



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
PROGRAMA DE MAESTRIA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS,  
ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD

DISFUNCIÓN TIROIDEA Y SÍNDROME METABÓLICO EN UNA  
COHORTE MEXICANA

TESIS  
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:  
MAESTRO EN CIENCIAS MÉDICAS

PRESENTA:  
TAMARA SÁENZ SOLÍS

TUTOR  
DR. CARLOS A. AGUILAR SALINAS  
PROGRAMA DE MAESTRIA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS,  
ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD

MÉXICO, D. F. JUNIO 2014



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.

## **AGRADECIMIENTOS**

A la División de Estudios de Posgrado por su apoyo.

Al Dr. Carlos A. Aguilar Salinas por su apoyo e *infinita* paciencia para la realización de este trabajo.

## ÍNDICE

I. Marco teórico .....	1
a) Síndrome metabólico .....	1
b) Hipotiroidismo .....	2
c) Hipotiroidismo subclínico y alteraciones metabólicas .....	3
d) Hipotiroidismo subclínico y síndrome metabólico .....	3
II. Pregunta de Investigación .....	5
III. Planteamiento del problema .....	5
IV. Objetivos .....	6
a) Objetivo general .....	6
b) Objetivo secundario .....	6
V. Hipótesis .....	6
a) Hipótesis alterna .....	6
b) Hipótesis nula .....	6
VI. Material y método .....	7
a) Diseño del estudio .....	7
b) Población .....	7
c) Tamaño de muestra .....	7
d) Criterios de inclusión .....	8
e) Criterios de exclusión y eliminación .....	8
f) Metodología .....	9
g) Análisis estadístico .....	11
VII. Aspectos éticos .....	12
VIII. Resultados .....	13
a) Pacientes incluidos en el análisis .....	13
b) Análisis de las características basales .....	14
c) Análisis del seguimiento .....	19
d) Análisis multivariado .....	23
e) Curva de características operativas del receptor (ROC) .....	31
IX. Discusión .....	33
X. Conclusión .....	38
XI. Bibliografía .....	39
XII. Anexos .....	44

## **I. Marco teórico**

### **a) Síndrome metabólico**

La cardiopatía isquémica y la diabetes son los principales problemas de salud en México (1). Su prevención depende de la identificación de los individuos en riesgo. Dentro de los factores de riesgo más importantes están la hipertensión arterial, el tabaquismo, las dislipidemias, la obesidad abdominal y el síndrome metabólico (SM) (2,3).

Las definiciones vigentes fueron construidas utilizando datos prospectivos obtenidos en poblaciones caucásicas. Sin embargo, al aplicarlas en grupos étnicos distintos, el poder predictivo de la definición cambia (4). Ejemplo de ello es el perímetro de la cintura. La Organización Mundial de la Salud definió como anormal el perímetro de cintura por arriba de 102 cm en el hombre y de 88 cm en la mujer. Al aplicar esta definición de obesidad abdominal en la población mexicana, se pierde poder predictivo para detectar individuos en riesgo (5). El mismo problema ha sido detectado en poblaciones asiáticas. Basándose en ello, la Federación Internacional de Diabetes (IDF) propuso ajustes para dichos límites de normalidad (90 y 85 cm en hombres y mujeres respectivamente). Sin embargo, la selección fue hecha utilizando estudios retrospectivos o diseñados con fines distintos para lo que fueron empleados. La incertidumbre descrita para definir una cintura “anormal” también se aplica para el colesterol-HDL y el colesterol-LDL.

A partir de 2009 se creó una definición “armonizada” del SM que unifica los criterios para el SM del ATPIII y la IDF (6). A pesar de ello algunos autores han criticado el concepto de “síndrome” metabólico en cuanto a su valor como factor de riesgo de enfermedad cardiovascular y su valor añadido más allá de los componentes individuales. Es Alberti et al. quien responde a este cuestionamiento afirmando que los criterios para el “síndrome” metabólico tienen un propósito útil para la

identificación de personas en mayor riesgo cardiovascular. Este estudio se centró principalmente en los componentes individuales del síndrome metabólico.

## **b) Hipotiroidismo**

Actualmente no existe un consenso sobre las concentraciones de tirotrófina (TSH) que permitan diferenciar el estado de eutiroidismo de la disfunción tiroidea. Dado que el deterioro en la función tiroidea se ha asociado con alteraciones metabólicas y mayor riesgo cardiovascular, cobra importancia el encontrar un valor de TSH que permita establecer el momento oportuno para iniciar tratamiento, y a su vez evitar el tratamiento innecesario (7).

La prevalencia del hipotiroidismo varía del 3 al 20%, dependiendo de la población de referencia y del punto de corte empleado (8-10). Está claro que el hipotiroidismo manifiesto (TSH > 20 mUI/L) lleva a una serie de alteraciones metabólicas que incrementan el riesgo cardiovascular. El hipotiroidismo causa una elevación arterial diastólica por disminución del consumo de oxígeno en el miocardio, ocasionando aumento de las resistencias periféricas, disminución de la contractilidad (11), y disminución en la capacidad cardiorrespiratoria durante la prueba de ejercicio máximo (12). En un estudio en pacientes sin afección cardíaca se encontró una alteración en el intervalo sistólico y disminución de la contractilidad miocárdica dependiente de la severidad del hipotiroidismo (13). Esto sugirió una mayor afección miocárdica y metabólica en situaciones de disfunción tiroidea, logrando revertirlos con el tratamiento con tiroxina (T4) (14).

Por otra parte, las hormonas tiroideas regulan el metabolismo de lípidos al ser promotoras de la expresión génica de diversas proteínas. Las hormonas tiroideas estimulan la síntesis de novo de colesterol en el hígado, al estimular a la hidroximetilglutaril coenzima-A (HMGCoA) reductasa (enzima limitante de la síntesis de colesterol); aumentan la síntesis del receptor de LDL hepático, la lipasa hepática

(LH), y regulan la actividad de la proteína transportadora de ésteres de colesterol (CETP), cuya principal función es el transporte reverso del colesterol. Al estar disminuidas éstas en el hipotiroidismo disminuye la depuración del LDL y la apoproteína B (apoB), con el consiguiente incremento de los niveles séricos de LDL (13). Sin embargo con el tratamiento con T4 se ha logrado disminuir los niveles de LDL, principalmente en aquellos pacientes con TSH suprimida, en comparación con pacientes con TSH mantenida dentro del rango normal (16).

### **c) Hipotiroidismo subclínico y alteraciones metabólicas**

En el hipotiroidismo subclínico (HSC), definido como niveles elevados de TSH con niveles normales de hormonas tiroideas, se ha documentado el deterioro de la respuesta vascular dependiente de endotelio (vasodilatación mediada por flujo), considerada como un signo temprano del desarrollo de aterosclerosis, incluso en ausencia de resistencia a la insulina (14).

El papel que juega el HSC en el riesgo metabólico es controversial. En algunos estudios se ha encontrado una asociación entre los niveles de TSH y los niveles de LDL (17-20), mientras que en otros esto no ha sido corroborado (21, 22). En los estudios en los que se ha llevado a cabo la determinación de tiroxina libre (T4L), ésta solo suele emplearse para determinar la normalidad de la función tiroidea, pero sólo en pocos estudios se ha estudiado su relación con los niveles de lípidos o con los componentes del síndrome metabólico.

### **d) Hipotiroidismo subclínico y síndrome metabólico**

Un estudio realizado en población china con 6,560 pacientes, encontró una prevalencia de SM de 20.9% y de HSC de 8.2%. En este estudio no se encontró alguna asociación del HSC con los parámetros del SM (22). Esta asociación tampoco pudo ser corroborada en un estudio realizado en Taiwán con 9,055 pacientes (25). Por otra

parte, en los estudios de M. Uzunlulu et al. y G. Shantha et al. realizados en una población turca, se comenta una asociación positiva entre el HSC y el SM, sin embargo los datos sólo muestran que el HSC fue más frecuente en el grupo con SM, y en el análisis multivariado de los diferentes parámetros del SM, ninguno de éstos fue significativo (26,27).

En un estudio realizado en población nórdica con 2,703 pacientes eutiroideos (TSH 0.35-4.94 mUI/L), se analizaron los niveles de tiroxina libre (T4L) y se encontró una correlación positiva de los niveles de T4L con el LDL, cintura y presión arterial, así como de T4L con la presencia SM, independientemente de alteraciones en la sensibilidad a la insulina (HOMA-IR) (28).

En un estudio poblacional realizado en Corea con 7,270 pacientes eutiroideos (TSH 0.35-5.5 mUI/L) se encontró una prevalencia de SM de 12.1%. El rango de TSH en las percentilas 2.5 y 97.5 fue de 0.52-4.29 mUI/L. Los pacientes mayores de 60 años tuvieron niveles más altos de TSH en comparación con pacientes más jóvenes, así como los hombres con obesidad en comparación con hombres sin obesidad; esta diferencia no fue observada en las mujeres. En este estudio también se observó un incremento progresivo del riesgo de SM asociado con mayores niveles de TSH, con una RM de 1.25 (IC95% 1.01 a 1.54) con TSH 2.42-3.44 mUI/L (15.4%) hasta una RM de 1.92 (IC95% 1.24 a 2.97) con TSH 4.48-5.5 mUI/L (23.7%) (29).

*En el análisis transversal de una cohorte mexicana, en la que se realizó el presente estudio, no se encontró una asociación entre el HSC y los componentes del síndrome metabólico. Sin embargo niveles mayores de TSH se correlacionaron con niveles más elevados de colesterol y triglicéridos, mientras que niveles menores de T4L se correlacionaron con niveles más altos de insulina y HOMA-IR (20).*



La discrepancia en los resultados sobre el riesgo cardiovascular y metabólico de la disfunción tiroidea se debe en gran medida a los diferentes puntos de corte de TSH considerados en los estudios, así como a diferencias en el análisis de los resultados.

## **II. Pregunta de investigación**

¿Se asocia el hipotiroidismo subclínico con el desarrollo del síndrome metabólico, o alguno de sus componentes?

## **III. Planteamiento del problema y justificación**

El efecto de la obesidad, evaluado a través del IMC, en el riesgo cardiovascular y el desarrollo de SM es claro; el hipotiroidismo manifestado también es un factor de riesgo independiente, ya que al tratar el hipotiroidismo se observa una mejoría en los parámetros metabólicos. Sin embargo el papel que juega el HSC en el desarrollo del síndrome metabólico o alguno de sus componentes es controversial. En algunos estudios en donde se ha observado una asociación, ésta ya no se observa al incluir el IMC en el modelo, lo que sugiere que el riesgo metabólico depende en mayor medida del grado de obesidad y no de la presencia del HSC. Con el presente estudio se pretende evaluar si existe una asociación del HSC con el desarrollo del síndrome metabólico, o bien, alguno de sus componentes, independientemente de la presencia de obesidad.

La importancia del estudio radica en la posibilidad de considerar al tratamiento con hormonas tiroideas en pacientes con SM e HSC, con la finalidad de disminuir su riesgo cardiovascular.

## **IV. Objetivos**

### ***a) Objetivo general:***

Medir la incidencia de los componentes del síndrome metabólico a los 3 años de seguimiento en una cohorte de adultos residentes de la zona centro de México, con y sin HSC.

### ***b) Objetivo secundario:***

- Identificar un punto de corte del nivel de TSH y T4L que pronostique un riesgo aumentado de desenlaces metabólicos.
- Estimar el riesgo relativo de sufrir diabetes en los pacientes con HSC.

## **V. Hipótesis**

### ***a) Hipótesis alterna:***

El HSC se asocia a un mayor riesgo de tener uno o más de los componentes del síndrome metabólico a 3 años.

### ***b) Hipótesis nula:***

El HSC no se asocia a un mayor riesgo de tener uno o más de los componentes del síndrome metabólico a 3 años.

## VI. Material y Método

### **a) Diseño del estudio:**

Área de estudio: clínica.

Diseño: cohorte, observacional, prospectivo, comparativo.

### **b) Población:**

Cohorte de adultos >20 años, residentes de las ciudades del centro del país (**Ciudad de México, Cuernavaca, Toluca, Aguascalientes y Guanajuato**).

### **c) Tamaño de la muestra:**

El tamaño de muestra se seleccionó por conveniencia. De una cohorte total (n=9,637 casos) se seleccionaron al azar 3,280 casos para realizarles la medición de TSH y T4L.

Dado que la prevalencia de síndrome metabólico se ha incrementado progresivamente, de 26.6, 36 y 49% en los años 1994, 2000 y 2006 respectivamente (25), se estimó que con un incremento de 8% de síndrome metabólico en un periodo de 3 años,

$$n_1 = \left[ \sqrt{PQ(1+1/k)} Z_{\alpha/2} + \sqrt{p_1q_1 + (p_2q_2/k)} Z_{\beta} \right]^2 / \Delta^2$$

$n_2 = kn_1$ , Siendo  $k = 10$ ,  $n_1 = 290$  casos

***d) Criterios de inclusión:***

Se seleccionaron en forma consecutiva (en días seleccionados en forma aleatoria) a pacientes >20 años que acudieron a la consulta externa en los centros participantes de la ciudad de México, Cuernavaca, Toluca, Aguascalientes y Guanajuato. Los criterios para ser incluidos fueron:

1. Un índice de masa corporal (IMC)  $>23 \text{ kg/m}^2$  y  $<30 \text{ kg/m}^2$  en ausencia de co-morbilidades (presión arterial  $\geq 140/90$  mmHg, glucemia de ayuno  $>110$  mg/dl, colesterol total  $>200$  mg/dl, triglicéridos  $>150$  mg/dl).
2. Un IMC  $\geq 30$  kg con al menos una co-morbilidad, pero sin diabetes.

***e) Criterios de exclusión y eliminación:***

1. Se excluyeron, desde el inicio de la entrevista, a los sujetos que contemplaban la posibilidad de mudarse de domicilio en los siguientes 3 años. Sujetos con diabetes, enfermedad cardiovascular, enfermedad vascular cerebral, amputaciones, incapacitados para salir por si mismos de su domicilio, alcoholismo (más de 10 raciones de alcohol a la semana), hepatopatía, disfunción renal (creatinina sérica  $>3 \text{ mg/dl}$ ) o síndrome nefrótico, cualquier neoplasia con  $<10$  años de remisión excepto antecedente de carcinoma basocelular en la piel, o carcinoma espinocelular en la piel con  $<5$  años de remisión, depresión o psicosis.
2. Se excluyeron pacientes con enfermedad tiroidea previa o actual, o con antecedentes familiares de enfermedad tiroidea.
3. Se excluyeron mujeres embarazadas.
4. Se excluyeron personas con necesidad de corticoesteroides sistémicos intermitentes a dosis farmacológicas (intravenosos, orales, inyectables o intraarticulares). Sin embargo *sí* se permitieron los corticoesteroides

sistémicos a dosis de reemplazo (7.5 mg/día de prednisona o 30 mg/día de hidrocortisona o su equivalente; al igual que los corticoesteroides inhalados).

5. Se eliminaron del estudio los sujetos que no pudieron ser localizados en la segunda visita.

### ***f) Metodología:***

Se realizó una entrevista estructurada en todos los casos, tanto en la primera como en la segunda evaluación. La entrevista incluyó 1) la aplicación de un cuestionario validado sobre información demográfica, historia médica personal y familiar, y patologías tiroideas; 2) una muestra de sangre (después de 9 a 12 horas de ayuno) en un periodo máximo de 2 semanas después de la entrevista; 3) En la misma visita se midió la presión arterial, la talla y el peso. Para la toma de la presión arterial, se registró la presión sistólica y diastólica empleando un esfigmomanómetro de mercurio; los sujetos permanecieron sentados y en reposo durante cinco minutos antes de la medición. Para la medición del peso y la talla los pacientes se retiraron los zapatos y suéteres. El IMC se calculó dividiendo el peso (kg) entre la talla (expresada en metros al cuadrado). El perímetro de cintura se midió con el paciente de pie, marcando una línea perpendicular en el punto medio que une el borde inferior del arco costal (a la altura de la línea axilar media) con el borde superior de la cresta iliaca.

Todas las pruebas de laboratorio fueron procesadas en el Departamento de Endocrinología y Metabolismo del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición. Se guardó una muestra de suero de cada paciente a -70°C.

La medición de los parámetros bioquímicos se realizó con kits comerciales: glucosa (Glu Synchron CX, Beckman Systems, Fullerton, CA, USA), triglicéridos (TG Synchron CX, Fullerton, CA, USA), HDL (HDL Synchron CX, Fullerton, CA, USA),

insulina (INSULIN Abbot AXSYM System), colesterol total (CHOL Synchron CX, Fullerton, CA, USA). Los niveles de LDL se calculan usando la fórmula de Friedewald, el HOMA-IR se calculó con la fórmula de glucosa (mg/dl) x insulina ( $\mu$ U/ml)/405. TSH (hTSHRIA-gnost, Bagnols/Ceze, France) con un coeficiente de variación intra-ensayo de 2.8% e inter-ensayo de 4.2%, y T4L (RIA-gnost, Cisbio, Bagnols/Ceze, France) con un coeficiente de variación de intra-ensayo de 5.5% e inter-ensayo de 8.8%.

Se realizó la medición de TSH y T4L *sólo* en la primera visita. *Se definió como eutiroidismo a niveles de T4L normales (10 a 25 pg/ml) con niveles de TSH normales (0.25 a 4.5 mUI/l); e HSC a niveles de TSH con una elevación leve ( $\geq 4.5$  y  $< 10$  mUI/l) con niveles de T4L normales (10 a 25 pg/ml).* Los pacientes que no cumplieron con estos criterios, fueron excluidos del análisis. Los componentes del SM se definieron de acuerdo a los criterios armonizados de la IDF y del NCEP/ATPIII (6). Se definió como síndrome metabólico a la presencia de 3 o más factores.

IDF/ATPIII	
Presión arterial * (mmHg)	$\geq 130/85$
Cintura (cm)	$\geq 90$ en hombres $\geq 80$ en mujeres
Triglicéridos * (mg/dl)	$\geq 150$
HDL (mg/dl)	$< 40$ en hombres $< 50$ en mujeres
Glucosa * (mg/dl)	$\geq 100$ o diabetes

\*También considera el uso de medicamentos

Al momento de la inclusión y después de 3 años (primera y segunda evaluación) se midieron los siguientes parámetros:

- Historia médica (empleando un cuestionario validado)
- Peso, talla, circunferencia de cintura y presión arterial
- Muestra de sangre tomada después de 9 a 12 horas de ayuno para la medición de:
  - Glucosa
  - Colesterol total
  - Triglicéridos
  - HDL
  - Insulina
  - Proteína C reactiva

***g) Análisis estadístico:***

La base de datos fue validada, corrigiendo información faltante e inconsistente. El análisis descriptivo se realizó empleando promedios y desviaciones estándar o mediana y percentilas 25-75 para las variables continuas, de acuerdo a su distribución. Las variables cualitativas se expresaron en forma de porcentajes. La comparación entre grupos se realizó mediante prueba de *t-Student* y ANOVA para las variables continuas con distribución normal o U-Mann-Whitney con distribución sesgada. Se utilizó la prueba de  $\chi^2$  para las variables cualitativas. Los riesgos relativos se estimaron creando modelos de regresión logística, donde se tomaron en cuenta como confusores la edad, género, IMC, HOMA y tabaquismo, el cual se consideró positivo con el consumo actual diario o semanal. Las variables con distribución sesgada se transformaron a su logaritmo para mejorar el modelo. Se creó una curva ROC para la búsqueda del mejor punto de corte de TSH y T4L que permitiera identificar los diferentes desenlaces. Se consideró como significativo un valor de  $P < 0.05$  bidireccional y el intervalo de confianza de 95%. Los análisis estadísticos se realizaron con el programa SPSS v19 para Windows.

## **VII. Aspectos Éticos**

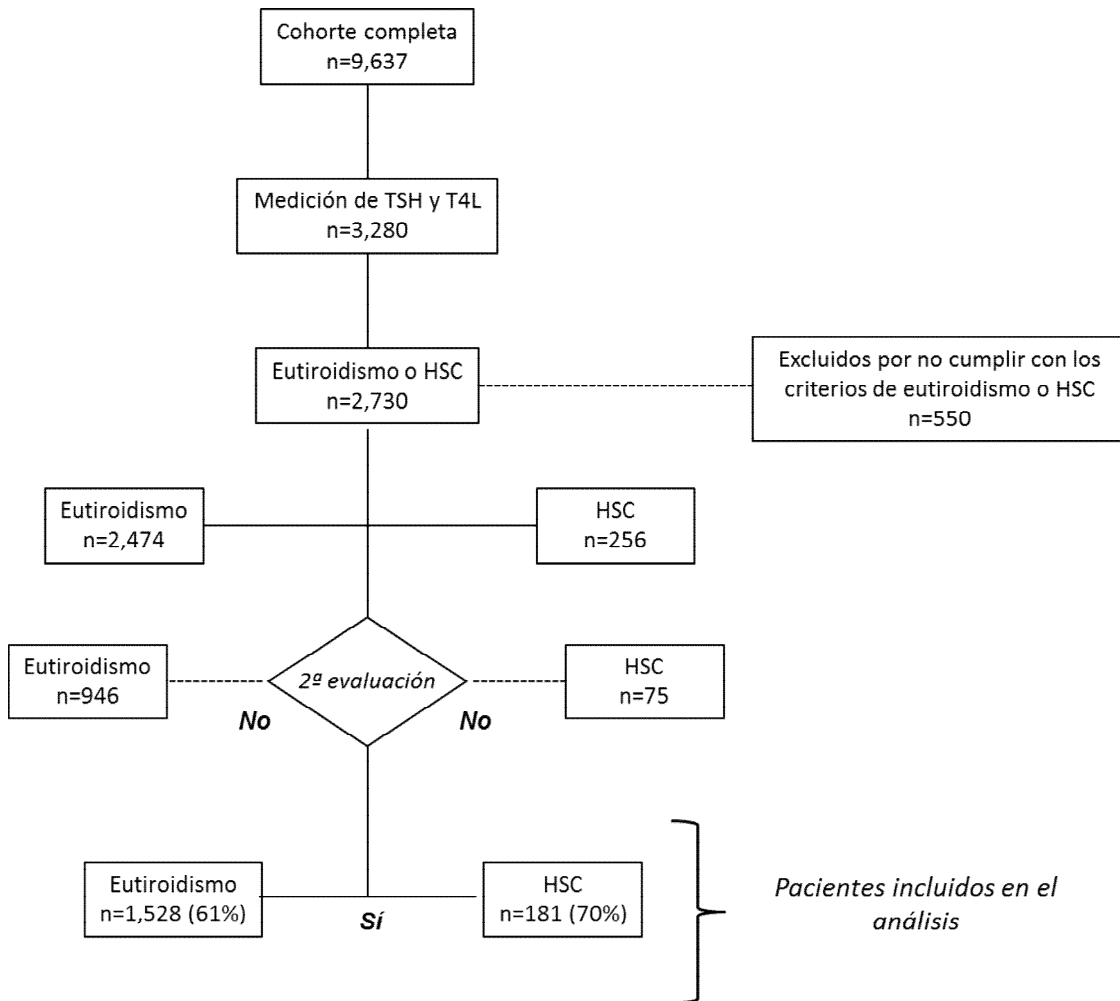
El estudio fue aprobado por el comité de ética del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición. (Anexo 1). Todos los pacientes proporcionaron su consentimiento informado. (Anexo 2). El riesgo del procedimiento de obtención de la muestra de sangre fue mínimo (ej. sangrado, dolor, infección). La obtención de muestras sanguíneas se llevó a cabo en cada uno de los hospitales participantes. Se obtuvieron 20 ml de sangre (cantidad no asociada a riesgo para el paciente). La entrevista se limitó a aspectos médicos y requirió de 15 a 30 minutos para su llenado.

Los costos generados por el estudio fueron cubiertos por medio de un donativo de la Fundación Sanofi Aventis y con presupuesto departamental del Departamento de Endocrinología y Metabolismo del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición.



## VIII. Resultados

### a) *Pacientes incluidos en el análisis.*



### ***b) Análisis de las características basales.***

De los 3280 pacientes con medición de TSH y T4L, 256 pacientes tuvieron HSC, es decir una prevalencia de 7.8%. Del resto de pacientes, 2474 pacientes cumplieron los criterios de eutiroidismo, 24 pacientes tuvieron hipotiroidismo manifiesto (TSH >20 mUI/l), 13 pacientes tuvieron hipertiroidismo (TSH < 0.25 mUI/l con T4L > 25 pg/ml), 31 pacientes tuvieron hipertiroidismo subclínico (TSH < 0.25 mUI/l con T4L entre 10 y 25 mUI/l), y 482 pacientes no cumplieron con ninguno de los criterios anteriores.

Para el análisis se incluyeron a los pacientes con eutiroidismo e HSC, es decir, 2730 pacientes, de los cuales sólo 1709 pacientes (62.6%) completaron la segunda evaluación. Al comparar las características basales de los pacientes con y sin 2ª evaluación observamos que los pacientes con 2ª evaluación tuvieron mayor edad (41.30 vs 44.45 años,  $P<0.001$ ), presión arterial sistólica (114.84 vs 118.24 mmHg,  $P<0.001$ ), presión arterial diastólica (76.99 vs 78.12 mmHg,  $P=0.014$ ), y colesterol HDL (42.05 vs 43.85 mg/dl,  $P<0.001$ ), y menor glucosa (87.26 vs 85.86 mg/dl,  $P=0.001$ ). La proporción de pacientes con HSC fue mayor en el grupo con la 2ª evaluación, y en consecuencia también los niveles de TSH. La proporción de mujeres fue mayor en el grupo con la 2ª evaluación. (Tabla 1).

Entre los pacientes con y sin 2ª evaluación, la prevalencia de hipertensión arterial al inicio del estudio fue mayor en los pacientes con 2ª evaluación (24.4 vs 6.8%,  $P <0.001$ ). Sin embargo no hubo diferencia entre los grupos con y sin 2ª evaluación en el resto de los parámetros metabólicos: HDL (59.8 vs 63.4%,  $P=0.068$ ), triglicéridos (61.3 vs 61.1%,  $P=0.935$ ), glucosa (9.8 vs 11.8%,  $P=0.107$ ), cintura (70.5 vs 72.1%,  $P=0.381$ ) y el SM (33.4 vs 37.0%,  $P=0.056$ ).

Tabla 1. Características basales de los pacientes con y sin segunda evaluación.

<b>2ª Evaluación</b>			
	<i>No</i> <i>n=1,021</i>	<i>Sí</i> <i>n=1,709</i>	<i>P</i>
Género(mujer,%)	48.97%	54.42%	0.006
Edad (años)	41.30 ± 11.02	44.45 ± 11.18	0.000
Peso (kg)	74.67 ± 13.37	74.22 ± 13.85	0.412
Cintura (cm)	94.51 ± 10.82	93.67 ± 11.54	0.061
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	28.62 ± 4.17	28.55 ± 4.45	0.685
TAS (mmHg)	114.84 ± 15.35	118.24 ± 16.52	0.000
TAD (mmHg)	76.99 ± 10.74	78.12 ± 10.84	0.014
Glucosa (mg/dl)	87.26 ± 10.70	85.86 ± 10.74	0.001
CT (mg/dl)	206.47 ± 41.06	208.24 ± 40.42	0.272
HDL (mg/dl)	42.05 ± 10.91	43.85 ± 11.51	0.000
Triglicéridos (mg/dl)	201.01 ± 142.93	201.91 ± 144.18	0.874
Insulina (μUI/ml)	12.01 ± 7.80	11.73 ± 7.58	0.354
PCR (mg/l)	2.63 ± 2.47	2.76 ± 2.55	0.175
HSC (%)	7.35	10.59	0.005
TSH (mUI/l)	2.44 ± 1.56	2.64 ± 1.64	0.002
T4L (pg/ml)	15.57 ± 3.12	15.45 ± 3.21	0.316

Los datos se muestran con el promedio ± desviación estándar, o porcentaje (%). HSC, hipotiroidismo subclínico; IMC, índice de masa corporal; TAS, presión arterial sistólica; TAD, presión arterial diastólica; CT, colesterol total; PCR, proteína C reactiva.

De los 1709 pacientes con 2ª evaluación, 1528 tenían eutiroidismo y 181 tenían HSC. En comparación con el grupo con eutiroidismo, en el grupo con HSC fue mayor la proporción de mujeres (53.60 vs 61.32%, P=0.048), el promedio de edad (44.14 vs 47.01 años, P=0.004), la presión arterial sistólica (117.66 vs 124.19 mmHg, P<0.001) y el colesterol HDL (43.66 vs 45.45 mg/dl, P=0.048). Los niveles de TSH fueron mayores en el grupo con HSC (6.22 vs 2.21 mUI/l, P<0.001), con niveles menores de T4L (14.95 vs 15.51 pg/ml, P=0.026). (Tabla 2)

La frecuencia del uso de medicamentos al inicio del estudio fue similar entre los pacientes con eutiroidismo e HSC: hipoglucemiantes orales 6.20 vs 4.92% (P=0.694), antihipertensivos 28.44 vs 32.20% (P=0.549), fibratos 11.29 vs 8.47% (P=0.516), y estatinas 13.54 vs 13.56% (P=0.874), respectivamente.

*Tabla 2. Características basales de los pacientes con eutiroidismo e hipotiroidismo subclínico, que tuvieron la 2ª evaluación.*

	Eutiroidismo n=1,528	HSC n=181	P
Género(mujer,%)	53.60%	61.32%	0.048
Edad (años)	44.14 ± 10.96	47.01 ± 12.70	0.004
Peso (kg)	74.29 ± 13.74	73.63 ± 14.76	0.543
Cintura (cm)	93.64 ± 11.38	93.89 ± 12.81	0.785
IMC (kg/m2)	28.53 ± 4.41	28.71 ± 4.82	0.600
TAS (mmHg)	117.66 ± 16.35	124.19 ± 17.19	0.000
TAD (mmHg)	77.96 ± 10.85	79.73 ± 10.69	0.097
Glucosa (mg/dl)	85.99 ± 10.64	84.72 ± 11.50	0.133
CT (mg/dl)	207.78 ± 40.03	212.10 ± 43.51	0.174
HDL (mg/dl)	43.66 ± 11.57	45.45 ± 10.91	0.048
Triglicéridos (mg/dl)	203.67 ± 147.27	187.07 ± 114.09	0.143
Insulina (μUI/ml)	11.72 ± 7.43	11.82 ± 8.75	0.864
PCR (mg/l)	2.73 ± 2.51	3.02 ± 2.84	0.206
TSH (mUI/l)	2.21 ± 0.92	6.22 ± 1.95	0.000
T4L (pg/ml)	15.51 ± 3.22	14.95 ± 3.14	0.026

De los pacientes con 2ª evaluación, la prevalencia de síndrome metabólico y cada uno de sus componentes al inicio del estudio fue similar entre los pacientes con eutiroidismo e HSC. (Tabla 3)

*Tabla 3. Prevalencia de síndrome metabólico y sus componentes al inicio del estudio, en los pacientes con 2ª evaluación.*

	Todos % (n=1,709)	Dentro del eutiroidismo %	Dentro del HSC %	P	Dentro de los jóvenes %	Dentro de los viejos %	P
HDL	59.75	60.27	55.80	0.246	60.26	50.56	0.076
Triglicéridos	61.28	62.04	56.35	0.137	61.50	57.30	0.436
Glucosa alterada de ayuno	9.90	10.08	7.73	0.317	9.89	10.11	0.857
Cintura	69.77	69.44	72.93	0.379	70.02	78.65	0.094
Hipertensión arterial	24.40	24.21	26.52	0.495	22.14	65.17	0.001
Síndrome metabólico	33.41	33.38	34.25	0.813	33.08	39.33	0.248

Al momento de realizar el análisis multivariado no se encontró alguna asociación entre el HSC y cada uno de los parámetros metabólicos, ni tampoco con el SM (no se muestran los datos). A partir de esta información se optó por realizar el análisis separando a los pacientes en 2 grupos de edad, <65 años (jóvenes) vs ≥ 65 años (viejos), considerando que en estudios previos se ha observado que la asociación entre los niveles de TSH y el riesgo cardiovascular es dependiente de la edad (<65 años). (Tabla 4). Los resultados presentados a continuación fueron realizados por grupos de edad.

De los 3280 pacientes con evaluación de la función tiroidea, la prevalencia de HSC fue mayor en los pacientes viejos en comparación con los jóvenes (16.90 vs 7.87%, respectivamente; P<0.001). (Tabla 3)

Tabla 4. Características basales de los pacientes jóvenes y de los viejos.

	Viejos (≥65 años) n=92	Jóvenes (<65 años) n=1,617	p
Género(mujer,%)	61.80	54.04	0.157
Cintura (cm)	94.60 ± 10.57	93.60 ± 11.61	0.428
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	27.35 ± 4.10	28.62 ± 4.47	0.009
TAS (mmHg)	140.71 ± 19.39	116.59 ± 15.05	0.000
TAD (mmHg)	83.58 ± 11.38	77.75 ± 10.70	0.000
Glucosa (mg/dl)	88.88 ± 9.71	85.71 ± 10.78	0.007
CT (mg/dl)	216.80 ± 39.82	207.70 ± 40.27	0.038
HDL (mg/dl)	46.82 ± 10.69	43.68 ± 11.56	0.012
Triglicéridos (mg/dl)	176.66 ± 85.89	203.32 ± 147.01	0.008
Insulina (μUI/ml)	9.87 ± 6.28	11.84 ± 7.65	0.018
PCR (mg/l)	2.16 ± 2.11	2.80 ± 2.57	0.008
TSH (mUI/l)	2.79 ± 1.93	2.56 ± 1.40	0.256
T4L (pg/ml)	14.77 ± 2.70	15.49 ± 3.22	0.038

17

Al corroborar que se trataba de poblaciones con características basales diferentes, se analizaron las características de los pacientes con eutiroidismo e HSC en cada grupo de edad. En los pacientes viejos, el grupo con HSC tuvo niveles más elevados de TSH, y menores de cintura y glucosa; mientras que en los pacientes jóvenes el grupo con HSC tuvo niveles más elevados de TSH y TAS. (Tabla 5).

Dentro del grupo con eutiroidismo, los niveles de TSH y T4L fueron similares entre los pacientes viejos y jóvenes (TSH: 2.10 vs 2.22 mUI/l, P=0.297; T4L: 14.96 vs 15.54 pg/ml, P=0.067, respectivamente). Sin embargo dentro del grupo con HSC, los niveles de TSH fueron mayores en los pacientes viejos en comparación con los jóvenes (6.47 vs 5.76 mUI/l, P=0.026), sin diferencia en los niveles de T4L (13.72 vs 15.05 pg/ml, P=0.113, respectivamente).

18

*Tabla 5. Características basales de los pacientes con eutiroidismo e hipotiroidismo subclínico, al inicio del estudio, de acuerdo al grupo de edad.*

	Viejos ( $\geq 65$ años)			Jóvenes ( $< 65$ años)		
	Eutiroidismo n=75	HSC n=17	P	Eutiroidismo n=1,453	HSC n=164	P
Género(mujer,%)	57.33	85.71	0.070	53.40	60.00	0.127
Cintura (cm)	95.76 $\pm$ 10.62	88.39 $\pm$ 8.03	0.016	93.53 $\pm$ 11.41	94.29 $\pm$ 13.37	0.441
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	27.62 $\pm$ 4.13	25.90 $\pm$ 3.70	0.151	28.57 $\pm$ 4.42	29.06 $\pm$ 4.93	0.195
TAS (mmHg)	139.74 $\pm$ 19.98	145.57 $\pm$ 15.81	0.307	116.25 $\pm$ 15.04	120.46 $\pm$ 14.68	0.009
TAD (mmHg)	83.37 $\pm$ 10.87	84.64 $\pm$ 14.09	0.705	77.62 $\pm$ 10.76	79.27 $\pm$ 9.91	0.147
Glucosa (mg/dl)	89.76 $\pm$ 9.92	84.14 $\pm$ 7.08	0.046	85.50 $\pm$ 10.64	84.88 $\pm$ 11.95	0.315
CT (mg/dl)	217.33 $\pm$ 41.39	213.93 $\pm$ 31.18	0.771	207.29 $\pm$ 39.91	211.61 $\pm$ 43.38	0.204
HDL (mg/dl)	46.27 $\pm$ 10.76	49.79 $\pm$ 10.14	0.260	43.52 $\pm$ 11.59	45.19 $\pm$ 11.16	0.087
Triglicéridos (mg/dl)	176.25 $\pm$ 89.25	178.86 $\pm$ 67.79	0.918	205.08 $\pm$ 149.54	186.74 $\pm$ 119.89	0.140
Insulina ( $\mu$ UI/ml)	10.13 $\pm$ 6.27	8.48 $\pm$ 6.39	0.368	11.80 $\pm$ 7.48	12.13 $\pm$ 9.10	0.614
PCR (mg/l)	2.19 $\pm$ 2.20	1.99 $\pm$ 1.59	0.767	2.76 $\pm$ 2.52	3.17 $\pm$ 2.98	0.106
TSH (mUI/l)	2.10 $\pm$ 0.97	6.47 $\pm$ 1.56	0.000	2.22 $\pm$ 0.91	5.76 $\pm$ 1.09	0.000
T4L (pg/ml)	14.96 $\pm$ 2.57	13.72 $\pm$ 3.24	0.116	15.54 $\pm$ 3.24	15.05 $\pm$ 2.97	0.077

### ***c) Análisis del seguimiento.***

El promedio de seguimiento fue de  $2.2 \pm 0.8$  años, con un rango de 1 a 6 años. Al final del seguimiento, dentro del grupo de pacientes viejos, los pacientes con eutiroidismo tuvieron una disminución del IMC y TAS, mientras que los pacientes con HSC tuvieron una disminución en la TAS, TAD y glucosa. (Tabla 6)

Dentro del grupo de pacientes jóvenes, los pacientes con eutiroidismo tuvieron un aumento en la cintura y la glucosa, y una disminución en el colesterol total, HDL y triglicéridos. Los pacientes con HSC sólo tuvieron una disminución en el colesterol total y HDL. (Tabla 7)

Tabla 6. Diferencias entre la 1ª y la 2ª evaluación en los pacientes viejos.

	Eutiroidismo			HSC		
	Diferencia	IC 95%	P	Diferencia	IC 95%	P
Cintura (cm)	-0.36	-2.06 a 1.35	0.678	1.36	-2.16 a 4.87	0.419
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	-0.53	-0.96 a -0.09	0.018	-0.80	-1.66 a -0.05	0.063
TAS (mmHg)	-7.03	-12.44 a -1.62	0.012	-23.83	-36.88 a -10.78	0.002
TAD (mmHg)	-2.61	-6.30 a 1.09	0.164	-14.17	-25.42 a -2.91	0.018
Glucosa (mg/dl)	2.61	-0.20 a 5.42	0.068	8.50	4.37 a 12.62	0.001
CT (mg/dl)	-7.40	-15.28 a 0.48	0.065	-7.00	-27.92 a 13.92	0.483
HDL (mg/dl)	0.39	-1.53 a 2.30	0.688	0.21	-4.81 a 5.24	0.928
Triglicéridos (mg/dl)	-7.49	-21.25 a 6.27	0.281	5.36	-28.43 a 39.14	0.737
Insulina (μUI/ml)	2.20	-0.11 a 4.52	0.062	1.23	-0.78 a 3.24	0.207

IC 95%, intervalo de confianza del 95% para la diferencia.

Tabla 7. Diferencias entre la 1ª y la 2ª evaluación en los pacientes jóvenes.

	Eutiroidismo			HSC		
	Diferencia	IC 95%	P	Diferencia	IC 95%	P
Cintura (cm)	0.85	0.48 a 1.21	0.000	0.41	-0.64 a 1.46	0.441
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	0.07	-0.03 a 0.17	0.172	0.01	-0.25 a 0.26	0.966
TAS (mmHg)	0.81	-0.18 a 1.80	0.109	-1.18	-4.77 a 2.40	0.514
TAD (mmHg)	0.43	-0.31 a 1.17	0.254	1.48	-1.20 a 4.17	0.275
Glucosa (mg/dl)	1.83	1.13 a 2.52	0.000	-0.04	-1.74 a 1.66	0.963
CT (mg/dl)	-8.29	-9.99 a -6.59	0.000	-14.81	-20.38 a -9.45	0.000
HDL (mg/dl)	-3.90	-4.37 a -3.44	0.000	-5.06	-6.63 a -3.49	0.000
Triglicéridos (mg/dl)	-19.61	-25.66 a -13.55	0.000	-11.24	-26.63 a 4.16	0.151
Insulina (μUI/ml)	0.45	-0.05 a 0.95	0.080	-0.05	-1.54 a 1.44	0.947



El número y porcentaje de los casos incidentes de síndrome metabólico y cada uno de sus componentes se muestran en la tabla 8. De los pacientes que no tenían SM al inicio del estudio (1,130 pacientes), al final del estudio el 19.20% lo habían desarrollado. De los componentes del SM, fue el HDL bajo el que tuvo el mayor número de casos (300 pacientes), mientras que la hipertensión arterial fue la que tuvo el menor número de casos (36 pacientes).

Al comparar la proporción de casos incidentes entre los grupos con eutiroidismo e HSC, no se observaron diferencias. Pero al comparar los casos incidentes dentro de los 2 grupos de edad, fueron los pacientes jóvenes los que desarrollaron con mayor frecuencia el HDL bajo, mientras que los pacientes viejos tuvieron mayor frecuencia de glucosa alterada de ayuno, y una tendencia mayor de hipertensión arterial. (Tabla 8)

*Tabla 8. Casos incidentes de síndrome metabólico y sus componentes.*

	Todos % (n)	Dentro del eutiroidismo %	Dentro del HSC %	P	Dentro de los jóvenes %	Dentro de los viejos %	P
HDL (n=667)	44.98 (300)	45.53	40.54	0.416	46.71	20.45	0.001
Triglicéridos (n=657)	29.98 (197)	30.34	27.27	0.580	29.89	31.58	0.856
Glucosa alterada de ayuno (n=1,486)	8.88 (132)	9.06	7.33	0.482	8.25	20.00	0.002
Cintura (n=469)	31.98 (150)	31.22	39.53	0.265	32.00	31.58	0.999
Hipertensión arterial (n=1,289)	2.81 (36)	2.59	4.80	0.155	2.64	9.68	0.053
Síndrome metabólico (n=1,130)	19.20 (217)	19.06	20.53	0.706	19.14	20.37	0.859

En cuanto al uso de medicamentos, los pacientes viejos tuvieron mayor uso de antihipertensivos y estatinas, en comparación con los pacientes jóvenes. (Tabla 9).

*Tabla 9. Uso de medicamentos en la 2ª evaluación en los pacientes jóvenes y viejos.*

	Viejos (≥65 años)	Jóvenes (<65 años)	P
Antihipertensivos	32.6	7.1	0.000
Hipoglucemiantes	2.2	1.9	0.508
Estatinas	9.0	3.7	0.021
Fibratos	2.2	3.2	0.453

La incidencia de diabetes mellitus fue similar entre los pacientes con eutiroidismo e HSC (7.8 vs 5.5%, respectivamente; P=0.447), con un total de 129 casos (7.5%). No hubo diferencia entre los pacientes viejos y los pacientes jóvenes (11.24 vs 7.40%, respectivamente; P=0.213). Los niveles de T4L fueron menores en los pacientes con diabetes en comparación con los pacientes sin diabetes (14.84 vs 15.50 pg/ml, respectivamente; P=0.025), sin diferencia en los niveles de TSH (2.43 vs 2.58 mUI/l, respectivamente; P=0.198). Dentro del grupo con HSC, no hubo diferencia en los niveles de TSH y T4L entre los pacientes con y sin diabetes. Sin embargo en el grupo con eutiroidismo, los pacientes con diabetes tuvieron niveles más bajos de T4L en comparación con los pacientes sin diabetes (14.83 vs 15.57 pg/ml, respectivamente; P=0.016), sin diferencia en los niveles de TSH.

**d) Análisis multivariado.**

Se realizó el análisis multivariado ajustado para el género, edad, IMC, tabaquismo y HOMA obtenidos en la 1ª evaluación. Cuando se evaluó la glucosa y la insulina se retiró el HOMA del modelo. La TSH y la T4L se incluyeron siempre juntas en el modelo.

Considerando a cada una de las variables metabólicas como variables dependientes, y la TSH y T4L como variables independientes, en el análisis de regresión lineal se observó una asociación inversa entre los niveles de TSH y T4L con los niveles de glucosa. (Tabla 10).

*Tabla 10. Asociación entre TSH y T4L con los parámetros metabólicos de la 2ª evaluación (se incluyen ambos grupos de edad).*

	TSH		T4L	
	$\beta$	P	$\beta$	P
Cintura	0.000	0.997	0.018	0.273
TAS	-0.006	0.796	0.021	0.376
TAD	0.036	0.129	0.014	0.580
Glucosa	-0.056	0.015	-0.061	0.010
CT	-0.010	0.665	0.016	0.532
HDL	-0.020	0.364	0.012	0.606
Triglicéridos	0.011	0.637	-0.011	0.658
Insulina	-0.038	0.102	-0.034	0.157

El análisis por grupos de edad mostró diferencias. En los pacientes jóvenes se encontró una asociación positiva entre la TSH y la TAD, la cual se mantuvo aún después de ajustar el modelo para el uso de antihipertensivos; y una asociación inversa entre TSH y T4L con la glucosa, que se mantuvo después del ajuste con el uso de hipoglucemiantes. (Tabla 11)

En los pacientes viejos se observó una asociación inversa entre TSH y la TAD, la cual se mantuvo después de ajustar el modelo con el uso de antihipertensivos. (Tabla 12). Como esta asociación tuvo una dirección opuesta a la observada en los pacientes jóvenes, se realizó un análisis por separado en los pacientes con y sin uso de antihipertensivos, en el cual esta asociación ya no fue significativa ( $P=0.524$  y  $0.053$ , respectivamente). La proporción de pacientes con uso de antihipertensivos fue de 32%. Los niveles de TSH fueron iguales entre los pacientes con y sin uso de antihipertensivos (2.86 vs 2.75 mUI/l respectivamente,  $P=0.801$ ), sin embargo los niveles de T4L fueron mayores en los pacientes con antihipertensivos (16.30 vs 14.03 mUI/l,  $P=0.000$ ). Los niveles de TAD fueron similares entre los 2 grupos (80.00 vs 78.65 mmHg,  $P=0.673$ ), así como el IMC (26.60 vs 27.72 kg/m<sup>2</sup>,  $P=0.229$ ).

En los pacientes viejos se observó una asociación entre T4L y el uso de antihipertensivos (RR 1.48; IC95% 1.19 a 1.84), mientras que en los pacientes jóvenes se observó una asociación entre T4L y el uso de fibratos (RR 1.10; IC95% 1.01 a 1.19). (Tabla 13)

Tabla 11. Asociación entre TSH y T4L con los parámetros metabólicos de la 2ª evaluación, en pacientes jóvenes.

	TSH		T4L	
	$\beta$	P	$\beta$	P
Cintura	0.003	0.844	0.018	0.272
TAS <sup>a</sup>	0.029	0.233	-0.008	0.753
TAD <sup>a</sup>	0.071	0.003	-0.009	0.723
Glucosa <sup>b</sup>	-0.062	0.008	-0.061	0.012
CT	0.001	0.964	-0.003	0.920
HDL	-0.008	0.722	-0.005	0.849
Triglicéridos	0.007	0.780	-0.010	0.689
Insulina	-0.034	0.123	-0.010	0.674

<sup>a</sup> Ajustado con el uso de antihipertensivos (7.1% de los pacientes)

<sup>b</sup> Ajustado con el uso de hipoglucemiantes

Tabla 12. Asociación entre TSH y T4L con los parámetros metabólicos de la 2ª evaluación, en pacientes viejos.

	TSH		T4L	
	$\beta$	P	$\beta$	P
Cintura	-0.031	0.693	-0.014	0.853
TAS <sup>a</sup>	-0.172	0.125	0.027	0.809
TAD <sup>a</sup>	-0.241	0.033	0.063	0.554
Glucosa	0.024	0.832	-0.058	0.602
CT	-0.054	0.612	0.040	0.703
HDL	0.011	0.913	0.121	0.244
Triglicéridos	0.006	0.960	-0.040	0.717
Insulina	-0.055	0.607	0.065	0.537

<sup>a</sup> Ajustado con el uso de antihipertensivos (32% de los pacientes).

Tabla 13. Asociación entre TSH y T4L y el uso de medicamentos en la 2ª evaluación, de acuerdo con el grupo de edad.

Viejos (n=92)	TSH		T4L	
	OR	IC95%	OR	IC95%
Antihipertensivos	1.109	0.829 - 1.483	1.480	1.189 - 1.842
Hipoglucemiantes	0.441	0.074 - 2.620	1.140	0.606 - 2.142
Estatinas	1.119	0.744 - 1.682	1.315	0.973 - 1.778
Fibratos <sup>a</sup>	-	-	-	-

Jóvenes (n=1,617)	OR	IC95%	OR	IC95%
Antihipertensivos	0.971	0.844 - 1.118	1.034	0.971 - 1.100
Hipoglucemiantes	0.996	0.768 - 1.291	0.974	0.858 - 1.105
Estatinas	1.008	0.837 - 1.215	1.063	0.982 - 1.151
Fibratos	1.069	0.885 - 1.291	1.098	1.009 - 1.193

<sup>a</sup> No se realizó el análisis ya que hubieron <5 pacientes.

Considerando que existe una correlación inversa entre los niveles de TSH y T4L, y que la diferencia entre el eutiroidismo y el HSC sólo son los niveles de TSH, se realizó un análisis de regresión lineal en cada grupo por separado, con la finalidad de evaluar el efecto de la TSH y la T4L en cada uno de los escenarios.

En el grupo con HSC no se observó alguna asociación entre los niveles de TSH y T4L con los parámetros metabólicos. Sin embargo, al incluir en el análisis sólo a los pacientes jóvenes se observó una asociación positiva de TSH con la TAS y TAD. Después de ajustar el modelo con el uso de antihipertensivos sólo se mantuvo la asociación entre TSH y TAD. Por otra parte, se observó una asociación entre T4L y el HDL, la cual se mantuvo después de ajustar con el uso de estatinas. (Tabla 14). Sólo hubo 17 pacientes en el grupo de pacientes viejos con HSC, por lo que en este grupo no se realizó el análisis.

En el grupo de pacientes con eutiroidismo, los pacientes jóvenes tuvieron una asociación inversa entre TSH y la insulina, y entre T4L y la glucosa. (Tabla 15), mientras que en los pacientes viejos no se observó alguna asociación.

*Tabla 14. Asociación entre TSH y T4L con los parámetros metabólicos de la 2ª evaluación, en pacientes jóvenes con HSC.*

	TSH		T4L	
	$\beta$	P	$\beta$	P
Cintura	0.066	0.181	-0.082	0.109
TAS <sup>a</sup>	0.175	0.096	-0.039	0.647
TAD <sup>a</sup>	0.257	0.015	-0.058	0.486
Glucosa	0.057	0.449	-0.035	0.652
CT	-0.133	0.101	0.004	0.966
HDL <sup>b</sup>	0.003	0.967	0.199	0.006
Triglicéridos	-0.043	0.584	-0.034	0.672
Insulina	0.053	0.493	0.015	0.854

<sup>a</sup> Ajustado con el uso de antihipertensivos.

<sup>b</sup> Ajustado con el uso de estatinas.

*Tabla 15. Asociación entre TSH y T4L con los parámetros metabólicos de la 2ª evaluación, en pacientes jóvenes con eutiroidismo.*

	TSH		T4L	
	$\beta$	P	$\beta$	P
Cintura	-0.003	0.879	0.028	0.102
TAS	-0.022	0.374	0.016	0.537
TAD	0.030	0.246	0.012	0.649
Glucosa <sup>a</sup>	-0.025	0.310	-0.065	0.011
CT	0.027	0.305	0.018	0.503
HDL	-0.035	0.151	-0.010	0.689
Triglicéridos	0.043	0.080	-0.008	0.765
Insulina <sup>a</sup>	-0.052	0.039	-0.043	0.102

<sup>a</sup> Ajustado con el uso de hipoglucemiantes.

Se realizó un análisis de regresión logística en donde se consideró a cada uno de los componentes del SM como variables dicotómicas dependientes, y el HSC como variable dicotómica independiente. El modelo se ajustó por edad, género, IMC, tabaquismo y HOMA obtenidos en la 1ª evaluación. En cada uno de los componentes del SM se consideraron los casos incidentes en la 2ª evaluación. (Tabla 16)

*Tabla 16. Asociación entre el HSC y el desarrollo de SM y cada uno de sus componentes en la 2ª evaluación.*

	<i>OR</i>	<i>IC95%</i>	<i>P</i>
HDL	0.867	0.518 – 1.453	0.589
Triglicéridos	0.859	0.501 – 1.471	0.580
Glucosa alterada de ayuno	0.633	0.322 – 1.246	0.186
Cintura	1.304	0.635 – 2.687	0.470
Hipertensión arterial	1.809	0.724 – 4.518	0.204
Síndrome metabólico	1.071	0.644 – 1.781	0.792

Posteriormente, se realizó un análisis de regresión logística en donde se incluyeron la TSH y la T4L como variables continuas independientes, en lugar de la variable HSC dicotómica. Se hizo un análisis por separado para cada grupo de edad.

En los pacientes viejos se observó una asociación de la T4L con el desarrollo de hipertensión arterial, con una razón de momios de 1.227 (IC de 95% de 1.018 a 1.479). En el resto de los componentes del SM no se observó alguna asociación. (Tabla 17)



Tabla 17. Asociación entre TSH y T4L con el desarrollo de SM y cada uno de sus componentes en la 2ª evaluación, en los pacientes viejos.

	TSH			T4L		
	OR	IC95%	P	OR	IC95%	P
HDL	1.032	0.789 – 1.350	0.817	1.006	0.835 – 1.213	0.947
Triglicéridos	0.897	0.691 – 1.166	0.417	0.903	0.754 – 1.081	0.265
Glucosa alterada de ayuno	0.961	0.700 – 1.321	0.808	0.852	0.663 – 1.096	0.213
Cintura	0.945	0.661 – 1.352	0.758	0.987	0.774 – 1.257	0.913
Hipertensión arterial	1.018	0.789 – 1.313	0.891	1.227	1.018 – 1.479	0.031
Síndrome metabólico	0.890	0.663 – 1.195	0.439	1.019	0.831 – 1.249	0.860

En los pacientes jóvenes el número de casos incidentes en cada uno de los componentes del SM permitió hacer un análisis por separado en los pacientes con eutiroidismo y con HSC. En los pacientes con eutiroidismo se observó una asociación de la T4L con el desarrollo de la glucosa alterada de ayuno, con una razón de momios de 0.914 (IC de 95% de 0.852 a 0.981). También se observó una asociación de TSH con el desarrollo de SM, con una razón de momios de 1.202 (IC 95% de 1.001 a 1.443). En el resto de los componentes no se observó alguna asociación. (Tabla 18)

En los pacientes jóvenes con HSC no se observó alguna asociación entre la TSH y T4L con el desarrollo de SM o algunos de sus componentes. (Tabla 19)

Tabla 18. Asociación entre TSH y T4L con el desarrollo de SM y cada uno de sus componentes en la 2ª evaluación, en los pacientes jóvenes con eutiroidismo.

	TSH			T4L		
	OR	IC95%	P	OR	IC95%	P
HDL	1.105	0.919 – 1.328	0.287	1.019	0.966 – 1.076	0.482
Triglicéridos	0.989	0.804 – 1.218	0.919	1.011	0.950 – 1.075	0.730
Glucosa alterada de ayuno	1.017	0.816 – 1.267	0.881	0.914	0.852 – 0.981	0.013
Cintura	0.839	0.645 – 1.092	0.192	0.996	0.925 – 1.072	0.908
Hipertensión arterial	0.965	0.632 – 1.474	0.869	1.061	0.939 – 1.200	0.343
Síndrome metabólico	1.202	1.001 – 1.443	0.049	1.032	0.979 – 1.088	0.244

Tabla 19. Asociación entre TSH y T4L con el desarrollo de SM y cada uno de sus componentes en la 2ª evaluación, en los pacientes jóvenes con HSC.

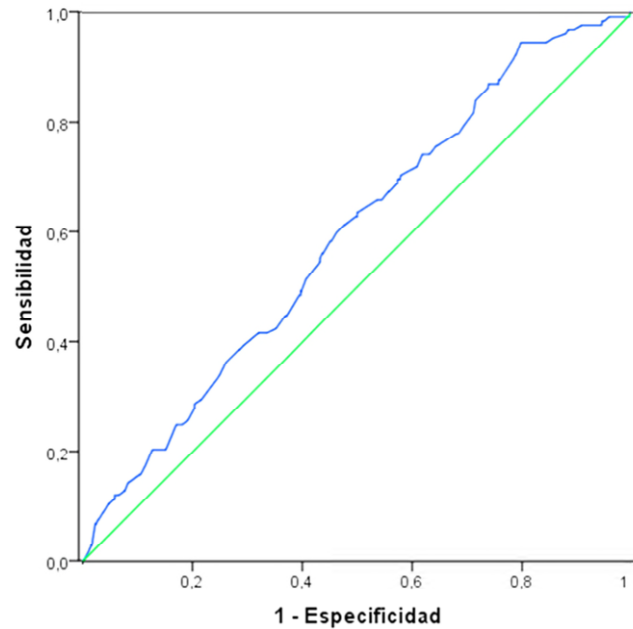
	TSH			T4L		
	OR	IC95%	P	OR	IC95%	P
HDL	0.920	0.560 – 1.513	0.743	0.830	0.673 – 1.024	0.082
Triglicéridos	0.604	0.273 – 1.337	0.214	1.150	0.926 – 1.427	0.206
Glucosa alterada de ayuno	1.004	0.446 – 2.261	0.991	0.886	0.637 – 1.231	0.470
Cintura	1.677	0.773 – 3.638	0.191	1.200	0.897 – 1.607	0.220
Hipertensión arterial	1.042	0.445 – 2.440	0.924	0.825	0.532 – 1.279	0.390
Síndrome metabólico	0.554	0.275 – 1.118	0.099	1.029	0.840 – 1.260	0.785

### ***e) Curva de características operativas del receptor (ROC)***

Un objetivo secundario del estudio fue la búsqueda de un nivel de TSH y/o T4L que permitiera identificar a los pacientes con mayor riesgo de desarrollar SM o alguno de sus componentes. Para ello se realizó una curva ROC para la TSH y la T4L, considerando como desenlaces la presencia de los casos incidentes para los componentes en los que se obtuvo una asociación, es decir, hipertensión arterial, glucosa alterada de ayuno y SM. Se calcularon la sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo (VPP) y negativo (VPN) y razones de verosimilitud positiva (RVP) y negativa (RVN) cuando el área bajo la curva (ABC) fue significativa.

En la curva ROC para hipertensión arterial incidente se obtuvo un ABC de TSH de 0.515 (IC de 95% de 0.416 a 0.613,  $P=0.764$ ), y de T4L de 0.503 (IC de 95% de 0.416 a 0.590,  $P=0.944$ ). En la curva ROC para SM incidente se obtuvo un ABC de TSH de 0.531 (IC de 95% de 0.488 a 0.574,  $P=0.156$ ), y de T4L de 0.503 (IC de 95% de 0.460 a 0.545,  $P=0.899$ ). En la curva ROC para la glucosa alterada de ayuno incidente se obtuvo un ABC de TSH de 0.510 (IC de 95% de 0.460 a 0.560,  $P=0.698$ ), y de T4L de 0.591 (IC de 95% de 0.543 a 0.639,  $P=0.001$ ). (Gráfica 1)

Grafica 1. Curva ROC de T4L para la glucosa alterada de ayuno incidente.



De la curva ROC de T4L para la glucosa altera de ayuno se identificó como el mejor punto de corte al valor de T4L de 15 pg/ml. Con la elaboración de una tabla de 2 x 2 se calcularon:

		<i>Glucosa ≥ 100 mg/dl</i>		
		<i>Sí</i>	<i>No</i>	
<i>T4L &lt; 15 pg/ml</i>	<i>Sí</i>	79	625	VPP = 79/704 = 0.112
	<i>No</i>	53	729	VPN = 729/782 = 0.932

Sensibilidad =  $79/132 = 0.598$

RVP =  $0.598/1 - 0.538 = 1.29$

Especificidad =  $729/1354 = 0.538$

RVN =  $1 - 0.598/0.538 = 0.75$

## IX. Discusión

Este es el primer estudio prospectivo en población mexicana en donde se documenta la prevalencia del HSC, que fue de 7.8%, muy similar al reportado en otras poblaciones. Sin embargo la prevalencia de SM al inicio del estudio fue muy elevada, hasta 33.4 % en los pacientes que acudieron a la 2ª evaluación y 37.0% en aquellos que no acudieron a la 2ª evaluación. Aunque la diferencia entre estas no fue significativa, si se observó una tendencia mayor en los pacientes sin la 2ª evaluación, lo cual llama la atención considerando que la única diferencia fue en la hipertensión arterial, y ésta fue mayor en el grupo con segunda evaluación (24.4 vs 6.8%). La presencia de hipertensión arterial se incrementa con la edad y el grupo con 2ª evaluación tuvo mayor edad. Uno podría especular que la gran diferencia en el diagnóstico de hipertensión arterial es debida a que no requiere de una muestra de sangre y es posible medir la presión arterial incluso en casa.

También se observaron otras diferencias entre los pacientes con y sin la 2ª evaluación: mayor proporción de mujeres, HDL y menor glucosa. A pesar de estas diferencias, el uso de medicamentos fue similar entre ambos grupos. De acuerdo con estos hallazgos, los resultados obtenidos de los pacientes con 2ª evaluación no pueden ser extrapolados a los pacientes sin 2ª evaluación.

La proporción de HSC fue mayor en el grupo con 2ª evaluación, y aunque el HSC es más frecuente en mujeres, la proporción de mujeres con HSC fue similar entre ambos grupos (61.32 vs 61.3%,  $P=0.557$ )

El resultado del meta-análisis realizado por Ochs y cols. mostró una asociación del HSC con un incremento del riesgo de enfermedad coronaria y mortalidad cardiovascular sólo en los pacientes <65 años. Aunque en este estudio no se evaluó la enfermedad coronaria ni el riesgo cardiovascular, éstos son secundarios a la presencia de los componentes del SM. En el presente estudio se observó un

comportamiento diferente en los pacientes jóvenes (<65 años), en comparación con los pacientes viejos ( $\geq 65$  años).

En los estudios de NHANES III y HUNT se documentaron niveles mayores de TSH en pacientes mayores de 70 años. Aunque esto no se corroboró en este estudio (posiblemente porque hubieron pocos pacientes > 70 años), la prevalencia de HSC fue mayor en los pacientes viejos (16.90 vs 7.87%,  $P < 0.001$ ). En la literatura no hay estudios que hayan evaluado el SM o sus componentes por grupos de edad, y en este estudio es claro que debe ser un factor a tomarse en cuenta, pues la elevación de los niveles de TSH podría tener un etiología diferente, en donde en pacientes jóvenes podría deberse a una alteración en la función tiroidea, mientras que en los pacientes mayores podría deberse a un fenómeno adaptativo. También tiene relevancia que los niveles de TSH fueron mayores en los pacientes viejos con HSC, en comparación con los pacientes jóvenes con HSC.

Al evaluar en forma conjunta a todos los pacientes con 2ª evaluación, se observó una asociación inversa de la TSH y la T4L con la glucosa. Posteriormente al considerar sólo a los pacientes jóvenes, vimos que dicha asociación se mantuvo, no así en los pacientes viejos. La relación inversa entre la T4L y la glucosa se ha demostrado en otros estudios, y va de acuerdo con lo observado en estudios animales y cultivos celulares, en donde las hormonas tiroideas favorecen la entrada de glucosa a la célula mediante el incremento en la expresión de transportadores de glucosa (GLUT) y su migración a la superficie celular.

Sin embargo la asociación inversa encontrada entre la glucosa y la TSH no tiene una explicación clara. Dado que niveles bajos de T4L se asocian con niveles altos de glucosa, cabría esperar que la relación de la TSH con la glucosa fuera en la misma dirección, lo cual no se observó en este estudio.

En los pacientes jóvenes también se observó una asociación positiva entre la TSH y la TAD. Esto también se ha observado en pacientes con hipotiroidismo manifiesto o con HSC severo (TSH 10-20 mUI/l). El incremento en la TAD es consecuencia del incremento en las resistencias vasculares periféricas.

Dentro del grupo de pacientes jóvenes, se realizó un análisis multivariado en forma independiente en cada grupo: eutiroides y HSC. Esto con la finalidad de evaluar el impacto de los niveles de T4L bajo condiciones diferentes, es decir, con TSH en rango normal y con TSH elevada, así como el impacto de los diferentes estratos de TSH.

En los pacientes con jóvenes con eutiroidismo se observó una asociación inversa entre la T4L y la glucosa, no así en los pacientes jóvenes con HSC. Llama la atención que en el grupo con eutiroidismo se documentó un incremento significativo en la glucosa durante el seguimiento. Por lo tanto, es en los pacientes jóvenes con niveles normales de TSH en quienes los niveles bajos de T4L, al inicio del estudio, se asociaron con niveles más elevados de glucosa en el seguimiento. Esta asociación observada entre la T4L y la glucosa no fue significativa para condicionar la presencia de diabetes, pero sí una glucosa alterada de ayuno en los pacientes jóvenes con eutiroidismo, ya que en el análisis de regresión logística se observó una asociación entre T4L y el diagnóstico de glucosa alterada de ayuno en la 2ª evaluación (RM 0.914, IC de 95% de 0.852 a 0.981). Sin embargo es importante resaltar que los pacientes con diabetes tuvieron niveles más bajos de T4L en comparación con los pacientes sin diabetes, con niveles similares de TSH; esto sólo se observó en el grupo con eutiroidismo, no así en el grupo con HSC. El desarrollo de diabetes tampoco fue predominante en alguno de los grupos por edad. Un inconveniente del estudio es que no se realizó una segunda evaluación tiroidea, por lo que no es posible saber si hubo una disminución en los niveles de T4L y que esto fuera un factor para el incremento de los niveles de glucosa; considerando que no se registraron cambios en el perímetro abdominal ni el IMC.

En este mismo grupo (jóvenes con eutiroidismo) se observó una asociación inversa entre la TSH y la insulina. Este hallazgo va en contra de lo esperado, ya que se ha visto una relación positiva entre la TSH y la insulina, debido principalmente a una disminución en la depuración de la insulina, prolongando su vida media en la circulación. Por otra parte, en el análisis de regresión logística se observó una asociación entre la TSH y el desarrollo de SM (RM 1.202, IC 95% de 1.001 a 1.443), sólo en el grupo de pacientes jóvenes con eutiroidismo.

En el grupo de pacientes jóvenes con HSC, se observó una asociación positiva de la TSH con la TAD, la cual ya se había observado en el análisis del grupo completo. Estos pacientes tuvieron niveles más elevados de TAS al inicio del estudio en comparación con el grupo con eutiroidismo. En el análisis ajustado con el uso de antihipertensivos se perdió la asociación con la TAS. Por lo tanto, fue en los pacientes jóvenes en quienes la TSH elevada (4.5-10 mUI/l) al inicio del estudio se asoció con niveles más elevados de presión arterial diastólica en el seguimiento. Esto tiene relevancia al considerar que fue mayor la proporción de casos incidentes de hipertensión en los pacientes viejos (9.68 vs 2.64%) y en ellos no se observó esta asociación. Llama la atención que durante el seguimiento no se documentó algún cambio en los niveles de TAS ni TAD, sin embargo sí en el uso de antihipertensivos (4.66%,  $P < 0.001$ )

Continuando con este grupo de pacientes (jóvenes con HSC), se observó una asociación positiva entre la T4L y el colesterol HDL. Las hormonas tiroideas regular la actividad de la proteína transportadora de esteres de colesterol (CEPT) y la lipasa hepática, manteniendo una relación directa. Durante el seguimiento se documentó una disminución significativa del HDL tanto en el grupo con HSC como en el grupo con eutiroidismo. Y aunque no hubo diferencia en los niveles de T4L entre ambos grupos, esta asociación sólo se observó en el grupo con HSC. Además fue mayor la proporción de casos incidentes con HDL bajo en los pacientes jóvenes (46.7 vs 20.4%,  $P = 0.001$ ) A pesar de lo anterior, esta asociación no condicionó un incremento en el



desarrollo de HDL bajo (<40 mg/dl en hombres y <50 mg/dl en mujeres) al final del seguimiento.

En cuanto a los pacientes viejos, se observó una asociación inversa entre la TSH y la TAD, que permaneció significativa después de ajustar el modelo de regresión lineal múltiple con el uso de antihipertensivos. Sin embargo el incremento en el uso de éstos al final del seguimiento fue muy importante 32.10% (P=0.003), sin cambios significativos en los niveles de TAD al final del seguimiento. Al realizar el análisis por separado a los pacientes con y sin uso de antihipertensivos ya no se corroboró esta asociación. Por el contrario, en el análisis de regresión logística fue la T4L la que tuvo una asociación con desarrollo de hipertensión arterial (1.227, IC de 95% de 1.018 a 1.479), sólo en los viejos.

Continuando con el grupo de pacientes viejos, al realizar el análisis sólo en los pacientes con eutiroidismo, no se observó alguna asociación, ni con la TAD o con algún otro parámetro. En los pacientes con HSC no se realizó el análisis por considerar poco confiables los resultados debido al número de pacientes (17 pacientes).

A pesar de que en la literatura se comenta la asociación entre la TSH y los triglicéridos, esto no se observó en este estudio en ninguno de los grupos.

Uno de los objetivos secundarios del estudio fue identificar los niveles de TSH y T4L que pudieran identificar un mayor riesgo de desarrollar SM o alguno de sus componentes. Para ello se realizó una curva ROC para cada uno de los componentes del SM, en donde sólo se encontró un ABC significativa para glucosa alterada de ayuno. Sin embargo la sensibilidad y especificidad de la prueba resultaron de poca utilidad (64 y 54%, respectivamente), con una exactitud del 54% lo cual es posible observarlo desde la gráfica, ya que la curva se sitúa muy cerca de la diagonal. Si bien el VPN fue alto (93%), en la clínica lo que interesa es el VPP, ya que lo que interesa es

identificar a los pacientes con riesgo de desarrollar una glucosa alterada de ayuno. Las razones de verosimilitud también indican que la prueba es de poca utilidad.

Las limitantes más importantes del estudio fueron la falta de una segunda evaluación de la función tiroidea, así como el no contar con una determinación de anticuerpos anti-tiroideos. Dado que se ha reportado la normalización de los niveles de TSH, principalmente cuando son  $<6$  mUI/l, el contar con anticuerpos anti-tiroideos hubiera permitido diferenciar a los pacientes con mayor riesgo de desarrollar un hipotiroidismo manifiesto.

## **X. Conclusión**

El diagnóstico de HSC no se asoció con ninguno de los componentes del SM. Sin embargo, en los pacientes  $\geq 65$  años, los niveles altos de T4L si se asociaron con aumento del riesgo de desarrollar hipertensión arterial; mientras que en los pacientes  $<65$  años, eutiroideos, los niveles bajos de T4L si se asociaron con aumento del riesgo de desarrollar una glucosa alterada de ayuno. De acuerdo con estos resultados, no se recomienda iniciar tratamiento con sustitución tiroidea en paciente con HSC con la finalidad de disminuir su riesgo metabólico. No se encontró un valor de TSH o T4L que permitiera identificar a los pacientes con mayor riesgo de desarrollar el SM o alguno de sus componentes. Con este estudio no se justifica la modificación del nivel de T4L considerados como “normales”. Se requieren estudios con un seguimiento más prolongado, con evaluaciones periódicas de la función tiroidea y determinación de anticuerpos anti-tiroideos, para establecer si el HSC condiciona mayor riesgo metabólico en un periodo de tiempo mayor.

## XI. Bibliografía

1. Rull JA, Aguilar-Salinas CA, Rojas R, et al. Epidemiology of type 2 diabetes in Mexico. *Archives of Medical Research* 2005; 36: 188-96.
2. Aguilar Salinas CA, Rull JA, Garcia E, Zuñiga S, et al. Consenso Mexicano para la Prevención de las Complicaciones Crónicas de la Diabetes tipo 2. Avalado por la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología, Asociación de Medicina Interna de México y la Sociedad de Nutriología. *Revista de Investigación Clínica* 2000;52:325-63.
3. Aguilar Salinas CA, Gomez Perez FJ, Lerman I, Perez O, et al. Diagnóstico y tratamiento de las Dislipidemias; Postura de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología. *Revista de Endocrinología y Nutricion.* 2004; 12: 7-41
4. Lara Esqueda A, Aguilar Salinas CA, Velazquez O, et al. The body mass index is a less sensitive tool for detecting cases with obesity related co-morbidities in short stature subjects. *International Journal of Obesity* 2004;28:1443-1450
5. Lerman I, Aguilar Salinas CA, Gomez Perez FJ, et al. Posición de la Soc Mex Nutricion y Endocrinologia. El síndrome metabólico. Características del síndrome metabólico en México. *Revista de Endocrinología y Nutricion* 2004: 12:100-122.
6. Alberti, Robert H. Eckel, Scott M. Grundy, et al. Harmonizing the metabolic syndrome. A joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009;120:1640-1645.
7. Rosario PW and Carsolan MR. How selective are the new guidelines for treatment of subclinical hypothyroidismo for patients with thyrotropin levels at or below 10 mUI/l? *Thyroid* 2013;23(5):512-565.
8. Sawin CT, Castelli WP, Hershman JM, et al. The aging thyroid: Thyroid deficiency in the Framingham study. *Archives of Internal Medicine* 1985;145:1386-1388.

9. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: A twenty-year follow-up of the Wickham Survey. *Clinical Endocrinology* 1995;43:55–68.
10. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, et al. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Archives of Internal Medicine*. 2000;160:526–534.
11. Luboshitsky R, Aviv A, Herer P, et al. Risk factors for cardiovascular disease in women with subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 2002; 12:421–425.
12. Lekakis J, Papamichael C, Alevizaki M, et al. Flow mediated, endothelium-dependent vasodilatation is impaired in subjects with hypothyroidism, borderline hypothyroidism and high normal serum thyrotropin (TSH) values. *Thyroid* 1997;7:411–414.
13. Bengel FM, Nekolla SG, Ibrahim T, et al. Effect of thyroid hormones on cardiac function, geometry, and oxidative metabolism assessed non-invasively by positron emission tomography and magnetic resonance imaging. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2000;85:1822–1827.
14. Cooper DS, Halpern R, Wood LC, et al. L-thyroxine therapy in subclinical hypothyroidism: A double-blind, placebo-controlled trial. *Annals of Internal Medicine* 1984;101:18–24.
15. Esat Erdem Türemen, Berrin Çetinarslan, Tayfun Sahin, et al. Endothelial dysfunction and low grade chronic inflammation in subclinical hypothyroidism due to autoimmune thyroiditis. *Endocrine Journal* 2011;58:349-354.
16. Tan KCB, Shiu SWM, Kung AWC. Plasma cholesterylester transfer protein activity in hyper- and hypothyroidism. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1998;83:149–153.
17. Diekman MJM, Angheliescu N, Endert E, et al. Changes in plasma low-densitylipoprotein (LDL)- and high-density lipoprotein cholesterolin hypo- and hyperthyroid patients are related to changesin free thyroxine, not to polymorphisms in LDL receptor or cholesterol ester transfer protein genes. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2000;85:1857–1862.

18. Pallas D, Koutras DA, Adamopoulos P, et al. Increased mean serum thyrotropin in apparently euthyroid hyper-cholesterolemic patients: Does it mean occult hypothyroidism? *Journal of Endocrinology Investigation* 1991;14:743–746.
19. Stephan JL, Bakker JC, Maaten CP, et al. The relationship between thyrotropin and low density lipoprotein cholesterol, is modified by insulin sensitivity in healthy euthyroid subjects. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2001;86:1206–1211.
20. Walsh JP, Bremner AP, Bulsara MK, et al. Thyroid dysfunction and serum lipids: a community-based study. *Clinical Endocrinology*. 2005;63:670–675.
21. Garduño-García JJ, Alvirde-Garacía U, López-Carrasco G, et al. TSH and free thyroxine concentrations are associated with differing metabolic markers in euthyroid subjects. *European Journal of Endocrinology* 2010; 163:273-278.
22. Vierhapper H, Nardi A, Grösser P, et al. Low-density lipoprotein cholesterol in subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 2000;10:981–984.
23. Hueston W, Pearson W. Subclinical hypothyroidism and the risk of hypercholesterolemia. *Annals of Family Medicine* 2004;2:351-355.
24. C. Liu, W. A. Scherbaum, M. Schott, et al. Subclinical hypothyroidism and the prevalence of the metabolic syndrome. *Hormone and Metabolic Research* 2011;43:417–421.
25. Chih-Yuan Wang, Tien-Chun Chang and Ming-Fong Chen. Associations between subclinical thyroid disease and metabolic syndrome. *Endocrine Journal* 2012;59:911-917.
26. Uzunlulu M, Yorulmaz E and Oguz A. Prevalence of Subclinical Hypothyroidism in Patients with Metabolic Syndrome. *Endocrine Journal* 2007;54:71-76.
27. Ghanshyam Palamaner Subash Shantha, Anita A Kumar, Vijay Jeyachandran et al. Association between primary hypothyroidism and metabolic syndrome and the role of C reactive protein: a cross-sectional study from South India. *Thyroid Research* 2009;2:2-9.

28. Ross A, Stephan J, Bakker L, et al. Thyroid function is associated with components of the metabolic syndrome in subjects euthyroid. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2007;92:491–496.
29. Yeo Kyung Lee, Jo Eun Kim, Hyun Ju Oh, et al. Serum TSH level in healthy Koreans and the association of TSH with serum lipid concentration and metabolic syndrome. *Korean Journal of Internal Medicine* 2011;26:432-439.
30. Encuesta nacional de salud 2006 (ENSANUT) [www.insp.mx/encuesta-nacional-salud-y-nutricion-2006.html](http://www.insp.mx/encuesta-nacional-salud-y-nutricion-2006.html)
31. Rojas, Rosalba et al. Síndrome metabólico en adultos mexicanos: resultados de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006. *Salud Pública Méx* 2010, 52(suppl 1): S11-S18. K.G.
32. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, et al. Serum TSH T(4) and thyroid antibodies in the United States population (1988-1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2002;87(2):489-499.
33. Bjoro T, Holmen J, Krüger O, et al. Prevalence of thyroid disease, thyroid dysfunction and thyroid peroxidase antibodies in a large, unselected population. The Health Study of Nord-Trøndelag (HUNT). *European Journal of Endocrinology* 2000;143(5):639-47.
34. Ochs N, Auer R, Bauer D, et al. Meta-analysis: subclinical thyroid dysfunction and the risk for coronary heart disease and mortality. *Annals of Internal Medicine* 2008;148:832-845.
35. Yaxin Lai, Jiani Wang, Fengwei Jiang, et al. The relation of serum thyrotropin and components of metabolic syndrome. *Endocrine Journal* 2011;58:23-30.
36. Duntas Leonidas H. Thyroid disease and lipids. *Thyroid* 2002;12:287-293.
37. Chin KY, Ima-Nirvana S, Mohamed IN, et al. The relationships between thyroid hormones and thyroid-stimulating hormone with lipid profile in euthyroid men. *Internal Journal of Medical Sciences* 2014;13:349-355.

38. Huber G, Staub JJ, Meier C et al. Prospective study of spontaneous course of subclinical hypothyroidism: prognostic value of thyrotropin, thyroid reserve and thyroid antibodies. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2002;87(7):3221-3226.
39. Parle JV, Franklyn JA, Cross KW et al. Prevalence and follow-up of abnormal thyrotropin (TSH) concentration on the elderly in the United Kingdom. *Clinical Endocrinology* 1991;34:77-83.

ANEXO 1. Autorización por el comité de ética.



INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN  
SALVADOR ZUBIRÁN

MÉXICO, D.F., A 31 DE MARZO DE 2010

*DR. CARLOS A. AGUILAR SALINAS*  
*INVESTIGADOR PRINCIPAL*  
*DEPARTAMENTO DE ENDOCRINOLOGÍA*  
*PRESENTE*

Le informo que con relación al protocolo de investigación clínica titulado:

**“CREACIÓN DE UNA COHORTE REPRESENTATIVA DE LA POBLACIÓN MEXICANA QUE PERMITA ESTIMAR LA  
INCIDENCIA DE LAS COMORBILIDADES Y LAS COMPLICACIONES DEL SÍNDROME METABÓLICO”**  
**REF. 1544**

El Comité **actualiza** la aprobación anual del estudio, así mismo se ha recibido y aceptado el siguiente documento:

- ✓ Hoja de Consentimiento Informado para obtener muestras de DNA. Versiones en inglés y español.

Sin más por el momento quedo de usted.

ATENTAMENTE,

31 MAR 2010

*DR. PATRICIO SANTILLÁN DOHERTY*  
*COORDINADOR*

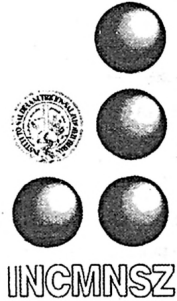
*COMITÉ INSTITUCIONAL DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA EN HUMANOS*

Investigación  
Tradicón Servicio  
Asistencia Docencia

- Vasco de Quiroga 15,
- Delegación Tlalpan
- C. P. 14000 México, D. F.
- Tel. 54-87-09-00



## ANEXO 2. Consentimiento informado.



INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION  
SALVADOR ZUBIRAN

“Creación de una cohorte representativa de la población Mexicana que permita estimar la incidencia de las comorbilidades y las complicaciones del síndrome metabólico”.

El objetivo de este estudio es medir la incidencia de la diabetes, la hipertensión arterial y complicaciones cardiovasculares en un grupo de conjunto de pacientes representativos de la población urbana Mexicana. Los responsables de este proyecto son: Dr. Carlos A. Aguilar Salinas y el Dr. Francisco J. Gómez Pérez del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. También participan la Dra Rosalba Rojas y el Dr. Gustavo Olaiz del Instituto de Salud Publica. Se puede comunicar con ellos en el Departamento de Endocrinología y Metabolismo al 5573 1200 ext. 2407 ó 2212.

Usted ha sido invitado a participar en el estudio porque su vivienda fue seleccionada al azar o porque, al acudir a solicitar consulta, fue elegido por tener un peso por arriba del ideal. Usted no podrá participar en el estudio si padece diabetes, ha sufrido un infarto del miocardio, una embolia, consume regularmente más de 10 copas por semana o cualquier enfermedad que ponga en peligro su vida a 2 años (ej. tumores malignos). Su participación incluye una entrevista (con duración aproximada de 15 a 30 minutos), la medición de su peso, talla, perímetro de cintura, presión arterial y la obtención de una muestra de sangre (20 ml). Durante la entrevista se preguntarán detalles de su historia médica, de sus hábitos de alimentación y de su actividad física. La misma evaluación será repetida periódicamente (cada dos años en promedio). Por ello, se le pedirá su teléfono, su dirección y datos complementarios (ej telefono de un familiar) que permita localizarlo en el futuro. Usted no debe participar en el estudio si planea mudarse de casa en los dos años siguientes. Sus datos serán confidenciales y no podrán ser empleados para ningún otro motivo distinto al estudio.

Los exámenes de sangre no tendrán costo alguno para usted. Se cuidará la confidencialidad de los resultados de todos los participantes de este estudio y estos serán utilizados *únicamente* para fines de investigación. Los resultados le serán entregados; usted

Investigación

Tradición Servicio

Asistencia Docencia

20007700



- Vasco de Quiroga 15,
- Delegación Tlalpan
- C.P. 14000 México, D.F.
- Tel. 54-87-09-00

podrá discutirlos con su médico y hacer las modificaciones que el le sugiera. Su participación en el estudio no le limita para seguir tratamiento alguno. En caso de fallecimiento o internamiento en un hospital se solicitará documentos que puedan dar información sobre la causa de tal evento.

La participación del estudio es voluntaria. Si usted rechaza participar no tendrá implicaciones en la atención que recibe usted o su familiar en la escuela o en el centro de salud. La obtención de la muestra de sangre no implica ningún riesgo mayor para su salud. Puede sentir dolor leve con la punción; existe el riesgo de tener un moretón o una infección en el sitio de la punción.

Yo (iniciales del nombre con apellidos) \_\_\_\_\_ declaro libre y voluntariamente que acepto participar en el estudio llamado "Creación de una cohorte representativa de la población Mexicana que permita estimar la incidencia de las comorbilidades y las complicaciones del síndrome metabólico".

Es de mi conocimiento que puedo solicitar información adicional acerca de los riesgos y beneficios de mi participación en el estudio. Puede contactar a los investigadores o al Dr. Antonio Cabral (coordinador del Comité Institucional de Investigación Biomédica en Humanos) al 54870900. Sé que la información que yo proporcione será completamente confidencial y para fines exclusivos de investigación. Los datos serán manejados únicamente por los investigadores de este estudio en el Instituto. Recibiré, si así lo solicito, los resultados obtenidos por mi participación y podré retirarme del estudio si así lo deseo, previo aviso a los investigadores.

Nombre del paciente \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

Firma: \_\_\_\_\_

Investigador \_\_\_\_\_ Fecha. \_\_\_\_\_

Testigo 1: Nombre: \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

Firma: \_\_\_\_\_

Testigo 2 \_\_\_\_\_ Fecha. \_\_\_\_\_

Firma: \_\_\_\_\_

México, D. F. a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

