

KLİNİK ÇALIŞMA

## Menopoz öncesinde selim tiroid nodülleri için uygulanan levotiroksin supresyon tedavisinin kemik metabolizmasına etkisi

The effect of levothyroxine suppression therapy for benign thyroid nodules on bone metabolism in premenopausal women

Dr. Barış AKINCI, Dr. Tevfik DEMİR, Dr. Abdurrahman ÇÖMLEKÇİ,  
Dr. Oğuzhan KARAOĞLU,<sup>1</sup> Dr. Mustafa SEÇİL,<sup>1</sup> Dr. Sena YEŞİL

**Amaç:** Bu prospektif çalışmada, menopoz öncesi kadınlarda selim tiroid nodülleri için uygulanan levotiroksin supresyon tedavisinin kemik döngüsü belirteçleri üzerine etkisi incelendi.

**Hastalar ve Yöntemler:** Çalışmaya, selim tiroid nodülü nedeniyle bir yıl boyunca levotiroksin supresyon tedavisi uygulanan, menopoz öncesi 28 kadın hasta alındı. Levotiroksin supresyon tedavisi öncesi ve sonrasında tiroid bezi ve nodül boyutları, kemik döngüsünün biyokimyasal göstergeleri ve üriner kalsiyum atılımları ölçüldü.

**Bulgular:** Takip süresince tedaviyle ilgili ciddi bir yan etki gözlenmedi. Tedavi sonucunda toplam tiroid hacminde ve nodül büyüklüğündeki azalmalar anlamlı değildi. Levotiroksin supresyon tedavisi ile serum kalsiyum, fosfor düzeyleri ve üriner kalsiyum atılımında farklılık görülmemesine karşın, kemik döngüsü göstergeleri olan serum osteokalsin ve üriner deoksipiridinolin düzeyleri anlamlı artış gösterdi. Serum intact paratiroid hormon düzeylerinde hafif bir azalma gözlenmekle birlikte, bu farklılık anlamlı bulunmadı.

**Sonuç:** Çalışmamızdan elde edilen veriler, selim tiroid nodülü nedeniyle menopoz öncesi kadınlarda uygulanan levotiroksin supresyon tedavisinin hem osteoblastik hem de osteoklastik aktiviteyi artırdığını göstermektedir.

**Anahtar Sözcükler:** Kemik yoğunluğu/ilaç etkisi; menopoz öncesi; tiroid nodülü/ilaç tedavisi; tiroksin/terapötik kullanım/yan etki.

**Objectives:** This prospective study was designed to investigate the effect of levothyroxine suppression therapy for benign thyroid nodules on markers of bone turnover in premenopausal women.

**Patients and Methods:** The study included 28 premenopausal women who received levothyroxine suppression therapy for benign thyroid nodules for one year. The size of the thyroid gland and nodules, biochemical markers of bone turnover and urinary calcium excretion were measured before and after levothyroxine suppression therapy.

**Results:** No significant adverse effects were seen during levothyroxine treatment. Decreases in total thyroid volume and the size of the nodules were not significant at the end of treatment. Although levothyroxine suppression therapy did not result in changes in serum levels of calcium and phosphorus, and urinary calcium excretion, bone turnover markers, namely serum osteocalcin and urinary deoxyypyridinoline levels, increased significantly. Serum intact parathyroid hormone levels showed a minimal decrease, which was not statistically significant.

**Conclusion:** Data from our study suggest that levothyroxine suppression therapy is associated with increased osteoblastic and osteoclastic activity in premenopausal women with benign thyroid nodules.

**Key Words:** Bone density/drug effects; premenopause; thyroid nodule/drug therapy; thyroxine/therapeutic use/adverse effects.

- Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bölümü; <sup>1</sup>Radyoloji Anabilim Dalı (Departments of Internal Medicine, Division of Endocrinology and Metabolism; <sup>1</sup>Radiology, Medicine Faculty of Dokuz Eylül University), İzmir, Turkey.
- Dergiye geliş tarihi - 9 Ağustos 2007 (Received - August 9, 2007). Yayın için kabul tarihi - 10 Mart 2008 (Accepted for publication - March 10, 2008).
- İletişim adresi (Correspondence): Dr. Barış Akıncı. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bölümü, İnciraltı, 35340 İzmir, Turkey. Tel: +90 232 - 412 37 47 Faks (Fax): +90 232 - 279 22 67 e-posta (e-mail): baris.akinci@deu.edu.tr

Tiroid uyarıcı hormonun (TUH) selim tiroid nodülleri için bir büyüme faktörü olabileceği düşüncesi, selim tiroid nodüllerinin ilaçla tedavisi için levotiroksin supresyon tedavisini gündeme getirmiştir.<sup>[1]</sup> Ancak, yapılan çalışmalarda özellikle iyot alımının yeterli olduğu bölgelerde levotiroksin supresyon tedavisi beklendiği kadar başarılı bulunmamıştır.<sup>[2]</sup> Bununla birlikte, ülkemizde olduğu gibi iyot alımının yeterli olmadığı yörelerde levotiroksin supresyon tedavisi nodül boyutlarında gerileme sağlayabilir.<sup>[3,4]</sup> Tedavinin zayıf etkinliği, özellikle uzun süreli tedavi ile ilişkili olası yan etkiler ve tedavinin kesilmesini takiben nodüllerin yeniden büyüme riski, günümüzde levotiroksin supresyon tedavisinin yaygın kullanımını kısıtlamaktadır.<sup>[4]</sup> Amerikan Tiroid Derneği'nin (ATC) son kılavuzu tiroid nodüllerinin izleminde rutin levotiroksin supresyon tedavisini önermemekle birlikte, iyot eksikliği görülen bölgelerde yararlı olabileceğini belirterek olası yan etkilerin de göz önüne alınarak karar verilmesini önermektedir.<sup>[5]</sup>

Belirgin hipertiroidinin kemik kaybına ve kırıklara neden olduğu 100 yılı aşkın zamandır bilinmektedir.<sup>[6]</sup> Son yıllardaki veriler serum tiroid hormonlarının normal olduğu subklinik hipertiroidili olgularda da kemik kaybının arttığını ve kemik mineral yoğunluğunun azaldığını göstermiştir.<sup>[7]</sup> Bauer ve ark.<sup>[8]</sup> düşük serum TUH düzeylerinin menopoz sonrası kadınlarda kırık için bir risk faktörü olduğunu bildirmişlerdir. Bununla birlikte, bu verilerin çoğu endojen hipertiroidi ile ilişkilidir.<sup>[6,7]</sup> Eksojen olarak uygulanan tiroid supresyon tedavisinin kemik metabolizması üzerine olan etkisi görece az sayıda çalışmada incelenmiştir ve özellikle selim tiroid nodüllerinin tedavisi amacıyla menopoz öncesi kadınlarda uygulanan levotiroksin supresyon tedavisinin kemik metabolizmasına etkisini araştıran çok az çalışma vardır.<sup>[9,10]</sup> Bu prospektif çalışmada menopoz öncesi kadınlarda selim tiroid nodülleri için uygulanan levotiroksin supresyon tedavisinin kemik döngüsü belirteçleri üzerine etkisi incelendi.

## HASTALAR VE YÖNTEMLER

Araştırma Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde gerçekleştirildi. Ötiroid nodüler guatr nedeniyle başvuran veya insidental olarak saptanmış tiroid nodülü nedeniyle Endokrinoloji polikliniğine yönlendirilen hastalara çalışma hakkında bilgi verildi. Çalışmaya katılmayı kabul eden 28 menopoz

öncesi kadın hasta (ort. yaş 40.6±1.3) araştırma grubunu oluşturdu. Hastaların klinik özellikleri Tablo I'de sunuldu. Hastalar araştırmaya kabul öncesinde tiroid nodülleri nedeniyle ultrasonografi, tiroid fonksiyon testleri ve ince iğne aspirasyon biyopsisi ile değerlendirilmiş ve toplam 115 tiroid nodülü saptanmıştı. Bu değerlendirmede kanser kuşkusu olan hastalar araştırmaya kabul edilmedi. Araştırmaya hasta kabul süresi Eylül 2005 - Şubat 2006 tarihleri arasındaydı. Tiroid disfonksiyonu, osteoporoz, diyabet, koroner arter hastalığı, morbid obezite, hiperlipidemi, hipertansiyon, renal veya hepatik fonksiyon bozukluğu, polikistik over sendromu, menstrüel düzensizlik, kanser veya herhangi bir sistemik hastalık öyküsü bulunan hastalar ve bazal tetkiklerinde hiperkalsemi veya hiperkalsiüri saptanan hastalar araştırmaya alınmadı. Hiperkalsiüri üriner kalsiyum atılımının 4 mg/kg/gün'ün üzerinde olması şeklinde tanımlandı.<sup>[6]</sup> Hormon replasman tedavisi, oral kontraseptif veya sistemik etkili herhangi bir ilaç kullanımı öyküsü olan hastalar çalışmaya alınmadı. Hastalardan çalışma boyunca normal beslenme düzenlerine devam etmeleri istendi; diyetle yeterli miktarlarda kalsiyum ve D-vitamini alımı önerildi. Beslenme bozukluğu olan veya vejetaryen beslenen hastalar çalışmaya alınmadı. Çalışma süresince herhangi bir ilaç, vitamin veya mineral içeren bir tedavi kullanımına izin verilmedi.

Çalışma için Dokuz Eylül Üniversitesi etik kurulundan izin alındı. Tüm katılımcılara araştırma hakkında bilgi verildi ve onamları alındı.

Hastalar ayrıntılı olarak muayene edildi. Boy, ağırlık ve kan basıncı değerleri kaydedildi. Vücut kütle indeksi ağırlığın (kg) boyun (m) karesine bölünmesi ile elde edildi. On iki derivasyonlu elektrokardiyografi ile kayıtları alındı ve uzun çekimli standart derivasyonda kalp hızı hesaplandı.

Tiroid bezi ve nodül boyutları aynı radyolog (O.K.) tarafından Philips ATL 3000 (ATL/Philips,

TABLO I  
HASTALARIN KLİNİK ÖZELLİKLERİ

Ağırlık (kg)	66.4±2.0
Vücut kütle indeksi (kg/m <sup>2</sup> )	26.0±0.8
Kardiyak nabız (atım/dk)	77±3
Serbest T <sub>3</sub> (pg/ml)	3.2±0.9
Serbest T <sub>4</sub> (ng/dl)	1.4±0.3
TSH (mIU/l)	1.8±0.2

Bothell, Washington, ABD) cihazı kullanılarak yapıldı. Ölçümler için 4 cm, 10 MHz'lik lineer transdüser kullanıldı. Tiroid loblarının ve nodüllerin maksimum anteroposterior ve mediolateral çapları transvers planda değerlendirildi. Maksimum kraniokaudal çaplar ise longitudinal planda ölçüldü. Tiroid lobu hacimleri  $0.479 \times \text{anteroposterior çap} \times \text{mediolateral çap} \times \text{kraniokaudal çap}$  formülü ile hesaplandı.<sup>[11]</sup> Toplam tiroid hacmi, her iki lob hacminin toplamı ile elde edildi. İstmus hesaplamaya katılmadı. Tiroid nodül hacimleri  $3.16/6 \times \text{anteroposterior çap} \times \text{mediolateral çap} \times \text{kraniokaudal çap}$  formülü ile hesaplandı.<sup>[12]</sup> Yapılan tüm ölçümler tedavi sonrası karşılaştırmalarda kullanılmak üzere görüntü olarak saklandı.

Venöz kan örnekleri sabah aç karna 8.00-9.00 saatleri arasında alındı. Kanlar 4 °C'de 2000 g devirde 15 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Ayrılan örnekler -80 °C'de saklandı. Serum kalsiyum (Ca), fosfor (P), alkalin fosfat (ALP) ve 24 saatlik idrarda Ca ölçümleri Roche/Hitachi D/P Modüler sistem otoanalizör (Roche Diagnostics, Bazel, İsviçre) cihazı kullanılarak yapıldı. Serum osteokalsin, intakt paratiroid hormon (iPTH) ve iki saatlik açlık idrarında deoksipiridinolin (DPD) düzeyleri katı faz kemiluminesent enzim etiketli immünassay yöntemi ile uygun ticari kitler kullanılarak yapıldı (Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, ABD).

Bazal değerlendirmelerin yapılmasını takiben hastalara 0.025 mg/gün levotiroksin aç karna ağızdan başlandı. İlk üç aylık izlemde her ay tiroid fonksiyon testleri ölçülerek optimal doz düzenlendi. Tiroid uyarıcı hormon düzeyi 0.1-0.35 mIU/l aralığında tutuldu. Çalışma sürecinde tiroid fonksiyon testleri üç aylık aralarla kontrol edildi. Bir yıllık izlem süresinin sonunda bazal değerlendirmelerin tümü tekrarlandı.

Değişkenlerin dağılımları Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılım eğrisi gösteren değişkenler paired-sample t-test ile değerlendirildi.

Normal dağılım göstermeyen değişkenlerin analizinde Wilcoxon testi kullanıldı. Veriler ortalama + SEM olarak verildi.  $P < 0.05$  değerleri istatistiksel anlamlı olarak kabul edildi.

## BULGULAR

Yirmi sekiz menopoz öncesi kadın hastadaki 115 tiroid nodülünün bir yıl süresince izleminde ciddi bir yan etki gözlenmedi. Yan etki veya başka bir nedenle çalışmayı bırakan hasta olmadı.

Bir yıllık levotiroksin supresyon tedavisi sonunda hastaların toplam tiroid hacimlerinde azalma saptanmakla birlikte, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Dominant nodül hacmindeki değişim yine istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Tüm tiroid nodülleri birlikte değerlendirildiğinde de değişim oranları anlamlı değildi (Tablo II).

Levotiroksin supresyon tedavisi sonrasında serum Ca, P, ALP düzeyleri ve 24 saatlik üriner Ca atılımı değişmedi. Serum iPTH düzeyinde hafif bir azalma gözlenmekle birlikte, bu değişim istatistiksel olarak anlamlı değildi. Kemik döngüsü belirteçleri olan serum osteokalsin ve üriner DPD düzeyleri ise anlamlı oranlarda arttı (Tablo III).

## TARTIŞMA

Çalışmamızdan elde edilen veriler, selim tiroid nodülleri için uygulanan levotiroksin supresyon tedavisinin menopoz öncesi kadınlarda kemik döngüsü belirteçlerinde değişime neden olduğunu gösterdi. Bu değişim hem kemik yapım hem de yıkım belirteçlerinde artış şeklindeydi.

Endojen hipertiroidinin kemik metabolizması üzerindeki iyi bilinen etkilerine karşın, eksojen olarak uygulanan levotiroksin tedavisinin kemiği nasıl etkilediği tam olarak açık değildir. Schneider ve Reiners<sup>[13]</sup> literatürde 2003 yılına kadar yayımlanmış olan 63 araştırmayı gözden geçirmişlerdir. Anılan araştırmada levotiroksin supresyon tedavisinin yanı sıra levotiroksin replasman tedavisi uygulanan has-

TABLO II  
LEVOTİROKSİN SUPRESYON TEDAVİSİNİN TİROİD NODÜLLERİ  
VE TOPLAM TİROİD HACMİNE ETKİSİ

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p
Toplam tiroid hacmi (ml)	11.14±0.83	9.97±0.86	0.084
Dominant nodül hacmi (ml)	0.98±0.23	1.07±0.36	0.702
Tüm tiroid nodülleri (ml)	0.32±0.07	0.34±0.10	0.841

TABLO III  
LEVOTİROKSİN TEDAVİSİ İLE  
KEMİK METABOLİZMASI GÖSTERGELERİNİN DEĞİŞİMİ

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p
Kalsiyum (mg/dl)	9.43±0.07	9.36±0.08	0.446
Fosfor (mg/dl)	3.63±0.07	3.64±0.09	0.926
Alkalen fosfataz (U/l)	152.65±8.72	153.77±8.55	0.669
Üriner kalsiyum (mg/gün)	163.35±19.61	164.11±13.68	0.97
İntakt paratiroid hormon (pg/ml)	51.56±3.90	44.7±4.27	0.095
Osteokalsin (ng/ml)	9.53±1.21	12.2±1.04	0.002
Deoksipiridinolin (nM)	5.14±0.84	8.04±0.91	0.011

taların verileri de değerlendirilmiştir. Bu araştırmaların 31'inde levotiroksin tedavisinin kemik mineral yoğunluğu üzerinde anlamlı bir etkisi bildirilmezken, 23 araştırmada kısmen yararlı ve zararlı, dokuz çalışmada ise net bir şekilde zararlı etkiler bildirilmiştir. Çalışmaların bu şekilde gruplanması bir ön fikir sağlamakla birlikte, çalışmalara katılmış olan hasta gruplarının heterojen olması genel bir değerlendirmeyi güçleştirmiştir.

Sajjanant ve ark.<sup>[14]</sup> yaptıkları kesitsel çalışmada, tiroid kanseri nedeniyle total tiroidektomi ve radyoaktif ablasyon tedavisi uygulanmış ve takip eden dönemde levotiroksin supresyon tedavisi almakta olan hastalarda kemik mineral yoğunluğunun kontrol grubundan farklı olmadığını bildirmişlerdir. Bu çalışmada levotiroksin supresyon tedavisinin süresi yönünden yapılan altgrup analizlerde de farklılık saptanmamasına karşın, çalışmanın kesitsel doğası ve olgu sayısının az olması sonuçları etkilemiş olabilir. Chen ve ark.<sup>[15]</sup> ise, tiroid kanseri nedeniyle levotiroksin supresyonu uygulanan menopoz öncesi kadınlarda kemik mineral yoğunluğunda anlamlı bir değişiklik saptamazken, menopoz sonrası kadınlarda kemik mineral yoğunluğunda bir azalma eğilimi bulmuşlar ve bu hastaların yakın takibini önermişlerdir. Mazokopakis ve ark.<sup>[16]</sup> 26 menopoz öncesi tiroid kanseri hastasını 48 ay süresince prospektif olarak izlemişler ve levotiroksin supresyon tedavisinin bir yıl sonrasında femur boynu, trokanterik bölge ve Ward üçgeninde kemik mineral yoğunluğunda anlamlı düzeylerde azalmaya neden olduğunu bildirmişlerdir. Her iki araştırmada da yalnız kemik mineral yoğunluğu değerlendirilmiş olup kemik yapım-yıkım belirteçleri çalışılmamıştır.<sup>[15,16]</sup> Reverter ve ark.<sup>[17]</sup> tiroid kanseri nedeniyle levotiroksin supresyon tedavisi uygulanan kadınlarda kemik mineral yoğunluğu

ve kemik metabolizması belirteçlerini değerlendirmişler ve kontrol grubuna kıyasla kemik döngüsü belirteçleri ve kemik mineral yoğunluğu yönünden bir farklılık saptamamışlardır. İki grup arasındaki tek fark, tedavi uygulanan gruptaki düşük serum paratiroid hormon düzeyleri olarak bulunmuştur. Benzer şekilde, çalışmamızda da, paratiroid hormon serum düzeyleri anlamlı derecede olmasa da düşük bulunmuştur. Reverter ve ark.nın<sup>[17]</sup> araştırması yeterli hasta sayısı ve ayrıntılı kemik metabolizma incelemesi nedeniyle önemli bilgiler sağlasa da, araştırmanın prospektif olmaması nedeniyle, kemik metabolizmasında değişimleri incelemekte, sadece bu hastaların kemik metabolizmasına kesitsel bir bakış sağlamaktadır. Bir diğer çalışmada tiroid kanseri nedeniyle levotiroksin supresyonu uygulanan 29 hastada kemik yapım ve yıkım belirteçleri ayrıntılı olarak değerlendirilmiştir. Prospektif olarak tasarlanmamakla birlikte, bu çalışmada elde edilen değerler sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında, çalışmamızdaki sonuçlara benzer şekilde kemik yapım ve yıkım belirteçlerinin düzeylerinin yüksek olduğu saptanmıştır.<sup>[18]</sup> Mikosch ve ark.nın<sup>[19]</sup> bulguları ise bu sonuçlar ile uyumlu değildir. Bu kesitsel çalışmada yeterli östrojen düzeyi olan menopoz öncesi tiroid kanserli, levotiroksin supresyonu uygulanan kadınlarda kemik döngüsü belirteçleri sağlıklı kontrollere benzer bulunmuştur. Bu bulgu bizim çalışmamızdan elde edilen veriler ile örtüşmemektedir. Çalışmamızın prospektif tasarımına karşın diğer çalışmanın kesitsel olarak yapılmış olması ve her iki çalışmada farklı kemik döngüsü göstergelerinin kullanılmış olması sonuçlardaki farklılık ile ilişkili olabilir.

Benzer bir diğer çalışmada ise, bulgularımızı destekler şekilde, levotiroksin supresyon tedavisinin kemik döngüsü belirteçlerini etkilediği ve bu duru-

mun tiroid kanseri için supresyon tedavisi uygulanan hastalarda lomber bölge dışındaki alanlarda kemik mineral yoğunluğu değişimleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.<sup>[20]</sup>

Literatürde levotiroksin supresyon tedavisinin kemik metabolizmasına etkisini araştıran çalışmaların çoğu tiroid kanseri nedeniyle supresyon tedavisi uygulanan hastalarda yapılmıştır.<sup>[14-20]</sup> Bauer ve ark.<sup>[21]</sup> ise, duyu-durum bozuklukları profilaksisi amacıyla suprafizyolojik dozda levotiroksin kullanan 21 hastada kemik mineral yoğunluğunu incelemişler ve bir farklılık saptamamışlardır. Çalışmanın en önemli sınırlayıcı noktası, tedavi öncesinde kemik mineral yoğunluğunun değerlendirilmemiş olmasıdır. Literatürde selim tiroid nodülleri veya nontoksik guatr nedeniyle uygulanan levotiroksin replasmanının kemikler üzerine etkisini araştıran üç çalışma vardır. İlk araştırmada, tiroid kanserli yedi hastada ve multinodüler guatrlı 38 hastada kemik mineral yoğunluğu ve osteokalsin düzeyleri değerlendirilmiştir. Bu çalışmada kemik mineral yoğunluğunda belirgin bir değişim saptanmamakla birlikte, menopoz öncesi hastalarda çalışmamıza benzer şekilde levotiroksin supresyonu sonrasında osteokalsin düzeylerinde anlamlı artış saptanmıştır.<sup>[22]</sup> İkinci çalışma menopoz öncesi 40 kadında yapılmış olup, levotiroksin supresyonu sonrasında kemik mineral yoğunluğunda ve serum kalsiyum ve fosfor değerlerinde anlamlı farklılık bulunmamıştır.<sup>[9]</sup> Diğer araştırmada ise, menopoz öncesi kadınlarda yalnızca kemik mineral yoğunluğu incelenmiş ve bir yılın sonunda anlamlı bir değişim saptanmamıştır.<sup>[10]</sup>

Sonuç olarak, çalışmamızda selim tiroid nodülleri için bir yıl süreyle uygulanan levotiroksin supresyon tedavisinin, nodül hacim ve çapında anlamlı bir gerileme sağlamadığı görüldü. Bu sonuç, güncel kılavuzlarda önerildiği gibi, rutin olarak levotiroksin supresyon tedavisinin uygulanmaması gerektiği görüşünü desteklemektedir. Sonuçlarımız eksojen olarak uygulanan levotiroksinin supresyon dozlarında kemik metabolizmasını etkilediğini göstermiştir. Çalışmamızda yüksek düzeylerde bulunmuş olan osteokalsin ve DPD düzeyleri, artmış kemik döngüsünü yansıtmaktadır. Çalışmamızdan elde edilen veriler hem osteoblastik hem de osteoklastik aktivitenin arttığını göstermektedir. Bu artmış aktivitenin kemik mineral yoğunluğuna etkisinin araştırılması için uzun takip süreli araştırmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. Mazzaferri EL. Management of a solitary thyroid nodule. *N Engl J Med* 1993;328:553-9.
2. Castro MR, Caraballo PJ, Morris JC. Effectiveness of thyroid hormone suppressive therapy in benign solitary thyroid nodules: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4154-9.
3. Wemeau JL, Caron P, Schvartz C, Schlienger JL, Orgiazzi J, Cousty C, et al. Effects of thyroid-stimulating hormone suppression with levothyroxine in reducing the volume of solitary thyroid nodules and improving extranodular nonpalpable changes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial by the French Thyroid Research Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4928-34.
4. Koc M, Ersoz HO, Akpinar I, Gogas-Yavuz D, Deyneli O, Akalin S. Effect of low- and high-dose levothyroxine on thyroid nodule volume: a crossover placebo-controlled trial. *Clin Endocrinol* 2002;57:621-8.
5. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2006;16:109-42.
6. Murphy E, Williams GR. The thyroid and the skeleton. *Clin Endocrinol* 2004;61:285-98.
7. Vestergaard P, Mosekilde L. Hyperthyroidism, bone mineral, and fracture risk - a meta-analysis. *Thyroid* 2003;13:585-93.
8. Bauer DC, Ettinger B, Nevitt MC, Stone KL; Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Risk for fracture in women with low serum levels of thyroid-stimulating hormone. *Ann Intern Med* 2001;134:561-8.
9. Nuzzo V, Lupoli G, Esposito Del Puente A, Rampone E, Carpinelli A, Del Puente AE, et al. Bone mineral density in premenopausal women receiving levothyroxine suppressive therapy. *Gynecol Endocrinol* 1998;12:333-7.
10. Larijani B, Gharibdoost F, Pajouhi M, Sadjadi A, Aghakhani S, Eshraghian R, et al. Effects of levothyroxine suppressive therapy on bone mineral density in premenopausal women. *J Clin Pharm Ther* 2004;29:1-5.
11. Oberhofer R, Ober A, Oberkofler F, Amor H. Thyroid gland volumes of healthy adults in an area with endemic goiter. *Acta Med Austriaca* 1989;16:38-41. [Abstract]
12. Knudsen N, Bols B, Bulow I, Jorgensen T, Perrild H, Ovesen L, et al. Validation of ultrasonography of the thyroid gland for epidemiological purposes. *Thyroid* 1999;9:1069-74.
13. Schneider R, Reiners C. The effect of levothyroxine therapy on bone mineral density: a systematic review of the literature. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2003;111:455-70.
14. Sajjanant T, Rajchadara S, Sriassawaamorn N, Panichkul S. The comparative study of bone mineral density between premenopausal women receiving long term suppressive doses of levothyroxine for well-differentiated thyroid cancer with healthy premenopausal women. *J Med Assoc Thai* 2005;88 Suppl 3:S71-6.
15. Chen CH, Chen JF, Yang BY, Liu RT, Tung SC, Chien WY, et al. Bone mineral density in women receiving thyroxine suppressive therapy for differentiated thyroid carcinoma. *J Formos Med Assoc* 2004;103:442-7.

16. Mazokopakis EE, Starakis IK, Papadomanolaki MG, Batistakis AG, Papadakis JA. Changes of bone mineral density in pre-menopausal women with differentiated thyroid cancer receiving L-thyroxine suppressive therapy. *Curr Med Res Opin* 2006;22:1369-73.
17. Reverter JL, Holgado S, Alonso N, Salinas I, Granada ML, Sanmarti 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.
18. Toivonen J, Tahtela R, Laitinen K, Risteli J, Valimaki MJ. Markers of bone turnover in patients with differentiated thyroid cancer with and following withdrawal of thyroxine suppressive therapy. *Eur J Endocrinol* 1998;138:667-73.
19. Mikosch P, Obermayer-Pietsch B, Jost R, Jauk B, Gallowitsch HJ, Kresnik E, et al. Bone metabolism in patients with differentiated thyroid carcinoma receiving suppressive levothyroxine treatment. *Thyroid* 2003;13:347-56.
20. Jodar E, Begona Lopez M, Garcia L, Rigopoulou D, Martinez G, Hawkins F. Bone changes in pre- and postmenopausal women with thyroid cancer on levothyroxine therapy: evolution of axial and appendicular bone mass. *Osteoporos Int* 1998;8:311-6.
21. Bauer M, Fairbanks L, Berghofer A, Hierholzer J, Bschor T, Baethge C, et al. Bone mineral density during maintenance treatment with supraphysiological doses of levothyroxine in affective disorders: a longitudinal study. *J Affect Disord* 2004;83:183-90.
22. Lecomte P, Lecureuil N, Osorio-Salazar C, Lecureuil M, Valat C. Effects of suppressive doses of levothyroxine treatment on sex-hormone-binding globulin and bone metabolism. *Thyroid* 1995;5:19-23.