

HIPERLIPIDEMIAS SECUNDARIAS A HIPOTIROIDISMO, OBESIDAD Y OTRAS ENDOCRINOPATÍAS

Maricela Ramírez Salazar¹ 

Resumen

Introducción: Las hiperlipidemias secundarias son aquellos trastornos del metabolismo de los lípidos que aparecen como resultado de enfermedades que no afectan de forma primaria al metabolismo de los lípidos, o bien como consecuencia del uso de fármacos o tóxicos. Debido a que las hiperlipidemias secundarias son frecuentes en la práctica clínica habitual, las de mayor interés en la atención primaria por su relevancia clínica y frecuencia, son las que se encuentran asociadas a hipotiroidismo, obesidad, síndrome de Cushing, así como la diabetes mellitus, que esta última no será tratada en este artículo. *Diabetes Actual, 2024; Vol 2 (1): 64-73.*

Palabras clave: hiperlipidemias secundarias, hipotiroidismo, obesidad, síndrome de Cushing.

HYPERLIPIDEMIAS SECONDARY TO HYPOTHYROIDISM, OBESITY AND OTHER ENDOCRINOPATHIES

Abstract

Introduction: Secondary hyperlipidemias are those disorders of lipid metabolism that appear as a result of diseases that do not primarily affect lipid metabolism, or as a consequence of the use of drugs or toxins. Because secondary hyperlipidemias are frequent in routine clinical practice, those of greatest interest in primary care due to their clinical relevance and frequency are those associated with hypothyroidism, obesity, Cushing's syndrome, as well as diabetes mellitus. The latter will not be discussed in this article. *Diabetes Actual, 2024; Vol 2 (1): 64-73.*

Keywords: secondary hyperlipidemias, hypothyroidism, obesity, Cushing's syndrome.

INTRODUCCIÓN

Las Hiperlipemias secundarias son trastornos del metabolismo de los lípidos producidos por enfermedades, estados fisiológicos o fármacos, cuya etiología es ajena o no afecta de forma primaria el metabolismo lipoproteico. Se asocian con alteraciones de órganos que participan en el metabolismo de las lipoproteínas resultando en una dislipidemia. Su detección temprana

es fundamental, ya que puede incrementar la morbilidad de la enfermedad causal y contribuir de manera independiente a aumentar el riesgo de enfermedad cardiovascular⁽¹⁻³⁾.

Asimismo, la dislipidemia, pueden ser una de las primeras manifestaciones de la enfermedad causal, lo que permite el diagnóstico de la patología de base y en algunas situaciones de dislipidemia refractaria al tratamiento farmacológico, puede

¹ Servicio de Endocrinología. Hospital Central de las Fuerzas Armadas Santo Domingo República. Dominicana.

Correo de correspondencia: Maricela Ramírez Salazar, e-mail dramarisela14@hotmail.com

Conflictos de interés: Este trabajo fue realizado con recursos propios sin subvenciones. No existen conflictos de interés.



deberse a causas secundarias no debidamente identificados y controlados. Es por ello que su identificación es clave para un tratamiento farmacológico y/o nutricional adecuado, para el control previo de la enfermedad o factor causal, puesto que esto debe normalizar el trastorno lipídico, lo que tiene un impacto beneficioso sobre la salud general del individuo.

Son múltiples y variadas las causas de las hiperlipemias secundaria, y en algunos casos pueden coincidir con una dislipidemia de origen genético o primaria, que es agravada por la causa secundaria. Es por ello, que una enfermedad que causa la hiperlipemia secundaria puede cursar con distintos fenotipos. Sin embargo, de manera general, las hiperlipidemias secundarias pueden tener tres fenotipos básicos: (a) hipercolesterolemia aislado, como ocurre en el caso de hipotiroidismo, (b) hipertrigliceridemia aislada, por ejemplo, la asociada a la obesidad y (c) hiperlipidemia mixta, como ocurre por ejemplo en una diabetes mal controlada o en presencia de un síndrome nefrótico ⁽⁴⁾.

Debido a que las hiperlipemias secundarias son frecuentes en la práctica clínica habitual, las de mayor interés en la atención primaria por su relevancia clínica y frecuencia, son las que se encuentran asociadas a hipotiroidismo, obesidad, síndrome de Cushing, así como la diabetes mellitus, que esta última no será tratada en este capítulo.

Hipotiroidismo

El hipotiroidismo es un cuadro clínico asociado a una disminución de la producción y secreción de los niveles plasmáticos de las hormonas tiroideas, tiroxina (T4) y triyodotironina (T3), las cuales tienen un rol principal en la regulación de la homeostasis de la energía, y son fundamentales en el control de las reacciones metabólicas del

Tabla 1. Clasificación según la fracción lipídica elevada, tomando en consideración el colesterol total ≥ 200 mg/dl y los triglicéridos ≥ 150 mg/dl (Modificado de Solá Izquierdo, *et al.* 2012)

Hipercolesterolemia	Hipertrigliceridemia	Mixto
LDL	VLDL	LDL y VLDL
HDL	Quilomicrones	IDL
VLDL, Quilomicrones		

HDL: lipoproteínas de alta densidad; IDL: lipoproteínas de densidad intermedia; LDL: lipoproteínas de baja densidad; VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad.

organismo. La síntesis de las hormonas tiroideas es regulada por hormona estimulante de la tiroides o TSH (por sus siglas en inglés) que se produce en la adenohipófisis. El hipotiroidismo es producto de alteraciones que se pueden producir a cualquier nivel del eje hipotálamo-hipofisario-tiroideo, y se clasifica en función del nivel en el que se localice en:

- a) Hipotiroidismo primario: Forma más común de hipotiroidismo, que afecta al 1-3% de la población general, siendo más frecuente en mujeres y es debida a una alteración primaria de la glándula tiroidea, que cursa con aumento de la secreción de la tirotrópina o TSH.
- b) Hipotiroidismo central: 5% de casos de hipotiroidismo, debido a una alteración hipofisaria que provoca la disminución de la secreción de tirotrópina o TSH (hipotiroidismo secundario) o a una alteración hipotalámica que provoca una disminución de la secreción de la hormona liberadora de tirotrópina o TRH (hipotiroidismo terciario) ⁽⁵⁻⁸⁾.

El hipotiroidismo, es una enfermedad común, que su incidencia se incrementa a medida que el individuo se aproxima a la quinta década de

vida y se presenta con más frecuencia en mujeres, especialmente entre 65 y 79 años de edad. Se suele diagnosticar tarde, debido a que cursa de forma silente en el adulto con la aparición de pocos signos y síntomas inespecíficos durante el desarrollo de la enfermedad. Se asocia con factores de riesgo cardiometabólicos como hipertensión arterial (HTA), inflamación sistémica, resistencia a la insulina (RI), enfermedad cardiovascular y dislipidemia. La incidencia de hiperlipidemia es muy frecuente, observándose hasta en el 80-90% de los individuos, pero dado el retraso en el diagnóstico del hipotiroidismo, se desconoce la presencia de este al descubrirse la hiperlipidemia y, en ocasiones, puede clasificarse como dislipidemia primaria^(4,7,8).

La alteración lipídica más frecuentes en el hipotiroidismo, es la hipercolesterolemia (fenotipo IIa), debido a la elevación del colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), por la disminución en la actividad de los receptores

hepáticos para las LDL, y que puede cursar con niveles disminuidos de las lipoproteínas de alta densidad (HDL), debido a una disminución de la actividad de la lipasa hepática, común en el hipotiroidismo primario.

Asimismo, aproximadamente la mitad de los pacientes con hipercolesterolemia secundaria asociada a hipotiroidismo, presentan también hipertrigliceridemia, siendo una hiperlipidemia mixta de fenotipo IIb o III, la cual es muy frecuente cuando hay diagnóstico de obesidad. En estos pacientes hay alteración en los receptores de las LDL, disminución de la actividad de la lipasa hepática (HL) y de la lipoproteína lipasa (LPL) por lo que presentan un aumento de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), las de densidad intermedia (IDL) y de los triglicéridos (TG) con alteraciones de las lipoproteínas que las hacen más aterogénicas. La hiperlipidemia que se presenta con menor frecuencia en el hipotiroidismo es la hipertrigliceridemia aislada (fenotipo IV)^(1,7-9).

Tabla 2. Clasificación fenotípica de la Organización Mundial de la Salud (Basado en Recarte García-Andrade C, y col. 2008 y Solá Izquierdo, *et al.* 2012)(Modificado de Solá Izquierdo, *et al.* 2012)

Fenotipo	Elevación de	Lipoproteína Aumentada	Aspecto del suero (fresco)	Aspecto del suero (12 horas de reposo)	Porcentaje
I	Triglicérido	Quilomicrones	Lechoso	Anillo lechoso arriba, infranadante claro	< 1%
IIA	Colesterol Total	LDL	Claro	Claro	10%
IIB	Colesterol y Triglicéridos	VLDL, LDL	Turbio	Turbio	
III	Colesterol y triglicéridos	IDL (remanentes de Quilomicrones)	Turbio o claro	Turbio o Claro	1%
IV	triglicéridos	VLDL	Turbio	Turbio	45%
V	triglicéridos	Quilomicrones, VLDL	Turbio	Anillo lechoso arriba, infranadante turbio	1%

HDL: lipoproteínas de alta densidad; IDL: lipoproteínas de densidad intermedia; LDL: lipoproteínas de baja densidad; VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad.

Fisiopatología

Las hormonas tiroideas son los principales reguladores de los lípidos, estimulando el metabolismo, la movilización y degradación de lípidos⁽¹⁰⁾, así como la síntesis de novo de ácidos grasos en el hígado. Las acciones de la triyodotironina (T3) están mediadas por la modulación de la expresión génica por factores de transcripción como las proteínas de unión a elementos reguladores de esteroides-1 y 2 (SREBP), que median la síntesis del colesterol por la detección del colesterol intracelular en el retículo endoplasmático y que por actividad proteolítica SREBP viaja al núcleo y actúa como factor de transcripción uniéndose al elemento regulador de esteroides (SRE, por sus siglas en inglés) el cual estimula la transcripción de genes como el receptor de las lipoproteínas de baja densidad (LDLR) y el gen de HMG-CoA reductasa (3-hidroxi-3-metil-glutaril-CoA reductasa, o HMGCR), que controla la velocidad de la síntesis del colesterol por la vía del mevalonato^(11,12).

Por otra parte, se ha identificado, al gen de la proteína de unión al elemento de respuesta a carbohidratos (ChREBP) como blanco de T3. ChREBP regula genes de transcripción relacionados con el metabolismo de la glucosa y de los lípidos, actuando sobre la proteína desacoplante-1 mitocondrial (Ucp1), del tejido adiposo marrón, que regula la termogénesis. La acción de T3 sobre ChREBP, incrementa 5,2 veces la actividad de Ucp1, lo que indica que la hormona tiroidea afina la lipogénesis hepática mediante la modulación de la expresión de los genes SREBP-1 y ChREBP, y es muy probable que el proceso esté mediado a través de la activación del receptor de hormonas beta (TRb), que se encuentra en el hígado y adipocitos⁽¹⁰⁾. Adicionalmente, las hormonas tiroideas también controlan el aclaramiento del colesterol, actuando

en la conversión de colesterol en ácidos biliares controlando el gen CYP7A1, del colesterol 7 alfa-hidroxilasa⁽¹¹⁾.

De igual manera, la hormona T3 regula la actividad de las enzimas involucradas en el metabolismo de las lipoproteínas y en el transporte reverso del colesterol, como son la proteína transferidora de ésteres de colesterol (CETP, por sus siglas en inglés), la lipasa hepática y la lipoproteína lipasa (LPL) y la lecitina colesterol acil transferasa (LCAT, por sus siglas en inglés), todo esto apunta fuertemente a que su influencia es crucial en el metabolismo del colesterol. Las hormonas tiroideas también tienen acción sobre el metabolismo de los triglicéridos, que incluye lipogénesis de novo, vía factor de transcripción de varios genes lipogénicos claves o incrementando la hidrólisis regulando la actividad de la LPL y la HL las enzimas que convierten las lipoproteínas de densidad intermedia (IDL) a lipoproteínas de baja densidad (LDL), y esta disminución en la lipólisis de las lipoproteínas⁽¹¹⁾.

En la hiperlipemia secundaria asociada a hipotiroidismo, se observa que en aproximadamente el 80% de los casos, hay un aumento de las LDL, pero también se presenta en casi la mitad de los pacientes un incremento de los valores plasmáticos de las IDL que es la principal partícula responsable del aumento de los triglicéridos, con el aumento de la relación colesterol/triglicérido. Las VLDL a pesar de que en muchos pacientes no se ven incrementadas cuantitativamente, en la mayoría de los pacientes con hipotiroidismos, estas partículas se encuentran modificadas patológicamente, presentando un aumento de las concentraciones de ésteres de colesterol y de la lipoproteína E. Aunque las partículas de LDL presentan una composición normal, el incremento de esta fracción se debe a una disminución en cantidad y

en actividad del receptor de las LDL hepático, por lo que hay una disminución en el aclaramiento de dichas partículas de lipoproteínas ^(7,9).

De esta manera en el hipotiroidismo, ocurren dos procesos que alteran el metabolismo lipídico, como lo son la reducción en el catabolismo de las LDL, que conlleva a un aumento del colesterol, junto con una reducción en la actividad de la LDL y la lipasa hepática, con el concomitante aumento en los triglicéridos (TG) plasmáticos. El incremento en el suero de los TG está asociado con cambios patológicos de las lipoproteínas, reduciendo la concentración de las HDL cardioprotectora y generando partículas pequeñas y densas de LDL⁽⁷⁾.

Adicionalmente, en los individuos con hipotiroidismo primario y homocigotos para el gen de la lipoproteína E2, en el que presentan una mutación que causa la sustitución de una arginina por cisteína en la posición 158, se produce una reducción en la capacidad de captación del receptor por las LDL, aumentando la gravedad del hipotiroidismo, ya que puede inducir la disbetalipoproteinemia o hiperlipoproteinemia tipo II, que esta hiperlipidemia puede cursar con xantomas cutáneos y palmáres. Presentando un elevado riesgo de aterosclerosis progresiva y enfermedad cardiovascular temprana. Por esta razón, las alteraciones lipídicas en el hipotiroidismo primario son de mayor intensidad que las que se observan en el hipotiroidismo central, debido al déficit hormonal, que no es tan en este último, y la disminución de la cantidad y actividad del receptor de las LDL no es tan marcada ^(4,7).

De todo lo anterior, se tiene que, en el hipotiroidismo, el riesgo a desarrollar enfermedad cardiovascular se encuentra incrementado, debido principalmente al cambio hacia una mayor síntesis que al catabolismo de las LDL, elevando

los niveles de la LDL e incrementando el tiempo de residencia de las LDL en suero, junto con una disminución en los mecanismos de defensa de los antioxidantes observado en el hipotiroidismo proporcionan el sustrato para la peroxidación lipídica por especies reactivas de oxígeno (ROS), resultando en estrés oxidativo y generando un estado de disfunción endotelial⁽¹³⁾. Además, la síntesis y la tasa de catabolismo de ácidos grasos en el hipotiroidismo se reduce y la sensibilidad lipolítica de las células del tejido adiposo blanco está atenuada.

Detección

El hipotiroidismo en adultos, cursa de forma silente y con una elevada prevalencia de hiperlipidemia, donde la alteración lipídica más frecuente es la hipercolesterolemia, mientras que en un pequeño porcentaje se presenta asociada a hipertrigliceridemia (dislipemia mixta), es por ello que estos pacientes pueden ser clasificados como si se tratase de una hiperlipemia primaria, hasta que aparecen manifestaciones de aterosclerosis, ya que en el hipotiroidismo, existen alteraciones cuantitativas y cualitativas de las lipoproteínas que las hacen más aterogénicas, debidas en parte a alteraciones en la LPL y del receptor LDL^(1,10).

Dada la no especificidad de la semiología del hipotiroidismo y su elevada frecuencia en la población general, es importante descartar el hipotiroidismo en todo paciente con una elevación de colesterol LDL no presente previamente, antes de la instauración de tratamiento con estatinas. Se recomienda la determinación de TSH en todo paciente con hipercolesterolemia ayuda al diagnóstico y a la elección del tratamiento.

De esta manera es recomendable realizar la determinación de TSH en: a) pacientes

con clínica y exploración compatible con el diagnóstico de hipotiroidismo primario; b) pacientes mayores de 50 años que comienzan con una hipercolesterolemia; c) sospecha de disbetalipoproteinemia o hiperlipemia tipo III; d) tratamiento con estatinas y mala respuesta al tratamiento; e) aparición de manifestaciones clínicas o biológicas indicativas de miopatía asociadas al tratamiento farmacológico hipolipemiante, especialmente estatinas, y f) pacientes diabéticos ^(1-3,10).

Tratamiento

El tratamiento de la hiperlipidemia asociada al hipotiroidismo consiste en el tratamiento hormonal de sustitución consigue la normalización de las alteraciones lipoproteicas, en pocas semanas. Se debe instaurar tratamiento con levotiroxina en dosis suficientes para conseguir la normalización de las hormonas tiroideas y reevaluar los lípidos tras 3 o 4 meses de tratamiento. No se deben utilizar estatinas inicialmente en la hipercolesterolemia del paciente con hipotiroidismo por el riesgo de rabiomilosis. Si pasado este periodo las concentraciones lipídicas no se han normalizado, probablemente estaríamos ante una dislipemia primaria que deberá tratarse de acuerdo con las pautas generales, pudiendo estar indicados fármacos hipolipemiantes.

El efecto del hipotiroidismo sobre los lípidos en un paciente con hiperlipidemia primaria depende del trastorno subyacente: por ejemplo, en pacientes con hipercolesterolemia familiar puede exacerbar la hipercolesterolemia, mientras que en pacientes con hipertrigliceridemia familiar puede aumentar los niveles de TG ^(1,3-11).

Hipotiroidismo subclínico

El hipertiroidismo subclínico (HSC), es

diagnosticado incidentalmente en el laboratorio bioquímico en plasma cuando la triyodotironina libre (T3L) y la tiroxina libre (T4L) se encuentra dentro del rango normal, pero la hormona estimulante de la tiroides (TSH) se encuentra elevada, se considera un trastorno asintomático y la prevalencia en la población es relativamente elevada, pero esta varía (entre un 4 y un 15%) ⁽¹⁴⁾, observándose diferencias de un país a otro, además de diferencias por el sexo siendo más frecuencia en mujeres y también por la edad, siendo más frecuente en los mayores de 60 años. Se considera un hipotiroidismo subclínico leve cuando se encuentran valores de TSH de 4,5-5 a 9,9mU/L (aproximadamente un 75% de los pacientes) y severo cuando son >10mU/L ^(15,17).

Existen inconsistencia en cuanto al perfil lipídico en el hipotiroidismo subclínico, ya que la mayoría de los pacientes con hipotiroidismo subclínico no presentan alteraciones lipídicas, sin embargo, existen cada vez más evidencias que describen la asociación entre el HSC, con diversas formas de dislipidemias, en forma de aumento del colesterol leve de las LDL, la lipoproteína a (Lpa) y los remanentes de VLDL y quilomicrones. Estas alteraciones en el perfil lipídico pueden estar relacionadas con los niveles de TSH, y al gradual disminución de las hormonas tiroideas, donde en pacientes con elevados niveles de TSH, el perfil lipídico es igual al del hipotiroidismo, por lo que se considera que el HSC es un factor de riesgo de hiperlipemia, con su respectivo riesgo cardiovascular ⁽¹⁵⁻¹⁸⁾.

Tratamiento

Al valorar a un paciente con hipotiroidismo subclínico, se deben considerar las indicaciones de iniciar el tratamiento, a fin de evitar la progresión hacia un hipotiroidismo clínico y principalmente el riesgo cardiovascular, y restaurar el nivel de TSH dentro del rango de referencia.

En diversos estudios realizados en pacientes con hipotiroidismo subclínico con valores elevados de LDL, la administración de levotiroxina permite la disminución de las LDL. Aunque no hay consenso acerca de la necesidad de tratar a los pacientes con hipotiroidismo subclínico, en general, en aquellos que presentan una hipercolesterolemia asociada se recomienda el tratamiento con levotiroxina y la normalización de la TSH plasmática antes de iniciar la administración de estatinas ^(14,18,19).

Obesidad

La obesidad se define como una acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud, y se identifica como un índice de masa corporal (IMC) > 30 kg/m². Es una enfermedad metabólica crónica, que ha alcanzado proporciones epidémicas a nivel global, y es una de las causas importantes de morbilidad en los países desarrollados ⁽²⁰⁾.

La obesidad es producto de factores genéticos, epigenéticos, ambientales, así como de otras enfermedades psicológicas, endocrinas o neurológica, que generan un desequilibrio energético a consecuencia de ingreso energético exagerado frente a un gasto de normal o menor de energía. A largo plazo llevan al adipocito a presentar una respuesta de hiperplasia y de hipertrofia con el consiguiente aumento de tejido adiposo. Además, los adipocitos en el estado de obesidad presentan una alteración en su función, particularmente de su función endocrina ^(21,22).

El estudio y tratamiento de la obesidad ha adquirido relevancia debido a que esta favorece la aparición con mayor frecuencia de otras alteraciones o condiciones como dislipidemia, hipertensión e insulinoresistencia, que son referidas colectivamente como síndrome metabólico el cual está relacionado con el

desarrollo de enfermedad cardiovascular. En estudios epidemiológicos a largo plazo han demostrado que la obesidad está fuertemente asociada con un mayor riesgo de mortalidad cardiovascular, representando un factor de riesgo independiente para el desarrollo de enfermedad cardiovascular (ECV), donde la distribución regional del tejido adiposo visceral es el principal factor que explica la relación entre adiposidad y riesgo cardiometabólico ⁽²¹⁾.

Las anomalías lipídicas más común en los obesos, es la hipertrigliceridemia, que ocurre a expensa de un aumento de partículas VLDL, esto es debido a que el incremento de la masa de tejido adiposo favorece la liberación de ácidos grasos no esterificados y del factor de necrosis tumoral α (TNF α), por los macrófagos infiltrados en el tejido adiposo. Ambos intermediarios bioquímicos inhiben la acción de la insulina, con lo que se constituye la resistencia a la insulina, La resistencia a la insulina disminuye la actividad de la lipoprotein lipasa, enzima que favorece la lipogénesis mediante la transferencia de los triglicéridos circulantes a los adipocitos ⁽²³⁾.

De esta manera, se produce el incremento de triglicéridos provenientes de las VLDL sintetizadas en el hígado, y el incremento de las partículas pequeñas y densas de la LDL, junto con una disminución de HDL, independiente de los valores de triglicéridos, por la actividad de lipoproteína lipasa disminuida y un aumento de la lipasa hepática que acelera el catabolismo de las HDL, a los que se debe agregar los incrementos anormales de las fracciones de lipoproteínas remanentes o no-HDL, que son factores independientes de riesgo cardiovascular, y cuando existe la concurrencia de estos factores, el riesgo cardiovascular es mucho mayor. De allí que sea necesario, efectuar un diagnóstico y tratamiento tempranos, que están dirigidos a conseguir una disminución del peso corporal ⁽²¹⁻²³⁾.

Tratamiento

El tratamiento de la hiperlipidemia en la obesidad recae principalmente en conseguir la pérdida de peso, mediante la modificación a un estilo de vida saludable, con una alimentación balanceada de acuerdo con las necesidades nutricionales, y actividad física regular, adaptado a las características de cada obeso a fin de conseguir un descenso de la trigliceridemia, mejor tolerancia a la glucosa y disminución de la insulinemia. El estilo de vida saludable ha demostrado ser muy efectivo para reducir morbilidades relacionadas con la obesidad como la diabetes mellitus. Aun cuando el tratamiento ideal de la dislipidemia del obeso sería corregir la obesidad mediante cambios en los estilos de alimentación y el ejercicio físico aeróbico, puede ser preciso controlarla mediante medidas terapéuticas adicionales como la terapia farmacológica como hipolipidiantes, siendo los fibratos serían la primera elección, aunque si se eleva el colesterol LDL estará indicado el uso de estatinas y por otra parte, se tiene la cirugía bariátrica ⁽²¹⁻²³⁾.

Síndrome de Cushing

El síndrome de Cushing, es causado por la exposición prolongada a un exceso de glucocorticoides por la corteza suprarrenal o la administración exógena de corticoides. Esta es una causa muy frecuente de hiperlipidemia secundaria, en pacientes sometidos a trasplante renal, por la administración exógena en altas dosis de glucocorticoides. Los glucocorticoides juegan un papel crucial en la homeostasis energética, modulan la expresión de aproximadamente el 10% de los genes humanos, tienen efectos complejos y aun no completamente aclarados sobre el metabolismo lipídico. Se ha observado una serie de mecanismos a través de los cuales

los glucocorticoides pueden actuar sobre el metabolismo lipídico, como son el regulan la diferenciación, función y distribución del tejido adiposo, aumentan la lipólisis, y la capacidad de respuesta dinámica a otras hormonas como catecolaminas y hormona de crecimiento, aumentar la expresión apolipoproteína AIV y de la apolipoproteína AI ^(24,25).

La hiperlipemia es una de las características del síndrome de Cushing y la que se presenta con mayor frecuencia es el hipercolesterolemismo. Por otra parte, los glucocorticoides se asocian con la obesidad central, hipertensión, intolerancia a los carbohidratos, diabetes o resistencia a la insulina. Todo esto trae como consecuencia las modificaciones en la distribución del tejido adiposo con una distribución similar del tejido adiposo visceral al de la obesidad. Los glucocorticoides estimulan a la lipasa, movilizándose así los triglicéridos del tejido adiposo y elevándose los ácidos grasos no esterificados en plasma, lo que a su vez estimula la síntesis hepática de VLDL. A su vez también estimulan la lipoprotein lipasa endotelial, con un aumento del aclaramiento plasmático de las VLDL y su transformación en LDL. La elevación de VLDL y LDL se manifiesta tanto una hipertrigliceridemia como una hiperlipidemia mixta ^(24,25). Por otra parte, el hipercolesterolemismo subclínico, es frecuentemente asociado con la insulinorresistencia, niveles elevados de glucosa en ayunas hipertensión, obesidad y dislipidemia, con elevados niveles de triglicéridos y bajos de HDL, que es un característico del patrón aterogénico de las lipoproteínas ⁽²⁵⁾.

Tratamiento

Estas alteraciones se normalizan o mejoran después de la corrección del hiper cortisolismo. Sin embargo, el manejo de la dislipidemia puede

ser un desafío en pacientes con tratamiento médico. El Mitotano usado en el tratamiento del Cushing, aumenta significativamente los niveles de colesterol. Las interacciones farmacológicas son comunes con el ketoconazol, un potente inhibidor del citocromo P450 3A4 (CYP3A4). El uso concomitante de ketoconazol y ciertas estatinas (por ejemplo, simvastatina y atorvastatina) que se someten al metabolismo a través del CYP3A4 puede conducir a niveles plasmáticos significativamente más altos de la estatina, aumentando así el riesgo de complicaciones y efectos secundarios. En este ajuste, se debe dar preferencia a los agentes que no son metabolizados por la vía CYP3A4 (por ejemplo, pravastatina) con un seguimiento estrecho de las pruebas de función hepática⁽²⁵⁾.

Las Hiperlipemias secundarias asociadas a endocrinopatías, pueden presentarse de diversas formas, pero en todo caso, representa un riesgo aumentado al desarrollo de enfermedad cardiovascular, con consecuencias que pueden ser limitantes o hasta la muerte. Es por ello por lo que es de gran importancia considerar el diagnóstico temprano de estas enfermedades, como lo es en el caso de la enfermedad hipotiroidea, en paciencia de avanzada edad, donde el hipotiroidismo asintomático o subclínico, es de alto riesgo para el desarrollo de la aterosclerosis. El diagnóstico temprano, va de la mano con la aplicación de tratamiento a la enfermedad base, que puede ser un cambio de estilo de vida como en la obesidad, nutricional o farmacológico, que en la mayoría de los casos para las endocrinopatía presentadas mejoran el estado de la enfermedad, permite revertir la hiperlipemia y mejorar los valores del perfil lipídico, de no observarse una completa normalización de los valores del perfil lipídico, debe considerarse la presencia de una hiperlipemia primaria.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Solá Izquierdo E, Bergoglio MT, Jover Fernández A. *et al.*, Hiperlipidemias secundarias. *Medicine: Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*. 2012;11(19):1137-1144.
2. Rubiés-Prat J. Hiperlipoproteinemias secundarias. *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis*. 2002;14(3): 142-149.
3. Recarte García-Andrade C, Álvarez-Sala Walther LA y Millán Núñez-Cortés J. Hipertrigliceridemias secundarias. En: Pintó Sala X., *Protocolos Hipertrigliceridemias*. Sociedad Española de Medicina Interna. 2008. 79-94.
4. Mantilla Morató T. Manejo de las dislipemias en situaciones especiales: dislipemias secundarias. *Atención Primaria*. 2005;36(1): 64-68.
5. Frank H. Netter MD. Thyroid gland and larynx. Capítulos 74-75. *Atlas of Human Anatomy, Professional Edition (5th edition)*. Editorial Saunders Elsevier. 2010.
6. Guyton AC, Hall JE. Hormonas metabólicas tiroideas. Capítulo 76. *Tratado de Fisiología Médica*. 12° Edición. Editorial Elsevier. 2011.
7. Duntas, L y Brenta G. A Renewed Focus on the Association Between Thyroid Hormones and Lipid Metabolism. *Front. Endocrinol*. 2018. 9(511):1-10.
8. American Association of Clinical Endocrinologists. Medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Endocr Pract*. 2002; 8: 457-69.
9. Andázuri, P., Londoño Franco, A. L., Restrepo Cortés, B., Bayona Zorro, A. L., & Sánchez López, J. F. Dislipidemia y relación con enfermedad tiroidea en agricultores de la zona cafetera. *Acta Médica Colombiana*. 2019; 44(3).
10. Ortiz Galeano I, Brunstein Pedrozo H, López Ovelar HMR. Hipotiroidismo como factor de riesgo de dislipidemia y obesidad *Rev. virtual Soc. Parag. Med. Int.* setiembre 2020;7(2):55-61.
11. Jin T y Teng X. Update on Lipid Metabolism and Thyroid Disorders. *J Endocrinol Diabetes Obes* 2014;2(3): 1043.
12. Dv, KV, Kundoor N, Bashetti S, Rayaprolu P. Altered lipid profile in hypothyroidism: a biochemical viewpoint. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. 2018; 11(7):64-69.
13. Bhimte B, Agrawal BK, Sharma VK, Chauhan SS. Oxidative stress status in hypothyroid patients. *Biomed Res* 2012; 23:286-8.

14. Ross D, Cooper D, Mulder J. Subclinical hypothyroidism in nopregnant adults. *UpToDate*. 2019;7883(37): 1-20.
15. Peeters RP. Subclinical Hypothyroidism. Solomon CG. *New England Journal of Medicine*. 2017 06 29; 376(26);2556-2565.
16. Liberman C. Enfermedad tiroidea subclínica: revisión y enfoque clínico. *Revista Médica Clínica Las Condes*. 2013 09;24(5);748-753.
17. Álvarez Castillo A, Rodríguez Alfaro JM y Salas Boza A. Abordaje del hipotiroidismo subclínico en el adulto. *Revista Médica Sinergia*. 2020;5(2):1-14
18. López Rubio MA, Tárraga López PJ, Rodríguez Montes JA. Hipotiroidismo subclínico y riesgo cardiovascular. *Nutrición Hospitalaria*. 2015;31(5): 2095-2102.
19. Abreu IM, Lau E, de Sousa Pinto B, Carvalho D. Subclinical hypothyroidism: to treat or not to treat, that is the question! A systematic review with meta-analysis on lipid profile. *Endocr Connect*. 2017;6(3):188-199.
20. Garmendia LF. Obesidad y dislipoproteinemia. *An Fac med*. 2017;78(2): 91-96.
21. Ruiz López JC, Letamendi Velasco JA, Calderón León RA. Prevalencia de dislipidemias en pacientes obesos. *MEDISAN*. 2020;24(2):211-222.
22. Bryce-Moncloa A, Alegría-Valdivia E, San Martín-San Martín MG. Obesidad y riesgo de enfermedad cardiovascular. *An. Fac. med*. 2017;78(2): 202-206.
23. Carvajal C. Tejido adiposo, obesidad e insulino resistencia. *Med. leg. Costa Rica*. 2015;32(2):138-144.
24. Sharma, S.T., Nieman, L.K. & Feelders, R.A. Comorbidities in Cushing's disease. *Pituitary*. 2015; 18:188-194.
25. Arnaldi G, Scandali VM, Trementino L, Cardinaletti M, Appolloni G, Boscaro M. Pathophysiology of dyslipidemia in Cushing's syndrome. *Neuroendocrinology*. 2010;92(1):86-90.

Recibido: 28/02/2024

Aceptado: 20/04/2024