

Robot yardımlı laparoskopik bilateral adrenalektomi: Olgu sunumu

Robot-assisted laparoscopic bilateral adrenalectomy: A case report

Özer Makay¹, Alper Uğuz¹, Iğın Şimşir², Mahir Akyıldız¹

Laparoskopik adrenalektomi, günümüzde birçok adrenal glandın hastalığında güvenle yapılabilmekte ve altın standart halini almaktadır. Minimal invaziv olan bu yöntem, açık teknik ile karşılaştırıldığında, azalmış morbidite ile etkin tedavi sağlamaktadır. Ektopik ACTH sendromu, laparoskopik bilateral adrenalektomi ile tedavi edilebilen hastalıklardan birisidir. Bu olgu bildirisinde, eş zamanlı robot yardımlı bilateral laparoskopik adrenalektomi uygulanan ektopik ACTH sendromlu bir hasta sunulmaktadır. Bilgimize göre, bu olgu yer alan ve bilateral adrenalektomi için kullanılan robotik yaklaşım ulusal literatürde ilk olma özelliğini taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: Robotik cerrahi, laparoskopik adrenalektomi, ektopik ACTH sendromu

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Dr. Özer Makay

E-posta: ozer.makay@ege.edu.tr

Makale Geliş Tarihi: 16.08.2012

Makale Kabul Tarihi: 24.10.2012

GİRİŞ

Ektopik ACTH sendromu, ACTH bağımlı Cushing sendromu nedenlerinden birisidir. Başarısız hipofiz cerrahisi sonrası ısrar eden Cushing hastalığının yanı sıra, özellikle sebebi bulunamayan ve okült olarak adlandırılan ektopik ACTH sendromunda da tedavide bilateral adrenalektomi önemli bir yer tutmaktadır (1). Bilateral adrenalektomi, bu hastalıkların yanı sıra ailesel bilateral feokromasitoma (Von Hippel-Lindau hastalığı ve multipl endokrin neoplazi tip 2), doğumsal hiperplazi, bilateral kortikal adenom ve adrenokortikal hiperplazi hastalarının tedavisinde önerilmektedir (2). Laparoskopik cerrahiye geleneksel açık cerrahi ile karşılaştıran randomize kontrollü çalışmalar henüz yapılmamış olsa da, adrenal bez hastalıklarının cerrahi tedavisinde laparoskopik cerrahinin güvenle yapılabileceğini bildiren kontrollü çalışmalar mevcuttur (3, 4). Bununla birlikte, aynı kanıt düzeyine bilateral adrenal cerrahi için ne yazık ki erişmek mümkün değildir (2, 5). Robot yardımlı eş zamanlı bilateral laparoskopik adrenalektomi ise olgu bildirileri ile sınırlıdır (6). Bu yazıda, bilgimize göre ulusal literatürde ilk olma özelliğini taşıyan robot yardımlı eş zamanlı bilateral adrenalektomi uygulanan bir ektopik ACTH sendromu hastasını sunarak konuyla ilgili uluslararası literatürü irdelemeye amaçladık.

OLGU SUNUMU

Halsizlik, kilo artışı, karında şişlik, kıllanmada artış, yüzde döküntü ve adet görememe yakınmaları ile hastanemiz endokrinoloji ve metabolizma hastalıkları polikliniğine başvuran 35 yaşındaki kadın hasta, başvurusundan 6 ay önce hipertansiyon ve diabetes mellitus tanısı almış ve takibi süresince mevcut yakınma ve bulgular nedeniyle Cushing Hastalığı'ndan kuşkuyla hastanemize yönlendirilmiştir. Hasta, endokrinoloji polikliniğimizce yatırılarak tetkik edildi. Hastanın fizik muayenesinde pletoze, aydede yüzü, supraklaviküler yağ yastıkçıkları, akneleri, Buffalo hörgücü bulgusu, kolay ekimoz oluşumu, santral obezite, hirsutizm, proksimal kas güçsüzlüğü ve duygusal değişkenliğin olduğu görüldü. Hastanın vücut kitle indeksi 22.9 olarak hesaplandı. Rutin biyokimyasal incelemede potasyum düşüklüğü (3.1 mmol/L) dikkat çekmekteydi. Bazal ACTH ve kortizol değerlerinin yüksek (sırasıyla 105 pg/mL ve 39.23 mcg/dl) saptanması üzerine uygulanan 1 mg ve 2 mg deksametazon baskılama testlerinde baskılanma sağlanmadı (51.5 mcg/dl ve 48.9 mcg/dl). 8 mg deksametazon baskılama testinde kortizol yine %50'den az baskılandı. Diurnal kortizol ritmi kaybolmuştu. Yirmidört saatlik idrarda ölçülen kortizol düzeyi 3751.2 mcg/gün (n=28.5-213.7 mcg/gün) idi.

Serum kalsitonin, yirmidört saat idrar metanefrin, normetanefrin ve 5-hidroksiindolasetik asit değerleri normal olarak değerlendirildi.

Olası ACTH-bağımlı Cushing hastalığı nedeniyle hipofize yönelik çekilen manyetik rezonanslı görüntüleme ve iki taraflı inferior petrozal sinüs örneklemeleri de olağan olarak değerlendirildi. CRH testi negatif idi. Ektopik ACTH sendromu için kaynak taramasında yapılan baş, boyun ve toraks tomografisi ile oktreotit sintigrafisinde kaynak saptanmayan hastaya uygulanan karnın manyetik rezonanslı görüntülemesinde her iki adrenal bezde hiperplazi saptandı. Tiroid bezine yönelik yapılan boyun ultrasonografisi, olağan olarak değerlendirildi. Kaynak saptanamaması nedeniyle, bu olgularda tamamlayıcı tetkik olarak önerilen pozitron emisyon tomografisi çekildi, ancak bu tetkik de sonuç vermedi. Endokrinoloji konseyinde değerlendirilen hastaya 'eş zamanlı bilateral adrenalectomi' uygulanmasına karar verildi. Ameliyat öncesi ketokonazol ile kortizol sentezi kontrol altına alınmaya çalışılan hasta, uygulanacak cerrahi tedavi konusunda aydınlatıldı. Hasta, robot yardımcı eşzamanlı bilateral laparoskopik adrenalectomi uygulanmasını kabul etti.

Olgu, birimizce robot yardımcı laparoskopik adrenalectomi ameliyatı gerçekleştirilen 6. olgu idi. Robotik cerrahi, DaVinci Si robotik cerrahi sistemi (Intuitive Surgical Sarl, Aubonne, İsviçre) ile gerçekleştirildi. Bu sistem, 3 kollu robotik manipülatör ve uzaktan kumanda cerrahi konsoldan oluşmakta idi. Hastaya öncelikle sağ lateral dekübitus pozisyonu verildi. Açık teknik ile karına girildikten sonra ensuflasyonun ardından, biri kamera portu (12 mm), ikisi robot portu (8 mm) ve biri asistans portu (12 mm) olmak üzere toplam 4 port yerleştirildi (Resim 1). Cerrahi masadaki asistanın rolü, gereğinde robotik enstrümanları değiştirmek, asistans portundan diseksiyona yardımcı olmak, adrenal veni kliplemek ya da damar mühürleme cihazı ile mühürlemek ve yıkama-aspirasyon işlemini gerçekleştirmek idi. Kullanılan endoskopun açısı 30° idi. Kilitleme sonrası sol adrenalectomi gerçekleştirildi (Resim 2 ve 3). Kilitleme süresi 4 dk olan ameliyatın bu kısmında kilitleme sonrası adrenalectomi 103 dk sürdü. Adrenalectomi

lojuna 1 adet silikon dren konuldu. Sol adrenalectomi piyesi, endüstrinin ürettiği bir torba yardımıyla insizyondan dışarı alındı. Robot kolları kilitmeden çözülerek hastaya sol lateral dekübit pozisyonu verilecek şekilde hasta çevrildi. Ardından port girişlerine geçildi (Resim 4). Asistans portu ortak ve sol adrenalectomi sırasında kamera portunun sağında kalan port 'ekartör portu' olacak şekilde Resim 1'de gösterildiği gibi biri kamera portu (12 mm) ve diğer ikisi de robot portu (8 mm) olmak üzere toplam 3 yeni port yeri açıldı. Olguda uygulanan toplam port sayısı 7 olmuş oldu. Robot kolları tekrar kilitlendi. Kilitleme süresi 5 dk idi. Kilitleme sonrası sağ adrenalectomi gerçekleştirildi (Resim 3). Kilitleme sonrası adrenalectomi süresi 135 dk idi. Toplam intraoperatif kanama miktarı 55 mL olarak hesaplandı. Sağ adrenalectomi lojuna da 1 adet silikon dren konuldu. Piyes ise endüstrinin ürettiği ikinci bir torba yardımıyla insizyondan dışarı alındı. Her iki tarafın diseksiyonu için Endowrist® bipolar forseps (Intuitive Surgical Sarl, Aubonne, İsviçre) ve Endowrist® monopolar hook (Intuitive Surgical Sarl, Aubonne, İsviçre) kullanıldı. Ameliyatın toplam süresi ise 275 dk olarak hesaplandı. Ameliyat sonrası erken dönemi sorunsuz geçiren hasta, ameliyat sonrası 3. günde, steroid tedavisi ve adrenal yetmezlik kimlik kartı düzenlenerek, taburcu edildi. Her iki piyesin patolojik incelemesi 'adrenokortikal hiperplazi' olarak kabul edildi.

TARTIŞMA

Günümüzde laparoskopik adrenalectomi, benign adrenal kitle patolojilerinin tedavisinde standart yöntem haline almıştır (7). Robot yardımcı cerrahinin genel cerrahi prosedürlerinde yaygınlaşması ile robot, adrenal bez hastalıklarının cerrahisinde de kendine yer bulmuş ve güvenle uygulanır hale gelmiştir (8-12). Robotik adrenalectomi endikasyonları, laparoskopik adrenalectomi ile paralellik göstermektedir; bunları hormon salgılayan (fonksiyonel) tümörler, 6 cm'den büyük fonksiyonel olmayan kitleler, kanser kuşkusu olan daha küçük kitleler ve takipte büyüyen lezyonlar olarak sıralamak mümkündür. Çevre dokuya ve/veya vasküler tutulum gösteren durumlar ile 10-15 cm'den büyük tümörler işlemin kontrendikasyonlarını oluşturmaktadır (13).

Adrenal cerrahisinde kullanılabilen robot yardımcı tekniğin birtakım avantajları söz konusudur. Büyütülmüş görüntü ile üç boyutlu görünüm sağlanması, cerrah konforunu artırması, kısıtlı çalışma alanında enstrümanların mükemmel hareket kabiliyeti (açılanma özelliği) sayesinde geniş diseksiyon imkanı ve cerrahin el titremesini ortadan kaldırması bu avantajlardandır. Her ne kadar adrenal cerrahisi yalnızca rezeksiyon gerektirip rekonstrüksiyon gerektirmese de derin ve dar bir alanda yer alan, kolay yaralanabilen kanamaya eğilimli bir dokunun ve onun vasküler yapılarının diseksiyonunda avantaj sağlamaktadır (14). İlk olarak 2001 yılında tarif edilen



Resim 1. Robotik bilateral adrenalectomi için önerilen port girişleri (R=robot kolu, K=kamera, A=asistans portu, E=ekartör portu)



Resim 2. Sağ lateral dekübitus pozisyonunda kilitleme sonrası görünüm



Resim 3. Robotik adrenalektomi sırasında vasküler diseksiyon



Resim 4. Sol lateral dekübit pozisyonunda kilitleme öncesi görünüm

robotik adrenalektomiden sonra, her ne kadar literatürde konu ile ilgili randomize kontrollü çalışma mevcut değilse de, mevcut olgu kontrol çalışmaları ile robot yardımlı adrenal cerrahisinin etkin ve güvenli olduğu bildirilmektedir (8, 9). Laparoskopik adrenalektomi ile karşılaştırılan robot yardımlı adrenalektominin komplikasyon, intraoperatif kanama, açığa geçiş oranları, hastanede kalış süreleri ve hayat kaliteleri açısından farklı olmadığı; robotik cerrahi için telaffuz edilen 'daha uzun ameliyat süreleri'nin deneyimin artması ile kısaldığı ve laparoskopik cerrahiye eşdeğer sürelerle gerilediği bildirilmektedir (9, 14). Literatürde eş zamanlı robot yardımlı bilateral adrenalektomi yönteminin irdelemesi yeterince yapılmadığından, benzer düzeyde kanıtlara rastlamak mümkün değildir.

Ektopik ACTH sendromu, Cushing sendromlu hastaların %12-17'sinden sorumlu tutulmaktadır. Tespit edilemeyen küçük bir lezyon tek başına sebep olabileceği gibi, yaygın metastatik durumlar da bu hastalığa yol açabilmektedir. Baş-boyun, göğüs boşluğu, mediasten, karın ve pelvik bölge taranması gereken ilk yerlerdir. Sendrom, aşırı kortizol salgısı ile ilişkili olup hastaya ciddi morbidite ve mortalite riski sunmaktadır. Bu nedenle tanısında ve tedavisinde titiz davranılmalıdır. Odağın saptanması durumunda tedavi cerrahi olarak tümörün çıkartılmasıdır. Ancak yapılan bütün incelemelere rağmen, %12.5-19 hastada kaynak bulunmadığı da akılda tutulmalıdır. Minimal invaziv adrenal cerrahisindeki gelişmeler, özellikle endokrinologların cerrahiye olan bakış açısını değiştirmiş ve aşırı kortizol salgısı için etkin, hızlı ve güvenli bir kontrol aracı olarak telaffuz

edilmesine neden olmuştur. Odağı bulunamayan (okült) ektopik ACTH sendromlu hastalarda da biyokimyasal kür sağlayabilmek için iki taraflı adrenalektomi yıllardır önerilmektedir ve minimal invaziv adrenal cerrahisindeki gelişmeler, yukarıda da belirtildiği gibi, bu kararın verilmesini kolaylaştırmaktadır (15, 16). Ancak gelişen teknolojik olanaklar ile birlikte, görüntüleme tekniklerindeki ilerlemelerle, kaynağı bulunamayan ektopik odaklar, günümüzde tespit edilir hale gelmiştir. Bunun ışığında, bilateral adrenalektomi kararında aceleci davranılmaması gerektiği ve adrenolitik ilaçlar eşliğinde hastanın bir süreliğine takibinin uygun olabileceği bildirilmektedir. Ne yazık ki, bu sürenin ne kadar, takibin nasıl ve hangi yöntemlerle olması gerektiği konusunda, cerrahi tedavinin hangi aşamada gündeme gelebileceği konusunda uzlaşma yoktur. Kararın hasta bazlı, multidisipliner ekipler eşliğinde verilmesi gerektiği vurgulanmaktadır (17).

Teknik açıdan bakmak gerekirse, robotik sistemin taktik duyarlılığı ortadan kaldırma dezavantajı bu olguda soruna yol açmadığı gibi, yeni teknolojilerin değerlendirilmesinde kullanılan önemli bir parametre olan ameliyat ve hastanın hastanede kalış süresinin literatürde bildirilen laparoskopik bilateral adrenalektomi sürelerine benzer hatta daha kısa olduğu dikkat çekmektedir (2, 5, 16). Kanama miktarı ise, bu serilerdeki kanama miktarı ile karşılaştırıldığında, bizim olgumuzda daha az olduğu göze çarpmaktadır. Malley ve ark. (6) tarafından 2008 yılında bildirilen, literatürün ACTH bağımlı Cushing sendromunda gerçekleştirilen ilk robot-yardımlı eş zamanlı bilateral adrenalektomi olgusu ile karşılaştırıldığında toplam ameliyat süresi-

nin bizim olgumuzda daha uzun (235'e karşın 275 dk), kanama miktarının benzer (50 cc'ye karşın 55 cc) ve hastanede kalış süresinin eş olduğu görülmektedir. Diseksiyon için kullanılan ve açılma özelliğine sahip aletlerin, bipolar kotirizasyonun ve asistan portu aracılığı ile damar kapatma cihazlarının, aspiratör ve klip gibi aletlerin kullanımına izin vermesi ve konsoldaki görüntünün cerrahin derinliği de algılamasına ve alet uçlarının en az el bileği kıvrıklığı düzeyinde manipülasyona izin vermesi buna kuşkusuz katkıda bulunmaktadır. Bilateral adrenalektomi uygulanan olguda, sağ ve sol adrenalektomide asistans portlarının ortak kullanılması ve sol adrenalektomi sırasında kullanılan sol robot portunun sağ adrenalektomi sırasında ekartör için kullanılması ile ameliyat 7 trokar ile gerçekleştirilmiştir. Oysa Malley ve ark. (6) tarafından bildirilen olguda, 2'si asistan portu olmak üzere toplam 8 trokar kullanıldığı göze çarpmaktadır. Bu olgu bildirisindeki hasta, her ne kadar sağ ve sol lateral dekübit pozisyonlarında ameliyat olmuş olsa da, bilateral adrenalektomi için supin pozisyonunda da çalışılabileceğini vurgulamak gerekir.

Her ne kadar tek bir olgu ile yöntemin etkin ve güvenli olduğunu söylemek zor olsa da, konsola oturan cerrah, hasta başı asistans yapan cerrah ve hemşireden oluşan ekip, >70 laparoskopik adrenalektomi deneyimine sahip bir ekip idi. Ekibin robotik adrenal cerrahi deneyimi irdelediğinde ise, her ne kadar açığa geçme oranı şu ana dek %0 olsa da, bu olgunun 6. robotik cerrahi olgusu olması itibarıyla hali hazırda robot yardımlı adrenal cerrahi açısından eğitim eğrisi içerisinde olduğunu kabul etmek gerekir (9). Morino ve ark. (12), prospektif randomize

kontrollü çalışmalarında, ilk 5 ve sonraki 5 robot yardımcı laparoskopik adrenalectomi olgularında sırasıyla %60 ve %40 konvansiyonel laparoskopiye geçiş oranı bildirmektedir; ancak bu serideki olgularının seçilmemiş olgular olduğunu göz önünde bulundurmak gerekir. Merkezimizde uygulanan laparoskopik adrenalectomi olguları içerisinde bilateral adrenalectomi olgusu bulunmadığından,

bulgular açısından karşılaştırma yapmak mümkün olmamaktadır. Klinik ve maliyet etkinlik, güvenlik ve yararlarını objektif olarak ortaya koymak için yöntemle ilişkin kanıt değeri yüksek verilerin elde edilmesi gerektiği bilirse de bilateral adrenalectomi endikasyonu gerektiren patolojilerin çok nadir olması, bunun tek merkezden gerçekleştirilmesinin pek mümkün olmadığı gözlemlenmektedir.

Eş zamanlı robot yardımcı bilateral adrenalectomi, aynen laparoskopik cerrahide olduğu gibi, güvenle uygulanabilir. İlgili yöntemin, komorbiditesi ve postoperatif komplikasyon riski yüksek bu hastalığın tedavisinde minimal invaziv cerrahinin yanı sıra robotik cerrahinin avantajlarını da sunduğu inancındayız.

SUMMARY

Robot-assisted laparoscopic bilateral adrenalectomy: A case report

Recently, laparoscopic adrenalectomy has been carried out safely in most adrenal diseases and is becoming the gold standard of treatment. This minimal invasive technique is offering definitive treatment with reduced morbidity compared with open techniques. Ectopic ACTH syndrome is one of the diseases where a laparoscopic bilateral

adrenalectomy can be carried out for treatment. Herein, we report an ectopic ACTH syndrome patient where a synchronous robot-assisted laparoscopic bilateral adrenalectomy was carried out. To our knowledge, the usage of the robotic approach for bilateral adrenalectomy has not been reported previously in the national literature.

Key Words: Robotic surgery, laparoscopic adrenalectomy, ectopic ACTH syndrome

KATKIDA BULUNANLAR

Çalışmanın düşünülmesi ve planlanması:

Özer Makay, Alper Uğuz, Ilgın Şimşir, Mahir Akyıldız

Verilerin elde edilmesi:

Özer Makay, Alper Uğuz, Ilgın Şimşir

Verilerin analizi ve yorumlanması:

Özer Makay, Alper Uğuz, Ilgın Şimşir, Mahir Akyıldız

Yazının kaleme alınması:

Özer Makay

KAYNAKLAR

1. Isidori AM, Lenzi A. Ectopic ACTH syndrome. Arq Bras Endocrinol Metab 2007; 51: 1217-1225. <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27302007000800007> [CrossRef]
2. Takata MC, Kebebew E, Clark OH, et al. Laparoscopic bilateral adrenalectomy: results of 30 consecutive cases. Surg Endosc 2008; 22: 202-207. <http://dx.doi.org/10.1007/s00464-007-9478-3> [CrossRef]
3. Hazzan D, Shiloni E, Golijanin D, et al. Laparoscopic vs open adrenalectomy for benign adrenal neoplasm. Surg Endosc 2001; 15: 1356-1358. <http://dx.doi.org/10.1007/s004640080052> [CrossRef]
4. Gagner M, Pomp A, Heniford B, et al. Laparoscopic adrenalectomy: lessons learned from 100 consecutive patients. Ann Surg 1997; 226: 238-242. <http://dx.doi.org/10.1097/0000658-199709000-00003> [CrossRef]
5. Jager E, Heintz A, Junginger T. Synchronous bilateral endoscopic adrenalectomy: experiences after 18 operations. Surg Endosc 2004; 18: 314-318. <http://dx.doi.org/10.1007/s00464-002-9243-6> [CrossRef]
6. Malley D, Boris R, Kaul S, et al. Synchronous bilateral adrenalectomy for adrenocorticotrophic-dependent Cushing's syndrome. JSLS 2008; 12: 198-201.
7. Hyams ES, Stifelman MD. The role of robotics for adrenal pathology. Curr Opin Urol 2009; 19: 89-96. <http://dx.doi.org/10.1097/MOU.0b013e32831b446c> [CrossRef]
8. Horgan S, Vanuno D. Robots in laparoscopic surgery. J Laparoendosc Adv Surg Tech 2001; 11: 415-419. <http://dx.doi.org/10.1089/10926420152761950> [CrossRef]
9. Brunaud L, Bresler L, Ayav A, et al. Robotic-assisted adrenalectomy: what advantages to lateral transperitoneal laparoscopic adrenalectomy? Am J Surg 2008; 195: 433-438. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjsurg.2007.04.016> [CrossRef]
10. Wu JC, Wu HS, Lin MS, et al. Robotic-assisted laparoscopic adrenalectomy. J Formos Med Assoc 2005; 104: 748-751
11. Desai MM, Gill IS, Kaouk JK, et al. Robotic-assisted laparoscopic adrenalectomy Urology 2002; 60: 1104-1107. [http://dx.doi.org/10.1016/S0090-4295\(02\)02011-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0090-4295(02)02011-3) [CrossRef]
12. Morino M, Beninca G, Giraudo G, et al. Robot-assisted vs laparoscopic adrenalectomy: a prospective randomized controlled trial. Surg Endosc 2004; 18: 1742-1746. <http://dx.doi.org/10.1007/s00464-004-9046-z> [CrossRef]
13. Young JA, Chapman WH, Kim VB, et al. Robotic-assisted adrenalectomy for adrenal incidentaloma: case and review of the technique. Surg Lap End Perc Tech 2002; 12: 126-130. <http://dx.doi.org/10.1097/00129689-200204000-00012> [CrossRef]
14. Wu JC, Wu H, Lin M, et al. Comparison of robot-assisted laparoscopic adrenalectomy with traditional laparoscopic adrenalectomy: 1 year followup. Surg Endosc 2008; 22: 463-466. <http://dx.doi.org/10.1007/s00464-007-9488-1> [CrossRef]
15. Isidori AM, Kaltsas GA, Pozza C, et al. The Ectopic Adrenocorticotropin Syndrome: clinical features, diagnosis, management and long-term follow-up. J Clin Endocrinol Metab. 2006; 91: 371-377. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2005-1542> [CrossRef]
16. Fernandez-Cruz L, Saenz A, Benarroch G, et al. Laparoscopic unilateral and bilateral adrenalectomy for Cushing's syndrome: transperitoneal and retroperitoneal approaches. Ann Surg 1996; 224: 727-736. <http://dx.doi.org/10.1097/0000658-199612000-00008> [CrossRef]
17. Ilias I, Torpy DJ, Pacak K, et al. Cushing's syndrome due to ectopic corticotropin secretion: twenty years' experience at the National Institutes of Health. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90: 4955-4962. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2004-2527> [CrossRef]