

SOBREPESO Y OBESIDAD COMO FACTOR DE RIESGO PARA DESARROLLO DE HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO

JAVIER CHIARPENELLO^{1,2}, ANA LAURA BAELLA³, AGUSTIN FRESCO³, BRENDA FANELLI³, AGUSTINA RIVA⁴, CAMILA PONCE DE LEÓN⁴, FLORENCIA PASSET⁴

1) Jefe del Servicio de Endocrinología, Metabolismo y Nutrición del Hospital Provincial del Centenario, Rosario, Santa Fe, Argentina;

2) Centro de Endocrinología de Rosario,

3) Miembro titular del Servicio de Endocrinología, Metabolismo y Nutrición del Hospital Provincial del Centenario;

4) Concurrencia de Endocrinología, Metabolismo y Nutrición del Hospital Provincial del Centenario.

Resumen

Introducción y objetivos: La evaluación de la función tiroidea en la obesidad humana ha dado como resultado hallazgos contradictorios. La mayoría de los estudios han demostrado que el índice de masa corporal (IMC) se asocia positivamente con la tirotrópina sérica (TSH) y la prevalencia de hipotiroidismo en individuos obesos. Sin embargo, los resultados sobre la relación entre el IMC y los niveles de hormonas tiroideas libres en suero son controvertidos. El presente estudio fue diseñado para evaluar la prevalencia de hipotiroidismo subclínico en pacientes con sobrepeso y obesidad.

Materiales y métodos: Durante el período comprendido entre el 01/04/24 al 08/08/24 se evaluaron 58 pacientes mayores de 18 años con normopeso, sobrepeso u obesidad, que no se encontraban recibiendo tratamiento con levotiroxina, que consultaron por consultorio externo al servicio de Endocrinología.

Resultados: De los pacientes que presentaron hipotiroidismo subclínico (16 pacientes), el 37.5% presentó normopeso (6 pacientes) y el 62.5% sobrepeso u obesidad (31.25% sobrepeso (5 pacientes), 6.25% obesidad grado I (1 paciente), 12.5% obesidad grado II (2 pacientes) y 12.5% obesidad mórbida (2 pacientes). Sólo 1 paciente tenía hipotiroidismo clínico, y presentaba obesidad mórbida.

Conclusión: El sobrepeso y la obesidad se asocian con mayor riesgo de presentación de hipotiroidismo subclínico, 1.6 veces más respecto a los pacientes con normopeso. Por lo tanto, parece razonable la medición de TSH y T4L en pacientes con sobrepeso y obesidad para detectar estas alteraciones e instaurar un tratamiento oportuno, si bien reconocemos el pequeño tamaño muestral del presente trabajo.

Palabras clave: hipotiroidismo subclínico; diabetes; dislipemia; obesidad; sobrepeso.

OVERWEIGHT AND OBESITY AS A RISK FACTOR FOR THE DEVELOPMENT OF SUBCLINICAL HYPOTHYROIDISM

Abstract

Introduction and objectives: The evaluation of thyroid function in human obesity has resulted in contradictory findings. Most studies have shown that body mass index (BMI) is positively associated with serum thyrotropin (TSH) and the prevalence of hypothyroidism in obese individuals. However, the results on the relationship between BMI and serum free thyroid hormone levels are controversial.

The present study was designed to evaluate the prevalence of subclinical hypothyroidism in overweight and obese patients.

Materials and methods: During the period from 01/04/24 to 08/08/24, patients over 18 years of age with normal weight, overweight or obesity, who are not receiving treatment with levothyroxine, who consult the outpatient clinic at the Endocrinology service, were evaluated.

Results: Of the patients who presented subclinical hypothyroidism (16 patients), 37.5% had normal weight (6 patients)

and 62.5% were overweight or obese (31.25% overweight (5 patients), 6.25% grade I obesity (1 patient), 12.5% grade II obesity (2 patients) and 12.5% morbid obesity (2 patients). Only 1 patient presented clinical hypothyroidism, and he was morbidly obese.

Conclusion: Overweight and obesity are associated with a higher risk of developing subclinical hypothyroidism, 1.6 times more than in patients with normal weight. Therefore, it seems reasonable to measure TSH and FT4 in overweight and obese patients to detect these alterations and establish timely treatment, although we recognize the small sample size of this study.

Keywords: subclinical hypothyroidism; diabetes; dyslipidemia; obesity; overweight.

Introducción

El hipotiroidismo es una enfermedad caracterizada por la producción insuficiente de hormonas tiroideas, que puede dar lugar a una variedad de síntomas inespecíficos.¹⁻⁵ Las variaciones geográficas en la clasificación de la enfermedad, las cohortes de estudio poco caracterizadas y heterogéneas, la variabilidad en la sensibilidad de los métodos de evaluación de la función tiroidea y las disparidades en la ingesta de yodo son factores que contribuyen a las diferencias en la prevalencia del hipotiroidismo.^{1,6} Un estudio de detección en Estados Unidos mostró que la prevalencia del hipotiroidismo manifiesto y subclínico fue del 0,4% y el 9%, respectivamente.^{1,6} Un metanálisis realizado en Europa y la Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición (NHANES III) en Estados Unidos estimaron tasas de prevalencia similares, y parece incluso mayor en China.^{1,7-9} Esta prevalencia ha aumentado gradualmente en los últimos años y las mujeres y los adultos mayores son las principales poblaciones afectadas.^{1,10}

Como es sabido, la obesidad se acompaña de muchos cambios hormonales.¹¹ La evaluación de la función tiroidea en la obesidad humana ha dado como resultado hallazgos contradictorios.¹¹ La mayoría de los estudios han demostrado que el índice de masa corporal (IMC) se asocia positivamente con la tirotrópina sérica (TSH) y la prevalencia de hipotiroidismo en individuos obesos. Sin embargo, los resultados sobre la relación entre el IMC y los niveles de hormonas tiroideas libres en suero son controvertidos. Si bien varios estudios han informado que el IMC se asocia negativamente con la tiroxina libre (T4L), otros han encontrado una asociación positiva o nula entre el IMC y la T4L.¹²

Una teoría fisiopatológica propuesta es que la leptina controla la expresión de la hormona liberadora de tirotrópina (gen TRH) en el núcleo paraventricular y el núcleo arcuato, y es un regulador neuroendocrino cla-

ve del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides.¹³ La activación del eje hipófisis-tiroides da lugar a una secreción elevada de TSH debido a la hiperleptinemia provocada por la obesidad. En pacientes obesos, los niveles de leptina se correlacionan con los niveles séricos de TSH, y la disminución de los niveles de T4L puede estar relacionada con niveles elevados de TSH sérica.¹³ Esta teoría se ve respaldada por el hecho de que las alteraciones en la función tiroidea suelen normalizarse después de la pérdida de peso lograda mediante cirugía bariátrica o dietas hipocalóricas.¹³

Los estudios experimentales realizados en cultivos de células tiroideas de rata revelaron que las citocinas inflamatorias pueden reducir la absorción de yoduro, inhibiendo el simportador de sodio/yoduro y la secreción de tiroglobulina estimulada por la TSH.¹³ Debido a que la secreción de leptina por los adipocitos es estimulada por la unión de la TSH a sus receptores, existe un complejo sistema de retroalimentación positiva entre la TSH sérica y la leptina.¹³ Estos hallazgos demuestran que los adipocitos desempeñan un papel importante en el control de la TSH y las hormonas tiroideas, y que la obesidad puede conducir al desarrollo de resistencia a la hormona tiroidea central y periférica.¹³

Con el aumento de la frecuencia de la obesidad, determinar la prevalencia de las disfunciones tiroideas relacionadas con la obesidad es esencial para diseñar pautas de salud precisas basadas en cada comunidad.¹²

Objetivos

- * Conocer la función tiroidea de pacientes con normopeso, sobrepeso y obesidad que no se encuentran bajo tratamiento con hormona tiroidea.
- * Evaluar la prevalencia de hipotiroidismo subclínico en pacientes con sobrepeso y obesidad.
- * Evaluar la distribución del hipotiroidismo subclínico en pacientes con sobrepeso y obesidad en relación

a sexo, edad, y presencia o ausencia de otras comorbilidades asociadas (diabetes, hipertensión arterial, dislipemia, etc.)

-Pacientes con diagnóstico previo de hipotiroidismo bajo tratamiento con levotiroxina

Materiales y Métodos

Tipo de estudio: Descriptivo y retrospectivo de casos.

Área de estudio: este estudio se realizó en el servicio de Endocrinología del "Hospital Provincial del Centenario", de la ciudad de Rosario (Santa Fe, Argentina. Latitud -32,9468200), que es un efector de tercer nivel de complejidad y recibe derivaciones desde los centros de salud provinciales.

Población estudiada: Durante el período comprendido entre el 01/04/24 al 08/08/24 se evaluaron pacientes mayores de 18 años con normopeso, sobrepeso u obesidad, que no se encuentran recibiendo tratamiento con levotiroxina, y consultan por consultorio externo al servicio de Endocrinología.

Criterios de inclusión:

-Pacientes de ambos sexos mayores de 18 años con normopeso, sobrepeso u obesidad que no se encuentren bajo tratamiento con levotiroxina y presenten laboratorio con evaluación de función tiroidea (TSH y T4 libre)

Criterios de exclusión:

- Pacientes menores de 18 años
- Pacientes embarazadas

Resultados

En este estudio se evaluaron pacientes mayores de 18 años, de ambos sexos, con normopeso, sobrepeso u obesidad que no se encontraban bajo tratamiento con levotiroxina, presentaban laboratorio con evaluación de función tiroidea, y concurren a consulta por consultorio externo del servicio de endocrinología del Hospital Provincial del Centenario durante el periodo comprendido entre abril y agosto de 2024.

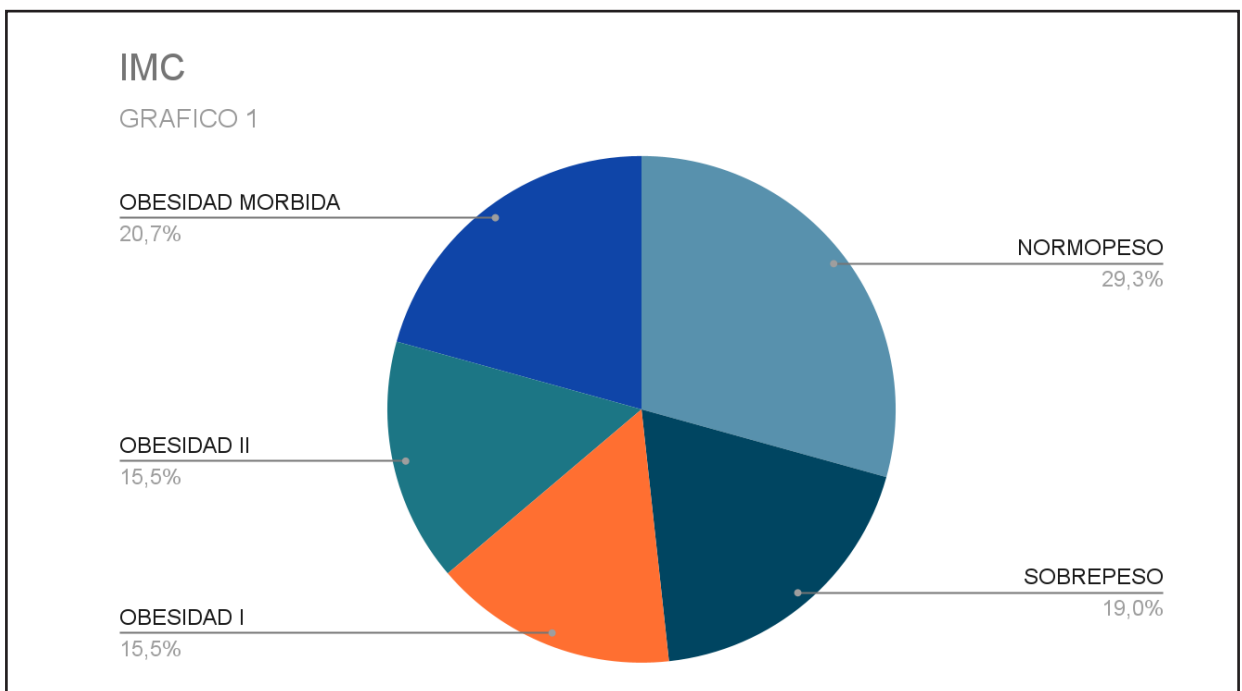
Se analizaron un total de 58 pacientes que cumplen con los criterios de inclusión. La edad de los pacientes evaluados fue entre 18 y 72 años (promedio 44.2 años), 11 de ellos de sexo masculino y 47 de sexo femenino.

Se dividieron los pacientes en normopeso (definido por IMC entre 18.5 Y 24.9 kg/m²), sobrepeso (IMC entre 25 y 29.9 kg/m²), obesidad grado I (IMC entre 30 y 34.9 kg/m²), obesidad grado II (IMC entre 35 y 39.9 kg/m²) y obesidad mórbida (IMC mayor a 40 kg/m²).¹⁴

El 29.3% de los pacientes presentó normopeso (17 pacientes), 19% sobrepeso (11 pacientes), 15.5% obesidad grado I (9 pacientes), 15.5% obesidad grado II (9 pacientes) y 20.7% obesidad mórbida (12 pacientes).

(Gráfico I)

Gráfico I. Distribución de los pacientes según IMC.



Se evaluó la función tiroidea mediante la medición de TSH y T4L, tomando como valores de referencia de normalidad TSH entre 0,27 y 4,2 mUI/ml y T4L entre 0,93-1,7 ng/dl y definiendo hipotiroidismo subclínico aquellos pacientes con TSH mayor a 4.2 mUI/ml y T4L en rango de normalidad, e hipotiroidismo clínico aquellos con TSH mayor a 4.2 mUI/ml y T4L menor a 0.93 ng/ml.

El 70.7% de los pacientes presentó eutiroidismo (41 pacientes), con un promedio de TSH de 2.28 mUI/ml (0.9-4.15), 27.6% hipotiroidismo subclínico (16 pacientes), con un promedio de TSH de 4.89 mUI/ml (4.8-6.8) y 1.7% hipotiroidismo clínico (1 paciente) con TSH 4.5 mUI/ml y T4L 0.86 ng/ml. (Gráfico II y III)

Gráfico II. Distribución de los pacientes según función tiroidea.

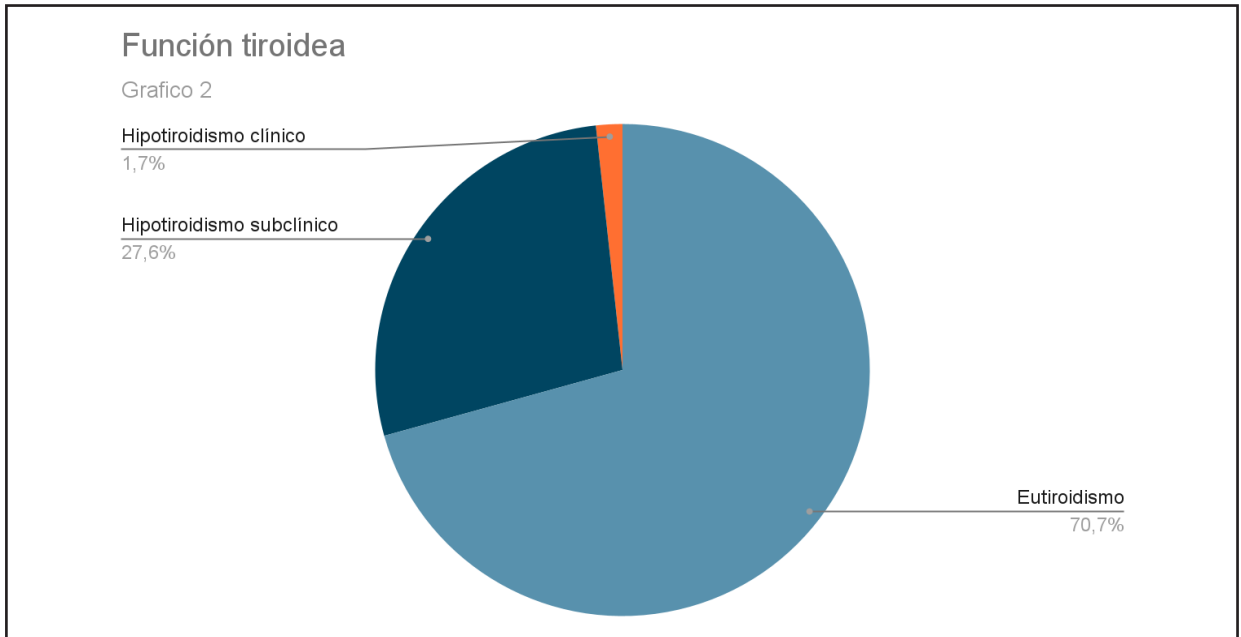
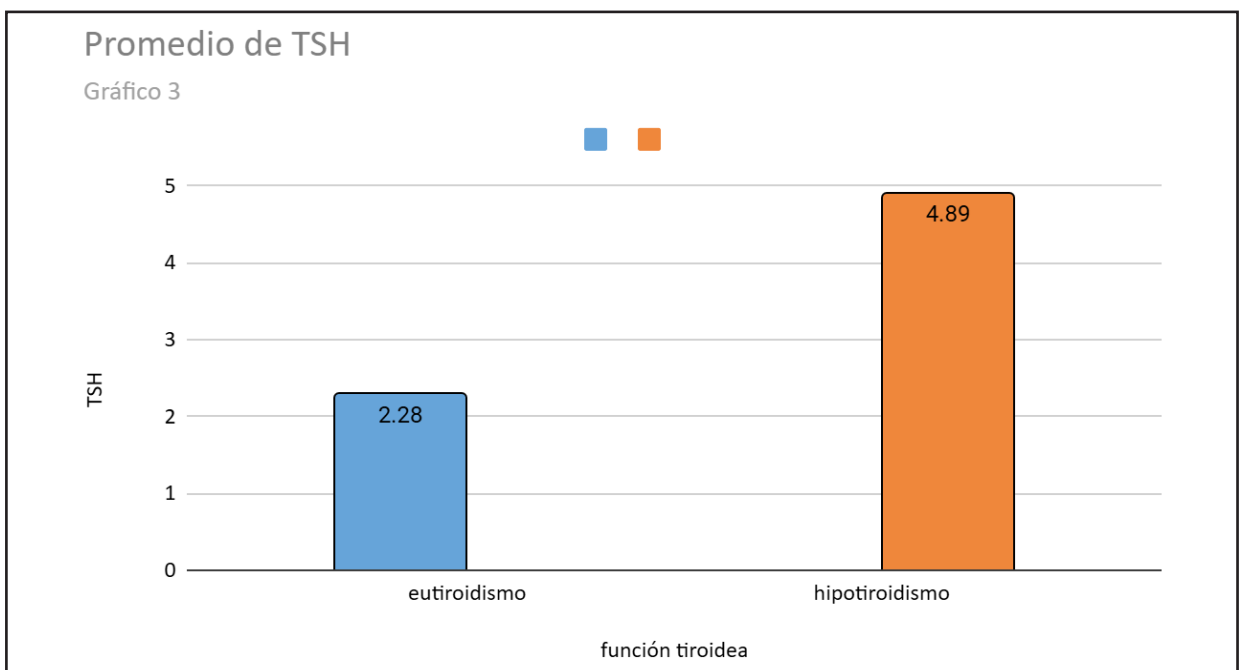


Gráfico III. Promedio de TSH en eutiroidismo e hipotiroidismo.



De los pacientes que presentaron hipotiroidismo subclínico (16 pacientes), el 37.5% presentó normopeso (6 pacientes) y 62.5% sobrepeso u obesidad (31.25% sobrepeso (5 pacientes), 6.25% obesidad grado I (1 paciente), 12.5% obesidad grado II (2 pacientes) y 12.5% obesidad mórbida (2 pacientes). Sólo 1 paciente tenía hipotiroidismo clínico, y presentaba obesidad mórbida. (Gráfico IV y V)

Al analizar la presencia de hipotiroidismo subclínico por sexo, se encontró que 14 de los pacientes eran de sexo femenino y solo 2 de sexo masculino.

En relación a comorbilidades asociadas de los pacientes analizados, del total de pacientes, 29 eran diabéticos (50%), 3 de los cuales presentaron hipotiroidismo subclínico.

Gráfico IV. Hipotiroidismo subclínico: distribución según IMC.

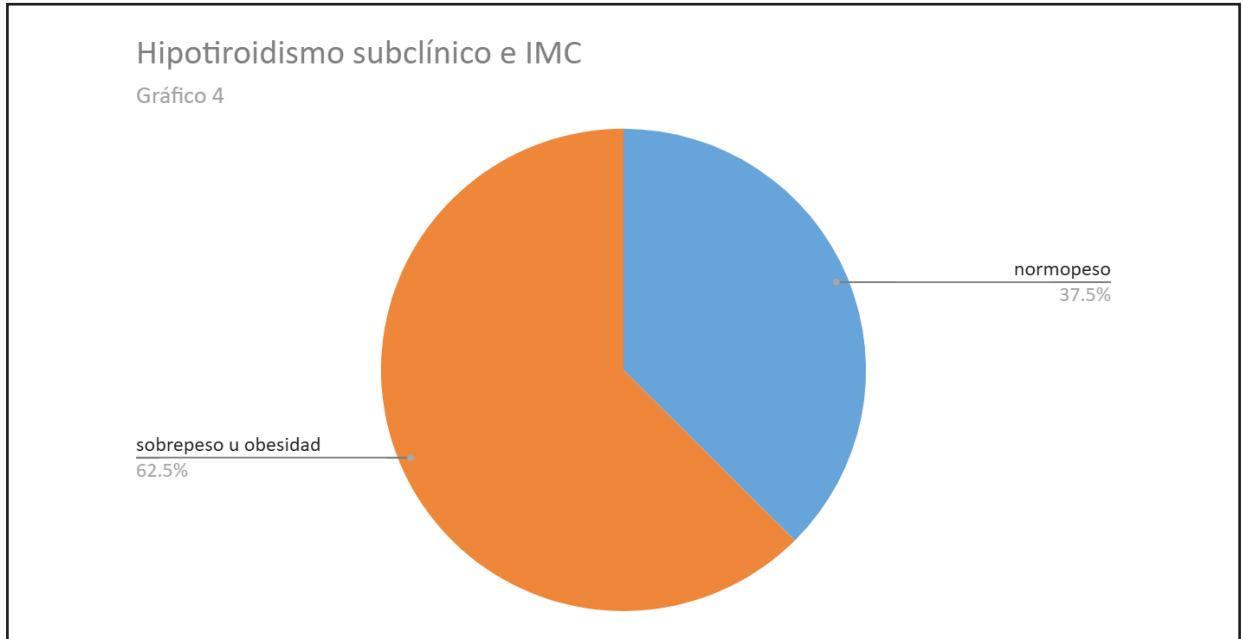
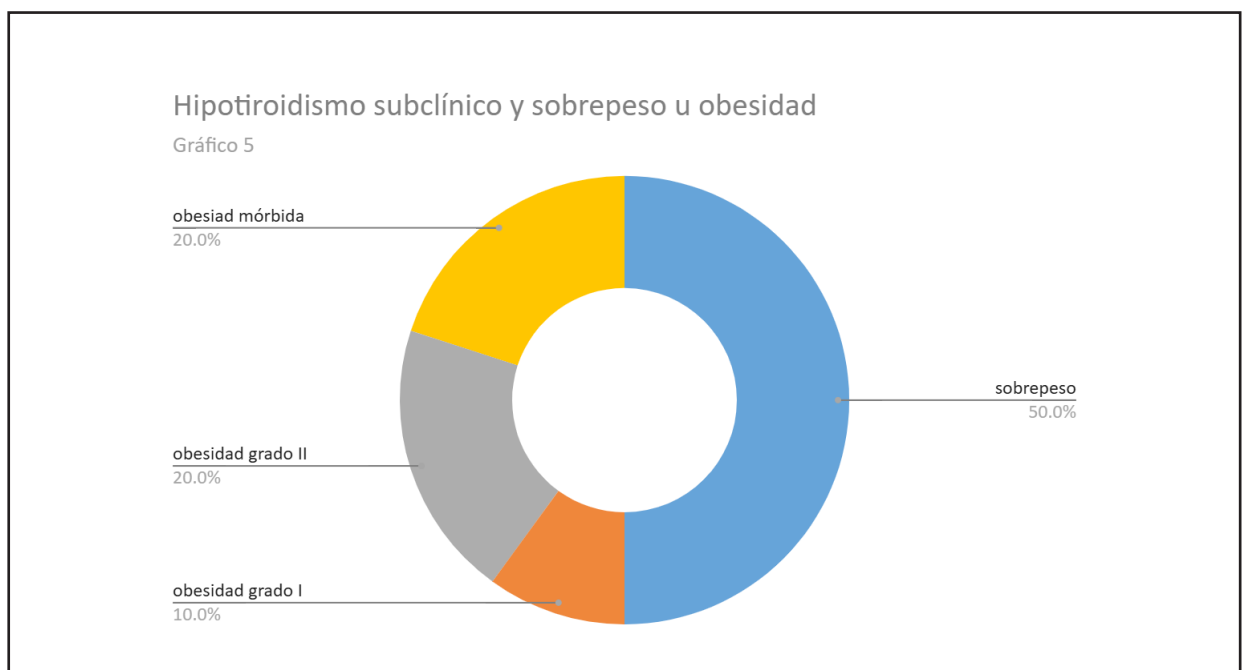


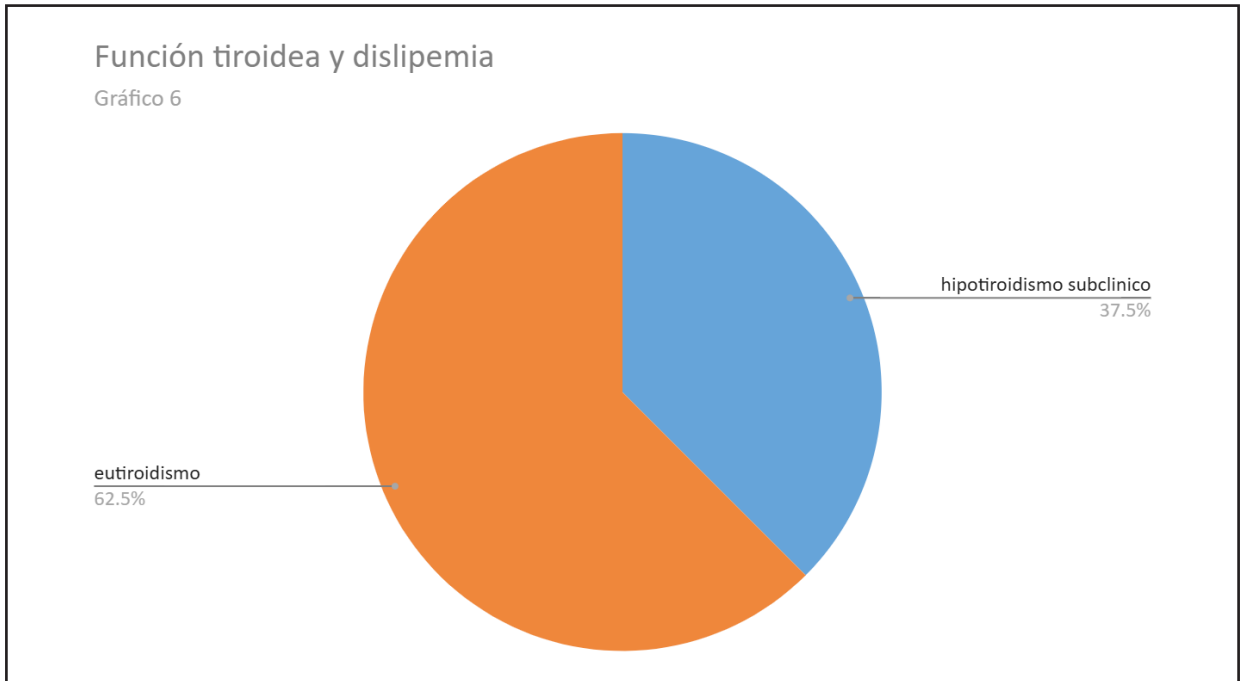
Gráfico V. Hipotiroidismo subclínico: distribución según grado de sobrepeso y obesidad.



Se analizó la relación del hipotiroidismo con dislipemia. Del total de pacientes del estudio solo el 13.7% (8 pacientes) presentaron dislipemia; de los cuales solo 3

tenían hipotiroidismo subclínico (37.5%) y el resto eran eutiroides (62.5%). **(Gráfico VI)**

Gráfico VI. Función tiroidea en los pacientes con dislipemia.



Discusión

Tanto la obesidad como el hipotiroidismo subclínico tienen influencias adversas en el metabolismo del cuerpo humano.¹⁵ Por lo tanto, identificar la relación entre la obesidad y el hipotiroidismo subclínico es importante para controlar los factores de riesgo y mejorar el pronóstico.¹⁵

Aunque los datos disponibles han descubierto la relación entre el trastorno tiroideo y el estado del peso corporal, sus resultados son inconsistentes. Por ejemplo, algunos investigadores han encontrado que las personas obesas tienen niveles séricos de TSH más altos, mientras que otros no han encontrado diferencias significativas.¹⁶

Un metaanálisis de 22 estudios, mostró que la obesidad se asoció significativamente con un mayor riesgo de hipotiroidismo, incluido el hipotiroidismo manifiesto y el hipotiroidismo subclínico, y podría ir acompañado de un aumento de al menos 1,86 veces el desarrollo de hipotiroidismo. Estos resultados concuerdan con otros estudios que muestran que niveles más bajos de T3L y

T4L o niveles más altos de TSH se asocian con un alto peso corporal.¹⁶

La patogénesis de esta relación aún no ha sido revelada del todo, pero se han propuesto algunas explicaciones. La obesidad es un proceso inflamatorio crónico de bajo grado; por lo tanto, las citocinas y otros marcadores inflamatorios producidos por la sobrecarga de tejido adiposo, como la interleucina-1 (IL-1), la interleucina-6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa), aumentarán.¹⁷ Este aumento de las citocinas inflamatorias puede inhibir la expresión de ARNm del simportador de sodio/yoduro, y luego influir en la actividad de absorción de yoduro de las células tiroideas humanas.¹⁸ Estas citocinas también pueden inducir vasodilatación y permeabilidad elevada de los vasos sanguíneos de la glándula tiroidea, lo que provoca cambios morfológicos y funcionales en la tiroidea.¹⁸ La leptina, un factor producido por los adipocitos, también desempeña un papel en la inflamación crónica que puede resultar en los cambios morfológicos en la tiroidea, y también puede restringir las expresiones del

simportador de sodio/yoduro y tiroglobulina, induciendo así cambios en los niveles de hormonas tiroideas en personas obesas.¹⁹ Algunos otros estudios encontraron que este estado de inflamación crónica en la obesidad también puede afectar la función tiroidea al modular la expresión y la actividad de las desiodinasas.^{20,21} Las investigaciones anteriores pueden explicar parcialmente los mecanismos por los cuales la obesidad puede inducir hipotiroidismo.¹⁸ Sin embargo, la etiología de la correlación entre obesidad e hipotiroidismo aún debe dilucidarse en estudios más profundos.¹⁸

En nuestro estudio, el sobrepeso y la obesidad se asociaron con un mayor riesgo de presentación de hipotiroidismo subclínico, 1.6 veces más respecto a los pacientes con normopeso.

Por lo contrario a lo reportado en la bibliografía,²² en nuestro estudio, el hipotiroidismo subclínico no se asoció significativamente con dislipemia, presentándose sólo en el 37.5% de los pacientes con hipotiroidismo subclínico.

Conclusión

El sobrepeso y la obesidad se asocian con mayor riesgo de presentación de hipotiroidismo subclínico, 1.6 veces más respecto a los pacientes con normopeso. Por lo tanto, parece razonable la medición de TSH y T4L en pacientes con sobrepeso y obesidad para detectar estas alteraciones e instaurar (de ser necesario) un tratamiento oportuno.

Bibliografía

1. Qiu Y, Liu Q, Luo Y, Chen J, Zheng Q, Xie Y and Cao Y, *Causal association between obesity and hypothyroidism: a two-sample bidirectional Mendelian randomization study*, *Front Endocrinol* 14:1287463, 2024.
2. Chaker L, Razvi S, Benseñor IM, Azizi F, Pearce EN, Peeters RP, *Hipotiroidismo*, *Nat Rev Dis Primers* 8(1):30, 2022.
3. McDermott MT, *Hypothyroidism*, *Ann Intern Med* 173(1):ITC1-ITC16, 2020.
4. Chiovato L, Magri F, Carlé A, *Hypothyroidism in Context: Where We've Been and Where We're Going*, *Adv Ther* 36(Suppl 2):47-58, 2019.
5. Khandelwal D, Tandon N, *Overt and subclinical hypothyroidism: who to treat and how*, *Drugs* 72(1):17-33, 2012.
6. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC, *The Colorado thyroid disease prevalence study*, *Arch Intern Med* 160(4):526-34, 2000.
7. Garmendia Madariaga A, Santos Palacios S, Guillén-Grima F, Galofré JC, *The incidence and prevalence of thyroid dysfunction in Europe: a meta-analysis*, *J Clin Endocrinol Metab* 99(3):923-31, 2014.
8. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, Braverman LE, *Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III)*, *J Clin Endocrinol Metab* 87(2):489-99, 2002.
9. Shan Z, Chen L, Lian X, Liu C, Shi B, Shi L, Tong N, Wang S, Weng J, Zhao J, Teng X, Yu X, Lai Y, Wang W, Li C, Mao J, Li Y, Fan C, Teng W, *Iodine Status and Prevalence of Thyroid Disorders After Introduction of Mandatory Universal Salt Iodization for 16 Years in China: A Cross-Sectional Study in 10 Cities*, *Thyroid* 26(8):1125-30, 2016.
10. Teng W, Shan Z, Teng X, Guan H, Li Y, Teng D, Jin Y, Yu X, Fan C, Chong W, Yang F, Dai H, Yu Y, Li J, Chen Y, Zhao D, Shi X, Hu F, Mao J, Gu X, Yang R, Tong Y, Wang W, Gao T, Li C, *Effect of iodine intake on thyroid diseases in China*, *N Engl J Med* 354(26):2783-93, 2006.
11. Michalaki MA, Vagenakis AG, Leonardou AS, Argentou MN, Habeos IG, Makri MG, Psyrogiannis AI, Kalfarentzos FE, Kyriazopoulou VE, *Thyroid function in humans with morbid obesity*, *Thyroid* 16(1):73-8, 2006.
12. Mahdavi, M., Amouzegar, A., Mehran, L. et al, *Investigating the prevalence of primary thyroid dysfunction in obese and overweight individuals: Tehran thyroid study*, *BMC Endocr Disord* 21, 89, 2021.
13. Santini F, Marzullo P, Rotondi M, Ceccarini G, Pagano L, Ippolito S, Chiovato L, Biondi B, *Mechanisms in endocrinology: the crosstalk between thyroid gland and adipose tissue: signal integration in health and disease*, *Eur J Endocrinol* 171(4):R137-52, 2014.
14. Earl S. Ford, Ali H. Mokdad, *Epidemiology of Obesity in the Western Hemisphere*, *The Journal of Clinical*

- Endocrinology & Metabolism, Volume 93, Issue 11_ supplement_1, Pages s1–s8, 2008.
15. Yan Y, Xu M, Wu M, Wang X, Li F, Zhang J, You L, Pan X, Feng W, Wu J, Chen C, Li X, Yan L, *Obesity is associated with subclinical hypothyroidism in the presence of thyroid autoantibodies: a cross-sectional study*, BMC Endocr Disord 22(1):94, 2022.
 16. Song R, Wang B, Yao Q, Li Q, Jia X and Zhang J, *The Impact of Obesity on Thyroid Autoimmunity and Dysfunction: A Systematic Review and Meta-Analysis*, Front. Immunol 10:2349, 2019.
 17. Fontenelle LC, Feitosa MM, Severo JS, Freitas TE, Morais JB, Torres-Leal FL, et al, *Thyroid function in human obesity: underlying mechanisms*, Horm Metab Res 48:787–94, 2016.
 18. Longhi S, Radetti G, *Thyroid function and obesity*, J Clin Res Pediatr Endocrinol 5(Suppl. 1):40–4, 2013
 19. Isozaki O, Tsushima T, Nozoe Y, Miyakawa M, Takano K, *Leptin regulation of the thyroids: negative regulation on thyroid hormone levels in euthyroid subjects and inhibitory effects on iodide uptake and Na⁺/I⁻ symporter mRNA expression in rat FRTL-5 cells*, Endocr J 51:415–23, 2004.
 20. Jakobs TC, Mentrup B, Schmutzler C, Dreher I, Köhrle J, *Proinflammatory cytokines inhibit the expression and function of human type I 5'-deiodinase in HepG2 hepatocarcinoma cells*, Eur J Endocrinol 146:559–66, 2002.
 21. Kwakkel J, Surovtseva OV, Vries EM, Stap J, Fliers E, Boelen A, *A novel role for the thyroid hormone-activating enzyme type 2 deiodinase in the inflammatory response of macrophages*, Endocrinology 155:2725–34, 2014.
 22. Gutch M, Rungta S, Kumar S, Agarwal A, Bhattacharya A, Razi SM, *Thyroid functions and serum lipid profile in metabolic syndrome*, Biomed J 40(3):147-153, 2017.