

Gasto energético en reposo y concentración sérica de lipoproteínas de baja densidad en adultos con hipotiroidismo subclínico leve

Resting energy expenditure and low-density lipoproteins serum concentration in adults with mild subclinical hypothyroidism

Isabella Vicuña-Herrera^{1,2} , Rodrigo Fernández-Verdejo³ , José Eduardo Galgani^{1,4*} 

1. Departamento de Nutrición, Diabetes y Metabolismo, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

2. Centro de Investigación del Comportamiento Alimentario, Escuela de Nutrición y Dietética, Facultad de Farmacia, Universidad de Valparaíso, Valparaíso, Chile

3. Laboratorio de Fisiología del Ejercicio y Metabolismo (LABFEM), Escuela de Kinesiología, Facultad de Medicina, Universidad Finis Terrae, Santiago, Chile

4. Carrera de Nutrición y Dietética, Departamento de Ciencias de la Salud, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

Fecha de recepción: 05/01/2024

Fecha de aceptación: 12/03/2024

Fecha de publicación: 30/04/2024

Correspondencia: José Eduardo Galgani. Email: jgalgani@uc.cl

Resumen

La alta prevalencia de hipotiroidismo subclínico en Chile puede deberse a que el límite superior normal de la hormona estimulante del tiroides (TSH) sérica es bajo. Personas con TSH levemente mayor al límite superior pueden ser metabólicamente similares a personas sanas. Se compararon marcadores de acción tiroidea (gasto energético en reposo [GER] y lipoproteína de baja densidad [LDL]) en adultos con hipotiroidismo subclínico leve y con función tiroidea normal con o sin tratamiento con levotiroxina. Se midió GER, perfil lipídico y tiroideo en personas sanas con función tiroidea normal (TSH $\geq 0,4$ - $<4,5$ $\mu\text{UI/ml}$; $n=91$); con hipotiroidismo subclínico leve (TSH $\geq 4,5$ - $\leq 6,5$ $\mu\text{UI/ml}$; $n=5$); y con hipotiroidismo clínico tratado con levotiroxina y TSH normal ($n=13$). Se analizó la LDL en 838 personas sanas con función tiroidea normal y 89 con hipotiroidismo subclínico leve de la Encuesta Nacional de Salud 2016/17 (ENS). El GER, ajustado por peso, sexo y edad, fue similar entre grupos ($p=0,71$). La LDL fue similar entre personas con función tiroidea normal e hipotiroidismo subclínico leve (91 ± 24 vs. 101 ± 17 mg/dl; $p=0,67$), y menor en hipotiroidismo tratado (64 ± 22 mg/dl; $p<0,01$). La LDL no se asoció con TSH pero sí inversamente con T4L en mujeres ($r=-0,33$; $p=0,02$; $n=53$). En la ENS, ambos grupos tuvieron similar LDL ($p=0,34$), la que se asoció inversamente con T4L en mujeres ($r=-0,12$; $p=0,01$; $n=569$) pero no con TSH. Personas sanas con función tiroidea normal y con hipotiroidismo subclínico leve tienen similar GER y LDL. Esto apoya la idea de redefinir el límite superior normal de TSH.

Palabras clave: Hipotiroidismo. Hormona estimulante de la tiroides. Tiroxina. Colesterol de lipoproteína de baja densidad. Tasa metabólica.

Abstract

The high prevalence of subclinical hypothyroidism in Chile may be due to the low normal upper limit of serum thyroid-stimulating hormone (TSH). People with TSH slightly higher than the upper limit may be metabolically similar to healthy people. Thyroid action markers (resting energy expenditure [REE] and low-density lipoprotein [LDL]) were compared in adults with mild subclinical hypothyroidism and with normal thyroid function with or without levothyroxine treatment. REE, lipid and thyroid profile were measured in healthy people with normal thyroid function (TSH $\geq 0,4$ - $<4,5$ $\mu\text{UI/ml}$ ($n=91$); with mild subclinical hypothyroidism (TSH $\geq 4,5$ - $\leq 6,5$ $\mu\text{UI/ml}$; $n=5$); and with clinical hypothyroidism treated with levothyroxine and normal TSH ($n=13$). LDL was analyzed in 838 healthy people with normal thyroid function and 89 with mild subclinical hypothyroidism from the 2016/17 National Health Survey (NHS). REE, adjusted for weight, sex and age, was similar between the groups ($p=0,71$). LDL was similar between people with normal thyroid function and mild subclinical hypothyroidism (91 ± 24 vs. 101 ± 17 mg/dl; $p=0,67$), and lower in treated hypothyroidism (64 ± 22 mg/dl; $p<0,01$). LDL was not associated with TSH but was inversely with FT4 in women ($r=-0,33$; $p=0,02$; $n=53$). In the NHS, both groups had similar serum LDL ($p=0,34$), which was inversely associated with FT4 in women ($r=-0,12$; $p=0,01$; $n=569$), but not with TSH. Healthy people with normal thyroid function and mild subclinical hypothyroidism have similar REE and LDL. These results support the idea of redefining the normal upper limit of TSH.

Keywords: Hypothyroidism. Thyroid stimulating hormone. Thyroxine. Low density lipoprotein cholesterol. Metabolic rate.

Introducción

La Encuesta Nacional de Salud (ENS) 2016/17 reportó en población mayor a 15 años una prevalencia de hipotiroidismo clínico de 2,2%. El hipotiroidismo clínico se define por una concentración sérica alta de hormona estimulante del tiroides [TSH] y baja de tiroxina libre [T4L] según edad¹. La prevalencia nacional de hipotiroidismo clínico está en el rango entre 0,3% a 4,2% descrito mundialmente². En tanto, 16,4% padece hipotiroidismo subclínico, definido como T4L normal y TSH alta según edad (TSH >5,7 µUI/ml para ≤20 años y >4,2 µUI/ml para >20 años)¹. Esta prevalencia de hipotiroidismo subclínico es mayor al reportado mundialmente, la cual varía entre 5 a 10%³. Esta alta proporción de personas con hipotiroidismo subclínico anticipa un alto número de individuos que progresará a hipotiroidismo clínico. Alternativamente, la prevalencia de hipotiroidismo subclínico puede estar sobreestimada por un límite superior normal para TSH inadecuadamente bajo.

Un estudio prospectivo de 20 años (cohorte de Whickham, Reino Unido) observó que mujeres y hombres con TSH >6,0 µUI/ml tuvieron 8 (IC 95% 3-20) y 44 (IC 95% 19-104) veces mayor riesgo de desarrollar hipotiroidismo clínico respecto a individuos con TSH ≤6,0 µUI/ml⁴. Este punto de corte para TSH correspondió al percentil 97,5 en población sin anticuerpos anti-tiroideos, y sin evidencia clínica o antecedentes familiares de enfermedad tiroidea⁵. En tanto, un estudio prospectivo de 10 años (Suiza)⁶ observó una incidencia de hipotiroidismo clínico de 55% en mujeres con TSH inicial >6,0 µUI/ml y de 0% en mujeres con TSH entre 4 a 6 µUI/ml. Finalmente, un estudio prospectivo de 5 años (Brasil) observó que 7% de las personas con TSH inicial entre 4 a 5,8 µUI/ml requirieron tratamiento por hipotiroidismo clínico⁷. En tanto, 55% de los individuos mantuvo la TSH entre 4,0 a 5,8 µUI/ml y 38% redujo la TSH a menos de 4 µUI/ml⁷. En conjunto, la evidencia sugiere que la concentración sérica de TSH entre 4 a 6 µUI/ml confiere bajo o nulo riesgo de desarrollar hipotiroidismo clínico.

En Chile no existen estudios prospectivos sobre el riesgo de desarrollar hipotiroidismo clínico. Una alternativa indirecta es comparar indicadores de acción tiroidea en personas con función tiroidea normal y aquellas consideradas con hipotiroidismo subclínico leve (TSH entre 4,5 a 6,0 µUI/ml). Entre las funciones de las hormonas tiroideas está la regulación del metabolismo energético⁸ y de la síntesis, movilización y metabolismo de las lipoproteínas de baja densidad (LDL)⁹. Una baja concentración circulante de hormonas tiroideas determina menor gasto energético de reposo (GER)^{10,11} y mayor concentración sérica de LDL^{12,13}. Por lo tanto, el GER y la concentración sérica de LDL pueden considerarse indicadores de acción tiroidea¹⁴.

Nuestra hipótesis es que los indicadores de función tiroidea son similares en personas con función tiroidea normal y aquellas con hipotiroidismo subclínico leve. Para poner a prueba esta hipótesis, se plantearon dos objetivos. Primero, comparar el GER y la concentración sérica de LDL en personas con función tiroidea normal

con o sin tratamiento con levotiroxina y aquellas con TSH entre 4,5 a 6,0 µUI/ml. Segundo, a partir de la ENS 2016/17, comparar la concentración de LDL en personas con función tiroidea normal y aquellas con TSH entre 4,5 a 6,0 µUI/ml.

Material y Métodos

Participantes

Estudio I

Mediante publicidad en redes sociales y espacios públicos, se reclutaron hombres y mujeres entre 18 a 64 años, y con índice de masa corporal ≥18,5 y ≤40 kg/m². Según función tiroidea, los individuos se clasificaron en: [a] normal (n=91; TSH ≥0,4 y <4,5 µUI/ml; T4L ≥0,93 y ≤1,70 ng/dl); [b] hipotiroidismo clínico tratado con levotiroxina (n=13; TSH y T4L como en el grupo normal), dosis estable de levotiroxina (media de 4 años, rango de 5 meses a 19 años); e [c] hipotiroidismo subclínico leve (n=5; TSH ≥4,5 e ≤6,5 µUI/ml; T4L como en el grupo normal). Las personas con función tiroidea normal estaban sanas según examen físico, antecedentes médicos actuales y pasados, y análisis de sangre (perfil bioquímico, perfil lipídico, electrolitos, creatinina y hemograma). Se excluyeron personas con enfermedades, condiciones o medicamentos que alteren la función tiroidea, el GER, o la concentración sérica de LDL, excepto personas en tratamiento con levotiroxina con diagnóstico de hipotiroidismo clínico. Ningún participante realizaba regularmente actividad física de intensidad moderada-vigorosa (>60 min/semana) o informó trabajar en horario nocturno. El protocolo fue aprobado por el Comité Ético Científico de la Pontificia Universidad Católica de Chile (CEC-MedUC, 181118001) y los participantes firmaron un consentimiento informado previo a su participación.

Estudio II

A partir de la ENS 2016/17, se seleccionaron hombres y mujeres, sin exclusión por edad e IMC, que contarán con mediciones disponibles de TSH, T4L y LDL (n=1.325). Se excluyeron personas que presentaban al menos uno de estos criterios: [a] T4L sérica <0,93 ng/dl o >1,70 ng/dl (n=103); [b] TSH sérica <0,4 µUI/ml o >6 µUI/ml (n=145); [c] auto-reporte de diagnóstico médico de cáncer de tiroides (n=6); [d] auto-reporte de tratamiento tiroideo con cirugía, fármacos u otro tratamiento para cáncer de tiroides, bocio o enfermedad a la tiroides según antecedentes pasado o actual (n=132); y [e] auto-reporte de medicamentos para dislipidemia (n=137). La muestra final fue de 927 individuos los cuales se clasificaron según función tiroidea en: [a] normal (n=838; TSH ≥0,4 y <4,5 µUI/ml; T4L ≥0,93 y ≤1,70 ng/dl); [b] hipotiroidismo subclínico leve (n=89; TSH ≥4,5 e ≤6,0 µUI/ml; T4L como en el grupo normal). El protocolo y el consentimiento informado fueron aprobados por el Comité de Ética Científica de la Pontificia Universidad Católica de Chile (CEC-MedUC, #16-019). Se obtuvo el consentimiento informado de todos los participantes o, si los participantes tenían menos de 18 años, de un padre o tutor legal. Todos los procedimientos se realizaron de acuerdo con la Declaración de Helsinki.

Diseño

Estudio I

Se instruyó a los participantes evitar la actividad física vigorosa el día anterior a la visita de estudio y mantener su patrón dietético habitual. Se prohibió el consumo de alcohol, tabaco y bebidas con cafeína en las 12 horas antes de la visita de estudio. Los individuos se presentaron el día de la prueba en ayuno nocturno (8-12 horas). Se midió el peso con una balanza, estatura con un estadiómetro y composición corporal por bioimpedancia eléctrica (InBody 230, Biospace, Seúl, Corea). Luego, los participantes descansaron por 30 minutos en posición supina en condiciones termoneutras (22-25°C) y silenciosas para la posterior determinación del GER. Una muestra de sangre venosa se extrajo al final de la determinación del GER.

Estudio II

Encuesta con muestreo aleatorio y estratificado, de etapas múltiples por conglomerados, que tuvo como objetivo seleccionar una muestra representativa de la población en Chile. Se incluyeron hombres y mujeres de 15 años y más. Los detalles de la ENS 2016/17 han sido previamente descritos¹. Un total de 6.233 personas participaron de la ENS 2016/17. La concentración sérica de TSH y T4L se midió en una submuestra aleatoria y estratificada de 1.335 sujetos (21%).

Perfil tiroideo y gasto energético en reposo

Estudio I

La TSH y T4L se midieron con un inmunoensayo quimioluminiscente automatizado ADVIA Centaur TSH3-Ultra (rango de ensayo 0,008-150 mIU/l y sensibilidad funcional de 0,008 mIU/l) y ADVIA Centaur FT4 (rango de ensayo 0,1-12,0 ng/dl) (Siemens Healthcare Diagnostics, Tarryton, NY, USA), respectivamente. La LDL sérica se calculó por la fórmula de Friedewald: LDL (mg/dl) = Colesterol total (mg/dl) – HDL (mg/dl) – triglicéridos (mg/dl)/5. El colesterol total, HDL y triglicéridos se obtuvieron mediante el método de química seca, colorimétrico-enzimático.

El intercambio gaseoso se midió con el instrumento VMax Encore 29n con sistema de *canopy* (SensorMedics Co, Yorba Linda, CA). El consumo de O₂ (VO₂) y la producción de CO₂ (VCO₂) se determinaron a intervalos de 30 segundos por 20 minutos, y se consideraron para el análisis los últimos 10 minutos. Se usó la ecuación de Weir para determinar el GER¹⁵ en kcal/día, asumiendo una excreción urinaria de nitrógeno de 12 g/día. Los valores obtenidos de la calorimetría indirecta fueron sometidos a un método de corrección para aumentar su validez según lo descrito anteriormente¹⁶. Dicho método de corrección se aplicó posterior a la medición del intercambio gaseoso de cada participante.

Estudio II

La TSH y T4L se midieron con un inmunoensayo electroquimioluminiscente en un analizador Cobas 8000-Modulo e602, Roche. El rango de ensayo de TSH y T4L fue 0,005-100 µUI/ml y 0,023-7,77 ng/dl, y la sensibilidad analítica de 0,005 µUI/ml y 0,05 ng/dl, respectivamente. La LDL

sérica se obtuvo por método colorimétrico-enzimático homogéneo, Roche/Hitachi (rango de ensayo 3,87-549 mg/dl).

Análisis estadístico

Los análisis se realizaron con el software IBM SPSS versión 20.0 (SPSS Inc., Chicago Illinois®) y el nivel de significancia se estableció para un $p < 0,05$. Los resultados se presentan como media [desviación estándar] (mínimo – máximo). Las diferencias de proporción entre grupos se evaluaron con la prueba chi-cuadrado. La asociación entre los indicadores de función tiroidea (GER y LDL) con TSH y T4L sérica se evaluó mediante la prueba de Pearson y el coeficiente β no estandarizado (pendiente) a través de regresión lineal. Un valor de correlación (r) $< 0,3$, $\geq 0,3$ a $0,5$, $\geq 0,5$ se consideró como efecto bajo, moderado y alto, respectivamente. Se determinó el tamaño del efecto (d) de Cohen¹⁷ (un índice de la relevancia clínica de las diferencias entre medias) para muestras independientes de diferente tamaño. Un valor $d < 0,20$, $0,20$ a $< 0,50$, $0,50$ a $< 0,80$ y $\geq 0,80$ se consideró como tamaño de efecto nulo, bajo, moderado y alto, respectivamente¹⁷. De ser necesario, las variables metabólicas se ajustaron mediante análisis de regresión lineal. Los valores ajustados corresponden a la suma entre el residual (observado – predicho) y el promedio de la variable de interés del grupo control¹⁸. Para el Estudio I, el GER se ajustó por peso, sexo y edad; la LDL se ajustó por edad e IMC. Se usó ANOVA de una vía y el *post hoc* de Scheffe para comparar los tres grupos. Para el Estudio II (ENS 2016/17), la LDL se ajustó por edad e IMC. Luego, se usó la prueba *t* de Student para comparar las personas con función tiroidea normal e hipotiroidismo subclínico leve.

Resultados

Características de las muestras

Estudio I

La **Tabla 1** muestra las características de los individuos en cada grupo. Las personas con función tiroidea normal eran más jóvenes que aquellas con hipotiroidismo tratado ($d=0,96$) e hipotiroidismo subclínico leve ($d=1,51$). Las personas con hipotiroidismo subclínico leve tuvieron mayor IMC que aquellos con función tiroidea normal ($d=0,19$). Los tres grupos reclutados tenían T4L normal, mientras el grupo con hipotiroidismo tratado tenía mayor T4L que el grupo normal ($d=0,91$) y con hipotiroidismo subclínico leve ($d=1,85$). La TSH se asoció con T4L en la muestra ($r=-0,24$; $p=0,01$; $n=109$).

Estudio II (ENS 2016/17)

La **Tabla 2** muestra las características de los participantes en cada grupo. Los grupos tuvieron similar edad ($d=0,16$) y distribución por sexo. En tanto, el grupo con hipotiroidismo subclínico leve presentó mayor IMC ($d=0,25$) y menor concentración de T4L ($d=0,26$) que el grupo normal. La TSH se asoció con T4L en la muestra ($r=-0,14$; $p < 0,01$, $n=927$).

Gasto energético en reposo

El GER ajustado por peso, sexo y edad fue similar entre el grupo normal, hipotiroidismo tratado e hipotiroidismo subclínico leve (1406 ± 118 , 1371 ± 292 y 1387 ± 63 kcal/día, respectivamente; $p=0,71$; **Figura 1A**). El tamaño de

Tabla 1. Características descriptivas de los participantes.

	Normal (n=91)	Hipotiroidismo tratado (n=13)	Hipotiroidismo subclínico (n=5)	Valor p
Hombres/Mujeres	42/49 ^a	0/13 ^b	1/4 ^{ab}	<0,01
Edad (años)	29 [9] ^a (19-54)	38 [11] ^b (23-60)	43 [13] ^b (26-57)	<0,01
Peso (kg)	69,5 [12,9]	68,1 [18,4]	82,2 [18,8]	0,13
Talla (m)	1,68 [0,1] ^a	1,58 [0,1] ^b	1,63 [0,1] ^{ab}	<0,01
IMC (kg/m ²)	24,6 [3,8] ^a	27,3 [6,8] ^{ab}	30,7 [6,6] ^b	<0,01
TSH (μUI/ml)	2,0 [0,8] ^a (0,7-4,3)	2,5 [1,0] ^a (1,1-4,4)	5,6 [0,9] ^b (4,7-6,4)	<0,01
T4L (ng/dl)	1,13 [0,16] ^a (0,79-1,61)	1,28 [0,19] ^b (0,88-1,64)	0,96 [0,01] ^a (0,95-0,98)	<0,01
Colesterol Total ajustado (mg/dl)	165 [27] ^a	136 [26] ^b	173 [14] ^a	<0,01
Triglicéridos (mg/dl)	93 [48]	89 [47]	139 [83]	0,12
Colesterol HDL (mg/dl)	49 [15]	52 [15]	41 [6]	0,35
Colesterol VLDL (mg/dl)	18,6 [9,6]	17,8 [9,4]	27,8 [16,6]	0,12
Glicemia (mg/dl)	85 [7] ^a	91 [7] ^b	90 [7] ^{ab}	<0,01

Los valores representan promedio [desviación estándar] y (mín.-máx.). Personas con función tiroidea normal: TSH 0,4-4,4 μUI/ml; Hipotiroidismo clínico tratado con levotiroxina: TSH 0,4-4,4 μUI/ml; Hipotiroidismo subclínico leve: TSH 4,5-6,0 μUI/ml. IMC: índice de masa corporal; TSH: Hormona estimulante de la tiroides; T4L: tiroxina libre; HDL: Lipoproteína de alta densidad. VLDL: Lipoproteína de muy baja densidad. Diferencias significativas entre los promedios de las variables se expresan con letras distintas. Colesterol total ajustado por edad. Comparaciones entre grupos mediante ANOVA de una vía y post hoc de Scheffe.

efecto fue nulo para la comparación entre el grupo normal e hipotiroidismo subclínico leve ($d=0,16$), mientras que fue bajo para el grupo normal e hipotiroidismo tratado ($d=0,23$). Al combinar los individuos del grupo normal e hipotiroidismo subclínico leve ($n=96$ en total), el GER ajustado no se asoció con TSH ($r=0,01$; $p=0,95$) o T4L ($r=0,07$; $p=0,49$).

Concentración sérica de LDL

Estudio I

El grupo con hipotiroidismo tratado presentó menor concentración de LDL ajustada que el grupo normal ($d=1,13$) e hipotiroidismo subclínico leve ($d=1,69$) (64 ± 22 , 91 ± 24 , y 101 ± 17 mg/dl, respectivamente; $p<0,01$) (**Figura 1B**). Al combinar los individuos del grupo normal e hipotiroidismo subclínico leve ($n=96$ en total), la LDL ajustada no se asoció con TSH ($r=-0,01$; $p=0,92$). En tanto, la LDL ajustada se asoció inversamente con T4L ($r=-0,24$; $p=0,02$). Análisis por sexo mostró que esta asociación fue observada en mujeres ($r=-0,33$; $p=0,02$; $n=53$), no así en hombres ($r=-0,19$; $p=0,22$; $n=43$) (**Figura 2A**).

Estudio II

No hubo diferencias entre los grupos para LDL ajustada ($p=0,34$, $d=0,09$), ni tampoco asociación entre LDL ajustada y TSH ($r=0,06$; $p=0,09$). La LDL ajustada se asoció con T4L en mujeres ($r=-0,12$; $p=0,01$; $n=569$) pero no en hombres ($r=-0,09$; $p=0,08$; $n=358$) (**Figura 2B**).

Discusión

En Chile, una concentración de TSH de 4,5 a 6,0 μUI/ml es considerada anormal e indicativo de hipotiroidismo subclínico. Según la Guía de Práctica Clínica Hipotiroidismo¹⁹, estas personas deben repetir sus exámenes de TSH y T4L luego de tres meses. Aplicar esta medida tiene un alto costo económico dado que corresponden al 8% de la población (~1,2 millones de personas) según la ENS 2016/17¹. Sin embargo, las personas con TSH entre 4,5-6,0 μUI/ml no necesariamente tienen mayor riesgo de desarrollar hipotiroidismo clínico⁴⁻⁷. Nuestra hipótesis fue que sujetos con hipotiroidismo subclínico leve (4,5-6,0 μUI/ml) no presentan diferencias en indicadores de acción tiroidea vs. aquellos con función tiroidea normal. Nuestros resultados sobre GER y LDL apoyan la hipótesis. Probablemente las alteraciones de disfunción tiroidea que la literatura declara sean ausentes o imperceptibles de detectar por marcadores de acción tiroidea como GER y LDL a una TSH levemente elevada (4,5-6,0 μUI/ml). Por otro lado, una TSH levemente alta no implica una alteración de GER y LDL si la acción tiroidea evaluada por T4L sérica es normal. El desafío es diferenciar una concentración de TSH elevada por un mecanismo patológico de uno fisiológico. Esto último podría lograrse a través de mediciones seriadas en cada individuo. Otra alternativa es identificar la concentración de TSH sobre la cual existen alteraciones metabólicas de disfunción tiroidea conducentes a hipotiroidismo clínico.

Tabla 2. Características descriptivas de los participantes de la Encuesta Nacional de Salud 2016-2017.

	Normal (n=838)	Hipotiroidismo subclínico (n=89)	Valor p
Hombres/Mujeres	325/513	33/56	0,75
Edad (años)	46 [19] (15-98)	49 [18] (15-91)	0,11
IMC (kg/m²)	28,2 [5,5]	29,6 [5,4]	0,03
TSH (µUI/ml)	2,4 [0,9] (0,4-4,5)	5,1 [0,4] (4,5-5,9)	<0,001
T4L (ng/dl)	1,22 [0,15] (0,93-1,70)	1,18 [0,17] (0,94-1,57)	0,02
LDL ajustada (mg/dl)	105 [32] (14-220)	108 [29] (37-179)	0,34
Colesterol Total (mg/dl)	179 [37]	186 [36]	0,09
Triglicéridos (mg/dl)	136 [77]	145 [83]	0,17
Colesterol HDL (mg/dl)	48 [14]	48 [15]	0,96
Colesterol VLDL (mg/dl)	26,6 [15,3]	28,9 [16,6]	0,16
Glicemia (mg/dl)	96 [31]	97 [27]	0,78

Los valores representan promedio [desviación estándar] y (mín.-máx.). Personas con función tiroidea normal: TSH 0,4-<4,5 µUI/ml; Hipotiroidismo subclínico leve: TSH 4,5-6,0 µUI/ml. IMC: índice de masa corporal; TSH: Hormona estimulante de la tiroides; T4L: tiroxina libre; LDL: Lipoproteína de baja densidad; HDL: Lipoproteína de alta densidad. VLDL: Lipoproteína de muy baja densidad. Comparaciones entre grupos mediante prueba T de Student para muestras independientes.

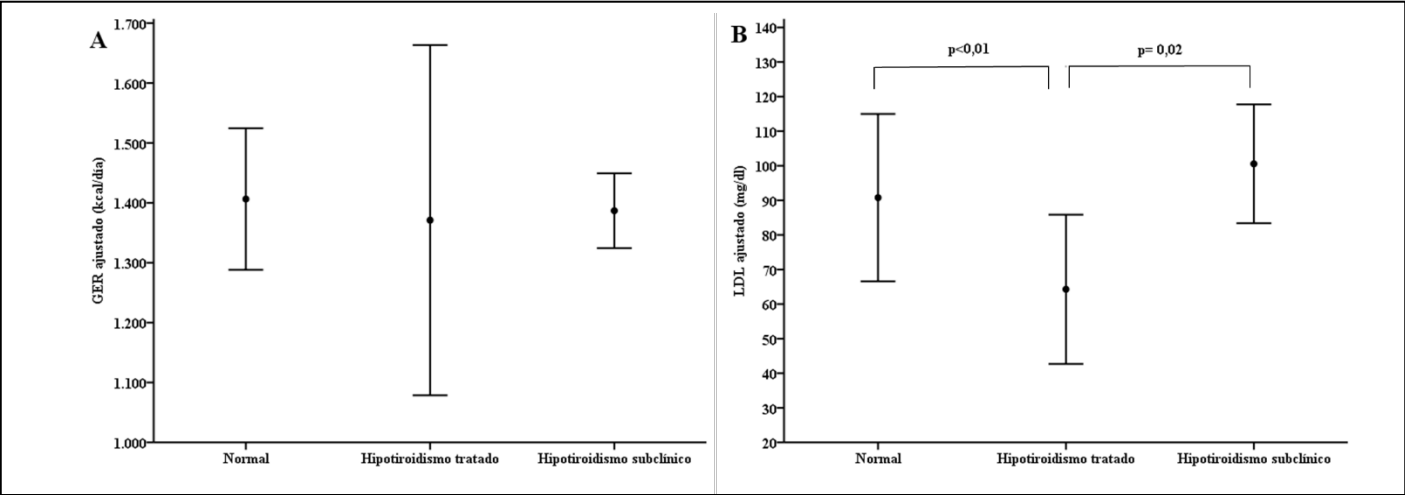


Figura 1. GER y LDL en personas con función tiroidea normal, hipotiroidismo tratado e hipotiroidismo subclínico leve con TSH de 4,5-6,0 µUI/ml. Los valores representan promedio y desviación estándar. GER: Gasto energético en reposo; LDL: Lipoproteína de baja densidad; TSH: Hormona estimulante de la tiroides.

En cuanto al GER, un estudio no encontró diferencias entre sujetos con hipotiroidismo clínico con levotiroxina que tenían TSH normal baja (0,34-2,50 µUI/ml), normal alta (2,51-5,60 µUI/ml) o alta (5,61-12,0 µUI/ml)²⁰. Otro estudio no encontró diferencias en GER entre sujetos con hipotiroidismo clínico con levotiroxina con TSH de 0,3-2,5 µUI/ml vs. aquellos con TSH >2,5-5,6 µUI/ml²¹. En cuanto a LDL y en acuerdo con nuestros resultados, tres estudios no observaron diferencias en LDL entre quintiles de TSH de 0,3-5,6 µUI/ml²², o entre seis grupos con TSH de 0,3-5,5 µUI/ml²³, como tampoco entre cuartiles de TSH de 0,3-5,1 µUI/ml²⁴. La asociación inversa entre LDL y T4L encontrada en nuestro estudio concuerda con dos estudios que analizaron

personas con TSH hasta 5,0 mIU/l^{25,26}. En resumen, existe evidencia que observa tanto ausencia como presencia de asociaciones significativas entre variables metabólicas y perfil tiroideo en individuos con función tiroidea normal²⁷ e hipotiroidismo subclínico^{28,29}.

Por otro lado, observamos una asociación inversa de grado bajo entre LDL con T4L en mujeres, no así con TSH. Se ha documentado que T4L tiene asociaciones significativas más fuertes con diferentes parámetros clínicos que TSH³⁰, esto podría explicarse porque T4L es prohormona de la triyodotironina que regula el metabolismo lipídico⁹. La asociación entre LDL y T4L observada en mujeres, pero no en hombres, probablemente se deba a la inclusión de

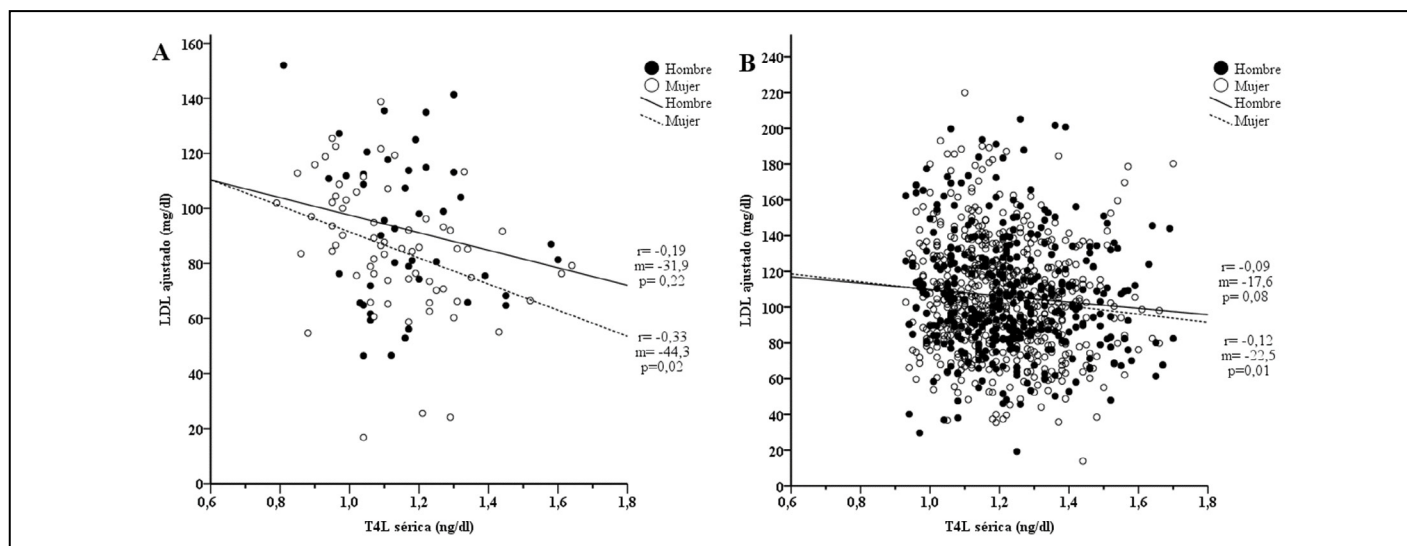


Figura 2. Asociación entre T4L y LDL en (A) muestra reclutada ($n=96$ en total, 53 mujeres y 43 hombres) de sujetos con función tiroidea normal ($n=91$) y con hipotiroidismo subclínico leve con TSH de 4,5-6,5 $\mu\text{UI/ml}$ ($n=5$), y (B) muestra derivada de la ENS 2016-2017 ($n=927$ en total, 569 mujeres y 358 hombres) de sujetos con función tiroidea normal ($n=838$) y con hipotiroidismo subclínico leve con TSH de 4,5-6,0 $\mu\text{UI/ml}$ ($n=89$). T4L: tiroxina libre; LDL: Lipoproteína de baja densidad; m: pendiente.

mujeres en menopausia o postmenopausia, etapa que implica una reducción de estrógenos y un aumento de la hormona foliculoestimulante³¹ cambios que inician una redistribución regional de la grasa corporal con estrecha relación con la función tiroidea y perfil lipídico^{31,32}.

La levotiroxina pretende restaurar marcadores bioquímicos y clínicos en el hipotiroidismo. En nuestro estudio, personas con hipotiroidismo clínico y función tiroidea normal mediante tratamiento con levotiroxina presentaron un perfil metabólico favorable vs. aquellos individuos sanos con función tiroidea normal. Estos resultados difieren de otros estudios que sugieren que la monoterapia con levotiroxina no restaura por completo los indicadores tiroideos, observando alteraciones metabólicas propias de una hipofunción tiroidea^{33,34}. Observamos que el GER fue similar en personas con hipotiroidismo tratado vs. aquellos con función tiroidea normal, lo que difiere de dos estudios que observaron un mayor³⁵ y menor GER³⁶ en el grupo con hipotiroidismo tratado con levotiroxina. A diferencia de los estudios anteriores, el GER de este estudio incluye una corrección postcalorimétrica que aumenta la validez de los datos¹⁶ y fue ajustado por peso, sexo y edad. También observamos menor LDL en el grupo con hipotiroidismo tratado vs. aquellos con función tiroidea normal, que concuerda con otro estudio³³, no así con un metaanálisis³⁷ que observó una mayor LDL en el grupo con hipotiroidismo tratado. Nuestros resultados indican que la monoterapia con levotiroxina logra normalizar parámetros metabólicos asociados a función tiroidea, aunque la literatura reporta resultados contradictorios.

Este es el primer estudio en evaluar el límite superior de TSH (4,5-6,0 $\mu\text{UI/ml}$) según marcadores clínicos tiroideos, en lugar de rangos de referencia definidos estadísticamente para contribuir a la toma de decisiones clínicas. Como limitaciones, se encuentran el bajo número de individuos con hipotiroidismo reclutados. Con un poder de 80% y una significancia de 0,05, 16 individuos por grupo debiesen haberse incluido para detectar una diferencia estadísticamente significativa de 136 kcal/día para GER. Sin embargo, el número de individuos es suficiente para detectar diferencias en el análisis de la ENS 2016/2017. Se requieren estudios que evalúen el riesgo de desarrollo de

hipotiroidismo clínico, alteraciones metabólicas tiroideas y otros parámetros de salud a largo plazo en individuos con diferentes grados de hipotiroidismo subclínico para definir los límites de normalidad.

Conclusión

El GER y LDL no difieren entre personas con función tiroidea normal y aquellas con hipotiroidismo subclínico con TSH entre 4,5 a 6,0 $\mu\text{UI/ml}$. Se debiera considerar ampliar el rango de normalidad para la concentración sérica de TSH. Asimismo, se requiere investigar otras posibles alteraciones metabólicas asociadas a disfunción tiroidea y el riesgo de desarrollar hipotiroidismo clínico a largo plazo para definir un límite superior de TSH óptimo para la toma de decisiones clínicas.

Agradecimientos

Se agradece al TM. Juan Gutiérrez (Pontificia Universidad Católica de Chile) por su colaboración como flebotomista y ejecución de las calorimetrías indirectas; y a la Nut. MSc María Lorena Malo (Pontificia Universidad Católica de Chile) por su apoyo como coordinadora clínica.

Financiamiento

Dirección de Investigación y Doctorados de la Escuela de Medicina de la Universidad Católica (IV); ANID/CONICYT FONDECYT Regular 1170117 (JEG); CONICYT-PFCHA/Magíster Nacional/2018-22180419 (IV).

Conflicto de interés

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

Referencias

- Departamento de Epidemiología. Ministerio de Salud. Chile. Encuesta Nacional de Salud 2016-2017.
- Taylor PN, Albrecht D, Scholz A, Gutierrez-Buey G, Lazarus JH, Dayan CM, et al. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14:301-16.

3. Pearce SHS, Brabant G, Duntas LH, Monzani F, Peeters RP, Razvi S, et al. 2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism. *Eur Thyroid J*. 2013;2:215–28.
4. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1995;43:55–68.
5. Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F, et al. The spectrum of thyroid disease in a community: the Whickham survey. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1977;7:481–93.
6. Huber G, Staub J-J, Meier C, Mitrache C, Guglielmetti M, Huber P, et al. Prospective study of the spontaneous course of subclinical hypothyroidism: prognostic value of thyrotropin, thyroid reserve, and thyroid antibodies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:3221–6.
7. Rosario PW, Calsolari MR. Serum TSH level stability after 5 years in euthyroid adults at low risk for thyroid dysfunction. *Arch Endocrinol Metab*. 2018;62:362–5.
8. Vaitkus J, Farrar J, Celi F. Thyroid hormone mediated modulation of energy expenditure. *Int J Mol Sci*. 2015;16:16158–75.
9. Sinha RA, Singh BK, Yen PM. Direct effects of thyroid hormones on hepatic lipid metabolism. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14:259–69.
10. Boeving A, Paz-Filho G, Radominski RB, Graf H, de Carvalho GA. Low-normal or high-normal thyrotropin target levels during treatment of hypothyroidism: a prospective, comparative study. *Thyroid*. 2011;21:355–60.
11. Wolf M, Weigert A, Kreymann G. Body composition and energy expenditure in thyroidectomized patients during short-term hypothyroidism and thyrotropin-suppressive thyroxine therapy. *Eur J Endocrinol*. 1996;134:168–73.
12. Pearce EN, Wilson PWF, Yang Q, Vasan RS, Braverman LE. Thyroid function and lipid subparticle sizes in patients with short-term hypothyroidism and a population-based cohort. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:888–94.
13. Sigal GA, Tavoni TM, Silva BMO, Kalil Filho R, Brandão LG, Maranhão RC. Effects of short-term hypothyroidism on the lipid transfer to high-density lipoprotein and other parameters related to lipoprotein metabolism in patients submitted to thyroidectomy for thyroid cancer. *Thyroid*. 2019;29:53–8.
14. McAninch EA, Bianco AC. The history and future of treatment of hypothyroidism. *Ann Intern Med*. 2016;164:50–6.
15. Jequier E, Acheson K, Schutz Y. Assessment of Energy Expenditure and Fuel Utilization in Man. *Annu Rev Nutr*. 1987;7:187–208.
16. Galgani JE, Castro-Sepulveda MA. Influence of a gas exchange correction procedure on resting metabolic rate and respiratory quotient in humans. *Obesity*. 2017;25:1941–7.
17. Lakens D. Calculating and reporting effect sizes to facilitate cumulative science: a practical primer for t-tests and ANOVAs. *Front Psychol*. 2013;4:863.
18. Galgani JE, Santos JL. Insights about weight loss-induced metabolic adaptation. *Obesity*. 2016;24:277–8.
19. Ministerio de Salud Gobierno de Chile. Guía de Práctica Clínica Hipotiroidismo en personas de 15 años y más. Santiago, Chile; 2020.
20. Samuels MH, Kolobova I, Niederhausen M, Purnell JQ, Schuff KG. Effects of altering levothyroxine dose on energy expenditure and body composition in subjects treated with LT4. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103:4163–75.
21. Samuels MH, Kolobova I, Antosik M, Niederhausen M, Purnell JQ, Schuff KG. Thyroid function variation in the normal range, energy expenditure, and body composition in l-t4-treated subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102:2533–42.
22. Laclaustra M, Hurtado-Roca Y, Sendin M, Leon M, Ledesma M, Andres E, et al. Lower-normal TSH is associated with better metabolic risk factors: A cross-sectional study on Spanish men. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2015;25:1095–103.
23. Wang F, Tan Y, Wang C, Zhang X, Zhao Y, Song X, et al. Thyroid-stimulating hormone levels within the reference range are associated with serum lipid profiles independent of thyroid hormones. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:2724–31.
24. Ahi S, Amouzegar A, Gharibzadeh S, Kazempour-Ardebili S, Delshad H, Tohidi M, et al. The Association between Normal Range TSH and Lipid Profile. *Horm Metab Res*. 2017;49:424–9.
25. Mehran L, Amouzegar A, Tohidi M, Moayedi M, Azizi F. Serum free thyroxine concentration is associated with metabolic syndrome in euthyroid subjects. *Thyroid*. 2014;24:1566–74.
26. Roos A, Bakker SJLL, Links TP, Gans ROBB, Wolffenbuttel BHRR. Thyroid function is associated with components of the metabolic syndrome in euthyroid subjects. 2007;92:491–6.
27. Taylor PN, Razvi S, Pearce SH, Dayan CM. A review of the clinical consequences of variation in thyroid function within the reference range. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:3562–71.
28. Delitala AP, Scuteri A, Maioli M, Mangatia P, Vilardi L, Erre GL. Subclinical hypothyroidism and cardiovascular risk factors. *Minerva Med*. 2019;110:530–45.
29. Xu J, He S, Zhang S-F, Wang J, Sun X-F, Gong C-M, et al. Alteration of lipid profile in subclinical hypothyroidism: a meta-analysis. *Med Sci Monit*. 2014;20:1432–41.
30. Fitzgerald SP, Bean NG, Falhammar H, Tuke J. Clinical Parameters Are More Likely to Be Associated with Thyroid Hormone Levels than with Thyrotropin Levels: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thyroid*. 2020;30:1695–1709.

31. Han Y, Wang C, Zhang L, Zhu J, Zhu M, Li Y, et al. Menopausal impact on the association between thyroid dysfunction and lipid profiles: A cross-sectional study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:853–889.
32. Yang Q, Wan YH, Hu SD, Cao YH. Associations between the levels of thyroid hormones and abdominal obesity in euthyroid post-menopausal women. *Endokrynol Pol [Internet]*. 2020;71:299–305.
33. Peterson SJ, McAninch EA, Bianco AC. Is a normal TSH synonymous with “euthyroidism” in levothyroxine monotherapy? *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101:4964–73.
34. Ettleson MD, Bianco AC. Individualized Therapy for Hypothyroidism: Is T4 Enough for Everyone? *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105:3090–104.
35. Mele C, Tagliaferri MA, Pagano L, Soranna D, Scacchi M, Aimaretti G, et al. Levothyroxine Replacement in Obese Adults: The Role of Metabolic Variables and Aging on Thyroid Testing Abnormalities. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104:6265–74.
36. Samuels MH, Kolobova I, Smeraglio A, Peters D, Purnell JQ, Schuff KG. Effects of levothyroxine replacement or suppressive therapy on energy expenditure and body composition. *Thyroid*. 2016;26:347–55.
37. McAninch EA, Rajan KB, Miller CH, Bianco AC. Systemic Thyroid Hormone Status during Levothyroxine Therapy in Hypothyroidism: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103:4533–42.