

Tiroidektomi sonrası verilen tiroksin tedavisinin kemik mineral dansitesine etkisi

Erdal GÖÇMEN, Tamer ERTAN, Fevzi KURT, Mehmet KILIÇ, Aydın BİLGİN, Mahmut KOÇ

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi 5. Cerrahi Kliniği, ANKARA

ÖZET

Tiroidektomi sonrası tiroksinin süpresif veya idame amaçlı kullanımı oldukça yaygındır. Ancak uzun dönem tiroksin tedavisinin kemik mineral dansitesine (KMD) etkisi tartışmalıdır. Bu çalışmada amaç tiroidektomi sonrası uzun dönem tiroksin tedavisi alan premenopozal ve postmenopozal kadınların sekonder osteoporoz açısından bir risk altında olup olmadığının belirlenmesidir. Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi 5. Cerrahi Kliniğinde Eylül 2001 - Ekim 2003 tarihleri arasında farklı nedenlerle tiroidektomi uygulanan 33 premenopozal ve 17 postmenopozal kadın hasta çalışmaya alındı. Tiroidektomi sonrası 50-200 mcg/gün L-tiroksin başlanan hastalara daha sonraki kontrollerde gerektiğinde doz ayarlaması yapıldı. Hastalarda preoperatif, postoperatif 6. ay ve 1.yılda lomber vertebra, femur boynu ve Wards' üçgeninde Dual-Energy X-Ray absorpsiyometri yöntemiyle KMD ölçümleri yapıldı. Premenopozal ve postmenopozal hastalar arasında tiroid hormon düzeyleri ve L-tiroksin dozu açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Her iki grupta da preoperatif, postoperatif 6.ay ve 1.yıl KMD'leri açısından anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Premenopozal ve postmenopozal hastalarda preoperatif tanı, yapılan cerrahi işlem, L-tiroksin dozu ve süresinin KMD ile ilişkisi bulunamamıştır. Tiroidektomi sonrası uzun dönem tiroksin tedavisinin tek başına KMD'sinde azalmaya sebep olacak bir etken olmadığını düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Tiroidektomi, kemik mineral dansitesi, osteoporoz

Selçuk Tıp Derg 2005; 21:104-108

SUMMARY

The effect of thyroxine treatment on bone mineral density given after thyroidectomy

The use of thyroxine for suppression or replacement therapy following thyroidectomy is very common. But its effect on bone mineral density (BMD), is being debated. The aim of this study is to determine whether long-term thyroxine therapy is a risk factor for the development of secondary osteoporosis in premenopausal and postmenopausal women after thyroidectomy. 33 premenopausal and 17 postmenopausal female patients who had thyroidectomy for different indications in Ankara Numune Teaching and Research Hospital department of fifth surgery clinic between September 2001 and October 2003 were included in this study. The patients were put on 50-200mcg/day L-thyroxine postoperatively and dosage was adjusted on routine follow-ups. BMD of patients at lumbar, femoral neck and Ward' triangle regions was measured using dual energy X-ray absorptiometry preoperatively and postoperatively after 6th month and first year. There was no significant difference in thyroid hormone levels and L-thyroxine dose between the premenopausal and postmenopausal patients ($p>0.05$). There was no significant difference in preoperative, postoperative 6th month and postoperative first year BMD of patients groups ($p>0.05$). No correlation was detected between the BMD and preoperative diagnosis, surgical procedure, the dose and duration of L-thyroxine therapy. In conclusion we think that long-term thyroxine therapy is not a single predisposant factor for decrease in BMD.

Key words : Thyroidectomy, bone mineral density, osteoporosis

Haberleşme Adresi: **Dr. Tamer ERTAN**
Yunus Emre Caddesi 45/9 06280 İncirli, ANKARA
e-posta: tertan@hotmail.com

Geliş Tarihi : 18.03.2004 Yayına Kabul Tarihi : 07.09.2005

Tiroid hormonları iskelet sisteminin büyümesinde olgunlaşmasında ve döngüsünde büyük rol oynamaktadır. Histomorfometrik çalışmalarda tiroid hormonlarının kemiklerde osteoklastik ve osteoblastik aktiviteyi etkileyerek yeni kemik oluşumunda etkili olduğu gösterilmiştir. Ancak kemik kütlesinin kaybına yol açan osteoklastik aktivite artışı daha baskındır (1).

Tiroid cerrahisi sonrası TSH salınımını baskılamak veya idame için tiroid hormonlarının kullanımı kabul edilen tedavi yöntemidir (1,2). Bu amaçla kullanılan L-tiroksinin kemik mineral dansitesi (KMD) üzerine etkisi tartışmalıdır (3). Literatürde konuyla ilgili karmaşa göz önüne alınarak bu çalışmada tiroid cerrahisi sonrası uzun dönem L-tiroksin tedavisinin KMD üzerine etkisi saptanmaya çalışıldı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ankara Numune Hastanesi 5. Cerrahi Kliniği'nde Eylül 2001 - Ekim 2003 tarihleri arasında farklı nedenlerle tiroid ameliyatı olacak olan 50 kadın hasta çalışmaya alındı. Bu hastaların, 33'ü premenopozal, 17'si postmenopozal hastalardı. Erkek hastalar, daha önce herhangi bir nedenden dolayı tiroid ameliyatı geçiren hastalar, paratiroid adenomu, paratiroid hiperplazisi olan hastalar, böbrek fonksiyonu bozuk olan hastalar, kalsiyum metabolizmasını etkileyecek tedavi alan hastalar bu çalışmaya alınmadılar.

Hastalardan preoperatif ayrıntılı anamnez alındı. Fizik muayene yapıldı. Ameliyat öncesi tüm hastalarda rutin biyokimya, hemogram, serum TSH, ST3, ST4, kalsiyum, kalsitonin seviyelerine bakıldı. Tiroid ultrasonografisi, tiroid sintigrafisi ve Dual energy X-ray absorpsiyometri Hologic QDR-2000 cihazı ile lomber vertebra (L I-4), femur boynu ve Wards' üçgeninde kemik mineral dansite ölçümleri yapıldı. Ameliyattan sonra hastalara, supresyon amaçlı total tiroidektomi yapılanlara taburcu olurken 100 mcg/gün, geride tiroid dokusu bırakılanlarda ise postoperatif 1. ayda TFT lerine bakılarak 50-200 mcg/gün L- tiroksin başlandı. Daha sonraki kontrollerde supresyon için gerektiğinde doz ayarlanması yapıldı. Hastalarda, her üç ayda bir serum TSH, ST3, ST4 seviyelerine bakıldı. Postoperatif 6. ve 12. ayda kemik mineral dansitometresi tekrarlandı. Hastalar ortalama bir yıl takip edildi. Bir yıl sonunda kemik mineral dansitesinde düşüklük tespit edilen hastalara tedavi için

kalsiyum preparatları ve vitamin-D preparatları başlandı. Ancak bu tedavinin sonuçları bu çalışmanın dışında tutuldu.

Hastalara, operasyonda tanılarına ve cerrahin tercihine bağlı olarak total tiroidektomi, subtotal tiroidektomi ve tek taraflı lobektomi ameliyatları uygulandı.

İstatistiksel analiz:

Sonuçlar, ortalama ve standart sapma olarak verilmiştir. Bağımsız gruplar Mann-Whitney-U testi bağımlı değişkenler için Wilcoxon testi, çoklu bağımlı gruplar için Friedman test kullanılmıştır. Korelasyonu göstermek için Pearson testi kullanılmıştır. $P < 0.05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir. Tüm istatistiksel analizler SPSS 11.0 programı (SPSS Inc. Chicago, İL) ile yapılmıştır.

BULGULAR

Yaşları 21-71 arasında değişen 50 kadın hastanın ortalama yaşı 45 ± 1.7 (Median 46.5) idi. Hastaların 33'ü premenopozal, 17'si postmenopozaldı.

Premenopozal grupta ortalama yaş 39 ± 8.6 , postmenopozal grupta ise 58 ± 6.5 idi. Premenopozal gruptaki 9 hastada hipertiroidi, 16 hastada multinodüler guatr, 5 hastada nodüler guatr, 3 hastada ise tiroid kanseri tanılarıyla; 21 bilateral subtotal tiroidektomi, 5 total tiroidektomi, 7 tek taraflı total karşı tarafa subtotal tiroidektomi operasyonu uygulandı. Postmenopozal gruptaki 4 hipertiroidi,

Tablo 1: Hasta tanıları ve yapılan operasyonlar

	Premenapoz	Postmenapoz
Sayı	33	17
Yaş (ortalama±SD)	39 ± 8.6	58 ± 6.5
Hipertiroidi	9	4
MNG	16	12
NG	5	1
Tiroid kanseri	3	0
BST	21	10
TT	5	5
T, ST	7	2

MNG: Multinodüler Guatr

NG: Nodüler Guatr

T T: Total Tiroidektomi

BST: Bilateral Subtotal Tiroidektomi

T, ST: Tek taraflı total, karşı tarafa subtotal tiroidektomi

Tablo 2: Postoperatif 1. ay ve 1. yıl tiroksin doz ve tiroid hormon değerleri

	Premenopoz			Postamenopoz			P
	Post.op. 1Ay Ortalama SD	Post.op. 6.ay Ortalama SD	Post.op. 1.yıl Ortalama SD	Post.op. 1.ay Ortalama SD	Post.op. 6.Ay Ortalama SD	Post.op. 1.yıl Ortalama SD	
ST3(nmol/l)	2.98±1.09	3.39±0.44	2.98±1.10	3.26±0.80	2.90±1.52	3.19±0.77	>0.05
ST4(nmol/l)	1.9±3.44	3.20±0.80	2.01±1.04	2.4±1.17	1.9±2.23	2.40±0.76	>0.05
TSH(nmol/l)	2.00±5.74	1.29±2.40	2.66±3.55	1.45±2.64	1.62±2.11	1.87±3.11	>0.05
L-tiroksin (mc g/gün)	96±40	64.7±45	84.6±41	62.5±39	90.5±40	83.8±44	>0.05

Tablo 3: Postoperatif 1. ay ve 1. yıl tiroksin doz ve tiroid hormon değerleri

	Premenopoz			Postamenopoz			P
	Preoperatif Ortalama ±SD	Post.op. 6.ay Ortalama ±SD	Post.op. 1.yıl Ortalama ±SD	Preoperatif Ortalama ±SD	Post.op. 6.Ay Ortalama ±SD	Post.op. 1.yıl Ortalama ±SD	
KMDL1-4 (g/cm ²)	-0.62±0.99	-0.88±1.50	-0.70±1.06	-0.31±1.10	-1.07±1.49	-0.65±0.22	p>0.05
KMD Femur boyun (g/cm ²)	-0.74±1.11	-1.18±1.07	1.41±1.2	-1.13±1.30	-1.41±0.6	1.43±0.12	p>0.05
KMD Ward's (g/cm ²)	-0.82±1.32	-1.10±1.26	-1.40±1.36	-1.31±1.59	-1.60±0.38	-1.63±0.29	p>0.05

12 multinodüler guatr, 1 nodüler guatrlı hastaya 10 bilateral subtotal tiroidektomi, 5 total tiroidektomi, 2 tek taraflı total karşı tarafa subtotal tiroidektomi operasyonu uygulandı (Tablo 1). Premenopozal ve postmenopozal gruptaki hastalara postoperatif 1. ay, 6. ay ve 1. yılda verilen L-tiroksin dozu ve hastaların bu dönemlerdeki ST3, ST4 ve TSH değerleri (Tablo 2)'de verilmiştir.

Her iki grup arasında tiroid hormon düzeyleri ve L-tiroksin dozu arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır.

Grupların kemik mineral dansiteleri karşılaştırıldığında:

Premenopozal grupta preoperatif LI-4değeri ortalama - 0.62±0.99 g/cm², femur boyunu ölçümü -0.74±1.11 g/cm², Ward's üçgeninde ise -0.82±1.32 g/cm². Postoperatif 6. ayda bu değerler LI-4 için -0.88±1.50, boyun için -1.18±1.07, Ward's üçgeni için -1.10±1.26 g/cm² idi.

Postoperatif 1. yılda bu değerler sırasıyla -0.70±1.06g/cm², 1.41±1.2g/cm² ve -1.40±1.36g/cm² idi.

Premenopozal grupta, preoperatif, postoperatif 6. ayda ve postoperatif 1. yılda kemik mineral dansiteleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0.05). (Tablo 3)

Postmenopozal grupta preoperatif kemik mineral dansitesi LI-4'te -0.31±1.10 g/cm² femoral boyunda -1.13±1.30g/cm², Ward's üçgeninde -1.31±1.59g/cm² idi. Postoperatif 6. ayda LI-4, femoral boyun ve Ward's üçgeni kemik mineral dansiteleri sırasıyla -1.07±1.49 g/cm², -1.41±0.6 g/cm² ve -1.60±0.38 g/cm² idi.

Postoperatif birinci yılda ise LI-4, femur boyun ve Ward's üçgeni için kemik mineral dansiteleri sırasında -0.65±0.22 g/cm², -1.43±0.12 g/cm² ve -1.63±0.29 g/cm² olarak ölçüldü.

Postmenopozal grupta preoperatif, postoperatif 6. ay ve 1. yıl kemik mineral dansiteleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. (p>0.05) (Tablo 3)

TARTIŞMA

L-tiroksin supresyon ve idame tedavisi tiroidin birçok hastalığında kullanılan uzun süreli bir teda-

vidir. Bu tedavinin kemik mineral dansitesine etkisi tartışmalıdır (3).

Tirotoksikozlu hastalardaki azalmış KMD efektif tedavi ile geri dönüşümlüdür. Diferansiye tiroid karsinomlu (DTC) hastalarda TSH salınımını baskılamak için L-tiroksinin yüksek dozda kullanımı kabul edilen tedavi yöntemidir. Osteoporoz eğilimli hastalarda bu tedavi kırık riskini artırabilir. Tiroid hormonlarının süpresif dozlarının kadınlarda KMD'sini azalttığı veya etkilemediği belirtilmiştir. Literatürün metaanalizinde süpresif dozda tiroksin uygulanan kadınlarda postmenopozal dönemde %1 lik KMD kaybının olduğu, aksine idame için kullanılan tiroksinin KMD üzerine etkisinin olmadığı saptanmıştır (1). Cvjetic ve ark. Hipertiroidide tiroksin ile idame tedavisinin de risk faktörü olduğunu savunurken (2), başka çalışmalarda tiroksinin süpresif dozlarının KMD kaybına majör etkisinin olmadığını savunulmuştur (4-8). Diamaond ve ark. Pre ve postmenopozal kadınlarda 10 yıllık takip sonucunda femur boynunda KMD sinde azalma saptarken, lomber vertebrada sadece postmenopozal kadınlarda süpresyon tedavisine bağlı azalma saptamışlardır (9). Değişik tiroid karsinomları olan 19 kadın hastada Gorres'in yaptığı uzun süreli bir çalışmada, L-tiroksin tedavisinin osteopeni yaptığı tespit edilmiştir. Çalışmada L-tiroksin tedavisinin kısa sürede osteopeni yapmadığı ancak hastaların uzun süreli takiplerinde osteopeninin gelişeceği iddia edilmiştir (2). L-tiroksinle tedavi edilen subklinik hipertiroidili hastaları inceleyen Faber'in yaptığı bir metaanalizde ortalama 8.1 yıl takip edilen ve 164mcg/gün L -tiroksin alan 441 premenopozal ve ortalama 9.53 yıl takip edilen ve 171 mcg/gün L-tiroksin alan 317 postmenopozal kadın incelenmiş ve sonuçta premenopozal hastalarda KMD'nde azalma olmadığı, postmenopozal kadınlarda ise bunun aksine KMD'nde azalma olduğu tespit edilmiş ve eğer hastalar daha uzun süre takip edilirlerse premenopozal hastalarda da KMD'nde azalma olacağı bildirilmiştir (10). Hipertiroidili çocuklarda Mora'nın yaptığı bir çalışmada hipertiroidizmin kemik mineral dansitesinde azalma yaptığı tespit edilmiş ancak bu etkinin fiziksel kondisyon ve sağlam kemiklere sahip olmakla minimuma indirilebileceği gösterilmiştir (11). Deneysel çalışmalardaki sonuçlar, eksojen tiroid hormonun KMD'nde azalma yaptığını ortaya koymaktadır. Bu etkinin dozun

azaltılmasıyla veya tedaviye estradiolün eklenmesiyle önlenebileceği bildirilmektedir (12,13).

Premopozal kadınlarda tiroksin tedavisinin KMD üzerine etkisini inceleyen birçok çalışmada KMD de azalma saptanmamıştır (2). Biz de bir yıllık takip sonucunda premenopozal kadınlarda KMD'nde azalma saptamadık. Postmenopozal kadınlarda tiroksin tedavisinin KMD üzerine etkisini inceleyen birçok çalışmada KMD'sinde azalma saptanmazken (7,14,15), 2 çalışmada azalma saptanmıştır (9,16). Bizim çalışmamızda da postmenopozal kadınlarda L-tiroksin tedavisine bağlı KMD'nde azalma saptayamadık. Postmenopozal kadınları inceleyen çalışmalarda kadınların yaş ve östrojen yetmezliğine bağlı olarak azalmış KMD, osteoporoz ve kırıklar yönünden artmış risk altında olduğu gösterilmiştir. Östrojen yetmezliğine bağlı osteoporoz riskinde olan bir popülasyonda KMD de ki potansiyel azalma riski göz önüne alınarak önerilen tiroksin düzeyi yeterli süpresyon sağlayacak ve klinik hipertiroidizm oluşturmayacak şekilde moniterize edilmelidir (17).

L-tiroksin tedavisi alan hastalar eğer yandaş hastalıkları yoksa kemik mineral dansitesinde azalma olmayacaktır. Ancak hastalar yaş, cinsiyet, egzersiz, vücut ağırlıkları gibi risk faktörleri ile birlikte değerlendirildiklerinde bu tedavinin risk yaratabileceği anlaşılıyor. Dolayısıyla bu tür çalışmaların bu risk faktörlerinde göz önüne alınarak yapılması gerekmektedir (18,19).

Bu çalışmadaki hasta sayımız literatürde yer alan çalışmalardaki hasta sayıları ile karşılaştırıldığında kabul edilebilecek orandadır. Ancak ortalama bir yıl olan takip süremiz kısadır. Birçok çalışma L-tiroksin süpresyon tedavisinin ancak uzun sürede kemik mineral dansitesinde azalma yapacağını göstermektedir. Prospektif çalışmalarda hasta takip süresi uzatılmalı ve hasta sayısı süpresif tiroksin tedavisinin osteoporoz için relatif riskini tanımlamak için artırılmalıdır. Süpresif tiroksin tedavisinin başlangıcından önce bu çalışmada da yapıldığı gibi 1 yıl sonrasında karşılaştırılmak üzere KMD ölçümü yapılmalıdır. Bu yolla osteoporoz için yüksek riskli hastalar belirlenebilir (2). Bu çalışmada premenopozal ve postmenopozal hastalarda preop tanı, yapılan cerrahi işlem, yaş, L-tiroksin kullanım dozu ve süresinin kemik mineral dansitesi ile bir ilişkisi bulunmamıştır. Süpresyon amacıyla verilen 50-200 mcg/gün L-tiroksinin kemik mineral

dansitesine etkisi saptanmamıştır. Tiroid cerrahisinden sonra L-tiroksin supresyon tedavisi kullanılması kaçınılmazdır . Bu tedavinin yan etkileri iyi bilinmelidir ve hastalar düzenli olarak takip edilmelidirler. Uzun dönemli takipler sonucunda kemik mineral dansitesinde kaybın olabileceğine inanıyoruz . Kemik mineral dansitesi uzun süreli takiplerde bakılması gereken bir görüntüleme yön-

temi olmalıdır. Kemik mineral dansitesinde azalma görülen hastalarda öncelikle diğer etkenler göz önüne alınmalıdır ancak bu etkenler ekarte edildikten sonra kaybın L-tiroksin tedavisinden kaynaklanabileceği bilinmelidir ve hastalar bu şekilde değerlendirildikten sonra tedavileri düzenlenmelidir.

KAYNAKLAR

1. Baran DT. Hyperthyroidism, thyroid hormone replacement and osteoporosis. in: Favus MJ; ed. Primer on the metabolic bone disease and disorders of mineral metabolism. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Raven; 1996:286-8
2. Sijanovi S, Kamer I. Bone loss in premenopausal women on long term suppressive therapy with thyroid hormone. *Medscape General Medicine* 3(4), 2001
3. 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. *Journal of Clinical Pharmacy & Therapeutics* 2004; 29:1
4. Garton M, Reid I, Loveridge N, Robins S, Murchison L, Beckett G, et al. Bone mineral density and metabolism in premenopausal women taking L-thyroxine replacement. *Clin Endocrinol* 1994;41(suppl):747-55
5. Fujiyama K, Kimyama T, Iso M. Suppressive doses of thyroxine do not accelerate age-related bone loss in late postmenopausal women. *Thyroid* 1995 ;5: 1A
6. Müller CG, Bayley TA, Harrison JE, Tsang R. Possible limited bone loss with suppressive thyroxine therapy is unlikely to have clinical relevance. *Thyroid* 1995;5:2A
7. Gorres G, Kaim A, Otte A, Gotze M, Muller-Brand J. Bone mineral density in patients receiving suppressive doses of thyroxine for differentiated thyroid carcinoma. *Eur J NuclMed.* 1996;23:690-2
8. Földes J, Tarjan G, Szathmari M, Varga F, Krasznai I, Horvath C. Bone mineral density in patients with endogenous subclinical hyperthyroidism: is this thyroid status a risk factor for osteoporosis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1993;(5):521-7
9. 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 ;72:1184-8
10. Faber J, Galloe AM. Changes in bone mass during prolonged subclinical hyperthyroidism due to L-thyroxine treatment: a meta-analysis. *Eur J Endocrinol.* 1994;130:350-6
11. Mora S, Weber G, Marenzi K, Signorini E, Rovelli R, Proverbio MC, Chiumello G. Longitudinal changes of bone density and bone resorption in hyperthyroid girls during treatment. *J Bone Miner Res.* 1999; 14:1971-7
12. Broulik PD, Rosenkrancova J, Ruzicka P, Sedlacek R. Effects of triiodothyronine and estrogen administration on bone mass, mineral content and bone strength in male rats. *Horm Metab Res.* 2003 ;35:527-31
13. Ishihara C, Kushida K, Takahashi M, Koyama S, Kawana K, Atsumi K, Inoue T. Effect of thyroid hormone on bone and mineral metabolism in rat: evaluation by biochemical markers. *Endocr Res.* 1997;23:167-80
14. Franklyn J A, 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* 1992 ;340:9-13
15. Hawkins F, Rigopoulou D, Papapietro K, Lopez 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 ;54:16-9
16. Kung AW, Lorentz T, Tam SC. Thyroxine suppressive therapy decreases bone mineral density in post-menopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1993 ;39:535-40.
17. Quan ML, Pasiaka 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.* 2002 ;79:62-9
18. Hanna FW, Pettit RJ, Ammari F, Evans WD, Sandeman D, Lazarus JH. Effect of replacement doses of thyroxine on bone mineral density. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1998;48: 229-34
19. Baldini M, Gallazzi M, Orsatti A, Fossati S, Leonardi P, Cantalamessa L. Treatment of benign nodular goitre with mildly suppressive doses of L-thyroxine: effects on bone mineral density and on nodule size. *J Intern Med.* 2002 ; 251:407-14