metab* 2006, 91:3088–3091
6. Radetti G, Kleon W, Buzi F, Crivellaro C, Pappalardo L, di Iorgi N, Maghnie M. Thyroid function and structure are affected in childhood obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2008, 93:4749–4754
7. Nillni EA, Vaslet C, Harris M, Hollenberg A, Bjørbak C, Flier JS Leptin regulates prothyrotropin-releasing hormone biosynthesis. Evidence for direct and indirect pathways. *J Biol Chem* 2000, 275:36124–36133
8. Burman KD, Latham KR, Djuh YY, Smallridge RC, Tseng YC, Lukes YG, Maunder R, Wartofsky L. Solubilized nuclear thyroid hormone receptors in circulating human mononuclear cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1980, 51:106–116
9. Krotkiewski M Thyroid hormones in the pathogenesis and treatment of obesity. *Eur J Pharmacol* 2002, 440:85–98
10. Reinher T, Andler W. Thyroid hormones before and after weight loss in obesity. *Arch Dis Child.* 2002;87:320-323.
11. Samar K. Bhowmick, MD, FACE; Gayathri Dasari, MD; Kara L. Levens, RN, BSN, CDE; and Kenneth R. Rettig, MD The Prevalence of Elevated Serum Thyroid- Stimulating Hormone in Childhood/Adolescent Obesity and of Autoimmune Thyroid Diseases in a Subgroup. *J Natl Med Assoc* 2007, 99:773-776
12. Stichel H. Allemand D, Gruter A. Thyroid function and obesity in children and adolescents. *Horm Res.* 2000;54:14-19.
13. Klein I, Ojamaa K Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med* 2001, 344:501–509
14. Fazio S, Palmieri EA, Lombardi G, Biondi B *Recent Prog Horm Res* 2004, 59:31–50
15. Biondi B, Palmieri EA, Lombardi G, Fazio S. Effects of subclinical thyroid dysfunction on the heart. *Ann Intern Med* 2002, 137:904–914
16. Biondi B, Palmieri EA, Lombardi G, Fazio S. Subclinical hypothyroidism and cardiac function. *Thyroid* 2002, 12:505–510
17. Biondi B, Fazio S, Palmieri EA, Carella C, Panza N, Cittadini A, Bone` F, Lombardi G, Sacca` L. Left ventricular diastolic dysfunction in patients with subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1999, 84:2064–2067
18. Brenta G, Mutti LA, Schnitman M, Fretes O, Pezzone A, Matute ML. Assessment of left ventricular diastolic function by radionuclide ventriculography at rest and exercise in subclinical hypothyroidism, and its response to L-thyroxine therapy. *Am J Cardiol* 2003, 91:1327–1330
19. Di Bello V, Monzani F, Giorgi D, Bertini A, Caraccio N, Valenti G, Talini E, Paterni M, Ferrannini E, Giusti C Ultrasonic myocardial textural analysis in subclinical hypothyroidism. *J Am Soc Echocardiogr* 2000, 13:832–840
20. Vitale G, Galderisi M, Lupoli, GA, Celentano A, Pietropaolo I, Parenti N, de Divitis O, Lupoli G. Left ventricular myocardial impairment in subclinical hypothyroidism assessed by a new ultrasound tool: pulsed tissue Doppler. *J Clin Endocrinol Metab* 2002, 87:4350–4355

21. Monzani F, Di Bello V, Caraccio N, Bertini A, Giorgi D, Giusti C, Ferranini E. Effect of levothyroxine on cardiac function and structure in subclinical hypothyroidism: a double blind, placebocontrolled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001, 86:1110–1115
22. Yazici M, Gorgulu S, Sertbas Y, Erbilen E, Albayrak S, Yildiz O, Uyan . Effects of thyroxin therapy on cardiac function in patients with subclinical hypothyroidism: index of myocardial performance in the evaluation of left ventricular function. *Int J Cardiol* 2004, 95:135–143
23. Aghini-Lombardi F, Di Bello V, Talini E, Di Cori A, Monzani F, Antonangeli L, Palagi C, Caraccio N, Grazia Delle Donne M, Nardi C, Dardano A, Balbarini A, Mariani M, Pinchera A Early textural and functional alterations of left ventricular myocardium in mild hypothyroidism. *Eur J Endocrinol* 2006, 155:3–9
24. Kahaly GJ, Dillmann WH Thyroid hormone action in the heart. *Endocr Rev* 2005, 26:704–728
25. Tielens E, Pillary M, Storm C, BerghoutA. Changes in cardiac function at rest before and after treatment in primary hypothyroidism. *Am J Cardiol* 2000, 85:376–380
26. Galderisi M, Vitale G, D’Errico A, Lupoli GA, Ciccarelli A, Cicala S, Pardo M, Lupoli G, de Divitiis O Usefulness of pulsed tissue Doppler for the assessment of left ventricular myocardial function in overt hypothyroidism. *Ital Heart* 2004, 5:257–264
27. Virtanen VK, Saha HH, Groundstroem KW, Salmi J, Pasternack A. Thyroid hormone substitution therapy rapidly enhances left-ventricular diastolic function in hypothyroid patients. *Cardiology* 2001, 96:59–64
28. Biondi B, Klein . Hypothyroidism as a risk factor for cardiovascular disease. *Endocrine* 2004, 24:1–13
29. Zile MR, Brutsaert DL. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure. Part II: causal mechanisms and treatment. *Circulation* 2002, 105:1503–1508
30. Danzi S, Klein I. Thyroid hormone and blood pressure regulation. *Curr Hypertens* 2003, 513–520
31. Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone. Targeting the vascular smooth muscle cell. *Circ Res* 2001, 88:260:261
32. Klein I. Thyroid hormone and high blood pressure. In: Laragh JH, Brenner BM, Kaplan NM, eds.1989 *Endocrine mechanisms in hypertension*. Vol 2. New York: Raven Press
33. Ojamaa K, Klemperer JD, Klein I. Acute effects of thyroid hormone on vascular smooth muscle. *Thyroid* 1996, 6:505–512
34. Luboshitzky R, Aviv A, Herer P, Lavie L. Risk factors for cardiovascular disease in women with subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 2002, 12:421–425
35. Nagasaki T, Inaba M, Kumeda Y, Hiura Y, Shirakawa K, Yamada S, Henmi Y, Ishimura E, Nishizawa Y. Increased pulse wave velocity in subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2006, 91:154–158
36. Surks M, Ocampo E. Subclinical thyroid disease. *Am J Med* 1996, 100:217–223
37. Singer P. Primary hypothyroidism due to other causes. In: Braverman LE, Utiger RD, eds.2005, *Werner, Ingbar’s the thyroid: a fundamental and clinical text*. 8th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 745–754.
38. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, Braverman LE. 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, 87:489–499
39. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med* 2000, 160:526–534
40. Sawin CT, Chopra D, Azizi F, Mannix JE, Bacharach P. The aging thyroid. Increased prevalence of elevated serum thyrotropin levels in the elderly. *JAMA* 1979, 242:247–250
41. TunbridgeWM, Evered DC, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F, Evans JG, Young E, Bird T, Smith PA. The spectrum of thyroid disease in a community: the Wickham survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1977, 7:481–493

42. Gumieniak O, Hurwitz S, Perlstein TS, Ngumezi UC, Hopkins PN, Jeunemaitre X, WilliamsGH. Thyroid function and blood pressure homeostasis in euthyroid subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2004, 89:3455–3461
43. Knudsen N, Laurberg P, Perrild H, Ovesen L, Bulow I, Jorgensen T, Rasmussen L. Elevated blood pressure is associated with small differences in TSH in a general population. *Thyroid* 2005, 15 (Suppl 1): S10
44. Iqbal A, Figenschau Y, Jorde R. Blood pressure in relation to serum thyrotropin: the Tromso study. *J HumHypertens* 2006, 20:932–936
45. Lekakis J, Papamichael C, Alevizaki M, Pipingos G, Marafelia P, Mantzos J. Flow-mediated, endothelium-dependent vasodilatation is impaired in subjects with hypothyroidism, borderline hypothyroidism, and high-normal serum thyrotropin (TSH) values. *Thyroid* 1997, 7:411–414
46. Asmar RG, Topouchian JA, Benetos A, Sayegh FA, Mourad JJ, SafarME. Non-invasive evaluation of arterial abnormalities in hypertensive patients. *J Hypertens Suppl* 1997,15:99–107
47. Cruickshank K, Riste L, Anderson SG, Wright JS, Dunn G, Gosling RG. Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function? *Circulation* 2002, 106:2085–2090
48. Nagasaki T, Inaba M, Kumeda Y, Hiura Y, Yamada S, Shirakawa K, Ishimura E, Nishizawa Y. Central pulse wave velocity is responsible for increased brachial-ankle pulse wave velocity in subclinical hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*2007, 66:304–308
49. Taddei S, Caraccio N, Viridis A, Dardano A, Versari D, Ghiadoni L, Salvetti D, Ferranini E, Monzani F. Impaired endotheliumdependent vasodilatation in subclinical hypothyroidism: beneficial effect of levothyroxine therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2003, 88:3731–3737
50. Taddei S, Caraccio N, Viridis A, Dardano A, Versari D, Ghiadoni L, Ferrannini E, Salvetti A, Monzani F. Low-grade systemic inflammation causes endothelial dysfunction in patients with Hashimoto’s thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 2006, 91:5076–5082
51. Monzani F, Caraccio N, Kozakowa M, Dardano A, Vittone F, Viridis A, Taddei S, Palombo C, Ferrannini E. Effect of levothyroxine replacement on lipid profile and intima-media thickness subclinical hypothyroidism: a double-blind, placebo- controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2004, 89:2099–2106
52. Nagasaki T, Inaba M, Henmi Y, Kumeda Y, Ueda M, Tahara H, Sugiguchi S, Fujiwara S, Emoto M, Ishimura E, Onoda N, Ishikawa T, Nishizawa Y. Decrease in carotid intima-media thickness in hypothyroid patients after normalization of thyroid function. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003, 59:607–612
53. Asvold BO, Vatten LJ, Nilsen TI, Bjørø T. The association between TSH within the reference range and serum lipid concentrations in a population-based study. The HUNT Study. *Eur J Endocrinol* 2007, 156:181–186
54. 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 Intern Med* 2006, 260:53–61
55. Corti R, Hutter R, Badimon JJ, Fuster V. Evolving concepts in the triad of atherosclerosis , inflammation and thrombosis. *J Thromb Thrombolysis* 2004;17:35-44.
56. Kado S, Nagata N. Circulating intercellular adhesion molecule-1, vascular cell adhesion molecule-1, and E-selectin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 1999;46:143-8.
57. Kowalska J, Strazekowski M, Szelaebowska M, Kinalska J, Prokop J, Bachorzewska-Gajewska H, Stepien A. Circulating E-selectin vascular cell adhesion molecule-1, and intercellular adhesion molecule-1 in men with coronary artery disease assessed by angiography and disturbances of carbohydrate metabolism. *Metabolism* 2002;51:733-6.
58. Ley K, Huo Y. VCAM-1 is critical in atherosclerosis. *J Clin Invest* 2001;107:1209-10.
59. Meigs JB, Hu FB, Rifai N, Manson JF. Biomarkers of endothelial dysfunction and risk of type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2004;291:1978-86.
60. JK, Pischon T, Ma J, Manson JF, Hankinson SF, Joshipura K, Curban GC, Rifai N, Cannuscio CC, Stampfer MJ. Inflammatory markers and the risk of coronary heart disease in men and women. *N Engl J Med* 2004;351:2599-2610.

61. Roldan V, Marin F, Lip GY, Blann AD. Soluble E-selectin in cardiovascular disease and its risk factor. A review of the literature. *Thromb Haemost* 2003;90:1007-20.
62. Böger, R. H., Bode-Böger, S. M., Szuba, A., Tangphao, O., Tsao, P. S., Chan, J. R., Blaschke, T. F. & Cooke, J. P. ADMA: a novel risk factor for endothelial dysfunction. Its role in hypercholesterolemia. *Circulation*. 1998; 98: 1842– 1847.
63. MacAllister, R. J., Parry, H., Kimoto, M. T., Russell, R. J., Hodson, H., Whitley, G. S. & Vallance, P. Regulation of nitric oxide synthesis by dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Br. J. Pharmacol.*1996; 119: 1533–1540.
64. Lin, P. S., Boger, R. H., Bode-Böger, S. M., Tsao, P. S. & Cooke, J. P. Asymmetric dimethylarginine enhances superoxide production in human endothelial cells. *Circulation*. 1997;96 (suppl.): I-45 (abs.).
65. Böger RH. Arginine metabolism: enzymology, nutrition, and clinical significance. *J Nutr*. 2004;134:2842S-2847S



HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ
“EVALUACION DE LOS MARCADORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR
EN PACIENTES PEDIATRICOS OBESOS CON Y SIN HIPOTIROIDISMO
SUBCLINICO”

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Dra. Nayely Garibay, Dra. Leticia García Morales, Dra. Patricia Medina, Dr. Fernando Ramírez,

DATOS GENERALES

Nombre: _____

Registro: _____

Dirección: _____ Teléfono: _____

Sexo: _____ Fecha: _____ Fecha nacimiento: _____

Edad actual: _____

Diagnósticos

concomitantes: _____

Table with 5 columns: Somatometría y signos vitales, Fecha, Laboratorio, Fecha, Resultado. Rows include: Peso, Talla, IMC, Circunferencia cintura, Circunferencia Cadera, Índice cintura/cadera, Tensión arterial sistólica, Tensión arterial diastólica, Frecuencia cardiaca, Tanner.

Observaciones

Multiple horizontal lines for writing observations.

EVALUACIÓN DE LOS MARCADORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES PEDIÁTRICOS OBESOS CON Y SIN HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO

Fernando Ramírez, Patricia Medina, Norma Balderrábano, Blanca del Río, América Miranda y Nayely Garibay

Objetivo: Evaluar la asociación entre los marcadores de riesgo cardiovascular y el hipotiroidismo subclínico en niños y adolescentes con obesidad.

Material y Métodos: Estudio transversal comparativo, que incluyó pacientes entre 2 y 16 años de edad con obesidad exógena, captados en el departamento de endocrinología del Hospital Infantil de México "Federico Gómez", con y sin hipotiroidismo subclínico a quienes se realizaron medición de IMC, TA, circunferencia de cintura y determinaciones basales de colesterol total, colesterol HDL y LDL, triglicéridos, glucemia e insulina séricas posterior a 12 horas de ayuno.

Resultados: Se incluyeron 130 pacientes con diagnóstico de obesidad exógena (IMC \geq p95 CDC), con edades promedio de $12.1 \pm 3DE$, 53 hombres (40.8%) y 77 mujeres (59.2%). Se dividieron en 2 grupos de acuerdo a las características del perfil tiroideo, en pacientes con hipotiroidismo subclínico (TSH \geq 4mUI/ml y T4L normal para la edad) y en pacientes eutiroides. Todos los pacientes presentaron IMC por arriba de la percentila 95, encontrándose 60 pacientes con IMC $>$ p99 (46%), no hay diferencia significativa en cuanto a la edad e IMC, entre los grupos de pacientes con y sin hipotiroidismo subclínico. Se realizó un análisis comparativo entre muestras independientes mediante t de student para muestras independientes, entre los 2 grupos descritos, encontrándose diferencia significativa ($p < 0.05$) únicamente para el valor de triglicéridos.

Conclusiones: En nuestra serie encontramos niveles de triglicéridos más elevados en los sujetos con obesidad e hipotiroidismo subclínico que en el grupo de obesos sin hipotiroidismo subclínico, independientemente del índice de masa corporal.

INTRODUCCIÓN

Aunque se reconoce que los pacientes con hipotiroidismo subclínico (HS) pueden presentar síntomas sutiles de disfunción tiroidea, la definición es puramente bioquímica: Se define como niveles séricos de T4 y T3 libres (T4L y T3L) dentro de sus respectivos rangos de referencia en presencia de niveles ligeramente elevados de Hormona Estimulante de la Tiroides (TSH) (1,2). Hay opiniones divergentes en cuanto al efecto sobre los tejidos, los signos y síntomas clínicos, y el riesgo cardiovascular en pacientes con HS (1,2). Sin embargo, evidencias epidemiológicas han sugerido que el HS se relaciona con el desarrollo de un perfil lipídico adverso, así como disfunción miocárdica que podrían relacionarse con riesgo cardiovascular prematuro particularmente en sujetos jóvenes. La obesidad es un estado mórbido que confiere una susceptibilidad elevada para el desarrollo de resistencia a la insulina y enfermedad cardiovascular. En algunas series reportadas de niños y adolescentes con obesidad se sugiere una mayor prevalencia de alteraciones en el perfil tiroideo que son compatibles con HS, lo cual podría en este grupo particular de sujetos conferir riesgo adicional de enfermedad cardiovascular. Existe una relación logarítmico-lineal entre

los niveles séricos de T4L y TSH en la cual un cambio de 2 veces la concentración de T4L condiciona un cambio de 100 veces en las concentraciones de TSH; es factible entonces que pequeñas variaciones en los niveles de T4L induzcan grandes cambios en los niveles de TSH por lo que la presencia de HS podría denotar en realidad una baja reserva tiroidea con los consecuentes efectos deletéreos sobre la función cardiovascular (3). Diversas publicaciones han sugerido un incremento en los factores de riesgo cardiovascular en sujetos con hipotiroidismo subclínico, sin embargo las escasas revisiones sistemáticas manifiestan controversia en cuanto al beneficio que podrían obtener al ser tratados con hormonas tiroideas, particularmente en relación a la morbi-mortalidad. En población pediátrica no hay hasta el momento estudios suficientes que hayan analizado en forma detallada si el hipotiroidismo subclínico pudiera asociarse a un perfil de riesgo cardiovascular significativamente más adverso que en los pacientes obesos sin la alteración tiroidea. Hasta el 12% de los pacientes obesos muestran un patrón bioquímico de función tiroidea alterada y compatible con hipotiroidismo subclínico, que si bien se ha sugerido podría desarrollarse como una respuesta compensatoria al estado de

sobrepeso/obesidad, podría conferir riesgo cardiovascular adicional tal y como se ha descrito en población adulta.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio transversal, comparativo el que se incluyeron pacientes de ambos sexos entre 3 años y 17 años con obesidad exógena (IMC \geq Pc 95, CDC), captados en la Clínica de Obesidad del Departamento de Endocrinología del Hospital Infantil de México "Federico Gómez", con diagnóstico de hipotiroidismo subclínico (n=25) definido por un nivel de TSH entre 4 y 10mUI/mL, con niveles totales de triyodotironina (T3 total), tiroxina (T4 total) y tiroxina libre (T4L) normales. El grupo control (n=105) se integró por pacientes obesos de las mismas características, con función tiroidea normal. Todos los pacientes contaban con evaluación antropométrica (peso, talla, IMC, circunferencia de cintura, Tensión Arterial) y posterior a 12 horas de ayuno determinaciones basales de glucosa, insulina, colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, y triglicéridos. En todos los casos se inició terapia de intervención enfocada a modificar conductas de riesgo y a realizar cambios a un estilo de vida saludable mediante diseño de una alimentación equilibrada ajustada para los requerimientos de cada paciente y recomendaciones de actividad física adaptada para cada uno de ellos. Las variables para el análisis se determinaron de la siguiente forma: el peso, se determinó mediante báscula de pie, con el paciente en el centro de la plataforma de báscula distribuyendo el peso por igual en ambas piernas. La medida se realizó con el paciente en ropa interior y sin zapatos y se aproximó a la décima de kilogramo más próxima. Para medir la talla se colocó al paciente descalzo, con los talones juntos y apoyados en el tope posterior del estadiómetro. Se colocó la cabeza del paciente en el plano de Frankfurt y se realizó una tracción de la cabeza a nivel de las apófisis mastoides. Se descendió la plataforma horizontal del estadiómetro hasta contactar con la cabeza del paciente. Se obtuvo la talla máxima y se ajustó al centímetro más próximo. El índice de masa corporal (IMC) se calculó utilizando la fórmula de Quetelet y se percentiló de acuerdo a la calculadora del CDC 2000. La circunferencia de cintura se obtuvo a la mitad de la distancia

entre la décima costilla y la cresta iliaca, con el paciente en posición erecta, al final de una espiración normal. Se utilizó una cinta métrica flexible como instrumento de medición (precisión de 1 mm). Se ajustó al centímetro más próximo. La tensión arterial se determinó con el paciente sentado, en reposo. Con un esfigmomanómetro calibrado y con un brazalete que cubría los 2/3 del brazo derecho. T4 y T3 totales contenidas en suero, unidas a proteínas de transporte, se determinaron por inmunoensayo quimioluminiscente competitivo en fase sólida, con el equipo IMMULITE. La cantidad en suero de la hormona estimulante de la tiroides (TSH), se determinó mediante un ensayo inmunométrico con dos sitios de unión quimioluminiscente en fase sólida, con el equipo IMMULITE. La cantidad de tiroxina no unida a proteínas transportadoras en suero (T4 libre), fue determinada mediante Inmunoensayo competitivo con análogos, con el equipo IMMULITE. Se estableció el diagnóstico de hipotiroidismo subclínico, en pacientes que mostraron niveles de TSH entre 4 y 10 mUI/ML con niveles normales de T4L. El colesterol en las lipoproteínas de alta densidad (C-HDL), se determinó mediante espectrofotometría con técnica policromática de punto final (452, 540, 700 nm). El colesterol LDL Se calculó mediante la fórmula de Friedewald modificada por De Long.⁵⁰ Los triglicéridos se determinaron mediante espectrofotometría con técnica cinética bicromática (340,383 nm). La glucemia fue medida mediante espectrofotometría con técnica bicromática de punto final, con un equipo de Dimensión XL. La concentración sérica de insulina en μ U/ml, mediante quimioluminiscencia con analizador IMMULITE.

Se realizó estadística descriptiva con medidas de tendencia central y dispersión para describir las características de ambos grupos. Para comparar factores de riesgo cardiovascular (valores de presión arterial, circunferencia de cintura, niveles de glucosa, perfil de lípidos), se empleó t de Student para muestras independientes. Para evaluar la independencia de la asociación entre el hipotiroidismo subclínico y los factores de riesgo cardiovascular se construyó un modelo mediante análisis de regresión lineal múltiple para cada uno de los factores de riesgo cardiovascular y finalmente un modelo de regresión logística múltiple.

RESULTADOS

	Eutiroidismo	H. subclínico	P
	n=105 media (DS)	n=25 media (DS)	
Edad (años)	12 (± 3)	12.7 (± 2.5)	0.2
Peso (Kg)	76.8 (± 25)	81.6 (± 29.2)	0.4
Talla (cm)	150.3 (± 15.5)	152.8 (± 11.5)	0.3
IMC (Kg/m ²)	33.1 (± 7.3)	33.8 (± 8)	0.7
Z score	2.4 (± 0.6)	2.3 (± 0.3)	0.2
Cintura (cm)	95.2 (± 11.8)	97.3 (± 12.5)	0.4
Cadera (cm)	100.5 (± 14.2)	105.9 (± 17.4)	0.1
TA sistólica (mmHg)	109.2 (± 12)	111.3 (± 9.7)	0.3
TA diastólica (mmHg)	69.8 (± 8.4)	69.8 (± 6.9)	0.9
FC (lpm)	84.4 (± 9.2)	83 (± 6.6)	0.4

Tabla 1 Características clínicas de los pacientes incluidos. No hubo diferencias estadísticamente significativas en los parámetros evaluados

	Eutiroides	H. subclínico	P
	n=105 media (DS)	n=25 media (DS)	
Col total (mg/dl)	163.3 (± 33.2)	179.2 (± 47.88)	0.1
Col HDL (mg/dl)	40.9 (± 9.6)	43.6 (± 13.3)	0.3
Col LDL (mg/dl)	104.5 (± 30)	112.2 (± 43)	0.4
Triglicéridos (mg/dl)	128.6 (± 50.4)	170.9 (± 91.8)	0.03
Glucosa (mg/dl)	87.3 (± 8.3)	86.4 (± 11)	0.7
Insulina (uU/ml)	21.3 (± 21.9)	28.4 (± 27.4)	0.2

Tabla 2. Comparación de las características bioquímicas. Se encontró diferencia significativa en los niveles séricos de triglicéridos en ambos grupos

Se incluyeron 130 pacientes con diagnóstico de obesidad exógena (IMC \geq p95 CDC), con edades promedio de 12.1 ± 3 DE, 53 hombres (40.8%) y 77 mujeres (59.2%). Se dividieron en 2 grupos de acuerdo a las características del perfil tiroideo, en pacientes con hipotiroidismo subclínico (TSH \geq 4mUI/ml y T4L normal para la edad) y en pacientes eutiroides. Todos los pacientes presentaron

IMC por arriba de la percentila 95, encontrándose 60 pacientes con IMC $>$ p99 (46%). No se encontraron diferencias significativas en la edad, peso, talla, Z score para IMC, perímetros de cintura y cadera, tensión arterial (sistólica y diastólica), ni en la frecuencia cardiaca (**Tabla 1**).

El estadio de desarrollo puberal de acuerdo a la escala de Tanner y Marshall se distribuyó

de la siguiente manera: 10 mujeres (7.6%) y 22 varones (16.9%) en Tanner I; 8 mujeres (6.1%) y 11 varones (8.4%) en Tanner II; 18 mujeres (13.8%) y 6 varones (4.6%) en Tanner III; 19 mujeres (14.6%) y 9 varones (6.9%) en Tanner IV; así como 22 mujeres (16.9%) y 5 varones (3.8%) en Tanner V. Se realizó un análisis comparativo entre muestras independientes mediante t de

student para muestras independientes, entre los 2 grupos descritos, encontrándose diferencia significativa ($p < 0.05$) únicamente para el valor de triglicéridos (**Tabla 2**). Se observó además una tendencia a presentar valores mayores en los niveles de insulina basal en los sujetos con obesidad e hipotiroidismo subclínico.

Tabla 3. Asociación de hipertrigliceridemia e hipotiroidismo subclínico en niños con obesidad

Hipertrigliceridemia ($Tg \geq 150$ mg/dL)			
	OR	IC 95%	P
Sexo (femenino)	1.40	0.59 - 3.32	0.443
Edad (años)	1.04	0.88 - 1.23	0.583
Circunferencia de cintura (cm)	1.03	0.97 - 1.09	0.211
IMC (kg/m^2)	0.96	0.87 - 1.05	0.439
Hipotiroidismo subclínico	2.52	0.97 - 6.59	0.058
Insulina (uUI/mL)	0.97	0.95 - 1.00	0.145

Se realizó un modelo de regresión logística para hipertrigliceridemia comparando ambos grupos y no se encontró diferencia significativa en ambos grupos, sin embargo para los pacientes con hipotiroidismo subclínico el riesgo de presentar hipertrigliceridemia incrementa 2.5 veces, con una p muy cercana al 0.05, asimismo las variables de edad, sexo, circunferencia de cintura IMC e insulina no muestran diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (**tabla 3**).

DISCUSIÓN

Los resultados presentados en este trabajo, muestran una población de pacientes con obesidad exógena de número limitado, sin embargo la proporción de hipotiroideos subclínicos identificados en la población de

obesos corresponde a la proporción reportada en series internacionales.

Las series mencionadas, de forma controversial reportan alteraciones asociadas a incremento de riesgo cardiovascular, siendo el perfil de lípidos uno de los parámetros más consistentemente evaluados, reportándose alteraciones en niveles de LDL, HDL y triglicéridos.

Nuestro estudio comparó dos grupos de pacientes obesos quienes por el hecho de tener un IMC elevado tienen concomitantemente alteraciones del perfil de lípidos, observamos además una tendencia a presentar niveles de triglicéridos, insulina y valores de HOMA más elevados en los sujetos que además presentaron hipotiroidismo subclínico, la diferencia aunque muy cercana a una p de 0.05, no es concluyente muy probablemente debido al tamaño de la muestra.

No hubo diferencias estadísticamente significativas para el resto de los parámetros evaluados, incluyendo IMC, sexo, peso, talla, tensión arterial, frecuencia cardíaca, perímetros de cintura y cadera. De acuerdo al análisis de regresión logística, la hipertrigliceridemia no es una alteración dependiente del IMC, pero si muestra una fuerte tendencia a la presencia de hipotiroidismo subclínico, lo cual podría evidenciarse al incrementar el tamaño de la muestra.

El riesgo cardiovascular estrechamente asociado a las alteraciones clínicas y bioquímicas secundarias a la obesidad, puede verse incrementado en sujetos que concomitantemente presentan hipotiroidismo subclínico.

La hipertrigliceridemia, como el resto de los componentes del síndrome metabólico, puede originarse en estos pacientes de un estado de resistencia a la insulina, por lo que dirigir los estudios consecuentes a valorar la insulinemia en los pacientes con hipotiroidismo subclínico y obesidad sería indispensable.

Los triglicéridos elevados, concomitantemente con el estado de inflamación crónica que confiere la obesidad, debido a la acumulación de lípidos a nivel de músculo esquelético, induce resistencia a la insulina con disminución de la capacidad glucogénica a este nivel, lo cual condiciona

una desviación del flujo de carbohidratos a nivel hepático y el consiguiente incremento en la síntesis de lípidos de novo e hipertrigliceridemia. Siendo el anterior, al parecer, el evento inicial en desarrollo del síndrome metabólico.

El estado proinflamatorio y protrombótico consecuente, derivado de todos los factores mencionados, pudiera predisponer a daño endotelial incrementado, con consecuente aumento en las resistencias vasculares periféricas, provocando como consecuencia alteración a nivel miocárdico, a mayor tiempo de exposición a dichos factores. Por lo tanto dirigir la investigación hacia el beneficio de iniciar terapia temprana, para reducir los niveles de TSH en estos pacientes y valorar el impacto sobre los niveles de triglicéridos, pudiera, por lo menos en parte, disminuir el riesgo cardiovascular y mejorar la calidad de vida a futuro de los pacientes obesos con hipotiroidismo subclínico.

Sería importante estudiar además de los niveles de triglicéridos en estos pacientes, marcadores no típicos de riesgo cardiovascular como las moléculas de adhesión, niveles de citocinas inflamatorias y su efecto directo sobre el endotelio y la función miocárdica para idear estrategias de tratamiento que pudieran disminuir el riesgo cardiometabólico, y decrementar la morbimortalidad de estos pacientes en la edad adulta.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bernadette Biondi and David S. Cooper. *Endocrine Reviews* 2008, 29(1):76–131
2. Cooper DS. Clinical practice. Subclinical hypothyroidism., *N Engl J Med* 2001, 345:260–265
3. Fatouheri V. Subclinical hypothyroidism : An update for primary care physicians. *Mayo Clin Proc* 2009;84(1):65-71.
4. Anna Rapa, Alice Monzani, Stefania Moia, Daniela Vivenza, Simonetta Bellone, Antonella Petri, Francesca Teofoli, Alessandra Cassio, Graziano Cesaretti, Andrea Corrias, Vincenzo de Sanctis, Salvatore Di Maio, Cecilia Volta, Malgorzata Wasniewska, Luciano Tato , and Gianni Bona Subclinical Hypothyroidism in Children and Adolescents: A Wide Range of Clinical, Biochemical, and Genetic Factors Involved. *J Clin Endocrinol Metab* 2009, 94: 2414–2420
5. Reinehr T, de Sousa G, Andler W Hyperthyrotropinemia in obese children is reversible after weight loss and is not related to lipids. *J Clin Endocrinol Metab* 2006, 91:3088–3091
6. Radetti G, Kleon W, Buzi F, Crivellaro C, Pappalardo L, di Iorgi N, Maghnie M. Thyroid function and structure are affected in childhood obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2008, 93:4749–4754
7. Nillni EA, Vaslet C, Harris M, Hollenberg A, Bjørbak C, Flier JS Leptin regulates prothyrotropin-releasing hormone biosynthesis. Evidence for direct and indirect pathways. *J Biol Chem* 2000, 275:36124–36133
8. Burman KD, Latham KR, Djuh YY, Smallridge RC, Tseng YC, Lukes YG, Maunder R, Wartofsky L. Solubilized nuclear thyroid hormone receptors in circulating human mononuclear cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1980, 51:106–116

9. Krotkiewski M. Thyroid hormones in the pathogenesis and treatment of obesity. *Eur J Pharmacol* 2002, 440:85–98
10. Reinher T, Andler W. Thyroid hormones before and after weight loss in obesity. *Arch Dis Child*. 2002;87:320-323.
11. Samar K, Bhowmick, MD, FACE; Gayathri Dasari, MD; Kara L. Levens, RN, BSN, CDE; and Kenneth R. Rettig, MD. The Prevalence of Elevated Serum Thyroid- Stimulating Hormone in Childhood/Adolescent Obesity and of Autoimmune Thyroid Diseases in a Subgroup. *J Natl Med Assoc* 2007, 99:773-776
12. Stichel H, Allemann D, Gruter A. Thyroid function and obesity in children and adolescents. *Horm Res*. 2000;54:14-19.
13. Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med* 2001, 344:501–509
14. Fazio S, Palmieri EA, Lombardi G, Biondi B. *Recent Prog Horm Res* 2004, 59:31–50
15. Biondi B, Palmieri EA, Lombardi G, Fazio S. Effects of subclinical thyroid dysfunction on the heart. *Ann Intern Med* 2002, 137:904–914
16. Biondi B, Palmieri EA, Lombardi G, Fazio S. Subclinical hypothyroidism and cardiac function. *Thyroid* 2002, 12:505–510
17. Biondi B, Fazio S, Palmieri EA, Carella C, Panza N, Cittadini A, Bone` F, Lombardi G, Sacca` L. Left ventricular diastolic dysfunction in patients with subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1999, 84:2064–2067
18. Brenta G, Mutti LA, Schnitman M, Fretes O, Pezzone A, Matute ML. Assessment of left ventricular diastolic function by radionuclide ventriculography at rest and exercise in subclinical hypothyroidism, and its response to L-thyroxine therapy. *Am J Cardiol* 2003, 91:1327–1330
19. Di Bello V, Monzani F, Giorgi D, Bertini A, Caraccio N, Valenti G, Talini E, Paterni M, Ferrannini E, Giusti C. Ultrasonic myocardial textural analysis in subclinical hypothyroidism. *J Am Soc Echocardiogr* 2000, 13:832–840
20. Vitale G, Galderisi M, Lupoli, GA, Celentano A, Pietropaolo I, Parenti N, de Divitis O, Luppoli G. Left ventricular myocardial impairment in subclinical hypothyroidism assessed by a new ultrasound tool: pulsed tissue Doppler. *J Clin Endocrinol Metab* 2002, 87:4350–4355