

Efectos de la hormona tiroidea en dosis fisiológicas sobre la masa ósea en pacientes con hipotiroidismo subclínico

Guido Lastra, Henry Caicedo · Bogotá

Objetivos: observar los efectos de dosis fisiológicas de hormonas tiroideas sobre la masa ósea y sobre los indicadores de recambio óseo en pacientes con hipotiroidismo subclínico (HS).

Material y métodos: se estudiaron diez pacientes con HS: TSH > 4.5 mU/ml, T-3 1.5 - 2.9 nM/L, T-4 64.4 - 154.4 nM/l. A quienes se administró L-tiroxina sódica.

Se determinaron cada tres meses las concentraciones de: TSH, T-3 y T-4, fosfatasa alcalina específica del hueso (FALK) y deoxipiridinolina urinaria (DOP). La densidad ósea se determinó al inicio y al final del tratamiento por absorciometría dual de rayos X (DEXA).

Resultados: la dosis administrada fue de 59.37 ± 2.98 mg/día durante 372 ± 3.46 días.

Los niveles de TSH disminuyeron de 11.14 ± 2.10 mU/ml a 2.66 ± 0.37 mU/ml ($p < 0.01$).

La DOP se incrementó de 4.22 ± 0.95 a 8.58 ± 2.7 , nMDOP/mMcreat ($p=0.01$). La FALK de 12.40 ± 2.02 inicial a 26.77 ± 4.34 , ng/ml ($p=0.01$)

La masa ósea se incrementó en la columna lumbar anteroposterior de 1.0165 ± 0.040 a 1.047 ± 0.045 g/cm² ($p=0.057$), en la lateral de 0.816 ± 0.034 a 0.877 ± 0.04 g/cm² ($p=0.013$). En el fémur se observó disminución de 0.858 ± 0.05 a 0.834 ± 0.044 g/cm² ($p=0.027$), en el cuello y en el triángulo de Ward de 0.838 ± 0.052 a 0.811 ± 0.052 g/cm² ($p=0.17$), no significativa.

Conclusiones: la administración de la hormona tiroidea en dosis fisiológicas a pacientes con HS afectó el recambio y la masa ósea, observándose un aumento en el esqueleto axial, rico en hueso trabecular; y disminución del contenido mineral del hueso cortical como el cuello femoral.

Estos hallazgos podrían relacionarse con una respuesta diferencial al estímulo hormonal mediada por factores aún desconocidos en el microambiente óseo. (*Acta Med Colomb* 2000; 25: 188-194)

Palabras clave: hipotiroidismo subclínico, L- tiroxina, masa mineral ósea.

Introducción

El hipotiroidismo subclínico (HS) es una entidad en la cual existen escasos síntomas de disfunción tiroidea; su diagnóstico es eminentemente bioquímico, caracterizado por la elevación del nivel basal de la hormona estimulante del tiroides (TSH). La presencia de TSH basal normal con elevación suprafisiológica de la misma después de aplicar hormona liberadora de tirotrófina (TRH), nosotros (1) la hemos considerado como un hipotiroidismo subclínico en su fase inicial; en ambas condiciones las concentraciones de T3 y T4 se encuentran dentro de los rangos de normalidad (2, 3).

Los pacientes que padecen esta alteración pueden evolucionar hacia un estado de hipotiroidismo franco, el

cual se ha estimado, se presenta con frecuencias anuales hasta de 5% (3, 4). Este deterioro progresivo de la función tiroidea se ha correlacionado con la presencia de anticuerpos antimicrosomales (5-8), lo cual sugiere que una condición subyacente de autoinmunidad permite predecir la evolución hacia falla tiroidea franca en algunos pacientes.

Algunos estudios han mostrado una prevalencia de HS de 7,5% en mujeres y de 3% en los hombres (3). En Colombia carecemos de estadísticas al respecto.

Dr. Guido Lastra L.: Profesor Asociado Unidad de Endocrinología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional, Hospital San Juan de Dios; Dr. Henry Caicedo: Endocrinólogo ISS. Bogotá.

La administración de suplencia hormonal a pacientes hipotiroideos subclínicos se ha recomendado debido a la asociación de esta entidad con alteraciones de los niveles de lípidos séricos: elevación del colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL), aumento de triglicéridos y en algunos casos, bajos niveles de colesterol lipoprotéico de alta densidad (HDL) (9), hallazgos que se sabe condicionan una mayor incidencia de enfermedad coronaria. Los efectos adversos del hipotiroidismo franco sobre la función cardíaca se hacen más notorios cuando los niveles de TSH son superiores a 12 mU/ml (10-12). Nosotros, sin embargo, no evidenciamos alteraciones en la función cardíaca, estudiada por ecocardiografía, en pacientes con hipotiroidismo subclínico (13). Adicionalmente se ha demostrado elevación de los niveles de prolactina, sin conocerse bien su impacto sobre la masa ósea. No se conocen alteraciones en el metabolismo óseo que puedan explicarse por este grado de disfunción tiroidea (14).

En un estudio realizado en nuestra Unidad de Endocrinología, dentro de la línea de investigación sobre las patologías tiroideas demostramos que la administración de suplencia tiroidea a niños con hipotiroidismo subclínico y baja talla aumentaba la secreción de hormona del crecimiento (GH) así como la velocidad de crecimiento, aunque no estudiamos el efecto de la terapia sobre la talla final de los pacientes (1).

Es de suponer que el hipotiroidismo subclínico ocurra en Colombia, país catalogado de bocio endémico, con una mayor frecuencia de lo informado en otras latitudes.

Dentro de los efectos metabólicos de las hormonas tiroideas están sus acciones sobre el tejido óseo, mediadas por la presencia de receptores para T3 en los osteoblastos (15). También está establecido que estas hormonas afectan la velocidad de maduración ósea durante el proceso de crecimiento aunque desconocemos su impacto sobre pico de masa ósea máxima alcanzado por un individuo. En pacientes hipertiroideos ocurre pérdida ósea por incremento de la actividad osteoclástica (16-19). Este efecto es especialmente importante en mujeres postmenopáusicas que reciben terapia de reemplazo con hormona tiroidea, el cual puede prevenirse con suplencia estrogénica (20).

Igualmente se ha demostrado que el sobretratamiento de pacientes hipotiroideos, cuando sus niveles de TSH son menores de 1 uU/ml, puede producir un aumento de la resorción ósea reflejada en el incremento de excreción urinaria de marcadores de resorción como hidroxiprolina, piridinolina y deoxipiridinolina (21,22), lo cual se acompaña de una reducción significativa de la masa mineral ósea (23-25).

Con respecto al HS si bien la administración de la suplencia tiroidea se basa en la prevención de las complicaciones asociadas a esta entidad, no es claro el balance de este tratamiento en cuanto a las posibles alteraciones y sobre todo no existen investigaciones relacionadas con el efecto de este tratamiento sobre el contenido de la masa mineral ósea.

Por otro lado la presencia de tiroiditis autoinmune y no la carencia de yodo parece ser la causa principal en el desarrollo de bocio en los estudios que nosotros hemos venido practicando; así en una investigación realizada en más de mil escolares de Bogotá demostramos la presencia de anticuerpos antitiroideos en 9% de la población con bocio (26); en otro estudio más reciente (27) encontramos niveles significativamente positivos de anticuerpos antimicrosomales tiroideos en 18,6% de un grupo de 59 pacientes con bocio y/o hipotiroidismo. Estos hallazgos hacen suponer que la tiroiditis de Hashimoto puede ser causa importante de disfunción tiroidea en nuestro medio, lo cual justificaría el empleo de terapia tiroidea en pacientes con HS.

Este estudio se diseñó con el fin de determinar la incidencia de anticuerpos positivos en un grupo de pacientes con HS así como valorar los efectos que dosis fisiológicas de hormona tiroidea pueden tener sobre el metabolismo óseo en estos pacientes, pretendiendo contribuir a incrementar nuestros conocimientos sobre la utilidad de la terapia de suplencia tiroidea y los riesgos que ella puede implicar.

Diseño experimental

Población

Se seleccionaron pacientes con diagnóstico nuevo de HS por muestreo aleatorio simple con base en los niveles basales de TSH mayores de 4.5 mUI/ml, T3 (1.5-2.9 nM/l) y T4 (64.4-154.4 nM/l) normales, se excluyeron todos los que presentarían o se sospechara enfermedad que pudiese falsear los resultados. A once pacientes de la consulta externa de endocrinología que cumplían los criterios de inclusión y aceptaron participar en el estudio se les practicó historia clínica completa, y las determinaciones pertinentes.

Material y métodos

La TSH se determinó por inmunoradiometría, T3 y T4 (DPC) por radioinmunoensayo; los anticuerpos antimicrosomales (TMAb) y antitiroglobulina (TGAb), así como la fosfatasa alcalina específica (FALK) y la deoxipiridinolina urinaria (DOP) se evaluaron por microelisa (Metra Biosystems); la creatinina urinaria se midió usando un kit comercial, para normalizar los resultados de DOP (nMDOP/mMcreat). La densidad mineral ósea se determinó por absorción dual de rayos X (DEXA) en un aparato HOLOGIC QDR 4500A, al comienzo y al final del estudio. Las muestras séricas se evaluaron por duplicado con coeficientes de variación intraensayo de 7.6% para TGAb, 5.1% para TMAb, 5.81% para la FALK, y 6.9% para la DOP, las determinaciones se llevaron a cabo con el mismo kit con el fin de evitar las variaciones interensayo.

A los pacientes se les administró 50 µg diarios de levotiroxina sódica. Los controles se realizaron en forma trimestral. Cuando fuese necesario se ajustó la dosis de hormona con incrementos de 25 µg.

Análisis estadístico

Se expresan los datos numéricos como promedios (X) \pm SEM. La información se procesó en un programa estadístico computarizado (28). Se compararon los promedios por medio de una prueba pareada t de Student de dos colas. Se realizaron análisis de regresión lineal (Pearson) para encontrar la correlación entre los grupos de datos. El nivel de significancia que manejamos fue de "p" menor de 0,05 con intervalos de confianza de 95%.

Resultados

De un total de once pacientes seleccionados inicialmente, diez terminaron el estudio, nueve mujeres premenopáusicas y un hombre (Tabla 1), con edad promedio de 28.40 ± 1.57 años, IMC 24.23 ± 1.21 kg/m². Los pacientes recibieron levotiroxina sódica durante un promedio de 372 ± 3.46 días, a una dosis promedio de 59.37 ± 2.98 mg/día. Fue necesario efectuar ajustes de la dosis de hormona en algunos pacientes en el primero y segundo trimestres. El cumplimiento de la

Tabla 1. Parámetros antropométricos y pruebas de función tiroidea iniciales.

Pte	Edad años	Peso kg	Talla m	IMC kg/m ²	TSH mU/ml	T3 nM/l	T4 nM/l
1	30.00	39.00	149.00	17.56	11.93	2.24	108.80
2	24.00	51.00	150.00	23.50	7.71	1.92	120.80
3	35.00	64.50	163.00	24.40	24.20	2.04	70.60
4	29.00	67.00	159.00	29.70	23.31	2.10	95.39
5	37.00	72.00	160.00	26.17	7.42	1.45	73.54
6	30.00	66.00	160.00	25.78	6.79	2.29	79.20
7	25.00	49.00	153.00	20.29	5.51	2.09	84.30
8	21.00	55.00	165.00	21.70	7.51	2.18	98.60
9	28.00	74.00	178.00	23.73	11.84	1.99	79.80
10	25.00	72.00	155.00	29.50	5.20	1.82	82.44
X	28.40	60.95	159.20	24.23	11.14	2.01	89.35
SEM	1.57	3.72	2.68	1.21	2.10	0.08	5.12

toma del medicamento fué de 92%. La TSH basal promedio fue de 11.14 ± 2.10 al inicio, disminuyó a 2.66 ± 0.37 m UI/ml al final del estudio, (p<0.001) (Tabla 2).

La evolución de la TSH y de los parámetros de recambio óseo durante los controles trimestrales se muestran en la Tabla 2. En general, apreciamos una tendencia de la FALK y de la DOP a incrementarse durante el tratamiento.

FALK: 12.40 ± 2.02 inicial Vs 26.77 ± 4.34 final, ng/ml (p=0.01)

DOP: 4.22 ± 0.95 inicial Vs 8.58 ± 2.71 final, nMDOP/mMcreat (p=0,08)

Cambios en la masa mineral ósea

Los valores individuales y los promedios de masa ósea en las cuatro zonas evaluadas se muestran en la Tabla 3. En la columna lumbar encontramos un incremento significati-

Tabla 3. Densidad ósea pre y post-tratamiento.

Pte	Columna Ap		Lumbar Lateral		Cuello Femoral		Triángulo Ward	
	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post
1	0.904	0.910	0.718	0.725	0.733	0.721	0.785	0.760
2	0.820	0.848	0.676	0.725	0.919	0.720	0.705	0.692
3	1.034	1.098	0.918	0.945	0.867	0.847	0.756	0.777
4	1.038	1.042	0.811	0.851	0.899	0.872	0.937	0.929
5	1.127	1.171	0.939	1.128	1.083	1.020	1.099	1.008
6	1.187	1.269	0.880	1.007	0.984	0.901	1.027	0.904
7	0.933	0.943	0.746	0.785	0.629	0.627	0.626	0.598
8	0.901	0.923	0.722	0.733	0.723	0.709	0.668	0.590
9	1.031	1.035	ND	ND	0.880	0.872	0.701	0.773
10	1.183	1.232	0.930	0.955	1.070	1.052	1.005	1.081
X	1.016	1.047	0.816	0.873	0.879	0.834	0.831	0.811
SEM	0.040	0.045	0.034	0.047	0.050	0.044	0.052	0.052
P	0.0057		0.013		0.027		0.17	

Valores expresados en g/cm².

Tabla 2. Evolución de la TSH y de los parámetros de recambio óseo durante el tratamiento.

Pte	Pretratamiento			3 meses			6 meses			9 meses		12 meses		
	TSH	DOP	FALK	TSH	DOP	FALK	TSH	DOP	FALK	DOP	FALK	TSH	DOP	FALK
1	11.93	ND	15.45	2.20	10.58	31.58	3.90	7.01	26.53	5.47	23.04	3.12	0.73	24.60
2	7.71	0.93	18.47	7.20	1.47	14.18	4.23	4.44	23.37	1.38	61.49	3.34	6.69	11.44
3	24.20	7.47	8.45	12.10	7.64	10.54	7.84	8.47	21.20	20.52	42.80	4.15	18.92	29.44
4	23.30	1.61	1.57	10.10	2.72	2.83	4.00	14.58	11.15	10.44	25.78	3.83	8.54	12.05
5	7.42	3.85	12.05	6.10	1.08	10.31	2.32	2.31	17.66	3.28	22.38	2.42	4.18	13.70
6	6.79	6.57	9.27	5.20	12.68	22.43	0.86	3.96	31.49	ND	15.45	1.51	3.29	53.00
7	5.51	1.97	14.60	1.60	1.70	40.26	0.68	3.53	16.20	11.13	10.07	0.94	2.26	16.96
8	7.51	7.72	21.96	6.60	27.32	33.56	5.16	2.28	37.15	11.24	46.11	3.72	27.14	29.98
9	11.84	6.57	4.79	5.60	26.40	9.32	1.94	22.30	44.51	17.06	46.30	2.56	12.06	38.85
10	5.20	1.28	17.34	1.10	ND	21.87	0.82	ND	21.49	8.12	18.00	1.04	1.97	37.71
X	11.14	4.22	12.40	5.80	10.18	19.69	3.17	7.65	25.07	9.85	31.14	2.66	8.58	26.77
SEM	2.10	0.95	2.02	1.12	3.45	3.89	0.73	2.24	3.20	2.06	5.32	0.37	2.71	4.34

TSH mU/ml, DOP: deoxipiridinolina urinaria, nMDOP/mMcreat, FALK: fosfatasa alcalina específica del hueso, ng/ml

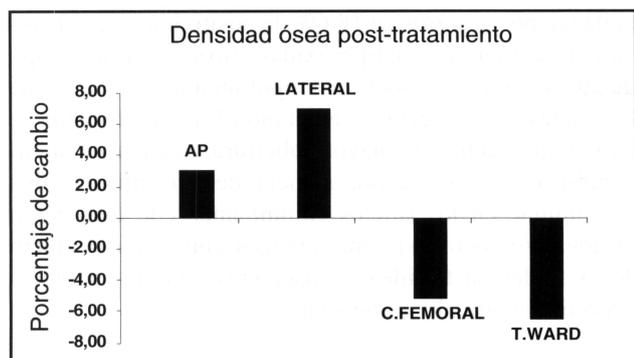


Figura 1. Densidad ósea post tratamiento

vo en la masa ósea tanto en la valoración posteroanterior 1.016 ± 0.040 vs 1.047 ± 0.045 g/cm², antes y después del tratamiento ($p = 0.0057$), como en la lateral 0.816 ± 0.034 vs 0.873 ± 0.047 g/cm², antes y después del tratamiento ($p = 0.013$). En el cuello femoral se observó una disminución de la masa mineral, 0.879 ± 0.050 g/cm² inicial contra 0.834 ± 0.044 g/cm² final ($p = 0.027$), igualmente se observó disminución en el triángulo de Ward sin alcanzar significancia estadística, 0.831 ± 0.052 vs 0.811 ± 0.052 g/cm² ($p = 0.17$) antes y después del tratamiento respectivamente (Figura 1). Cambios similares se observaron cuando se consideró el t-score.

Análisis de correlación (Pearson)

En los análisis de regresión lineal encontramos una correlación negativa significativa entre la concentración de TSH basany la de FALK ($r = -0.51$; $p = 0.0007$), igualmente negativo pero no significativo entre la TSH y la excreción de DOP ($r = -0.49$; $p = 0.09$). No encontramos relación significativa entre la magnitud de los cambios en la masa ósea y los parámetros de recambio medidos al inicio o al final del estudio. La relación entre la dosis de hormona tiroidea y el cambio de masa ósea solo fue significativa en columna lumbar evaluada lateralmente ($r = 0.65$; $p = 0.049$).

Anticuerpos antitiroideos

Encontramos anticuerpos antimicrosomales positivos en 40% de los pacientes hipotiroideos subclínicos, tres pacientes tuvieron niveles de anticuerpos antimicrosomales mayores de 100 UI/ml; los mismos tres presentaron niveles igualmente altos de anti TGAb.

Discusión

Desde hace algún tiempo se ha reconocido la acción que ejerce la GH directamente o a través del factor de crecimiento similar a la insulina-1 (IGF-1) sobre el tejido óseo. Las evidencias de los efectos de las hormonas tiroideas sobre el hueso han puesto de manifiesto que ellas pueden actuar sinérgicamente con la GH, aumentando la secreción de ésta, directamente o por medio del IGF-1: se ha demostrado tanto en estudios clínicos en humanos como experi-

mentales en animales que las hormonas tiroideas son cruciales para el óptimo crecimiento del hueso (29-31). Estas aumentan la secreción de GH tanto *in vivo* (32, 33) como *in vitro* (34, 35), indicando que indirectamente, a través de la regulación de la secreción GH pueden ejercer efectos sobre el crecimiento longitudinal del hueso. También se han sugerido mecanismos independientes de la GH, debido al incremento sobre el crecimiento del hueso en ratas que carecen de GH (36) y al hecho de que ellas son necesarias para la formación de las células hipertróficas en la placa epifisiaria, inhibiendo la expresión o la acción de proteínas de señalización como la Ihh (Indian hedgehog) o los receptores de la proteína relacionada con la PTH (PTH/PTHrP) (37). Mientras que el efecto de la GH se observa sobre la capa de células proliferativas (29, 38). También se ha demostrado que las hormonas tiroideas son necesarias para la maduración normal del hueso sin que puedan ser reemplazadas para este efecto por la GH (39).

Recientemente se ha demostrado que las hormonas tiroideas pueden estimular la síntesis hepática de IGF-1 de manera independiente de GH (40, 41), así como la presencia de receptores para hormonas tiroideas en los condrocitos (42,43) estimulando la actividad de FALK en estas células. Todas estas evidencias demuestran el papel crucial que las hormonas tiroideas ejercen sobre la remodelación ósea.

Existen numerosos estudios publicados que han valorado los efectos de las hormonas tiroideas sobre la densidad mineral ósea; sin embargo, la mayor parte de ellos son estudios transversales que difícilmente arrojan datos claros al respecto. Greenspan y colaboradores, en 1991 (44), evaluaron la masa ósea por tomografía computarizada cuantitativa en 28 mujeres premenopáusicas y 28 postmenopáusicas, que por un promedio de 12 a 15 años habían sido tratadas con hormona tiroidea, manteniendo normales los niveles de T4 libre; ellos encontraron decrementos en la densidad mineral ósea vertebral y de la cadera, pero estos cambios fueron atribuidos a la inclusión de pacientes con historia previa de enfermedad de Graves. Ross y colaboradores (45) encontraron disminución de 9% en la densidad cortical medida por absorciometría de fotón único en 12 pacientes premenopáusicas que recibían terapia de mantenimiento con hormona tiroidea durante al menos diez años; sin embargo, en la mayoría la terapia fue supresiva. Paul y colegas (46), usando absorciometría de doble fotón, examinaron un grupo de mujeres premenopáusicas tratadas y encontraron una densidad ósea 12.8% y 10.1% más bajas en el cuello femoral y el trocánter mayor respectivamente, comparadas con un grupo control; sin embargo, el nivel de T4 libre fue significativamente superior, en el grupo tratado.

En este estudio prospectivo practicado en pacientes con HS nosotros encontramos una disminución significativa de la masa ósea de 5.12% en el cuello femoral. No menos llamativo resultó ser el incremento de la densidad ósea en la columna lumbar, de 3.05% en la proyección anteroposterior, y de 7% en la lateral, datos igualmente signifi-

cativos. Nosotros tuvimos la precaución de seguir estrechamente los pacientes, evitando la supresión de la TSH. Tratando de valorar más de cerca los efectos de la hormona sobre el metabolismo óseo, evaluamos dos parámetros sensibles de recambio como son la DOP urinaria y la FALK; la tendencia mostrada fue un aumento en estos niveles, lo que pudiera interpretarse como un aumento en la velocidad del recambio óseo. Sin embargo, no pudimos demostrar una relación entre los niveles de estos marcadores y los cambios de densidad ósea, como se ha descrito en mujeres postmenopáusicas. Podría pensarse que tratándose de mujeres premenopáusicas estos marcadores no son igualmente predictivos. Del mismo modo, buscamos una correlación entre la dosis de hormona tiroidea y los cambios en la densidad ósea, que sólo encontramos para la columna lumbar; sin embargo, no determinamos las hormonas libres.

En el metaanálisis recientemente publicado por Uzzan y colaboradores (47), que tuvo en cuenta 41 estudios, incluyendo alrededor de 1.250 pacientes, se concluyó que para la columna lumbar y la cadera la terapia supresiva con hormona tiroidea se asocia con pérdida ósea significativa en mujeres postmenopáusicas (pero no en premenopáusicas), mientras que, por el contrario, la terapia de reemplazo (es decir, sin suprimir la TSH) se asocia con pérdida ósea en mujeres premenopáusicas, tanto en la columna lumbar como en la cadera, pero no en mujeres postmenopáusicas. Esto estaría parcialmente de acuerdo con nuestros datos en lo referente a la pérdida de masa ósea del cuello femoral, y podría significar para nuestros pacientes un incremento, en el riesgo futuro de fractura.

Conciliar una pérdida de hueso de predominio cortical, con una ganancia ósea de predominio trabecular, es algo que por el momento se escapa a nuestro entendimiento, pero probablemente se relaciona con respuestas diferenciales metabólicas de las unidades de remodelación ósea con el microambiente hormonal; disparidades semejantes también han sido encontradas en otros estudios utilizando inhibidores de la resorción ósea (48).

Un aspecto que debemos tener en cuenta es la probabilidad de cambios en la masa ósea que pueden tener lugar con el tiempo, sin ser necesariamente atribuibles al medicamento administrado; por ello sería necesario en estudios futuros tener un grupo control que sea seguido en el tiempo sin ningún tipo de intervención.

Nosotros no hicimos ningún cambio en los hábitos dietéticos de nuestros pacientes y ninguno de ellos era deportista regular. Cabe la probabilidad de que la manipulación de estos dos factores pueda modificar la respuesta del hueso al tratamiento de suplencia tiroidea en el HS.

Otro aspecto que quisimos explorar, fue la presencia de anticuerpos antitiroideos positivos; llama la atención el hallazgo de tiroiditis crónica autoinmune, como causa de esta entidad, como lo mostraron los niveles séricos de anticuerpos antiperoxidasa tiroidea, en 40% de los pacientes estudiados. Vale la pena mencionar el reciente

hallazgo por nosotros de 18,6% de positividad significativa para anticuerpos antiperoxidasa tiroidea en un grupo de 59 pacientes con bocio y/o hipofunción tiroidea, 57 de los cuales eran de género femenino (27). No obstante, se requieren estudios de mayor cobertura, que permitan encontrar la verdadera prevalencia de tiroiditis crónica autoinmune en los sujetos colombianos con disfunción tiroidea y/o bocio, así como precisar aún mejor el efecto de la suplencia tiroidea en pacientes con HS, sobre la masa ósea cortical y trabecular.

Conclusiones

La hormona tiroidea, administrada en dosis fisiológicas a pacientes con HS puede afectar significativamente el recambio óseo y, por lo tanto, la masa ósea, observándose un aumento en el esqueleto axial rico en hueso trabecular. También pudimos constatar una disminución del contenido mineral particularmente en áreas de alto contenido de hueso cortical, como el cuello femoral, sin alcanzar niveles de osteopenia; estos hallazgos contradictorios, difíciles de conciliar, podrían ser explicados con base en una respuesta diferencial al ambiente hormonal o a otros factores desconocidos sobre las unidades de remodelación; efectos similares se han observado con el incremento de la masa ósea mediados por bajas dosis de PTH. Estos cambios no parecen aumentar el riesgo de fractura en la cadera para pacientes premenopáusicas pero pueden ser importantes en personas postmenopáusicas; este efecto puede ser evitado, sin embargo, por la administración concomitante de reemplazo estrogénico, obteniéndose un efecto benéfico aditivo de la suplencia tiroidea y los estrógenos sobre el sistema cardiovascular.

Según nuestros hallazgos, los parámetros de recambio óseo como la DOP y la FALK pueden sufrir cambios que indican un aumento en el remodelamiento óseo, durante el tratamiento con dosis fisiológicas de hormona tiroidea de pacientes premenopáusicas; sin embargo, estos cambios no predicen necesariamente la magnitud del efecto probable en la masa ósea. En este estudio no se analizó un grupo control sin medicamentos, ya que los pacientes fueron sus propios controles.

En individuos hipotiroideos subclínicos, la probabilidad de desarrollar franco hipotiroidismo está relacionada con la presencia de anticuerpos antitiroideos séricos; por lo tanto estos pacientes, presenten o no bocio, deben ser evaluados para la posible presencia de enfermedad tiroidea autoinmune.

Summary

Objectives: to observe the effects of physiologic dosage of thyroid hormones on the bone mass and on the biochemical markers in patients with subclinical hypothyroidism(HS).

Methods: ten patients were studied with HS defined by TSH > 4.5 mU/ml, T-3 1.5 - 2.9 nM/11, T-4 64.4-154.4

nM/1. Sodium L-thyroxine was administered to these patients.

Every three months the concentrations were determined of: TSH, T-3 and T-4, specific alkaline phosphatase of the bone (FALK) and urinary deoxypyridinoline (DOP), the bone density was assessed at the beginning and the end for DEXA

Results: the administered dosage was of 59.37 ± 2.98 mg/day during 372 ± 3.46 days.

The levels of TSH diminished from 11.14 ± 2.10 mU/ml to 2.66 ± 0.37 mU/ml ($p < 0.01$).

The DOP was increased from 4.22 ± 0.95 to 8.58 ± 2.7 , nMDOP/mCreatl ($p=0.01$). The FALK increased from 12.40 ± 2.02 initial to 26.77 ± 4.34 , ng/ml ($p=0.01$).

The bone mass was increased in the anteroposterior lumbar column from 1.0165 ± 0.040 to 1.047 ± 0.045 g/cm² ($p=0.057$); in the lateral from 0.816 ± 0.034 to 0.877 ± 0.04 g/cm² ($p=0.013$). In the femur decrease was observed from 0.858 ± 0.05 to 0.834 ± 0.044 g/cm² ($p=0.027$); in the neck and in the triangle of Ward from 0.838 ± 0.052 to 0.811 ± 0.052 g/cm² ($p=0.17$), not significant.

Conclusions: the administration of the thyroid hormone in physiologic dosage to patient HS affected the turnover and the bone mass, observing an increase in the axial skeleton rich in trabecular bone and decrease of the mineral content of the cortical bone as the femoral neck.

These findings could be related with a differential response to the hormonal stimulus mediated by even unknown factors in the bone microenvironment

Key-words: subclinical hypothyroidism, L-thyroxin, bone mineral mass.

Agradecimientos

Investigación financiada por el Comité de Investigación y Desarrollo Científico Universidad Nacional de Colombia (CINDEC).

Referencias

1. Lastra G, Bayona A. La suplencia tiroidea incrementa la secreción de Hormona del crecimiento en niños con hipotiroidismo subclínico. *Acta Med Colomb* 1990; **15**:187-193.
2. Cushing G. Subclinical Hypothyroidism. Understanding is the key to decision making. *Postgraduate Medicine* 1993; **94**:95-107.
3. Staub JJ, et al. Spectrum of Subclinical and overt Hypothyroidism. Effect on Thyrotropin, Prolactin and Thyroid Reserve, and Metabolic impact on Peripheral target Tissues. *Am J Med* 1992; **92**:631-642.
4. Kabadi UM. Subclinical Hypothyroidism. Natural Course of the Syndrome During Prolonged Follow Study. *Arch Int Med* 1993; **153**:327-331.
5. Rappoport LB. Pathophysiology of Hashimoto's Thyroiditis and Hypothyroidism. *Ann Rev Med* 1991; **42**:91-96.
6. Solomon BL, Fein HG, Smallridge RC, et al. Usefulness of Antimicrosomal Antibodies Titers in the Diagnosis and Treatment of Postpartum Thyroiditis. *J Fam Prac* 1993; **36**(2): 177-182.
7. Roitt Y, Doniach D, Campbell P, Hudson R. Autoantibodies in Hashimoto's disease (Lymphadenoid goiter). *Lancet* 1956; **2**: 820-821.
8. Mariotti S, Anelli S, Ruf J, et al. Comparison of serum thyroid microsomal and thyroid peroxidase autoantibodies in thyroid diseases. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; **65**: 987-993.
9. Arem R, Patsh W. Lipoprotein and apolipoprotein levels in subclinical hypothyroidism. *Arch Int Med* 1990; **150**:2097-2100.
10. Coffland F. Thyroid Induced Cardiac Disorders. *Critical Care Nurse* 1993; June: 25-30.
11. Klein Y. Thyroid Hormone and the Cardiovascular System. *Am J Med* 1993; **56**:631-637.
12. Dillman WH. Cardiac Function in Thyroid Disease. *Ann Thoracic Surg* 1993; **56**: s9-s15.
13. Lastra G, Castillo J. Hipotiroidismo subclínico: Función cardíaca y perfil lipídico, en Chalem F, Casasbuenas J. eds. Actas XIV Curso Anual Departamento de Medicina Interna U.N. Santafé de Bogotá Ediciones AMC 1996:47-56
14. Helfand M, Redfern C. Screening for Thyroid Disease: An Update. *Ann Int Med* 1998; **129**:144-158
15. Rizzoli R, Poserd B. Nuclear Thyroid Hormone Receptors in Cultured Bone Cells. *Metabolism* 1986; **35**:71-74.
16. Gamel D, et al. Serum Bone Gla Protein. A Marker of Bone Turnover in Hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; **62**: 1052-1055.
17. Bayley T, Harrison JE, Mcv Neill KG. Effect of Thyrotoxicosis and its Treatment on Bone Mineral and Muscle Mass. *J Clin Endocrin Metab* 1980; **50**:916-922.
18. Fraser SA, Anderson JB, Smith DA, et al. Osteoporosis and fracture following Thyrotoxicosis. *Lancet* 1971 ;1:981-983
19. Taelman P, Kaufman JM, Janssens X, et al. Reduced Forearm Bone Mineral Content and Biochemical Evidence of Increased Bone Turnover in women with euthyroid goitre treated with Thyroid Hormone. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1990:107-117
20. Schneider SL, Barrett-Connor EL, Morton DJ. Thyroid Hormone Use and Bone Mineral Density in Elderly Women. Effects of Estrogen. *JAMA* 1994; **271**: 1245-1249.
21. Meunier PJ, Bianchi GS, Edouard CM, et al. Bony Manifestations of Thyrotoxicosis. *Orthop Clin North Am* 1972; **3**:745-774.
22. Krakauer J, Kleevekoper M. Borderline low serum Thyrotropin level. Correlated with increased fasting hydroxyprolin excreción. *Arch Int Med* 1992; **152**:612.
23. Kung A, Pun K. Bone Mineral Density in Premenopausal Women receiving long term Physiological doses of Levothyroxine. *JAMA* 1991 ; **265**:2688-2691.
24. Harvey RD, Mc Hardy KC, Reid IW, et al. Measurement of Bone Collagen Degradation in Hyperthyroidism and During Thyroxin Replacement Therapy Using Pyridinium Cross-links As Specific Urinary Markers. *J Clin Endocrinol Metab* 1991 ; **72**:1 189-1 194.
25. Mandel S, Brent G. Levothyroxine Therapy in Patients with Thyroid Disease. *Ann Int Med* 1993; **119**:492-502.
26. Lastra G., Valderrama R. Bocio Endémico e Ingesta de Yodo. En Casasbuenas J, Pérez GE eds. Actas XI Curso Anual del Departamento de Medicina Interna. U.N. Santafé de Bogotá Ediciones AMC 1992:263-274.
27. Lastra G, Caicedo H. Enfermedad Tiroidea Autoinmune en pacientes con bocio y/o hipotiroidismo. *Rev Fac Med UN* 1998; **46**:3-7.
28. True Epistat. Epistat-Statistical Package, ver 1989, writing Tracy Gustavson.
29. Ray R, Asling C, Walker D, Simpson M, Li C, Evans H. Growth and differentiation of the skeleton in thyroidectomized-hypophysectomized rats treated with thyroxin, growth hormone and combination. *J Bone Joint Surg* 1954; **36A**: 94-103.
30. Thorngreen J, Hansson J. Bioassay of growth hormone, Determination of longitudinal bone growth with tetracycline in hypophysectomized rats. *J Endocrinol* 1974; **74**: 653-68.
31. Rochiccioli P. Thyroid dysgenesis. En Pediatric and Adolescent Endocrinology, Delange F, Fisher D. eds. Karger, Basel. 1985; **14**:154-173
32. Hervas F, Escobar G, Escobar Del rey F. Rapid effects of single small doses of L-thyroxin and triiodothyronine on growth hormone, as studied in the rat by radioimmunoassay. *Endocrinology* 1975; **97**:91-101.
33. Coiro V, Braverman I, Christianson D, Fang S, Goodman M. Effect of hypothyroidism and thyroxine replacement on growth hormone in the rat. *Endocrinology* 1979; **105**:641-46.
34. Vale W, Vaughan J, Yamamoto G, Spiess J, Rivier J. Effect of synthetic human pancreatic (tumor) GH releasing factor and somatostatin, triiodothyronine and dexamethasone on GH secretion in vitro. *Endocrinology* 1983; **112**:1553-55.
35. Samuels H, Stanley F, Shapiro L. Dose dependent depletion of nuclear receptors by L-triiodothyronine. Evidence for a role in induction of growth hormone synthesis in cultured GH 1 cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1976; **73**: 3877-81.
36. Williams G, Robson H, Shalet S. Thyroid hormone actions on cartilage and bone: interactions with other hormones at epiphyseal plate and effects on linear growth. *J Endocrinol* 1998; **157**:391-403
37. Aslin W, Simson M, Li C, Evans H. The effect of chronic administration of thyroxin to hypophysectomized rats on their skeletal growth. Maturation and response to growth hormone. *Anatom Res* 1954; **119**:101-17.
38. Lewinson D, Harel Z, Shenzer P, Silvermann M, Hochberg Z. Effect of thyroid hormone and growth hormone on recovery from hypothyroidism of epiphyseal growth plate cartilage and its adjacent bone. *Endocrinology* 1989; **124**: 937-45.

39. **Virtanen M, Perheentupa J.** Bone age at birth; method and effect of hypothyroidism. *Acta Paediatr Scand* 1989;**78**: 412-18.
40. **Ikeda T, Fujiyama K, Takeuchi T, Honda M, Mokuda O, Tominaga M, Mashiba H.** Effect of thyroid hormone on somatomedin-C release from perfused rat liver. *Experientia* 1989; **45**: 170-71.
41. **Wolf M, Ingbar S, Mose A.** Thyroid hormone and growth hormone interact to regulate insulin-like growth factor-1 messenger ribonucleic acid and circulating levels in the rat. *Endocrinology* 1989; **125**: 2905-14.
42. **Carrascosa A, Fernández M, Audi I, Ballabriga A.** Effects of triiodothyronine (T3) and identification of specific nuclear T3-binding sites in cultured human fetal epiphyseal chondrocytes. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; **75**:140-44.
43. **Ohlsson C, Nilsson A, Isaksson O, Lindahl A.** Effects of tri-iodothyronine and insulin-like growth factor-I(IGF-I) on alkaline phosphatase activity, 3H-thymidine incorporation and IGF-I receptor mRNA in cultured rat epiphyseal chondrocytes. *J Endocrinol* 1992; **135**: 115-23.
44. **Greenspan F, Susan L, et al.** Skeletal Integrity in Premenopausal and Postmenopausal Women receiving long-term L-thyroxine Therapy. *Am Jou Med* 1991;**91**:5-12.
45. **Ross DS, Neer RM, Chester RE, et al.** Subclinical Hyperthyroidism and Reduced Bone Density as a possible Result of Prolonged Suppression of the Pituitary Thyroid Axis with L-Thyroxin. *Am J Med* 1987; **82**:1167-1171.
46. **Paul TL, Kerrigan J, Kelly AM, et al.** Long term L- thyroine therapy is asociated with decreased hip bone density in premenopausal women. *JAMA* 1988;**259**:3137-3141
47. **Uzzan B, Campos J, et al.** Effects on Bone Mass of Long Term Treatment with Thyroid Hormones: A Meta-Analysis. *J Clin Endocrin Metab* 1996;**12**:4278-4288.
48. **Lindsay R, Hart D, Abdalla H, Al-Azzawi F.** Inter-relationship of bone loss and its prevention, and fracture expression, en: Christiansen C, Johansen T. Riis B. eds. Osteoporosis 1987. International Symposium on Osteoporosis. Copenhagen: Osteopress 1987: 508-512.