



ARTIGO ORIGINAL

Serum TSH levels are associated with cardiovascular risk factors in overweight and obese adolescents[☆]



Luciana Lopes de Souza^{a,*}, Erika Paniago Guedes^a,
Patrícia Fátima dos Santos Teixeira^b, Rodrigo Oliveira Moreira^a,
Amelio Fernando Godoy-Matos^a e Mario Vaisman^b

^a Instituto Estadual de Diabetes e Endocrinologia (IEDE), Divisão de Metabologia, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^b Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Divisão de Endocrinologia, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Recebido em 30 de agosto de 2015; aceito em 14 de janeiro de 2016

KEYWORDS

Subclinical
hypothyroidism;
Adolescents;
Obesity;
Overweight;
Cardiovascular risk
factors

Abstract

Objective: To investigate the relationship between serum thyrotropin (TSH), insulin resistance (IR), and cardiovascular risk factors (CRF) in a sample of overweight and obese Brazilian adolescents.

Methods: A retrospective, longitudinal analysis of 199 overweight and obese pubescent adolescents was performed. The TSH and free T4 (fT4) levels, anthropometric measurements, and laboratory test results of these patients were analyzed.

Results: 27 individuals (13.56%) presented with TSH levels above the normal level (subclinical hypothyroidism [SCH]). Their waist circumference (WC) was significantly higher than those of euthyroid individuals. Serum TSH was positively correlated with the homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) index, triglycerides (TG) and high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C). Using TSH and BMI as independent variables, TSH levels were shown to be independently related to HOMA-IR ($p=0.001$) and TG ($p=0.007$). Among euthyroid subjects, individuals with TSH values <2.5 mIU/mL exhibited statistically significant decreases in waist-to-hip ratio, HDL-C levels, and HOMA-IR scores and a tendency towards lower WC values. **Conclusion:** SCH in overweight and obese adolescents appears to be associated with excess weight, especially visceral weight. In euthyroid adolescents, there appears to be a direct relationship between TSH and some CRF. In conclusion, in the present sample of overweight and obese adolescents, TSH levels appear to be associated with IR and CRF.

© 2016 Published by Elsevier Editora Ltda. on behalf of Sociedade Brasileira de Pediatria. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

DOI se refere ao artigo:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpmed.2016.01.011>

[☆] Como citar este artigo: Souza LL, Guedes EP, Teixeira PF, Moreira RO, Godoy-Matos AF, Vaisman M. Serum TSH levels are associated with cardiovascular risk factors in overweight and obese adolescents. J Pediatr (Rio J). 2016;92:532–8.

* Autor para correspondência.

E-mail: lu-lobes@uol.com.br (L.L. Souza).

PALAVRAS-CHAVE

Hipotireoidismo subclínico;
Adolescentes;
Obesidade;
Sobrepeso;
Fatores de risco cardiovascular

Níveis de TSH sérica associados a fatores de risco cardiovascular em adolescentes acima do peso e obesos**Resumo**

Objetivo: Investigar a relação entre tireotrofina sérica (TSH), resistência à insulina (RI) e fatores de risco cardiovascular (FRC) em uma amostra de adolescentes brasileiros acima do peso e obesos.

Métodos: Foi realizada uma análise longitudinal retrospectiva de 190 adolescentes púberes acima do peso e obesos. Foram analisados os níveis de TSH e T4 livre (T4L), as medidas antropométricas e os resultados de exames laboratoriais desses pacientes.

Resultados: 27 indivíduos (13,56%) apresentaram níveis de TSH acima do normal (hipotireoidismo subclínico (HSC)). Eles apresentaram circunferência da cintura (CC) significativamente maior que os indivíduos eutireoideos. A TSH sérica foi positivamente correlacionada ao índice do modelo de avaliação da homeostase de resistência à insulina (HOMA-IR), triglicerídeos (TG) e lipoproteína de alta densidade-colesterol (HDL-C). Usando TSH e IMC como variáveis independentes, os níveis de TSH estavam relacionados ao HOMA-IR ($p = 0.001$) e a TG ($p = 0.007$) de forma independente. Entre os pacientes eutireoideos, indivíduos com valores de TSH < 2.5 mIU/mL apresentaram reduções estatisticamente significativas na razão cintura/quadril, nos níveis de HDL-C e nos escores de HOMA-IR e tendência a menores valores de CC.

Conclusão: O HSC em adolescentes acima do peso e obesos parece estar associado ao excesso de peso, principalmente de peso visceral. Em adolescentes eutireoideos, parece haver uma relação direta entre TSH e alguns FRC. Concluindo, em nossa amostra de adolescentes acima do peso e obesos, os níveis de TSH parecem estar associados a RI e FRC.

© 2016 Publicado por Elsevier Editora Ltda. em nome de Sociedade Brasileira de Pediatria. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

A incidência de obesidade na infância e adolescência está aumentando em países em desenvolvimento e desenvolvidos.¹ No Brasil, país em desenvolvimento, os dados da Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF) mostraram que o percentual de indivíduos acima do peso entre 10 e 19 anos passou de 3,7% (1974-1975) para 21,7% (2008-2009) em meninos e de 7,6% para 19,4% em meninas.²

A associação bem estabelecida entre a obesidade e as disfunções do metabolismo lipídico/da glicose, hipertensão e aumento dos riscos cardiovasculares (RCV) é frequentemente mencionada como síndrome metabólica (SM).³ Os indivíduos na faixa etária pediátrica também podem apresentar maior morbidez relacionada à SM.³⁻⁵

Os hormônios da tireoide (HT) têm um papel fundamental na regulação do metabolismo por meio da modulação da termogênese e do gasto energético. As relações putativas entre os HT, o peso corporal e a homeostase do tecido adiposo têm sido o foco de diversos estudos nos últimos anos, porém as relações causais entre esses parâmetros não foram bem estabelecidas.⁶⁻¹² Uma análise⁸ destacou diversos estudos de base populacional que revelaram uma correlação entre o aumento nos níveis de tireotrofina sérica (TSH) e o aumento do IMC.

As doenças da tireoide têm sido associadas com a doença cardiovascular aterosclerótica.¹³⁻¹⁶ Embora essa associação tenha sido documentada conclusivamente com relação ao hipotireoidismo clínico, continua a ser controverso se ela também está presente no hipotireoidismo subclínico (HSC).^{17,18} A associação de doenças da tireoide com a doença cardiovascular aterosclerótica pode ser parcialmente explicada pelos papéis do HT na regulação

do metabolismo lipídico e da pressão arterial (PA). De fato, diversos estudos recentes de base populacional revelaram correlações positivas entre os parâmetros TSH e lipídios e entre a TSH e a PA, mesmo em populações eutireoideas.⁶⁻¹⁸ Nosso objetivo foi investigar a relação entre a função da tireoide, a obesidade, os lipídios, a resistência à insulina e os componentes da SM em uma amostra de adolescentes acima do peso. Também visamos a investigar as diferenças metabólicas e antropométricas de pacientes eutireoideos com TSH no limite superior da normalidade ($\geq 2,5$ μ IU/mL) em comparação com pacientes com níveis mais baixos.

Pacientes e métodos**Indivíduos**

Este estudo avaliou 199 adolescentes púberes acima do peso e obesos de ambos os sexos com 11 a 17 anos (estágio II de Tanner ou estágio pós-puberal) que buscaram tratamento para a obesidade no Ambulatório de Metabolismo do Instituto Estadual de Diabetes e Endocrinologia Luiz Capriglione (IEDE), Rio de Janeiro, Brasil, sequencialmente de março de 2011 a fevereiro de 2013. O protocolo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do IEDE e um consentimento informado por escrito foi obtido dos participantes, bem como de seus representantes legais.

Os critérios de exclusão deste estudo incluíram os seguintes: pacientes pré-púberes, diagnóstico anterior de *diabetes mellitus* tipo 1 ou tipo 2 (DMT2), pacientes que recebiam medicação contra diabetes e/ou obesidade, diagnóstico de doença endócrina, diagnóstico de doença da tireoide

(uso de levotiroxina [LT4] ou tionamidas), níveis de creatinina e ureia acima dos valores normais, aspartato aminotransferase (AST) e/ou aspartato aminotransferase (AST) três vezes acima do limite superior da normalidade, uso de álcool ou drogas, uso simultâneo crônico ou de dose constante de betabloqueadores, beta-agonistas, diuréticos, antidepressivos, neurolépticos, bromocriptina, ergotamina e derivados, atropina, esteroides sistêmicos, inibidores de apetite ou medicamentos que interfiram com a atividade das aminas ou sejam usados para tratar transtornos psiquiátricos nos últimos três meses, meninas grávidas e lactantes ou histórico de neoplasia nos últimos cinco anos.

Exame antropométrico

Todos os participantes foram submetidos a anamnese e exame físico completo. Os parentes e/ou responsáveis ajudaram a fornecer informações após assinar o consentimento informado. Foram avaliados os seguintes parâmetros: peso (kg), estatura (m), IMC (kg/m^2), circunferência da cintura (CC), razão cintura/quadril (RCQ), PA (mmHg) e fatores demográficos (sexo e idade). O peso foi medido por uma balança digital Filizola® (Filizola®, SP, Brasil), com cada paciente descalço e com roupas leves. A estatura de cada paciente foi medida com um estadiômetro Harpenden® (Harpenden®, Reino Unido), com o indivíduo descalço. A CC foi medida no ponto médio entre a crista ilíaca e o arco costal. A circunferência do quadril (CQ) foi obtida com a medida do maior diâmetro sobre os trocânteres maiores. Para calcular a RCQ determinou-se a razão entre a CC e a CQ. O IMC foi calculado pela divisão do peso (kg) pela estatura ao quadrado (m^2).

As tabelas americanas do Centro de Controle e Prevenção de Doenças do Centro Nacional de Estatísticas de Saúde (CDC-NCHS) foram usadas para avaliar o IMC (<http://apps.nccd.cdc.gov/dnpabmi/>) de acordo com o sexo e a idade. Indivíduos com IMC para a idade entre o 85º e o 95º percentis foram classificados como "acima do peso" e aqueles com IMC para a idade a partir do 95º percentil, como "obesos". A PA foi obtida com o paciente em posição supina após cinco minutos de descanso. Todas as medições de PA foram obtidas pelo mesmo examinador com o mesmo equipamento. Para as medições de PA, foi usado um esfigmomanômetro de coluna de mercúrio padronizado e calibrado com o manguito ajustado às dimensões corporais. Todas as medidas antropométricas foram avaliadas pelo mesmo examinador e o estágio de maturação sexual foi determinado com a classificação de desenvolvimento puberal de Tanner.

Avaliações laboratoriais

As amostras de sangue foram coletadas após jejum de 12 horas e os resultados dos exames de sangue foram avaliados: glicemia de jejum, glicemia de duas horas após sobrecarga de glicose com 75 g de Dextrosol, hemograma completo, ureia, creatinina, sódio, potássio, colesterol total, colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL-C), colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-C), triglicérides, alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), TSH, T4 livre (T4l) e insulina basal. Com os resultados de glicemia de jejum e insulina basal, o índice do

modelo de avaliação da homeostase de resistência à insulina (HOMA-IR) de cada paciente foi calculado pela seguinte fórmula: $\text{HOMA-IR} = [\text{glicose (mMol)} \times \text{insulina } (\mu\text{U}/\text{mL})] / 22,5$. O Estudo Brasileiro de Síndrome Metabólica (BRAMS) avaliou uma população de aproximadamente 2.000 pacientes, incluindo adultos obesos e com diabetes tipo 2, e definiu a resistência à insulina (RI) como um valor de HOMA-IR maior do que 2,71 em indivíduos com IMC normal.¹⁹ Esse ponto de corte do HOMA-IR provavelmente representa a população brasileira, considerando o número de pacientes avaliados.

Para avaliar os níveis de TSH, foi usado um método de eletroquimioluminescência. A eletroquimioluminescência consiste em um imunoenensaio que determina quantitativamente os níveis de TSH a partir de amostras de soro e plasma humanos. A faixa normal de valores relatada com esse kit é de 0,5-5,0 $\mu\text{IU}/\text{mL}$. Os níveis de T4 livre (T4l) dos pacientes também foram avaliados por eletroquimioluminescência e os valores de referência variaram entre 0,8 e 1,9 ng/mL. Os valores de T4l foram usados para excluir pacientes apenas caso fossem obtidos valores fora da faixa normal.

Para diagnosticar HSC em adolescentes, seria necessário usar valores específicos de acordo com o sexo, a idade e o estágio de Tanner. Contudo, esses dados não estão disponíveis para a população brasileira. Portanto, o diagnóstico de HSC teve como base a Recomendação 14.1 das Diretrizes de Prática Clínica com Relação a Hipotireoidismo em Adultos, patrocinadas conjuntamente pela Associação Americana de Endocrinologistas Clínicos e pela Associação Americana de Tireoide.²⁰ A faixa de referência de determinado laboratório deve determinar o limite superior da normalidade em um ensaio de TSH da terceira geração. Portanto, o diagnóstico de hipotireoidismo subclínico (HSC) foi definido como T4l normal associado a TSH acima de 5,0 $\mu\text{IU}/\text{mL}$.

Os pacientes eutireoideos também foram divididos em dois grupos, de acordo com os níveis de TSH. Existe uma discussão sobre reduzir o limite superior de TSH para 2,5 $\mu\text{IU}/\text{mL}$. Essa discussão tem como base alguns dados que indicam que pacientes com $\text{TSH} \geq 2,5$ podem ter perfis diferentes daqueles com $\text{TSH} < 2,5 \mu\text{IU}/\text{mL}$.^{21,22}

Análise estatística

Os dados foram analisados com o *software* GraphPad® InStat 3.00 (GraphPad® Software, EUA). As comparações entre grupos diferentes foram feitas com o teste *t* de Student para as variáveis paramétricas e com o teste de Mann-Whitney para as não paramétricas. Com relação às variáveis paramétricas, os dados são apresentados como média \pm desvio padrão. Com relação às variáveis não paramétricas, os dados são apresentados como a mediana dos valores máximo e mínimo. Foram feitas análises de correlação com o teste de Pearson para as variáveis paramétricas e com o teste de Spearman para as não paramétricas. Todos os testes foram bicaudais e o nível de relevância foi estabelecido em $p = 0,05$ para todas as análises.

Resultados

Foram consecutivamente avaliados 199 adolescentes examinados no IEDE. Todos os pacientes estavam acima do estágio

Tabela 1 Dados antropométricos e metabólicos da amostra estudada

Dados antropométricos e laboratoriais	Mediana	Varição (mínimo a máximo)
Idade	14	11 a 17
IMC (kg/m ²)	34,5	23,4 a 52,6
Sexo feminino (n, %) ^a	130 (65,3)	
CC (cm)	102	81 a 147
RCQ ^b	0,90 ± 0,07	
PAS (mmHg)	120	60 a 150
PAD (mmHg)	70	50 a 100
HDL-C (mg/dL)	41	20 a 79
TG (mg/dL)	130	93,5 a 334,0
Glicose (mg/dL)	86,5	68,0 a 323,0
Glicemia de 2 h (mg/dL)	100	42 a 252
HOMA-IR	3,4	0,3 a 30,6

CC, circunferência da cintura; IMC, índice de massa corporal; PAD, pressão arterial diastólica; PAS, pressão arterial sistólica; HDL-C, colesterol HDL-C; HOMA-IR, modelo de avaliação da homeostase; RCQ, razão cintura/quadril; TG, triglicerídeos.

^a Os dados do sexo feminino são apresentados como número de indivíduos e percentual.

^b Os dados da RCQ são expressos com a média ± desvio padrão porque a amostra tem distribuição paramétrica.

II de Tanner de desenvolvimento púbere. A frequência de sobrepeso foi 6,97% de acordo com a tabela do CDC-NCHS e a obesidade estava presente em 93,03% dos pacientes. A [tabela 1](#) apresenta os dados antropométricos e metabólicos da população estudada.

A respeito do metabolismo da glicose, 13,56% da amostra (27 de 199) apresentaram níveis anormais de glicemia de

jejum (ou seja, entre 100 e 125 mg/dL). Além disso, 6,03% (12 de 199) apresentaram um nível de glicemia de duas horas após uma carga de 75 g de Dextrosol entre 140 e 200 mg/dL e, assim, foram classificados como tendo tolerância à glicose prejudicada. Por fim, quatro pacientes (2,02%) receberam um diagnóstico de DM2. Usando o ponto de corte da RI obtido do estudo brasileiro mencionado (valor de HOMA-IR acima de 2,7), 61,19% (122 de 199) dos pacientes apresentaram RI. Não foi observada alteração na glicemia de jejum ou no teste oral de tolerância à glicose (TOTG) em pacientes acima do peso.

A função da tireoide foi avaliada por meio da medição dos níveis de TSH (faixa normal: 0,5-5,0 µIU/mL). Dois (1,0%) indivíduos apresentaram níveis de TSH abaixo da faixa normal (hipertireoidismo subclínico) e 27 (13,56%) apresentaram níveis de TSH acima do nível normal (HSC). Todos esses pacientes apresentaram T4l dentro dos limites normais. Nenhum paciente foi diagnosticado com hipotireoidismo clínico (T4l baixo e TSH acima de 5,0 µIU/mL). Os pacientes com hipertireoidismo subclínico (n=2) não foram incluídos na análise.

A [tabela 2](#) apresenta uma comparação dos parâmetros antropométricos e metabólicos de adolescentes diagnosticados com HSC e eutireoideos. Os pacientes com HSC apresentaram CC significativamente maior do que pacientes com função da tireoide normal. Não foram observadas diferenças significativas entre esses grupos em qualquer dos parâmetros metabólicos examinados.

Após excluir os pacientes com HSC, os 170 pacientes restantes (níveis de TSH acima da faixa normal) foram analisados separadamente. A [tabela 3](#) mostra as correlações entre os níveis de TSH e os diversos parâmetros antropométricos e metabólicos em indivíduos com função da tireoide normal.

A análise de regressão linear múltipla foi usada para avaliar a relação entre TSH e os parâmetros metabólicos. Nesse

Tabela 2 Comparação de parâmetros metabólicos e antropométricos entre adolescentes com HSC e com função da tireoide normal

	Normal (n = 170)	HSC (n = 29)	p
Idade (anos)	14 (11-17)	14 (12-18)	0,33
IMC (kg/m ²)	34,2 (23,4-52,6)	37,2 (25,8-51,9)	0,046
CC (cm)	102 (72-148)	111 (81-134)	0,0027
RCQ	0,91 ± 0,08	0,93 ± 0,05	0,22
PAS (mmHg)	120 (80-160)	120 (90-160)	0,48
PAD (mmHg)	70 (50-100)	80 (50-100)	0,34
Glicose (mg/dL)	87 (68-323)	91 (75-268)	0,087
Glicemia de 2 horas (mg/dL)	102 (42-252)	107 (72-200)	0,38
HOMA-IR	3,4 (0,2-50,7)	3,7 (1-30,5)	0,19
AST (mg/dL)	19 (7-67)	21 (13-39)	0,18
ALT (mg/dL)	16 (6-80)	20 (9-54)	0,09
TG (mg/dL)	95 (30-356)	100 (30-210)	0,26
HDL-C (mg/dL)	41,5 (20-74)	40 (26-79)	0,11
LDL-C (mg/dL)	94,1 ± 25,3	99,8 ± 24,8	0,26

ALT, alanina aminotransferase; AST, aspartato aminotransferase; CC, circunferência da cintura; HOMA-IR, modelo de avaliação da homeostase; HDL-C, colesterol HDL-C; IMC, índice de massa corporal; LDL-C, colesterol LDL-C; PAD, pressão arterial diastólica; PAS, pressão arterial sistólica; RCQ, razão cintura/quadril; TG, triglicerídeos; Dados apresentados como mediana (mínimo-máximo).

Tabela 3 Correlações entre os níveis de TSH e os diversos parâmetros antropométricos e metabólicos em 170 adolescentes com função da tireoide normal

	Correlação	valor de p
Idade (anos)	-0,11	0,13
IMC (kg/m ²)	0,14	0,068
CC (cm)	0,11	0,13
RCQ	0,05	0,49
Glicose (mg/dL)	0,13	0,077
Glicemia de 2 horas (mg/dL)	0,06	0,44
HOMA-IR	0,16	0,03
TG (mg/dL)	0,16	0,028
HDL-C (mg/dL)	-0,14	0,055
LDL-C (mg/dL)	0,03	0,64

CC, circunferência da cintura; HDL-C, colesterol HDL-C; HOMA-IR, modelo de avaliação da homeostase; IMC, índice de massa corporal; LDL-C, colesterol LDL-C; RCQ, razão cintura/quadril; TG, triglicerídeos.

primeiro modelo, a TSH e o IMC foram usados como variáveis independentes e cada parâmetro metabólico, como dependente. Após a regressão, os níveis de TSH continuaram associados de forma independente ao HOMA-IR ($p=0,0001$), ao HDL ($p=0,046$) e aos níveis de TG ($p=0,007$). A mesma análise também foi usada para investigar se a relação entre TSH e os parâmetros metabólicos continuaria estatisticamente significativa independentemente da idade e do sexo. Nesse segundo modelo, a idade, o sexo e os níveis de TSH foram usados como variáveis independentes e cada parâmetro metabólico, como dependente. Após a regressão, a TSH continuou relacionada de forma independente ao HOMA-IR ($p=0,0015$) e aos triglicerídeos ($p=0,0092$). Uma relevância de tendência foi encontrada ainda para o colesterol HDL ($p=0,0508$) e a glicemia de jejum ($p=0,0706$).

A **tabela 4** apresenta uma comparação de parâmetros antropométricos e metabólicos de indivíduos com função da tireoide normal com base em um valor de corte de TSH de 2,5 μ IU/mL. Indivíduos com níveis de TSH > 2,5 apresentaram maior RCQ e HOMA-IR e tendência a maior CC.

Discussão

Nesta amostra de adolescentes obesos e acima do peso, 85% dos pacientes apresentaram função da tireoide normal e 13,63% apresentaram HSC. A frequência de HSC observada nesta amostra parece maior do que a relatada na literatura, mesmo com um valor de corte de 5,0 μ IU/mL. Na população pediátrica em geral, a prevalência de HSC é inferior a 2%, porém é importante observar que os estudos epidemiológicos nessa faixa etária são escassos.

Diversos estudos revelaram uma correlação positiva entre o peso e os níveis de TSH em crianças. Esses estudos também demonstraram que 10-23% das crianças obesas apresentam níveis moderadamente elevados de TSH (4-10 μ IU/mL), associados a níveis normais de T4l ou níveis levemente elevados de T4l e/ou T3l. Os níveis de TSH em crianças e adultos obesos têm sido sistematicamente relacionados como elevados em comparação com indivíduos com peso normal.^{8,9,12,23,24} Uma pesquisa anterior revelou não apenas uma correlação positiva entre o IMC e a TSH, como também entre um ganho de peso de cinco anos e um aumento gradual nos níveis de TSH sérica.⁸ Este é o primeiro estudo a avaliar os níveis de TSH em uma população sul-americana de crianças obesas. Considerando que o Rio de Janeiro é uma área urbana do Brasil, sem deficiência de iodo, não podemos encontrar uma explicação razoável para a prevalência elevada de HSC encontrada em nosso estudo. São necessários mais estudos para investigar se a prevalência de HSC é maior no Brasil e/ou em outros países da América do Sul.

Quando pacientes com HSC foram comparados com indivíduos eutireoideos, observamos que apresentavam maior CC. Esse achado é extremamente importante, pois a CC fornece informações sobre a distribuição da gordura. A prevalência de uma distribuição central de gordura está correlacionada com maior RCV e a CC parece ser o melhor método antropométrico para avaliar essa distribuição em adolescentes e crianças púberes, embora isso continue aberto a debate.^{6,25} A obesidade central ou abdominal, caracterizada pelo aumento da CC, tem sido correlacionada a PAS, PAD, colesterol total, TG, LDL-C e HDL-C.⁴⁻⁸ Em um artigo publicado por Blüher et al., o IMC e a CC foram relatados como os melhores preditores antropométricos de

Tabela 4 Comparação de parâmetros antropométricos e metabólicos em adolescentes de acordo com o nível de corte de TSH

	TSH < 2,5 (n = 60)	TSH \geq 2,5 (n = 110)	p
Idade (anos)	14,0 (12-17)	14 (11-17)	0,024
IMC (kg/m ²)	34,1 (23,4-50,2)	34,5 (23,9-52,6)	0,11
Cintura (cm)	100,9 \pm 13,6	105,3 \pm 14,3	0,054
RCQ	0,89 \pm 0,08	0,92 \pm 0,07	0,04
Glicose (mg/dL)	87 (72-323)	87,0 (68-133)	0,55
Glicemia de 2 horas (mg/dL)	101 (43-166)	102,5 (42-252)	0,53
HOMA-IR	2,71 (0,37-17,22)	3,51 (0,20-50,70)	0,028
TG (mg/dL)	93 (36-214)	95 (30-356)	0,25
HDL-C (mg/dL)	45 (27-74)	40 (20-68)	0,023
LDL-C (mg/dL)	92,1 \pm 25,2	95,1 \pm 25,4	0,46

Dados apresentados como mediana (mínimo-máximo), exceto cintura, RCQ e LDL-C, que são apresentados como média \pm DP.

IMC, índice de massa corporal; HDL-C, colesterol HDL-C; HOMA-IR, modelo de avaliação da homeostase; LDL-C, colesterol LDL-C; RCQ, razão cintura/quadril; TG, triglicerídeos.

comorbidades em adolescentes púberes obesos.²⁵ Assim, a correlação da TSH com a CC contribui para sua possível relação com a RI e maior RCV. Diversos estudos com crianças e adolescentes demonstraram a relação entre TSH e IMC, porém alguns deles relataram uma relação estatisticamente significativa com a CC.²⁶⁻²⁸ Curiosamente, embora tenhamos encontrado mudanças em diversos parâmetros antropométricos de adolescentes com HSC, não encontramos anomalia laboratorial. Talvez esses dados sugiram que, nesse período inicial da vida, o excesso de peso e gordura visceral pode não ser suficiente para causar mudanças metabólicas. Contudo, é possível que essas alterações sejam identificadas no futuro. São necessários estudos para avaliar essa hipótese.

Nos indivíduos eutireoideos, encontramos uma correlação fraca, porém estatisticamente significativa, da TSH com HOMA-IR, HDL e TG. Com TSH e IMC como variáveis independentes, descobrimos que a TSH estava relacionada com o HOMA-IR e a TG de forma independente. Um estudo italiano que também fez essa comparação em crianças acima do peso mostrou que pacientes com altos níveis de TSH apresentavam níveis significativamente maiores de ALT, gama glutamil transferase (GGT), colesterol total, TG, insulina e HOMA-IR.²⁶ Da mesma forma, em um estudo turco, a TSH foi correlacionada positivamente a colesterol total, TG e PAS.²⁷ Outro estudo com adolescentes e crianças obesos eutireoideos que passavam por perda de peso rápida concluiu que a redução na TSH resultou em uma redução de mais de 50% dos níveis de insulina de jejum e HOMA-IR, independentemente de alterações no peso ou na composição corporal. Essa melhoria não foi associada a perda de peso, mas sim a uma redução nos níveis de TSH sérica. Esses dados sugerem que as alterações da função da tireoide na obesidade não são simplesmente mecanismos adaptativos.²⁸

Mesmo ao examinar apenas pacientes eutireoideos, indivíduos com maiores níveis de TSH ($> 2,5 \mu\text{IU/mL}$) apresentaram maior HOMA-IR e RCQ, menores níveis de HDL-C e tendência a menor CC. Existem relativamente poucos estudos que investigam adolescentes obesos eutireoideos, porém a correlação de HOMA-IR com TSH foi relatada em diversos estudos.²⁶⁻²⁸ Ruhla et al.¹³ constataram que indivíduos eutireoideos com TSH na faixa superior da normalidade (2,5-4,5) apresentam níveis maiores de TG e maior incidência de SM. Roos et al. também relataram uma associação entre componentes da SM e a função da tireoide em indivíduos com HSC e em indivíduos eutireoideos. Neste estudo, pacientes eutireoideos com TSH no limite superior da normalidade apresentaram maiores níveis de colesterol total, glicose, insulina e HOMA-IR.²⁹

As evidências mencionadas, além dos resultados atuais, reforçam a relação entre a função da tireoide, principalmente dos níveis de TSH, e a RI. Em pacientes com hipotireoidismo, a RI foi bem documentada no tecido muscular e adiposo e resulta em absorção da glicose prejudicada e redução da gliconeogênese em músculos esqueléticos.²⁵ Essas mudanças metabólicas foram revertidas com a terapia de reposição de LT4. Diversos estudos também relataram a presença de RI em HSC.^{6,15} Ao avaliar os perfis lipídicos de pacientes com HSC, a maioria dos estudos não encontrou diferenças significativas nos níveis médios de colesterol total de pacientes com HSC em comparação com indivíduos eutireoideos, embora alguns estudos tenham

observado diferenças na frequência de dislipidemia entre esses grupos.³⁰

Nosso estudo tem diversas limitações. Primeiro, o fato de ser transversal impede o estabelecimento de relações temporais entre as variáveis investigadas. Além disso, como foi feito retroativamente, não conseguimos analisar outros parâmetros, incluindo os níveis de T3l, T4l e leptina. Mais importante, os anticorpos da tireoide também não foram avaliados. Portanto, não é possível determinar se essa frequência maior de HSC estava relacionada à tireoidite de Hashimoto ou a outra etiologia. Um estudo longitudinal que acompanhe cada grupo em um determinado período e faça avaliações e observações repetidas poderá levar a conclusões diferentes; serão necessários estudos para avaliar isso. Por fim, o diagnóstico de HSC deveria ter como base valores específicos de TSH de acordo com o sexo, a idade e o estágio de Tanner. Contudo, esses dados não estão disponíveis para a população brasileira. Portanto, o diagnóstico teve como base apenas o valor de corte do kit.

Em resumo, a frequência de HSC é de aproximadamente 15% em uma amostra de adolescentes acima do peso e obesos. Esses indivíduos, embora apresentem condição metabólica semelhante à de pacientes com a função da tireoide normal, apresentam maior CC, sugerem que o HSC pode estar associado ao excesso de peso corporal, principalmente de peso visceral. Em adolescentes com a função da tireoide normal, também parece haver uma relação direta entre TSH e alguns dos principais marcadores de RI e SM. Essas correlações, apesar de estatisticamente significativas, foram fracas e devem ser interpretadas com cuidado. Em especial, os pacientes com TSH no limite superior da normalidade parecem apresentar pior perfil metabólico, sugerem que a função da tireoide pode ser um dos determinantes da RI e SM nesta amostra. Contudo, a relevância clínica desses achados precisa ser determinada em estudos futuros. Será especialmente importante fazer grandes estudos que examinem as possíveis vantagens de tratar crianças e adolescentes obesos, com vistas a uma TSH de cerca de 2,5 para atenuar as repercussões metabólicas.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

1. Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, Flegal KM. Prevalence of obesity and trends in body mass index among US children and adolescents, 1999-2010. *JAMA*. 2012;307:483-90.
2. Flores LS, Gaya AR, Petersen RD, Gaya A. Trends of underweight, overweight, and obesity in Brazilian children and adolescents. *J Pediatr (Rio J)*. 2013;89:456-61.
3. Weiss R, Dziura J, Burgert TS, Tamborlane WV, Taksali SE, Yeckel CW, et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med*. 2004;350:2362-74.
4. Godoy-Matos A, Carraro L, Vieira A, Oliveira J, Guedes EP, Mattos L, et al. Treatment of obese adolescents with sibutramine: a randomized, double-blind, controlled study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:1460-5.
5. Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz WH. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings

- from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2003;157:821-7.
6. Brenta G. Why can insulin resistance be a natural consequence of thyroid dysfunction? *J Thyroid Res*. 2011;2011:152850.
 7. Iacobellis G, Ribaudo MC, Zappaterreno A, Iannucci CV, Leonetti F. Relationship of thyroid function with body mass index, leptin, insulin sensitivity and adiponectin in euthyroid obese women. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;62:487-91.
 8. Knudsen N, Laurberg P, Rasmussen LB, Bülow 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;90:4019-24.
 9. Reinehr T. Obesity and thyroid function. *Mol Cell Endocrinol*. 2010;316:165-71.
 10. Reinehr T, Isa A, de Sousa G, Dieffenbach R, Andler W. Thyroid hormones and their relation to weight status. *Horm Res*. 2008;70:51-7.
 11. Reinehr T, Andler W. Thyroid hormones before and after weight loss in obesity. *Arch Dis Child*. 2002;87:320-3.
 12. Marras V, Casini MR, Pilia S, Carta D, Civolani P, Porcu M, et al. Thyroid function in obese children and adolescents. *Horm Res Paediatr*. 2010;73:193-7.
 13. Ruhla S, Weickert MO, Arafat AM, Osterhoff M, Isken F, Spranger J, et al. A high normal TSH is associated with the metabolic syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;72:696-701.
 14. Taylor PN, Razvi S, Pearce SH, Dayan CM. Clinical review: a review of the clinical consequences of variation in thyroid function within the reference range. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:3562-71.
 15. Razvi S, Ingoe L, Keeka G, Oates C, McMillan C, Weaver JU. The beneficial effect of L-thyroxine on cardiovascular risk factors, endothelial function, and quality of life in subclinical hypothyroidism: randomized, crossover trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:1715-23.
 16. Boggio A, Muzio F, Fiscella M, Sommariva D, Branchi A. Is thyroid-stimulating hormone within the normal reference range a risk factor for atherosclerosis in women? *Intern Emerg Med*. 2014;9:51-7.
 17. Asvold BO, Bjørø T, Vatten LJ. 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.
 18. Ittermann T, Thamm M, Wallaschofski H, Rettig R, Völzke H. Serum thyroid-stimulating hormone levels are associated with blood pressure in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:828-34.
 19. Geloneze B, Repetto EM, Geloneze SR, Tambascia MA, Ermetice MN. The threshold value for insulin resistance (HOMA-IR) in an admixed population IR in the Brazilian Metabolic Syndrome Study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2006;72:219-20.
 20. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, Klein I, Mechanick JI, et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Thyroid*. 2012;22:1200-35.
 21. Laurberg P, Andersen S, Carlé A, Karmisholt J, Knudsen N, Pedersen IB. The TSH upper reference limit: where are we at. *Nat Rev Endocrinol*. 2011;7:232-9.
 22. Wartofsky L, Dickey RA. The evidence for a narrower thyrotropin reference range is compelling. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:5483-8.
 23. Monzani A, Prodam F, Rapa A, Moia S, Agarla V, Bellone S, et al. Endocrine disorders in childhood and adolescence. Natural history of subclinical hypothyroidism in children and adolescents and potential effects of replacement therapy: a review. *Eur J Endocrinol*. 2012;168:R1-11.
 24. Reinehr T, de Sousa G, Andler W. Hyperthyrotropinemia in obese children is reversible after weight loss and is not related to lipids. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:3088-91.
 25. Blüher S, Molz E, Wiegand S, Otto KP, Sergeev E, Tuschy S, et al. Body mass index, waist circumference, and waist-to-height ratio as predictors of cardiometabolic risk in childhood obesity depending on pubertal development. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:3384-93.
 26. 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;95:5412-8.
 27. Aypak C, Türedi O, Yüce A, Görpeliöğlu S. Thyroid-stimulating hormone (TSH) level in nutritionally obese children and metabolic co-morbidity. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2013;26:703-8.
 28. Radhakishun NN, van Vliet M, von Rosenstiel IA, Weijer O, Beijnen JH, Brandjes DP, et al. Increasing thyroid-stimulating hormone is associated with impaired glucose metabolism in euthyroid obese children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2013;26:531-7.
 29. Roos A, Bakker SJ, Links TP, Gans RO, Wolffenbuttel BH. Thyroid function is associated with components of the metabolic syndrome in euthyroid subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:491-6.
 30. Duntas LH, Brenta G. The effect of thyroid disorders on lipid levels and metabolism. *Med Clin North Am*. 2012;96:269-81.