

Influencia de la tiroidectomía sobre la pérdida de masa ósea en relación con el déficit de calcitonina y el tratamiento con tiroxina

H. Piñeiro Martínez*, P. Gil Gil**, N. Cáceres Alvarado***, C. Páramo Fernández****, C. Barbazán Álvarez*****,
M.A. Andrade Olivé***** M.C. Gómez González***** y J. Potel Lesquereux*****

*Jefe de Sección de Cirugía. **Jefe de Servicio de Cirugía. ***Médico adjunto de Cirugía. ****Médico adjunto de Endocrinología.

*****Jefe de Sección de Reumatología. *****Médico adjunto. Laboratorio de Hormonas. Servicio de Análisis Clínicos.

*****Jefe de Sección de Bioquímica. Servicio de Cirugía General. Complejo Hospitalario Xeral-Cíes. Vigo.

*****Catedrático de Cirugía. Hospital Clínico Universitario. Santiago de Compostela.

Resumen

Introducción. Durante las últimas décadas se ha intentado valorar si la tiroidectomía y el tratamiento con tiroxina tienen un efecto negativo sobre la masa ósea. Los resultados publicados presentan discrepancias, faltan, además, estudios en pacientes con tratamiento sustitutivo.

Material y métodos. Se realiza un estudio de casos y controles, comparando a mujeres tiroidectomizadas ($n = 60$) con mujeres sin enfermedad tiroidea, de la misma situación estrogénica y edad, peso y talla similares. Se determinan T3, T4, TSH, PTH, vitamina D, calcitonina basal e inducida, densitometría ósea lumbar y femoral (AXD) y marcadores de la actividad ósea (osteocalcina, FATR, hidroxiprolina y deoxipiridinolina), así como las dosis de tiroxina y el tiempo de tratamiento en cada paciente.

Resultados. La comparación entre casos y controles no presentó diferencias en edad, peso, talla, PTH y vitamina D. No se hallaron diferencias densitométricas globales ni aumento de pérdida de densidad ósea en los subgrupos estrogénicos de las tiroidectomizadas. Tampoco se apreciaron diferencias en la osteocalcina y en la deoxipiridinolina. La calcitonina basal fue de $6,9 \pm 4,4$ pg/ml en los controles y de $4,6 \pm 1,9$ pg/ml en los casos ($p < 0,01$). No hubo respuesta al estímulo en las tiroidectomías totales, que presentó un incremento mínimo a los 5 minutos en las subtotales.

Conclusiones. No existe aumento de pérdida de mineral óseo en mujeres tiroidectomizadas por enfermedad benigna no hipertiroida tratadas con tiroxina. Éstas presentan valores de calcitonina inferiores a los controles con incapacidad de respuesta al estímulo con calcio.

Palabras clave: *Tiroides. Masa ósea. Calcitonina.*

(Cir Esp 2000; 69: 366-370).

Este trabajo ha sido realizado con una ayuda de la Consellería de Educación e Ordenación Universitaria de Galicia (Xuga 90302A94).

Correspondencia: Dr. H. Piñeiro Martínez.
García Barbón, 13, 4º. 36201 Vigo.

Aceptado para su publicación en noviembre del 2000.

INFLUENCE OF THYROIDECTOMY AND THYROXIN TREATMENT ON BONE MASS LOSS AND CALCITONIN DEFICIT

Introduction. During the last few decades attempts have been made to evaluate whether thyroidectomy and thyroxin treatment have a negative effect on bone mass. Published results are contradictory and studies of patients on replacement therapy are lacking.

Material and methods. A case control study was carried out. Women who had undergone thyroidectomy ($n = 60$) were compared with women with no thyroid abnormalities and with estrogen concentrations, age, weight and height similar to those of the thyroidectomized women. In each patient 3,5,3'-triodothyronine, thyroxine, thyroid-stimulating hormone, parathyroid hormone, vitamin D, basal and induced calcitonin, lumbar and femoral bone densitometry (DXA) and bone activity markers (osteocalcin, FATR, hydroxyproline and deoxypyridinoline) as well as thyroxine doses and duration of treatment were determined.

Results. Comparison between patients and controls revealed no differences in age, weight, height, parathyroid hormone or vitamin D concentrations. No overall differences in bone density or increase in bone density loss were found in the subgroups of thyroidectomized divided according to estrogen concentrations. No differences were found in osteocalcin or deoxypyridinoline concentrations. Basal calcitonin was 6.9 ± 4.4 pg/ml in controls and 4.6 ± 1.9 in patients ($p < 0.01$). Patients with total thyroidectomy showed no response to stimulus while those with subtotal thyroidectomy showed a minimal increase at 5 minutes.

Conclusion. Patients with thyroidectomy for non-hyperthyroid benign disease undergoing thyroxine treatment showed no increase in bone mineral loss. These women showed lower concentrations of calcitonin than controls and were unable to respond to calcium stimulus.

Key words: *Thyroid. Bone mas. Calcitonin.*

Introducción

La primera referencia de lesiones óseas originadas por hipertiroidismo crónico se debe a Von Recklinghausen¹. Publicaciones posteriores confirmaron un aumento de fracturas espontáneas y de pérdida de masa ósea en pacientes con valores altos de hormonas tiroideas²⁻⁴.

En 1983 McDermott⁵ refiere un aumento de la pérdida de mineral óseo en mujeres tiroidectomizadas tratadas con hormonas tiroideas, atribuyéndolo a la pérdida de producción de calcitonina. Estos hallazgos determinaron un especial interés por el tema entre endocrinólogos y cirujanos, puesto de manifiesto en diversas investigaciones publicadas en las dos últimas décadas. En ellas se intenta responder a dos cuestiones: si los pacientes tiroidectomizados tratados con tiroxina sufren un aumento de la pérdida de masa ósea y, en caso de respuesta positiva, cuál es su relación con un posible hipertiroidismo subclínico y con el déficit de calcitonina.

Aunque la metodología utilizada es similar en todas las publicaciones, existen discrepancias en los resultados, posiblemente influidos por la inclusión de diferentes indicaciones terapéuticas. Por tal motivo se cuestiona su significado y se pone de manifiesto la necesidad de realizar una mejor selección de los casos, dentro de grupos más uniformes, excluyendo a los que presenten un hipertiroidismo previo⁶⁻⁸. Al mismo tiempo, se resalta la importancia de llevar a cabo estudios en pacientes con terapéutica exclusivamente sustitutiva⁶.

Siguiendo esta línea de investigación, pretendemos averiguar si las mujeres tiroidectomizadas por enfermedad benigna no hipertiroidia, tratadas con tiroxina, presentan una mayor pérdida de masa ósea que un grupo control.

Material y métodos

Se planteó la realización de un estudio tipo casos y controles en el que se comparan 60 mujeres tiroidectomizadas, al menos 3 años antes, por enfermedad benigna no hipertiroidia, la mitad premenopáusicas, tratadas con tiroxina, con 60 mujeres sin enfermedad tiroidea ni ósea, con la misma situación estrogénica y con edad, peso y talla similares.

Entre los años 1981 y 1992 fueron intervenidos de tiroides en nuestro servicio 1.008 pacientes. Entre ellos había 269 mujeres con edades comprendidas entre 35 y 75 años, sometidas a tiroidectomía total (85) o subtotal (184) por enfermedad benigna no hipertiroidia, todas ellas tratadas con tiroxina en el postoperatorio, que se consideraron casos seleccionables para el estudio. Se realizó una selección previa aleatoria, buscando 30 casos entre cada grupo de tiroidectomizadas, para lo cual se tuvo en cuenta únicamente la década de vida a la que debían pertenecer. Posteriormente, se eliminaron las que presentaban criterios de exclusión, siendo sustituidas por otras de la misma década de vida mediante el mismo procedimiento.

Los controles se seleccionaron dentro del mismo entorno poblacional que los casos, teniendo en cuenta que debían tener la misma situación estrogénica, así como edad, peso y talla similares al caso con el que formaban pareja. Se realizó también una selección provisional y otra definitiva.

En esta última fueron excluidas, en los dos grupos, las mujeres que presentaron alguna de las siguientes situaciones: hiper o hipotiroidismo (previo a la intervención), hiper o hipoparatiroidismo, diabetes, hepatopatía, nefropatía u otra enfermedad

TABLA 1. Comparación de edad, peso y talla entre casos y controles

	Casos (n = 60)	Controles (n = 60)	p
Edad (años)	53,36 ± 10,38	53,00 ± 9,98	0,283
Peso (kg)	68,34 ± 9,93	67,06 ± 9,08	0,268
Talla (cm)	155,32 ± 5,01	155,98 ± 6,08	0,385

que pudiera influir sobre el metabolismo óseo, uso de medicamentos que influyen asimismo sobre dicho metabolismo (glucocorticoides, estrógenos, anticonvulsivos, antiestrógenos, tiacidas, calcio y vitamina D), enfermedad inflamatoria intestinal o malabsorción, alteraciones de la motilidad, fracturas en los últimos 12 meses, encamamiento de más de 2 semanas en los últimos 12 meses, calcificaciones en el área lumbar, ausencia de menstruaciones regulares o menos de 2 años sin menstruación en las posmenopáusicas, ovariectomía o histerectomía y antecedentes de neoplasia.

En ambos grupos se midieron el peso y la talla, se realizaron exámenes analíticos generales y se determinaron distintas variables analíticas específicas y densitométricas, así como las dosis de tiroxina y el tiempo de tratamiento. Entre las primeras se incluyeron: T3, T4, TSH, vitamina D, calcitonina basal e inducida, osteocalcina, fosfatasa ácida tartratorresistente (FATR), hidroxiprolina y deoxipiridinolina. Como estímulo de la secreción de la calcitonina se administraron 2 mg de calcio elemento por kg de peso, determinando ésta mediante RIA-I¹²⁵ de Nichols. Como variables densitométricas se utilizaron la densitometría lumbar y la del cuello de fémur –triángulo de Ward–, realizada mediante absorciometría por rayos X de energía dual (AXD LUNAR; error de precisión del 2%). Los resultados densitométricos se expresan en g/cm² y en valores relativos a la población española: porcentaje, valores Z (DE en relación con la edad) y valores T (DE en relación con el adulto joven).

Los estudios estadísticos se efectuaron mediante el programa SPSS V. 6.1.3 (SEIINV 1455075), realizando las siguientes pruebas: test de normalidad de Kolmogorov-Smirnof, test de la t de Student, test de Wilcoxon, test de McNemar e índice de correlación de Pearson.

Resultados

Los dos grupos de mujeres presentaron valores normales de calcio, fósforo, creatinina, glucosa, albúmina, transaminasas, fosfatasa alcalina y bilirrubina.

La comparación entre casos y controles de edad, peso, talla, PTH y vitamina D mediante la t de Student no presentó diferencias significativas (tabla 1). El tiempo de tratamiento fue de 69,23 ± 31,98 meses en las premenopáusicas y de 73,70 ± 37,17 en las posmenopáusicas (p > 0,60). Las dosis medias de tiroxina fueron de 135 ± 20,77 µg/día en las tiroidectomías totales y de 113,03 ± 33,32 µg/día en las subtotales (p < 0,01). Los valores de T3 fueron de 1,121 ± 0,262 ng/ml en las totales y de 1,197 ± 0,253 ng/ml en las subtotales (p > 0,20), y los de T4 libre de 1,344 ± 0,322 ng/100 ml en las primeras y de 1,321 ± 0,255 ng/ml en las segundas (p > 0,70). Los valores de TSH, con 6,984 ± 10,111 µU/ml en las totales y 1,282 ± 1,769 µU/ml en las subtotales, fueron significativamente diferentes (p < 0,03), con sólo 3 pacientes en cada grupo por debajo del rango normal.

TABLA 2. Densitometrías lumbares en casos y controles

	Casos (n = 60)	Controles (n = 60)	p
g/cm ²	1,1336 ± 0,175	1,1058 ± 0,188	0,289
Edad (%)	104,13 ± 12,63	101,00 ± 13,89	0,194
Puntuación Z	0,380 ± 1,140	0,129 ± 1,272	0,265
Puntuación T	-0,527 ± 1,451	-0,770 ± 1,608	0,281

TABLA 3. Densitometrías del triángulo de Ward en casos y controles

	Casos (n = 60)	Controles (n = 60)	p
g/cm ²	0,791 ± 0,159	0,761 ± 0,170	0,230
Edad (%)	103,074 ± 17,630	98,270 ± 14,940	0,140
Puntuación Z	-0,193 ± 1,051	-0,061 ± 0,905	0,192
Puntuación T	-0,870 ± 1,244	-1,129 ± 1,301	0,181

TABLA 4. Marcadores de la actividad ósea en casos y controles

	Casos (n = 60)	Controles (n = 60)	p
Osteocalcina	9,942 ± 4,264	11,174 ± 4,784	0,083
FATR	2,868 ± 0,663	2,530 ± 0,550	0,003
Hidroxiprolina	27,790 ± 17,689	18,433 ± 15,069	0,006
Deoxipiridinolina	3,916 ± 1,607	4,425 ± 2,203	0,161

El análisis de los estudios densitométricos de casos y controles no ofreció diferencias significativas en el área lumbar (tabla 2) ni femoral (tabla 3). Tampoco se encontraron diferencias al comparar, mediante el test de McNemar, la presencia de osteopenia y de osteoporosis ($p > 0,60$ y $p > 0,30$); aunque la primera se halló en el 20% de las dos muestras y la segunda en 8,3% de los casos y en el 12% de los controles.

Al examinar de forma independiente las dos situaciones estrogénicas no se apreciaron diferencias densitométricas entre las premenopáusicas ($p > 0,70$). Las posmenopáusicas tampoco presentaron diferencias en la columna lumbar ($p > 0,10$), mientras que en el cuello del fémur los valores densitométricos fueron más altos en las tiroidectomizadas ($p < 0,05$).

En los marcadores de la actividad ósea se apreciaron diferencias en los valores de hidroxiprolina y fosfatasa ácida tartrato-resistente, pero no en los de osteocalcina ni deoxipiridinolina (tabla 4). Al comparar los dos tipos de tiroidectomías con sus controles se hallaron dichas diferencias en el subgrupo de las totales ($p < 0,05$) pero no en el de las subtotales ($p > 0,40$).

La calcitonina basal fue de $6,9 \pm 4,4$ pg/ml en los controles y de $4,60 \pm 1,9$ pg/ml en las tiroidectomizadas, con diferencias significativas mediante el test de Wilcoxon ($p < 0,01$). Los valores de $4,28 \pm 2,02$ pg/ml hallados en las sometidas a tiroidectomía total no resultaron significativamente diferentes de los $5,73 \pm 4,59$ pg/ml de las subtotales ($p > 0,10$). En las tiroidectomías totales el estímulo con calcio casi no modifica los valores de calcitonina (fig. 1), mientras que en las subtotales se produjo una discreta respuesta con un pico a los 5 min (fig. 2). El índice de correlación de Pearson no ofreció relación entre los valores de calcemia y de calcitonina en las tiroidectomías totales ni en las subtotales.

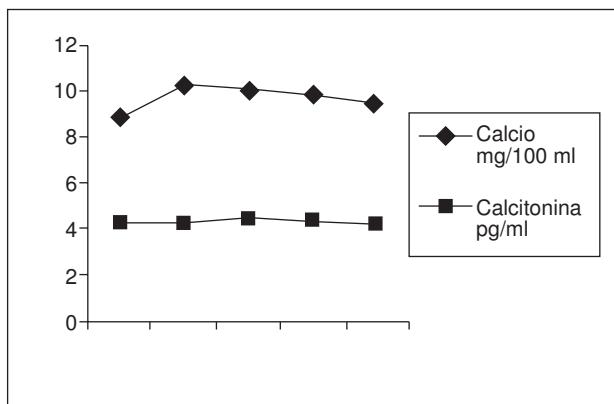


Fig. 1. Respuesta de la calcitonina ante la administración del calcio en las tiroidectomías.

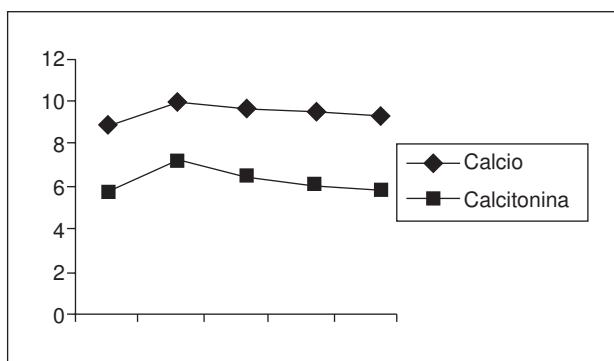


Fig. 2. Respuesta de la calcitonina ante la administración de calcio en las tiroidectomías subtotales.

Discusión

Tras la exéresis parcial o total del tiroides se producen dos tipos de alteraciones. La primera, derivada de la pérdida de células foliculares, cuya acción se suple con aportes de T4 oral no siempre ajustados a criterios estrictos de sustitución o supresión. La segunda, debida a la pérdida de células parafoliculares, cuya acción productora de calcitonina no es sustituida. Esta terapéutica con tiroxina puede provocar un hipertiroidismo subclínico⁹, con valores de T3 y T4 normales pero con TSH por debajo del rango de la normalidad y una “tirotoxicosis tisular” con aumento del ritmo cardíaco y de las enzimas hepáticas¹⁰, situación que ha sido relacionada con un aumento de pérdida de mineral óseo^{11,12}.

La osteoporosis se ha convertido en un importante problema sanitario mundial, por lo que es de gran importancia conocer si, como consecuencia de la realización de una tiroidectomía, puede estar aumentando su incidencia. Aunque hay un número importante de publicaciones relacionadas con esta problemática, los resultados no son concluyentes y faltan, además, investigaciones realizadas en pacientes tratadas exclusivamente por enfermedad benigna, la cirugía más frecuente en nuestro medio.

En el planteamiento de un estudio de este tipo es necesario tener en cuenta que las diferencias entre la masa ósea de varones y mujeres, junto con el hecho de que éstas sufren cambios mucho más importantes de la misma en relación con la edad¹³,

no permite incluirlos en el mismo grupo. Además, dado que dichos cambios están relacionados con la situación estrogénica, es necesario diferenciar el estado premenopáusico del posmenopáusico. Debemos tener en cuenta, también, que hasta los 35 años se puede ganar masa ósea, mientras que a partir de los 75 las pérdidas se minimizan^{13,14}.

En el presente estudio se pretendió que la selección de las pacientes fuera lo más aleatoria posible, dentro de un grupo uniforme de enfermedad tiroidea benigna, tratada por los mismos cirujanos, con la aplicación de criterios de exclusión validados¹⁵⁻¹⁷. Planteamientos similares se utilizaron en la búsqueda de los controles, dentro del mismo entorno poblacional. En cuanto a la valoración de la masa ósea, la AXD es considerada el patrón de referencia^{18,19} con el que se deben comparar otras técnicas y sigue siendo aplicada en los trabajos más recientes²⁰. Se analizaron marcadores de la actividad ósea, de síntesis y resorción, de valoración consolidada, junto con la deoxipiridinolina de reciente aplicación^{21,22}.

De nuestros resultados globales obtenidos con estudios densitométricos se desprende que las mujeres tiroidectomizadas con tratamiento sustitutivo de T4 no sufren un incremento de la pérdida de mineral óseo. Estos hallazgos concuerdan con los referidos tras tratamiento sustitutivo en mujeres no tiroidectomizadas^{23,24} y tiroidectomizadas²⁵⁻³² con los dos tipos de indicaciones terapéuticas. Dos de estos estudios^{27,29} se refieren sólo a premenopáusicas, y otros dos^{30,31} a posmenopáusicas.

Dichos resultados difieren de los de otros trabajos^{5,17,33-36}, que sí hallan aumento de pérdida de masa ósea, aunque tres de estos son obtenidos en posmenopáusicas^{17,34,36} y el otro³⁵ únicamente resultó significativo, en los dos niveles óseos, en esta situación. McDermott et al⁵ se refieren tan sólo a 12 mujeres, con tiroidectomía por cáncer, y no realizan determinaciones de calcitonina, lo que resta valor a una publicación que en su día causó cierta alarma entre cirujanos y endocrinólogos. El valor de los resultados descritos por Diamond et al³³, referidos a 24 mujeres operadas también de cáncer, queda limitado por el corto número de casos y porque en las premenopáusicas sólo hallan diferencias en el fémur.

Aunque en nuestro estudio no hallamos diferencias en la presencia de osteopenia y de osteoporosis entre casos y controles, puede considerarse que su incidencia, en una población asintomática, fue alta y podría haber alterado los resultados de una muestra menor.

Al valorar de forma independiente las dos situaciones estrogénicas, no se encontró mayor pérdida de mineral óseo en las premenopáusicas tiroidectomizadas. Consecuencias idénticas se deducen de la mayor parte de las publicaciones y de los dos metaanálisis^{37,38} referidos a este tipo de pacientes, con independencia de la indicación del tratamiento hormonal.

En cambio, los resultados de Paul et al³⁹, con una casuística de 21 mujeres que incluye diversas afecciones, entre las que se encuentra la enfermedad de Graves, son discrepantes.

En las posmenopáusicas tampoco apreciamos un aumento de la pérdida de mineral óseo en las tiroidectomizadas, lo que está en consonancia con los resultados de los autores antes referidos, que no lo hallan en ninguna de las dos situaciones estrogénicas. Sin embargo, hay otros autores^{17,34-36} que refieren resultados opuestos. El hecho de encontrar valores más altos en el triángulo de Ward en las tiroidectomizadas, también referido por Franklyn et al²⁴, se debió a un grupo de pacientes con valores superiores a los correspondientes a su edad. En cuanto a los autores que discrepan, se puede criticar la metodología de Ad-

lin et al, que se refieren a 19 mujeres con indicaciones terapéuticas dispares entre las que se encuentran antecedentes de enfermedad de Graves, mientras que los datos de Stepán y Límanová³⁵, referidos a posmenopáusicas, pueden estar condicionados por un aparente hipertiroidismo provocado en las 25 mujeres sometidas a tratamiento supresivo con dosis altas de tiroxina. Si embargo, las dos publicaciones de Kung et al^{17,36} son estudios muy completos en mujeres con tratamiento supresivo. En cuanto a los metaanálisis antes referidos, Faber y Galloway³⁷, que no independizan el tratamiento sustitutivo del supresivo, hallan diferencias en esta situación estrogénica, mientras que Uzan et al³⁸, que sí lo hacen, tan sólo las encuentran cuando las pacientes están sometidas a tratamiento supresivo.

En lo referente a los marcadores de la actividad ósea, hallamos diferencias únicamente en los dos menos sensibles, la hidroxiprolina y la FATR; mientras que la osteocalcina y la deoxipiridinolina presentan valores similares en casos y controles, en consonancia con las densitometrías. Los resultados referidos en la bibliografía^{17,27-31,33,35,36}, aunque varían, concuerdan en general con los densitométricos.

La calcitonina basal presenta globalmente valores inferiores en las tiroidectomizadas, como era de esperar, y similares a los de otros autores^{25,34}. Esto se aprecia también en las sometidas a tiroidectomía subtotal, cuyas cifras, aunque inferiores, no difieren significativamente de las de las totales. La respuesta tras el estímulo, con un ligero incremento a los 5 min, similar a la de Adlin et al³⁴, sugiere la presencia de una producción por células C extratiroideas⁴⁰, que se añadiría a la residual de las subtotalles, la cual permite mantener valores basales, pero con incapacidad de respuesta a los tests dinámicos.

En nuestro estudio no se aprecia un aumento de la pérdida de mineral óseo en las mujeres tiroidectomizadas sometidas a tratamiento sustitutivo, con independencia de su situación estrogénica, y lo mismo parece desprenderse de la valoración de otras publicaciones. Por tanto, ni las dosis ajustadas de tiroxina, con baja incidencia de hipertiroidismo subclínico, ni la pérdida de calcitonina parecen tener una influencia significativa en el metabolismo óseo.

Cabe seguir preguntándose qué sucede con las posmenopáusicas cuando se someten a tratamiento supresivo. Aunque del análisis de las publicaciones se desprende que existe un aumento de la desmineralización, sería importante comprobar si esto persiste en las tratadas en las dos últimas décadas con dosis más ajustadas a los valores de TSH. De ser así, tendríamos que realizar un seguimiento de las mujeres operadas de cáncer diferenciado de tiroides, muchas de ellas jóvenes, con una alta esperanza de vida, y adoptar alguna medida profiláctica cuando alcancen la menopausia.

Así pues, de los resultados del presente estudio se pueden deducir las siguientes conclusiones:

1. No hubo aumento de pérdida de densidad ósea en mujeres tiroidectomizadas por enfermedad benigna no hiperfuncionante tratadas con tiroxina.
2. Los dos marcadores de la actividad ósea más significativos, la osteocalcina y la deoxipiridinolina, no presentaron diferencias entre los dos grupos de mujeres, lo que concuerda con los estudios densitométricos.
3. Se halló una baja incidencia de hipertiroidismo subclínico, reflejo de la ausencia de sobredosificación en la terapia sustitutiva.
4. Los análisis de la calcitonina en las tiroidectomizadas reflejan una producción exclusiva o fundamentalmente extratiroi-

dea, con valores basales inferiores a los de los controles y sin capacidad de respuesta al estímulo con calcio.

Bibliografía

1. Von Recklinghausen FC. Die Fibröse oder deformierende Ostitis, die Osteomalazie und die osteoplastische Carcinose in ihren gegenseitigen Beziehungen. En: Reimer, editor. *Festchrift Rudolf Virchow*. Berlín: Reimer, 1891.
2. Plummer WA. Cases showing osteoporosis due to decalcification in exophthalmic goiter. *Staff Meet Mayo Clin* 1928; 3: 119-121.
3. Meunier PJ, S-Bianchi CGS, Eduard CM, Bernard JC, Courpron P, Vignon GE. Bone manifestations of thyrotoxicosis. *Orthop Clin North Am* 1972; 3: 745-774.
4. Krohner B, Jorgensen JV, Nielsen SP. Spinal bone mineral content in myxoedema and thyrotoxicosis. Effects of thyroid hormone(s) and antithyroid treatment. *Clin Endocrinol Oxf* 1983; 18: 439-446.
5. McDermott MT, Kidd GS, Blue P, Ghaed V, Hofeldt FD. Reduced bone mineral content in totally thyroidectomized patients: possible effect of calcitonin deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 56: 936-939.
6. Ross DS. Monitoring L-thyroxine therapy: lessons from the effects of L-thyroxine on bone density. *Am J Med* 1994; 91: 1-4.
7. Baran DT. Detrimental skeleton effects of thyrotropin suppressive doses of thyroxine: Fact or fantasy? *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 816-817.
8. Baran DT. Thyroid and bone mass: the clinician's dilemma. *Thyroid* 1994; 4: 143-144.
9. Ross DS, Ardison LJ, Meskell MJ. Measurement of thyrotropin in clinical and subclinical hyperthyroidism using a new chemiluminiscent assay. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 69: 684-689.
10. Ross DS. Subclinical hyperthyroidism: possible danger of overzealous thyroxine replacement therapy. *Mayo Clinic Proc* 1988; 63: 1223-1229.
11. Mudde AH, Reijnders FJL, Nieuwenhuijzen Kruseman AC. Peripheral bone density in women with untreated multinodular goitre. *Clin Endocrinol* 1992; 37: 35-39.
12. Földes J, Tarjan G, Szathamari M, Varga F, Krasznai I, Horvath CS. Bone mineral density in patients with endogenous subclinical hyperthyroidism: is this thyroid status a risk factor for osteoporosis? *Clin Endocrinol* 1993; 39: 521-527.
13. Kanis JA. Patogénesis de la osteoporosis y fractura. En: Kanis JA, editor. *Osteoporosis*. Oxford: Blackwell Science Ltd., 1996.
14. Monier-Faugere MC, Langub MC, Malluche HH. Bone biopsies: a modern approach. En: Avioli LV, Krane StM, editores. *Metabolic bone disease and clinical related disorders*. San Diego: Academic Press, 1998.
15. Adlin V, Maurer AH, Marks A, Channick BJ. Bone mineral density in postmenopausal women treated with L-thyroxine. *Am J Med* 1991; 90: 360-366.
16. Lehmkne J, Bogner U, Felsenberg D, Peters H, Schleusener H. Determination of bone mineral density by quantitative computed tomography and single photon absorptiometry in subclinical hyperthyroidism: a risk of early osteopenia in post-menopausal women. *Clin Endocrinol* 1992; 36: 511-517.
17. Kung AWC, Lorentz T, Tam SCF. Thyroxine suppressive therapy decreases bone mineral density in post-menopausal women. *Clin Endocrinol* 1993; 39: 535-540.
18. Kanis JA, McCloskey EV, Beneton MNC, Bernard J, De Takats D. Bone measurements with DXA and ultrasound: diagnostic and prognostic use. En: Papapoulos SE, Lips P, Pols HAP, Johnston CC, Delmas PD, editores. *Osteoporosis 96*. Amsterdam: Elsevier Science B.V., 1996.
19. Uffmann M, Fuerst TP, Jergas M, Genant HK. Noninvasive assessment of bone. En: Avioli LV, Krane StM, editores. *Metabolic bone disease and clinically related disorders*. San Diego: Academic Press, 1998.
20. López MB, Hawkins F, Rigopoulou D, Martínez G, Jodar E, Estenoz J et al. Factores de riesgo y densidad mineral ósea en mujeres en tratamiento prolongado con levotiroxina. *Med Clin (Barc)* 1999; 112: 85-89.
21. Välimäki MJ, Tähtela R, Jones JD, Peterson JM, Riggs BL. Bone resorption in healthy and osteoporotic postmenopausal women: comparison markers for serum carboxyl-terminal teleopeptide of type I collagen and urinary pyridinium cross-links. *Eur J Endocrinol* 1994; 131: 258-262.
22. Delmas PD. Biochemical markers of bone remodeling in osteoporosis. En: Papapoulos SE, Lips P, Pols HAP, Johnston CC, Delmas PD, editores. *Osteoporosis 96*. Amsterdam: Elsevier Science B.V., 1996.
23. Grant DJ, McMurdo MET, Mole PA, Paterson CR, Davies RR. Suppressed TSH levels secondary to thyroxine replacement therapy are not associated with osteoporosis. *Clin Endocrinol* 1993; 39: 529-533.
24. Franklyn J, Betteridge J, Holder R, Daykin J, Lilley J, Sheppard M. Bone mineral density in thyroxine treated females with or without a previous history of thyrotoxicosis. *Clin Endocrinol* 1994; 41: 425-432.
25. Hurley DL, Tiegs RD, Wahner HW, Heaths H. Axial and appendicular bone mineral density in patients with long-term deficiency or excess of calcitonin. *N Engl J Med* 1987; 317: 537-541.
26. 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: 4-13.
27. Wenzel KW. Bone minerals and levothyroxine. *Lancet* 1992; 240: 435-436.
28. Lehmkne J, Bogner U, Felsenberg D, Peters H, Schleusener H. Determination of bone mineral density by quantitative computed tomography and single photon absorptiometry in subclinical hyperthyroidism: a risk of early osteopenia in post-menopausal women. *Clin Endocrinol* 1992; 36: 511-517.
29. Marocci C, Golia F, Bruno-Bossio G, Vignali E, Pinchera A. Carefully monitored levothyroxine suppressive therapy is not associated with bone loss in premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 818-823.
30. Hawkins F, Rigopoulou D, Papapietro K, López MB. Spinal bone mass after long-term treatment with L-thyroxine in postmenopausal women with thyroid cancer and chronic lymphocytic thyroiditis. *Calcif Tissue Int* 1994; 54: 16-19.
31. Fujiyama K, Kiriyama T, Kimura H, Ashizawa K, Tsura M, Nagayama Y et al. Suppressive doses of thyroxine do not accelerate age-related bone loss in late postmenopausal women. *Thyroid* 1995; 5: 13-17.
32. Görres G, Kalm A, Otte A, Götz M, Müller-Brand J. Bone mineral density in patients receiving suppressive doses of thyroxine for differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med* 1996; 23: 690-692.
33. Diamond T, Nery L, Hales I. A therapeutic dilemma: suppressive doses of thyroxine significantly reduced bone mineral measurements in both premenopausal and postmenopausal women with thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol* 1991; 72: 1184-1188.
34. Adlin V, Maurer AH, Marks A, Channick BJ. Bone mineral density in postmenopausal women treated with L-thyroxine. *Am J Med* 1991; 90: 360-366.
35. Stepán JJ, Límanová Z. Biochemical assessment of bone loss in patients on long-term thyroid hormone treatment. *Bone Miner* 1992; 17: 377-388.
36. Kung AWC, Yeung ShSC. Prevention of bone loss induced by thyroxine suppressive therapy in postmenopausal women: the effect of calcium and calcitonin. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1232-1236.
37. Faber J, Gallo AM. Changes in bone mass during prolonged subclinical hyperthyroidism due to L-thyroxine treatment: a meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 1994; 130: 350-356.
38. 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 Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 4278-4289.
39. Paul TL, Kerrigan J, Kelly AM, Braverman LE, Baran DT. Long-term L-thyroxine therapy is associated with decreased hip bone density in premenopausal women. *JAMA* 1988; 259: 3137-3141.
40. Livolsi VA. *Medullary carcinoma*. En: Livolsi VA, editor. *Surgical pathology of the thyroid*. Filadelfia: W.B. Saunders Co., 1990.