



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

**Frecuencia de hipotiroidismo subclínico en
pacientes pediátricos obesos con y sin síndrome
metabólico**

TESIS

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN:**

PEDIATRIA

PRESENTA:

Dra. Eréndira Villanueva Ortega.

TUTOR DE TESIS:

DRA. GUADALUPE NAYELY GARIBAY NIETO

TUTOR METODOLÓGICO:

DRA. PATRICIA MEDINA BRAVO



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

**Frecuencia de hipotiroidismo subclínico en
pacientes pediátricos obesos con y sin síndrome
metabólico**

DIRECTOR DE TESIS

Dra. Guadalupe Nayely Garibay Nieto
Médica adscrita al servicio de Endocrinología Pediátrica
Hospital Infantil de México Federico Gómez



ASESOR METODOLÓGICO

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

Dra. Patricia Medina Bravo
Médica adscrita al servicio de Endocrinología Pediátrica
Hospital Infantil de México Federico Gómez

AGRADECIMIENTOS

A mis padres que me dieron los principios y los valores que hasta el momento han guiado mis pasos.

A Rogelio Zapata que me ha brindado paciencia, amor, tranquilidad, apoyo incondicional y sobriedad.

A mis hermanas por hacerme reír, por dejarme compartir sus triunfos y fracasos. Las quiero.

A mi bisabuelo paterno que no conocí y sin embargo admiro por sus hazañas y osadías; su ejemplo me recuerda que no hay imposibles.

A los pacientes del Hospital Infantil de México que han sido mis maestros, mis amigos, cómplices y ejemplo de valentía, madurez, ternura y sabiduría.

A la Dra. Nayeli Garibay y la Dra. Patricia Medina, mil gracias por su tiempo, dedicación y paciencia.

A mis maestros que sin pedir nada a cambio me han compartido de su experiencia, me han brindado su paciencia y me han guiado en estos tres años.

A mis compañeros residentes que han sido mi familia, mis hermanos, mis amigos, sepan que a muchos de ustedes los recordaré con cariño siempre y definitivamente me llevo amigos de toda la vida.

A la Dra. América Miranda y la Dra. Yadira Pastrana por ayudarme a poner una gran cereza en el pastel, mil gracias.

INDICE

I	Resumen	3
II	Planteamiento del problema	6
III	Antecedentes	7
IV	Objetivo	17
V	Hipótesis	17
VI	Justificación	18
VII	Material y métodos	19
VIII	Resultados	34
IX	Discusión	37
X	Conclusiones	38
XI	Anexos	39
XII	Bibliografía	40

RESUMEN

INTRODUCCIÓN.- La epidemia mundial de obesidad infantil que se ha presentado en las últimas décadas, es responsable de las diferentes enfermedades pediátricas que alguna vez solamente veíamos en pacientes adultos, como el síndrome metabólico. Ha sido definido como una combinación de factores como son: la resistencia a la insulina, hipertensión, dislipidemia, intolerancia a la glucosa, estado protrombótico, estado proinflamatorio y otras alteraciones metabólicas asociadas con un alto riesgo de aterosclerosis en adultos. Aproximadamente el 85% de los niños obesos en edad escolar, permanecen obesos en la edad adulta; además se piensa que la obesidad infantil incrementa el riesgo de morbilidad así persista o no obeso durante la edad adulta.

Aún no existe una definición de síndrome metabólico en niños y adolescentes universalmente aceptada y los estudios realizados en pacientes pediátricos han sido adaptados de los criterios para pacientes adultos, tomando en cuenta los valores normales para edad y género.

El hipotiroidismo subclínico se define como una condición asintomática que se caracteriza por niveles altos de hormona estimulante de tiroides (TSH) y niveles de hormonas tiroideas libres normales. El hipotiroidismo subclínico también ha sido sugerido como factor de riesgo para enfermedad cardiovascular.

JUSTIFICACIÓN .- La obesidad es un factor de riesgo en el desarrollo de síndrome metabólico y enfermedad cardiovascular.

Estudios epidemiológicos en población adulta han evidenciado que los pacientes con síndrome metabólico muestran una frecuencia elevada de hipotiroidismo subclínico, que a su vez, se ha considerado como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de enfermedad cardiovascular. Los pacientes con obesidad muestran a su vez una mayor prevalencia de hipotiroidismo subclínico, en un estudio en pacientes obesos pediátricos se encontró una frecuencia de 12%.

El presente estudio tiene como objetivo analizar la frecuencia de hipotiroidismo subclínico en pacientes obesos con y sin síndrome metabólico, con la finalidad de buscar una asociación entre ambas condiciones que sabemos incrementan por sí mismas el riesgo de enfermedad cardiovascular.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.- ¿Existe mayor frecuencia de hipotiroidismo subclínico en pacientes pediátricos obesos con síndrome metabólico que en aquellos sin síndrome metabólico?

HIPÓTESIS.- Existe una mayor frecuencia de hipotiroidismo subclínico en pacientes obesos con síndrome metabólico en comparación con sus contrapartes sin síndrome metabólico.

DISEÑO.-Transversal comparativo retrolectivo

MATERIAL Y MÉTODO.- Universo de estudio: Revisión de expedientes de pacientes pediátricos obesos de 2 a 18 años que acuden a la clínica de obesidad del departamento de Endocrinología Pediátrica del hospital infantil de México.

Tamaño de la muestra: Se calculó con el programa STATA V.11.0, con un poder de 80% para una prueba de una cola, $\alpha= 0.05$, esperando encontrar una frecuencia de hipotiroidismo subclínico de 12% más en pacientes obesos con síndrome metabólico comparado con sus contrapartes sin síndrome metabólico. Se calculó un total de 59 pacientes por grupo.

Selección de muestra: En ambos grupos se incluyeron pacientes de ambos sexos con edades de 2 a 18 años e IMC mayor o igual a la percentila 95, en un grupo se incluyo a los pacientes con síndrome metabólico mediante tres de las clasificaciones más utilizadas en pediatría (Cook, Ferranti e IDF) y en el otro grupo a sus contrapartes sin síndrome metabólico.

Los criterios de exclusión fueron: Aquellos que reciban algún tratamiento farmacológico que pueda modificar la función tiroidea o dislipidemia. Que hayan recibido tratamiento para tiroidopatía, dislipidemias o HTA. Que presenten daño renal, hepático o cardiaco previos. Que no se encuentre los valores de variables disponibles en el expediente clínico en el caso de pacientes en estudio retrolectivo

Variable dependiente.- Síndrome metabólico (Criterios de Ferranti, Cook e IDF)

Variable independiente.- Hipotiroidismo subclínico definido por T3 y T4 totales normales, T4 libre normal y TSH aumentada ($4 - 10\mu\text{U/ml}$)

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.- Estadística descriptiva, medidas de tendencia central y dispersión. Prueba t de Student para muestras independientes, para comparar concentraciones séricas de lípidos, glucosa y cifras de tensión



arterial, entre ambos grupos y concentraciones de hormonas tiroideas. Para comparación entre variables cualitativas se utilizará prueba de X^2 . Análisis univariado: correlación de Pearson para evaluar la asociación del hipotiroidismo subclínico en obesos con y sin síndrome metabólico.

RESULTADOS.- Se logró un total de 130 pacientes, de los cuales 53 (40.8%) corresponden al género masculino y 77 (59.2%) al género femenino. De los 130 pacientes 105 (80.8%) con función tiroidea normal y 25 (19.2%) con hipotiroidismo subclínico. De acuerdo a la clasificación se encontró 73% de pacientes con síndrome metabólico según Ferranti, 46.15% según Cook, y 41.53% por IDF. Se encontró una mayor frecuencia de hipotiroidismo subclínico en pacientes con síndrome metabólico definido por Ferranti de 21.05% vs. 14.28% sin síndrome metabólico, pero sin diferencias estadísticas. Síndrome metabólico definido por IDF y Cook con frecuencia menor de hipotiroidismo subclínico (16.66%) vs sus contrapartes sin síndrome metabólico (21.05 – 21.42%). Se encontró correlación positiva entre insulina e índice de resistencia a la insulina, índice cintura/talla se asoció con niveles de T3 baja que traduce riesgo cardiovascular en base a incremento a resistencia a la insulina.

CONCLUSIONES.- En este estudio encontramos una frecuencia global de Hipotiroidismo subclínico en pacientes obesos del 19.20%. No encontramos una asociación entre el hipotiroidismo subclínico y síndrome metabólico, independientemente de la definición utilizada. La mayor asociación entre hipotiroidismo subclínico y factores de riesgo cardiometabólicos se encontró en relación con niveles elevados de insulina.

Se encontró correlación positiva entre hipotiroidismo subclínico con un incremento en el índice de resistencia a la insulina medido por HOMA. No existió correlación entre la presencia de Síndrome metabólico o hipotiroidismo subclínico con la variable IMC o z-IMC, lo cual denota que las alteraciones son independientes del peso. Consideramos indispensable en nuestra serie de pacientes obesos realizar una evaluación más exhaustiva de la función tiroidea con la finalidad de detectar si el hipotiroidismo subclínico debe considerarse como un factor de riesgo independiente en el riesgo cardiometabólico y eventualmente diseñar estrategias de intervención.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Existe mayor frecuencia de hipotiroidismo subclínico en pacientes pediátricos obesos con síndrome metabólico que en aquellos sin síndrome metabólico?

ANTECEDENTES

La epidemia mundial de obesidad infantil que se ha presentado en las últimas décadas, es responsable de las diferentes enfermedades pediátricas que alguna vez solamente veíamos en pacientes adultos, como el síndrome metabólico.¹ Ha sido definido como una combinación de factores como son: la resistencia a la insulina, hipertensión, dislipidemia, intolerancia a la glucosa, estado protrombótico, estado proinflamatorio y otras alteraciones metabólicas asociadas con un alto riesgo de aterosclerosis en adultos.^{1,2}

El síndrome metabólico ha recibido ya varios nombres, es conocido también como síndrome X, el cuarteto letal, síndrome de resistencia a la insulina y síndrome metabólico, que se ha propuesto para describir la interrelación que existe entre obesidad, resistencia a la insulina, hipertensión, dislipidemia, diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular aterosclerótica.³

La urbanización, dietas poco saludables y el incremento en el estilo de vida sedentario han contribuido a incrementar la prevalencia de obesidad infantil. Las iniciativas de tratamiento actuales están basadas en programas escolares dirigidas a la actividad física y a la dieta a fin de disminuir la adiposidad.⁴

La obesidad, particularmente central (región abdominal), ha sido identificada como factor clave en la etiología de la diabetes mellitus tipo 2. El pronóstico de riesgo de salud asociado con obesidad en individuos jóvenes ha sido mejorado en base a la medición de circunferencia de cintura y percentila de índice de masa corporal.^{4, 5} Se ha determinado que los niños con una circunferencia de cintura mayor a la percentila 90, presentan múltiples factores de riesgo comparados con los que tienen una circunferencia menor a dicha percentila.⁷

El índice de masa corporal es usado con frecuencia para definir la obesidad clínica, que a diferencia de los adultos donde ya se tiene un valor de corte establecido, en los niños se establece el diagnóstico de obesidad cuando se obtiene un índice de masa corporal por arriba de la percentila 95 tomando en cuenta la edad y género del paciente.⁸

Como ya se ha mencionado anteriormente, una distribución central de la grasa corporal se ha asociado con un mayor riesgo de morbilidad y mortalidad y más importantemente se ha observado aumento en el riesgo de mortalidad por enfermedades cardiovasculares en adultos cuyo índice de masa corporal durante la adolescencia era mayor a la percentila 75.⁸

En estudios de autopsia realizados a individuos jóvenes se ha establecido una fuerte asociación entre factores de riesgo cardiovascular y estadios tempranos de aterosclerosis coronaria.¹²

En el estudio de Bogalusa se encontró que los niveles altos de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y el índice de masa corporal eran factores de riesgo significativo para el engrosamiento de capa íntima y media de la arteria carótida (IMT) en la adultez. Así como en la propia adultez los factores de alto riesgo



fueron los niveles de LDL, de lipoproteínas de alta densidad (HDL) y la presión arterial sistólica. La relevancia de este estudio es que encontraron que el engrosamiento de la íntima y media en la carótida en adultos jóvenes asintomáticos se asoció con presencia de factores de riesgo cardiovascular presentes desde la niñez.¹²

Los hallazgos histológicos muestran una infiltración de macrófagos en los vasos coronarios aún en la infancia temprana. El desarrollo de células espumosas como resultado de la modificación de LDL por monocitos – macrófagos es considerado como un indicador de aterosclerosis temprana. Tanto el estudio de Pathobiological determinants of atherosclerosis in Youth (PDAY) como el Bogalusa heart study muestran que la aterosclerosis inicia en la niñez y su extensión y severidad se asocian con factores de riesgo cardiovasculares, particularmente con los niveles de LDL.¹²

La asociación de obesidad con enfermedades crónicas en adultos es bien conocida, en particular con enfermedades cardiovasculares. Una de las enfermedades cardiovasculares asociadas con obesidad es la hipertensión. En estudios a la población se ha estimado un riesgo mayor al 75% en hipertensión, que está directamente relacionado con obesidad.¹¹ Incluso en niños obesos se encuentra cifras de presión arterial más alta que en niños de peso normal, incluso en pacientes obesos normotensos, se ha observado que tan solo la obesidad, es un factor de riesgo para el futuro desarrollo de hipertensión arterial.¹¹ Un estudio realizado en escolares entre 8 y 13 años reveló que la prevalencia de hipertensión arterial fue mayor entre los niños hispanos con sobrepeso.

Se calcula en el 2005, que a nivel mundial existen 1.6 billones de adultos con sobrepeso, y al menos 400 millones de ellos tienen obesidad. La prevalencia de sobrepeso en niños y adolescentes también es alarmante, se calcula que hay 155 millones, de los cuales 30 a 45 millones tienen obesidad.¹¹ Lo cual es alarmante tomando en cuenta la gran cantidad de comorbilidades especialmente crónicas asociadas a obesidad, que entre otras cosas eleva los costos del cuidado de la salud.

Ya para el 2007 había en todo el mundo 22 millones de menores de 5 años con sobrepeso. En la actualidad, más del 75% de los niños obesos o con sobrepeso viven en países de ingresos bajos y medianos.⁶

El 50 a 80% de 250 millones de pacientes diabéticos adultos en todo el mundo tienen riesgo de mortalidad por enfermedad cardiovascular, Aquellos que tienen además síndrome metabólico duplican dicho riesgo y hasta tres veces el riesgo de complicaciones cardiovasculares. Además los adultos con síndrome metabólico tienen cinco veces más riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2.⁴

Se estima que en Estados Unidos los costos económicos anuales por gastos médicos generados como resultado de complicaciones de la obesidad en adultos es de aproximadamente 70 millones de dólares. Y se piensa que al menos 30 millones de dólares se gasta en dietas y programas para perder peso.⁸

Múltiples factores se ha relacionado con la alta incidencia de obesidad infantil. Tanto los factores genéticos/endógenos como ambientales/exógenos contribuyen al desarrollo de obesidad a una edad temprana⁸. Entre los factores genéticos se encuentran los polimorfismos y/o mutaciones en cualquiera de los siguientes: receptor β - adrenérgico, leptina, Ob-R, Factor de necrosis tumoral (TNF), gen de la proopiomelanocorticotropina (POMC), receptor de la melanocorticotropina (MC4R), neuropéptido Y (NPY) y receptores de NPY; todos estos factores suelen asociarse con mucho mayor frecuencia a obesidad mórbida. Entre los factores ambientales se encuentra el incremento en actividades sedentarias (ver televisión), disminución de la actividad física, cambio a comidas rápidas, preempaquetadas con alto contenido calórico, la soledad y problemas de índole psicosocial y familiar.⁸

Aproximadamente el 85% de los niños obesos en edad escolar, permanecen obesos en la edad adulta; además se piensa que la obesidad infantil incrementa el riesgo de morbilidad así persista o no obeso durante la adultez.⁸

Las comorbilidades asociadas a la obesidad infantil son las siguientes:⁸

- Psicosociales – psiquiátricas: Baja autoestima, aislamiento social, autoagresión, suicidio, promiscuidad, adicciones a drogas y alcohol, bulimia, atracones, tabaquismo, enuresis.
- Cardiovascular: Ateroesclerosis, hipertensión
- Endocrino y ginecológico: Hiperinsulinemia, resistencia a la insulina, diabetes tipo 2, pubertad precoz, ovarios poliquísticos, dismenorrea
- Metabólico: Dislipidemia, esteatosis hepática
- Respiratorio: Hipoventilación, apnea obstructiva del sueño, ronquido
- Ortopédico: Deslizamiento de la epífisis femoral, coxa vara, enfermedad de Blount, enfermedad de Legg Calve Perthes, gota
- Otras: Paroniquia, acantosis nigricans, estría rubra, algunas formas de cáncer.

Como ya se ha comentado, la obesidad es la enfermedad crónica más importante en los niños y dentro de ella, la resistencia a la insulina es la alteración metabólica más común, relacionada con la obesidad.¹³

La resistencia a la insulina es un estado en el cual cierta cantidad de insulina produce una respuesta biológica subnormal. Particularmente está caracterizada por una disminución de la habilidad de la insulina para estimular el uso de la glucosa por los músculos y por el tejido adiposo, y para suprimir la producción de la glucosa hepática. Se cree que en la etiología de la resistencia a la insulina se encuentran involucrados factores tanto genéticos como ambientales.¹³

La obesidad representa el mayor factor de riesgo en el desarrollo de resistencia a la insulina tanto en niños como en adolescentes.^{13,14}

El tejido adiposo parece jugar un papel muy importante en la patogénesis de la resistencia a la insulina. Los adipocitos producen ácidos grasos no

esterificados que inhiben el metabolismo de los carbohidratos vía competencia del sustrato y alteración en la señalización intracelular de la insulina.¹³

La adiponectina es una de las citocinas más comunes producidas por el tejido adiposo, con un importante efecto sensibilizador asociado con propiedades anti – aterogénicas. Los niveles bajos de adiponectina han sido asociados en la patogénesis de resistencia a la insulina y del síndrome metabólico.^{13,15}

El tejido adiposo también produce factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), un factor inflamatorio que altera la acción de la insulina en diferentes niveles en forma intracelular. La interleucina 6 (IL-6) es otra citocina inflamatoria que se libera del tejido adiposo y sus niveles se encuentran incrementados en la obesidad. La IL-6 estimula la producción hepática de proteína C reactiva (PCR) y esto puede explicar el estado inflamatorio asociado a obesidad.^{13,15}

Como parte de la participación de la resistencia a la insulina en los factores cardiovasculares se ha visto, que la insulina tiene un efecto mediado en el sistema nervioso simpático y en la reabsorción renal de sodio, los cuales han sido sugeridos como los potenciales vínculos entre la resistencia a la insulina y el incremento de la presión arterial.¹³

En niños obesos, la resistencia a la insulina se ha asociado con un perfil de lípidos anormal, caracterizado por hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, niveles bajos de HDL, lo cual en conjunto incrementa el riesgo de desarrollo temprano de aterosclerosis.^{13,16} También se ha sugerido a la esteatosis como manifestación hepática del síndrome metabólico.^{1,13}

Aún no existe una definición de síndrome metabólico en niños y adolescentes universalmente aceptada y los estudios realizados en pacientes pediátricos han sido adaptados de los criterios para pacientes adultos, tomando en cuenta los valores normales para edad y género.^{3,4}

Establecer una definición sencilla de síndrome metabólico en niños y adolescentes es problemático. La presión sanguínea, niveles de lípidos y las variables antropométricas cambian con la edad y el desarrollo puberal. Tan solo la pubertad interviene en la distribución corporal de grasa y se sabe que disminuye la sensibilidad a la insulina.⁴

La resistencia a la insulina ha sido asociada con el desarrollo de ovarios poliquísticos, una disfunción ovulatoria asociada con hiperandrogenismo. Las niñas obesas con síndrome de ovarios poliquísticos tienen un 50% menos de sensibilidad a la insulina que sus controles (pacientes obesas sin síndrome de ovarios poliquísticos), con un alto riesgo de progresión a diabetes mellitus tipo 2.¹³

También se ha sugerido a la resistencia a la insulina como potencial factor de riesgo para el desarrollo de problemas respiratorios como el asma en niños y adolescentes con obesidad severa.¹³

La forma de valorar la resistencia a la insulina es por medio de hiperinsulinemia euglucémica y una prueba simple de tolerancia a la glucosa intravenosa.¹³

Existen diferentes clasificaciones para síndrome metabólico en niños, entre las cuales se encuentra la Clasificación de Cook, de Ferranti e IDF (International Diabetes Federation).⁴

Clasificación de Ferranti¹³:

Número de factores de riesgo	≥3
Obesidad abdominal	Circunferencia de cintura ≥percentila 75
Hipertensión arterial	≥ percentila 90 para edad, sexo y talla
Dislipidemia	triglicéridos ≥100mg/dL
Intolerancia a la glucosa	≥110mg/dL glucosa en ayuno
Hipoalfalipoproteinemia (HDL)	≤50mg/dL

Clasificación de Cook³⁷:

	≥3 criterios
Circunferencia de cintura	≥ percentila 90
Triglicéridos	≥ 110 mg/dL
HDL	≤40 mg/dL
Tensión arterial	≥ percentila 90 para edad, sexo y talla



Glucosa en ayuno	≥110mg/dL
-------------------------	-----------

Una de las más recientes definiciones del síndrome metabólico fue publicada por la International Diabetes Federation (IDF)⁴. Este grupo de expertos recomienda tomar en cuenta los siguientes criterios:

Clasificación de IDF⁴:

Grupo de Edad	Obesidad (circunferencia de cintura)	Triglicéridos	HDL	Tensión arterial	Glucosa (ayuno)
6 < 10 años	≥ percentila 90				
10 < 16	≥ percentila 90 o el valor en adulto (si este es más bajo)	≥ 150 mg/dL	≤ 40 mg/dL	sistólica ≥130 o diastólica ≥85 mmHg	≥100 mg/dL o diabetes tipo 2 (DMT2)
>16	≥94cm hombres ≥80cm mujeres	≥ 150 mg/dL o con tratamiento para hipertrigliceridemia	≤ 40 mg/dL hombres ≤50 mg/dL mujeres	sistólica ≥130 o diastólica ≥85 mmHg o diagnóstico de hipertensión	≥100 mg/dL o diabetes tipo 2 (DMT2)

De acuerdo a la International Diabetes Federation se requiere la presencia de obesidad central más dos de los otros criterios para establecer el diagnóstico de síndrome metabólico.^{1,4}

Dentro del análisis de resultados del Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III), se encontró que en pacientes adolescentes con síndrome metabólico, los factores presentes con mayor frecuencia fue:

niveles bajos de lipoproteínas de alta densidad (HDL), hipertrigliceridemia y obesidad central, mientras que la hiperglucemia e hipertensión fueron infrecuentes.⁹

En este mismo estudio se vio que el 63.4% de los adolescentes tiene al menos una anomalía metabólica, y el 9.2% cumplió con criterios para establecer el diagnóstico de síndrome metabólico, de los cuales 9.5% fueron del género masculino y 8.9% del femenino. Dentro del grupo de los pacientes con sobrepeso y obesos 1 de cada 3 cumplió con criterios para síndrome metabólico; lo cual corresponde con los hallazgos en investigaciones en pacientes adultos jóvenes en donde se encontró síndrome metabólico en 8% a 12% de personas no obesas, y en pacientes obesos la prevalencia fue de 34% a 41%.⁹ La prevalencia del síndrome metabólico en la población pediátrica no es particularmente alta (4%), pero si observamos esta prevalencia en la población pediátrica con sobrepeso y obesidad observamos que desde un 30 a 50% de los individuos pertenecientes a este grupo tienen síndrome metabólico.¹³

De acuerdo a la NHANES III, los niños y niñas México – Americanos tienen una circunferencia de cintura mayor comparado con los afroamericanos y los Europeo- Americanos.^{5,9}

La Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) 2006 también revela que el sobrepeso y la obesidad han seguido aumentando en todas las edades, regiones y grupos socioeconómicos, por lo que se colocan entre los problemas de salud pública más importantes.

México tiene una de las prevalencias de sobrepeso y obesidad más altas del mundo. La prevalencia de sobrepeso y obesidad a nivel nacional en niños de 5 a 11 años fue de 26%, 26.8% en niñas y 25.9% en niños. La ciudad de México, la región centro y la región norte muestran una prevalencia por arriba de la nacional. La prevalencia en la ciudad de México es de 36.1% en varones y 34.2% en mujeres.

En el grupo de 5 a 11 años de edad la región con mayor prevalencia de sobrepeso fue la ciudad de México con 25.8% de niños y 22.1% en niñas, con una mayor prevalencia a la edad de 6 años (44.9%). La prevalencia de obesidad es mayor tanto en la ciudad de México como en el norte del país, 12.1% de las niñas y 10.3% de los niños, con una mayor prevalencia en el grupo de 9 años (20.8%).

La prevalencia nacional de sobrepeso y obesidad en adolescentes de 12 a 19 años fue de 32.5% en mujeres y 31.2% en varones, lo cual representa 5,891,400 adolescentes en esta condición clínica. El sobrepeso en 21.2% y obesidad en 9.6%. La prevalencia combinada de sobrepeso y obesidad es más alta en la región norte del país, con 33.1% en varones y 36.3% en mujeres. Las mujeres adolescentes de las regiones norte (36.3%), centro (33.6%) y Ciudad de México (35.1%) se encuentran con valores por encima de la prevalencia nacional.

PREVALENCIA DE SOBREPESO Y OBESIDAD EN MÉXICO

	ENSANUT 1999	ENSANUT 2006
Escolares	24.9%	35.1%

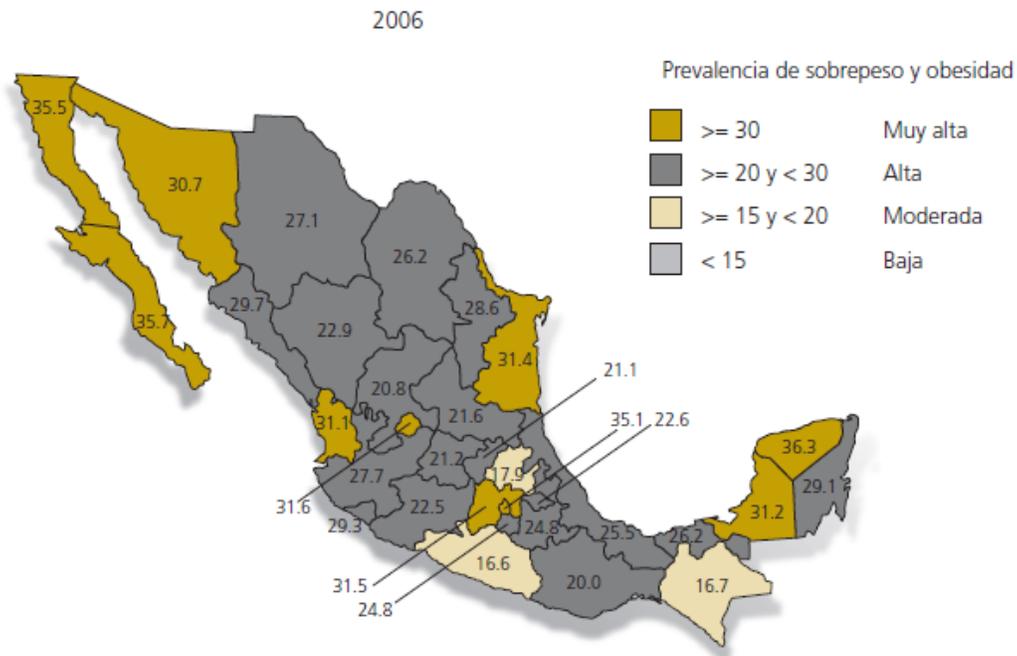


Ilustración 1. Distribución de prevalencia y obesidad en población escolar (5 a 11 años) por entidad federativa, (Fuente ENSANUT 2006)

El hipotiroidismo subclínico se define como una condición asintomática que se caracteriza por niveles altos de hormona estimulante de tiroides (TSH) y niveles de hormonas tiroideas libres normales.^{17,18} El hipotiroidismo subclínico también ha sido sugerido como factor de riesgo para aterosclerosis, enfermedades metabólicas como hiperlipidemia, hipertensión, un bajo grado de inflamación e hipercoagulabilidad.¹⁷

En un estudio realizado en el departamento de medicina interna del Goztepe Training and Research Hospital en Estambul, Turquía se estudio la prevalencia de hipotiroidismo subclínico en pacientes con síndrome metabólico y sin síndrome metabólico. Encontrando que la prevalencia de síndrome metabólico e hipotiroidismo subclínico fue del 53.6% (mujeres 40.7% y hombres 12.9%),

mientras que la prevalencia de hipotiroidismo subclínico en los pacientes del grupo control representó un 11.5% (mujeres 10% y hombres 1.5%). Todo ello representa que cerca de una sexta parte de los pacientes con síndrome metabólico presenta en forma asociada hipotiroidismo subclínico.¹⁷

El hipotiroidismo es una condición clínica que lleva a hipertensión, dislipidemia y alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos. Sin embargo, también se ha reportado que estas anormalidades pueden ser revertidas mediante terapia de reemplazo con levotiroxina.¹⁷

El hipotiroidismo clínico es un estado de resistencia a la insulina, debido a los defectos en la habilidad de la insulina para incrementar la utilización de glucosa en los tejidos periféricos, principalmente el músculo.¹⁸

En el hipotiroidismo subclínico, los efectos de la insulina en el metabolismo de la glucosa se ha reportado como contradictorios. Sin embargo en un estudio clínico realizado en pacientes con hipotiroidismo clínico, hipotiroidismo subclínico y en eutiroideos; se encontró que los niveles de insulina en plasma tanto en ayuno como postprandial se reportaron altos en pacientes con hipotiroidismo clínico y subclínico, en comparación con los eutiroideos que tuvieron niveles normales. En cuanto a la medición del nivel de glucosa en plasma no hubo diferencia en alguno de los grupos. Como hallazgo se observó niveles de prolactina incrementados asociados con la manifestación de resistencia a la insulina.¹⁸

El índice de HOMA (glucosa en ayuno x insulina en ayuno/22.5) refleja resistencia a la insulina durante el ayuno (principalmente resistencia a la insulina en el hígado), mientras que el índice de Matsuda refleja sensibilidad a la insulina durante el postprandio (principalmente sensibilidad a la insulina en los tejidos periféricos).¹⁸

Se encontró aumentado el índice de HOMA en pacientes con hipotiroidismo clínico (1.97 ± 0.22) y en el hipotiroidismo subclínico (1.99 ± 0.13), mientras que en los eutiroideos fue de 1.27 ± 0.16 . El índice de Matsuda se encontró disminuido en pacientes con hipotiroidismo clínico (3.89 ± 0.36) y en hipotiroidismo subclínico (4.26 ± 0.48), mientras que en los eutiroideos fue de 7.76 ± 0.87 .¹⁸

En diversos estudios se ha encontrado elevación significativa de hormona estimulante de tiroides en pacientes obesos y con sobrepeso en comparación con los pacientes eutiroideos.¹⁹

Todos los aspectos relacionados con el metabolismo de lípidos, incluyendo síntesis, movilización y degradación están influenciados por las hormonas tiroideas, pero en particular la degradación está más afectada que la síntesis. El hipotiroidismo es una causa bien conocida de hiperlipidemia, y la



dislipidemia más frecuente es la hipercolesterolemia, principalmente debida a un incremento en la concentración de lipoproteínas de baja densidad (LDL). También asociado al hipotiroidismo se encuentra el incremento de las concentraciones plasmáticas de la lipoproteína (a), la cual ha demostrado tener un efecto trombogénico y teratogénico; y a su vez se han visto estudios estadísticos en los cuales se observa un incremento del riesgo cardiovascular ante las concentraciones plasmáticas elevadas de esta lipoproteína. El tratamiento con sustitución hormonal mejora la dislipidemia y las enfermedades coronarias asociadas a hipotiroidismo. Al mejorar los niveles de TSH con L-tiroxina a rangos normales se disminuye el colesterol total 0.4mmol/L, lo que produce una reducción de 6% de los niveles de colesterol total en pacientes hipercolesterolémicos, lo cual secundariamente reduce el riesgo de isquemia miocárdica.²¹

Reinher y Andler, en un estudio donde se midió perfil tiroideo en 119 niños obesos, se encontró que 12% tenían niveles de TSH elevados, 15% tenían niveles de T3 elevados y 11% tenían concentraciones de T4 mayor a dos desviaciones estándar. Otro hallazgo fue que los pacientes que bajaban de peso, a largo plazo se observaba una disminución de los niveles de T3 y T4 pero no de los niveles de TSH.²³

En un estudio realizado a pacientes obesas eutiroideas se encontró que los niveles de hormona estimulante de tiroides (TSH) y el índice de masa corporal se relacionan positivamente. Y parece relacionarse el valor de TSH con el grado de obesidad. De hecho en los individuos con un índice de masa corporal mayor a 40kg/m² se demostró niveles de TSH significativamente más altos que en individuos con obesidad leve.^{34, 35}

OBJETIVO

Evaluar si existe asociación entre el hipotiroidismo subclínico y el síndrome metabólico en pacientes pediátricos obesos.

HIPÓTESIS

Existe una mayor frecuencia de hipotiroidismo subclínico en pacientes obesos con síndrome metabólico en comparación con sus contrapartes sin síndrome metabólico.

JUSTIFICACIÓN

La obesidad es el principal factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad aterosclerótica, y resistencia a la insulina.

Particularmente llama la atención que en estudios realizados en pacientes adultos jóvenes asintomáticos, se les ha encontrado ya con datos de aterosclerosis y existe el antecedente de importancia que durante la niñez cursaron con factores de riesgo muy importantes para enfermedades cardiovasculares, como es el antecedente de obesidad y de hipercolesterolemia dependiente de LDL (lipoproteínas de baja densidad).

Aunque se conoce la asociación entre la obesidad y las enfermedades ateroscleróticas cardiovasculares, no son bien conocidos los mecanismos por los cuales se genera.

Uno de los mecanismos podría ser el hipotiroidismo subclínico, el cual podría estar relacionado con una mayor frecuencia de alteraciones metabólicas

En niños obesos hay pocos estudios de la función tiroidea y su asociación con alteraciones metabólicas. De hecho hasta el momento solo se encuentra un estudio donde se busca la asociación entre hipotiroidismo subclínico y síndrome metabólico.

Dada la importancia del riesgo cardiovascular asociado a obesidad, resistencia a la insulina, síndrome metabólico y muy probablemente hipotiroidismo clínico y subclínico consideramos de relevancia estudiar si existe esta relación en niños. Ya que como se ha expuesto anteriormente, la obesidad infantil inicia el proceso de enfermedad aterosclerótica en el adulto, independientemente de que este continúe o no obeso.

El presente estudio tiene como objetivo analizar la frecuencia de hipotiroidismo subclínico en pacientes obesos con síndrome metabólico con la finalidad de buscar una asociación entre ambas condiciones que sabemos incrementan por sí mismas el riesgo de enfermedad cardiovascular.



MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio: Transversal comparativo retrolectivo

Fuente: La captura de datos se obtuvo de los expedientes de los pacientes que acuden a la clínica de obesidad del servicio de Endocrinología del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Tamaño de la muestra: Se calculó con el programa STATA V.11.0, en base a la siguiente fórmula:

$$n = \frac{[Z_{\alpha} * \sqrt{2p(1-p)} + Z_{\alpha} * \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)}]^2}{(p_1 - p_2)^2}$$

Con un poder de 80% para una prueba de una cola, $\alpha = 0.05$, esperando encontrar una frecuencia de hipotiroidismo subclínico de 12% más en pacientes obesos con síndrome metabólico comparado con sus contrapartes sin síndrome metabólico. Se calculó un total de 59 pacientes por grupo.

Criterios de inclusión

Grupo 1

- Ambos sexos
- Edades de 2 a 18 años
- Obesos (IMC \geq p95)
- Con diagnóstico de Síndrome metabólico definido por la presencia de 3 de los 5 factores de riesgo cardiometabólicos (Se clasificó a los pacientes en base a tres de las definiciones más utilizadas en pediatría: Cook, Ferranti e IDF).

Grupo 2

- Ambos sexos
- Edades 2 a 18 años
- Obesos (IMC \geq p95)
- Sin diagnóstico de Síndrome metabólico definido por la presencia de 3 de los 5 factores de riesgo cardiometabólicos (Se clasificó a los

pacientes en base a tres de las definiciones más utilizadas en pediatría: Cook, Ferranti e IDF).

Criterios de exclusión

- Aquellos que recibieran algún tratamiento farmacológico que pudiera modificar la función tiroidea
- Que hubiesen recibido tratamiento para tiroidopatía, dislipidemias o HTA
- Que presentaran daño renal, hepático o cardíaco previos
- Que no se encontrara los valores de variables disponibles en el expediente clínico en el caso de pacientes en estudio retrolectivo

Variable dependiente

Síndrome metabólico (Clasificado de acuerdo a criterios de Ferranti, Cook e IDF)

Criterios de Ferranti

Número de factores de riesgo	≥3
Obesidad abdominal	Circunferencia de cintura ≥percentila 75
Hipertensión arterial	≥ percentila 90 para edad, sexo y talla
Dislipidemia	triglicéridos ≥100mg/dL
Intolerancia a la glucosa	≥110mg/dL glucosa en ayuno
Hipoalfalipoproteinemia (HDL)	≤50mg/dL

Criterios de acuerdo a IDF (International Diabetes Federation)

Grupo de Edad	Obesidad (circunferencia de cintura)	Triglicéridos	HDL	Tensión arterial	Glucosa (ayuno)
6 < 10 años	≥ percentila 90				
10 < 16	≥ percentila 90 o el valor en adulto (si este es más bajo)	≥ 150 mg/dL	< 40 mg/dL	sistólica ≥130 o diastólica ≥85 mmHg	≥100 mg/dL o diabetes tipo 2 (DMT2)
>16	≥94cm hombres ≥80cm mujeres	≥ 150 mg/dL o con tratamiento para hipertrigliceridemia	≤ 40 mg/dL hombres ≤50 mg/dL mujeres	sistólica ≥130 o diastólica ≥85 mmHg o diagnóstico de hipertensión	≥100 mg/dL o diabetes tipo 2 (DMT2)

Criterios de Cook

	≥3 criterios
Circunferencia de cintura	Mayor o igual percentila 90
Triglicéridos	Mayor o igual 110 mg/dL
HDL	Menor o igual a 40 mg/dL
Tensión arterial	Mayor o igual a percentila 90 para edad, sexo y talla
Glucosa en ayuno	Mayor o igual a 110mg/dL

Variable independiente

Hipotiroidismo subclínico

T3 Total **normal**

T4 total **normal**

T4 libre **normal**

TSH aumentada ($\geq 4\mu\text{U/ml}$ - $\leq 10\mu\text{U/ml}$)

Variables potencialmente confusoras:

Edad

Estado puberal

Género

Análisis estadístico

- Estadística descriptiva, medidas de tendencia central y dispersión
- Prueba t de Student para muestras independientes, para comparar concentraciones séricas de lípidos, glucosa y cifras de tensión arterial, entre ambos grupos y concentraciones de hormonas tiroideas.
- Para comparación entre variables cualitativas se utilizará prueba de X^2
- Análisis univariado: correlación de Pearson para evaluar la asociación del hipotiroidismo subclínico en obesos con y sin síndrome metabólico.

DEFINICIÓN OPERATIVA DE VARIABLES

Índice de masa corporal.-Se calculó utilizando la fórmula de Quetelet. $IMC = \text{peso (Kg)} / \text{talla (m}^2\text{)}$, calculando percentilas y valores de z score mediante epi info versión 3.5.1

Hipotiroidismo subclínico.- Niveles de TSH entre 4 y 10mUI/mL, con niveles normales de T4L y T3L.

Índice HOMA.- $\text{Glucosa en ayuno} \times \text{insulina en ayuno} / 22.5$

Síndrome metabólico.- Definido por tres o más factores de riesgo definidos de acuerdo a clasificación de Ferranti, de Cook o IDF (International Diabetes Federation).

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 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: metros.

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

Circunferencia de cadera.- Se midió a nivel de trocánter mayor utilizando 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 durante 5 minutos. Con un esfigmomanómetro calibrado y con un brazalete que cubriera los 2/3 del brazo derecho, se realizaron tres mediciones con un intervalo de 5 minutos entre cada una, promediándose los valores de las dos últimas tomas. 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

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

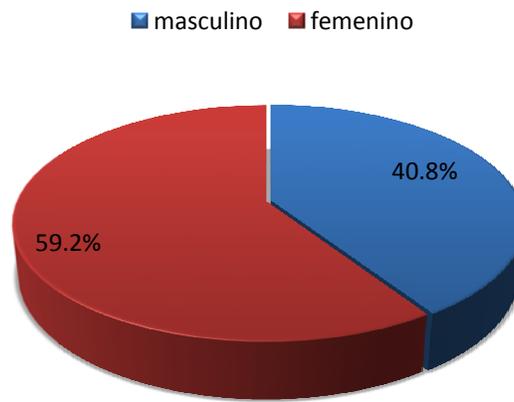
Colesterol LDL (C-LDL).- Calculado mediante la fórmula de Friedewald modificada por De Long. Escala de medición: cuantitativa, continua. Unidad de medición: mg /dl

Triglicéridos.- Determinado mediante espectrofotometría con técnica cinética dicromática (340,383 nm). Escala de medición: cuantitativa, continua. Unidad de medición: mg /dl

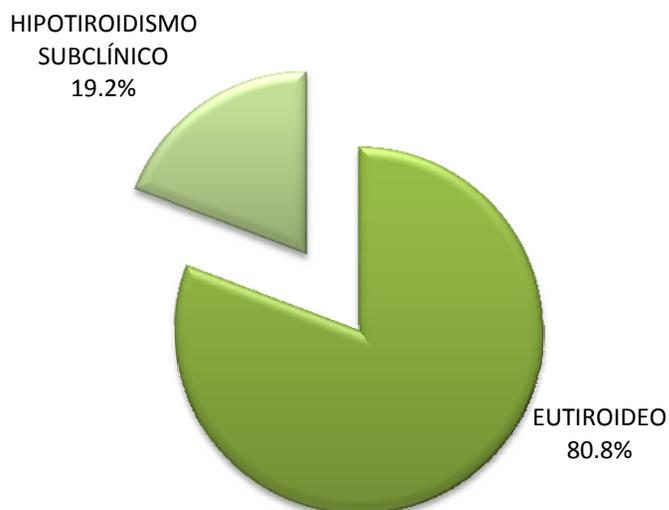
RESULTADOS

Se recabaron los datos de un total de 130 pacientes, de los cuales el 40.8% corresponde al género masculino (53 pacientes), y 59.2% del género femenino (77).

Distribución por género



De acuerdo a la función tiroidea, se encontró que 105 pacientes (80.8%) son normotiroideos y en 25 (19.2%) se encontró hipotiroidismo subclínico.



Clasificación de Síndrome metabólico según Ferranti y su asociación con hipotiroidismo subclínico

SÍNDROME METABÓLICO		SIN SÍNDROME METABÓLICO	
95 (73%)		35 (26.92%)	
Hipotiroidismo subclínico	Eutiroideo	Hipotiroidismo subclínico	Eutiroideo
20 (21.05%)	75 (78.94%)	5 (14.28%)	30 (85.71%)

Clasificación de Síndrome metabólico según Cook y su asociación con hipotiroidismo subclínico

SÍNDROME METABÓLICO		SIN SÍNDROME METABÓLICO	
60 (46.15%)		70 (53.84%)	
Hipotiroidismo subclínico	Eutiroideo	Hipotiroidismo subclínico	Eutiroideo
10 (16.66%)	50 (83.33%)	15 (21.42%)	55 (78.57%)

Clasificación de Síndrome metabólico según IDF y su asociación con hipotiroidismo subclínico

SÍNDROME METABÓLICO		SIN SÍNDROME METABÓLICO	
54 (41.53%)		76 (58.46%)	
Hipotiroidismo subclínico	Eutiroideo	Hipotiroidismo subclínico	Eutiroideo
9 (16.66%)	45 (83.33%)	16 (21.05%)	60 (78.94%)

Características de los pacientes. Expresadas en medias \pm desviación estándar.

	MASCULINO n= 53	FEMENINO n= 77	TOTAL n= 130
Edad (años)	11.07 \pm 3.11	12.91 \pm 2.69	12.16 \pm 3
Peso (Kg)	75.96 \pm 31.77	79 \pm 21.88	77.76 \pm 26.29
Talla (cm)	147.20 \pm 18.45	153.32 \pm 1.26	150.82 \pm 14.87
IMC (Kg/m2)	33.72 \pm 8.79	33.04 \pm 6.42	33.31 \pm 7.46
Z score IMC	2.60 \pm 0.83	2.22 \pm 0.33	2.38 \pm 0.62
Cintura (cm)	95.63 \pm 12.27	95.64 \pm 11.86	95.63 \pm 11.98
Cadera (cm)	98.26 \pm 15.16	103.87 \pm 14.48	101.59 \pm 14.96
Tensión arterial sistólica (mmHg)	111.66 \pm 13.15	108.25 \pm 10.28	109.64 \pm 11.61
Tensión arterial diastólica (mmHg)	69.92 \pm 8.14	69.82 \pm 8.24	69.86 \pm 8.17
Frecuencia cardiaca (lpm)	83.77 \pm 9.38	84.43 \pm 8.5	84.16 \pm 8.84
Estadio de Tanner	2.32 \pm 1.41	3.45 \pm 1.35	2.99 \pm 1.48
T4 ng/DI	13.22 \pm 29.57	8.5 \pm 2.49	10.43 \pm 19.01
T3 ng/dL	180.54 \pm 43.35	148.03 \pm 44.56	161.28 \pm 46.73
TSH μUI/ml	3.33 \pm 2.22	2.76 \pm 1.57	2.99 \pm 1.88
T4 libre (ng/dL)	3.78 \pm 17.25	2.11 \pm 2.67	2.79 \pm 11.17
Colesterol total (mg/dL)	168.53 \pm 37.96	164.96 \pm 36.18	166.42 \pm 36.81
HDL (mg/dL)	43.49 \pm 12.41	40.04 \pm 8.66	41.44 \pm 10.45
LDL (mg/dL)	104.86 \pm 40.01	206.88 \pm 27.13	106.06 \pm 32.86
Triglicéridos (mg/dL)	133.36 \pm 60.36	139.10 \pm 64.10	136.76 \pm 62.43
Glucosa (mg/dL)	87.66 \pm 8.56	86.91 \pm 9.18	87.21 \pm 8.91
Insulina basal (UI)	22.86 \pm 31.7	22.57 \pm 14.87	22.69 \pm 23.14
Índice cintura/talla	0.65 \pm 0.08	0.62 \pm 0.067	0.63 \pm 0.076

Asociación de variables en pacientes con y sin síndrome metabólico expresados mediante mediana \pm desviación estándar. **Ferranti**

	SÍNDROME METABÓLICO n= 95	SIN SÍNDROME METABÓLICO n= 35	IC 95		p
			superior	inferior	
Edad (años)	12.21 \pm 2.94	12.02 \pm 3.19	1.42	-1.05	0.762
Peso (Kg)	78.05 \pm 24.92	76.98 \pm 30.09	12.49	-10.34	0.851
Talla (cm)	151.56 \pm 14.39	148.84 \pm 16.16	8.94	-3.5	0.385
IMC (Kg/m2)	33.25 \pm 7.22	33.51 \pm 8.18	2.88	-3.4	0.868
Z score IMC	2.37 \pm 0.60	2.39 \pm 0.67	0.23	-0.27	0.877
Cintura (cm)	96.43 \pm 11.8	93.47 \pm 12.39	7.8	-1.88	0.226
Cadera (cm)	102.4 \pm 14.82	99.38 \pm 15.36	9.04	-3.0	0.320
Tensión arterial sistólica (mmHg)	109.63 \pm 11.60	109.66 \pm 11.82	4.62	-4.6	0.991
Tensión arterial diastólica (mmHg)	70.25 \pm 8.70	68.80 \pm 6.51	4.27	-1.3	0.309
T4 (ng/dL)	10.86 \pm 22.23	9.24 \pm 1.63	6.18	-2.94	0.482
T3 (ng/dL)	162.13 \pm 48.59	158.98 \pm 41.87	20.41	-14.12	0.718
TSH (μ UI/ml)	3.06 \pm 1.81	2.81 \pm 2.06	1.04	-0.53	0.523
T4 libre (ng/dL)	3.32 \pm 13.04	1.34 \pm 0.31	4.64	-0.67	0.142
Colesterol total (mg/dL)	166.89 \pm 36.69	165.11 \pm 37.64	16.57	-13.01	0.811
HDL (mg/dL)	41.55 \pm 11.24	41.17 \pm 8.03	3.91	-3.17	0.834
LDL (mg/dL)	106.21 \pm 34.48	105.66 \pm 28.46	12.44	-11.35	0.928
Triglicéridos (mg/dL)	138.95 \pm 62.58	130.83 \pm 62.55	32.85	-16.62	0.514
Glucosa (mg/dL)	86.92 \pm 9.39	88 \pm 7.51	2.09	-4.2	0.502
Insulina basal (UI)	22.24 \pm 18.23	23.91 \pm 33.33	10.31	-13.65	0.779
Índice cintura/talla	0.64 \pm 0.07	0.63 \pm 0.07	0.03	-0.22	0.599

p= <0.05

Asociación de variables en pacientes con y sin síndrome metabólico expresados mediante mediana \pm desviación estándar. **Cook**

	SÍNDROME METABÓLICO n= 60	SIN SÍNDROME METABÓLICO n= 70	IC 95		p
			superior	inferior	
Edad (años)	12.81 \pm 2.33	11.60 \pm 3.38	2.21	0.21	0.018
Peso (Kg)	83.55 \pm 23.07	72.80 \pm 27.98	19.61	1.88	0.018
Talla (cm)	154.77 \pm 11.20	147.44 \pm 16.76	12.22	2.44	0.004
IMC (Kg/m2)	34.36 \pm 7.03	32.42 \pm 7.74	4.5	-0.632	0.138
Z score IMC	2.31 \pm 0.37	2.43 \pm 0.77	0.084	-0.32	0.244
Cintura (cm)	97.87 \pm 10.67	93.72 \pm 12.77	8.22	0.085	0.045
Cadera (cm)	104.63 \pm 13.29	98.97 \pm 15.90	10.72	0.59	0.029
Tensión arterial sistólica (mmHg)	111.57 \pm 10.78	107.99 \pm 12.11	7.55	-0.39	0.077
Tensión arterial diastólica (mmHg)	72 \pm 8.38	68.03 \pm 7.57	6.76	1.17	0.006
T4 (ng/dL)	8.07 \pm 2.47	12.45 \pm 25.72	1.78	-10.54	0.161
T3 (ng/dL)	153.41 \pm 45.20	168.03 \pm 47.29	1.46	-30.69	0.074
TSH (μ UI/ml)	3.21 \pm 2	2.8 \pm 1.76	1.07	-0.24	0.219
T4 libre (ng/dL)	4.45 \pm 16.36	1.37 \pm 0.30	7.30	-1.14	0.150
Colesterol total (mg/dL)	167.37 \pm 43.84	165.60 \pm 29.81	15.03	-11.50	0.792
HDL (mg/dL)	41.91 \pm 12.89	41.04 \pm 7.85	4.66	-2.92	0.650
LDL (mg/dL)	105.46 \pm 37.79	106.57 \pm 28.23	10.64	-12.87	0.852
Triglicéridos (mg/dL)	140.85 \pm 70.09	133.26 \pm 55.32	29.79	-14.61	0.499
Glucosa (mg/dL)	86.40 \pm 9.76	87.91 \pm 8.11	1.63	-4.66	0.344
Insulina basal (UI)	25.96 \pm 27.64	19.89 \pm 18.18	14.36	-2.21	0.149
Índice cintura/talla	0.63 \pm 0.065	0.64 \pm 0.086	0.020	-0.03	0.654

p= <0.05

Asociación de variables en pacientes con y sin síndrome metabólico expresados mediante mediana \pm desviación estándar. **IDF**

	SÍNDROME METABÓLICO n= 54	SIN SÍNDROME METABÓLICO n= 76	IC 95		p
			superior	inferior	
Edad (años)	12.12 \pm 2.69	12.19 \pm 3.22	0.96	-1.09	0.901
Peso (Kg)	77.67 \pm 24.52	77.82 \pm 27.64	8.96	-9.26	0.974
Talla (cm)	152.41 \pm 12.31	149.7 \pm 16.44	7.70	-2.28	0.284
IMC (Kg/m2)	32.68 \pm 7.12	33.77 \pm 7.7	1.50	-3.69	0.405
Z score IMC	2.3 \pm 0.37	2.44 \pm 0.74	0.056	-0.33	0.160
Cintura (cm)	95.47 \pm 12.62	95.75 \pm 11.59	4.02	-4.59	0.896
Cadera (cm)	100.94 \pm 15.03	102.04 \pm 15	4.19	-6.40	0.680
Tensión arterial sistólica (mmHg)	110.20 \pm 12.29	109.24 \pm 11.17	5.14	-3.21	0.647
Tensión arterial diastólica (mmHg)	71.11 \pm 8.44	68.97 \pm 7.91	5.3	-0.76	0.147
T4 (ng/dL)	8.06 \pm 2.42	12.10 \pm 24.71	1.64	-9.72	0.161
T3 (ng/dL)	160.69 \pm 44.9	161.7 \pm 48.28	15.32	-17.33	0.903
TSH (μUI/ml)	2.68 \pm 1.81	3.21 \pm 1.9	0.11	-1.18	0.107
T4 libre (ng/dL)	4.39 \pm 17.16	1.66 \pm 1.84	7.43	-1.97	0.249
Colesterol total (mg/dL)	163.63 \pm 41.8	168.39 \pm 32.97	8.79	-18.32	0.487
HDL (mg/dL)	42.39 \pm 12.37	40.78 \pm 8.86	5.51	-2.29	0.415
LDL (mg/dL)	101.46 \pm 36.76	109.33 \pm 29.6	4.13	-19.86	0.196
Triglicéridos (mg/dL)	135.43 \pm 63.49	137.71 \pm 62	19.89	-24.46	0.839
Glucosa (mg/dL)	86.4 \pm 8.45	87.79 \pm 9.22	1.71	-4.48	0.377
Insulina basal (UI)	23.10 \pm 27.55	22.4 \pm 19.61	9.39	-7.97	0.872
Índice cintura/talla	0.63 \pm 0.073	0.64 \pm 0.079	0.01	-0.043	0.218

p= <0.05

Asociación entre síndrome metabólico definido por **Ferranti** e hipotiroidismo subclínico, expresado en medias \pm desviación estándar. Se realizó T de student para muestras independientes.

	SÍNDROME METABÓLICO n= 95	SIN SÍNDROME METABÓLICO n= 35	IC 95		p
			superior	inferior	
T4	10.86 \pm 22.23	9.24 \pm 1.63	6.18	-2.94	0.482
T3	162.13 \pm 48.59	158.98 \pm 41.87	20.41	-14.22	0.718
TSH	3.06 \pm 1.81	2.81 \pm 2.06	1.04	-0.53	0.523
T4 libre	3.32 \pm 13.04	1.34 \pm 0.31	4.64	-0.67	0.142

p= <0.05

Asociación entre síndrome metabólico definido por **Cook** e hipotiroidismo subclínico, expresado en medias \pm desviación estándar. Se realizó T de student para muestras independientes.

	SÍNDROME METABÓLICO n= 60	SIN SÍNDROME METABÓLICO n= 70	IC 95		P
			superior	inferior	
T4	8.07 \pm 2.47	12.45 \pm 25.72	1.78	-10.54	0.161
T3	153.41 \pm 45.2	168.03 \pm 47.29	1.46	-30.69	0.074
TSH	3.21 \pm 2	2.8 \pm 1.76	1.07	-0.24	0.219
T4 libre	4.45 \pm 16.36	1.37 \pm 0.3	7.3	-1.14	0.150

p= <0.05

Asociación entre síndrome metabólico definido por **IDF** e hipotiroidismo subclínico, expresado en medias \pm desviación estándar. Se realizó T de student para muestras independientes.

	SÍNDROME METABÓLICO	SIN SÍNDROME METABÓLICO	IC 95		P
			superior	inferior	
	n= 54	n= 76			
T4	8.06 \pm 2.42	12.10 \pm 24.71	1.64	-9.72	0.161
T3	160.69 \pm 44.9	161.7 \pm 48.28	15.32	-17.33	0.903
TSH	2.68 \pm 1.81	3.21 \pm 1.90	0.11	-1.18	0.107
T4 libre	4.39 \pm 17.16	1.66 \pm 1.84	7.43	-1.97	0.249

p= <0.05

Correlación Pearson entre valores de perfil tiroideo y variables de riesgo cardiometabólico.

	T4		T3		TSH		T4 libre	
	correlación	p	correlación	p	correlación	p	correlación	p
Peso (Kg)	-0.116	0.188	-0.14	0.113	0.137	0.119	0.127	0.149
Talla (cm)	-110	0.214	-0.244	0.005	0.105	0.236	0.136	0.124
IMC (Kg/m2)	-0.092	0.299	-0.057	0.520	0.114	0.195	0.067	0.452
Z score IMC	0.008	0.927	0.243	0.005	0.041	0.642	0.024	0.789
Cintura (cm)	-0.055	0.536	-0.121	0.169	0.121	0.172	0.083	0.347
Cadera (cm)	-0.079	0.374	-0.171	0.052	0.217	0.013	0.080	0.364
Tensión arterial sistólica (mmHg)	-0.080	0.366	-0.030	0.737	0.120	0.175	0.011	0.902
Tensión arterial diastólica (mmHg)	-0.109	0.216	-0.152	0.084	0.032	0.718	0.023	0.794
Colesterol total (mg/dL)	0.010	0.914	-0.044	0.621	-0.026	0.767	-0.046	0.605
HDL (mg/dL)	-0.051	0.564	-0.097	0.274	-0.067	0.448	-0.094	0.288
LDL (mg/dL)	0.071	0.420	-0.042	0.632	0.004	0.960	-0.077	0.385
Triglicéridos (mg/dL)	0.089	0.314	0.021	0.808	0.058	0.514	-0.011	0.904
Glucosa (mg/dL)	0.019	0.828	0.000	0.996	-0.004	0.962	0.009	0.915
Insulina basal (UI)	0.111	0.207	0.367	0.000	0.206	0.019	0.395	0.000
Índice cintura/talla	-0.255	0.003	0.134	0.129	0.358	0.000	0.525	0.000
HOMA – IR	0.113	0.200	0.368	0.000	0.206	0.018	0.396	0.000

Correlación de Pearson, $\alpha= 0.05$

DISCUSIÓN

Encontramos una frecuencia global de 19.23% de hipotiroidismo subclínico en nuestra serie de pacientes obesos, lo cual es consistente con lo reportado en otras series. Reinher y Andler en un estudio realizado en 119 pacientes pediátricos obesos encontraron una frecuencia del 12%.

La frecuencia de síndrome metabólico varía de acuerdo a la clasificación que se utilice. En este estudio se encontró una frecuencia de síndrome metabólico según Ferranti de un 73%, Cook de 46.15% e IDF de un 41.53%, lo cual se explica dados los puntos de corte utilizados para cada clasificación: circunferencia de cintura (\geq percentila 75 en Ferranti y \geq percentila 90 en Cook e IDF), Triglicéridos $\geq 100\text{mg/dL}$, $\geq 110\text{mg/dL}$ y $\geq 150\text{mg/dL}$ respectivamente) y HDL ($\leq 50\text{mg/dL}$, $\leq 40\text{mg/dL}$ en Ferranti y Cook respectivamente; Cook con valor $\leq 50\text{mg/dL}$ en mujeres y $\leq 40\text{mg/dL}$ en hombres).

La frecuencia de hipotiroidismo subclínico asociado a síndrome metabólico se observa controversial de acuerdo a la clasificación para síndrome metabólico que sea empleada, ya que de los pacientes diagnosticados con Ferranti, el 21.27% tuvieron hipotiroidismo subclínico Vs 13.88% de los que no tenían síndrome metabólico. Sin embargo al utilizar la clasificación de Cook e IDF no sólo se observa menor frecuencia de síndrome metabólico, como ya se expuso anteriormente, sino que se reportan resultados controvertidos al anterior pero coincidentes entre sí en cuanto a la frecuencia de hipotiroidismo subclínico asociado a síndrome metabólico. Se encuentra una frecuencia de 16.66% asociada a síndrome metabólico mediante Cook; y una frecuencia igual por IDF.

No hay diferencias estadísticamente significativas en cuanto al género, como se observaba en un estudio de prevalencia de hipotiroidismo subclínico en pacientes adultos con síndrome metabólico donde se encontraba mayor prevalencia en mujeres.¹⁷

A diferencia del estudio de prevalencia de hipotiroidismo subclínico en pacientes adultos con síndrome metabólico en el cual se encontraba asociación con índice de masa corporal, tensión arterial sistólica, tensión arterial diastólica, circunferencia de cintura, LDL, HDL, triglicéridos, glucosa en ayuno, en nuestros pacientes pediátricos no se encontró dicha asociación con ninguna de las variables antes comentadas.

En pacientes con y sin síndrome metabólico clasificados mediante Ferranti no se encuentra variables con diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos.

En los grupos clasificados mediante Cook existen diferencias estadísticamente significativas en las variables de edad, peso, talla, cintura, cadera y TAD. En cuanto a la edad, se observa que en el grupo de pacientes con síndrome metabólico en promedio es un año mayor a su contraparte (12.81 ± 2.33 vs 11.60 ± 3.38), con una p 0.018. La significancia en las variables de peso, talla se descarta ya que ambas variables se emplean para obtener índice de masa corporal y Z-score de acuerdo a edad, en los cuales no se observa diferencia estadística entre los grupos. Llama la atención que el índice de cadera es diferente en forma significativa en ambos grupos, reportándose mayor en el grupo de síndrome metabólico, parámetro que no se ha comentado previamente como factor de riesgo independiente. Aunque se menciona que una percentila ≥ 90 de tensión arterial tanto sistólica como diastólica, en este estudio se encontró diferencia estadística en cuanto al valor de tensión arterial diastólica que es mayor en pacientes con síndrome metabólico (72 ± 8.38 , con una $p= 0.006$).

En los grupos clasificados por IDF, no se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

En el análisis por T de Student entre los grupos con y sin síndrome metabólico, un mayor índice de masa corporal no se encuentra asociado con la presencia de síndrome metabólico.

Al realizar T de student en muestras independientes no se encuentran asociaciones estadísticamente significativas entre hipotiroidismo subclínico y síndrome metabólico o hipotiroidismo subclínico sin síndrome metabólico.

En análisis univariado de Pearson se encontró correlación entre niveles elevados de TSH y mayor circunferencia de cadera.

En nuestro estudio el índice cintura/talla se correlaciona con niveles elevados de TSH y T4L, al igual que con niveles bajos de T3, lo cual en forma indirecta nos traduciría un aumento en el índice de resistencia a la insulina. En un estudio realizado en la Universidad de Miami, Florida que busca correlación entre índices de obesidad con factores de riesgo cardiovascular, se observó que en pacientes de origen hispano la insulina en ayuno y el índice de resistencia a insulina correlacionan de manera positiva con el índice cintura/talla y circunferencia de cintura.³⁸; este hallazgo es consistente con lo encontrado en nuestro estudio.

En el trabajo publicado por Maratou¹⁸ se evidencia el fenómeno de resistencia a la insulina en pacientes con hipotiroidismo clínico, subclínico, comparados con pacientes eutiroideos. En dicho estudio se encontró correlación entre hormonas

tiroideas bajas y aumento en el índice de resistencia a la insulina. En el análisis univariado de Pearson de nuestra serie se encontraron niveles elevados de insulina basal y HOMA los cuales se correlacionan positivamente con TSH, T4 y T4L.

Los pacientes con hipotiroidismo clínico y subclínico tienen una baja reserva tiroidea, que condiciona una disminución de utilización de glucosa, aparentemente por disminución en la sensibilidad a la insulina en tejidos periféricos, que en conjunto con factores ambientales y genéticos pudieran favorecer resistencia a la insulina al disminuir su sensibilidad.¹⁸ En este estudio se encontró que los pacientes con hipotiroidismo clínico y subclínico se comportan de manera muy semejante y que los riesgos cardiovasculares asociados están aumentados en forma significativa en ambos grupos al compararse con pacientes eutiroideos. Los parámetros de riesgo alterados fueron el índice de resistencia a insulina y disminución en la sensibilidad postprandial a la misma en tejidos periféricos; aunque los niveles de glucosa se conserven normales en los tres grupos.¹⁸

Se ha observado que una disminución discreta de las hormonas tiroideas, aún en rangos de normalidad pero con elevación de TSH (tal y como se describe en el hipotiroidismo subclínico) puede condicionar alteraciones metabólicas y de función celular, lo cual podría relacionarse con una disminución en la captación y consumo de glucosa mediado por insulina.

En nuestro estudio se encontró un incremento en resistencia a la insulina con niveles de glucosa dentro de parámetros normales, lo cual es consistente con el estudio de resistencia a la insulina en hipotiroideos clínicos y subclínicos;¹⁸ y explican este fenómeno por mecanismos de compensación como resultado de la hiperinsulinemia. Los monocitos son un modelo accesible para estudios metabólicos; ya que tienen receptores para insulina que responden rápidamente a los cambios de concentración de insulina e incrementa la disponibilidad de glucosa. Los monocitos expresan todas las isoformas de los transportadores GLUT encontrados en músculo y tejido adiposo de tal forma que este fue un modelo útil para estudiar la sensibilidad a la insulina. En este estudio realizado in vitro se demostró que el hipotiroidismo clínico y se asoció con una disminución en el transporte de glucosa estimulado por insulina en estas células debido a alteración de los transportadores de glucosa en la membrana plasmática; si estos hallazgos en monocitos pueden ser traspolados a tejidos periféricos, esto traduciría alteración en la disponibilidad de glucosa estimulada por insulina en tejidos muscular y adiposo en pacientes con hipotiroidismo clínico y subclínico.¹⁸

En nuestros pacientes se encontró que el hipotiroidismo subclínico se presenta con mayor frecuencia durante la adolescencia, que podríamos explicar ya sea porque a esta edad se observa un incremento en la resistencia a la insulina, o bien

puede explicarse también por el tiempo de evolución de la obesidad y el mismo hipotiroidismo, aún tendría que hacerse estudios más exhaustivos, para descartar también causas autoinmunes de hipotiroidismo que se presentan con mayor frecuencia a esta edad.

CONCLUSIONES

- En el presente estudio encontramos una frecuencia global de Hipotiroidismo subclínico en pacientes obesos del 19.20%
- No encontramos una asociación entre el hipotiroidismo subclínico y síndrome metabólico, independientemente de la definición utilizada.
- La mayor asociación entre hipotiroidismo subclínico y factores de riesgo cardiometabólicos se encontró en relación con niveles elevados de insulina
- Se encontró correlación positiva entre hipotiroidismo subclínico con un incremento en el índice de resistencia a la insulina medido por HOMA. Por lo tanto la asociación más evidente parece estar relacionada con resistencia a la insulina y menor incorporación de glucosa. La alteración del transporte a nivel muscular mediada por GLUT 4, así como el incremento en la disponibilidad de triglicéridos a la circulación en el estado de resistencia a la insulina parece ser el evento inicial en el desarrollo de síndrome metabólico, Diabetes Mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular.
- No existió correlación entre la presencia de Síndrome metabólico o hipotiroidismo subclínico con la variable IMC o z-IMC, lo cual denota que las alteraciones son independientes del peso.
- Consideramos indispensable en nuestra serie de pacientes obesos realizar una evaluación más exhaustiva de la función tiroidea con la finalidad de detectar si el hipotiroidismo subclínico debe considerarse como un factor de riesgo independiente en el riesgo cardiometabólico y eventualmente diseñar estrategias de intervención.

ANEXOS

Hoja de recolección de datos

DATOS GENERALES

Nombre: _____ Registro: _____

Dirección: _____ Teléfono: _____

_____ Sexo: _____ Fecha: _____ Fecha nacimiento: _____

_____ Edad actual: _____

Diagnósticos

concomitantes: _____

Somatometría y signos vitales	Fecha:	Laboratorio	Fecha	Resultado
Peso	P	T4 total		
Talla	P	T3 total		
IMC	P	TSH		
Circunferencia cintura	P	T4L		
Circunferencia Cadera	P			
	P	Hipotiroidismo subclín		
Tensión arterial sistólica	P			
Tensión arterial diastólica	P	Colesterol total		
Frecuencia cardiaca	P	Colesterol HDL		
Tanner	M P G	Colesterol LDL		
		Triglicéridos		
Otros:		Glucosa basal		
		Insulina		

BIBLIOGRAFÍA

1. Ebe D´Adamo, MD; Nicola Santoro, MD, PhD; Sonia Caprio, MD. Metabolic Syndrome in Pediatrics: Old concepts revised, new concepts discussed. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2009; 38:594-563.
2. Scott M. Groundy. Metabolic Syndrome: A multiplex cardiovascular risk factor. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2007; 92(2): 399 – 404.
3. Julia Steinberger, MD, MS, Chair; Stephen R. Daniels, MD, PhD, FAHA; Robert H. Eckel, MD, FAHA; Laura Hayman, PhD, RN, FAHA; Robert H. Lustig, MD; Brian McCrindle, MD, MPH, FAHA; Michele L. Mietus-Snyder, MD. Progress and Challenges in Metabolic Syndrome in Children and Adolescents. *Circulation* 2009; 119: 628 – 647
4. Zimmet P, Alberti K George MM, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S, Wong G, Bennett P, Shaw J, Caprio S; IDF Consensus Group. The metabolic syndrome in children and adolescents – an IDF consensus report. *Pediatric Diabetes* 2007; 8: 299 – 306.
5. Fernández José R, Redden David T, Pietrobelli Angelo, and Allison David B. Waist circumference percentiles in nationally representative samples of African – American, European – American, and Mexican – American children and adolescents. *The Journal of Pediatrics*, 2004; 145:439 – 444
6. Organización mundial de la salud. Estrategia mundial sobre régimen alimentario, actividad física y salud: Sobrepeso y obesidad infantiles. (<http://www.who.int/dietphysicalactivity/childhood/es/>). Revisado Marzo 2010.
7. Maffei C, Pietrobelli A, Grezzani A, Provera S, Tato L. Waist circumference and cardiovascular risk factors in prepubertal children. *Obes Res* 2001; 9: 179 – 187
8. Kiess W, Reich A, Müller G, Meyer K, Galler A, Bennek J and Kratzsch J. Clinical aspects of obesity in childhood and adolescence – diagnosis, treatment and prevention. *International Journal of Obesity* 2001; 25 (S1): S75 – S79.
9. De Ferranti SD, Gauvreau K, Ludwig Ds, Neufeld EJ, Newburger JW, Rifai N. Prevalence of the Metabolic Syndrome in American Adolescents. *Circulation* 2004; 110:2494 – 2497
10. Shamah – Levey T, Villalpando – Hernández S, Rivera-Dommarco JA. Resultados de Nutrición de la ENSANUT 2006. Cuernavaca, México: *Instituto Nacional de Salud Pública* 2007; 1 - 129
11. Ting Fei Ho. Cardiovascular risks associated with obesity in children and adolescents. *Annals Academy of Medicine Singapore* 2009; 38: 48 – 56.
12. Shengxu L, Wei C, et al., Childhood cardiovascular risk factors and carotid vascular changes in adulthood. The Bogalusa Heart Study. *JAMA* 2003; 290: 2271 – 2277
13. Chiarelli F, Marcovecchio ML. Insulin resistance and obesity in childhood. *European Journal of Endocrinology* 2008; 159: S67 – S74.

14. Caprio S. Insulin resistance in childhood obesity. *Journal of Pediatric Endocrinology and metabolism* 2002; 15: 487 – 492.
15. Matsuzawa Y. White adipose tissue and cardiovascular disease. Best practice and research. *Clinical Endocrinology and Metabolism* 2005; 19: 637 – 647.
16. Maclaren NK, Gujral S, Ten S, Motagheti R. Childhood obesity and insulin resistance. *Cell Biochemistry and Biophysics* 2007; 48: 73 – 78.
17. Uzunlulu M, Yorulmaz E and Oguz A. Prevalence of subclinical hypothyroidism in patients with metabolic syndrome. *Endocrine Journal* 2007; 54 (1): 71 - 76.
18. Maratou E, Hadjidakis DJ, Kollias A, Tsegka K et. al. Studies of insulin resistance in patients with clinical and subclinical hypothyroidism. *European Journal of Endocrinology* 2009; 160: 785 – 790.
19. Rapa A, Monzani A, Moia S, Vivenza d, Bellone S, Petri A, Teofoli F, Cassio A, et. al. Subclinical hypothyroidism in children and adolescents: a wide range of clinical, biochemical, and genetic factors involved. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 2414 – 2420.
20. Rodondi N, Newman AB, Vittinghoff E, de Rekeneire N, Satterfiel S, Harris TB, Bauer DC. Subclinical hypothyroidism and the risks of heart failure, other cardiovascular events, and death. *Arch Intern Med* 2005; 165: 2460 – 2466
21. Pucci E, Chiovato L and Pinchera A. Thyroid and lipid metabolism. *International Journal of Obesity* 2000; 24 (S2): S109 – S112.
22. Samollow PB, Pérez G, Kammerer CM, Finegold D, Zwartjes PW, Havill LM, Comuzzie AG, et al. Genetic and environmental influences on thyroid hormone variation in Mexican – Americans. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89 (7): 3276 – 3284
23. Stichel H, Allemand D. Grütters A. Thyroid function and obesity in children and adolescents. *Hormone research* 2000; 54: 14 – 19
24. Fox CS, Pencina MJ, D'Agostino RB, Murabito JM, Seely EW, Pearce EN, Vasan RS. Relations of thyroid function to body weight. *Arch Intern Med* 2008; 168 (6): 587 – 592.
25. Knudsen N, Laurbeg P, Rasmussen LB, Bülow I, Perrild H, Ovesen L and Jorgensen T. Small differences in thyroid function may be important for body mass index and the occurrence of obesity in the population. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 4019 – 4024.
26. Roti E, Minelli R, and Salvi M. Thyroid hormone metabolism in obesity. *International Journal of Obesity* 2000; 24(S2): S113 – S115.
27. Tagliaferri M, Berselli ME, Caló G, Minocci A, Savia G, Petroni ML, Viberti GC and Liuzzi A. Subclinical hypothyroidism in obese patients: relation to resting energy expenditure, serum leptin, body composition, and lipid profile. *Obesity research* 2001; 9(3):196 – 201
28. Nagasaki T, Inaba M, Kumeda Y, Hiura Y, Shirakawa K, Yamada S, Henmi Y, Ishimura E, and Nishizawa Y. Increased pulse wave velocity in subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 154 – 158
29. Wu T, Flowers JW, Tudiver F, Wilson JL and Punyasavatsut N. Subclinical thyroid disorders and cognitive performance among adolescents in the United States. *BMC Pediatrics* 2006; 6:12

30. Biondi B and Cooper DS. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocrine Reviews* 2008; 29: 76 – 131.
31. Karmisholt J, Andersen S, and Laurberg P. Variation in thyroid function tests in patients with stable untreated subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 2008; 18(3): 303 – 308
32. Ross A, Bakker SJL, Links TP, Gans ROB, and Wolffenbuttel BHR. Thyroid function is associated with components of the metabolic syndrome in euthyroid subjects. *The Journal Of Clinical Endocrinology And Metabolism* 2007; 92: 491 – 496.
33. Sari R, Balci MK, Altubans H, and Karayalcin U. The effect of body weight and weight loss on thyroid volume and function in obese women. *Clinical Endocrinology* 2003; 59: 258 – 262
34. Kok P, Roelfsema F, Langendonk JG, Frölich M, Burggraaf J, Meinders AE, and Pijl H. High circulating thyrotropin levels in obese women are reduced after body weight loss induced by caloric restriction. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 4659 – 4663
35. Iacobellis G, Ribaldo MC, Zappaterreno A, Iannucci CV and Leonetti F. Relationship of thyroid function with body mass index, leptin, insulin sensitivity and adiponectin in euthyroid obese women. *Clinical Endocrinology* 2005; 62: 487 – 491
36. Ortega E, Pannacciulli N, Bogardus C, and Krakoff J. Plasma concentration of free triiodothyronine predict weight change in euthyroid persons. *An L Clin Nutr* 2007; 85: 440 – 445
37. Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz WH. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2003;157:821– 827
38. Cossio S, Messiah SE, Garibay Nieto N, López Mitnik G, Flores P, Arheart KL, Carrillo IA. How do different indices of obesity correlate with cardiometabolic disease risk factors in multiethnic youths?. *Endocrine Practice* vol 15, no 5, July/August 2009: 1 – 7.