

Calidad del hueso en mujeres de edad mediana con hipertiroidismo subclínico farmacológico

Bone quality in middle age women presenting with pharmacological subclinical hyperthyroidism

Daysi Antonia Navarro Despaigne

Especialista de II Grado en Endocrinología. Investigadora y Profesora Titular del Instituto Nacional de Endocrinología. La Habana, Cuba.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: las hormonas tiroideas en niveles suprafisiológicos y el hipoestrinismo son factores que pueden inducir baja masa ósea.

OBJETIVO: determinar la calidad de hueso en mujeres en etapa de climaterio que reciben tratamiento con dosis supresivas con hormonas tiroideas.

MÉTODOS: estudio de casos y controles realizado entre marzo de 2006 y diciembre de 2008. Incluye 113 mujeres con edades entre 40-59 años que asisten a la consulta externa de los Institutos Nacionales de Endocrinología y Oncología y Radiobiología, de ellas 43 recibían tratamiento con hormonas tiroideas (grupo estudio) y 70 no (grupo control). Mediante absorciometría dual de rayos x de columna lumbar y antebrazo, se precisó la densidad mineral ósea en g/cm² y el puntaje T, a fin de identificar la presencia de osteopenia o baja masa ósea y osteoporosis.

RESULTADOS: la densidad mineral ósea de columna lumbar y antebrazo fue de 0,9229 vs. 0,8856 ($p>0,05$) y de 0,536 vs. 0,6226 ($p<0,05$) para las pacientes de los grupos de estudio y control. A mayor tiempo de tratamiento con hormonas tiroideas se encontró menor contenido mineral en ambos sitios anatómicos, aunque la afectación es mayor en antebrazo ($p<0,05$). El riesgo para fractura (osteopenia+osteoporosis) en columna lumbar fue de 44,1 % y de 50 %, y en antebrazo de 44,8 y 42,7 % respectivamente para las mujeres de los grupos de estudio y control ($p>0,05$ entre grupos).

CONCLUSIONES: el uso de hormonas tiroideas en dosis supresiva disminuyó el contenido mineral óseo del antebrazo, sin incrementar el riesgo de fractura.

Palabras clave: Calidad del hueso, masa ósea, hormonas tiroideas, edad mediana, cáncer del tiroides.

ABSTRACT

INTRODUCTION: thyroid hormones at supraphysiological levels and the hypothyroidism are factors that may to induce a low bone mass.

OBJETIVE: to determine the bone quality in climacteric women under treatment with suppressive doses with thyroid hormones.

METHODS: the case-control study conducted between March, 2006 and December, 2008 includes 113 women aged 40-59 seen in external consultation of National Institutes of Endocrinology, Oncology and Radiobiology where 43 of them were under treatment with thyroid hormones (study group) and 70 not (control group). Using dual beam absorptiometry of lumbar spine and the forearm, it was possible to determine the bone mineral density in g/cm² and the T pointing to identify the presence of osteopenia or a low bone mass and osteoporosis.

RESULTS: the bone mineral density of lumbar spine and forearm was of 0,9229 vs. 0,8856 (p<0,05) and of 0,536 vs. 0,6226 (p<0,05) for patients of study group. With treatment using thyroid hormones there was less mineral content in both anatomical sites, although the involvement if greater in the forearm (p<0,05). Fracture risk (osteopenia+osteoporosis) in lumbar spine was of 44,1 % and of 50 % and in the forearm was of 44,8 and 42,7 %, respectively for women from both groups.

CONCLUSIONS: the use of thyroid hormones in suppressive doses decreased the bone mineral content in forearm with no increase of fracture risk.

Key words: Bone quality, bone mass, thyroid hormones, mean age, thyroid cancer.

INTRODUCCIÓN

Osteoporosis significa riesgo aumentado de fractura.¹ Los factores de riesgo para desarrollarla pueden ser no modificables y modificables. Entre los primeros se reportan: la raza (blanca o asiática), el sexo femenino, el envejecimiento y los antecedentes familiares. Entre los segundos están: el bajo peso (<58 Kg), la escasa masa muscular, la menarquia tardía, la menopausia precoz, el sedentarismo y el ejercicio físico intenso si provoca amenorrea, así como afecciones de diferentes órganos y sistemas, y los tratamientos con glucocorticoides, fenitoína y anticoagulantes, entre otros.²

La resistencia del hueso se asocia con la masa ósea, y esta última alcanza su máxima cantidad durante la adolescencia, que tiende a ser menor en la mujer. Durante los primeros 5 años con posterioridad a la menopausia se produce una pérdida rápida del contenido mineral óseo, que en personas susceptibles, pudiera favorecer el desarrollo de osteoporosis.³

Entre los factores endocrinos que intervienen en la fisiología del hueso están: las hormonas tiroideas (HT), que tienen un efecto directo sobre el remodelado óseo al favorecer el reclutamiento, maduración y actividad de osteoblastos y osteoclastos, además inducen cambios en las concentraciones plasmáticas de calcio; y las llamadas hormonas calciotrópicas (paratohormona y hormona vitamina D).^{3,4} Un incremento en los niveles plasmáticos de HT origina aumento en la resorción ósea, en el número y en la velocidad de recambio de las unidades de recambio óseo, y además, reduce el tiempo del ciclo de remodelado en 50 %, todo lo cual, provoca una pérdida neta de hueso mineralizado, cuyo resultado clínico, en presencia de otros factores de riesgo, pudiera provocar un incremento en el riesgo de fractura ósea por fragilidad, es decir, osteoporosis.^{5,6}

En Cuba, el carcinoma diferenciado de células foliculares del tiroides es la neoplasia maligna de origen endocrino más frecuente. Como parte del protocolo terapéutico para esta afección, los pacientes⁷ reciben tratamiento con HT en dosis suficiente para suprimir los niveles plasmáticos de TSH, lo cual los mantiene en situación de hipertiroidismo subclínico de origen farmacológico. En pacientes con enfermedad de Graves o con bocio nodular tóxico y con hipertiroidismo subclínico, se han reportado cambios en la masa ósea que inducen a considerarlos como deletéreos para la masa ósea.⁸⁻¹⁶

Por lo antes expuesto, es posible plantear que las mujeres de edad mediana que reciben tratamiento con dosis supresiva de HT, podrían tener una baja masa ósea, y por tanto, mayor riesgo de osteoporosis. El objetivo de este trabajo es identificar la influencia del tratamiento con dosis farmacológicas de HT, sobre el contenido mineral óseo de mujeres en etapa de climaterio.

MÉTODOS

Se trata de un estudio de casos y controles que se desarrolló entre marzo de 2006 y diciembre de 2008, que incluye 113 mujeres de edad mediana, 43 pacientes (grupo estudio) que reciben tratamiento con dosis supresivas de HT, y 70 mujeres sin disfunción tiroidea (grupo control). Las pacientes fueron seleccionadas entre las que asisten a la consulta de tiroides del Instituto Nacional de Endocrinología (INEN) y del Instituto de Oncología y Radiobiología (INOR), así como también entre las que solicitan atención en la Clínica de Climaterio y Osteoporosis (ClimOs) del INEN. El cálculo del tamaño de muestra se realizó a partir de los supuestos siguientes: por ciento de disminución del contenido mineral óseo (CMO) en pacientes de edad mediana sin disfunción tiroidea 5 %, y con disfunción tiroidea 30 % (34). Nivel de significación (α): 0,05, potencia ($1-\beta$): 85 %, y se obtuvo 40 como el número mínimo de sujetos a incluir en cada uno de los grupos: $n_1=n_2=40$, n (total)=80 sujetos.

Como criterios de inclusión se tuvo en cuenta en el grupo estudio que se tratara de mujeres sin otra enfermedad que afectara la calidad del hueso, con edades comprendidas entre los 40 y 59 años, y con tratamiento con HT en dosis supresivas (2,5 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ de peso) por más de un año, que no emplearan THR con estrógenos, y que se realizaran los estudios correspondientes. En el grupo control se tuvo en cuenta que fueran mujeres con edades entre 40 y 59 años, sin disfunción tiroidea, que no recibieran tratamiento con estrógenos, sin enfermedades que afectaran el hueso, sin menopausia precoz ni quirúrgica, y que se realizaran los estudios correspondientes.

Como criterios de exclusión se contempló que se tratara de pacientes con metástasis de su afección tiroidea, que hayan recibido tratamientos mantenidos (más de 1 año) con glucocorticoides, fenitoína, heparina, furosemida, litio, antiácidos magnesianos o fijadores de fosfatos, quimioterapia, tetraciclinas, agonista y antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas (GNRH); mujeres que presentaran enfermedades crónicas como la insuficiencia renal crónica, la anorexia nerviosa, la tensión psíquica, la hiperprolactinemia, los síndromes de mala absorción, hepatopatías crónicas, la enfermedad de Cushing la insuficiencia suprarrenal, la DM, la acromegalia y la espondilitis anquilosante, así como también a las mujeres embarazadas.

A cada mujer, después de explicársele el objetivo de la investigación y de obtener su consentimiento, se le realizó el interrogatorio y el examen clínico, a fin de obtener los datos necesarios para darle respuesta a los objetivos, y a continuación se la indicó absorciometría dual de rayos x (DXA) que se realizó en el Hospital Ortopédico "Fructuoso Rodríguez", y los huesos evaluados fueron la extremidad distal del antebrazo y la columna lumbar (L1-L4). El resultado se expresó como:

- Puntaje o Score-T se expresó como desviación estándar (DE), y sus resultados, empleando los criterios propuestos por la OMS, permitieron clasificar a las mujeres como mujer sin osteoporosis ante valores mayores a -1,0 DE; mujer con osteopenia o baja masa ósea, si Score-T entre -1 y -2,4 DE; y mujer con osteoporosis, si puntaje T menor de -2,5 DE.
- Densidad mineral ósea (DMO) representa la masa ósea por unidad de tejido del hueso evaluado, se expresa en g/cm².

Se controló la edad actual de la mujer, agrupadas de 40-44, 45-49, 50-54 y 55-59 años, los antecedentes familiares de osteoporosis en familiares de primer grado antes de los 65 años de edad de existir fracturas vertebrales, de cadera o de muñeca no traumáticas (sin otra causa que la justifique), y aspectos de la vida ginecológica como número de embarazos, tiempo de lactancia y etapa del climaterio (mujeres eumenorreicas, en perimenopausia y en posmenopausia, esta última dividida en etapa temprana —primeros 5 años posteriores a la menopausia—, y en etapa tardía —desde 5 años posteriores a la menopausia hasta los 64 años—).¹⁷

Se obtuvo media y DE de las variables cuantitativas y distribuciones de frecuencia entre las cualitativas para establecer diferencias entre grupos, se utilizó las pruebas T de Student y X² respectivamente, empleando valor p<0,05 para establecer diferencias significativas. Se establecieron correlaciones lineales entre: DMO, variables demográficas y clínicas; y dosis de HT expresados en µg/kg de peso, el tiempo de tratamiento y los valores de los resultados de la DMO en columna lumbar y antebrazo.

A las mujeres incluidas en este estudio se les explicaron los objetivos y procedimientos generales de la investigación, así como el principio de la voluntariedad, que les dio el derecho a no continuar en la investigación si así lo desearan. Este estudio no puso en peligro la vida de los pacientes, ni agravó su estado de salud, los exámenes clínicos realizados contribuyeron a conocer mejor su estado de salud y aquellas con resultados patológicos recibieron el tratamiento correspondiente. Las mujeres que se negaron a participar en el estudio recibieron la atención con la misma calidad que se brinda en la ClimOs y en el INOR.

RESULTADOS

Ambos grupos de estudio fueron similares respecto a la edad actual, IMC, y etapas del climaterio (tabla 1). En ella se muestran las principales características de los grupos de mujeres que formaron parte del estudio, y se precisa que no hay diferencias entre estos.

Tabla 1. Características clínicas de las mujeres según grupo de estudio

VARIABLES	Grupo estudio (n=43)	Grupo control (n=70)
Edad (\bar{x})	46,9	48,6
IMC (\bar{x})	28,3	26,8
Edad menarquia (\bar{x})	12,35	12,66
No embarazos (\bar{x})	3,21	1,57*
Color de la piel		
Blanca	74,4 %	71,4 %
Negra	14,0 %	14,3 %
Mestiza	11,6 %	14,3 %
Función ovárica		
Eumenorreica	27,9 %	27,1 %
Perimenopausia	44,1 %	21,4 %
Posmenopausia etapa precoz	7,0 %	18,6 %
Posmenopausia etapa tardía	20,9 %	31,4 %

$p > 0,05$ NS

* $p < 0,05$ sig

Según los valores del puntaje T en el antebrazo 28/43 de las mujeres bajo tratamiento con HT o grupo de estudio, tuvieron calidad ósea normal, lo que ocurrió en 40/70 ($p < 0,05$) de las mujeres del grupo control. No hubo diferencias en la frecuencia entre osteopenia y osteoporosis entre ambos grupos. Por su parte, en la columna lumbar el 50 % de las féminas del grupo control tuvo puntaje T compatible con huesos considerados como normales, lo que ocurrió en el 55,8 % de las mujeres del grupo de estudio, y tampoco hubo diferencias en las frecuencias de osteopenia y osteoporosis ($p > 0,05$) (tabla 2). Se muestra la frecuencia de osteoporosis, osteopenia en la columna lumbar y antebrazo de las pacientes evaluadas, según grupo de estudio y grupo control, y nótese que no hay diferencias entre ambos grupos. Además, se presenta la densidad mineral ósea (DMO) en ambos sitios anatómicos, y se puede apreciar menor masa ósea en el antebrazo de las mujeres bajo tratamiento con HT. En relación con la DMO, las mujeres del grupo de estudio tuvieron menor masa ósea que las del grupo de control en antebrazo.

Tabla 2. Distribución de las pacientes según grupos de estudio, resultado del DXA y región de anatómica evaluada

Calidad del hueso	Grupo estudio (n/%)	Grupo control (n/%)
Antebrazo		
Osteoporosis	6/13,9**	11/15,7
Osteopenia	9/20,9**	19/27,14
Normal	28/65,0**	40/57
Columna lumbar		
Osteoporosis	9/20,9**	14/20
Osteopenia	10/23,2**	21/30
Normal	24/56,**	35/50
DMO		
Columna (x g/cm ²)	0,922±0,12	0,885± 0,16
Antebrazo (x g/cm ²)*	0,531±0,66	0,6226±0,19

**p>0,05 NS

*p< 0,05 sig.

Hubo correlación negativa entre las dosis de HT y DMO en columna lumbar (-0,389, p=0,012 sig), y en antebrazo (-0,262, p=0,90 NS). No se demostró asociación significativa entre el tiempo de uso de HT y la DMO en columna lumbar (0,233, p=0,133) ni en antebrazo (0,065, p=0,677).

DISCUSIÓN

Hoy día se conoce de la presencia de receptores para las HT en el tejido óseo, y que la T3 tiene acciones sobre el remodelado óseo. Por otra parte, los resultados de investigaciones relativas al efecto de la hiperfunción tiroidea como factor de riesgo para fractura por fragilidad muestran resultados contradictorios,^{10-16,18} a pesar de que se conoce que en el curso de un hipertiroidismo es posible perder entre el 5 y 17 % de la masa ósea, la que se puede recuperar una vez logrado el eutiroidismo.¹⁹⁻²¹

En relación con el hipertiroidismo subclínico, estudios descriptivos²² y los metaanálisis realizados por *Uzzan* y otros²³ y por *Farber* y otros,²⁴ permiten señalar que esta condición favorece el desarrollo de baja masa ósea, sobre todo en mujeres posmenopausias. En el grupo de mujeres que formó parte de nuestro estudio no se demostró que el tratamiento con HT produjera mayor frecuencia de osteopenia/osteoporosis, y por tanto, un riesgo aumentado para fractura por fragilidad, aunque sí se encontró disminución del CMO en antebrazo pero no en la columna lumbar, así como asociación negativa entre la dosis de HT con la masa ósea, sin que fuera afectado por el tiempo de su uso, resultados que, en general, son similares a los reportados por *Chen CH* y otros,²⁵ en los que en 69 mujeres bajo tratamiento con levotiroxina por cáncer de tiroides en las que se evaluó la correlación de los niveles de TSH con la densidad mineral ósea, no se consiguió demostrar diferencias entre los grupos; así como en *Heijckaman* y otros,¹³ que reportó 59 pacientes (de ellas 26 peri y 14 posmenopáusicas) que recibieron tratamiento con dosis supresivas de HT (2,2 ug/kg/día), por un tiempo promedio de 5 años, sin encontrar pérdida ósea ni aumento del riesgo de fractura, y también por *Reverter* y otros²⁶ y por *Appetecchid* y otros.²⁷

Una limitación de esta investigación estuvo en la selección de las mujeres que formaron el grupo control, el que si bien fue comparable en la edad actual (edad de

la menarquia y en etapa del climaterio), sin embargo, el lugar donde se realizó su selección (una consulta especializada de climaterio y osteoporosis) podría explicar la relativa alta frecuencia de osteopenia/osteoporosis en ambos grupos. Creemos que de haber realizado dicha selección en la APS tal vez los resultados hubieran sido diferentes, pues, si bien no tenemos referencias relativas a la frecuencia de osteoporosis en Cuba, en un estudio descriptivo transversal realizado en mujeres con edades de entre 40 y 59 años, en el área de salud del policlínico "Héroes del Moncada" del municipio Plaza de la Revolución por *Mayans, Almarales y Navarro* (Mayans G, Almarales C, Navarro D. Factores comunes entre enfermedad periodontal y osteoporosis. Tesis para optar por el título de Especialista de I Grado en Estomatología. Facultad de Estomatología, Ciudad de La Habana; 2006), estas autoras reportaron osteoporosis en el 10 % de las pacientes. Es de destacar que dicha investigación empleó el ultrasonido de calcáneo para evaluar la calidad del hueso.

Investigadores como *Lee WY* y otros,²⁸ *Belaya* y otros²⁹ y *Morris*,³⁰ al igual que nosotros, reportan que en pacientes bajo tratamiento con HT la pérdida del CMO ocurre fundamentalmente en la región cortical del hueso, es decir, en el tercio distal del antebrazo y en la cadera, por lo que en la práctica clínica estas deben ser las regiones que se evalúen cuando se trate de identificar el efecto de las HT sobre el hueso. *Mohamed* y otros,³¹ empleando un modelo matemático, sugieren que el estudio óseo inicial se debería realizar al menos 6 meses después de iniciado el tratamiento con HT.

Estudios realizados en ratas resistentes a la tirotropina (TSH) o a la hormona foliculo estimulante (FSH), sugieren que ambas^{32,33} parecen tener acciones sobre el remodelado óseo, independientemente de los niveles plasmáticos de HT. La TSH intervendría en la formación y supervivencia de los osteoclastos, así como en la diferenciación de osteoblastos, mientras que por su parte la FSH tendría una acción sobre la resorción osteoclástica. Ambas respuestas parecen ser dependientes del factor de necrosis tumoral alfa. Pensamos que la implicación clínica de estos reportes no está bien establecida, pues en general son las mujeres posmenopáusicas (con FSH elevada), con hipertiroidismo de diferente etiología, y por tanto con niveles inhibidos de TSH, entre las que se reporta con mayor frecuencia un mayor riesgo para fractura por fragilidad.⁷⁻¹⁵ Por otra parte, *Li Sun* y otros³³ reportan que tal vez el uso de la TSH recombinante utilizada para establecer el diagnóstico de metástasis en pacientes con carcinoma tiroideo de células foliculares, podría, además, servir para prevenir la pérdida de la masa ósea que se originaría por las dosis de HT que se prescriben en estos pacientes.

En conclusión, no se demostró de manera fehaciente que el uso de HT en dosis farmacológica en la mujer en etapa de climaterio constituya un factor de riesgo para fractura por fragilidad, aunque, como un subgrupo, presentó osteopenia u osteoporosis. Es necesario que se realice una evaluación individual de estas pacientes, a fin de identificar en cuáles se deberá buscar activamente el riesgo de fractura por fragilidad.

Agradecimientos

A las doctoras *Yaneisy Delis Giro* y *Milagros Velasco Mirabal*, del INOR, y a la licenciada *Ángela Tuero Iglesias*, del INEN, por su inestimable cooperación en la realización del presente trabajo. Los resultados que se muestran formaron parte de un Proyecto Ramal.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. National Osteoporosis Foundation. About Osteoporosis: Fast Facts. Vol. 2005. Washington, DC: National Osteoporosis foundation; 2005.p.18-22.
2. Quesada O. Osteoporosis. Fisiopatología. Actualización Periódica. 2005;50:1-10.
3. Sánchez J, Navarro D, Hernández A. Acción fisiopatológica integrada de las hormonas sobre el tejido óseo. Rev Cubana Endocrinol. 2006;17(2). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532006000200005&lng=es&nrm=iso&tlng=es Consultado, 19 de septiembre de 2010.
4. Kisakol G, Kaya A, Gonen S, Tunc R. Bone and calcium metabolism in subclinical autoimmune hyperthyroidism and hypothyroidism. Endocr J. 2003;50:657-61.
5. Larijani B, Gharibdoost F, Pajouhi M, Sadjadi M, Aghkhani S, Eshraghian R. Effects of levothyroxine suppressive therapy on bone mineral density in premenopausal women. Internal Medicine. 2004;29:1-5.
6. Boelaert K, Franklyn JA. Thyroid hormones in health and disease. J Endocrinol. 2005;187:1-15.
7. Valenciaga JL, Galán Y, Turcios S, Navarro D. Cáncer de tiroides en Cuba: estudio de 14 años. Rev Cubana Endocrinol. 2005;(16). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532005000300002&lng=es&nrm=iso Consultado, 19 de septiembre de 2010.
8. Serracleara A, Jódar E, Sarabia F, Hawkins F. Bone mass after long-term euthyroidism in former hyperthyroidism women treated with 131I: Influence of menopausal status. J Clin Densitom. 2001;4:249-55.
9. Jódar E, Martínez G, Azriel S, Hawkins F. Bone mineral density in women patients with L-thyroxine suppressive therapy and Graves disease. Calcif Tissue Int. 2001;69:84-7.
10. Pantazi H, Papapetru PD. Changes in parameters of bone and mineral metabolism during therapy for hiperthyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 2000;88:1099-106.
11. Florkowski CM, Brownlie BE, Elliot JR, Ayling EM, Turner JG. Bone mineral density in patients receiving suppressive doses of thyroxine for thyroid carcinoma. New Zealand Medical Journal. 1993;106:443-4.
12. Gorres G, Kaim A, Otte A, Gotze M, Muller-Brand J. Bone mineral density in patients receiving suppressive doses of thyroxine for differentiated thyroid carcinoma. European J. Nuclear Med. 1996;23:690-2.
13. Heijckmann AC, Hiukberts MS, Geusens P, De Vries J. Hip bone mineral density, bone turnover and risk of fracture in patients on long-term suppressive Lthyroxine therapy for diferenciades thyroid carcinoma. European J. Clin Endocrinol Metab. 2005;153:23-9.

14. Sijanovic S, Karner I. Bone loss in premenopausal women on long-term suppressive therapy thyroid hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;6:3-7.
15. Vestergaard P, Rejnmark L, Weeke J, Mosekilde L. Fracture risk in patients treated for hyperthyroidism. *Thyroid.* 2000;10:341-8.
16. Karner I, Hrgovic Z, Sijanovic S, Bukovic S, Klobucar A. Bone mineral density changes and bone turnover in Thyroid carcinoma patients treated with suppressive doses of thyroxine. *Eur Med Res.* 2005;16:480-8.
17. II Consenso Nacional sobre Climaterio y Osteoporosis. La Habana: Editorial CIMEQ; 2008.p.5-7.
18. Navarro D, Nicolau O. Caracterización clínica y de la respuesta terapéutica en pacientes con riesgo de osteoporosis atendidas en la Clínica de Climaterio y Osteoporosis. *Rev Cubana Endocrinol.* 2005;16(2). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532005000200003&lng=es&nrm=iso Consultado, 19 de septiembre de 2010.
19. Kumeda Y, Inaba M, Tahara H, Kurioka Y, Ishikawa T, Mori H. Persistent increase in bone turnover in Graves's patients with subclinical hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:4157-61
20. Franklyn JA, Betteridge J, Daykin J, Holder R, Oates GD, Parle JV, et al. Long-term thyroxine treatment and bone mineral density. *Lancet.* 1992;340:9-13.
21. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT, Col NF, Cobin RH, et al. Subclinical thyroid disease. Scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA.* 2004;291:228-38.
22. Biondi B, Palmieri EA, Klain M, Schlumberger M, Filetti S, Lombardi G. Subclinical hyperthyroidism clinical features and treatment options. *European J Endocrinol.* 2005;152:1-9.
23. Uzzan B, Campos J, Cucherat M, Nony P, Boissel JP, Perret GY. Effects on bone mass of long-term treatment with thyroid hormones: a meta-analysis. *J Endocrinol.* 1996;81:4278-89.
24. Faber J, Galloe AM. Changes in bone mass during prolonged subclinical hyperthyroidism due to L-thyroxine treatment: a meta-analysis. *European J Endocrinol.* 1994;130:350-6.
25. Chen CH, Chen JF, Yang BY, Liu RT, Tung SC, Chien WY. Bone mineral density in women receiving thyroxine suppressive therapy for differentiated thyroid carcinoma. *J Formos Med Assoc.* 2004;103:442-7.
26. Reverter JL, Holgado S, Alonso N, Salinas I, Granada ML, San Marti A. Lack of deleterious effect on bone mineral density of long-term Thyroxine suppressive therapy for differentiated thyroid carcinoma. *Endocr Relat Cancer.* 2005;12:973-81.
27. Appetecchia M. Effects on bone mineral density by treatment of benign nodular goiter with mildly suppressive doses of L-Thyroxine in a cohort women study. *Horm Res.* 2005;64:293-8.

-
28. Lee WY, Oh KW, Rhee EJ, Jung CH, Kim SW, Yun EJ, et al. Relationship between subclinical thyroid dysfunction and femoral neck bone mineral density in women. *Arch Med Res.* 2006;37:511-6.
29. Belaya ZE, Melnichenko GA, Rozhinskaya LY, Fadeev W, Alekseeva TM, Dorofeeva OK, et al. Subclinical hyperthyroidism of variable etiology and its influence on bone in postmenopausal women. *Hormones (Athens).* 2007;6:62-70.
30. Morris MS. The association between serum thyroid-stimulating hormone in its reference range and bone status in postmenopausal American women. *Bone.* 2007;40:1128-34.
31. Mohammadi B, Haghpanah V, Mohammad S, Larijani B. Modeling the effect of levothyroxine therapy on bone mass density in postmenopausal women: a different approach leads to new inference. *Theoretical Biology and Medical Modeling.* 2007;423:4682-90.
32. Grimnes G, Emaus N, Joakimsen RM, Figenschau Y, Jorde R. The relationship between serum TSH and bone mineral density in men and postmenopausal women: The Tromsø study. *Thyroid.* 2008;18:1147-55.
33. Sun L, Vuklcevic S, Baliram R, Yang G, Sendak R, McPherson J. Intermittent recombinant TSH injections prevent ovariectomy-induced bone loss. *PNAS.* 2008;105;11:4289-94.

Recibido: 29 de mayo de 2010.

Aprobado: 15 de septiembre de 2010.

Daysi Navarro Despaigne. Instituto Nacional de Endocrinología. Calzada de Zapata esquina D, El Vedado, municipio Plaza. Ciudad de La Habana, Cuba. Correos electrónicos: annia45@yahoo.es dnavarro@infomed.sld.cu