

폐경전 여성에서 갑상선암 수술 후 Levo-thyroxine 억제요법에 의한 골대사표지자 변화

이은영, 최영식, 박요한, 김정훈¹⁾

고신대학교 의과대학 내과학교실, 일반외과학교실¹⁾

Changes of Markers of Bone Turnover in Premenopausal Patients with Differentiated Thyroid Cancer Receiving Levo-Thyroxine Suppressive Therapy

Eun-Young Lee, Young-sik Choi, Yo-Han Park, Jeong-Hun Kim¹⁾

Department of Internal Medicine, Department of General Surgery Kosin University College of Medicine, Busan, Korea

Abstract

Background: This study was the effect of levo-thyroxine (LT4) suppressive therapy on bone mineral density (BMD) and bone turnover markers in premenopausal women with total thyroidectomy and radioactive iodine (131I) ablation therapy post-operatively for differential thyroid cancer.

Methods: The author prospectively studied 55 premenopausal women (mean age 43±6 years) receiving suppressive LT4 (100-150 ug/day) therapy postoperatively for 12 months. BMD, measured by dual energy X-ray absorptiometry (DEXA) and bone turnover markers were evaluated at baseline and after one year.

Results: Lumbar BMD decreased significantly from 1.07±0.08 g/cm³ at baseline to 0.57±0.08 g/cm³ at one year (p=0.03). However, no significant decrease was detected in the BMD of femoral neck, trochanter, and Ward's triangle. Osteocalcin as bone formation marker significantly increased from 12.23±5.19 ng/ml at baseline to 16.12±8.60 ng/ml at one year (p=0.03) and deoxypyridinoline (Dpd) as bone resorption marker also increased from 7.45±5.44 nmol/mmol at baseline to 15.88±3.10 nmol/mmol at one year (p=0.02). 24 (82.7%) among 29 with increased osteocalcin and among 24 (70.5%) of 34 with increased Dpd revealed reductions in of BMD. However, 16 (76.2%) among 21 with decreased Dpd was increased BMD.

Conclusion: LT4 suppressive therapy for one year in premenopausal women with differential thyroid cancer causes a reduction in lumbar BMD and also changes bone turnover markers.

Key words : 1. Thyroid cancer, 2. Bone turnover marker, 3. Levo thyroxine therapy

서 론

분화 갑상선암은 예후가 양호하며 거의 일생까지 생존이 가능하다. 분화 갑상선암의 치료는 갑상선전절제술 후 잔존하는 갑상선 조직의 제거를 위해 방사성 동위원소 치료를 시행하며, 갑상선호르몬 보충 및 갑상선암의 재발을 억제하기 위해 고용량의 levothyroxine (LT4)을 지속적으로 투여한다.^{1,2)} 이는 갑상선 종양의 성장에 여러 인자들이 관여하나 그 중 갑상선자극호르몬(TSH)이

부가적인 역할을 하며, LT4는 음성되며이기 기전에 의해 TSH를 억제하므로, LT4 투여로 TSH를 억제시켜 갑상선암의 재발을 막는다는 이론에 근거하며,³⁾ 실제 Anderson 등⁴⁾은 LT4 치료로 다발성결절 환자의 재발을 예방할 수 있음을 보고하였다. 그러나 장기간 TSH를 억제하게 될 때 발생하는 문제로는 골다공증의 악화와 심혈관계 질환의 부작용이 있다. 골다공증은 골량의 감소와 골조직의 미세구조의 변화로 뼈의 강도가 약화되어 사소한 외상으로도 골절이 발생하는 질병으로 폐경기 여성의 50% 이상에서 골밀도가 감소되어 있고, 30%에서 골다공증이 동반되어 있다고 한다. 미국의 경우 50세 이상의 백인여성 중 40%에서 척추, 대퇴골 또는 손목골절을 경험한다고 한

교신저자 : 최영식
주소 : 602-702 부산광역시 서구 암남동 34번지
고신대학교 의과대학 내과학교실
TEL : 051-990-6102
Email : yschoi@kosinmed.or.kr

다. 이처럼 골다공증은 유병율이 높으며, 또한 이로 인해 발생된 골절은 개인의 신체적, 경제적 손실을 초래할 수 있으므로 갑상선암 절제술후의 골다공증에 대한 조기진단은 환자의 예후 예측 및 치료를 위해 중요하다. 그러므로 과거에는 갑상선전절제술을 시행 받은 환자에 LT4를 투여할 경우 TSH치를 과거 $0.01 \mu\text{IU}/\text{mL}$ 이하로 유지할 것을 권고하였으나,^{5,6)} 최근에는 $0.1 \mu\text{IU}/\text{mL}$ 또는 $0.1\text{-}0.5 \mu\text{IU}/\text{mL}$ 로 비교적 높게 유지하도록 권하고 있다.⁷⁾

골다공증의 진단은 크게 골밀도 검사와 골대사 지표의 측정을 통하여 이루어진다. 골밀도 검사는 현재의 골량은 파악할 수 있으나 미래의 골밀도를 예측할 수 없을 뿐 아니라 뼈의 교체율(turnover rate)을 알지 못 한다. 최근 골흡수와 골형성의 속도 즉 골교체율(bone turnover)을 쉽게 평가할 수 있는 방법이 개발되어 생화학적으로 측정이 가능해지면서 조골세포와 파골세포의 활성 및 골교체율을 비침습적으로 평가할 수 있게 되었다. 골교체율의 생화학적 표지자는 파골세포나 조골세포에서 분비되는 효소나, 골흡수나 골형성시 유리되는 골의 기질 성분들로 혈액이나 소변에서 측정하며, 골대사 표지자에는 골형성 표지자와 골흡수 표지자가 있다. 갑상선전절제술 후 LT4 억제요법에 따른 골대사 지표의 변화에 대한 연구들이 있었으나, 폐경전 여성에 대한 연구는 드물고 특히 국내에서는 이에 대한 연구가 없는 실정이다.

본 연구는 분화갑상선암으로 전절제술을 시행 받은 폐경전 여성에 대해 LT4 억제요법이 골대사 표지자 및 골밀도에 변화에 미치는 영향에 대해 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2006년 2월부터 고신대학교 복음병원 내분비외과에서 분화갑상선암으로 진단받아 갑상선전절제술을 시행 받고 LT4 억제요법 중인 폐경전 여성 55명을 대상으로 연구를 시행하였다. 폐경전 여성은 나이가 50세 이전으로 수술하기 전 여성호르몬을 투여한 병력이 없고, 혈중 난포자극호르몬치가 $40 \text{ mIU}/\text{ml}$ 이하였다. 또한 TSH 억제를 위해 술 후 혈중 TSH치가 $0.01 \mu\text{IU}/\text{mL}$ 에서 $0.1 \mu\text{IU}/\text{mL}$ 사이의 환자를 대상으로 하였다.

2. 방법

1) Levothyroxine 투여 방법

Levothyroxine은 목표 TSH를 $0.01 \mu\text{IU}/\text{mL}$ 에서 $0.1 \mu\text{IU}/\text{mL}$ 을 유지하기 위해 적어도 환자의 체중당 $2 \mu\text{g}$ ($150\text{-}200 \mu\text{g}/\text{day}$) 이상을 투여하였으며, TSH의 수치에 따라 용량을 조절하였다.

2) 골밀도 측정

골밀도 측정은 이중에너지 방사선 흡수법(dual energy X-ray absorptiometry, DEXA) 형식의 QDR-4500(Hologic Inc. Waltham, Ma, U.S.A.)를 이용하여 수술 전과 수술 후 1년에 요추부와 대퇴경부, 대퇴전좌부, 대퇴두부를 측정하였다.

3) 생화학 검사

골형성 표지자로 osteocalcin을 측정하였으며, 골흡수 표지자로 요증 deoxypyridinoline (Dpd)을 측정하였다. 대상 환자들에게 검사 전날 밤부터 금식을 지시하였으며, 검사 당일에는 새벽 6시에 첫 소변을 보게한 후 오전 8-10시 사이에 내원하여 소변을 채취하였다. Dpd는 Metra-Biosystem사의 Pyrilink-D kit를 사용하였다. 채취한 소변은 30분간 실온에 방치하여 부유물을 제거한 후 완충용액으로 10배 희석하였다. 혈청검사는 대상환자들로부터 혈액을 5mL 씩 채취하여 $3000\times g$ 에서 20분간 원심 분리하여 혈청을 채취하여 실시하였다. osteocalcin은 Metra-Biosystem사의 Novocalcin kit을 사용하여 측정하였다.

3. 통계처리 및 분석

모든 측정치는 평균과 표준편차로 표시하였다. 각 군의 값의 비교는 Paired T test를 이용하였다. 통계분석은 SPSS(Version 15.0)을 이용하였으며, p 값이 0.05 미만인 경우를 유의한 것으로 판정하였다.

결과

1. 수술 전후의 갑상선호르몬 변화

대상 환자들의 평균연령은 43 ± 6 세 였으며, 목표 TSH($0.01 \mu\text{IU}/\text{mL}$ 에서 $0.1 \mu\text{IU}/\text{mL}$)를 위해 LT4 용량은 $150\text{-}200 \mu\text{g}/\text{day}$ 를 복용하였으며, 그 결과 T3는 수술 전 $120.14\pm 36.9 \text{ ng}/\text{dL}$ 에서 수술하고 약제 투여 1년 후

139.40±32.09 ng/dL로 유의하게 증가되었으며($p=0.03$), FT4는 술 전 1.45±0.3 ng/dL에서 약제 투여 1년 후 1.81±0.53 ng/dL로 유의하게 증가되었고($p=0.04$), TSH도 술 전 2.33±1.33 μ IU/mL에서 약제 투여 1년 후 0.12±0.02 μ IU/mL로 의미 있는 차이를 보였다($p=0.01$)(Table 1).

Table 1. The changes of thyroid hormone at pre-operation and one year levothyroxine therapy

	Pre-operation	After one year	p value
T3 (ng/dL)	120.14±36.9	139.40±32.09	0.03
TSH (μ IU/mL)	2.33±1.33	0.12±0.02	0.01
FT4 (ng/dL)	1.45±0.3	1.81±0.53	0.04

TSH: thyroid stimulating hormone

2. 골밀도 및 골대사 표지자의 변화

갑상선 전절제술 후 LT4 억제 요법 후 요추 골밀도는 술 전 1.07±0.08 g/cm³에서 1년간의 약제 투여 후 0.57±0.98 g/cm³로 유의한 감소를 보였으나($p=0.03$), 대퇴 경부는 0.92±1.00 g/cm³에서 0.74±0.94 g/cm³, 대퇴전 쪽부는 0.83±1.11 g/cm³에서 0.51±0.99 g/cm³, Wards 삼 각부는 -0.20±1.00 g/cm³에서 -0.53±0.95 g/cm³로 술 전 보다는 감소하였으나 통계적으로 유의한 차이를 보이지는 않았다(Table 2).

Table 2. The changes of bone mineral density at pre-operation and one year levothyroxine therapy

	Pre-operation	After one year	p value
Lumbar (g/cm ³)	1.07±0.08	0.57±0.9	0.03
Femur neck (g/cm ³)	0.92±1.00	0.74±0.94	0.63
trochanter (g/cm ³)	0.83±1.11	0.51±0.99	0.35
Ward's (g/cm ³)	-0.20±1.00	-0.53±0.95	0.74

Osteocalcin은 술 전 12.23±5.19ng/ml에서 16.12±8.60 ng/ml으로 유의한 증가를 보였으며($p=0.03$), Dpd는 술 전 7.45±5.44 nmol/mmol에서 1년간의 약제투여 후 15.88±3.10 nmol/mmol으로 유의하게 증가되었다($p=0.02$)(Table 3).

Table 3. The changes of osteocalcin and deoxypyridinoline at pre-operation and one year levothyroxine therapy

	Pre-operation	After one year	p value
Osteocalcin (ng/ml)	12.23±5.19	16.12±8.60	0.03
Deoxypyridinoline (nmol/mmol)	7.45±5.44	15.88±3.10	0.02

3. 골대사 표지자의 변화에 따른 골밀도의 변화

LT4 투여후 osteocalcin의 증가를 보인 29예 중 24예(82.7%)에서 요추 골밀도가 감소하였으나, osteocalcin이 감소한 26예 중 16예(61.5%)에서 골밀도의 증가를 보였다(Table 4).

Table 4. Changes of bone mineral density and osteocalcin

		Decreased	Increased	Total
Osteocalcin	Decreased	10(38.5%)	16(61.5%)	26
	Increased	24(82.7%)	5(17.3%)	29

Dpd 증가를 보인 34예 중 24예(70.5%)에서 골밀도의 감소를 보였고, Dpd 감소를 보인 21예 중 16예(76.2%)에서 골밀도의 증가를 보였다(Table 5).

Table 5. Changes of bone mineral density and urinary deoxypyridinoline

		Decreased	Increased	Total
Dpd	Decreased	5(23.8%)	16(76.2%)	21
	Increased	24(70.5%)	10(29.5%)	34

Dpd: deoxypyridinoline

고 칠

분화갑상선암 환자의 경우 술후 10년 생존율은 80-90% 이상으로 높은 생존율을 보인다. 분화갑상선암 환자에 투여하는 LT4 억제요법은 암의 재발과 사망률을 감소시키는 치료로 그 효과가 입증되어 있다.⁸⁾ 현재는 LT4 억제요법으로 인한 골다공증의 위험과 심혈관 질환의 합병증의 위험이 알려져 있으나 암을 억제하는 효과가 더 중요하므로 임상에서는 LT4 억제요법을 시행하고 있다. 그러나 모든 환자에게 일률적으로 적용하기 보다는 종양의 병기, 환자의 연령 및 임상적 상태 등을 고려하여 치료하자는 주장도 있다.^{8,9)} 또한 TSH 억제 또한 높게 유지할 것을 주장하고 있다. 2006년 미국갑상선학회의 기준에 의하면 암 재발이 없는 환자에서 골다공증과 심혈관 질환의 위험이 높은 경우는 TSH치를 0.1-0.5 μ IU/mL 정도로, 골다공증과 심혈관질환의 위험이 낮은 경우는 0.3-2.0 μ IU/mL로 높게 유지할 것을 권고하고 있다.⁸⁾ 본 연구에서는 술 후 TSH가 평균 0.12±0.02 μ IU/mL로 미국

갑상선학회의 기준에 부합하였다.

갑상선암 환자에 대한 TSH 억제요법이 뼈에 미치는 영향을 알아보기 위한 연구로 폐경후의 환자에 대한 연구는 활발하나 폐경 전 환자에 대한 연구는 드물고 또한 연구자에 따라서 다른 결과를 보고하고 있다. Franklyn 등¹⁰⁾은 18명의 폐경 전 환자를 대상의 연구에서 7.7년간의 LT4 억제요법에 의해 골밀도가 감소되지 않았다고 보고하였다. 이 연구에서 72%의 환자에서 TSH가 0.05 uIU/mL이하로 억제되었으며, 나머지도 대조군 보다 억제 정도가 낮았다. 반면 Diamond 등¹¹⁾은 14명의 폐경 전 호주여성에서 5년간의 억제요법으로 대퇴경부의 골밀도가 의미 있는 감소를 보임을 보고하였다. 이 연구에서도 요추부의 골밀도는 변화가 없었다. 또 다른 연구에서는 5-15년간의 장기적인 억제요법을 시행한 결과 요추 및 대퇴골의 골밀도 모두에서 의미 있는 감소를 보고하였으며, 대퇴 경부골밀도는 매년 0.27%, 요추부골밀도는 매년 0.17% 감소함을 보고하였다.¹²⁾ 본 연구는 1년간의 비교적 단기간의 LT4 억제 요법 후에 시행한 검사였으나 요추 골밀도는 술 전 $1.07 \pm 0.08 \text{ g/cm}^3$ 에서 약제 투여 후 $0.57 \pm 0.98 \text{ g/cm}^3$ 로 유의한 감소를 보였으나($p=0.03$), 대퇴 경부, 대퇴전좌부, Wards 삼각부는 술 전 보다는 감소하였으나 통계적으로 유의한 차이를 보이지는 않았다.

Osteocalcin은 뼈와 상아질(dentin)에 특이하게 존재하는 비콜라겐성 단백질로 칼슘과 결합하는 비타민 K 의존성 gamma-carboxyglutamic acid를 포함하고 있기 때문에 bone gla protein(BGP)라고도 한다. 오스테오칼신은 조골세포에서 합성되어 뼈의 세포와 기질에 결합을 하며, 새롭게 생성이 된 osteocalcin의 일부는 혈액으로 유리가 된다. 혈청 osteocalcin은 일종 변동이 있어 아침에 가장 높은 농도를 보이고 밤에 낮은 농도를 보인다. osteocalcin은 골밀도나 bone histomorphometry로 측정한 골형성의 지표와 유의한 상관 관계를 보여 골교체율의 지표로 많이 사용되고 있다.¹³⁾ 또한 요중 deoxypyridinoline (Dpd)은 세포와 기질에서 교차결합물(cross-links)을 형성하여 콜라겐 사슬을 안정시키는 작용을 하며, 파골세포에 의해 콜라겐이 분해되면서 유리되며, 특이도가 높아 골흡수를 반영하는 가장 유망한 생화학적 표지자로 알려져 있다.¹⁴⁾ 골대사 표지자의 임상 응용에 있어서 가장 유용한 것은 치료 경과 관찰이며, 현재의 골밀도 측정장치는 그 정밀도로 봐서 1-2%의 골밀도 변화는 쉽게 알 수가 없다. 이에 반해 골대사 표지자는 변화량이 크고, 또 초기에 변동하므로 약제에 대해서 정확한 반응 여부, 골밀도치의 해

석이 옳은지, 치료가 잘 되고 있는지의 판단에 유용하다고 한다.

여러 연구에서 생리적 용량 이상의 LT4 치료시 osteocalcin과 요중 Dpd가 골흡수의 특이표지자로 이용할 수 있다고 하였다.¹⁵⁻¹⁷⁾ 본 연구에서도 osteocalcin은 약제 투여전 $12.23 \pm 5.19 \text{ ng/ml}$ 에서 $16.12 \pm 8.60 \text{ ng/ml}$ 으로 유의한 증가를 보였으며, Dpd도 약제 투여전 $7.45 \pm 5.44 \text{ nmol/mmol}$ 에서 약제투여 후 $15.88 \pm 3.10 \text{ nmol/mmol}$ 으로 유의하게 증가하였다.

골밀도는 DEXA 등으로 정확한 측정이 가능하며, 또한 주기적인 측정으로 골밀도의 변화도 정확히 알 수 있다. 반면 골대사 표지자는 어느 시점의 뼈의 동태를 관찰하는데 가치가 있다. 그러므로 골밀도검사와 골대사 표지자를 조합해서 평가해 보면 골밀도검사에서 알 수 있는 것 이상의 정보를 알 수 있다. 반면 Schneider 등¹⁸⁾은 골밀도와 골대사 표지자와는 연관성이 없다고 주장하였다. 본 연구에서 LT4 투여후 osteocalcin의 증가를 보인 29예 중 24예(82.7%)에서 요추 골밀도가 감소하였고, 반면 osteocalcin이 감소한 26예 중 16예(61.5%)에서 골밀도의 증가를 보여, osteocalcin이 증가할 경우 골밀도가 감소함을 알 수 있었다. 또한 Dpd증가를 보인 34예 중 24예(70.5%)에서 골밀도의 감소를 보여 osteocalcin과 비슷한 결과를 보여 골대사지표가 골밀도와 역 상관관계가 있음을 추측할 수 있었다.

결론적으로 저자는 본 연구를 통해 비록 연구 기간이 단기간이었으나 폐경 전 여성에서 갑상선전절제술 후 시행 후 투여한 LT4 억제요법이 골밀도와 골대사 표지자에 대해 영향을 미칠 수 있음을 알 수 있었고, 향후 연구를 진행하면 더 많은 정보를 얻을 수 있을 것으로 생각하였다.

결 론

저자는 2006년 2월부터 고신대학교 복음병원 내분비외과에서 분화갑상선암으로 진단받고 갑상선전절제술을 시행 받고 LT4 억제요법 중인 폐경 전 여성 55명을 대상으로 연구를 시행하여 아래와 같은 결과를 얻었다.

갑상선 전절제술 후 LT4 억제 요법 후 요추 골밀도는 술전 $1.07 \pm 0.08 \text{ g/cm}^3$ 에서 술 후 1년간의 levothyroxine 투여후 $0.57 \pm 0.98 \text{ g/cm}^3$ 로 유의한 감소를 보였으나, 대퇴부는 유의한 감소를 보이지 않았으며, osteocalcin은 술

전 12.23 ± 5.19 ng/ml에서 16.12 ± 8.60 ng/ml으로 유의한 증가를 보였고, Dpd도 술전 7.45 ± 5.44 nmol/mmol에서 술후 1년간의 levothyroxine 투여후 15.88 ± 3.10 nmol/mmol으로 유의하게 증가됨을 알 수 있었다.

이상의 실험 결과로 갑상선전절제술 후 단기간의 고용량의 LT4 억제요법이 폐경 전 여성의 골밀도와 골대사지표에 영향을 미칠 수 있음을 알 수 있었으며, 향후 장기간의 연구가 필요할 것으로 생각되었다.

참고문헌

- 1) Pujol P, Daures JP, Nsakala N, Baldet L, Bringer J, Jaffiol C: Degree of thyrotropin suppression as a prognostic determinant in differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 81(12): 4318-4323, 1996
- 2) Cooper DS, Specker B, Ho M, Sperling M, Ladenson PW, Ross DS, Ain KB, Bigos ST, Brierley JD, Haugen BR, Klein I, Robbins J, Sherman SI, Taylor T, Maxon HR 3rd: Thyrotropin suppression and disease progression in patients with differentiated thyroid cancer: results from the National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Registry. *Thyroid* 8(9): 737-744, 1998
- 3) Ross DS: Serum thyroid-stimulating hormone measurement for assessment of thyroid function and disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 30(2): 245-264, 2001
- 4) Anderson PE, Hurley PR, Rosswick P: Conservative treatment and long term prophylactic thyroxine in the prevention of recurrence of multinodular goiter. *Surg Gynecol Obstet* 171: 309-314, 1990
- 5) Wartofsky L: Use of sensitive TSH assay to determine optimal thyroid hormone therapy and avoid osteoporosis. *Annu Rev Med* 42: 341-345, 1991
- 6) Lambreg BA, Helenius T, Liewendahl K: Assessment of thyroxine suppression in thyroid carcinoma patients with a sensitive immunoradiometric TSH assay. *Clin Endocrinol (Oxf)* 25(3): 259-263, 1986
- 7) Schlumberger M, Pacini F, Wiersinga WM, Toft A, Smit JW, Sanchez Franco F, Lind P, Limbert E, Jarzab B, Jamar F, Duntas L, Cohen O, Berg G: Follow-up and management of differentiated thyroid carcinoma: a European perspective in clinical practice. *Eur J Endocrinol* 151(5): 539-548, 2004
- 8) Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL, McIver B, Sherman SI, Tuttle RM: The American Thyroid Association Guidelines Taskforce. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 16(2): 109-142, 2006
- 9) Pagano L, Klain M, Pulcrano M, Angelotti G, Pasano F, Salvatore M, Lombardi G, Biondi B: Follow-up of differentiated thyroid carcinoma. *Minerva Endocrinol* 29(4): 161-174, 2004
- 10) Franklyn JA, Betteridge J, Daykin J, Holder R, Oates GD, Parle JV, Lilley J, Heath DA, Sheppard MC: Long-term thyroxine treatment and bone mineral density. *Lancet*, 4; 340(8810): 9-13, 1992
- 11) Diamond T, Nery L, Hales I: A therapeutic dilemma: suppressive doses of thyroxine significantly reduce bone mineral measurements in both premenopausal and postmenopausal women with thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 72(6): 1184-1188, 1991
- 12) Faber J, Galløe AM: Changes in bone mass during prolonged subclinical hyperthyroidism due to L-thyroxine treatment: a meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 130(4): 350-356, 1994
- 13) Slovik DM, Gundberg CM, Neer RM, Lian JB: Clinical evaluation of bone turnover by serum osteocalcin measurements in a hospital setting. *J Clin Endocrinol Metab* 59(2): 228-230, 1984
- 14) Black D, Duncan A, Robins SP: Quantitative analysis of the pyridinium crosslinks of collagen in urine using ion-paired reversed-phase high-performance liquid chromatography. *Anal Biochem* 15; 169(1): 197-203, 1988
- 15) Mandel SJ, Brent GA, Larsen PR: Levothyroxine therapy in patients with thyroid disease. *Ann Intern Med* 15; 119(6): 492-502, 1993
- 16) Quan ML, Pasieka JL, Rorstad O: Bone mineral density in well-differentiated thyroid cancer patients treated with suppressive thyroxine: a systematic overview of the literature. *J Surg Oncol* 79(1): 62-69; discussion 69-70, 2002
- 17) Chen CH, Chen JF, Yang BY, Liu RT, Tung SC, Chien WY, Lu YC, Kuo MC, Hsieh CJ, Wang PW: Bone mineral density in women receiving thyroxine suppressive therapy for differentiated thyroid carcinoma. *J Formos Med Assoc* 103(6): 442-447, 2004
- 18) Schneider DL, Barrett-Connor EL: Urinary N-telopeptide levels discriminate normal, osteopenic, and osteoporotic bone mineral density. *Arch Intern Med* 157(11): 1241-1245, 1997