

اثرات دوز جایگزینی لووتیروکسین بر میزان تراکم استخوان در خانم‌های مبتلا به هیپوتیروئیدی در سنین قبل از یائسگی

شکوفه بنکداران^{۱*}، نیره سعادت^۲

تاریخ دریافت: ۹۰/۰۷/۰۲ تاریخ پذیرش: ۹۰/۰۸/۰۱

چکیده

پیش زمینه و هدف: مطالعات متعددی مبنی بر اثرات احتمالی لووتیروکسین بر کاهش دانسیته استخوانی در دسترس است، گرچه اثرات قطعی این دارو بر تراکم استخوانی هنوز کاملاً شناخته شده نیست. هدف این مطالعه بررسی اثرات دوزهای جایگزینی لووتیروکسین بر میزان تراکم استخوانی در خانم‌هایی با هیپوتیروئیدی اولیه در سن قبل از منوپوز در یک فاصله دو سال پس از دریافت دارو بود.

مواد و روش‌ها: ۵۰ خانم سن بین ۴۰-۲۵ سال با تشخیص هیپوتیروئیدی اولیه انتخاب شدند. بیمارانی که سابقه جراحی تیروئید، مصرف ید رادیو اکتیو داشتند از مطالعه حذف شدند. بیمارانی با سابقه سایر بیماری‌ها و یا مصرف داروهای موثر بر دانسیته استخوانی نیز از مطالعه حذف شدند. از تمام بیماران سنجش تراکم استخوان در ناحیه لومبار و گردن فمور به عمل آمد و سپس بیماران بر روی دوزهای جایگزینی لووتیروکسین با هدف نگهداری سطح TSH بین ۰/۵-۲/۵ قرار گرفتند و پس از دو سال مجدد سنجش تراکم استخوان برای تمام بیماران تکرار شد و نتایج تراکم سنجی قبل و بعد از درمان با لووتیروکسین با کمک SPSS 11.5 تجزیه و تحلیل شد و با روش paired t. test متغیرها قبل و بعد از درمان با یکدیگر مقایسه شدند.

یافته‌ها: سن متوسط بیماران ۳۴/۴±۵/۳ سال بود. درصد تراکم استخوان در ناحیه لومبار قبل از درمان ۷۸/۸±۱۵/۲ درصد با متوسط ۱/۴±۰/۸۶ T. Score بود که بعد از درمان به درصد ۷۸/۴±۱۳/۶ و ۱/۷±۰/۵۷ T. Score تغییر یافت که این تغییر از نظر آماری معنی‌دار نبود. همچنین درصد تراکم استخوان در ناحیه گردن فمور قبل از درمان ۸۸/۴۷±۱۳/۰۴ درصد و ۱/۰۵±۱/۰۷ T. Score بود که بعد از درمان به ۰/۹۲±۷/۸ درصد و ۱/۰۸±۰/۹۴ T. Score تغییر یافت که این تغییرات از نظر آماری معنی‌دار نبود. تغییر در میزان Z. Score نیز در هیچ‌کدام از این نواحی معنی‌دار نبود.

نتیجه گیری: درمان با لووتیروکسین در دوزهای جایگزینی در سن قبل از منوپوز در خانم‌های مبتلا به هیپوتیروئیدی اولیه باعث تغییر معنی‌داری در میزان تراکم استخوان نمی‌شود.

کلمات کلیدی: لووتیروکسین، هیپوتیروئیدی، تراکم استخوان، استئوپروز

مجله پزشکی ارومیه، دوره بیست و دوم، شماره پنجم، ص ۴۲۶-۴۲۲، آذر و دی ۱۳۹۰

آدرس مکاتبه: مشهد- خیابان احمدآباد- بیمارستان قائم- مرکز تحقیقات غدد، تلفن: ۰۹۱۵۳۰۲۱۴۵۵

Email: dr. bonakdaran@yahoo.com

مقدمه

حاوی هورمون‌های تیروئید ایجاد شود بر میزان توده استخوانی مورد شک است. مطالعات متعددی که بیشتر در بیماران تحت درمان با دوزهای ساپرسیو لووتیروکسین انجام شده است نتایج ضد و نقیضی دارد (۱-۳). بعضی از این مطالعات هیچ‌گونه تغییری را در دانسیته استخوانی بعد از مصرف دوز های ساپرسیو نشان نداده‌اند در حالی که در تعدادی از مطالعات کاهش ۲۳-۲۰ درصد در توده استخوانی پس از مصرف ذکر شده است (۴-۶).

استئوپروز یکی از معضلات شایع پزشکی به خصوص در سنین بالا می‌باشد. ایجاد استئوپروز با افزایش شانس خطر شکستگی‌های ستون فقرات و هیپ همراه است. افزایش بازجذب استخوانی یکی از عوارض پرکاری تیروئید می‌باشد. این افزایش می‌تواند فرد بیمار را مستعد استئوپنی، استئوپروزیس و حتی ایجاد شکستگی‌ها کند. ولی در طول سال‌ها هنوز اثرات هیپرتیروئیدی ساب کلینیکال که در اثر مصرف آگزورن داروهای

^۱ استادیار، فوق تخصص غدد، مرکز تحقیقات غدد، بیمارستان قائم (نویسنده مسئول)

^۲ استادیار، فوق تخصص روماتولوژی، بخش روماتولوژی، بیمارستان قائم

استاندارد در ناحیه (L2-L4) و ناحیه گردن فمور با استفاده از روش DEXA با دانسیتومتر LUNAR(DPX-IQ) بررسی شد (CV دستگاه در گردن فمور ۲/۸ درصد، در لومبار ۲ درصد گزارش شده است). آزمایشات بیماران شامل بررسی سطح TSH با روش IRMA با کیت ایمونو تک بکمن (دقت برون آزمون ۷/۲ درصد و دقت درون آزمون ۶/۳ درصد و CV ۲/۵ درصد) و T4 (دقت برون آزمون ۸/۶ درصد و درون آزمون ۶/۲ درصد و CV برابر ۵/۶ درصد) و T3 (دقت برون آزمون ۵/۷ درصد و درون آزمون ۳/۷ درصد و CV برابر ۳/۷۸ درصد) با روش رادیوایمونواسی با کیت ایمونو تک بکمن بررسی شدند. بیماران روی دوز لووتیروکسین به میزان ۱/۷ میکروگرم به ازی کیلو گرم و تیتراسیون این دوز برای حفظ TSH بین ۲/۵-۰/۵ قرار گرفتند و هر دو الی سه ماه برای بررسی کفایت درمانی و پیشگیری از افزایش دوز دارو با آزمایشات درخواستی بررسی شدند. پس از دو سال مجدداً تمام بیماران دانسیتومتري با همان دستگاه اولیه شدند و نتایج دانسیتومتري قبل و بعد از درمان با لووتیروکسین با کمک SPSS 11.5 تجزیه و تحلیل شد و با روش paired t. test متغیرها قبل و بعد از درمان با یکدیگر مقایسه شدند. P کم تر از ۰/۰۵ به عنوان معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

مشخصات بالینی و کلینیکی بیماران در جدول شماره یک آورده شده است. پس از دو سال از درمان تنها T. Score لومبار نسبت به قبل از درمان کاهش یافت که این تغییر از نظر آماری معنی دار نبود (۱/۷- در مقابل ۱/۴- در قبل از درمان با $p=0.125$). و تغییر معنی داری در میزان T. Score و Z. Score در هیچ کدام از سایر نواحی لومبار و گردن فمور دیده نشد. نتایج به تفکیک محل در جدول شماره ۲ آورده شده است.

به نظر می‌رسد عمده تغییرات ناشی از دارو در خانم‌های سنین پست منوپوز باشد و زمینه فردی بیمار، وجود سایر مشکلات متابولیک همراه، سطح هورمون پاراتورمون و سایر زمینه‌ها نیز شاید در کاهش دانسیته استخوانی به عنوان عوامل مخدوش کننده در این مطالعات دخالت داشته است. با نظر به اینکه در بعضی از مطالعات به این مسئله اشاره شده است که حتی شاید دوزهای جایگزینی و نه ساپرسیو لووتیروکسین در طولانی مدت بتواند باعث تغییراتی در میزان دانسیته استخوانی شود بر آن شدیم تا اثرات دوزهای جایگزینی لووتیروکسین را در بیماران هیپوتیروئید در خانم‌های قبل از سن منوپوز در یک بازه زمانی دو سال از مصرف دارو بررسی کنیم.

مواد و روش‌ها

در یک مطالعه longitudinal ۵۰ خانم مبتلا به هیپوتیروئیدی اولیه انتخاب شدند. معیارهای ورود شامل تشخیص هیپوتیروئیدی اولیه آشکار با TSH بیشتر از ۱۰ میلی واحد در لیتر و کاهش سطح T4 کم تر از ۴ میکرو گرم در دسی لیتر بر اساس عدد کیت و محدوده سنی بین ۴۰-۲۵ سال بود. بیمارانی با شرح حال منوپوز (توسط جراحی - یا خودبخودی)، وجود هیپوتیروئیدی ثانویه یا ناشی از اعمال جراحی و ید رادیو اکتیو و بیمارانی که سابقه مصرف داروهای نظیر گلوکوکورتیکوئیدها، ضد تشنج‌ها، دیورتیک‌ها، هپارین، استروژن و یا سایر داروهای را داشتند که بر تراکم استخوان موثر بود و همچنین بیمارانی با سابقه بیماری‌های کلیوی، پاراتیروئید، آدرنال و یا بیماری‌های روماتیسمی که موثر در تراکم استخوان بودند از این مطالعه حذف شدند. با این معیارها در نهایت ۵۰ بیمار انتخاب شدند. از تمام بیماران قبل از شروع درمان سنجش تراکم استخوان انجام شد. بررسی دانسیته استخوانی با فن

جدول شماره (۱): مشخصات بالینی و آزمایشگاهی بیماران مورد مطالعه در شروع مطالعه

متغیر	میانگین (انحراف معیار \pm متوسط)
سن (سال)	۳۴/۴ \pm ۵/۳
نمایه توده بدنی (کیلوگرم بر متر مربع)	۲۷/۵ \pm ۸/۴
دوز لووتیروکسین مورد نیاز (میکروگرم در روز)	۱۰۰ \pm ۴۱
سطح TSH قبل از درمان (میلی واحد در لیتر)	۲۳/۴ \pm ۱۲/۱
میزان T. Score لومبار قبل از درمان	-۱/۴ \pm ۰/۸۶
میزان Z. Score لومبار قبل از درمان	-۱/۴ \pm ۰/۵۱
میزان T. Score گردن فمور قبل از درمان	-۱/۰۵ \pm ۱/۰۷
میزان Z. Score گردن فمور قبل از درمان	-۱/۳۷ \pm ۰/۵۶

جدول شماره (۲): مقایسه مقادیر آزمایشگاهی و سنجش تراکم استخوان بیماران قبل و دو سال پس از دریافت لووتیروکسین

متغیر	قبل از درمان	پس از درمان	P
درصد تراکم استخوان در ناحیه لومبار	۷۸/۸±۱۵/۲	۷۸/۴±۱۳/۶	۰/۸۸
درصد تراکم استخوان در گردن فمور	۸۸/۴±۱۳/۰۴	۹۲/۰±۸/۷	۰/۱۴
T. Score لومبار	-۱/۴±۰/۸۶	-۱/۷±۰/۵۷	۰/۱۲
Z. Score لومبار	-۱/۴±۰/۵۱	-۱/۶۶±۰/۵۴	۰/۲۳
T. Score گردن فمور	-۱/۰۵±۱/۰۷	-۰/۹۴±۰/۸۸	۰/۴۷
ZScore گردن فمور	-۱/۳۷±۰/۵۶	-۱/۲±۰/۸	۰/۳۶
سطح TSH (میلی واحد در لیتر)	۲۳/۴±۱۲/۱	۰/۶۱±۱/۱۸	۰/۰۰۱
سطح T4 (میکروگرم در دسی لیتر)	۳/۲ ± ۰/۴	۹/۸±۲/۷	۰/۰۰۱
سطح T3 (نانوگرم در دسی لیتر)	۵۴/۸±۱۲/۲	۱۰۵/۳±۳۷/۹	۰/۰۱

مقادیر قبل و بعد از درمان براساس میانگین \pm انحراف معیار می‌باشد.
 عدد P کم‌تر از ۰/۰۵ به عنوان معنی‌دار در نظر گرفته شده است.

بحث و نتیجه گیری

بیماران مبتلا به کم کاری تیروئیدی بایستی تحت درمان طولانی مدت و شاید تمام عمر با داروهای هورمون‌های تیروئید باشند. عوارض این داروها به خصوص تغییرات بر دانسیته استخوان‌ها در اثر مصرف مزمن این داروها تحت سوال است. بیشتر مطالعات انجام شده در این زمینه در بیمارانی بوده است که نیاز به دوزهای ساپرسیو لووتیروکسین داشته‌اند، مانند بیمارانی که مبتلا به سرطان‌های دیفرانسیه تیروئید بوده‌اند و پس از اقدامات جراحی و دریافت ید تحت درمان با دوزهای ساپرسیو لووتیروکسین قرار گرفته‌اند. مطالعات بسیار محدودی در مورد بیماران هیپوتیروئید با دریافت دوزهای جایگزینی لووتیروکسین در دسترس است. در مطالعه حاضر در یک گروه همگون از بیماران از نظر سن، جنس و علت هیپوتیروئیدی اثرات دوزهای جایگزینی لووتیروکسین بر میزان تراکم استخوانی در مدت دو سال تحت مطالعه قرار گرفت. تا حد شناخت نویسندگان این اولین مطالعه انجام شده در خانم‌های قبل از سن یائسگی در این زمینه در ایران است. نتایج مطالعه ما موید عدم تأثیر معنی‌دار دوزهای جایگزینی لووتیروکسین بر میزان تراکم استخوانی پس از دو سال از دریافت دارو می‌باشد. مطالعات انجام شده در مورد اثرات دوزهای ساپرسیو لووتیروکسین بر تراکم استخوانی نتایج ضد و نقیضی دارد. بعضی از این مطالعات تغییر مختصر دانسیته استخوانی را پس از دریافت دارو، تعدادی از مطالعات موید تغییرات شدید در دانسیته استخوانی و در تعدادی از مطالعات هی‌چ‌گونه تغییری در دانسیته استخوانی گزارش نشده است (۸-۱). در یک بررسی متون موجود انجام شده در سال ۲۰۰۳ مبنی بر اثرات درمان لووتیروکسین بر تراکم استخوان، از ۶۳ مطالعه موجود در آن زمان ۳۱ مطالعه

اثراتی از لووتیروکسین را بر تراکم استخوان نشان نداده است و تنها در ۹ مطالعه اثرات مضر لووتیروکسین را بر تراکم استخوان گزارش کرده است (۹). شاید یک علت برای وجود این تناقض‌ها در نظر گیری گروه‌های سنی نا همگون در مطالعات است که در بسیاری از مطالعات هم‌زمان گروه سنی پس از منوپوز نیز در گروه مطالعه در نظر گرفته شده است و به نظر می‌رسد تغییرات ناشی از منوپوز و یا افزایش سن به عنوان یک عامل مداخله گر در تفسیر نتایج دخیل بوده است. در این مطالعه ما بر آن شدیم با در نظر گیری گروه سنی قبل از منوپوز تغییرات سنی و کمبود هورمونی را بر میزان دانسیته استخوانی به عنوان یک عامل مخدوش کننده از مطالعه حذف کنیم. بعضی از مطالعات در دسترس از طول مدت کوتاه‌تری برای نتیجه گیری استفاده کرده بودند که با نظر به تغییرات آهسته‌ای که در میزان تراکم استخوانی انتظار می‌رود در این مطالعه طول مدت مطالعه به دو سال افزایش داده شد و این مسئله شاید یکی از نقاط قوت این مطالعه نسبت به سایر مطالعات در دسترس در این زمینه باشد. در مطالعه ما پس از درمان تنها T. Score لومبار نسبت به قبل از درمان کاهش یافت که این تغییر از نظر آماری معنی‌دار نبود. (۱/۷- در مقابل ۱/۴- در قبل از درمان با $p=0.125$). مطالعه دیگری که اثرات لووتیروکسین را در دوزهای ساپرسیو در بیماران گواتری مشاهده کرده بود موید عدم تغییر در میزان تراکم استخوانی پس از یکسال از دریافت دارو بود (۱۰). در مطالعه Rosa و همکارانش که اثرات لووتیروکسین را در دوزهایی از لووتیروکسین که باعث کاهش سطح TSH کم‌تر از ۰/۲ شود در جمعیت خانم‌های قبل از سن منوپوز و بعد از سن منوپوز در نظر گرفته بود به این نتیجه رسید که کاهش معنی‌داری در میزان تراکم استخوان گردن فمور در خانم‌های سن قبل از منوپوز

گرچه بسیاری از مطالعات به این اثر اشاره کرده‌اند ولی بعضی از محققین با این نظر به عنوان تنها علت کاهش دانسیته استخوانی در بیماران دریافت کننده لووتیروکسین مخالف هستند.

دوم اینکه شاید کاهش سطح کلسی تونین در بیماران هیپوتیروئید و یا در بیمارانی که برداشت جراحی و یا توسط ید رادیو اکتیو غده تیروئید را داشته‌اند دیده شود (۱۶-۱۵). گرچه هنوز کاملاً مشخص نشده است که کاهش سطح کلسی تونین بتواند باعث تغییراتی در میزان تراکم استخوانی شود ولی بایستی به عنوان یک علت برای این تغییرات در نظر گرفته شود.

سوم اینکه وجود هیپرتیروئیدی قبلی در سابقه بیمار قبل از ایجاد هیپوتیروئیدی شاید دلیلی برای کاهش دانسیته استخوانی در حین درمان با لووتیروکسین باشد.

در عین حال اکثر شواهد موجود به نفع این مسئله است که احتمالاً دوزهای غیر ساپرسیو و در حد جایگزینی لووتیروکسین ریسک استئوپروزیس را در خانم‌های قبل از سن منوپوز افزایش نمی‌دهد که این مسئله مطابق با مطالعه ما می‌باشد. ولی پیشنهاد می‌شود که برای کاهش ریسک استئوپروزیس تدابیر زیر در بیماران تحت درمان با لووتیروکسین بکار برده شود:

- حداقل یک اندازه گیری دانسیته استخوانی در سن ۴۰ سال داشته باشد و این بررسی هر چند سال تکرار شود.
- رژیم‌های حاوی مقادیر کافی از کلسیم و ویتامین D در این بیماران حتماً رعایت شود.

مطالعه فوق دارای یکسری محدودیت‌ها بود. از جمله اینکه اگر می‌توانستیم که مطالعه را با طول مدت بیشتر ادامه دهیم شاید نتایج دقیق‌تری بدست می‌آمد. عدم وجود گروه کنترل سالم برای سنجش تغییرات تراکم استخوان در طول دو سال نیز از سایر محدودیت‌های مطالعه می‌باشد. دیگر اینکه این‌چنین مطالعاتی نیازمند وجود حجم نمونه بالا می‌باشد که توصیه می‌گردد مشابه این مطالعه با حجم نمونه بالاتر و چند مرکزی انجام گردد.

و همچنین کاهش معنی‌داری در میزان دانسیته استخوانی در ستون فقرات و گردن فمور در خانم‌های سن بعد از منوپوز پس از درمان دیده شد (۱۱). در مطالعه Rosa اثرات دوزهای ساپرسیو لووتیروکسین تحت مطالعه قرار گرفته است و از این نظر شاید نتایج با مطالعه ما قابل قیاس نباشد. در مطالعه دیگری که به اثرات دوزهای جایگزینی لووتیروکسین در خانم‌های سن بعد از منوپوز پرداخته است به این نتیجه رسیده است که کاهش واضحی در میزان تراکم استخوانی در این گروه درمانی پس از گذشت متوسط ۱۵ سال نسبت به گروه پلاسبو دیده شده است (۱۲). گرچه طول مدت مطالعه و همچنین در نظر گیری گروه پلاسبو جزو امتیازات این مطالعه نسبت به مطالعه ما می‌باشد ولی در نظر گیری گروه سنی بعد از منوپوز نتایج این مطالعه را برای مقایسه با مطالعه ما محدود می‌کند. مطالعه دیگری که در زنان تایلندی انجام شده است موید اثرات دوزهای ساپرسیو لووتیروکسین در خانم‌های پست منوپوزال بر میزان تراکم استخوانی است (۱۳). در اکثر مطالعاتی که بر بیماران سرطان تیروئیدی با درمان با دوزهای ساپرسیو لووتیروکسین نیز انجام شده است بر تأثیر لووتیروکسین بر کاهش دانسیته استخوانی پس از درمان اشاره شده است که شاید باز دوزهای متفاوت دارو و همچنین وجود علت زمینه‌ای هیپوتیروئیدی در این مطالعات نتایج این مطالعات را با مطالعه ما متفاوت کرده است. در مطالعه‌ای که توسط اشراقی و همکارانش در جهت بررسی اثرات طولانی مدت دریافت لووتیروکسین در کودکان و مقایسه آن‌ها با گروه کنترل انجام شده است تفاوت آماری معنی‌داری از نظر کاهش تراکم استخوان در بیماران دریافت کننده لووتیروکسین دیده نشده است (۱۴).

دلایل متفاوتی برای کاهش سطح دانسیته استخوانی پس از دریافت لووتیروکسین ذکر شده است: اول اینکه دوزهای ساپرسیو لووتیروکسین شاید باعث ایجاد هیپرتیروئیدی ساب کلینیکال گردد و از این طریق باعث کاهش میزان تراکم استخوان شود.

References:

1. 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(7):1369-73.
2. Panico A, Lupoli GA, Fonderico F, Marciello F, Martinelli A, Assante R et al. Osteoporosis and thyrotropin-suppressive therapy: reduced

effectiveness of alendronate. *Thyroid* 2009; 19(5):437-42.

3. 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(4):311-6.
4. Allain TJ, McGregor AM. Thyroid hormones and bone. *J Endocrinol* 1993; 139(1):9-18.

5. 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* 1991;72(6):1184-8.
6. Egsomose C, Hegedus L, Lund B, Hansen JE. Bone minerals and levothyroxine. *Lancet* 1992; 340(8816):436.
7. Frevert EU, Biester A, Muller MJ, Schmidt-Gayk H, von zur Muhlen A, Brabant G. Markers of bone metabolism during short-term administration of thyroxine in healthy volunteers. *Eur J Endocrinol* 1994; 131(2):145-9.
8. Stepan JJ, Limanova Z. Biochemical assessment of bone loss in patients on long-term thyroid hormone treatment. *Bone Miner* 1992; 17(3):377-88.
9. 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(8):455-70
10. De Rosa G, Testa A, Maussier ML, Calla C, Astazi P, Albanese C. A slightly suppressive dose of L-thyroxine does not affect bone turnover and bone mineral density in pre- and postmenopausal women with nontoxic goitre. *Horm Metab Res* 1995; 27(11):503-7.
11. De Rosa G, Testa A, Giacomini D, Carrozza C, Astazi P, Caradonna P. Prospective study of bone loss in pre- and post-menopausal women on L-thyroxine therapy for non-toxic goitre. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997; 47(5):529-35.
12. Adlin EV, Maurer AH, Marks AD, Channick BJ. Bone mineral density in postmenopausal women treated with L-thyroxine. *Am J Med* 1991; 90(3):360-6.
13. Ongphiphadhanakul B, Puavilai G, Rajatanavin R. Effect of TSH-suppressive doses of levothyroxine on bone mineral density in Thai women. *J Med Assoc Thai* 1996; 79(9):563-7.
14. Eshragh P, Karamizadeh Z, Amirhakimi A, Amirhakimi Gh. Comparison of bone mineral density in hypothyroid children under levothyroxine replacement therapy with normal children. *J Babol Univ Med Sci* 2008; 10(1): 28-32.
15. Body JJ, Demeester-Mirkine N, Borkowski A, Suci S, Corvilain J. Calcitonin deficiency in primary hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1986 Apr; 62(4):700-3.
16. Body JJ, Demeester-Mirkine N, Corvilain J. Calcitonin deficiency after radioactive iodine treatment. *Ann Intern Med* 1988; 109(7):590-1.