



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

Efectos extratiroideos de la TSH:
Revisión sistemática

*Extrathyroid effects of TSH: A
systematic review*

Autora

Elena Aranda Conchello

Director

José Manuel Lou Bonafonte

Curso 2021-2022

Facultad de Medicina - Universidad de Zaragoza

ÍNDICE

RESUMEN.....	4
PALABRAS CLAVE	4
ABSTRACT	5
KEY WORDS.....	5
1. INTRODUCCIÓN.....	6
2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS	9
3. MATERIAL Y MÉTODOS	10
3.1. Diseño del trabajo	10
3.2. Estrategia de búsqueda	10
3.3. Criterios de inclusión y exclusión.....	11
3.4. Extracción de datos	11
3.5. Análisis de los datos	12
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	13
4.1. Efectos de la TSH sobre el tejido cardiaco	13
4.2. Efectos de la TSH sobre el tejido muscular liso vascular	16
4.3. Efectos de la TSH sobre el tejido hepático	17
4.4. Efectos de la TSH sobre el tejido adiposo	22
5. CONCLUSIONES	30
6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	31

ABREVIATURAS

ABC: transportadores dependientes de ATP
AICAR: 5-aminoimidazol-4-carboxiamida ribonucleósido
AMPK: proteína quinasa activada por AMP
ATGL: lipasa de triglicéridos adiposos
CaMKII: calmodulina proteína quinasa II
CMLV: células musculares lisas vasculares
D2: desyodasa tipo 2
DIT: diyodotirosina
FASN: sintasa de ácidos grasos
G6P: glucosa-6-fosfatasa
GPAT: glicerol-3-fosfato aciltransferasa
GPCR: receptor acoplado a proteínas G
GPP: glucógeno fosforilasa
GSK3 β : glucógeno sintasa quinasa 3 β
HMGCR: 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A reductasa
HNF-4 α : factor nuclear hepatocitario 4 alfa
HSL: lipasa sensible a hormonas
ICa-L: corriente despolarizante de calcio tipo L
IK1: canal de la corriente rectificadora de entrada
IKur: corriente de potasio ultrarrápida rectificadora tardía
IRS-1: sustrato-1 del receptor de la insulina
Ito: corriente transitoria de K⁺
LXR: ligandos del factor de transcripción huérfano (LXR
MCP-1: proteína quimiotáctica de monocitos – 1
MIT: monoyodotirosina
NAFLD: hígado graso no alcohólico
NCX: intercambiador sodio-calcio
NT-proBNP: fragmento N-terminal del péptido natriurético cerebral
PCSK9: proproteína convertasa subtilisina kexina tipo 9
PEPCK: fosfoenolpiruvato carboxiquinasa
PLN: fosfoproteína fosfolamban
PMCA: ATPasa de calcio de la membrana plasmática
PP1: fosfatasa tipo 1
SERCA2a: ATPasa de calcio del retículo sarcoplásmico
SLN: proteína sarcolipina
SREBP: proteínas de unión al elemento regulador de esteroides
T3: triyodotironina
T4: tetrayodotironina/tiroxina
TPO: tiroperoxidasa
TRH: hormona liberadora de tirotrópina
TSH: hormona estimulante del tiroides
TSHR: receptor de la hormona estimulante del tiroides
TSLP: linfopoyetina del estroma tímico
UCP1: proteína desacoplante-1

RESUMEN

La TSH es una hormona fundamental para el correcto funcionamiento de la glándula tiroides, que ejerce sus funciones mediante la unión a su receptor presente en los tirocitos. De esta manera, a través de las hormonas tiroideas, desencadena una serie de procesos metabólicos cruciales para el organismo.

El hipotiroidismo subclínico, definido como altas concentraciones plasmáticas de TSH con niveles normales de hormonas tiroideas en sangre, se considera una condición asintomática. Sin embargo, diversos estudios lo han relacionado con un mayor riesgo cardiovascular, así como con otros trastornos orgánicos. Con el objetivo de profundizar en el conocimiento de los posibles efectos extratiroides de la TSH en el organismo, se ha llevado a cabo una revisión sistemática a partir de la bibliografía científica disponible. Para ello, se ha empleado PubMed como principal base de datos y se han seleccionado un total de 57 publicaciones para esta revisión. La búsqueda se acotó a cuatro tejidos diana: tejido cardíaco, tejido muscular liso vascular, tejido hepático y tejido adiposo.

Según diversos autores, el TSHR se encuentra presente y es funcional en diversos tejidos extratiroides esenciales para el correcto funcionamiento del organismo, entre los que se encuentran los cuatro tejidos diana seleccionados en este trabajo. En ellos, la TSH ejerce diferentes acciones a través de diversas vías, entre las que destaca la vía de AMPc/PKA. Los principales efectos extratiroides observados en estos cuatro tejidos incluyen la producción un estado proinflamatorio que promueve la disfunción endotelial y la arteriosclerosis, alteraciones eléctricas y disfunciones sistó-diastólicas en el corazón que facilitan la aparición de arritmias, alteraciones en el metabolismo hepático del colesterol favoreciendo la hipercolesterolemia, el aumento de la insulinoresistencia y de la adipogénesis, fomentando así el desarrollo de la obesidad.

En conclusión, niveles séricos de TSH superiores a los límites de normalidad podrían actuar como un nuevo factor de riesgo cardiovascular independiente, lo cual supondría ciertas implicaciones en el manejo de los pacientes con hipotiroidismo subclínico. Se requieren estudios adicionales que corroboren y amplíen los hallazgos recopilados en esta revisión.

PALABRAS CLAVE

TSH, TSHR, cardiomiocitos, corazón, células musculares lisas vasculares, tejido muscular liso vascular, hepatocitos, hígado, adipocitos, tejido adiposo, colesterol, insulinoresistencia, riesgo cardiovascular.

ABSTRACT

TSH is an essential hormone for the proper functioning of the thyroid gland, which carries out its functions by binding to its receptor on thyrocytes. In this way, through thyroid hormones, it triggers a series of crucial metabolic processes in the organism.

Subclinical hypothyroidism, defined as high plasma TSH concentrations with normal blood levels of thyroid hormones, is considered an asymptomatic condition. However, several studies have linked it to increased cardiovascular risk, as well as to other organ disorders. In order to gain a deeper understanding of the possible extra-thyroid effects of TSH in the body, a systematic review was carried out based on the available scientific literature. PubMed was used as the main database and a total of 57 publications were selected for this review. The search was limited to four target tissues: cardiac tissue, vascular smooth muscle tissue, liver tissue and adipose tissue.

According to several authors, TSHR is present and functional in various extra-thyroid tissues which are essential for the proper functioning of the organism, including the four target tissues selected in this study. In these tissues, TSH exerts different actions through various pathways, most notably the cAMP/PKA pathway. The main extrathyroid effects observed in these four tissues include the production of a proinflammatory state that promotes endothelial dysfunction and arteriosclerosis, electrical alterations and systolic-diastolic dysfunctions in the heart that facilitate the appearance of arrhythmias, alterations in hepatic cholesterol metabolism favouring hypercholesterolemia, increased insulin resistance and adipogenesis, thus promoting the development of obesity.

In conclusion, serum TSH levels above normal limits could act as a new independent cardiovascular risk factor, with implications for the management of patients with subclinical hypothyroidism. Further studies are required to corroborate and extend the findings compiled in this review.

KEY WORDS

TSH, TSHR, cardiac myocytes, heart, vascular smooth muscle cells, vascular smooth muscle tissue, hepatocytes, liver, adipocytes, adipose tissue, cholesterol, insulin-resistance, cardiovascular risk.

1. INTRODUCCIÓN

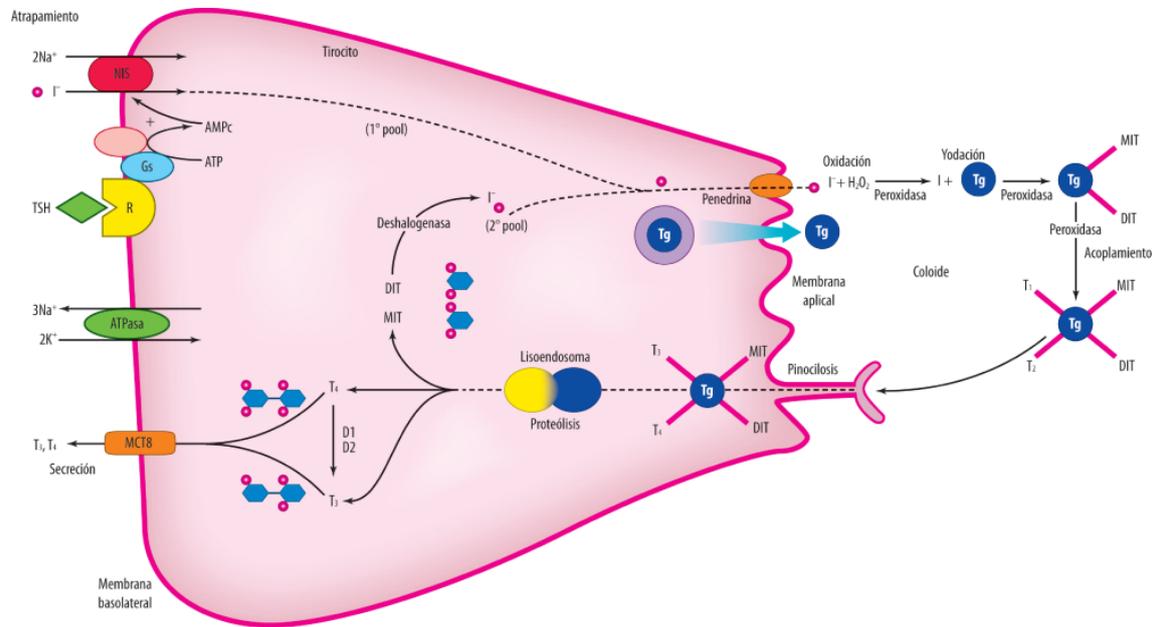
La hormona estimulante de la glándula tiroides, hormona tirotrópica o tirotrópina (TSH, *thyroid-stimulating hormone*) es una hormona glucoproteica producida por las células tirotrópicas de la adenohipófisis y consta de dos cadenas glicosiladas (una α y una β). La cadena α es común a otras hormonas glucoproteicas adenohipofisarias, como la hormona luteinizante (LH, *luteinizing hormone*), la hormona folículoestimulante (FSH, *follicle stimulating hormone*) y la gonadotropina coriónica humana (hCG, *human chorionic gonadotropin*), mientras que la cadena β es propia de cada hormona, de modo que es la responsable de la especificidad biológica y actúa como factor limitante en la síntesis de TSH. (1)

Las principales acciones de la TSH consisten en estimular la producción y la secreción de las hormonas tiroideas en la glándula tiroides, así como favorecer el crecimiento de la misma. Para ello, la TSH se une a su receptor de membrana (TSHR, *TSH receptor*), ubicado en la superficie basolateral de las células foliculares tiroideas. Dicho receptor está formado por dos subunidades, A y B, unidas por puentes disulfuro, siendo la primera de ellas la responsable del reconocimiento de la cadena β de la TSH. Se trata de un receptor acoplado a proteínas G (GPCR, *G protein-coupled receptors*), en concreto a la proteína Gs, que activa la vía del AMPc favoreciendo la captación de yoduro, la secreción de hormonas tiroideas y el crecimiento y diferenciación de la glándula, y a la proteína Gq, que regula la activación de la fosfolipasa C y de la vía fosfoinositol/calcio (IP/Ca²⁺) modulando así la organificación del yodo. (2)

La figura 1 muestra esquemáticamente el proceso de síntesis de las hormonas tiroideas. La TSH se une al TSHR y estimula la actividad del cotransportador NIS de las células foliculares tiroideas, favoreciendo la captación activa de yoduro en contra de gradiente de concentración, que posteriormente es vertido al coloide a través de la penndrina de la membrana apical. Simultáneamente, se induce la síntesis de tiroglobulina y su excreción al coloide. A continuación, el yoduro se oxida y se une a los residuos de tirosina de la tiroglobulina, proceso conocido como organificación del yodo, formando así la monoyodotirosina (MIT, *monoiodotyrosine*) y la diyodotirosina (DIT, *diiodotyrosine*). Cuando éstas se combinan entre sí constituyen las hormonas tiroideas: la triyodotironina (T3), por la unión de MIT y DIT, y la tetrayodotironina o tiroxina (T4), por la unión de dos DIT. Este proceso, junto a la oxidación y la organificación del yodo, están mediados por la enzima tiroperoxidasa (TPO, *thyroperoxidase*), la cual es también activada por la TSH. Por último, cuando el tirocito es estimulado por la TSH, incorpora vesículas de coloide con las hormonas tiroideas unidas a tiroglobulina en su interior, las cuales se separan por la acción de proteasas, de modo que las hormonas tiroideas (T3 y T4) son vertidas al torrente

sanguíneo, mientras que los aminoácidos procedentes de la degradación de la tiroglobulina permanecen en el interior de los tirocitos. (1)

Además, la TSH aumenta el flujo sanguíneo del tiroides e induce la hiperplasia e hipertrofia de los tirocitos, favoreciendo así el crecimiento de la glándula. (2)



Fuente: Jesús A. Fernández-Tresguerres, Victoria Cachofeiro, Daniel P. Cardinali, Eva Delpón, Enrique Rey Díaz-Rubio, Eduardo Escrich Escriche, Vicente Lahera Juliá, Francisco Mora Teruel, Marta Romano Pardo: Fisiología humana, 5e Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

Figura 1. Síntesis de hormonas tiroideas. (1)

Las principales funciones de las hormonas tiroideas son: 1) aumentar la tasa metabólica basal, incrementando la lipólisis, la gluconeogénesis hepática y la proteólisis del músculo esquelético, 2) favorecer la termogénesis, 3) aumentar el gasto cardíaco y 4) estimular el crecimiento lineal, el desarrollo y la maduración ósea. (1)

En la regulación de la síntesis de la TSH intervienen varios factores representados en la figura 2. La hormona liberadora de tirotrópina (TRH, *thyrotropin-releasing hormone*) es producida en las neuronas del núcleo paraventricular del hipotálamo y enviada a través de sus axones hasta la eminencia media, desde donde viaja por los vasos portales hasta la adenohipófisis. Allí promueve la síntesis y secreción de TSH por las células tirotrópicas. A su vez, la TSH es transportada por la sangre hasta la glándula tiroides, donde estimula la producción y liberación de las hormonas tiroideas T3 y T4. De esta forma, mediante un mecanismo de retroalimentación negativa, altos niveles de T3 y T4 inhiben la síntesis y secreción de TRH y TSH en el hipotálamo y la hipófisis respectivamente, mientras que, por el contrario, bajos niveles de hormonas tiroideas estimulan la formación de TRH y TSH. En concreto, en la glándula tiroides se produce mayor cantidad de T4 (80%) que de T3 (20%). Sin embargo, gracias a la acción de la desyodasa

2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

El hipotiroidismo subclínico se define como altas concentraciones plasmáticas de TSH con niveles normales de hormonas tiroideas en sangre, de modo que se trata de una definición exclusivamente bioquímica. Aproximadamente, está presente en un 10% de la población general, es más frecuente en mujeres y su incidencia aumenta con la edad. Aunque se considera que los pacientes con hipotiroidismo subclínico son asintomáticos por definición, diversos estudios han relacionado esta condición a mayor riesgo cardiovascular, así como a deterioro cognitivo y demencia, depresión, trastornos reproductivos y alteraciones músculo-esqueléticas. (3)

Todo ello lleva a pensar que los niveles elevados de TSH podrían tener cierta repercusión en el organismo fuera de su principal órgano diana, el tiroides. Para poder demostrarlo, es necesario estudiar la presencia y la funcionalidad del TSHR en órganos extratiroideos, así como analizar los posibles efectos que la TSH ejerce sobre los mismos y las consecuencias que ello conlleva. Por esta razón, en este trabajo se ha realizado una revisión sistemática de la literatura científica disponible centrada, principalmente, en los efectos extratiroideos de la TSH que inducen un aumento del riesgo cardiovascular, en línea con el estudio iniciado previamente por el equipo de investigación “Sistema cardiovascular, metabolismo y diagnóstico precoz B45-20D” dirigido por el Dr. Martín Laclaustra y al que pertenece José Manuel Lou, director de este trabajo.

Objetivo general

Profundizar en el conocimiento de los posibles efectos extratiroideos de la TSH en el organismo, mediante una revisión sistemática a partir de la bibliografía científica disponible.

Objetivos específicos

1. Revisar la presencia y funcionalidad del TSHR en tejidos extratiroideos.
2. Identificar las vías a través de las cuales la TSH ejerce sus acciones a nivel extratiroideo.
3. Analizar las implicaciones fisiopatológicas asociadas a niveles elevados de TSH.
4. Valorar el papel de la TSH como posible factor de riesgo cardiovascular.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. Diseño del trabajo

Se ha realizado una revisión sistemática de la bibliografía científica existente sobre los efectos de la TSH fuera de la glándula tiroides, en concreto, sobre cuatro tejidos, que son: tejido cardiaco, tejido muscular liso vascular, tejido hepático y tejido adiposo.

3.2. Estrategia de búsqueda

Para la elaboración del presente trabajo se han realizado diferentes búsquedas bibliográficas empleando PubMed como principal base de datos, la cual proporciona una amplia oferta de publicaciones biomédicas. También se utilizaron algunos artículos que fueron extraídos de las referencias bibliográficas de los artículos seleccionados. Asimismo, se ha obtenido información a partir de la versión online del libro Tresguerres consultado a través del buscador Alcorze, disponible en la web de la biblioteca de la Universidad de Zaragoza. La búsqueda bibliográfica se llevó a cabo desde diciembre de 2021 hasta abril de 2022 y se acotó en función del idioma, seleccionando solo aquellos artículos disponibles en español e inglés. Sin embargo, no se limitó por año de publicación.

La primera búsqueda se realizó con la finalidad de determinar el volumen de artículos disponibles sobre el tema objeto de estudio. Para ello, se introdujeron los términos “Thyrotropin” y “Cells”, con la siguiente ecuación de búsqueda:

(“Thyrotropin” [Mesh]) AND “Cells” [Mesh]

Se obtuvieron 4562 resultados, por lo que se acotó la búsqueda excluyendo el término “Thyroid”:

“Thyrotropin” [Mesh] AND “Cells” [Mesh] NOT “Thyroid”

Los resultados se redujeron a 1293. Ante la gran cantidad de artículos y tras una revisión de la temática objeto de investigación, se optó por centrar el trabajo en cuatro tipos celulares y tejidos concretos: 1) células miocárdicas y tejido cardiaco, 2) células musculares lisas vasculares y tejido muscular liso vascular, 3) células hepáticas y tejido hepático y 4) células adiposas y tejido adiposo. Los términos de búsqueda utilizados se incluyen en la tabla 1:

Tabla 1. Algoritmos de búsqueda bibliográfica empleados en PubMed.

Búsquedas	Descriptores MeSH y operadores booleanos
Búsqueda 1	("Thyrotropin" [Mesh]) AND "Myocytes, Cardiac" [Mesh]
Búsqueda 2	("Receptors, thyrotropin" [Mesh]) AND "Myocytes, Cardiac" [Mesh]
Búsqueda 3	("Thyrotropin" [Mesh]) AND "Heart" [Mesh] NOT "Thyroid"
Búsqueda 4	("Receptors, thyrotropin" [Mesh]) AND "Heart" [Mesh]
Búsqueda 5	("Thyrotropin" [Mesh]) AND "Muscle, Smooth, Vascular" [Mesh]
Búsqueda 6	("Receptors, thyrotropin" [Mesh]) AND "Muscle, Smooth, Vascular" [Mesh]
Búsqueda 7	("Thyrotropin" [Mesh]) AND "Myocytes, Smooth Muscle" [Mesh]
Búsqueda 8	("Receptors, thyrotropin" [Mesh]) AND "Myocytes, Smooth Muscle" [Mesh]
Búsqueda 9	("Thyrotropin" [Mesh]) AND "Hepatocytes" [Mesh]
Búsqueda 10	("Receptors, thyrotropin" [Mesh]) AND "Hepatocytes" [Mesh]
Búsqueda 11	("Receptors, thyrotropin" [Mesh]) AND "Liver" [Mesh]
Búsqueda 12	("Thyrotropin" [Mesh]) AND "Adipocytes" [Mesh]
Búsqueda 13	("Receptors, thyrotropin" [Mesh]) AND "Adipocytes" [Mesh]

3.3. Criterios de inclusión y exclusión

En el proceso de selección de artículos, se incluyeron todos los artículos disponibles a partir de las búsquedas realizadas, que contuvieran información acerca de los efectos de la TSH fuera del tiroides, en los órganos y tejidos de interés. El principal criterio de exclusión se basó en que la información aportada tratase sobre los efectos ya conocidos de la TSH en el tiroides o de las hormonas tiroideas en el organismo. También se excluyeron aquellos que no ofrecían acceso al resumen ni al contenido completo de la información.

3.4. Extracción de datos

En la figura 3 se expone la secuencia del proceso que se ha llevado a cabo, respetando las directrices de una revisión sistemática. El total de artículos identificados con las diferentes búsquedas expuestas en la tabla 1 fue de 215, de los cuales 29 fueron eliminados por estar duplicados. Los 186 artículos restantes se analizaron en función del título y el resumen,

procediendo a una lectura más amplia y completa en los casos necesarios, con el objetivo de decidir si contenían información relevante y omitir aquellos que no guardasen relación con el tema de estudio. De ellos, 129 fueron excluidos por no cumplir con los criterios de inclusión previamente expuestos. Finalmente, el total de artículos incluidos en la revisión fue de 57. Con ellos, se procedió a la redacción del trabajo, dando respuesta a los objetivos planteados inicialmente y obteniendo las conclusiones pertinentes.

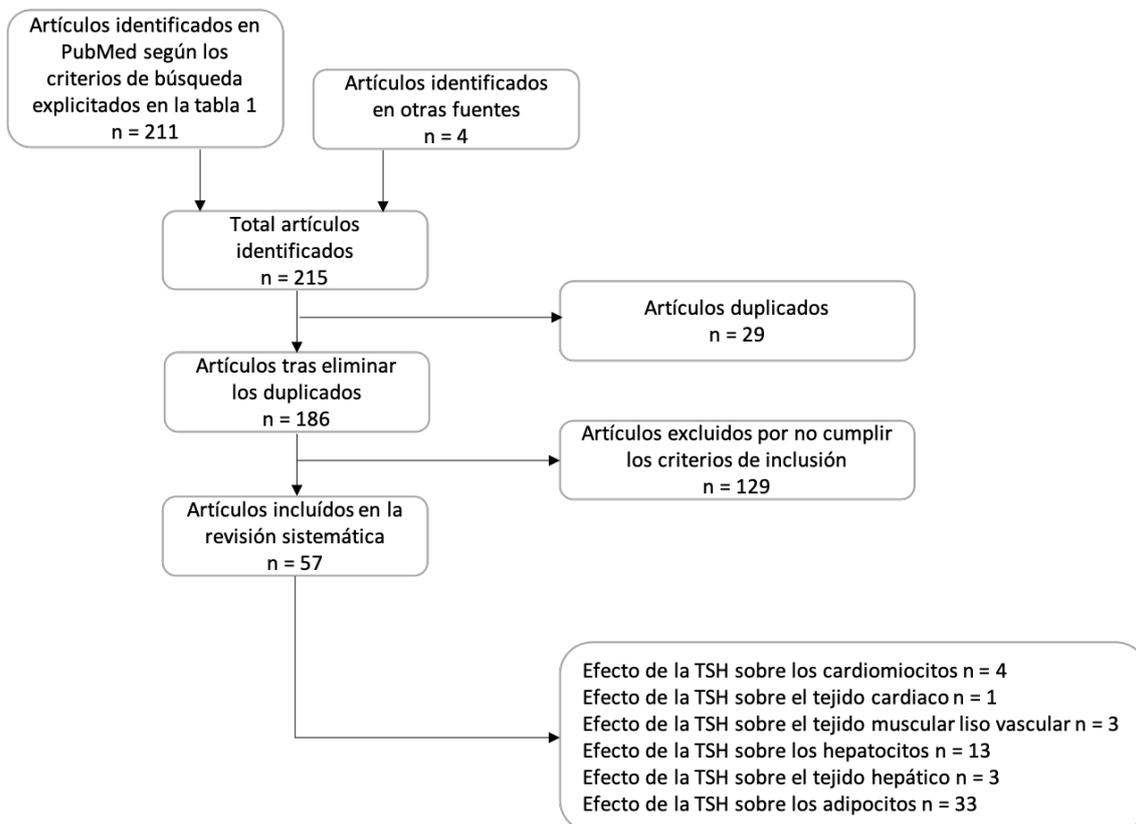


Figura 3. Diagrama de flujo del proceso de revisión sistemática.

3.5. Análisis de los datos

La información analizada se estructuró en cuatro apartados en función del tejido diana: tejido cardíaco, tejido muscular liso vascular, tejido hepático y tejido adiposo. Dentro de estos apartados, se distinguieron varios subapartados según el tipo de efecto ejercido por la TSH sobre cada tejido.

En cada estudio se revisó el tipo de células empleado, considerando las repercusiones que esto podía tener en los resultados obtenidos, así como las conclusiones expuestas, comprobando que fueran congruentes con la evidencia científica existente.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Desde hace tiempo se conoce la presencia de receptores funcionales para la TSH en tejidos extratiroideos, los cuales podrían participar en la regulación de diversas funciones celulares. A continuación, se revisan algunos de los posibles efectos sobre determinados tejidos que podrían explicar el incremento del riesgo cardiovascular que se ha atribuido a niveles elevados de TSH. (3)

4.1. Efectos de la TSH sobre el tejido cardiaco

El hipotiroidismo, una de las enfermedades endocrinas más comunes, se asocia frecuentemente con enfermedades cardiovasculares. Existen diferentes tipos de hipotiroidismo, entre los que se encuentran: el hipotiroidismo subclínico, que cursa con elevación de los niveles séricos de TSH, pero niveles normales de hormonas tiroideas (T3 y T4); el hipotiroidismo primario, que presenta disminución de la concentración de hormonas tiroideas y aumento compensador de los niveles de TSH; y el hipotiroidismo secundario y terciario, también conocidos como hipotiroidismo central, los cuales se caracterizan por una disminución de los niveles séricos tanto de TSH como de hormonas tiroideas. La diferencia entre estos dos últimos reside en el aumento o la disminución de los niveles de TRH, respectivamente. (4)

Presencia del TSHR en las células cardiacas

Durante años, ha existido mucha controversia sobre la presencia o ausencia de los receptores de TSH en el tejido cardiaco. Finalmente, el estudio de Huang et al. (4) demostró la expresión funcional del TSHR tanto nivel transcripcional como proteico y su acoplamiento a la vía de la adenil ciclasa-PKA. Alonso et al. (5) apoyan esta hipótesis sobre la funcionalidad del TSHR en los miocitos ventriculares, ya que el bloqueo del mismo o la inhibición de la PKA suprimieron el efecto de la TSH en la expresión del canal de potasio, oponiéndose así a la reducción de la densidad de la corriente Ito.

Alteraciones eléctricas cardiacas por la acción de la TSH

Diversos estudios han observado la presencia de alteraciones en el electrocardiograma (ECG) en pacientes con hipotiroidismo. Dichas alteraciones consisten en bradicardia sinusal y alteraciones de la repolarización, como la prolongación de los intervalos QT y QTc y una mayor dispersión del QT. La prolongación del tiempo de repolarización puede estar causada por un aumento de las corrientes despolarizantes o por una disminución de las repolarizantes. De este modo, varias investigaciones han demostrado un aumento de la corriente despolarizante de calcio tipo L (ICa-

L) junto con una disminución de algunas corrientes repolarizantes de K⁺, en pacientes con hipotiroidismo. (5)

Tanto en el hipotiroidismo central como en el primario, se produce un aumento de la amplitud de I_{Ca-L} y una reducción de la amplitud de la corriente de potasio ultrarrápida rectificadora tardía (I_{Kur}), por lo que se deduce que las hormonas tiroideas regulan ambas corrientes. En efecto, se conoce que las hormonas tiroideas inhiben la expresión de los canales de calcio tipo L, de forma que, en un hipotiroidismo con una disminución de dichas hormonas aumenta la expresión del gen CaCN1C y, por tanto, de los canales de calcio tipo L. (6)

Sin embargo, la mayoría de las alteraciones de la repolarización observadas en el hipotiroidismo primario, también existen en el hipotiroidismo subclínico, lo que conduce a pensar que hay un responsable común, presente en ambas entidades, diferente a las hormonas tiroideas. De hecho, se ha comprobado que la exposición a niveles elevados de TSH disminuye la expresión del RNAm del canal de la corriente transitoria de K⁺ (I_{to}) y del canal de la corriente rectificadora de entrada (I_{K1}) en miocitos ventriculares adultos, reduciendo así la amplitud de las corrientes I_{to} e I_{K1} (5). Por el contrario, el hipotiroidismo central no muestra estas alteraciones de la repolarización ni ninguno de estos cambios, lo que refuerza la idea de que la elevación de la TSH es la principal responsable (6).

Paralelamente, en aquellos pacientes con hipotiroidismo subclínico y primario con disminución de la corriente I_{to}, se observó una mayor incidencia de arritmias cardiacas. Esto sugiere que el remodelado eléctrico cardiaco presente en pacientes con altos niveles de TSH, crea un sustrato pro-aritmico, contribuyendo a una mayor susceptibilidad para las arritmias. Asimismo, hay estudios que muestran un mayor riesgo de mortalidad en aquellos pacientes con niveles elevados de TSH. (6)

Alteraciones de la contractilidad cardiaca por la acción de la TSH

La función contráctil de los cardiomiocitos del corazón depende de la concentración de calcio y está regulada por el acoplamiento excitación-contracción. El calcio es retirado del citoplasma durante la relajación por diversos mecanismos: un 30% sale fuera de la célula a través del intercambiador sodio-calcio (NCX) y de la ATPasa de calcio de la membrana plasmática (PMCA), mientras que el 70% restante es devuelto al retículo sarcoplásmico mediante la ATPasa de calcio del retículo sarcoplásmico (SERCA2a). (7)

Las disfunciones sisto-diastólicas tienen su origen en cambios de la homeostasis del calcio causados por alteraciones de la expresión o de la función de las proteínas transportadoras o fijadoras de calcio. Es frecuente encontrar estas disfunciones en situaciones con altos niveles de

TSH, como en el hipotiroidismo subclínico, lo que sugiere un papel responsable de esta hormona. (7)

La SERCA2a es fundamental para regular las concentraciones de calcio y asegurar una adecuada contractilidad cardiaca. Está regulada por la fosfoproteína fosfolamban (PLN), cuya expresión es mayor en el ventrículo, y por la proteína sarcolipina (SLN), cuya presencia es mayor en las aurículas. A su vez, la PLN sufre procesos de fosforilación, en la treonina 17 (Thr17) por la acción de la calcio/calmodulina proteína quinasa II (CaMKII) y en la serina 16 (Ser16) por la proteína quinasa A (PKA), y de desfosforilación por la acción de la fosfatasa tipo 1 (PP1). De esta forma, la PLN desfosforilada se une a la SERCA2a, disminuye su afinidad por el calcio e inhibe activamente su transporte activo, reduciendo así la fuerza contráctil y provocando alteraciones en la relajación, mientras que la PLN fosforilada ejerce el efecto contrario. (7)

El estudio de Dong et al. (7) comprobó que la TSH inhibe la vía de señalización PKA/PLN, reduciendo la expresión de P-PLN y el funcionamiento de SERCA2a. Por consiguiente, aumentos de los niveles de TSH provocan disfunciones sistólicas y diastólicas, constituyendo un factor de riesgo cardiovascular independiente en el hipotiroidismo.

Efectos de la TSH sobre los marcadores de la función ventricular

Además, algunas investigaciones han observado la asociación entre altos niveles de TSH e hipercolesterolemia y elevaciones de la presión arterial. Dicha asociación podría ser una simple coincidencia o tener una causa que lo justifique. (4,8)

Por una parte, el tejido adiposo produce una hormona conocida como leptina, la cual se cree que podría elevar los niveles de TSH. A su vez, aumentos de la adiposidad se relacionan con dislipemia y, en consecuencia, con hipertensión arterial, lo que podría explicar la asociación previamente mencionada (8). Por otra parte, Huang et al. (4) demostraron que la TSH aumenta la expresión del RNAm de la cadena pesada beta de la miosina (β -MHC, *β -myosin heavy chain*), la producción del AMPc, la expresión de pCREB y de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A reductasa (HMGCR) y la secreción del fragmento N-terminal del péptido natriurético cerebral (NT-proBNP), dependientemente del tiempo de exposición a la hormona y de su dosis. La HMGCR es una enzima de la vía del mevalonato y está implicada en la producción de colesterol e isoprenoides. Éstos últimos participan en la prenilación de proteínas y en la transducción de señales que desencadena la expresión de genes, incluyendo la de β -MHC y BNP, dos biomarcadores de la función ventricular. Por su parte, las estatinas, un tipo de inhibidores de la HMGCR, disminuyen la producción de colesterol e isoprenoides, reduciendo los niveles plasmáticos de BNP, lo que refleja una mejoría en la función cardiaca. Así pues, concluyeron que

la unión de la TSH al TSHR de los cardiomiocitos promueve la expresión de la HMGCR mediante la vía de señalización AMPc/PKA/pCREB, favoreciendo la hipercolesterolemia y la secreción de BNP, estableciendo así que niveles elevados de TSH actúan como factor de riesgo cardiovascular.

En resumen, los efectos de la TSH sobre la función cardíaca están en estudio desde mediados del siglo XX. Según diversas investigaciones parece que elevaciones de la TSH repercuten de manera negativa sobre el corazón, puesto que promueven la hipercolesterolemia, provocan alteraciones en el correcto funcionamiento de la SERCA2a cardíaca desencadenando disfunciones sisto-diastólicas, aumentan la secreción del BNP y producen un remodelado eléctrico cardíaco que actúa como sustrato para el desarrollo de arritmias. Todo esto aumenta el riesgo de insuficiencia cardíaca, la cual es una de las principales causas de mortalidad, de modo que niveles de TSH elevados constituirían un nuevo factor de riesgo cardiovascular independiente. (4,5,7)

4.2. Efectos de la TSH sobre el tejido muscular liso vascular

Las células endoteliales ejercen un control fundamental sobre la estructura y la funcionalidad de la pared vascular mediante la liberación de diversas sustancias, que se encargan de modular la proliferación de las células musculares lisas vasculares (CMLV) y de sí mismas, además de regular el fenotipo del músculo liso vascular y con ello, su funcionamiento. El óxido nítrico es el principal responsable de limitar la proliferación y la migración de las CMLV. (9)

La disfunción endotelial consiste en la perturbación de las funciones del endotelio, favoreciendo, entre otras cosas, la vasoconstricción y la proliferación de las CMLV. Se cree que una de las principales causas reside en el estrés oxidativo que inhibe la acción del NO. De este modo, la disfunción endotelial ejerce un papel clave en la patogénesis de la arteriosclerosis y en desarrollo de las complicaciones vasculares de la hipertensión arterial, la hipercolesterolemia y la diabetes. (9)

Presencia del TSHR en las células musculares lisas vasculares

El TSHR también se ha detectado en las CMLV y se ha visto que es funcional, ya que los niveles de AMPc aumentan en estas células tras el estímulo de la TSH. (10,11)

Cambios celulares en el músculo liso vascular por la acción de la TSH

Se ha demostrado que la TSH puede inducir la proliferación de las CMLV a través de una vía dependiente del AMPc. Esto se produce gracias a que, por una parte, un exceso de TSH provoca un estado proinflamatorio y de estrés oxidativo, con la consecuente disfunción de las células endoteliales que desencadena la proliferación de las CMLV. Además, la TSH aumenta la

expresión de las siguientes proteínas reguladoras del ciclo celular: la ciclina D1, que modula la fase G1, y la ciclina A, que participa en la activación de la replicación del DNA, necesaria para el avance de la fase G2 a la fase M. De esta forma, la modificación de los puntos de control del ciclo celular también favorece la proliferación celular. Asimismo, la TSH fomenta la transformación fenotípica de las CMLV, que pasan de un estado contráctil, propio de las células normales, a un estado sintético, imprescindible para la hiperplasia de las CMLV. (10)

Un desequilibrio entre la proliferación y la apoptosis de las CMLV, con predominio de la primera, es la base sobre la que se desarrolla la arteriosclerosis. Esto podría explicar la asociación detectada entre el hipotiroidismo subclínico, con altos niveles de TSH, y la arteriosclerosis. (10)

4.3. Efectos de la TSH sobre el tejido hepático

El hígado es un órgano fundamental con una gran implicación en el metabolismo energético de glúcidos y lípidos (12,13). Otras de sus principales funciones son la producción y secreción de bilis, la depuración de sustancias tóxicas que participan en la coagulación y en la respuesta inmunitaria y la síntesis de determinadas proteínas, (14).

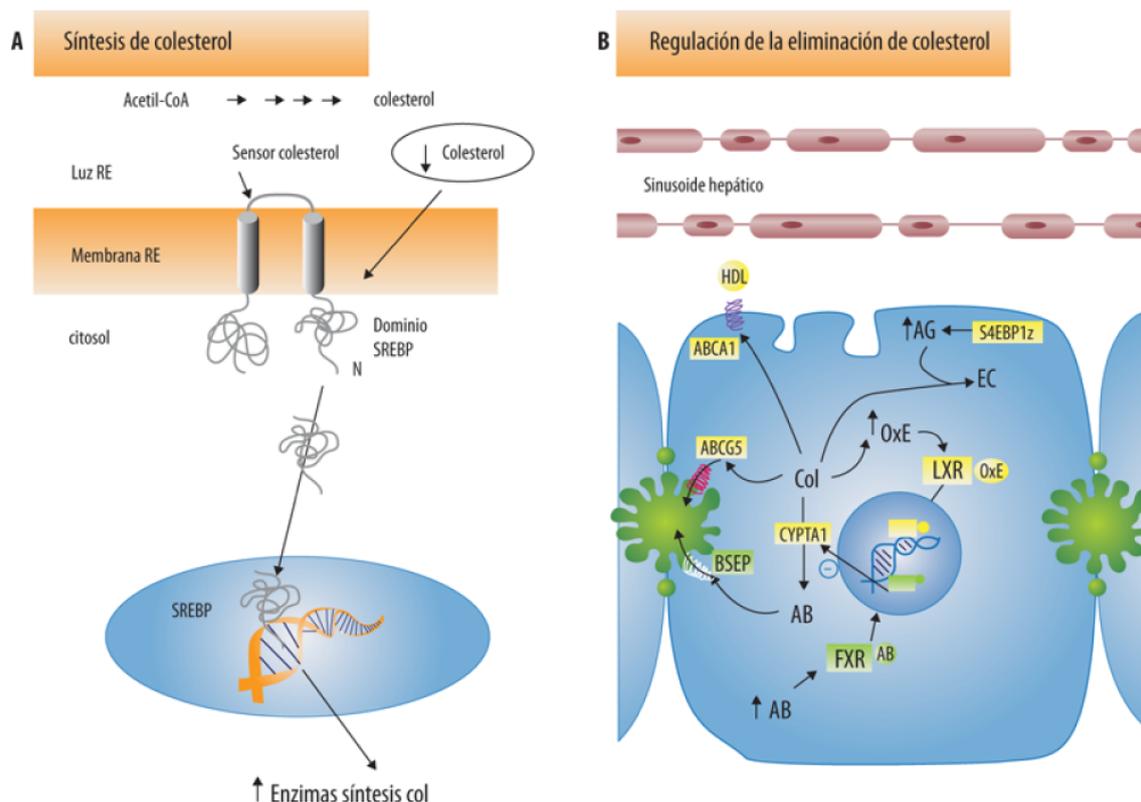
Presencia del TSHR en los hepatocitos

Diversos investigadores han apreciado que pacientes con hipotiroidismo subclínico presentan alteraciones en la homeostasis de glucosa y lípidos, lo que ha llevado a estudiar las posibles implicaciones de la TSH en el funcionamiento hepático (15). Para poder explicar los efectos de esta hormona en el hígado, Zhang et al. (16) demostraron que el TSHR está presente en los hepatocitos y es funcional.

Acción de la TSH en el metabolismo hepático del colesterol

En situaciones fisiológicas, el hígado adecua su actividad a las necesidades energéticas del organismo, de modo que, cuando existen bajos niveles de colesterol, las proteínas de unión al elemento regulador de esteroides (*SREBP-2, Sterol Regulatory Element Binding Protein*) unidas a las membranas del retículo endoplasmático de los hepatocitos se translocan y experimentan un proceso de proteólisis (figura 4), tras el cual van al núcleo. Allí, promueven la transcripción de enzimas esenciales en la producción del colesterol, como la HMGCR, principal encargada de regular la tasa de síntesis de colesterol en el hígado (14). Esta enzima está modulada por procesos de fosforilación, por la acción de la proteína quinasa activada por AMP (AMPK), y de desfosforilación, los cuales producen su inactivación o activación respectivamente. Se observó que la TSH disminuía la activación de la AMPK en el hígado, aumentando así la actividad de la HMGCR hepática y, por tanto, la síntesis de colesterol (13).

Sin embargo, niveles de colesterol elevados estimulan la síntesis de los ligandos del factor de transcripción huérfano (LXR, *liver X receptor*), el cual por una parte activa la transcripción de la enzima CYP7A1 incrementando la evacuación de colesterol por medio de los ácidos biliares, y por otra, a través del factor de SREBP-1c promueve el almacenamiento de colesterol. También favorece la transcripción de transportadores dependientes de ATP (ABC, *ATP-Binding Cassette*), gracias a los cuales el colesterol pasa a la bilis (ABCG5) y se integra en lipoproteínas tipo HDL (ABCA1). (14)



Fuente: Jesús A. Fernández-Tresguerres, Victoria Cachofeiro, Daniel P. Cardinali, Eva Delpón Enrique Rey Díaz-Rubio, Eduardo Escrich Escriche, Vicente Lahera Juliá, Francisco Mora Teruel, Marta Romano Pardo: Fisiología humana, 5e Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

Figura 4. Metabolismo hepático del colesterol. (14)

En relación a esto, el estudio de Li et al. (17) determinó que la AMPK interactúa con los factores de transcripción SREBP-1 y SREBP-2 e impide su maduración proteolítica y su translocación nuclear, inhibiendo su función. No obstante, la TSH inhibe la actividad de la AMPK, lo que aumenta la expresión de ambas proteínas, SREBP-1 y SREBP-2, y la de los genes regulados por ellas. Así, incrementa la síntesis de HMG-CoA sintasa (HMGCS), HMG-CoA reductasa (HMGCR) y del receptor de lipoproteínas de baja densidad (LDLR), promoviendo la lipogénesis hepática (15,18).

Papel de la TSH en la patogénesis de la hipercolesterolemia

En cuanto a la patogénesis de la hipercolesterolemia, Zhang et al. (19) comprobaron que la TSH puede estimular la actividad del ABCA1, fomentando la transferencia reversa del colesterol e induciendo su transporte del medio intracelular a las apolipoproteínas extracelulares, incrementando así las concentraciones de colesterol plasmático (14).

Por su parte, la proproteína convertasa subtilisina kexina tipo 9 (PCSK9) induce la degradación del receptor LDL, aumentando el nivel de LDL-c circulante. Se estudió la posible influencia de la TSH sobre la PCSK9, percibiendo mayores niveles séricos de PCSK9 junto con mayores concentraciones de LDL-c al aumentar la TSH sérica. Todo ello permitiría explicar en parte la implicación de la TSH en los mecanismos fisiopatológicos de la hipercolesterolemia (20). Otros estudios en los que se ha eliminado el TSHR de las células hepáticas, han mostrado una menor cantidad hepática de triglicéridos y colesterol por cambios en su metabolismo, junto a una reducción de LDL circulante (LDL-c), lo que concuerda con todo lo anterior (21).

Las mitocondrias son unos de los orgánulos más abundantes en los hepatocitos, en cuyo interior se encuentran los miRNAs, un grupo de RNAs pequeños no codificantes que ejercen funciones reguladoras. Éstos pueden salir de las mitocondrias al citoplasma y modular la expresión de sus genes diana, de forma que se sospecha que cambios en su distribución entre mitocondrias y citoplasma pueden implicar alteraciones en la regulación del metabolismo hepático lipídico. Así pues, Li et al. (22) han observado que altos niveles de TSH se asocian a una mayor distribución citoplasmática de determinados miRNAs, junto con una menor presencia mitocondrial de los mismos, sin afectar los niveles de expresión total. En concreto, los miRNAs implicados son el miR-449a, miR-449b-5p y miR-5194 y los cambios en su distribución inducidos por la TSH conllevan una inhibición de la β -oxidación de los ácidos grasos en mitocondrias y en peroxisomas, es decir, una reducción del catabolismo de los ácidos grasos con la consecuente acumulación de los triglicéridos en los hepatocitos. También se cree que la TSH podría intervenir aumentando los niveles de estrés mitocondrial en el hígado, lo que podría favorecer la aparición de algunas hepatopatías (23).

Papel de la TSH en la patogénesis del hígado graso no alcohólico

Recientemente, se ha demostrado que la enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD, *Non alcoholic fatty liver disease*) se asocia con la supresión de la AMPK y el consecuente aumento de la expresión de SREBP-2 y HMGCR (24), así como con altas concentraciones de TSH, permitiendo suponer un probable papel de esta hormona en la patogenia de dicha enfermedad (18). Así, el 5-aminoimidazol-4-carboxiamida ribonucleósido (AICAR) se convertiría en una

posible diana farmacológica para el tratamiento del NAFLD (figura 5), al activar la AMPK e inhibir la expresión de SREBP-2 inducida por la TSH, reduciendo la lipogénesis hepática (15).

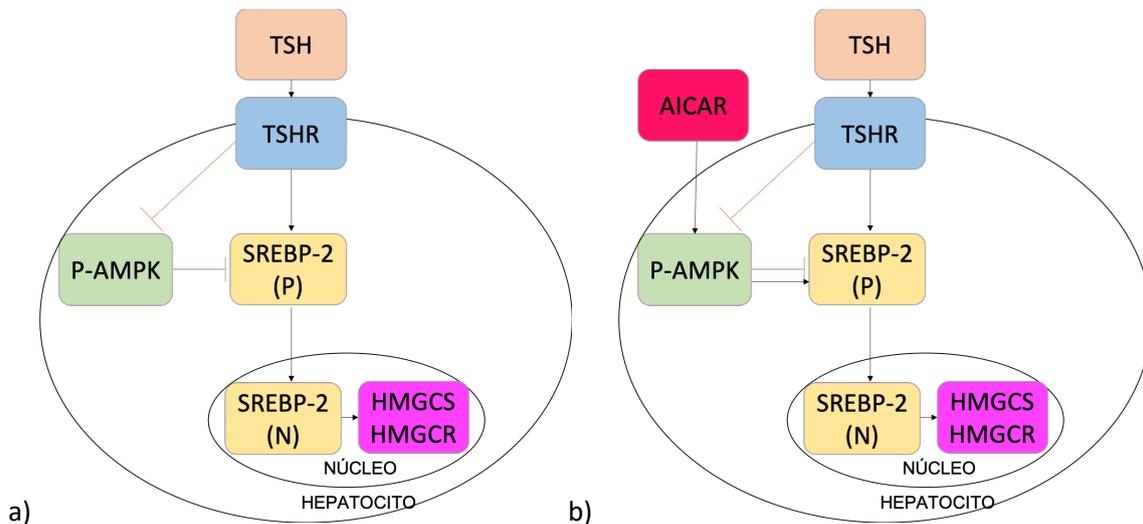


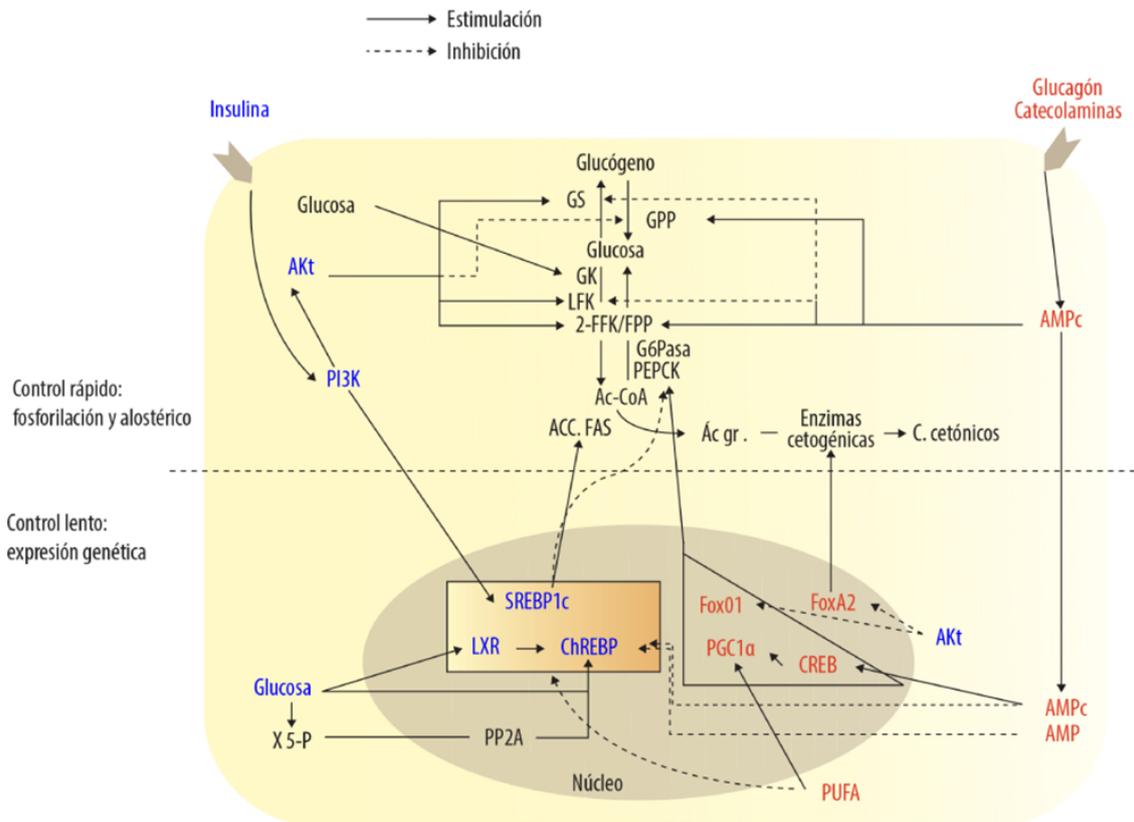
Figura 5. Mecanismo regulatorio SREBP-2 por TSH y AMPK. a) NAFLD. b) Efecto AICAR en el NAFLD. Elaboración propia adaptada (15).

Asimismo, se estima que los exosomas están implicados en la patogénesis de esta enfermedad. Se trata de un tipo de partículas extracelulares procedentes de diversas células, que pueden ser captados por otras células receptoras mediante endocitosis, transfiriéndoles su carga proteica, pudiendo regular así su actividad fisiológica. Al estimular las células HepG2 con TSH, aumentó la producción de exosomas y se modificó su espectro proteico, lo que supuso alteraciones en el metabolismo de glucosa, lípidos y proteínas, en la transducción de diversas señales, en la apoptosis y en la inflamación. (25)

Acción de la TSH en el metabolismo hepático de la glucosa

Cuando a nivel hepático es activada la cascada de transducción de señales AMPc/PKA/CREB, se estimula la síntesis de colesterol y la regulación de las concentraciones de glucosa. Estudios previos demostraron que la TSH puede actuar sobre esta vía regulándola al alza, lo que sugiere que también puede ejercer un papel en el metabolismo hepático de la glucosa. (26)

En situaciones de ayuno, disminuyen las concentraciones de insulina y aumentan las de glucagón. Este último actúa inhibiendo la glucólisis hepática mediante la activación de la fosfatasa de la enzima 2-FFK/FPP, aumentando la gluconeogénesis a través de la activación de la fosfoenolpiruvato carboxiquinasa (PEPCK) y la glucogenólisis por la estimulación de la glucógeno fosforilasa (GPP) y la glucosa-6-fosfatasa (G6P) (figura 6). (14)



Fuente: Jesús A. Fernández-Tresguerres, Victoria Cachofeiro, Daniel P. Cardinali, Eva Delpón Enrique Rey Díaz-Rubio, Eduardo Escribá Escribá, Vicente Lahera Juliá, Francisco Mora Teruel, Marta Romano Pardo: Fisiología humana, 5e Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

Figura 6. Mecanismos de regulación de las principales enzimas metabólicas hepáticas. (14)

Wang et al. (26) estudiaron los posibles efectos de la TSH sobre el metabolismo hepático de la glucosa en ayunas y, para ello, emplearon células HepG2 en las que suprimieron los receptores de TSH. Tras su estudio, concluyeron que la TSH aumentaba las concentraciones de glucosa en ayunas, así como la resistencia a la insulina, sin modificar los niveles plasmáticos de ésta. No obstante, el glucagón y el IGF-1 no presentaron alteraciones.

La principal hipótesis se basa en que la TSH estimula a uno de los coactivadores transcripcionales regulados por AMPc (CRTC), el CRTC2, que se une a CREB y forma el complejo CRTC2:CREB, el cual modula la expresión de la G6P y la PEPCK, aumentándolas (12). Al mismo tiempo, la TSH induce una reducción de la actividad de la glucoquinasa (GK) hepática, que es la primera enzima que regula la síntesis de glucógeno. Con todo ello, se eleva la tasa de gluconeogénesis y glucogenólisis, mientras que se reduce la de glucólisis y glucogenogénesis (26).

El papel inhibitorio de la TSH sobre la AMPK, un sensor de energía celular crucial que participa en estos procesos, aclararía la supresión de sus funciones principales, entre las que se encuentra la fosforilación de la glucógeno sintasa quinasa 3β (GSK3β), una enzima que potencia la síntesis de glucógeno y disminuye la tasa de gluconeogénesis y glucogenólisis. (26)

Por otra parte, Song et al. (27) demostraron que la TSH interviene, por medio de la vía de AMPc/PKA, aumentando la fosforilación del factor nuclear hepatocitario 4 alfa (HNF-4 α), regulando su localización intracelular (disminuyendo el HNF-4 α nuclear y aumentando el HNF-4 α citoplasmático) y atenuando su actividad como factor de transcripción. Se considera que, de este modo, podría participar en el mecanismo fisiopatológico en los pacientes con TSH elevada, justificando los trastornos de la homeostasis de glucosa y lípidos.

En definitiva, la TSH influye sobre el metabolismo hepático al actuar sobre el TSHR presente en los hepatocitos. Sus principales efectos consisten en aumentar los niveles de glucosa en ayunas y la resistencia a la insulina, así como aumentar los niveles séricos de lípidos. Por ello, la presencia de niveles elevados de TSH en sangre podría constituir un nuevo factor de riesgo cardiovascular. (13,26)

4.4. Efectos de la TSH sobre el tejido adiposo

El tejido adiposo ejerce un papel fundamental en el metabolismo energético, ya que constituye la principal reserva energética del organismo en forma de triglicéridos. De acuerdo con las necesidades del organismo, las lipasas pueden hidrolizar a los triglicéridos, formando glicerol y ácidos grasos libres, que son empleados como sustrato energético por otros órganos y tejidos. Las catecolaminas estimulan la lipólisis, mientras que la adenosina y el ácido nicotínico la inhiben. (28)

Presencia del TSHR en los adipocitos

De la misma manera que en los tipos celulares anteriores, el TSHR también ha sido descrito en los adipocitos y en los preadipocitos. Su expresión en el tejido adiposo y los efectos sobre el mismo dependen del grado de diferenciación celular, siendo mayores conforme ésta aumenta (29,30). La TSH ejerce su acción en el tejido adiposo mediante la unión a su receptor acoplado a la proteína G, la cual activa a la adenil ciclasa aumentando el nivel de AMPc (28).

Acción de la TSH en el desarrollo y en la diferenciación de adipocitos

El receptor de la TSH parece estar implicado en el proceso de crecimiento, desarrollo y diferenciación de los adipocitos, también conocido como adipogénesis (31,32). Para comprobarlo, se estudiaron los efectos en ratones TSHR knockout y observaron que en ellos disminuía el efecto lipolítico de la TSH mientras aumentaba el tamaño de los adipocitos, sin apreciar un incremento compensatorio de la lipólisis inducida por catecolaminas. Sin embargo, sí que se produjo un aumento de la lipólisis basal como consecuencia del aumento de tamaño de los adipocitos (28). Además, a partir de la exposición a TSH de células madre embrionarias de

ratón, se concluyó que la expresión del TSHR es mayor en los adipocitos maduros diferenciados y que la TSH actúa como factor pro-adipogénico por sí mismo, favoreciendo el proceso de diferenciación de los adipocitos (33). También se le atribuye una posible participación como factor de supervivencia de los adipocitos mediante una reducción de la apoptosis (34).

Acción de la TSH en el metabolismo lipídico

A nivel adipocitario, se sospecha que la TSH estimula la lipólisis en los adipocitos, aumentando los niveles de ácidos grasos libres. Para ello, en estudios elaborados a partir de adipocitos 3T3-L1 maduros se observó que la TSH estimula la fosforilación de la perilipina y la lipasa sensible a hormonas (HSL, *Hormone-sensitive lipase*). H89, un inhibidor de la PKA, revierte dichos efectos inducidos por la TSH, lo que lleva a pensar que la PKA es la principal responsable de los mismos tras ser activada por la TSH (35). La TSH también actúa sobre la PKC ϵ , una isoforma de la proteína quinasa C (PKC), activándola en los adipocitos humanos diferenciados. En consecuencia, la PKC ϵ favorece la lipólisis ya que es necesaria para la fosforilación de la perilipina (36).

Durante el periodo neonatal, este efecto lipolítico adquiere gran importancia ya que la respuesta a las catecolaminas está atenuada y la expresión del TSHR en los adipocitos es mayor que en los adultos. Así, la TSH interviene en la adaptación metabólica en la infancia. (37)

A pesar de ello, hay ciertas discrepancias con respecto a lo expuesto pues hay otros estudios más recientes que defienden que la acción de la TSH se opone a la lipólisis mientras que estimula la lipogénesis. Según dichos estudios, la TSH reduce de manera considerable la expresión de la lipasa de triglicéridos adiposos (ATGL, *Adipose Triglyceride Lipase*), que es la primera enzima que participa en el catabolismo de los triglicéridos. También se cree que puede inhibir la expresión de la sintasa de ácidos grasos (FASN, *Fatty acid synthase*) a través de la activación de la PKA y de la quinasa regulada por la señal extracelular 1/2 (ERK1/2, *extracelular signal-regulated kinase 1/2*). De este modo, la TSH favorecería la acumulación de triglicéridos en el tejido adiposo y, por tanto, la obesidad. (38,39)

Interacción entre la TSH y la insulina en el tejido adiposo

Además de a nivel hepático, la asociación entre altos niveles de TSH y la resistencia a la insulina también ha sido estudiada en el tejido adiposo. A partir de investigaciones llevadas a cabo sobre adipocitos 3T3-L1, se ha concluido que la TSH actúa inhibiendo la expresión del sustrato-1 del receptor de la insulina (IRS-1, *Insuline receptor substrate 1*) y reduciendo la fosforilación del tirosilo de dicho receptor, gracias al incremento en la producción de una citoquina proinflamatoria como es el TNF- α . Así, disminuye la funcionalidad de dicho receptor y, en

consecuencia, contribuye a la resistencia a la insulina en los adipocitos. Tanto la vía AMPc-PKA, como la vía del NF-kB, son inducidas por la TSH para estimular la síntesis del TNF- α . (40,41)

En otros ensayos realizados sobre adipocitos humanos diferenciados, se observó que la TSH, tras estimular a la PKC α , podía suprimir la fosforilación de Akt inducida por la insulina. Analizando el efecto inverso, se comprobó que la insulina, en ciertas circunstancias, también podía interactuar con la TSH bloqueando su efecto activador sobre la PKC α y la lipólisis, aunque se requieren futuros estudios para confirmar dicha interacción. (42)

Relación entre la TSH y el colesterol

Como se menciona previamente, se sabe que la TSH promueve la síntesis hepática de colesterol. Sin embargo, en los adipocitos humanos se ha descrito un efecto recíproco, ya que reducciones en las concentraciones de colesterol conllevan menor cantidad de RNAm de la subunidad β de la TSH (TSHB), mientras que altas concentraciones de colesterol se correlacionan con altos niveles de RNAm de la TSHB. Por lo tanto, la TSHB funciona como factor paracrino regulado en paralelo con el colesterol. (43)

Papel de la TSH en la obesidad

Tanto la insulinoresistencia como el colesterol elevado son hallazgos típicos y frecuentes en la obesidad, de modo que lo previamente expuesto concuerda con algunos estudios epidemiológicos en los que se ha documentado cierta correlación positiva entre el grado de obesidad y los niveles de TSH. En un experimento realizado a partir de ratones salvajes y TSHR knockout, se examinaron los efectos de la TSH en la adipogénesis. La glicerol-3-fosfato aciltransferasa (GPAT, *Glycerol-3-Phosphato Acyltransferase*) es la enzima responsable de la velocidad de síntesis de los triglicéridos y su isoforma GPAT3 está presente en los adipocitos e interviene en el proceso de adipogénesis. Con dicho experimento se dedujo que la TSH estimula la actividad de la GPAT3 mediante la vía de señalización AMPK/PPAR γ , promoviendo la acumulación de triglicéridos en el tejido adiposo y colaborando en la patogénesis de la obesidad, lo cual es congruente con la hipótesis de que una expresión desregulada del TSHR se relaciona con un exceso de adipogénesis y obesidad (44). Todo ello apoya la teoría previamente mencionada sobre el efecto de la TSH como potenciador de la lipogénesis (45).

Acción de la TSH en la termogénesis

Del mismo modo, el TSHR también está presente en el tejido adiposo marrón cuya principal función es la termogénesis, es decir, la producción de calor. Para ello, la proteína desacoplante-1 (UCP1, *Uncoupling protein 1*) localizada en la membrana mitocondrial interna, desacopla la fosforilación oxidativa y disipa la energía en forma de calor. Para su óptima expresión, se

requiere la intervención de la T3, la cual se obtiene gracias a la transformación de la T4 inducida por la D2 en el mismo tejido. De esta manera, Martínez-deMena et al. (46) concluyeron en su estudio que la TSH favorece la termogénesis a través de la inducción de la UCP1 y de la D2 en el tejido adiposo, incrementando asimismo el consumo de oxígeno en los adipocitos. Adicionalmente, otro estudio mostró que la TSH podría intervenir en el mantenimiento de la función mitocondrial de los adipocitos (47).

No obstante, existe cierta controversia respecto a este tema. El pardeamiento del tejido adiposo blanco consiste en el desarrollo de adipocitos beige en dicho tejido, los cuales presentan propiedades similares a los adipocitos marrones ya que expresan UCP1, siendo capaces de llevar a cabo la termogénesis. En el estudio de Zhang et al. (48) se observó que los aumentos de TSH en plasma se correlacionan con mayor adiposidad consecuenta a la reducción del gasto energético y a las alteraciones en el metabolismo de la glucosa y de los lípidos, mientras que la eliminación del TSHR en los adipocitos promueve el pardeamiento del tejido adiposo blanco epididimal y subcutáneo inguinal, posiblemente regulando la transcripción del UCP1 mediante la vía AMPK/PRDM16/PGC1 α .

Acción de la TSH sobre la leptina

La leptina es una hormona secretada por el tejido adiposo que actúa como señal para el SNC, modulando la homeostasis energética y los procesos neuroendocrinos (49). Esta hormona parece estar relacionada con la TSH ya que los niveles de ambas presentan una asociación positiva y una pulsatilidad coordinada en el plasma, lo que sugiere que podrían influirse mutuamente mediante un mecanismo de feedback positivo (49,50). Efectivamente, la leptina liberada por los adipocitos actúa a nivel hipofisario, regulando la secreción de diversas hormonas entre las que se encuentra la TSH (50). Del mismo modo, Menendez et al. (49) demostraron in vitro que la TSH estimula al tejido adiposo humano para incrementar la secreción de leptina. Por consiguiente, se considera que ambas hormonas están fuertemente interrelacionadas, fomentando la adiposidad y constituyendo un factor de riesgo cardiovascular (51).

Sin embargo, esto contradice el estudio previo de Shintani et al. (52) sobre los efectos de la TSH en adipocitos epididimales de rata, en el que concluyeron que la TSH disminuye la producción de leptina y aumenta la tasa de lipólisis.

Acción de la TSH sobre la secreción de IL-6 y citoquinas por los adipocitos

Las situaciones con altos niveles de TSH han sido descritas como estados proinflamatorios. De hecho, se ha comprobado que la TSH estimula la liberación de interleucina-6 (IL-6) en el tejido

adiposo. No obstante, el grado de diferenciación y la localización del depósito de la grasa influyen sobre la cantidad de liberación de IL-6, tanto basal como inducida por la TSH, en células adiposas en cultivo. En cuanto a la liberación basal, es mayor en los preadipocitos localizados en la grasa omental, mientras que la liberación inducida por la TSH es mayor en los adipocitos diferenciados alojados en el depósito subcutáneo abdominal (54). Todo ello, reforzó los resultados de un estudio previo realizado con adipocitos 3T3-L1, en el que concluyeron que la TSH potencia la liberación de IL-6 a través de un aumento en la transcripción de sus genes por medio de la vía de AMPc/PKA solo en aquellos diferenciados, sin producir efectos sobre los preadipocitos (55). Además, se ha visto que la vía IKK β /NF-kB también interviene en la liberación de IL-6 inducida por la TSH en adipocitos humanos diferenciados (56).

Por otra parte, se ha descubierto una nueva adipocina que es activada por la TSH a través de ambas vías, la AMPc/PKA y la IKK β /NF-kB. Se trata de la proteína quimiotáctica de monocitos – 1 (MCP-1) y todavía está por demostrar si dicha activación es capaz de mediar y promover el reclutamiento y la infiltración de tejidos por parte de los monocitos. (57)

Por lo tanto, la TSH desencadena respuestas inflamatorias en los adipocitos que suponen un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares. (58)

Otras adipocinas como la linfopoyetina del estroma tímico (TSLP, *Thymic stromal lymphopoyetin*), una citoquina epitelial clave en la respuesta alérgica, han sido recientemente relacionadas con la TSH pues se ha visto que ésta regula la expresión del RNAm de la TSLP en los adipocitos en cultivo mediante la vía PKA. (53)

Acción de la TSH en la matriz extracelular

El hialuronano (HA) es un polisacárido ubicuo de la matriz extracelular, que está implicado en la proliferación y en la migración celular tras un daño, constituyendo un factor esencial en la remodelación de tejidos, la curación de heridas y la transformación fenotípica de las células. La activación del TSHR interviene en la producción de HA en los preadipocitos, lo que explica la sobreproducción del mismo observada en las situaciones de disfunción tiroidea. (59)

Por lo tanto, la TSH, a través de la unión a su receptor, ejerce diversas funciones sobre el tejido adiposo, interviniendo en el proceso de diferenciación y adipogénesis, la termogénesis, el desarrollo de insulinoresistencia y obesidad, la alteración en el perfil de las adipocinas y la generación de un estado proinflamatorio (60). A pesar de que se requieren futuras investigaciones que aclaren las contradicciones encontradas sobre algunas acciones de la TSH, todo parece indicar que los niveles elevados de TSH desencadenan una serie de efectos sobre el tejido adiposo, que contribuyen a incrementar el riesgo cardiovascular (51).

A continuación, en la tabla 2 se exponen, de manera resumida, los efectos extratiroideos de la TSH previamente mencionados.

Tabla 2. Efectos extratiroideos de la TSH.

TEJIDO	EFEECTO	MECANISMO
Cardiaco (4–8)	Alteraciones ECG (bradicardia sinusal y prolongación de los intervalos QT y QTc)	Menor expresión de los canales Ito e IK1 → Disminución de las corrientes repolarizantes
	Alteraciones en la contractilidad cardiaca (disfunciones sisto-diastólicas)	Inhibición de la fosforilación de la PLN → disminución de la afinidad de SERCA2a por el calcio y menor transporte activo del mismo
	Aumento de biomarcadores cardiacos (β -MHC y BNP)	Activación de la HMGCR con aumento de la producción de isoprenoides
Músculo liso vascular (9–11)	Mayor proliferación de CMLV ↓ Arteriosclerosis	Estado proinflamatorio (altos niveles de IL-6) → disfunción endotelial
		Aumento de expresión de proteínas reguladoras del ciclo celular (ciclina D1 y ciclina A)
		Transformación fenotípica de las CMLV: estado contráctil → estado sintético

Tabla 2 cont. Efectos extratiroideos de la TSH.

TEJIDO	EFEECTO	MECANISMO
Hepático (12–27)	Aumento del metabolismo hepático del colesterol ↓ Hipercolesterolemia	Inhibición de la actividad de AMPK → aumento de la expresión de SREBP-1 y SREBP-2 Incremento de la actividad del ABCA1 Aumento de la acción de la PCSK9
	Acumulación de triglicéridos en los hepatocitos ↓ NAFLD	Mayor presencia citoplasmática de miRNAs → Inhibición de la β-oxidación de los ácidos grasos en mitocondrias y en peroxisomas
	Aumento de gluconeogénesis y glucogenólisis ↓ Insulinorresistencia	Estimulación de CRTC2 → Mayor expresión de G6P y PEPCK
	Disminución de glucólisis y glucogenogénesis ↓ Insulinorresistencia	Reducción de la actividad de la GK y menor fosforilación de GSK3β (inactivada)
	Alteraciones en la homeostasis de glucosa y lípidos	Aumento de la fosforilación del HNF-4α → Menor actividad como factor de transcripción de genes implicados en el metabolismo de glucosa y lípidos

Tabla 2 cont. Efectos extratiroideos de la TSH.

TEJIDO	EFEECTO	MECANISMO
Adiposo (28–60)	Lipólisis	Aumento de la actividad de la PKC α que induce la fosforilación de perilipina Aumento de la actividad de la PKA que estimula a la HSL
	Lipogénesis	Menor expresión de ATGL y FASN
	Adipogénesis ↓ Obesidad	Aumento de la actividad de GPAT3 mediante la vía de señalización AMPK/PPAR γ
	Insulinorresistencia	Aumento de la producción de TNF- α por medio de AMPc-PKA y de NF-kB → Inhibición de la expresión de IRS-1 y de la fosforilación de su tirosilo
		Supresión de la fosforilación de Akt inducida por la insulina
	Aumento de la termogénesis en tejido adiposo marrón	Estimulación de la D2 y de la UCP1
	Reducción del pardeamiento del tejido adiposo blanco	Menor transcripción de UCP1 por la inhibición de AMPK/PRDM16/PGC1 α
	Inducción de la producción de leptina en el tejido adiposo	Feedback positivo
	Aumento de los efectos de la TSLP	Aumento de la expresión del RNAm de la TSLP mediante la vía de PKA
	Creación de un estado proinflamatorio en el organismo	Aumento de la producción y liberación de IL-6 por medio de las vías AMPc/PKA y IKK β /NF-kB
Mayor regeneración de tejidos	Aumento de la producción de hialuronano	

5. CONCLUSIONES

La TSH es una hormona esencial del eje tiroideo, que lleva a cabo sus funciones mediante la unión a su receptor presente en los tirocitos. Diversos autores han confirmado que el TSHR también está presente y es funcional en diversos tejidos extratiroideos que son cruciales para el correcto funcionamiento del organismo, entre otros cabe destacar el tejido cardiaco, el tejido muscular liso vascular, el tejido hepático y el tejido adiposo.

A nivel cardiaco, la TSH provoca disfunciones sisto-diastólicas, alteraciones eléctricas cardiacas y mayor secreción de los biomarcadores cardiacos β -MHC y BNP, facilitando la aparición de arritmias y de insuficiencia cardiaca. Asimismo, en el hígado estimula a la HMGCR incrementando el metabolismo hepático del colesterol. Con ello, promueve la aparición de dislipemia y el progreso de la patogénesis del NAFLD. También aumenta la insulinoresistencia con las consecuencias que ello conlleva. Si bien existen ciertas discordancias sobre sus efectos en el tejido adiposo, parece que la TSH regula la termogénesis, potencia la adipogénesis e interacciona con la leptina, fomentando así el desarrollo de la obesidad. Además, en este tejido induce la producción de IL-6, lo que conduce a un estado proinflamatorio en el organismo que favorece la disfunción endotelial, la proliferación de CMLV y, con ello, el desarrollo de arteriosclerosis.

Se han identificado diversas vías a través de las cuales la TSH ejerce estos efectos extratiroideos, entre las que destaca la vía de AMPc/PKA. El conocimiento de las mismas es importante para establecer las posibles dianas terapéuticas en el abordaje del hipotiroidismo subclínico.

En conclusión, niveles séricos de TSH superiores a los límites de normalidad podrían actuar como un nuevo factor de riesgo cardiovascular independiente, lo cual supondría ciertas implicaciones en el manejo de los pacientes con hipotiroidismo subclínico.

Las limitaciones del presente trabajo radican en la escasa información disponible sobre ciertos efectos extratiroideos, así como en algunos resultados contradictorios detectados en diferentes publicaciones. Todo ello sugiere la necesidad de estudios adicionales que corroboren y amplíen los hallazgos recopilados en esta revisión.

6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. De Russo LC, De Calvo OL. Glándula tiroides. En: Fernández-Tresguerres JA, Cachofeiro V, Cardinali DP, Delpón E, Díaz-Rubio ER, Escriche EE, et al., editors. Fisiología humana [Internet]. 5ª edición. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2020. Disponible en: accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?aid=1189502705
2. Pirahanchi Y, Toro F, Jialal I. Physiology, Thyroid Stimulating Hormone [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls; 2021. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499850/>
3. Biondi B, Cappola AR, Cooper DS. Subclinical Hypothyroidism: A Review. JAMA [Internet]. 2019; 322(2):153–60. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31287527/>
4. Huang W, Xu J, Jing F, Chen WB, Gao L, Yuan HT, et al. Functional thyrotropin receptor expression in the ventricle and the effects on ventricular BNP secretion. Endocrine [Internet]. 2014; 46(2):328–39. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24065308/>
5. Alonso H, Fernández-Ruocco J, Gallego M, Malagueta-Vieira LL, Rodríguez-de-Yurre A, Medei E, et al. Thyroid stimulating hormone directly modulates cardiac electrical activity. J Mol Cell Cardiol [Internet]. 2015; 89(Pt B):280–6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26497403/>
6. Fernandez-Ruocco J, Gallego M, Rodriguez-de-Yurre A, Zayas-Arrabal J, Echeazarra L, Alquiza A, et al. High Thyrotropin Is Critical for Cardiac Electrical Remodeling and Arrhythmia Vulnerability in Hypothyroidism. Thyroid [Internet]. 2019; 29(7):934–45. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31084419/>
7. Dong J, Gao C, Liu J, Cao Y, Tian L. TSH inhibits SERCA2a and the PKA/PLN pathway in rat cardiomyocytes. Oncotarget [Internet]. 2016; 7(26):39207–15. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27206677/>
8. Burki TK. TSH, blood pressure, and lipid levels. The Lancet Diabetes & Endocrinology [Internet]. 2013; 1:s12. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24622585/>
9. Lahera V, de las Heras N, Cachofeiro V, Martínez EM. Fisiología del endotelio y la pared vascular. En: Fernández-Tresguerres JA, Cachofeiro V, Cardinali DP, Delpón E, Díaz-Rubio ER, Escriche EE, et al., editors. Fisiología humana [Internet]. 5ª edición. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2020. Disponible en: accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?aid=1189498952
10. Tian L, Ni J, Guo T, Liu J, Dang Y, Guo Q, et al. TSH stimulates the proliferation of vascular smooth muscle cells. Endocrine [Internet]. 2014; 46(3):651–8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24452868/>
11. Sellitti DF, Dennison D, Akamizu T, Doi SQ, Kohn LD, Koshiyama H. Thyrotropin regulation of cyclic adenosine monophosphate production in human coronary artery smooth muscle cells. Thyroid [Internet]. 2000; 10(3):219–25. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10779136/>
12. Li Y, Wang L, Zhou L, Song Y, Ma S, Yu C, et al. Thyroid stimulating hormone increases hepatic gluconeogenesis via CRTC2. Mol Cell Endocrinol [Internet]. 2017; 446:70–80. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28212844/>
13. Zhang X, Song Y, Feng M, Zhou X, Lu Y, Gao L, et al. Thyroid-stimulating hormone decreases HMG-CoA reductase phosphorylation via AMP-activated protein kinase in the liver. J Lipid

- Res [Internet]. 2015; 56(5):963–71. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25713102/>
14. Pozo MJ, Camello-Almaraz C, Camello PJ. Fisiología hepática. En: Fernández-Tresguerres JA, Cachafeiro V, Cardinali DP, Delpón E, Díaz-Rubio ER, Escriche EE, et al., editors. Fisiología humana [Internet]. 5ª edición. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2020. Disponible en: accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?aid=1189501444
 15. Liu S, Jing F, Yu C, Gao L, Qin Y, Zhao J. AICAR-Induced Activation of AMPK Inhibits TSH/SREBP-2/HMGCR Pathway in Liver. PLoS One [Internet]. 2015; 10(5):e0124951. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25933205/>
 16. Zhang W, Tian L min, Han Y, Ma H yan, Wang L cheng, Guo J, et al. Presence of thyrotropin receptor in hepatocytes: not a case of illegitimate transcription. J Cell Mol Med [Internet]. 2009; 13(11–12):4636–42. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19187127/>
 17. Li Y, Xu S, Mihaylova MM, Zheng B, Hou X, Jiang B, et al. AMPK phosphorylates and inhibits SREBP activity to attenuate hepatic steatosis and atherosclerosis in diet-induced insulin-resistant mice. Cell Metab [Internet]. 2011; 13:376–88. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21459323/>
 18. Yan F, Wang Q, Lu M, Chen W, Song Y, Jing F, et al. Thyrotropin increases hepatic triglyceride content through upregulation of SREBP-1c activity. J Hepatol [Internet]. 2014; 61(6):1358–64. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25016220/>
 19. Zhang T, Zhou L, Li CC, Shi H, Zhou X. TSH increases synthesis of hepatic ATP-binding cassette subfamily A member 1 in hypercholesterolemia. Biochem Biophys Res Commun [Internet]. 2016; 476(2):75–81. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27179782/>
 20. Gong Y, Ma Y, Ye Z, Fu Z, Yang P, Gao B, et al. Thyroid stimulating hormone exhibits the impact on LDLR/LDL-c via up-regulating hepatic PCSK9 expression. Metabolism [Internet]. 2017; 76:32–41. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28987238/>
 21. Zhou L, Wu K, Zhang L, Gao L, Chen S. Liver-specific deletion of TSHR inhibits hepatic lipid accumulation in mice. Biochem Biophys Res Commun [Internet]. 2018; 497(1):39–45. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29421660/>
 22. Li J, Kong D, Gao X, Tian Z, Wang X, Guo Q, et al. TSH attenuates fatty acid oxidation in hepatocytes by reducing the mitochondrial distribution of miR-449a/449b-5p/5194. Mol Cell Endocrinol [Internet]. 2021; 530:111280. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33862186/>
 23. Wang X, Mao J, Zhou X, Li Q, Gao L, Zhao J. Thyroid Stimulating Hormone Triggers Hepatic Mitochondrial Stress through Cyclophilin D Acetylation. Oxid Med Cell Longev [Internet]. 2020; 2020:1249630. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31998431/>
 24. Min HK, Kapoor A, Fuchs M, Mirshahi F, Zhou H, Maher J, et al. Increased hepatic synthesis and dysregulation of cholesterol metabolism is associated with the severity of nonalcoholic fatty liver disease. Cell Metab [Internet]. 2012; 15:665–74. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22560219/>
 25. Ma S, Shao S, Yang C, Yao Z, Gao L, Chen W. A preliminary study: proteomic analysis of exosomes derived from thyroid-stimulating hormone-stimulated HepG2 cells. J Endocrinol Invest [Internet]. 2020; 43(9):1229–38. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32166700/>
 26. Wang T, Xu J, Bo T, Zhou X, Jiang X, Gao L, et al. Decreased fasting blood glucose is associated with impaired hepatic glucose production in thyroid-stimulating hormone receptor

- knockout mice. *Endocr J* [Internet]. 2013; 60(8):941–50. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23665701/>
27. Song Y, Zheng D, Zhao M, Qin Y, Wang T, Xing W, et al. Thyroid-Stimulating Hormone Increases HNF-4 α Phosphorylation via cAMP/PKA Pathway in the Liver. *Sci Rep* [Internet]. 2015; 5:13409. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26302721/>
 28. Elgadi A, Zemack H, Marcus C, Norgren S. Tissue-specific knockout of TSHr in white adipose tissue increases adipocyte size and decreases TSH-induced lipolysis. *Biochem Biophys Res Commun* [Internet]. 2010; 393(3):526–30. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20152797/>
 29. Shimura H, Miyazaki A, Haraguchi K, Endo T, Onaya T. Analysis of differentiation-induced expression mechanisms of thyrotropin receptor gene in adipocytes. *Molecular endocrinology* [Internet]. 1998; 12(10):1473–86. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9773972/>
 30. Sorisky A, Bell A, Gagnon A. TSH receptor in adipose cells. *Hormone and metabolic research* [Internet]. 2000; 32(11–12):468–74. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11246811/>
 31. Haraguchi K, Shimura H, Lin L, Endo T, Onaya T. Differentiation of rat preadipocytes is accompanied by expression of thyrotropin receptors. *Endocrinology* [Internet]. 1996; 137(8):3200–5. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8754740/>
 32. Haraguchi K, Shimura H, Kawaguchi A, Ikeda M, Endo T, Onaya T. Effects of thyrotropin on the proliferation and differentiation of cultured rat preadipocytes. *Thyroid* [Internet]. 1999; 9(6):613–9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10411125/>
 33. Lu M, Lin RY. TSH stimulates adipogenesis in mouse embryonic stem cells. *J Endocrinol* [Internet]. 2008; 196(1):159–69. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18180327/>
 34. Bell A, Gagnon A, Dods P, Papineau D, Tiberi M, Sorisky A. TSH signaling and cell survival in 3T3-L1 preadipocytes. *Am J Physiol Cell Physiol* [Internet]. 2002; 283(4):C1056–64. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12225969/>
 35. Gagnon A, Antunes TT, Ly T, Pongsuwan P, Gavin C, Lochnan HA, et al. Thyroid-stimulating hormone stimulates lipolysis in adipocytes in culture and raises serum free fatty acid levels in vivo. *Metabolism* [Internet]. 2010; 59(4):547–53. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19846175/>
 36. Thrush AB, Gagnon A, Sorisky A. PKC activation is required for TSH-mediated lipolysis via perilipin activation. *Hormone and metabolic research* [Internet]. 2012; 44(11):825–31. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22730012/>
 37. Janson A, Rawet H, Perbeck L, Marcus C. Presence of thyrotropin receptor in infant adipocytes. *Pediatr Res* [Internet]. 1998; 43(4 Pt 1):555–8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9545014/>
 38. Jiang D, Ma S, Jing F, Xu C, Yan F, Wang A, et al. Thyroid-stimulating hormone inhibits adipose triglyceride lipase in 3T3-L1 adipocytes through the PKA pathway. *PLoS One* [Internet]. 2015; 10(1):e0116439. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25590597/>
 39. Chen J, Ren J, Jing Q, Lu S, Zhang Y, Liu Y, et al. TSH/TSHR Signaling Suppresses Fatty Acid Synthase (FASN) Expression in Adipocytes. *J Cell Physiol* [Internet]. 2015; 230(9):2233–9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25655684/>

40. Zhang Y, Feng L. Thyroid-Stimulating Hormone Inhibits Insulin Receptor Substrate-1 Expression and Tyrosyl Phosphorylation in 3T3-L1 Adipocytes by Increasing NF- κ B DNA-Binding Activity. *Dis Markers* [Internet]. 2022; 2022:7553670. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35320949/>
41. Zhang YJ, Zhao W, Zhu MY, Tang SS, Zhang H. Thyroid-stimulating hormone induces the secretion of tumor necrosis factor- α from 3T3-L1 adipocytes via a protein kinase A-dependent pathway. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes* [Internet]. 2013; 121(8):488–93. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23864495/>
42. Felske D, Gagnon A, Sorisky A. Interacting Effects of TSH and Insulin on Human Differentiated Adipocytes. *Hormone and metabolic research* [Internet]. 2015; 47(9):681–5. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25502943/>
43. Moreno-Navarrete JM, Moreno M, Ortega F, Xifra G, Hong S, Asara JM, et al. TSHB mRNA is linked to cholesterol metabolism in adipose tissue. *FASEB Journal* [Internet]. 2017; 31(10):4482–91. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28646016/>
44. Ma S, Jing F, Xu C, Zhou L, Song Y, Yu C, et al. Thyrotropin and obesity: increased adipose triglyceride content through glycerol-3-phosphate acyltransferase 3. *Sci Rep* [Internet]. 2015; 5:7633. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25559747/>
45. Lu S, Guan Q, Liu Y, Wang H, Xu W, Li X, et al. Role of extrathyroidal TSHR expression in adipocyte differentiation and its association with obesity. *Lipids Health Dis* [Internet]. 2012; 11:17. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22289392/>
46. Martinez-deMena R, Anedda A, Cadenas S, Obregon MJ. TSH effects on thermogenesis in rat brown adipocytes. *Mol Cell Endocrinol* [Internet]. 2015; 404:151–8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25662278/>
47. Comas F, Lluch A, Sabater M, Latorre J, Ortega F, Ricart W, et al. Adipose tissue TSH as a new modulator of human adipocyte mitochondrial function. *Int J Obes* [Internet]. 2019; 43(8):1611–9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30206337/>
48. Zhang J, Wu H, Ma S, Gao L, Yu C, Jing F, et al. TSH promotes adiposity by inhibiting the browning of white fat. *Adipocyte* [Internet]. 2020; 9(1):264–78. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32579056/>
49. 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* [Internet]. 2003; 176(1):7–12. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12525244/>
50. Delitala AP, Steri M, Fiorillo E, Marongiu M, Lakatta EG, Schlessinger D, et al. Adipocytokine correlations with thyroid function and autoimmunity in euthyroid sardinians. *Cytokine* [Internet]. 2018; 111:189–93. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30173124/>
51. Duntas L, Micic D. Adiposopathy and thyroid disease: tracing the pathway to cardiovascular risk. *Expert Rev Cardiovasc Ther* [Internet]. 2012; 10(6):797–803. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22894634/>
52. Shintani M, Nishimura H, Akamizu T, Yonemitsu S, Masuzaki H, Ogawa Y, et al. Thyrotropin decreases leptin production in rat adipocytes. *Metabolism* [Internet]. 1999; 48(12):1570–4. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10599990/>
53. Ma L, Gagnon A, Landry A, Le T, Xiao F, Sun C, et al. Thyroid-Stimulating Hormone-Stimulated Human Adipocytes Express Thymic Stromal Lymphopoietin. *Hormone and metabolic research* [Internet]. 2018; 50(4):325–30. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29458221/>

54. Antunes TT, Gagnon A, Chen B, Pacini F, Smith TJ, Sorisky A. Interleukin-6 release from human abdominal adipose cells is regulated by thyroid-stimulating hormone: effect of adipocyte differentiation and anatomic depot. *Am J Physiol Endocrinol Metab* [Internet]. 2006; 290(6):E1140–4. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16682487/>
55. Antunes TT, Gagnon A, Bell A, Sorisky A. Thyroid-stimulating hormone stimulates interleukin-6 release from 3T3-L1 adipocytes through a cAMP-protein kinase A pathway. *Obes Res* [Internet]. 2005; 13(12):2066–71. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16421339/>
56. Antunes TT, Gagnon A, Langille ML, Sorisky A. Thyroid-stimulating hormone induces interleukin-6 release from human adipocytes through activation of the nuclear factor-kappaB pathway. *Endocrinology* [Internet]. 2008; 149(6):3062–6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18308843/>
57. Gagnon A, Langille ML, Chaker S, Antunes TT, Durand J, Sorisky A. TSH signaling pathways that regulate MCP-1 in human differentiated adipocytes. *Metabolism* [Internet]. 2014; 63(6):812–21. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24661543/>
58. Sorisky A, Antunes TT, Gagnon A. The Adipocyte as a novel TSH target. *Mini Rev Med Chem* [Internet]. 2008; 8(1):91–6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18220988/>
59. Zhang L, Bowen T, Grennan-Jones F, Paddon C, Giles P, Webber J, et al. Thyrotropin receptor activation increases hyaluronan production in preadipocyte fibroblasts: contributory role in hyaluronan accumulation in thyroid dysfunction. *J Biol Chem* [Internet]. 2009; 284(39):26447–55. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19633293/>
60. Lundbäck V, Kulyté A, Dahlman I, Marcus C. Adipose-specific inactivation of thyroid stimulating hormone receptors in mice modifies body weight, temperature and gene expression in adipocytes. *Physiol Rep* [Internet]. 2020; 8(16):e14538. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32812397/>