

تغییرات پلاسمایی استئوکلسین و پروتیین شماره چهار اتصالی رتینول در بیماران با کارسینوم مدولاری تیروئید

چکیده

جبار لطفی^۱

محمد تقی خانی^{*۱}

مرجان ظریف یگانه^۲

سارا شیخ‌الاسلامی^۲

مهدی هدایتی^۲

۱- گروه بیوشیمی بالینی، دانشکده علوم

پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران.

۲- مرکز تحقیقات سلولی مولکولی غدد

درون‌ریز، پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و

متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی،

تهران، ایران.

* نویسنده مسئول: تهران، جلال آل احمد، پل نصر،

دانشگاه تربیت مدرس، دانشکده علوم پزشکی، گروه

بیوشیمی بالینی تلفن: ۰۲۱-۸۲۸۴۵۱۲

E-mail: taghi_mo@modares.ac.ir

مقدمه

سرطان تیروئید شایع‌ترین تومور بدخیم غدد اندوکرین بوده و مسئول حدود ۱٪ کل سرطان‌ها در انسان است.^۱ این سرطان به چهار نوع پایپلاری، مدولاری، فولیکولار و آناپلاستیک تقسیم‌بندی می‌شود. کارسینوم مدولاری تیروئید (MTC) Medullary Thyroid Carcinoma (MTC) سومین سرطان شایع غده تیروئید بوده و مسئول حدود ۵-۸٪ از

دریافت: ۱۳۹۲/۰۵/۱۴ پذیرش: ۱۳۹۲/۱۰/۰۸ آنلاین: ۱۳۹۲/۱۲/۱۰

زمینه و هدف: سرطان تیروئید شایع‌ترین تومور بدخیم غدد اندوکرین بوده و مسئول حدود ۱٪ سرطان‌ها در انسان می‌باشد. استئوکلسین، مهم‌ترین پروتیین غیرکلآژنی استخوان است. پروتیین‌های اتصالی رتینول خانواده‌ای از پروتیین‌ها هستند که به‌طور عمده ناقل رتینول در بدن می‌باشند. به‌منظور بررسی اثر وجود کارسینوم مدولاری تیروئید بر متابولیسم استخوان و بافت چربی، میزان پلاسمایی دو ترکیب مذکور اندازه‌گیری شد.

روش بررسی: جمعیت مورد مطالعه شامل ۴۶ فرد مبتلا به کارسینوم مدولاری تیروئید و ۴۴ فرد سالم بودند. افراد مبتلا پس از تشخیص از طریق نمونه بیوپسی در مراحل اولیه فراخوانده شده و پس از تکمیل فرم رضایت‌نامه وارد مطالعه شدند. میزان پلاسمایی هورمون‌ها با روش الایزای ساندریج اندازه‌گیری و نتایج به‌دست‌آمده توسط نرم‌افزار SPSS ویراست ۱۶ با روش t مستقل آنالیز گردیدند.

یافته‌ها: میانگین غلظت پلاسمایی استئوکلسین در افراد بیمار $(\text{Mean} \pm \text{SD})$ $33/1 \pm 3/5$ ng/ml و در افراد سالم $12/5 \pm 1/2$ بود $(OR = 1/04)$ $(P = 0/001)$ میانگین غلظت پلاسمایی پروتیین شماره چهار اتصالی رتینول در افراد بیمار و سالم به ترتیب $82/5 \pm 2/7$ g/ μml و $22/8 \pm 1/6$ g/ μml بود $(OR = 2/1)$ این اختلاف از لحاظ آماری معنادار بود $(P = 0/001)$.

نتیجه‌گیری: با توجه به اختلاف غلظت پلاسمایی دو هورمون مذکور در افراد بیمار نسبت به افراد سالم، احتمال می‌رود وجود کارسینوم مدولاری در غده تیروئید بر متابولیسم بافت استخوان و بافت چربی تاثیرگذار بوده و لذا در ترکیب یاد شده پتانسیل استفاده در تایید تشخیص یا پی‌گیری درمان را دارند.

کلمات کلیدی: کارسینوم مدولاری تیروئید، استئوکلسین، پروتیین شماره چهار اتصالی رتینول.

سرطان‌های تیروئید می‌باشد.^۲ این کارسینوما از سلول‌های پارافولیکو-لار غده تیروئید منشا گرفته، که هورمون کلسی‌تونین را تولید و ترشح می‌نمایند.^۳

استئوکلسین که به‌عنوان گاما کربوکسی گلوتامیک اسید استخوان نیز مطرح است، مهم‌ترین پروتیین غیرکلآژنی استخوان بوده و در استخوان و دندان‌ها یافت می‌شود. استئوکلسین مارکر ساخت استخوانی بوده و کربوکسیلاسیون آن وابسته به ویتامین K می‌باشد.

استخوان در ارتباط بوده و بر آن اثرگذار می‌باشند.^{۱۳} با توجه به تحقیقات به‌عمل‌آمده و وجود ارتباط بین بافت استخوان و بافت چربی و اثر آدیپوکاین‌ها بر فعالیت استئوبلاست‌ها و از طرفی روشن نبودن اثر استئوکلسین بر غلظت پلاسمایی *RBP-4* و بالعکس، سعی شد تا در مطالعه حاضر تغییر احتمالی غلظت استئوکلسین در شرایط بدخیمی سلول‌های پارافولیکولار که ترشح‌کننده کلسی‌تونین می‌باشند و با متابولیسم استخوان و پروتیین‌های دخیل در استخوان‌سازی از قبیل استئوکلسین در ارتباط هستند، با تغییرات احتمالی *RBP-4* به‌عنوان یک آدیپوکاین مورد بررسی قرار گیرد و در نهایت از تغییرات حاصله بتوان در تایید تشخیص یا پی‌گیری درمان استفاده نمود.

روش بررسی

مطالعه حاضر در پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی شهیدبهشتی در سال ۹۲-۱۳۹۱ انجام گرفت. معیارهای ورود بیماران عبارت بود از وجود ابتلا به MTC براساس تایید نمونه پاتولوژی. معیار خروج بیماران نیز شامل وجود بیماری دیگری غیر از MTC با توجه به نظر پزشک متخصص، مصرف داروهای غیر از داروهای تیروئیدی یا دارا بودن شاخص توده بدنی (BMI) غیرطبیعی بودند. در گروه افراد سالم، معیار ورود افراد، نداشتن علائم بالینی بیماری‌های تیروئید، طبیعی بودن آزمایشات تیروئیدی و مصرف نکردن داروی خاصی به‌فاصله چند روز قبل از نمونه‌گیری بود. معیار خروج افراد سالم از مطالعه، مبتلا بودن شخص به هر نوع بیماری با توجه به نظر پزشک متخصص و نتیجه آزمایشات وی و هم‌چنین دارا بودن شاخص توده بدنی غیرطبیعی بود.

مطالعه حاضر از نوع توصیفی-تحلیلی بوده که جمعیت مورد مطالعه با استفاده از فرمول تعیین حجم نمونه با توان ۸۰٪ و اطمینان ۹۵٪، ۸۴ نفر محاسبه شد که با احتمال ۱۰٪ ریزش در نهایت ۹۰ نفر در نظر گرفته شد. در این میان ۴۶ نفر آنان را افراد مبتلا به MTC و ۴۴ نفر آنان را افراد سالم به‌عنوان گروه کنترل تشکیل می‌دادند. این افراد پس از تکمیل فرم رضایت‌نامه وارد مطالعه می‌شدند.

افراد مبتلا به MTC در بیمارستان‌های دانشگاهی و مراکز درمانی نقاط مختلف کشور، براساس شواهد آسیب‌شناختی وجود MTC در

این زنجیره پلی‌پپتیدی حاوی ۴۹ اسید آمینه با وزن مولکولی ۵/۸ کیلودالتون است. در انسان ژن استئوکلسین بر روی بازوی بلند کروموزوم شماره یک قرار داشته (1q25-q31) که در سطح نسخه‌برداری توسط ۲۵۱ دی‌هیدروکسی ویتامین D3 کنترل می‌شود.^{۴-۶}

پروتیین‌های اتصالی رتینول خانواده‌ای از پروتیین‌ها هستند که عملکردهای گوناگونی دارند، ولی به‌طور عمده ناقل رتینول (ویتامین A) در بدن می‌باشند. این خانواده شامل چندین پروتیین است که پروتیین شماره چهار اتصالی رتینول (Retinol-binding protein 4, *RBP-4*) یکی از آن‌هاست. این پروتیین متعلق به خانواده لیپوکاین‌ها بوده که از خصوصیات آن‌ها، انتقال مولکول‌های هیدروفوب کوچک است،^۷ ژن کدکننده آن بر روی کروموزوم شماره ۱۰ قرار داشته (10q23) و یک پروتیین ۲۱۰ اسید آمینه‌ای را کد می‌کند که وزن مولکولی در حدود ۲۱ k.Da را داراست. تحقیقات متعددی نشان داده‌اند که بین غلظت بالای این پروتیین با چاقی، مقاومت به انسولین و دیابت نوع دو ارتباط تنگاتنگی وجود دارد.^۸ کبد بیش‌ترین میزان بیان *RBP-4* را دارد، با این وجود، بافت چربی دومین بافتی است که بیش‌ترین میزان آن‌را ترشح می‌کند.^۹

با توجه به این‌که هورمون‌های تیروئید دارای اثرات تنظیمی بر روی متابولیسم هستند، لذا بر سلول‌هایی مانند سلول‌های بافت چربی و بافت استخوان نیز موثرند. براساس تحقیقات به‌عمل‌آمده هورمون‌های تیروئید در تشکیل استخوان (*Remodeling*) و تحریک استئوبلاست‌ها، افزایش میزان مصرف انرژی و لذا بر میزان بافت چربی و غلظت آدیپوکاین‌ها موثر هستند،^{۱۰،۱۱} چون در کارسینوم مدولاری تیروئید سلول‌های ترشح‌کننده کلسی‌تونین دچار بدخیمی می‌شوند که در متابولیسم استخوان و کلسیم دخیل است، لذا اندازه‌گیری استئوکلسین به‌عنوان مارکر میزان فعالیت استئوبلاست‌ها در شرایط بدخیمی غده تیروئید می‌تواند مفید باشد.

تحقیقات حاکی از آن است که بین غلظت پلاسمایی استئوکلسین با مقاومت به انسولین و سطح پلاسمایی آدیپوکاین‌هایی مثل آدیپونکتین و لپتین ارتباط معناداری وجود دارد.^{۱۲} اثبات شده که آدیپوسیت‌ها نیز منبع مهم فاکتورهای هستند که به‌عنوان تنظیم‌کننده متابولیسم استخوان عمل می‌نمایند. از این فاکتورها می‌توان آدیپونکتین و لپتین را نام برد، لذا غلظت آدیپوکاین‌ها با دینامیک

آنان به تایید پاتولوژیست رسیده و جهت انجام اقدامات درمانی بیش‌تر به بیمارستان طالقانی تهران و پژوهشکده غدد و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی ارجاع داده می‌شدند که قبل از شروع درمان، در صورتی که معیارهای ورود به مطالعه که پیش‌تر به آن‌ها اشاره شد را دارا می‌بودند، از آن‌ها نمونه‌گیری به عمل می‌آمد.

حدود ۱۰ ml خون وریدی از ورید آنتی‌کوییتال دست چپ در وضعیت نشسته از افراد مبتلا به MTC و افراد سالم در لوله‌های حاوی ۲۰۰ μl EDTA (۰/۵ M) ریخته تا از لخته شدن خون جلوگیری شود. سپس نمونه‌ها با (Centrifuge 5702R, Eppendorf (AG, Hamburg, Germany) ۳۰۰۰ دور در دقیقه به مدت ۱۰ دقیقه سانتریفوژ شدند.

اگرچه افزایش قابل توجه کلسی‌تونین علامت تشخیص بالینی کارسینوما مدولاری تیروئید است، اما افزایش به نسبت کم می‌تواند در بیماری‌های عفونی ریوی، سرطان ریه، تومورهای کارسینوئید گاسترینوما و نارسایی کلیوی نیز صورت گیرد.^{۱۴} بنابراین، نتیجه‌های اشتباه در غربالگری بیوشیمیایی منجر به این می‌شود که برخی افراد دارای ژن جهش‌یافته، مورد شناسایی قرار نگیرند، لذا بررسی ترکیبات مختلف بیوشیمیایی دیگر جهت دست‌یابی به فاکتورهای کمک تشخیصی، جهت تشخیص کارسینوم مدولاری تیروئید ضروری و لازم به نظر می‌رسید.

اندازه‌گیری استئوکلسین پلازما با روش الیزای ساندویچ با استفاده از کیت: Human Osteocalcin, ELISA, Cusabio Biotech (CSB-EO5128 h) Co. با حساسیت ۰/۰۷۸ ng/ml و جهت اندازه‌گیری RBP-4 از کیت شرکت Cusabio استفاده شد (CSB-E 09423 h). سنجش میزان پلاسمایی دو هورمون مورد نظر طبق دستورالعمل کیت‌ها انجام گرفت، سپس به منظور بررسی تغییرات احتمالی هورمون استئوکلسین و RBP-4، نتایج حاصل از آنالیز پلاسمایی هورمون‌های مذکور در نرم‌افزار SPSS ویراست ۱۶ وارد و با استفاده از آزمون t مستقل، اختلاف غلظت نمونه‌های بیمار و سالم از لحاظ آماری بررسی شد (سطح اطمینان ۰/۰۵).

یافته‌ها

در این مطالعه سنجش میزان پلاسمایی استئوکلسین و RBP-4 به روی ۴۶ نمونه افراد مبتلا به MTC و ۴۴ نمونه افراد سالم با روش الیزای ساندویچ انجام گرفت و در نهایت مشاهده شد غلظت پلاسمایی هر دو پروتئین یاد شده در افراد مبتلا به MTC نسبت به افراد سالم بالاتر بوده و از لحاظ آماری نیز این اختلاف معنادار است. مطالعاتی که پیش‌تر انجام شده، حاکی از آن است که افراد مبتلا به هایپرتیروئیدیسم دارای غلظت بالایی از استئوکلسین هستند و در حالت هایپرتیروئیدیسم کاهش غلظت استئوکلسین را شاهد هستیم.^{۱۵} در مطالعه‌ای که توسط Toivonen انجام شد، مشخص شد که در بیماران مبتلا به سرطان‌های تیروئید تحت درمان با لیوتیروکسین هستند میزان مارکرهای بافت استخوانی از قبیل استئوکلسین بالاتر از افراد کنترل است.^{۱۶}

جمعیت مورد تحقیق، ۹۰ نفر بودند که ۴۶ نفر آنان از افراد مبتلا به MTC و ۴۴ نفر آنان افراد سالم به‌عنوان گروه کنترل بودند. از جمعیت افراد مبتلا به MTC ۲۲ نفر مرد و ۲۴ نفر را زن تشکیل می‌دادند. میانگین سن در افراد بیمار ۳۴±۱۱/۳ سال بود. افراد سالم نیز شامل ۲۰ مرد و ۲۴ زن بودند که میانگین سن در این گروه ۳۸±۹/۳ سال بود. میانگین غلظت پلاسمایی استئوکلسین در افراد بیمار ۳۳/۱±۳/۵ ng/ml و در افراد سالم ۱۲/۵±۱/۲ ng/ml بود. این اختلاف غلظت از لحاظ آماری معنادار بوده (P=۰/۰۰۱) و میزان Odds Ratio=۱/۰۴ محاسبه شد. هم‌چنین میانگین غلظت پلاسمایی RBP-4 در افراد بیمار ۸۲/۵±۲/۷ μg/ml و در افراد سالم

در مطالعه‌ای دیگر که توسط Endo صورت گرفت، نشان داد فاکتور Cbfa1/Runx2 که از سلول‌های اپیتلیال کشت سلولی سرطان پاپیلاری تیروئید مشتق می‌شود، موجب افزایش نسخه‌برداری از ژن استئوکلسین در غده تیروئید بدخیم و کلسیفیه شدن آن می‌شود.^{۱۷} در مطالعه Gao دیده شد در بیماران مبتلا به انواع سرطان‌های مختلف تیروئید که به بافت استخوان متاستاز داده‌اند میزان استئوکلسین افزایش دارد.^{۱۸} در مطالعه Hedayati دیده شد که میزان پلاسمایی هورمون لپتین در افراد مبتلا به MTC به‌طور معناداری بالاتر از افراد

سپاسگزاری: این مقاله حاصل بخشی از پایان‌نامه در مقطع کارشناسی ارشد آقای جبار لطفی در سال ۱۳۹۲ می‌باشد که با حمایت دانشکده علوم پزشکی دانشگاه تربیت مدرس و پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی اجرا شده است. نویسندگان، به این وسیله مراتب تشکر و قدردانی خود را از تمامی عزیزان اعلام می‌دارند.

سالم است.^{۱۹} در نهایت با توجه به اختلاف غلظت پلاسمایی دو هورمون مورد نظر، می‌توان گفت وجود کارسینوم مدولاری تیروئید بر متابولیسم بافت استخوان چربی تاثیرگذار است، لذا در صورت انجام مطالعات گسترده‌تر می‌توان از دو پروتئین استئوکلسین و RBP-4 در جهت کمک به تشخیص، تایید تشخیص و یا پی‌گیری درمان افراد مبتلا به MTC در کنار سایر ترکیبات بهره جست.

References

- Sywak M, Pasięka JL, Ogilvie T. A review of thyroid cancer with intermediate differentiation. *J Surg Oncol* 2004;86(1):44-54.
- Dvoráková S, Václavíková E, Šýkorová V, Dusková J, Vlček P, Ryska A, et al. New multiple somatic mutations in the RET proto-oncogene associated with a sporadic medullary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2006;16(3):311-6.
- Marsh DJ, Learoyd DL, Robinson BG. Medullary thyroid carcinoma: recent advances and management update. *Thyroid* 1995; 5(5):407-24.
- Price PA, Parthemore JG, Deftos LJ. New biochemical marker for bone metabolism. Measurement by radioimmunoassay of bone GLA protein in the plasma of normal subjects and patients with bone disease. *J Clin Invest* 1980;66(5):878-83.
- Price PA, Baukol SA. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 increases synthesis of the vitamin K-dependent bone protein by osteosarcoma cells. *J Biol Chem* 1980;255(24):11660-3.
- Price PA, Nishimoto SK. Radioimmunoassay for the vitamin K-dependent protein of bone and its discovery in plasma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1980;77(4):2234-8.
- Flower DR. The lipocalin protein family: structure and function. *Biochem J* 1996;318 (Pt 1):1-14.
- Colantuoni V, Romano V, Bensi G, Santoro C, Costanzo F, Raugei G, et al. Cloning and sequencing of a full length cDNA coding for human retinol-binding protein. *Nucleic Acids Res* 1983;11(22):7769-76.
- Tsutsumi C, Okuno M, Tannous L, Piantedosi R, Allan M, Goodman DS, et al. Retinoids and retinoid-binding protein expression in rat adipocytes. *J Biol Chem* 1992;267(3):1805-10.
- Biz C, Oliveira C, Mattos AB, Oliveira J, Ribeiro EB, Oller do Nascimento CM, et al. The effect of thyroid hormones on the white adipose tissue gene expression of PAI-1 and its serum concentration. *Braz J Med Biol Res* 2009;42(12):1163-6.
- Yao-Borengasser A, Varma V, Bodles AM, Rasouli N, Phanavanh B, Lee MJ, et al. Retinol binding protein 4 expression in humans: relationship to insulin resistance, inflammation, and response to pioglitazone. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(7):2590-7.
- Saleem U, Mosley TH Jr, Kullo IJ. Serum osteocalcin is associated with measures of insulin resistance, adipokine levels, and the presence of metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010;30(7):1474-8.
- Reid IR, Richards J. Adipokine effects on bone. *Clin Rev Bone Mineral Metab* 2009;7(3):240-8.
- Petry NM. A comprehensive guide to the application of contingency management procedures in clinical settings. *Drug Alcohol Depend* 2000;58(1-2):9-25.
- Kojima N, Sakata S, Nakamura S, Nagai K, Takuno H, Ogawa T, et al. Serum concentrations of osteocalcin in patients with hyperthyroidism, hypothyroidism and subacute thyroiditis. *J Endocrinol Invest* 1992;15(7):491-6.
- Toivonen J, Tähtelä R, Laitinen K, Risteli J, Välimäki MJ. Markers of bone turnover in patients with differentiated thyroid cancer with and following withdrawal of thyroxine suppressive therapy. *Eur J Endocrinol* 1998;138(6):667-73.
- Endo T, Ohta K, Kobayashi T. Expression and function of Cbfa-1/Runx2 in thyroid papillary carcinoma cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(6):2409-12.
- Gao Y, Lu H, Luo Q, Wu X, Sheng S. Predictive value of osteocalcin in bone metastatic differentiated thyroid carcinoma. *Clin Biochem* 2010;43(3):291-5.
- Hedayati M, Yaghmaei P, Pooyamanesh Z, Zarif Yeganeh M, Hoghooghi Rad L. Leptin: a correlated Peptide to papillary thyroid carcinoma? *J Thyroid Res* 2011;2011:832163.

Plasma levels of osteocalcin and retinol binding protein-4 in patients with medullary thyroid carcinoma

Jabar Lotfi M.Sc.¹
Mohammad Taghikhani Ph.D.^{1*}
Marjan Zarif Yeganeh M.Sc.²
Sara Sheikholeslami M.Sc.²
Mehdi Hedayati Ph.D.²

1- Department of Clinical Biochemistry, Faculty of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran.

2- Cellular and Molecular Endocrine Science, Research Institute for Endocrine Science, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

* Corresponding author: Dept. of Clinical Biochemistry, Faculty of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Jalal Ale Ahmad Highway, Tehran, Iran.
Tel: +98-21-82884512
E-mail: taghi_mo@modares.ac.ir

Abstract

Received: 05 Aug. 2013 Accepted: 29 Dec. 2013 Available online: 01 Mar. 2014

Background: Thyroid carcinoma is the most frequent malignant tumor of the endocrine system in human body and accounts for nearly 1% of all cancers. Medullary thyroid carcinoma is the third frequent of thyroid cancer and accounts about 5-8% of thyroid cancer. Osteocalcin, known as a Bone Gamma-carboxyglutamic Acid-containing Protein (BGLAP), is the most non collagenous protein. Retinol binding proteins are the family of proteins that have diverse actions but mainly transport retinol in human body. In this study to evaluate effect of existence medullary thyroid carcinoma on metabolism of bone and adipose tissue, plasma level of two mentioned proteins had analyzed.

Methods: Population in this study consists of 46 individuals with medullary thyroid carcinoma and 44 healthy subjects referred individuals to Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences. People with the disease after diagnosis of medullary thyroid carcinoma and pathologically confirmed by biopsy in the initial stages of the study were called. After informed consent, 10 ml of blood from the antecubital vein of left hand in sitting position obtained and after centrifugation, plasma was isolated from all samples until analyzed kept in the freezer. Plasma levels of hormones were measured by sandwich type ELISA method. Obtained results were analyzed by SPSS version 16 with independent t-test method.

Results: Mean plasma level of osteocalcin in patients was 33.1 ± 3.5 and in healthy subjects was 12.5 ± 1.2 ng/ml (Mean \pm SD) and Odds Ratio (OR) value was 1.04. In patients, mean plasma level of retinol binding protein was 82.5 ± 2.7 and in healthy subjects was 22.8 ± 1.6 μ g/ml and OR value was 2.1. The confidence level considered at 95%. These differences of plasma levels were statistically significant ($P= 0.001$).

Conclusion: According to difference between plasma levels of osteocalcin and retinol binding protein-4 in patients suffered of medullary thyroid carcinoma comparison with normal subjects, it can be said that, probably medullary thyroid carcinoma has effect on bone and adipose tissue metabolism, so osteocalcin and retinol binding protein-4 hormones have potential to be used for confirmation of diagnosis or following treatment of medullary thyroid carcinoma.

Keywords: medullary thyroid carcinoma, osteocalcin, retinol binding protein-4.