



**UNIVERSIDAD DE CANTABRIA
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA Y PSIQUIATRÍA**

Tesis Doctoral

**Análisis de la concentración plasmática de tirotrópina
como variable predictora de enfermedad cardiovascular
en los varones mayores de 50 años: La Cohorte Camargo**

Giusi Alessia Sgaramella

**Tesis presentada para aspirar al grado de Doctor por la Universidad de Cantabria,
realizada bajo la co-dirección del Profesor Dr. José Manuel Olmos Martínez, el
Profesor Dr. José Luis Hernández Hernández y el Dr. Emilio Pariente Rodrigo**

Santander, 2017

D. José Manuel Olmos Martínez, Profesor Titular de la Universidad de Cantabria, D. José Luis Hernández Hernández, Profesor Asociado del Departamento de Medicina y Psiquiatría de la Facultad de Medicina de la Universidad de Cantabria y D. Emilio Jesús Pariente Rodrigo, Doctor en Medicina por la Universidad de Cantabria.

CERTIFICAN: Que el trabajo: “ANÁLISIS DE LA CONCENTRACIÓN PLASMÁTICA DE TIROTROPINA COMO VARIABLE PREDICTORA DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR EN LOS VARONES MAYORES DE 50 AÑOS: LA COHORTE CAMARGO” que presenta D^a Giusi Alessia Sgaramella ha sido realizado bajo nuestra dirección, y que reúne los requisitos de originalidad necesarios para poder ser presentado como Tesis Doctoral al objeto de que pueda optar al grado de Doctora en Medicina por la Universidad de Cantabria.

En Santander, a 24 de Marzo de 2017

D. José Manuel Olmos Martínez

D. José Luis Hernández Hernández

D. Emilio Jesús Pariente Rodrigo

AGRADECIMIENTOS

A mi Director de tesis, el Dr. Emilio Pariente, amigo y compañero, por haber confiado siempre en mí. Gracias por hacerme crecer como médico y como persona, por apoyarme y motivarme en todo lo que hago. Sin ti este trabajo no hubiera sido posible. Eres el alma de la “cueva”, siempre estaré allí para ayudarte en esta gran labor que es la Medicina de Familia.

A mis directores, el Dr. José Manuel Olmos Martínez y el Dr. José Luis Hernández Hernández, por la inestimable oportunidad que me han brindado de formar parte del equipo de investigación de la Cohorte Camargo y por haberme guiado con dedicación y cariño.

Al Servicio de Hospitalización Domiciliaria y en especial al Dr. Sanroma por alentarme y confiar en mí.

A los pacientes, sin cuya desinteresada colaboración este estudio no hubiera podido desarrollarse.

A mi compañera y amiga, la Dra. Ana Aguilera, por sus consejos, su ayuda y su ilusión en todos mis proyectos profesionales y personales.

A mis padres y hermano, por ser ejemplos de fuerza. A vosotros dedico mi vida, para que podáis sentirnos orgullosos a pesar de la distancia.

A César, por su amor, cariño y comprensión. Por ser el pilar de mis proyectos presentes y futuros. Y a mi hijo Luca por traer nuevas emociones a mi vida.

*Sei stato, sei, sarai la mia forza
Ti amo papà*

INDICE GENERAL

I. INTRODUCCIÓN	1
I.1. HIPOTIROIDISMO PRIMARIO Y SECUNDARIO	5
I.1.1. HIPOTIROIDISMO PRIMARIO	5
I.1.2. HIPOTIROIDISMO SECUNDARIO (CENTRAL)	7
I.2. CLÍNICA Y EXPLORACION FISICA	8
I.3. HIPOTIROIDISMO CLINICO Y SUBCLINICO	10
I.4. HIPOTIROIDISMO CLÍNICO Y SUBCLÍNICO: EL PROBLEMA DEL PUNTO DE CORTE DE LOS NIVELES PLASMÁTICOS	11
I.5. EVOLUCIÓN DEL CONOCIMIENTO SOBRE LA RELACIÓN ENTRE EL HIPOTIROIDISMO SUBCLINICO Y LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR	13
II. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	19
II.1. JUSTIFICACIÓN	21
II.2. HIPÓTESIS	23
II.3. OBJETIVOS	23
II.3.1. OBJETIVO GENERAL	23
II.3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	23
III. PARTICIPANTES Y MÉTODOS	25
III.1. PARTICIPANTES EN EL ESTUDIO	27
III.1.1. SUJETOS DEL ESTUDIO	27
III.1.2. INCLUSIÓN EN LA COHORTE CAMARGO	28
III.2. DISEÑO GENERAL Y TAMAÑO MUESTRAL	29
III.2.1. TAMAÑO MUESTRAL	30
III.2.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN	30
III.3. VARIABLES DEL ESTUDIO	31
III.3.1. DATOS DE FILIACIÓN	31
III.3.2. VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS Y DE ESTILO DE VIDA	31
III.3.3. VARIABLES CLÍNICAS Y PARÁMETROS ANALÍTICOS	32
III.3.4. VARIABLES DENSITOMÉTRICAS	35
III.3.5. VARIABLES RADIOLÓGICAS	35

III.3.5.1. Calcificación aórtica abdominal _____	35
III.3.5.2. Hiperostosis esquelética idiopática difusa _____	36
III.4. ORIGEN DE LOS DATOS _____	37
III.5. FUENTES POTENCIALES DE SESGO Y MEDIDAS ADOPTADAS _____	38
III.5.1. SESGO DE CONFUSIÓN _____	38
III.5.2. SESGO DE CLASIFICACIÓN _____	38
III.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO _____	39
III.6.1. FASES PREVIAS _____	39
III.6.2. ANÁLISIS DESCRIPTIVO _____	40
III.6.3. ANÁLISIS BIVARIANTE _____	40
III.6.4. AJUSTE DE VARIABLES CONFUSORAS _____	41
III.6.5. VALIDACIÓN DEL MODELO DE REGRESIÓN _____	41
III.7. CUESTIONES ÉTICAS _____	42
IV. RESULTADOS _____	43
IV.1. DISTRIBUCIONES DE LA CAA, TSH, 25-OHD Y LÍPIDOS PLASMÁTICOS _____	45
IV.1.1. DISTRIBUCION DE LA CAA _____	45
IV.1.2. DISTRIBUCION DE LA VARIABLE TSH _____	47
IV.1.3. DISTRIBUCION DE LA VARIABLE TSH Y 25-OHD _____	48
IV.1.4. DISTRIBUCION DE LOS LÍPIDOS PLASMÁTICOS _____	50
IV.2. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA MUESTRA _____	51
IV.3. ANÁLISIS BIVARIANTE _____	54
IV.3.1. CORRELACIONES SIGNIFICATIVAS DE LA TSH Y LA CAA _____	54
IV.3.2. RELACION CRUDA ENTRE LA TSH PLASMÁTICA Y LA CAA _____	55
IV.4. RELACIÓN ENTRE LA TSH PLASMÁTICA Y LA CAA, ESTRATIFICANDO POR LA EDAD _____	58
IV.4.1. RECTA DE REGRESIÓN LINEAL ENTRE LA TSH PLASMÁTICA Y LA CAA EN CADA TERCIL DE EDAD _____	58
IV.4.2. ANÁLISIS DE LA TSH PLASMÁTICA EN SUJETOS CAA (+) Y CAA (-) SEGÚN TRAMOS DE EDAD _____	59

IV.4.3. ANÁLISIS DE LA CAA SEGÚN LOS VALORES DE TSH PLASMÁTICA Y LOS TRAMOS DE EDAD _____	60
IV.4.4. REGRESIÓN LINEAL SIMPLE _____	60
IV.5. RELACIÓN ENTRE LA TSH Y LA CAA, AJUSTADA POR CONFUSORES _____	62
IV.5.1. VALIDACIÓN DEL MODELO DE REGRESIÓN _____	63
IV.6. RELACIONES ENTRE LA TSH PLASMÁTICA Y EL RESTO DE VARIABLES DE INTERES _____	64
IV.6.1. SÍNDROME METABÓLICO _____	64
IV.6.2. PERFIL LIPÍDICO _____	65
IV.6.3. VITAMINA D _____	66
IV.6.4. OTRAS VARIABLES _____	68
IV.7. RESUMEN DE LOS RESULTADOS MÁS RELEVANTES _____	69
V. DISCUSIÓN _____	71
V.1. TSH PLASMÁTICA Y SÍNDROME METABÓLICO _____	73
V.2. TSH PLASMÁTICA Y PERFIL LIPÍDICO _____	75
V.3. TSH PLASMÁTICA Y NIVELES DE 25-OHD _____	77
V.4. TSH PLASMÁTICA Y CALCIFICACIÓN AÓRTICA ABDOMINAL _____	79
V.5. CALCIFICACIÓN AÓRTICA ABDOMINAL: RESULTADOS ADICIONALES _____	81
V.5.1. CALCIFICACIÓN AÓRTICA ABDOMINAL Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR PREVALENTE _____	81
V.5.2. CALCIFICACIÓN AÓRTICA ABDOMINAL Y DEFICIENCIA DE VITAMINA D _____	82
V.5.3. CALCIFICACIÓN AÓRTICA ABDOMINAL Y DISMINUCIÓN DE LA DMO _____	82
V.6. APLICABILIDAD DE LOS RESULTADOS _____	85
V.7. DEBILIDADES Y FORTALEZAS DEL ESTUDIO _____	86
V.8. NUEVAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN _____	88
VI. CONCLUSIONES _____	89
VII. BIBLIOGRAFÍA _____	93
VIII. ANEXOS _____	111

INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Paciente con mixedema _____	8
Figura 2: Estudios de Cohortes prospectivas que constituyen el Thyroid Studies Collaboration _____	13
Figura 3: Relación hipotética entre la edad y la relevancia del hipotiroidismo subclínico como factor de riesgo de enfermedad coronaria _____	16
Figura 4. Hazard ratios para mortalidad coronaria (color negro) y evento coronario (color rojo) en relación con los niveles plasmáticos de TSH _____	18
Figura 5. Municipio de Camargo (Cantabria) _____	27
Figura 6. Pirámide de población del municipio de Camargo (1 de enero de 2016) _____	28
Figura 7. Sujetos del estudio _____	30
Figura 8. Imagen de calcificación de la aorta abdominal de un participante en el estudio, en una radiografía lateral de columna lumbar _____	36
Figura 9. Imagen de hiperostosis esquelética idiopática difusa de un participante en el estudio, en una radiografía lateral de columna torácica _____	37
Figura 10. Diagrama de barras para la calcificación aórtica según los puntos de la escala AAC-24 _____	46
Figura 11. Calcificación aórtica abdominal según los tramos de edad _____	46
Figura 12. Histograma de frecuencias para la variable TSH plasmática _____	47
Figura 13. Valor de la TSH plasmática según los tramos de edad _____	48
Figura 14. Valor de la 25-OHD plasmática según los tramos de edad _____	49
Figura 15. Valor plasmático de la 25-OHD en los meses del año _____	49
Figura 16. Recta de regresión lineal entre la TSH plasmática y la CAA _____	56
Figura 17. Gráfico boxplot de los valores de TSH plasmática según los terciles de calcificación aórtica _____	56
Figura 18. Calcificación aórtica abdominal según los percentiles de TSH plasmática _____	57
Figura 19. Rectas de regresión entre la TSH plasmática y la CAA, según tramos de edad _____	58
Figura 20. TSH plasmática según la presencia o no de CAA y según tramos de edad _____	59
Figura 21. Grado de calcificación según el nivel plasmático de TSH y según tramos de edad _____	60
Figura 22. Histograma de residuos tipificados en el modelo elaborado sobre sujetos ≥ 85 años _____	63
Figura 23. Síndrome metabólico y prevalencia de un valor de TSH plasmática por encima de la mediana _____	64

Figura 24. Recta de regresión lineal entre los valores plasmáticos de 25-OHD y TSH, en los sujetos con hipotiroidismo subclínico _____	67
Figura 25. Forest plot del análisis global y por subgrupos, para la asociación entre hipotiroidismo subclínico y el riesgo de síndrome metabólico (OR: odds ratio, CI: intervalo de confianza) _____	74
Figura 26. Autoinmunidad tiroidea en relación con los niveles de 25-OHD _____	78
Figura 27. Odds ratios para calcificación aórtica e infarto de miocardio _____	80
Figura 28. Análisis descriptivo de 5400 varones en relación con la calcificación aórtica abdominal, clasificados según los cuartiles de la escala AAC-24 _____	84

INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Etiología del hipotiroidismo _____	6
Tabla 2. Valores medios de la 25-OHD plasmática en cada estación del año _____	50
Tabla 3. Valores plasmáticos de los lípidos _____	50
Tabla 4. Variables antropométricas y de estilo de vida _____	51
Tabla 5. Variables clínicas y de laboratorio _____	52
Tabla 6. Consumo de fármacos con efecto cardiovascular _____	53
Tabla 7. Correlaciones significativas de la CAA _____	54
Tabla 8. Valor del coeficiente de regresión Beta asociado a la TSH plasmática respecto a la CAA, en diferentes estratos etéreos _____	61
Tabla 9. Valores del coeficiente Beta asociado a la TSH plasmática en diferentes estratos etéreos _____	62
Tabla 10. Valores de R ² y del estadístico Durbin-Watson _____	64
Tabla 11. Síndrome metabólico y valores plasmáticos de TSH _____	65
Tabla 12. Correlaciones de la TSH plasmática con los lípidos plasmáticos _____	65
Tabla 13. Valores plasmáticos de TSH según el nivel de 25-OHD considerado _____	66
Tabla 14: Correlaciones de la TSH plasmática con 25-OHD _____	67
Tabla 15. Asociaciones observadas en la muestra global y en diferentes estratos _____	69

ABREVIATURAS

- AAC-24 : Escala de 24 puntos para valoración de la calcificación aórtica abdominal
- ADMA : Dimetilarginina asimétrica sérica
- AF : Actividad física
- Anti-TPO : Anticuerpos antitiroideos circulantes dirigidos contra la peroxidasa tiroidea
- CAA : Calcificación aórtica abdominal
- CL : Columna lumbar
- CT : Columna torácica
- CV : Cardiovascular
- DBP : Proteína transportadora de vitamina D
- DISH : Hiperostosis esquelética idiopática difusa
- DM : Diabetes mellitus
- DMO : Densidad mineral ósea
- DXA : Absorciometría dual de rayos X
- DS : Desviación estándar
- ESM-1 : Endothelial cell specific molecule-1
- FG : Filtrado glomerular
- FIV : Factor de incremento de la varianza
- GB : Glucemia basal
- HDL-colesterol : Colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad
- HR : Hazard ratio
- HS : Hipotiroidismo subclínico
- HTA : Hipertensión arterial
- IC : Intervalo de confianza
- IMC : Índice de masa corporal
- IRC : Insuficiencia renal crónica

LDL- colesterol : Colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad

MDRD-4 : Modification of Diet in Renal Disease-4

NCEP ATP III : National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III

OR : Odds ratio

PCR : Proteína C reactiva

RCV : Riesgo cardiovascular

RR : Riesgo relativo

SM : Síndrome Metabólico

TAD : Tensión arterial diastólica

TAS : Tensión arterial sistólica

TG : Triglicéridos

THash : Tiroiditis de Hashimoto

RCV : Riesgo cardiovascular

TRH : Hormona liberadora de tirotrópina

TSH : Tirotrópina

T3 : Triyodotironina

T4 : Tiroxina

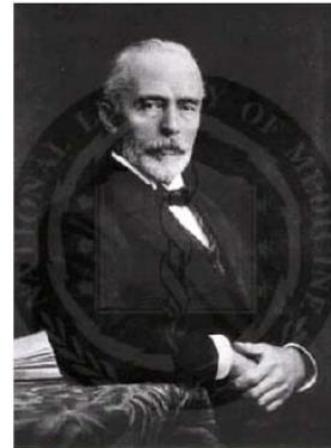
25-OHD : 25 hidroxicolecalciferol

I. INTRODUCCIÓN

There was edema of the skin... much serious effusion in the pericardium... the heart was large... the arteries were everywhere thickened, the larger ones atheromatous"

(Dr. William Smith Greenfield, 1878)

El hallazgo de una arteriosclerosis difusa en la autopsia de una mujer de 58 años fue publicado como un apéndice a la clásica descripción del mixedema de William Ord (1). Poco después, la hipótesis de una relación causal entre el hipotiroidismo y la aterosclerosis fue presentada en 1883 por Theodor Kocher (2), que observó la frecuente aparición de la enfermedad arteriosclerótica tras la extirpación del tiroides.



Emil Theodor Kocher 1841-1917

Desde entonces, numerosos estudios transversales y longitudinales han aportado una evidencia creciente sobre la relación entre el hipotiroidismo y la arteriosclerosis, contribuyendo a un mayor conocimiento de los efectos de la hormona tiroidea sobre los lípidos, el metabolismo de la homocisteína, la reactividad vascular y la tensión arterial.

El hipotiroidismo clínico guarda una fuerte relación con diversos factores mayores de riesgo cardiovascular, tales como la hipertensión arterial (HTA), la dislipemia, la inflamación sistémica y la resistencia insulínica (3). Sin embargo, la relación entre el hipotiroidismo

subclínico (HS) -definido por una TSH plasmática moderadamente elevada junto con una T4 libre normal- y la enfermedad cardiovascular no ha sido aún bien aclarada.

De hecho, los resultados son discrepantes (4), y entre otras cuestiones, no hay un acuerdo respecto al nivel plasmático de TSH que define el HS, lo cual ha conducido a una variabilidad en las prevalencias reportadas o incluso a resultados contradictorios (5). Otros aspectos de debate son la influencia real de la edad en dicha relación (6) y las importantes diferencias metodológicas entre los estudios, que han contribuido a mantener la controversia (4). Estas cuestiones serán abordadas a lo largo del presente trabajo de investigación.

I.1. HIPOTIROIDISMO PRIMARIO Y SECUNDARIO

I.1.1. HIPOTIROIDISMO PRIMARIO

El término hipotiroidismo primario hace referencia a la deficiencia hormonal causada por una disfunción intrínseca de la glándula tiroidea que interrumpe la síntesis y la secreción de T4 y de T3. En el *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES III), al analizar la población norteamericana mayor de 12 años entre los años 1988 y 1994, se observó una prevalencia del 0.3% de hipotiroidismo clínico y del 4.3% en el caso del HS (7). El *Colorado Thyroid Disease Prevalence Survey*, utilizando 5.0 mIU/L como límite superior de normalidad de TSH plasmática, mostró una prevalencia del 8.5% y del 0.4% para el HS y el hipotiroidismo clínico, respectivamente (8). Por su parte, en el estudio Framingham, un 5.9% de mujeres y un 2.3% de varones mayores de 60 años presentaron unos valores plasmáticos de TSH superiores a 10 mIU/L, de los cuales un 39% tenía niveles disminuidos de T4 (9).

A nivel mundial, la deficiencia de yodo en la dieta es la causa más frecuente de hipotiroidismo primario (10) (Tabla 1). Sin embargo, en los países con suficiencia de yodo en la dieta, es la tiroiditis crónica autoinmune -o tiroiditis de Hashimoto-, un proceso en el que la autoinmunidad condiciona una destrucción inflamatoria del tejido tiroideo, un infiltrado linfocítico con fibrosis y una alteración en la función glandular (11). En esta enfermedad, la inflamación glandular se debe principalmente a una alteración de la inmunidad mediada por linfocitos T (12), y son marcadores de la enfermedad los anticuerpos antitiroideos circulantes dirigidos contra la peroxidasa tiroidea (anti-TPO) y la tiroglobulina. Los estudios sugieren una base poligénica y los pacientes con esta enfermedad pueden presentar otros trastornos autoinmunes tanto endocrinos como no endocrinos.

Tabla 1. Etiología del hipotiroidismo**HIPOTIROIDISMO PRIMARIO**

- Déficit de yodo
- Tiroiditis:
 - o Tiroiditis crónica autoinmune:
 - Aislada
 - Asociada a enfermedades autoinmunes (DM, síndromes poliglandulares) o a síndrome de Down o de Turner
 - o Tiroiditis aguda
 - o Tiroiditis subaguda o enfermedad de Quervain
 - o Tiroiditis crónica leñosa de Riedel
- Enfermedades infiltrativas: histiocitosis, amiloidosis, cistinosis, etc.
- Agentes que deprimen la función tiroidea: alimentos (col, soja) o fármacos
- Yatrogénico: Cirugía, radioyodo, radioterapia
- Enfermedades mitocondriales
- Hemangioma

HIPOTIROIDISMO SECUNDARIO O CENTRAL

- Infecciones
- Tumores (en especial, craneofaringioma)
- Traumatismos
- Accidentes vasculares
- Enfermedades granulomatosas
- Radioterapia, cirugía
- Fármacos: Hormona de crecimiento, dopamina, glucocorticoides, octeotrida

Fuente: Modificado a partir de referencia n° 14

La resección quirúrgica de la glándula tiroides causa un hipotiroidismo previsible. El tratamiento del hipertiroidismo con yodo radiactivo destruye con frecuencia suficiente tejido tiroideo como para causar un hipotiroidismo postablación. La radioterapia con haz externo para el cáncer de cabeza y cuello también causa a menudo insuficiencia de la glándula tiroides. La exposición a contrastes radiológicos y agentes farmacológicos que contienen grandes cantidades de yodo (p. ej., amiodarona, algunos expectorantes, desinfectantes con povidona yodada) pueden alterar la producción de hormonas tiroideas.

Por otra parte, el litio inhibe la secreción de T4 y de T3, lo que causa hipotiroidismo en el 10% de los pacientes tratados. Otros fármacos que producen hipotiroidismo son el

interferón alfa, estavudina, talidomida, lenalidomida, imatinib, sunitinib, sorafenib, motesanib, bexaroteno, ipilimumab y aminoglutetimida (11,13).

Existen otras causas, infrecuentes, de hipotiroidismo primario. El hipotiroidismo congénito puede deberse a agenesia o disgenesia del tiroides o a mutaciones de los genes que codifican las enzimas que catalizan la síntesis de hormonas tiroideas, como NKX2.1/TTF 1 (que cursa con hipotiroidismo congénito, corea y neumopatía), TTF2 (implicada en el síndrome de Bamforth-Lazarus) o PAX8 (que cursa con la asociación de hipotiroidismo y malformaciones urinarias) (14).

Los trastornos infiltrativos, como la hemocromatosis, la amiloidosis, la esclerodermia y la tiroiditis fibrosa invasiva (tiroiditis de Riedel), pueden alterar la función tiroidea. La tiroiditis subaguda de Quervain y la tiroiditis postparto suelen causar un hipotiroidismo transitorio, y habitualmente son autolimitadas.

Finalmente, se puede producir un hipotiroidismo por consumo, en pacientes con hemangiomas que expresan la desyodasa de tipo 3, ocasionando una degradación acelerada de T4 y de T3 (15).

I.1.2. HIPOTIROIDISMO SECUNDARIO (CENTRAL)

El hipotiroidismo secundario o central se corresponde con una función deficitaria de la glándula tiroides, en este caso debida a una estimulación inadecuada de la glándula. El origen del trastorno se sitúa a nivel hipotalámico o hipofisario, ocasionando una producción de TRH insuficiente o en forma inactiva. El hipotiroidismo secundario es infrecuente y representa menos del 1% de los casos. Puede deberse a trastornos infiltrativos que afectan al hipotálamo, interfiriendo en la secreción de TRH, como la sarcoidosis, la hemocromatosis o

la histiocitosis. Las masas que comprimen el tallo hipofisario pueden impedir el transporte de TRH a través del sistema vascular hipofisario. La compresión de las células tirótropas por adenomas hipofisarios u otras masas en la silla turca puede inhibir la síntesis y la secreción de TSH. La cirugía y la radioterapia para tratar los adenomas hipofisarios pueden destruir las células tirótropas y provocar un hipotiroidismo secundario que se desarrolla como un componente del panhipopituitarismo. Otros trastornos asociados con hipotiroidismo secundario son la hipofisitis linfocítica (16), las metástasis hipofisarias de neoplasias malignas primarias, la apoplejía hipofisaria (17), el infarto hipofisario causado por una hemorragia masiva intraparto (síndrome de Sheehan) (18), y como complicación de un traumatismo craneoencefálico.

I.2. CLÍNICA Y EXPLORACION FISICA

Son síntomas de hipotiroidismo la fatiga, el letargo, el aumento de peso a pesar de una pérdida de apetito, la intolerancia al frío, la disfonía, el estreñimiento, la debilidad, las mialgias y artralgias, las parestesias, la sequedad de la piel y la alopecia (Figura 1). Adicionalmente existe un riesgo incrementado de enfermedad cardiovascular arteriosclerótica.

Figura 1. Paciente con mixedema

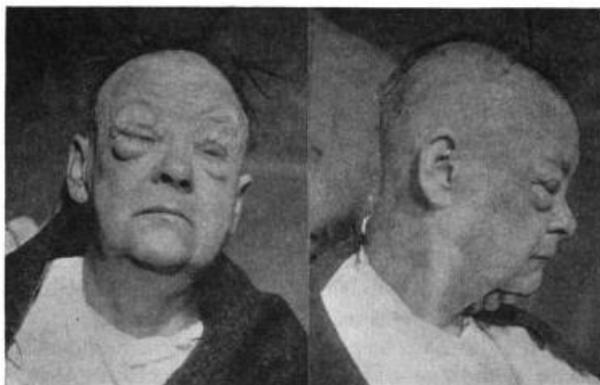


Fig. 244.—M. J. B. (M. 4197). Patient with severe myxedema associated with advanced nephritis.

Fuente: <http://www.jcrow.com/hypothyroidism.html>

Las mujeres pueden desarrollar pubertad precoz, menorragia, amenorrea y galactorrea. En el hipotiroidismo grave pueden observarse un síndrome del túnel carpiano, apnea del sueño, hiperplasia hipofisaria (por falta de inhibición hipotálamo-hipofisaria por la tiroxina, lo que origina sobreproducción de TRH) que puede ocurrir con o sin hiperprolactinemia, e hiponatremia (11). Las personas afectadas pueden tener depresión con iniciativa y sociabilidad limitadas, y unas deficiencias cognitivas que pueden oscilar entre lapsus leves de la memoria y el delirio, la demencia, las crisis comiciales y el coma.

La naturaleza inespecífica de la mayoría de estos síntomas dificulta el diagnóstico del hipotiroidismo frente a otras causas. Además, en la mayoría de los casos, su inicio es insidioso, lo que dificulta más su detección. Se han utilizado varias escalas (19,20) para evaluar la presencia y gravedad de los síntomas del hipotiroidismo, pero presentan, en general, una baja sensibilidad y especificidad (11).

El HS, a pesar de su denominación, que apunta a una ausencia de sintomatología, puede asociar síntomas generales, cognitivos, neuromusculares y cardiovasculares (21).

Los hallazgos de la exploración física varían con la edad de inicio y con la gravedad de la enfermedad. Los niños pueden presentar un retraso del crecimiento lineal a pesar del aumento de peso, una pubertad precoz o tardía y una pseudohipertrofia de los músculos. Los adultos pueden presentar bradicardia, hipertensión diastólica y una ligera hipotermia. La piel puede estar engrosada, seca, amarillenta y fría al tacto, debido a la vasoconstricción periférica. El adelgazamiento difuso del cuero cabelludo puede acompañarse de reducción de la zona lateral de las cejas. Las uñas pueden ser quebradizas y la exploración torácica puede revelar unos tonos cardíacos lejanos.

La exploración cervical puede mostrar distintos signos. Así, en la tiroiditis autoinmune, el tamaño de la glándula tiroidea puede ser normal, o bien mostrar un aumento difuso o una

atrofia, hasta el punto de ser difícil de palpar. Puede estar blanda y lisa con una textura lobular, o firme e irregular con una textura nodular variada. Las extremidades pueden mostrar un edema difuso sin fovea, causado por el depósito de glucosaminoglucanos. La exploración neurológica muestra un habla disártrica y lenta, así como una disminución difusa de los reflejos de los tendones profundos con un retraso marcado en la fase de relajación terminal (22).

I.3. HIPOTIROIDISMO CLINICO Y SUBCLINICO

El hipotiroidismo clínico (hipotiroidismo manifiesto) se caracteriza por un nivel elevado de TSH (normalmente >10 mUI/L), junto con un nivel sérico de T4 por debajo del límite inferior del intervalo de referencia.

Por su parte, en el HS los niveles de TSH tan sólo presentan un aumento moderado, y los de T4 libre se mantienen en el intervalo bajo-normal a normal (11,23). El HS es un trastorno común. Su amplio rango de prevalencia (4-10%), que aumenta en torno a la 3ª-6ª décadas de la vida, podría deberse a los valores de corte de TSH utilizados para definirlo y las diferencias en la edad, el sexo y la ingesta de yodo en la dieta en las poblaciones estudiadas (8), aspecto que será ampliado más adelante.

El HS es más prevalente en edades avanzadas y en las mujeres (7,8,24,25), así como en individuos de raza caucásica (7). En el 90% de los casos de HS, la TSH plasmática se sitúa en valores <10 mUI/L (7,26).

Otro aspecto a considerar es que tanto los individuos sanos como los diagnosticados de HS tienen una fluctuación circadiana en la concentración sérica de TSH (27,28). Se ha demostrado que el grado de variación en la TSH es menor en los sujetos con HS que en los

controles eutiroideos, y que dicha variación aumenta a medida que las concentraciones de TSH aumentan (29). El pico nocturno de la TSH sérica puede retrasarse en individuos que tienen turnos de trabajo de noche o después de un ejercicio intenso. Las fluctuaciones también se pueden objetivar en sujetos con patrones de sueño irregulares o con trastornos del estado de ánimo.

En alrededor del 60-80% de los casos, el HS se asocia con anticuerpos anti-TPO, un marcador de tiroiditis crónica autoinmune (30). La positividad de los anticuerpos anti-TPO no sólo confirma la etiología autoinmune, sino que también predice un mayor riesgo de progresión a hipotiroidismo clínico (11).

Antes de establecer el diagnóstico de HS deben descartarse otras causas de elevación de la TSH plasmática, como la recuperación de una enfermedad sistémica grave (21), la insuficiencia renal (31) o, especialmente en el anciano, una posible elevación aislada de la TSH que responde a mecanismos compensatorios por trastornos no tiroideos (32). Para algunos autores (33,34), una elevación leve de los niveles de TSH (4.0-7.0 mUI/L) en los ancianos mayores de 80 años, puede ser considerada como una adaptación fisiológica al envejecimiento.

I.4. HIPOTIROIDISMO CLÍNICO Y SUBCLÍNICO: EL PROBLEMA DEL PUNTO DE CORTE DE LOS NIVELES PLASMÁTICOS

Hay acuerdo en que el HS representa un defecto funcional leve y precoz de la glándula tiroidea (35) y probablemente forme parte del *continuum* de la función del tiroides, entre el eutiroidismo y el hipotiroidismo clínico (5). Sin embargo, definir una entidad subclínica exclusivamente sobre una base bioquímica ha generado una controversia que dura más de 20

años (4). En el núcleo del debate está la definición precisa del HS, relacionada directamente con el punto de corte o límite superior de normalidad de la TSH plasmática a partir del cual se considera que un sujeto padece un HS.

Las razones de esta discrepancia son diversas (5). En primer lugar, hay diferentes métodos de medición de la TSH, con amplias variaciones en cuanto a sensibilidad y especificidad. En segundo lugar, las poblaciones de referencia utilizadas para establecer el rango de normalidad son muy diferentes en relación con el consumo de yodo en la dieta, el consumo de anticonceptivos, la edad, el sexo, la presencia de anticuerpos antitiroideos y, como se ha sugerido recientemente (36), el tamaño ecográfico del tiroides. Por último, aceptar un grado de variabilidad intra-individual a lo largo del tiempo junto a una variabilidad inter-individual, implica necesariamente que una combinación TSH-T4 puede significar eutiroidismo en un sujeto e HS en otro (37).

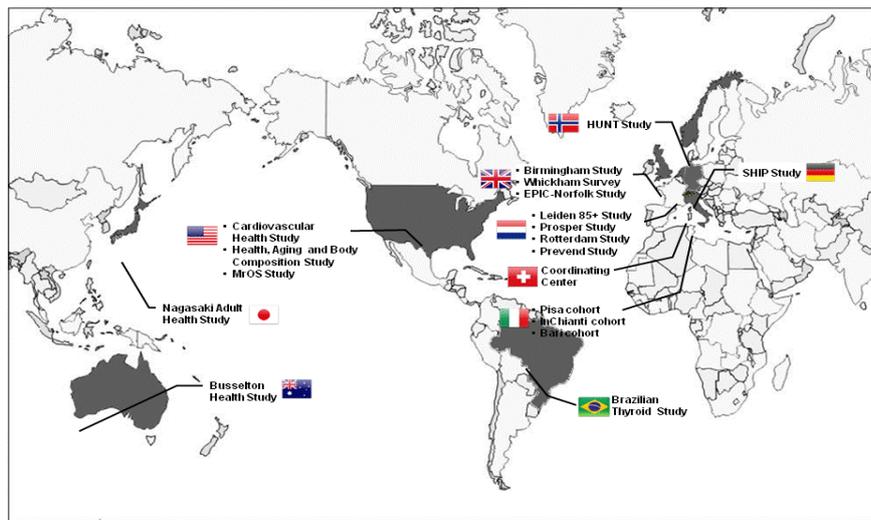
Ejemplos de puntos de corte utilizados en los estudios para definir el HS han sido 2.12 mUI/L (38), 2.8 mUI/L (39), 4 mUI/L en el Rotterdam Study (40), 4.1 mUI/L en el NHANES-III (7), ó 6 mUI/L en el Wickham Study (41).

Las consecuencias de utilizar un punto de corte u otro son evidentes: diferencias amplias en la prevalencia del HS y resultados discrepantes. Para solventar este problema, ha habido varias propuestas, como establecer un rango de normalidad entre 0.3-3.63 mUI/L, como ha sugerido la *National Academy of Clinical Biochemistry* en Alemania (36) o la propuesta de utilización de diferentes intervalos de TSH plasmática en función de la edad (42).

Sin embargo, en la actualidad una referencia obligada es el *Thyroid Studies Collaboration* (Figura 2), un consorcio que reúne 16 cohortes prospectivas internacionales.

Los trabajos de este grupo aportan una evidencia sólida y ayudan a solventar los clásicos problemas de la estandarización de los resultados, la potencia estadística y el punto de corte de la TSH plasmática (43), con la propuesta de un nivel plasmático de 4.5 mUI/L para definir un HS (44).

Figura 2: Estudios de Cohortes prospectivas que constituyen el *Thyroid Studies Collaboration*



Fuente: Referencia nº 43

I.5. EVOLUCIÓN DEL CONOCIMIENTO SOBRE LA RELACIÓN ENTRE EL HIPOTIROIDISMO SUBCLINICO Y LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

En la relación entre el HS y la enfermedad CV se han implicado numerosos mecanismos fisiopatológicos: niveles elevados de colesterol, marcadores de inflamación, niveles elevados de homocisteína, resistencia insulínica, incremento de las resistencias vasculares, rigidez arterial, alteración de la función endotelial y un estado de hipercoagulabilidad (45,46).

Asimismo, se ha observado la implicación de nuevos marcadores de riesgo CV relacionados con la disfunción endotelial, como la dimetilarginina asimétrica sérica

(*Asymmetrical dimethyl arginine* -ADMA-), un inhibidor competitivo del grupo enzimático óxido nítrico sintetasa. Las concentraciones elevadas de ADMA pueden bloquear la síntesis de óxido nítrico, molécula antiaterogénica endógena por excelencia (47). Otro marcador de riesgo CV relacionado con la disfunción endotelial es el endocan, que es liberado por células del endotelio vascular (48). Previamente conocido como *endothelial cell specific molecule-1*, ESM-1, el endocan ha sido asimismo relacionado con el HS (49).

Sin embargo, a pesar de una intuitiva relación entre el HS y diferentes eventos cardiovasculares mediante diversas vías metabólicas y clínicas, no hay un consenso generalizado sobre esta cuestión.

Una revisión (50) liderada por la *American Thyroid Association* publicada en 2004, que analizaba la evidencia disponible en aquel momento, concluyó que no existía una asociación consistente entre el HS (definido por una TSH plasmática entre 4.5 y 10 mUI/L) y el riesgo cardiovascular.

Entre los años 2004 y 2008, varios estudios prospectivos continuaron investigando esta cuestión y llegaron a resultados contrapuestos. Así, el *Cardiovascular Health Study* (n=3233) mostró que no había un incremento en la incidencia de eventos CV ni en la mortalidad CV en sujetos con HS, con una *hazard ratio* (HR) ajustada de 1.07 (IC95% 0.98-1.28) para la enfermedad coronaria (51). Un estudio de base poblacional (n=2730) publicado por Rodondi *et al* mostró un riesgo incrementado de insuficiencia cardiaca congestiva en los sujetos con TSH >7 mUI/L (HR=2.58, IC95% 1.19-5.60) y TSH ≥10 mUI/L (HR=3.26, IC95% 1.37-7.77), pero no se observó una asociación del HS con un riesgo incrementado de coronariopatía, de accidente cerebrovascular, de enfermedad arterial periférica o de mortalidad CV o global (52). Por el contrario, Walsh *et al* (53), observaron que los sujetos con HS (n=119) tenían una significativa mayor prevalencia de enfermedad coronaria (OR de prevalencia ajustada por la edad y el sexo=1.8, IC95% 1.0-3.1, p=0.04) que los sujetos

eutiroideos (n=1906). En el análisis longitudinal, el HS se asoció con un riesgo incrementado de mortalidad CV (HR ajustada=1.5, IC5% 1.0-2.4, $p=0.08$) y de coronariopatía (HR ajustada=1.7, IC95% 1.2-2.4, $p<0.01$). El riesgo incrementado de coronariopatía se mantuvo significativo tras ajustar asimismo por los factores de riesgo CV clásicos.

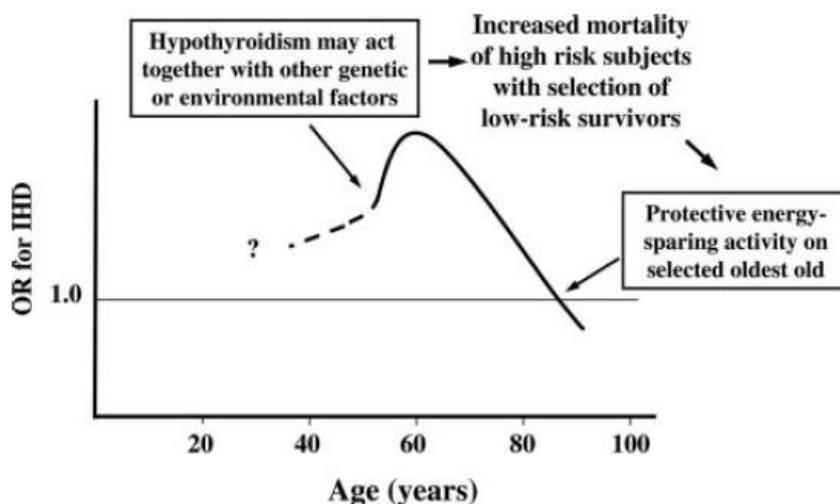
En 2008 se publicaron dos metaanálisis, frecuentemente referenciados en la literatura. En el de Ochs *et al* (32) se analizaron 10 estudios prospectivos (14449 participantes) y los autores observaron un RR de 1.18 (IC95% 0.98-1.42) para la mortalidad CV y de 1.12 (IC95% 0.99-1.26) para la mortalidad global. Los autores enfatizaron la importante heterogeneidad entre los estudios, con diferentes puntos de corte para la TSH, diferentes factores de confusión para el ajuste y diferentes definiciones de la enfermedad coronaria. Por su parte, en el metaanálisis de Razvi *et al* (54), se analizaron 15 estudios (2531 sujetos con HS, 26492 sujetos eutiroideos) y se observó que la prevalencia (OR=1.57, IC95% 1.19-2.06) e incidencia (OR=1.68, IC95% 1.27-2.23) de enfermedad coronaria fueron más elevadas en sujetos con HS, pero solamente en estudios que incluían a participantes de <65 años. La mortalidad CV y global (OR=1.37, IC5% 1.04-1.79) fueron asimismo más elevadas en el HS en los estudios que incluían a sujetos <65 años.

El metaanálisis de Razvi *et al* abrió un nuevo debate (6) al poner el foco de atención sobre el papel de la edad como potencial modificador de la relación entre el HS y la enfermedad cardiovascular, señalando un riesgo incrementado en sujetos <65 años. Ello sugería que la edad juega un papel complejo en dicha relación, pues se sabe también que en sujetos muy ancianos el hipotiroidismo se asocia con la longevidad, probablemente debido a una disminución del tono adrenérgico (45,55).

Para explicar la influencia de la edad en la relación entre el hipotiroidismo subclínico y la enfermedad coronaria se ha propuesto la siguiente hipótesis (Figura 3): En primer lugar, es

posible que en edades más jóvenes, el HS tenga un efecto fisiopatológico más grave, que resulte en una enfermedad vascular acelerada –quizás mediada por la dislipemia, la disfunción endotelial o un efecto directo sobre el miocardio- en ciertos individuos susceptibles. A medida que la población envejece, sobreviven algunos individuos que son relativamente resistentes a los efectos vasculares adversos del HS, lo que explica la atenuación del efecto (menor prevalencia de enfermedad CV) en edades más avanzadas (6).

Figura 3: Relación hipotética entre la edad y la relevancia del hipotiroidismo subclínico como factor de riesgo de enfermedad coronaria



Fuente: Referencia n° 6

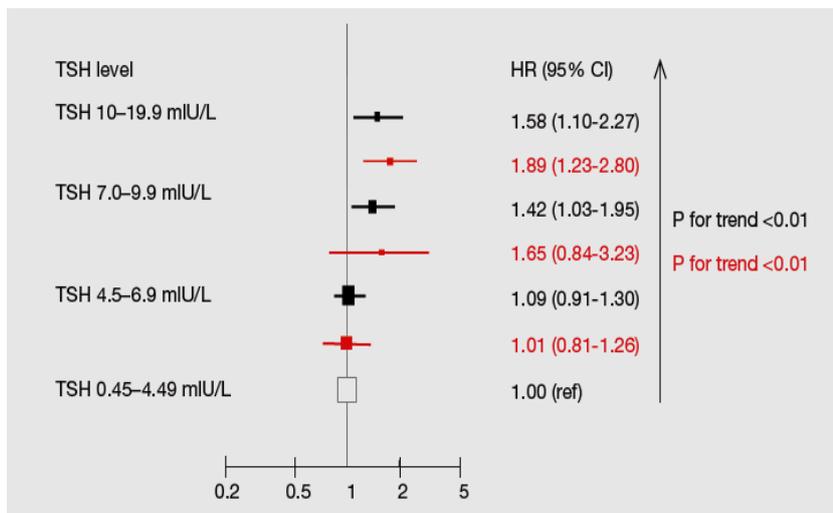
Este efecto diferencial de la edad en el HS del adulto joven y del anciano sería similar al efecto de la obesidad -la cual no tiene las mismas implicaciones sobre la salud en la edad avanzada, respecto a otras épocas de la vida (56)- o los estrógenos -que reducen el riesgo de desarrollo de arteriosclerosis en la mujer premenopáusica, mientras que en la postmenopausia incrementan el riesgo CV (57)-. Una explicación alternativa que se ha sugerido (54) es que el HS contribuye de forma similar al RCV en todas las edades, pero en

la edad más avanzada, hay otros efectos CV con mayor impacto, y el efecto CV del HS queda relativamente enmascarado.

Este incremento del riesgo CV descrito en los adultos jóvenes con HS ha sido observado por algunos autores sólo en el sexo masculino. Así, Kvetni *et al* (39), en un estudio transversal de 249 sujetos con HS y 963 sujetos eutiroideos, observaron que el HS era un predictor significativo de enfermedad CV en los varones <50 años (OR=3.3, IC95% 1.6-6.8), en comparación con controles eutiroideos pareados por edad. En el mismo sentido, un estudio previo de la Cohorte Camargo (58) sobre una muestra de sujetos de ambos sexos (n=664), mostró que en los varones ≤ 55 años, el nivel plasmático de TSH era, tras la tensión arterial sistólica (TAS), la segunda variable explicativa de calcificación de la aorta abdominal (CAA), tras ajustar por los tradicionales factores de riesgo CV (diabetes mellitus, hipercolesterolemia y tabaquismo), con un valor del coeficiente estandarizado $\beta=0.235$ ($p=0.043$).

En la actualidad, el consorcio *Thyroid Studies Collaboration*, en base al análisis de 11 cohortes prospectivas internacionales, ha demostrado que el HS se asocia con un incremento significativo del riesgo de coronariopatía y de muerte por enfermedad coronaria en adultos con niveles de TSH ≥ 7 mUI/L (59) (Figura 4).

Figura 4. Hazard ratios para mortalidad coronaria (color negro) y evento coronario (color rojo) en relación con los niveles plasmáticos de TSH



Fuente: Referencia n° 59

En el mismo sentido, un metaanálisis de 11 estudios (60) que incluyó a 55287 adultos y asimismo promovido por el consorcio *Thyroid Studies Collaboration*, determinó que los niveles elevados de TSH (>10 mUI/L) se correlacionaban con una tendencia a presentar un mayor riesgo de eventos coronarios y de mortalidad por enfermedad coronaria, con unos valores de HR ajustada por el sexo y la edad para evento coronario de 1.00 (IC95% 0.86-1.18) para una TSH plasmática entre 4.5 y 6.9 mUI/L, de 1.17 (IC95% 0.96-1.43) para una TSH plasmática entre 7.0 y 9.9 mUI/L, y de 1.89 (IC95% 1.28-2.80) para una TSH plasmática entre 10 y 19.9 mUI/L. El riesgo, en el análisis multivariante estratificado y respecto a los controles eutiroides, fue significativamente mayor en los sujetos entre 65 y 79 años, pero no en los de 80 y más años, y no se confirmó el incremento de riesgo en el caso de los sujetos <65 años observado en el metaanálisis de Razvi *et al* publicado en el año 2008.

II. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

II.1. JUSTIFICACIÓN

El estudio de la posible asociación entre la hipofunción tiroidea y la enfermedad cardiovascular desde una categoría de definición bioquímica como es el HS, ha generado resultados contradictorios y un debate en cuyo núcleo está el punto de corte de TSH plasmática a partir del cual se establece la categoría de HS.

Con base en lo expuesto, y dadas las dudas existentes, nos hemos planteado estudiar dicha relación considerando la TSH plasmática como una variable continua, con los parámetros derivados de su propia distribución (mediana, terciles, percentiles), para así evitar el problema que conlleva la clasificación de un sujeto como eutiroideo o como afecto de HS a la hora de estudiar su relación con la enfermedad cardiovascular.

Hemos analizado la posible asociación del nivel plasmático de la TSH en una muestra representativa de varones pertenecientes a la población general de nuestra región, mediante su asociación con 4 variables que han demostrado de forma consistente su relación con la morbilidad CV.

Las variables subrogadas de enfermedad CV que han sido utilizadas en el presente estudio son el síndrome metabólico (SM), el perfil lipídico, la hipovitaminosis D y la calcificación de la aorta abdominal (CAA).

El SM se define por la agrupación de varias alteraciones metabólicas como obesidad abdominal, hipertensión, resistencia a la insulina / intolerancia a la glucosa, hipertrigliceridemia y niveles bajos de colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (HDLc). Los sujetos con SM tienen un riesgo incrementado de desarrollar arteriosclerosis y

de presentar eventos cardiovasculares, como un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular (61).

Por otra parte, la vitamina D es una variable de interés emergente que ha pasado de ser considerada una hormona calciotrópica a la consideración de hormona multisistémica. Sus receptores tienen una amplia distribución tisular incluyendo la fibra muscular lisa vascular, el endotelio y el cardiomiocito. La vitamina D parece jugar un papel importante en el campo cardiometabólico, a través de diversos mecanismos, tales como favorecer la función de la célula beta pancreática, el aumento de la sensibilidad a la insulina, la disminución de la inflamación sistémica, la regulación de la función del músculo liso vascular o la inhibición del sistema renina-angiotensina (62). De hecho, hay una sólida evidencia de que la hipovitaminosis D tiene un impacto negativo sobre el sistema cardiovascular (63), y se ha observado que unos niveles plasmáticos bajos de 25-OHD se asocian a HTA (62), calcificación de las arterias coronarias (64) y enfermedad cerebrovascular (65).

Finalmente, la CAA es un marcador subrogado de enfermedad cardiovascular de elevado interés clínico, sustentado sobre un alto grado de evidencia. Se ha relacionado de forma consistente e independiente de otros factores de riesgo CV con un aumento del riesgo de infarto de miocardio, de insuficiencia cardíaca, de enfermedad arterial periférica y de accidente cerebrovascular (66-68).

Habida cuenta de la controversia sobre la influencia de la edad en la relación, hemos analizado la posible asociación entre la TSH plasmática y la enfermedad CV tanto en la muestra global como en los estratos de edad ≤ 55 años y ≥ 75 años.

II.2. HIPÓTESIS

Considerando que hay evidencia de una relación entre la hipofunción tiroidea y la enfermedad cardiovascular, y analizando el nivel plasmático de TSH como una variable continua, la hipótesis que se desea investigar es que la elevación de la TSH, independientemente de que dicho nivel de TSH sea clasificado como eutiroidismo o HS, se asocia con enfermedad cardiovascular prevalente en los varones de 50 y más años.

II.3. OBJETIVOS

II.3.1. OBJETIVO GENERAL

Analizar el papel de los niveles plasmáticos de TSH como variable explicativa de enfermedad cardiovascular prevalente en los varones de 50 y más años.

II.3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Comprobar la relación, si existe, entre los niveles de TSH plasmática y 4 variables subrogadas de enfermedad CV: el síndrome metabólico, un perfil lipídico aterogénico, la hipovitaminosis D, y en especial, la CAA.
- Conocer cómo se comporta la posible asociación entre la TSH plasmática y las 4 variables subrogadas de enfermedad CV en los estratos etáreos de ≤ 55 años y de ≥ 75 años.

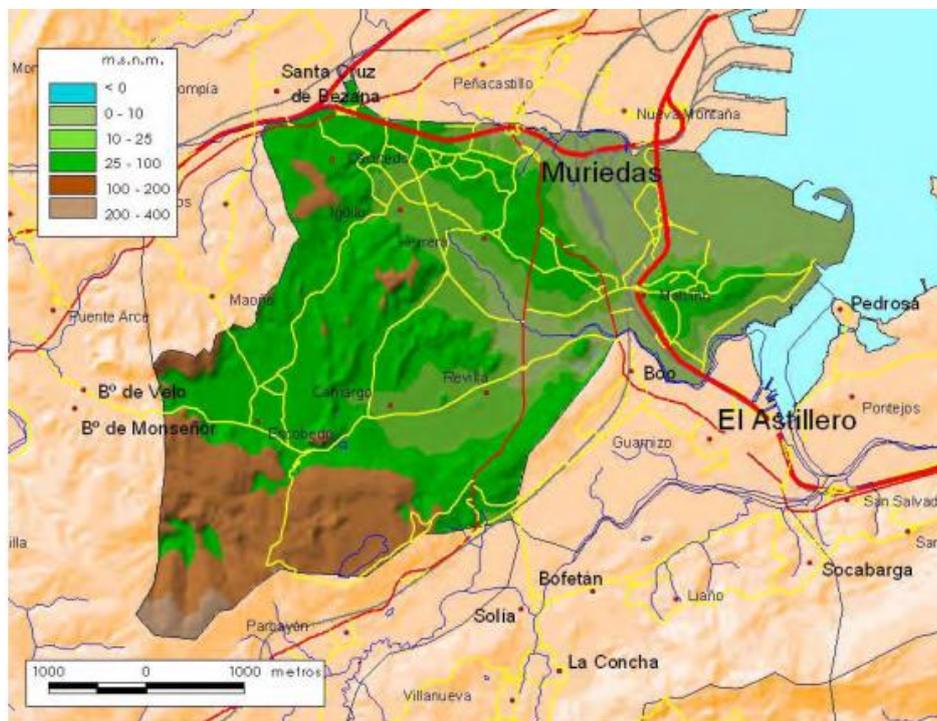
III. PARTICIPANTES Y MÉTODOS

III.1. PARTICIPANTES EN EL ESTUDIO

III.1.1. SUJETOS DEL ESTUDIO

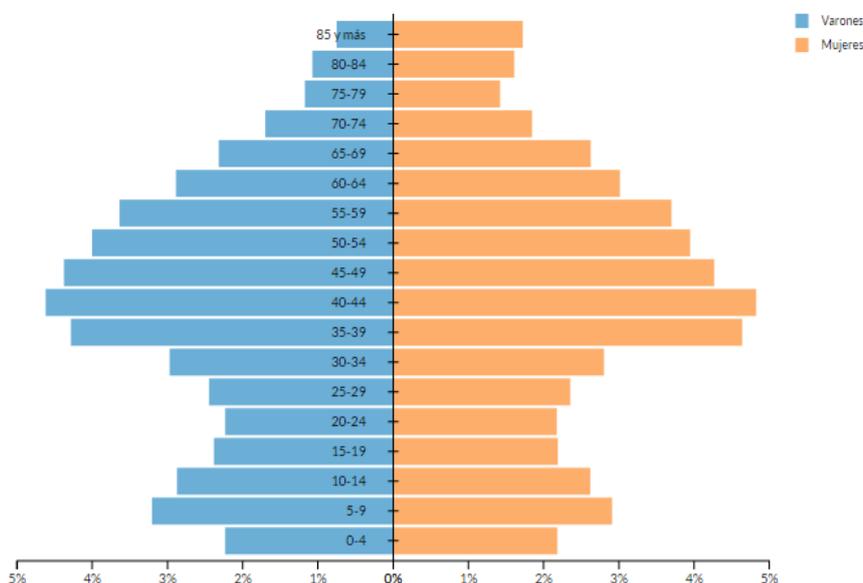
Los participantes fueron reclutados de la Cohorte Camargo. Se trata de un estudio prospectivo basado en una comunidad que se inició en 2006, y diseñado para evaluar la prevalencia e incidencia de enfermedades metabólicas óseas y alteraciones del metabolismo mineral en mujeres postmenopáusicas y varones mayores de 50 años. Los detalles de la Cohorte Camargo han sido publicados anteriormente (69). Los pacientes incluidos en la Cohorte pertenecen a la población general del valle de Camargo, en la Comunidad Autónoma de Cantabria. El municipio de Camargo pertenece al cinturón de la bahía de Santander, cuenta con 7 núcleos poblacionales y más de 30.000 habitantes (Figura 5). Su pirámide de población muestra un predominio de la población comprendida entre los 35 y los 59 años de edad (Figura 6).

Figura 5. Municipio de Camargo (Cantabria)



Fuente: Instituto Cántabro de Estadística. Fichas Municipales: Camargo, 2011.

Disponibile en: <http://www.icane.es/synthesis/statistical-synthesis#publications-municipal-sheets>

Figura 6. Pirámide de población del municipio de Camargo (1 de enero de 2016)

Fuente: Instituto Cántabro de Estadística. *Fichas Municipales: Camargo, 2016.* Disponible en: <http://www.icane.es>

Un estudio previo demostró que la distribución por sexo, edad y nivel socioeconómico de las personas del valle de Camargo son similares a las de la población de la CCAA de Cantabria (70).

III.1.2. INCLUSIÓN EN LA COHORTE CAMARGO

Según el Protocolo del Estudio de la Cohorte Camargo, a medida que los pacientes que cumplían los criterios de inclusión acudían a la consulta médica de Atención Primaria, independientemente del motivo, eran informados del propósito del estudio e invitados a participar. Los que accedieron firmaron un consentimiento informado (Anexo 1).

En la visita inicial, los sujetos eran entrevistados por su médico de familia y se recogían datos en relación con los factores de riesgo de osteoporosis y de fracturas. Para ello se utilizó un cuestionario estructurado informatizado que incluía la edad, raza, edad de menarquia,

edad de menopausia, tipo de menopausia, antecedentes personales de fractura en edad adulta (>40 años), historia familiar de fracturas, consumo de tabaco, de productos lácteos, de café y de alcohol, ejercicio físico, número de caídas en el último año, enfermedades crónicas (hipertensión, dislipemia, diabetes mellitus, urolitiasis, hipertiroidismo, hiperparatiroidismo, etc) y consumo presente o pasado de fármacos con efectos sobre el hueso. Asimismo, se hizo una evaluación antropométrica, consistente en la medición del peso, la talla, la envergadura, la distancia occipucio-pared, la distancia entre la última costilla y la pelvis, y el perímetro abdominal.

Con posterioridad a esta primera visita en la consulta de Atención Primaria, los participantes realizaron un estudio radiológico simple de columna torácica (CT) y lumbar (CL), en el Servicio de Radiología del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, en Santander, mediante el procedimiento radiográfico convencional, centrado en las vértebras T7 y L2, respectivamente. Adicionalmente, se obtuvo en todos los participantes una muestra de sangre venosa en ayunas para un estudio de laboratorio general y de metabolismo óseo, una medición de la densidad mineral ósea (DMO) en la CL y en la cadera (cuello femoral y cadera total), mediante absorciometría dual de rayos X (DXA), y un estudio ultrasonográfico del calcáneo.

III.2. DISEÑO GENERAL Y TAMAÑO MUESTRAL

Estudio descriptivo analítico dirigido a los varones, anidado en una cohorte de base poblacional.

III.2.1. TAMAÑO MUESTRAL

De los 1083 varones de ≥ 50 años incluidos en la Cohorte Camargo fueron descartados 65 sujetos por no disponer de un valor plasmático de TSH y 20 sujetos por las exclusiones específicas. Finalmente, han sido estudiados 998 sujetos (Figura 7).

Figura 7. Sujetos del estudio



III.2.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Por tratarse de un estudio anidado en una cohorte, los criterios de inclusión y exclusión fueron los mismos que los de ésta. De esta forma, se han estudiado varones mayores de 50 años, que presentaron una movilidad adecuada para realizar el estudio radiológico y densitométrico. Fueron excluidos del estudio todos aquellos participantes con el antecedente en su historia clínica de alguna enfermedad con influencia sobre el metabolismo óseo, como la osteoporosis, la hiper-hipocalcemia o el hiperparatiroidismo primario, así como aquellos que durante el año previo hubieran recibido tratamiento con glucocorticoides, hormona tiroidea, antirresortivos, ranelato de estroncio, teriparatida, o anticomiciales. Sin embargo, aquellos sujetos que como resultado de la evaluación inicial fueron diagnosticados de alguna enfermedad del metabolismo óseo, permanecieron en el estudio.

Motivos de exclusión adicionales para el presente estudio fueron el diagnóstico previo de patología del tiroides, medicación tiroidea -tiamazol, L-tiroxina- fármacos como amiodarona o litio -por su capacidad para alterar la función tiroidea-, o un nivel de TSH <0.35 mUI/L.

III.3. VARIABLES DEL ESTUDIO

Las variables analizadas en la investigación han sido las siguientes:

III.3.1. DATOS DE FILIACIÓN

Edad (en años), sexo (varón).

III.3.2. VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS Y DE ESTILO DE VIDA

Han sido evaluadas siguiendo una metodología y unas herramientas estandarizadas. Se incluían las siguientes:

- El peso, en Kg, medido con una báscula con una precisión de 100 gr., con el sujeto descalzo.
- La talla, en cm. Se midió con un estadiómetro (precisión 1 cm), estando el sujeto descalzo y con los talones juntos.
- El índice de masa corporal (IMC), que se calculó dividiendo el peso en kilos (kg), entre la altura en metros al cuadrado (m²), considerándose obesidad si el IMC era ≥ 30 kg/m².
- El perímetro abdominal, en cm, se ha medido utilizando una cinta métrica flexible y milimetrada, con el paciente en bipedestación y sin ropa, en la región abdominal. Se localizaba el borde superior de las crestas ilíacas y por encima de dicho punto se

rodeaba la cintura de forma paralela al suelo, con la cinta ajustada pero sin comprimir, al final de una espiración normal.

- Consumo de tabaco: las personas se dividieron en fumadoras (fumador en el momento del estudio o hasta menos de 2 años antes), ex-fumadores (más de 2 años sin fumar) y no fumadoras.
- Consumo de alcohol: las personas se dividieron en consumidoras (consumo de más de 20 gr diarios de alcohol), y no consumidoras.
- Actividad física: categorizada como sedentarismo (sentado en una silla la mayor parte del tiempo, cortos paseos fuera de la vivienda), ligera (hacer la compra, labores domésticas) o moderada-intensa (ejercicio o trabajo intenso realizado a diario o la mayor parte de los días).

III.3.3. VARIABLES CLÍNICAS Y PARÁMETROS ANALÍTICOS

La tensión arterial sistólica (TAS) y diastólica (TAD) fueron medidas en mmHg utilizando un esfigmomanómetro digital de brazo sobre la arteria braquial derecha tras 5 minutos con el sujeto sentado.

Los diagnósticos de hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus (DM), cardiopatía isquémica, accidente cerebrovascular e insuficiencia renal crónica fueron obtenidos de la historia clínica de AP del sujeto.

Se analizó asimismo el consumo de los siguientes fármacos: tiazidas, diuréticos no tiazídicos, β -bloqueantes, estatinas, antidiabéticos orales, insulina, anticoagulantes y antiarrítmicos.

Las muestras sanguíneas se obtuvieron de la vena cubital, tras un ayuno de 12 horas, y los valores de parámetros bioquímicos fueron aportados por un aparato ADVIA-2400 Chemistry System® (Siemens Healthcare Diagnostics, Tarrytown, NY, EEUU).

Además de la variable de interés TSH plasmática (medida en mUI/L), se analizaron los niveles de los parámetros siguientes: glucemia basal (GB), creatinina, colesterol total, colesterol-HDL, colesterol-LDL, triglicéridos, ácido úrico y proteína C reactiva (PCR), expresados en mg/dL; albúmina, en g/dL; T4 libre, en ng/dL; 25-hidroxi-vitamina D (25OHD), en ng/mL y el filtrado glomerular (FG) -estimado según la fórmula MDRD-4 (*Modification of Diet in Renal Disease-4*), en ml/min/1.73 m².

Se ha considerado como un perfil lipídico aterogénico unos niveles plasmáticos de colesterol total ≥ 200 mg/dL, LDL-colesterol ≥ 130 mg/dL, HDL-colesterol < 40 mg/dL y/o TG ≥ 150 mg/dL (45). Adicionalmente, se ha analizado el índice aterogénico colesterol total / HDL-colesterol.

La 25-OHD se ha analizado asimismo en forma categórica. Considerando 30 ng/mL como el nivel mínimo deseable (71), se ha evaluado tanto la forma dicotómica (hipovitaminosis D: sí/no) como los niveles progresivos de insuficiencia, mediante las categorías >30 , 20.1-30, 10.1-20, y 0-10 ng/mL. Se ha considerado suficiente un nivel >30 ng/mL, una deficiencia leve con valores entre 20 y 30 ng/mL, y déficit grave cuando la 25-OHD era < 20 ng/mL (72).

Asimismo, dadas las conocidas variaciones de la 25-OHD en relación con la luz solar y las estaciones del año (73), se ha realizado el análisis de los niveles de 25-OHD según los meses del año y según la estación, considerándose abril y mayo como primavera, de junio a

septiembre como verano, los meses de octubre y noviembre como otoño, y de diciembre a marzo como invierno.

Para la mayor parte de los análisis, la TSH plasmática se ha estudiado como variable continua o categorizada según los parámetros derivados de su propia distribución en la muestra (mediana, percentiles). Ocasionalmente se ha recurrido a la clasificación de eutiroidismo (con un nivel de TSH entre 0.35 y 4.4 mUI/L, y T4 en rango de normalidad - entre 0.77 y 1.76 ng/dL-) e HS (con un nivel plasmático de TSH ≥ 4.5 mUI/L (44) y T4, asimismo entre 0.77 y 1.76 ng/dL). Se ha considerado que la población tiene una nutrición de yodo suficiente (74).

El SM fue definido de acuerdo con los criterios del NCEP ATPIII (*National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III*) (75). De esta forma, los participantes fueron clasificados con este síndrome con cualquier combinación de 3 ítems de los siguientes, con valores de referencia para los varones:

- Obesidad abdominal (perímetro abdominal >102 cm)
- Nivel plasmático de triglicéridos ≥ 150 mg/dL o niveles de HDL-c <40 mg/dL
- Presión arterial $\geq 130/85$ mmHg
- GB plasmática ≥ 100 mg/dL.

Si se recibía tratamiento específico para un criterio, dicho criterio se consideraba cumplido.

III.3.4. VARIABLES DENSITOMÉTRICAS

La masa ósea se evaluó en la CL, cuello femoral, y cadera total, mediante absorciometría por rayos X de doble nivel de energía (DXA) (aparato Hologic QDR 4500, Bedford, MA, USA). La precisión *in-vivo* fue 0.4-1.5% en las diferentes localizaciones, y los resultados fueron expresados en gr/cm^2 . Todas las mediciones fueron realizadas por el mismo operador y el control de calidad del densitómetro se realizó de acuerdo a la normativa habitual (76).

III.3.5. VARIABLES RADIOLÓGICAS

III.3.5.1. Calcificación aórtica abdominal

Para el análisis de la CAA se ha utilizado la escala de 24 puntos (AAC-24), que es considerado en la actualidad el método estándar de evaluación sobre imágenes de radiología simple (77). De acuerdo con este método, en la radiografía lateral de CL se dividieron las paredes anterior y posterior de la aorta en 4 segmentos, correspondientes al área que se encuentra por delante de las vértebras L1 a L4.

La calcificación aórtica se puntuó como 0 (no calcificación), 1 (calcificación en $\leq 1/3$ de la pared aórtica), 2 (calcificación en más de $1/3$ pero en $2/3$ o menos de la pared aórtica) o 3 (calcificación en más de $2/3$ de la pared aórtica). Tras la suma de ambas paredes, la puntuación total se sitúa entre 0 y 24 (Figura 8 y Anexo 2).

Figura 8. Imagen de calcificación de la aorta abdominal de un participante en el estudio, en una radiografía lateral de columna lumbar



III.3.5.2. Hiperostosis esquelética idiopática difusa

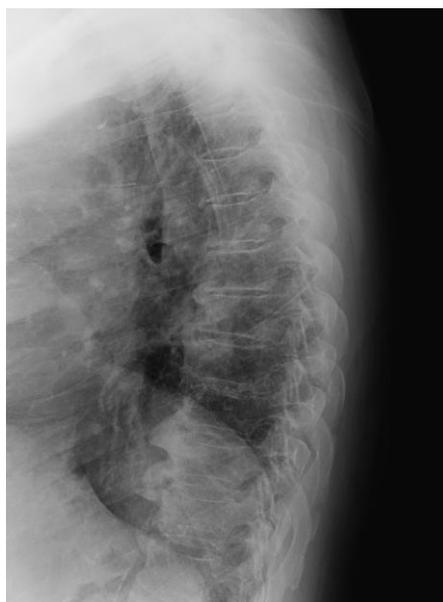
La hiperostosis esquelética idiopática difusa (*Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis*, DISH) es una patología reumatológica caracterizada por una osificación de ligamentos y tendones, que afecta típicamente al ligamento vertebral anterior de la CT (78) (Figura 9).

Al igual que la hipofunción tiroidea, la DISH es más frecuente en la edad avanzada, guarda relación con la obesidad y el síndrome metabólico, y asocia un incremento del RCV (79). En nuestro conocimiento, no ha sido investigada una posible relación entre la TSH plasmática y la DISH en el contexto de la enfermedad CV, y por dicho motivo interesaba su inclusión en el estudio.

Para clasificar un caso como DISH se ha comprobado que se cumplían los criterios radiológicos de Resnick y Niwayama: la presencia de osificaciones exuberantes en el

ligamento vertebral común anterior de al menos 4 vértebras contiguas, una relativa preservación del espacio intervertebral en el segmento afectado sin signos de cambios degenerativos en el disco, y una ausencia de afectación de las articulaciones interapofisarias y sacroilíacas (80).

Figura 9. Imagen de hiperostosis esquelética idiopática difusa de un participante en el estudio, en una radiografía lateral de columna torácica



III.4. ORIGEN DE LOS DATOS

Los datos de las variables demográficas, antropométricas, clínicas, analíticas y densitométricas provienen del estudio de la Cohorte Camargo. El investigador ha analizado las 2 variables radiológicas, la CAA y la DISH, sobre los sujetos del estudio, mediante sus radiografías laterales de columna torácica y lumbar. Durante la fase de evaluación radiológica permaneció ciego a todo dato clínico relacionado con los participantes.

El registro y la codificación se han realizado en una Hoja de Recogida de Datos específica para cada paciente, con una adecuada preservación de su anonimato.

III.5. FUENTES POTENCIALES DE SESGO Y MEDIDAS ADOPTADAS

Se ha considerado que hay dos tipos de sesgos que pueden afectar a la validez interna del estudio: un sesgo de confusión y un sesgo de clasificación o diagnóstico.

III.5.1. SESGO DE CONFUSIÓN

Ciertas características basales de los pacientes pueden ejercer un papel confusor o modificador de efecto. Para anular dicho efecto, en la fase de análisis se ha efectuado un ajuste de variables mediante la estratificación, el análisis de regresión múltiple o una combinación de ambas.

III.5.2. SESGO DE CLASIFICACIÓN

Se han adoptado una serie de actuaciones dirigidas a minimizar en lo posible la subjetividad en la interpretación de las imágenes radiológicas y a mejorar, por tanto, la validez y la fiabilidad de las mediciones. Han sido las siguientes:

1. Formación específica: En la fase inicial, el investigador recibió una formación específica en la evaluación radiológica de la CAA mediante la escala AAC-24, a cargo de un investigador acreditado de la Cohorte Camargo.
2. Elección de variables estandarizadas: La AAC-24, método seleccionado para evaluar la CAA, es una escala que ha sido validada (81), y propuesta por el Grupo del Estudio Framingham (68).
3. Análisis de la concordancia inter-observador en la interpretación radiológica de la CAA: Con objeto de conocer la reproducibilidad de las observaciones, en los meses previos al

presente estudio se realizó un análisis de concordancia entre observadores utilizando la escala AAC-24.

En dicho análisis (82) participaron 3 evaluadores, uno de los cuales era el investigador, y las conclusiones principales fueron las siguientes:

- a. La escala AAC-24 permite un elevado grado de concordancia entre observadores: El valor del coeficiente de correlación intraclase para los 3 observadores fue de 0.91 (IC95% 0.8-0.9), lo que supone un grado de concordancia elevado (83) y muy similar al observado por otros autores (84,85) (Anexo 3)
- b. El nivel de acuerdo es diferente en ambos extremos de la escala: mientras que la fiabilidad es mayor en las fases iniciales de la calcificación, hay un aumento de la variabilidad de las puntuaciones en relación con el incremento de la calcificación.

III.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

III.6.1. FASES PREVIAS

Ciertas variables contempladas inicialmente como policotómicas presentaban un número de sujetos muy reducido en alguna categoría. Por este motivo, se ha recurrido a la agrupación de categorías y se han transformado en dicotómicas el consumo de tabaco (nuevas categorías: no fumador y fumador -ya sea pasado o actual-), y la actividad física (nuevas categorías: sedentarismo/actividad física ligera, y actividad física moderada/intensa).

Asimismo, en esta fase previa se comprobó el ajuste a la normalidad de las variables cuantitativas mediante el test de Kolmogorov-Smirnov, para utilizar posteriormente pruebas de contraste paramétricas o no paramétricas, según el caso. Se ha considerado significativo un valor $p < 0.05$.

III.6.2. ANÁLISIS DESCRIPTIVO

Para la descripción de las variables se han utilizado el porcentaje, la media y la desviación estándar. Asimismo se han utilizado la mediana para la transformación dicotómica de variables continuas.

La población ha sido analizada desde diferentes perspectivas:

- En su totalidad
- En forma dicotómica, según la mediana de la distribución de la variable correspondiente
- De acuerdo con los terciles de las distribuciones de la TSH plasmática, la CAA y la edad
- Según 2 estratos de especial interés en la investigación: Sujetos ≤ 55 años y sujetos ≥ 75 años
- Ocasionalmente se ha analizado el subgrupo de sujetos con HS (TSH plasmática ≥ 4.5 mUI/L (44)

La CAA ha sido la referencia inicial para el análisis descriptivo y bivalente de la población de estudio.

III.6.3. ANÁLISIS BIVARIANTE

Para analizar las correlaciones entre variables se han utilizado los coeficientes r de correlación lineal de Pearson (paramétrico), el coeficiente ρ de Spearman (no paramétrico) y el coeficiente ϕ (ϕ) para variables dicotómicas. Los 3 parámetros tienen un rango de valores posibles entre -1 y +1, correspondiendo ambos extremos a una correlación máxima (negativa y positiva, respectivamente)

En esta fase se han utilizado las pruebas de contraste χ^2 de Pearson para la comparación de porcentajes, y el test t de Student, la U de Mann-Whitney, el test ANOVA de un factor y el análisis de tendencia lineal, en el caso de variables cuantitativas.

III.6.4. AJUSTE DE VARIABLES CONFUSORAS

Se ha realizado mediante las técnicas de la regresión lineal múltiple, la correlación parcial o la regresión logística, en función de la variable dependiente.

III.6.5. VALIDACIÓN DEL MODELO DE REGRESIÓN

Finalmente, el modelo de regresión se ha sometido a un proceso de validación. Dicho proceso ha permitido comprobar el cumplimiento de los supuestos de la regresión, el grado de ajuste global que aporta la ecuación de regresión y, en último término, la validez del modelo.

En el caso de la regresión lineal se utiliza el concepto de residuo, esto es, la diferencia entre el valor observado y el valor estimado por la ecuación de regresión. En un modelo válido los residuos deben seguir una distribución normal de media=0 y varianza constante. El criterio de la distribución normal de los residuos ha sido evaluado mediante el histograma de residuos tipificados, que debe seguir una curva normal de media=0 y DS=1.

Otros criterios utilizados para la validación del modelo (86) han sido:

- Independencia de los residuos: Mediante la comprobación de un valor entre 1.5 y 2.5 del estadístico Durbin-Watson, rango de valores que indica una ausencia de autocorrelación.

- Ausencia de multicolinealidad: Mediante la comprobación de un valor bajo, convencionalmente <5 , del factor de incremento de la varianza (FIV), y un valor alto de tolerancia, siendo la tolerancia= $1/FIV$.

III.7. CUESTIONES ÉTICAS

El presente estudio realiza comparaciones entre datos para cuyo análisis los pacientes pertenecientes a la Cohorte Camargo dieron su consentimiento informado, el cual se muestra en el **Anexo 1**.

Por otro lado, el Protocolo de Estudio de la Cohorte Camargo cuenta con la aprobación del Comité de Ética en Investigación Clínica Regional.

Se ha seguido la Declaración de Helsinki sobre principios éticos para la investigación médica sobre personas, cuidando en especial los aspectos relativos a la confidencialidad de los datos clínicos y analíticos de los participantes.

IV. RESULTADOS

Los resultados de mayor interés han sido desarrollados según el siguiente esquema:

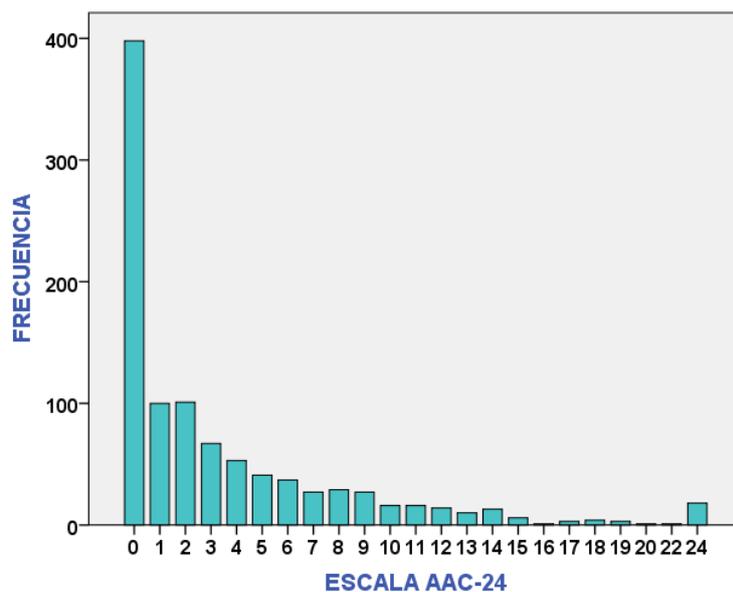
1. Distribuciones de la CAA, TSH, 25-OHD y lípidos plasmáticos
2. Análisis descriptivo de la muestra
3. Análisis bivalente:
 - a. Correlaciones significativas de la TSH y la CAA
 - b. Relación cruda entre la TSH y la CAA
4. Relación entre TSH y CAA, diferenciando por edades
5. Relación entre TSH y CAA, ajustando por confusores
6. Relaciones entre la TSH y el resto de variables de interés (SM, lípidos y 25-OHD)
7. Resumen de los resultados más relevantes

IV.1. DISTRIBUCIONES DE LA CAA, TSH, 25-OHD Y LÍPIDOS PLASMÁTICOS

IV.1.1. DISTRIBUCION DE LA CAA

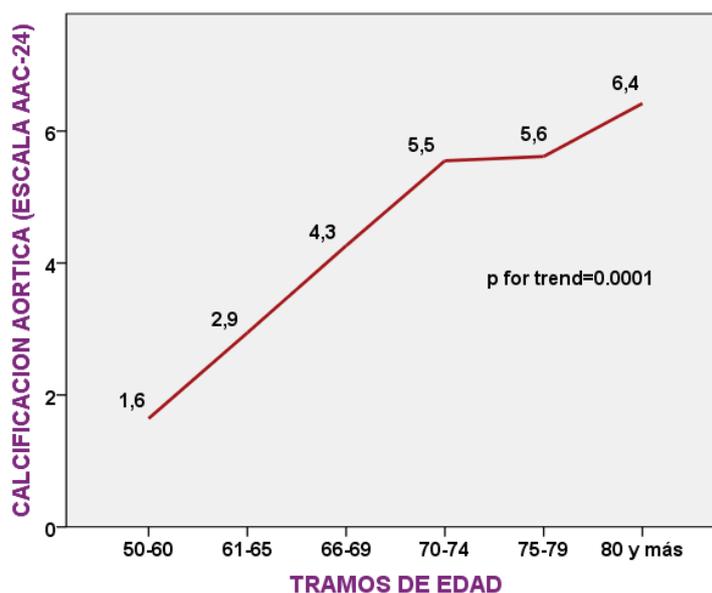
La CAA ha presentado una distribución con un predominio notable de valores bajos de la escala AAC-24, y un fuerte desplazamiento a la izquierda. Un 41.3% de la muestra presentaba un valor=0, esto es, una ausencia de calcificación (el 58.5% restante, por tanto, presentó algún grado de calcificación). La distribución era asimétrica, con un índice de asimetría de 2.1, y un moderado grado de apuntamiento (índice de curtosis=4.7) (Figura 10)

Figura 10. Diagrama de barras para la calcificación aórtica según los puntos de la escala AAC-24



Los puntos de corte de los terciles de la distribución fueron los siguientes: 0 puntos / 1-3 puntos / >3 puntos. Se observó un progresivo y llamativo incremento en la calcificación a medida que avanzaba la edad (Figura 11)

Figura 11. Calcificación aórtica abdominal según los tramos de edad

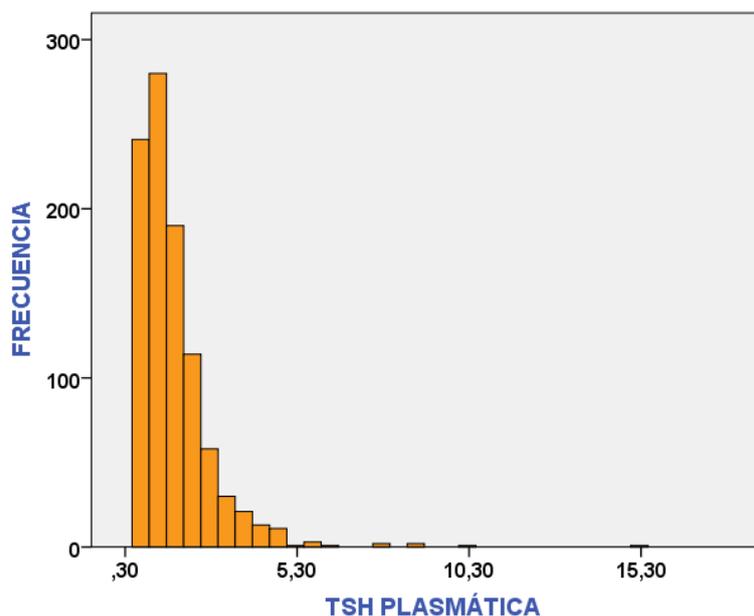


IV.1.2. DISTRIBUCION DE LA VARIABLE TSH

976 sujetos (97.8%) fueron clasificados como eutiroideos, y 22 (2.2%) como HS.

Al igual que la CAA, la distribución de la TSH era asimismo muy asimétrica, con un índice de asimetría de 3.6 y un alto grado de apuntamiento (índice de curtosis=27.5). El valor más elevado fue 15.23 mUI/L (Figura 12).

Figura 12. Histograma de frecuencias para la variable TSH plasmática



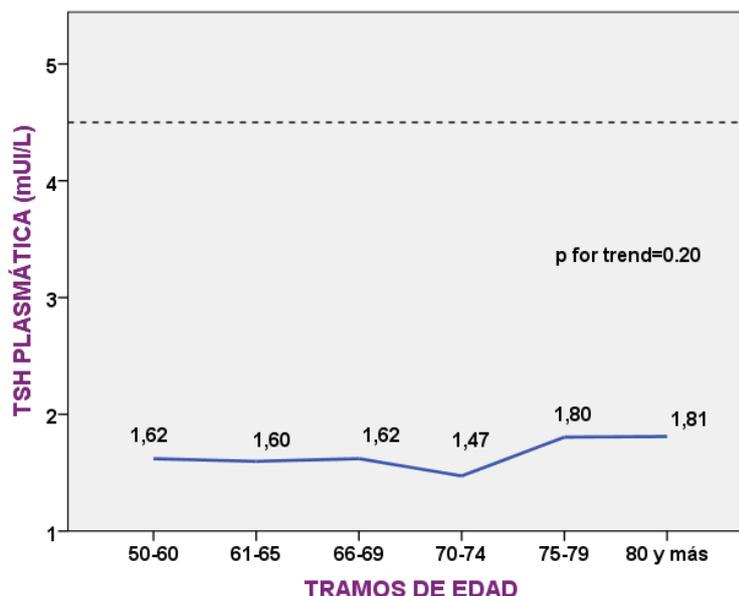
Los puntos de corte de los terciles fueron <1.07 mUI/L / $1.07-1.72$ / >1.72 mUI/L.

La prevalencia de HS no mostró diferencias significativas entre sujetos con o sin CAA [(2.4% en los sujetos CAA (+), frente al 1.9% de los sujetos CAA (-), $p=0.64$].

Los sujetos clasificados como HS presentaron una media de edad de 65.9 ± 10 años, y los eutiroideos, una media de edad de 65.5 ± 9.5 años ($p=0.98$).

La TSH plasmática no presentó variaciones significativas en relación con la edad. La figura 13 muestra el valor medio de TSH en cada tramo de edad, siendo la línea de referencia el nivel plasmático de HS, 4.5 mUI/L.

Figura 13. Valor de la TSH plasmática según los tramos de edad



IV.1.3. DISTRIBUCION DE LA VARIABLE TSH Y 25-OHD

Respecto a la 25-OHD, un 82.2% presentó un nivel plasmático <30 ng/mL, y estos sujetos fueron clasificados como afectados de hipovitaminosis D.

El diagnóstico de deficiencia en vitamina D fue significativamente más frecuente en los sujetos CAA (+) (84%) que en los sujetos CAA (-) (79.1%), $p=0.043$.

El valor plasmático de 25-OHD mostró variaciones en relación con la edad y con la estación del año. La figura 14 muestra un descenso progresivo en el nivel plasmático de 25-OHD a medida que avanzaba la edad, con la línea de referencia del nivel plasmático considerado mínimo adecuado, 30 ng/mL. Asimismo, se muestran las variaciones del nivel

de 25-OHD a lo largo del año, con el resultado de valores más elevados en los meses de junio y julio, y el nadir en diciembre (Figura 15).

Figura 14. Valor de la 25-OHD plasmática según los tramos de edad

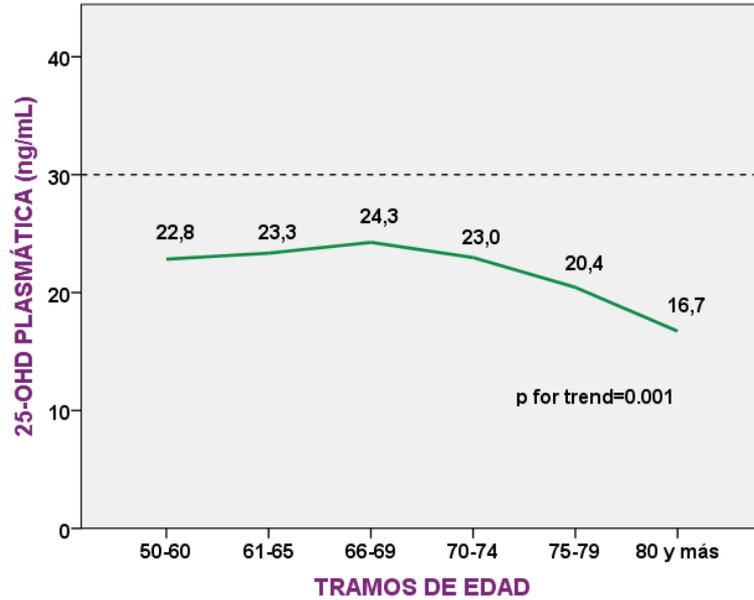
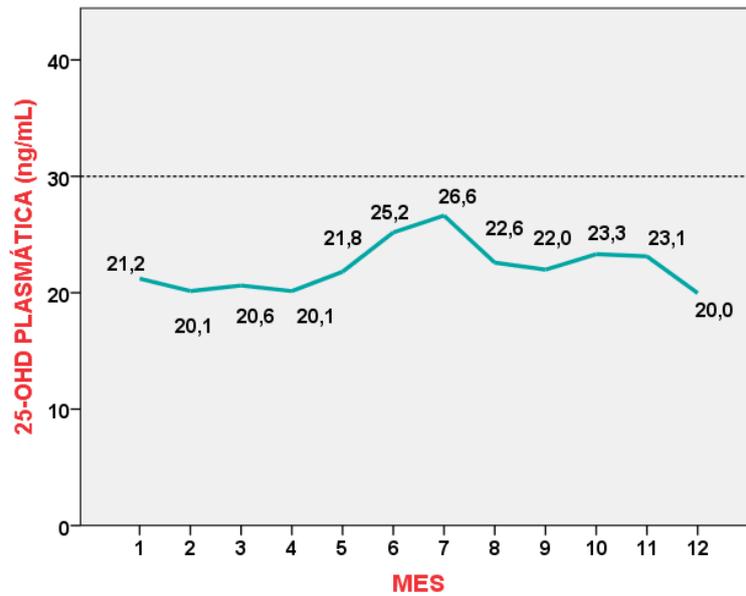


Figura 15. Valor plasmático de la 25-OHD en los meses del año



Al considerar la estación del año, hubo diferencias significativas en el nivel medio de 25-OHD, observándose niveles plasmáticos más elevados en los meses de verano (junio-septiembre), respecto a la primavera (abril-mayo) y especialmente, respecto a los meses de invierno (diciembre-marzo). En este último caso, con una diferencia de un 20% (Tabla 2).

Tabla 2. Valores medios de la 25-OHD plasmática en cada estación del año

ESTACIÓN	25-OHD PLASMÁTICA	P
Primavera	21 ± 8.5 *	0.0001
Verano	24.4 ± 8.6	
Otoño	23.2 ± 8.6	
Invierno	20.4 ± 7.7 **	

*Verano es la variable de referencia: * p=0.001; ** p=0.0001*

IV.1.4. DISTRIBUCION DE LOS LÍPIDOS PLASMÁTICOS

En los sujetos con CAA se observaron unos niveles plasmáticos de TG significativamente más elevados (Tabla 3).

Tabla 3. Valores plasmáticos de los lípidos

VARIABLE	MUESTRA GLOBAL	CAA (+)	CAA (-)	P
Colesterol total; media (DS)	207.7 (40)	206.5 (41.2)	210.4 (37.9)	0.12
Colesterol-HDL; media (DS)	51.7 (13.5)	51.7 (14)	52 (12.6)	0.38
Colesterol-LDL; media (DS)	132.1 (34)	130.3 (35)	135.4 (32.5)	0.02
Triglicéridos; media (DS)	122 (78.1)	126.2 (89.3)	116.1 (59.2)	0.04

IV.2. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA MUESTRA

Comprobación del supuesto de normalidad

En un primer momento se ha realizado un test de Kolmogorov-Smirnov, que contrasta la hipótesis de normalidad para una población en relación a una determinada variable cuantitativa. Un valor de $p < 0.05$ en este test significa el rechazo de la hipótesis de normalidad. Las variables que presentaron un valor de $p < 0.05$ fueron la TSH plasmática, la edad, el perímetro abdominal, la GB, la creatinina plasmática, el FG, HDLc, TG, el ácido úrico, la albúmina, la PCR, 25-OHD, T4L, la CAA y la DMO-CL, lo que ha motivado la utilización de contrastes no paramétricos para comparar estas variables.

En las tablas siguientes se muestra la distribución de las variables analizadas:

- Variables antropométricas y de estilo de vida (Tabla 4).
- Variables clínicas y analíticas (Tabla 5).
- Consumo de fármacos con efecto cardiovascular (Tabla 6).

Como se comentó anteriormente, se ha utilizado la variable CAA para clasificar a los pacientes en esta fase del análisis.

Tabla 4. Variables antropométricas y de estilo de vida

VARIABLE	MUESTRA GLOBAL	CAA (+)	CAA (-)	P
Edad; media (DS)	65.5 (9.5)	67.1 (9.1)	62.4 (8.8)	0.04
IMC; media (DS)	29 (3.5)	29 (3.5)	28.9 (3.5)	0.70
Perímetro abdominal; media (DS)	101.9 (9.6)	102.6 (9.7)	100.8 (9.5)	0.03
Consumo de tabaco; n (%)	699 (64.7)	416 (67.5)	258 (59.6)	0.008
Consumo de alcohol; n (%)	698 (64.6)	414 (67.2)	266 (61.4)	0.054
Sedentarismo / AF ligera; n (%)	374 (34.6)	213 (34.6)	142 (32.9)	0.56

Los sujetos CAA (+) eran significativamente de mayor edad, presentaban un mayor perímetro abdominal y con mayor frecuencia eran fumadores.

Tabla 5. Variables clínicas y de laboratorio

VARIABLE	MUESTRA GLOBAL	CAA (+)	CAA (-)	P
TSH; media (DS)	1.6 (1.1)	1.6 (1.1)	1.6 (1.1)	0.69
CAA; media (DS)	3.4 (4.9)	-	-	-
Tensión arterial sistólica; media (DS)	146.3 (20.6)	147.9 (20)	144.4 (21)	0.11
Tensión arterial diastólica; media (DS)	85 (10.1)	84.7 (9.8)	85.3 (10.4)	0.56
Hipertensión arterial; n (%)	534 (49.4)	346 (56.2)	174 (40.2)	0.0001
Obesidad; n (%)	382 (41.7)	227 (43.5)	147 (39)	0.17
Diabetes mellitus; n (%)	216 (20)	158 (25.6)	51 (11.8)	0.0001
Dislipemia; n (%)	371 (34.3)	240 (39)	123 (28.4)	0.0001
Cardiopatía isquémica; n (%)	124 (11.5)	92 (14.9)	26 (6)	0.0001
Insuficiencia renal crónica; n (%)	42 (3.9)	28 (4.5)	11 (2.5)	0.09
Accidente cerebrovascular; n (%)	55 (5.1)	36 (5.8)	13 (3)	0.03
DMO lumbar; media (DS)	1.02 (0.1)	1.02 (0.1)	1.01 (0.1)	0.01
DMO cuello femoral; media (DS)	0.82 (0.1)	0.81 (0.1)	0.82 (0.1)	0.04
DMO cadera total; media (DS)	0.97 (0.1)	0.96 (0.1)	0.98 (0.1)	0.007
Glucemia basal venosa; media (DS)	102.5 (27.7)	105.7 (30.9)	98 (21.7)	0.001
Creatinina; media (DS)	1.05 (0.3)	1.05 (0.2)	1.05 (0.3)	0.93
Filtrado glomerular; media (DS)	79.3 (19.2)	78.8 (20.2)	80.3 (17.4)	0.93
Ácido úrico; media (DS)	6.1 (1.3)	6.2 (1.3)	6 (1.3)	0.04
Albumina; media (DS)	4.4 (0.3)	4.4 (0.3)	4.4 (0.3)	0.09
Proteína C reactiva; media (DS)	0.5 (1)	0.5 (0.9)	0.4 (1.1)	0.18
T4 libre; media (DS)	1.1 (0.2)	1.1 (0.2)	1.1 (0.1)	0.58

25-OH-vitamina D; media (DS)	22.3 (8.4)	22 (8.5)	23 (8.3)	0.08
DISH*; n (%)	213 (21.6)	140 (23.8)	73 (18.3)	0.04
Síndrome metabólico; n (%)	373 (41)	277 (51.2)	96 (26)	0.001

**Hiperostosis esquelética idiopática difusa*

Los sujetos CAA (+) asociaban con mayor frecuencia los diagnósticos de HTA, DM, dislipemia, cardiopatía isquémica, accidente cerebrovascular y síndrome metabólico. También se apreció una tendencia a la significación en el caso de la IRC ($p=0.09$).

Asimismo, se han observado en estos sujetos unos niveles plasmáticos más elevados de GB, TG y ácido úrico. Respecto a la DMO medida por DXA, los sujetos CAA (+) presentaron una mayor DMO a nivel lumbar y por el contrario, una menor DMO a nivel de cuello femoral y cadera total.

La DISH fue más frecuente en los sujetos CAA (+) (23.8%) que en los sujetos CAA (-) (18.3%), $p=0.04$.

Tabla 6. Consumo de fármacos con efecto cardiovascular

VARIABLE	MUESTRA GLOBAL	CAA (+)	CAA (-)	P
Tiazidas; n (%)	265 (24.5)	182 (29.5)	70 (16.2)	0.0001
Diuréticos no tiazídicos; n (%)	159 (14.7)	108 (17.5)	43 (9.9)	0.001
Anticoagulantes; n (%)	137 (12.7)	99 (16.1)	32 (7.4)	0.0001
Antiarrítmicos; n (%)	58 (5.4)	39 (6.3)	16 (3.7)	0.06
Betabloqueantes; n (%)	144 (13.3)	89 (14.4)	51 (11.8)	0.21
Insulina; n (%)	42 (3.9)	33 (5.4)	6 (1.4)	0.001
Antidiabéticos orales; n (%)	166 (15.4)	124 (20.1)	36 (8.3)	0.0001
Estatinas; n (%)	334 (30.9)	235 (38.1)	89 (20.6)	0.0001

Los sujetos CAA (+) consumían con mayor frecuencia fármacos diuréticos (tiazidas y no tiazídicos), hipolipemiantes (estatinas), anticoagulantes y antidiabéticos (insulina y antidiabéticos orales).

IV.3. ANÁLISIS BIVARIANTE

Se ha dividido en dos fases:

1. Análisis de correlaciones: Se ha evaluado cómo se comportaban la TSH plasmática y la AAC, por separado, con el resto de variables.
2. Análisis de la relación cruda -no ajustada- entre el nivel plasmático de TSH y la AAC.

IV.3.1. CORRELACIONES SIGNIFICATIVAS DE LA TSH Y LA CAA

En la muestra global, la TSH ha presentado unas correlaciones significativas, aunque débiles, con las siguientes variables: T4 ($r = -0.11$), TG plasmáticos ($r = 0.06$), ácido úrico ($r = 0.09$), DMO-CF ($r = 0.08$), DMO-CT ($r = 0.07$), consumo de alcohol ($r = 0.10$) y síndrome metabólico ($r = 0.08$).

Por su parte, la CAA ha presentado numerosas correlaciones significativas con el resto de las variables del estudio (Tabla 7):

Tabla 7. Correlaciones significativas de la CAA

VARIABLE	R	p	VARIABLE	R	P
Edad *	0.38	0.0001	HTA †	0.15	0.0001
Perímetro abdominal *	0.11	0.0001	Dislipemia †	0.11	0.0001

Glucemia basal *	0.10	0.004	Cardiopatía isquémica †	0.14	0.0001
Filtrado glomerular *	- 0.07	0.04	ACV †	0.006	0.03
Colesterol total *	- 0.09	0.003	DISH †	0.06	0.04
Colesterol-LDL *	- 0.13	0.0001	Síndrome metabólico †	0.25	0.0001
PCR *	0.09	0.004	Consumo de tiazidas †	0.15	0.0001
Albúmina *	- 0.12	0.001	Diuréticos no tiazidas †	0.10	0.001
25-OH-vitamina D *	- 0.10	0.002	Anticoagulantes †	0.13	0.0001
DMO-cuello femoral *	- 0.06	0.04	Insulina †	0.10	0.001
DMO-cadera total *	- 0.09	0.004	Antidiabéticos orales †	0.16	0.0001
TAS *	0.12	0.03	Estatinas †	0.19	0.0001
Consumo de tabaco †	0.08	0.008			

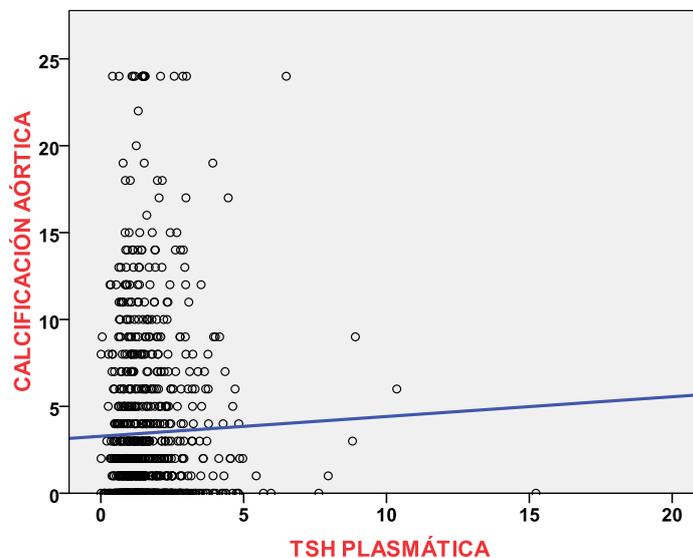
*R= Correlación; * Rho-Spearman; † coeficiente phi*

DISH: Hiperostosis esquelética idiopática difusa

IV.3.2. RELACION CRUDA ENTRE LA TSH PLASMÁTICA Y LA CAA

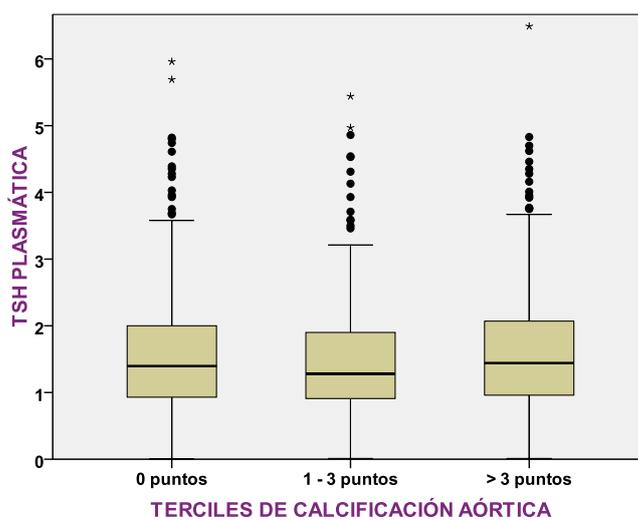
Se ha analizado utilizando diferentes estadísticos: Mediante correlación entre ambas variables, en forma cuantitativa ($Rho=0.004$; $p=0.90$), correlación en forma categórica ($Phi=-0.02$; $p=0.46$) o con la recta de regresión lineal (pendiente de la recta $\beta =0.026$; $p=0.41$) (Figura 16)

Figura 16. Recta de regresión lineal entre la TSH plasmática y la CAA



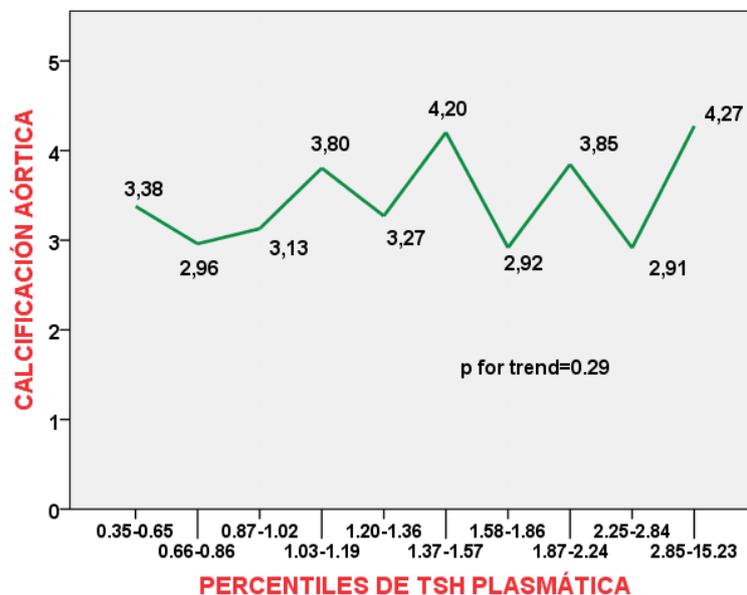
Asimismo, se ha analizado el valor de la TSH plasmática en los terciles de CAA: Los valores observados fueron de 1.62 ± 1.2 mUI/L, 1.55 ± 1.1 y 1.68 ± 1.1 , para los valores de CAA de 0 puntos, 1-3 puntos y >3 puntos, respectivamente ($p=0.38$). El gráfico boxplot muestra la distribución de la TSH plasmática en cada uno de los terciles de CAA (Figura 17)

Figura 17. Gráfico boxplot de los valores de TSH plasmática según los terciles de calcificación aórtica



El valor más elevado de CAA se registró en el último percentil de la TSH plasmática, aunque la p de tendencia lineal no fue significativa (Figura 18)

Figura 18. Calcificación aórtica abdominal según los percentiles de TSH plasmática



Por último, el HS presentó una prevalencia del 2.4% en sujetos CAA (+), frente a una prevalencia de 1.9% en sujetos CAA (-), lo que correspondía a una OR de prevalencia=1.23 (IC95% 0.5-2.9); $p=0.64$.

En este punto, los resultados del análisis bivalente, aunque sin alcanzar la significación estadística, señalaban lo siguiente:

- Un valor más elevado de la TSH plasmática cuando la CAA era >3 puntos
- Un mayor grado de calcificación en el tramo más elevado de TSH (>2.84 mUI/L)
- Una mayor prevalencia de HS en sujetos CAA (+)

Los tramos superiores de la TSH plasmática y la CAA parecían estar relacionados, y dicha posible relación fue sometida a una evaluación detallada, incluyendo la edad en el análisis.

IV.4. RELACIÓN ENTRE LA TSH PLASMÁTICA Y LA CAA, ESTRATIFICANDO POR LA EDAD

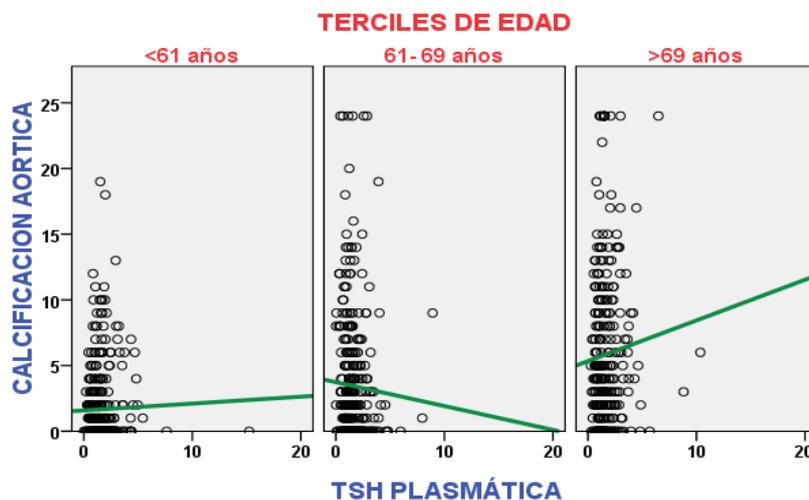
Como se comentó anteriormente, uno de los objetivos del estudio fue conocer cómo se comportaba la relación en los diferentes estratos etáreos, con especial atención a los dos extremos de la muestra, los sujetos más jóvenes y los de mayor edad.

Por este motivo se ha dedicado un análisis especial a la relación entre la TSH plasmática y la CAA, desde diferentes perspectivas en relación con la edad.

IV.4.1. RECTA DE REGRESIÓN LINEAL ENTRE LA TSH PLASMÁTICA Y LA CAA EN CADA TERCIL DE EDAD

En los sujetos <61 años, el valor β (coeficiente estandarizado de regresión o pendiente de la recta) fue de 0.02, $p=0.68$; en los sujetos entre 61 y 69 años, $\beta= -0.04$, $p=0.48$, y en los sujetos >69 años, $\beta=0.06$, $p=0.31$, una pendiente ligeramente superior a las dos anteriores (Figura 19)

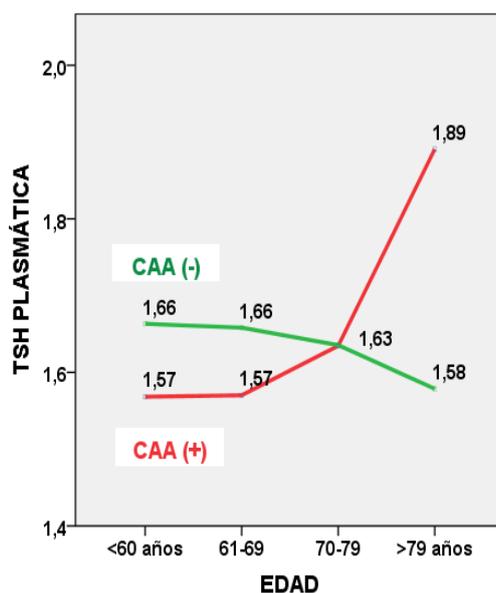
Figura 19. Rectas de regresión entre la TSH plasmática y la CAA, según tramos de edad



IV.4.2. ANÁLISIS DE LA TSH PLASMÁTICA EN SUJETOS CAA (+) Y CAA (-) SEGÚN TRAMOS DE EDAD

En los sujetos CAA (+), los niveles plasmáticos de TSH se elevaron progresivamente al avanzar la edad, mientras que en los sujetos CAA (-) los niveles de TSH se mantuvieron estables o ligeramente decrecientes (Figura 20)

Figura 20. TSH plasmática según la presencia o no de CAA y según tramos de edad

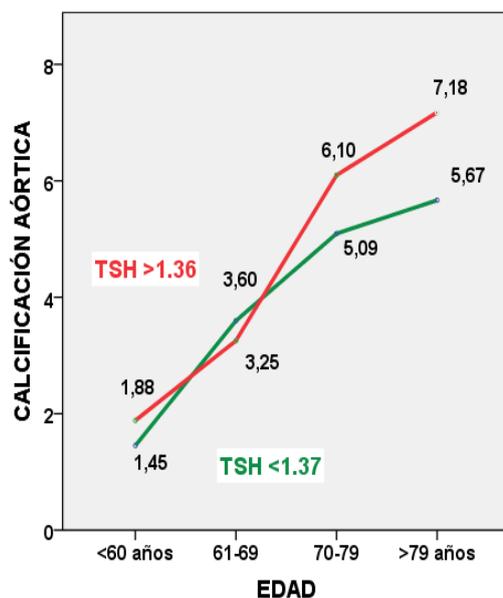


En concreto, en el grupo de ≥ 80 años, aquellos sujetos que presentaban cualquier grado de CAA mostraron una TSH plasmática de 1.89 ± 1.1 mUI/L, frente a 1.57 ± 0.9 mUI/L en los sujetos sin CAA. La diferencia, sin embargo, no fue significativa ($p=0.20$).

IV.4.3. ANÁLISIS DE LA CAA SEGÚN LOS VALORES DE TSH PLASMÁTICA Y LOS TRAMOS DE EDAD

Se ha analizado asimismo el valor de la CAA en los sujetos con los valores más elevados de TSH plasmática (por encima de la mediana), frente a los sujetos con menor TSH plasmática, en los diferentes tramos de edad (Figura 21)

Figura 21. Grado de calcificación según el nivel plasmático de TSH y según tramos de edad



Dentro del grupo de los sujetos ≥ 80 años, había un mayor grado de calcificación en los primeros (7.2 ± 5.9) respecto a los segundos (5.6 ± 4), si bien la diferencia no fue significativa ($p=0.22$)

IV.4.4. REGRESIÓN LINEAL SIMPLE

Por último, combinando la estratificación y la regresión lineal simple se ha realizado el cálculo del valor del coeficiente β asociado a la TSH plasmática respecto a la CAA en diferentes grupos etáreos (Tabla 8):

Tabla 8. Valor del coeficiente de regresión Beta asociado a la TSH plasmática respecto a la CAA, en diferentes estratos etáreos

TRAMOS DE EDAD	BETA	IC 95%	P
< 61 años	0.02	(- 0.2, 0.3)	0.68
61 – 65 años	0.14	(- 1.1, - 0.002)	0.049
66 – 69 años	0.05	(- 0.65, 1.2)	0.55
70 – 74 años	0.06	(- 1.4, 2.2)	0.65
75 – 79 años	0.05	(- 1, 0.6)	0.60
80 – 84 años	0.04	(- 1.1, 1.5)	0.80
≥ 85 años	0.71	(1.4, 4.6)	0.001

En el estrato de ≥ 85 años y con la CAA como variable dependiente, la TSH plasmática presentó un elevado valor del coeficiente Beta ($\beta=0.71$; $p=0.001$).

Según lo observado, dentro del grupo de los sujetos >80 años había unas personas en las que coincidían unos niveles más elevados de TSH y un mayor grado de calcificación, y otras personas en las que se observaron unos niveles más bajos de TSH y un menor grado de CAA.

En esta fase del análisis, previo al ajuste por confusores, en los sujetos de ≥ 85 años, la TSH plasmática presentó un elevado valor predictivo de la CAA ($\beta=0.71$; $p=0.001$).

IV.5. RELACIÓN ENTRE LA TSH Y LA CAA, AJUSTADA POR CONFUSORES

La relación significativa observada ha de ser sometida a un necesario ajuste por confusores, variables ligadas a la TSH y/o a la CAA, que pueden estar sesgando la relación entre ambas.

Como variables de ajuste se han utilizado la edad, el SM y la DMO en cadera total, las cuales se mostraron relacionadas de forma significativa con la TSH y la CAA en el análisis bivariable.

En el estrato de los sujetos ≥ 85 años se mantuvo la significación observada en el análisis crudo, y la TSH plasmática se ha mostrado como un predictor significativo de la CAA ($\beta=0.70$, $p=0.01$) tras ajustar por la edad, el SM y la DMO en cadera total (Tabla 9).

Tabla 9. Valores del coeficiente Beta asociado a la TSH plasmática en diferentes estratos etáreos

EDAD	BETA*	IC 95%	P
< 61 años	0.01	- 0.2, 0.3	0.77
61 – 65 años	0.15	- 1.2, - 0.01	0.04
66 – 69 años	0.04	- 0.7, 1.2	0.65
70 – 74 años	0.07	- 1.1, 2.3	0.50
75 – 79 años	0.07	- 1.4, 0.7	0.53
80 – 84 años	0.14	- 1.1, 2.4	0.43
≥ 85 años	0.70	0.98, 5.5	0.01

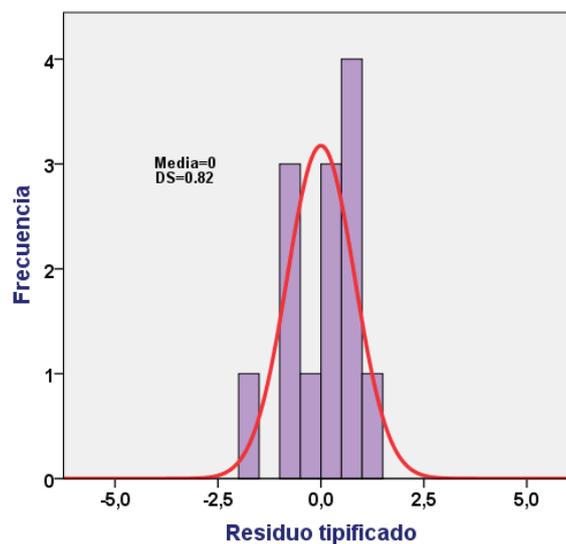
* Ajustado por edad, SM y DMO en cadera total

El resultado más relevante del análisis multivariante fue la elevada capacidad predictiva de la TSH plasmática respecto a la CAA en el estrato de los sujetos ≥ 85 años, ($\beta=0.70$, $p=0.01$), tras ajustar por la edad, el SM y la DMO en cadera total.

IV.5.1. VALIDACIÓN DEL MODELO DE REGRESIÓN

Como se ha comentado en el apartado de Participantes y Métodos, se han seguido 3 criterios. El primero de ellos ha sido el histograma de residuos tipificados, y su aproximación a una curva normal tipificada $N(0,1)$, esto es, de media=0 y DS=1. En este caso, se obtuvo una media=0 y una DS=0.82 (Figura 22)

Figura 22. Histograma de residuos tipificados en el modelo elaborado sobre sujetos ≥ 85 años



El segundo de los criterios, la independencia de los residuos, se ha comprobado con un valor de entre 1.5 y 2.5 del estadístico Durbin-Watson: en el modelo de mayores de 85 años global presentó un valor de 2.12 (Tabla 10)

Tabla 10. Valores de R2 y del estadístico Durbin-Watson

MODELO	R	R ²	R ² corregida	Durbin-Watson
Sujetos ≥85 años	0.81	0.66	0.50	2.12

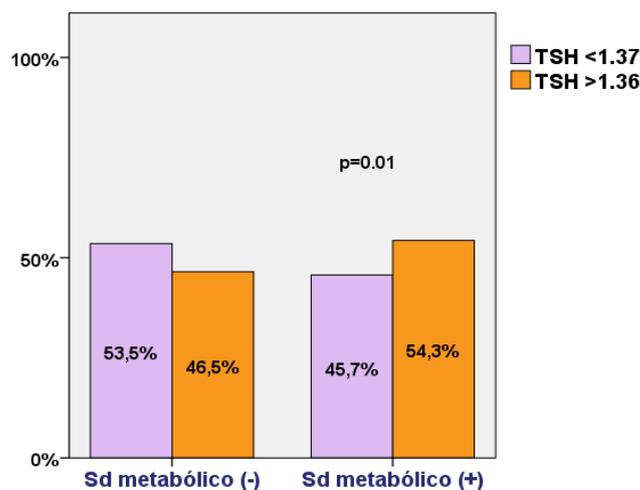
El último criterio evaluado ha sido la ausencia de colinealidad, mediante la comprobación de un factor de inflación de la varianza (FIV) inferior a 5 para las variables de ambos modelos. En todos los casos, el FIV fue <1.2.

IV.6. RELACIONES ENTRE LA TSH PLASMÁTICA Y EL RESTO DE VARIABLES DE INTERES

IV.6.1. SÍNDROME METABÓLICO

Los sujetos SM (+) presentaron una mayor probabilidad de tener una TSH elevada (54.3%, frente a 46.5% en ausencia de SM), y la diferencia fue significativa ($p=0.013$) (Figura 23):

Figura 23. Síndrome metabólico y prevalencia de un valor de TSH plasmática por encima de la mediana



Sin embargo, el análisis de los valores plasmáticos de TSH en la muestra global y en los estratos de interés no ha mostrado diferencias de significación (Tabla 11):

Tabla 11. Síndrome metabólico y valores plasmáticos de TSH

ESTRATO	Síndrome metabólico (+)	Síndrome metabólico (-)	<i>p</i>
Muestra global	1.7 ± 1	1.6 ± 1	0.14
≥ 75 años	1.9 ± 1.4	1.6 ± 0.8	0.10
≤ 55 años	1.6 ± 1.2	1.5 ± 0.8	0.53

IV.6.2. PERFIL LIPÍDICO

La correlación más elevada se ha observado entre los niveles plasmáticos de TSH y de los TG, en los sujetos de ≤55 años ($p=0.03$) (Tabla 12):

Tabla 12. Correlaciones de la TSH plasmática con los lípidos plasmáticos

VARIABLE	Sujetos ≤ 55 años	
	Coefficiente de correlación*	<i>p</i>
Colesterol total	0.08	0.29
LDLc	0.07	0.39
Triglicéridos	0.17	0.03

* *Rho de Spearman*

Dentro del grupo de sujetos con un valor de TSH plasmática superior a la mediana, el 58.6% presentaba un colesterol total ≥ 200 mg/dL y el 52.2% tenía un valor de LDL-colesterol ≥ 130 mg/dL. Las diferencias no alcanzaron la significación estadística ($p=0.96$ y

$p=0.45$, respectivamente). El valor plasmático de la TSH y el índice aterogénico no mostraron correlación.

IV.6.3. VITAMINA D

Valores de TSH >1.36 mUI/L se asociaron a un incremento de riesgo de hipovitaminosis D prevalente, con una OR=1.25 (IC95% 0.9-1.7), $p=0.043$, una relación que ha demostrado ser independiente de la edad [OR ajustada=1.37 (IC95% 0.99-1.9); $p=0.057$].

En el análisis de la TSH según los niveles de 25-OHD, se ha observado que tanto en la muestra global como en los estratos de edad, los valores más elevados de TSH se observaban en los niveles más bajos de 25-OHD (Tabla 13):

Tabla 13. Valores plasmáticos de TSH según el nivel de 25-OHD considerado

ESTRATO	Nivel plasmático de 25-OHD (ng/mL)				P
	0 - 10	10.1 - 20	20.1 - 30	> 30	
Muestra global	1.7 ± 1	1.7 ± 1.2	1.5 ± 0.9	1.6 ± 1.3	0.17
≥ 75 años	1.9 ± 1.1	1.9 ± 1.7	1.6 ± 0.9	1.5 ± 0.8	0.30
≤ 55 años	1.8 ± 0.9	1.5 ± 0.9	1.5 ± 0.9	1.6 ± 1.1	0.92

En el mismo sentido, tanto en la muestra global como en los estratos de edad, los niveles de 25-OHD fueron sistemáticamente más bajos cuando la TSH plasmática era >1.36 mUI/L, que cuando era inferior a la mediana, si bien las diferencias tampoco alcanzaban la significación estadística.

Se ha analizado asimismo la correlación de la TSH plasmática con la 25-OHD (Tabla 14):

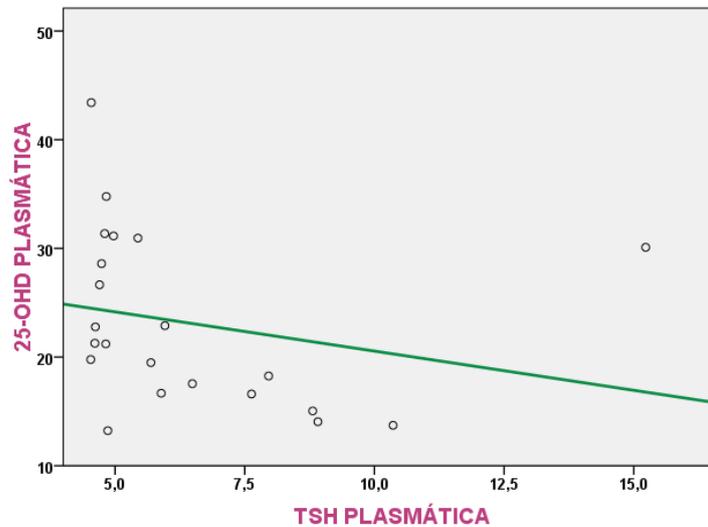
Tabla 14: Correlaciones de la TSH plasmática con 25-OHD

ESTRATO	Correlación con 25-OHD	
	Coefficiente *	p
Muestra global	- 0.05	0.08
≥ 75 años	- 0.10	0.14
≤ 55 años	- 0.07	0.34
Hipotiroidismo subclínico	- 0.49	0.02

* *Rho de Spearman*

Como se observa en la tabla, en los sujetos con HS existía una fuerte correlación de tipo inverso, significativa, entre la TSH plasmática y los valores de 25-OHD (Figura 24). En el análisis de correlaciones parciales, sin embargo, la significación desapareció al ajustar por el IMC.

Figura 24. Recta de regresión lineal entre los valores plasmáticos de 25-OHD y TSH, en los sujetos con hipotiroidismo subclínico



IV.6.4. OTRAS VARIABLES

Asimismo se han realizado comparaciones entre los valores de la TSH plasmática y variables antropométricas (IMC, perímetro abdominal) y clínicas (TAS, TAD, FG, diagnósticos previos de dislipemia, DM, HTA, cardiopatía isquémica, insuficiencia renal, accidente cerebrovascular).

Los resultados significativos o con una significación marginal han sido los siguientes:

- En los sujetos <55 años, una correlación positiva entre TSH y TAD ($r=0.25$, $p=0.07$). Al ajustar por edad, la TSH presentó un valor $\beta=0.26$ ($p=0.06$).
- En los sujetos ≥ 75 años, una correlación positiva entre la TSH y el IMC ($r=0.19$, $p=0.01$), y entre la TSH y el perímetro abdominal ($r=0.24$, $p=0.002$).
- En los sujetos ≥ 75 años con cardiopatía isquémica, un valor de TSH más elevado (2.2 ± 1.8 vs 1.7 ± 1.2 ; $p=0.03$).

IV.7. RESUMEN DE LOS RESULTADOS MÁS RELEVANTES

La Tabla 15 resume las asociaciones más relevantes observadas:

Tabla 15. Asociaciones observadas en la muestra global y en diferentes estratos

ESTRATO	ASOCIACIONES OBSERVADAS *	
Muestra global	TSH >1.36 mUI/L y síndrome metabólico	OR=1.4 (IC95% 1.08-1.8); $p=0.01$
	TSH >1.36 mUI/L e hipovitaminosis D	OR=1.3 (IC95% 0.99-1.9); $p=0.057$
≤ 55 años	TSH y TAD	$\beta= 0.25$; $p=0.06$
≥ 75 años	En ≥85 años, TSH y CAA	$\beta= 0.70$; $p=0.01$ **
	TSH y perímetro abdominal	$\beta= 0.18$; $p=0.01$
TSH ≤ 1.36 mUI/L ¶	Hipovitaminosis D y síndrome metabólico	OR=1.6 (IC95% 0.9-2.7); $p=0.056$
TSH > 1.36 mUI/L ¶	CAA y 25-OHD	$\beta= 0.08$; $p=0.05$

*Ajustadas por edad; **Ajustada por edad, síndrome metabólico y densidad mineral ósea

¶ Mediana de la distribución

V. DISCUSIÓN

El presente estudio, dirigido a explorar una posible asociación entre los niveles de TSH plasmática y la enfermedad cardiovascular prevalente a través de 4 variables subrogadas (síndrome metabólico, perfil lipídico, hipovitaminosis D y CAA), ha mostrado la existencia de conexiones entre la TSH plasmática y cada una de ellas, con unas características diferenciales que comentaremos a continuación.

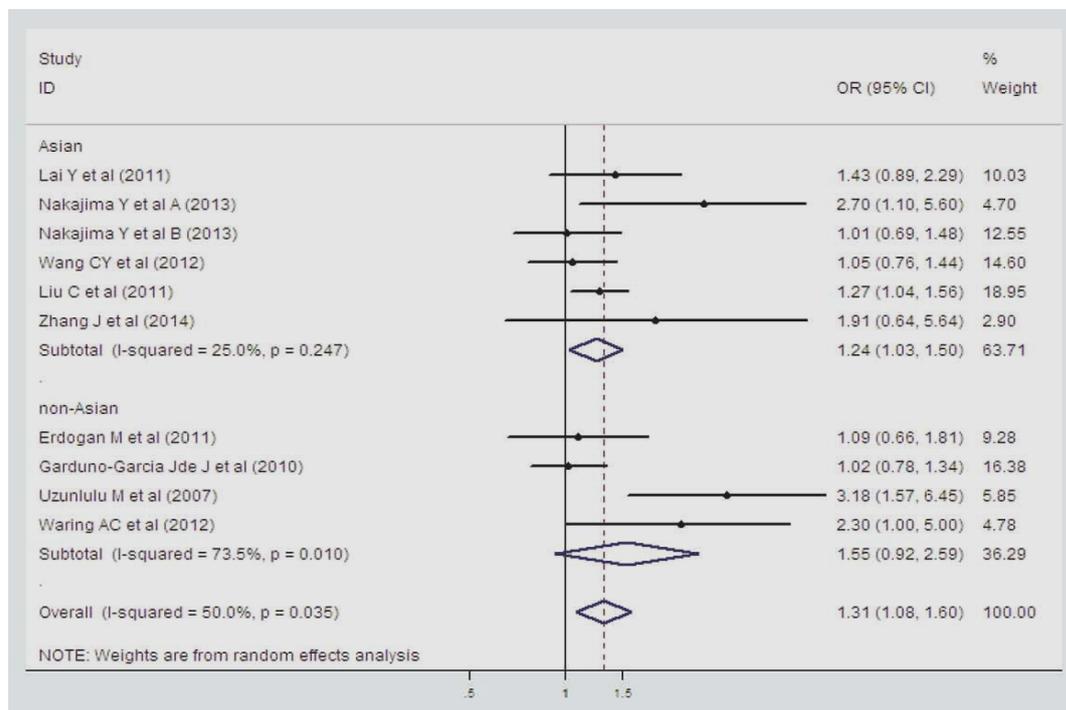
V.1. TSH PLASMÁTICA Y SÍNDROME METABÓLICO

Los sujetos SM (+) presentaron con mayor frecuencia un valor de TSH por encima de la mediana (54.3%), que un valor de TSH por debajo de la mediana (46.5%); $p=0.01$. En términos de riesgo, un valor de TSH >1.36 mUI/L se asoció a un riesgo incrementado de SM prevalente con una OR ajustada por edad=1.41 (IC95% 1.08-1.85); $p=0.012$.

La coexistencia de valores elevados de TSH con una mayor prevalencia de SM ha sido observada por otros autores (87,88). Lee *et al* (89), en un estudio sobre 7270 sujetos eutiroides con una TSH media en los varones (1.67 ± 0.87 mUI/L) muy similar a la de nuestro estudio (1.6 ± 1.1 mUI/L) observaron que rangos progresivamente crecientes de TSH se correspondían con un riesgo incrementado de SM, significativo a partir de 2.42 mUI/L; en concreto, OR=1,25 (IC95% 1.01-1.55) para el rango de TSH entre 2.42-3.44, y OR=1.40 (IC95% 1.02-1.92) para el rango de TSH entre 3.45-4.47 mUI/L. Otros estudios, sin embargo, no han podido demostrar tal asociación (90).

Un reciente metaanálisis publicado en 2016 (91) ha demostrado que el HS se asocia a un incremento del riesgo de SM respecto a los sujetos eutiroides, con una OR global de 1.31 (IC95% 1.08-1.60; $p=0.006$) (Figura 25):

Figura 25. Forest plot del análisis global y por subgrupos, para la asociación entre hipotiroidismo subclínico y el riesgo de síndrome metabólico (OR: odds ratio, CI: intervalo de confianza)



Fuente: Referencia n° 91

Respecto a los componentes del SM, la TAD -en sujetos ≤ 55 años- y el perímetro abdominal -en sujetos ≥ 75 años- han mostrado una correlación positiva con la TSH plasmática, tras ajustar por edad. La glucemia basal ha presentado valores superiores en el HS (105.6 ± 28.1 mg/dL), respecto a los sujetos eutiroideos (102.4 ± 28 mg/dL) ($p=0.60$). Además, en los sujetos con HS, la prevalencia de diabetes mellitus fue de un 31.8%, frente a una prevalencia de 19.8% en los sujetos eutiroideos ($p=0.16$).

Desde un punto de vista biológico, es plausible una asociación entre la hipofunción tiroidea y la presencia de SM (92). La conexión entre ambas patologías parece ser debida al papel del tiroides en el metabolismo lipídico y de la glucosa, así como en la regulación de la tensión arterial (93).

La hipofunción tiroidea se observa habitualmente junto a obesidad abdominal (94), hipertensión, dislipemia y una ligera hiperglucemia (95), los cuales tienen una interacción sinérgica sobre la resistencia a la insulina (96), que es el rasgo distintivo del SM. Esta disminución significativa en la sensibilidad a la insulina probablemente es debida a una combinación de efectos, que incluyen una regulación negativa de los transportadores de glucosa en la membrana plasmática y un efecto directo sobre la secreción de insulina (97,98).

Una inflamación crónica puede representar teóricamente otra conexión entre ambas patologías (93), dado que los marcadores de inflamación (PCR e interleukina-6) suelen estar elevados en los pacientes con SM, se asocian a una resistencia a la insulina y a una disfunción endotelial (99), y han sido asimismo descritos en la tiroiditis de Hashimoto (100).

V.2. TSH PLASMÁTICA Y PERFIL LIPÍDICO

La TSH plasmática se ha relacionado asimismo con un perfil lipídico desfavorable. En los sujetos ≤ 55 años ha presentado una correlación positiva con el nivel plasmático de TG. En el mismo sentido, los TG plasmáticos fueron ligeramente más elevados (124.01 mg/dL) en los sujetos con TSH superior a la mediana, respecto a los sujetos con TSH en rango inferior (120.43 mg/dL), aunque sin alcanzar significación estadística ($p=0.47$). En este punto hay que tener presente el consumo de estatinas, que fue superior en los sujetos con TSH superior a la mediana (52% frente a 47%), y significativamente superior en el grupo con HS (54.5% de consumidores) respecto a los sujetos no clasificados como HS (30.6%) ($p=0.01$). Por último, en los sujetos con TSH superior a la mediana, el 58.6% presentaba un CT ≥ 200 mg/dL y el 52.2%, un LDLc ≥ 130 mg/dL.

En línea con nuestros resultados, se ha sugerido que el incremento en los niveles de TSH se asocia a una dislipemia sin un punto de corte concreto para dicha relación, con una mayor prevalencia de dislipemia a medida que se incrementa el grado de hipofunción tiroidea (101,102). En el mismo sentido, el HS se relacionaría con un perfil lipídico intermedio entre el que presentan los sujetos eutiroideos y los sujetos con hipotiroidismo clínico (103).

Varios estudios epidemiológicos han sugerido la relación entre el HS y un perfil lipídico aterogénico. En el *Colorado Study*, 25852 sujetos con HS presentaron, de forma significativa, niveles más elevados de CT y LDLc en comparación con los controles ($p < 0.001$), mientras que la TSH y los lípidos se relacionaron con una p de tendencia < 0.001 en el caso de CT y LDLc, y $p < 0.02$ para los triglicéridos (TG) (8). En otro estudio basado en una comunidad, el CT y LDLc fueron más elevados en los sujetos con HS que en los eutiroideos, si bien tras ajustar por sexo y edad la significación fue marginal ($p = 0.06$) (104).

Un metaanálisis ha presentado resultados similares, mostrando que los niveles de CT, LDLc y TG de los sujetos con HS aumentan significativamente respecto a los individuos eutiroideos (105). En línea con lo anterior, otros estudios con menores tamaños muestrales han mostrado asimismo una relación entre el HS y un perfil lipídico adverso, que afecta principalmente al CT, LDLc y TG (106-109).

La lipoproteína a [Lp(a)] ha sido asimismo relacionada con el HS (106). Otros estudios, por el contrario, no han podido demostrar en los sujetos con HS una correlación entre la TSH y los TG plasmáticos (109).

Asimismo, hay observaciones que apuntan a la existencia de otros factores que podrían incrementar el efecto adverso de la TSH sobre los lípidos, como la resistencia insulínica y el consumo de tabaco (110).

V.3. TSH PLASMÁTICA Y NIVELES DE 25-OHD

En este aspecto hemos observado varios resultados de interés. Un valor de TSH >1.36 mUI/L se relacionó con un riesgo incrementado de presentar una hipovitaminosis D prevalente, con una OR ajustada por edad=1.37 (IC95% 0.99-1.9); $p=0.057$. Según los percentiles de TSH, el rango de valores entre 2.25 y 2.84 mUI/L mostró un valor de 25-OHD de 23.4 ± 9.3 ng/mL, mientras que en el último percentil de TSH -entre 2.85 y 15.23-, el valor de 25-OHD fue de 19.7 ± 8 ($p=0.056$). Por último, en los sujetos con HS se detectó una fuerte correlación inversa entre la TSH y la 25-OHD ($r= -0.49$; $p=0.02$).

Se ha comprobado la influencia de un conocido factor de riesgo de deficiencia de vitamina D, como es la obesidad (111,112), pues el tejido graso constituye una importante localización de depósito de vitamina D (113). De hecho, el valor plasmático de 25-OHD en sujetos obesos fue de $21,8 \pm 7.8$ ng/mL, frente a 23 ± 8.4 en los sujetos no obesos ($p=0.02$).

La relación entre la hipovitaminosis D y la enfermedad tiroidea autoinmune ha despertado un reciente interés (114). Se ha comprobado que la deficiencia en vitamina D es más frecuente en los sujetos con enfermedad tiroidea autoinmune, en especial en los afectados de tiroiditis de Hashimoto (THash), que en los sujetos sanos (115,116).

En concreto, Tamer *et al* (115) reportaron unos niveles más bajos de 25-OHD en pacientes con THash (16.3 ± 10 ng/mL) comparados con controles sanos (29.6 ± 25.5

ng/mL). En la misma línea, Kivity *et al* (116) observaron que en los pacientes con THash, el 79% tenía unos niveles de 25-OHD <10 ng/mL, así como una correlación inversa entre los niveles de TSH y de 25OHD (TSH=4.9 mUI/L cuando el nivel de 25OHD era <10 ng/mL, y 1.8 mUI/L cuando el nivel de 25OHD era >10 ng/mL). Por su parte, Bozkurt *et al* (117) observaron que la gravedad de la hipovitaminosis D se correlacionó de forma inversa con los niveles de anticuerpos tiroideos (anti-TPO y anti-tiroglobulina), hallazgo asimismo reportado por Goswani *et al* (118) (Figura 26)

Figura 26. Autoinmunidad tiroidea en relación con los niveles de 25-OHD

Parameters	25(OH)D levels				OR	95% CI	P
	≤25.0 nmol/l (n 559)		>25.0 nmol/l (n 83)				
	Mean	SD	Mean	SD			
Serum PTH (pmol/l)	6.3	4.0	4.8	1.8			<0.001
Serum 25(OH)D (nmol/l)	14.5	3.5	37.5	16.3			<0.001
TPOAb (>34 IU) (%)	21.3		18.1		1.23	0.65, 2.33	0.56
Mean TPOAb titres (IU/ml)†	58.0	4.9	45.8	10.4			0.36
TPOAb titres >103 IU/ml (%)	13.2		12.0		1.1	0.53, 2.41	0.86
Thyroid dysfunction							
TPOAb >34 IU/ml and TSH >5 IU/ml (%)	13.2		12.0		1.1	0.53, 2.41	0.86
TSH >10 µU/ml and TPOAb <34 IU/ml (%)	2.5		2.4		1.04	0.22, 6.75	0.74

25(OH)D, 25-hydroxy vitamin D; PTH, parathyroid hormone; TPOAb, thyroid peroxidase autoantibodies; TSH, thyroid-stimulating hormone.
 * For details of procedures and subjects, see the Material and methods section and Table 1.
 † Data shown as means and standard errors of the mean because of high standard deviations of the data.

Fuente: Referencia n° 118

El mecanismo fisiopatológico propuesto (117) es que la deficiencia en vitamina D induce la aparición de una autoinmunidad frente al tiroides estimulando la respuesta inmune de linfocitos T helper (Th1), con la producción de citoquinas inflamatorias -tales como IL-2,

IL-5, interferon- γ , TNF α -, y la expresión de antígenos HLA-DR del complejo mayor de histocompatibilidad-II en la superficie del tirocito.

Los polimorfismos genéticos del receptor de vitamina D, la proteína de unión (DBP) y de la 1 α -hidroxilasa (CYP1 α) también han sido implicados en el desarrollo de la THash (119). Si bien la mayoría de los resultados apuntan a un papel de la hipovitaminosis D en el desarrollo de la enfermedad tiroidea autoinmune, son necesarios más estudios para clarificar esta cuestión (114).

V.4. TSH PLASMÁTICA Y CALCIFICACIÓN AÓRTICA ABDOMINAL

En los sujetos muy ancianos (≥ 85 años), el nivel plasmático de TSH se mostró como un fuerte predictor de CAA, tras ajustar por edad, SM y DMO. Además, en los sujetos con un valor de TSH superior a la mediana se observó una correlación negativa entre la CAA y la 25-OHD, que mantuvo una significación marginal ($p=0.05$) tras ajustar por edad.

Hak *et al* (40) analizaron una posible relación entre el HS, la CAA y el infarto de miocardio, en 1149 mujeres >55 años participantes en el *Rotterdam Study*. Se observaron unas prevalencias de HS del 11% y de CAA del 53%, que si bien difieren de nuestros resultados (2.2% de prevalencia del HS y 58.7% en el caso de la CAA), cabe señalar las diferencias metodológicas entre ambos estudios. Así, el estudio de Hak *et al* fue realizado en mujeres postmenopáusicas (población en la que el HS es más frecuente), con un punto de corte de HS situado en un valor de TSH >4 mUI/L, y mediante una evaluación de la CAA en ligera, moderada o grave, de acuerdo con la longitud del área afectada (≤ 1 cm, 2-5 cm y >5 cm, respectivamente).

En nuestro caso, se ha tratado de un estudio realizado en varones -población que presenta habitualmente una mayor prevalencia de CAA (120)-, con un punto de corte de HS situado en ≥ 4.5 mUI/L, y con la utilización de la escala AAC-24 para evaluar la calcificación. Aun con estas diferencias metodológicas, nuestros resultados están en línea con el estudio de Hak *et al.*, pues los autores observaron que el HS se asoció a una mayor prevalencia de CAA, con una OR=1.7 (IC95% 1.1-2.6), ajustada por la edad, y una OR=1.9 (IC95% 1.2-3.1), ajustada por la edad, el índice de masa corporal, el CT, el HDLc, la TAS, la TAD y el consumo de tabaco (Figura 27)

Figura 27. Odds ratios para calcificación aórtica e infarto de miocardio

Variable	Condition Present	Condition Absent	Odds Ratio (95% CI)†	Odds Ratio (95% CI)‡
	n			
Aortic atherosclerosis				
Women with subclinical hypothyroidism	77	37	1.7 (1.1-2.6)	1.9 (1.2-3.1)
Euthyroid women	474	376	1§	1§
Women with subclinical hypothyroidism and antibodies to thyroid peroxidase	39	16	1.9 (1.1-3.6)	2.2 (1.1-4.3)
Euthyroid women without antibodies to thyroid peroxidase	398	301	1§	1§
Myocardial infarction				
Women with subclinical hypothyroidism	17	99	2.3 (1.3-4.0)	2.3 (1.3-4.2)
Euthyroid women	61	806	1§	1§
Women with subclinical hypothyroidism and antibodies to thyroid peroxidase	11	46	3.1 (1.5-6.3)	3.5 (1.7-7.4)
Euthyroid women without antibodies to thyroid peroxidase	52	660	1§	1§

* The number of women may not be exactly the same as in Table 2 because data on some covariates were missing.
† Adjusted for present age.
‡ Adjusted for present age, body mass index, cholesterol level, high-density lipoprotein cholesterol level, systolic and diastolic blood pressure, and smoking status (current, past, or never).
§ Reference risk.

Fuente: Referencia n° 40.

La hipofunción tiroidea y la CAA parecen estar relacionados por varios mecanismos. Tradicionalmente se ha postulado la implicación de unos niveles elevados de CT y LDLc (107), un estado de hipercoagulabilidad (121), y la inducción de una hipertensión arterial

(122). Sin embargo, estudios recientes señalan a la disfunción endotelial como el nexo fisiopatológico clave entre ambos procesos (49,123).

V.5. CALCIFICACIÓN AÓRTICA ABDOMINAL: RESULTADOS ADICIONALES

V.5.1. CALCIFICACIÓN AÓRTICA ABDOMINAL Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR PREVALENTE

La CAA ha mostrado una fuerte relación con la edad, lo cual es un hecho conocido desde hace décadas (124), con un incremento significativo del grado de calcificación en cada uno de los terciles: 1.64 ± 2.8 en <61 años, 3.43 ± 4.9 en 61-69 años y 5.8 ± 6 en >69 años ($p=0.0001$),

Según nuestros resultados, la CAA se relaciona asimismo con el SM. La prevalencia de SM en sujetos CAA (+) fue del 51.2%, frente a una prevalencia del 26% en sujetos CAA (-); $p=0.001$. En términos de riesgo, la CAA presentó un incremento de riesgo de SM prevalente, con una OR cruda=2.98 (IC95% 2.2-3.9); $p=0.0001$. Esta asociación fue independiente de la edad [OR ajustada=2.90 (IC95% 2.1-3.9); $p=0.0001$]. Con respecto a los componentes del SM, la CAA ha presentado una asociación significativa con un mayor perímetro abdominal y unos niveles plasmáticos más elevados de TG y de glucemia basal. Asimismo, en el grupo CAA (+) se observó una asociación significativa con una mayor prevalencia de consumo de estatinas, diuréticos, insulina y antidiabéticos orales.

En la muestra, 267 sujetos (27.1%) tenían una puntuación ≥ 5 en la escala AAC-24, punto de corte considerado como un nivel significativo de carga arteriosclerótica (125), con una edad media de 69.4 ± 9.1 años. Tras ajustar por la edad, este subgrupo presentó un

incremento de riesgo de HTA (OR=1.5, IC95% 1.1-2, $p=0.004$), dislipemia (OR=1.7, IC95% 1.3-2.4, $p=0.0001$) y cardiopatía isquémica (OR=2.9, IC95% 1.9-4.5, $p=0.0001$) prevalentes, y una OR=1.7, IC95% 0.9-3.4, $p=0.09$, en el caso del accidente cerebrovascular prevalente. Nuestros resultados corroboran lo observado por otros autores (126-128), y confirman la importancia clínica de este marcador de riesgo CV.

V.5.2. CALCIFICACIÓN AÓRTICA ABDOMINAL Y DEFICIENCIA DE VITAMINA D

Al clasificar la población según el nivel plasmático de 25-OHD (>30, 20.1-30, 10.1-20 y ≤ 10 ng/mL) se observó una relación inversa con la calcificación, con unos valores crecientes de calcificación a medida que descendía el nivel plasmático de 25-OHD (2.7 ± 4.9 , 3.1 ± 4.5 , 4 ± 5.7 y 4.4 ± 4.1 , respectivamente; $p=0.03$). En términos de riesgo, un nivel de 25-OHD <30 ng/mL se asoció a un incremento significativo de riesgo de CAA prevalente (OR=1.39, IC95% 1.01-1.9, $p=0.04$). La inclusión de la edad en el modelo no alteró de forma sustancial el resultado (OR=1.37, IC95% 0.99-1.9, $p=0.057$).

Nuestros resultados van en la misma línea de lo observado por Watson *et al* (64), los cuales demostraron una correlación inversa entre el nivel plasmático de 25-OHD y la calcificación en las arterias coronarias.

V.5.3. CALCIFICACIÓN AÓRTICA ABDOMINAL Y DISMINUCIÓN DE LA DMO

Los sujetos CAA (+) han presentado una DMO en cadera total significativamente menor que los sujetos CAA (-) (0.96 ± 0.1 g/cm², frente a 0.98 ± 0.1 ; $p=0.007$). En los varones <65 años, la CAA se ha mostrado como un predictor significativo de DMO a nivel

de cadera total ($\beta = -0.13$, $p = 0.01$), tras controlar por confusores -edad, síndrome metabólico, tabaquismo, 25OHD, sedentarismo, FG, diabetes, HTA, dislipemia y cardiopatía isquémica-. En términos de riesgo, la OR de cualquier grado de CAA para una DMO-CT por debajo de la mediana, ajustada por edad y síndrome metabólico, fue de 1.57 (IC95% 1.7-2.3).

En la mujer postmenopáusica está bien establecida una relación entre la enfermedad cardiovascular y la osteoporosis (129-131). En el caso de los varones, aunque la información disponible es menor, dicha relación también ha sido observada, tanto en estudios transversales (132) como longitudinales (133-135), si bien con alguna excepción (136).

Hasta la fecha, el estudio más amplio que ha analizado la relación entre CAA y riesgo de fractura osteoporótica en varones es el de Szulc *et al*, publicado en 2014 (135). En dicho estudio se comprobó, sobre 5994 varones de ≥ 65 años, la hipótesis de que una CAA extensa se asociaba a un riesgo incrementado de fractura no vertebral. Los autores observaron que los sujetos con mayor grado de CAA tenían mayor edad, más frecuentemente eran fumadores o presentaban morbilidad cardiovascular y tenían un menor FG y una menor DMO a nivel de cadera (Figura 28).

En el seguimiento, los autores observaron que una CAA avanzada al inicio del estudio se asoció a un mayor riesgo de fractura incidental de cadera (pero no a otras fracturas no vertebrales), incluso tras ajustar por factores de riesgo tradicionales de CAA y de fractura de cadera.

Figura 28. Análisis descriptivo de 5400 varones en relación con la calcificación aórtica abdominal, clasificados según los cuartiles de la escala AAC-24

	AAC0-1 (n=1528)	AAC2-4 (n=1468)	AAC5-8 (n=1240)	AAC9+ (n=1164)	p
Age (yrs)	71±5	73±6	74±6	76±6	<0.001
Non-Caucasian, n (%)	247 (16)	160 (11)	110 (9)	73 (6)	<0.001
BMI (kg/m ²)	27.1±3.9	27.2±3.8	27.4±3.7	27.4±3.9	0.07
Health good/excellent, n (%)	1366 (89)	1283 (87)	1049 (85)	936 (81)	<0.001
Smoking, n (%)					
never	747 (49)	580 (40)	415 (34)	283 (24)	<0.001
former	734 (48)	842 (57)	771 (62)	835 (72)	
current	47 (3)	46 (3)	53 (4)	46 (4)	
Angina pectoris, n (%)	121 (8)	207 (14)	195 (16)	241 (21)	<0.001
Myocardial infarction, n (%)	89 (6)	189 (13)	203 (16)	253 (22)	<0.001
Congestive heart failure, n (%)	44 (3)	63 (4)	64 (5)	98 (8)	<0.001
Hypertension, n (%)	510 (33)	592 (40)	573 (46)	642 (55)	<0.001
Stroke, n (%)	40 (3)	88 (6)	84 (7)	94 (8)	<0.001
Diabetes mellitus, n (%)	166 (12)	193 (14)	201 (18)	225 (21)	<0.001
COPD, n (%)	147 (10)	137 (9)	145 (12)	151 (13)	<0.01
Ankle-brachial index (ABI)	1.21±0.14	1.18±0.15	1.15±0.17	1.10±0.19	<.0001
ABI<0.9, n (%)	36 (2.4)	56 (3.9)	84 (7.1)	147 (13.4)	<.0001
Fall, n (%)	322 (21)	279 (19)	284 (23)	253 (22)	0.09
Non-trauma fracture >50 years	230 (15)	236 (16)	211 (17)	222 (19)	<0.05
25OHD (ng/ml)	27.1±9.3	26.7±8.2	26.2±8.5	26.1±8.4	0.17
Estimated GFR (ml/min)	78±17	77±18	76±19	75±20	<0.001
Total hip BMD (g/cm ²)	0.97±0.14	0.95±0.13	0.95±0.14	0.94±0.14	<0.001

Fuente: Referencia n° 135

Estos resultados se pueden analizar en el marco de una etiopatogenia compartida entre la arterioclerosis y la osteoporosis. Ambas son enfermedades degenerativas, de origen poligénico, comunes en el anciano, y son frecuentemente observadas en el mismo sujeto. Desde la investigación básica y clínica han surgido evidencias de una patogénesis compartida entre ambas, si bien el nexo de unión no se conoce aún por completo.

Los dos procesos comparten factores de riesgo, como la edad, el tabaquismo, la HTA, DM, el déficit de vitamina D, el deterioro de la función renal, el sedentarismo, el déficit de los esteroides sexuales o un estado inflamatorio de bajo grado (137); en este sentido, la

asociación puede ser un reflejo de los efectos negativos de estos factores sobre el hueso y el sistema cardiovascular (135).

Por otro lado, ambos procesos comparten asimismo vías bioquímicas, incluyendo proteínas expresadas en el hueso y en las placas ateroscleróticas (*matrix GLA protein*, osteopontina), citoquinas reguladoras del hueso y del metabolismo vascular (osteoprotegerina, proteínas morfogenéticas óseas -principalmente BMP2-, IL-6 o TNF- α), con efectos proaterogénicos sobre la pared vascular (138). Algunos autores (139) sitúan en este punto a la homocisteína, habida cuenta de que unos niveles plasmáticos elevados de homocisteína son predictores de una baja DMO (140) y fracturas (141), así como un potente indicador de morbimortalidad cardiovascular (142).

Por último, el SM ha sido asimismo propuesto como nexo entre las calcificaciones aórticas y la osteoporosis. Se ha observado que los varones con SM presentan una mayor prevalencia de calcificaciones vasculares y una menor DMO (143), y en concordancia con ello, en nuestro estudio, los sujetos SM (+), respecto a los sujetos SM (-), presentaron un mayor grado de CAA (4.6 ± 5.5 frente a 2.7 ± 4.5 , $p < 0.0001$) y una menor DMO en cadera total (0.95 ± 0.1 frente a 1.00 ± 0.1 , $p < 0.0001$). El SM se mostró como predictor significativo de la DMO en cadera total tras ajustar por la edad ($\beta = -0.20$, $p = 0.0001$).

V.6. APLICABILIDAD DE LOS RESULTADOS

En las páginas precedentes se han analizado los principales resultados de nuestra investigación, que señalan que en los varones de 50 y más años, una elevación de los niveles plasmáticos de TSH, considerando ésta como una variable continua y aun dentro del rango del eutiroidismo, se asocia con unos efectos cardiovasculares prevalentes.

Nuestra observación confirma los resultados del *Hunt Study*, que ha demostrado, tras un seguimiento de 11 años (n=20659), que unos niveles plasmáticos elevados de TSH, aun dentro del rango de referencia (0.45-4.5 mUI/L), se asociaron con elevaciones futuras, aunque ligeras, de la tensión arterial sistólica y diastólica -en ambos sexos- y con un perfil lipídico adverso, que en los varones se concretaba en una disminución de las HDL-colesterol y en una elevación de los TG plasmáticos (144)

Entendemos que los resultados de nuestro estudio tienen una aplicabilidad en el ámbito clínico. A efectos prácticos, estos pacientes pueden beneficiarse de un seguimiento para descartar la instauración de una hipertensión arterial, un perfil lipídico aterogénico y/o el cumplimiento de los criterios del síndrome metabólico.

Adicionalmente, dadas las asociaciones observadas de la CAA con el resto de variables así como con la enfermedad CV establecida, cabe señalar la utilidad para el clínico de dicha imagen radiológica como marcador de riesgo CV.

V.7. DEBILIDADES Y FORTALEZAS DEL ESTUDIO

El estudio presenta algunas debilidades que hay que considerar. En primer lugar, el diseño transversal, que dificulta establecer la direccionalidad de las asociaciones y una relación causa-efecto.

Otra limitación es no disponer de la medición de los anticuerpos antitiroideos, dato que nos hubiese permitido conocer qué sujetos tienen mayor riesgo de progresar a un hipotiroidismo clínico. Respecto a su valor como estratificador de riesgo CV, una investigación del *Thyroid Studies Collaboration* (145) con datos de 38274 participantes

incluidos en 6 cohortes, ha demostrado que el riesgo de enfermedad coronaria asociado al HS no difiere según la presencia o no de anticuerpos anti-TPO.

Por último, no se puede descartar, especialmente en sujetos de edad avanzada, una elevación de la TSH plasmática por una enfermedad no tiroidea. Sin embargo, hemos comprobado que los sujetos con TSH por encima de la mediana no diferían respecto a los sujetos con TSH en la mitad inferior de la distribución, en cuanto a los niveles de PCR, albúmina o el filtrado glomerular. Además, el modelo elaborado para sujetos ≥ 85 años, con la CAA como variable dependiente, ajustaba la TSH por edad, SM y DMO en cadera total. Creemos poco probable que una enfermedad no tiroidea, sistémica o un deterioro de la función renal, puedan afectar a la validez de nuestros resultados.

Por otro lado, entendemos que el estudio presenta asimismo varios puntos de interés.

En primer lugar, se ha analizado una muestra amplia de varones (n=998) pertenecientes a la población general.

En relación con los aspectos metodológicos, en nuestra opinión cabe señalar el uso de una metodología validada para la evaluación de la CAA, la realización de un estudio de concordancia previo a la evaluación de dicha imagen radiológica, la posibilidad de contar con numerosas variables de ajuste, y haber analizado 4 variables subrogadas de enfermedad CV.

Por último, está el hecho de que la población analizada pertenece a un amplio estudio prospectivo de base poblacional, la Cohorte Camargo, con la ventaja añadida que ha supuesto en cuanto a la fiabilidad, grado de depuración y calidad global de los datos del presente estudio.

V.8. NUEVAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

A la luz de los resultados del estudio han surgido varias preguntas o cuestiones no aclaradas, que pueden ser motivo de nuevas líneas de investigación.

Una de ellas es la relación inversa observada, independiente de la edad, entre los niveles de 25-OHD y la CAA. Esta observación es plausible desde el punto de vista biológico (146) y corrobora los datos publicados sobre la deficiencia de vitamina D en la enfermedad coronaria (64) y en la arteriopatía periférica (147). Sin embargo, la información disponible en relación con la calcificación aórtica es muy escasa (148), y puede ser de interés profundizar en el estudio de esta asociación.

Por otro lado, aunque la relación entre la DISH y la CAA no era un objetivo específico en nuestra investigación, un resultado inesperado ha sido que la DISH fue significativamente más frecuente en el grupo CAA (+) que en el grupo CAA (-). A pesar de tratarse de una patología reumatológica y la otra vascular, ambas entidades comparten ciertas características, como son una calcificación/osificación heterotópica, una mayor prevalencia en varones y una fuerte asociación con el SM. No se ha explorado específicamente una posible relación entre ambas, y son muy escasos los trabajos que ofrecen una aproximación a esta hipótesis (149,150).

Hemos abierto una línea de trabajo, en relación con las alteraciones metabólicas asociadas a la DISH.

VI. CONCLUSIONES

1. Existe una asociación entre los valores plasmáticos de TSH y la presencia de enfermedad cardiovascular, valorada a través de cuatro variables subrogadas (síndrome metabólico, perfil lipídico, hipovitaminosis D y calcificación de la aorta abdominal). Dicha relación fue de diferente intensidad con cada una de las cuatro variables analizadas.
2. Los valores de TSH plasmática por encima de la mediana guardan una relación significativa con la presencia de síndrome metabólico. Además, algunos de los componentes del síndrome metabólico se observan con mayor frecuencia en ciertos subgrupos. Tal es el caso de la glucemia basal, que es más alta en los sujetos con TSH ≥ 4.5 mUI/L.
3. La TSH plasmática elevada se relaciona con un perfil lipídico desfavorable. Los niveles plasmáticos de TSH superiores a la mediana se asocian con unos valores más elevados de TG, CT y LDLc, y con una mayor frecuencia de consumo de estatinas.
4. Se ha observado una relación inversa entre los valores de la TSH plasmática y los niveles de 25-OHD, con una diferencia en el límite de la significación para el percentil más elevado de la TSH.
5. En los sujetos ≥ 85 años, el nivel plasmático de TSH se mostró como un fuerte predictor de calcificación aórtica, tras ajustar por diversos factores de confusión.
6. En el análisis por estratos de edad, en los sujetos ≤ 55 años la TSH plasmática se correlacionó significativamente con la TAD y con los triglicéridos plasmáticos, mientras que en los sujetos ≥ 75 años lo hizo con el perímetro abdominal, y en los mayores de 85 años con la calcificación aórtica, todo ello tras ajustar por diversos factores confusores.

7. El grado de calcificación de la aorta abdominal es mayor en las personas con TSH ≥ 2.85 mUI/L, y guarda además una relación significativa con la presencia de síndrome metabólico, con la hipovitaminosis D y con la enfermedad cardiovascular prevalente, en especial en sujetos con una calcificación avanzada. Todo ello corrobora su utilidad en la clínica como marcador de riesgo cardiovascular.

VII. BIBLIOGRAFÍA

- (1) Ord WM. Report of a committee of the Clinical Society of London nominated December 14, 1883, to investigate the subject of myxoedema. *Trans Clin Soc Lond* 1888;21 (supp).
- (2) Kocher T. Ueber Kropfexstirpation und ihre Folgen. *Arch Klin Chir* 1883;29:254-337.
- (3) Völzke H, Schwahn C, Wallaschofski H, Dörr M. The association of thyroid dysfunction with all-cause and circulatory mortality: is there a causal relationship? *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:2421-9.
- (4) Rodondi N, Bauer DC. Subclinical hypothyroidism and cardiovascular risk: how to end the controversy. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:2267-9.
- (5) Feldt-Rasmussen U. Subclinical hypothyroidism and cardiovascular risk -an overview of current understanding. *US Endocrinology.* 2010;6:92-6.
- (6) Mariotti S. Mild hypothyroidism and ischemic heart disease: is age the answer? *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:2969-71.
- (7) Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Guner EW, Spencer CA *et al.* Serum TSH, T4 and thyroid antibodies in the United States population (1986 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:489-99.
- (8) Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med.* 2000;160:526-34.
- (9) Sawin CT, Castelli WP, Hershman JM, McNamara P, Bacharach P. The aging thyroid. Thyroid deficiency in the Framingham Study. *Arch Intern Med.* 1985;145:1386-88.
- (10) Andersson M, de Benoist B, Delange F, Zupan J. Prevention and control of iodine deficiency in pregnant and lactating women and in children less than 2-years old: conclusions and recommendations of the Technical Consultation. *Public Health Nutr.* 2007;10:1606-11.

- (11) Garber JR, Cobin RH, Gharib H, et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: Cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Endocr Pract* 2012;18:988–1028.
- (12) Ban Y, Greenberg DA, Davies TF, Jacobson E, Concepcion E, Tomer Y. Linkage analysis of thyroid antibody production: evidence for shared susceptibility to clinical autoimmune thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:3589-96.
- (13) Wolter P, Stefan C, Decallonne B, Dumez H, Bex M, Carmeliet P *et al.* The clinical implications of sunitinib-induced hypothyroidism: a prospective evaluation. *Br J Cancer.* 2008;99:448-54.
- (14) Mayayo E. Hipotiroidismo y bocio. *Protoc Diagn Ter Pediatr.* 2011;1:150-65.
- (15) Mouat F, Evans HM, Cutfield WS, Hofman PL, Jefferies C. Massive hepatic hemangioendothelioma and consumptive hypothyroidism. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2008;21:701-3.
- (16) Rumana M, Kirmani A, Khursheed N, Besina S, Khalil M. Lymphocytic hypophysitis with normal pituitary function mimicking a pituitary adenoma: a case report and review of literature. *Clin Neuropathol.* 2010;29:26-31.
- (17) Nawar RN, Abdel-Mannan D, Selma WR, Arafah BM. Pituitary tumor apoplexy: A review. *J Intensive Care Med.* 2008;23:75-89.
- (18) Sert M, Tetiker T, Kirim S, Kocak M. Clinical report of 28 patients with Sheehan's syndrome. *Endoc J.* 2003;50:297-301.
- (19) Canaris GJ, Steiner JF, Ridgway EC. Do traditional symptoms of hypothyroidism correlate with biochemical disease? *J Gen Intern Med.* 1997;12:544-50.
- (20) Zulewski H, Muller B, Exer P, Miserez AR, Staub JJ. Estimation of tissue hypothyroidism by a new clinical score: evaluation of patients with various grades of hypothyroidism and controls. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82:771-6.

- (21) Fatourechi V. Subclinical hypothyroidism: An update for primary care physicians. *Mayo Clin Proc.* 2009;84:65-71.
- (22) Lambert EH, Underdahl LO, Beckett S, Mederos LO. A study of the ankle jerk in myxedema. *J Clin Endocrinol Metab.* 1951;11:1186-205.
- (23) Cooper DS. Clinical practice. Subclinical hypothyroidism. *N Engl J Med* 2001;345:260-5]
- (24) Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F *et al.* The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clin Endocrinol.* 1995;43:55-68.
- (25) Somwaru LL, Rariy CM, Arnold AM, Cappola AR: The natural history of subclinical hypothyroidism in the elderly: the cardiovascular health study. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97:1962-69.
- (26) Vanderpump MP, Tunbridge WM: Epidemiology and prevention of clinical and subclinical hypothyroidism. *Thyroid.* 2002;12:839-47.
- (27) Roelfsema F, Pereira AM, Veldhuis JD, Adriaanse R, Endert E, Fliers E, Romijn JA: Thyrotropin secretion profiles are not different in men and women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:3964-7.
- (28) Roelfsema F, Pereira AM, Adriaanse R, Endert E, Fliers E, Romijn JA, Veldhuis JD: Thyrotropin secretion in mild and severe primary hypothyroidism is distinguished by amplified burst mass and basal secretion with increased spikiness and approximate entropy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95:928-34.
- (29) Karmisholt J, Andersen S, Laurberg P: Variation in thyroid function tests in patients with stable untreated subclinical hypothyroidism. *Thyroid.* 2008;18:303-8.
- (30) Mohanty S, Amruthlal W, Reddy, Kusumanjali G, Kanagasabapathy AS, Rao P. Diagnostic strategies for subclinical hypothyroidism. *Indian J Clin Biochem.* 2008;23:279-82.

- (31) Basu G, Mohapatra A. Interactions between thyroid disorders and kidney disease. *Indian J Endocrinol Metab.* 2012;16:204-13.
- (32) Ochs N, Auer R, Bauer DC, Nanchen D, Gusekloo J, Cornuz J, Rodondi N. Meta-analysis: Subclinical thyroid dysfunction and the risk for coronary heart disease and mortality. *Ann Intern Med.* 2008;148:832-45.
- (33) Surks MI, Hollowell JG: Age-specific distribution of serum thyrotropin and antithyroid antibodies in the US population: implications for the prevalence of subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92:4575-82.
- (34) Atzmon G, Barzilai N, Hollowell JG, Surks MI, Gabriely I: Extreme longevity is associated with increased serum thyrotropin. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94:1251-54.
- (35) Cooper DS, Biondi B. Subclinical thyroid disease. *Lancet.* 2012;379:1142-54.
- (36) Kratzsch J, Fiedler GM, Leichtle A, Brügel M, Buchbinder S, Otto L *et al.* New reference intervals for thyrotropin and thyroid hormones based on National Academy of Clinical Biochemistry criteria and regular ultrasonography of the thyroid. *Clin Chem.* 2005;51:1480-6.
- (37) Feldt-Rasmussen U, Hyltoft P, Blaabjerg O, Horder M. Long-term variability in serum thyroglobulin and thyroid related hormones in healthy subjects. *Acta Endocrinol.* 1980;95:328-34.
- (38) Völzke H, Alte D, Kohlmann T, Lüdemann J, Nauck M, John U *et al.* Reference intervals of serum thyroid function tests in a previously iodine-deficient area. *Thyroid.* 2005;15:102-8.
- (39) Kvetni J, Heldgaard PE, Bladbjerg EM, Gram J. Subclinical hypothyroidism is associated with a low-grade inflammation, increased triglyceride levels and predicts cardiovascular disease in males below 50 years. *Clin Endocrinol.* 2004;61:232-38.

- (40) Hak AE, Pols HA, Visser TJ, Drexhage HA, Hofman A, Witteman JCM. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. *Ann Intern Med.* 2000;132:270-8.
- (41) Razvi S, Weaver JU, Vanderpump MP, Pearce SHS. The incidence of ischemic heart disease and mortality in people with subclinical hypothyroidism: reanalysis of the Wickham survey cohort. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:1734-40.
- (42) Vadiveloo T, Donnan PT, Murphy MJ, Leese GP. Age and gender-specific TSH reference intervals in people with no obvious thyroid disease in Tayside, Scotland: the Thyroid Epidemiology, Audit, and Research Study (TEARS). *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:1147-53.
- (43) Gencer B, Rodondi N. Evidence and controversies regarding the screening for subclinical hypothyroidism in patients with cardiovascular disease. *J Thorac Dis.* 2016;8:E446-50.
- (44) Gencer B, Collet H, Virgini V, Bauer DC, Gusselkoo J, Cappola AR *et al.* Subclinical thyroid dysfunction and the risk of heart failure events: an individual participant data analysis from 6 prospective cohorts. *Circulation.* 2012;126:1040-9.
- (45) Biondi B, Cooper DS. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocr Rev* 2008;29:76-131.
- (46) Monzani F, Caraccio N, Kozakowa M, *et al.* Effect of levothyroxine replacement on lipid profile and intima-media thickness in subclinical hypothyroidism: a double-blind, placebo- controlled study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:2099-106.
- (47) Ozcan O, Cakir E, Yaman H, Akqul EO, Erturk K, Beyhan Z *et al.* The effects of thyroxine replacement on the levels of serum asymmetric dimethylarginine (ADMA) and other biochemical cardiovascular risk markers in patients with subclinical hypothyroidism. *Clin Endocrinol.* 2005;63:203-6.
- (48) Balta S, Mikhailidis DP, Demirkol S, Ozturk C, Celik T, Iyisoy A. Endocan: A novel inflammatory indicator in cardiovascular disease? *Atherosclerosis.* 2015;243:339-43.

- (49) Arpacı D, Karakece E, Tocoglu AG, Ergenc H, Gurol G, Ciftci IH *et al.* Endocan, TGF-beta and ADMA as risk factors for endothelial dysfunction and possible vascular disease in patients with subclinical hypothyroidism. *Ann Clin Lab Sci.* 2016;46:601-7.
- (50) Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT, Col NF, Cobin RH *et al.* Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA.* 2004;291:228-38.
- (51) Cappola AR, Fried LP, Arnold AM, Danese MD, Kuller LH, Burke GL, Tracy RP, Ladenson PW. Thyroid status, cardiovascular risk and mortality in older adults. *JAMA.* 2006;295:1033-41.
- (52) Rodondi N, Newman AB, Vittinghoff E, de Rekeneire N, Satterfield S, Harris TB *et al.* Subclinical hypothyroidism and the risk of heart failure, other cardiovascular events and death. *Arch Intern Med.* 2005;165:2460-6.
- (53) Walsh JP, Bremner AP, Bulsara MK, O'Leary P, Leedman PJ, Feddema P *et al.* Subclinical thyroid dysfunction as a risk factor for cardiovascular disease. *Arch Intern Med.* 2005;165:2467-72.
- (54) Razvi S, Shakoor A, Vanderpump M, Weaver JU, Pearce SHS. The influence of age on the relationship between subclinical hypothyroidism and ischemic heart disease: a metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:2998-3007.
- (55) Duarte GC, Cendoroglo MS, Araujo LM, Almada Filho C de M. Association between increased serum thyrotropin concentration and the oldest old: what do we know? *Einstein (Sao Paulo).* 2015;13:117-21.
- (56) Elia M. Obesity in the elderly. *Obes Res.* 2001;9(Suppl 4):244S-248S.
- (57) Clarkson TB. Estrogen effects on arteries vary with stage of reproductive life and extent of subclinical atherosclerosis progression. *Menopause.* 2007;14:373-84.

- (58) Pariente E, Ramos C, Olmos JM, Hernandez JL, Garcia-Velasco P, Nan D. Relación entre la concentración plasmática de tirotopina y enfermedad cardiovascular (Cohorte Camargo). *Med Clin*. 2013;140:493-9.
- (59) Rodondi M, Magri F, Chiovato L. Risk of coronary heart disease and mortality for adults with subclinical hypothyroidism. *JAMA* 2010;304:2481; author reply 2482.
- (60) Rodondi N, den Elzen WP, Bauer DC, Cappola AR, Razvi S, Walsh JP *et al*. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *JAMA*. 2010;304:1365-74.
- (61) Bonora E. The metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Ann Med*. 2006;38:64-80.
- (62) Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, Jacques PF, Ingelsson E, Lanier K *et al*. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation* 2008;117:503-11.
- (63) Zittermann A, Schleithoff SS, Koerfer R. Putting cardiovascular disease and vitamin D insufficiency into perspective. *Br J Nutr* 2005;94:483-92.
- (64) Watson KE, Abrolat ML, Malone LL, Hoeg JM, Doherty T, Detrano R *et al*. Active serum vitamin D levels are inversely correlated with coronary calcification. *Circulation*. 1997;96:1755-60.
- (65) Poole KE, Loveridge N, Barker PJ, Halsall DJ, Rose C, Reeve J *et al*. Reduced vitamin D in acute stroke. *Stroke* 2006;37:243-5.
- (66) van der Meer IM, Bots ML, Hofman A, del Sol AI, van der Kuip DA, Witteman JC. Predictive value of non-invasive measures of atherosclerosis for incident myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation*. 2004;109:1089-94.
- (67) Walsh CR, Cupples LA, Levy D, Kiel DP, Hannan M, Wilson PWF, *et al*. Abdominal aortic calcific deposits are associated with increased risk for congestive heart failure: The Framingham Heart Study. *Am Heart J*. 2002;144:733-9.

- (68) Levitzky YS, Cupples LA, Murabito JM, Kannel WB, Kiel DP, Wilson PW et al. Prediction of intermittent claudication, ischemic stroke, and other cardiovascular disease by detection of abdominal aortic calcific deposits by plain lumbar radiographs. *Am J Cardiol*. 2008;101:326-31.
- (69) Hernández JL, Olmos JM, Pariente E, Martínez J, Valero C, García-Velasco P, Nan D, Llorca J, González-Macías J. Metabolic syndrome and bone metabolism: the Camargo Cohort Study. *Menopause*. 2010; 17:955-61.
- (70) Castillo Obeso J. Epidemiología de la cefalea crónica diaria en la población general (Tesis doctoral). Universidad de Cantabria; 1998.
- (71) Vieth R. Why the minimum desirable serum 25-hydroxyvitamin D level should be 75 nmol/L (30 ng/mL). *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2011;25:681-91.
- (72) Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007;357:266-81.
- (73) Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr*. 2004;80:1678S-1688S.
- (74) Lazarus JH. Iodine status in Europe in 2014. *Eur Thyroid J*. 2014;3:1-6.
- (75) Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI, Smith SC Jr, Lenfant C. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation*. 2004;109:433-8.
- (76) Riancho JA, Valero C, Hernández JL, Olmos JM, Paule B, Zarrabeitia A, González-Macías J. Biomechanical indices of the femoral neck estimated from the standard DXA output: age- and sex-related differences. *J Clin Densitomet*. 2007;10:39-45.
- (77) Ganz M, de Bruijne M, Dam EB, Pettersen P, Karsdal MA, Christiansen C *et al*. Distribution, size and shape of abdominal aortic calcified deposits and their relationship to mortality in postmenopausal women. *Int J Biomed Imaging*. 2012;2012:459286.

- (78) Mader R, Verlaan JJ, Buskila D. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis: clinical features and pathogenic mechanisms. *Nat Rev Rheumatol*. 2013;9:741-50.
- (79) Mader R, Novofestovski I, Adawi M, Lavi I. Metabolic syndrome and cardiovascular risk in patients with diffuse idiopathic skeletal hyperostosis. *Semin Arthritis Rheum*. 2009;38:361-5.
- (80) Mader R. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis: a distinct clinical entity. *IMAJ*. 2003;5:506-8.
- (81) Kauppila LI, Polak JF, Cupples LA, Hannan MT, Kiel DP, Wilson PW. New indices to classify location, severity and progression of calcific lesions in the abdominal aorta: A 25-year follow-up study. *Atherosclerosis*. 1997;132:245-50.
- (82) Pariente E, Sgaramella GA, García-Velasco P, Hernández JL, Landeras R, Olmos JM. Fiabilidad en la evaluación radiológica de la calcificación aórtica abdominal mediante la escala de 24 puntos. *Radiología*. 2016;58:46-54.
- (83) Khan KS, Chien PF. Evaluation of a clinical test. I: Assessment of reliability. *BJOG*. 2001;108:562-7.
- (84) Schousboe JT, Wilson KE, Kiel DP. Detection of abdominal aortic calcification with lateral spine imaging using DXA. *J Clin Densitom*. 2006;9:302-8.
- (85) Toussaint ND, Lau KK, Strauss BJ, Polkinghorne KR, Kerr PG. Determination and validation of aortic calcification measurement from lateral bone densitometry in dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4:119-27.
- (86) Ballance DL. Assumptions in multiple regression: A tutorial. 2011. Disponible en: http://www.dianneballanceportfolio.com/uploads/1/2/8/2/12825938/assumptions_in_multiple_regression.pdf
- (87) Uzunlulu M, Yorulmaz E, Oguz A. Prevalence of subclinical hypothyroidism in patients with metabolic syndrome. *Endocr J*. 2007;54:71-6.

- (88) Lai CC, Tang SH, Pei D, Wang CY, Chen YL, Wu CZ *et al.* The prevalence of subclinical thyroid dysfunction and its association with metabolic syndrome in Taiwanese elderly. *Int J Geront.* 2011;5:25-9.
- (89) Lee YK, Kim JE, Oh HJ, Park KS, Kim SK, Park SW *et al.* Serum TSH level in healthy Koreans and the association of TSH with serum lipid concentration and metabolic syndrome. *Korean J Intern Med.* 2011;26:432-9.
- (90) Wang CY, Chang TC, Chen MF. Associations between subclinical thyroid disease and metabolic syndrome. *Endocr J.* 2012;59:911-7.
- (91) Yang L, Lv X, Yue F, Wei D, Liu W, Zhang T. Subclinical hypothyroidism and the risk of metabolic syndrome: A meta-analysis of observational studies. *Endocr Res* 2016;41:158-65.
- (92) Iwen KA, Schroder E, Brabant G. Thyroid hormones and the metabolic syndrome. *Eur Thyroid J.* 2013;2:83-92.
- (93) Bonora BM, Fadini GP. Subclinical hypothyroidism and metabolic syndrome: a common association by chance or a cardiovascular risk driver? *Metab Syndr Relat Disord.* 2016;14:378-80.
- (94) Fox CS, Pencina MJ, D'Agostino RB, Murabito GM, Seely EW, Pearce EN, Vasan RS: Relations of thyroid function to body weight: cross-sectional and longitudinal observations in a community-based sample. *Arch Intern Med* 2008; 168: 587-92.
- (95) Lai Y, Wang J, Jiang F, Wang B, Chen Y, Li M *et al.* The relationship between serum thyrotropin and components of metabolic syndrome. *Endocr J* 2011;58:23-30.
- (96) Bonora BM, Marescotti M, Marcuzzo G, Avogaro A, Fadini GP. Synergistic interactions among metabolic syndrome components and homeostasis model assessment of insulin resistance in a middle-aged general population over time. *Metab Syndr Relat Disord* 2015;13:171-8.

- (97) Dimitriadis G, Mitrou P, Lambadiari V, Boutati E, Maratou E, Panagiotakos DB *et al.* Insulin action in adipose tissue and muscle in hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 4930-7.
- (98) Maratou E, Hadjidakis DJ, Kollias A, Tsegka K, Peppas M, Alevizaki M *et al.* Studies of insulin resistance in patients with clinical and subclinical hypothyroidism. *Eur J Endocrinol* 2009; 160: 785-90.
- (99) Hak AE, Pols HA, Stehouwer CD, Meijer J, Kiliaan AJ, Hofman A *et al.* Markers of inflammation and cellular adhesion molecules in relation to insulin resistance in nondiabetic elderly: The Rotterdam study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:4398-405.
- (100) Taddei S, Caraccio N, Virdis A, Dardano A, Versari D, Ghiadoni L *et al.* Low-grade systemic inflammation causes endothelial dysfunction in patients with Hashimoto's thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;5076-82.
- (101) Duntas LH, Brenta G. The effect of thyroid disorders on lipid levels and metabolism. *Med Clin North Am.* 2013;96:269-81.
- (102) Asvold BO, Vatten LJ, Nilsen TIL, Bjørø T. The association between TSH within the reference range and serum lipid concentrations in a population-based study. The HUNT Study. *Eur J Endocrinol.* 2007;156:181-6.
- (103) Teixeira Pde F, Reuters VS, Ferreira MM, Almeida CP, Reis FA, Buescu A *et al.* Lipid profile in different degrees of hypothyroidism and effects of levothyroxine replacement in mild thyroid failure. *Transl Res.* 2008;151:224-31.
- (104) Walsh JP, Bremner AP, Bulsara MK, O'Leary P, Leedman PJ, Feddema P *et al.* Thyroid dysfunction and serum lipids: a community-based study. *Clin Endocrinol.* 2005;63:670-5.
- (105) Liu XL, He S, Zhang SF, Wang J, Sun XF, Gong CM *et al.* Alteration of lipid profile in subclinical hypothyroidism: a meta-analysis. *Med Sci Monit* 2014;20:1432-41.

- (106) Caraccio N, Ferrannini E, Monzani F. Lipoprotein profile in subclinical hypothyroidism: response to levo-thyroxine replacement, a randomized placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:1533-8.
- (107) Efstathiadou Z, Bitsis S, Milionis HJ, Kukuvtis A, Bairaktari ET, Elisaf MS *et al.* Lipid profile in subclinical hypothyroidism: is L-thyroxine substitution beneficial? *Eur J Endocrinol.* 2001;145:705-10.
- (108) Wanjia X, Chenggang W, Aihong W, Xiaomei Y, Jiajun Z, Chunxiao Y *et al.* A high normal TSH level is associated with an atherogenic lipid profile in euthyroid non-smokers with newly diagnosed asymptomatic coronary heart disease. *Lipids Health Dis.* 2012;11:44.
- (109) Pearce EN. Update in lipid alterations in subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:326-33.
- (110) Sharma R, Sharma K, Kaushik GG, Sharma S, Vardey SK, Sinha M. Subclinical hypothyroidism and its association with cardiovascular risk factors. *Clin Lab.* 2011;57:719-24.
- (111) Olmos JM, Vázquez LA, Amado JA, Hernández JL, González-Macías J. Mineral metabolism in obese patients following vertical banded gastroplasty. *Obes Surg.* 2008;18:197-203.
- (112) Arunabh S, Pollack S, Yeh J, Aloia JF. Body fat content and 25-hydroxyvitamin D levels in healthy women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:157-61.
- (113) Vanlint S. Vitamin D and obesity. *Nutrients.* 2013;5:949-56.
- (114) Muscogiuri G, Tirabassi G, Bizzaro G, Orio F, Paschou SA, Vryonidou A *et al.* Vitamin D and thyroid disease: to D or not to D? *Eur J Clin Nutr.* 2015;69:291-6.
- (115) Tamer G, Arik S, Coksert D. Relative vitamin D insufficiency in Hashimoto's thyroiditis. *Thyroid.* 2011;21:891-6.

- (116) Kivity S, Agmon-Levin N, Zisappl M, Shapira Y, Nagy EV, Dankó K *et al.* Vitamin D and autoimmune thyroid diseases. *Cell Mol Immunol.* 2011;8:243-7.
- (117) Bozkurt NC, Karbek B, Ucan B, Sahin M, Cakal E, Ozbek M *et al.* The association between severity of vitamin D deficiency and Hashimoto's thyroiditis. *Endocr Pract.* 2013;19:479-84.
- (118) Goswami R, Marwaha RK, Gupta N, Tandon N, Sreenivas V, Tomar N *et al.* Prevalence of vitamin D deficiency and its relationship with thyroid autoimmunity in Asian Indians: a community-based survey. *Br J Nutr.* 2009;102:382-6.
- (119) Mazokopakis EE, Kotsiris DA. Hashimoto's autoimmune thyroiditis and vitamin D deficiency. Current aspects. *Hell J Nucl Med.* 2014;17:37-40.
- (120) Karasik D, Kiel DP, Kiely DK, Cupples LA, Wilson PWF, O'Donnell CJ *et al.* Abdominal aortic calcification and exostosis at the hand and lumbar spine: The Framingham Study. *Calcif Tissue Int* 2006;78:1-8.
- (121) Cantürk Z, Cetinarslan B, Tarkun I, Cantürk NZ, Ozden M, Duman C. Hemostatic system as a risk factor for cardiovascular disease in women with subclinical Hypothyroidism. *Thyroid.* 2003;13:971-7.
- (122) Cai Y, Ren Y, Shi J. Blood pressure levels in patients with subclinical thyroid dysfunction: a meta-analysis of cross-sectional data. *Hypertens Res.* 2011;34:1098-105.
- (123) Kilic ID, Tanriverdi H, Fenkci S, Akin F, Uslu S, Kaftan A. Noninvasive indicators of atherosclerosis in subclinical hypothyroidism. *Indian J Endocrinol Metab.* 2013;17:271-5.
- (124) Mitchell JRA, Adams JH. Aortic size and aortic calcification: a necropsy study. *Atherosclerosis.* 1977;27:437-46.
- (125) Schousboe JT, Wilson KE, Hangartner TN. Detection of aortic calcification during vertebral fracture assessment compared to digital radiography. *Plos ONE* 2007;8:e715.

- (126) Ellison RC, Zhang Y, Wagenknecht LE, Eckfeldt JH, Hopkins PN, Pankow JS *et al.* Relation of the metabolic syndrome to calcified atherosclerotic plaque in the coronary arteries and aorta. *Am J Cardiol* 2005;95:1180-6.
- (127) Barascuk N, Ganz M, Nielsen M, Register TC, Rasmussen LM, Karsdal MA *et al.* Abdominal aortic calcification quantified by the Morphological Atherosclerotic Calcification Distribution (MACD) index is associated with features of the metabolic syndrome. *BMC Cardiovasc Disord.* 2011; 11:75.
- (128) Wilson PW, Kauppila LI, O'Donnell CJ, Kiel DP, Hannan M, Polak JM, *et al.* Abdominal aortic calcific deposits are an important predictor of vascular morbidity and mortality. *Circulation* 2001;103:1529-34.
- (129) Tankó LB, Christiansen C, Cox DA, Geiger MJ, McNabb MA, Cummings SR. Relationship between osteoporosis and cardiovascular disease in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2005;20:1912-20.
- (130) Schulz E, Arfai K, Liu X, Sayre J, Gilsanz V. Aortic calcification and the risk of osteoporosis and fractures. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(9):4246-53.
- (131) Rajzbaum G, Roger VL, Bézie Y, Chauffert M, Bréville P, Roux F, Safar ME, Blacher J. French women, fractures and aortic calcifications. *J Intern Med.* 2005;257(1): 117-9.
- (132) El Maghraoui A, Rezqui A, Mounach A, Achemlal L, Bezza A, Ghozlani I. Relationship between fracture prevalence and abdominal aortic calcification in men. *Rheumatology.* 2012;51:1714-20.
- (133) Szulc P, Kiel DP, Delmas PD. Calcifications in the abdominal aorta predict fractures in men: MINOS Study. *J Bone Miner Res.* 2008;23:95-102.
- (134) Naves M, Rodríguez-García M, Díaz-López JB, Gómez-Alonso C, Cannata-Andía JB. Progression of vascular calcifications is associated with greater bone loss and increased bone fractures. *Osteoporos Int* 2008;19:1161-6.

- (135) Szulc P, Blackwell T, Schousboe JT, Bauer DC, Cawthon P, Lane NE *et al.* High hip fracture risk in men with severe aortic calcification – MrOS study. *J Bone Miner Res.* 2014;29:968-75.
- (136) Samelson EJ, Cupples LA, Broe KE, Hannan MT, O'Donnell CJ, Kiel DP. Vascular calcification in middle age and long-term risk of hip fracture: The Framingham Study. *J Bone Min Res* 2007;22:1449-54.
- (137) Szulc P. Vascular calcification and fracture risk. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2015;12(2): 139-41.
- (138) McFarlane SI, Muniyappa R, Shin JJ, Bahtiyar G, Sowers JR. Osteoporosis and cardiovascular disease: brittle bones and boned arteries, is there a link? *Endocrine.* 2004;23:1-10.
- (139) El Maghraoui A, Rezqui A, Mounach A, Achemlal L, Bezza A, Ghozlani I. Relationship between fracture prevalence and abdominal aortic calcification in men. *Rheumatology.* 2012;51:1714-20.
- (140) Bucciarelli P, Martini G, Martinelli I, Ceccarelli E, Gennari L, Bader R *et al.* The relationship between plasma homocysteine levels and bone mineral density in postmenopausal women. *Eur J Intern Med* 2010;21:301-5.
- (141) Leboff MS, Narweker R, LaCroix A, Wu LL, Jackson R, Lee J *et al.* Homocysteine levels and risk of hip fracture in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:1207-13.
- (142) Veeranna V, Zalawadiya SK, Niraj A, Pradhan J, Ference B, Burack RC *et al.* Homocysteine and reclassification of cardiovascular disease risk. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1025-33.
- (143) Szulc P, Varennes A, Delmas PD, Goudable J, Chapurlat R. Men with metabolic syndrome have lower bone mineral density but lower fracture risk – the MINOS study. *J Bone Miner Res.* 2010;25:1446-54.

(144) Asvold BO, Bjørø T, Vatten L. Associations of TSH levels within the reference range with future blood pressure and lipid concentrations: 11-year follow-up of the HUNT study. *Eur J Endocrinol.* 2013;169:73-82.

(145) Collet TH, Bauer DC, Cappola AR, Asvold BO, Weiler S, Vittinghoff E *et al.* Thyroid antibody status, subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease: An individual participant data analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:3353-62.

(146) Norman PE, Powell JT. Vitamin D, Shedding Light on the Development of Disease in Peripheral Arteries. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25:39-46.

(147) Melamed ML, Muntner P, Michos ED, Uribarri J, Weber C, Sharma J *et al.* Serum 25-hydroxyvitamin D levels and the prevalence of peripheral arterial disease: Results from NHANES 2001-2004. *Arterioscl Thromb Vasc Biol.* 2008;28:1179-85.

(148) Frye MA, Melton LJ3rd, Bryant SC, Fitzpatrick, Wahner HW, Schwartz RS *et al.* Osteoporosis and calcification of the aorta. *Bone Miner.* 1992;19:185-94.

(149) Zincarelli C, Iervolino S, Di Minno MN, Miniero E, Rengo C, Di Gioia L *et al.* Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis: Prevalence in subjects with severe atherosclerotic cardiovascular diseases. *Arthritis Care & Research* 2012;64:1765-9.

(150) Orden AO, David JM, Díaz RP, Nardi NN, Ejarque AC, Yöchler AB. Association of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis and aortic valve sclerosis. *Medicina (Buenos Aires)* 2014;74:205-9

VIII. ANEXOS

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Los trastornos del metabolismo óseo y mineral (osteoporosis, enfermedad de Paget y déficit de vitamina D) son procesos frecuentes que producen un debilitamiento de la resistencia de los huesos, aumentando el peligro de tener una fractura.

En la mayoría de las ocasiones no dan síntomas antes de la fractura y por ello es importante diagnosticarlos precozmente. Para ello, además del preceptivo reconocimiento médico, disponemos de métodos auxiliares como son algunas determinaciones analíticas, la radiología y la densitometría. Con estas técnicas podemos detectar la presencia de estos trastornos antes de que aparezcan los síntomas y nos hacemos una idea aproximada de cuál es el riesgo de fractura.

El estudio en el que le proponemos participar va a consistir en acudir a su Centro de Salud para ser valorado por su médico de familia y realizar unas determinaciones analíticas (se le extraerán unos 30 cc de sangre, que es el equivalente a dos cucharadas soperas) y se realizará una radiografía de la columna y se medirá la densidad mineral ósea por densitometría.

Las pruebas que se le van a realizar son las mismas que se le hacen a un paciente en quien se quiera descartar la existencia de un trastorno del metabolismo óseo y mineral (osteoporosis, enfermedad de Paget o deficiencia de vitamina D). También se obtendrá una muestra de 5 ml de sangre que se almacenará para determinar si existe una predisposición genética a desarrollar alguna enfermedad ósea metabólica como la osteoporosis. El material genético no utilizado en el presente estudio, se almacenará para estudios posteriores, siempre relacionados con la osteoporosis y otras enfermedades óseas metabólicas. Las pruebas que se van a realizar no implican ningún peligro. Y nos van a ayudar a estudiar su metabolismo mineral óseo y a orientarle sobre si precisa o no alguna medida de prevención o un tratamiento.

Los datos obtenidos son rigurosamente confidenciales y serán tratados de acuerdo con la Ley Orgánica de Confidencialidad de Datos Personales (Ley Orgánica 15/1999), y el material genético sólo será utilizado para investigar sobre la osteoporosis y otras enfermedades óseas metabólicas. Nadie tendrá acceso a ellos. Usted tiene derecho a solicitarnos en cualquier momento que eliminemos de los registros sus datos personales y a recibir los resultados de las exploraciones que le hagan.

Don/ña _____ con DNI: _____

Dirección: _____ y Teléfono: _____

por medio de la presente reconozco:

1. Que he sido informado por _____ de los objetivos del *"Estudio del metabolismo óseo y mineral de la población femenina postmenopáusica y masculina mayor de 50 años atendida por un Centro de Salud en Cantabria"*

2. Que he comprendido todos los objetivos del estudio.

3. Entiendo que mi participación es voluntaria, que tengo derecho al acceso a todos mis datos y que puedo retirarme voluntariamente en cualquier momento del mismo sin que por ello se altere en lo más mínimo mi asistencia médica.

En prueba de ello, firmo el presente en Camargo a _____ de _____ de 2.0 ____.

Fdo: _____ Fdo Dr/a.: _____

Radiografía simple lateral de columna lumbar con imágenes de calcificaciones en la aorta abdominal.

Tabla: Ejemplo de evaluación mediante la escala de 24 puntos (AAC-24)



ESCALA AAC-24	Pared anterior (0-3)	Pared posterior (0-3)	TOTAL
Nivel L1	1	0	1
Nivel L2	0	0	0
Nivel L3	3	1	4
Nivel L4	0	2	2
TOTAL	4	3	7

Estadísticos de concordancia en la evaluación de la calcificación aórtica abdominal mediante la escala AAC-24: Coeficiente de correlación intraclase y método de Bland-Altman

ESCALA AAC-24		CONCORDANCIA INTRA-OBSERVADOR (N=81)	CONCORDANCIA INTER-OBSERVADOR (N=100)			
		SERIE A1	SERIE B1	SERIE B2	SERIE B3	
Coeficiente de correlación intraclase (IC al 95%)	Escala global	0.93 (0.6 – 0.9)	0.88 (0.8 – 0.9)	0.90 (0.8 – 0.9)	0.93 (0.9 – 0.95)	
	Tercil 1	0.78 (0.3 – 0.9)	0.81 (0.6 – 0.9)	0.58 (0.3 – 0.8)	0.81 (0.6 – 0.9)	
	Tercil 2	0.64 (-0.1 – 0.8)	0.20 (-0.1 – 0.5)	0.28 (-0.1 – 0.5)	0.46 (0.1 – 0.7)	
	Tercil 3	0.9 (0.4 – 0.9)	0.28 (-0.1 – 0.6)	0.46 (0.1 – 0.7)	0.63 (0.4 – 0.8)	
Método Bland-Altman	Error Sistemático	1.0	-1.2	-0.8	0.3	
	Límites de acuerdo al 95%	-1.3 – 3.4	-5.9 – 3.5	-4.6 – 2.9	-3.5 – 4.2	
	Amplitud	4.7	9.4	7.5	7.7	
	Coeficiente de repetibilidad	2.4	4.7	3.7	3.9	

IC: intervalo de confianza. Terciles de la escala AAC-24: Tercil 1 (0-2.65 puntos); Tercil 2 (2.66-6.55 puntos); Tercil 3 (6.56-24 puntos).

Serie A1: Observaciones realizadas en 2010 y en 2014 / Serie B1: Obs1 y Obs2 / Serie B2: Obs1 y Obs3 / Serie B3: Obs2 y Obs3

Fuente: Pariente E, Sgaramella GA, García-Velasco P, Hernández JL, Landeras R, Olmos JM. Fiabilidad en la evaluación radiológica de la calcificación aórtica abdominal mediante la escala de 24 puntos. Radiología. 2016;58:46-54.