

ARTÍCULO ORIGINAL

Disfunción tiroidea u obesidad

Nieva, María Alejandra¹; Arroyo, Daiana Iris¹; López, Natalia Janet¹; Karbiner, María Sofía¹; López, Sonia Beatriz^{1*}

¹Laboratorio de Endocrinología, Cátedra de Bioquímica Clínica II, Instituto de Bioquímica Aplicada, Facultad de Bioquímica, Química y Farmacia, Universidad Nacional de Tucumán. San Miguel de Tucumán, Tucumán, Argentina.

*Contacto: López, Sonia Beatriz, Instituto de Bioquímica Aplicada, Facultad de Bioquímica, Química y Farmacia, Universidad Nacional de Tucumán. Balcarce 747, San Miguel de Tucumán, Tucumán CP 4000; sblopez2000@yahoo.com.ar.

Resumen Introducción: estudios previos informan una relación positiva entre la obesidad y la tirotrófina (TSH), posiblemente relacionada con la secreción endócrina del adipocito. Objetivos: analizar y comparar los niveles de tirotrófina, tetraiodotironina libre (T4L), glucemia, insulina e índice del modelo matemático de homeostasis (HOMA), según el índice de masa corporal (IMC) y contorno de cintura (CC), en mujeres con diagnóstico presuntivo de disfunción tiroidea. Estudiar posible asociación entre las variables. Materiales y métodos: se determinaron las concentraciones de TSH, T4L, insulina (radioinmunoensayo), glucemia (método enzimático). Se midieron CC (cm), peso (kg) y altura (cm) y se calcularon IMC y HOMA. Las pacientes fueron divididas en grupos: IMC1: $18,5 \leq \text{IMC} < 25$; IMC2: $25 \leq \text{IMC} < 30$; IMC3: ≥ 30 ; CC1: ≤ 88 ; CC2: > 88 . Estadística: estudios uni y bivariados, asociaciones con test Chi-cuadrado y correlaciones con coeficiente de Pearson al 5 %, SPSS v22. Resultados: se estudiaron 38 mujeres (edad media 35 ± 13 años). Según IMC y CC, el 80 % de las pacientes tenía sobrepeso y obesidad. Aquellas con IMC2 e IMC3 presentaron TSH en el límite superior normal, insulina y HOMA elevados. Se halló asociación entre HOMA e IMC ($p = 0,007$) y CC ($p = 0,006$), correlaciones débiles entre IMC y glucemia ($r = 0,42$; $p = 0,02$), insulina ($r = 0,43$; $p = 0,011$) y HOMA ($r = 0,57$; $p < 0,01$). TSH y T4L no presentaron correlaciones significativas con IMC y CC. Correlaciones parciales: considerando sólo los grupos IMC3 y CC2 ($n = 22$), hubo débil correlación significativa entre TSH y CC ($r = 0,422$; $p = 0,05$). Conclusiones: el sobrepeso u obesidad se asocian con valores de TSH ligeramente elevados, posiblemente relacionados con la secreción endócrina del adipocito, situación que debería ser considerada antes del diagnóstico y tratamiento de disfunción tiroidea.

Palabras clave: TSH, obesidad, HOMA, disfunción tiroidea.

Thyroid dysfunction or obesity

Abstract Introduction. Previous studies have reported a positive relationship between obesity and Thyrotrophin (TSH), possibly related to the endocrine secretion of the adipocyte. Objectives. To analyze and compare levels of TSH, free tetraiodothyronine (T4L), Glycemia, Insulin and index of the homeostasis mathematical model (HOMA), according to body mass index (BMI) and Waist Contour (CC) in women with presumptive diagnosis of thyroid dysfunction, and to study the possible association between BMI and CC with TSH. Materials and methods. TSH, T4L, Insulin (radioimmunoassay), Blood glucose (enzymatic method), CC (cm), Weight (K) and Height (cm), HOMA and BMI were determined in 38 women aged 35 ± 13 years. Patients were divided according to their BMI and CC into the following groups: BMI1: $18.5 \leq \text{BMI} < 25$; BMI2: $25 \leq \text{BMI} < 30$; BMI3: $\text{BMI} \geq 30$; CC1: $\text{CC} \leq 88$; CC2: $\text{CC} > 88$. Statistical analyses included uni- and bivariate studies, associations with Chi-square test and correlations with Pearson's coefficient at 5 %. (SPSS v22). Results. According to BMI and CC, 80 % of patients were overweight and obese. Those with BMI2 and BMI3 had TSH in the upper normal limit, increased insulin and HOMA. An association was found between HOMA and BMI ($p = 0.007$) and CC ($p = 0.006$). Weak correlations were found between BMI with Glycemia ($r = 0.42$; $p = 0.02$), Insulin ($r = 0.43$; $p = 0.011$) and HOMA ($r = 0.57$; $p < 0.01$). TSH and T4L showed no significant correlations with BMI and CC ($n = 38$). When analyzing partial correlations, considering only the groups BMI3 and CC2 ($n = 22$) there was a weak significant correlation between TSH and CC ($r = 0.422$; $p = 0.05$). Conclusions. Overweight or obesity are associated with slightly increased TSH values, possibly related to endocrine secretion of the adipocyte. Thus, this should be considered before diagnosis and treatment of thyroid dysfunction.

Keywords: TSH, obesity, HOMA, thyroid dysfunction.

Introducción

La obesidad y las enfermedades tiroideas son trastornos comunes en la población general. En varios estudios, se sugiere que más que una relación casual, existe una asociación directa entre tiroides y obesidad [1-5]. Los productos secretados por el tejido adiposo actúan en el SNC para informar sobre la cantidad de energía almacenada y esto puede tener un impacto en la actividad del eje hipotálamo-hipófiso-tiroideo. La interacción entre estos dos sistemas media las adaptaciones tanto del metabolismo como de la termogénesis [1, 2, 5, 6].

En mamíferos, la administración periférica de T3 tiene un efecto catabólico y produce una disminución en el peso corporal. Sin embargo, cuando la hormona se inyecta en el hipotálamo, resulta en acciones anabólicas, que incluyen un aumento del apetito y que pueden favorecer el aumento de peso corporal. En ratones en condiciones de ayuno, aumenta la actividad glial D2 y T3 local en el núcleo arcuato (ARC), promoviendo la estimulación de NPY/AgRP de neuronas orexigénicas [7]. Además, T3 ejerce un efecto negativo de retroalimentación sobre la expresión hipotalámica del receptor de melanocortina tipo 4, un mediador fundamental de los efectos anoréxicos de leptina [8,9].

Una disminución del tejido graso va acompañada de un descenso de los niveles de leptina que, a su vez, se acompaña de una disminución en la actividad del eje hipotálamo-hipófiso-tiroideo como parte de este proceso de adaptación. (Se han hallado receptores de leptina en las neuronas secretoras de TRH) [10].

En sujetos sanos, los ritmos circadianos de TSH y leptina se superponen; según esto, la leptina tendría un efecto regulador sobre la secreción de TSH. La reducción en los niveles de leptina puede inhibir directamente el eje tiroideo como un mecanismo compensatorio de ahorro de energía en condiciones de escasez de alimento [5, 11, 12].

En una revisión reciente, se evaluó la relación entre TSH sérica e Índice de Masa Corporal (IMC) en sujetos eutiroideos y se evidenció una correlación positiva entre las medidas de obesidad y TSH [13].

Los datos respecto de las concentraciones de hormonas tiroideas son menos uniformes, habiéndose informado los niveles séricos de T3L como aumentados, sin cambios o disminuidos. Por otro lado, se informó también una tendencia general hacia niveles bajos/normales de T4L en sujetos obesos [14-21].

Es un hecho que los factores responsables del aumento de TSH en la obesidad siguen en debate. La observación de la disminución de los niveles de TSH cuando disminuye el peso, ya sea por dieta o por cirugía bariátrica, sugiere que, en pacientes obesos, el aumento de TSH es una respuesta adaptativa del eje al aumento de peso [22-24].

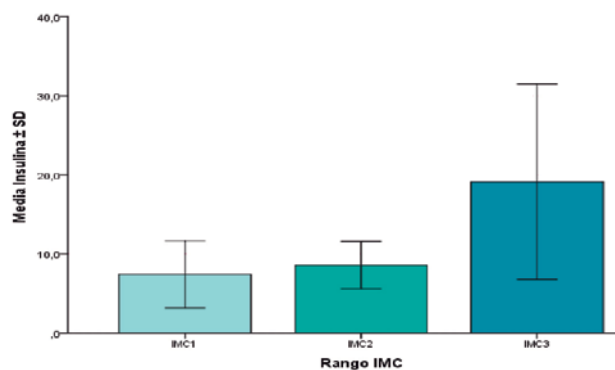
En el hipertiroidismo, a pesar del aumento de apetito, hay una disminución variable en el peso corporal, debido a una disminución en la masa magra y grasa, asociada con un aumento en el gasto total de energía como consecuencia de un catabolismo acelerado de proteínas y atrofia muscular [25-29].

Ocasionalmente, se observa un aumento de peso paradójico en algunos pacientes tirotóxicos, debido a un gran aumento del apetito. Su ingesta calórica supera el gasto de energía. La recuperación del peso corporal se considera una respuesta temprana positiva a la administración de medicamentos antitiroideos. Con el tiempo, la corrección del hipertiroidismo puede ser responsable de aumento de peso excesivo, independientemente de la modalidad del tratamiento de la tirotoxicosis: cirugía, radioyodo o medicamentos antitiroideos [30-34].

Aún existen controversias sobre la relación entre las alteraciones de la función tiroidea y la obesidad, es decir, sobre si la obesidad misma puede influir en la función tiroidea o si las alteraciones de la función tiroidea pueden explicar el aumento de peso en estos pacientes.

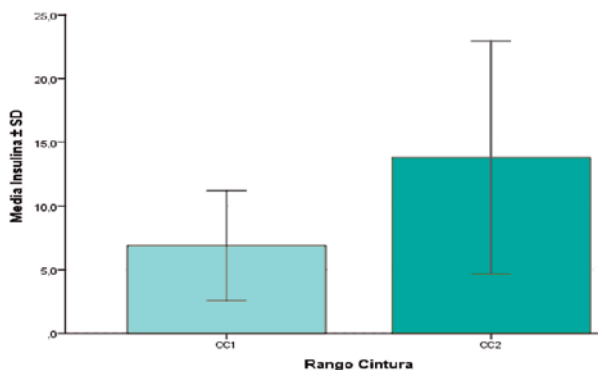
El objetivo del estudio fue analizar y comparar niveles de TSH, tetraiodotironina libre (T4L), glucemia, insulina e índice HOMA, según índice de masa corporal (IMC) y contorno de cintura (CC) en mujeres con diagnóstico presuntivo de disfunción tiroidea y, además, estudiar la posible asociación entre IMC y CC con TSH.

Figura 1. Concentración de insulina en función del índice de masa corporal.

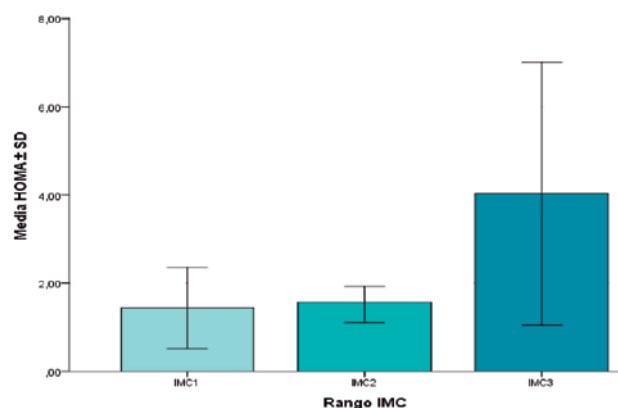


► Media insulina, media de concentración de insulina (expresado en unidades uU/ml); SD, desvío estándar; IMC, índice de masa corporal; IMC1, $18,5 \leq \text{IMC} < 25$; IMC2, $25 \leq \text{IMC} < 30$; IMC3, $\text{IMC} \geq 30$.

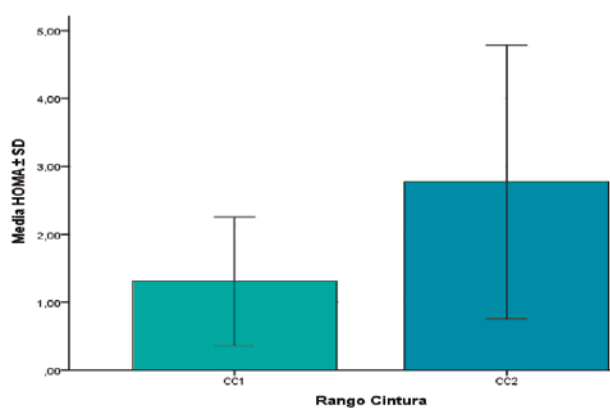
Figura 2. Concentración de insulina en función del contorno de cintura.



► Media insulina, media de concentración de insulina (expresado en unidades uU/ml); SD, desvío estándar; CC, contorno de cintura; CC1, $\text{CC} \leq 88$; CC2, $\text{CC} > 88$.

Figura 3. HOMA en función del índice de masa corporal.

► HOMA, índice del modelo matemático de homeostasis; Media HOMA, media de los valores de índice HOMA; SD, desvío estándar; IMC, índice de masa corporal; IMC1, $18,5 \leq \text{IMC} < 25$; IMC2, $25 \leq \text{IMC} < 30$; IMC3, $\text{IMC} \geq 30$; SD, desvío estándar.

Figura 4. HOMA en función del contorno de cintura.

► HOMA, índice del modelo matemático de homeostasis; Media HOMA, media de los valores de índice HOMA; SD, desvío estándar; CC, contorno de cintura; CC1, $\text{CC} \leq 88$; CC2, $\text{CC} > 88$.

Materiales y métodos

El presente trabajo tuvo un diseño metodológico exploratorio, descriptivo, de corte transversal.

La población estuvo conformada por pacientes del sexo femenino que concurrieron al Laboratorio de Endocrinología de la Cátedra de Bioquímica Clínica II del Instituto de Bioquímica Aplicada de la Facultad de Bioquímica, Química y Farmacia de la Universidad Nacional de Tucumán, durante el período comprendido entre los años 2017 y 2018.

Se consideraron como criterios de inclusión: pacientes que concurrieron por primera vez con diagnóstico presuntivo de disfunción tiroidea, de sexo femenino, con edad comprendida entre 22 y 48 años; y se excluyeron a aquellas pacientes con otras enfermedades endócrinas, embarazadas, con causas secundarias de obesidad o bajo tratamiento farmacológico.

Se realizaron medidas antropométricas, llevadas a cabo por el personal de la cátedra. Para todas las medidas, los sujetos estuvieron sin zapatos y con ropa ligera. El peso, expresado en kilogramos (kg), fue tomado con una balanza de palanca previamente calibrada (Sanitas). Para la talla, se empleó una escala métrica inextensible apoyada sobre un plano vertical. A partir de estas dos medidas, se calculó el IMC y se clasificaron las pacientes de acuerdo con los criterios FAO/OMS en normopeso: IMC1 $18,5 - 24,9 \text{ k/m}^2$, sobrepeso: IMC2 entre 25 y $29,9 \text{ k/m}^2$ y obesidad: IMC3 $> 30 \text{ k/m}^2$ [35]. Adicionalmente, se midió el contorno de cintura (CC) con cinta métrica inextensible, rodeando el abdomen y pasando por el punto medio, entre el borde superior de la cresta ilíaca y borde inferior de las costillas flotantes. Esta medida fue clasificada utilizando el criterio de referencia del ATP III (punto de corte en mujeres $\leq 88 \text{ cm}$); de acuerdo con éste se agruparon en CC1: $\text{CC} \leq 88$ y CC2: $\text{CC} > 88$ [36].

Toma de muestra: se obtuvieron 10 ml de sangre entera, previo ayuno de 12 horas, mediante punción venosa periférica de las venas del pliegue del brazo, en tubos de vidrio sin anticoagu-

lante. Se incubó cada muestra 15 minutos a 37°C en baño maría y se realizó una posterior centrifugación a 3000 rpm durante 10 minutos. Se separó suero libre de hemólisis.

Análisis bioquímicos: se determinaron niveles de TSH, T4L, insulina (radioinmunoensayo Inmunotech), glucemia (método enzimático Wiener). Se calculó índice HOMA [37]. Los valores de glucemia e insulina fueron utilizados para evaluar la presencia de insulinoresistencia a través del índice del modelo matemático de homeostasis (HOMA), el cual fue calculado según lo sugerido por Matthews et al [37]. Las pacientes con valores de índice HOMA superiores o iguales a 2,5 se consideraron insulinoresistentes.

Análisis estadístico: se utilizaron estudios uni y bivariados, se analizaron asociaciones con test Chi-cuadrado y correlaciones con coeficiente de Pearson al 5 % de significación. Se emplearon los programas Excel 2013 y SPSS v22.

Consideraciones éticas: las pacientes firmaron un consentimiento informado previo al estudio. Se garantizó el anonimato y confidencialidad de los datos, identificando a las pacientes con un número de protocolo propio de cada paciente. Este trabajo cuenta con la revisión y aprobación del Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Tucumán.

Resultados

Se estudiaron 38 mujeres. Según el IMC, el 82 % de las pacientes presentaron sobrepeso y obesidad y según el CC, el 79 %, obesidad abdominal. Las mujeres obesas con IMC3 (Figura 1) y CC2 (Figura 2) presentaron valores de insulina elevados por encima del límite de la normalidad; esto coincide con valores del índice HOMA superiores a 2,5 e indica un estado de insulinoresistencia (IR) (Figuras 3 y 4). Los grupos IMC3 y CC2 presentaron los mayores porcentajes de IR (Tabla I).

Al estudiar las relaciones entre las variables, se observó una asociación entre HOMA e IMC (Chi-cuadrado, $p = 0,007$) y entre

Tabla I. Variabilidad de parámetros bioquímicos del perfil tiroideo e insulinorresistencia en función del índice de masa corporal y la circunferencia de cintura.

	N (%)	TSH (uU/ml)	T4L (ng/dl)	insulina (uU/ml)	glucemia (mg/d)	HOMA	% insulinorresistencia
IMC1	7 (18 %)	2,2 ± 0,6	1,1 ± 0,1	10,1 ± 2,3	83,3 ± 2,9	2,1 ± 0,5	3/7 (43 %)
IMC2	9 (24 %)	4,2 ± 1,6	2,0 ± 0,8	11,5 ± 2,4	83,1 ± 1,9	2,4 ± 0,5	3/9 (33 %)
IMC3	22 (58 %)	4,1 ± 1,2	1,1 ± 0,1	23,9 ± 3,9	92,1 ± 4,1	5,8 ± 1,4	19/22 (86 %)
CC1	8 (21 %)	4,2 ± 1,8	2,1 ± 0,9	9,5 ± 2,6	82,2 ± 2,5	1,9 ± 0,5	2/8 (25 %)
CC2	30 (79 %)	3,7 ± 0,9	1,1 ± 0,1	20,8 ± 3,1	90,0 ± 3,1	4,9 ± 1,1	23/30 (77 %)

► Datos expresados como promedios ± error cuadrático medio; N, número de pacientes; %, porcentaje de pacientes, % insulinorresistencia, porcentaje de pacientes con insulinorresistencia; IMC, índice de masa corporal; IMC1, $18,5 \leq \text{IMC} < 25$; IMC2, $25 \leq \text{IMC} < 30$; IMC3, $\text{IMC} \geq 30$; CC, contorno de cintura; CC1, $\text{CC} \leq 88$; CC2, $\text{CC} > 88$; HOMA, índice del modelo matemático de homeostasis.

HOMA y CC (Chi-cuadrado, $p = 0,006$) (Figura 5).

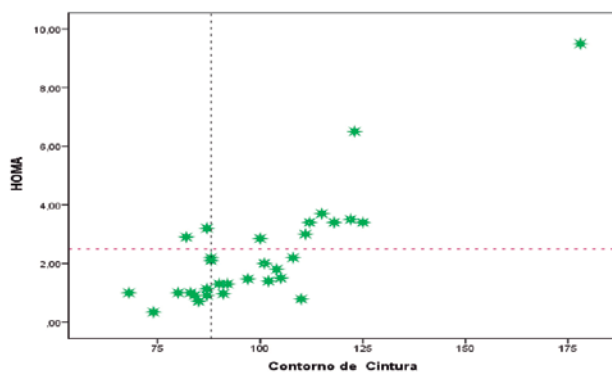
En los estudios de correlación, se hallaron correlaciones débiles entre IMC y glucemia ($r = 0,42$, $p = 0,02$), IMC e insulina ($r = 0,43$; $p = 0,011$) y una correlación significativa entre IMC y HOMA ($r = 0,60$; $p < 0,01$) (Figura 6). Se evidenció una débil correlación entre CC y glucemia ($r = 0,40$; $p = 0,02$) e insulina ($r = 0,461$; $p = 0,006$).

Las pacientes con sobrepeso y obesidad, según el IMC (IMC2 e IMC3), presentaron un valor de TSH en el límite superior normal o ligeramente elevado. Al considerar la CC, ambos grupos (CC1 y CC2) presentaron TSH en el límite superior, no habiendo diferencia entre pacientes obesas y normopeso (Tabla I).

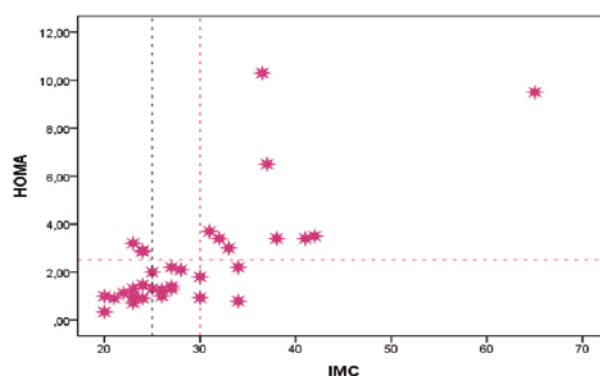
Cuando se estudió la población completa, TSH y T4L no presentaron correlaciones significativas con IMC y CC. Al analizar correlaciones parciales, considerando sólo la población representada por IMC3 y CC2 (obesas, $n = 22$ pacientes), se encontró débil correlación significativa entre TSH y CC ($r = 0,422$; $p = 0,05$), no así con T4L (Figura 7).

Discusión

La relación entre las hormonas tiroideas y la masa corporal se encuentra ampliamente descrita en la literatura. La pérdida de peso es un signo típico del hipertiroidismo, en cambio, el hipotiroidismo está asociado con exceso de peso [38, 39]. Varios autores hallaron un aumento en los niveles séricos de TSH en el límite superior de la normalidad, en individuos obesos eutiroideos [40, 41]. Esto lleva a diferentes hipótesis respecto de la relación entre función tiroidea y obesidad. De hecho, no está claro si la obesidad *per se* puede influir en la función tiroidea (a través del aumento de tejido adiposo y/o resistencia a la insulina) o si pequeñas diferencias en la función tiroidea, incluso en el rango de normalidad, podrían desempeñar un papel en la modulación del peso corporal [42]. No obstante, una TSH más elevada en pacientes obesos puede ser una consecuencia de la obesidad. Así lo sugieren resultados obtenidos por Moulin de Morales y col., en una población de 72 pacientes obesos mórbidos (IMC 53,0), donde se observó una disminución en los niveles de TSH y T3 12

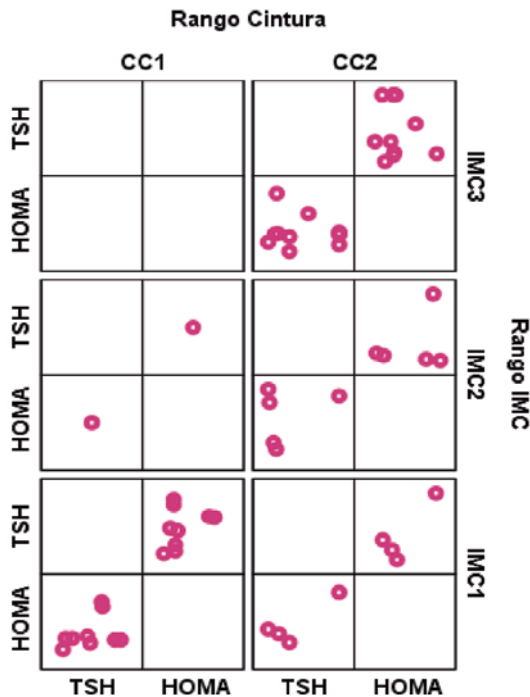
Figura 5. Correlación entre HOMA y contorno de cintura.

► HOMA, índice del modelo matemático de homeostasis; Contorno de cintura expresado en unidades cm.

Figura 6. Correlación entre HOMA e índice de masa corporal.

► IMC, índice de masa corporal; HOMA, índice del modelo matemático de homeostasis.

Figura 7. Correlaciones parciales entre la concentración de TSH y el contorno de cintura, según el índice de masa corporal.



► HOMA, índice del modelo matemático de homeostasis; CC, contorno de cintura; CC1, $CC \leq 88$; CC2, $CC > 88$; IMC, índice de masa corporal; IMC1, $18,5 \leq IMC < 25$; IMC2, $25 \leq IMC < 30$; IMC3, $IMC \geq 30$; SD, desvío estándar, TSH, tirotrófina.

meses después de ser sometidos a cirugía de *by-pass* gástrico, sin cambios en los niveles de T4. Más aún, en este grupo, el 25 % de los pacientes fue catalogado como hipotiroideo subclínico antes de la cirugía y sus niveles de TSH se normalizaron totalmente al año de la misma [43].

Otra posible causa de aumento en la concentración sérica de TSH pueden ser los niveles altos de leptina encontrados en sujetos obesos [44]. La acción principal de la leptina es informar al SNC de la cantidad de grasa, lo que lleva a una disminución en el apetito y en la ingesta de alimentos [45]. Se ha demostrado que, además de esta acción, la leptina también estimula centralmente la transcripción de la prohormona liberadora de tirotrófina (pro-TRH) y, en consecuencia, también de TRH y TSH [46]. Además, los receptores de TSH se localizan también en el tejido adiposo, lo que permitiría la estimulación directa de producción de leptina en adipocitos [47, 48]. Otra explicación podría ser un número reducido de receptores T3 en el hipotálamo, lo que disminuiría el efecto de retroalimentación negativo ejercido por las hormonas tiroideas [49, 50].

Otros autores, como Rotondi y col., observaron una asociación positiva de la TSH sérica con el IMC y el CC, en menor grado, con T3L y no, con T4L. Los resultados discrepantes informados se podrían atribuir a la falta de clasificación de los pacientes en diferentes grados de obesidad (sobrepeso, obesidad mórbida, etc.) [19].

En este trabajo, se estudiaron pacientes con distintos grados

de obesidad, según IMC y CC, y se encontró una débil correlación positiva entre TSH y CC, cuando se consideró sólo la población con obesidad, según FAO/OMS (IMC3) y obesidad abdominal, según ATPIII (CC2). No se observó correlación con T4L.

Nannipieri y col. observaron que la expresión de receptores de TSH y hormonas tiroideas se reduce en adipocitos de pacientes obesos, en comparación con individuos normopeso. Esto provocaría una disminución de la respuesta del tejido a las hormonas tiroideas circulantes y explicaría el consecuente aumento de la secreción de TSH y T3L, en un intento de compensar el estado de resistencia periférica [43].

Rezzonico y col. estudiaron la relación entre perfil tiroideo y resistencia a la insulina y encontraron una relación lineal moderada entre T3 y HOMA [51]. Yukako Minami y col. hallaron una débil, pero significativa correlación positiva entre valores de TSH y HOMA, y negativa entre valores de T4L y HOMA, sin correlación entre TSH e IMC [52].

En el presente estudio, pacientes obesas ($IMC > 30$ y $CC > 88$), presentaron niveles séricos más elevados de TSH e insulina, en tanto, el índice HOMA marcó insulinoresistencia. Si bien la correlación entre TSH y CC en esta población fue débil, si consideramos que el CC es una medida más fidedigna de obesidad que el IMC, nos indicaría que los niveles más elevados de TSH responderían a un aumento de la grasa abdominal en esta población [42].

Una interacción continua entre la glándula tiroidea y el tejido adiposo es importante para el control del peso corporal y el mantenimiento del balance energético óptimo. Las disfunciones tiroideas pueden afectar este equilibrio y siempre requieren de un tratamiento apropiado. Si la obesidad tiene algún papel influyente sobre la función tiroidea, aún sigue siendo cuestión de investigación [53].

Concluimos que, según resultados obtenidos, los valores de TSH ligeramente elevados en pacientes con sobrepeso u obesidad sugieren una asociación entre el incremento de grasa corporal y la funcionalidad del eje hipotálamo-hipofisario-tiroideo. Esto está en concordancia con estudios previos que muestran un rol esencial del eje tiroideo en una variedad de procesos que regulan la síntesis, secreción y acción de diferentes hormonas, incluyendo las producidas por el tejido adiposo [41].

Los niveles de TSH ligeramente elevados estarían posiblemente relacionados con la secreción endócrina del adipocito. Por lo tanto, sería conveniente que pacientes obesos fueran tratados previamente con medidas higiénico-dietéticas, a fin de normalizar el IMC antes del diagnóstico de una disfunción tiroidea. Esto permitiría evaluar con certeza los niveles de TSH y hormonas tiroideas y definir la existencia o no, de disfunción tiroidea, optimizando el diagnóstico y evitando un tratamiento inadecuado.

Agradecimientos

Agradecemos a la Licenciada Adriana Elías, Profesora Titular de la Cátedra de Bioestadística de la Facultad de Bioquímica, Química y Farmacia de la Universidad Nacional de Tucumán, la colaboración en el análisis estadístico y confección de los gráficos.

Fuente de Financiamiento

Se utilizaron recursos propios de la Cátedra de Bioquímica Clínica II, a partir de la labor de extensión asistencial a pacientes que concurren de distintos Centros de Salud de la provincia de Tucumán y del NOA.

Referencias bibliográficas

- [1]. Biondi B. Thyroid and obesity: an intriguing relationship. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(8):3614-7
- [2]. Rotondi M, Magri F, Chiovato L. Thyroid and obesity: not a one-way interaction. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(2):344-6
- [3]. Laurberg P, Knudsen N, Andersen S, Carle A, Pedersen IB, Karmisholt J. Thyroid function and obesity. *Eur Thyroid J.* 2012;1(3):159-67
- [4]. Pearce E. Thyroid hormone and obesity. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2012;19(5):408-13
- [5]. Duntas LH, Biondi B. The interconnections between obesity, thyroid function, and autoimmunity: the multifold role of leptin. *Thyroid.* 2013;23:646-53
- [6]. Arrojo E, Drigo R, Fonseca TL, Werneck de Castro JP, Bianco AC. Role of the type 2 iodothyronine deiodinase [D2] in the control of thyroid hormone signaling. *Biochim Biophys Acta.* 2013;1830(7):3956-64
- [7]. Coppola A, Liu ZW, Andrews ZB, Paradis E, Roy MC, Friedman JM et al. A central thermogenic-like mechanism in feeding regulation: an interplay between arcuate nucleus T3 and UCP2. *Cell Metab.* 2007; 5(1): 21-33
- [8]. Decherf S, Seugnet I, Kouidhi S, Lopez-Juarez A, Clerget-Froidevaux MS, Demeneix BA. Thyroid hormone exerts negative feedback on hypothalamic type 4 melanocortin receptor expression. *PNAS.* 2010;107:4471-76
- [9]. Santini F, Maffei M, Pelosini C, Salvetti G, Scartabelli G, Pinchera A. Melanocortin-4 receptor mutations in obesity. *Adv Clin Chem.* 2009;48:95-109.
- [10]. Kim MS, Small CJ, Stanley SA, Morgan DG, Seal LJ, Kong WM et al. The central melanocortin system affects the hypothalamo-pituitary thyroid axis and may mediate the effect of leptin. *J Clin Invest.* 2000;105:1005-11
- [11]. Santini F, Marsili A, Mammoli C, Valeriano R, Scartabelli G, Pelosini C et al. Serum concentrations of adiponectin and leptin in patients with thyroid dysfunctions. *J Endocrinol Invest.* 2004;27:5-7
- [12]. Feldt-Rasmussen U. Thyroid and leptin. *Thyroid.* 2007;17:413-19
- [13]. De Moura Souza A, Sichieri R. Association between serum TSH concentration within the normal range and adiposity. *Eur J Endocrinol.* 2011;165:11-15
- [14]. Wesche MF, Wiersinga WM, Smits NJ. Lean body mass as a determinant of thyroid size. *Clin Endocrinol [Oxf].* 1998;48(6):701-6.
- [15]. Sari R, Balci MK, Altunbas H, Karayalcin U. The effect of body weight and weight loss on thyroid volume and function in obese women. *Clin Endocrinol [Oxf].* 2003;59(2):258-62.
- [16]. Knudsen N, Laurberg P, Rasmussen LB, Bulow I, Perrild H, Ovesen L et al. Small differences in thyroid function may be important for body mass index and the occurrence of obesity in the population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(7):4019-24.
- [17]. Makepeace AE, Bremner AP, O'Leary P, Leedman PJ, Feddesma P, Michelangeli V et al. Significant inverse relationship between serum free T4 concentration and body mass index in euthyroid subjects: differences between smokers and nonsmokers. *Clin Endocrinol.* 2008;69:648-52
- [18]. Shon HS, Jung ED, Kim SH, Lee JH. Free T4 is negatively correlated with body mass index in euthyroid women. *Korean J Intern Med.* 2008;23:53-57
- [19]. Rotondi M, Leporati P, La Manna A, Pirali B, Mondello T, Fonte R et al. Raised serum TSH levels in patients with morbid obesity: is it enough to diagnose subclinical hypothyroidism? *Eur J Endocrinol.* 2009;160(3):403-8
- [20]. Alevizaki M, Saltiki K, Voidonikola P, Mantzou E, Papamichael C, Stamatelopoulos K. Free thyroxine is an independent predictor of subcutaneous fat in euthyroid individuals. *Eur J Endocrinol.* 2009;161(3):459-65
- [21]. Marzullo P, Minocci A, Tagliaferri MA, Guzzaloni G, Di Blasio A, De Medici C et al. Investigations of thyroid hormones and antibodies in obesity: leptin levels are associated with thyroid autoimmunity independent of bioanthropometric, hormonal, and weight-related determinants. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(8):3965-72
- [22]. Rosenbaum M, Hirsch J, Murphy E, Leibel RL. Effects of changes in body weight on carbohydrate metabolism, catecholamine excretion, and thyroid function. *Am J Clin Nutr.* 2000;71(6):1421-32
- [23]. Kok P, Roelfsema F, Langendonk JG, Frolich M, Burggraaf J, Meinders AE et al. High circulating thyrotropin levels in obese women are reduced after body weight loss induced by caloric restriction. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(8):4659-63
- [24]. Moulin de Moraes CM, Mancini MC, de Melo ME, Figueiredo DA, Villares SM, Rascovski A et al. Prevalence of subclinical hypothyroidism in a morbidly obese population and improvement after weight loss induced by Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Surg.* 2005;15:1287-91
- [25]. Vélez RM, Delgado M, Sánchez-López J, Soto-Blanco F, Jiménez-López AM, Maldonado-Díaz I. Un paciente con hipertiroidismo *Medicina Integral.* 2001;37(9):383-89
- [26]. Mirele-Savegnago M, Garcia PC, Alceu AJ, Albuquerque P. Nutritional aspects in the Graves' disease: case report. *Rev Chil Nutr.* 2011;38(1):70-5
- [27]. Obregón MJ. Obesidad, termogénesis y hormonas tiroideas. *Rev Esp Obes.* 2007;5(1):27-38.
- [28]. Watson LPE, Raymond-Barker P, Moran C, Schoenmakers N, Mitchell C, Bluck L et al. An approach to quantifying abnormalities in energy expenditure and lean mass in metabolic disease. *Eur J Clin Nutr.* 2014 Feb; 68(2): 234-40
- [29]. Riis AL, Jørgensen JO, Gjedde S, Nørrelund H, Jurik AG, Nair KS et al. Whole body and forearm substrate metabolism in hyperthyroidism: evidence of increased basal

- muscle protein breakdown. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2005;288(6):E1067-73
- [30]. Loonn L, Stenlof K, Ottosson M, Lindroos AK, Nystrom E, Sjoström L. Body weight and body composition changes after treatment of hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:4269-73
- [31]. Abid M, Billington CJ, Nuttall FQ. Thyroid function and energy intake during weight gain following treatment of hyperthyroidism. *J Am Coll Nutr.* 1999 Apr;18(2):189-93
- [32]. Dale J, Daykin J, Holder R, Sheppard MC, Franklyn JA. Weight gain following treatment of hyperthyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2001;55(2):233-9.
- [33]. Jacobsen R, Lundsgaard C, Lorenzen J, Toubro S, Perrild H, Krog-Mikkelsen I et al. Subnormal energy expenditure: a putative causal factor in the weight gain induced by treatment of hyperthyroidism. *Diabetes Obes Metab.* 2006;8:220-27
- [34]. Greenlund LJ, Nair KS, Brennan MD. Changes in body composition in women following treatment of overt and subclinical hyperthyroidism. *Endocr Pract.* 2008;14(8):973-8.
- [35]. Organización Mundial de la Salud. OMS; 2012. Centro de prensa: obesidad y sobrepeso. [Internet] 2019 [12 dic]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/>.
- [36]. Third Report of the National Cholesterol Education Program [NCEP]. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults [Adult Treatment Panel III]: Final Report Circulation. 2002;106(25):3143-421.
- [37]. Carrasco FN, Galgani JF, Reyes MJ. Insulin Resistance Syndrome: Diagnosis and management. *Rev Med Clin. Condes.* 2013;24(5):827-37.
- [38]. Dimitriadis G, Mitrou P, Lambadiari V et al. Insulin action in adipose tissue and muscle in hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91: 4930-37.
- [39]. Dimitriadis G, Mitrou P, Lambadiari V et al. Glucose and lipid fluxes in the adipose tissue after meal ingestion in hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:1112-18.
- [40]. Sari R, Balci MK, Altunbas H, Karayalcin U. The effect of body weight and weight loss on thyroid volume and function in obese women. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2003;59:258-62.
- [41]. Reinehr T, Andler W. Thyroid hormones before and after weight loss in obesity. *Arch Dis Child.* 2002;87:320-23.
- [42]. Muscogiuri G, Sorice GP., Mezza T, Prioletta A, Lassandro AP., Pirroni T, Della Casa S, Pontecorvi A, Giaccari A. High-Normal TSH Values in Obesity: Is it Insulin Resistance or Adipose Tissue's Guilt?. *Obesity.* 2013;21:101-06.
- [43]. Nannipieri M, Cecchetti F, Anselmino M, Camastra S, Nicolini P, Lamacchia M et al. Expression of thyrotropin and thyroid hormone receptors in adipose tissue of patient with morbid obesity and/or type 2 diabetes: effects of weight loss. *Int J Obes (Lond).* 2009;33:1001-06.
- [44]. Aeberli I, Jung A, Murer SB, Wildhaber J, Wildhaber-Brooks J, Knöpfli BH et al. During rapid weight loss in obese children, reductions in TSH predict improvements in insulin sensitivity independent of changes in body weight or fat. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:5412-18.
- [45]. Myers MG, Leibel RL, Seeley RJ, Schwartz MW. Obesity and leptin resistance: distinguishing cause from effect. *Trends Endocrinol Metab.* 2010;21:643-51.
- [46]. Reinehr T. Obesity and thyroid function. *Mol Cell Endocrinol.* 2010;316:165-71.
- [47]. Bell A, Gagnon A, Grunder L, Parikh SJ, Smith TJ, Sorisky A. Functional TSH receptor in human abdominal preadipocytes and orbital fibroblasts. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2000;279:335-40.
- [48]. Menendez C, Baldelli R, Camiña JP, Escudero B, Peino R, Dieguez C et al. TSH stimulates leptin secretion by a direct effect on adipocytes. *J Endocrinol.* 2003;176:7-12.
- [49]. Cabané PT, Morales CO, Sotomayor CL. Relación entre linfocitos T reguladores (T regs) y anticuerpos anti-receptores de TSH (TRab) y el riesgo de cáncer de tiroides en enfermedad de Graves. *Rev Chil Cir.* 2017;69(3):264-67.
- [50]. Longhi S, Radetti G. Thyroid Function and Obesity. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2013;5(1):40-44
- [51]. Rezzonico J, Niepomniszcz H, Rezzonico M, Pusiol E, Alberto M, Brenta G et al. The association of insulin resistance with subclinical thyrotoxicosis. *Thyroid.* 2011;21(9):945-9
- [52]. Yukako Minami, Ryuzo Takaya, Kimitaka Takitani, Manabu Ishiro, Keisuke Okasora, Tomomi Niegawa, Hiroshi Tamai. Association of thyroid hormones with obesity and metabolic syndrome in Japanese children. Original Article. *J Clin Biochem Nutr.* 2015;57(2):121-28.
- [53]. Ferruccio S, Marzullo P, Rotondi M, Ceccarini G, Pagano L, Ippolito S et al. The crosstalk between thyroid gland and adipose tissue: signal integration in health and disease. *Thyroid hormone and obesity.* *Eur J Endocrinol.* 2014;171(4):137-52.