



UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Programa de Doctorado en Biomedicina, Investigación Traslacional y  
Nuevas Tecnologías en Salud

Facultad de Medicina

**Factores medioambientales y su implicación en la  
epidemiología de las enfermedades metabólicas.  
Estudio di@bet.es**

· TESIS DOCTORAL POR COMPENDIO ·

· AUTOR ·

Viyey Kishore Doulatram Gamgaram

· DIRECTORES ·

Gemma Rojo Martínez  
Sergio Valdés Hernández

· TUTOR ·

Gabriel Olveira Fuster

Año de lectura: 2024



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

AUTOR: Viyey Kishore Doulatram Gamgaram

 <https://orcid.org/0000-0002-0178-0040>

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional:

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): [riuma.uma.es](http://riuma.uma.es)





## DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD DE LA TESIS PRESENTADA PARA OBTENER EL TÍTULO DE DOCTOR

D./Dña VIYEV KISHORE DOULATRAM GAMGARAM

Estudiante del programa de doctorado BIOMEDICINA, INVESTIGACIÓN TRASLACIONAL Y NUEVAS TECNOLOGÍAS EN SALUD de la Universidad de Málaga, autor/a de la tesis, presentada para la obtención del título de doctor por la Universidad de Málaga, titulada: FACTORES MEDIOAMBIENTALES Y SU IMPLICACIÓN EN LA EPIDEMIOLOGIA DE LAS ENFERMEDADES METABÓLICAS. ESTUDIO DI@BET.ES

Realizada bajo la tutorización de GABRIEL OLVEIRA FUSTER y dirección de GEMMA ROJO MARTÍNEZ Y SERGIO VALDÉS HERNÁNDEZ (si tuviera varios directores deberá hacer constar el nombre de todos)

DECLARO QUE:

La tesis presentada es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial u otros, conforme al ordenamiento jurídico vigente (Real Decreto Legislativo 1/1996, de 12 de abril, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, regularizando, aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia), modificado por la Ley 2/2019, de 1 de marzo.

Igualmente asumo, ante a la Universidad de Málaga y ante cualquier otra instancia, la responsabilidad que pudiera derivarse en caso de plagio de contenidos en la tesis presentada, conforme al ordenamiento jurídico vigente.

En Málaga, a 02 de ENERO de 2024

<p>Fdo.: VIYEV KISHORE DOULATRAM GAMGARAM Doctorando/a</p>	<p>Fdo.: GABRIEL OLVEIRA FUSTER Tutor/a</p>



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA



Escuela de Doctorado

Fdo.: GEMMA ROJO MARTÍNEZ  
Director/es de tesis

SERGIO VALDÉS HERNÁNDEZ

UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA



EFQM AENOR



Edificio Pabellón de Gobierno. Campus El Ejido.  
29071  
Tel.: 952 13 10 28 / 952 13 14 61 / 952 13 71 10  
E-mail: doctorado@uma.es

D. Gabriel Oliveira Fuster, profesor titular de la Universidad de Málaga en el Área de conocimiento de Medicina, adscrito al Departamento de Medicina y Dermatología con vinculación a plaza de Facultativo especialista de Área de Endocrinología y Nutrición en el Hospital Regional Universitario de Málaga

D<sup>a</sup> Gemma Rojo Martínez, investigadora del Sistema Nacional de Salud en el Hospital Regional Universitario de Málaga. Pertenece al Instituto de Biomedicina de Málaga (IBIMA) y al CIBER de Diabetes y enfermedades asociadas (CIBERDEM).

D. Sergio Valdés Hernández, facultativo especialista de Área de Endocrinología y Nutrición en el Hospital Regional Universitario de Málaga

CERTIFICA/N Que D/D<sup>a</sup>. Viyey Kishore Doulatrm Gamgaram

ha obtenido y estudiado personalmente bajo mi dirección los datos clínicos necesarios para la realización de su Tesis Doctoral, titulada: "Factores medioambientales y su implicación en la epidemiología de las enfermedades metabólicas. Estudio di@bet.es", que considero tiene el contenido y rigor científico necesario para ser sometido al superior juicio de la Comisión que nombre la Universidad de Málaga para optar a grado de Doctor.

Y que la publicación en coautoría que avala la presentación de esta tesis y cuya referencia/s es/son:

Sergio Valdés, Viyey Doulatram-Gamgaram, Ana Lago, Francisca García Torres, Rocío Badía-Guillén, Gabriel Oliveira , Albert Goday , Alfonso Calle-Pascual , Luis Castaño , Conxa Castell , Elías Delgado , Edelmiro Menendez , Josep Franch-Nadal , Sonia Gaztambide , Joan Girbés , Ramón Gomis , Emilio Ortega , José L Galán-García , Gabriel Aguilera-Venegas, Federico Soriguer , Gemma Rojo-Martínez. Ambient temperature and prevalence of diabetes and insulin resistance in the Spanish population: Di@bet.es study Eur J Endocrinol 2019 May 1;180(5):273-280. doi: 10.1530/EJE-18-0818.

Viyey Doulatram-Gamgaram, Sergio Valdés , Cristina Maldonado-Araque , Ana Lago-Sampedro , Rocío Badía-Guillén , Eva García-Escobar, Sara García-Serrano, Marta García-Vivanco , Juan Luis Garrido , Mark Richard Theobald , Victoria Gil , Fernando Martín-Llorente , Alfonso Calle-Pascual, Elena Bordiu, Luis Castaño, Elías Delgado, Josep Franch-Nadal, F Javier Chaves, Eduard Montanya, José Luis Galán-García, Gabriel Aguilera-Venegas, Federico Soriguer, Gemma Rojo-Martínez Association between long term exposure to particulate matter and incident hypertension in Spain Sci Rep 2021 Oct 5;11(1):19702. doi: 10.1038/s41598-021-99154-7.

Sergio Valdés, Viyey Doulatram-Gamgaram, Cristina Maldonado-Araque, Ana Lago-Sampedro, Eva García-Escobar, Sara García-Serrano, Marta García-Vivanco, Luis Garrido Juan, Mark Richard Theobald, Victoria Gil, Fernando Martín-Llorente, Pilar Ocon, Alfonso Calle-Pascual, Luis Castaño, Elías Delgado, Edelmiro Menendez, Josep Franch-Nadal, Sonia Gaztambide, Joan Girbés, F Javier Chaves, José L Galán-García, Gabriel Aguilera-Venegas, Carolina Gutierrez-Repiso, José Carlos Fernández-García, Natalia Colomo, Federico Soriguer, Eduardo García-Fuentes , Gemma Rojo-Martínez. Ambient air pollution and thyroid function in Spanish adults. A nationwide population-based study (Di@bet.es study) Environ Health. 2022 Aug 17;21(1):76. doi: 10.1186/s12940-022-00889-1.

no ha sido utilizada en tesis anteriores ni en la Universidad de Málaga ni en otras Universidades.

Y para que conste, en cumplimiento de las disposiciones vigentes, expido el presente certificado en

Málaga 21 de enero de 2024

Firman todos

Director/es

Director/a: \_\_\_\_\_ Director/a: \_\_\_\_\_

Tutor/a: \_\_\_\_\_

## **AGRADECIMIENTOS**

A Ara, por su ayuda incondicional, apoyarme en todo momento, transmitirme templanza, por estar a mi lado en cada paso del camino, celebrar cada avance como si fuera tuyo. Este logro es nuestro.

A mis padres Madhu y Kishore, por estar siempre ahí, su ayuda, amor incondicional, sacrificio y apoyo, sin vosotros nada de esto habría sido posible.

A mi hermano Rahul , por su dedicación incansable en sacar lo mejor de mí mismo.

Al Dr. Gabriel Olveira Fuster, mi mentor científico y profesional, su sabiduría y liderazgo han moldeado mi desarrollo académico y profesional.

A la Dra. Gemma Rojo Martínez, su experiencia y sabios consejos han dado forma a esta investigación, y su apoyo me ha brindado la confianza necesaria para alcanzar este logro. Estoy verdaderamente agradecido por su paciencia

Al Dr. Sergio Valdés Hernández, que me ha enseñado medicina, estadística e investigación clínica. Ha sido un factor clave en casi todos los proyectos de investigación que he llevado a cabo hasta la fecha y espero que siga siéndolo en un futuro. Agradezco especialmente su infinita paciencia para las incontables correcciones.

A todos mis compañeros de Endocrinología y Nutrición del Hospital Regional Universitario de Málaga, porque todos y cada uno de ellos me ha aportado sabiduría, experiencia y valores importantes. Un especial agradecimiento a José Abuín, Francisco Sánchez, Ignacio Ruíz y Paco Hevilla por las risas compartidas y los momentos de alegría durante este arduo proceso.

Quiero dedicar un agradecimiento a mis amigos Edu, Lore, Hene, Mario, Borja que siempre lograron sacarme una sonrisa en los momentos más intensos de esta travesía académica.

Expresar mi agradecimiento a todos aquellos que hicieron posible el estudio Di@bet.es: enfermeras, dietistas, voluntarios e investigadores principales de cada zona de estudio. También a todos aquellos investigadores básicos, que han procesado las muestras, aportando los datos para el estudio. Sin ellos esta tesis no habría sido posible. Mi agradecimiento también para el Biobanco IDIBAPS, integrado en la Red nacional de Biobancos por el procesamiento de muestras y datos.

Mi más sincero agradecimiento al Centro de Investigaciones Energéticas, Medioambientales y Tecnológicas (CIEMAT) por su invaluable apoyo y recursos durante este proyecto.

A la comunidad científica y académica, en especial a los revisores y tribunales, de forma altruista asumen una gran responsabilidad en pro del avance de la ciencia.

A todos aquellos que directa o indirectamente hayan contribuido a la consecución de esta tesis: técnicos de laboratorio, enfermeras, auxiliares de enfermería, celadores, administrativos, colegas de otras especialidades.

Y, por último, pero no por ello menos importante, a los pacientes, gracias por confiar en nosotros, su salud es la razón que impulsa nuestra curiosidad y ganas de mejora continua.



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

# ÍNDICE

PRÓLOGO.....	4
INTRODUCCIÓN.....	6
Temperatura ambiente y diabetes .....	6
Contaminación del aire .....	10
OBJETIVOS .....	20
MATERIAL Y MÉTODOS.....	21
Estudio Di@betes .....	21
Procedimiento .....	23
Muestras de laboratorio.....	24
Determinación de la exposición a material particulado .....	25
ÉTICA.....	26
RESULTADOS.....	27
Temperatura ambiental y diabetes mellitus .....	27
Muestra del estudio .....	27
Asociación entre la temperatura ambiental, glucosa en ayunas, glucosa plasmática a las 2 h y HOMA-IR (modelo lineal) .....	29
Asociación entre la temperatura ambiente media anual temperatura y la prevalencia de prediabetes diabetes y resistencia a la insulina (modelo regresión logística) .....	30
Material particulado e incidencia de hipertensión arterial .....	33
Muestra del estudio .....	33
Incidencia de la hipertensión según las concentraciones de PM10 y PM2.5.....	36
Análisis de subgrupos .....	38
Material particulado y disfunción tiroidea .....	39
Muestra del estudio .....	39
DISCUSIÓN.....	45
Temperatura ambiental y Diabetes Mellitus .....	45
Material particulado e hipertensión arterial .....	48
Material particulado y disfunción tiroidea .....	50
LIMITACIONES .....	52
Generales.....	52
Específicas .....	52
FORTALEZAS.....	53
Generales.....	53

Específicas .....	53
CONCLUSIONES .....	54
BIBLIOGRAFÍA .....	55
ANEXOS .....	65
Fuentes de financiación.....	65
Artículos publicados .....	65
Comunicaciones a congresos .....	66

## PRÓLOGO

El presente trabajo se ha realizado en un grupo de investigación multidisciplinar ligado a un servicio clínico de un hospital de tercer nivel, el Hospital Regional Universitario de Málaga.

Forma parte de la línea de investigación clínico-epidemiológica del grupo consistente en la realización de estudios poblacionales acerca de enfermedades metabólicas prevalentes. Los directores de esta tesis han basado gran parte de su trabajo de investigación en describir y analizar la epidemiología de estas enfermedades, así como sus factores de riesgo.

El doctorando se unió al grupo de investigación en 2017 incorporándose a los proyectos derivados del estudio epidemiológico nacional, estudio [di@bet.es](http://di@bet.es), coordinado por los directores de esta tesis. Ha participado como investigador colaborador en los siguientes proyectos:

-PI20/01322 Valor predictivo de los miRNA séricos en el desarrollo de enfermedades metabólicas y su relación con el grado de exposición a partículas y otros contaminantes del aire.  
Proyectos de Investigación en Salud (FIS) del Instituto de Salud Carlos III

- PI17/02136 Polución del aire y riesgo de diabetes en población adulta española.  
Efecto mediador de los miRNA. Estudio [di@bet.es](http://di@bet.es).  
Proyectos de Investigación en Salud (FIS) del Instituto de Salud Carlos III.

Algunos de los resultados de estos proyectos son los que presentamos como memoria de tesis doctoral. La categoría de las revistas donde han sido publicados avalan su importancia y calidad:

-Valdés, Doulatram Gamgaram, Lago et al. Ambient temperature and prevalence of diabetes and insulin resistance in the Spanish population: Di@bet.es study. *European Journal of Endocrinology* (2019) 180:275–282

-Doulatram-Gamgaram, Valdés, Maldonado-Araque et al. Association between long term exposure to particulate matter and incident hypertension in Spain. Scientific Reports (2021) 11:19702

-Valdés, Doulatram-Gamgaram, Maldonado-Araque et al. Ambient air pollution and thyroid function in Spanish adults. A nationwide population-based study (Di@bet.es study). Environmental Health (2022) 21:76

Sergio Valdés Hernández y Gemma Rojo Martínez

Directores

## INTRODUCCIÓN

En un editorial de la prestigiosa “Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism”, Steward et al (1) declaran que es el momento idóneo para destacar el impacto del cambio climático en nuestras vidas, con un enfoque particular en la Endocrinología.

El clima se define por las condiciones meteorológicas que caracterizan a un lugar determinado durante un período de tiempo, desde meses hasta miles de años. Desde los años 50 se ha producido un aumento de la temperatura global de 0,6°C (2). El rápido desarrollo de la industrialización y los medios de transporte provoca la emisión masiva de gases que producen efecto invernadero, con el consecuente aumento de la temperatura global. Esta situación no sólo afecta al medio ambiente, sino que también repercute negativamente en la vida y la salud humana (3). El cambio climático actúa como una grave amenaza en todo el mundo(3).

La contaminación atmosférica tiene un doble efecto: un impacto directo sobre la salud y otro sobre el cambio climático que a su vez se asocia a la influencia directa del calor y los fenómenos extremos asociados. El sistema endocrino no es inmune a los impactos de ninguna de las dos categorías(1).

### Temperatura ambiente y diabetes

Se calcula que 537 millones de adultos de entre 20 y 79 años en todo el mundo (el 10,5% de todos los adultos de este grupo de edad) tienen diabetes. En 2030, 643 millones, y en 2045, 783 millones de adultos de 20 a 79 años vivirán con diabetes. Así, mientras se calcula que la población mundial crecerá un 20% durante este periodo, se calcula que el número de personas con diabetes se estima que aumentará un 46% (4).

En España, en el estudio di@betes casi el 30% de la población estudiada presentaba alguna alteración de la glucosa. La prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 fue del 13.8% (12.8-14.7%),

glucemia basal alterada en el 3.4% (2.9-4%) e intolerancia a la glucosa en el 9.2% (8.2-10.2%) (5).

Añadir en el de incidencia

Por ejemplo, el aumento de la temperatura global podría influir en el incremento de la epidemia de obesidad y diabetes debido a que las temperaturas ambientales más altas afectan negativamente al metabolismo de la glucosa al suprimir la actividad del tejido adiposo marrón (TAM) (6–8).

Según un estudio reciente la incidencia de la diabetes en USA aumentó en un 0,31% por cada grado centígrado de aumento de la temperatura global(9).

El TAM tiene la capacidad de quemar los ácidos grasos almacenados en los depósitos de triglicéridos para producir calor (7,10). El TAM está equipado con una proteína de desacoplamiento mitocondrial (UCP1). La UCP1 tiene la capacidad de producir una gran cantidad de calor inmediatamente después de su activación (10). Fisiológicamente, el TAM se activa en condiciones de frío y su activación no sólo disminuye la masa corporal de grasa, sino que también promueve la oxidación de la glucosa (11–13). De este modo, se mejora la sensibilidad a la insulina(14,15). Algunos estudios recientes han demostrado que la aclimatación al frío a corto plazo en condiciones controladas puede aumentar la eliminación de glucosa insulina en hombres sanos (16–18) y en sujetos con diabetes tipo 2 (DM 2) (14), incluso en ausencia de pérdida de peso significativa. Estos estudios recopilados sugieren que la disminución de la actividad del TAM a temperaturas ambientales más altas aumentará la probabilidad de desarrollo de la diabetes mellitus en la población.

Además, los pacientes con diabetes corren un mayor riesgo de sufrir los impactos negativos del cambio climático. Las personas con diabetes, especialmente los que padecen complicaciones cardiovasculares, son consideradas vulnerables respecto al cambio climático (3). A altas temperaturas, estos pacientes son más susceptibles a sufrir deshidratación e insolación, lo que aumenta su riesgo de morbilidad y mortalidad (2).

Un estudio epidemiológico muestra que las personas con DM2 tienen un mayor riesgo (que alcanza el 56%) de hospitalización, así como un mayor riesgo de morbilidad en entornos con temperaturas extremadamente altas o durante la exposición a olas de calor (19,20) Además, durante la exposición a las olas de calor, la tasa de hospitalización de pacientes con diabetes aumentó significativamente en un 30 % (19).

Por otro lado, es probable que el aumento de la carga de la DM2 con la obesidad como principal factor de riesgo contribuya al cambio climático de forma indirecta. La mayor prevalencia de la obesidad en la población aumentará las emisiones de efecto invernadero, especialmente por el aumento de la producción de alimentos y por las crecientes demandas del sistema sanitario relacionadas con la carga de enfermedades no transmisibles (4). Se calcula que una población con un 40% de obesidad requiere un 19% más de energía alimentaria que una distribución normal del índice de masa corporal en la población (4,21). Nuestro grupo ha descrito anteriormente una asociación positiva entre el aumento de la temperatura ambiente y la obesidad en España (22), es un tema de actualidad el impacto que el uso de fármacos anti obesidad pueden tener en la industria alimentaria desde cambios en la demanda de productos hasta regulaciones más estrictas en la producción y comercialización de alimentos poco saludables(23). Los patrones urbanísticos, el aumento de la vida sedentaria, estilos de vida y aumento de producción de alimentos son vectores compartidos entre la DM2 y el cambio climático (24). Los niveles sin precedentes de urbanización continuarán en el siglo XXI, provocando nuevos cambios en la salud y en el medio ambiente. Más de la mitad de la población mundial vive en ciudades, y esto aumentará a 5 mil millones de personas para 2030 (25).

Las ciudades causan el 70% de las emisiones de gases del mundo y en ellas aumenta la exposición a factores de riesgo de diabetes como dietas poco saludables, transportes mecanizados y la inactividad física. Estos vectores no solo existen en países desarrollados. El uso del automóvil, por ejemplo, es cada vez más frecuente en ciudades de países en vías de desarrollo (25).

El sistema alimentario influye de forma sustancial en la diabetes y en el cambio climático. La agricultura industrial y la producción de alimentos son causantes de la producción de gases y están impulsando dietas poco saludables en todo el mundo. Las dietas tradicionales basadas en cereales y productos frescos están siendo superados por el alto consumo de productos animales y procesados(3). Los avances tecnológicos permiten la elaboración de los alimentos procesados de forma barata y accesible, alimentos que, no sólo tienen graves consecuencias para la salud, sino que requieren emisiones intensivas de carbono para los procesos de producción, transporte, almacenamiento y venta (26). El surgimiento de un sistema alimentario industrial y comercial globalizado como vemos tiene importantes implicaciones ambientales y de salud.

El Grupo Intergubernamental de Expertos sobre el Cambio Climático ha subrayado la necesidad crítica de limitar el aumento de la temperatura media mundial a 1,5 °C por encima de los niveles preindustriales (25)

El aumento de la temperatura en el cambio climático se encuentra estrechamente vinculado al incremento de las partículas en el aire. El calentamiento global contribuye a condiciones climáticas más secas y cálidas en algunas regiones, esto puede aumentar la frecuencia e intensidad de incendios forestales. Estos eventos liberan partículas en la atmósfera. El aumento de temperatura también produce una mayor evaporación del agua, produciendo sequías más prolongadas y a la formación de partículas de polvo, sobre todo en áreas áridas. Las altas temperaturas pueden desencadenar reacciones químicas en la atmósfera que conducen a la formación de partículas. De la misma forma, se ven afectados los patrones de circulación del aire y la dispersión de los contaminantes (como ocurre en áreas urbanas) (1). El aumento de la temperatura ambiental y el aumento de partículas ambientales son dos caras de la misma moneda, ambos agravando los problemas ambientales y de salud.

## Contaminación del aire

Desde el smog que se cierne sobre las ciudades hasta el humo dentro de las casas, la contaminación del aire representa una gran amenaza para la salud y el clima en todo el mundo.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha identificado la contaminación del aire como el mayor riesgo individual para la salud ambiental en todo el mundo, y la contaminación del aire exterior representa más de 4,2 millones de muertes cada año (27).

La OMS estima que, en 2019, alrededor del 37 % de las muertes prematuras relacionadas con la contaminación del aire exterior se debieron a cardiopatía isquémica y accidente cerebrovascular, el 18 % y el 23 % de las muertes se debieron a enfermedad pulmonar obstructiva crónica e infecciones agudas de las vías respiratorias inferiores, respectivamente, y el 11 % de las muertes se debieron a cáncer en las vías respiratorias.

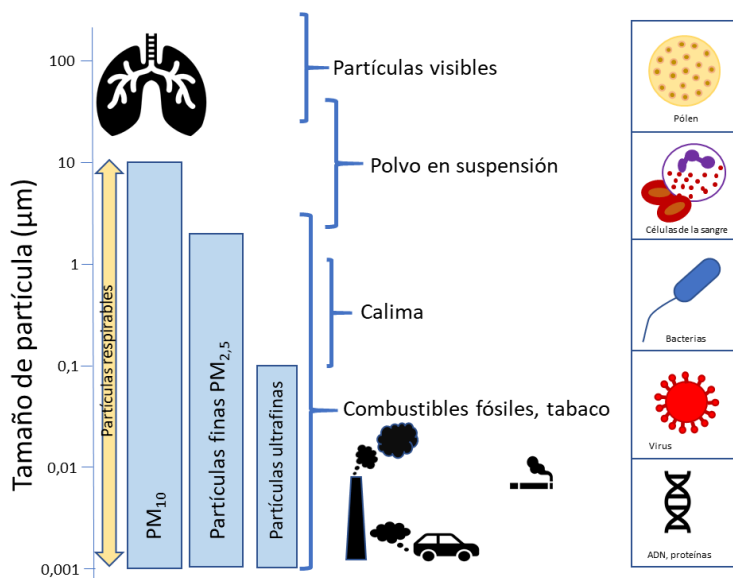
Las personas que viven en países de ingresos bajos y medianos experimentan de manera desproporcionada la carga de la contaminación del aire exterior con el 89% (de los 4,2 millones de muertes prematuras) que ocurren en estas áreas. La mayor carga se encuentra en las Regiones de Asia Sudoriental y el Pacífico Occidental de la OMS.

La contaminación, especialmente la contaminación causada por emisiones industriales, gases de escape de vehículos y productos químicos tóxicos ha aumentado considerablemente en los últimos 500 años (28).

La rápida expansión económica mundial está impulsada en gran medida por la quema de carbón y otros combustibles fósiles, y la persistente dependencia mundial de los vehículos propulsados por motores de combustión interna contribuye a la persistencia de niveles preocupantes de contaminantes atmosféricos (29).

Los vehículos motorizados son la principal fuente de contaminación del aire urbano, liberan una mezcla compleja de subproductos de la combustión, principalmente óxidos de nitrógeno, partículas, dióxido de carbono, metales, dióxido de azufre, monóxido de carbono e hidrocarburos.

**El material particulado (PM)** se refiere a partículas inhalables, compuestas de sulfato, nitratos, amoníaco, cloruro de sodio, carbón negro, polvo mineral o agua. Las PM pueden ser de diferentes tamaños y generalmente se definen por su diámetro aerodinámico, con PM 2,5  $\mu\text{m}$  y PM 10  $\mu\text{m}$  los más comunes en el marco regulatorio y relevantes para la salud. (figura 1)



**Figura 1: Clasificación por tamaños de los contaminantes atmosféricos.** La categoría más amplia ( $\text{PM}_{10}$ ) incluye todas las partículas  $<10 \mu\text{m}$  de diámetro. Esta categoría se subdivide en partículas gruesas, finas y ultrafinas. Las partículas finas  $<2.5 \mu\text{m}$  de diámetro también se conocen como  $\text{PM}_{2,5}$  (30).

Las partículas con un diámetro aerodinámico de menos de  $10 \mu\text{m}$  ( $\text{PM}_{10}$ ) incluyen aquellas partículas inhalables que son lo suficientemente pequeñas para penetrar en el tracto respiratorio. Las

fuentes de las partículas más grandes llamadas partículas gruesas (partículas con un diámetro entre 2,5  $\mu\text{m}$  y 10  $\mu\text{m}$ ) consisten principalmente en polen, rocío marino y polvo arrastrado por el viento de la erosión, espacios agrícolas, carreteras y minas. Las  $\text{PM}_{2.5}$  tienen una alta probabilidad de depósito en las vías respiratorias menores y los alvéolos. Las partículas finas (es decir,  $\text{PM}_{2.5}$ ) pueden derivarse de fuentes primarias (p. ej., combustión de combustibles en instalaciones de generación de energía, industrias o vehículos) y fuentes secundarias (p. ej., reacciones químicas entre gases)

En ambientes al aire libre, las fuentes principales son específicas de la ubicación y pueden estar formadas por diferentes orígenes, pero generalmente incluyen tráfico y transporte, actividades industriales, centrales eléctricas, sitios de construcción, quema de desechos, incendios o campos.

Aunque los resultados de la investigación experimental sugieren que las partículas más pequeñas pueden ser las más tóxicas. Las redes de monitorización del aire actualmente solo diferencian entre  $\text{PM}_{10}$  y  $\text{PM}_{2.5}$ ; la mayor parte de la investigación basada en la población está, por lo tanto, restringida a estas clasificaciones (31).

Las fuentes ambientales de  $\text{NO}_2$  son el resultado de la combustión a alta temperatura de combustibles en procesos como los que se utilizan para la calefacción, el transporte, la industria y la generación de energía.

Aunque son muchos los contaminantes que pueden estar presentes en el aire, las partículas y el  $\text{NO}_2$  son de los más utilizados ya que la medición de estos contaminantes proporciona información sobre la calidad general del aire en una determinada área geográfica. Esto es fundamental para comprender la contaminación atmosférica, identificar fuentes de contaminación y desarrollar estrategias para mejorar la calidad del aire. Además de sus efectos conocidos a nivel ambiental y sobre la salud (27). Numerosas agencias han propuesto objetivos para la calidad del aire, destacando la OMS en 2005 (32) y 2021 (33) y el Parlamento Europeo (Directiva 2008/50) (34). Los objetivos aparecen reflejados en la tabla 1.

**Tabla 1: Objetivos de calidad del aire de la OMS (2005 y 2021) y del Parlamento Europeo.**

Objetivos de calidad del aire	OMS 2005	OMS 2021	Parlamento Europeo (Directiva 2008/50)
<b>PM<sub>2.5</sub></b>	< 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	< 5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	< 25 $\mu\text{g}/\text{m}^3$
<b>PM<sub>10</sub></b>	< 20 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	< 15 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	< 40 $\mu\text{g}/\text{m}^3$
<b>NO<sub>2</sub></b>	< 40 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	< 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	< 40 $\mu\text{g}/\text{m}^3$

Más del 95% de la población urbana en las principales ciudades está expuesta a niveles de contaminación que exceden las pautas de calidad del aire de acuerdo a los niveles recomendados en la última revisión de la OMS en 2021(33). Cabe señalar que los efectos de la contaminación del aire pueden variar según la combinación específica de contaminación del aire de cada área, las características climáticas, los antecedentes genéticos, así como el estilo de vida subyacente y las características de salud de la población estudiada(35). En Europa, la media anual del año 2020 de PM<sub>2.5</sub> es de 11,20 $\mu\text{g}/\text{m}^3$  ocasionando 237810 muertes anuales prematuras. La media anual de NO<sub>2</sub> es de 14,10  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  siendo responsable de 48555 muertes prematuras. En España la media anual del año 2020 de PM<sub>2.5</sub> es de 10  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  estimando 16982 muertes prematuras. La media anual de NO<sub>2</sub> es de 14,60  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  que podría ser responsable de 4813 muertes prematuras (36).

La exposición crónica a PM contribuye al riesgo de enfermedades cardiovasculares y respiratorias. (27,28). Aumentar el conocimiento sobre los posibles efectos emergentes en la salud de la contaminación del aire es esencial para una mejor evaluación de la carga mundial de morbilidad atribuible a estos peligros (28).

Los estudios de exposición controlada han brindado evidencia importante relacionada con las respuestas fisiológicas a la inhalación de contaminantes.

En estos estudios, las instalaciones especializadas generan exposiciones modelo a contaminantes, lo que permite investigar los efectos de la exposición aguda en condiciones altamente reguladas y controladas, además de ser condiciones reproducibles.

Los diseños cruzados aleatorios permiten comparaciones de diferencias dentro de los sujetos en respuesta a sesiones que involucran la inhalación de aire contaminado o limpio. Aunque tales estudios se limitan a la detección de efectos menores y transitorios, la naturaleza controlada de la exposición y la capacidad de aleatorizar los parámetros del estudio reducen considerablemente la variabilidad asociada con la investigación basada en la población. Además, los investigadores pueden investigar los efectos de la exposición a componentes específicos de contaminantes complejos de forma aislada (30).

El conocimiento de los mecanismos subyacentes por la cual la contaminación ambiental produce enfermedad cardiovascular está evolucionado, pero puede resumirse en 3 vías de iniciación (estrés oxidativo, translocación directa, intermediarios biológicos) a través de 6 vías efectoras: disfunción de la barrera endotelial, vía inflamatoria, vías protrombóticas, desequilibrio autonómico que favorece el sistema nervioso simpático, activación del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal y cambios epigenéticos. Se trata de vías interdependientes, que pueden reaccionar de forma cruzada (37).

Las principales vías de iniciación comentadas son:

Estrés oxidativo: ocurre en el pulmón y/o sistémicamente a través de lechos vasculares(38,39). Las especies reactivas de oxígeno (ROS) y las especies reactivas de nitrógeno actúan como mediadoras celulares y como reguladores centrales de la inflamación(40). Se ha observado que los receptores asociados a la membrana participan en la detección de partículas y componentes de partículas y activan la cascada inflamatoria. Con la exposición a largo plazo, la acumulación progresiva de partículas en los macrófagos a través de la fagocitosis puede conducir eventualmente a la activación

de las vías proinflamatorias(41). Múltiples familias de receptores, tipo Toll (TLR2/TLR4), receptores tipo Nod, canales TRP (42).

#### Translocación directa:

Las partículas PM<sub>2.5</sub> pueden penetrar directamente a la circulación sistémica, lo que tiene como resultado efectos directos en sitios de deposición remotos(38,43). En un estudio clásico en ratones y humanos con partículas de oro se demostró la translocación en la circulación sistémica acumulándose selectivamente en sitios de inflamación vascular (43). En ratones se ha demostrado que las PM<sub>2.5</sub> penetran directamente en la barrera hematoencefálica y pueden transportarse a través del transporte axonal o mediante la generación de mediadores secundarios y regular las vías que controlan la inflamación(44).

#### Intermediarios biológicos como transductores de efectos sistémicos

La formación de intermediarios biológicos en respuesta a la exposición continua a la contaminación del aire puede atenuar la defensa del surfactante (45) y aumentar los derivados oxidativamente modificados, que pueden participar en la disfunción de la barrera endotelial y el reclutamiento de células inflamatorias(46). La formación de 7-cetocolesterol en respuesta a la exposición prolongada de PM<sub>2.5</sub> y su translocación dentro de las lipoproteínas de baja densidad, pueden representar otra vía para la disfunción endotelial(47).

Las vías efectoras son las siguientes

#### Disfunción endotelial:

En estudios con animales, la exposición a corto, mediano y largo plazo a la contaminación del aire sola y/o junto con agentes como la angiotensina II da como resultado un aumento del superóxido (O<sub>2</sub><sup>-</sup>) y la potenciación de las respuestas vasoconstrictoras (48,49).

La disfunción endotelial y la regulación al alza de las vías vasoconstrictoras pueden provocar hipertensión sostenida, aumento de la poscarga cardíaca, disfunción diastólica, alteración de la reserva de flujo coronario y, finalmente, hipertrofia ventricular izquierda y fibrosis miocárdica (50).

#### Disfunción autonómica y activación de vías del sistema nervioso central

Se han observado cambios en el sistema nervioso autónomo, que se manifiestan como alteraciones en el equilibrio simpático-parasimpático, se evidencia por cambios en la presión arterial como la frecuencia cardíaca(51). De hecho, en estudios de exposición controlada en humanos, los cambios en la presión arterial ocurren junto con alteraciones en la variabilidad de la frecuencia cardíaca, lo que sugiere un predominio simpático(52).

#### Respuesta inflamatoria sistémica

Múltiples estudios en animales y humanos han demostrado una respuesta a corto plazo de la médula ósea a la exposición a la contaminación del aire(31). Estudios experimentales han aclarado la naturaleza de esta respuesta al demostrar que la exposición a largo plazo a PM<sub>2.5</sub> ambiental concentrada promueve una salida de monocitos específicos de la médula ósea y promueve su migración al tejido adiposo, vasculatura y otros tejidos inflamados(53).

#### Vías protrombóticas

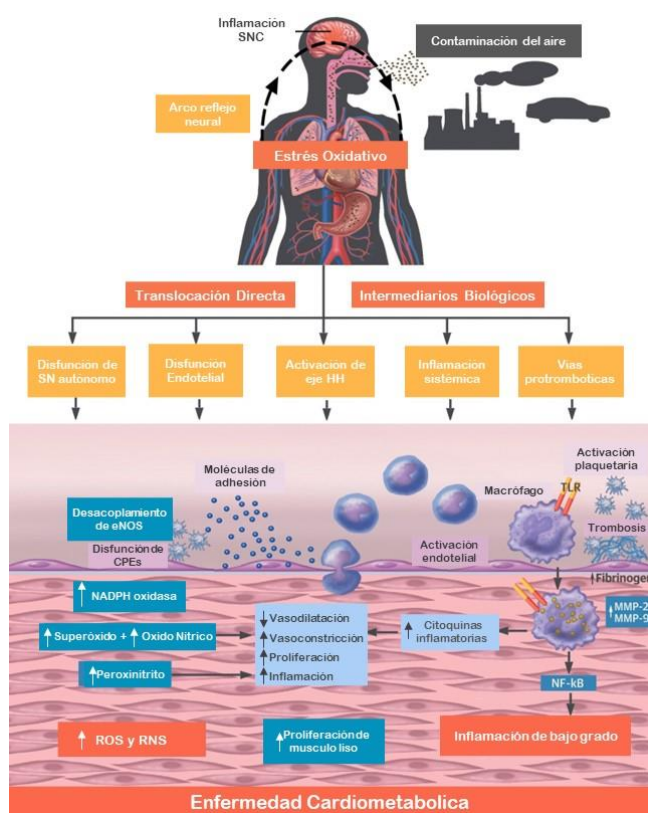
En estudios en humanos, la inhalación de partículas PM<sub>2.5</sub> aumentó la respuesta trombótica, según lo evaluado por estudios de perfusión de cámara de flujo ex vivo, y aumentó los agregados de plaquetas y leucocitos con la exposición(54). Podría producirse una sensibilización plaquetaria rápida debido al contacto directo en el pulmón o la translocación de partículas ultrafinas. La activación de las plaquetas, así como la alteración del equilibrio entre el inhibidor del activador del plasminógeno y el activador tisular del plasminógeno en pacientes con otros factores de riesgo, puede aumentar su susceptibilidad a eventos cardiovasculares(55).

## Activación del eje hipotalámico y pituitario-suprarrenal

Datos recientes sugieren activación de vías metabólicas hipotalámicas que implican disfunción del tejido adiposo marrón, inflamación del tejido adiposo y resistencia a la insulina(53,56). La activación del eje suprarrenal, que se manifiesta como una elevación de glucocorticoides, tras la exposición a PM<sub>2.5</sub>, también puede representar una vía importante por la cual la contaminación del aire puede aumentar el riesgo cardiovascular (57).

## Cambios epigenéticos

Amplios datos de modelos humanos y animales indican que las influencias ambientales durante los períodos críticos del desarrollo prenatal y posnatal influyen en el desarrollo y la susceptibilidad a las enfermedades crónicas(58,59).



**Figura 2: Vías biológicas por las que las partículas en suspensión pueden promover la enfermedad cardiometabólica(37) (figura reproducida y traducida con permiso)**

### Relación contaminación e hipertensión arterial

La hipertensión arterial, como uno de los factores de riesgo más importantes de enfermedad cardiovascular (60), también podría ser un mediador principal. En consecuencia, una serie de estudios experimentales y epidemiológicos han descrito la relación de la exposición a corto y largo plazo a los contaminantes del aire ambiental con la hipertensión y los niveles de presión arterial (61). Sin embargo, relativamente menos estudios han investigado la asociación entre la exposición a largo plazo a PM y la incidencia de hipertensión prospectivamente (62–69). En este sentido, la evidencia previa en población española ha sido escasa y limitada a estudios locales(65,70). Nuestro grupo publicó en 2016 un estudio incluyendo a 5048 sujetos en el cual la prevalencia de hipertensión en la población adulta española era de 42,6% (71).

### Relación contaminación y alteraciones del metabolismo lipídico

Las alteraciones del metabolismo lipídico podrían ser otra posible vía de asociación entre la contaminación atmosférica y la aterosclerosis. A este respecto, varios estudios epidemiológicos previos han explorado las relaciones entre la exposición a varios contaminantes del aire ambiente y los niveles de lípidos en sangre y la presencia de dislipidemia (67,72–89). Sin embargo, la mayoría de estas pruebas se han basado en medidas estándar de lípidos, mientras que los estudios han sugerido que las concentraciones de partículas de lipoproteínas pueden ser mejores marcadores del riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) que las medidas de concentración de lípidos per se(90–94). En 2014 se publicó la prevalencia de dislipemia en España en adultos (estudio perteneciente al grupo [di@bet.es](mailto:di@bet.es)) Se estudiaron un total de 4776 sujetos. Se diagnosticó dislipidemia en el 56,8% de los sujetos; sólo el 13,2% estaban en tratamiento con fármacos hipolipemiantes (95).

## Relación contaminación y patología tiroidea

Dentro de la afectación multisistémica la contaminación del aire podría tener un impacto en la función tiroidea, aunque la evidencia al respecto es aún escasa y no concluyente. Se han realizado estudios recientes, centrados principalmente en cohortes de embarazadas(96–102), pero también la población adulta en general(103–105). Esta asociación puede tener una importancia potencial, ya que estas alteraciones se presentan con elevada prevalencia en las poblaciones y las hormonas tiroideas desempeñan funciones esenciales en el crecimiento y el desarrollo, y afectan prácticamente a todos los órganos. Varios estudios han documentado que el hipotiroidismo clínico y subclínico están asociados con un mayor riesgo de enfermedad coronaria, aterosclerosis y mortalidad (106).

El mayor riesgo de aterosclerosis en personas con hipotiroidismo subclínico puede explicarse por dislipemia, hipertensión arterial diastólica, aumento de rigidez vascular, disfunción endotelial, resistencia a la insulina (107).

Por tanto, las alteraciones de la función tiroidea podrían ser otra posible vía de asociación entre la contaminación atmosférica y la aterosclerosis.

Nuestro grupo publicó en 2017 un estudio incluyendo a 4554 sujetos en el cual la prevalencia de disfunción tiroidea era del 10% en la población española (108).

## OBJETIVOS

### **General**

Determinar la asociación entre temperatura ambiental y contaminación del aire y enfermedades endocrinas y metabólicas en población adulta española.

### **Específicos:**

Determinar la asociación entre la temperatura ambiental y la prevalencia de prediabetes, diabetes y resistencia a la insulina en una muestra representativa de la población adulta española.

Determinar la asociación entre la exposición a largo de plazo de contaminantes (PM<sub>10</sub>, PM<sub>2.5</sub> y NO<sub>2</sub>) y la incidencia de hipertensión arterial en una muestra representativa de la población adulta española.

Determinar la asociación de la exposición de PM<sub>2.5</sub> y NO<sub>2</sub> con el perfil tiroideo en una muestra representativa de la población adulta española.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Estudio Di@betes

El estudio Di@betes es un estudio de cohortes de base poblacional de ámbito nacional. El estudio transversal inicial se realizó entre 2008 y 2010 utilizando un muestreo aleatorio por conglomerados, siendo un conglomerado (unidad de muestreo) la zona básica de salud o centro de salud, según la comunidad autónoma. Esto permitió formar una muestra representativa de la población española(5).

La muestra del estudio estuvo compuesta por 5072 personas mayores de 18 años, seleccionados aleatoriamente de los registros del Sistema Nacional de salud distribuidos en 100 centros o zona básicas de salud. Dentro de cada unidad de muestreo, mediante un programa informático, se seleccionaron de forma aleatoria simple 100 personas con tarjeta sanitaria; de las que se obtuvo a través de los datos del Servicio de Salud de cada comunidad autónoma el nombre, sexo, fecha de nacimiento, domicilio, teléfono y número de la tarjeta sanitaria individual (figura 3) Posteriormente, una vez seleccionadas los centros o las zonas básicas de salud, se dividió el país en 5 zonas de población equivalentes, para la realización del trabajo de campo, siendo cada una de ellas responsabilidad de un grupo de investigación (figura 4).



**Figura 3: Detalle de las 100 zonas básicas de salud incluidas en el estudio Di@betes**



**Figura 4: Distribución de las cinco zonas de población equivalentes, responsabilidad de los distintos grupos de investigación**

Los criterios de exclusión fueron: enfermedad grave que les impidiera acudir a la cita del estudio, sujetos sometidos a cirugía en el último mes, sujetos institucionalizados y gestantes.

El objetivo primario de dicho estudio era determinar la prevalencia global (conocida e ignorada) de diabetes mellitus tipo 2 en España, a partir de una muestra representativa de la población de todo el territorio estatal, incluyendo todos los grupos etarios adultos.

Entre los objetivos secundarios y terciarios destacaban establecer la prevalencia de otros procesos asociados a la diabetes mellitus como la hipertensión arterial, dislipemia, obesidad y síndrome metabólico, la asociación entre estas patologías y los hábitos nutricionales y de actividad física de la población; así como poner a disposición de la comunidad científica una colección de muestras biológicas (suero, sangre como fuente de DNA y orina) de una muestra representativa de todo el país.

La cohorte fue reevaluada en 2016-17 tras un tiempo de seguimiento medio de  $7.5 \pm 0.6$  años. Se reevaluaron un total de 2841 individuos de la cohorte original realizando los mismos procedimientos.

## Procedimiento

Los participantes fueron invitados por carta o por teléfono a asistir a una visita en su centro de salud con personal de enfermería específicamente contratado para el estudio que recibieron un entrenamiento específico en la metodología necesaria. La información se recopiló mediante un cuestionario estructurado administrado por el entrevistador, seguido de un examen físico y una muestra de sangre.

La información sobre edad, sexo, nivel educativo, etnia, tabaquismo, consumo de alcohol y otras variables sociodemográficas se obtuvo mediante cuestionario. El consumo de alimentos se determinó mediante un cuestionario de frecuencia de alimentos y la adherencia a la dieta mediterránea se estimó mediante una adaptación de una puntuación de dieta mediterránea de 14 ítems (MedScore) (109). El nivel de actividad física diaria se estimó mediante la forma corta del Cuestionario Internacional de Actividad Física (IPAQ) (110)

El peso y la talla se midieron por métodos estandarizados. Se calculó el IMC. Se registraron los antecedentes médicos y los medicamentos. Se consideró menopausia en mujeres que reportaron más de 12 meses de amenorrea sin otra causa patológica o fisiológica evidente.

Los participantes con glucemias capilares inferiores a 180mg/dl (medida mediante el glucómetro Onetouch®, Lifescan, Johnson & Johnson, S.A.) y que no recibían tratamiento hipoglucemiante se sometieron a una prueba de tolerancia oral de glucosa (75g) obteniendo muestras venosas en ayunas y a las 2 horas.

La tensión arterial se midió con un tensiómetro (Hem-703C, Omron) después de varios minutos en posición sentada. Para el análisis se utilizó la media de 3 mediciones tomadas con al menos 2 minutos de diferencia. En ambas fases del estudio, se consideró hipertensión si había una hipertensión auto informada previamente diagnosticada por un médico y/o si la presión arterial sistólica media era  $\geq 140$  mmHg y/o la presión arterial diastólica media era  $\geq 90$  mmHg (60).

## Muestras de laboratorio

Las muestras de sangre se obtuvieron en ayunas por venopunción de la vena radial, las destinadas a suero se dejaron coagular unos 30 minutos a temperatura ambiente y se centrifugaron inmediatamente. El suero obtenido se alicuotó y congeló inmediatamente hasta su análisis. También se recogió una muestra de orina que también se alicuotaron y congelaron hasta su análisis. Las muestras fueron gestionadas por el laboratorio de bioquímica del Hospital Regional Universitario de Málaga, el Biobanco IBIMA y por el Biorepositorio CIBERDEM (Biobanco IDIBAPS).

La glucosa sérica se midió enzimáticamente por métodos automatizados de rutina. La insulina sérica se midió por inmunoquímifluorescencia en un analizador Architect I2000 (Abbott Laboratories SA). Para valorar la resistencia a la insulina se utilizó el índice HOMA-IR. (111)

El diagnóstico de diabetes mellitus y prediabetes se basó en los criterios de la OMS de 1999 (112), que son los siguientes: DM en ayunas si glucemia venosa  $\geq 126$ mg/dl o  $>200$ mg/dl tras la sobrecarga oral de glucosa. Prediabetes si glucemia en ayunas 110-126mg/dl o 140-200 tras la sobrecarga oral de glucosa.

Se consideró resistencia a la insulina si los valores del HOMA-IR estaban por encima del percentil 75 de las poblaciones del estudio (excluyendo a los sujetos con diabetes mellitus conocida)

### Perfil tiroideo

Las concentraciones de TSH, T4L, T3L y Ac TPO se analizaron mediante un inmunoensayo de electroquimioluminiscencia (Modular Analytics E170, Roche Diagnostics, Basilea, Suiza). La sensibilidad funcional del ensayo de TSH fue de 0,014 mIU/L. Los coeficientes de variación intraensayo fueron: TSH, 1,5–1,2 %; T4L 1,8–1,6%; T3L 1,3-2,0 % y Ac TPO 4,8-2,8 %. Los coeficientes de variación entre ensayos para los niveles altos y bajos de TSH sérica, T4L, T3L y materiales de control de calidad Ac TPO fueron 3,5 y 2. 7%, 4,17 y 2,64%, 3,78 y 2,21% y 8,5 y

5,2%, respectivamente. Todas las muestras fueron analizadas en el laboratorio de bioquímica del Hospital Regional Universitario de Málaga. El yodo urinario (UI) se analizó mediante el método modificado de Benotti y Benotti (113). Los coeficientes de variación intraensayo e interensayo del ensayo UI fueron 2,01 % y 4,53 %, respectivamente. El ensayo de UI se sometió a un programa de evaluación externa de la calidad para la determinación de yodo en orina de la Asociación Española de Cribado Neonatal (AECNE) y del Programa de Garantía de la Calidad de los Procedimientos de Yodo (EQUIP). Todas las muestras de UI se analizaron en el Laboratorio de Investigación del Hospital Regional Universitario de Málaga (España).

Los datos de la temperatura media anual se obtuvieron de la página web de la Agencia Estatal de Meteorología (114), se evaluaron los datos de la temperatura en cada municipio y también se registró la altura sobre el nivel del mar (en metros) de cada lugar.

#### Determinación de la exposición a material particulado

Las concentraciones medias anuales de  $PM_{2.5}$  y  $PM_{10}$  en España para el período 2008-2016 se calcularon con el modelo de transporte químico CHIMERE (115).

Este modelo calcula la concentración de especies gaseosas y aerosoles tanto orgánicos como inorgánicos de origen primario y secundario, incluido el material particulado primario, polvo mineral, sulfato, nitrato, amonio, especies orgánicas secundarias y agua.

Este modelo ha sido ampliamente evaluado en España en comparación con los contaminantes del aire medidos en un gran conjunto de sitios (Estaciones) de monitorización. (116,117). El modelo se aplicó a un dominio que cubre la Península Ibérica con una resolución horizontal de  $0,1 \times 0,1^\circ$  (aproximadamente  $10 \times 10 \text{ km}^2$ ), excepto para 2015 y 2016, cuando se utilizó una resolución de aproximadamente  $5 \times 5 \text{ km}^2$ .

Las concentraciones modeladas fueron corregidas con los valores observados, considerando una metodología descrita por Martín et al. (118) en el que se calcula un sesgo con respecto a las observaciones en la red española de sitios de seguimiento de la calidad del aire, estos sesgos se interpolan espacialmente utilizando una metodología de krigging para obtener un sesgo reticulado. Este sesgo reticulado es aplicado a la red de concentración modelada.

Esta metodología considera una cuadrícula de sesgo diferente para sitios rurales y urbanos que luego se combinan y ponderan por densidad de población. Esta metodología se utiliza actualmente para apoyar al Ministerio español para la Transición Ecológica en el proceso de evaluación e información a la Comisión Europea sobre la calidad del aire en España (119).

Asignamos la exposición anual promedio a contaminantes del aire correspondientes al año de salud de cada participante interpolando las concentraciones estimadas en sus códigos postales residenciales. Para el estudio longitudinal combinamos los promedios anuales medios de cada año de seguimiento en un promedio móvil de 8 años.

Para los estudios de exposición a contaminantes se excluyeron de todos los cálculos de incidencia los residentes en las Islas Canarias porque no hay datos disponibles sobre las emisiones de partículas ambientales.

## ÉTICA

La investigación se llevó a cabo de acuerdo con el Código de Ética de la Asociación Médica Mundial (120). Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de todos los participantes. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación Clínica del Hospital Regional Universitario de Málaga (Málaga, España) además de otros comités de ética e investigación clínica regionales de toda España.

## RESULTADOS

### Temperatura ambiental y diabetes mellitus

#### Muestra del estudio

La muestra del estudio estaba formada por 5.072 personas con una edad media de 50,4 años (intervalo de edad: 18-93 años). El 57,1% eran mujeres. La mayoría de la población (93,2%) era de origen caucásico. La tabla 2 muestra las características clínicas y la distribución de las covariables en la muestra clasificada en cuartiles según la temperatura media anual del municipio de residencia de los participantes:

-cuartil 1 (temperatura media anual entre 10,0 y 14,0°C)

-cuartil 2 (temperatura media anual entre 14,1 y 15,1°C)

-cuartil 3 (temperatura media anual entre 15,2 y 17,3°C)

-cuartil 4 (temperatura media anual entre 17,4 y 21,3°C).

Se observaron pequeñas diferencias en la estructura por edad y sexo de estos grupos. También hubo pequeñas diferencias en el origen étnico y en la estructura del nivel educativo, aunque no se observó ninguna tendencia significativa.

La proporción de personas con antecedentes familiares de diabetes aumentó a medida que aumentaba la temperatura ambiente (P para la tendencia <0,001). No hubo diferencias significativas entre los grupos según la adherencia a MedScore, mientras que la proporción de población sedentaria fue claramente mayor en el cuartil de temperatura más cálida (55,2%) que en el resto de la población (p de diferencia entre grupos <0,001). El IMC y la proporción de personas obesas también aumentaron a medida que subía la temperatura. La glucosa plasmática en ayunas, los niveles de insulina y el HOMA-IR también aumentaron con la temperatura. Como era de esperar se observa una relación inversa entre la temperatura ambiental y la elevación geográfica

**Tabla 2: Características clínicas de la muestra del estudio según los cuartiles de temperatura ambiental**

	Temperatura media anual				Valor P para diferencia	Valor p de tendencia
	Cuartil 1 10.0-14.0°C	Cuartil 2 14.1-15.1°C	Cuartil 3 15.2-17.3°C	Cuartil 4 17.4-21.3°C		
Número	1308	1236	1397	1131		
Edad (años)	52.5 (51.6-53.5)	51.1 (50.1-52.0)	49.8 (48.9-50.6)	48.1 (47.1-49.0)	<0.001	<0.001
Sexo (mujer en %)	55.5 (52.8-58.2)	55.3 (52.4-58.1)	57.3 (54.7-59.9)	60.8 (57.9-63.7)	0.023	0.005
Etnia (caucásica en %)	96.9 (95.8-97.7)	89.3 (87.5-91.0)	91.2 (89.6-92.6)	95.6 (94.2-96.7)	<0.001	0.275
Nivel educativo (%)						
Sin estudios	13.8 (12.0-15.8)	9.9 (8.3-11.7)	14.4 (12.6-16.3)	13.9 (11.9-16.1)	<0.001	0.299
Básicos	48.8 (46.0-51.5)	45.2 (42.3-48.0)	50.2 (47.5-52.8)	46.9 (44.0-49.9)		
Bachillerato-Universitario	37.4 (34.8-40.1)	44.9 (42.1-47.7)	35.4 (32.9-38.0)	39.1 (36.3-42.1)		
Historia familiar de DM (%)	30.5 (28.0-33.2)	33.1 (30.4-35.8)	38.5 (35.9-41.2)	43.4 (40.4-46.4)	<0.001	<0.001
Score dieta mediterránea	7.8 (7.7-7.9)	7.8 (7.7-7.9)	7.7 (7.6-7.8)	7.8 (7.7-7.9)	0.392	0.278
Score dieta mediterránea <7 (%)	20.7 (18.5-23.0)	19.7 (17.5-22.0)	24.0 (21.7-26.3)	21.1 (18.7-23.6)	0.045	0.255
Actividad física (SF-IPAQ) (%)						
Baja	40.6 (37.9-43.3)	40.6 (37.9-43.4)	36.3 (33.8-38.9)	55.2 (52.2-58.1)	<0.001	0.010
Media	39.8 (37.2-42.5)	39.5 (36.7-42.3)	28.9 (26.6-31.4)	28.0 (25.4-30.8)		
Alta	19.7 (17.5-21.9)	19.9 (17.7-22.2)	34.7 (32.2-37.3)	16.8 (14.6-19.1)		
IMC	27.9 (27.6-28.2)	27.7 (27.4-28.0)	28.2 (27.9-28.4)	28.6 (28.3-28.9)	<0.001	<0.001



Obesidad (%)	28.7 (26.2-31.2)	28.2 (25.7-30.8)	31.5 (29.1-34.0)	34.3 (31.5-37.2)	0.004	0.001
Glucosa en ayunas(mg/dl)	93.4 (92.5-94.3)	91.0 (90.0-92.0)	94.5 (93.2-95.7)	97.6 (96.4-98.8)	<0.001	<0.001
Glucosa a las 2h (mg/dl)	108.9 (106.0-111.8)	113.6 (110.1-117.0)	111.2 (108.0-114.4)	114.2 (110.9-117.5)	0.089	0.059
Insulina en ayunas ( $\mu$ U/mL)	8.4 (8.0-8.7)	8.6 (8.3-8.9)	9.0 (8.5-9.6)	9.2 (8.8-9.6)	0.017	0.002
HOMA-IR	2.0 (1.9-2.1)	2.0 (1.9-2.1)	2.2 (2.0-2.4)	2.3 (2.2-2.4)	<0.001	<0.001
Elevación geográfica (metros)	543.1 (525.8-560.4)	442.4 (427.7-457.0)	178.3 (166.4-190.2)	105.2 (98.0-112.4)	<0.001	<0.001

Los datos son media o porcentaje e intervalo de confianza del 95%

Asociación entre la temperatura ambiental, glucosa en ayunas, glucosa plasmática a las 2 h y HOMA-IR (modelo lineal)

La tabla 3 muestra los resultados de las correlaciones lineales entre la temperatura ambiental y las mediciones de glucosa y el HOMA-IR en varios modelos de regresión lineal. Los resultados mostraron una asociación positiva entre la temperatura media anual y la glucosa plasmática en ayunas en modelos ajustados multivariantes ( $\beta$ : 0,102,  $p < 0,001$ ), que permaneció relativamente inalterada tras la adición de IPAQ ( $\beta$ : 0,102,  $p < 0,001$ ) y el IMC ( $\beta$ : 0,091,  $p < 0,001$ ) en los modelos. Las asociaciones entre la temperatura ambiente y la glucosa plasmática a las 2 h y el HOMA-IR siguieron la misma tendencia ( $\beta$ : 0,063,  $P < 0,001$  y  $\beta$ : 0,070,  $P < 0,001$  en modelos multivariantes respectivamente) y también se mantuvieron relativamente sin cambios con la adición de IPAQ ( $\beta$  0,058,  $P < 0,001$  y  $\beta$  0,058,  $P = 0,001$  respectivamente), y se redujeron ligeramente con la inclusión adicional del IMC ( $\beta$ : 0.048,  $P < 0.001$  y  $\beta$ : 0.040,  $P = 0.040$ ).

**Tabla 3: Correlación lineal entre temperatura ambiente media anual (°C) y glucosa plasmática en ayunas, glucosa plasmática a las 2h y HOMA-IR.**

	Crudo		Multivariante <sup>#</sup>		Multivariante <sup>#</sup> + IPAQ		Multivariante <sup>#</sup> + IPAQ + IMC	
	$\beta$ estandarizado	P	$\beta$ estandarizado	P	$\beta$ estandarizado	P	$\beta$ estandarizado	P
Temperatura media anual- Glucosa plasmática en ayunas	0.095	< 0.001	0.102	< 0.001	0.102	< 0.001	0.091	< 0.001
Temperatura media anual- Glucosa plasmática a las 2 horas	0.020	0.257	0.063	< 0.001	0.058	< 0.001	0.048	0.010
Temperatura media anual - HOMA-IR	0.060	< 0.001	0.070	< 0.001	0.058	0.001	0.040	0.020

Los coeficientes normalizados  $\beta$  y los valores p se calcularon mediante regresión lineal. La temperatura media anual se introdujo en el modelo como variable continua. Los sujetos con diabetes conocida (n=480) fueron excluidos del análisis. # Modelo multivariante: Ajustado a edad, sexo, etnia, nivel educativo, antecedentes familiares de diabetes, MedScore y elevación geográfica.

IPAQ: Cuestionario Internacional de Actividad Física (110). IMC: Índice de masa corporal.

Asociación entre la temperatura ambiente media anual temperatura y la prevalencia de prediabetes diabetes y resistencia a la insulina (modelo regresión logística)

La tabla 4 muestra la prevalencia y las odds ratio (OR) ajustadas por múltiples variables, de prediabetes, diabetes y resistencia a la insulina en la población del estudio por cuartil de temperatura media anual. La prevalencia y las OR ajustadas de prediabetes aumentaron en todos los grupos de temperatura ambiente (ORs: 1,27 (0,97-1,67), 1,11 (0,84-1,47) y 1,56 (1,16-2,09) en los cuartiles cuartiles 2, 3 y 4 frente a referencia (P de tendencia = 0,014), que se redujeron modestamente tras la inclusión de la actividad física (ORs: 1,27 (0,96-1,66), 1,12 (0,84-1,48) y 1,48 (1,10-1,99) frente a la referencia ( P de tendencia = 0,029) y el IMC (ORs: 1.26 (0.95-1.66), 1.08 (0,81-1,44) y 1,37 (1,01-1,85) frente a la referencia (P de tendencia = 0,086). La prevalencia de diabetes también aumentó a medida que aumentaba la temperatura, mostrando una tendencia lineal significativa en los modelos ajustados multivariantes (ORs: 1.08 (0.82-1.43), 1,33 (1,01-1,75) y 1,70 (1,26-2,29) en los cuartiles 2-4 vs referencia P = 0,001), y en multivariante + IPAQ (ORs: 1,06 (0,81-1,40), 1,33 (1,01-1,76) y

1,54 (1,14-2,09) P = 0,003), y en el modelo multivariante completo con IPAQ e IMC (ORs: 1.05 (0.79-1.39), 1.20 (0.91-1.59), 1.39 (1.02-1.90) P = 0.037).

La temperatura ambiente también se asoció con resistencia a la insulina, con OR de 1,11 (0,90-1,37), 1,24 (1,00-1,53) y 1,63 (1,30-2,04) y p de tendencia <0,001 en el modelo multivariante, con una modesta disminución de la asociación tras la inclusión de la actividad física (OR de 1,10 (0,89-1,36), 1,25 (1,01-1,55) y 1,45 (1,15-1,82) P para la tendencia = 0,001) y actividad física + IMC (OR de 1,03 (0,82-1,30), 1,22 (0,96-1,54) y 1,26 (0,98-1,63) P para tendencia = 0,046).

**Tabla 4: Prevalencia (%) y odds ratio (OR) ajustadas multivariantes de prediabetes, diabetes y resistencia a la insulina en la población del estudio dividida según los cuartiles de temperatura ambiente media anual.**

	Temperatura media anual				
	Cuartil 1 10.0-14.0°C	Cuartil 2 14.1-15.1°C	Cuartil 3 15.2-17.3°C	Cuartil 4 17.4-21.3°C	Valor P de tendencia
Número total	1308	1236	1397	1131	
<b>Prediabetes (WHO 1999)</b>					
Número	135	143	154	154	
Prevalencia (%)	10.3	11.6	11.0	13.6	
OR cruda	1	1.13 (0.88-1.46)	1.11 (0.86-1.40)	1.42 (1.10-1.82)	0.012
OR multivariante	1	1.27 (0.97-1.67)	1.11 (0.84-1.47)	1.56 (1.16-2.09)	0.014
OR multivariante + IPAQ	1	1.27 (0.96-1.66)	1.12 (0.84-1.48)	1.48 (1.10-1.99)	0.029
OR multivariante + IPAQ + IMC	1	1.26 (0.95-1.66)	1.08 (0.81-1.44)	1.37 (1.01-1.85)	0.086
<b>Diabetes (WHO 1999)</b>					
Número	176	162	213	174	
Prevalencia (%)	13.5	13.1	15.2	15.4	
OR cruda	1	0.99 (0.78-1.24)	1.17 (0.94-1.46)	1.23 (0.98-1.54)	0.032
OR multivariante	1	1.08 (0.82-1.43)	1.33 (1.01-1.75)	1.70 (1.26-2.29)	0.001
OR multivariante + IPAQ	1	1.06 (0.81-1.40)	1.33 (1.01-1.76)	1.54 (1.14-2.09)	0.003
OR multivariante + IPAQ+IMC	1	1.05 (0.79-1.39)	1.20 (0.91-1.59)	1.39 (1.02-1.90)	0.037
<b>#Resistencia a la insulina (HOMA-IR &gt;p75 en sujetos sin diabetes conocida)</b>					
Número	248	249	294	286	
Prevalencia (%)	19.9	23.7	25.3	29.9	
OR cruda	1	1.11 (0.91-1.36)	1.21 (1.00-1.47)	1.53 (1.26-1.87)	<0.001
OR multivariante	1	1.11 (0.90-1.37)	1.24 (1.00-1.53)	1.63 (1.30-2.04)	<0.001
OR multivariante +	1	1.10	1.25	1.45	0.001

IPAQ		(0.89-1.36)	(1.01-1.55)	(1.15-1.82)	
OR multivariante + IPAQ +IMC	1	1.03 (0.82-1.30)	1.22 (0.96-1.54)	1.26 (0.98-1.63)	0.046

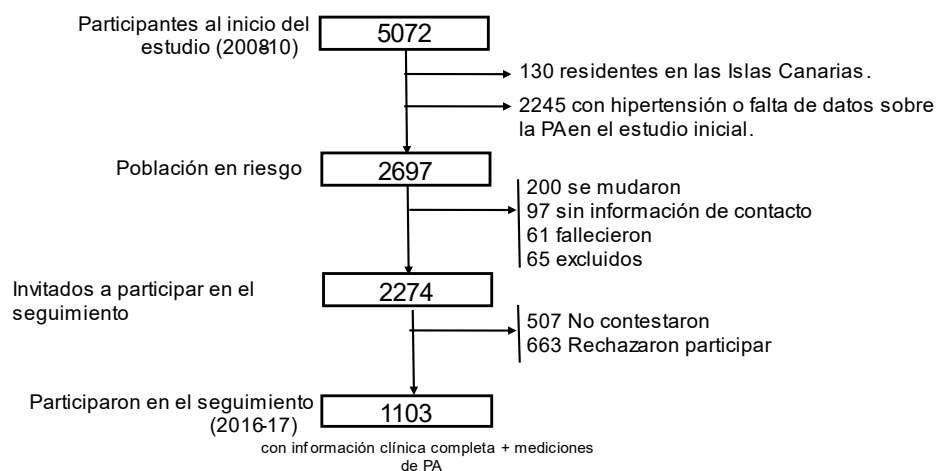
Las OR multivariantes y los valores p se calcularon mediante regresión logística Modelo multivariante: Ajustado a edad, sexo, etnia, nivel educativo, antecedentes familiares de diabetes, MedScore y elevación geográfica. #Para este análisis se excluyeron los sujetos con diabetes conocida (n=480). El percentil 75 de la distribución del HOMA-IR en la población de estudio sin diabetes conocida fue de 2,51. IPAQ: Cuestionario Internacional de Actividad Física (110) IMC: Índice de masa corporal

## Material particulado e incidencia de hipertensión arterial

### Muestra del estudio

En el estudio de asociación de exposición de partículas ambientales e hipertensión arterial, se excluyeron los pacientes que tenían hipertensión o faltaban datos sobre la presión arterial al comienzo del estudio. Por tanto, la muestra de riesgo incluyó a 2697 personas sin hipertensión al inicio del estudio. De esta muestra en riesgo, 97 personas no tenían información de contacto, 61 personas habían fallecido y 200 se habían mudado de su ubicación original antes de que comenzara el seguimiento. Se excluyeron otras 65 personas (por embarazo o parto reciente, enfermedad grave, institucionalización, hospitalización o cirugía en el último mes). La cohorte se volvió a evaluar en 2016-2017, el tiempo de seguimiento fue de  $7,4 \pm 0,5$  años . De los restantes 2274 individuos, 1103 sujetos completaron el seguimiento.

**Figura 5.** Diagrama de flujo de participación.



Las características basales de la muestra se presentan en la tabla 5. La edad media osciló entre 18 y 83 años, el porcentaje de mujeres fue del 63,4%. La mayoría de la población era caucásica.

El nivel de estudios, el porcentaje de fumadores, consumo de alcohol, adherencia a la dieta mediterránea, realización de actividad física y el IMC están dentro de lo esperado para la población de referencia.

La temperatura ambiente media anual oscilaba entre 9,9 y 18,8 °C, mientras que la humedad ambiental media se situaba entre el 57 y el 79%.

Las estimaciones de las concentraciones de contaminación del aire ambiental durante el seguimiento fueron relativamente bajas, con concentraciones medias y DE de PM<sub>10</sub> y PM<sub>2.5</sub> de 20,17 ± 3,91 µg/m<sup>3</sup> y 10,83 ± 2,08 µg/m<sup>3</sup> respectivamente (tabla 6), de nuevo concordantes con las estimaciones para la población española.

**Tabla 5: Características basales de la población en estudio (1103 individuos sin hipertensión arterial al inicio)**

		%	Media +- DE	Rango
<b>Edad</b>			44.1+-12.7	18-83
<b>Género</b>	Mujer	63.4		
	Hombre	36.6		
<b>Etnia (caucásico)</b>		95.9		
<b>Nivel de educación</b>	Sin estudios	4.3		
	Básicos	44.6		
	Educación secundaria	51.1		
<b>Puntuación MEDScore</b>			7.9+-1.7	2-13
<b>Actividad física (IPAQ)</b>	Bajo	43.8		
	Medio	32.8		
	Alto	23.4		
<b>Fumadores</b>		28.3		
<b>Ingesta de alcohol</b>	<30	76.5		
	30-60	14.4		
	>60	9.1		
<b>IMC</b>			26.7+-4.2	16.7-49.4
<b>PA sistólica (mmHg)</b>			119.5+-11.3	89.5-139.7
<b>PA diastólica (mmHg)</b>			72.1+-7.8	47.5-89.7
<b>Temperatura ambiental media (°C)</b>			15.2+-2.3	9.9-18.8
<b>Humedad relativa(%)</b>			63.5+-5.3	57-79

**Tabla 6: Estadística descriptiva de PM<sub>10</sub> (µg/m<sup>3</sup>) y PM<sub>2.5</sub> (µg/m<sup>3</sup>) durante el seguimiento 2008-1016 en la cohorte del estudio.**

Contaminante	Percentil					Media	DE	Mínimo	Máximo
	5	25	50	75	95				
PM <sub>10</sub>	14.57	16.95	20.00	22.79	27.55	20.17	3.91	12.21	30.18
PM <sub>2.5</sub>	7.92	9.31	10.77	11.79	15.63	10.83	2.08	7.25	16.49

PM<sub>10</sub>: Partículas con diámetro inferior a 10 µm; PM<sub>2.5</sub>: partículas con un diámetro inferior a 2.5µm; DE: desviación estándar

## Incidencia de la hipertensión según las concentraciones de PM<sub>10</sub> y PM<sub>2.5</sub>

Durante el seguimiento, se registraron 282 casos de hipertensión incidente (25,6% de la muestra del estudio). La tabla 7 muestra las tasas de incidencia, y las OR crudas y ponderadas multivariantes y los IC del 95% para desarrollar hipertensión según los cuartiles de concentración de PM<sub>10</sub> y PM<sub>2.5</sub>. Como puede observarse, tanto las mayores concentraciones de PM<sub>10</sub> como de PM<sub>2.5</sub> se asociaron significativamente con mayores OR de hipertensión incidente con una respuesta a la dosis efecto significativa. El análisis multivariante ponderado de los datos incluso reforzó la asociación. En el modelo totalmente ajustado, el cuartil más alto de exposición a PM<sub>10</sub> (PM<sub>10</sub> 22,80-30,18 µg/m<sup>3</sup>) se asoció con una OR significativa para desarrollar hipertensión de 1,45 (IC del 95%: 1,05-2,01), en comparación con la categoría de referencia. En consecuencia, el cuartil más alto de exposición a PM<sub>2.5</sub> (11,80-16,49 µg/m<sup>3</sup>) se asoció con una OR significativa de hipertensión incidente de 1,48 (IC del 95%: 1,09-2,00). Por cada incremento de 5 µg/m<sup>3</sup> en las concentraciones de PM<sub>10</sub> y PM<sub>2.5</sub> las probabilidades de hipertensión incidente fueron de 1,22 (1,06-1,41) p = 0,007 y 1,39 (1,07-1,81) p = 0,02 respectivamente.

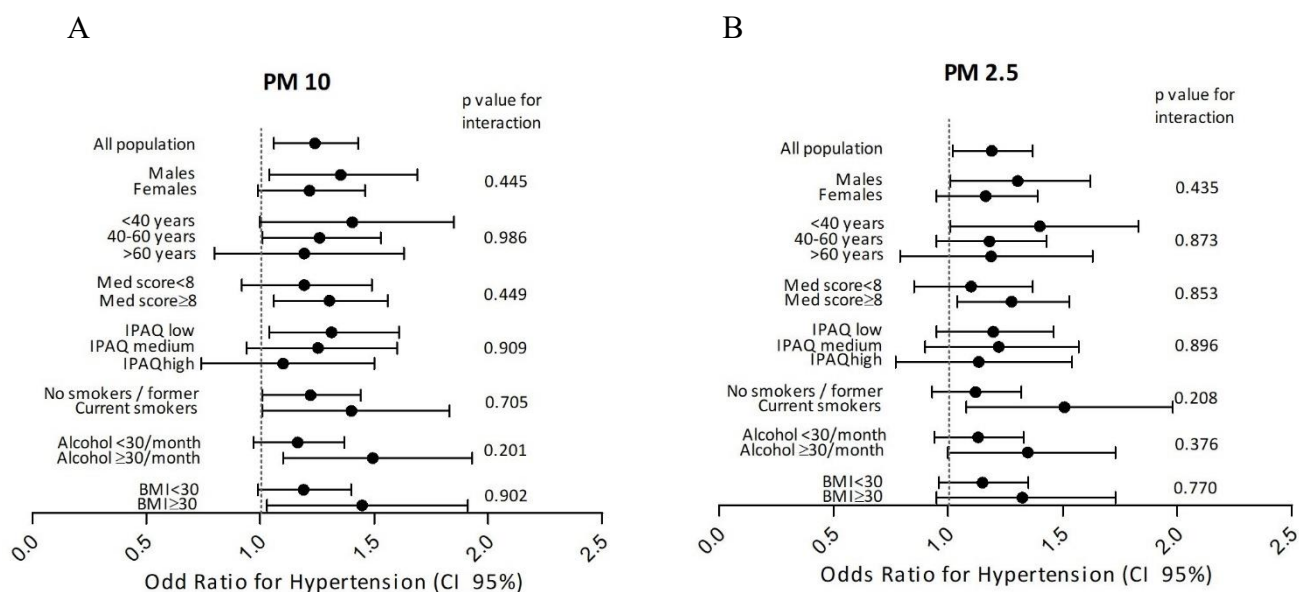
**Tabla 7. Tasas de incidencia y OR crudas y ajustadas por modelo multivariante para desarrollo de hipertensión arterial según las concentraciones de PM<sub>10</sub> and PM<sub>2.5</sub> durante el seguimiento (2008-2016).**

	PM <sub>10</sub> (µg/l)				PM <sub>10</sub>		
	12.21-16.95	16.96-20.00	20.01-22.79	22.80-30.18	p de tendencia	Por incremento de 5-µg/m <sup>3</sup>	p
<b>Número en riesgo</b>	278	280	279	266			
Número que desarrolla HTA	63	61	74	84			
<b>OR cruda (95% CI)</b>	1 (referencia)	0.95 (0.64-1.42)	1.23 (0.84-1.81)	1.58 (1.08-2.31)	0.008	1.22 (1.02-1.45)	0.026
<b>OR con IPW* (95% CI)</b>	1 (referencia)	0.82 (0.59-1.14)	1.28 (0.93-1.78)	1.45 (1.05-2.01)	0.003	1.22 (1.06-1.41)	0.007
	PM <sub>2.5</sub> (µg/l)				PM <sub>2.5</sub>		
	7.25-9.31	9.32-10.77	10.78-11.79	11.80-16.49		Por incremento de 5-µg/m <sup>3</sup>	
<b>Número en riesgo</b>	280	275	279	269			
Número que desarrolla HTA	68	60	68	86			
<b>OR no ponderada (95% CI)</b>	1 (referencia)	0.87 (0.59-1.29)	1.00 (0.68-1.48)	1.47 (1.01-2.13)	0.032	1.36 (0.99-1.88)	0.060
<b>OR con IPW (95% CI)</b>	1 (referencia)	0.80 (0.57-1.13)	1.11 (0.80-1.53)	1.48 (1.09-2.00)	0.004	1.39 (1.07-1.81)	0.02

\* Ponderación probabilística inversa (IPW) utilizando como variables de confusión la edad, el sexo, la etnia, el nivel educativo, MedScore, IPAQ, la ingesta de alcohol, el tabaquismo, el IMC, los niveles de PA al inicio del estudio, la temperatura ambiente y la humedad.

## Análisis de subgrupos

El análisis de subgrupos mostró que la asociación era consistente en todos los estratos de sexo, edad, adherencia a MedScore, actividad física, hábito tabáquico, ingesta de alcohol e IMC sin ninguna modificación significativa del efecto por estos factores (figura 6<sup>a</sup> y 6B)



**Figura 6:** Asociaciones entre las exposiciones a PM<sub>10</sub> (6A) y PM<sub>2.5</sub> (6B) y la hipertensión incidente estratificada por características seleccionadas. Los puntos y las barras son OR y IC del 95 % para hipertensión incidente por incremento de 5 µg/m<sup>3</sup> de concentraciones de PM<sub>10</sub> (6A) y PM<sub>2.5</sub> (6B) derivadas de análisis de regresión logística múltiple. IMC: índice de masa corporal; IC: intervalo de confianza; IPAQ: cuestionario internacional de actividad física; MedScore: puntuación de la dieta mediterránea; PM: partículas en suspensión; PM<sub>10</sub>: partículas con un diámetro aerodinámico inferior a 10 µm; PM<sub>2.5</sub>: partículas con un diámetro aerodinámico inferior a 2.5 µm.

## Material particulado y disfunción tiroidea

### Muestra del estudio

En el estudio de asociación de partículas ambientales y patología tiroidea, se excluyeron todos los sujetos con diagnóstico previo de enfermedad tiroidea y/o tomando medicamentos interferentes (levotiroxina, tiamidas, amiodarona o litio). También excluimos a las personas con una prueba de Ac TPO ( $\geq 50$  UI/ml), o con niveles de TSH muy altos ( $> 20$  mUI/L) o suprimidos ( $< 0,1$  mUI/L). En la muestra de sangre se realizaron estudios de función tiroidea [hormona estimulante de la tiroides [TSH], tiroxina libre (T4L), triyodotironina libre (T3L) y anticuerpos contra la peroxidasa tiroidea (Ac TPO)], en el 90% de esta muestra (108). Los individuos con datos faltantes no diferían en edad, sexo u otras características de interés de los individuos con datos completos.

Se incluyeron en el análisis un total de 3859 personas. La muestra estuvo compuesta por 1757 hombres (45,5%), 1100 mujeres premenopáusicas (28,5%) y 1002 mujeres posmenopáusicas (26,0%). La edad media de la población fue de  $50,1 \pm 17,1$  años (rango 18-93 años). Las concentraciones de IU media y mediana fueron  $132,2 \pm 81,6$  y  $114,9$   $\mu\text{g/L}$  respectivamente, concordantes con una población suficiente de yodo. Las concentraciones medias y medianas de TSH, T4L y T3L estuvieron dentro del rango esperado, teniendo en cuenta los criterios de exclusión para este análisis (tabla 8)

**Tabla 8: Características basales del estudio****(3859 individuos sin patología tiroidea)**

	%	Media±SD	Mediana	Rango
Edad (años)		50.1±17.1		18-93
Hombres	45.5			
Mujeres premenopáusicas	28.5			
Mujeres menopáusicas	26.0			
Fumadores				
Actualmente	26.7			
Ex-fumadores	24.1			
Nunca	49.2			
Nivel de estudios				
Sin estudios	12.8			
Básicos	47.5			
Universitarios	39.7			
IMC (kg/m <sup>2</sup> )		28.0±5.1		12.2-61.3
Yodo urinario (µg/L)		132.2±81.6	114.9	1.5-632.5
TSH (µUI/mL)		2.33±1.35	2.06	0.11-18.50
T4L (pmol/L)		15.14±2.07	15.05	8.21-26.24
T3L (pmol/L)		5.00±0.73	4.95	2.59-11.95

La tabla 9 resume las estimaciones residenciales de las concentraciones de contaminación del aire exterior asignadas a los participantes del estudio en el año del examen. La mediana (percentil 25-75) de los niveles de exposición a PM<sub>2,5</sub> y NO<sub>2</sub> fue de 12,19 (10,50-15,36) y 16,77 (12,28-24,90) µg/m<sup>3</sup>, respectivamente.

**Tabla 9: Análisis descriptivo de las concentraciones de contaminantes ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) en el estudio**

Contaminante	Percentil					Media	Mínimo	Máximo
	5	25	50	75	95			
PM <sub>2.5</sub>	8.14	10.50	12.19	15.36	20.99	12.81	3.44	22.34
NO <sub>2</sub>	6.44	12.28	16.77	24.90	50.25	20.43	3.58	51.38

PM<sub>2.5</sub>: partículas con un diámetro aerodinámico inferior a 2,5 micras; NO<sub>2</sub>: dióxido de nitrógeno.

La tabla 10 muestra los resultados de las correlaciones lineales entre las concentraciones de contaminantes del aire y los niveles de hormonas tiroideas (TSH, T4L, T3L) en modelos de regresión lineal crudos y ajustados por diversas variables. Los resultados mostraron una correlación negativa pequeña, pero altamente significativa, entre las concentraciones de PM<sub>2.5</sub> y los niveles de T4L y T3L, que se mantuvo después del ajuste de los datos. En el modelo completamente ajustado, hubo una reducción de 0,5 y 0,9 % en los niveles de T4L y T3L por cada aumento de IQR en PM<sub>2.5</sub> (4,86  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ). Los modelos se ejecutaron nuevamente después de la exclusión de posibles valores atípicos en la escala logarítmica sin cambios significativos en los resultados. No hubo asociaciones entre el NO<sub>2</sub> y los niveles de hormonas tiroideas.

**Tabla 10: Asociación entre la concentración de contaminantes ambientales ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )**

**y perfil tiroideo (TSH, T4L y T3L)**

	TSH		T4L		T3L	
	% cambio (95% CI)	p	% cambio (95% CI)	p	% cambio (95% CI)	p
PM <sub>2.5</sub>						
Crudo	0.2 (-0.8. 1.2)	0.767	-0.5 (-0.7.-0.3)	<0.001	-0.7 (-1.0. -0.5)	<0.001
Multivariante	0.2 (-0.8. 1.3)	0.664	-0.5 (-0.8.-0.8)	<0.001	-0.9 (-1.2. -0.7)	<0.001
NO <sub>2</sub>						
Crudo	-0.3 (-1.1. 0.4)	0.403	-0.2 (-0.4. 0.0)	0.067	-0.1 (-0.3. 0.1)	0.234
Multivariante	-0.5 (-1.3. 0.4)	0.278	-0.2 (-0.4. 0.0)	0.118	-0.1 (-0.3. 0.1)	0.367

PM<sub>2.5</sub>: partículas con un diámetro aerodinámico inferior a 2,5 micras; NO<sub>2</sub>: dióxido de nitrógeno

% de cambios y valores p calculados mediante regresión lineal por rango intercuartílico (IQR) de aumento de las concentraciones de contaminantes atmosféricos (PM<sub>2.5</sub>: 4,86  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ , NO<sub>2</sub>: 12,62  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ). #Modelo multivariante: Ajustado a edad, sexo, yodo urinario, IMC, nivel educativo, hábito tabáquico y temperatura ambiente.

La tabla 11 muestra los OR crudos y ajustados para presentar niveles altos de TSH (>P95), bajos de T4L ( $\leq p5$ ) y bajos de T3L ( $\leq p5$ ) por cada aumento de IQR (intervalo intercuartílico) en las concentraciones de contaminantes atmosféricos. Hubo una asociación significativa entre las concentraciones de PM 2.5 y las probabilidades de presentar niveles más bajos de T4L [OR 1,30 (1,08-1,57) p=0,006] y T3L [OR 1,34 (1,11-1,62) p=0,002] por cada aumento de IQR en PM<sub>2.5</sub> (4,86  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ). Nuevamente, la asociación se mantuvo después del ajuste multivariado. También hubo una asociación recíproca entre las concentraciones de PM<sub>2.5</sub> y la probabilidad de presentar niveles elevados de TSH que alcanzó significación estadística tras el ajuste multivariado [OR 1,24 (1,01-

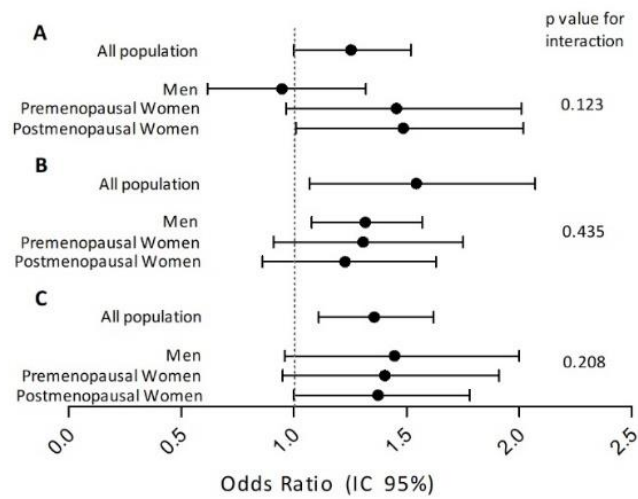
1,52) p=0,043]. Al igual que en el modelo lineal, no hubo asociación entre concentración de NO<sub>2</sub> en el aire y niveles de hormona tiroidea en este modelo.

**Tabla 11: Odds ratio (OR) para la presencia de TSH alta, T4L baja y T3L baja acorde a los contaminantes ambientales.**

	TSH>4.66 μUI/mL (p95)			T4L≤11.97 pmol/L (p5)			T3L≤3.93 pmol/L (p5)		
	OR	CI 95%	p	OR	CI 95%	p	OR	CI 95%	p
<i>PM<sub>2.5</sub></i>									
Crudo	1.20	0.99-1.45	0.060	1.30	1.08-1.57	0.006	1.34	1.11-1.62	0.002
Multivariante	1.24	1.01-1.52	0.043	1.25	1.02-1.54	0.032	1.48	1.19-1.84	<0.001
<i>NO<sub>2</sub></i>									
Crudo	1.13	0.98-1.31	0.094	1.12	0.97-1.29	0.122	1.02	0.88-1.19	0.797
Multivariante	1.13	0.97-1.32	0.115	1.15	0.99-1.35	0.074	1.00	0.84-1.18	0.997

PM<sub>2.5</sub>: partículas con un diámetro aerodinámico inferior a 2,5 micras; NO<sub>2</sub>: dióxido de nitrógeno. Las OR, el IC del 95% y los valores de p se calcularon mediante regresión logística por aumento del rango intercuartílico (IQR) en las concentraciones de contaminantes atmosféricos (PM<sub>2.5</sub>: 4,86 μg/m<sup>3</sup>, NO<sub>2</sub>: 12,62 μg/m<sup>3</sup>). #Modelo multivariante: Ajustado a edad, sexo, yodo urinario, IMC, nivel educativo, hábito tabáquico y temperatura ambiente.

La figura 7 muestra los resultados de los análisis de regresión logística entre exposiciones a PM<sub>2.5</sub> y niveles altos de TSH (>P95), T4L bajos (≤p5) y T3L bajos (≤p5) en diferentes subgrupos de población. Aunque hubo algunas pequeñas diferencias entre los grupos, no se observó una heterogeneidad significativa en los resultados entre los grupos estudiados (hombres, mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas).



**Figura 7: Resultados de los análisis de regresión logística entre exposiciones a PM<sub>2,5</sub> y TSH elevada ( $p > 95$ ) (A), T4L baja ( $p \leq 5$ ) (B) y T3L baja ( $p \leq 5$ ) (C) en diferentes subgrupos de población.**

## DISCUSIÓN

### Temperatura ambiental y Diabetes Mellitus

Los resultados de este estudio epidemiológico muestran una asociación positiva entre la temperatura ambiental y las medidas del metabolismo de la glucosa, así como la prevalencia de prediabetes, diabetes y resistencia a la insulina en adultos españoles, que se mantuvo tras el ajuste por múltiples variables demográficas y de estilo de vida, IMC y altura geográfica.

Aunque nuestros resultados no pueden interpretarse como causales, la persistencia de una asociación tras el ajuste por mediciones de actividad física y el IMC nos lleva a plantear la hipótesis de que el posible mecanismo explicativo de esta asociación podría basarse en diferencias en la actividad del tejido adiposo marrón sensibles a cambios en la temperatura ambiente. De hecho, es bien sabido que las temperaturas ambiente más frías estimulan metabolismo del tejido adiposo marrón(6–8,11–13). Dado que este tejido es capaz de consumir grandes cantidades de glucosa y lípidos(14), su activación no sólo podría aumentar el gasto energético, sino también mejorar la homeostasis de la glucosa y la resistencia a la insulina.

Lee et al. en un estudio de "prueba de concepto", demostraron que la aclimatación en una instalación de investigación con temperatura controlada, era capaz de modular la actividad el tejido adiposo marrón de forma reversible y aumentaba la termogénesis inducida por la dieta y la sensibilidad a la insulina postprandial de cinco hombres sanos, sin pérdida significativa de peso(16). En consecuencia, Chondronikola et al. estudiaron a siete hombres con tejido adiposo marrón detectable y cinco con tejido adiposo no detectable en condiciones de termo neutralidad y tras una exposición prolongada al frío (5-8 h) y demostraron que la exposición aumentaba de forma significativa el gasto energético en reposo, la eliminación de glucosa, la oxidación de la glucosa plasmática y la sensibilidad a la insulina sólo en el grupo TAM-positivo(17). Iwen et al. expusieron a 15 hombres sanos a la termo neutralidad (22°C) y a frío moderado (18,06 °C). La captación periférica de glucosa y la sensibilidad a la insulina mejoraron significativamente en ~20% (18) en el grupo expuesto a frío

moderado. Hansen et al. informaron de un aumento de la sensibilidad periférica a la insulina del 43% en ocho personas con diabetes tipo 2 tras 10 días de aclimatación al frío (14-15°C) mientras que el peso corporal se mantuvo sin cambios (14).

Estos datos apoyan firmemente que la exposición moderada al frío puede ejercer efectos antidiabéticos en humanos a través de la activación de la actividad del TAM.

Nuestros resultados apoyan la hipótesis de que una menor exposición al frío podría asociarse a un mayor riesgo de disglucemia y resistencia a la insulina a nivel poblacional, incluso tras controlar otros factores demográficos, de estilo de vida y de adiposidad. Llama la atención la magnitud de la asociación de la que informamos en nuestro estudio (un aumento de casi el 40% en la OR de prediabetes y diabetes y alrededor de un 25% de aumento de la OR de resistencia a la insulina en sujetos expuestos al cuartil de temperatura más cálido(17,4-21,3°C) en comparación con el de referencia (10,0-14,0°C). La magnitud de esta asociación se relaciona con la eliminación de glucosa y la sensibilidad a la insulina de la glucosa y la sensibilidad a la insulina tras la aclimatación al frío en estudios experimentales previos (14,16–18).

Además del TAM, la actividad física podría ser otro mediador potencial en la asociación. De hecho, investigaciones anteriores han demostrado que la actividad física se ve influida por las características físicas del entorno (121). Aunque en general se ha observado una correlación positiva entre temperatura exterior y la actividad física, también se ha reconocido que el calor extremo es un fuerte factor disuasorio de las actividades al aire libre(121). La proporción de población sedentaria en nuestro estudio fue claramente mayor en el cuartil de temperaturas más cálidas (55,2%) en el que se registran habitualmente temperaturas medias  $>25^{\circ}$  y máximas  $>30^{\circ}$  durante los meses de verano (21). Esto podría haber llevado a un comportamiento más sedentario, aunque la influencia de otros factores culturales y/o educativos (además de la temperatura ambiente) en estas diferencias no se puede descartar. El efecto de este factor como mediador en la asociación entre temperatura y diabetes

parece, sin embargo, ser mínimo en vista de las pequeñas modificaciones de los resultados tras el ajuste de los datos para las mediciones de la actividad física.

También se ha descrito una relación negativa entre la temperatura ambiente y la ingesta de alimentos, al menos en modelos animales (122). Los resultados del cuestionario alimentario de nuestro estudio no mostraron diferencias con respecto a la adherencia a una dieta mediterránea en los grupos, por lo que al menos podemos confirmar que la composición de la dieta era muy similar. Cabe destacar que este factor, en todo caso, habría contrarrestado el efecto de la temperatura ambiente en los resultados de la diabetes.

Por último, el aumento progresivo de la prevalencia de sujetos con antecedentes familiares de diabetes en función de la temperatura (tabla 2) podría incluso indicar una influencia genética en la asociación. Según la hipótesis del gen del clima frío, la adaptación al frío crónico en poblaciones antiguas puede haber dado lugar a una combinación de genes para proporcionar una ventaja de supervivencia, y también puede haber proporcionado una menor susceptibilidad a la DM tipo 2 y otras enfermedades metabólicas (123,124). Un informe reciente ha relacionado la región FTO (que alberga la asociación genética más fuerte con la obesidad y la diabetes) con el pardeamiento de los adipocitos blancos y la termogénesis en humanos (125), por lo que no puede descartarse la hipótesis genética. No disponemos de datos que confirmen o rechacen esta hipótesis, pero sería necesario realizar más estudios para profundizar en el conocimiento de estas asociaciones.

Se revisaron estudios epidemiológicos previos entre la temperatura y los resultados de la diabetes y encontramos dos informes recientes con resultados coincidentes con nuestros datos. Speakman et al. utilizaron datos de obesidad y diabetes en los condados de Estados Unidos y los compararon con datos de temperatura ambiental. La temperatura ambiente media explicaba el 5,7% de la variación espacial de la obesidad y el 29,6% de la variación espacial de la prevalencia de la diabetes de tipo 2. Incluso tras ajustar por obesidad, pobreza y etnia, la temperatura ambiente explicaba el 12,4% de la variación en la prevalencia de diabetes tipo 2 (126). Así mismo, Blauw et al. examinaron la

asociación entre la temperatura exterior y la incidencia de diabetes en EE. UU, así como la prevalencia de intolerancia a la glucosa en todo el mundo. Los resultados mostraron que, por cada aumento de 1 °C en la temperatura, la incidencia de diabetes ajustado por edad aumentaba en 0,314 (IC 95%: 0,194- 0,434) por 1000. Del mismo modo, la prevalencia mundial de intolerancia a la glucosa aumentó un 0,170% (IC del 95%: 0,107- 0,234%). Estas asociaciones persistieron tras el ajuste por obesidad(9).

### Material particulado e hipertensión arterial

Encontramos una asociación positiva entre las concentraciones de PM (tanto PM<sub>10</sub> como PM<sub>2.5</sub>) y la incidencia de hipertensión tras un seguimiento medio de 7,4 años. La asociación se mantuvo después del análisis ponderado multivariable de los datos, mostrando un efecto dosis respuesta significativo que fue consistente en varios subgrupos.

Hasta donde sabemos, este informe proporciona los primeros datos sobre el impacto de los contaminantes atmosféricos en la hipertensión en España desde la perspectiva de un estudio nacional, mientras que la evidencia anterior se había limitado a estudios locales (70), también incluidos en un estudio multicéntrico(65). En el estudio del Grupo de Investigación del Registro Cardíaco de Girona (REGICOR) realizado en 2014, se incluyeron 3836 participantes de la ciudad de Girona, se demostró que el aumento de 10 µg/m<sup>3</sup> de NO<sub>2</sub> se asociaba a un aumento de 1.34mmHg (0.14-2.55) de presión arterial sistólica.(70). En el estudio multicéntrico de Fuks, el REGICOR incluyó 1931 personas sin hipertensión arterial, se realizó seguimiento durante 5.7+- 0.6 años, con una media de exposición a PM<sub>2.5</sub> de 15+-1.6. El riesgo relativo de presentar hipertensión arterial asociado a la exposición de PM<sub>2.5</sub> fue de 1.16 (0.80-1.69) (65).

Nuestros datos son consistentes con una gran cantidad de evidencia que sugiere que la contaminación del aire puede contribuir a la patogénesis de la hipertensión, destacando el metaanálisis de Yang et al, en el que se incluyen 100 estudios, se observa asociación a la exposición a largo plazo a PM<sub>2.5</sub> con

hipertensión (OR 1,05 1,01-1,09) y de PM<sub>10</sub>, PM<sub>2.5</sub> y NO<sub>2</sub> con el aumento de presión diastólica. (61). También respalda que el componente de partículas de la contaminación del aire es la amenaza más importante para el sistema cardiovascular (30,37).

En este sentido, aunque las asociaciones previas entre la exposición a contaminantes gaseosos y la hipertensión han mostrado algunas discrepancias, la mayoría de los estudios que informan sobre la exposición a largo plazo a PM y la hipertensión incidente han informado asociaciones positivas que son consistentes con nuestros hallazgos. (62–69)

Curiosamente, estas asociaciones ahora se han observado en estudios de países con concentraciones relativamente bajas de PM de América del Norte (promedio PM<sub>2.5</sub> de 10.7 µg/m<sup>3</sup> (63) , 13.9 µg/m<sup>3</sup> (64) y 13.2 µg/m<sup>3</sup> (66) y Europa, ( media de PM<sub>2.5</sub> entre 6,6 y 15 µg/m<sup>3</sup> (65) y 10,8 µg/m<sup>3</sup> en el presente estudio), y también en regiones altamente contaminadas de Asia (media de PM<sub>2.5</sub> 26,5 µg/m<sup>3</sup> (67) , 77,7 µg/m<sup>3</sup> (68) y 92,1 µg/m<sup>3</sup> (69) ) . Esto sugiere fuertemente que la relación entre las exposiciones a PM y el desarrollo de hipertensión es probablemente un fenómeno general en diferentes poblaciones y amplios rangos de contaminación. De hecho, la mayor incidencia de hipertensión que describimos en nuestro estudio ocurre dentro de los rangos de concentración de PM<sub>10</sub> y PM<sub>2.5</sub> que están muy por debajo de los valores objetivo de la Directiva Europea de Calidad del Aire Ambiental existente (PM<sub>10</sub> < 40 µg/m<sup>3</sup> y PM<sub>2.5</sub> < 25 µg /m<sup>3</sup> ) (34).

Por el contrario, nuestros resultados están en línea y refuerzan la validez de las concentraciones máximas anuales para la protección de la salud sugeridas por la OMS en 2005 (PM<sub>10</sub> < 20 µg/m<sup>3</sup> y PM<sub>2.5</sub> < 10 µg/m<sup>3</sup>) y en 2021 ( PM<sub>10</sub> < 15 µg/m<sup>3</sup> y PM<sub>2.5</sub> < 5 µg/m<sup>3</sup>) (33).

Estudios controlados en humanos han confirmado resultados observacionales que muestran que la inhalación aguda de partículas concentradas puede desencadenar un aumento rápido y sostenido de la presión arterial (127). Además, el uso de filtración de aire para reducir las concentraciones de PM ha

demostrado efectos rápidos en la reducción de la presión arterial, lo que respalda aún más esta relación biológica (128–130).

### Material particulado y disfunción tiroidea

Encontramos asociaciones negativas significativas entre las exposiciones a  $PM_{2.5}$  y los niveles de hormona tiroidea, mientras que las exposiciones a  $NO_2$  no se asociaron con ningún cambio en la función tiroidea.

Estos hallazgos están en línea con estudios previos que sugieren que la contaminación del aire podría afectar la función tiroidea en mujeres embarazadas y recién nacidos (96–102), y también en la población adulta en general (103–105). De hecho, nuestros datos coinciden casi por completo con los de los estudios al principio del embarazo realizados por Zhao et al (96) y Ghassabian et al (98), que muestran asociaciones significativas entre la exposición a  $PM_{2.5}$  y mayores probabilidades de hipotiroxinemia materna. Otros estudios en muestras de población general también han mostrado una asociación negativa entre  $PM_{2.5}$  y los niveles de T4L y T3L (105) mientras que en el estudio reciente de Kim et al (104) en una muestra nacional de adultos coreanos, hubo una asociación entre  $NO_2$  y CO y una concentración reducida de T4L, pero esta asociación no se observó con  $PM_{10}$ . Además, Zaccarelli-Marino et al (103) informaron que las probabilidades de hipotiroidismo tendían a aumentar cuando aumentaban las concentraciones de  $NO_2$ , CO y compuestos orgánicos volátiles (COV), mientras que este patrón no se observaba para  $PM_{10}$  y  $SO_2$ . Cabe señalar que tanto Kim et al (104) como Zaccarelli-Marino et al (103) no incluyeron exposiciones a  $PM_{2.5}$  en sus estimaciones.

Curiosamente, como se sugiere en otros estudios (98) nuestros hallazgos también indican que las asociaciones de la exposición a la contaminación del aire con la función tiroidea pueden ocurrir dentro de rangos de concentración de  $PM_{2.5}$  relativamente bajos. De nuevo hay que destacar que la asociación que describimos en nuestro estudio ocurre dentro de rangos de concentración de

exposición que están muy por debajo de los valores objetivos de la Directiva Europa de Calidad del Aire Ambiental (34)

Los mecanismos subyacentes de esta asociación siguen sin estar claros. La alteración endocrina del tiroides podría ser una posibilidad. El eje tiroideo es un objetivo principal de los compuestos disruptores endocrinos en todos los niveles (131). Aunque, hasta donde sabemos, no hay evidencia concluyente que vincule los contaminantes del aire con la alteración de la tiroides, los datos experimentales han demostrado que estos compuestos pueden interferir con otros receptores nucleares, como la señalización del receptor de estrógeno (132). Otro mecanismo potencial podría estar relacionado con el estrés oxidativo y la respuesta inflamatoria, secundaria a la inhalación de contaminantes del aire. De hecho, el estrés oxidativo y la activación de la señalización proinflamatoria son características de los mecanismos fisiopatológicos subyacentes a los efectos sistémicos mediados por la contaminación del aire. (37) Por ejemplo, el hecho de que la glándula tiroides puede ser dañada por OS se ha demostrado en estudios de exceso de yodo (133). Curiosamente, otro tercer mecanismo potencial de estas asociaciones podría ser una respuesta adaptativa. Es bien sabido que las hormonas tiroideas regulan el estrés oxidativo y aumentan la generación de especies reactivas de oxígeno al promover la fosforilación oxidativa (134). IL6, entre otras citocinas, induce estrés oxidativo y se ha demostrado que induce la supresión del eje hipotálamo-pituitario y suprime la generación de T3 por las desyodasas D1 y D2, en el contexto de un síndrome “eutiroideo enfermo” (133). De acuerdo con esto, los niveles más bajos de hormona tiroidea podrían interpretarse como un mecanismo compensatorio para amortiguar el daño de las especies reactivas de oxígeno causadas por los contaminantes del aire.

Finalmente, debido a la naturaleza observacional de las asociaciones y la falta de estudios toxicológicos, actualmente no podemos explicar el espectro completo de los mecanismos subyacentes a estas asociaciones que justifica la realización de más estudios al respecto.

## LIMITACIONES

### Generales

La principal limitación radica en la naturaleza-observacional de los análisis, por lo que no podemos establecer asociaciones causales ni excluir confusión residual.

### Específicas

#### Exposición a la contaminación de aire y temperatura

Utilizamos mediciones ambientales al aire libre modeladas en las direcciones residenciales de los participantes como un indicador de la exposición a la contaminación del aire, mientras que no se disponía de información sobre los patrones de tiempo-actividad o sobre las concentraciones de PM en el interior. Sin embargo, esta es una limitación común para la mayoría de los estudios que evalúan los efectos de la contaminación del aire en la salud y, de hecho, las guías de calidad del aire se centran en la contaminación del aire ambiental (exterior) para sus recomendaciones (33).

Los datos de temperatura son de temperatura ambiental, sin conocer la temperatura en el interior de las viviendas.

Las concentraciones de partículas y la temperatura se han medido de forma anual, no pudiéndose estudiar ventanas de tiempo más estrechas.

#### PM e HTA

En primer lugar, el tamaño de nuestra muestra es relativamente pequeño, lo que puede afectar la precisión de las estimaciones. Debido al diseño experimental, el tiempo desde el evento hasta el resultado no estuvo disponible para el análisis. Por lo tanto, utilizamos modelos de regresión logística para calcular las razones de probabilidad ajustadas, que se sabe que sobrestiman los riesgos relativos (135)

En segundo lugar, los mapas de ruido españoles a nivel nacional tampoco están disponibles en la actualidad, por lo que no pudimos ajustar nuestros análisis por ruido ambiental. Sin embargo, aunque

la exposición prolongada al ruido se ha relacionado con hipertensión incidente en algunos estudios (65,84) los resultados han sido inconsistentes (136). Además, las asociaciones entre PM e hipertensión en los estudios transversales (72,137) y longitudinales (62,64) no han cambiado sustancialmente después del ajuste por ruido.

## FORTALEZAS

### Generales

A destacar, en nuestros estudios hemos podido utilizar datos a nivel individual sobre peso, IMC, glucosa en ayunas, glucosa plasmática a las 2horas, insulina, tensión arterial, evaluación completa de la función tiroidea en todos los sujetos (TSH, T4L, T3L, Ac TPO) y una serie de factores demográficos y de estilo de vida que nos permitieron realizar un ajuste multivariante robusto de los datos.

Nuestra perspectiva a nivel nacional nos permite extrapolar nuestros resultados más ampliamente que los estudios locales o regionales, lo que aumenta la importancia para la salud pública de los hallazgos.

### Específicas

#### Material particulado e hipertensión arterial

Mediciones de la presión arterial de cada participante tanto en el estudio basal como en el seguimiento que nos ha permitido identificar los casos de hipertensión diagnosticados y no diagnosticados.

#### Material particulado y función tiroidea

Análisis de datos de subgrupos como hombres o mujeres posmenopáusicas, mientras que la mayoría de los datos anteriores se basaron en mujeres embarazadas o en la población general

## CONCLUSIONES

Nuestro estudio apoya la hipótesis del impacto que tienen las condiciones ambientales (temperatura y contaminantes) sobre el sistema endocrino y en la salud en general

Existe una asociación entre el aumento de la temperatura ambiental y la prevalencia de disglucemia y resistencia a la insulina en la población adulta española, de forma que una menor exposición al frío podría estar asociada con un mayor riesgo de alteraciones metabólicas

Existe una asociación entre la concentración de partículas en el aire y la incidencia de hipertensión en la población adulta española,

Existe una relación entre la concentración de partículas del aire con los marcadores de disfunción tiroidea en la misma población.

El estudio de las enfermedades endocrinas y metabólicas debe verse en el contexto de interacciones de nuestros sistemas biológicos con factores relacionados con el estilo de vida y las condiciones ambientales

En este sentido nuestros resultados refuerzan la necesidad de mejorar la calidad del aire y mitigar los efectos del cambio climático en la medida de lo posible para reducir el riesgo de patología endocrino-metabólica en nuestra población

## BIBLIOGRAFÍA

1. Stewart PM, Mirmira RG, Kaiser UB, Editor-in-Chief and Deputy Editors, The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. Environmental Pollution, Climate Change, and a Critical Role for the Endocrinologist. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 27 de octubre de 2021;dgab721.
2. Cuschieri S, Calleja Agius J. The interaction between diabetes and climate change – A review on the dual global phenomena. Early Human Development. abril de 2021;155:105220.
3. Dain K, Hadley L. Diabetes and climate change—Two interconnected global challenges. Diabetes Research and Clinical Practice. agosto de 2012;97(2):337-9.
4. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. Diabetes Research and Clinical Practice. enero de 2022;183:109119.
5. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. Diabetologia. enero de 2012;55(1):88-93.
6. Cold-Activated Brown Adipose Tissue in Healthy Men. n engl j med. 2009;
7. Virtanen KA, Lidell ME, Orava J, Heglind M, Westergren R, Niemi T, et al. Functional Brown Adipose Tissue in Healthy Adults. N Engl J Med. 9 de abril de 2009;360(15):1518-25.
8. Saito M, Okamatsu-Ogura Y, Matsushita M, Watanabe K, Yoneshiro T, Nio-Kobayashi J, et al. High Incidence of Metabolically Active Brown Adipose Tissue in Healthy Adult Humans. Diabetes. julio de 2009;58(7):1526-31.
9. Blauw LL, Aziz NA, Tannemaat MR, Blauw CA, de Craen AJ, Pijl H, et al. Diabetes incidence and glucose intolerance prevalence increase with higher outdoor temperature. BMJ Open Diab Res Care. febrero de 2017;5(1):e000317.
10. Cypess AM, Williams G, Goldfine AB, Tseng YH, Kolodny GM. Identification and Importance of Brown Adipose Tissue in Adult Humans. The New England Journal of Medicine. 2009;
11. Chen KY, Brychta RJ, Linderman JD, Smith S, Courville A, Dieckmann W, et al. Brown Fat Activation Mediates Cold-Induced Thermogenesis in Adult Humans in Response to a Mild Decrease in Ambient Temperature. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 1 de julio de 2013;98(7):E1218-23.
12. van der Lans AAJJ, Hoeks J, Brans B, Vijgen GHEJ, Visser MGW, Vosselman MJ, et al. Cold acclimation recruits human brown fat and increases nonshivering thermogenesis. J Clin Invest. 1 de agosto de 2013;123(8):3395-403.
13. Yoneshiro T, Aita S, Matsushita M, Kayahara T, Kameya T, Kawai Y, et al. Recruited brown adipose tissue as an antiobesity agent in humans. J Clin Invest. 1 de agosto de 2013;123(8):3404-8.
14. Hanssen MJW, Hoeks J, Brans B, van der Lans AAJJ, Schaart G, van den Driessche JJ, et al. Short-term cold acclimation improves insulin sensitivity in patients with type 2 diabetes mellitus. Nat Med. agosto de 2015;21(8):863-5.
15. Stanford KI, Middelbeek RJW, Townsend KL, An D, Nygaard EB, Hitchcox KM, et al. Brown adipose tissue regulates glucose homeostasis and insulin sensitivity. J Clin Invest. 2 de enero de 2013;123(1):215-23.

16. Lee P, Smith S, Linderman J, Courville AB, Brychta RJ, Dieckmann W, et al. Temperature-Acclimated Brown Adipose Tissue Modulates Insulin Sensitivity in Humans. *Diabetes*. 1 de noviembre de 2014;63(11):3686-98.
17. Chondronikola M, Volpi E, Børsheim E, Porter C, Annamalai P, Enerbäck S, et al. Brown Adipose Tissue Improves Whole-Body Glucose Homeostasis and Insulin Sensitivity in Humans. *Diabetes*. 1 de diciembre de 2014;63(12):4089-99.
18. Iwen KA, Backhaus J, Cassens M, Waltl M, Hedesan OC, Merkel M, et al. Cold-Induced Brown Adipose Tissue Activity Alters Plasma Fatty Acids and Improves Glucose Metabolism in Men. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1 de noviembre de 2017;102(11):4226-34.
19. Semenza J. Excess hospital admissions during the July 1995 heat wave in Chicago. *American Journal of Preventive Medicine*. mayo de 1999;16(4):269-77.
20. Kenny GP, Sigal RJ, McGinn R. Body temperature regulation in diabetes. *Temperature*. 2 de enero de 2016;3(1):119-45.
21. Edwards P, Roberts I. Population adiposity and climate change. *International Journal of Epidemiology*. 1 de agosto de 2009;38(4):1137-40.
22. Valdés S, Maldonado-Araque C, García-Torres F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, et al. Ambient temperature and prevalence of obesity in the Spanish population: The Di@bet.es study: Ambient Temperature and Obesity. *Obesity*. noviembre de 2014;22(11):2328-32.
23. Bolinches CG. elDiario.es. 2023 [citado 20 de noviembre de 2023]. El otro efecto del Ozempic y el Wegovy: «adelgaza» las ventas de Nestlé, Pepsico o Carlsberg. Disponible en: [https://www.eldiario.es/economia/efecto-ozempic-wegovy-adelgaza-ventas-nestle-pepsico-carlsberg\\_1\\_10655264.html](https://www.eldiario.es/economia/efecto-ozempic-wegovy-adelgaza-ventas-nestle-pepsico-carlsberg_1_10655264.html)
24. Zilbermint M. Diabetes and climate change. *Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives*. 2 de septiembre de 2020;10(5):409-12.
25. Adger N, Aggarwal P, Agrawala S, Alcamo J, Allali A, Arnell N, et al. Corrections made as of 13 April 2007. Note: text, table and figures given here are final but subject to checking and copy- editing and editorial adjustments to figures.
26. Friel S, Dangour AD, Garnett T, Lock K, Chalabi Z, Roberts I, et al. Public health benefits of strategies to reduce greenhouse-gas emissions: food and agriculture. *The Lancet*. diciembre de 2009;374(9706):2016-25.
27. WHO clinical consortium on healthy ageing 2020: report of consortium meeting, held virtually, 18-19 November 2020 [Internet]. [citado 21 de abril de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240041196>
28. Landrigan PJ, Fuller R, Acosta NJR, Adeyi O, Arnold R, Basu N (Nil), et al. The Lancet Commission on pollution and health. *The Lancet*. febrero de 2018;391(10119):462-512.
29. Krzyzanowski M, Apte JS, Bonjour SP, Brauer M, Cohen AJ, Prüss-Ustun AM. Air Pollution in the Mega-cities. *Curr Envir Health Rpt*. septiembre de 2014;1(3):185-91.
30. Cosselman KE, Navas-Acien A, Kaufman JD. Environmental factors in cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*. noviembre de 2015;12(11):627-42.

31. Brook RD, Rajagopalan S, Pope CA, Brook JR, Bhatnagar A, Diez-Roux AV, et al. Particulate Matter Air Pollution and Cardiovascular Disease: An Update to the Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. junio de 2010;121(21):2331-78.
32. World Health Organization, editor. Air quality guidelines: global update 2005: particulate matter, ozone, nitrogen dioxide, and sulfur dioxide. Copenhagen, Denmark: World Health Organization; 2006. 484 p.
33. WHO global air quality guidelines: particulate matter (PM2.5 and PM10), ozone, nitrogen dioxide, sulfur dioxide and carbon monoxide [Internet]. [citado 6 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240034228>
34. Directive 2008/50/EC of the European Parliament and of the Council of 21 May 2008 on ambient air quality and cleaner air for Europe [Internet]. OJ L may 21, 2008. Disponible en: <http://data.europa.eu/eli/dir/2008/50/oj/eng>
35. Samoli E, Analitis A, Touloumi G, Schwartz J, Anderson HR, Sunyer J, et al. Estimating the Exposure–Response Relationships between Particulate Matter and Mortality within the APHEA Multicity Project. *Environmental Health Perspectives*. enero de 2005;113(1):88-95.
36. European Environment Agency’s home page [Internet]. [citado 6 de noviembre de 2023]. Disponible en: [https://www.eea.europa.eu/en?size=n\\_10\\_n&filters%5B0%5D%5Bfield%5D=readingTime&filters%5B0%5D%5Btype%5D=any&filters%5B0%5D%5Bvalues%5D%5B0%5D%5Bname%5D=All&filters%5B0%5D%5Bvalues%5D%5B0%5D%5BrangeType%5D=fixed&filters%5B1%5D%5Bfield%5D=issued.date&filters%5B1%5D%5Btype%5D=any&filters%5B1%5D%5Bvalues%5D%5B0%5D=Last%20%20years&filters%5B2%5D%5Bfield%5D=language&filters%5B2%5D%5Btype%5D=any&filters%5B2%5D%5Bvalues%5D%5B0%5D=en](https://www.eea.europa.eu/en?size=n_10_n&filters%5B0%5D%5Bfield%5D=readingTime&filters%5B0%5D%5Btype%5D=any&filters%5B0%5D%5Bvalues%5D%5B0%5D%5Bname%5D=All&filters%5B0%5D%5Bvalues%5D%5B0%5D%5BrangeType%5D=fixed&filters%5B1%5D%5Bfield%5D=issued.date&filters%5B1%5D%5Btype%5D=any&filters%5B1%5D%5Bvalues%5D%5B0%5D=Last%20%20years&filters%5B2%5D%5Bfield%5D=language&filters%5B2%5D%5Btype%5D=any&filters%5B2%5D%5Bvalues%5D%5B0%5D=en)
37. Rajagopalan S, Al-Kindi SG, Brook RD. Air Pollution and Cardiovascular Disease. *Journal of the American College of Cardiology*. octubre de 2018;72(17):2054-70.
38. Rao X, Zhong J, Brook RD, Rajagopalan S. Effect of Particulate Matter Air Pollution on Cardiovascular Oxidative Stress Pathways. *Antioxidants & Redox Signaling*. 20 de marzo de 2018;28(9):797-818.
39. Araujo JA, Nel AE. Particulate matter and atherosclerosis: role of particle size, composition and oxidative stress. *Part Fibre Toxicol*. 2009;6(1):24.
40. Daiber A, Oelze M, Steven S, Kröller-Schön S, Münzel T. Taking up the cudgels for the traditional reactive oxygen and nitrogen species detection assays and their use in the cardiovascular system. *Redox Biology*. agosto de 2017;12:35-49.
41. Miyata R, van Eeden SF. The innate and adaptive immune response induced by alveolar macrophages exposed to ambient particulate matter. *Toxicology and Applied Pharmacology*. diciembre de 2011;257(2):209-26.
42. Shoенfelt J, Mitkus RJ, Zeisler R, Spatz RO, Powell J, Fenton MJ, et al. Involvement of TLR2 and TLR4 in inflammatory immune responses induced by fine and coarse ambient air particulate matter. *Journal of Leukocyte Biology*. 30 de abril de 2009;86(2):303-12.
43. Miller MR, Raftis JB, Langrish JP, McLean SG, Samutrtai P, Connell SP, et al. Inhaled Nanoparticles Accumulate at Sites of Vascular Disease. *ACS Nano*. 23 de mayo de 2017;11(5):4542-52.
44. Block ML, Elder A, Auten RL, Bilbo SD, Chen H, Chen JC, et al. The outdoor air pollution and brain health workshop. *NeuroToxicology*. octubre de 2012;33(5):972-84.



45. Pöschl U, Shiraiwa M. Multiphase Chemistry at the Atmosphere–Biosphere Interface Influencing Climate and Public Health in the Anthropocene. *Chem Rev.* 27 de mayo de 2015;115(10):4440-75.
46. Kampfrath T, Maiseyeu A, Ying Z, Shah Z, Deiuliis JA, Xu X, et al. Chronic Fine Particulate Matter Exposure Induces Systemic Vascular Dysfunction via NADPH Oxidase and TLR4 Pathways. *Circ Res.* 18 de marzo de 2011;108(6):716-26.
47. Rao X, Zhong J, Maiseyeu A, Gopalakrishnan B, Villamena FA, Chen LC, et al. CD36-Dependent 7-Ketocholesterol Accumulation in Macrophages Mediates Progression of Atherosclerosis in Response to Chronic Air Pollution Exposure. *Circ Res.* 10 de octubre de 2014;115(9):770-80.
48. Cherng TW, Paffett ML, Jackson-Weaver O, Campen MJ, Walker BR, Kanagy NL. Mechanisms of Diesel-Induced Endothelial Nitric Oxide Synthase Dysfunction in Coronary Arterioles. *Environmental Health Perspectives.* enero de 2011;119(1):98-103.
49. Sun Q, Yue P, Ying Z, Cardounel AJ, Brook RD, Devlin R, et al. Air Pollution Exposure Potentiates Hypertension Through Reactive Oxygen Species-Mediated Activation of Rho/ROCK. *ATVB.* octubre de 2008;28(10):1760-6.
50. Wold LE, Ying Z, Hutchinson KR, Velten M, Gorr MW, Velten C, et al. Cardiovascular Remodeling in Response to Long-Term Exposure to Fine Particulate Matter Air Pollution. *Circ: Heart Failure.* julio de 2012;5(4):452-61.
51. Hazari MS, Haykal-Coates N, Winsett DW, Krantz QT, King C, Costa DL, et al. TRPA1 and Sympathetic Activation Contribute to Increased Risk of Triggered Cardiac Arrhythmias in Hypertensive Rats Exposed to Diesel Exhaust. *Environ Health Perspect.* julio de 2011;119(7):951-7.
52. Ying Z, Xu X, Bai Y, Zhong J, Chen M, Liang Y, et al. Long-Term Exposure to Concentrated Ambient PM<sub>2.5</sub> Increases Mouse Blood Pressure through Abnormal Activation of the Sympathetic Nervous System: A Role for Hypothalamic Inflammation. *Environmental Health Perspectives.* enero de 2014;122(1):79-86.
53. Münzel T, Sørensen M, Gori T, Schmidt FP, Rao X, Brook FR, et al. Environmental stressors and cardio-metabolic disease: part II—mechanistic insights. *Eur Heart J.* 26 de julio de 2016;ehw294.
54. Lucking AJ, Lundback M, Mills NL, Faratian D, Barath SL, Pourazar J, et al. Diesel exhaust inhalation increases thrombus formation in man. *European Heart Journal.* 2 de diciembre de 2008;29(24):3043-51.
55. Jacobs L, Emmerechts J, Mathieu C, Hoylaerts MF, Fierens F, Hoet PH, et al. Air Pollution–Related Prothrombotic Changes in Persons with Diabetes. *Environmental Health Perspectives.* febrero de 2010;118(2):191-6.
56. Rajagopalan S, Brook RD. Air Pollution and Type 2 Diabetes. *Diabetes.* 1 de diciembre de 2012;61(12):3037-45.
57. Miller DB, Ghio AJ, Karoly ED, Bell LN, Snow SJ, Madden MC, et al. Ozone Exposure Increases Circulating Stress Hormones and Lipid Metabolites in Humans. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 de junio de 2016;193(12):1382-91.
58. Breton CV, Marsit CJ, Faustman E, Nadeau K, Goodrich JM, Dolinoy DC, et al. Small-Magnitude Effect Sizes in Epigenetic End Points are Important in Children’s Environmental Health Studies: The Children’s Environmental Health and Disease Prevention Research Center’s Epigenetics Working Group. *Environmental Health Perspectives.* abril de 2017;125(4):511-26.

59. TaRGET II Consortium, Wang T, Pehrsson EC, Purushotham D, Li D, Zhuo X, et al. The NIEHS TaRGET II Consortium and environmental epigenomics. *Nat Biotechnol.* marzo de 2018;36(3):225-7.
60. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, et al. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension.* diciembre de 2003;42(6):1206-52.
61. Yang BY, Qian Z, Howard SW, Vaughn MG, Fan SJ, Liu KK, et al. Global association between ambient air pollution and blood pressure: A systematic review and meta-analysis. *Environmental Pollution.* abril de 2018;235:576-88.
62. Coogan PF, White LF, Jerrett M, Brook RD, Su JG, Seto E, et al. Air Pollution and Incidence of Hypertension and Diabetes Mellitus in Black Women Living in Los Angeles. *Circulation.* 14 de febrero de 2012;125(6):767-72.
63. Chen H, Burnett RT, Kwong JC, Villeneuve PJ, Goldberg MS, Brook RD, et al. Spatial Association Between Ambient Fine Particulate Matter and Incident Hypertension. *Circulation.* 4 de febrero de 2014;129(5):562-9.
64. Zhang Z, Laden F, Forman JP, Hart JE. Long-Term Exposure to Particulate Matter and Self-Reported Hypertension: A Prospective Analysis in the Nurses' Health Study. *Environ Health Perspect.* septiembre de 2016;124(9):1414-20.
65. Fuks KB, Weinmayr G, Basagaña X, Gruzieva O, Hampel R, Oftedal B, et al. Long-term exposure to ambient air pollution and traffic noise and incident hypertension in seven cohorts of the European study of cohorts for air pollution effects (ESCAPE). *Eur Heart J.* 24 de octubre de 2016;ehw413.
66. Honda T, Eliot MN, Eaton CB, Whitsel E, Stewart JD, Mu L, et al. Long-term exposure to residential ambient fine and coarse particulate matter and incident hypertension in post-menopausal women. *Environment International.* agosto de 2017;105:79-85.
67. Zhang Z, Guo C, Lau AKH, Chan TC, Chuang YC, Lin C, et al. Long-Term Exposure to Fine Particulate Matter, Blood Pressure, and Incident Hypertension in Taiwanese Adults. *Environ Health Perspect.* 16 de enero de 2018;126(1):017008.
68. Huang K, Yang X, Liang F, Liu F, Li J, Xiao Q, et al. Long-Term Exposure to Fine Particulate Matter and Hypertension Incidence in China: The China-PAR Cohort Study. *Hypertension.* junio de 2019;73(6):1195-201.
69. Prabhakaran D, Mandal S, Krishna B, Magsumbol M, Singh K, Tandon N, et al. Exposure to Particulate Matter Is Associated With Elevated Blood Pressure and Incident Hypertension in Urban India. *Hypertension.* octubre de 2020;76(4):1289-98.
70. Foraster M, Basagaña X, Aguilera I, Rivera M, Agis D, Bouso L, et al. Association of Long-Term Exposure to Traffic-Related Air Pollution with Blood Pressure and Hypertension in an Adult Population-Based Cohort in Spain (the REGICOR Study). *Environ Health Perspect.* abril de 2014;122(4):404-11.
71. Menéndez E, Delgado E, Fernández-Vega F, Prieto MA, Bordiú E, Calle A, et al. Prevalencia, diagnóstico, tratamiento y control de la hipertensión arterial en España. Resultados del estudio Di@bet.es. *Rev Esp Cardiol.* 1 de junio de 2016;69(6):572-8.
72. Sørensen M, Hjortebjerg D, Eriksen KT, Ketznel M, Tjønneland A, Overvad K, et al. Exposure to long-term air pollution and road traffic noise in relation to cholesterol: A cross-sectional study. *Environment International.* diciembre de 2015;85:238-43.

73. Shanley RP, Hayes RB, Cromar KR, Ito K, Gordon T, Ahn J. "Particulate Air Pollution and Clinical Cardiovascular Disease Risk Factors": *Epidemiology*. noviembre de 2015;1.
74. Yitshak Sade M, Kloog I, Liberty IF, Schwartz J, Novack V. The Association Between Air Pollution Exposure and Glucose and Lipids Levels. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. junio de 2016;101(6):2460-7.
75. Bell G, Mora S, Greenland P, Tsai M, Gill E, Kaufman JD. Association of Air Pollution Exposures With High-Density Lipoprotein Cholesterol and Particle Number: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *ATVB*. mayo de 2017;37(5):976-82.
76. Yang BY, Bloom MS, Markevych I, Qian Z (Min), Vaughn MG, Cummings-Vaughn LA, et al. Exposure to ambient air pollution and blood lipids in adults: The 33 Communities Chinese Health Study. *Environment International*. octubre de 2018;119:485-92.
77. Gaio V, Roquette R, Dias CM, Nunes B. Ambient air pollution and lipid profile: Systematic review and meta-analysis. *Environmental Pollution*. noviembre de 2019;254:113036.
78. Kim JS, Chen Z, Alderete TL, Toledo-Corral C, Lurmann F, Berhane K, et al. Associations of air pollution, obesity and cardiometabolic health in young adults: The Meta-AIR study. *Environment International*. diciembre de 2019;133:105180.
79. McGuinn LA, Schneider A, McGarrah RW, Ward-Caviness C, Neas LM, Di Q, et al. Association of long-term PM2.5 exposure with traditional and novel lipid measures related to cardiovascular disease risk. *Environment International*. enero de 2019;122:193-200.
80. Wu X (May), Broadwin R, Basu R, Malig B, Ebisu K, Gold EB, et al. Associations between fine particulate matter and changes in lipids/lipoproteins among midlife women. *Science of The Total Environment*. marzo de 2019;654:1179-86.
81. Gui ZH, Yang BY, Zou ZY, Ma J, Jing J, Wang HJ, et al. Exposure to ambient air pollution and blood lipids in children and adolescents: A national population based study in China. *Environmental Pollution*. noviembre de 2020;266:115422.
82. Mao S, Li S, Wang C, Liu Y, Li N, Liu F, et al. Is long-term PM1 exposure associated with blood lipids and dyslipidemias in a Chinese rural population? *Environment International*. mayo de 2020;138:105637.
83. Mao S, Chen G, Liu F, Li N, Wang C, Liu Y, et al. Long-term effects of ambient air pollutants to blood lipids and dyslipidemias in a Chinese rural population. *Environmental Pollution*. enero de 2020;256:113403.
84. Shin W young, Kim J ha, Lee G, Choi S, Kim SR, Hong YC, et al. Exposure to ambient fine particulate matter is associated with changes in fasting glucose and lipid profiles: a nationwide cohort study. *BMC Public Health*. diciembre de 2020;20(1):430.
85. Kim HJ, Kwon H, Yun JM, Cho B, Park JH. Interaction between visceral adiposity and ambient air pollution on LDL cholesterol level in Korean adults. *Int J Obes*. marzo de 2021;45(3):547-54.
86. Li J, Yao Y, Xie W, Wang B, Guan T, Han Y, et al. Association of long-term exposure to PM2.5 with blood lipids in the Chinese population: Findings from a longitudinal quasi-experiment. *Environment International*. junio de 2021;151:106454.
87. Wang L, Chen G, Pan Y, Xia J, Chen L, Zhang X, et al. Association of long-term exposure to ambient air pollutants with blood lipids in Chinese adults: The China Multi-Ethnic Cohort study. *Environmental Research*. junio de 2021;197:111174.

88. Zhang K, Wang H, He W, Chen G, Lu P, Xu R, et al. The association between ambient air pollution and blood lipids: A longitudinal study in Shijiazhuang, China. *Science of The Total Environment*. enero de 2021;752:141648.
89. Kim KN, Ha B, Seog W, Hwang IU. Long-term exposure to air pollution and the blood lipid levels of healthy young men. *Environment International*. marzo de 2022;161:107119.
90. Pichler G, Amigo N, Tellez-Plaza M, Pardo-Cea MA, Dominguez-Lucas A, Marrachelli VG, et al. LDL particle size and composition and incident cardiovascular disease in a South-European population: The Horteiga-Liposcale Follow-up Study. *International Journal of Cardiology*. agosto de 2018;264:172-8.
91. Wurtz P, Raiko JR, Magnussen CG, Soininen P, Kangas AJ, Tynkkynen T, et al. High-throughput quantification of circulating metabolites improves prediction of subclinical atherosclerosis. *European Heart Journal*. 2 de septiembre de 2012;33(18):2307-16.
92. Mora S, Buring JE, Ridker PM. Discordance of Low-Density Lipoprotein (LDL) Cholesterol With Alternative LDL-Related Measures and Future Coronary Events. *Circulation*. 4 de febrero de 2014;129(5):553-61.
93. Tehrani DM, Zhao Y, Blaha MJ, Mora S, Mackey RH, Michos ED, et al. Discordance of Low-Density Lipoprotein and High-Density Lipoprotein Cholesterol Particle Versus Cholesterol Concentration for the Prediction of Cardiovascular Disease in Patients With Metabolic Syndrome and Diabetes Mellitus (from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis [MESA]). *The American Journal of Cardiology*. junio de 2016;117(12):1921-7.
94. Urbina EM, McCoy CE, Gao Z, Khoury PR, Shah AS, Dolan LM, et al. Lipoprotein particle number and size predict vascular structure and function better than traditional lipids in adolescents and young adults. *Journal of Clinical Lipidology*. julio de 2017;11(4):1023-31.
95. Martínez-Hervas S, Carmena R, Ascaso JF, Real JT, Masana L, Catalá M, et al. Prevalence of plasma lipid abnormalities and its association with glucose metabolism in Spain: The di@bet.es study. *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis*. 1 de mayo de 2014;26(3):107-14.
96. Zhao Y, Cao Z, Li H, Su X, Yang Y, Liu C, et al. Air pollution exposure in association with maternal thyroid function during early pregnancy. *Journal of Hazardous Materials*. abril de 2019;367:188-93.
97. Wang X, Liu C, Zhang M, Han Y, Aase H, Villanger GD, et al. Evaluation of Maternal Exposure to PM<sub>2.5</sub> and Its Components on Maternal and Neonatal Thyroid Function and Birth Weight: A Cohort Study. *Thyroid*. agosto de 2019;29(8):1147-57.
98. Ghassabian A, Pierotti L, Basterrechea M, Chatzi L, Estarlich M, Fernández-Somoano A, et al. Association of Exposure to Ambient Air Pollution With Thyroid Function During Pregnancy. *JAMA Netw Open*. 16 de octubre de 2019;2(10):e1912902.
99. Janssen BG, Saenen ND, Roels HA, Madhloum N, Gyselaers W, Lefebvre W, et al. Fetal Thyroid Function, Birth Weight, and *in Utero* Exposure to Fine Particle Air Pollution: A Birth Cohort Study. *Environmental Health Perspectives*. abril de 2017;125(4):699-705.
100. Howe CG, Eckel SP, Habre R, Girguis MS, Gao L, Lurmann FW, et al. Association of Prenatal Exposure to Ambient and Traffic-Related Air Pollution With Newborn Thyroid Function: Findings From the Children's Health Study. *JAMA Netw Open*. 14 de septiembre de 2018;1(5):e182172.

101. Shang L, Huang L, Yang W, Qi C, Yang L, Xin J, et al. Maternal exposure to PM<sub>2.5</sub> may increase the risk of congenital hypothyroidism in the offspring: a national database based study in China. *BMC Public Health*. diciembre de 2019;19(1):1412.
102. Irizar A, Txintxurreta A, Molinuevo A, Jimeno-Romero A, Anabitarte A, Álvarez JI, et al. Association between prenatal exposure to air pollutants and newborn thyroxine (T4) levels. *Environmental Research*. junio de 2021;197:111132.
103. Zaccarelli-Marino MA, Alessi R, Balderi TZ, Martins MAG. Association between the Occurrence of Primary Hypothyroidism and the Exposure of the Population Near to Industrial Pollutants in São Paulo State, Brazil. *IJERPH*. 18 de septiembre de 2019;16(18):3464.
104. Kim HJ, Kwon H, Yun JM, Cho B, Park JH. Association Between Exposure to Ambient Air Pollution and Thyroid Function in Korean Adults. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1 de agosto de 2020;105(8):e2912-20.
105. Zeng Y, He H, Wang X, Zhang M, An Z. Climate and air pollution exposure are associated with thyroid function parameters: a retrospective cross-sectional study. *J Endocrinol Invest*. julio de 2021;44(7):1515-23.
106. Rodondi N, den Elzen WPJ, Bauer DC, Cappola AR, Razvi S, Walsh JP, et al. Subclinical Hypothyroidism and the Risk of Coronary Heart Disease and Mortality. *JAMA*. 22 de septiembre de 2010;304(12):1365.
107. Stamatouli A, Bedoya P, Yavuz S. Hypothyroidism: Cardiovascular Endpoints of Thyroid Hormone Replacement. *Front Endocrinol*. 9 de enero de 2020;10:888.
108. Valdés S, Maldonado-Araque C, Lago-Sampedro A, Lillo JA, Garcia-Fuentes E, Perez-Valero V, et al. Population-Based National Prevalence of Thyroid Dysfunction in Spain and Associated Factors: Di@bet.es Study. *Thyroid*. febrero de 2017;27(2):156-66.
109. Schröder H, Fitó M, Estruch R, Martínez-González MA, Corella D, Salas-Salvadó J, et al. A Short Screener Is Valid for Assessing Mediterranean Diet Adherence among Older Spanish Men and Women. *The Journal of Nutrition*. junio de 2011;141(6):1140-5.
110. CUESTIONARIO INTERNACIONAL DE ACTIVIDAD FÍSICA (IPAQ) [Internet]. Disponible en: [https://www.juntadeandalucia.es/export/drupaljda/salud\\_5af95872aeaa7\\_cuestionario\\_actividad\\_fisica\\_ipaq.pdf](https://www.juntadeandalucia.es/export/drupaljda/salud_5af95872aeaa7_cuestionario_actividad_fisica_ipaq.pdf)
111. Matthews DR, Hosker JR, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and  $\beta$ -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man.
112. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med*. julio de 1998;15(7):539-53.
113. Benotti J, Benotti N. Protein-Bound Iodine, Total Iodine, and Butanol-extractable Iodine by Partial Automation. *Clinical Chemistry*. 1 de agosto de 1963;9(4):408-16.
114. Meteorología AE de. Agencia Estatal de Meteorología - AEMET. Gobierno de España [Internet]. [citado 6 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://www.aemet.es/es/portada>
115. Menut L, Bessagnet B, Khvorostyanov D, Beekmann M, Blond N, Colette A, et al. CHIMERE 2013: a model for regional atmospheric composition modelling. *Geosci Model Dev*. 22 de julio de 2013;6(4):981-1028.

116. Vivanco MG, Palomino I, Vautard R, Bessagnet B, Martín F, Menut L, et al. Multi-year assessment of photochemical air quality simulation over Spain. *Environmental Modelling & Software*. enero de 2009;24(1):63-73.
117. Vivanco MG, Azula O, Palomino I, Martín F. Evaluating the Impact of Resolution on the Predictions of an Air Quality Model over Madrid Area (Spain). En: Murgante B, Borruso G, Lapucci A, editores. *Geocomputation, Sustainability and Environmental Planning [Internet]*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2011 [citado 15 de febrero de 2023]. p. 145-62. (Kacprzyk J. *Studies in Computational Intelligence*; vol. 348). Disponible en: [http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-19733-8\\_9](http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-19733-8_9)
118. Martín F, Palomino I, Vivanco MG. Combination of measured and modelling data in air quality assessment in Spain. *IJEP*. 2012;49(1/2):36.
119. Calidad del aire [Internet]. [citado 6 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://www.miteco.gob.es/es/calidad-y-evaluacion-ambiental/temas/atmosfera-y-calidad-del-aire/calidad-del-aire.html>
120. WMA - The World Medical Association-Declaración de Helsinki de la AMM – Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos [Internet]. [citado 6 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://www.wma.net/es/polices-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>
121. Ouellet V, Labbé SM, Blondin DP, Phoenix S, Guérin B, Haman F, et al. Brown adipose tissue oxidative metabolism contributes to energy expenditure during acute cold exposure in humans. *J Clin Invest*. 1 de febrero de 2012;122(2):545-52.
122. Tucker P, Gilliland J. The effect of season and weather on physical activity: A systematic review. *Public Health*. 1 de diciembre de 2007;121(12):909-22.
123. Ridgers ND, Salmon J, Timperio A. Too hot to move? Objectively assessed seasonal changes in Australian children's physical activity. *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity*. 19 de junio de 2015;12(1):77.
124. Suwanapaporn P, Chaiyabutr N, Thammacharoen S. A low degree of high ambient temperature decreased food intake and activated median preoptic and arcuate nuclei. *Physiology & Behavior*. 1 de noviembre de 2017;181:16-22.
125. Fridlyand LE, Philipson LH. Cold climate genes and the prevalence of type 2 diabetes mellitus. *Medical Hypotheses*. 1 de enero de 2006;67(5):1034-41.
126. Speakman JR, Heidari-Bakavoli S. Type 2 diabetes, but not obesity, prevalence is positively associated with ambient temperature. *Sci Rep*. 1 de agosto de 2016;6:30409.
127. Cosselman KE, M. Krishnan R, Oron AP, Jansen K, Peretz A, Sullivan JH, et al. Blood Pressure Response to Controlled Diesel Exhaust Exposure in Human Subjects. *Hypertension*. mayo de 2012;59(5):943-8.
128. Shi J, Lin Z, Chen R, Wang C, Yang C, Cai J, et al. Cardiovascular Benefits of Wearing Particulate-Filtering Respirators: A Randomized Crossover Trial. *Environmental Health Perspectives*. febrero de 2017;125(2):175-80.
129. Morishita M, Adar SD, D'Souza J, Ziemba RA, Bard RL, Spino C, et al. Effect of Portable Air Filtration Systems on Personal Exposure to Fine Particulate Matter and Blood Pressure Among Residents in a Low-Income Senior Facility: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 1 de octubre de 2018;178(10):1350.

130. Chen R, Zhao A, Chen H, Zhao Z, Cai J, Wang C, et al. Cardiopulmonary Benefits of Reducing Indoor Particles of Outdoor Origin. *Journal of the American College of Cardiology*. junio de 2015;65(21):2279-87.
131. Köhrle J, Frädlich C. Thyroid hormone system disrupting chemicals. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. septiembre de 2021;35(5):101562.
132. Klein GP, Hodge EM, Diamond ML, Yip A, Dann T, Stern G, et al. Gas-Phase Ambient Air Contaminants Exhibit Significant Dioxin-like and Estrogen-like Activity *in Vitro*. *Environ Health Perspect*. mayo de 2006;114(5):697-703.
133. Mancini A, Di Segni C, Raimondo S, Olivieri G, Silvestrini A, Meucci E, et al. Thyroid Hormones, Oxidative Stress, and Inflammation. *Mediators of Inflammation*. 2016;2016:1-12.
134. Sinha RA, Singh BK, Zhou J, Wu Y, Farah BL, Ohba K, et al. Thyroid hormone induction of mitochondrial activity is coupled to mitophagy via ROS-AMPK-ULK1 signaling. *Autophagy*. 3 de agosto de 2015;11(8):1341-57.
135. Schmidt CO, Kohlmann T. When to use the odds ratio or the relative risk? *Int J Public Health*. 2008;53(3):165-7.
136. van Kempen E, Casas M, Pershagen G, Foraster M. WHO Environmental Noise Guidelines for the European Region: A Systematic Review on Environmental Noise and Cardiovascular and Metabolic Effects: A Summary. *Int J Environ Res Public Health*. febrero de 2018;15(2):379.
137. Fuks KB, Weinmayr G, Foraster M, Dratva J, Hampel R, Houthuijs D, et al. Arterial Blood Pressure and Long-Term Exposure to Traffic-Related Air Pollution: An Analysis in the European Study of Cohorts for Air Pollution Effects (ESCAPE). *Environ Health Perspect*. septiembre de 2014;122(9):896-905.

## ANEXOS

### Fuentes de financiación

-PI20/01322 Valor predictivo de los miRNA séricos en el desarrollo de enfermedades

metabólicas y su relación con el grado de exposición a partículas y otros contaminantes del aire.

Proyectos de Investigación en Salud (FIS).

Entidad de financiación: Instituto de Salud Carlos III

Fecha de inicio-fin: 01/01/2021 - 31/12/2023

Cuantía total: 125.840 €

- PI17/02136 Polución del aire y riesgo de diabetes en población adulta española.

Efecto mediador de los miRNA. Estudio di@bet.es Proyectos de Investigación en Salud (FIS).

Entidad de financiación: Instituto de Salud Carlos III

Fecha de inicio-fin: 01/01/2018 - 30/12/2020

Cuantía total: 113.200 €

### Artículos publicados

Sergio Valdés; **Viyey Doulatram Gamgaram**; Ana Lago; Francisca García Torres; Rocío Badía Guillen; Gabriel Olveira; Albert Goday; Alfonso Calle Pascual; Luis Castaño; Conxa Castell; Elías Delgado; Edelmiro Menéndez; Josep Franch Nadal; Sonia Gaztambide; Joan Girbés; Ramón Gomis; Emilio Ortega; José L Galán García; Gabriel Aguilera Venegas; Federico Soriguer. Ambient temperature and prevalence of diabetes and insulin resistance in the Spanish population: Di@bet.es study. European Journal of Endocrinology. 180 - 5, pp. 275 - 282. DOI: 10.1530/EJE-18-0818

**Doulatram-Gamgaram V.**; Valdés S.; Maldonado-Araque C.; Lago-Sampedro A.; Badía-Guillén R.; García-Escobar E.; García-Serrano S.; García-Vivanco M.; Garrido J.L.; Theobald M.R.; Gil V.;

Martín-Llorente F.; Calle-Pascual A.; Bordiu E.; Castaño L.; Delgado E.; Franch-Nadal J.; Chaves F.J.; Montanya E.; Galán-García J.L.; Aguilera-Venegas G.; Soriguer F.; Rojo-Martínez G. Association between long term exposure to particulate matter and incident hypertension in Spain. Scientific Reports. 11, 2021. DOI: 10.1038/s41598-021-99154-7

Valdes, Sergio; **Doulatram-Gamgaram, Viyey**; Maldonado-Araque, Cristina; Lago-Sampedro, Ana; Garcia-Escobar, Eva; Garcia-Serrano, Sara; Garcia-Vivanco, Marta; Garrido Juan, Luis; Richard Theobald, Mark; Gil, Victoria; Martin-Llorente, Fernando; Ocon, Pilar; Calle-Pascual, Alfonso; Castaño, Luis; Delgado, Elias; Menendez, Edelmiro; Franch-Nadal, Josep; Gaztambide, Sonia; Girbes, Joan; Javier Chaves, F.; Galan-Garcia, Jose L.; Aguilera-Venegas, Gabriel; Gutierrez-Repiso, Carolina; Carlos Fernandez-Garcia, Jose; Colomo, Natalia; Soriguer, Federico; Garcia-Fuentes, Eduardo; Rojo-Martinez, Gemma. Ambient air pollution and thyroid function in Spanish adults. A nationwide population-based study (Di@bet.es study). Environmental Health. 21, 2022. DOI: 10.1186/s12940-022-00889-1

### Comunicaciones a congresos

Título del trabajo: Air pollution and incidence of hypertension in spanish adults.Di@betes study.

Nombre del congreso: 22nd European Congress Endocrinology

Fecha de celebración: 05/09/2020

Fecha de finalización: 09/09/2020

Entidad organizadora: European Society Endocrinology

Sergio Valdés Hernández; Viyey Kishore Doulatram Gamgaram; Cristina Maldonado Araque; Ana Lago Sampedro; Fernando Martín Llorente; Marta García Vivanco; Alfonso Calle Pascual; Luis Castaño; Elías Delgado; Josep French-Nadal; Eduard Montanya.

Título del trabajo: Temperatura ambiente y prevalencia de diabetes en población adulta española.

Estudio di@betes

Nombre del congreso: 59º Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición 2017

Fecha de celebración: 18/10/2017

Fecha de finalización: 20/10/2017

Entidad organizadora: SEEN

S Valdés; C Maldonado Araque; V Doulatram; A Goday; A Calle; L Castaño; E Delgado; J Franch Nadal; F Soriguer.

Título del trabajo: Contaminación del aire y función tiroidea en población adulta española. estudio [di@bet.es](mailto:di@bet.es)

Nombre del congreso: 62º Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición 2021

Fecha de celebración: 13/10/2021

Fecha de finalización: 15/10/2021

Entidad organizadora: SEEN

S. Valdés V. Doulatram-Gamgaram, C. Maldonado-Araque, M. García-Vivanco, F. Martín-Llorente, A. Calle-Pascual, L. Castaño, E. Delgado, J. Franch-Nadal y G. Rojo-Martínez

#### Referencias bibliográficas

**1- Sergio Valdés; Viyey Doulatram Gamgaram;** Ana Lago; Francisca García Torres; Rocío Badía Guillen; Gabriel Olveira; Albert Goday; Alfonso Calle Pascual; Luis Castaño; Conxa Castell; Elías Delgado; Edelmiro Menéndez; Josep Franch Nadal; Sonia Gaztambide; Joan Girbés; Ramón Gomis; Emilio Ortega; José L Galán García; Gabriel Aguilera Venegas; Federico Soriguer. Ambient temperature and prevalence of diabetes and insulin resistance in the Spanish population: Di@bet.es study. European Journal of Endocrinology. 180 - 5, pp. 275 - 282. DOI: 10.1530/EJE-18-0818

**Objective:** The activity of brown adipose tissue is sensitive to changes in ambient temperature. A lower exposure to cold could result in an increased risk of developing diabetes at population level, although this factor has not yet been sufficiently studied.

**Design:** We studied 5072 subjects, participants in a national, cross-sectional population-based study representative of the Spanish adult population (Di@bet.es study). All subjects underwent a clinical, demographic and lifestyle survey, a physical examination and blood sampling (75 g oral glucose tolerance test). Insulin resistance was estimated with the homeostasis model assessment (HOMA-IR). The mean annual temperature (°C) in each individual municipality was collected from the Spanish National Meteorology Agency.

**Results:** Linear regression analysis showed a significant positive association between mean annual temperature and fasting plasma glucose ( $\beta$ : 0.087,  $P < 0.001$ ), 2 h plasma glucose ( $\beta$ : 0.049,  $P = 0.008$ ) and HOMA-IR ( $\beta$ : 0.046,  $P = 0.008$ ) in multivariate adjusted models. Logistic regression analyses controlled by multiple socio-demographic variables, lifestyle, adiposity (BMI) and geographical elevation showed increasing odds ratios for prediabetes (WHO 1999), ORs 1, 1.26 (0.95-1.66), 1.08 (0.81-1.44) and 1.37 (1.01-1.85)  $P$  for trend = 0.086, diabetes (WHO 1999) ORs 1, 1.05 (0.79-1.39), 1.20 (0.91-1.59) and 1.39 (1.02-1.90)  $P = 0.037$ , and insulin resistance (HOMA-IR  $\geq 75$ th percentile of the non-diabetic population): ORs 1, 1.03 (0.82-1.30), 1.22 (0.96-1.55), 1.26 (0.98-1.63) ( $P$  for trend = 0.046) as the mean annual temperature (into quartiles) rose.

**Conclusions:** Our study reports an association between ambient temperature and the prevalence of dysglycemia and insulin resistance in Spanish adults, consistent with the hypothesis that a lower exposure to cold could be associated with a higher risk of metabolic derangements.

**2- Doulatram-Gamgaram V.;** Valdés S.; Maldonado-Araque C.; Lago-Sampedro A.; Badía-Guillén R.; García-Escobar E.; García-Serrano S.; García-Vivanco M.; Garrido J.L.; Theobald M.R.; Gil V.; Martín-Llorente F.; Calle-Pascual A.; Bordiu E.; Castaño L.; Delgado E.; Franch-Nadal J.; Chaves F.J.; Montanya E.; Galán-García J.L.; Aguilera-Venegas G.; Soriguer F.; Rojo-Martínez G.

Association between long term exposure to particulate matter and incident hypertension in Spain. Scientific Reports. 11, 2021. DOI: 10.1038/s41598-021-99154-7

Exposure to air particulate matter has been linked with hypertension and blood pressure levels. The metabolic risks of air pollution could vary according to the specific characteristics of each area, and has not been sufficiently evaluated in Spain.

We analyzed 1103 individuals, participants in a Spanish nationwide population based cohort study (di@bet.es), who were free of hypertension at baseline (2008–2010) and completed a follow-up exam of the cohort (2016–2017). Cohort participants were assigned air pollution concentrations for particulate matter < 10  $\mu\text{m}$  (PM10) and < 2.5  $\mu\text{m}$  (PM2.5) during follow-up (2008–2016) obtained through modeling combined with measurements taken at air quality stations (CHIMERE chemistry-transport model).

Mean and SD concentrations of PM10 and PM2.5 were  $20.17 \pm 3.91 \mu\text{g}/\text{m}^3$  and  $10.83 \pm 2.08 \mu\text{g}/\text{m}^3$  respectively. During follow-up 282 cases of incident hypertension were recorded. In the fully adjusted model, compared with the lowest quartile of PM10, the multivariate weighted ORs (95% CIs) for developing hypertension with increasing PM10 exposures were 0.82 (0.59–1.14), 1.28 (0.93–1.78) and 1.45 (1.05–2.01) in quartile 2, 3 and 4 respectively (p for trend of 0.003). The corresponding weighted ORs according to PM2.5 exposures were 0.80 (0.57–1.13), 1.11 (0.80–1.53) and 1.48 (1.09–2.00) (p for trend 0.004). For each 5- $\mu\text{g}/\text{m}^3$  increment in PM10 and PM2.5 concentrations, the odds for incident hypertension increased 1.22 (1.06–1.41)  $p = 0.007$  and 1.39 (1.07–1.81)  $p = 0.02$  respectively.

In conclusion, our study contributes to assessing the impact of particulate pollution on the incidence of hypertension in Spain, reinforcing the need for improving air quality as much as possible in order to decrease the risk of cardiometabolic disease in the population.

3-Valdes, Sergio; **Doulatram-Gamgaram, Viyey**; Maldonado-Araque, Cristina; Lago-Sampedro, Ana; Garcia-Escobar, Eva; Garcia-Serrano, Sara; Garcia-Vivanco, Marta; Garrido Juan, Luis; Richard Theobald, Mark; Gil, Victoria; Martin-Llorente, Fernando; Ocon, Pilar; Calle-Pascual, Alfonso; Castaño, Luis; Delgado, Elias; Menendez, Edelmiro; Franch-Nadal, Josep; Gaztambide, Sonia; Girbes, Joan; Javier Chaves, F.; Galan-Garcia, Jose L.; Aguilera-Venegas, Gabriel; Gutierrez-Repiso, Carolina; Carlos Fernandez-Garcia, Jose; Colomo, Natalia; Soriguer, Federico; Garcia-Fuentes, Eduardo; Rojo-Martinez, Gemma. Ambient air pollution and thyroid function in Spanish adults. A nationwide population-based study (Di@bet.es study). *Environmental Health*. 21, 2022. DOI: 10.1186/s12940-022-00889-1

**Background:** Recent reports have suggested that air pollution may impact thyroid function, although the evidence is still scarce and inconclusive. In this study we evaluated the association of exposure to air pollutants to thyroid function parameters in a nationwide sample representative of the adult population of Spain.

**Methods:** The Di@bet.es study is a national, cross-sectional, population-based survey which was conducted in 2008-2010 using a random cluster sampling of the Spanish population. The present analyses included 3859 individuals, without a previous thyroid disease diagnosis, and with negative thyroid peroxidase antibodies (TPO Abs) and thyroid-stimulating hormone (TSH) levels of 0.1-20 mIU/L. Participants were assigned air pollution concentrations for particulate matter  $<2.5\mu\text{m}$  (PM<sub>2.5</sub>) and Nitrogen Dioxide (NO<sub>2</sub>), corresponding to the health examination year, obtained by means of modeling combined with measurements taken at air quality stations (CHIMERE chemistry-transport model). TSH, free thyroxine (FT<sub>4</sub>), free triiodothyronine (FT<sub>3</sub>) and TPO Abs concentrations were analyzed using an electrochemiluminescence immunoassay (Modular Analytics E170 Roche).

**Results:** In multivariate linear regression models, there was a highly significant negative correlation between PM2.5 concentrations and both FT4 ( $p<0.001$ ), and FT3 levels ( $p<0.001$ ). In multivariate logistic regression, there was a significant association between PM2.5 concentrations and the odds of presenting high TSH [OR 1.24 (1.01-1.52)  $p=0.043$ ], lower FT4 [OR 1.25 (1.02-1.54)  $p=0.032$ ] and low FT3 levels [1.48 (1.19-1.84)  $p=<0.001$ ] per each IQR increase in PM2.5 (4.86  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ). There was no association between NO2 concentrations and thyroid hormone levels. No significant heterogeneity was seen in the results between groups of men, pre-menopausal and post-menopausal women.

**Conclusions:** Exposures to PM2.5 in the general population were associated with mild alterations in thyroid function.