



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga"

**EFFECTOS DEL HIPOTIROIDISMO SOBRE EL PERFIL DE LÍPIDOS EN SUJETOS
OBESOS**

TESIS DE POSGRADO

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

P R E S E N T A :

JOHANNA ISABEL ARANGO RAMIREZ

ASESOR DE TESIS

DR. ROGELIO ZAPATA ARENAS

MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO.

México, D.F, Julio de 2016





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.

Tabla de Contenido

INDICE DE TABLAS	2
INDICE DE ILUSTRACIONES	2
AGRADECIMIENTOS	3
ABREVIATURAS.....	4
RESUMEN ESTRUCTURADO	5
1. ANTECEDENTES	6
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	19
3. JUSTIFICACIÓN	20
4. OBJETIVOS	22
GENERAL.....	22
ESPECÍFICOS.....	22
5. HIPOTESIS	22
6. METODOLOGÍA	23
6.1. POBLACIÓN Y TAMAÑO DE LA MUESTRA	23
6.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN:	23
6.3. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:.....	23
6.4. DEFINICIÓN DE VARIABLES.	23
6.5. PROCEDIMIENTO.....	26
6.6. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	27
6.7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.	27
6.8. ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD.	27
6.9. RELEVANCIA Y EXPECTATIVAS.....	27
6.10. RECURSOS DISPONIBLES.	28
6.11. RECURSOS NECESARIOS.....	28
7. RESULTADOS	29
8. DISCUSIÓN	35
9. CONCLUSIONES	38
10. BIBLIOGRAFÍA	40

INDICE DE TABLAS

TABLA 1. CLASIFICACION DE LA OBESIDAD POR IMC	6
TABLA 2. CLASIFICACION DE LA OBESIDAD POR IMC Y COMPLICACIONES ASOCIADAS	7
TABLA 3. CLASIFICACION DE LA DISLIPIDEMIA COMO COMPLICACION ASOCIADA A LA OBESIDAD	9
TABLA 4. ESTRUCTURA Y FUNCION DE LAS APOLIPOPROTEINAS	12
TABLA 5. CLASIFICACION DE LAS LIPOPROTEINAS	13
TABLA 6. FENOTIPOS DE FREDRICKSON DE DISLIPIDEMIA	14
TABLA 7. DISLIPIDEMIAS GENÉTICAS MAS FRECUENTES	14
TABLA 8. DIAGNOSTICO BIOQUIMICO DE HIPOTIROIDISMO	16
TABLA 9. DIAGNOSTICO BIOQUIMICO DE HIPOTIROIDISMO	16
TABLA 10. CARACTERIZACION GENERAL DE PACIENTES	29
TABLA 11. CATEGORIZACION DE PARAMETROS LÍPIDICOS SEGÚN GENERO, HIPOTIROIDISMO E IMC.	30
TABLA 12. FRECUENCIA DE DISLIPIDEMIA SEGÚN GRADO DE OBESIDAD Y ENFERMEDAD TIROIDEA	30

INDICE DE ILUSTRACIONES

1. GRÁFICA 1. PREVALENCIA DE DISLIPIDEMIA EN LA POBLACION MEXICANA	11
2. GRÁFICA 2. NIVELES DE LDL, TG Y CT SEGÚN GRADOS DE OBESIDAD	31
3. GRÁFICA 3. NIVELES HDL SEGÚN EL GRADO DE OBESIDAD	32
4. GRÁFICA 4. DISTRIBUCION DE HIPOTIROIDISMO	33
5. GRÁFICA 5. NIVELES DE LDL SEGÚN CATEGORIAS DE TSH	34
6. GRÁFICA 6. NIVELES DE HDL Y CT SEGÚN GRADO DE OBESIDAD	34

AGRADECIMIENTOS

Al culminar una etapa más, es una necesidad y un deber el dar las gracias a quienes me han ayudado a alcanzar esta meta:

A Dios por todas las bendiciones recibidas.

A mis padres por su ejemplo, consejos y apoyo incondicional, no hay palabras para agradecerles, todo lo que soy es gracias a ustedes.

A mis hermanos, por su valioso apoyo en todo momento.

A mi abuelita Isabel P., gracias por siempre creer en mí, por ser la fuerza detrás de todo, por enseñarme que todas las metas se pueden alcanzar con dedicación y trabajo.

Al Doctor Zapata, tutor de este proyecto, admiración por el ímpetu y dedicación que coloca en cada idea. Gracias por su apoyo, enseñanzas y paciencia.

A mis maestros, gracias por todas sus enseñanzas.

A mis compañeros y en especial a mis amigos, gratitud y cariño por ofrecerme su apoyo en cada momento.

Y a todas las personas que formaron parte de estos años de preparación y me ayudaron a alcanzar esta meta académica.

ABREVIATURAS

HDL: Lipoproteína de alta densidad
LDL: Lipoproteína de baja densidad
VLDL: Lipoproteína de muy baja densidad
IDL: Lipoproteína de densidad intermedia
sdLDL: Lipoproteínas de baja densidad densas pequeñas
TG: Triglicéridos
CT: Colesterol total
IMC: Índice de masa corporal
CT: Tomografía computarizada
MRI: Resonancia magnética
AVISA: años de vida saludable
Apo: Apolipoproteínas
LPL: lipoprotein lipasa
TSH: Hormona estimulante de tiroides
T3: Triyodotironina
T4: Tiroxina

RESUMEN ESTRUCTURADO

- **Planteamiento del problema**

La dislipidemia constituye un factor mayor para enfermedad cardiovascular, abarcando mayor importancia al ser también un factor susceptible a ser modificado. Múltiples comorbilidades se han definido relacionadas con esta patología, siendo considerada la obesidad como una de las principales. En la actualidad la obesidad es presentada como un problema de salud pública, que ha adquirido especial interés en los últimos años debido al exponencial aumento que ha tenido a nivel mundial, asociándose además a múltiples patologías que impactan directamente en la morbilidad y mortalidad de la población. Se conoce por estudios previos que la obesidad se asocia a cambios característicos en el perfil lipídico, con incremento en los triglicéridos y disminución del HDL, lo que algunos autores han denominado “perfil lipídico aterogénico”, con el subsecuente aumento del riesgo cardiovascular en estos pacientes.

El hipotiroidismo es otra de las patologías que pueden alterar el perfil de lípidos en un paciente, incluyéndose la valoración de la función tiroidea en pacientes con dislipidemia. Se conoce que esta patología produce un patrón en el perfil de lípidos caracterizado principalmente por el incremento en los niveles de LDL, el cual es considerado otro marcador de riesgo cardiovascular.

Si bien diferentes estudios ya han mostrado que la obesidad se relaciona tanto con alteraciones en el perfil de lípidos como con el hipotiroidismo, no se ha definido el impacto que tiene sobre el patrón de dislipidemia cuando se asocia dicha patología a alteraciones en la función tiroidea.

Por lo anterior este estudio pretende establecer e identificar la frecuencia y el probable cambio en el patrón del perfil lipídico en los pacientes obesos con y sin asociación con hipotiroidismo.

- **Objetivo**

Determinar el impacto de la enfermedad tiroidea sobre el perfil lipídico en pacientes obesos

- **Justificación**

Las enfermedades cardiovasculares constituyen la primera causa de muerte en México, siendo la dislipidemia uno de los principales factores de riesgo para su desarrollo. Se estima que en los países con “ingresos altos”, los niveles de LDL por encima de 147mg/dL son responsables de más del 50% de los eventos cardiovasculares.

Una de las principales patologías a tener en cuenta en el desarrollo de la dislipidemia es el sobrepeso, el cual ha adquirido especial importancia debido al gran aumento que ha presentado en últimas décadas, con una prevalencia en la población mexicana de 71% para sobrepeso y 32% para obesidad. Estas estadísticas son de especial importancia debido a que se constituye como uno de los factores de riesgo modificables más importante para el desarrollo de múltiples comorbilidades asociadas, y teniendo en cuenta que la morbilidad y mortalidad en estos pacientes es más elevada que en la población en general.

En cuanto al hipotiroidismo se ha demostrado su relación directa tanto con el incremento de peso como con la dislipidemia, produciendo en el perfil de lípidos un patrón característico con elevación de los niveles de LDL lo que contribuye al incremento del riesgo cardiovascular de quienes lo padecen.

La detección y adecuada categorización de los pacientes con dislipidemia es uno de los principales pilares para un adecuado tratamiento y control del riesgo cardiovascular asociado. Estudios estadísticos previos en población mexicana en general han demostrado una alta incidencia de alteraciones del metabolismo de los lípidos, además de su asociación con diversas patologías que pueden influir en la prevalencia de la misma, encontrándose la obesidad y el hipotiroidismo entre las más importantes, reconociéndose que cada uno presenta un patrón característico de dislipidemia, siendo con predominio de triglicéridos y disminución de HDL en los pacientes con obesidad, y con predominio de elevación de LDL en los pacientes con hipotiroidismo. El presente estudio pretende generar conocimiento acerca del impacto sobre el perfil de lípidos cuando existe asociación de hipotiroidismo en sujetos obesos.

- **Metodología: Tipo y diseño del estudio:** descriptivo, trasversal y retrospectivo

Análisis estadístico: Se realizará estadística descriptiva para variables cualitativas. calculando frecuencia y prevalencias de las principales comorbilidades. Se hará descripción de parámetros antropométricos y bioquímicos que se correlacionarán mediante ANOVA y r de Pearson con la presencia o no de comorbilidades y patologías metabólicas.

Palabras clave: Hipotiroidismo, obesidad, dislipidemia

1. Antecedentes

La obesidad es una enfermedad sistémica, crónica, progresiva y multifactorial, debida a la acumulación excesiva de tejido adiposo, lo cual puede resultar en un incremento en la morbilidad y mortalidad. Para su diagnóstico se han incorporado varios criterios tanto antropométricos como por las complicaciones asociadas; entre ellos se encuentran los establecidos por la organización mundial de la salud – OMS (1), la cual la define como una acumulación anormal excesiva de grasa, determinada tradicionalmente con base a un índice de masa corporal (IMC) superior a 30 Kg/m².

Tabla 1. CLASIFICACION DE LA OBESIDAD POR IMC

CLASIFICACIÓN POR IMC (OMS)	
Normal	IMC \geq 18.5 a 24.9 kg/m ² .
Sobrepeso	IMC \geq 25.0 a 29.9 kg/m ² .
Obesidad	IMC \geq 30 kg/m ² . Clase I: IMC 30.0 a 34.9 kg/m ² . Clase II: IMC 35.0 a 39.9 kg/m ² . Clase III: IMC \geq 40 kg/m ²

ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (OMS)¹

Otras formas de cuantificar la obesidad son la antropometría (grosor del pliegue cutáneo), la densitometría (peso bajo el agua), la tomografía computarizada (CT) o la resonancia magnética (MRI), y la impedancia eléctrica.

En cuanto a la clasificación de la obesidad según las complicaciones se valora la presencia de las mismas y su impacto en la salud, clasificándose según criterios específicos en estadio 0 si no presenta complicaciones asociadas a la obesidad, estadio 1 si presenta complicaciones leves a moderadas, y estadio 2 si la complicación es severa. Dentro de las complicaciones consideradas como asociadas a la obesidad se encuentran: prediabetes, hipertensión arterial, dislipidemia, apnea obstructiva del sueño, enfermedad hepática grasa no alcohólica, síndrome de ovario poliquístico, osteoartritis, urgencia urinaria, reflujo gastroesofágico, discapacidad/inmovilidad, desordenes psicológicos, entre otros (2).

Tabla 2. CLASIFICACION DE LA OBESIDAD POR IMC Y COMPLICACIONES ASOCIADAS

OBESIDAD POR IMC Y COMPLICACIONES ASOCIADAS (AACE/ACE)	
Sobre peso	IMC de 25 a 29.9 Kg/m ² sin complicaciones asociadas a la obesidad
Obesidad estadio 0	IMC \geq 30 kg/m ² sin complicaciones
Obesidad estadio 1	IMC \geq 25 kg/m ² con presencia de 1 o más complicaciones asociadas a la obesidad de leve a moderadas
Obesidad grado 2	IMC \geq 25 kg/m ² con 1 o más complicaciones asociadas a la obesidad graves

AACE/ACE ADVANCED FRAMEWORK FOR A NEW DIAGNOSIS OF OBESITY AS A CHRONIC DISEASE ²

Además de la clasificación antropométrica basada en el IMC, se conoce que la localización del tejido graso también es un factor importante dentro de la patogenia de la obesidad, determinando que la grasa intra-abdominal se asocia más con las complicaciones propias de la enfermedad, por lo que la medición de la circunferencia de la cintura se ha convertido en un parámetro de importancia en la valoración de los pacientes obesos. Se han establecido valores de referencia extrapolados para la población latina de 90 cms para hombres y 80 cms para mujeres.

La fisiopatología de la obesidad es compleja siendo multifactorial incluyendo causas genéticas, ambientales, psicológicos, conductuales entre otros, siendo el factor de riesgo más predisponente la disminución en la actividad física con un aumento en el consumo calórico.

La obesidad ha tenido un aumento exponencial en las últimas décadas, convirtiéndose en un problema de salud pública en muchos países, siendo actualmente considerada como epidemia a nivel mundial (3). De acuerdo a informes de la Organización mundial de la Salud (OMS) para el 2015 más de 120 millones de personas en todo el mundo presentan exceso de peso, de estos el 55% tienen sobrepeso, 22% obesidad y el 4.8% tiene obesidad mórbida (4).

El incremento de personas con diagnóstico de sobrepeso y obesidad, calculándose actualmente en cerca de 68.5% de la población adulta en Estados Unidos (NHANES 2011-2012), la ha convertido en el segundo factor de riesgo modificable de enfermedad y muerte, únicamente superada por el tabaco. México

no es ajeno a esta problemática, en tan sólo cuatro décadas el perfil epidemiológico de México ha cambiado de una situación en donde la desnutrición y las enfermedades infecciosas eran los mayores problemas de salud pública, a uno dominado por la obesidad, la diabetes, las enfermedades cardiovasculares y otras enfermedades crónicas no transmisibles relacionadas con la nutrición (5). En México se ha documentado uno de los incrementos más rápidos en el mundo en la prevalencia de peso excesivo (sobrepeso y obesidad) y sus comorbilidades, según el reporte de Salud Pública del 2013, en cuanto a los factores de riesgo “carga atribuibles” para enfermedades crónicas y pérdida de años de vida saludable (AVISA), se encuentra la obesidad como uno de los principales factores determinantes en morbimortalidad en los dos géneros, cobrando aún mayor importancia ya que la infancia mexicana destaca como la número uno en términos de obesidad y sobrepeso a nivel mundial (6). A partir de los cinco años, las tasas de prevalencia superan el 30% y se duplican en mayores de 20 años, estimándose que uno de cada tres hombres o mujeres adolescentes tienen sobrepeso u obesidad, lo que representa alrededor de 5.757.400 adolescentes, mientras que más del 70% de la población adulta, entre 30 y 60 años, tiene exceso de peso, siendo clasificados el 38.8% como sobrepeso y el 32.4% como obesidad (7)(8).

La obesidad representa un importante gasto para los sistemas de salud, en Estados Unidos aproximadamente 190 billones de dólares anuales son invertidos para la atención de esta patología y sus complicaciones asociadas (9), y en cuanto a México se calcula que en el 2010 se invirtió 806 millones de dólares para la atención de la obesidad y sus complicaciones, estimándose que habrá un incremento a 1.2 billones para el 2030 y 1.7 billones de dólares para el 2050, de especial importancia si se tiene en cuenta que una reducción de 1% en la prevalencia del IMC podría ahorrar \$ 43 millones de dólares en costos de salud en 2030 y \$ 85 millones de dólares en 2050 (10).

La obesidad afecta significativamente el metabolismo de las lipoproteínas, considerándose la dislipidemia como una complicación de la obesidad, siendo una comorbilidad que debe tenerse en cuenta dentro del diagnóstico y estadificación

del paciente con exceso de peso, con especial consideración en el grado de alteración de los triglicéridos (TG) y colesterol HDL:

Tabla 3. CLASIFICACION DE LA DISLIPIDEMIA COMO COMPLICACION ASOCIADA A LA OBESIDAD

DISLIPIDEMIA COMO COMPLICACION ASOCIADA (AAACE/ACE)	
Estadio 0 (Ausente)	TG < 150 y HDL >40 en hombres y > 50 en mujeres
Estadio 1 (Leve a moderada)	TG 150-399 y/o HDL <40 en hombres y < 50 en mujeres en ausencia de otros factores de riesgo
Estadio 2 (Severa)	TG > 400 en ausencia de otros factores de riesgo ó TG 150-399 y/o HDL <40 en hombres y < 50 en mujeres en individuos de alto riesgo

AAACE/ACE ADVANCED FRAMEWORK FOR A NEW DIAGNOSIS OF OBESITY AS A CHRONIC DISEASE ²

Las anormalidades típicas del perfil lipídico en los pacientes obesos se caracterizan por un incremento en las concentraciones de triglicéridos y niveles bajos de colesterol HDL, niveles variables de LDL, así como alteraciones cualitativas de las LDL debido a la preponderancia de LDL densas pequeñas (sdLDL), las cuales tienen un mayor tiempo de permanencia en el plasma y una mayor posibilidad de depositarse en placas de ateroma. La alta proporción de sdLDL puede ser el resultado de alteraciones en el metabolismo relacionadas a la asociación de altos niveles de triglicéridos o bajos niveles de HDL (1).

Un incremento del IMC de 10 unidades, puede elevar los niveles de colesterol entre 10 y 20 mg/dL, cambios de esta magnitud pueden incrementar un 10% el riesgo cardiovascular en un periodo de 5 a 10 años (11). Dado su gran potencial aterogénico este tipo de dislipidemia se ha denominado “dislipidemia aterogénica”. Múltiples anormalidades metabólicas se encuentran implicadas en el desarrollo la dislipidemia en los pacientes obesos, como son (12):

1. Aumento de la producción del hígado y el intestino de lipoproteínas ricas en TG
2. Aumento en la síntesis de colesterol
3. Disminución en el aclaramiento de las lipoproteínas ricas en TG
4. Aumento del catabolismo de HDL.

Este proceso resulta en una disminución de los niveles de HDL, y favorece la formación de LDL “ricos” en triglicéridos, los cuales al ser degradados por la lipasa hepática forman sdLDL. Una gran proporción de estas partículas no pueden ser identificadas al medir el colesterol LDL, por lo que los niveles de este colesterol

generalmente se encuentran normales en las personas con obesidad. Un mejor indicador del nivel de sdLDL es la diferencia entre LDL-*apoB* y LDL (1)(13).

El incremento de la masa adipocítica y la disminución de la sensibilidad a la insulina que aparece junto con la obesidad ejercen múltiples efectos en el metabolismo de lípidos al hacer llegar al hígado cantidades mayores de ácidos grasos libres, los cuales son esterificados de nuevo en los hepatocitos para formar TG que se procesan en forma de VLDL. Además, la resistencia a la insulina también puede hacer que disminuya la actividad de lipoprotein lipasa (LPL), con lo cual aminora la catabolia de los quilomicrones y VLDL incrementando la hipertrigliceridemia (14)(15).

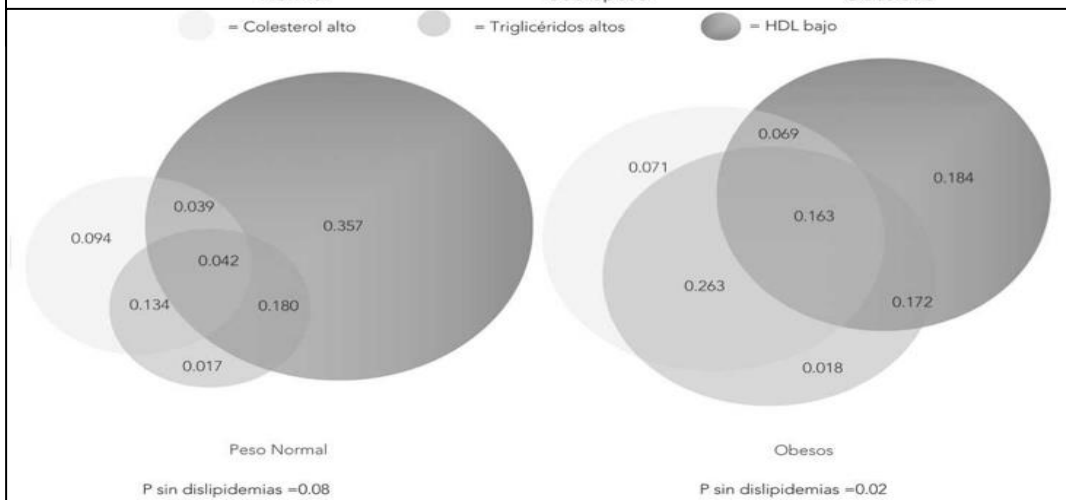
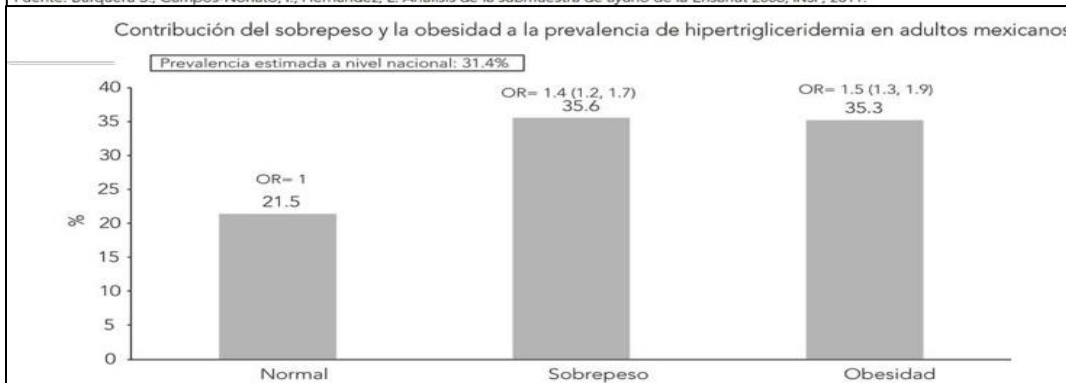
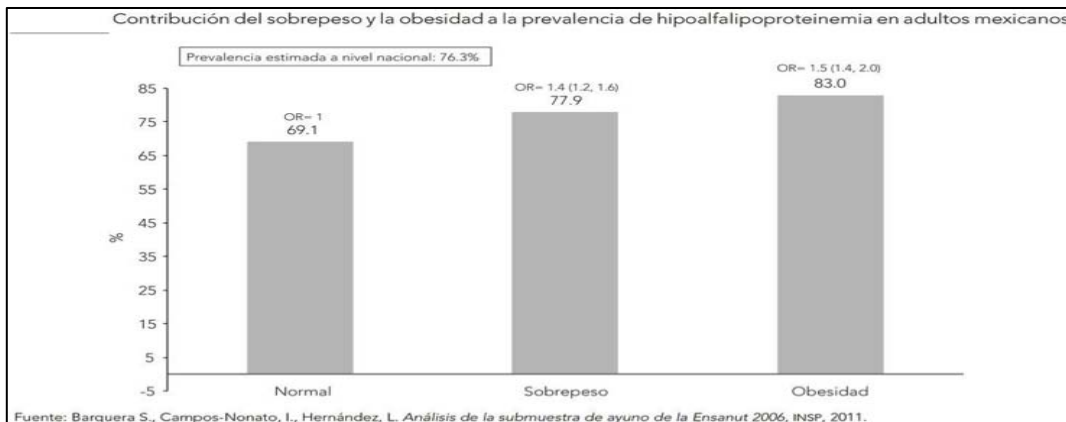
Estudios como el CARDIA (16) y la NHANES II (17) han demostrado cambios en el perfil lipídico de los pacientes con obesidad, indicando que tienen entre 60-100 mg/dL más de triglicéridos comparados con pares con índice de masa corporal (IMC) normal, y que por cada unidad más de IMC, las concentraciones séricas de HDL disminuyen hasta 3mg/dL.

En México se han realizado varios estudios descriptivos con el fin de caracterizar el patrón metabólico de los pacientes obesos, la Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas en 1993, Enec-1993 (18) encontró como alteraciones más frecuentes en los pacientes Mexicanos adultos obesos la hipoalfalipoproteinemia, la hipertrigliceridemia y la hiperlipidemia mixta, asociando la obesidad con el aumentó en la prevalencia de todas las formas de dislipidemia analizadas, excepto la hipercolesterolemia aislada (19). Aguilar-Salinas et al., en su estudio del 2001 (20) encontraron que cerca del 50% de los adultos Mexicanos, sin importar su peso, tienen hipoalfaproteinemia en su perfil de lípidos, y que hasta 1/3 de la población presenta niveles elevados de triglicéridos, demostrando además que al analizar los niveles de HDL de mujeres Mexicanas adultas, presentaban niveles séricos menores (1.39% vs 1.47% mmol/L) en comparación con otras poblaciones como las mujeres de EU de América; dentro del grupo de pacientes clasificados con obesidad, la dislipidemia más frecuente fue la hipertrigliceridemia (35.4%) y la dislipidemia mixta (18%).

La Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006, Ensanut 2006 (21), confirmó las

observaciones hechas en la Enec-1993, encontrando como dislipidemia más frecuente la hipoalfalipoproteinemia y la hipertrigliceridemia, siendo mayor el impacto de la obesidad en la última. Se reportó además que el 20% de las personas con obesidad tienen dislipidemia mixta; el doble del porcentaje observado en sujetos delgados (22).

1. Gráfica 1. PREVALENCIA DE DISLIPIDEMIA EN LA POBLACION MEXICANA



* Dislipidemias de acuerdo con los criterios de ATP III. Clasificación de obesidad de la OMS (individuos normales = IMC < 25 kg/m², individuos con obesidad IMC > 30 kg/m²)

Graficas tomadas de: "Obesidad en México: recomendaciones para una política de Estado (UNAM) ²²

Los lípidos son insolubles en el plasma por lo que se transportan en la sangre unidos a proteínas denominadas lipoproteínas, las cuales están compuestas por un centro de lípidos hidrófobos (triglicéridos y ésteres de colesterol) rodeado por una capa de lípidos hidrófilos (fosfolípidos, colesterol no esterificado) y proteínas (apolipoproteínas). Las apolipoproteínas (apo) más importantes son la apoA, apoB, apoC, apoE y apo(a), estas determinan el metabolismo de los lípidos a través de su interacción con receptores celulares (23).

Tabla 4. ESTRUCTURA Y FUNCION DE LAS APOLIPOPROTEINAS

Apo	Genes	Síntesis	Función	Lipoproteína
AI	Cromosoma 11	Hígado, intestino	Estructural en HDL. Activador LCAT	70% de HDL. Quilomicrones y VLDL. Clínicamente es un marcador de conc de HDL.
AII	Cromosoma 1	Hígado, intestino	Estructural en HDL	20% de HDL. Quilomicrones y VLDL
AIV	Cromosoma 11	Hígado, intestino	Metabolismo de partículas ricas en TG. Interacción con CII en LPL. Activador de LCAT	Quilomicrones, HDL, libre en plasma
AV	Cromosoma 11	Hígado	Ensamblaje de Quilomicrones. Activación de LPL.	Quilomicrones, VLDL, HDL
CIII	Cromosoma 11	Hígado, intestino	Inhibidor de LPL. Desplaza apoE de LRP	Superficie de partículas ricas en TG: Quilomicrones, remanentes de VLDL, HDL
CII	Cromosoma 19	Hígado, intestino	Activador de LPL: su deficiencia produce hipertrigliceridemia severa	Quilomicrones, VLDL, HDL
CI	Cromosoma 19	Hígado, intestino	Activador de LCAT, inhibidor de LPL, inhibidor de CETP. Inhibe apoE uniéndose a LRP	Quilomicrones, VLDL, HDL
B100	Cromosoma 2	Hígado	Componente estructural de VLDL, IDL, LDL. Ligando para el receptor de LDL	VLDL, IDL, LDL. Clínicamente su medida es un buen marcador de concentración de VLDL, remanentes y LDL.
B48	Cromosoma 2	Intestino	Componente estructural de Quilomicrones y remanentes de quilomicrones	Quilomicrones, remanentes de quilomicrones
E	Cromosoma 19	Hígado, intestino, cerebro, riñón, bazo, glándulas adrenales y otros.	Proteína multifuncional. Ligando para receptor de LDL y remanentes de quilomicrones. Ligando para LRP. Modula la LPL, CETP, LCAT, HTGL. Molécula antioxidante. Regula la respuesta inflamatoria.	Quilomicrones, VLDL, remanentes de HDL
(a)	Cromosoma 6.	Hígado		HDL-2, LDL

LRP: Proteína LDL-receptor-like. **LPL:** lipoprotein lipasa, **LCAT:** lecitin colesterol Acil transferasa, **CETP:** proteína de transferencia de ésteres de colesterol, **HTGL:** lipasa hepática de triglicéridos.

Dependiendo de las características fisicoquímicas las lipoproteínas se clasifican en 5 clases: quilomicrones, lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), lipoproteínas de densidad intermedia (IDL), lipoproteínas de baja densidad (LDL) y lipoproteínas de alta densidad (HDL), los cuales difieren en su densidad ya que constan de cantidades variables de colesterol, fosfolípidos y proteínas.

Los quilomicrones son partículas grandes que transportan los lípidos de la dieta, están asociadas con varias apolipoproteínas como la A-I, A-II, A-IV, B-48, C-I, C-II, C-III y E.

Las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) transportan principalmente triglicéridos endógenos y en menor medida colesterol, están asociadas a las apolipoproteínas B-100, C-I, C-II, C-III y E.

Las IDL, lipoproteínas de densidad intermedia, transportan esteres de colesterol y triglicéridos, se asocian con apolipoproteínas B-100, C-III y E.

Las lipoproteínas de baja densidad (LDL) son ricas en esteres de colesterol y se asocian con las apolipoproteínas B-100.

Las lipoproteínas de alta densidad (HDL) transportan esteres de colesterol y se asocian a las apolipoproteínas A-I, A-II, C-I, C-II, C-III y E.

Tabla 5. CLASIFICACION DE LAS LIPOPROTEINAS

Partícula	Densidad (Kg/L)	Componente principal	Apolipoproteínas	Diámetro (nm)
Quilomicrones	0.95	TG	B48 (A, C, E)	75-1200
VLDL	0.95-1.006	TG	B100 (A, C, E)	30-80
IDL	1.006-1.019	TG y colesterol	B100, E	25-35
LDL	1.019-1.063	Colesterol	B100	18-25
HDL	1.063-1.210	Proteínas	AI, AII (C, E)	5-12

MEDICAL BIOCHEMISTRY ²³

Cuando son separadas por electroforesis, las VLDL se denominan pre- β -lipoproteínas, las LDL como β -lipoproteínas y las HDL como α -lipoproteínas.

Los trastornos del metabolismo de lipoproteínas son conocidos en forma global como “dislipidemias”, las cuales se caracterizan clínicamente por concentraciones variables de las lipoproteínas.

Las dislipidemias se pueden clasificar teniendo en cuenta varios criterios, como es la clasificación fenotípica, la clasificación de Fredrickson ó por genética.

Dentro de la clasificación fenotípica se dividen en hipercolesterolemia aislada, hipertrigliceridemia aislada, hiperlipemia mixta (elevación de triglicéridos y colesterol total) e hipoalfalipoproteinemia (disminución de HDL) (24).

De acuerdo a la clasificación de Fredrickson se dividen como:

Tabla 6. FENOTIPOS DE FREDRICKSON DE DISLIPIDEMIA

Fenotipo	Lipoproteína Elevada	Elevación Lípidos
I	Quilomicrones	Triglicéridos y colesterol
II a	LDL	Colesterol
II b	LDL y VLDL	Colesterol y triglicéridos
III	IDL	Colesterol y triglicéridos
IV	VLDL	Triglicéridos
V	VLDL y quilomicrones	Colesterol y triglicéridos

MEDICAL BIOCHEMISTRY ²³

Los principales grupos de dislipidemia por clasificación genética:

Tabla 7. DISLIPIDEMIAS GENÉTICAS MAS FRECUENTES

DISLIPIDEMIA	HERENCIA	DEFECTO	PATRÓN DE LIPIDOS	DE	INCREMENTO DEL RIESGO CARDIOVASCULAR
Hipercolesterolemia familiar	Autosómica dominante	Deficiencia o alteración en la función del receptor de LDL	Hipercolesterolemia o dislipidemia mixta	o	Si
Hiperlipidemia familiar combinada	Autosómica dominante	Sobreproducción de apoB100	Hipercolesterolemia o dislipidemia mixta	o	Si
Disbetalipoproteinemia (Hiperlipidemia tipo III)	Autosómica recesiva	Presencia de APO E2/ genotipo E2. Defecto remanente del receptor de unión de LDL	Dislipidemia mixta		Si

MEDICAL BIOCHEMISTRY ²³

Otro factor asociado a la obesidad es el hipotiroidismo. Se ha establecido que el gasto energético corporal se correlaciona directamente con los niveles de hormonas tiroideas, en donde disminuciones sustanciales en los niveles de dichas hormonas provocan hasta un 50% de disminución del gasto energético. Aproximadamente el 30% de la termogénesis basal es mediada por hormonas tiroideas, por lo cual al disminuir las mismas durante el hipotiroidismo se produce

uno de los síntomas característicos de esta patología como es la intolerancia al frío, además el peso corporal también se ve afectado, con un incremento de aproximadamente un 10% debido al aumento del tejido adiposo y a la retención de agua (25). Por otro lado en el tejido adiposo se lleva a cabo la conversión de T3 a T4 por lo que esta se altera en sujetos obesos, por lo cual se puede presentar un aumento progresivo en la hormona TSH como una respuesta secundaria adaptativa a la ganancia de peso del eje hipotálamo hipófisis tiroides (26).

El hipotiroidismo se define como un estado clínico y bioquímico, resultante de múltiples alteraciones estructurales y funcionales, que conducen una deficiente producción de hormonas tiroideas y por consiguiente una concentración sérica y tisular subnormal de ellas.

El hipotiroidismo es la alteración funcional más común de la glándula tiroides, puede estar causado por anomalías en la glándula (hipotiroidismo primario) o por insuficiencia en la Hormona estimulante de tiroides (TSH), la cual puede ser debida a una anomalía en la hipófisis (secundario) o en el hipotálamo (terciario). La mayoría de pacientes, aproximadamente el 95%, tiene un hipotiroidismo primario (27). Se categorizado con base en el tiempo de inicio como congénito o adquirido o según severidad como hipotiroidismo subclínico o clínico.

La deficiencia de yodo sigue siendo la causa más frecuente de hipotiroidismo en el mundo, y en áreas sin déficit de yodo, las causas más frecuentes son más la autoinmunitaria (tiroiditis de Hashimoto) y las causas iatrógenas (tratamiento del hipertiroidismo) (28).

La deficiencia de hormonas tiroideas en el hipotiroidismo primario puede presentarse como un cuadro de hipotiroidismo clínico o subclínico. El hipotiroidismo clínico se caracteriza bioquímicamente por cifras de hormona estimulante de tiroides (TSH) aumentadas, con concentraciones de triyodotironina (T3) y tiroxina (T4) bajas asociado a manifestaciones clínicas, mientras que la forma subclínica se caracteriza por elevación de las concentraciones de TSH, con concentraciones normales de T4 libre (29).

Tabla 8. DIAGNOSTICO BIOQUIMICO DE HIPOTIROIDISMO

DIAGNOSTICO DE HIPOTIROIDISMO	
Hipotiroidismo primario	TSH > 10 mU/L + T4 libre baja (T4 < 0.9 ng/dL)
Hipotiroidismo subclínico En paciente anciano	TSH 4.12-9-9 mU/L + T4 libre normal (0.9 – 2.3 ng/d) TSH > 7 mU/L + T4 libre normal
Hipotiroidismo central	TSH baja y T3 Y T4 libre bajas

CLINICAL PRACTICE GUIDELINES FOR HYPOTHYROIDISM IN ADULTS ²⁸

SUBCLINICAL THYROID DYSFUNCTION ²⁹

En cuanto a la sintomatología asociada a las alteraciones en la función de la tiroides es muy variada, desde los pacientes asintomáticos, lo cual es más frecuente en el hipotiroidismo subclínico, o los síntomas característicos más frecuentemente asociados son la piel seca, sensibilidad al frío, fatiga, calambres musculares, cambios en la voz y constipación (24).

Tabla 9. DIAGNOSTICO BIOQUIMICO DE HIPOTIROIDISMO

Síntomas y signos	Sensibilidad %	Especificidad %	VPP %	VPN %
SÍNTOMAS				
Alteraciones en la audición	22	96	90	53
Disminución de la sudoración	54	86	80	65
Estreñimiento	48	85	76	62
Parestesias	52	83	75	63
Engrosamiento de la voz	33	88	73	57
Incremento de peso	54	78	71	63
Piel seca	76	64	68	73
SIGNOS				
Lentitud en movimiento	36	99	97	61
Edema periorbitario	60	96	94	71
Disminución del reflejo rotuliano	77	94	92	80
Piel gruesa	60	81	76	67
Piel fría	50	80	71	62

VPP: Valor predictivo positivo, VPN: Valor predictivo negativo.

ENDOCRINOLOGY: ADULT AND PEDIATRIC ²⁵

La prevalencia del hipotiroidismo a nivel mundial se ha establecido en varios estudios, uno de los más importantes es el estudio de Whickham, Inglaterra, llevado a cabo en 1972 y 1974, con un seguimiento 20 años después, en el cual se estableció una prevalencia de 1.8% en mujeres y 1% hombres para hipotiroidismo clínico y de 7.5% en mujeres y 2.8% en hombres para hipotiroidismo subclínico, con una incidencia anual de 4.1/1000 y 0.6/1000

respectivamente (30). Datos similares se han encontrado en otras poblaciones como Estados Unidos, Japón y Suecia (31). En estudio Framingham al realizar la búsqueda intencionada de enfermedad tiroidea con enfermedad cardiovascular se determinó una prevalencia mayor de trastornos tiroideos en adultos mayores, de 3.1% para hipotiroidismo clínico, 5.6% hipotiroidismo subclínico (32)(33).

En México son escasos los datos epidemiológicos de enfermedades tiroideas en adultos, sin contarse con estudios en la población general, si bien se reporta como una causa importante de consulta externa no se establece su incidencia y prevalencia en la población mexicana (34).

La prevalencia de hipotiroidismo primario en la población obesa se ha reportado superior a la población general, en un estudio en pacientes con obesidad mórbida (35), se encontró una prevalencia de hipotiroidismo primario del 8%, y de hipotiroidismo subclínico del 6%.

El hipotiroidismo ha sido tradicionalmente relacionado con las alteraciones en el perfil lipídico, considerándose como la segunda enfermedad endocrinológica luego de la diabetes mellitus en causar dislipidemias.

Al realizar estudios de cribado de función tiroidea en poblaciones con hipercolesterolemia se encontró que el 1.7% presentaban hipotiroidismo clínico y 3.5% hipotiroidismo subclínico (36).

Las hormonas tiroideas contribuyen al proceso de maduración de los adipocitos mediante el control de factores de transcripción y genes implicados en el proceso de diferenciación, estudios in vitro en cultivos celulares han encontrado que se requiere la presencia de T3 como un factor que promueve la transformación de preadipocitos a adipocitos maduros (37).

El mecanismo primario para la dislipidemia en el hipotiroidismo es la acumulación de colesterol LDL, debida a una disminución en su catabolismo, a causa de una reducción en el número y alteración en la función de los receptores celulares superficiales para LDL. En el hipotiroidismo la biosíntesis de ácidos grasos y la lipólisis se encuentran alterados, observándose elevación de los niveles de LDL,

combinado con incremento en la apolipoproteínas B y triglicéridos, lo cual provoca un perfil lipídico aterogénico (38)(39). Este proceso se debe a la disminución en la expresión de receptores para T3 sensibles en el hígado, menor excreción biliar de colesterol y disminución de la actividad de la lipoprotein lipasa (40). De especial importancia esta alteración si se tiene en cuenta que según análisis previos se estima que en los países con “ingresos altos”, los niveles de LDL por encima de 147mg/dL son responsables de más del 50% de los eventos cardiovasculares (41).

En estudios previos en pacientes con hipotiroidismo clínico (42), se estableció la frecuencia de los diferentes sub grupos de dislipidemia según la clasificación de Frederickson encontrando un 56% del tipo IIa, 34% del tipo IIb, 1.5% del tipo IV y un 8.5% de pacientes reportados sin anormalidades. Así mismo se estableció una relación entre la gravedad de las anormalidades en los lípidos y la severidad del hipotiroidismo.

A pesar de que se ha demostrado la relación entre el hipotiroidismo y la dislipidemia en estudios previos, han sido pocos los que han valorado el efecto que pudiera producirse sobre el perfil de lípidos al asociarse alteraciones de la función tiroidea en pacientes que ya cuentan con un patrón de perfil lipídico característico, como son los pacientes con obesidad, y que pudiera incrementar su potencial aterogénico con el consiguiente aumento de riesgo cardiovascular.

Por lo tanto, este estudio pretende evaluar la frecuencia del hipotiroidismo y su relación con la dislipidemia en pacientes con obesidad, haciendo énfasis en la modificación del patrón del perfil lipídico que se podría producir al asociarse las alteraciones de la función tiroidea en los pacientes obesos de consulta externa del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La dislipidemia constituye un factor mayor para enfermedad cardiovascular, abarcando mayor importancia al ser también un factor susceptible a ser modificado. Múltiples comorbilidades se han definido relacionadas con esta patología, siendo considerada la obesidad como una de las principales.

En la actualidad la obesidad es presentada como un problema de salud pública, que ha adquirido especial interés en los últimos años debido al exponencial aumento que ha tenido a nivel mundial, asociándose además a múltiples patologías que impactan directamente en la morbilidad y mortalidad de la población. Se conoce por estudios previos que la obesidad se asocia a cambios característicos en el perfil lipídico, con incremento en los triglicéridos y disminución del HDL, lo que algunos autores han denominado “perfil lipídico aterogénico”, con el subsecuente aumento del riesgo cardiovascular en estos pacientes.

El hipotiroidismo es otra de las patologías que pueden alterar el perfil de lípidos en un paciente, incluyéndose la valoración de la función tiroidea en pacientes con dislipidemia. Se conoce que esta patología produce un patrón en el perfil de lípidos caracterizado principalmente por el incremento en los niveles de LDL, el cual es considerado otro marcador de riesgo cardiovascular.

Si bien diferentes estudios ya han mostrado que la obesidad se relaciona tanto con alteraciones en el perfil de lípidos como con el hipotiroidismo, no se ha definido el impacto que tiene sobre el patrón de dislipidemia cuando se asocia dicha patología a alteraciones en la función tiroidea.

Por lo anterior este estudio pretende establecer e identificar la frecuencia y el probable cambio en el patrón del perfil lipídico en los pacientes obesos con y sin asociación con hipotiroidismo.

3. JUSTIFICACIÓN

Las enfermedades cardiovasculares constituyen la primera causa de muerte en México, siendo la dislipidemia uno de los principales factores de riesgo para su desarrollo. Se estima que en los países con “ingresos altos”, los niveles de LDL por encima de 147mg/dL son responsables de más del 50% de los eventos cardiovasculares.

Una de las principales patologías a tener en cuenta en el desarrollo de la dislipidemia es el sobrepeso, el cual ha adquirido especial importancia debido al gran aumento que ha presentado en últimas décadas, con una prevalencia en la población mexicana de 71% para sobrepeso y 32% para obesidad. Estas estadísticas son de especial importancia debido a que se constituye como uno de los factores de riesgo modificables más importante para el desarrollo de múltiples comorbilidades asociadas, y teniendo en cuenta que la morbilidad y mortalidad en estos pacientes es más elevada que en la población en general.

En cuanto al hipotiroidismo se ha demostrado su relación directa tanto con el incremento de peso como con la dislipidemia, lo que contribuye al incremento del riesgo cardiovascular de quienes lo padecen.

La detección y adecuada categorización de los pacientes con dislipidemia es uno de los principales pilares para un adecuado tratamiento y control del riesgo cardiovascular asociado. Estudios estadísticos previos en población mexicana en general han demostrado una alta incidencia de alteraciones del metabolismo de los lípidos, además de su asociación con diversas patologías que pueden influir en la prevalencia de la misma, encontrándose la obesidad y el hipotiroidismo entre las más importantes, reconociéndose que cada uno presenta un patrón característico de dislipidemia, siendo con predominio de triglicéridos y disminución de HDL en los pacientes con obesidad, y con predominio de elevación de LDL en los pacientes con hipotiroidismo.

Se sugiere que, de existir relación entre hipotiroidismo, dislipidemia y obesidad se deben encontrar diferencias entre parámetros bioquímicos en el perfil de lípidos de sujetos con obesidad e hipotiroidismo tales como incremento en la prevalencia de

dislipidemias, con predominio de un patrón con elevación de LDL, que pudieran asociarse a un mayor riesgo aterogénico, y que finalmente darán bases fisiopatológicas más profundas de la asociación de estas patologías.

El presente estudio pretende generar conocimiento acerca del impacto sobre el perfil de lípidos cuando existe asociación de hipotiroidismo en sujetos obesos.

4. OBJETIVOS

General

- Determinar el impacto de la enfermedad tiroidea sobre el perfil lipídico en pacientes obesos

Específicos

- Determinar la prevalencia de enfermedad tiroidea en los pacientes con diagnóstico de obesidad
- Determinar la frecuencia de dislipidemia en pacientes obesos con hipotiroidismo y sin hipotiroidismo
- Establecer el tipo de dislipidemia más frecuente en pacientes obesos con y sin hipotiroidismo

5. HIPOTESIS

Es bien conocido que la obesidad tiene influencia sobre el perfil de lípidos, presentando un patrón de alteraciones caracterizado por incremento en los niveles séricos de triglicéridos y disminución de HDL, lo que se ha denominado “dislipidemia aterogénica”, lo cual podría incrementar el riesgo cardiovascular en dicha población. sin embargo, se desconoce la influencia que puede tener la asociación con otra comorbilidad que se presenta de forma constante en los pacientes obesos como lo son los trastornos de la función tiroidea (Hipotiroidismo). Se conoce por estudios previos realizados en sujetos no obesos que el hipotiroidismo produce alteración en los lípidos con un patrón caracterizado por incremento en los niveles de LDL.

Por lo anterior se considera que pacientes obesos con enfermedad tiroidea pueden presentar una mayor frecuencia y cambio en el patrón de alteraciones en el metabolismo de los lípidos que se demuestra en:

- Aumento en la frecuencia de dislipidemias en sujetos obesos con hipotiroidismo
- Cambio en el patrón de dislipidemia en pacientes obesos con hipotiroidismo comparados con obesos sin enfermedad tiroidea (Cambio de un patrón de lípidos

dominado por elevación de triglicéridos con HDL bajos a uno con predominio de niveles de LDL elevados).

6. METODOLOGÍA

Estudio descriptivo, transversal, retrospectivo.

Se acudirá a la Clínica de Atención Integral del paciente con Diabetes y Obesidad (CAIDYO) del Hospital General de México para recolección de datos directamente del expediente clínico, se conformará una base de datos incluyendo tanto datos antropométricos como bioquímicos, caracterizando las diferentes patologías asociadas en pacientes con diagnóstico de obesidad en manejo médico por parte del servicio de medicina interna y endocrinología.

6.1. Población y tamaño de la muestra

No aplica por ser estudio descriptivo.

6.2. Criterios de inclusión:

- Hombres y mujeres.
- Edad: Mayores de 18 años.
- Diagnóstico de obesidad, índice de masa corporal (IMC) mayor de 30 kg/m²
- Que cuenten con expediente completo el cual incluya paraclínicos y variables suficientes para evaluar el grado de obesidad, así como las principales comorbilidades asociadas.

6.3. Criterios de exclusión:

- Se excluirá toda paciente embarazada
- Pacientes cuyo expediente no cuente con las variables del estudio

6.4. Definición de Variables.

VARIABLE	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO
Género	Características sexuales secundarias y fenotipo	Dicotómica

Edad	Años cumplidos desde el nacimiento	Discretas
Peso	Peso registrado en hoja de enfermería.	Continua
Talla	Talla registrada en hoja de enfermería.	Continua
Peso Ideal	Peso esperado calculado con respecto a la estatura. Hombres: $50+(0.91 \times \text{cm de altura} - 152.4)$ Mujeres: $45.4+(0.91 \times \text{cm de altura}-152.4)$	Continua
Índice de masa corporal	Calculo por medio de la fórmula: $\text{peso}/\text{Talla}^2(\text{Kg}/\text{m}^2)$	Continua
Hemoglobina	Valor de hemoglobina registrado en exámenes de laboratorio	Continua
Hematocrito	Valor de hematocrito registrado en exámenes de laboratorio	Continua
Plaquetas	Valor de plaquetas registrado en exámenes de laboratorio	Continua
Ancho de distribución eritrocitaria (ADE)	Variación en el volumen de los eritrocitos medido por el laboratorio	Continua
Leucocitos totales	Valor de leucocitos totales registrado en exámenes de laboratorio	Continua
Neutrófilos totales	Valor de neutrófilos totales registrado en exámenes de laboratorio	Continua
Linfocitos totales	Valor de linfocitos totales registrado en exámenes de laboratorio	Continua
Monocitos totales	Valor de monocitos totales registrado en exámenes de laboratorio	Continua
TSH	Valor de hormona estimulante de tiroides registrado por el laboratorio	Continua
T3L	Valor de la fracción libre de la triyodotironina registrado por el laboratorio	Continua
T4L	Valor de la fracción libre de tiroxina registrado por el laboratorio	Continua
T3T	Valor total de la triyodotironina registrado por	Continua

	el laboratorio	
T4T	Valor total de tiroxina registrado por el laboratorio	Continua
Colesterol total	Lípidos total	continua
Triglicéridos	Glicerol que pertenece a familia de los lípidos	continua
HDL	Lipoproteína de alta densidad	continua
LDL	Lipoproteína de baja densidad	continua
Sodio	Electrolito cuya principal concentración es la sérica	Continua
Potasio	Electrolito cuya principal concentración es intracelular	Continua
Cloro	Ion sérico unido al sodio cuya principal concentración es sérica	Continua
Calcio	Ion sérico con papel en múltiples reacciones enzimáticas principalmente el ionizado	Continua
Magnesio	Ion sérico	Continua
PCR	Proteína que se eleva en proceso inflamatorio	Continua
VSG	Velocidad con la que se sedimentan los glóbulos rojos	Continua
Porcentaje de grasa	Valor de contenido de grasa expresado en porcentaje del peso corporal medido por impedanciometría	Continua
Porcentaje de músculo	Valor de contenido de músculo expresado en porcentaje del peso corporal medido por impedanciometría	Continua
Porcentaje de agua	Valor de contenido de agua expresado en porcentaje del peso corporal medido por impedanciometría	Continua

Porcentaje de hueso	Valor de contenido de hueso expresado en porcentaje del peso corporal medido por impedanciometría	Continua
Creatinina	Producto de la degradación excretado en orina.	Continua
Urea	Valor de urea sérica registrado en exámenes de laboratorio	Continua
Albumina sérica	Medición de albumina sérica en resultado de laboratorio.	continua
TGO	Valor de Transaminasa Glutámico oxalacética sérica reportado por el laboratorio	Continua
TGP	Valor de alanina-aminotransferasa sérica reportado por el laboratorio	Continua
Presión arterial sistólica	Presión máxima que se alcanza en la sístole ejercida sobre la pared de los vasos	Continua
Presión arterial diastólica	Mínima presión de la sangre contra las arterias en la diástole. Depende de la resistencia vascular periférica	Continua
PAM	Presión de perfusión tisular, resultado de presión sistólica y diastólica. Presión de perfusión tisular, resultado de presión sistólica y diastólica. $2(TAD) + TAS/3$	Continua
Tabaquismo	Antecedente de consumo de tabaco	
Hipotiroidismo	Disminución o ausencia de enzimas tiroideas	Dicotómica

6.5. Procedimiento.

Se realizará búsqueda de los datos y de las variables de interés en los registros médicos de los últimos 5 años de los usuarios a la clínica de obesidad, con diagnóstico de obesidad, hipotiroidismo y síndrome de apnea obstructiva del sueño de aquellos usuarios de las unidades de medicina interna cuyo diagnóstico de egreso CIE10 de E66.0-E66.9 y E00.1-E00.7

Se obtendrán los datos de somato métricos, paraclínicos y parámetros metabólicos y datos de polisomnografía. Estos datos se almacenarán en medios magnéticos para su análisis.

6.6. Cronograma de actividades.

ETAPA	abril 2016	junio 2016	Julio 2016	Agosto 2016
Diseño del proyecto	+++			
Reclutamiento de pacientes y captura de información		+++		
Análisis			+++	
Resultados y Redacción de Artículo				+++

6.7. Análisis estadístico.

Se realizará estadística descriptiva para las variables cualitativas. Se calcularán frecuencia y prevalencias de las principales comorbilidades. Se hará descripción de la somatometría y de parámetros bioquímicos los cuales se correlacionarán mediante ANOVA y r de Pearson con la presencia o no de comorbilidades y patologías metabólicas. Se calcularán frecuencias de los diferentes estados metabólicos. En caso de no lograr la normalidad de los datos mediante transformaciones logarítmicas o cuadráticas se analizarán las variables cuantitativas con pruebas de kruskal-wallis.

6.8. Aspectos éticos y de bioseguridad.

Este estudio no contempla la intervención o la manipulación de tratamiento de los usuarios de la clínica y del servicio de medicina interna. Únicamente contempla el análisis de los registros ya existentes.

6.9. Relevancia y expectativas.

Conocerlas frecuencias de los diferentes grados de obesidad, hipotiroidismo y

patrón de dislipidemia, y además conocer las frecuencias de sus comorbilidades en nuestro medio.

6.10. Recursos disponibles.

Además del investigador principal, se cuenta con cuatro estudiantes del curso de postgrado de medicina interna para la recolección de los datos.

6.11. Recursos necesarios.

- Recursos humanos. No se requiere.
- Recursos materiales. Formatos de captura de información. Computadora personal. Paquete estadístico SPSS.
- Recursos financieros. No se requiere
- Recursos financieros no se requiere.
- Laboratorio central. No se requiere

7. RESULTADOS

Se estudiaron 120 sujetos diagnosticados con obesidad, de la consulta externa de la Clínica de Atención Integral a Diabetes Y Obesidad (CAIDYO) del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”, de los cuales 81% corresponden al sexo femenino (98). (Tabla 1)

Tabla 10. CARACTERIZACION GENERAL DE PACIENTES

CARACTERIZACION GENERAL (n=120)		
Hombres, n (%)	22	(19%)
Mujeres, n (%)	98	(81%)
Edad, media (DE)	42	(12.22)
Peso (Kg), media (DE)	113	(22.24)
Talla (m), media (DE)	1.61	(10.81)
IMC, media (DE)	43.7	(10.47)
TSH, media (DE)	3.79	(11.18)
Colesterol total, media (DE)	175.04	(36.42)
Triglicéridos, media (DE)	161.53	(76.49)
HDL, media (DE)	40.36	(12.42)
LDL, media (DE)	110.01	(30.19)

Fueron categorizados por IMC y por TSH, y se analizaron los niveles de colesterol total, triglicéridos, HDL y LDL para determinar el impacto de la enfermedad tiroidea sobre el perfil de lípidos.

No hubo diferencias significativas entre la media de colesterol total y triglicéridos respecto al género (p 0.38 y 0.89 respectivamente) (Tabla 2), según análisis de varianza, sin diferencias para HDL y LDL a través de prueba de Kruskal Wallis (p 0.98 y 0.92 respectivamente).

Tabla 11. CATEGORIZACION DE PARAMETROS LÍPIDICOS SEGÚN GENERO, HIPOTIROIDISMO E IMC.

	HDL mg/dL	LDL mg/dL	TRIGLICERIDOS mg/dL	COLESTEROL TOTAL mg/dL
GENERO				
Masculino, media (DE)	39.300 (5.582)	118.45 (20.022)	173.73 (73.664)	179.77 (31.384)
Femenino, media (DE)	40.6 (10.882)	108.201 (31.964)	158.80 (77.488)	173.98 (37.292)
Valor de p	0.98	0.92	0.89	0.38
HIPOTIROIDISMO				
Normal, media (DE)	40.657 (9.344)	109.648 (28.330)	155.80 (76.958)	173.69 (35.819)
Sub clínico, media (DE)	38.516 (10.196)	103.840 (29.410)	183.00 (79.407)	172.08 (24.314)
Clínico, media (DE)	43.667 (19.159)	141.000 (47.222)	157.17 (51.604)	207.50 (66.908)
IMC				
Grado 1, media (DE)	47.90 (11.976)	118.590 (27.195)	138.90 (78.941)	194.20 (26.662)
Grado 2, media (DE)	38.912 (8.774)	101.853 (28.406)	168.41 (76.822)	167.68 (31.238)
Grado 3, media (DE)	40.018 (10.127)	112.524 (31.091)	161.43 (76.839)	175.82 (38.647)

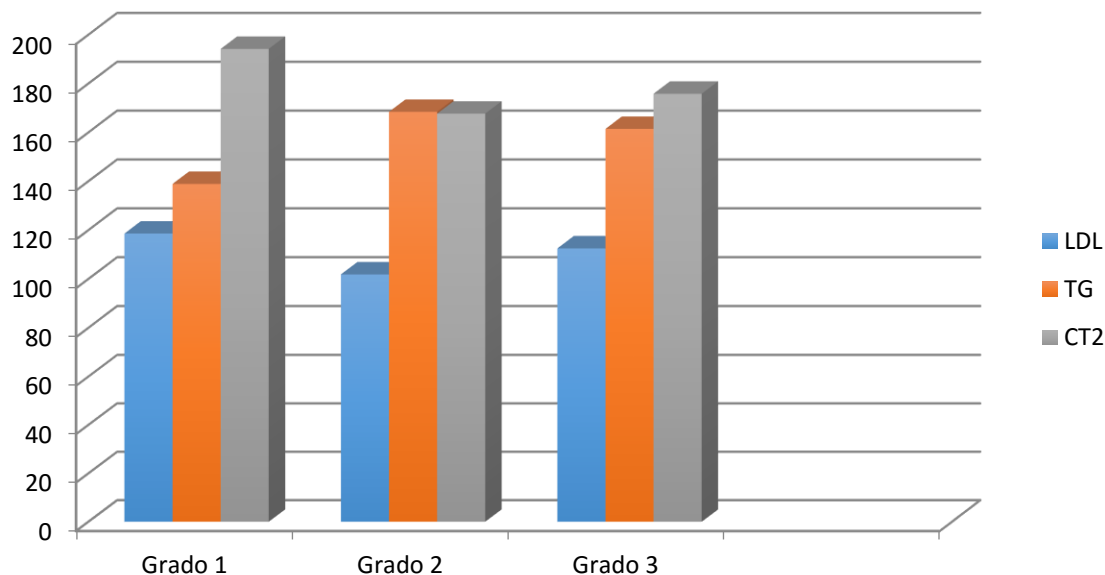
Tabla 12. FRECUENCIA DE DISLIPIDEMIA SEGÚN GRADO DE OBESIDAD Y ENFERMEDAD TIROIDEA

	SIN ENFERMEDAD TIROIDEA (n=89)	HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO (n=25)	HIPOTIROIDISMO (n=6)
COLESTEROL >200 mg/dl			
Obesidad grado 1	4	1	0
Obesidad grado 2	2	1	0
Obesidad grado 3	11	2	4
Total	17 (19%)	4 (16%)	4 (66%)
TRIGLICERIDOS > 150 mg/dl			
Obesidad grado 1	2	1	0
Obesidad grado 2	14	3	0
Obesidad grado 3	20	9	3
Total	36 (40.44%)	13 (52%)	3 (50%)
HDL <40 mg/dl			
Obesidad grado 1	1	1	0
Obesidad grado 2	18	2	0
Obesidad grado 3	27	11	0
Total	46 (51.68%)	14 (56%)	3 (50%)
LDL > 150 mg/dl			
Obesidad grado 1	1	2	0
Obesidad grado 2	0	4	0
Obesidad grado 3	6	8	0
Total	7 (7.86%)	14 (56%)	4 (66%)

Se categorizaron en 3 grados de obesidad según la clasificación de la OMS (grado 1: 10 sujetos, grado 2: 34 sujetos, grado 3: 73 sujetos). No se encontró diferencias significativas por grado de obesidad en los niveles séricos de colesterol total ($p=0.12$), triglicéridos ($p=0.57$) y LDL ($p=0.15$). (Gráfica 1).

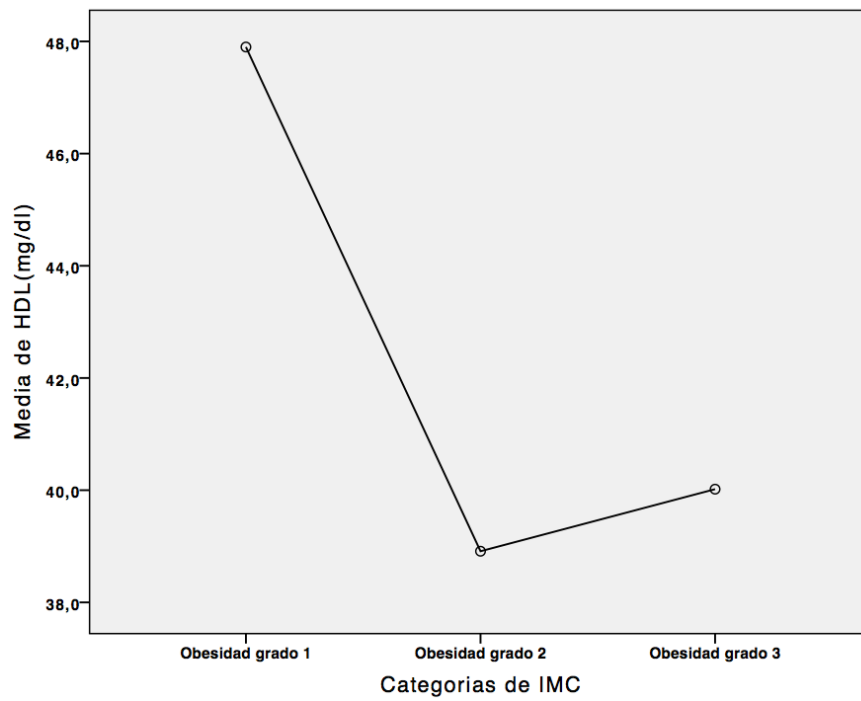
Al análisis se encontró que los pacientes con obesidad grado 2 y 3 presentan niveles séricos de triglicéridos por encima del límite superior del rango aceptado de normalidad (media de 168.4 mg/dL para obesidad grado 2 y 161.43 mg/dL para grado 3).

2. Gráfica 2. NIVELES DE LDL, TG Y CT SEGÚN GRADOS DE OBESIDAD



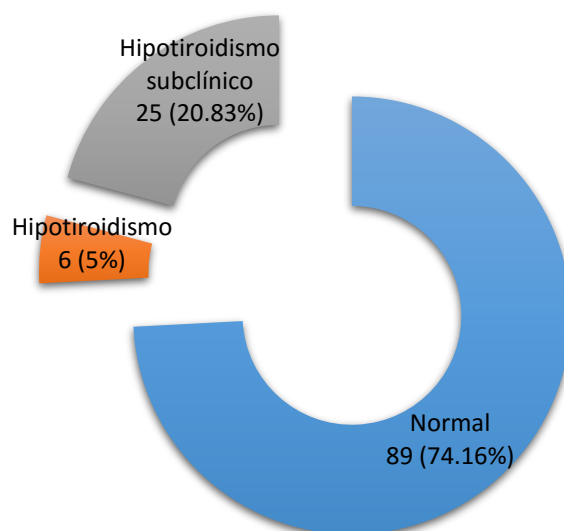
Con respecto al HDL se obtuvieron una media de 47.9mg/dL para obesidad grado 1, 38.9 mg/dL para obesidad grado 2, y 40.0 para obesidad grado 3. En el análisis post hoc los niveles séricos de HDL para obesidad grado 1 son significativamente mayores a los obtenidos en obesidad grado 2 ($p 0.04$), sin existir diferencias significativas entre la media de los niveles séricos de HDL entre obesidad grado 2 y 3. (Gráfico 2)

3. Gráfica 3. NIVELES HDL SEGÚN EL GRADO DE OBESIDAD



Se identificaron 6 casos de hipotiroidismo (5%), 25 de hipotiroidismo subclínico (20.83%), 89 dentro de parámetros normales (74.16%). (Gráfica 3)

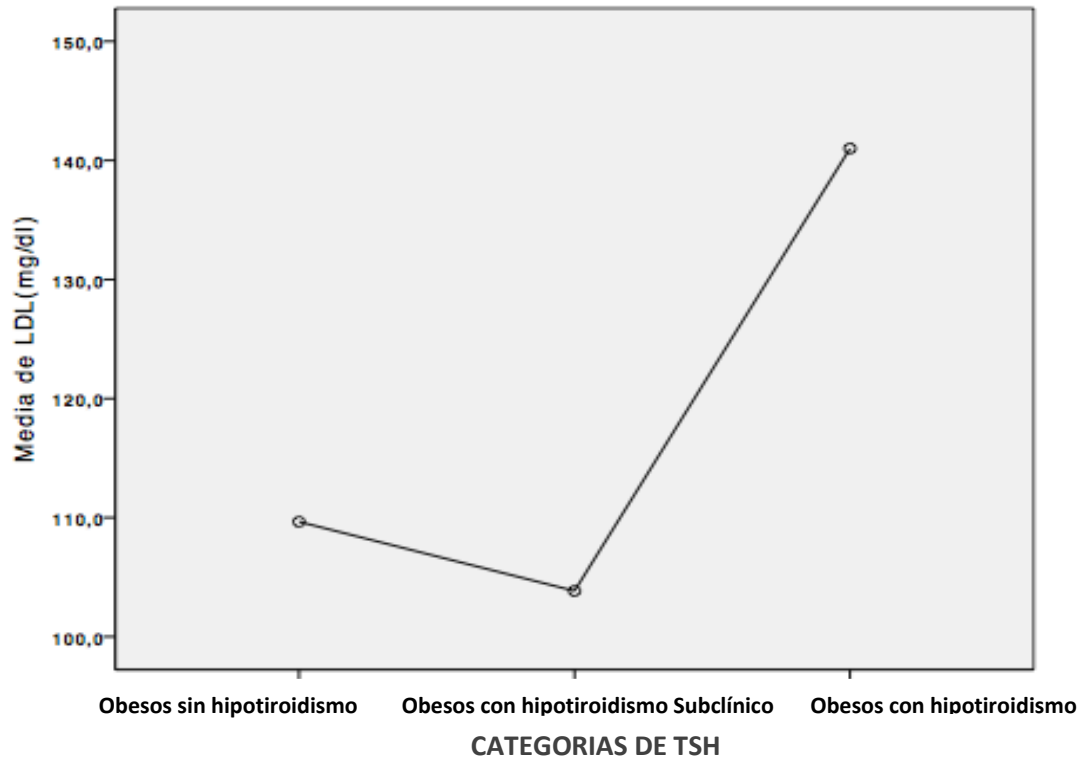
4. Gráfica 4. DISTRIBUCION DE HIPOTIROIDISMO



Se identificó homogeneidad de varianzas en colesterol total y HDL, sin diferencias entre los niveles séricos de los triglicéridos con respecto a la presencia o no de hipotiroidismo e hipotiroidismo subclínico ($p=0.29$), sin embargo, los pacientes con hipotiroidismo presentan una media por encima del límite superior del rango aceptado de normalidad (155.8 mg/dL para obesidad grado 1, 183 mg/dL para grado 2 y 157.17 mg/dL en obesidad grado 3).

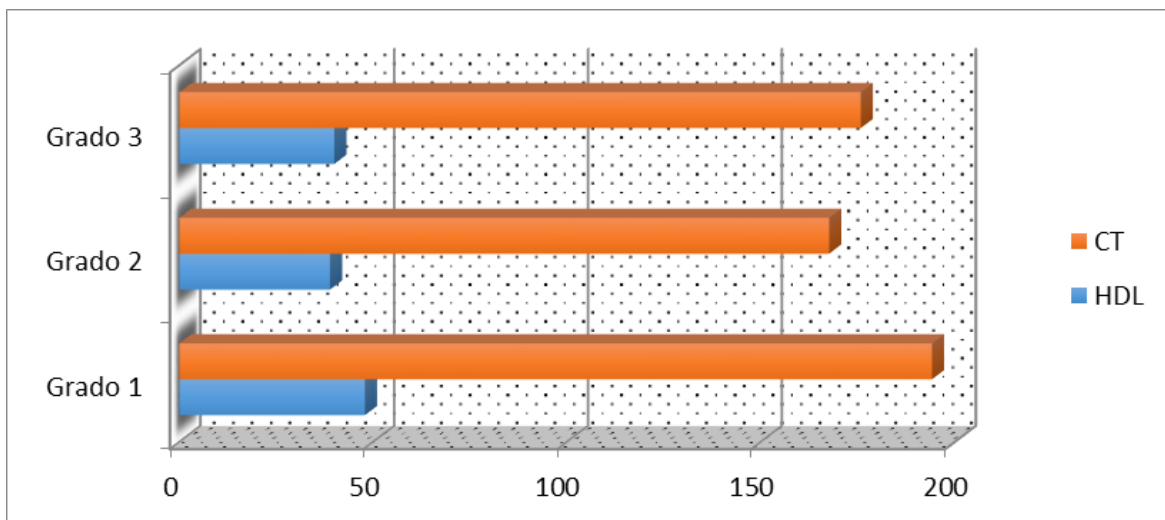
Respecto al colesterol LDL sus niveles séricos son significativamente ($p=0.024$) mayores entre la población de pacientes obesos con hipotiroidismo en comparación con los sujetos obesos sin hipotiroidismo y con hipotiroidismo subclínico ($p=0.046$ y 0.025 respectivamente). No hay diferencias significativas entre los niveles séricos de LDL entre los sujetos sin hipotiroidismo e hipotiroidismo sub clínico. (Gráfico 4)

5. Gráfica 5. NIVELES DE LDL SEGÚN CATEGORIAS DE TSH



Se realizó prueba no paramétrica para niveles séricos de HDL y colesterol total sin encontrarse diferencias significativas (p 0.66 y 0.42 respectivamente) con respecto al grado de obesidad. (Gráfica 5)

6. Gráfica 6. NIVELES DE HDL Y CT SEGÚN GRADO DE OBESIDAD



8. DISCUSIÓN

La dislipidemia es una comorbilidad de especial importancia en el estudio del paciente obeso debido a su relación con el aumento de riesgo cardiovascular, abarcando mayor importancia al ser también un factor susceptible a ser modificado. Varias comorbilidades se ha visto presentan influencia sobre el perfil de lípidos, consideradas entre las más importantes la obesidad y el hipotiroidismo, sin embargo no se ha estudiado la influencia que pudiera tener sobre el mismo la comorbilidad de estas patologías, por lo que se realizó este estudio en el cual se determinó la prevalencia de dislipidemia, así como el patrón de la misma en pacientes obesos con y sin enfermedad tiroidea.

Se analizó un total de 120 pacientes con obesidad quienes contaban con mediciones antropométricas y estudios bioquímicos con perfil lipídico y tiroideo. La mayoría de los sujetos corresponden al sexo femenino (81%), con una edad media de 44 años y un IMC de 43.7 Kg/m².

Del total de la población estudiada el 25.3% presentaron alteración en la función tiroidea (Hipotiroidismo clínico 5% e hipotiroidismo sub clínico 20.83%), con una prevalencia similar a la reportada en series publicadas previamente con una incidencia de 8% para hipotiroidismo primario, 6% para hipotiroidismo subclínico y 23% para alteraciones de la función tiroidea asociadas a la obesidad (definidas en relación a la presencia de TSH elevada con T3 y T4 libres normales sin presencia de anticuerpos antiTPO)(35).

En cuanto a la frecuencia de dislipidemia, al realizar el análisis en pacientes obesos con hipotiroidismo y sin hipotiroidismo, en este estudio se encontró que los pacientes obesos con hipotiroidismo clínico presentan una prevalencia de dislipidemia superior a la de los pacientes sin esta comorbilidad, tanto para colesterol total (19 vs 66%), triglicéridos (40.4 vs 50%) y LDL (7.8 vs 66%), encontrando además un caso de hipertrigliceridemia severa (>400 mg/dL) que corresponde a un sujeto con obesidad grado 3 e hipotiroidismo. En el caso de los

triglicéridos, la prevalencia encontrada en este estudio (50%), fue superior a la reportada en pacientes mexicanos obesos (35.4%) en la encuesta nacional de salud del 2006 (21). En cuanto al LDL, su prevalencia en sujetos hipotiroideos en este estudio (66%), fue mayor que la reportada en la literatura (56.3%) (42). No se cuenta con estudios previos que determinen estos valores en pacientes con la asociación de hipotiroidismo y obesidad.

Considerando esto podemos deducir que la presencia de hipotiroidismo asociado a obesidad incrementa de forma importante la presencia de dislipidemia como comorbilidad asociada, lo cual podría influir directamente en la presencia de enfermedad cardiovascular en esta población.

Al realizar el análisis detallado del perfil lipídico, se encontró que la prevalencia de hipercolesterolemia definida por parámetros bioquímicos es muy superior en los pacientes obesos con hipotiroidismo (66%) al comparados con los pacientes sin hipotiroidismo (incluyendo pacientes con perfil tiroideo normal 17.97% y con hipotiroidismo subclínico 16%). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los niveles de colesterol total ni triglicéridos con respecto al género, grado de obesidad o presencia de enfermedad tiroidea.

Al analizar el perfil de lípidos según el grado de obesidad, se pudo establecer una diferencia significativa entre los pacientes con obesidad grado 1, los cuales presentan niveles mayores de colesterol HDL con respecto a los pacientes con obesidad grado 2 y 3. Teniendo en cuenta el factor cardioprotector que se ha asignado a este tipo de colesterol se podría considerar que los pacientes con obesidad grado 1 podrían tener menor riesgo cardiovascular con respecto a aquellos con un mayor grado de obesidad.

En cuanto a los niveles de triglicéridos, en los pacientes con obesidad grado 2 y 3 se encontraron superiores al rango establecido (150 mg/dL), concordando con el patrón encontrado como característico en la población con obesidad en estudios previos (19)(20)(21)(22).

En este estudio se encontró que los pacientes obesos con enfermedad tiroidea, específicamente los que tienen diagnóstico de hipotiroidismo clínico, presentaron niveles séricos mayores de colesterol LDL, así como una prevalencia mayor de esta alteración (66%), al ser comparados con pacientes obesos sin dicha comorbilidad (7%), haciendo presumible que la asociación de dichas patologías produce un cambio en el patrón de dislipidemia, pasando de un estándar donde en los pacientes obesos predominan los triglicéridos, a uno en el que además de la elevación de estos se encuentran niveles elevados de LDL, con alto riesgo aterogénico, lo que clínicamente podría producir un incremento del ya alto riesgo de una patología cardiovascular asociada a la obesidad. Es necesario continuar estudios a evaluar si existe corrección de dichas alteraciones posterior a tratamiento farmacológico del hipotiroidismo, por otro lado, se deberán tomar muestras más grandes, evaluar tamaño de efecto y comparar con población no obesa.

9. CONCLUSIONES

En la población estudiada la prevalencia de enfermedad tiroidea según criterios bioquímicos es de 25.3% (Hipotiroidismo clínico 5% e hipotiroidismo sub clínico 20.83%), siendo similar a la reportada en estudios previos.

La mayoría de los sujetos del estudio corresponden al sexo femenino (81%), con una edad media de 44 años y un IMC de 43.7 Kg/m².

Al realizar el análisis detallado del perfil lipídico, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los niveles de Colesterol total ni triglicéridos con respecto al género, grado de obesidad o presencia de enfermedad tiroidea.

Al analizar el perfil de lípidos según el grado de obesidad, se pudo establecer una diferencia significativa entre los pacientes con obesidad grado 1, los cuales presentan niveles mayores de colesterol HDL con respecto a los pacientes con obesidad grado 2 y 3. Teniendo en cuenta el factor cardioprotector que se ha asignado a este tipo de colesterol se podría considerar que los pacientes con obesidad grado 1 podrían tener menor riesgo cardiovascular con respecto a aquellos con un mayor grado de obesidad.

En cuanto a los niveles de triglicéridos, en los pacientes con obesidad grado 2 y 3 se encontraron por encima del rango establecido de normalidad, siendo estos resultados similares a estudios previos, concordando con el patrón encontrado como característico en la población con obesidad.

Los pacientes obesos con enfermedad tiroidea, específicamente los que tienen diagnóstico de hipotiroidismo clínico, presentaron niveles séricos mayores de colesterol LDL al ser comparados con pacientes obesos sin dicha comorbilidad o con hipotiroidismo subclínico, haciendo presumible que la asociación de dichas patologías produce un cambio en el patrón de dislipidemia, pasando de un estándar en el que predominan los triglicéridos a uno en el que además de la elevación de estos se encuentran niveles elevados de LDL, produciendo un claro patrón de “dislipidemia aterogénica”, lo que clínicamente podría producir un

incremento del ya alto riesgo de una patología cardiovascular asociada a la obesidad.

10. Bibliografía

1. World Health Organization (WHO). (2000). Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. World Health Organization Technical Report Series, 894, i–xii, 1–253.
2. Garvey, W. T., Garber, A. J., Mechanick, J. I., Bray, G. A., Dagogo-Jack, S., Einhorn, D... Umpierrez, P. On Behalf Of The Ace Obesity Scientific Committee. (2014). American association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology position statement on the 2014 advanced framework for a new diagnosis of obesity as a chronic disease. *Endocrine Practice : Official Journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*, 20(9), 977–89.
3. James, W. P. T. (2008). WHO recognition of the global obesity epidemic. *International Journal of Obesity*, 32, S120–S126.
4. De María, E.J. (2007). Bariatric Surgery for Morbid Obesity. *N Engl J Med* 2007; 356:2176-83.
5. Secretaría de Salud. (2012). Prevención, Diagnóstico y Tratamiento del Sobrepeso y la Obesidad Exógena. Guías de Práctica Clínica, Actualización 2012, 2–82.
6. Lozano, R., Gómez-Dantés, H., Garrido-Latorre, F., Jiménez-Corona, A., Campuzano-Rincón, J. C., Franco-Marina, F... Murray, C. (2013). La carga de enfermedad, lesiones, factores de riesgo y desafíos para el sistema de salud en México. *Salud Pública de México*, 55(6), 580–594.
7. Barquera, S., Campos-Nonato, I., Hernández-Barrera, L., Pedroza-Tobías, A., & Rivera-Dommarco, J. A. (2013). Prevalencia de obesidad en adultos mexicanos, ENSANUT 2012. *Salud Publica de México*, 55(SUPPL.2), 151–160.
8. Instituto Mexicano para la Competitividad. (2015). Kilos de más, pesos de menos. Los costos de la obesidad en México. Enero, 46.
9. Cawley, J., & Meyerhoefer, C. (2012). The medical care costs of obesity: An instrumental variables approach. *Journal of Health Economics*, 31(1), 219–230.
10. Rtveladze, K., Marsh, T., Barquera, S., Sánchez Romero, L. M., Levy, D., Meléndez, G... Brown, M. (2014). Obesity prevalence in Mexico: impact on health and economic burden. *Public Health Nutrition*, 17(01), 233–239.

-
11. J. Larry Jameson. L. De Groot. (2016). *Endocrinology adult and pediatric*. El Sevier, 7 ed.
 12. Lenzi, A., Migliaccio, S., & Donini, L. (2015). *Multidisciplinary Approach to Obesity: From Assessment to Treatment*. Cham: Springer International Publishing.
 13. Troyo-Barriga, P. (2004). *Obesidad y dislipidemias*, 140(2).
 14. Grundy, S. M. (2006). Atherogenic dyslipidemia associated with metabolic syndrome and insulin resistance. *Clinical Cornerstone*, 8 Suppl 1, S21–7.
 15. Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson J.L, Loscalzo J. (2016). *Harrison. Principios de Medicina Interna*, 19e. McGraw-Hill Interamericana editores, S.A. de C.V.
 16. Burke, G. L., Jacobs, D. R., Sprafka, J. M., Savage, P. J., Sidney, S., & Wagenknecht, L. E. (1990). Obesity and overweight in young adults: the CARDIA study. *Preventive Medicine*, 19(4), 476–88.
 17. Gillum, R. F., Mussolino, M. E., & Madans, J. H. (2001). Body fat distribution, obesity, overweight and stroke incidence in women and men--the NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders: Journal of the International Association for the Study of Obesity*, 25(5), 628–38.
 18. Secretaria de Salud de México. Dirección General de Epidemiología. (1996). *Encuesta nacional de enfermedades crónicas 1993*. Secretaria de Salud.
 19. Aguilar-Salinas, C. A., Rojas, R., Gómez-Pérez, F. J., Valles, V., Franco, A., Olaiz, G., Tapia, R., Sepúlveda, J., Rull, J. A. (2002). Características de los casos con dislipidemias mixtas en un estudio de población: Resultados de la Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas. *Salud Publica de México*, 44(6), 546–553.
 20. Aguilar-Salinas, C. A., Olaiz, G., Valles, V., Torres, J. M., Gómez Pérez, F. J., Rull, J. A., ... Sepulveda, J. (2001). High prevalence of low HDL cholesterol concentrations and mixed hyperlipidemia in a Mexican nationwide survey. *Journal of Lipid Research*, 42(8), 1298–307.
 21. Aguilar-Salinas, C. A., Gómez-Pérez, F. J., Rull, J., Villalpando, S., Barquera, S., & Rojas, R. (2010). Prevalence of dyslipidemias in the Mexican National Health and Nutrition Survey 2006. *Salud Pública de México*, 52(2), S44–S53.

-
22. Rivera, J.A., Hernández, M., Aguilar, C., Vadillo, F., Murayama, C. (2012). *Obesidad en México: recomendaciones para una política de Estado*. Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), Dirección General de Publicaciones y Fomento Editorial; México D.F. p.7-13.
23. Baynes, J., Dominiczak, H. (2014). *Medical Biochemistry*. El Sevier, 4th ed. Chapter 18, 214-235.
24. *Tratamiento de las DISLIPIDEMIAS Evidencias Recomendaciones*, D. (n.d.). GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA gpc.
25. Jameson, L., De Groot, L., Kretser, D., Giudice, L., Grossman, A., Melmed, S., Potts, J., Weir, G. (2016). *Endocrinology: Adult and Pediatric*. Elsevier. Seventh Edition.
26. Danforth, E., Horton, E. S., O'Connell, M., Sims, E. A., Burger, A. G., Ingbar, S. H., ... Vagenakis, A. G. (1979). Dietary-induced alterations in thyroid hormone metabolism during overnutrition. *The Journal of Clinical Investigation*, 64(5), 1336–47.
27. Elena, M., Ortiz-De Zárata, M., Patricia De Santillana-Hernández, S., Del Pilar Torres-Arreola, L., Angélica Gómez-Díaz, R., Rivera-Moscoso, R., & Sosa-Caballero, A. (2012). Diagnóstico y tratamiento del hipotiroidismo primario en adultos. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*, 50(1), 71–80.
28. Garber, J., Cobin, R., Gharib, H., Hennessey, J., Klein, I., Mechanick, J., ... Woeber, K. (2012). *Clinical Practice Guidelines for Hypothyroidism in Adults: Cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association*.
29. Gharib, H., Tuttle, R. M., Baskin, H. J., Fish, L. H., Singer, P. A., & McDermott, M. T. (2005). Subclinical thyroid dysfunction: a joint statement on management from the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Thyroid Association, and the Endocrine Society. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 90(1), 581–5; discussion 586–7.
30. MPJ. Vanderpump, WMG. Tunbridge, JM. French. The incidence of thyroid disorders in the community: A twenty-year follow-up of the Wickham survey. *Clin Endocrinol* 43:55-68, 1995.
31. C. Wang, L. Crapo. The epidemiology of thyroid disease and implication for screening. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1997;26:189–218

-
32. Aoki, Y., Belin, R. M., Clickner, R., Jeffries, R., Phillips, L., & Mahaffey, K. R. (2007). Serum TSH and total T4 in the United States population and their association with participant characteristics: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES 1999-2002). *Thyroid : Official Journal of the American Thyroid Association*, 17(12), 1211–23.
33. Surks, M. I., & Hollowell, J. G. (2007). Age-specific distribution of serum thyrotropin and antithyroid antibodies in the US population: implications for the prevalence of subclinical hypothyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 92(12), 4575–82.
34. Armando, G., Meléndez, G., Betanzos, R. R., Pedraza, V. S., Segovia, A., Francisca, C., ... Montaña, S. A. (2010). Artículo de revisión Hipotiroidismo. *Medicina Interna de México*, 26(5), 462–471.
35. Montoya-Morales, D. S., de los Ángeles Tapia-González, M., Alamilla-Lugo, L., Sosa-Caballero, A., Muñoz-Solís, A., & Jiménez-Sánchez, M. (2015). [Alterations of the thyroid function in patients with morbid obesity]. *Revista Médica Del Instituto Mexicano Del Seguro Social*, 53 Suppl 1, S18–22.
36. Willard, D. L., Leung, A. M., & Pearce, E. N. (2014). Thyroid function testing in patients with newly diagnosed hyperlipidemia. *JAMA Internal Medicine*, 174(2), 287–9.
37. Viguierie, N., Millet, L., Avizou, S., Vidal, H., Larrouy, D., & Langin, D. (2002). Regulation of human adipocyte gene expression by thyroid hormone. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 87(2), 630–4.
38. Rizos, C. V, Elisaf, M. S., & Liberopoulos, E. N. (2011). Effects of thyroid dysfunction on lipid profile. *The Open Cardiovascular Medicine Journal*, 5, 76–84.
39. Pearce, E. N. (2004). Hypothyroidism and dyslipidemia: modern concepts and approaches. *Current Cardiology Reports*, 6(6), 451–6.
40. Rodondi, N., Newman, A. B., Vittinghoff, E., de Rekeneire, N., Satterfield, S., Harris, T. B., & Bauer, D. C. (2005). Subclinical hypothyroidism and the risk of heart failure, other cardiovascular events, and death. *Archives of Internal Medicine*, 165(21), 2460–6.

-
41. Nice. (2008). Lipid modification Cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease.
42. O'Brien, T., Dinneen, S. F., O'Brien, P. C., & Palumbo, P. J. (1993). Hyperlipidemia in patients with primary and secondary hypothyroidism. *Mayo Clinic Proceedings*, 68(9), 860–6.