



FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS y NATURALES

UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PAMPA

TESINA PRESENTADA PARA OBTENER
EL GRADO ACADÉMICO DE
LICENCIADO EN QUÍMICA

“METABOLISMO LIPIDICO POSTPRANDIAL Y RIESGO CARDIOVASCULAR
EN PACIENTES CON HIPOTIROIDISMO”

Pablo Enrique GAZZANIGA

SANTA ROSA (LA PAMPA)

ARGENTINA

2011

PREFACIO

Esta Tesina es presentada como parte de los requisitos para obtener el grado Académico de Licenciado en Química, de la Universidad Nacional de La Pampa, y a su vez éste trabajo no ha sido presentado previamente para la obtención de otro título en esta Universidad ni en otra Institución Académica.

Se llevó a cabo en el Servicio de Endocrinología y Diabetes de la Subsecretaría de Salud (Ministerio de Salud) y en asociación con el Departamento de Ciencias Naturales y el Departamento de Química de la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, durante el período comprendido entre el mes de Junio de 2010 y el mes de Septiembre de 2011, bajo la dirección del Prof. Dr. Jorge Luis Olivares y bajo la co-dirección del Dr. Marcos A. Mayer.

Agradezco a Dios sobre todas las cosas, por haber tenido la posibilidad de estudiar ésta carrera, a mi familia por el apoyo incondicional a lo largo de mis estudios. A mi Director el Dr. Jorge Luis Olivares por su esfuerzo, carisma, conocimiento y por el tiempo que me dedicó, para llevar a cabo ésta tesis. También me encuentro muy agradecido con mi Co-Director, el Dr. Marcos A. Mayer por sus aportes de conocimiento, disponibilidad, su solvencia y por haberme facilitado muchas veces herramientas que hicieron posible la realización de los análisis de los datos. Agradezco también a todo el equipo de trabajo del Hospital Dr. Lucio Molas que ha contribuido en la presente tesis: Lic. Liliana Carballo, Lic. Paula Aguilera, Tec. Laura Vendramini, Enf Esther Ñancucho, Lic. Silvia Zapata, Lic. Gabriela Eppler, Nut. Mirta Tasone; como así también a las personas que voluntariamente accedieron a realizarse los estudios.

12 de Octubre de 2011

Servicio de Endocrinología y Diabetes – División Laboratorio Central
Hospital Dr. Lucio Molas

FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS Y NATURALES

UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PAMPA

RESUMEN

En los últimos años nos hemos ocupado de estudiar pacientes con trastornos del metabolismo lipídico. Se determinó que algunos de los motivos son la dieta predominante con ácidos grasos saturados y la falta de ejercicio físico, acompañado por hipertensión arterial, sobrepeso u obesidad. Otro factor importante es el hipotiroidismo, el cual es el motivo del presente estudio.

Se plantea determinar la relación entre la lipemia postprandial en el hipotiroidismo en diferentes estados de la disfunción tiroidea según valor de TSH. Caracterizar y analizar factores ambientales como sedentarismo y tabaquismo. Informar a la población de la importancia de éste estudio.

Se midió lípidos basales y postprandiales en mujeres con hipotiroidismo (n=31) vs control (n=24). Se separó según valor de TSH (A1.1: TSH < 2 μ UI/ml, A1.2: TSH 2 – 4.2 μ UI/ml, A2: TSH > 4 μ UI/ml y B: control), luego de una sobrecarga alimentaria se determinó el aclaramiento a las 2 y 4 hs.

Se observó diferencia significativa (DS) en el estado basal de LDL-C y TG entre los grupos estudiados. En el estado postprandial se encontró DS en LDL-C a tiempo cero y el TG a tiempo 122 y 240 min.

Una vez separados en grupos según valor de TSH, en el estado basal, se encontró DS en CT, LDL-C y TG entre el grupo A1.1 vs control.

Los pacientes hipotiroideos tienen mayor prevalencia de poseer valores de lípidos mayores principalmente en LDL-C y TG, implicando el riesgo de producirse lesiones e inflamación en paredes arteriales, dando lugar a la aterosclerosis.

ABSTRACT

In recent years we have been studying patients with disorders of lipid metabolism. It was determined that some of the reasons are the predominant dietary saturated fatty acids and lack of exercise, accompanied by high blood pressure, overweight or obese. Another important factor is hypothyroidism, which is why this study. It is proposed to determine the relationship between postprandial lipemia in hypothyroidism in different states of thyroid dysfunction according to TSH. Characterize and analyze environmental factors such as physical inactivity and smoking. Informing the public of the importance of this study.

We measured basal and postprandial lipids in women with hypothyroidism (n = 31) vs control (n = 24). Separated by TSH (A1.1: TSH <2 μ UI / ml, A1.2: TSH 2 - 4.2 μ UI / ml, A2: TSH > 4 μ UI / ml and B: control), after food overload clearance determined at 2 and 4 hours.

Significant difference was observed (SD) at baseline in LDL-C and TG between the groups. In the postprandial state was found in LDL-C DS at time zero and time TG 122 and 240 min.

Once separated into groups according to TSH at baseline, DS was found in TC, LDL-C and TG between A1.1 vs control group.

Hypothyroid patients have higher prevalence of having higher lipid levels mainly in LDL-C and TG, involving the risk of injury and inflammation in arterial walls, leading to atherosclerosis.

ÍNDICE

Introducción.....	I
¿Qué son las dislipemias?.....	I
Metabolismo de las lipoproteínas.....	I
¿Qué son las lipoproteínas?.....	I
Vías de transporte de las lipoproteínas en el organismo.....	III
Subclases de lipoproteínas y lipoproteínas modificadas con riesgo aterogénico....	VI
Factores no genéticos que regulan los niveles de lípidos y lipoproteínas.....	VII
• Dieta.....	VII
• Estilo de vida, hábitos, estado nutricional y otras condiciones.....	VII
Factores genéticos que regulan los niveles de lípidos y lipoproteínas.....	VIII
• Genes.....	VIII
El Colesterol.....	VIII
Los Fosfolípidos.....	IX
Factores hormonales que regulan los lípidos.....	IX
¿Qué es el hipotiroidismo?.....	X
Etiología del hipotiroidismo.....	X
Hipotiroidismo primario.....	X
Hipotiroidismo sin bocio.....	X
Hipotiroidismo congénito.....	X
Disgenesia tiroidea.....	X
Hipotiroidismo adquirido.....	XI
Hipotiroidismo iatrógeno.....	XI
Hipotiroidismo idiopático o primario.....	XI
Hipotiroidismo transitorio.....	XI
Hipotiroidismo subclínico.....	XI
Hiperlipemia postprandial e hipotiroidismo.....	XI
¿Cómo se confirma el diagnóstico de Hipotiroidismo?.....	XIII
Importancia del estudio de la HLP e Hipotiroidismo.....	XIII

Relación entre obesidad y valores de TSH en la HLP	XV
Interrogantes del estudio	XVI
Objetivos	XVII
Metodología y Sujetos de Estudio	XVIII
OFTT (Oral Fat Tolerance Test)	XX
Criterios de inclusión y exclusión	XXI
Análisis de Laboratorio	XXI
Definición de variables y abreviaturas	XXVI
Análisis Estadístico	XXIV
Resultados	XXV
• Características generales de los grupos estudiados	XXV
- Determinaciones en condiciones basales de las diferentes variables en los grupos estudiados	XXVI
- Análisis y determinaciones de lípidos postprandiales	XXIX
- Trigliceridemia postprandial	XXX
• Características generales de los subgrupos clasificados de acuerdo al valor de TSH	XXXI
- Determinaciones en condiciones basales de las diferentes variables en los grupos estudiados	XXXII
- Análisis y determinaciones de lípidos postprandiales	XXXV
Discusión	XXXVIII
- Colesterol total (CT)	XXXIX
- HDL-Colesterol	XXXIX
- LDL-Colesterol	XL
- Trigliceridemia	XL
- Metabolismo lipídico en diferentes grupos según valor de TSH	XLI
Conclusión	XLII
Referencias Bibliográficas	XLIV

INTRODUCCIÓN

¿QUÉ SON LAS DISLIPEMIAS?

Las dislipidemias son trastornos del metabolismo lipídico que se expresan mediante cambios cuantitativos y cualitativos de las lipoproteínas. Están determinadas por alteraciones en la síntesis, degradación y composición de las lipoproteínas, que de acuerdo a su concentración y persistencia causan enfermedad, entre las que se destacan la aterosclerosis ⁽¹⁾. Los trastornos lipídicos de menor prevalencia son de origen genético o primario, pero prevalecen las causas secundarias como hábitos de vida sedentaria, malnutrición, ingesta de alcohol y consumo de tabaco que modifican la calidad y concentración de los lípidos. Algunos estados patológicos el uso de fármacos son causa de dislipidemias secundarias ⁽²⁾.

METABOLISMO DE LAS LIPOPROTEÍNAS

Los principales lípidos del organismo son los triglicéridos (TG), el colesterol total (CT) y las lipoproteínas de alta densidad (colesterol HDL-C) y de baja densidad (colesterol LDL-C) y los fosfolípidos. Los TG almacenados en el tejido adiposo constituyen la reserva energética más importante. Son un tipo de lípidos, formados por una molécula de glicerol, que tiene esterificados sus tres grupos hidroxilo por tres ácidos grasos, saturados o insaturados ⁽³⁾.

¿QUÉ SON LAS LIPOPROTEÍNAS?

Las lipoproteínas son partículas complejas formadas por proteínas y lípidos que circulan en el torrente sanguíneo. El propósito principal de las lipoproteínas es la de transportar las grasas, sobre todo colesterol y triglicéridos ⁽⁴⁾. Se caracterizan por tener forma esférica y por ser hidrosolubles. Están formadas por un núcleo de lípidos apolares (colesterol esterificado y triglicéridos) los cuales se encuentran cubiertos por una capa externa polar de 2 nm formada por proteínas, fosfolípidos y colesterol libre. Poseen, entre otras funciones, permitir la estabilidad de moléculas de lípidos, como triglicéridos, fosfolípidos, colesterol, en un entorno acuoso como es la sangre. Las estructuras de las lipoproteínas están definidas como agregados moleculares esféricos con una cubierta de unos 20 Å de grosor formada por lípidos anfotéricos cargados, como colesterol no esterificado y fosfolípidos como las fosfatidilcolina, entre las cuales se insertan las apolipoproteínas. Estas moléculas dirigen sus regiones apolares hidrófobas hacia el

Gazzaniga PE. Departamento de Química - Servicio de Endocrinología y Diabetes - Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. UNLPam.

Director: Prof. Dr. Olivares JL. Co-director: Dr. Mayer MA

interior y sus grupos cargados hacia el exterior, donde interaccionan con el agua. Esto se debe a que las grasas, no se pueden disolver en un medio acuoso (son hidrofóbicas), para eso necesitan proteínas que las recubran para dejar expuesta sólo la parte polar de dicha proteína y de esta manera se disuelven los lípidos en el plasma. Las apolipoproteínas sirven para aglutinar y estabilizar las partículas de lípidos en un entorno acuoso como el de la sangre. Los receptores de apoproteínas de las células como hígado pueden así identificar a los diferentes tipos de lipoproteínas, regular y controlar su concentración a través del metabolismo mediante la lipólisis ⁽²⁾. Las lipoproteínas se clasifican en diferentes grupos según su densidad, quedando universalmente definido que a mayor densidad hay mayor concentración de proteínas y menor contenido en lípidos:

- Quilomicrones (Q)
- Lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL)
- Lipoproteínas de densidad intermedia (IDL)
- Lipoproteínas de baja densidad (LDL-C)
- Lipoproteínas de alta densidad (HDL-C)
- Remanentes de Q, VLDL, IDL y LDL-C

Las lipoproteínas de muy baja densidad también conocidas como VLDL son lipoproteínas precursoras, sintetizadas por el hígado, se encargan del transporte de triglicéridos, ésteres de colesterol y fosfolípidos principalmente hacia los tejidos extra hepáticos ⁽⁵⁾, son sintetizadas en el hígado y a nivel de los capilares de los tejidos extra hepáticos (tejido adiposo, mama, cerebro, glándulas suprarrenales). A su vez son catalizadas por una enzima denominada lipasa lipoproteica (LPL) enzima responsable de la hidrólisis de los triglicéridos presentes en las lipoproteínas convirtiéndolos en ácidos grasos libres y es determinante en el catabolismo de los quilomicrones y VLDL ⁽⁶⁾. Esta enzima, en el tejido adiposo tiene una constante de Michaelis-Menten (K_m) elevada y es controlada por la insulina. El producto de la acción de esta enzima es una IDL que posteriormente, al aumentar su concentración relativa de colesterol, se convierte en lipoproteína de baja densidad o LDL-C. Las LDL-C son lipoproteínas que transportan el colesterol desde el hígado al resto de los tejidos, para que sea utilizado por distintas células. Debido a que las LDL-C transportan el colesterol por el plasma de

los vasos, un nivel alto de LDL-C está asociado con riesgo de aterosclerosis ⁽⁷⁾, el cual favorece la presencia de infarto de miocardio y accidente cerebro vascular. A nivel poblacional llaman al colesterol LDL-C, "colesterol malo", si bien la LDL-C cumple una importante función en el organismo cuando se encuentra en concentraciones normales (formación de hormonas, membranas celulares etc.). Las LDL-C se forman cuando las lipoproteínas VLDL pierden los triglicéridos y se hacen más pequeñas y más densas, conteniendo altas proporciones de colesterol ⁽⁸⁾.

Los valores aceptados según la American Heart Association ⁽⁹⁾ para la prevención de aterosclerosis son de colesterol LDL-C óptimo o menos de 100 mg/dl correspondiente a un nivel reducido de riesgo para cardiopatía isquémica y menor de 70 mg/dl en pacientes con algún factor de riesgo cardiovascular. Las lipoproteínas de alta densidad (HDL-C) son un tipo de lipoproteínas que transportan el colesterol desde los tejidos del cuerpo al hígado. Debido a que las HDL-C pueden retirar el colesterol de las arterias, y transportarlo en forma inversa al hígado para su excreción por la vía biliar, almacenamiento o catabolismo, es considerada esta lipoproteína como protectora para la prevención de aterosclerosis ^(2, 10). Las HDL-C son las lipoproteínas más pequeñas, más densas y están compuestas de una alta proporción de apolipoproteínas A1. El hígado sintetiza estas lipoproteínas como esferas vacías y tras recoger el colesterol incrementan su tamaño al circular a través del torrente sanguíneo ⁽²⁾.

VÍAS DE TRASPORTE DE LAS LIPOPROTEÍNAS EN EL ORGANISMO

Existen tres vías para el transporte:

a) Vía exógena: Transporta los lípidos de la dieta desde el intestino a sus diferentes destinos metabólicos en diversos tejidos. Los triglicéridos, colesterol y fosfolípidos que provienen del intestino son ensamblados en los quilomicrones (Q) que contienen la apolipoproteína B 48 sintetizada en el intestino. Esta es una apoproteína B más corta que la B100 de origen hepático. Los Q además contienen apo A-I, A-II y A-IV y son vertidos desde el intestino al espacio intersticial y a partir de la linfa alcanzan el torrente sanguíneo. En la circulación son hidrolizados por la lipasa lipoproteica (LPL) del endotelio vascular que a diferencia de la Lipasa hepática (LH) no requiere cofactor Apo C II. Los Q a medida que circulan van perdiendo triglicéridos y van haciéndose más pequeños y densos, enriqueciéndose más en colesterol, transformándose en remanentes de Q, los cuales adquieren a su vez desde las HDL apo CII que es el

activador de la LPL y apo E que es imprescindible para la unión a receptores hepáticos que no reconocen a la apo B48 al no contener la región para ser reconocida por el receptor. Estas partículas son retiradas de la circulación por el hígado utilizando los receptores para LDL-C y en menor proporción por un sistema de receptores distinto denominados LRP-1 (LDL-C receptor-related protein) el que actúa en conjunto con el proteoglicano de superficie celular. Casi todos los TG que son transportados por los Q son utilizados en los tejidos extrahepáticos, mientras que casi todo el colesterol es entregado al hígado. Una pequeña proporción de los remanentes de Q son extraídos por tejidos periféricos ⁽²⁾.

b) Vía endógena: Es un sistema mediado por apo B 100 de síntesis hepática que forma parte de la estructura de las VLDL, IDL y LDL-C. Esta vía se inicia en el hígado donde primero se ensamblan y luego se secretan las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). La síntesis hepática de estas lipoproteínas aumenta con la ingestión de grasa e hidratos de carbono que aportan los triacilglicéridos o glicerol. Las VLDL transportan triglicéridos hacia los tejidos periféricos (tejido adiposo y músculo), y colesterol hacia las glándulas suprarrenales y membranas plasmáticas. El colesterol es transportado en las VLDL como colesterol esterificado y colesterol libre. Las VLDL provenientes del hígado al entrar en la circulación intercambian con las HDL Apo C-I, Apo C-II activador de la LPL, Apo C-III inhibidor de la LPL y Apo E que modula la unión de las VLDL con receptores en la superficie celular. En la circulación las VLDL son hidrolizadas por la LPL en la superficie endotelial de diversos tejidos, perdiendo triglicéridos que se convierten en partículas más pequeñas denominadas remanentes. Una proporción de ellas es captada por el hígado, por otros tejidos y el resto entra en la llamada cascada lipolítica de las lipoproteínas VLDL - IDL - LDL en el compartimento plasmático. Todas estas lipoproteínas comparten la presencia de apo B100 en su estructura, ligando para el receptor de apo B/E hepático. La LPL y la lipasa hepática (LH) intervienen mediante la lipólisis sobre el núcleo cargado de TG de estas partículas remanentes, que se transforman en IDL, al quedar cargadas con Apo B100 y Apo E. El receptor hepático que reconoce a las IDL es el receptor para LDL-C, llamado también receptor Apo B / Apo E. La Apo E cumple un rol modulador para la unión de las lipoproteínas que la transportan con el receptor Apo B/ApoE. La presencia de Apo E es

muy importante para el reconocimiento de la partícula IDL por el receptor hepático para Apo B/Apo E que permite incorporarla en el hígado y proseguir los pasos metabólicos. Las ratas transgénicas, con ausencia de genes funcionales para codificar la Apo E, no pueden metabolizar estas partículas al no ser reconocidas por el receptor hepático y no ser internalizadas al interior del hepatocito y por consiguiente se acumulan en el plasma. Una proporción de IDL en el plasma sigue perdiendo triglicéridos y toman el curso hacia LDL-C las que a su vez, son aclaradas por el sistema de receptores hepáticos para LDL-C en su mayor parte y las otras son procesadas por otros pasos en los cuales incluso no median receptores. Las LDL-C constituyen los principales transportadores del colesterol plasmático hacia los tejidos. Sin embargo el 75% de la captación de las LDL-C ocurre en los receptores del hígado, el resto en las suprarrenales y tejido adiposo. Para que el proceso se realice es esencial la presencia de Apo B 100 y de receptores para su reconocimiento. Una vez en el interior de la célula la partícula es desarmada en sus componentes proteicos y lipídicos. El colesterol libre en exceso es reesterificado por la acil-CoA-colesterol aciltransferasa (ACAT) para el almacenamiento intracelular ⁽²⁾.

c) Vía reversa para el transporte del colesterol desde la periferia al hígado

Es un sistema mediado por Apo AI, contenido en las HDL-C, utilizado en el transporte del colesterol desde la periferia hacia el hígado. Este sistema está interconectado con la vía exógena y endógena del transporte de lípidos. Sirve de reservorio circulante para apoproteínas: Apo C-I, Apo C-II y Apo E. Las partículas de HDL-C derivan de precursores complejos aportados por el hígado e intestino. La vía se inicia cuando las HDL-C nacientes, provenientes del hígado o intestino delgado incorporan colesterol libre (CL) desde las membranas celulares. En este proceso la lecitina-colesterol-aciltransferasa (LCAT) esterifica el CL con ácidos grasos provenientes de la posición C-2 de la lecitina que son transferidos al C-3-OH del colesterol libre. Al incorporar colesterol la partícula HDL-C se transforma de discoidal en esférica la cual se denomina HDL₂ y luego en HDL₃ y vuelve nuevamente al hígado donde es incorporada mediando receptores específicos para Apo A-I. Los macrófagos también vía receptores incorporan a las HDL-C y estas captan colesterol y Apo E en el interior de ellos. La presencia de ApoE en las HDL-C facilita posteriormente la unión y captación por los receptores hepáticos para su posterior catabolismo. La función principal de las HDL-C es el

intercambio de colesterol libre y su esterificación. Las HDL-C al captar el colesterol de las membranas celulares, reducen el colesterol almacenado dentro de las células al momento que este se desplaza para reemplazar el colesterol retirado de las membranas. El colesterol esterificado de las HDL-C, a su vez puede ser transferido a las LDL-C y VLDL mediante la acción de la enzima asociada, denominada proteína de transferencia para ésteres de colesterol (CETP). La ventaja de este paso es permitir mediante un doble mecanismo de receptores para LDL-C y HDL-C devolver colesterol al hígado. Esta vía de transporte retrógrado de colesterol es un mecanismo importante en la prevención de la aterogénesis ^(11, 12).

SUBCLASES DE LIPOPROTEÍNAS Y LIPOPROTEÍNAS MODIFICADAS CON RIESGO ATEROGÉNICO

La LDL-C subclase fenotipo B: Las LDL-C son un grupo heterogéneo de lipoproteínas ⁽¹³⁾. Una clase de las LDL-C son las pequeñas y densas o fenotipo B asociadas a mayor riesgo coronario y cardiovascular ⁽¹⁴⁾. Están vinculadas a hipertrigliceridemia, HDL-C bajo y Apo A I disminuido y acompañan al síndrome de resistencia insulínica ⁽¹⁵⁾. Los estudios in vitro comprueban una mayor susceptibilidad para la oxidación. Está demostrado que las modificaciones oxidativas aumentan la formación de células espumosas o scavenger, que son la base para la formación de la estría lipídica, iniciando este proceso inflamatorio la placa de ateroma ⁽¹⁶⁾.

Lipoproteína a- Lp(a): Es una partícula compuesta por LDL-C con Apo B100 y la proteína apo (a) unida a la apo B por un puente disulfuro. Es de mayor tamaño que la LDL-C, pero más densa. La Lp(a) está relacionada estructuralmente con el plasminógeno. La elevación de los niveles sanguíneos de esta lipoproteína se asocia a riesgo coronario y la modificación de los niveles sanguíneos en la población obedece a causas genéticas ⁽¹⁷⁾. Por su relación con el plasminógeno favorece el mayor riesgo de trombosis.

LDL-C oxidadas: Hay varias controversias sobre la oxidación in vivo de las lipoproteínas ⁽¹⁸⁾. Las LDL-C extraídas de las lesiones ateromatosas tienen las mismas características que las LDL-C oxidadas in vitro ⁽¹⁹⁾. La oxidación completa de las LDL-

C contribuiría a formar las células espumosas. Las LDL-C oxidadas iniciarían la respuesta inflamatoria del proceso aterogénico.

FACTORES NO GENÉTICOS QUE REGULAN LOS NIVELES DE LÍPIDOS Y LIPOPROTEÍNAS

• DIETA

La grasa aportada por los alimentos modula la concentración de las lipoproteínas sanguíneas. El impacto que tienen las distintas grasas en la lipemia y sus consecuencias ha sido materia de análisis y controversia en los últimos años. Las modificaciones más importantes están determinadas por la composición de los ácidos grasos saturados, monoinsaturados y poliinsaturados y por el colesterol de la dieta. El 40 a 60 % del colesterol proveniente de los alimentos se absorbe en el intestino. En promedio 25 mg de colesterol aportado por los alimentos suben 1 mg el colesterol sanguíneo. Hay evidencias que el colesterol de los alimentos es transferido a distintas clases de lipoproteínas, principalmente a las LDL-C contribuyendo a elevar el colesterol total. Se ha observado que no todos los individuos responden del mismo modo a una sobrecarga o restricción de colesterol. Hay pacientes respondedores y no respondedores. Lo más probable es que la manera diferente de responder esté condicionada genéticamente. De acuerdo a los estudios realizados, los ácidos grasos saturados, que se consumen en los alimentos, aumentan el colesterol total y la fracción LDL-C, y disminuyen el aclaramiento de este último. Las grasas monoinsaturadas y poliinsaturadas tendrían un efecto opuesto por lo cual se consideran beneficiosas. La recomendación nutricional es aportar un 30% de las calorías de la dieta como grasa y de estas no más del 10% como grasa saturada y en relación al colesterol su consumo no debería superar los 300 mg/día. El consumo de alcohol frecuentemente eleva los niveles de triglicéridos y HDL-C, y a su vez disminuye el LDL-C. El exceso de calorías aumenta la producción hepática de VLDL, cabe recordar que el alcohol es una fuente de aporte calórico y que en algunas personas puede ser significativamente importante ^(12, 20, 21, 22, 23).

• ESTILO DE VIDA, HÁBITOS, ESTADO NUTRICIONAL Y OTRAS CONDICIONES

El tabaco, el estrés psicológico y la actividad física, afectan las concentraciones de lipoproteínas, sin embargo la importancia relativa de estos factores se desconoce. Los efectos nocivos del tabaco y los beneficios de la actividad física programada están demostrados. Del mismo modo la edad avanzada, el sexo masculino, la menopausia no substituida y la obesidad de tipo visceral o central, afectan el metabolismo de los lípidos y deben ser considerados para el diagnóstico y para decidir una intervención terapéutica (20, 22).

FACTORES GENÉTICOS QUE REGULAN LOS NIVELES DE LÍPIDOS Y LIPOPROTEÍNAS

• GENES

La variabilidad de respuesta observada en los lípidos y lipoproteínas frente a cambios de alimentación, actividad física y del estado nutritivo estaría determinada genéticamente. Existen polimorfismos muy variados en los genes que codifican las proteínas que participan en la regulación del metabolismo lipídico. Las variantes genéticas más estudiadas están ubicadas en los genes de Apo E y Apo B. Las isoformas E4 se asocian a niveles más altos de colesterol total y LDL-C y las E2 a valores más bajos. Las E4 muestran mayor respuesta a las modificaciones de la dieta. Hay muchas variantes asociadas con genes que codifican distintos receptores y enzimas como lipasa lipoproteica (LPL), Lipasa hepática (LH), proteína de transferencia de ésteres de colesterol (CETP) y proteína de transferencia de triglicéridos microsomal (MTP). Junto a los polimorfismos están las mutaciones como la que afecta al gene del receptor LDL-C que causa la hipercolesterolemia familiar, también hay por defecto de Apo B 100 que altera la unión al receptor hepático y se conoce como el defecto familiar de Apo B 100. Hay otros defectos genéticos no reconocidos como los que causan la hipertrigliceridemia y la hiperlipidemia familiar combinada ⁽¹⁾. En los últimos años se ha investigado genes utilizando diferentes estrategias para analizar personas con ésta patología y el rol que cumplen en la herencia ^(23, 13, 24).

EL COLESTEROL

El colesterol forma parte de las membranas celulares, es el precursor de las hormonas esteroideas y de los ácidos biliares ⁽²⁵⁾. Su fórmula química presenta dos formas: $C_{27}H_{46}O$ y $C_{27}H_{45}OH$. Es un lípido esteroide, molécula de

Gazzaniga PE. Departamento de Química - Servicio de Endocrinología y Diabetes - Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. UNLPam.

Director: Prof. Dr. Olivares JL. Co-director: Dr. Mayer MA

ciclopentanoperhidrofenantreno (o esterano), constituida por cuatro anillos condensados, denominados A, B, C y D, que presentan varias sustituciones:

- Dos radicales metilo en las posiciones C10 y C13.
- Una cadena alifática ramificada de 8 carbonos en la posición C17.
- Un grupo hidroxilo en la posición C3.
- Una insaturación entre los carbonos C5 y C6.

LOS FOSFOLÍPIDOS

Los fosfolípidos en general son aquellos lípidos en los cuales en su estructura molecular se encuentran combinados químicamente con la estructura del ácido fosfórico. La expresión suele limitarse a los derivados del ácido glicerofosfórico, que están formados por una molécula de glicerol esterificada en las posiciones 1 y 2 por dos ácidos grasos, con la posición 3 esterificada por un ácido fosfórico que lleva unidas además otras estructuras, dependiendo de la especie de fosfolípido que se trate. Los fosfolípidos son los principales constituyentes lipídicos de las membranas biológicas, donde forman estructuras en forma de bicapa, con las zonas no polares de los constituyentes de cada capa orientados hacia el interior. Consecuentemente, los fosfolípidos se van a encontrar presentes en la mayoría de los alimentos complejos, en los que exista material celular ⁽²⁶⁾.

• FACTORES HORMONALES QUE REGULAN LOS LÍPIDOS

La insulina, la hormona tiroidea (HT) y el cortisol participan activando algunos pasos del catabolismo de las lipoproteínas. La síntesis de lipasa lipoproteica (LPL) y de la LH es regulada por la insulina, lo mismo que la interacción de LDL-C y su receptor. No es infrecuente en la diabetes descompensada encontrar hipertrigliceridemia que puede llegar a ser severa. La hormona tiroidea regula la unión de LDL-C con el receptor y también la actividad de la LPL, por lo tanto una deficiencia de HT se puede asociar a hipercolesterolemia y en algunos casos a hipertrigliceridemia e hiperquilomicronemia. El exceso de esteroides como el cortisol y los estrógenos elevan los triglicéridos y las HDL-C. Los anabólicos como oximetolona, estanozolol y enantato de testosterona reducen los niveles de HDL-C y la oximetolona puede elevar dramáticamente los triglicéridos ⁽²⁾.

¿QUÉ ES EL HIPOTIROIDISMO?

El hipotiroidismo es la disminución de los niveles de hormonas tiroideas (T_3 o triyodotironina y T_4 o tiroxina) en el plasma sanguíneo y consecuentemente su concentración en los tejidos, que puede ser asintomática u ocasionar múltiples síntomas y signos de diversa intensidad en todo el organismo. El hipotiroidismo es padecido por el 3% de la población ⁽²⁷⁾. Los pacientes en ocasiones, por su presentación subclínica, pueden recibir tratamiento psiquiátrico o psicológico cuando en realidad lo que necesitan es tratamiento hormonal sustitutivo porque no es fácil de diagnosticar en sus estados iniciales ⁽²⁸⁾.

ETIOLOGÍA DEL HIPOTIROIDISMO

Las causas del hipotiroidismo son múltiples, distinguiéndose principalmente el hipotiroidismo primario del secundario. Las causas congénitas aparecen con una frecuencia de entre 1:4000 y 1:9000 de los nacidos vivos, mientras que las razones adquiridas se encuentran entre 1% y 3% de la población ⁽²⁹⁾.

Existen diferentes tipos de hipotiroidismo, primario, secundario, terciario y periférico.

Hipotiroidismo primario: su causa se debe a una insuficiencia de la propia glándula tiroidea. Constituye aproximadamente el 95% de todas las formas de hipotiroidismo. A su vez puede presentarse con bocio o sin bocio ⁽²⁸⁾.

Hipotiroidismo sin bocio: también se llama hipotiroidismo tiroprivo. Se debe a una pérdida del tejido tiroideo con síntesis inadecuada de hormona tiroidea a pesar de la estimulación máxima con hormona estimulante del tiroides (TSH). La destrucción o pérdida de función de la tiroides puede deberse a múltiples causas como:

HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO

Disgenesia tiroidea: es una falta anatómica congénita de la glándula tiroides. Puede ser por agenesia completa o incompleta por ubicación ectópica de la glándula tiroides con ubicación en cualquier parte del trayecto de la base de la lengua al lecho de la glándula. La ubicación más frecuente es la sublingual. Produce un hipotiroidismo congénito asociado con frecuencia al cretinismo ⁽²⁸⁾.

HIPOTIROIDISMO ADQUIRIDO

Hipotiroidismo iatrógeno: supone un tercio de todos los casos de hipotiroidismo. La falta de glándula tiroidea puede ser por cirugía practicada en el cáncer de tiroides, por la ablación radiactiva con I^{131} ante una tirotoxicosis o por radioterapia de tumores de cabeza y cuello en diversas patologías.

Hipotiroidismo idiopático o primario: suele ser producido en la mayoría de los casos por un hipotiroidismo autoinmune debido a que se asocia a menudo con anticuerpos antitiroideos circulantes y en algunos casos es consecuencia del efecto de anticuerpos que bloquean el receptor de la TSH. Puede asociarse a otros trastornos como diabetes mellitus, anemia perniciosa, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, síndrome de Sjögren y hepatitis crónica. También puede estar asociado a insuficiencia suprarrenal, paratiroidea o gonadal. Es el llamado síndrome endocrino poliglandular. El hipotiroidismo crónico autoinmune es la causa más frecuente de hipotiroidismo primario en los países desarrollados ⁽²⁷⁾.

Hipotiroidismo transitorio: suele ser un hipotiroidismo de resolución espontánea autolimitado, asociado a tiroiditis subaguda, silente, postparto tras una fase de hiperfunción ⁽²⁸⁾.

HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO

El término hipotiroidismo subclínico o latente (preclínico) fue sugerido por Pierre Auguste Basteine en 1967 ⁽³⁰⁾, asimismo éste autor describió por primera vez en 1971 la relación entre hipotiroidismo subclínico con la dislipemia y la enfermedad coronaria ⁽³¹⁾. Se lo define como una alteración en la cual la hormona TSH se encuentra elevada, en tanto que las hormonas tiroideas (T_3 y T_4) se encuentran dentro de los valores normales. Puede presentarse con o sin síntomas. Hay diferentes posturas médicas acerca de dar tratamiento o no. Hay médicos que apoyan la postura de tratar con levotiroxina para evitar síntomas más marcados y con malestar del paciente. Otros autores están en oposición de tratar si no hay muchos síntomas ⁽²⁸⁾.

HIPERLIPEMIA POSTPRANDIAL E HIPOTIROIDISMO

El vínculo que existe entre la función tiroidea y lípidos es muy antiguo. Tanto en el hipotiroidismo clínico como subclínico se han descripto alteraciones en el metabolismo

lipídico, entre ellas la disminución de colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL-C) ⁽²⁹⁾, como así también su relación con la mortalidad por problemas cardiovasculares ⁽³²⁾.

El hipotiroidismo a su vez se halla asociado con aterosclerosis. Esto se podría explicar por la presencia, en pacientes hipotiroideos, de dislipidemia e hipertensión así como por la de nuevos marcadores de riesgo cardiovascular tales como la elevación de los niveles séricos de proteína C reactiva (PCR) y homocisteína, alteraciones de la coagulación, disfunción endotelial etc. A pesar de esto hay que tener en cuenta que la mayoría de los eventos cardiovasculares ocurren en sujetos con función tiroidea normal, asumiendo que en el continuum del estado eutiroideo al hipotiroideo, la distinción entre el nivel de TSH normal y elevado es discutido ⁽²⁹⁾. La forma más prevalente de hipotiroidismo sin embargo no es la clínica sino la subclínica ⁽³³⁾.

Se sabe que en condiciones de normal funcionamiento de las hormonas tiroideas, el metabolismo lipoproteico se halla regulado en una forma coordinada a nivel de síntesis y catabolismo como así también la síntesis de TSH es relativamente estable ⁽³⁴⁾. Este delicado balance puede romperse frente a un déficit o exceso de las hormonas tiroideas ⁽³³⁾, expresándose en cambios en la composición de lipoproteínas ⁽³⁵⁾.

Con respecto a los triglicéridos, se ha reportado que las hormonas tiroideas aumentarían su síntesis. Sin embargo, concomitantemente estaría aumentada su degradación, ya que una mayor actividad de las enzimas regulatorias del metabolismo lipídico compensaría el exceso de partículas ricas en triglicéridos circulantes ⁽³³⁾. En otro estudio ⁽³⁶⁾ se observó que los niveles de triglicéridos incrementaban en pacientes con hipotiroidismo subclínico, como así también los niveles de LDL-C y colesterol total.

Debido a los conocimientos adquiridos en diferentes trabajos, se debería considerar al hipotiroidismo subclínico, no como una entidad separada, sino como una expresión más atenuada y en continuidad con el hipotiroidismo clínico ⁽³³⁾, mostrando también la importancia que tienen estas patologías con el metabolismo de lípidos, afectando así sus niveles séricos.

Muchos organismos como la American Heart Association ⁽⁹⁾, mencionada anteriormente recomiendan una serie de guías para elevar los niveles de HDL-C y bajar el riesgo de cardiopatía isquémica ⁽³⁷⁾ (cuadro1), ya que los bajos niveles de HDL-C en el plasma,

sumado a otros factores como hipertensión arterial y diabetes mellitus incrementan el riesgo de enfermedades cardiovasculares ⁽³⁸⁾.

CUADRO 1: Valores recomendados de la American Heart Association para elevar los niveles de HDL-C y bajar el riesgo de cardiopatía isquémica.

Nivel mg/dl	Nivel mmol/L	Interpretación
<40	<1.03	Colesterol HDL bajo, riesgo aumentado de enfermedad cardíaca, (<50 en mujeres)
40-59	1.03-1.52	Nivel medio de HDL
>60	>1.55	Nivel alto HDL, condición óptima considerada de protección contra enfermedades cardíacas

¿CÓMO SE CONFIRMA EL DIAGNÓSTICO DE HIPOTIROIDISMO?

El diagnóstico del hipotiroidismo se confirma, en los pacientes, si se expresa en mayor cantidad de lo normal una hormona denominada Tirotropina o TSH (Hormona Estimulante de la Tiroides) ⁽³⁸⁾.

En el hipotiroidismo subclínico los valores de T₄ libre y T₃ se mantienen en concentraciones séricas definidas como normales ⁽³⁶⁾.

IMPORTANCIA DEL ESTUDIO DE LA HIPERLIPEMIA POSTPRANDIAL (HLP) E HIPOTIROIDISMO

La aparición de dislipidemias en el hipotiroidismo subclínico es muy polémica ⁽³⁹⁾. En muchos estudios ⁽³⁶⁾ se declara que cuando la glándula tiroides tiene un mal funcionamiento, las grasas se metabolizan mal y tienden a acumularse. La evidencia sugiere que el colesterol LDL-C, y posiblemente los TG están elevados en pacientes con éste tipo de hipotiroidismo cuando no se encuentran compensados.

El transporte y la composición de las lipoproteínas se ven gravemente alterados en enfermedades de la tiroides. El hipotiroidismo manifiesto se caracteriza por hipercolesterolemia y un marcado aumento de las lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) y la Apolipoproteína B (apo B) debido a una disminución del aclaramiento fraccional de LDL-C en un número reducido de receptores de colesterol LDL-C en el hígado.

Duntas ⁽³⁴⁾ indica que la lipoproteína de alta densidad (HDL-C) tiene valores altos en el hipotiroidismo severo debido a la disminución de la actividad de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol (CETP) y la lipasa hepática (HL), que son enzimas reguladas por las hormonas tiroideas y serían dependientes de la función de la tiroides ⁽³⁶⁾.

La baja actividad de CETP, y más concretamente de LH, en resultados experimentales ⁽³⁶⁾ se ve reducida en el transporte de ésteres de colesterol de HDL₂ a lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y LDL-C, reduciendo el transporte de HDL₂ a HDL₃. Este autor ⁽³⁴⁾ hace diferencia con el hipotiroidismo subclínico (HS) indicando que se asocia con niveles de colesterol ligeramente elevados, el aumento de LDL-C y bajos niveles de HDL-C, así como también valores de hormonas tiroideas triyodotironina (T₃) y tiroxina (T₄) dentro de los rangos considerados normales. Sin embargo otros autores ⁽³⁶⁾ discuten éstos resultados indicando que no encuentran diferencias en los lípidos mencionados en pacientes con hipotiroidismo subclínico. Por otra parte, el hipotiroidismo aumenta la oxidación del colesterol del plasma, principalmente a causa de un patrón alterado de la unión y al aumento de los niveles de colesterol, que presenta un sustrato para el estrés oxidativo. El consumo de oxígeno cardíaco se reduce en el hipotiroidismo. Sin embargo, la terapia de tiroxina, en dosis supresiva, por lo general conduce a una considerable mejora del perfil lipídico, aunque Brenta ⁽⁴¹⁾ indica que el tratamiento con levotiroxina no corrige los lípidos basales.

La acción de la hormona tiroidea en la lipoproteína Lp (a) sigue siendo controvertida, ya que ambas disminuyen su valores o no se han reportado cambios ⁽⁴²⁾. Las discrepancias son en su mayoría a causa de polimorfismo genético de la apo (a) y a las diferencias entre los diversos grupos de estudio. Varios estudios han reportado una asociación entre el hipotiroidismo subclínico y el desarrollo de patologías cardiovasculares mediante el desarrollo de alteraciones bioquímicas que conducen a cuadros de dislipemia, con consecuencias sobre el desarrollo de enfermedades cardiovasculares ⁽⁴³⁾.

En condiciones de normal funcionamiento de las hormonas tiroideas, el metabolismo lipoproteico de halla regulado en una forma coordinada a nivel de síntesis y catabolismo. Este fino balance puede romperse frente a un déficit o exceso de éstas hormonas ⁽³³⁾. El déficit de acción de las hormonas tiroideas produce modificaciones hemodinámicas (sobre el miocardio y la vasculatura) y de la contractilidad miocárdica ⁽⁴²⁾ que se traducen en un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular, a su vez se suman

a un aumento en la predisposición hacia la aterogénesis. Dado que todas estas alteraciones también han sido descritas en las formas más leves de la enfermedad, se debería considerar al hipotiroidismo subclínico, no como una entidad separada, sino como una expresión más atenuada y en continuidad con el hipotiroidismo clínico ⁽³²⁾. Uno de los principales roles de la LH es convertir la IDL a LDL-C, sin embargo esto ha sido descrito en el hipotiroidismo clínico. Mientras que en hipotiroidismo subclínico una baja actividad de la enzima podría ser encontrada y explicar la presencia de remanentes de lipoproteínas ⁽⁴³⁾.

RELACIÓN ENTRE OBESIDAD Y VALORES DE TSH EN LA HLP

Se ha determinado que la obesidad se asocia a dislipidemia en estado de ayunas ⁽⁴²⁾ y postprandial, permaneciendo por varias horas el individuo con mayor riesgo de lesiones cardiovasculares ⁽⁴⁴⁾. Rezonico y col ⁽⁴⁵⁾ plantean valores de HDL-C más bajos en mujeres con insulino resistencia con TSH dentro del rango normal-alto (valor de TSH entre 2 y 3 $\mu\text{UI/ml}$) al compararlas con insulino sensibles.

La importancia de las hormonas tiroideas dentro de metabolismo lipídico, es muy elevada debido a que en pacientes que poseen éste tipo de disfunción del tiroides se encuentran en riesgo cardiovascular, luego de ingesta de alimentos ricos en grasas. En el estado postprandial los valores de lípidos se incrementan y pueden provocar un cuadro aterosclerótico con consecuencias gravísimas para la salud de la persona. Los estudios llevados a cabo, intentan demostrar y descubrir las causas que desencadenan éste tipo de fenómenos para así mejorar la calidad de vida de las personas.

INTERROGANTES DEL ESTUDIO

Debido a los antecedentes sobre la importancia del hipotiroidismo en el desarrollo de la HLP surgen diferentes preguntas que llevaron a la realización de esta investigación:

- ¿El hipotiroidismo desencadena HLP con mayor prevalencia que la población sin compromisos en la función tiroidea?
- ¿La mayor prevalencia de HLP está relacionada con factores ambientales propios de la vida cotidiana, como por ejemplo el sedentarismo y es independiente de la función tiroidea?
- ¿El antecedente de padecer hipotiroidismo es independiente del grado de compensación evaluado a través de la concentración del funcionamiento tiroideo?

OBJETIVOS

Los interrogantes que se expusieron anteriormente implican plantear los siguientes objetivos para el presente trabajo:

- 1) Determinar la relación entre el metabolismo lipídico postprandial y el hipotiroidismo
- 2) Analizar la lipemia postprandial en diferentes estados en la disfunción tiroidea de acuerdo al rango de TSH
- 3) Analizar si los valores de lipemia postprandial se modifican en pacientes tratados con levotiroxina al compararlos con pacientes no tratados al momento del análisis.
- 4) Caracterizar el problema analizando los factores ambientales como el sedentarismo y el tabaquismo que intervienen en la aparición de dislipemia

METODOLOGÍA Y SUJETOS DE ESTUDIO

Se evaluaron los siguientes grupos de personas:

GRUPO A (Grupo Testigo):

A1: Personas con hipotiroidismo tratado con TSH $< 4.2 \mu\text{UI/ml}$

A1-1: Personas con hipotiroidismo tratado con TSH $< 2 \mu\text{UI/ml}$

A1-2: Personas con hipotiroidismo tratado con TSH entre 2 - 4.2 $\mu\text{UI/ml}$

A2: Personas con hipotiroidismo sin tratamiento o con TSH $\geq 4.2 \mu\text{UI/ml}$

GRUPO B (Grupo Control): Personas que al momento del estudio no presentaron diagnóstico de hipotiroidismo (TSH $< 4.2 \mu\text{UI/ml}$)

A su vez a los grupos A y B se los subdividió en:

- 1) Normopeso (IMC < 25) y sin antecedentes de Diabetes, hipertensión arterial, sobrepeso-obesidad o dislipidemia.
- 2) Sobrepeso (IMC > 25), con antecedente de Diabetes tipo 2, dislipidemia previa, tabaquismo o hipertensión arterial ⁽⁵¹⁾.

En función de los valores de triglicéridos postprandiales obtenidos, las personas se dividieron según respuesta postprandial normal o anormal.

El trabajo de campo se llevó a cabo en el Servicio de Endocrinología y Diabetes; y en el Laboratorio Central del Hospital Lucio Molas.

Los voluntarios fueron citados a las 7 hs de la mañana con 12 hs previas de ayuno y se firmó un consentimiento escrito aceptando participar en el trabajo de investigación.

Los individuos se los interrogó en cuanto a:

- Edad
- Antecedentes de tabaquismo (cuántos cigarrillos por día).
- Realización de actividad física y con qué frecuencia: El criterio usado para considerar a un individuo como activo fue la práctica de cualquier actividad física con una frecuencia igual o mayor a tres veces por semana y con una duración de cada sesión superior a 30 minutos.

- Consumo de bebidas alcohólicas, cuáles y en qué cantidad: El criterio usado para considerar a un individuo como consumidor de bebidas alcohólicas fue la ingesta regular de cualquier bebida alcohólica con una frecuencia igual o mayor a una vez por semana y en una cantidad inferior a 200gr/semana.
- Antecedentes de hipotiroidismo compensado.
- Antecedentes familiares de obesidad, diabetes, hipertensión, dislipemia, infartos o accidentes cerebrovasculares (ACV) e hipo/hipertiroidismo.

Se efectuó a los individuos un examen físico recolectándose la edad y las siguientes variables clínicas antropométricas:

- Peso
- Talla
- IMC (Peso/Talla²)
- Perímetro de cintura

Una vez finalizadas las mediciones, se les realizó la primera extracción de sangre para determinar los valores basales de lípidos (en ayunas). Posteriormente recibieron una sobrecarga lipídica estandarizada (OFTT) bajo la forma de un desayuno. Durante el consumo del OFTT se midió el tiempo para asegurar que la ingesta no superara el período de 10 min. Luego del OFTT, se les realizó a los sujetos una encuesta nutricional estandarizada con el objetivo de obtener un cuadro imaginario de su alimentación, tanto en calidad como en cantidad.

Una vez finalizada la encuesta, a los individuos se les informó que en las próximas 4 hs no debían consumir ningún alimento (sólo agua o infusiones sin azúcar) ni realizar actividad física intensa y que ante cualquier intolerancia o molestia debían notificarlo. Fueron citados 2 y 4 hs posteriores al OFTT para efectuarle la segunda y tercera extracción de sangre, esta vez para determinar los valores postprandiales de lípidos. En el presente trabajo se eligió el protocolo de muestreo de 2 y 4 hs después del OFTT para medir valores de triglicéridos postprandiales. Según la cantidad de grasa ingerida en el test, se ha demostrado que el pico máximo de triglicéridos se alcanza 2 hs después del OFTT y a las 4 hs ya se produce un aclaramiento, con un descenso de valores, por lo que no se justifica prolongar el estudio ⁽⁴⁶⁾.

Los individuos evaluados fueron citados a siguiente semana al hospital para recibir la devolución de los resultados junto con las recomendaciones sugeridas en una breve charla de formación a cargo de un especialista en Nutrición. Para informar los resultados a la población pampeana, lograr incentivar la inclusión de búsqueda de hipotiroidismo en trastornos del metabolismo de los lípidos y así disminuir la incidencia de dislipemia en pacientes que no se les diagnosticó hipotiroidismo.

OFTT (ORAL FAT TOLERANCE TEST)

La composición tanto cualitativa como cuantitativa del test de sobrecarga lipídica (OFTT) se indica en la siguiente tabla:

Alimento	Cantidad	Energía (Cal)	Lípidos (gr)	Carbohidratos (gr)	Proteínas (gr)
Pan	105 gr	282	0.2	60.3	9.7
Azúcar	10 gr	40	0	10	0
Manteca	40 gr	297	32.8	0	0.6
Crema	20 ml	84	9	0.5	0.3
Total		703	42	71.8	10.6

FUENTE: Tabla de composición química de alimentos de CENEXA

El test de sobrecarga lipídica (OFTT) que se utilizó en éste trabajo corresponde a una modificación del test extraído del trabajo de Akanji et al⁽⁴⁷⁾. En total se consumieron 40 gr de lípidos, lo cual representa una cantidad “normal” de grasa que, por lo tanto, tiene la ventaja de ser fisiológica y no causar molestias gástricas, a diferencia de lo que ocurre con cantidades suprafsiológicas de grasa (90 – 120 gr), que si bien desafían la capacidad individual de metabolizar triglicéridos y amplifican la respuesta postprandial, son pobremente digeridas⁽⁴⁸⁾. En la actualidad, no existe un protocolo específico de OFTT que sea designado y aceptado como oficial y óptimo para realizar las mediciones postprandiales, como tampoco se ha estandarizado un protocolo de muestreo ni se han establecido rangos de valores normales para triglicéridos postprandiales. Todas estas circunstancias desfavorables obstaculizan el estudio de la lipemia postprandial en la práctica clínica.

Los sujetos evaluados fueron clasificados según el IMC en: $< 25 \text{ Kg/m}^2$ con normopeso, $25 - 29.9 \text{ Kg/m}^2$ sobrepeso y $\geq 30 \text{ Kg/m}^2$ obesidad ⁽⁴⁹⁾. Se les tomó la medida del perímetro de cintura considerado según criterios de ALAD ⁽⁵⁰⁾ para diabéticos en 80 cm para la mujer y 90 cm para el hombre y según criterios ATP III ⁽⁵¹⁾ de 102 cm en hombres y 88 cm en mujeres.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Se estudiaron pacientes del género femenino con diagnóstico de hipotiroidismo, tanto aquellos que se encontraban con tratamiento y los que estaban sin tratamiento al momento del análisis. Como grupo control, se consideraron pacientes sanos sin antecedentes de hipotiroidismo.

Para no involucrar otros factores que intervienen en las dislipemias, se excluyeron tanto en el grupo de estudio, como en el grupo control, aquellos pacientes que manifestaron antecedentes de:

- Obesidad (IMC ≥ 30)
- Diabetes mellitus tipo 2

También fueron excluidos aquellos pacientes que mostraron antecedentes de hipertrigliceridemia en el estado basal ($\geq 150 \text{ mg/dl}$).

ANÁLISIS DE LABORATORIO

Las muestras de sangre obtenidas (tres muestras por paciente) se analizaron en el Laboratorio Central del hospital realizándose mediciones cuantitativas de:

- ❖ Glucosa (para comprobar que el individuo no presente diabetes)
- ❖ TSH (para comprobar si el individuo tenía o no hipotiroidismo)
- ❖ Triglicéridos (TG)
- ❖ Colesterol Total (CT)
- ❖ LDL-C (Lipoproteína de Baja Densidad)
- ❖ HDL-C (Lipoproteína de Alta Densidad)

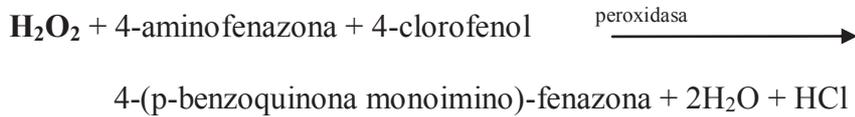
Estas determinaciones se efectuaron a través del equipo *Autoanalizador Hitachi 911*.

Los métodos químicos utilizados por el equipo en las mediciones son los siguientes:

- **Triglicéridos:** test enzimático colorimétrico.

Muestra: suero o plasma heparinizado o con EDTA.

Reacciones del Test:



El compuesto 4-(p-benzoquinona monoimino)-fenazona es coloreado y se mide la intensidad del color espectrofotométricamente.

Sensibilidad analítica: límite de detección = 0.05 mmol/l (4 mg/dl).

Intervalo de medición: 0.05 – 11.3 mmol/l (4 – 1000 mg/dl).

- ***Colesterol total:*** test enzimático colorimétrico.

Muestra: suero o plasma heparinizado o con EDTA.

Principios del Test: Los ésteres de colesterol se desdoblan por acción de la colesterol-esterasa a colesterol libre y ácidos grasos. La colesteroloxidasa cataliza entonces la oxidación del colesterol a colest-4-en-3-ona y peróxido de hidrógeno. Bajo la acción catalítica de la peroxidasa, el peróxido de hidrógeno formado reacciona con 4-aminofenazona y fenol para formar un colorante rojo, cuya intensidad es directamente proporcional a la concentración de colesterol que se mide fotométricamente.

Sensibilidad analítica: límite de detección = 0.08 mmol/l (3 mg/dl).

Intervalo de medición: 0.08 – 20.7mmol/l (3 – 800 mg/dl).

- ***HDL-C*** (High Density Lipoproteins): test enzimático colorimétrico.

Muestra: plasma con litio/ NH_4^+ y heparina sódica.

Principios del Test: Los esterres de HDL-C se hidrolizan por acción de enzima PEG-colesterol esterasa formándose HDL-C y ácidos grasos libres. En presencia del oxígeno y de PEG-colesterol oxidasa, el HDL-C se oxida a colest-4-en-3-ona y peróxido de hidrógeno. Bajo la acción catalítica de la peroxidasa, el peróxido de

hidrógeno formado reacciona con 4-aminoantipirina y HSDA para formar un colorante azul-violáceo, cuya intensidad es directamente proporcional a la concentración de colesterol y puede medirse fotométricamente.

Sensibilidad analítica: límite de detección = 0.08mmol/l (3mg/dl).

Intervalo de medición: 0.08 – 3.11 mmol/l (3 – 120 mg/dl).

- **LDL-C** (Low Density Lipoproteins): su valor se calcula a partir de la fórmula de Friedewald: **LDL-C = CT total – HDL-C - TG/5**, que es válida para triglicéridos < 250 mg/dl.
- **TSH** (muestra en suero): Método ECLIA con valor de referencia para adulto 0.5 – 4.2 μ UI/ml
T4L muestra en suero. Método ECLIA con valor de referencia para adulto 0.9 – 1.7 ng/dl

DEFINICIÓN DE VARIABLES Y ABREVIATURAS

ACAT:	acil-CoA-colesterol aciltransferasa
ACV:	accidente cerebro vascular
ALAD:	Asociación Latinoamericana de Diabetes
Apo:	apolipoproteína
ATP III:	Adult Treatment Panel III
CETP:	protein de transferencia de ésteres de colesterol
CL:	colesterol libre
CT:	colesterol total
CVC:	cardiovascular
EDTA:	ácido etilendiaminotetracético
EEM:	error estándar de la media
GOD:	glucosa oxidasa
HDL:	lipoproteína de alta densidad
HLP:	hiperlipemia postprandial
HS:	hipotiroidismo subclínico
HT:	hormonas tiroideas
I ¹³¹ :	radioisótopo de Iodo-131

IDL:	lipoproteína de densidad intermedia
IMC:	índice de masa corporal
IR:	insulino resistencia
K _m :	constante de Michaelis - Menten
LCAT:	lecitin-colesterol acil-transferasa
LDL:	lipoproteína de baja densidad
LH:	lipasa hepática
Lp(a):	lipoproteína (a)
LPL:	lipasa lipoproteica
LRP:	receptor-related protein
MTP:	proteína de transferencia de triglicéridos mitocondrial
OFTT:	oral fat tolerance test
PCR:	proteína C reactiva
PEG:	polietilenglicol
POD:	peroxidasa
Q:	quilomicrón
T ₃ :	triyodotironina
T ₄ :	tiroxina
TG:	triglicérido
TLC:	terapia de cambio en el estilo de vida
TSH:	hormona estimulante del tiroides

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el estudio estadístico comparativo de grupos, se utilizó el test de hipótesis, aplicando las distribuciones F y t-student para las variables, como también la aplicación de análisis de ANOVA. También fueron realizados los ensayos CHI SQ para evaluar significancia entre grupos estudiados en aquellas variables categóricas. Se recurrió al software Graph Pad Prism versión 5.01. Se consideró estadísticamente significativo un p valor <0.05.

RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS GRUPOS ESTUDIADOS

Se incluyeron en el estudio un total de 38 pacientes que cumplieran criterios diagnósticos para hipotiroidismo y 29 individuos sin hipotiroidismo, haciendo un total de 67 sujetos. Teniendo en cuenta el impacto que presenta la obesidad sobre el perfil lipídico y la lipemia postprandial ⁽⁴⁷⁾, en el presente trabajo se excluyeron del análisis aquellos pacientes hipotiroideos y normotiroideos que presentaban hipertrigliceridemia basal (TG \geq 150 mg/dl). De esta manera, de los 38 pacientes hipotiroideos iniciales se excluyeron 7 sujetos por presentar hipertrigliceridemia, quedando un total de 31 pacientes hipotiroideos y de los 29 no hipotiroideos se excluyeron 5 pacientes, quedando un total de 24.

Se observó que de los grupos estudiados, las variables como la edad, el peso, perímetro de cintura y el IMC no diferían significativamente entre grupos. El análisis de prevalencia en tabaco y sedentarismo, también verificó homogeneidad estadística en los grupos estudiados a través del ensayo CHI SQ (Cuadro 2).

CUADRO 2: Variables antropométricas y antecedentes de factores de riesgo cardiovascular en pacientes sin hipertrigliceridemia

	A Hipotiroidicos (n=31)	B Control (n=24)	p	Análisis Estadístico
Edad (Años)	37.58 ± 2.32	32.25 ± 2.31	0.1764	Student's t-test
Peso (Kg)	63.32 ± 1.92	59.97 ± 2.8	0.3152	Student's t-test
Perímetro de Cintura (cm)	87.09 ± 1.78	83.10 ± 2.19	0.1595	Student's t-test
IMC (Kg/m²)	24.34 ± 0.64	23.18 ± 0.78	0.2542	Student's t-test
Tabaco (%)	29.03	33.33	0.7751	CHI SQ
Sedentarismo (%)	70.96	75	0.7706	CHI SQ

Cuadro2: Valores antropométricos y antecedentes de factores de riesgo cardiovascular en pacientes estudiados. Sin antecedentes de hipertrigliceridemia (TG ≥ 150mg/dl). Columna A representa a pacientes Hipotiroidicos (n=31) y la columna B a pacientes no hipotiroidicos (n=24). Los valores se expresan como media ± EEM.

DETERMINACIONES EN CONDICIONES BASALES DE LAS DIFERENTES VARIABLES EN LOS GRUPOS ESTUDIADOS

Los niveles de colesterol total basal estudiados en ambos grupos no difieren significativamente como puede verse en la figura 1, así como también no se observan diferencias en los niveles basales de HDL-C (figura 2). Ante la duda de los valores de prevalencia entre grupos de poseer HDL-C > 50mg/dl, se realizó la prueba estadística CHI SQ observándose que no había diferencias significativas (p = 0.1407) ante una prevalencia del 64.51 % de poseer HDL-C basal mayor a 50 mg/dl en el grupo de hipotiroidicos y un 83.33 % en grupo control.

Determinación de Colesterol total en estado basal en los dos grupos estudiados

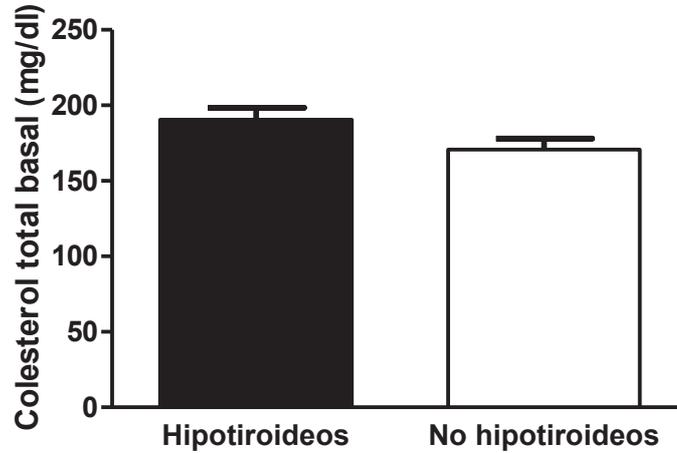


Figura1: Valores plasmáticos basales de colesterol total (mg/dl) en pacientes hipotiroides (barra llena, n=31) y no hipotiroides (barra vacía, n=24). Los valores se expresan como la media \pm EEM.

Comparación de HDL-C basal en los grupos estudiados

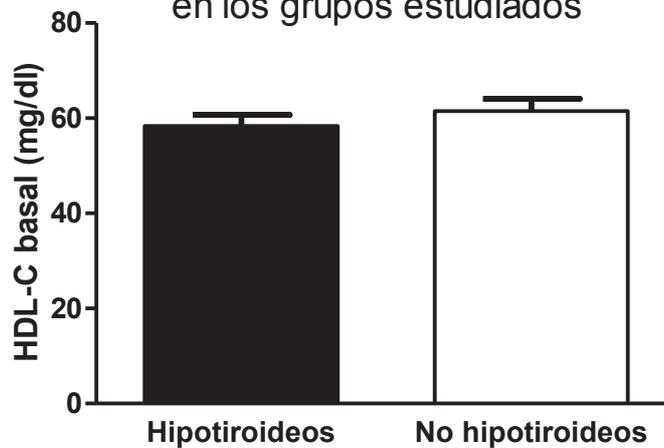


Figura2: Valores plasmáticos basales de HDL colesterol (mg/dl) en pacientes hipotiroides (barra llena, n=31) y no hipotiroides (barra vacía, n=24). Los valores se expresan como la media \pm EEM.

En nuestro estudio se observó que los pacientes con hipotiroidismo mostraron tener valores más elevados de LDL-C en estado basal y se verificó diferencia significativa respecto a los pacientes no hipotiroides, como se muestra en la figura 3.

Comparación de concentraciones basales de LDL-C en personas con hipotiroidismo y con función tiroidea normal.

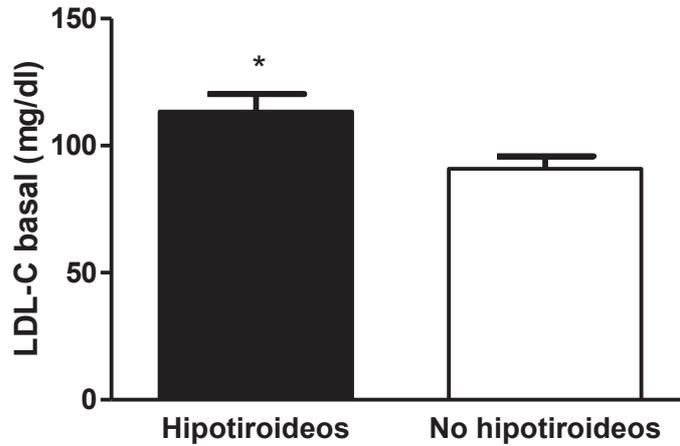


Figura3: Valores plasmáticos basales de LDL colesterol (mg/dl) en pacientes hipotiroides (barra llena, n=31) y no hipotiroides (barra vacía, n=24). Los valores se expresan como la media \pm EEM. * P < 0.05 vs. no hipotiroides.

Entre las variables lipídicas analizadas se encuentra la trigliceridemia basal de la cual se observó (figura 4) que diferían significativamente ambos grupos ($p < 0.01$), mostrando una tendencia en los pacientes hipotiroides a tener valores más elevados de triglicéridos.

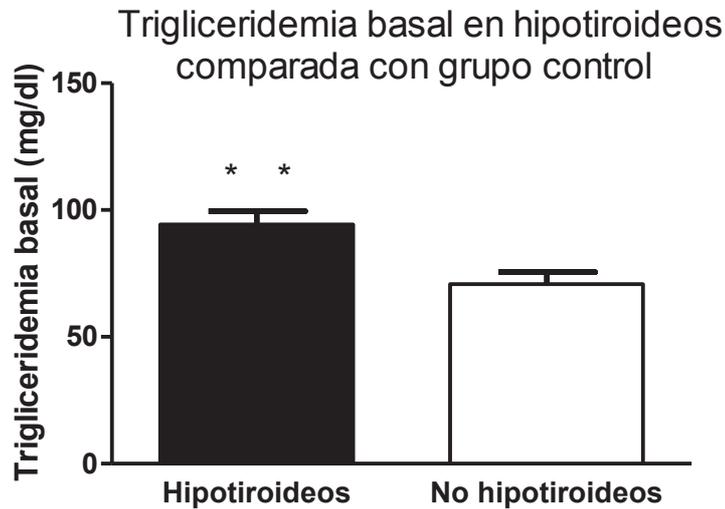


Figura4: Valores plasmáticos basales de triglicéridos (mg/dl) en pacientes hipotiroides (barra llena, n=31) y no hipotiroides (barra vacía, n=24). Los valores se expresan como la media \pm EEM. ** P < 0.01 vs. no hipotiroides.

ANALISIS Y DETERMINACIONES DE LIPIDOS POSTPRANDIALES

Se analizaron las variables lipídicas en el estado postprandial, en la figura 5 se observa que el colesterol total no muestra diferencias significativas, como así también en la figura 6, el HDL-C.

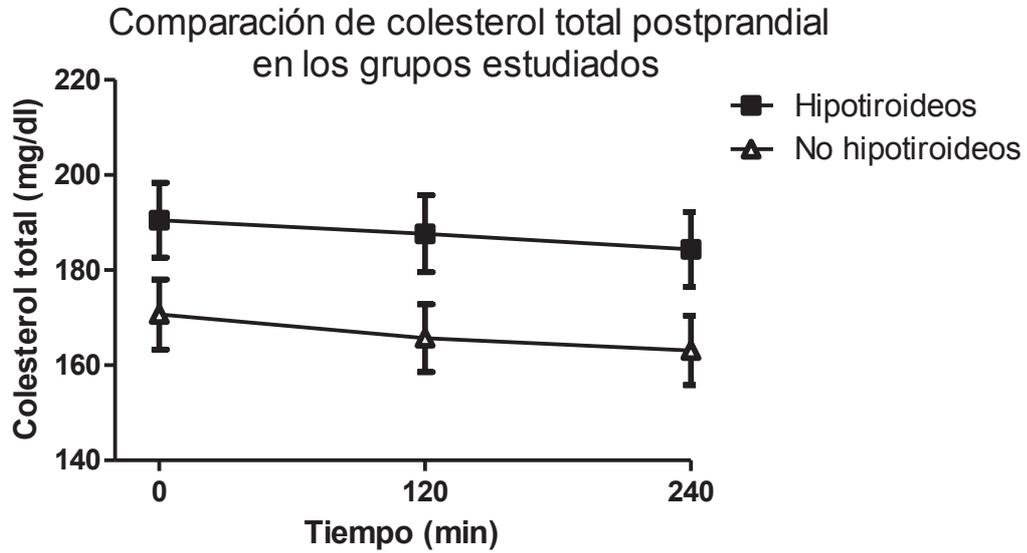


Figura5: Valores plasmáticos de Colesterol total (mg/dl) a tiempo 0, 120 y 240 minutos en pacientes hipotiroideos (cuadrados llenos, n=31) y no hipotiroideos (triángulos vacíos, n=24). Los valores se expresan como la media ± EEM.

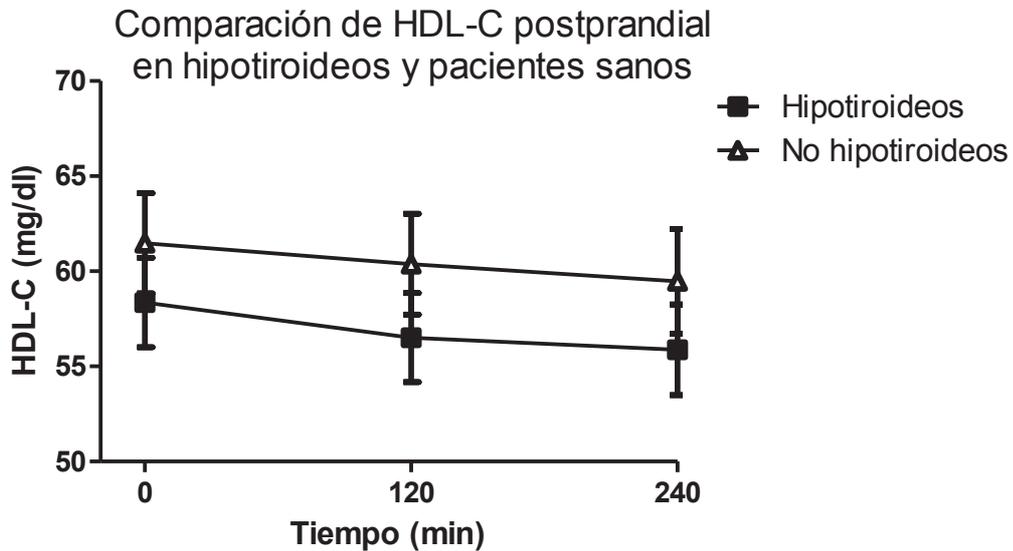


Figura6: Valores plasmáticos de HDL colesterol (mg/dl) a tiempo 0, 120 y 240 minutos en pacientes hipotiroideos (cuadrados llenos, n=31) y no hipotiroideos (triángulos vacíos, n=24). Los valores se expresan como la media ± EEM.

En el análisis de LDL-C se observó que había diferencia significativa entre los grupos estudiados ($p < 0.05$), pero éste comportamiento se mostró únicamente en el estado basal (figura 7).

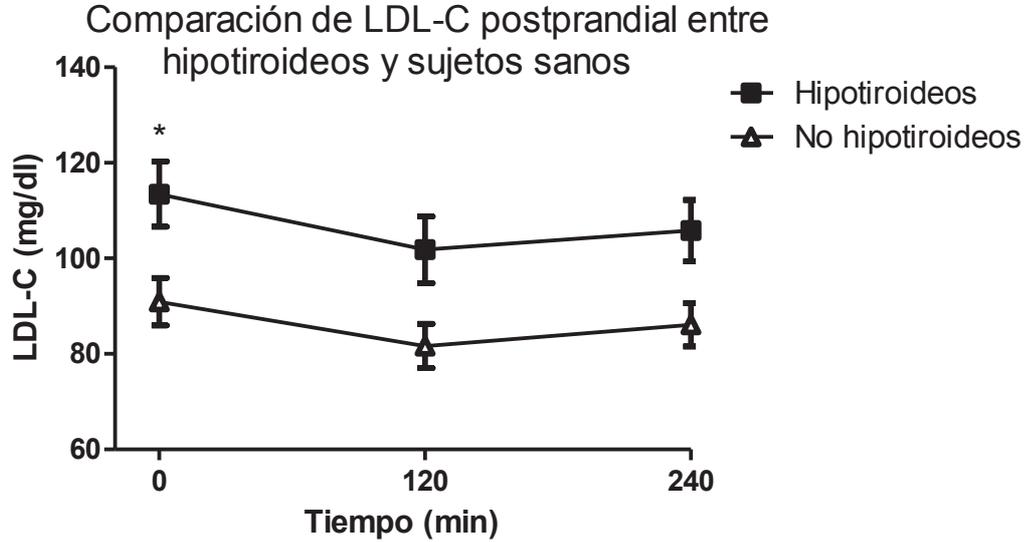


Figura7: Valores plasmáticos de LDL colesterol (mg/dl) a tiempo 0, 120 y 240 minutos en pacientes hipotiroideos (cuadrados llenos, n=31) y no hipotiroideos (triángulos vacíos, n=24). Los valores se expresan como la media \pm EEM. * $P < 0.05$ vs no hipotiroideos.

TRIGLICERIDEMIA POSTPRANDIAL

En la Figura 8 se observa el impacto del hipotiroidismo sobre la hipertrigliceridemia postprandial en pacientes con triglicéridos basales menores a 150 mg/dl. Se observó una mayor respuesta hipertrigliceridémica en hipotiroideos que en los del grupo control en los estados postprandiales, habiendo diferencia significativa ($p < 0.05$) en los tiempos 120 y 240 minutos respectivamente.

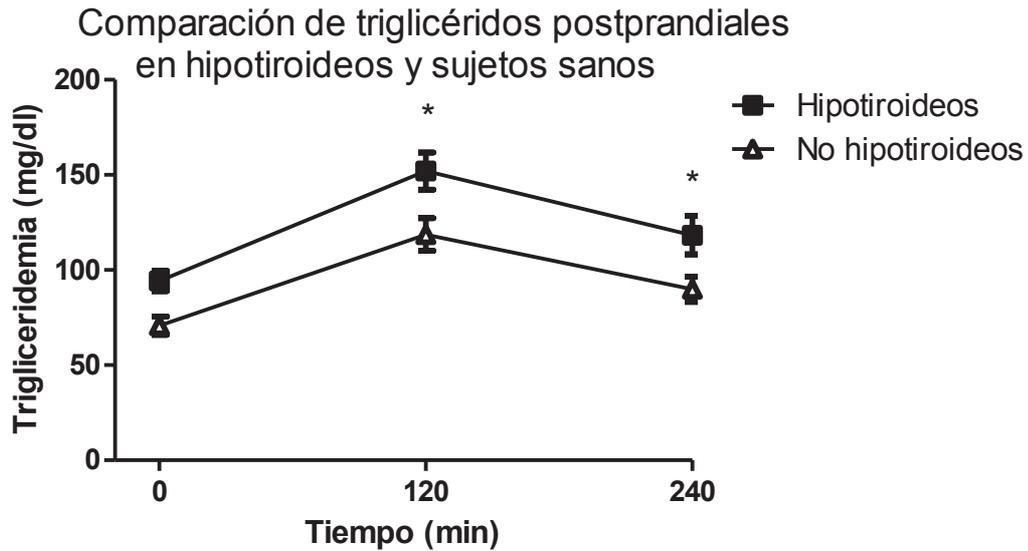


Figura8: Valores plasmáticos de trigliceridemia (mg/dl) a tiempo 0, 120 y 240 minutos en pacientes hipotiroideos (cuadrados llenos, n=31) y no hipotiroideos (triángulos vacíos, n=24). Los valores se expresan como la media \pm EEM. * P < 0.05 vs no hipotiroideos.

CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS SUBGRUPOS CLASIFICADOS DE ACUERDO AL VALOR DE TSH

Se observa en el CUADRO 3 las características generales de los pacientes hipotiroideos (Grupo A, n= 31) a los cuales se los clasificó en subgrupos según el valor de TSH para separar entre los pacientes que se encontraban tratados con levotiroxina (A1) y los pacientes que se encontraban sin tratamiento al momento del análisis (A2). A su vez el grupo A1 se lo separó de acuerdo a los intervalos de TSH en A1.1 hipotiroideos con TSH < 2 μ UI/ml (n= 12) y A1.2 hipotiroideos con TSH entre 2 – 4.2 μ UI/ml (n= 11). Luego el grupo A2 correspondiente a pacientes hipotiroideos sin tratamiento al momento del análisis con TSH \geq 4.2 μ UI/ml (n= 8) y B el grupo de no hipotiroideos (control).

CUADRO 3: Variables antropométricas y antecedentes de factores de riesgo cardiovascular en pacientes hipotiroideos

	A1.1 Hipotiroideos con tratamiento y TSH <2 μ UI/ml (n=12)	A1.2 Hipotiroideos con tratamiento y TSH (2 – 4.2) μ UI/ml (n=11)	A2 Hipotiroideos sin tratamiento y TSH \geq 4.2 μ UI/ml (n=8)	B No Hipotiroideos (Control) (n=24)	p (vs control)	Análisis Estadístico
Edad (Años)	44.58 \pm 3.99	34 \pm 2.9	32 \pm 4.29	32.25 \pm 2.31	0.7069	ANOVA
Peso (Kg)	66.2 \pm 3.13	63.3 \pm 3.32	59.05 \pm 3.51	59.97 \pm 2.8	0.6510	ANOVA
Perímetro de Cintura (cm)	88.54 \pm 3.08	85 \pm 3.18	87.81 \pm 2.99	83.1 \pm 2.19	0.9053	ANOVA
IMC (Kg/m ²)	24.85 \pm 1.13	24.15 \pm 1.08	23.82 \pm 1.2	23.18 \pm 0.78	0.9748	ANOVA
Tabaco (%)	41.66	9.09	37.5	33.33	0.3444	CHI SQ
Sedentarismo (%)	66.66	72.72	75	75	0.9590	CHI SQ

Cuadro3: Valores antropométricos y antecedentes de factores de riesgo cardiovascular en pacientes estudiados. Columna A1 pacientes hipotiroideos tratados con TSH < 2 μ UI/ml (n=12), Columna A2.1 pacientes hipotiroideos tratados con TSH entre 2 – 4.2 μ UI/ml (n=11), Columna A2.2 representa a pacientes hipotiroideos no tratados al momento del análisis con TSH \geq 4.2 μ UI/ml (n=8) y columna B pacientes no hipotiroideos (n=24). Los valores se expresan como la media \pm EEM.

DETERMINACIONES EN CONDICIONES BASALES DE LAS DIFERENTES VARIABLES EN LOS GRUPOS ESTUDIADOS

Se analizó nuevamente el colesterol total basal, en las nuevas condiciones mencionadas anteriormente, observándose en la figura 9, diferencias significativas en el grupo de hipotiroideos con TSH < 2 μ UI/ml vs el grupo control.

Comparación de colesterol total basal de los grupos estudiados de acuerdo a valor de TSH

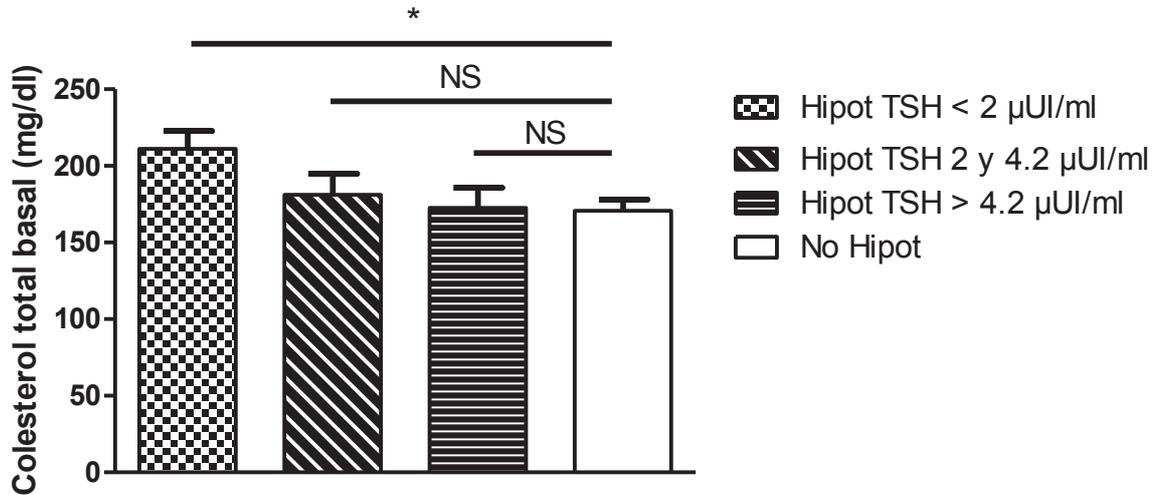


Figura9: Valores plasmáticos basales colesterol total (mg/dl) en pacientes hipotiroideos con TSH < 2 µUI/ml, (barra a cuadros n=12), pacientes hipotiroideos con TSH entre 2 – 4.2 µUI/ml (barra con líneas diagonales, n=11), pacientes hipotiroideos sin tratamiento al momento de análisis (barra con líneas horizontales, n=8) y no hipotiroideos (barra vacía, n=24). Los valores se expresan como la media ± EEM. *P < 0.05 vs no hipotiroideos.

La variable HDL-C analizada verificó que no hubo diferencias significativas entre los grupos estudiados (figura 10).

Comparación entre grupos de HDL-C basal de acuerdo a valores de TSH

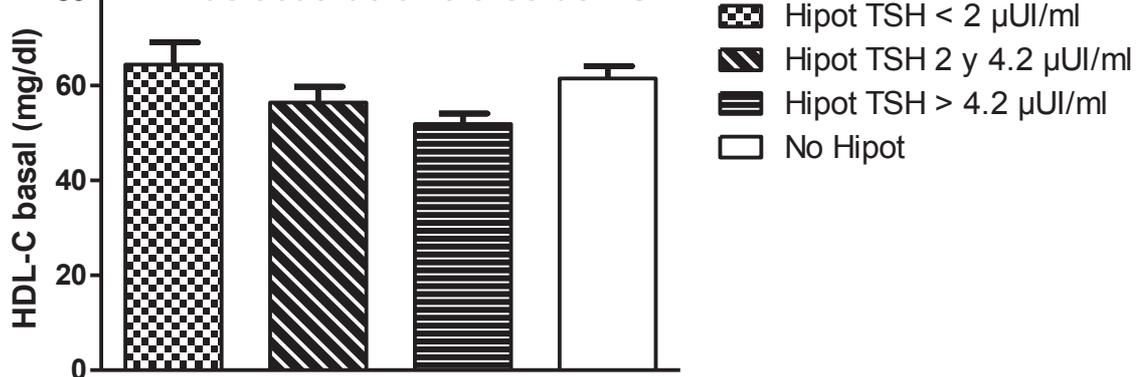


Figura10: Valores plasmáticos basales de HDL colesterol (mg/dl) en pacientes hipotiroideos con TSH < 2 µUI/ml, (barra a cuadros n=12), pacientes hipotiroideos con TSH entre 2 – 4.2 µUI/ml (barra con líneas diagonales, n=11), pacientes hipotiroideos sin tratamiento al momento de análisis (barra con líneas horizontales, n=8) y no hipotiroideos (barra vacía, n=24). Los valores se expresan como la media ± EEM.

El análisis de LDL-C no fue significativo entre grupos, excepto en el grupo de pacientes hipotiroideos con TSH < 2µUI/ml respecto del grupo control como puede observarse en la figura 11 (p < 0.05).

Comparación de LDL-C basal en pacientes separados de acuerdo a valores de TSH *

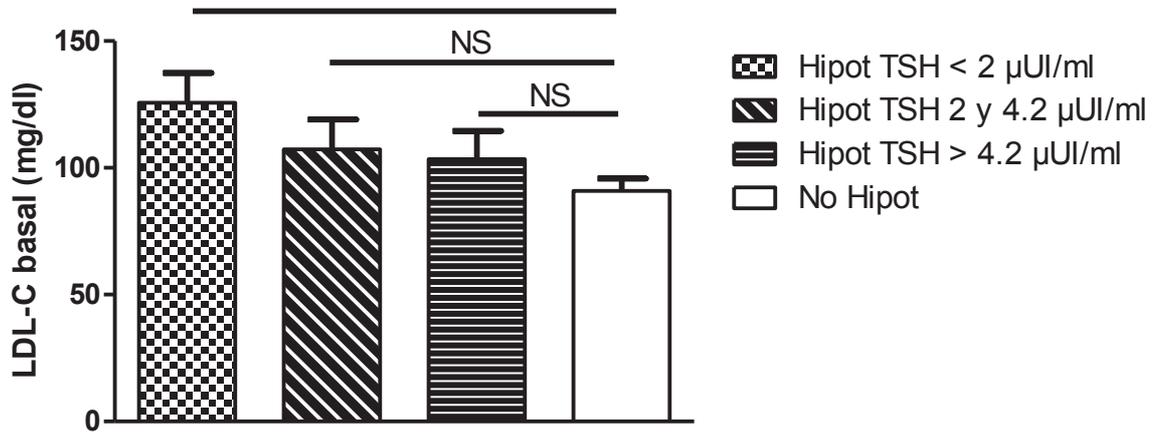


Figura11: Valores plasmáticos basales de LDL colesterol (mg/dl) en pacientes hipotiroideos con TSH < 2 µUI/ml, (barra a cuadros n=12), pacientes hipotiroideos con TSH entre 2 – 4.2 µUI/ml (barra con líneas diagonales, n=11), pacientes hipotiroideos sin tratamiento al momento de análisis (barra con líneas horizontales, n=8) y no hipotiroideos (barra vacía, n=24). Los valores se expresan como la media ± EEM. * P < 0.05 vs no hipotiroideos.

Se analizaron los niveles de triglicéridos basales, y se observó diferencia significativa (p < 0.01) entre el grupo control y el grupo de hipotiroideos con THS < 2µUI/ml (figura 12).

Comparación de triglicéridos basales en los grupos estudiados de acuerdo a valores de TSH

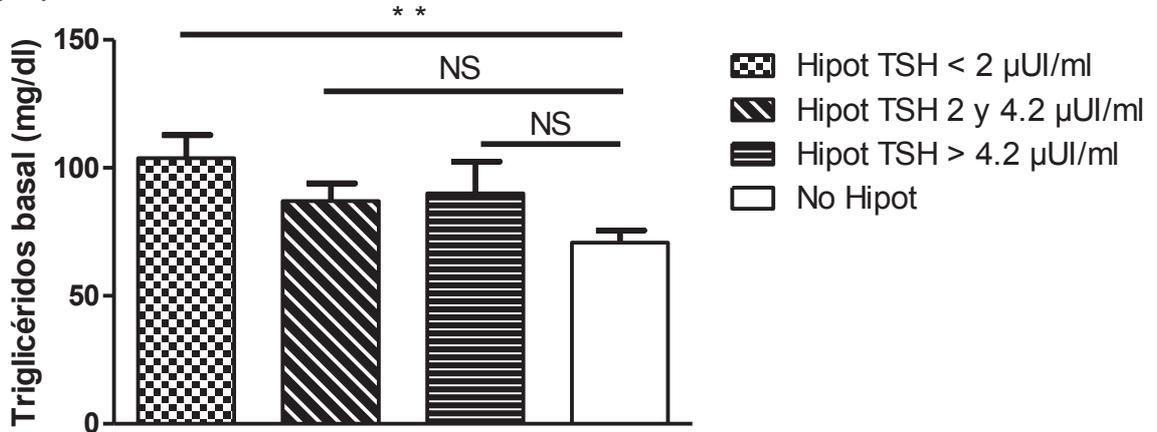


Figura12: Valores plasmáticos basales de triglicéridos (mg/dl) en pacientes hipotiroideos con TSH < 2 µUI/ml, (barra a cuadros n=12), pacientes hipotiroideos con TSH entre 2 – 4.2 µUI/ml (barra con líneas diagonales, n=11), pacientes hipotiroideos sin tratamiento al momento de análisis (barra con líneas horizontales, n=8) y no hipotiroideos (barra vacía, n=24). Los valores se expresan como la media ± EEM. ** P < 0.01 vs no hipotiroideos

ANALISIS Y DETERMINACIONES DE LIPIDOS POSPRANDIALES

Nuevamente en las variables analizadas en el estado basal también se realizó una evaluación estadística del estado postprandial; CT, HDL-C, LDL-C y triglicéridos no observándose diferencias significativas entre los grupos estudiados, como puede verse en las figuras 13, 14, 15 y 16. Los grupos corresponden a pacientes hipotiroideos con TSH entre 2 – 4.2 µUI/ml (cuadrados llenos, n=11), hipotiroideos con TSH < 2 µUI/ml (triángulos vacíos, n=12), hipotiroideos sin tratamiento al momento del análisis con TSH > 4.2 µUI/ml (círculos vacíos, n=8) y pacientes no hipotiroideos (triángulos llenos, n=24).

Comparación del colesterol total postprandial en los grupos estudiados de acuerdo a valores de TSH

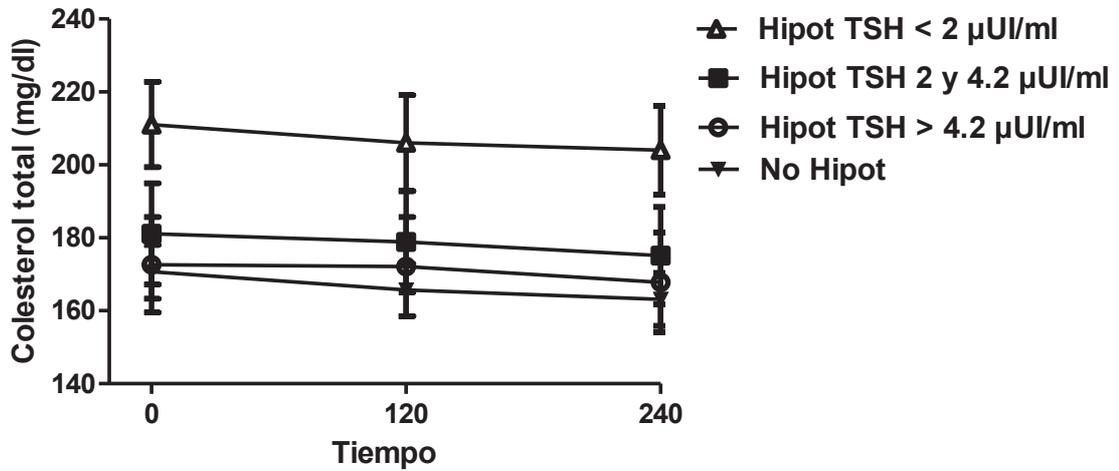


Figura13: Valores plasmáticos de colesterol total (mg/dl) a tiempo 0, 120 y 240 minutos en pacientes hipotiroideos con TSH < 2 µUI/ml (triángulos vacíos, n=12), pacientes hipotiroideos con TSH entre 2 – 4.2 µUI/ml (cuadrados llenos, n=11), pacientes hipotiroideos sin tratamiento al momento del análisis con TSH > 4.2 µUI/ml (círculos vacíos, n=8) y no hipotiroideos (triángulos llenos, n=24). Los valores se expresan como la media ± EEM.

Descripción del HDL-C según rangos de TSH en personas sanas y con hipotiroidismo

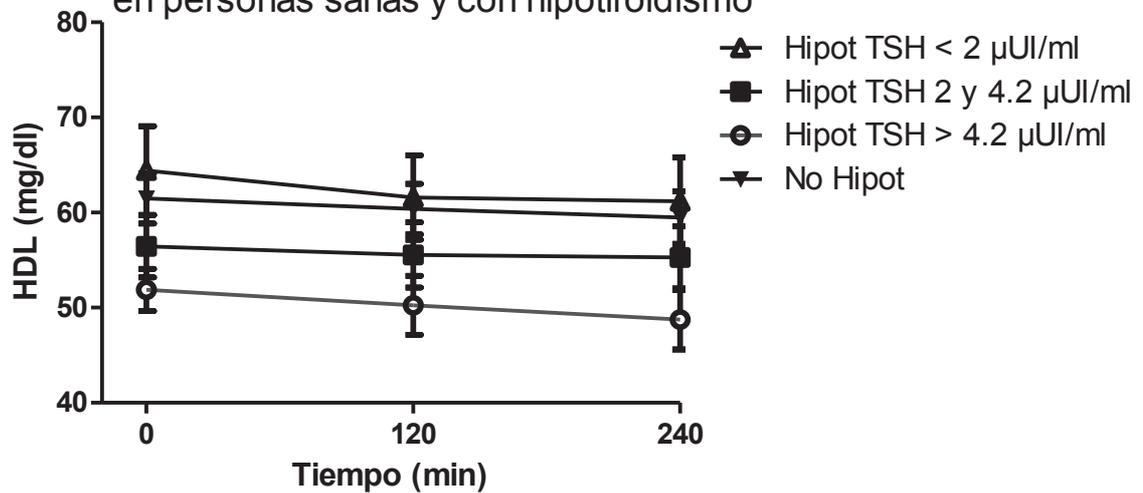


Figura14: Valores plasmáticos de HDL colesterol (mg/dl) a tiempo 0, 120 y 240 minutos en pacientes hipotiroideos con TSH < 2 µUI/ml (triángulos vacíos, n=12), pacientes hipotiroideos con TSH entre 2 – 4.2 µUI/ml (cuadrados llenos, n=11), pacientes hipotiroideos sin tratamiento al momento del análisis con TSH > 4.2 µUI/ml (círculos vacíos, n=8) y no hipotiroideos (triángulos llenos, n=24). Los valores se expresan como la media ± EEM.

Comparación de LDL-C postprandial en los grupos estudiados de acuerdo a valores de TSH

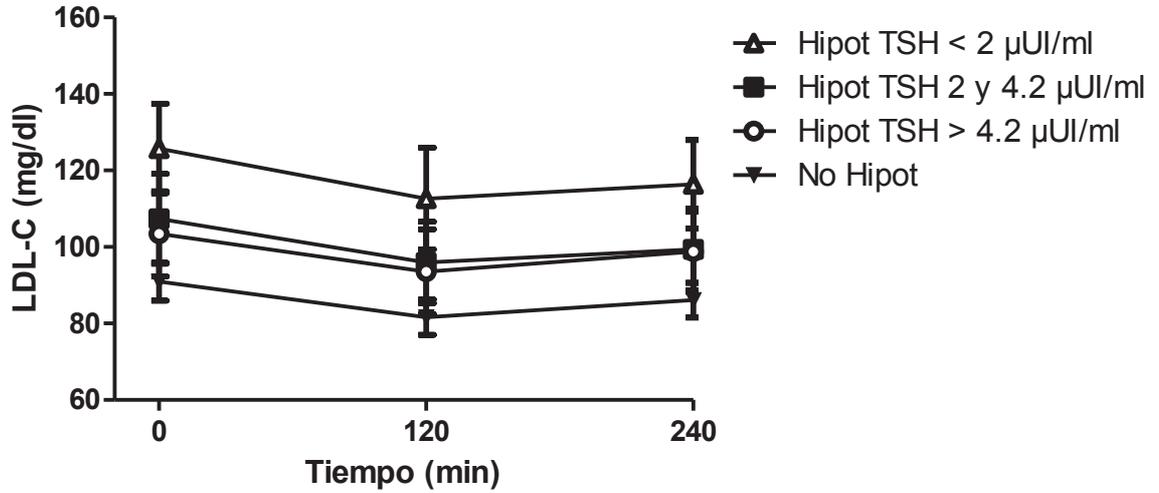


Figura15: Valores plasmáticos de LDL colesterol (mg/dl) a tiempo 0, 120 y 240 minutos en pacientes hipotiroideos con TSH < 2 µUI/ml (triángulos vacíos, n=12), pacientes hipotiroideos con TSH entre 2 – 4.2 µUI/ml (cuadrados llenos, n=11), pacientes hipotiroideos sin tratamiento al momento del análisis con TSH > 4.2 µUI/ml (círculos vacíos, n=8) y no hipotiroideos (triángulos llenos, n=24). Los valores se expresan como la media ± EEM.

Comparación de la trigliceridemia postprandial en los grupos estudiados de acuerdo a valores de TSH

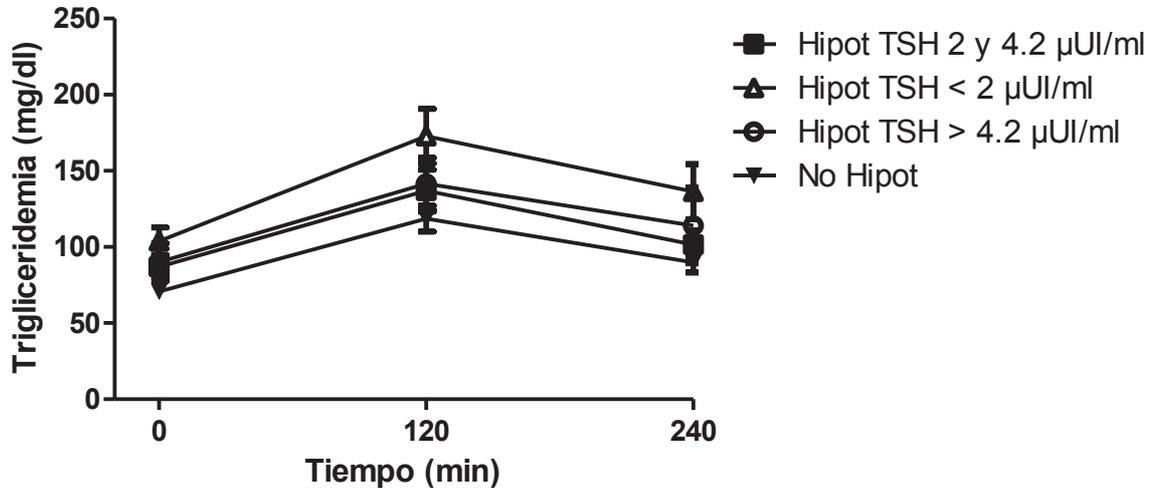


Figura16: Valores plasmáticos de triglicéridos (mg/dl) a tiempo 0, 120 y 240 minutos en pacientes hipotiroideos con TSH < 2 µUI/ml (triángulos vacíos, n=12), pacientes hipotiroideos con TSH entre 2 – 4.2 µUI/ml (cuadrados llenos, n=11), pacientes hipotiroideos sin tratamiento al momento del análisis con TSH > 4.2 µUI/ml (círculos vacíos, n=8) y no hipotiroideos (triángulos llenos, n=24). Los valores se expresan como la media ± EEM.

DISCUSIÓN

Es importante considerar al hipotiroidismo subclínico, no como una entidad separada, sino como una expresión más atenuada y en continuidad con el hipotiroidismo clínico⁽³³⁾, mostrando también la importancia que tienen estas patologías con el metabolismo de lípidos, afectando así los niveles séricos. Se ha determinado que en condiciones normales de las hormonas tiroideas, el metabolismo lipoproteico se halla regulado de forma coordinada a nivel de la síntesis y catabolismo, como así también la síntesis de TSH se produce en forma relativamente estable⁽³⁴⁾. Este balance es muy delicado y puede distorsionarse frente a un déficit o exceso de las hormonas tiroideas⁽³³⁾, manifestándose cambios en la composición de lipoproteínas⁽³⁵⁾. En muchas oportunidades se discutió acerca de si el hipotiroidismo subclínico debería o no tratarse⁽⁵²⁾, en un estudio neozelandés⁽⁵³⁾ de características similares al presente, se evaluaron los efectos fisiológicos que llevaron a la reducción de los niveles lipídicos en pacientes con hipotiroidismo subclínico, antes y después del tratamiento con levotiroxina.

La propuesta del presente trabajo fue determinar la concentración de las diferentes fracciones lipídicas y observar su respuesta metabólica cuando están acompañado por hipotiroidismo y a su vez comparar entre los diferentes subgrupos de acuerdo a la concentración de TSH el papel que cumplen las hormonas tiroideas en el metabolismo lipídico, entre ellos cuando los pacientes se encuentran medicados con levotiroxina.

En el presente estudio se investigó los efectos de una sobrecarga alimentaria rica en lípidos (OFTT), en 67 mujeres que asistieron al Servicio de Endocrinología del Hospital Dr. Lucio Molas, de la ciudad de Santa Rosa (La Pampa) las cuales brindaron su consentimiento. Del grupo de estudio mencionado, 38 tenían diagnóstico de hipotiroidismo y 29 correspondían a mujeres sanas eutiroideas (grupo control). Se excluyeron aquellos pacientes hipotiroideos y eutiroideos que presentaban hipertrigliceridemia basal ($TG \geq 150$ mg/dl). Se evaluó la concentración en plasma en el estado basal y postprandial de las diferentes fracciones lipídicas; colesterol total (CT), lipoproteína de alta densidad (HDL-C), lipoproteína de baja densidad (LDL-C) y triglicéridos (TG).

Dada la importancia de los valores de lípidos en la lipemia postprandial ^(53, 54), y su importancia en los incidentes CVC ⁽⁵⁵⁾ se presenta a continuación, la discusión de cada una de las fracciones estudiadas.

No se encontraron diferencias entre grupos en cuanto a variables antropométricas como edad, peso, perímetro de cintura, IMC y también el estilo de vida como el sedentarismo y el tabaquismo.

Este trabajo ofrece como aporte científico el hallazgo de diferencia significativa en los valores de LDL-C y TG en estado basal y postprandial en el grupo de pacientes hipotiroideos.

COLESTEROL TOTAL (CT)

Tanto a nivel basal como postprandial no se registraron diferencias significativas en el colesterol total entre grupo testigo y control, excepto cuando se separó según valores de TSH, mostrándose una diferencia significativa en el grupo de TSH < 2μUI/ml.

Estudios actuales ⁽⁵⁶⁾ (año 2011) indican que observaron prevalencia de diagnóstico de hipotiroidismo en pacientes con hipercolesterolemia, lo cual nos plantea si el problema es a la inversa, es decir si el hipotiroidismo es el causante de la hipercolesterolemia.

A diferencia del grupo de estudio eran solo de género femenino, otros trabajos ⁽⁵⁷⁾, en los cuales los sujetos de estudios son hombres y mujeres se observaron diferencias significativas en las variables CT, lo cual podría indicar que las diferencias de género podrían llegar a ser un diferenciador en los niveles basales de éstos lípidos en los pacientes estudiados.

Otro de los factores que tendría gran importancia analizar es el tipo de prueba alimentaria realizada a los pacientes, ya que existen trabajos que han determinado lípidos en 6 puntos del día previamente establecidos y a su vez observando la hiperlipemia familiar combinada ⁽⁵⁸⁾, a diferencia de nuestro trabajo el cual es un test de 4 horas, al igual que el utilizado por Weiss y col ⁽⁵⁹⁾, considerando también la composición del alimento en el ensayo.

HDL-COLESTEROL

Diferentes investigaciones han reportado trabajos que dan importancia al carácter ateroprotector de las HDL-C ⁽⁶⁰⁾. En nuestro estudio, al igual que otros autores ^(29, 61, 62),

no se encontraron diferencias significativas entre grupos, en los niveles de lipoproteína de alta densidad (HDL-C) en el estado basal. Un estudio griego ⁽⁶³⁾ menciona que HDL-C resultó significativo en pacientes antes y después de recibir tratamiento con levotiroxina. A diferencia del presente estudio Rezzónico y col ⁽³¹⁾ evaluaron la presencia de insulino resistencia (IR) con TSH normal alta o normal baja determinando que no se registró significancia estadística en la fracción HDL-C. Sin embargo otros autores ^(33, 57, 64) reportaron que los niveles de HDL-C pueden hallarse levemente disminuidos o inalterados. Aún así cabe destacar que en el presente trabajo los estudios fueron desarrollados solamente en mujeres, a diferencia de otro estudio ⁽⁶⁵⁾ en el cual se evaluaron tanto a hombres como a mujeres, además de que se observó también otro factor, como es la hipertensión arterial. Esto pone en discusión tanto el género como el papel que cumple la hipertensión arterial en el trastorno lipídico.

LDL-COLESTEROL

El potencial aterogénico atribuido a la lipoproteína de baja densidad (LDL-C) es bien conocido desde hace décadas ⁽⁶⁶⁾. Cuando se analizaron los niveles de LDL-C basal se observó, al igual que Brenta ⁽³⁵⁾ y Gay ⁽⁶¹⁾, un claro aumento de los niveles en aquellos pacientes con hipotiroidismo, dicha observación fue también reportada por otro estudio ⁽⁶⁷⁾. Este comportamiento fue publicado también en otros estudios ^(64, 68). Un estudio italiano demostró diferencias significativas entre grupos de hipotiroideos y personas sanas, antes y después de tratamiento con levotiroxina ⁽⁶⁹⁾. Sin embargo en un estudio con mujeres, realizado por Rezzónico y col. ⁽³¹⁾, se menciona que el LDL-C no es significativamente distinto respecto del grupo control.

TRIGLICERIDEMIA

Cuando se analizó la trigliceridemia en pacientes con concentraciones < 150mg/dl, se observó al igual que Nikkilä y Kekki ⁽⁷⁰⁾ que los niveles basales se encuentran significativamente aumentados, éste comportamiento también fue reportado en otros estudios ^(71, 72), a diferencia de otros trabajos ^(29, 51), en los cuales no se observaron cambios significativos en dicha variable.

La trigliceridemia también fue evaluada en el estado postprandial y se encontró significancia estadística en los tiempos 120 y 240 min, éste comportamiento también fue descrito en otro estudio ⁽⁷¹⁾ tanto en el estado basal como postprandial, y se realizó utilizando un test de 8 horas, sólo en hombres, separados en tres grupos, un control, otro con síndrome metabólico y otro con hipertensión arterial. Esto deja una posible evidencia de que ambos test responden de manera similar a la hora de evaluar, a lo largo del tiempo, los niveles de lípidos en sangre. El interrogante del test adecuado para evaluar la respuesta lipídica en pacientes fue planteado en un trabajo de Paglialunga y Cianflone ⁽⁷³⁾ en el cual se busca abrir el debate acerca del tipo de test que se debería utilizar.

METABOLISMO LIPÍDICO EN DIFERENTES GRUPOS DE ACUERDO VALOR DE TSH

Cuando se analizó el grupo de hipotiroideos y se lo dividió en los subgrupos correspondientes a los diferentes valores de TSH, no se registraron cambios significativos entre éstos, el cual pudo observarse en el análisis gráfico y estadístico en el estado postprandial, que el subgrupo correspondiente a valores de TSH < 2 μ UI/ml (A1.1) es el que posee mayores niveles de todos los lípidos estudiados colesterol total (CT), lipoproteína de alta densidad (HDL-C), lipoproteína de baja densidad (LDL-C) y triglicéridos (TG). El metabolismo lipídico en pacientes hipotiroideos, compensados bajo tratamiento con levotiroxina (TSH < 4.2 μ UI/ml), indicaban que el sólo antecedente de estar tratados no modifica el estado de riesgo CVC basal y postprandial como lo indican diversos autores ^(32, 73), incluso en un estudio con niños ⁽⁷⁴⁾. Autores de la clínica Mayo ⁽⁷⁵⁾ mencionan que el hipotiroidismo está asociado con un incremento en el estado basal de valores de CT, HDL-C y TG, como así también un incremento de apolipoproteína A-I, B-100 y Lp(a) las cuales no fueron analizadas en nuestro estudio demostrando la importancia del adecuado tratamiento para reducir el riesgo CVC. Sin embargo algunos autores ⁽⁶⁷⁾ mencionan que los valores de lípidos, en el HS tienen cierta discordancia.

CONCLUSIÓN

Se incluyeron en el estudio 31 pacientes que cumplían criterios diagnósticos para hipotiroidismo y 24 individuos sin hipotiroidismo, haciendo un total de 55 sujetos. No hubo diferencias entre el grupo testigo y el grupo control respecto a la edad, peso, perímetro de cintura, IMC, antecedente de tabaquismo y sedentarismo.

Se determinó en el presente estudio que los niveles de colesterol total y LDL-C basal y en estado postprandial estudiados en ambos grupos no difieren significativamente, excepto en el grupo de pacientes hipotiroideos con TSH $< 2\mu\text{UI/ml}$ respecto del grupo control.

Se observó una mayor respuesta en la trigliceridemia en estado basal y postprandial en los tiempos 120 y 240 minutos respectivamente en los hipotiroideos. Los pacientes con hipotiroidismo subclínico (HS) (tratados con TSH $< 2\mu\text{UI/ml}$) tenían niveles más elevados de triglicéridos basales y postprandiales. No hubo diferencias en el HDL-C, ni en la prevalencia entre grupos de poseer HDL-C $< 50\text{mg/dl}$.

El análisis de los datos sugiere que las hormonas tiroideas tienen influencia en los valores de lípidos basales, como es el caso de CT, LDL-C y TG, en el grupo de hipotiroideos tratados con TSH $< 2\mu\text{UI/ml}$, los cuales se mostraron significativamente elevados en éstos dos últimos. En dicho análisis se observa que aquellos pacientes con TSH $< 2\mu\text{UI/ml}$ muestran valores más elevados de lípidos basales, en cambio el grupo de hipotiroideos tratados y con TSH entre 2 - 4.2 $\mu\text{UI/ml}$, no mostraron diferencias significativas respecto del grupo control en ninguno de los lípidos analizados. Esto nos llevó a pensar que la población de hipotiroideos se encuentra con mayor prevalencia de presentar patologías en el metabolismo lipídico, respecto de sujetos sanos.

A partir de los resultados, se puede concluir que los individuos hipotiroideos, están expuestos a concentraciones apreciablemente elevadas de triglicéridos durante más tiempo en la sangre, con lo cual se incrementaría el riesgo de producirse lesiones y procesos inflamatorios en las paredes arteriales, dando lugar al desarrollo de aterosclerosis, e incluso la inflamación crónica leve de la tiroides, descrito por Türemen⁽⁷⁶⁾ en uno de sus trabajos.

Cabe destacar, que aunque no fue objetivo de esta investigación, sería importante observar los remanentes de lipoproteínas como se realizó en otros estudios^(77, 78) luego del reemplazo con levotiroxina en pacientes con hipotiroidismo subclínico, ya que se ha

observado la posibilidad de la elevación preexistente de los niveles de lípidos en el HS (79).

Es importante informar a la población sobre los riesgos a los cuales están sujetos aquellas personas con antecedentes de hipotiroidismo, dada la importancia que implica ésta falencia en el metabolismo lipídico, debido a que se observa dificultad en el aclaramiento tanto basal como postprandial de LDL-C y TG principalmente, ya que son uno de los componentes más relevantes a la hora de hablar de Hiperlipemia Postprandial.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) Fernández-Brito Rodríguez et al. Aterosclerosis, colesterol y pared arterial: Algunas reflexiones. Rev Cubana Invest Biomed 1999. Vol 18; 169-175.
- 2) Urzúa C. Dislipidemias: Trastornos del metabolismo de los lípidos. Servicio de Nutrición y Diabetes, Hospital del Salvador Facultad de Medicina de la Universidad de Chile.
- 3) Wikipedia, enciclopedia electrónica. Metabolismo de lipoproteínas. 2011. <http://www.news-medical.net/health/Lipoprotein-Metabolism-%28Spanish%29.aspx>
- 4) Richard N. Fogoros, M.D. Lipoproteins. Heart Health Center 2011. <http://heartdisease.about.com/od/cholesteroltriglyceride1/g/Lipoproteins.htm>
- 5) Lipoproteína de muy baja densidad. Enciclopedia electrónica Wikipedia. Licencia: Creative Commons Attribution-Share Alike 3.0 Unported.
- 6) Lipoproteínas sanguíneas: tipos e importancia. Fuente: <http://www.monografias.com/trabajos16/lipoproteinas-sanguineas/lipoproteinas-sanguineas.shtml>
- 7) Ford E. S. et al. Increasing prevalence of the metabolic among U.S. adults. Diabetes Care. 2004; Vol 27: 2444-2449
- 8) Lipoproteína. Enciclopedia electrónica Wikipedia. Artículo actualizado por última vez 30 junio de 2011. <http://es.wikipedia.org/wiki/Lipoprote%C3%ADna>
- 9) American Heart Association. Valores recomendados de HDL y LDL colesterol para la prevención de aterosclerosis.
- 10) Sánchez de Medina, F. Patología molecular de las HDL. Ars Pharmaceutica. 2000: vol 41:1; 59-65.
- 11) Tall AR, Dammerman M y Breslow JL. Disorders of lipoprotein Metabolism in Molecular basis of cardiovascular disease. 413-427.
- 12) Zavala C. Dislipidemia y atherosclerosis coronaria. En: Beregovich J, et al. 1996. Visual Ediciones. 349-368

- 13) Krauss RM et al. Identification of multiple subclasses of plasma low density lipoprotein in normal humans. *J Lipid Res.* 1982. Vol 23; 97- 104.
- 14) Austin MA et al. Low density lipoprotein subclass patterns and risk of myocardial infarction. *JAMA*, 1998. Vol 260; 1917-21.
- 15) Selby JV et al.: LDL subclass fenotypes and the insulinoreistence syndrome in woman. *Circulation*, 1993. Vol 88; 381-387.
- 16) Steimberg D et al. Beyond cholesterol. Modifications of low density lipoprotein cholesterol that increase is atherogenicity. *N Egl J Med*, 1989. Vol 320; 915-94.
- 17) Rosengren A et al. Lipoprotein (a) and coronary heart disease: A prospective case-control study in general population sample of middle aged men. *BJM* 1990. Vol 301; 1248-1251.
- 18) Paliski W et al. Antiserum and monoclonal antibodies specific for epitopes generated during oxidative modification of low-density lipoprotein. *Atherosclerosis*, 1990. 10: 325.
- 19) Yla-Hertula et al. Evidence of the presence of oxidatively modifield low density lipoprotein in atherosclerotic lesions of rabbit and man. *J Clin Invest* 1989. 84: 1086.
- 20) Review of the Literature: General outline of lipoprotein metabolism. <http://ethesis.helsinki.fi/julkaisut/laa/kliin/vk/ilmonen/2luku.html>
- 21) Expert Panel Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Sumary of the Second Report of the National Cholesterol Education Program (NECP) and ATP II – *JAMA*. 1993, Vol 269:3 015-3023.
- 22) Hulley SB. The US National Education Program Adult treatment guidelines. *Drugs* 1988. Vol 36; 100-104.
- 23) Keys A et al. Serum-Cholesterol response to changes in dietary lipids. *Am J Clin Nutr* 1966. Vol 19; 175-181.
- 24) Connor WE et al. The dietary treatment of hyperlipidemia. Symposium on lipids disorders. *Med Clin of Norh Am* 1982, Vol 66: 485- 517.

- 25) James Hutton Institute (and Mylnefield Lipid Analysis), Invergowrie, Dundee (DD2 5DA), Scotland. <http://lipidlibrary.aocs.org/lipids/lipoprot/index.htm>
Updated: March 14th, 2011.
- 26) Ordovás JM. Genética de las hiperlipemias. En: Carmena R y Ordovás JM. Hiperlipemias clínica y tratamiento. 1999 Ed. Doyma SA págs 33- 39.
- 27) Seppo Y. Evidence for the Presence of Oxidatively Modified Low Density Lipoprotein in Atherosclerotic Lesions of Rabbit and Man. Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Medicine, University of California, California 92093-0613.
- 28) Calvo Miguel. Libro: Bioquímica de los Alimentos. Facultad de Veterinaria de la Universidad de Zaragoza.
- 29) Jack DeRuiter. THYROID HORMONE TUTORIAL: THYROID PATHOLOGY. Endocrine Module (PYPP 5260), Thyroid Section, Spring 2002.
- 30) Enciclopedia en línea, Wikipedia: Hipotiroidismo <http://es.wikipedia.org/wiki/Hipotiroidismo> Última actualización de artículo: Julio de 2011.
- 31) Rezzónico J et. al. TSH Normal Alta: Su relación con bajo HDL-Colesterol en mujeres con resistencia a la insulina con independencia de otros posibles factores concurrentes. Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo. Vol 45, N° 5.
- 32) Basteine PA et al. Clinical and pathological significance of asymptomatic atrophic thyroiditis. A condition of latent hypothyroidism. Lancet 1967. Vol 1: 915-8.
- 33) Basteine PA et al. Preclinical hypothyroidism: a risk factor for coronary heart-disease. Lancet 1971. Vol 1: 203-4.
- 34) Liberopoulos E.N. y Eliaf M.S. Dyslipidemia in patients with thyroid disorders. HORMONES 2002. Vol 4: 218 – 223.
- 35) Brenta G. Hipotiroidismo y el sistema cardiovascular. Rev Fed Arg Cardiol 2006; Vol 35: 164-175.

- 36) Economidou F. et al. Thyroid function during critical illness. HORMONES 2011. Vol 2: 117-124.
- 37) Leonidas H. Duntas. Review: Thyroid disease and lipids. THYROID. 2002. Vol 12, N° 4.
- 38) Duntas H. Leonidas. Tiroides y Lípidos: reevaluación. Thyroid International. 2004.
- 39) Pearce M. D. and Elizabeth N. Hypothyroidism and dislipidemia: Modern concepts and approaches. Current Cardiology Reports. 2004. Vol 6: 451- 456.
- 40) Kloury et al. Postprandial metabolic and hormonal responses of obese dyslipidemic subjects with metabolic syndrome to test meals, rich in carbohydrate, fat or protein. ElSevier. 2010. Vol 210; 307-313.
- 41) Brenta G, Berg G, Zago V, Muzzio M L, Schnitman M, Sinay I, Arias P and Schreier L. Proatherogenic Mechanisms in Subclinical hypothyroidism: Hepatic lipase activity in relation to the VLDL remnant IDL. Thyroid. 2008. Vol 18: 1233-1236.
- 42) Olivares J. L. Texto de la Cátedra Anatomía y Fisiología Humana de la Carrera Licenciatura en Química.
- 43) Brenta G, Berg G, Arias P., Zago V, Schnitman M, Muzzio M, et al. Lipoprotein Alterations, Hepatic Lipase Activity, and Insulin Sensitivity in subclinical Hypothyroidism: Response to L-T₄ Treatment. Thyroid 2007. Vol 17; 453-460.
- 44) Barriga – Troyo. París. Obesidad y dislipemias. Gac. Med Méx. 2004, Vol 140: 49-58.
- 45) Olival J. M. et al. Prevalencia de hipotiroidismo subclínico y su relación con dislipidemia y enfermedad cardiovascular.
- 46) Olivares J.L., Ñancuqueo E., Carballo L., Vendramini S., Oliveto D., Demaría C., Mayer M., Gazzaniga P., Zapata S., Tasone M., Aguilera P. Respuesta lipídica postprandial de los individuos de acuerdo a su estado ponderal. Presentado en la Jornada de Ciencia y Técnica de la UNLPam, 21 de Octubre 2010.

- 47) Akanji AO, Nzegwu AA, Agbedana EO. Some determinants of postprandial lipaemia in Nigerian diabetic and non-diabetic subjects. Br J. Nutr. 1992; Vol 68:153-162.
- 48) Rezzónico J., Rezzónico M., Bringa J. y Pusiol E. TSH Normal alta: su relación con bajo HDL-Colesterol en mujeres con resistencia a la insulina con dependencia de otros posibles factores concurrentes. Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo. 2008. Vol 45; 195-205.
- 49) Akira T. Postprandial Hyperlipidemia and Atherosclerosis. Journal of Atherosclerosis and Thrombosis 2004; Vol 11: 322-329.
- 50) Chon J. S. Postprandial lipemia and remnant lipoproteins. Clinics in Laboratory Medicine 2006; Vol 26:773-786.
- 51) Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD) <http://www.alad-latinoamerica.org/>
- 52) ATP III – Adult Treatment Panel III. Reference values: 102 cm in men and 88 cm in non-diabetics. National Institutes of Health. The practical guide. Identification, evaluation and treatment of overweight and obesity in adults. NIH Publication 2000. 00-4084.
- 53) Laryea E. A. Subclinical hypothyroidism to treat or not treat. Canadian Family Physician. 1993. Vol 39; 1997-2003.
- 54) Meier C et al. TSH-Controlled l-thyroxine therapy reduces cholesterol levels and clinical symptoms in subclinical hypothyroidism: A double blind, placebo-controlled trial (based thyroid study). 2001. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. Vol 86; 4860-4866.
- 55) Cohn J. S. Postprandial Lipemia and Remnant Lipoproteins. Clin Lab Med. 2006. Vol 26; 773-786.
- 56) Boquist S. et al. Alimentary lipemia, postprandial triglyceride-rich lipoproteins, and common carotid intima-media thickness in healthy, middle-aged men. Circulation 1999. Vol 100; 723-728.
- 57) Agarwal S. et al. The association of chronic kidney disease and metabolic syndrome with incident cardiovascular events: multiethnic study of

- atherosclerosis. Hindawi Publishing Corporation Cardiology Research and Practice. 2011. Vol 2012; 8 pages.
- 58) Tagami T. et al. Multi-center study on the prevalence of hypothyroidism in patients with hypercholesterolemia. *Endocrine Journal* 2011; Vol 58; 449-457.
- 59) Weiss et al. Reproducibility of postprandial lipemia tests and validity of an abbreviated 4-hour test. *NIH Public Access*. 2008; vol 57(10): 1479-1485.
- 60) Jen-Jung Pan et al. Prevalence of metabolic síndrome and risks of abnormal serum alanine aminotransferase in hispanics: a population-based study. *Plos One* 2011; vol 6: 6 pages.
- 61) Gay et al. The Colorado thyroid disease prevalence study. 2000; Vol 160:526-534.
- 62) Bartual A., Carmena R. et al. Efecto del género y de la obesidad en la lipemia postprandial en sujetos sanos normolipidémicos no diabéticos y sujetos con hiperlipemia familiar combinada. *Rev Clin Esp*. 2006; Vol 206(5):213-219.
- 63) Barros de Castro A. V. et al. Clinical and laboratory evaluation of hyperlipemic and hypothyroid patients. *Arq Bras Cardiol* 2001, Vol 76; 123-126.
- 64) Eftathiadou et al. Lipid profile in subclinical hypothyroidism: is L-thyroxine substitution beneficial?. *European Journal of Endocrinology*. 2001, Vol 145; 705-710.
- 65) Jalalzadeh M. et al. Prevalence of metabolic síndrome in a hemodialysis population. *Iranian Journal of Kidney Diseases*. 2011; Vol 5: 248-254.
- 66) Donald B Zilvermist. Atherogenesis: A postprandial phenomenon. *Circulation*. 2011; Vol 60; 473-484.
- 67) Forga L et al. Modificaciones lipídicas en el hipotiroidismo subclínico. Evolución según se corrijan o no los niveles de TSH. *ANALES*.
- 68) Diekman M. J. M. et al. Changes in plasma low-density lipoprotein (LDL)- and High-Density lipoprotein cholesterol in hypo- and hyperthyroid patients are related to changes in free thyroxine, not to polymorphisms in LDL Receptor or cholesterol ester transfer protein genes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2000. Vol 85; 1857-1862.

- 69) Caraccio N., Ferrannini E. and Monzani F. Lipoprotein profile in subclinical hypothyroidism: response to levothyroxine replacement, a randomized placebo-controlled study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2002. Vol 87; 1533-1538.
- 70) Nikkilä and Kekki. Plasma triglyceride metabolism in thyroid disease. *The Journal of Clinical Investigation*. 1972; Vol 51: 2103-14.
- 71) Kolovou G. D. et al. Lipids in health and disease. *BioMed Central*. 2005: Vol 4:21.
- 72) Lai Y. et al. The relationship between serum thyrotropin and components of metabolic syndrome. *Endocrine Journal*. 2011; vol 58: 23-30.
- 73) Paglialunga S. and Cianflone K. Regulation of postprandial lipemia: an update on current trends. *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* 2007; vol 32: 61-75.
- 74) Paoli-Valeri M. et al. Perfil lipídico aterogénico en niños con hipotiroidismo subclínico. *An Pediatr (Barc)* 2005; vol 62: 128-134.
- 75) Martínez-Triguero M. et al Effect of thyroid hormone replacement on lipoprotein(a), lipids, and apolipoproteins in subjects with hypotiroidism. 1998: vol 73; 837-841.
- 76) Türemen E. E. et al. Endothelial dysfunction and low grade chronic inflammation in subclinical hypothyroidism due to autoimmune thyroiditis. *Endocrine Journal* 2011: Vol 58; 349-354.
- 77) Arishima et al. Effect to levo-thyroxine replacement on postprandial hyperlipidemia in patients with subclinical hypothyroidism. *Bullein of the Osaka Medical College*. 2010; Vol 56: 41-48.
- 78) Weintraub M. et al. Thyroxine replacement therapy enhances clearance of chylomicron remnants in patients with hypothyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1999; Vol 84: 2532-2536.
- 79) Pejic R. N. and Lee D. T. Hypertriglyceridemia. *JABFM* 2006. Vol 19; 310-316.