



Alteraciones de la función tiroidea en pacientes con obesidad mórbida

Danely Sabelia Montoya-Morales,^a María de los Ángeles Tapia-González,^a Lisndey Alamilla-Lugo,^a Alejandro Sosa-Caballero,^a Andrés Muñoz-Solís,^a Marisela Jiménez-Sánchez^a

Alterations of the thyroid function in patients with morbid obesity

Introduction: The morbid obesity (BMI ≥ 40 kg/m²) is associated with dysfunction of the hypothalamus-pituitary-thyroid axis, showing high levels of thyrotropin (TSH), triiodothyronine (T3) total and free, suspecting a real thyroid condition.

Objective: Describe the alterations in thyroid function in patients with morbid obesity, determining serum levels of TSH, total T3, free T4 and thyroid peroxidase antibodies (TPO).

Methods: Prospective, descriptive, observational, cross-sectional study, we enrolled 52 patients with morbid obesity, at the obesity clinic, from department of Endocrinology, since January 2009 to July 2011. All patients signed a letter of informed consent. Patients with known thyroid disorders and/or under the use of levothyroxine or other medication that causes alteration in thyroid function were excluded. Statistical analysis was performed using measures of central tendency, simple frequencies, percentages and Spearman's correlation.

Results: The prevalence of primary hypothyroidism was 8 %, 6 % sub-clinical hypothyroidism and thyroid function alterations secondary to obesity of 23 % (elevated TSH and/or free T4 Total T3 with normal and TPO antibody negative).

Conclusions: Most morbidly obese patients haven't autoimmune thyroid dysfunction; the alterations in thyroid function are caused by an effect of homeostasis against obesity and can be corrected by reducing weight.

Key words Palabras clave

Morbid obesity Obesidad mórbida

Thyroid hormone Hormonas tiroideas

Body mass index (BMI) Índice de masa corporal (IMC)

Thyrotropin (TSH) Tirotrópina (TSH)

Thyroid peroxidase antibodies (TPO) Anticuerpos antiperoxidasa (TPO)

Está bien descrito que el eje hipotálamo-hipófisis-tiroides es un potente regulador de la termogénesis y del consumo de energía basal y total, a corto y largo plazo; pero aún es controversial la relación entre las alteraciones tiroideas presentes en los pacientes con obesidad, como la elevación en los niveles de tirotrópina (TSH), T3 total y libre, con niveles de T4 libre normales; por lo que se continúa estudiando si la obesidad misma puede influir en la función tiroidea, o si las leves alteraciones en la función tiroidea de los pacientes con obesidad pueden explicar el aumento de peso.¹⁻³

Varios estudios han demostrado que la TSH y el índice de masa corporal (IMC) se correlacionan de manera positiva, sin embargo la elevación en los niveles de TSH en los pacientes con obesidad podría indicar una falla tiroidea de fondo, que en la mayoría de los casos sería de etiología autoinmune.⁴⁻⁶

El objetivo del presente estudio es describir las alteraciones de la función tiroidea en pacientes con obesidad mórbida, describiendo los niveles séricos de TSH, T3 total, T4 libre y anticuerpos TPO.

Métodos

Se realizó un estudio prospectivo, observacional, transversal, descriptivo, llevado a cabo en la clínica de Obesidad del Departamento de Endocrinología, de enero del 2009 a agosto del 2011. El protocolo fue sometido y aceptado por el comité de investigación del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza. Todos los pacientes autorizaron su participación firmando una carta de consentimiento informado. Los criterios de inclusión fueron: ser mayores de 18 años, hombres y mujeres, con obesidad mórbida (IMC ≥ 40 kg/m²). Se excluyeron los pacientes con ingesta de algún medicamento que altere la función tiroidea o las pruebas de función tiroidea (amiodarona, litio, agonistas dopaminérgicos, carbamazepina, furosemide, heparina, glucocorticoides); pacientes con hipotiroidismo conocido y con causas secundarias de obesidad.

Se realizaron las mediciones de talla, peso y se calculó el IMC. Con ayuno de 12 horas se determinó glucosa, HbA1C, colesterol total, triglicéridos, coles-

^aDepartamento de Endocrinología, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social, Distrito Federal, México

Comunicación con: Danely Sabelia Montoya-Morales
Teléfono: (55) 5725 5900, extensión 23235; teléfono celular: (72) 2659 1611
Correo electrónico: danlym@hotmail.com

Recibido: 21/10/2014

Aceptado: 06/03/2015

Introducción: La obesidad mórbida ($\text{IMC} \geq 40 \text{ kg/m}^2$) se asocia con disfunción del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides, presentando elevación de tirotrópina (TSH), de la triyodotironina (T3) total y libre, sospechando de una auténtica afección tiroidea. El objetivo fue describir las alteraciones en la función tiroidea en pacientes con obesidad mórbida, determinando niveles séricos de TSH, T3 total, T4 libre y anticuerpos antiperoxidasa (TPO).

Métodos: estudio prospectivo, descriptivo, observacional y transversal, incluyó 52 pacientes con obesidad mórbida de la clínica de obesidad del departamento de Endocrinología, de enero del 2009 a julio del 2011. Se excluyeron pacientes con alteraciones tiroideas conocidas y/o bajo el uso de levotiroxina u otro medi-

camento que cause alteración en el perfil tiroideo. El análisis estadístico se realizó con medidas de tendencia central, frecuencias simples, porcentajes y se realizó correlación de Spearman.

Resultados: la prevalencia de hipotiroidismo primario fue de 8 %, hipotiroidismo subclínico en 6 % y las alteraciones en el perfil tiroideo secundarias a obesidad del 23 % (elevación de TSH y/o T3 total con T4 libre normal y anticuerpos TPO negativos).

Conclusiones: la mayoría de los pacientes con obesidad mórbida no presentan disfunción tiroidea autoinmune, las alteraciones en el perfil tiroideo son causadas por un efecto de homeostasis frente a la obesidad y pueden ser corregidas al disminuir de peso.

Resumen

terol LDL, colesterol HDL e insulina basal. Los niveles séricos de TSH, T3 total y T4 libre y anticuerpos TPO, se realizaron por quimioluminiscencia. El rango normal de TSH fue de 0.4–4.0 $\mu\text{IU/ml}$, para T3T de 84–172 ng/dl y T4L de 0.8–1.8 ng/dl. Los anticuerpos TPO, referidos como positivos ($> 13 \text{ UI/ml}$), o negativos ($< 13 \text{ UI/ml}$).

Se dividieron los grupos según el grado de obesidad de acuerdo a la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos (AACE): clase 3 con un IMC de $\geq 40 \text{ kg/m}^2$; clase 4 como superobesidad con un IMC de 50–59 kg/m^2 , y clase 5 como supersuperobesidad con un $\text{IMC} \geq 60 \text{ kg/m}^2$.⁷

La información se analizó con el software SPSS versión 19 para Windows, y para el análisis de los resultados se utilizó estadística descriptiva, usando medidas de tendencia central (media), de dispersión (desviación estándar), frecuencias simples, porcentajes y correlación de Spearman.

Resultados

Se evaluaron 52 pacientes con obesidad clínicamente severa con una edad promedio de 39.9 ± 12.9 años; 36 mujeres (69 %) y 16 hombres (31 %); con un peso de $128.28 \pm 22.9 \text{ kg}$; talla de $1.62 \pm 0.8 \text{ m}$, y el IMC de la población total fue de 48.19 ± 6.19 (cuadro I).

En el grupo de obesidad grado 3 se clasificaron 38 pacientes (73 %), en el grupo de obesidad grado 4 hubo 9 (17 %) y en el grupo de obesidad grado 5 encontramos 5 (10 %) (cuadro II).

El perfil metabólico general de la población de estudio fue el siguiente: glucosa de ayuno de $95.8 \pm 16.4 \text{ mg/dl}$, HbA1C $6.88 \pm 0.73 \%$, colesterol total de $177.1 \pm 34 \text{ mg/dl}$, colesterol HDL $38.7 \pm 10 \text{ mg/dl}$, colesterol LDL $104.7 \pm 30 \text{ mg/dl}$, triglicéridos de $172.3 \pm 56.9 \text{ mg/dl}$, insulina basal de $22.4 \pm 16.6 \mu\text{IU/ml}$ y HOMA-IR de 6.38 ± 7.89 (cuadro III).

Cuadro I Parámetros antropométricos en los sujetos de estudio ($N = 52$)

Edad	$39.9 \pm 12.91^*$
Sexo (M/H)	36 (69 %)/16 (31 %)
Peso (kg)	128.28 ± 22.9
Talla (m)	1.62 ± 0.8
IMC	48.19 ± 6.19

Los datos con expresados en media $\pm$ desviación estándar

De las comorbilidades asociadas a obesidad se presentaron: glucosa alterada de ayuno (GAA) en 17 (33 %), intolerancia a la glucosa (ITG) en 16 (31 %), diabetes mellitus 2 (DM2) en 8 (15 %), hipertensión arterial en 22 (42 %), dislipidemia en 42 (80 %), síndrome de apnea/hipoapnea obstructiva del sueño (SAHOS) en 8 (15 %), distimia en 16 (31 %) y resistencia a la insulina en 39 (75 %) pacientes.

La dislipidemia fue la comorbilidad más frecuente, y de estas la hiperlipidemia mixta fue la más común, seguida por hipoalfatoproteínemia.

Del total de nuestra población 39 pacientes (75 %) presentaron resistencia a la insulina, en base a una HOMA-IR ≥ 2.5 .

Cuadro II Grados de Obesidad

Obesidad Grado 3 ($\text{IMC} > 40 - 49.9$)	38 (73 %)
Obesidad Grado 4 ($\text{IMC} \geq 50 - 59.9$)	9 (17 %)
Obesidad Grado 5 ($\text{IMC} \geq 60$)	5 (10 %)

Los datos son expresados como porcentajes

Cuadro III Parámetros bioquímicos

Glucosa ayuno (mg/dl)	95.8 ± 16.4
HbA1C (%)	6.88 ± 0.73
Colesterol Total (mg/dl)	177.1 ± 34
HDL-C (mg/dl)	38.7 ± 10
LDL-C (mg/dl)	104.7 ± 30
Triglicéridos (mg/dl)	172.3 ± 56.9
Insulina (μUI/ml)	22.4 ± 16.6
HOMA-IR	6.38 ± 7.89

*Los datos son expresados como media ± desviación estándar

Los niveles de la población total fueron TSH de 3.72 ± 3.1 μIU/ml; T3 total de 131.18 ± 29.9 ng/dl; T4 libre de 1.04 ± 0.21 ng/dl, y anticuerpos TPO 11.1 ± 28.7 UI/ml, siendo positivos en 9 pacientes (17 %) (cuadro IV).

En el grupo de obesidad grado 3, los niveles de TSH fueron de 8.68 ± 21.12 μIU/ml; T3 total de 131.11 ± 31.92 ng/dl; T4 libre de 1.02 ± 0.23 ng/dl, y anticuerpos TPO de 14.47 ± 33.28 UI/ml, siendo positivos en 9 pacientes (24%) (cuadro IV).

En el grupo de obesidad grado 4, los niveles de TSH fueron de 2.70 ± 1.49 μIU/ml; T3 total de 139.55 ± 23.89 ng/dl; T4 libre 1.11 ± 0.15 ng/dl, y anticuerpos TPO de 1.68 ± 0.53 UI/ml, siendo negativos en todos los sujetos (cuadro IV).

En el grupo de obesidad grado 5, los niveles de TSH fueron de 4.6 ± 2.9 μIU/ml; T3 total de 116.7 ± 20.3 ng/dl; T4 libre de 1.1 ± 0.05 ng/dl, y anticuer-

pos TPO 3.1 ± 2.1 UI/ml, siendo negativos en todos los sujetos (cuadro IV).

Se diagnosticaron 4 pacientes (8 %) con hipotiroidismo primario, 3 (6 %) con hipotiroidismo subclínico, 12 (23 %) con alteraciones en el perfil tiroideo secundarias a obesidad y 33 (63%) eutiroides.

Encontramos una correlación entre los niveles de TSH y los niveles de HDL, con una $r = -0.287$, con una $p < 0.05$. El resto de las correlaciones no tuvo significancia estadística.

Discusión

Los pacientes con obesidad mórbida, en la mayoría de los casos, tuvieron una función tiroidea normal (63 %), en un 23 % podemos encontrar alteraciones en el perfil tiroideo, secundarias a obesidad, como elevación de TSH y/o elevación de T3 total o libre con T4 libre normal y anticuerpos TPO negativos, que reflejan un proceso adaptativo.

Son varias las teorías que explican las alteraciones tiroideas presentadas en los pacientes con obesidad:

- Disfunción neuroendocrina, con una tasa de secreción anormal de TSH o la secreción de una TSH bioinactiva.
- Resistencia hormonal periférica, ya que la expresión de TSH y hormonas tiroideas está reducida en los adipocitos de sujetos con obesidad comparados con individuos con peso normal, alterando la retroalimentación negativa sobre TSH.
- Incremento en la actividad de las desyodinasas, con una alta conversión de T4 a T3, aumentando los

Cuadro IV Niveles de hormonas tiroideas y los anticuerpos antiperoxidasa tiroidea

	Obesidad Grado 3 (n = 38)	Obesidad Grado 4 (n = 9)	Obesidad Grado 5 (n = 5)	Total
TSH (0.4-4.0μIU/ml)	8.68 ± 21.12	2.70 ± 1.49	4.6 ± 2.9	3.72 ± 3.1*
T4 libre (0.8-1.8ng/dl)	1.02 ± 0.23	1.11 ± 0.15	1.1 ± 0.05	1.04 ± 0.21
T3 total (84-172ng/dl)	131.11 ± 31.92	139.55 ± 23.89	116.7 ± 20.3	131.18 ± 29.9
Anticuerpos TPO cuantitativos (normal < 13 UI/ml)	14.47 ± 33.28	1.68 ± 0.53	3.1 ± 2.1	11.1 ± 28.7
Anticuerpos TPO (positivos)	9 (24 %)	0	0	9 (17 %)

*Los datos son expresados como media ± desviación estándar

niveles de T3 total y T3 libre, considerado como mecanismo de defensa para contrarrestar la acumulación de grasa, incrementado el gasto energético.

- La síntesis de citocinas (IL-1, TNF-alfa, IL-6), que caracteriza al estado inflamatorio en la obesidad, puede inhibir la expresión del simportador Sodio/Iodo (NIS), compensándolo con la elevación de TSH.⁸⁻¹¹

En cuanto a la enfermedad tiroidea autoinmune, la literatura reporta una prevalencia de hipotiroidismo en la población general de entre 1-2 % y de hipotiroidismo subclínico de un 6-8 %; y en los pacientes con obesidad de hipotiroidismo franco y subclínico de hasta 19.5 %.^{1,12-14} Sin embargo el estudio Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) mostró que la prevalencia de tests positivos para anticuerpos tiroideos y niveles séricos normales de TSH, no difiere en pacientes con obesidad mórbida y en la población en general.⁶ Nosotros encontramos un aumento en la prevalencia de enfermedad tiroidea autoinmune en los pacientes con obesidad severa, confirmando lo que sugieren Duntas y Biondi,¹⁵ que la obesidad puede incrementar la susceptibilidad a la autoinmunidad. En nuestro grupo, la prevalencia de hipotiroidismo primario fue de 8 %, el hipotiroidismo subclínico se presentó en un 6 %, similar a lo reportado en un estudio previo realizado en pacientes con obesidad severa por Michakali *et al.*,¹² los cuales reportan una prevalencia de hipotiroidismo primario de recién diagnóstico de 11 % e hipotiroidismo subclínico de 7.7 %. Únicamente determinamos los anticuerpos TPO, ya que los niveles de estos correlacionan con la enfermedad tiroidea autoinmune, y los pacientes con tiroiditis de Hashimoto tienen estos anticuerpos y pueden tener ausencia de los anticuerpos contra la tiroglobulina.¹⁶

Las alteraciones en la función tiroidea de los pacientes con obesidad severa, son reversibles, así lo reportaron Sari *et al.*¹⁷ si se logra una pérdida de más del 10 % de peso. Otro estudio ha reportado que después de una pérdida de peso importante, aumenta la expresión del receptor de TSH y del receptor de hormonas tiroideas (TR-alfa 1) en el tejido adiposo subcutáneo, logrando una reducción en los niveles circulantes de TSH y T3 libre.¹⁸

No establecimos una correlación entre TSH e IMC como lo han establecido trabajos previos, una posible causa es que varios de nuestros pacientes estaban en manejo con metformina, la cual, sin conocerse el mecanismo de acción, ha mostrado disminuir los niveles de TSH en pacientes con disfunción del eje tiroideo.^{19,20,21}

Otro aspecto importante es que los diferentes grados de obesidad pudieran no considerarse como una misma entidad y cada uno de estos pudiera presentar características propias.²²

Conclusiones

Concluimos que la mayoría de los pacientes con obesidad mórbida tiene una función tiroidea normal (63 %), por lo que encontrar una TSH elevada en el paciente con obesidad severa no siempre reflejará un trastorno tiroideo de fondo, sino un efecto de homeostasis, que se corregirá al presentar una disminución de peso de, por lo menos, el 10 %.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

Referencias

1. Verma A, Jayaraman M; Kumar HK, Modi KD. Hypothyroidism and obesity. Cause of effect?. *Saudi Med J*. 2008;29:1135-38.
2. Liu YY, Brent GA. Thyroid hormone crosstalk with nuclear receptor signaling in metabolic regulation. *Trends Endocrinol Metab*. 2009;21:166-73.
3. Muscogiuri G, Sorice G, Mezza T, Priolella A, Lassandro A, et al. High-Normal TSH values in obesity: Is it insulin resistance or adipose tissue's guilt?. *Obesity*. 2013;101-06.
4. Iglesias P, Diez JJ. Influence of thyroid dysfunction on serum concentrations of adipocytokines. *Cytokine*. 2007;40:61-70.
5. Iacobellis G, Ribaudo MC, Zappaterreno A, Iannucci CV, Leonetti F. Relationship of thyroid function with body mass index, leptin, insulin sensitivity and adiponectin in euthyroid obese women. *Clin Endocrinol*. 2005;62:487-91.
6. Rotondi M, Magri F, Chiovato L. Thyroid and obesity: not a one-way interaction. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:344-46.
7. Mechanick J, Kushner R, Sugerman H, Gonzalez-Campoy M, Collazo-Clavell M, Spitz A, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, The Obesity Society and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery Medical Guidelines for Clinical Practice for the Perioperative Nutritional Metabolic and Nonsurgical Support of the Bariatric Surgery Patient. 2009.
8. Bergoglio L, Mestman J. NACB: Guía de Consenso para el Diagnóstico y Seguimiento de la Enfermedad Tiroidea. *Thyroid*. 2003;13:4-126.
9. Reinehr T. Obesity and thyroid function. *Mol Cell Endocrinol*. 2010;316:165-171.

10. Krotkiewski M. Thyroid hormones in the pathogenesis and treatment of obesity. *Eur J Pharmacol.* 2002; 440:85-98.
11. Longhi S, Radetti G. Thyroid Function and Obesity. *J CLin Res Pediatr Endocrinol.* 2013;5:40-44.
12. Michalaki M, Vagenakis A, Leonardou A, Argentou M, Habeos I, Makri M, et al. Thyroid function in humans con morbid obesity. *Thyroid.* 2006;16:73-77.
13. Marzullo P, Minocci A, Tagliaferri MA, Guzzaloni G, Di Blasio A, De Medici C, et al. Investigations of Thyroid Hormones and Antibodies in Obesity: leptin levels are associated with thyroid autoimmunity independent of bioanthropometric, hormonal and weight-related determinants. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:3965-72.
14. Vanderpump MP. The epidemiology of thyroid disease. *Br Med Bull.* 2011;99:39-51.
15. Duntas L, Biondi B. The interconnections between obesity, thyroid function, and autoimmunity: the multifold role of leptin. *Thyroid.* 2013;23:646-53.
16. Ohtaki S, Nakagawa H, Nakamura M, Kotani T. Thyroid Peroxidase: Experimental and Clinical Integration. *Endocrine Journal.* 1996;43:1-14.
17. Sari R, Kemal M, Altunbas H, Karayalcin U. The effect of body weight and weight loss on thyroid volume and function in obese women. *Clinical Endocrinology.* 2003;59:258-62.
18. Nannipieri M, Cecchetti F, Anselmo M, Camastra S, Niccolini P, Lammacchia M et al. Expression of thyrotropin and thyroid hormone receptors in adipose tissue of patients with morbid obesity and/or type 2 diabetes: effects of weight loss. *International Journal of Obesity.* 2009;33:1001-06.
19. Kouidhi S, Berhouma R, Ammar M, Rouissi K, Jarboui S, et al. Relationship of thyroid function with obesity and type 2 diabetes in euthyroid Tunisian subjects. *Endocrine Research.* 2013;38:15-23.
20. Cappelli C, Rotondi M, Pirola I, Agosti B, Gandossi E, et al. TSH-Lowering effect of metformin in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care.* 2009;32: 1589-90.
21. Vigersky R, Filmore-Nassar A, Glass A. Thyrotropin suppression by metformin. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:225-27.
22. Rotondi M, Leporatti P, La Manna A, Pirali B, Mondello B, Fonte R et al. Raised serum TSH levels in patients with morbid obesity: is it enough to diagnose subclinical hypothyroidism?. *European Journal of Endocrinology.* 2009;160:403-408.