

Aterosclerosis subclínica y perfil metabólico en mujeres asintomáticas de edad media, con TSH \geq 2,5 uUI/mL

Subclinical atherosclerosis and metabolic profile in middle age asymptomatic women with TSH \geq 2,5 uUI/mL

Rosa M. Pando-Álvarez^{1,2}, Harold L. Torres-Aparcana^{1,2}, Hugo Arbañil-Huamán^{1,2},
Elías Aliaga-Herrera³

¹ Instituto de Investigaciones Clínicas, Facultad de Medicina, UNMSM.

² Servicio de Endocrinología, Hospital Nacional Dos de Mayo.

³ Departamento de Diagnóstico por Imágenes - Servicio de Ecografía, Hospital Nacional Dos de Mayo.

Resumen

El hipotiroidismo subclínico puede contribuir al desarrollo de patologías cardiovasculares y se ha demostrado que a partir de niveles de TSH $>2,5$ uUI/mL se desarrolla disfunción endotelial. **Objetivos:** Determinar el grosor de la íntima media carotídea (GIMC), la presencia de placas en carótidas y el perfil metabólico en mujeres de edad media asintomáticas con TSH $\geq 2,5$ uUI/mL y compararlas con aquellas con niveles $<2,5$ uUI/mL. **Diseño:** Estudio transversal y analítico. **Lugar:** Hospital Nacional Dos de Mayo e Instituto de Investigaciones Clínicas, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú. **Participantes:** Mujeres sin historia de enfermedad tiroidea, cardiovascular o diabetes. **Intervenciones:** En 60 mujeres sin historia de enfermedad tiroidea, cardiovascular o diabetes, con edad promedio de $53,8 \pm 5,8$ años, se determinó la tirotrópina (TSH), colesterol total (CT), colesterol de densidad alta (HDL), triglicéridos (Tg), glucosa (G) basal y a los 120 minutos (TTGO), insulina basal (Ins-B); se calculó las fracciones de colesterol de densidad baja (LDL), el nivel de insulinoresistencia (HOMA-IR), la presión arterial, perímetro de cintura abdominal, el índice de masa corporal (IMC) y el GIMC mediante ecoDoppler. **Principales medidas de resultados:** TSH $\geq 2,5$ uUI/mL, perfil metabólico y su relación con GIMC. **Resultados:** El 38,3% presentó TSH $\geq 2,5$ y 61,7% TSH $<2,5$ uUI/mL. El 56% de mujeres con TSH $\geq 2,5$ y 65% con TSH $<2,5$ uUI/ml fueron hipertensas, sin diferencia estadística. El perfil lipídico, G basal, Ins-B e índice HOMA-IR fueron semejantes en ambos grupos. Se observó niveles significativamente más altos del IMC, G a los 120 minutos, el GIMC en carótida izquierda y el mayor entre ambas carótidas en las mujeres con TSH $\geq 2,5$ uUI/mL ($p=0,03$, $p=0,01$, $p=0,008$ y $p=0,02$, respectivamente). La presencia de placas en la carótida izquierda y en al menos una de las carótidas fue significativamente más frecuente entre aquellas con TSH $\geq 2,5$ uUI/mL. **Conclusiones:** Los niveles de TSH $\geq 2,5$ uUI/mL en mujeres de edad media predispondrían a la alteración del metabolismo de la glucosa y a aterosclerosis subclínica.

Palabras clave: Receptores de tirotrópina, aterosclerosis, hipotiroidismo, trastornos del metabolismo de la glucosa.

Abstract

Subclinical hypothyroidism may contribute to development of cardiovascular disease and has been shown that TSH $>2,5$ uUI/mL is associated with endothelial dysfunction. **Objectives:** To determine carotid intima media thickness (CIMT), presence of carotid artery plaque and metabolic profile in asymptomatic middle-aged women with TSH $\geq 2,5$ uUI/mL, and compare them with those with levels $<2,5$ uUI/mL. **Design:** Analytical and cross-sectional study. **Setting:** Dos de Mayo Hospital and Institute of Clinical Research, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Peru. **Participants:** Women with no history of thyroid disease, cardiovascular disease or diabetes. **Interventions:** Total cholesterol, HDL cholesterol, triglycerides, oral glucose tolerance test (OGTT), fasting insulin (F-Ins), body mass index (BMI), waist circumference and blood pressure were assessed in 60 women with no history of thyroid disease, cardiovascular disease or diabetes with mean age $53,8 \pm 5,8$ years. HOMA-IR index and LDL cholesterol were also determined. CIMT was measured by Doppler ultrasound. **Main outcome measures:** TSH $\geq 2,5$ uUI/mL and metabolic profile, and association with CIMT. **Results:** From 60 women 38.3% had TSH $\geq 2,5$ and 61.7% TSH $<2,5$ uUI/mL; 56% of women with TSH $\geq 2,5$ and 65% with TSH $<2,5$ uUI/mL were hypertensive with no statistical difference. Lipid profile, fasting glucose, F-ins and index HOMA-IR were similar in both groups. Higher levels of BMI, glucose at 120 minutes, left CIMT and maximal CIMT were observed in women with TSH $\geq 2,5$ uUI/mL ($p=0,03$, $p=0,01$, $p=0,008$ and $p=0,02$ respectively). The presence of plaques in the left carotid artery and in at least one of the carotid arteries was significantly more frequent in women with TSH $\geq 2,5$ uUI/mL. **Conclusions:** TSH levels $\geq 2,5$ uUI/mL in middle-aged women predispose to altered glucose metabolism and subclinical atherosclerosis.

Key words: Receptors/thyrotropin, atherosclerosis, hypothyroidism, glucose metabolism disorders.

INTRODUCCIÓN

El hipotiroidismo leve o subclínico es un trastorno cada vez más frecuente en las últimas décadas debido a que los métodos diagnósticos son más sensibles y específicos. Su definición es bioquímica, con niveles de hormonas de T3 y T4 libres dentro de los rangos normales, acompañados de concentraciones de tirotropina (TSH) discretamente elevados.

Hay evidencia que los rangos medios altos de TSH entre 3 y 5 mUI/L (valores referenciales normales) presentan una tasa alta de autoinmunidad tiroidea, con progresión a enfermedad tiroidea clínica y su potencial morbilidad ^(1,2).

Algunos estudios han encontrado correlación directa entre valores de TSH normal-alto y la presentación de dislipidemia, hipertensión arterial, obesidad y disfunción endotelial ⁽³⁻⁶⁾.

Los cambios metabólicos y el aumento del riesgo cardiovascular descrito en el síndrome metabólico (SM) son similares a los cambios observados en el hipotiroidismo e incluso en la forma subclínica ^(7,8).

La resistencia a la insulina es una de las principales características del síndrome metabólico y se podría esperar que esté presente en el hipotiroidismo subclínico. Fernández Real J y col. encontraron una correlación positiva significativa entre los niveles de TSH y la insulina basal en 221 varones sanos ⁽⁹⁾, similar a lo encontrado por nuestro grupo de trabajo en población peruana ⁽¹⁰⁾. Sin embargo, hay estudios que no han demostrado consistentemente esta asociación.

Existen evidencias de que la aterosclerosis, enfermedad arterial coronaria y riesgo de infarto están incrementados en el hipotiroidismo subclínico, en proporción directa a los niveles de TSH ⁽¹¹⁾.

Se ha demostrado que ya a partir de 2,5 uUI/mL, a medida que la TSH aumenta, los valores de vasodilatación arterial mediada por flujo disminuyen,

señalando la presencia de disfunción endotelial ⁽¹²⁾, lo cual refleja que frente a valores medio-altos del TSH (dentro del rango de normalidad) el vaso pierde la capacidad de relajarse y de tener propiedades antitrombóticas.

En un estudio realizado en 1 220 sujetos daneses con 19,7% de hipotiroidismo subclínico (definido por TSH >2,5 uUI/mL) se encontró que en los varones menores de 50 años con hipotiroidismo subclínico existiría un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular con respecto a la población general ⁽¹³⁾.

Las probabilidades de padecer de hipotiroidismo subclínico aumentan con la edad y en el sexo femenino; así, una mujer mayor de 50 años podría tener una posibilidad de hasta 20% de presentar esta disfunción ⁽¹⁴⁾. Hak y col ⁽¹⁵⁾ han comunicado que el hipotiroidismo subclínico es un factor de riesgo independiente para aterosclerosis e infarto de miocardio en mujeres posmenopáusicas mayores de 55 años.

Por otro lado, el grosor de la intima media carotídea (GIMC), así como la detección de placas a nivel de la arteria carotídea son marcadores de aterosclerosis subclínica que han demostrado ser útiles en la predicción de un evento cardiovascular coronario o cerebral ⁽¹⁶⁾.

Por estas razones, el objetivo de nuestro estudio fue determinar el grosor de la íntima media carotídea (GIMC) y la presencia de placas en carótidas, así como el perfil metabólico en mujeres de edad media asintomáticas, con TSH \geq 2,5 uUI/mL y compararlas con aquellas con niveles < 2,5 uUI/mL.

MÉTODOS

Se desarrolló un estudio transversal y analítico. Se incluyó a 60 mujeres de 43 a 65 años que participaron en el Programa de Riesgo Cardiometabólico del Servicio de Endocrinología del Hospital Nacional Dos de Mayo, durante los meses de abril a septiembre de 2009, sin antecedente ni clínica de enfermedad vascular (infarto de miocardio, acci-

dente cerebro vascular y vasculopatía periférica), de hipotiroidismo, de diabetes mellitus, enfermedad hepática, renal o dislipidemia familiar.

Previo firma de consentimiento informado, se les hizo una ficha clínica, se les halló el índice de masa corporal kg/m² (IMC), perímetro de cintura abdominal y se midió la presión arterial. Después de un ayuno nocturno de 12 horas, se les determinó en sangre colesterol total (CT), colesterol HDL, triglicéridos (Tg), glucosa (G) basal y a los 120 minutos posteriores la prueba de tolerancia oral de glucosa (TTOG) por métodos enzimáticos convencionales. Se calculó la fracción LDL por el método de Friedewald. El grado de insulinoresistencia a la insulina fue determinado por el modelo homeostático (HOMA-IR) planteado por Matthews y col ⁽¹⁷⁾. La insulina basal (Ins-B), la tirotropina (TSH) de tercera generación y los anticuerpos antiperoxidasa (anti-TPO) fueron determinados por el método de electroquimioluminiscencia. El dosaje de TSH se efectuó en dos oportunidades, en un lapso de 15 días una de la otra, cuyos valores referenciales para adultos fueron 0,27 a 4,2 uUI/mL y anti-TPO positivos >35 UI/mL.

La medición del GIMC se hizo según las recomendaciones del consenso internacional ⁽¹⁸⁾. Se utilizó un equipo marca Aloka Modelo Prosound 3500 plus con Doppler color, con un transductor lineal de alta frecuencia. Para el análisis estadístico, se tomó el valor del GIMC de cada uno de los lados (derecho e izquierdo) y el mayor valor de GIMC entre ambos lados. Se consideró aterosclerosis subclínica valores GIMC \geq 0,9 mm con o sin placa, de acuerdo al consenso de la Sociedad Europea de Cardiología ^(19,20).

Para el análisis estadístico, se empleó el paquete estadístico SPSS versión 18 para Windows. Para determinar asociaciones de variables cualitativas, se usó la prueba chi cuadrado. Para evaluar la diferencia de medias entre grupos se empleó la prueba T de student si la variable tenía distribución normal; caso

Tabla 1. Índice de masa corporal perímetro de cintura abdominal y perfil metabólico en mujeres de edad media con niveles de TSH $\geq 2,5$ uUI/mL y menores a 2,5 uUI/mL.

	TSH $\geq 2,5$ Promedio (DS)	TSH $< 2,5$ Promedio (DS)	P
Índice de masa corporal (kg/m ²)	31,7 (6,0)	28,5 (5,1)	0,03*
Perímetro cintura abdominal (cm)	98,8 (13,0)	95,3 (10,9)	0,47
Glucosa basal (mg/dL)	93,5 (15,6)	92,3 (11,4)	0,93
Glucosa 120 min (mg/dL)	129,8 (32,9)	110,5 (24,1)	0,01*
Insulina basal	13,6 (10,5)	10,7 (7,3)	0,27
HOMA-IR	3,28 (2,7)	2,5 (1,8)	0,31
Colesterol total (mg/dL)	202,1 (38,9)	202,7 (38,1)	0,98
HDLc (mg/dL)	43,7 (9,5)	41,4 (11,0)	0,22
LDLc (mg/dL)	129,7 (34,0)	128,2 (35,9)	0,89
Triglicéridos (mg/dL)	142,1 (47,7)	157,6 (87,6)	0,93

* p < 0,05.

HOMA-IR = modelo de determinación de homeostasis – resistencia a la insulina;
HDLc = colesterol de densidad alta; LDLc = colesterol de densidad baja.

Tabla 2. Grosor de la íntima media carotídea (GIM) en mujeres de edad media con niveles de TSH $\geq 2,5$ uUI/mL y menores a 2,5 uUI/mL.

	TSH $\geq 2,5$ uUI/mL Promedio (DS)	TSH $< 2,5$ uUI/mL Promedio (DS)	P
GIM-Carótida izquierda	0,98 (0,14)	0,87 (0,15)	0,008**
GIM-Carótida derecha	0,94 (0,13)	0,91 (0,12)	0,29
GIMC mayor	1,02 (0,12)	0,94 (0,13)	0,021*

* p < 0,05, ** p < 0,01.

Tabla 3. Presencia de placas en carótidas en mujeres de edad media con niveles de TSH $\geq 2,5$ uUI/mL y menores a 2,5 uUI/mL.

	TSH $\geq 2,5$ uUI/mL N=23		TSH $< 2,5$ uUI/mL N=37		P
	N	%	N	%	
Placa en carótida izq.	14	60,9	12	32,4	0,03*
Placa en carótida der.	10	43,5	14	37,8	0,66
Con al menos una placa	16	69,6	16	43,2	0,047*

* p < 0,05.

contrario, la prueba U de Mann-Whitney; en ambos casos se consideró estadísticamente significativo un p < 0,05.

RESULTADOS

La edad promedio de las participantes fue 53,8 \pm 5,8 años. El 35% tenía sobrepeso y 45% obesidad, de acuerdo a su IMC. El valor promedio de TSH fue 2,36 \pm 1,7 uUI/mL, con rango de 0,21 a 11,76. Veintitrés (38,3%) presenta-

ban TSH $\geq 2,5$ uUI/mL y 37 (61,7%) TSH $< 2,5$ uUI/mL.

Se encontró 4 (17%) anticuerpos antiperoxidasa (anti-TPO) positivos en el grupo de mujeres con niveles de TSH $\geq 2,5$ uUI/mL y ninguno en aquellas mujeres con TSH $< 2,5$ uUI/mL.

La edad promedio fue semejante en ambos grupos. El 56 % de mujeres con TSH $\geq 2,5$ uUI/mL y 65% con TSH $< 2,5$ uUI/mL presentaban hiperten-

sión arterial, sin que existiera diferencia significativa.

Se observó niveles significativamente más altos del IMC y glucosa a los 120 minutos posteriores al TTOG en el grupo con TSH $\geq 2,5$ uUI/mL (tabla 1). No hubo diferencia significativa respecto al perímetro de cintura abdominal, glucosa basal, insulina basal, HOMA-IR y perfil de lípidos entre ambos grupos.

Se halló un GIMC del lado izquierdo significativamente mayor en las mujeres con TSH $\geq 2,5$ uUI/mL (p < 0,01). De manera similar, el GIMC mayor entre ambas carótidas fue mayor en el grupo con TSH $\geq 2,5$ uUI/mL. No hubo diferencia significativa entre las mediciones de GIMC del lado derecho (tabla 2).

La proporción de mujeres con placas en la carótida izquierda fue significativamente mayor en el grupo con TSH $\geq 2,5$ uUI/mL. Del mismo modo, la presencia de al menos una placa en alguna de las carótidas fue significativamente mayor entre las mujeres con TSH $\geq 2,5$ uUI/mL. No se encontró diferencia en la presencia de placas en la carótida derecha (tabla 3 y figura 1)

DISCUSIÓN

La presencia de autoinmunidad tiroidea en mujeres de 55 años, aún con niveles medio altos normales de TSH, es un factor importante de pronóstico de desarrollo de enfermedad tiroidea clínica y de su morbilidad. Nosotros hemos encontrado 17% de anticuerpos anti-TPO positivos en la población femenina adulta asintomática con niveles de TSH $\geq 2,5$ uUI/mL que, a diferencia de otros estudios (1,21,22), la expresión de la autoinmunidad tiroidea es baja en este estudio. Sin embargo, no puede descartarse que exista una hipofunción tiroidea leve sin que coexista un componente autoinmune. Por otro lado, algunos estudios sugieren que la autoinmunidad tiroidea no estaría contribuyendo con las alteraciones del metabolismo de la glucosa (23) ni estaría relacionada con los cambios de peso corporal (evaluado por el IMC).

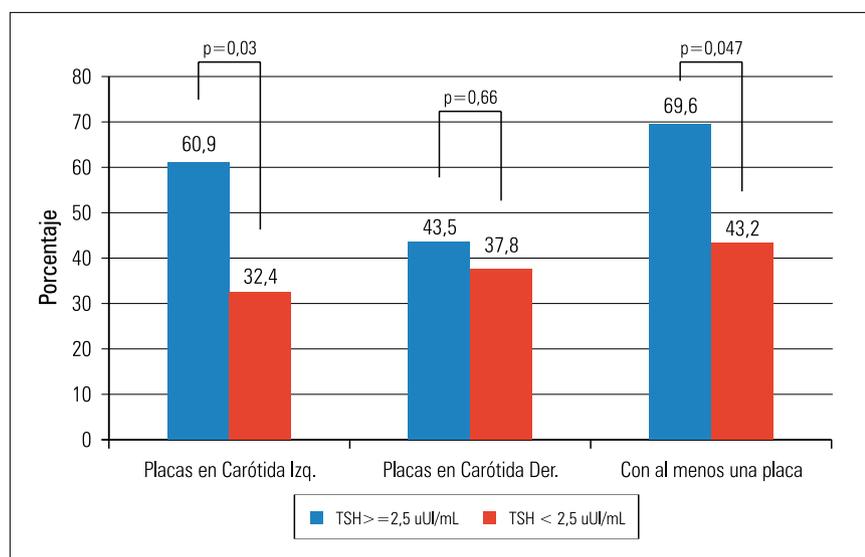


Figura 1. Presencia de placas en carótidas en mujeres de edad media con niveles de TSH $\geq 2,5$ uIU/mL y menores a 2,5 uIU/mL.

Los niveles de TSH se correlacionan con el peso corporal; cambios pequeños en la TSH (aún dentro del rango normal) producen cambios en el peso en mujeres y varones (6,24,25). En nuestro estudio, la obesidad fue frecuente en las mujeres de edad media con niveles de TSH $\geq 2,5$ uIU/mL, las que tuvieron mayores valores de IMC que las mujeres con menores niveles de TSH, resultado similar a los estudios arriba señalados. En varones de edad media se ha encontrado que a partir de los niveles normales medios altos de TSH son más obesos y con concentraciones más altas de triglicéridos que los eutiroides con niveles de TSH $< 2,5$ uIU/mL (26). En el presente estudio no se ha encontrado mayor frecuencia de dislipidemia ni de hipertensión arterial en las mujeres con niveles de TSH $> 2,5$ uIU/mL. Sin embargo, todavía hay controversia al respecto, porque hay estudios con resultados diferentes en relación a la mayor prevalencia de dislipidemia (27-29) y la hipertensión arterial en los sujetos con niveles normales medios altos a leve elevación de TSH (5,26, 30).

Ruhla S (26), en varones de edad media, y Park y col (31), en mujeres posmenopáusicas con niveles medios altos de TSH, hallaron que tienen riesgo incrementado de síndrome metabólico.

En población peruana adulta (10), los niveles de TSH se correlacionan positivamente con HOMA-IR, con glucosa dos horas post TTGO y el IMC. En un estudio reciente (32), los sujetos con hipotiroidismo subclínico presentaron mayores niveles de presión arterial, lípidos, HOMA-IR y mayor GIMC.

En este estudio, las mujeres de edad media con TSH $\geq 2,5$ uIU/mL tuvieron niveles significativamente mayores de glucosa a los 120 minutos post TTGO; no hubo diferencia con los niveles basales de insulina y del HOMA-IR. Sin embargo, ya existiría una alteración de la glucosa y de la insulina posprandial (este último no evaluado), lo que sería una evidencia temprana de resistencia a la insulina.

Por otro lado, el GIMC así como la presencia de placas a nivel carotideo son marcadores de aterosclerosis subclínica y predice eventos cardiovasculares cerebral o coronarios (18, 33).

En el hipotiroidismo subclínico se encuentra que hay enfermedad arterial coronaria, riesgo de infarto (11) y de mortalidad en mujeres (34), en proporción directa a los niveles de TSH (aun en rango normales medio altos). En nuestro estudio, las mujeres de edad media con TSH $\geq 2,5$ uIU/mL tuvieron mayor

GIMC y presencia de placas lipídicas que las mujeres con niveles menores de TSH. Por lo tanto, las mujeres con niveles mayores de TSH tienen aterosclerosis subclínica carotídea y riesgo de un evento cardiovascular.

En reciente estudio, el hipotiroidismo subclínico estaría asociado a un incremento de GIMC y la presencia de placas, independiente de los clásicos factores de riesgo para aterosclerosis dislipidemia e hipertensión arterial (35).

Los riesgos y beneficios potenciales de la terapia para el hipotiroidismo subclínico han sido discutidos por décadas. En trabajos recientes, se ha observado beneficio del tratamiento con dosis apropiadas de levotiroxina en las anomalías bioquímicas, mejoría clínica y disminución del riesgo cardiovascular (37,38); aunque se sugiere que la combinación de levotiroxina más metformina tendría mayor beneficio al disminuir el índice HOMA-IR y el GIMC (32). Es necesario más estudios y a largo plazo para comprobar el beneficio de la terapia combinada.

La propuesta de disminuir el límite superior de TSH de 4,5 a 2,5 uIU/mL está todavía en discusión. No obstante se debe tener en cuenta lo publicado en la literatura y en este estudio, que las mujeres de edad media con valores de TSH medio altos (TSH $> 2,5$ uIU/mL) tendrían un perfil metabólico desfavorable, riesgo incrementado de síndrome metabólico, aterosclerosis y por lo tanto mayor riesgo de un evento cardiovascular.

En conclusión, los niveles de TSH $\geq 2,5$ uIU/mL en mujeres de edad media con algún factor de riesgo cardiovascular predispondría a una alteración del metabolismo glicémico, lo cual indicaría un mayor riesgo para desarrollar enfermedad cardiovascular. No se encontró en este estudio la clásica asociación entre los niveles de TSH y la alteración en el perfil lipídico.

El indicador de aterosclerosis subclínica (GIMC y presencia de placas en carótidas) fueron significativamente mayores en aquellas mujeres de edad

media con TSH $\geq 2,5$ uUI/mL. Ello aumentaría en estas mujeres el riesgo de presentar un evento y mortalidad coronaria.

Se debe detectar y manejar tempranamente a las mujeres de edad media con factores de riesgo y niveles medio altos normales de TSH para mejorar su calidad de vida y prevenir mortalidad por un evento cardiovascular.

AGRADECIMIENTOS

A la jefatura del Departamento del Servicio de Radiología por brindar las facilidades para el estudio de imágenes. A la técnica de laboratorio Dina Huerta Bedón por su colaboración en el desarrollo de este estudio.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Surks MI, Hollowell JG. Age-specific distribution of serum thyrotropin and antithyroid antibodies in the US population: implications for the prevalence of subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(12):4575-82.
- Fatourehchi V. Subclinical hypothyroidism: an update for primary care physicians. *Mayo Clin Proc.* 2009;84:65-71.
- 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(3):1206-11.
- Iqbal A, Jorde R, Figenschau Y. Serum lipid levels in relation to serum thyroid-stimulating hormone and the effect of thyroxine treatment on serum lipid levels in subjects with subclinical hypothyroidism: the Tromsø Study. *J Intern Med.* 2006;260:53-61.
- Asvold BO, Bjoro T, Nilsen TI, Vatten LJ. Association between blood pressure and serum TSH concentration within the reference range: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:841-5.
- Nyren A, Jorde R, Sundsfjord J. Serum TSH is positively associated with BMI. *Int J Obes (Lond).* 2006;30:100-5.
- Cornier MA, Dabelea D, Hernandez TL, Lindstrom RC, Steig AJ, et al. The metabolic syndrome. *Endocr Rev.* 2008;29:777-822.
- Walsh JP, Bremner AP, Bulsara MK, O'Leary P, Leedman PJ, et al. Subclinical thyroid dysfunction as a risk factor for cardiovascular disease. *Arch Intern Med.* 2005;165(21):2467-72.
- Fernández-Real J-M, López-Bermejo A, Castro A, Casamitjana R, Ricart W. Thyroid function is intrinsically linked to insulin sensitivity and endothelium-dependent vasodilation in healthy euthyroid subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:3337-43.
- Pando R, Torres H. Associations between obesity, lipid profile, insulin resistance, glucose level and TSH in a Latin American population. 9th Annual World Congress on Insulin Resistance. Diabetes & Cardiovascular Disease (WCIRDC). Abstract. *Endocr Pract.* 2011;17(6):34.
- Rodondi N, Aujesky D, Vittinghoff E, Cornuz J, Bauer DC. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease. A meta-analysis. *Am J Med.* 2006;119:541-51.
- Lekakis J, Papamichael C, Alevizaki M, Piperlingos G, Marafelia P, et al. Flow-mediated, endothelium-dependent vasodilatation is impaired in subjects with hypothyroidism, borderline hypothyroidism, and high-normal serum thyrotropin (TSH) values. *Thyroid.* 1997;80(7):411-4.
- Kvetny J, Heldgaard PE, Bladbjerg EM, Gram J. Subclinical hypothyroidism is associated with a low-grade inflammation, increased triglyceride levels and predicts cardiovascular disease in males below 50 years. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2004;61:232-8.
- Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med.* 2000;160:526-34.
- Hak AE, Pols HAP, Visser TJ, Drexhage HA, Hofman A, et al. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly: The Rotterdam study. *Ann Intern Med.* 2000;132(4):270-8.
- O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, et al. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med.* 1999;340:14-22.
- Mattews D, Hosker J, Rudenski A, Naylor B, Teacher D, Turner R. Homeostasis model assessment insulin resistance and cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration. *Diabetologia.* 1985;28:412-9.
- Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarencu P, et al. Mannheim intima-media thickness consensus. *Cerebrovasc Dis.* 2004;18(4):346-9.
- Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosel E, Ambrosioni E, Burnier M, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertension.* 2009;27(11):2121-58.
- Bernetti M, Abbate R, Cerine G, Gensini GF, Poggesi L, et al. Carotid and femoral intima-media thickness as an early atherosclerotic marker. Advantages and limits. *G Ital Cardiol.* 2011;12(1):72-81.
- Huber G, Staub JJ, Meier C, Mitrache C, Guglielmetti M, Huber P, Braverman LE. 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.
- Geul KW, van Sluisveld ILL, Grobbee DE, Docter R, de Bruyn AM, et al. The importance of thyroid microsomal antibodies in the development of elevated serum TSH in middle-aged women: associations with serum lipids. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1993;39(3):275-80.
- Hashimoto SM, Gimeno SG, Matsumura L, Franco LJ, Miranda WL, et al. Autoimmunity does not contribute to the highly prevalent glucose metabolism disturbances in a Japanese Brazilian population. *Ethnicity and Disease.* 2007;17:78-83.
- Knudsen N, Laurberg P, Rasmussen LB, Bülow I. Small differences in thyroid function may be important for body mass index and the occurrence of obesity in the population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(7):4019-24.
- Bastemir M, Akin F, Alkis E, Kaptanoglu B. Obesity is associated with increased serum TSH level independent of thyroid function. *Swiss Med Wkly.* 2007;137(29-30):431-4.
- Ruhla S, Weickert M, Arafat A, Osterhoff M, Isken F, et al. A high normal TSH is associated with the metabolic syndrome. *Clin Endocrinol.* 2010;72(5):696-701.
- Walsh JP, Bremner AP, Bulsara MK, O'leary P, Leedman PJ, et al. Thyroid dysfunction and serum lipids: a community-based study. *Clin Endocrinol.* 2005;63(3):670-5.
- Parle JV, Franklin JA, Cross KW, Jones SR, Sheppard MC. Circulating lipids and minor abnormalities of Thyroid function. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1992;37:411-4.
- Lai Y, Wang J, Jiang F, Wang B, Chen Y, et al. The relationship between serum thyrotropin and components of metabolic syndrome. *Endoc J.* 2011;58(1):23-30.
- Duan Y, Peng W, Wang, X, Feng Y, Tang W, et al. Community-based study of the association of subclinical thyroid dysfunction with blood pressure. *Endocrine.* 2009;35(2):136-42.
- Park HT, Cho GJ, Ahn KH, Shin JH, Hong SC, et al. Thyroid stimulating hormone is associated with metabolic syndrome in euthyroid postmenopausal women. *Maturitas.* 2009;62(3):301-5.
- Refaie W, Refaie E, El-Demerdash F, Elewa A, El-Tantaw S, et al. Insulin resistance and cardiovascular sequel in subclinical hypothyroidism. Book Abstract. World Diabetes Congress, 4-8 December 2011:404.
- Lee HJ, Oh JY, Hong YS, Sung YA, Chung HW. TSH level are associated with metabolic syndrome in young Korean women. Book Abstract. World Diabetes Congress, 4-8 December 2011:372.
- Mookadam F, Tanasunont W, Jalal U, Mookadam M, Wilansky S. Carotid intima-media thickness and cardiovascular risk. *Future Cardiol.* 2011;7(2):173-82.
- Asvold BO, Bjoro T, Nilsen TI, Gunnell D, Vatten LJ. Thyrotropin levels and risk of fatal coronary heart disease: The Hunt study. *Arch Intern Med.* 2008;168(8):855-60.
- Valentina VN, Marijan B, Chedo D, Branka K. Subclinical hypothyroidism and risk to carotid atherosclerotic. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2011;55(7):475-80.
- Razvi S, Ingoe L, Keeka G, Oates C, McMillan C, et al. The beneficial effect of L-thyroxine on cardiovascular risk factors, endothelial function and quality of life in subclinical hypothyroidism: Randomised, crossover trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(5):1715-23.
- Rodondi N, Den Elzen WP, Bauer DC, Cappola AR, Razvi S, et al. Thyroid Studies Collaboration. Subclinical hypothyroidism and risk of coronary heart disease and mortality. *JAMA.* 2010;304(12):1365-74.

Artículo recibido el 16 de febrero de 2012 y aceptado para publicación el 15 de marzo de 2012.

Conflictos de interés:
Los autores manifiestan no tener conflictos de interés relacionados a la realización este trabajo

Correspondencia:
Dra. Rosa María Pando Álvarez
Avenida Guyana 261, Chorrillos, Lima 09, Perú
Teléfono: 999 662 696
Correo-e: rosapando@yahoo.com