

TRABAJO CIENTÍFICO

TÍTULO:

La resistencia a la insulina en pacientes hipotiroideos bajo tratamiento con L-T4 y su relación con el sobrepeso y la hipertensión arterial

Autores: María F. Cabral, Fabiana Ghiglione, Natalia M. Cano, Myriam Leszcynski, Mónica Honeker, Yanina Cisella, Natalia I. Cabrera, María E. Inchauspe, Ana M. Arja, Graciela Díaz Battán, Sandra Griguol, Claudia Sala, Rafael de Elías, Oscar Kiener, Gustavo Ortiz y Marta C. Andrada

Centro hospitalario: Laboratorio Central y Servicio de Endocrinología, Sanatorio Allende

Dirección postal: Obispo Oro 38-B° Nueva Córdoba-Córdoba

Dirección electrónica: fercabral92@hotmail.com, marandrad@hotmail.es

Teléfonos: 0351-156539712

Resumen

Objetivo: Analizar índices de sensibilidad a la insulina (IR), nivel de lípidos y presión arterial en pacientes hipotiroideos con o sin sobrepeso bajo tratamiento con hormona tiroidea. **Materiales y Métodos:** 154 sujetos hipotiroideos (119 con sobrepeso y dislipemia y 35 con normopeso sin dislipemia) fueron comparados con 83 eutiroideos con sobrepeso/obesidad y dislipemia. Se analizaron niveles de presión arterial, lípidos séricos, insulina, TSH, T4 libre y los índices IR. Se emplearon test de Student, ANOVA y Kruskal Wallis. $p < 0,05$ fue considerada significativa. **Resultados:** Insulina e IR fueron más elevados en hipotiroideos y eutiroideos hipertensos con sobrepeso, mientras que colesterol y triglicéridos lo fueron en hipotiroideos normotensos con sobrepeso. No hubo diferencias en los niveles de TSH y T4 entre los pacientes hipotiroideos. **Conclusión:** El sobrepeso, la dislipemia y la hipertensión pero no la condición de hipotiroidismo parecen tener impacto sobre la sensibilidad a la insulina en el grupo estudiado.

Palabras clave: hipotiroidismo, sobrepeso, dislipemia, resistencia a la insulina, hipertensión.

Introducción

El hipotiroidismo es de gran relevancia en la población debido a las consecuencias importantes de esta enfermedad sobre la salud pública. Según la bibliografía, su prevalencia oscila entre 1,5 % y 13,6 % dependiendo de la población elegida, de la definición del estado tiroideo, de la ingesta de yodo o de los métodos usados para evaluar la función tiroidea (1-8). El hipotiroidismo (tanto clínico como subclínico) ha sido reconocido ampliamente como factor de riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) (9-11). Se lo encuentra asociado a ganancia de peso, a un perfil lipídico aterogénico, a un estado hipercoagulable y proinflamatorio, a un defecto cardíaco subclínico con disfunción diastólica y a una función vascular alterada (7,12-

14), características que también están presentes en el síndrome de resistencia a la insulina o síndrome metabólico (SM) (15-18). Se ha demostrado que en el hipotiroidismo la disfunción endotelial y el aumento en la rigidez de la pared arterial producen incremento de la resistencia vascular periférica, vasoconstricción en vasos renales y sistémicos, disminución del filtrado glomerular y un manejo anormal del sodio renal que se traduce en un tipo de hipertensión sensible a sodio (14,19-23).

El rol de la resistencia a la insulina en la diabetogénesis y el incremento de riesgo aterogénico representan otro aspecto de interés médico fundamentalmente en cardiología, por lo que las pruebas y los índices empleados para medir resistencia a la insulina adquieren marcado interés en medicina preventiva (24). El clamp euglucémico hiperinsulinémico, considerado el gold estándar, es un método muy exacto, pero resulta costoso, laborioso, incómodo, invasivo y difícil de realizar fuera de un centro médico especializado (25). Existen otras mediciones más simples de la sensibilidad a la insulina que han sido validadas frente al clamp. Se trata de índices que utilizan para el cálculo las concentraciones de glucosa e insulina en ayunas, como el HOMA-IR (Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance), el QUICKI o derivados del HOMA (1/HOMA o logHOMA) (26,27). El HOMA-IR sigue siendo el más utilizado en la mayoría de las publicaciones. El HOMA1-IR se obtiene de una fórmula matemática simplificada, mientras que el HOMA 2-IR es una actualización y adaptación hecha por Jonathan Levy y col. en Oxford (28), que se ajusta mejor a la realidad fisiológica ya que tiene en cuenta las variaciones de la resistencia hepática y la resistencia tisular periférica.

No son muchas las publicaciones que han estudiado la asociación entre hipotiroidismo y resistencia a la insulina. La presencia de este componente del SM resulta en un incremento del riesgo cardiovascular. Las anormalidades cardiovasculares

que ocurren en pacientes hipotiroideos se incrementan con los niveles de TSH, mientras que la recuperación del eutiroidismo mediante la terapia con hormona tiroidea parece corregir el perfil lipídico y las alteraciones cardíacas especialmente en pacientes con niveles de TSH más elevados (14,29,30).

En este trabajo investigamos si nuestros pacientes hipotiroideos que estaban bajo terapia de reemplazo con L-T4, presentaban algún grado de resistencia a la insulina. Es de esperar que, bajo tratamiento con L-T4, no hallemos diferencias en la sensibilidad a la insulina entre los pacientes hipotiroideos con perfil lipídico y peso normal y los pacientes que continúan con sobrepeso y dislipemia.

Objetivos

- Analizar los índices de sensibilidad a la insulina en pacientes hipotiroideos con o sin sobrepeso bajo tratamiento con hormona tiroidea.
- Comparar estos índices entre pacientes hipotiroideos y sujetos no hipotiroideos con sobrepeso u obesidad.
- Estudiar la relación entre estos índices, el nivel de lípidos y la presencia de hipertensión arterial en pacientes hipotiroideos.

Materiales y métodos

Realizamos un estudio retrospectivo en el cual la selección de pacientes se realizó en base a los datos del laboratorio y las historias clínicas de sujetos que concurrieron al servicio del Laboratorio Central del Sanatorio Allende durante el período 2006-2007. Se excluyeron pacientes con diabetes mellitus, enfermedad renal, hepática o cardíaca, neoplasias, hipertiroidismo u otras enfermedades endócrinas. Seleccionamos 237 sujetos: 154 eran hipotiroideos bajo tratamiento con L-T4 y 83 eran individuos sin enfermedad tiroidea pero con dislipemia (valores alterados de colesterol total, triglicéridos y colesterol HDL) y diagnóstico clínico de sobrepeso u

obesidad establecido de acuerdo a los valores de circunferencia de cintura y/o índice de masa corporal. Se evaluaron los siguientes parámetros: edad, sexo, condición de sobrepeso u obesidad y niveles de presión sistólica (PS) y diastólica (PD). Se consideró como pacientes hipertensos (HT) a los que tenían valores de $PS \geq 140$ y/o $PD \geq 90$ mm Hg y normotensos (NT) a aquellos con valores < 140 y < 90 mm Hg respectivamente (31). Los pacientes hipotiroideos fueron divididos en dos grupos: en el primer grupo (G1) incluimos 119 hipotiroideos con sobrepeso y dislipemia (103 mujeres y 16 hombres), de los cuales 61 eran hipertensos (G1HT) y 58 normotensos (G1NT) y en el segundo grupo (G2), 35 mujeres hipotiroideas con normopeso y sin dislipemia, 15 hipertensas (G2HT) y 20 normotensas (G2NT). Además, a los 83 pacientes eutiroideos (50 mujeres y 33 hombres), pero con sobrepeso u obesidad y dislipemia (G3) se los dividió también en dos grupos: 42 hipertensos (G3HT) y 41 normotensos (G3NT).

Las muestras de sangre fueron obtenidas por punción venosa después de un ayuno de 12 horas y recogidas en tubos con gel separador. Luego de una centrifugación se separó el suero de cada muestra y se realizaron en Autoanalizador HITACHI MODULAR P las determinaciones de: glucosa, colesterol total (CT), triglicéridos (TG) y colesterol HDL (c-HDL). Los dosajes de insulina, TSH y T4 Libre se realizaron por Electroquimioluminiscencia en ELECSYS MODULAR E170. Con los valores de glucosa en mg % e insulina en uUI/ml se calcularon los índices IR: $HOMA1-IR = [(glucosa \times insulina)/405]$, $1/HOMA1-IR$, $\log HOMA1-IR$, y $QUICKI = (1/\log de glucosa + \log de insulina)$, y mediante un programa computarizado HOMA2-IR. Se consideraron para HOMA1-IR y HOMA2-IR los valores de corte 2,64 y 1,67 respectivamente, publicados por Buccini y Wolfthal (32).

Para el análisis estadístico se emplearon test de Student, ANOVA y Kruskal Wallis, considerando significativa una $p < 0,05$.

Resultados

Comparación de pacientes hipotiroideos con sobrepeso y dislipemia con o sin HTA

No se encontraron diferencias significativas entre NT e HT del grupo G1 en ninguno de los índices calculados, así como en los valores de glucosa, CT, c- HDL y TG. Los niveles de insulina tendieron a ser más elevados en HT pero las diferencias no fueron significativas (Tabla 1).

Comparación de pacientes hipotiroideos normopeso y sin dislipemia con o sin HTA

Cuando se compararon G2NT y G2HT, no se encontraron diferencias significativas en ninguno de los índices y parámetros estudiados (Tabla 2).

Comparación de pacientes eutiroideos con sobrepeso u obesidad con o sin HTA

Se hallaron diferencias significativas en los valores de glucemia y en todos los IR, mientras que CT, c-HDL y TG, no tuvieron diferencias significativas. Los valores de insulina fueron más altos en HT sin diferencias significativas (Tabla 3).

Comparación entre pacientes normotensos de los tres grupos:

G2NT se diferenció significativamente de G1NT y G3NT en los valores de CT y TG (Tabla 4). Los índices de sensibilidad a la insulina no tuvieron diferencias significativas, sin embargo, fue mayor el porcentaje de los pacientes de G1 y G3 que tenían valores elevados de HOMA1-IR y HOMA2-IR en relación al grupo G2 en el que sólo un 10 % los tenía por encima de las líneas corte (Tabla 6).

Comparación entre pacientes hipertensos de los tres grupos:

Los niveles de insulina fueron más elevados en G1 y G3 con respecto a G2 pero las diferencias no fueron significativas. Los valores de HOMA1-IR, 1/HOMA1-IR, log de HOMA1-IR y HOMA2-IR fueron significativamente mayores en G1 y G3 en

relación a G2 (Tabla 5). La Tabla 6 muestra que el porcentaje de pacientes G2 con valores elevados de HOMA1-IR y HOMA2-IR fue muy bajo en relación a G2 y G3.

Discusión

Este trabajo consistió en un estudio retrospectivo que analizó los valores de lípidos, insulinemia en ayunas y los índices resistencia a la insulina HOMA-IR, 1/HOMA-IR, log HOMA-IR y QUICKI en pacientes hipotiroideos bajo tratamiento con L-T4 comparándolos con un grupo de sujetos eutiroideos con obesidad o sobrepeso y dislipemia.

Los individuos eutiroideos con sobrepeso u obesidad (G3) mostraron niveles de insulina en ayunas más elevados en hipertensos que en normotensos, aunque la diferencia no fue significativa. Los índices de sensibilidad a la insulina, en cambio, sí fueron significativamente mayores en hipertensos, evidenciando una resistencia a la insulina asociada al exceso de peso y la hipertensión, sobre lo cual existe una profusa bibliografía. Con respecto a los pacientes hipotiroideos con peso normal y sin dislipemia (G2) no hubo diferencias significativas en ninguno de los índices de sensibilidad a la insulina estudiados cuando se compararon normotensos e hipertensos. Resultados similares se hallaron en el grupo de hipotiroideos con sobrepeso y dislipemia (G1). En este grupo, los niveles de insulinemia en ayunas fueron más elevados en los sujetos con hipertensión, si bien esta diferencia no fue estadísticamente significativa. Estos resultados coinciden con los de otros autores que también encontraron niveles elevados de insulina sin incremento en los valores de HOMA-IR en hipotiroideos subclínicos (17,33). La hiperinsulinemia en ayunas ha sido aceptada como una medida de la resistencia a la insulina. Se ha demostrado en varias poblaciones, que puede predecir el desarrollo de diabetes y la aparición de la resistencia a la insulina, considerándose como la alteración bioquímica primaria en la progresión a la diabetes

(34-36). La relación entre las hormonas tiroideas y la acción de la insulina también ha sido demostrada. En pacientes hipotiroideos se observó un aumento de insulina posprandial en relación a sujetos eutiroideos y una disminución del flujo sanguíneo en tejidos adiposo y muscular que conduce a una captación de glucosa significativamente menor, lo que forma parte del mecanismo patogénico de resistencia a la insulina (37). Nuestro hallazgo sobre el aumento de insulina observado antes de que se alteren los índices de sensibilidad a la insulina, podría implicar que nuestros pacientes hipotiroideos con sobrepeso y dislipemia (G1) presentan un estado subclínico de resistencia a la insulina relacionado al aumento de peso y la presión arterial.

Cuando comparamos entre sí los tres grupos de pacientes sin hipertensión, la insulina en ayunas y los índices de sensibilidad a la insulina mostraron una tendencia a valores más elevados en los sujetos con exceso de peso aunque sin diferencias significativas. Al analizar los datos de los grupos de pacientes hipertensos, aquéllos con sobrepeso u obesidad, tanto hipotiroideos como eutiroideos, fueron más resistentes a la insulina que los sujetos hipotiroideos con peso normal. Esto fue evidenciado por un aumento significativo en los IR (HOMA1-IR, HOMA2-IR, 1/HOMA y log HOMA), mientras que la insulinemia también fue más elevada pero sin significancia estadística. Nuevamente advertimos que en los pacientes hipotiroideos, la resistencia a la insulina parece relacionarse con el aumento de peso y es más evidente en presencia de hipertensión, de forma similar a lo que ocurre en los individuos eutiroideos.

Es conocida la relación entre hipotiroidismo con hiperlipidemia y dislipidemia. El estudio de prevalencia de enfermedad tiroidea de Colorado (1) mostró que elevaciones moderadas de TSH se corresponden con cambios en los niveles de lípidos que pueden afectar la salud cardiovascular. También existen reportes sobre el aumento de los niveles de CT, colesterol LDL y TG en pacientes hipotiroideos y una fuerte

correlación entre las concentraciones de estos lípidos y las de TSH y T4 libre (29, 38, 39). Se ha sugerido además, que en presencia de resistencia a la insulina, la asociación entre TSH y colesterol-LDL tiene más fuerza (40). También se ha demostrado la asociación de los TG con la resistencia a la insulina y el hipotiroidismo. Los triglicéridos se encuentran elevados en hipotiroideos debido a una reducida actividad de lipoproteinlipasa (LPL) y en consecuencia, una disminución de la velocidad de remoción de los triglicéridos plasmáticos por el tejido adiposo (41). Esta reducción en la actividad de LPL fue más significativa en presencia de hiperinsulinemia (37). En nuestro trabajo, cuando analizamos las variaciones en las concentraciones de los lípidos, encontramos que los pacientes hipotiroideos con sobrepeso tuvieron un comportamiento similar a los sujetos eutiroideos, con una tendencia a valores más altos de CT y TG y más bajos de c-HDL que los pacientes hipotiroideos con peso normal. Es decir que nuestros pacientes hipotiroideos con sobrepeso tenían un aumento en los niveles de insulina y un aumento en la concentración de lípidos séricos a pesar del tratamiento con hormona tiroidea. En general, la insulina plasmática en ayunas se utiliza para reconocer individuos con resistencia a la insulina, pero el nivel de triglicéridos y la relación triglicéridos/colesterol-HDL han demostrado tener una sensibilidad y especificidad similares en la identificación de estos sujetos. Por esta razón, se ha sugerido que el dosaje de triglicéridos y/o la relación triglicéridos/colesterol-HDL constituyen herramientas prácticas y de bajo costo para identificar sujetos con resistencia a la insulina (42,43). En este mismo sentido, Stern S y col. (44), propusieron tres modelos que permiten utilizar reglas de decisión simples para identificar individuos resistentes a la insulina con similar sensibilidad y especificidad. De los tres modelos, el primero se basa sólo en parámetros clínicos, mientras que los otros dos incorporan también determinaciones bioquímicas. El segundo modelo, que emplea el índice HOMA y

colesterol-LDL, fue el más exacto y mostró un área bajo la curva (AUC) de 90 %, sensibilidad (S) 85 % y especificidad (E) 79 %, valores similares a los del tercer modelo (AUC: 85 %, S 81 % y E 76 %) que utiliza el dosaje de triglicéridos y no de insulina. McLaughlin y col.(42) informaron S 67 % y E 71 % para triglicéridos, menores que las reportadas por Stern. Estas diferencias pueden ser debidas a los pacientes seleccionados para cada estudio, ya que McLaughlin trabajó con individuos con sobrepeso, mientras que los pacientes de Stern tenían peso normal. También se ha sugerido que, en pacientes hipotiroideos, se pueden utilizar los niveles de triglicéridos como predictores del tamaño de las partículas de LDL. El aumento de LDL pequeñas y densas (más aterogénicas) estuvo más asociado al nivel de triglicéridos que al estado tiroideo (45). En definitiva, los estudios demuestran que además de la valoración de insulina, se puede emplear el dosaje de triglicéridos para identificar individuos resistentes. En nuestro trabajo demostramos que cuando los niveles de presión arterial son normales, CT y TG fueron significativamente más altos en los hipotiroideos que tenían sobrepeso u obesidad en relación a los hipotiroideos normopeso, mientras que los índices IR no se modificaron en forma importante. Es decir que, en ausencia de hipertensión, la valoración del perfil lipídico podría ser un índice de identificación de sujetos hipotiroideos con resistencia a la insulina. Entre los pacientes hipertensos, en cambio, estas diferencias en los niveles de lípidos no fueron significativas, sugiriendo que cuando los pacientes hipotiroideos tienen hipertensión es mejor utilizar HOMA o los índices derivados de HOMA para conocer el estado de resistencia a la insulina.

Conclusión

Los pacientes hipotiroideos con sobrepeso y dislipemia presentan un estado subclínico de resistencia a la insulina relacionado al aumento de peso y la presión

arterial, de forma similar a lo que ocurre en los individuos eutiroideos. Esta condición se mantiene a pesar del tratamiento con hormona tiroidea.

En ausencia de hipertensión, el nivel de lípidos séricos, especialmente triglicéridos, podría identificar a sujetos hipotiroideos con resistencia a la insulina. En los pacientes hipotiroideos hipertensos, en cambio, es mejor utilizar HOMA para conocer el estado de resistencia a la insulina. Fue amplio el rango de valores de TSH en los pacientes hipotiroideos, por lo que sería importante, poder analizar en el futuro el grado de resistencia a la insulina de acuerdo a los distintos niveles de TSH.

Bibliografía

1. **Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC.** The Colorado Thyroid Disease Prevalence Study. *Arch Intern Med.* 2000; 160:526-34.
2. **Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, Grimley Evans J, Hasan DM, Rodgers H, Tunbridge F.** The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf).*1995; 43(1):55-68.
3. **Wang C, Crapo LM.** The epidemiology of thyroid disease and implications for screening. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1997; 26(1):189-218.
4. **Iglesias P, Muñoz A, Prado F, Guerrero MT, Macías MC, Ridruejo E, Tajada P, Díez JJ.** Alterations in thyroid function tests in aged hospitalized patients: prevalence, etiology and clinical outcome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009; 70(6):961-67.
5. **Sawin CT, Castelli WP, Hershman JM, McNamara P, Bacharach P.** The aging thyroid. Thyroid deficiency in the Framingham Study. *Arch Intern Med.* 1985; 145(8):1386-88.
6. **Roti E, Gardini E, Magotti MG, Pilla S, Minelli R, Salvi M, Monica C, Maestri D, Cencetti S, Braverman LE.** Are thyroid function tests too frequently and inappropriately requested?. *J Endocrinol Invest.* 1999; 22(3):184-90.
7. **Jung CH, Sung KC, Shin HS, Rhee EJ, Lee WY, Kim BS, Kang JH, Kim H, Kim SW, Lee MH, Park JR, Kim SW.** Thyroid dysfunction and their relation to cardiovascular risk factors such as lipid profile, hsCRP, and waist hip ratio in Korea. *Korean J Intern Med.* 2003;18(3):146-53.
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.* 2002; 87(2):489-99.
9. **Hak AE, Pols HA, Visser TJ, Drexhage HA, Hofman A, Witteman JC.** Subclinical Hypothyroidism Is an Independent Risk Factor for Atherosclerosis and Myocardial Infarction in Elderly Women: The Rotterdam Study. *Ann Intern Med.* 2000; 132:270-278.
10. **Klein I, Ojamaa K.** Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med.* 2001; 344(7):501-9.
11. **Biondi B, Palmieri EA, Lombardi G, Fazio S.** Effects of subclinical thyroid dysfunction on the heart. *Ann Intern Med.* 2002; 137(11):904-14.

12. **Tuzcu A, Bahceci M, Gokalp D, Tuzun Y, Gunes K.** Subclinical hypothyroidism may be associated with elevated high-sensitive c-reactive protein (low grade inflammation) and fasting hyperinsulinemia. *Endocr J.* 2005; 52(1):89-94.
13. **Al Sayed A, Al Ali N, Bo Abbas Y, Alfadhli E.** Subclinical hypothyroidism is associated with early insulin resistance in Kuwaiti women. *Endocr J.* 2006; 53(5):653-57.
14. **Hamano K., Inoue M.** Increased risk for atherosclerosis estimated by pulse wave velocity in hypothyroidism and its reversal with appropriate thyroxine treatment. *Endocr J.* 2005; 52(1):95-101.
15. **Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report.** *Circulation.* 2002; 106:3143–21.
16. **Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC, Jr, Spertus JA, Costa F.** Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005; 112: 2735– 52.
17. **Cornier MA, Dabelea D, Hernandez TL, Lindstrom RC, Steig AJ, Stob NR, Van Pelt RE, Wang H, and Eckel .** The Metabolic Syndrome. *Endocrine Reviews* 2008; 29: 777–822.
18. **Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart JC, James WP, Loria CM, Smith SC Jr.** Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention. *Circulation.* 2009; 120:1640-45.
19. **Fommei E, Iervasi GJ.** The role of thyroid hormone in blood pressure homeostasis: evidence from short-term hypothyroidism in humans. *Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87(5):1996-2000.
20. **Ojamaa K, Klemperer JD, Klein I.** Acute effects of thyroid hormone on vascular smooth muscle. *Thyroid.* 1996; 6(5):505-12.
21. **Fletcher AK, Weetman AP.** Hypertension and hypothyroidism. *J Hum Hypertens.* 1998; 12(2):79-82.
22. **Napoli R, Guardasole V, Zarra E, D'Anna C, De Sena A, Lupoli GA, Oliviero U, Matarazzo M, Lupoli G, Saccà L.** Impaired endothelial- and nonendothelial-mediated vasodilation in patients with acute or chronic hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010; 72(1):107-11.
23. **Gumieniak O, Perlstein TS, Hopkins PN, Brown NJ, Murphey LJ, Jeunemaitre X, Hollenberg NK, Williams GH.** Thyroid function and blood pressure homeostasis in euthyroid subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89(7):3455-61.
24. **Benozzi S, Ordoñez F, Polini N, Alvarez C, Sellés J, Coniglio RI.** Insulin-resistance and metabolic syndrome in patients with coronary heart disease defined by angiography. *Medicina (B Aires).* 2009; 69(2):221-28.
25. **De Fronzo RA, Tobin JD, Andres R.** Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 1979; 237:E214-23.
26. **Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC.** Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia.* 1985; 28(7):412-9.
27. **Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G, Quon MJ.** Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85(7):2402-10.
28. **Levy JC, Matthews DR, Hermans MP.** Correct Homeostasis Model Assessment (HOMA) Evaluation Uses the Computer Program. *Diabetes Care.* 1998; 21(12):2191-92.

29. **Caraccio N, Ferrannini E, Monzani F.** Lipoprotein profile in subclinical hypothyroidism: response to levothyroxine replacement, a randomized placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87(4):1533-38.
30. **Razvi S, Ingoe L, Keeka G, Oates C, McMillan C, Weaver JU.** The beneficial effect of L-thyroxine on cardiovascular risk factors, endothelial function, and quality of life in subclinical hypothyroidism: randomized, crossover trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92(5):1715-23.
31. **Mancia G., De Backer G., Dominiczak A., Cifkova R., Fagard R., Germano G., Grassi G., Heagerty A.V., Kjeldsen S.E., Laurent S., Narkiewicz K., Ruilope L., Rynkiewicz A., Schmieder R.E, Struijker Boudier H.A.J., Zanchetti A.** Guía de 2007 para el manejo de la hipertensión arterial. Grupo de trabajo para el manejo de la hipertensión arterial de la European Society of Hypertension (ESH) y la European Society of Cardiology (ESC). *Journal of Hypertension.* 2007; 25:1105-87.
32. **Buccini G. S., Wolfthal D.L.** Valores de corte para índices de insulinoresistencia, insulinosensibilidad e insulinosécréción derivados de la fórmula HOMA y del programa HOMA2. Interpretación de los datos. *RAEM* 2008; 45(1):3-21.
33. **Tuzcu A, Bahceci M, Gokalp D, Tuzun Y, Gunes K.** Subclinical hypothyroidism may be associated with elevated high-sensitive c-reactive protein (low grade inflammation) and fasting hyperinsulinemia. *Endocr J.* 2005;52(1):89-94.
34. **Ferrannini E, Natali A, Bell P, Cavallo-Perin P, Lalic N, Mingrone G.** Insulin resistance and hypersecretion in obesity. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *J Clin Invest.* 1997; 100(5):1166-73.
35. **Weyer C, Salbe AD, Lindsay RS, Pratley RE, Bogardus C, Tataranni PA.** Exaggerated pancreatic polypeptide secretion in Pima Indians: can an increased parasympathetic drive to the pancreas contribute to hyperinsulinemia, obesity, and diabetes in humans?. *Metabolism.* 2001; 50(2):223-30.
36. **Koopmans SJ, Ohman L, Haywood JR, Mandarino LJ, DeFronzo RA.** Seven days of euglycemic hyperinsulinemia induces insulin resistance for glucose metabolism but not hypertension, elevated catecholamine levels, or increased sodium retention in conscious normal rats. *Diabetes.* 1997; 46(10):1572-8.
37. **Dimitriadis G, Mitrou P, Lambadiari V, Boutati E, Maratou E, Panagiotakos DB, Koukkou E, Tzanela M, Thalassinou N, Raptis SA.** Insulin Action in Adipose Tissue and Muscle in Hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 4930–37.
38. **Bauer DC, Ettinger B, Browner WS.** Thyroid functions and serum lipids in older women: a population-based study. *Am J Med.* 1998; 104(6):546-51.
39. **Roos A, Bakker SJ, Links TP, Gans RO, Wolffenbuttel BH.** Thyroid function is associated with components of the metabolic syndrome in euthyroid subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92(2):491-6.
40. **Bakker SJ, ter Maaten JC, Popp-Snijders C, Slaets JP, Heine RJ, Gans RO.** The Relationship between Thyrotropin and Low Density Lipoprotein Cholesterol Is Modified by Insulin Sensitivity in Healthy Euthyroid Subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1206–11.
41. **Nikkilä EA, Kekki M.** Plasma triglyceride metabolism in thyroid disease. *J Clin Invest.* 1972; 51(8):2103-14.
42. **McLaughlin T, Abbasi F, Cheal K, Chu J, Lamendola C, and Reaven G.** Use of Metabolic Markers To Identify Overweight Individuals Who Are Insulin Resistant. *Ann Intern Med.* 2003; 139:802-9.
43. **Lemieux I, Pascot A, Couillard C, Lamarche B, Tchernof A, Alméras N, Bergeron J, Gaudet D, Tremblay G, Prud'homme D, Nadeau A, Després JP.** Hypertriglyceridemic waist: A marker of the atherogenic metabolic triad (hyperinsulinemia; hyperapolipoprotein B; small, dense LDL) in men?. *Circulation.* 2000; 102(2):179-84.

44. Stern SE, Williams K, Ferrannini E, DeFronzo RA, Bogardus C, Stern MP. Identification of individuals with insulin resistance using routine clinical measurements. Diabetes. 2005; 54(2):333-9.

45. Abbas JM, Chakraborty J, Akanji AO, Doi SA. Hypothyroidism results in small dense LDL independent of IRS traits and hypertriglyceridemia. Endocr J. 2008; 55(2):381-9.

Tablas

Tabla 1- Edad, índices de resistencia a la insulina, perfil lipoproteico y función tiroidea en pacientes hipotiroideos con sobrepeso y dislipemia.

	G1 NT	G1 HT	p
EDAD	39,5±13,8	46±14,9	NS
GLUCOSA (mg %)	91,4±9,39	93,3± 8,9	NS
INSULINA (uUI/ml)	8,8 (2,4-28,4)	10,5 (2,9 -36,8)	NS
HOMA1-IR	1,9 (0,48-6,5)	2,4 (0,7-8,5)	NS
Log HOMA	0,28 (-0,32-0,81)	0,4 (-0,17-0,9)	NS
1/HOMA	0,53(0,15-2,1)	0,42 (0,12-1,47)	NS
QUICKI	0,3±0,03	0,3±0,03	NS
HOMA2-IR	1,10 (0,4-3,5)	1,4 (0,4-4,6)	NS
CT (mg %)	201±39,4	209±35,1	NS
TG (mg %)	145,6±88,8	160,9±81,4	NS
c-HDL (mg %)	57,0 (28,0-99,0)	48,5 (31,0-241,0)	NS
TSH (uUI/ml)	1,7 (0,01-11,2)	2,0 (0,04-11,65)	NS
T4 LIBRE (ng %)	1,1 (0,7-2,3)	1,2 (0,7-1,9)	NS

Los valores se han expresado como media (DS) o mediana (mín-máx); CT: colesterol total; TG: triglicéridos; c-HDL: colesterol-HDL. G1: hipotiroideos con sobrepeso y dislipemia; NT: normotensos; HT: hipertensos. NS: no significativo.

Tabla 2- Edad, índices de resistencia a la insulina, perfil lipoproteico y función tiroidea en pacientes hipotiroideos con peso normal y sin dislipemia.

	G2 NT	G2 HT	p
EDAD	36,9 ±10,5	46± 12,1	NS
GLUCOSA (mg %)	89,6± 5,7	88±6,3	NS
INSULINA (uUI/ml)	6,3 (2,9-30,7)	7,9 (3,8-12)	NS
HOMA1-IR	1,5 (0,6-7,7)	1,6 (0,8-2,7)	NS
LOG HOMA	0,2(-0,2-1,1)	0,2 (-0,1-1,1)	NS
1/HOMA	0,7(0,1-1,7)	0,63 (0,37-1,30)	NS
QUICKI	0,36±0,03	0,4±0,02	NS
HOMA2-IR	0,8 (0,4-3,9)	1,0 (0,5-1,5)	NS
CT (mg %)	169,4±18,9	177,1±35,9	NS
TG (mg %)	85,9±31,1	119,1±51,6	NS
c-HDL (mg %)	56,0 (32,0-79,0)	57,0 (31,0-79,0)	NS
TSH (uUI/ml)	1,3 (0,02-7,2)	1,4 (0,01-4,5)	NS
T4 LIBRE (ng %)	1,3 (1,1-1,9)	1,2 (1,2-1,3)	NS

Los valores se han expresado como media (DS) o mediana (mín-máx); CT: colesterol total; TG: triglicéridos; c-HDL: colesterol-HDL. G2: hipotiroideos con peso normal sin dislipemia; NT: normotensos; HT: hipertensos. NS: no significativo.

Tabla 3- Edad, índices de resistencia a la insulina, perfil lipoproteico y función tiroidea en pacientes eutiroideos con sobrepeso y dislipemia.

	G3 NT	G3 HT	p
EDAD	37,5 ±13,9	49,3± 13,3	NS
GLUCOSA (mg %)	89± 10,5	96,9± 10,5*	0,002
INSULINA (uUI/ml)	10,9 (2,9-26,8)	12,9 (3,9-40,4)	NS
HOMA1-IR	2,3 (0,5-7,2)	2,8 (0,9-8,9)*	0,02
LOG HOMA	0,4(-0,3-0,9)	0,4 (-0,1-1,1)*	0,01
1/HOMA	0,4(0,1-1,9)	0,36 (0,11-1,12)*	0,009
QUICKI	0,03±0,04	0,3±0,03*	0,01
HOMA2-IR	1,4 (0,4-3,5)	1,7 (0,5-4,9)*	0,04
CT (mg %)	192,3±36,3	207,1±42,2	NS
TG (mg %)	148,6±73	171,4±64,1	NS
c-HDL (mg %)	49,0 (32,0-93,0)	43,0 (24,0-94,0)	NS
TSH (uUI/ml)	2,0 (0,4-3,5)	2,2 (0,6-3,7)	NS
T4 LIBRE (ng %)	1,2 (0,9-1,3)	1,2 (0,9-1,5)	NS

Los valores se han expresado como media (DS) o mediana (mín-máx); CT: colesterol total; TG: triglicéridos; c-HDL: colesterol-HDL. G3: eutiroideos con sobrepeso/obesidad y dislipemia; NT: normotensos; HT: hipertensos. NS: no significativo. *p < 0,05

Tabla 4- Edad, índices de resistencia a la insulina, perfil lipoproteico y función tiroidea en los pacientes hipotiroideos y eutiroideos normotensos

	G1 NT	G2 NT	G3 NT	p
EDAD	39,5±13,8	36,9 ±10,5	37,5 ±13,9	NS
GLUCOSA (mg %)	91,4±9,39	89,6± 5,7	89± 10,5	NS
INSULINA (uUI/ml)	8,8 (2,4-28,4)	6,3 (2,9-30,7)	10,9 (2,9-26,8)	NS
HOMA1-IR	1,9 (0,48-6,5)	1,5 (0,6-7,7)	2,3 (0,5-7,2)	NS
Log HOMA	0,28 (-0,32-0,8)	0,2(-0,2-1,1)	0,4(-0,3-0,9)	NS
1/HOMA	0,53(0,15-2,1)	0,7(0,1-1,7)	0,4(0,1-1,9)	NS
QUICKI	0,3±0,03	0,36±0,03	0,03±0,04	NS
HOMA2-IR	1,10 (0,4-3,5)	0,8 (0,4-3,9)	1,4 (0,4-3,5)	NS
CT (mg %)	201±39,4	169,4±18,9	192,3±36,3*	0,003
TG (mg %)	145,6±88,8	85,9±31,1	148,6±73*	0,001
c-HDL (mg %)	57 (28-99)	56 (32-79)	49 (32-93)	NS
TSH (uUI/ml)	1,7 (0,01-11,2)	1,3 (0,02-7,2)	2,0 (0,4-3,5)	NS
T4 LIBRE (ng %)	1,1 (0,7-2,3)	1,3 (1,1-1,9)	1,2 (0,9-1,3)	NS

Los valores se han expresado como media (DS) o mediana (mín-máx); CT: colesterol total; TG: triglicéridos; c-HDL: colesterol-HDL.

G1: hipotiroideos con sobrepeso y dislipemia; G2: hipotiroideos con peso normal sin dislipemia; G3: eutiroideos con sobrepeso/obesidad y dislipemia; NT: normotensos.

NS: no significativo. *p < 0,05

Tabla 5- Edad, índices de resistencia a la insulina, perfil lipoproteico y función tiroidea en los pacientes hipotiroideos y eutiroideos hipertensos

	G1 HT	G2 HT	G3 HT	p
EDAD	46±14,9	46± 12,1	49,3± 13,3	NS
GLUCOSA (mg %)	93,3± 8,9	88±6,3	96,9± 10,5	NS
INSULINA (uUI/ml)	10,5 (2,9 -36,8)	7,9 (3,8-12)	12,9 (3,9-40,4)	NS
HOMA 1 IR	2,4 (0,7-8,5)	1,6 (0,8-2,7)	2,8 (0,9-8,9)*	0,02
LOG HOMA	0,4 (-0,2-0,9)	0,2 (-0,1-0,4)	0,4 (-0,1-0,9)*	0,01
1/HOMA	0,42 (0,12-1,47)	0,63 (0,37-1,30)	0,36 (0,11-1,12)*	0,002
QUICKI	0,3±0,03	0,4±0,02	0,3±0,03	NS
HOMA 2 IR	1,4 (0,4-4,6)	1,0 (0,5-1,5)	1,7 (0,5-4,9)*	0,02
CT (mg %)	209±35,1	177,1±35,9	207,1±42,2	NS
TG (mg %)	160,9±81,4	119,1±51,6	171,4±64,1	NS
c-HDL (mg %)	48,5 (31-241)	57 (31-79)	43 (24-94)	NS
TSH (uUI/ml)	2,0 (0,04-11,65)	1,4 (0,01-4,5)	2,2 (0,6-3,7)	NS
T4 LIBRE (ng %)	1,2 (0,7-1,9)	1,2 (1,2-1,3)	1,2 (0,9-1,5)	NS

Los valores se han expresado como media (DS) o mediana (mín-máx); CT: colesterol total; TG: triglicéridos; c-HDL: colesterol-HDL.

G1: hipotiroideos con sobrepeso y dislipemia; G2: hipotiroideos con peso normal sin dislipemia; G3: eutiroideos con sobrepeso/obesidad y dislipemia; HT: hipertensos.

NS: no significativo. *p < 0,05

Tabla 6- HOMA1-IR Y HOMA2-IR en los grupos de pacientes hipotiroideos y eutiroideos normotensos e hipertensos

	NT			HT		
	G1	G2	G3	G1	G2	G3
HOMA1-IR \geq 2.64	29,3%	10%	41,5%	39,3%	6,70%	59,5%
HOMA2-IR \geq 1.67	22,4%	10%	36,5%	37,7%	0%	50%

Valores expresados como porcentaje sobre el total de cada grupo. NT: normotensos; HT hipertensos. G1: hipotiroideos con sobrepeso y dislipemia; G2: hipotiroideos con peso normal sin dislipemia; G3: eutiroideos con sobrepeso/obesidad y dislipemia