

甲状腺癌发生的分子机制及其临床应用

卡地力艳·如孜¹, 张 洁^{2*}

¹新疆医科大学研究生学院, 新疆 乌鲁木齐

²新疆维吾尔自治区人民医院内分泌科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年11月27日; 录用日期: 2023年12月21日; 发布日期: 2023年12月29日

摘要

甲状腺癌(thyroid cancer, TC)是甲状腺的恶性肿瘤, 是内分泌系统恶性肿瘤中最常见的一种。甲状腺癌影响约1%的人口, 近年来发病率不断上升, 是发病率上升的少数癌症之一。尽管临床治疗取得了进展, 包括手术、放疗、左旋甲状腺素治疗和靶向治疗, 因为我们目前对不同类型甲状腺癌的遗传背景的了解还远远不够, 仍需进一步探索有前景的最佳分子治疗。本文综述了与甲状腺癌不同病理发病相关的分子机制及其临床相关性。

关键词

甲状腺癌, 病理类型, 发病机制, 靶向治疗

Molecular Mechanism and Clinical Application of Thyroid Cancer

Ruzi Kadiliyan¹, Jie Zhang^{2*}

¹Graduate School, Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

²Department of Endocrinology, Xinjiang Uygur Autonomous Region People's Hospital, Urumqi Xinjiang

Received: Nov. 27th, 2023; accepted: Dec. 21st, 2023; published: Dec. 29th, 2023

Abstract

Thyroid cancer (TC) is a malignant tumor of thyroid and the most common malignant tumor of endocrine system. Thyroid cancer affects about 1% of the population. In recent years, its incidence rate has been rising, and it is one of the few cancers with an increasing incidence rate. Although progress has been made in clinical treatment, including surgery, radiotherapy, levothyroxine treatment and targeted therapy, because our current understanding of the genetic background of

*通讯作者。

different types of thyroid cancer is far from enough, we still need to further explore the best molecular therapy with prospects. This article reviews the molecular mechanisms and clinical relevance related to different pathological pathogenesis of thyroid cancer.

Keywords

Thyroid Cancer, Pathological Type, Pathogenesis, Targeted Therapy

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

甲状腺癌是内分泌系统发病率最高的恶性肿瘤[1], 近几十年来甲状腺癌总体发病率不断增加, 在过去 25 年中增加了约两倍, 占有恶性肿瘤的 2%。甲状腺癌发生在所有年龄组, 从儿童到老年均会发生。女性患甲状腺癌的可能性是男性的三倍[2]。甲状腺癌传统诊断及治疗方法均有待提高。最近, 人们对甲状腺癌的生物学和遗传学有了更好的了解, 以帮助提供正确的治疗方法, 并确定与甲状腺癌发生有关的分子机制[3]。本文介绍甲状腺癌分子机制及其临床应用的研究现状与发展趋势。

2. 乳头状甲状腺癌

乳头状甲状腺癌(papillary thyroid carcinoma, PTC)是最常见的分化型甲状腺癌[4], 约占所有病例的 85%~95%。通常, 这些是惰性生物行为肿瘤, 其 10 年生存率大于 90%。PTC 的主要治疗仍然是手术切除, 辅助放射性碘治疗。尽管 PTC 的生存率良好, 但 PTC 的复发风险在 5%至 21%之间。因此, 迫切需要更好地了解 PTC 致癌的分子机制和新的生物标志物, 以改善 PTC 的诊断和预后。除了 DNA 突变, 如之前发现的 BRAFV600E 突变, 越来越多的证据表明非编码 RNA (ncRNAs)也参与 PTC 的进展和发病机制[5]。其中, 环状 RNA (CircRNA)引起了越来越多的关注。与匹配的相邻正常组织相比, 在 PTC 组织中发现许多不同的 CircRNA 上调或下调在表达水平上, 与正常甲状腺细胞系相比, 大多数 PTC 相关的 CircRNA 在相应的 PTC 细胞系中失调。CircRNA 可以各种方式使用, 并广泛参与人类生理和病理过程[6], 包括(1) 用作蛋白质海绵或微 RNA (miRNA); (2) 与蛋白质相互作用, 如增强蛋白质功能、招募特异性蛋白质、和作为蛋白质支架发挥作用; (3) 翻译成肽。已发现高度丰富的 CircRNA 包含许多竞争性 miRNA 结合位点。因此, 它们可以用作 RNA “海绵”, 甚至在某些条件下直接翻译成蛋白质。在癌症研究中, 广泛报道了使用 CircRNA 作为 miRNA 海绵来调节下游靶基因。据报道, CircRNA 可以充当 miRNA 海绵, 并调节下游靶基因的表达。circRNA/miRNA/mRNA 轴被确定为促进 PTC 进展, CircRNA 是多发性肿瘤的新诊断和预后标志物, 如肝细胞癌、胃癌和胶质母细胞瘤[7]。circ_0039411 表达在 PTC 组织和细胞中升高, 并通过靶向 miR-1179/ABCA9 信号和 miR-1205/MTA1 信号促进 PTC 的发展[2]。此外, Yao Y 等人报告, hsa_circ_0058124 通过下调 NOTCH3 信号通路在 PTC 中发挥致癌驱动作用。hsa_circ_0058124 可通过 hsa_circ_0058124/miR-2185p/NUMB 在 PTC 中发挥其生物学效应, 随后抑制 NOTCH3/GATAD2A 轴, 因为 NUMB 是 NOTCH 通路的强抑制剂。总的来说, CircRNA 调节各种途径以激活 PTC 进展程序。

3. 甲状腺滤泡状癌

甲状腺滤泡状癌(follicular thyroid carcinoma, FTC)是甲状腺癌中第二个最为常见的病理学类型[8]。

FTC 约占所有甲状腺癌的 10%。广泛侵袭性和未明确的 FTC 的预后最差。FTC 患者通常遭受更高的侵袭和转移风险, 并进一步加重威胁生命的疾病的全球负担。相对于 PTC, FTC 的发病率增加与卡尼综合征(carney complex, CNC)和考登综合征(cowden syndrome, CS)相关, 这两种肿瘤易感综合征。关于 CNC 的发病机制, 可能与位于 17q22-24 的蛋白激酶 A (protein kinase A, PKA)的调节亚基 1 α (PRKAR1A 基因 - 抑癌基因)的致病突变有关[9]。CS 最常见的原因是磷酸酯酶与张力蛋白同源物(phosphatase and tensin homolog, PTEN)失活突变, 导致通过 PI3K/AKT 途径增加信号传导[10]。PKA 全酶是杂合四聚体, 由两个调节(R)亚基组成, 每个亚基与一个催化(C)亚基结合。一个基因分别编码每个 R (PRKR1A、PRKR1B、PRKR2A、PRKR2B)和每个 C (PRKACA、PRKACB、PRKACG、PRKX)亚单位。当 cAMP 与 R 亚单位结合时, 它改变了它们的构象; 这导致二聚体分离(每个活性 C 亚基与相应 R 亚基)。随后, 蛋白质的苏氨酸和丝氨酸残基被游离 C 亚基磷酸化, 这对下游过程的激活至关重要。在 15% (3/20)良性滤泡的甲状腺细胞中检测到磷酸 AMPK 染色 FTC 可以同时激活 mTOR 和 AMPK 通路。在 PKA 驱动的肿瘤中, PKA 通过 LKB1 激酶激活 AMPK。虽然 LKB1 通常被认为是一种肿瘤抑制因子, 但我们的数据表明其在甲状腺中的作用可能更为复杂, 该蛋白作为 PKA 激活下游的介质, 驱动肿瘤发生。与 AMPK 一样, LKB1 似乎是一种上下文依赖性肿瘤启动子, 并且该信号通路的激活可以与 mTOR 信号的调节脱钩[8]。

4. 甲状腺髓质型癌

甲状腺髓质型癌(medullary thyroid carcinoma, MTC)是一种神经内分泌肿瘤, 它起源于产生降钙素的滤泡旁 C 细胞[11]。降钙素和癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)是高度特异性的生物标志物, 广泛用于 MTC 患者的诊断和预后[12]。MTC 占有甲状腺癌相关死亡的 13.4%。MTC 的治疗非常有限, 尤其是对于远端转移患者。因此, 了解 MTC 的机制对于寻求新的治疗途径至关重要[13]。受体酪氨酸激酶 (receptor tyrosine kinase, RET)原癌基因位于染色体 10q11.21, 含有 21 个外显子编码酪氨酸激酶家族的跨膜受体[14]。RET 突变可能导致其异常激活或抑制。由其突变引起的 RET 抑制导致与中枢神经系统发育不良相关的先天性巨结肠[15]。同样, MTC 主要发生在 RET 的常染色体显性突变, 导致 RET 异常激活。活化的 RET 可与各种激酶蛋白相互作用, 以增强甲状腺癌的下流信号通路。RET 突变与诱发多内分泌肿瘤综合征(MEN2A 和 MEN2B)中的其他内分泌肿瘤相关。MTC 的主要特征是 RET 受体酪氨酸激酶结构域的 MEN2A 和 2B 突变[16]。另一项研究表明 microRNA (miRNA)是一种内源性非编码 RNA, 在多种细胞中有关键作用, 如多种细胞生长、增殖和分化等[17]。此外, 失调的 miRNA 水平与包括癌症在内的许多疾病有关。在 MTC 中, 已经报道了许多 miRNA 的异常表达, 其中之一是 miR-455-5p。一项研究发现 miR-455-5p 结合 CXCL12 3'UTR 并负调控其表达。趋化因子是炎症和肿瘤的关键因素。趋化因子 CXCL12 具有血管生成特性, 极大地促进了 CXCR4 表达癌症的生长和转移。大量研究表明, CXCL12 及其受体 CXCR4 在各种癌症中均上调。这些上调可刺激多种下游途径, 包括 NF- κ B 信号和 AKT/MAPK 途径, 从而促进癌细胞增殖和侵袭。此外, 增强的 CXCL12/CXCR4 信号可诱导细胞分泌生长因子和细胞因子, 为肿瘤生长创造有利的微环境。因此, CXCL12/CXCR4 轴在癌症中起着关键作用, 可作为癌症治疗的靶点[18]。通过靶向 CXCL12, circPVT1/miR455-5p 强烈影响 MTC 进展。已经报道了 miR-455-5p 的许多其他靶点, 如半乳糖凝集素-9 和 PIK3R1, 并且这些相互作用与癌症发展有关。之前的研究, 支持 circPVT1 是一种普通癌基因非编码 RNA 的模型。由于环状结构, CircRNA 通常非常稳定, 因此可以用作疾病的诊断标记[13]。

5. 间变性甲状腺癌

间变性甲状腺癌(anaplastic thyroid carcinoma, ATC)又称未分化甲状腺癌, 是最具侵袭性和最致命的

恶性肿瘤之一, 虽然 ATC 约占甲状腺癌的 1%~2%, 但它相关死亡率约占甲状腺癌的 50%。与正常滤泡细胞不同, ATC 细胞不保留诸如碘摄取和甲状腺球蛋白合成等生物学功能, 它固有地对常规化疗和放射性碘具有抵抗力。迄今为止, 来治愈或延长 ATC 患者的生存期的还没有有效的治疗方法[19]。间变性甲状腺癌可能与鼠类肉瘤滤过性毒菌致癌同源体 B1 (v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1, BRAF)或迷迭香酸合成酶(rosmarinic acid synthase, RAS)突变相关, 但与肿瘤蛋白 p53 (tumor protein p53, TP53)或端粒酶逆转录酶(telomerase reverse transcriptase, TERT)启动子突变无关。间变性甲状腺癌具有“早期”和“晚期”基因改变。早期驱动突变通常涉及 BRAF V600E (尤其是与乳头状甲状腺癌相关的肿瘤)或 RAS, 晚期突变涉及 TP53 和 TERT 启动子[20]。间变性甲状腺癌中最常见的突变是 p53 和 TERT 启动子突变。p53 是最著名的肿瘤抑制基因。p53 蛋白调节细胞存活、DNA 修复、凋亡和衰老的细胞内途径。p53 蛋白在间变性甲状腺癌中高表达率[21]。在大量具有下一代序列的间变性甲状腺癌患者中检测到 p53 突变。在间变性甲状腺癌患者中也经常检测到 TERT 启动子突变。突变提供了 TERT 再活化, 从而诱导癌细胞转化所必需的无限细胞增殖[22]。在间变性甲状腺癌中, 肿瘤发生中有两个主要的级联, RAS-BRAF-MEK 通路和 PI3K-AKT-mTOR 通路。在 RAS-BRAF-MEK 通路中, RAS 突变和 BRAF 突变在间变性甲状腺癌患者中常见。在间变性甲状腺癌患者中, 94%的 BRAF 突变为 BRAF V600E 突变。BRAF 调节细胞分裂和存活, 在 BRAF 突变的乳头状甲状腺癌或间变性甲状腺癌中, 多种增殖存活信号通路同时活跃。在 PI3K-AKT-mTOR 通路中, ATC 患者中检测到磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸 3-激酶催化亚基 α (Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate3-kinase catalytic subunit alpha, PIK3CA)、磷酸酶和张力蛋白同系物 (Phosphatase and tension protein homolog, PTEN)和蛋白激酶 B (protein kinase B, AKT1)的突变。PIK3CA 突变与各种癌症的肿瘤预后相关, 细胞信号、细胞生长和侵袭增加。此外, 研究表明 PIK3CA、BRAF 和 RAS 突变之间存在关联[23]。在间变性甲状腺癌中, 检测到 PIK3CA 突变。PTEN 编码 PTEN 酶, 其通过调节细胞分裂和防止异常细胞生长和分裂发挥肿瘤抑制作用。在间变性甲状腺癌患者中检测到 PTEN 突变。AKT1 编码调节细胞生长、增殖和分化的 AKT1 激酶。在间变性甲状腺癌患者中检测到 AKT1 突变。间变性甲状腺癌患者中有时检测到 SWI/SNF 基因突变。SWI/SNF 复合物作为肿瘤抑制剂, SWI/SNF 功能的丧失导致异常基因沉默并诱导肿瘤进展。一些间变性甲状腺癌患者存在 CDKN2A 突变。CDKN2A 突变导致的 p16 蛋白缺失与间变性甲状腺癌患者的肿瘤进展和预后不良相关。突变和融合导致的变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)重排已被证明在癌症中激活 RAS-BRAF-MEK 通路和 PI3K-AKT-mTOR 通路[24]。在间变性甲状腺癌中检测到融合引起的 RET 重排。报道了几种在间变性甲状腺癌中具有肿瘤预后潜力的微 RNA。微小 RNA-146a/b、微小 RNA-221/222 和簇状微小 RNA-17-92 在间变性甲状腺癌中被证实上调。另一方面, 微小 RNA-200 家族、微小 RNA-30 家族和 let-7 家族在间变性甲状腺癌中表达下调。研究揭示了微小 RNA 在甲状腺间变性癌进展中的机制[25]。因此, 研究微小 RNA 在甲状腺间变性癌中的作用可以为甲状腺间变性癌症的靶向治疗方法提供潜在的有用信息。

尽管甲状腺癌基础和临床癌症研究取得了重大进展, 但大多数晚期癌症仍然无法治愈。目前大多数癌症的治疗策略包括手术切除、放射、化疗和二线治疗, 如激素或靶向治疗, 试图通过选择性杀死肿瘤细胞来消除癌症。大多数分化型甲状腺癌(Differentiated thyroid carcinoma, DTC)的选择程序仍然是全甲状腺切除术。全甲状腺切除手术具有主要优势, 因为此手术可以通过术后全身碘闪烁扫描(Whole body iodine scintiscanning, WBS)促进转移性疾病的检测, 必要时, 随后使用放射性碘(Radioactive iodine, RAI)作为辅助治疗[26]。小分子激酶抑制剂, 如乐伐替尼、索拉非尼、卡波扎尼和万代替尼, 已完全取代化疗作为特定亚组患者的全身治疗方法。索拉非尼和乐伐替尼已证明 PTC 和 FTC 的无进展生存率(从治疗开始到疾病首次进展的时间)有显著改善。相反, 万代他尼和卡波扎尼在受 MTC 影响的患者中显示出良好的效果[27]。

6. 总结

在过去几十年中, 甲状腺癌已成为世界许多地区日益重要的公共卫生问题。在这篇综述中, 我们讨论了不同本来类型甲状腺癌的发病分子机制及其临床相关性。新的靶向癌症治疗应该对特定的遗传或表观遗传改变具有高度选择性; 因此, 评估甲状腺癌的遗传和表观遗传模式无疑是必要的。由于涉及甲状腺癌的基因通路的串扰和肿瘤逃逸机制, 使用多种靶向药物的途径可能有更好的结果。综上所述, 认识到甲状腺癌发病分子机制的重要性, 结合单细胞技术的快速发展, 将有助于进一步提高对甲状腺癌生物学的理解和治疗干预措施的设计。

参考文献

- [1] Seib, C.D. and Sosa, J.A. (2018) Evolving Understanding of the Epidemiology of Thyroid Cancer. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, **48**, 23-35. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2018.10.002>
- [2] Luzón-Toro, B., Fernández, R., Villalba-Benito, L., et al. (2019) Influencers on Thyroid Cancer Onset: Molecular Genetic Basis. *Genes*, **10**, 913-941. <https://doi.org/10.3390/genes10110913>
- [3] Perri, F., Giordano, A., Piscconti, S., et al. (2018) Thyroid Cancer Management: From a Suspicious Nodule to Targeted Therapy. *Anticancer Drugs*, **29**, 483-490. <https://doi.org/10.1097/CAD.0000000000000617>
- [4] Liu, Q., Pan, L.Z., Hu, M., et al. (2020) Molecular Network-Based Identification of Circular RNA-Associated ceRNA Network in Papillary Thyroid Cancer. *Pathology and Oncology Research*, **26**, 1293-1299. <https://doi.org/10.1007/s12253-019-00697-y>
- [5] Xu, X. and Jing, J. (2020) Advances on circRNAs Contribute to Carcinogenesis and Progression in Papillary Thyroid Carcinoma. *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*, **11**, Article ID: 555243. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.555243>
- [6] Kristensen, L.S., Andersen, M.S., Stagsted, L.V.W., et al. (2019) The Biogenesis, Biology and Characterization of Circular RNAs. *Nature Reviews. Genetics*, **20**, 675-691. <https://doi.org/10.1038/s41576-019-0158-7>
- [7] Thomson, D.W. and Dinger, M.E. (2016) Endogenous microRNA Sponges: Evidence and Controversy. *Nature Reviews. Genetics*, **17**, 272-283. <https://doi.org/10.1038/nrg.2016.20>
- [8] Kari, S., Vasko, V.V., Priya, S., et al. (2019) PKA Activates AMPK through LKB1 Signaling in Follicular Thyroid Cancer. *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*, **10**, Article No. 769. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00769>
- [9] Zhang, Q., Xing, Y., Jiang, S., et al. (2020) Integrated Analysis Identifies DUSP5 as a Novel Prognostic Indicator for Thyroid Follicular Carcinoma. *Thoracic Cancer*, **11**, 336-345. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.13270>
- [10] Pitsava, G., Stratakis, C.A. and Faucz, F.R. (2021) PRKAR1A and Thyroid Tumors. *Cancers (Basel)*, **13**, Article No. 3834. <https://doi.org/10.3390/cancers13153834>
- [11] Gambardella, C., Offi, C., Patrone, R., et al. (2019) Calcitonin Negative Medullary Thyroid Carcinoma: A Challenging Diagnosis or a Medical Dilemma? *BMC Endocrine Disorders*, **19**, Article No. 45. <https://doi.org/10.1186/s12902-019-0367-2>
- [12] Ceolin, L., Duval, M., Benini, A.F., et al. (2019) Medullary Thyroid Carcinoma beyond Surgery: Advances, Challenges, and Perspectives. *Endocrine-Related Cancer*, **26**, R499-R518. <https://doi.org/10.1530/ERC-18-0574>
- [13] Zheng, X., Rui, S., Wang, X.F., et al. (2021) circPVT1 Regulates Medullary Thyroid Cancer Growth and Metastasis by Targeting miR-455-5p to Activate CXCL12/CXCR4 Signaling. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, **40**, Article No. 157. <https://doi.org/10.1186/s13046-021-01964-0>
- [14] Li, A.Y., McCusker, M.G., Russo, A., et al. (2019) RET Fusions in Solid Tumors. *Cancer Treatment Reviews*, **81**, Article ID: 101911. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2019.101911>
- [15] Chatterjee, S. and Chakravarti, A. (2019) A Gene Regulatory Network Explains RET-EDNRB Epistasis in Hirschsprung Disease. *Human Molecular Genetics*, **28**, 3137-3147. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddz149>
- [16] Yue, C., Oner, M., Chiu, C., et al. (2021) RET Regulates Human Medullary Thyroid Cancer Cell Proliferation through CDK5 and STAT3 Activation. *Biomolecules (Basel, Switzerland)*, **11**, Article No. 860. <https://doi.org/10.3390/biom11060860>
- [17] Gebert, L.F.R. and MacRae, I.J. (2019) Regulation of microRNA Function in Animals. *Nature Reviews. Molecular Cell Biology*, **20**, 21-37. <https://doi.org/10.1038/s41580-018-0045-7>
- [18] Han, Y., Liao, Q., Wang, H., et al. (2019) High Expression of Calreticulin Indicates Poor Prognosis and Modulates Cell Migration and Invasion via Activating Stat3 in Nasopharyngeal Carcinoma. *Journal of Cancer*, **10**, 5460-5468.

- <https://doi.org/10.7150/jca.35362>
- [19] Tang, J., Luo, Y. and Xiao, L. (2022) USP26 Promotes Anaplastic Thyroid Cancer Progression by Stabilizing TAZ. *Cell Death & Disease*, **13**, Article No. 326. <https://doi.org/10.1038/s41419-022-04781-1>
- [20] Yang, J. and Barletta, J.A. (2020) Anaplastic Thyroid Carcinoma. *Seminars in Diagnostic Pathology*, **5**, 248-256. <https://doi.org/10.1053/j.semdp.2020.06.005>
- [21] Abe, I. and Lam, A.K. (2021) Anaplastic Thyroid Carcinoma: Current Issues in Genomics and Therapeutics. *Current Oncology Reports*, **23**, Article No. 31. <https://doi.org/10.1007/s11912-021-01019-9>
- [22] Panebianco, F., Nikitski, A.V., Nikiforova, M.N., *et al.* (2019) Spectrum of TERT Promoter Mutations and Mechanisms of Activation in Thyroid Cancer. *Cancer Medicine*, **8**, 5831-5839. <https://doi.org/10.1002/cam4.2467>
- [23] Jin, J., Shi, Y., Zhang, S., *et al.* (2020) PIK3CA Mutation and Clinicopathological Features of Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Acta Oncologica*, **59**, 66-74. <https://doi.org/10.1080/0284186X.2019.1664764>
- [24] Du, X., *et al.* (2018) ALK-Rearrangement in Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC). *Thoracic Cancer*, **9**, 423-430. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.12613>
- [25] Vosgha, H., Ariana, A., Smith, R.A., *et al.* (2018) miR-205 Targets Angiogenesis and EMT Concurrently in Anaplastic Thyroid Carcinoma. *Endocrine-Related Cancer*, **25**, 323-337. <https://doi.org/10.1530/ERC-17-0497>
- [26] Hu, J., Yuan, I.J., Mirshahidi, S., *et al.* (2021) Thyroid Carcinoma: Phenotypic Features, Underlying Biology and Potential Relevance for Targeting Therapy. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article No. 1950. <https://doi.org/10.3390/ijms22041950>
- [27] Kim, B.H., *et al.* (2016) Recent Updates on the Management of Medullary Thyroid Carcinoma. *Endocrinology and Metabolism (Seoul)*, **31**, 392-399. <https://doi.org/10.3803/EnM.2016.31.3.392>