

Comparative Study of Peripheral Thyroid Hormone Homeostasis Disturbance in the Diabetic and Non-Diabetic Hemodialytic Patients

Enayat Anvari¹ , Abolfazl Fateh², Ali Noori-Zadeh^{3*} 

¹ Dept of physiology, Faculty of Medicine, Ilam University of Medical Sciences, Ilam, Iran

² Dept of Mycobacteriology and Pulmonary Research, Pasteur Institute of Iran, Tehran, Iran

³ Dept of Clinical Biochemistry, Faculty of Medicine, Ilam University of Medical Sciences, Ilam, Iran

Article Info

Article type:

Research article

Article History:

Received: 26 October 2021

Revised: 28 October 2021

Accepted: 15 November 2021

* Correspondence to:

Ali Noori Zadeh

Dept of Clinical Biochemistry,
Faculty of Medicine, Ilam
University of Medical Sciences,
Ilam, Iran

Email:

noorizadeh-a@medilam.ac.ir

ABSTRACT

Introduction: Chronic kidney disease (CKD) is a leading cause of death and morbidity in developed countries. Although recent studies have shown that the prevalence of thyroid disorders is higher in individuals with CKD, the underlying mechanisms are not clear. Therefore, this study aimed to evaluate the blood levels of thyroid hormones in diabetic (diabetes type 2) and non-diabetic patients with end-stage renal disease under hemodialysis treatment.

Material & Methods: Thyroid-stimulating hormone (TSH), 3, 5, 3', 5'-tetraiodothyronine (T4/thyroxine), and 3, 3', 5-triiodothyronine (T3), were measured. Furthermore, kidney function tests (urea and creatinine), uric acid, serum lipid profile, and fasting blood glucose were measured using spectrophotometry-based methods.

(Ethic code: 991025/77)

Findings: There was no significant difference between the *hemodialytic*-diabetic subjects (HDS) and *hemodialytic*-non-diabetic subjects (HNDS) regarding the levels of thyroid function hormones, including TSH, T4, and T3. However, the ratio of triiodothyronine (T3) to thyroxine (T4) (T3/T4 ratio) was significantly different between the HDS and HNDS ($P < 0.05$). These ratios (mean $\pm$ standard error of the mean) were obtained at 0.220 ± 0.026 and 0.554 ± 0.12 in *female* HDS and HNDS, respectively. On the other hand, regarding males, these ratios were determined at 0.205 ± 0.01 and 0.295 ± 0.05 in HDS and HNDS, respectively.

Discussion & Conclusion: Homeostasis disturbance in the T3/T4 ratio hemostasis is present in HDS, compared to HNDS; however, it is not related to the hypothalamic-pituitary-thyroid axis. Peripheral factors, including the activities of iodothyronine deiodinase type 1 and type 2 enzymes, which are involved in regulating serum levels and converting T4 to T3, are probably responsible for the observed differences.

Keywords: Chronic kidney disease, Diabetes, Thyroid-stimulating hormone, Thyroxine, Triiodothyronine, T3/T4 ratio

➤ How to cite this paper

Anvari E, Fateh A, Noori-Zadeh A. Comparative Study of Peripheral Thyroid Hormone Homeostasis Disturbance in the Diabetic and Non-Diabetic Hemodialytic Patients. Journal of Ilam University of Medical Sciences. 2022;29(6): 59-68.



© The Author(s)

Publisher: Ilam University of Medical Sciences

Journal of Ilam University of Medical Sciences: Volume 29, Issue 6, 2022

بررسی مقایسه‌ای اختلال هموستاز محیطی هورمون‌های تیروئیدی در بیماران همودیالیزی دیابتی و غیردیابتی

عنایت انوری^۱ ID، ابوالفضل فاتح^۲، علی نوری‌زاده^{۳*} ID

^۱ گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایلام، ایلام، ایران

^۲ بخش سل و تحقیقات ریوی، انستیتو پاستور ایران، تهران، ایران

^۳ گروه بیوشیمی بالینی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایلام، ایلام، ایران

چکیده

اطلاعات مقاله

نوع مقاله: پژوهشی

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۰۸/۰۴

تاریخ داوری: ۱۴۰۰/۰۸/۰۶

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۰۸/۲۴

نویسنده مسئول:

علی نوری زاده

گروه بیوشیمی بالینی، دانشکده

پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی

ایلام، ایلام، ایران

Email:
noorizadeh-a@medilam.ac.ir

مقدمه: بیماری مزمن کلیوی یکی از علل فزاینده مرگ‌ومیر در کشورهای توسعه‌یافته است. شیوع بیماری‌های تیروئیدی در افراد مبتلا به بیماری مزمن کلیوی بیشتر است؛ اما سازوکارهای ایجاد آن هنوز به‌خوبی شناخته‌نشده است. مطالعه حاضر با هدف بررسی سطوح خونی هورمون‌های تیروئیدی در بیماران دیابتی (نوع ۲) و غیردیابتی مبتلا به مرحله نهایی بیماری مزمن کلیوی و تحت درمان با همودیالیز صورت گرفت.

مواد و روش‌ها: در بیماران همودیالیزی، سطح سرمی هورمون محرک تیروئید (TSH/Thyroid stimulating hormone)، ۳، ۵، ۳، ۵- ترا یودوتیرونین (T4/thyroxine) و ۳، ۵- تری یدوتیرونین (T3) سنجیده شد. علاوه بر آن، پروفایل عملکرد کلیوی (اوره و کراتینین)، اسید اوریک، پروفایل لیپیدی سرم و میزان قند خون ناشتا نیز اندازه‌گیری گردید.

یافته‌ها: میزان هورمون‌های TSH، T4 و T3 در بیماران همودیالیزی-دیابتی با افراد همودیالیزی-غیردیابتی تفاوت آماری معناداری ندارد؛ اما نسبت ۳، ۵- تری یدوتیرونین به تیروکسین (ratio T3/T4) در گروه همودیالیزی-دیابتی در مقایسه با بیماران همودیالیزی-غیردیابتی، تفاوت آماری معناداری نشان داد ($P<0.05$). این نسبت در بیماران زن همودیالیزی-دیابتی در قیاس با افراد همودیالیزی-غیردیابتی به ترتیب برابر 0.26 ± 0.22 و 0.12 ± 0.55 بود؛ اما برای مردان همودیالیزی-دیابتی در مقایسه با افراد همودیالیزی-غیردیابتی به ترتیب برابر 0.1 ± 0.25 و 0.05 ± 0.29 محاسبه گردید.

بحث و نتیجه‌گیری: اختلال هموستاز در نسبت T3/T4، در گروه همودیالیزی-دیابتی نسبت به بیماران همودیالیزی-غیردیابتی وجود دارد و این اختلال با محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-تیروئید مرتبط نیست و عوامل محیطی نظیر میزان فعالیت آنزیم‌های یدوتیرونین دیدیناز نوع ۱ و نوع ۲ که در تنظیم سطوح سرمی و تبدیل T4 به T3 دخیل هستند، می‌توانند مسئول تفاوت‌های مشاهده‌شده باشند.

واژه‌های کلیدی: تری یدوتیرونین، تیروکسین، دیابت، نارسایی مزمن کلیه، نسبت T3/T4، هورمون محرک تیروئید

استناد: انوری، عنایت؛ فاتح، ابوالفضل؛ نوری زاده، علی. بررسی مقایسه‌ای اختلال هموستاز محیطی هورمون‌های تیروئیدی در بیماران همودیالیزی دیابتی و غیردیابتی. مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی ایلام، اسفند ۱۴۰۰؛ ۲۹(۶): ۵۹-۶۸.

بیماری مزمن کلیوی (CKD) با دو ویژگی اصلی شامل دست کم یک مارکر آسیب کلیه (از قبیل آلبومینوری، اختلالات در آزمایش رسوب ادرار، اختلال در وضعیت الکترولیت‌ها در اثر ناهنجاری‌های توبولی، ناهنجاری در هیستولوژی، ناهنجاری ساختاری در عکس‌برداری کلیه و شواهدی از پیوند کلیه)، به همراه کاهش میزان فیلتراسیون گلومرولی (GFR) به کمتر از ۶۰ میلی‌لیتر در دقیقه به ازای ۱/۱۷۳ مترمربع سطح بدن تعریف می‌شود (۱، ۲). به بیماری مزمن کلیوی با GFR کمتر از ۱۵ میلی‌لیتر در دقیقه به ازای ۱/۱۷۳ مترمربع سطح بدن ESRD می‌گویند و در این دسته از بیماران، راهکار درمانی دیالیز و در نهایت پیوند کلیه است. در این بیماران، هموستاز آب و الکترولیت‌ها و تنظیمات هورمونی دچار تغییر می‌شود و در حقیقت، اختلالات غدد درون‌ریز در بیماران مبتلا به بیماری مزمن کلیوی تحت دیالیز شایع است. تغییر غلظت تعدادی از هورمون‌ها مانند پاراتورمون و تستوسترون در بیماران دیالیزی شناخته‌شده (۳)؛ اما اختلالاتی نظیر اختلالات تیروئیدی نیز رایج است (۴). کارلسون و همکاران در مطالعه‌ای نشان دادند که بیماران دچار بیماری مزمن کلیوی به اختلالات هورمونی متعددی مبتلا می‌گردند که به‌طور واضح، شامل افزایش غلظت پاراتورمون، هورمون رشد و پرولاکتین است و غلظت تستوسترون نیز در آنان کاهش می‌یابد. البته گزارش‌های متناقضی درباره سطح تیروکسین خون دیده می‌شود، به‌طوری‌که در بیماران یادشده گاهی اندک، بسیار یا حتی بدون تغییر بوده است (۵). ترشح هورمون‌های تیروئیدی و متابولیسم آن در انسان در دو بخش کنترل می‌گردد: نخست، در محور فیدبک منفی هیپوتالاموس - هیپوفیز - تیروئید که ستر و ترشح هورمون‌های تیروئیدی را کنترل می‌کند و دیگری میزان تولید هورمون T_3 ، T_4 - تری‌یدوتیرونین (T_3) از پیش هورمون T_3 ، T_4 ، T_5 - تترا‌یدوتیرونین (T_4 /thyroxine) است که میزان آن توسط بافت‌های محیطی و خارج تیروئیدی تنظیم و کنترل می‌شود. در حقیقت، در فولیکول‌های غده تیروئید هر دو هورمون T_4

و T3 ستر می گردد؛ اما هورمون T3 به عنوان شکل اصلی و فعال هورمون تیروئیدی شناخته می شود. این هورمون با اتصال به گیرنده هسته ای خود و با کمک گیرنده RXR و اتصال این دو گیرنده به DNA و تغییر بیان ژن های هدف خود، میزان سوخت و ساز سلول ها را تحت تأثیر خود قرار می دهد. مطالعات نشان داده است که تولید روزانه T3 در بدن ۳۲ میکروگرم است که ۸ میکروگرم آن مستقیماً از غده تیروئید ترشح شده و باقی آن، یعنی ۲۴ میکروگرم، از دیدیناسیون حلقه خارجی T4 توسط ۵'-یدوتیرونین دیدیناز، در بافت های محیطی نظیر کبد و کلیه به دست می آید (۶).
باین حال، تاکنون تغییرات هورمون های T3 و T4 در خون افراد ESRD دیابتی و غیردیابتی به خوبی ارزیابی نشده است. هدف از مطالعه حاضر بررسی سطح هورمون های تیروئیدی شامل T4، T3 و TSH و تغییرات آن ها در بدن افراد همودیالیزی-دیابتی (HDS) و همودیالیزی-غیردیابتی (HNDS) است.

مطالعه حاضر از نوع توصیفی- تحلیلی است. جامعه آماری این مطالعه شامل بیماران مراجعه کننده به مراکز آموزشی-درمانی شهر تهران و مبتلا به بیماری مزمن کلیوی (در مرحله ESRD) و تحت درمان با روش همودیالیز بود. از همه بیماران حاضر در این مطالعه، برای شرکت در این پژوهش، رضایت آگاهانه گرفته شد (کد اخلاق: ۹۹۱۰۲۵/۷۷). جمعیت پژوهش شامل ۵۱۵ بیمار مبتلا به ESRD بود (سوابق پزشکی نشان داد که همگی به مدت دست کم یک سال، تحت درمان با همودیالیز قرار داشتند). بیمارانی که بیش از یک سال و به طور متوالی، هفته ای ۱ الی ۳ بار (با توجه به میزان اوره و کراتینین سرم، متناسب با وضعیت سلامت بیمار و شیوه نامه درمانی خاص آن بیمار و با توجه به دستور پزشک معالج) همودیالیز می شدند، در مطالعه حاضر وارد گردیدند. این افراد به جز دیابت به بیماری دیگری

مبتلا نبودند و نیز همه بیماران دیابتی دچار دیابت نوع ۲ بودند. از هر فرد ۵ میلی لیتر نمونه خون برای تعیین سطح سرمی هورمون های T4، T3 و TSH گرفته شد. بیمارانی که کمتر از یک سال تحت همودیالیز بودند و کسانی که به طور موقت همودیالیز شده بودند، از جامعه بیماران پژوهش حذف گردیدند. برای تشخیص دیابت، قند خون ناشتا (۹-۱۴ ساعت ناشتایی) و سابقه بیماران در پرونده درمانی آنان ملاک نظر قرار گرفت. مشخصات دموگرافیک بیماران از قبیل سن، جنس، بیماری زمینه ای و مدت زمان دیالیز از طریق پرسش نامه جمع آوری شد؛ همچنین بعضی از عوامل یادشده در این مطالعه از قبیل قند خون ناشتا (Fasting blood glucose: FBS) توسط کیت تشخیصی با شماره کاتالوگ H917 504 117 از شرکت پارس آزمون، کلسترول لیپوپروتئین با دانسیته پایین (Low-density lipoprotein cholesterol: LDLc) از طریق کیت تشخیصی با شماره کاتالوگ PT10041 از شرکت پیشتاز طب، کلسترول لیپوپروتئین با دانسیته بالا (High-density lipoprotein cholesterol: HDLc) با کیت تشخیصی با شماره کاتالوگ PT10040 از شرکت پیشتاز طب، کلسترول تام (Cholesterol: Chol) توسط کیت تشخیصی با شماره کاتالوگ ۱۱۰۲۰۴۲۱۵۰ از شرکت Tulip Diagnostics، تری گلیسرید (Triglyceride: TG) از طریق کیت تشخیصی با شماره کاتالوگ H917 504 132 از شرکت پارس آزمون، اوره (Urea) با کیت تشخیصی با شماره کاتالوگ BT 129 400 از شرکت پارس آزمون، اسید اوریک (Uric acid: UA) توسط کیت تشخیصی با شماره کاتالوگ ۱۱۰۲۲۶۲۱۵۰ از شرکت Tulip Diagnostics، کراتینین (Creatinine: Cr) از طریق کیت تشخیصی با شماره کاتالوگ H917 395 109 از شرکت پارس آزمون طبق دستورالعمل شرکت فروشنده، توسط روش های مبتنی بر اسپکتروفتومتری با استفاده از دستگاه اتوآنالایزر هیتاچی ۹۱۷ تعیین غلظت گردیدند. سطوح سرمی هورمون های T4، T3 و TSH بیماران به روش الایزا و با استفاده از کیت های تشخیصی استاندارد مربوطه

(از شرکت پیشتاز طب، به ترتیب با شماره کاتالوگ های PT-TSH-96 و PT-T4-96، PT-T3-96) تعیین شدند. تجزیه و تحلیل داده ها: داده های به دست آمده از مطالعه حاضر توسط نرم افزار آماری SPSS vol.16 و GraphPad Prism vol.9 تجزیه و تحلیل گردید. آزمون کولموگراف اسمیرنوف برای بررسی توزیع طبیعی یا غیرطبیعی داده ها صورت گرفت. از آزمون کروסקال-والیس برای تعیین اختلاف معنی دار میان گروه ها استفاده شد. مقادیر P-value کمتر از ۰/۰۵ به عنوان کمترین سطح معناداری تعیین گردید.

یافته ها

در مطالعه حاضر، ۵۱۵ نفر از بیماران که شامل مردان همودیالیز-دیابتی (گروه MH-D+ به تعداد ۵۱ نفر)، مردان همودیالیز-غیردیابتی (گروه MH-D- به تعداد ۲۲۲ نفر)، زنان همودیالیز-دیابتی (گروه WH-D+ به تعداد ۴۳ نفر) و زنان همودیالیز-غیردیابتی (گروه WH-D- به تعداد ۱۹۹ نفر) بودند، برای تعیین سطوح هورمون های تیروئیدی بررسی شدند. مشخصات دموگرافیک این بیماران (شامل سن، جنس، مدت زمان همودیالیز و درصد هرکدام از بیماران در مطالعه) در جدول شماره ۱ آمده است. گفتنی است که بیماران از نظر سن و مدت زمان همودیالیز باهم تفاوت معناداری نداشتند ($P>0.05$)؛ همچنین شاخص های بیوشیمیایی در بررسی عملکرد کلیوی شامل کراتینین، اوره و نیز اسید اوریک تعیین گردید (جدول شماره ۲).

سطح اوره خون از بازه مرجع بسیار بالاتر بود؛ اما اختلاف معناداری میان گروه های دیالیزی در این مطالعه مشاهده نشد ($P>0.05$). غلظت سرمی کراتینین در گروه ها بسیار بالاتر از بازه مرجع بود و سطح خونی آن در زنان WH-D+ در مقایسه با زنان WH-D- بیشتر بود ($P<0.05$)؛ اما در مردان در این زمینه اختلاف آماری مشاهده نشد ($P>0.05$). با توجه به جنسیت، در میزان اسید اوریک مردان و نیز زنان همودیالیز-دیابتی در مقایسه با

جدول شماره ۱. مشخصات دموگرافیک بیماران همودیالیزی

متغیر / گروه‌ها	زنان تحت درمان با همودیالیز و مبتلا به دیابت (WH-D+)	زنان تحت درمان با همودیالیز و بدون ابتلا به دیابت (WH-D-)	مردان تحت درمان با همودیالیز و مبتلا به دیابت (MH-D+)	مردان تحت درمان با همودیالیز و بدون ابتلا به دیابت (MH-D-)
سن (SEM ± سال)	۵۷/۲ ± ۶/۱	۵۷/۸ ± ۷/۴	۱ ± ۵۷/۶	۰ ± ۵۶/۸
تعداد (درصد)	۴۳ (۸/۳)	۱۹۹ (۳۸/۶)	۵۱ (۹/۹)	۲۲۲ (۴۳/۱)
مدت همودیالیز (SEM ± سال)	۳/۰ ± ۰۲/۲۶	۳/۰ ± ۰۳/۱۴	۳/۰ ± ۰۱۶/۲۶	۳/۰ ± ۰۴۳/۱۲

بیماران از نظر سن و مدت‌زمان همودیالیز باهم تفاوت معناداری نداشتند ($P>0.05$). SEM1: خطای استاندارد از میانگین

شکل شماره ۱ ارائه شده است. از سوی دیگر، در سطوح سرمی هورمون‌های نشانگر عملکرد غده تیروئید شامل T3، T4 و TSH، تفاوت آماری معناداری مشاهده نگردید ($P>0.05$)؛ اما در نسبت T3/T4 (با حفظ واحد هریک از این هورمون‌ها) در مردان و زنان، تفاوت معناداری میان گروه‌های همودیالیزی-دیابتی در مقایسه با همودیالیزی-غیردیابتی مشاهده گردید ($P<0.05$). این نسبت (میانگین ± خطای استاندارد از میانگین) در بیماران گروه WH-D+ در مقایسه با گروه WH-D- به ترتیب برابر $۰/۰۲۶ ± ۰/۰۵۴$ و $۰/۱۲ ± ۰/۰۵۴$ بود ($P<0.05$) و این نسبت برای گروه MH-D+ در مقایسه با گروه MH-D- به ترتیب برابر $۰/۰۱ ± ۰/۰۲۰۵$ و $۰/۰۵ ± ۰/۰۲۹۵$ محاسبه گردید ($P<0.05$). واحد سنجش غلظت برای TSH، T4 و T3 به ترتیب برحسب واحد $\mu\text{IU/ml}$ ، $\mu\text{g/dl}$ و ng/dl اندازه گیری شد.

همودیالیزی-غیردیابتی، تفاوت معناداری مشاهده شد ($P<0.05$). سطح کراتینین سرمی گروه WH-D+ و گروه WH-D- از نظر آماری تفاوت معناداری داشت ($P<0.05$)؛ اما در مردان در این زمینه، چنین تفاوتی میان دو گروه MH-D+ و MH-D- مشاهده نگردید ($P>0.05$). علاوه بر این، پروفایل لیپیدی و قند خون ناشتای بیماران نیز تعیین شد (جدول شماره ۳). قند خون ناشتا و پروفایل لیپیدی شامل هر سه آزمایش کلسترول تام، HDLc و LDLc بین HDS با HNDS، تنها در مردان از نظر آماری تفاوت معناداری نشان داد ($P<0.05$) و در زنان اختلاف در این لیپیدها از لحاظ آماری معنی‌دار نبود ($P>0.05$). گفتنی است که سطح سرمی تری‌گلیسرید در هیچ کدام از گروه‌ها معنادار نشد ($P>0.05$) و در بازه مرجع خود قرار داشت. سطح سرمی هورمون‌های تیروئیدی به تفکیک جنس (زن و مرد) در

جدول شماره ۲. شاخص‌های عملکرد کلیوی در چهار گروه بیماران پژوهش

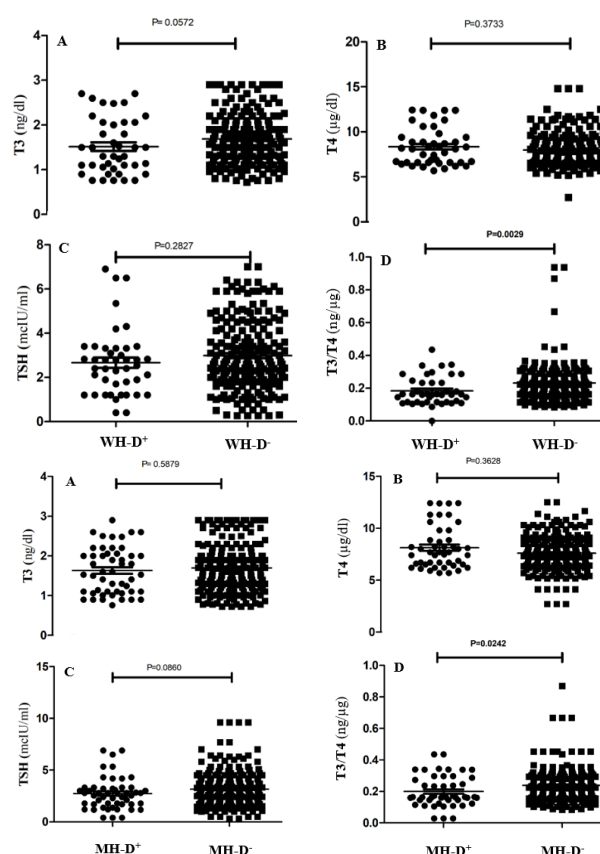
غلظت در آزمایش‌های عملکردی کلیوی (mg/dL) (SEM1 ±)	زنان تحت درمان با همودیالیز و مبتلا به دیابت (WH-D+)	زنان تحت درمان با همودیالیز و بدون ابتلا به دیابت (WH-D-)	مردان تحت درمان با همودیالیز و مبتلا به دیابت (MH-D+)	مردان تحت درمان با همودیالیز و بدون ابتلا به دیابت (MH-D-)
اوره (بازه مرجع: 15-45 mg/dL)	۱۲۹/۳ ± ۲/۰۱	۱۲۹/۱ ± ۴/۹	۲ ± ۱۳۳	۴ ± ۱۳۴/۵
کراتینین (بازه مرجع: 0.6-1.4 mg/dL)	a/۰ ± ۹/۲۴	a/۰ ± ۵/۲۴	a/۰ ± ۸۵/۲۱	a/۰ ± ۷/۱
اسید اوریک (بازه مرجع: 2.5-7.7 mg/dL)	b/۰ ± ۸/۲۲	b/۰ ± ۷/۱۳	c/۰ ± ۵/۱۸	c/۰ ± ۳/۱۲

محدوده طبیعی هر متغیر و واحد مرسوم آن در داخل پرانتز نمایش داده شده است. حروف انگلیسی همانم تفاوت آماری معنادار را نشان می‌دهند. مقایسه‌ها صرفاً درون گروهی و میان زنان دیابتی و غیردیابتی و همچنین مردان دیابتی با غیردیابتی انجام شد (a: $P<0.05$ و b: $P<0.01$). SEM1: خطای استاندارد از میانگین

جدول شماره ۳. پروفایل لیپیدی و قند خون ناشتا در چهار گروه بیماران همودیالیزی بر اساس جنسیت و ابتلا به دیابت

غلظت در آزمایش‌های پروفایل لیپیدی (mg/dL ± SEM ¹)	زنان تحت درمان با همودیالیز و مبتلا به دیابت (WH-D ⁺)	زنان تحت درمان با همودیالیز و بدون ابتلا به دیابت (WH-D ⁻)	مردان تحت درمان با همودیالیز و مبتلا به دیابت (MH-D ⁺)	مردان تحت درمان با همودیالیز و بدون ابتلا به دیابت (MH-D ⁻)
قند خون ناشتا (بازه مرجع: 70–110 mg/dL)	^a ۱۶۱/۴ ± ۸/۶	^a ۹۳ ± ۱/۲	^b ۹۳ ± ۱/۳	^b ۱۷۲/۶ ± ۸/۳
تری‌گلیسرید (بازه مرجع: 60–165 mg/dL)	۱۳۲ ± ۸	۱۳۸ ± ۴/۸	۱۲۷ ± ۴/۴	۱۳۸ ± ۸/۵
کلسترول (بازه مرجع: 50–200 mg/dL)	۱۲۳ ± ۴/۷	۱۲۰ ± ۲/۹	^c ۱۱۸/۵ ± ۳/۳	^c ۱۴۵/۴ ± ۹
کلسترول لیپوپروتئین با چگالی پایین (بازه مرجع: تا ۱۵۰ mg/dL)	۷۲/۳ ± ۵/۳	۶۷/۶ ± ۲/۴	^e ۶۵/۹ ± ۲/۶	^e ۷۴/۲ ± ۴/۸
کلسترول لیپوپروتئین با چگالی بالا (بازه مرجع: تا ۴۰ mg/dL)	۳۳ ± ۱/۵	۳۲ ± ۱	^f ۳۱/۵ ± ۰/۷	^f ۳۵/۷ ± ۱/۵

محدوده طبیعی هر متغیر و واحد مرسوم آن در داخل پرانتز نمایش داده شده است. حروف انگلیسی همنام تفاوت آماری معنادار را نشان می‌دهند. مقایسه‌ها صرفاً درون گروهی و میان زنان دیابتی و غیردیابتی و همچنین مردان دیابتی با غیردیابتی انجام شد (a, b, c, d, e, f, P < 0.001 و P < 0.01). SEM¹: خطای استاندارد از میانگین



شکل شماره ۱. مقایسه سطوح هورمون‌های نشانگر عملکرد غده تیروئید در بیماران تحت همودیالیز. افراد همودیالیزی در چهار گروه مختلف قرار گرفتند که شامل ۵۱ نفر مرد تحت درمان با همودیالیز و مبتلا به دیابت نوع ۲ (گروه MH-D⁺)، ۲۲۲ نفر مرد تحت درمان با همودیالیز و بدون ابتلا به دیابت (گروه MH-D⁻)، ۴۳ نفر زن تحت درمان با همودیالیز و مبتلا به دیابت نوع ۲ (گروه WH-D⁺) و ۱۹۹ نفر زن تحت درمان با همودیالیز و بدون ابتلا به دیابت (گروه WH-D⁻) بودند. نتایج به دست آمده نشان داد که میزان هورمون‌های نشانگر عملکرد غده تیروئید شامل T3 و T4، TSH و T3/T4 ratio در بیماران همودیالیزی-دیابتی با افراد همودیالیزی-غیردیابتی، تفاوت آماری معناداری ندارد؛ اما نسبت تری‌یدوتیرونین به تیروکسین (T3/T4 ratio) در گروه همودیالیزی-دیابتی در مقایسه با بیماران همودیالیزی-غیردیابتی، تفاوت آماری معناداری نشان داد (P < 0.05). این نسبت (میانگین ± خطای استاندارد از میانگین) در بیماران زن همودیالیزی-دیابتی در قیاس با افراد همودیالیزی-غیردیابتی به ترتیب برابر ۰/۲۲۰ ± ۰/۰۲۶ و ۰/۵۵۴ ± ۰/۰۱۲ بود؛ اما این نسبت برای مردان همودیالیزی-دیابتی در مقایسه با افراد همودیالیزی-غیردیابتی به ترتیب برابر ۰/۲۰۵ ± ۰/۰۱ و ۰/۲۹۵ ± ۰/۰۰۵ محاسبه گردید.

ضرورت انجام این مطالعه را بیش از پیش می‌نمود. در حقیقت، تحقیقات پیشین بیانگر آن است که شیوع هیپوتیروئیدسم در بیماران همودیالیزی، فراوانی در حدود ۳/۴ تا ۲۴ درصد دارد و بیشتر از نوع تحت بالینی هستند (۸)؛ اما خطر ابتلا به بیماری تیروئیدی در زنان مبتلا به ESRD تحت همودیالیز ۳/۴۱ برابر مردان است (۹) که این نسبت با مطالعه حاضر همخوانی نداشت. در این پژوهش، در گروه‌های مطالعه‌شده تفاوتی در سطوح هورمون محرک تیروئید در زنان و مردان تحت دیالیز مشاهده نشد و در حقیقت، همه هورمون‌های عملکرد تیروئید به‌جز در گروه مردان با همودیالیز-دیابتی (که نتایج این مطالعه نشان داد مبتلا هیپرتیروئیدی تحت بالینی هستند) و گروه زنان همودیالیز-غیردیابتی (که نتایج این مطالعه نشان داد مبتلا به افزایش غیرطبیعی T3 هستند)، در بازه مرجع خود قرار داشتند. این پدیده با مطالعات دیگر نیز همخوانی دارد (۱۱، ۱۰) و یافته‌های لائورا و همکاران و مطالعات دیگر، نتایج مشابهی برای شیوع بالای اختلال تیروئیدی در بیماران تحت همودیالیز گزارش کرده‌اند (۱۲، ۹)؛ بنابراین می‌توان نتیجه گرفت که وقوع اختلال در عملکرد غده تیروئید در بیماران CKD و به‌ویژه ESRD محتمل است. از سوی دیگر، دیابت و اختلال عملکرد تیروئید اندوکرینوپاتی‌هایی هستند که معمولاً شایع‌اند و اغلب توأمان دیده می‌شوند (۱۳). خودایمنی می‌تواند ارتباط مشترک میان دیابت نوع ۱ و بیماری‌های ایمنی تیروئید را توضیح دهد. با وجود این، ارتباط دیابت نوع ۲ با اختلال عملکرد تیروئید کمی پیچیده‌تر به‌نظر می‌رسد. شواهدی نشان می‌دهند که دیابت با تغییر در عملکرد TSH و اختلال در تبدیل تیروکسین به T3 در بافت‌های محیطی، بر عملکرد غده تیروئید تأثیر می‌گذارد (۱۴، ۱۵). در مطالعه‌ای نشان داده شد که کتواسیدوز دیابتی سطح T3 و T4 را کاهش می‌دهد، درحالی‌که سطح هورمون محرک تیروئید بدون تغییر باقی می‌ماند (۱۶). این مسئله از دیدگاه تأثیر متقابل دو اندام یعنی کلیه بر تیروئید و بالعکس تأثیر تیروئید بر کلیه جای تأمل دارد

میزان سرمی هورمون TSH (میانگین $\pm$ خطای استاندارد از میانگین) در گروه WH-D+ در مقایسه با گروه WH-D- به‌ترتیب برابر $2/70 \pm 0/23$ و $3/20 \pm 0/25$ بود ($P > 0.05$) و سنجش میزان سرمی این هورمون برای گروه MH-D+ در قیاس با گروه MH-D- به‌ترتیب برابر $2/70 \pm 0/20$ و $3/0 \pm 80/37$ محاسبه گردید ($P > 0.05$). سطح سرمی هورمون T4 (میانگین $\pm$ خطای استاندارد از میانگین) در گروه WH-D+ در مقایسه با گروه WH-D- به‌ترتیب برابر $8/0 \pm 34/30$ و $8/0 \pm 0/13$ بود ($P > 0.05$)؛ اما غلظت سرمی این عامل برای گروه MH-D+ در مقایسه با گروه MH-D- به‌ترتیب برابر $13/9 \pm 2/50$ و $8/34 \pm 0/40$ به‌دست آمد ($P > 0.05$). سطوح سرمی هورمون T3 (میانگین $\pm$ خطای استاندارد از میانگین) در گروه WH-D+ در قیاس با گروه WH-D- به‌ترتیب برابر $1/78 \pm 0/20$ و $4/09 \pm 0/13$ محاسبه شد ($P > 0.05$) و سطوح سرمی این هورمون برای MH-D+ در مقایسه با MH-D- به‌ترتیب برابر $1/73 \pm 0/13$ و $2/2 \pm 0/40$ به‌دست آمد ($P > 0.05$). بازه مرجع برای آزمایش‌های عملکردی تیروئید شامل TSH، T4 و T3 به‌ترتیب برابر $0.32-5.2 \mu\text{IU/ml}$ و $4.7-12.5 \mu\text{g/dl}$ و $0.6-2.1 \text{ ng/dl}$ است.

بحث و نتیجه‌گیری

هدف اصلی مطالعه حاضر مقایسه سطوح سرمی هورمون‌های تیروئیدی در خون ۵۱۵ نفر تحت همودیالیز شامل بیماران دیابتی و غیردیابتی دچار نارسایی مزمن کلیه بود. همان‌طور که انتظار می‌رفت، قند خون ناشتا میان بیماران همودیالیزی-دیابتی با همودیالیزی-غیردیابتی، از نظر آماری تفاوت معنی‌داری نشان داد.

دربارۀ ناهنجاری‌های هورمونی می‌توان گفت که نتایج مطالعات دیگری نیز با نتایج به‌دست‌آمده از این تحقیق همخوانی دارد و اختلال عملکرد هورمون‌ها از قبیل تغییر میزان هورمون‌های تیروئیدی در خون بیماران ESRD گزارش شده است (۷). البته دربارۀ تغییرات سطوح این هورمون‌ها گزارش‌های متناقضی نیز بیان شده است که

و به مطالعات کوهورت در این زمینه نیاز است تا عامل اولیه و به تبع آن، عامل ثانویه تعیین گردد، هرچند که مطالعه اخیر تا حدودی علل تأثیر دوجانبه این دو اندام را بر هم به بحث گذاشته است (۸) و پرواضح است که کنترل بیماری در یکی از این اندام‌ها می‌تواند به بازیابی عملکرد نسبی دیگر اندام کمک شایانی کند؛ اما مسئله دیگر ارتباط این دو، یعنی دیابت و اختلال عملکرد تیروئید، با بیماری مزمن کلیوی است. در دو مطالعه جداگانه مشخص گردید که تزریق مواد زائدی چون اوره و کراتینین به داخل ورید حیوانات آزمایشگاهی سبب افت درجه حرارت و در نتیجه، کاهش سوخت‌وساز پایه (علائمی مشابه با هیپوتیروئیدسم) در حیوان می‌شود (۱۸)، (۱۷). در این مطالعه، ابتلا به دیابت در بیماران با جنسیت زن در مقایسه با مردان، با افزایش کراتینین همراه بود؛ همچنین ابتلا به دیابت با افزایش میزان اسید اوریک سرمی هم در مردان و هم در زنان ارتباط داشت. در مطالعه شمس‌الدینی و همکاران نشان داده شد که افزایش سطح سرمی اوره و کراتینین در بیماران دچار نارسایی کلیه تحت دیالیز، به کاهش سطح هورمون‌های تیروئیدی منجر می‌گردد (۱۹). مطالعات دیگر نیز نشان می‌دهد که اورمی در بیماران ESRD، ارتباط مستقیمی با اندازه تیروئید و شیوع گواتر دارد (۲۰). پژوهش‌های دیگر عملکرد غیرطبیعی تیروئید در بیماران دیالیزی را گزارش کرده‌اند و علت آن را سمیت سطح بالای اوره، سوءتغذیه پروتئین و التهاب دانسته‌اند (۲۱، ۲۲، ۷). در تحقیق حاضر، سطح اوره در چهار گروه نسبت به مقدار طبیعی در جامعه (نسبت به بازه مرجع)، تفاوت معناداری داشت؛ اما تفاوتی در میان گروه‌ها مشاهده نشد. بااین‌حال، این سطوح بالای اوره و کراتینین خود می‌تواند پیامدهای ثانویه‌ای مانند اختلال عملکرد تیروئید را به همراه داشته باشد. سطح اسید اوریک در هر چهار گروه در محدوده طبیعی بود؛ اما در مردان و زنان دیابتی نسبت به مردان و زنان غیردیابتی، کاهش معناداری را نشان داد. غلظت کراتینین در مقایسه با مقدار طبیعی در جامعه (بازه مرجع)،

تفاوتی چند برابری داشت و از لحاظ آماری معنادار بود و در زنان همودیالیزی-دیابتی نسبت به زنان همودیالیزی-غیردیابتی، تفاوت معناداری دیده شد (میزان کراتینین در زنان همولیژی-دیابتی بیشتر بود). بااین‌حال و ناهمسو با مطالعات پیشین، در پژوهش حاضر هیچ رابطه‌ای میان هورمون‌های تیروئیدی و هورمون محرک تیروئید با سطح اوره، اسید اوریک و کراتینین مشاهده نشد. هرچند این تأثیر بر عملکرد تیروئید به صورت بالینی (هیپر/هیپو تیروئیدسم بالینی) نبود؛ اما این امر می‌تواند نشانگر ایجاد بیماری تیروئیدی در سطح تحت بالینی باشد. در یک مطالعه موردشاهدی، درمان طولانی‌مدت با هورمون اریتروپوئیتین سبب افزایش معنی‌دار در غلظت هورمون T4 گردید؛ اما این درمان روی سطح هورمون T3 اثری نداشت (۲۳)؛ بنابراین، کاهش سنتز هورمون اریتروپوئیتین کلیوی نیز می‌تواند بر اختلال عملکرد غده تیروئید مؤثر باشد. از سوی دیگر، نسبت T3/T4 (T3/T4 ratio) شاخصی ساده است که عملکرد تیروئید و هورمون‌های تیروئیدی را بر بافت‌ها منعکس می‌کند. این نسبت در تشخیص تیروتوکسیکوز مشکوک (مرزی)، سندرم بیمار یوتیروئید، اثر داروهای مختلف بر عملکرد تیروئید و/یا سطح هورمون‌ها، کمبود ید، ندول‌های غده تیروئید و برای پیش‌آگهی عود هیپرتیروئیدسم در بیماران هیپرتیروئیدی پس از درمان بسیار مفید است و می‌تواند هیپرتیروئیدسم معمولی را از تیروئیدیت مخرب افتراق دهد (۲۴-۲۶). در افراد طبیعی، نسبت T3/T4 تحت تأثیر وزن بدن، میزان فعالیت بدنی، جنسیت، نژاد یا شرایط نمونه‌گیری خون قرار نمی‌گیرد؛ اما تحت تأثیر وضعیت تغذیه از قبیل مصرف ید ناکافی و یا رژیم‌های غذایی است که به کاهش وزن منجر می‌شوند (۳۳). نسبت T3/T4 در اختلالات غده تیروئید شامل پرکاری تیروئید و کم‌کاری تیروئید دچار تغییر می‌گردد (۲۷). در مطالعه حاضر، تفاوت معناداری در نسبت یادشده در بیماران HDS در مقایسه با HNDS در هر دو جنس مشاهده شد که احتمالاً به سبب تغییر در فعالیت آنزیم‌های دیدیناز ۱ و

دو گروه باشد و مطالعه اخیر نشان داده است که سطح این عناصر در بیماران دیابتی دچار اختلال می‌شود (۳۲). علاوه بر این، به ویتامین E نیز برای عملکرد مناسب آنزیم‌های یدوتیروئین دیدیناز نیاز است. بررسی میزان سلنیوم، روی و سطوح سرمی ویتامین E به انجام کارهای پژوهشی بیشتری احتیاج دارد که می‌تواند به علت تغییر نسبت T3/T4 کمک کند.

یافته‌های مطالعه حاضر نشان می‌دهد که احتمالاً اختلال هموستاز در نسبت T3/T4 در گروه HDS نسبت به HNDS، با محور هیپوتالاموس-هیوفیز-تیروئید مرتبط نیست و عوامل دیگری در بافت‌های محیطی نظیر میزان فعالیت آنزیم‌های یدوتیروئین دیدیناز نوع ۱ و نوع ۲ که در تنظیم سطوح سرمی و تبدیل T4 به T3 دخیل هستند، می‌توانند مسئول تفاوت‌های مشاهده‌شده باشند.

تشکر و قدردانی

از همهٔ بیمارانی که در این مطالعه ما را یاری کردند، صمیمانه قدردانی می‌شود. مطالعه حاضر با کد اخلاق ۹۹۱۰۲۵/۷۷ و با حمایت مالی معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی ایلام صورت گرفت.

کد اخلاق: ۹۹۱۰۲۵/۷۷

۲ در بافت‌های محیطی و یا داخل خود غده تیروئید است؛ اما میزان فعالیت دیدیناز ۱ و ۲ در مطالعه حاضر سنجیده نشد و می‌تواند یکی از اهداف تحقیقات آینده در این زمینه باشد. از سوی دیگر، آنزیم‌های دیدیناز در بافت‌های محیطی، کاتالیز کننده تبدیل پروهورمون تیروکسین به هورمون فعال یعنی T3 هستند. در حدود ۸۰ درصد از تولید T3 از تبدیل T4 به T3 توسط آنزیم‌های یدوتیروئین دیدیناز صورت می‌پذیرد. آنزیم‌های یدوتیروئین دیدیناز خود شامل سه نوع مختلف D1، D2 و D3 هستند. آنزیم D2 در بافت‌های محیطی ید را از موقعیت ۵' یعنی در حلقهٔ دوم یا خارجی T4 حذف و بدین ترتیب T3 تولید می‌کند؛ اما آنزیم یدوتیروئین دیدیناز نوع ۳ (D3) با حذف ید در موقعیت ۵ حلقهٔ اول یا داخلی، باعث تولید rT3 (Reverse T3) می‌گردد (۲۹)، (۲۸)؛ بنابراین، در بافت‌های خارج تیروئیدی یا محیطی، تقابل این دو آنزیم می‌تواند سطح خونی T4 و T3 را تحت تأثیر خود قرار دهد. علاوه بر این، یدوتیروئین دیدینازها برای عملکرد خود به عناصر سلنیوم (Se) و روی (Zn) نیاز دارند (۳۱، ۳۰) و در حقیقت، این عناصر برای این آنزیم‌ها به‌عنوان کوفاکتور عمل می‌کنند. یکی از علل اختلاف در نسبت T3/T4 در بیماران همودیالیزی-دیابتی در مقایسه با همودیالیزی-غیردیابتی می‌تواند به سبب تنظیم متفاوت غلظت این عناصر در این

References

1. Mogensen CE. Practice guidelines for chronic kidney disease. *Ann Int Med* 2004; 140: 933-4. doi:10.7326/0003-4819-140-11-200406010-00025.
2. Girndt M. Diagnosis and treatment of chronic kidney disease. *Internist* 2017; 58: 243-256. doi:10.1007/s00108-017-0195-2.
3. Rhee CM, You AS, Nguyen DV, Brunelli SM, Budoff MJ, Streja E, et al. Thyroid status and mortality in a prospective hemodialysis cohort. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102: 1568-77. doi:10.1210/je.2016-3616.
4. Kaptein EM, Quionverde H, Chooljian CJ, Tang WW, Friedman PE, Rodriguez HJ, et al. The thyroid in end stage renal disease. *Medicine* 1988; 67: 187-97. doi:10.1097/00005792-198805000-00005.
5. LaFave L, Haselby D, Hart A. Endocrine Complications of Chronic Kidney Disease. *Chronic Renal Disease*. 2nd ed. Elsevier; 2020; 541-9.
6. Zhang J, Lazar MA. The mechanism of action of thyroid hormones. *Annu Rev Physiol*. 2000; 62: 439-66. doi: 10.1146/annurev.physiol.62.1.439.
7. Mohamedali M, Maddika SR, Vyas A, Iyer V, Cheriya P. Thyroid Disorders and Chronic Kidney Disease. *Int J Nephrol*. 2014; 2014:1-6. doi:10.1155/2014/520281
8. Rhee CM. Thyroid disease in end stage renal disease. *Curr Opin Nephrol Hyp* 2019; 28: 621-30. doi:10.1097/MNH.0000000000000542.
9. Cotoi L, Borcan F, Sporea I, Amzar D, Schiller O, Schiller A, et al. Thyroid Pathology in End-Stage Renal Disease Patients on Hemodialysis. *Diagnostics* 2020; 10: 245. doi:10.3390/diagnostics10040245.
10. Iglesias P, Bajo MA, Selgas R, Díez JJ. Thyroid dysfunction and kidney disease an update. *Rev Endocr Metab Dis* 2017; 18:131-44. doi:10.1007/s11154-016-9395-7.

11. Kutlay S, Atli T, Koseogullari O, Nergizoglu G, Duman N, Gullu S. Thyroid disorders in hemodialysis patients in an iodine deficient community. *Art Org*2005; 29: 329-32. doi.10.1111/j.1525-1594.2005.29055.x.
12. Vadakedath S, Kandi V. Dialysis a review of the mechanisms underlying complications in the management of chronic renal failure. *Cureus*2017; 9:1-8. doi.10.7759/cureus.1603.
13. Nederstigt C, Corssmit EP, de Koning EJ, Dekkers OM. Incidence and prevalence of thyroid dysfunction in type 1 diabetes. *J Diabete Compl*2016; 30: 420-5. doi.10.1016/j.jdiacomp.2015.12.027.
14. Ray S, Ghosh S. Thyroid disorders and diabetes mellitus Double trouble. *J Dia Res Ther* 2016; 2: 1-7. doi.10.16966/2380-5544.113.
15. Nair A, Jayakumari C, Jabbar P, Jayakumar R, Raizada N, Gopi A, et al. Prevalence and associations of hypothyroidism in Indian patients with type 2 diabetes mellitus. *J Thyres* 2018; 2018. 1-7. doi.10.1155/2018/5386129.
16. Ahmad Mirboluk A, Rohani F, Asadi R, Eslamian MR. Thyroid function test in diabetic ketoacidosis. *Diabetes Metab Syndr*. 2017; 11: S623-S5. Doi: 10.1016/j.dsx.2017.04.015.
17. Rosner MH, Reis T, Husainsyed F, Vanholder R, Hutchison C, Stenvinkel P, et al. Classification of uremic toxins and their role in kidney failure. *Clin J Am Soc Nephrol*2021; 16: 1918-28. doi.10.2215/CJN.02660221.
18. Nishikawa M, Ogawa Y, Yoshikawa N, Yoshimura M, Toyoda N, Shouzu A, et al. Plasma free thyroxine concentrations during hemodialysis in patients with chronic renal failure effects of plasma non-esterified fatty acids on FT4 measurement. *Endocr J*1996; 43: 487-93. doi.10.1507/endocrj.43.487.
19. Shamsadini S. [Effect of hemodialysis on thyroid hormone serum level of patients with chronic renal failure]. *IJEM*2000; 2: 187-90. (Persian).
20. Kutlay S, Atli T, Koseogullari O, Nergizoglu G, Duman N, Gullu S. Thyroid disorders in hemodialysis patients in an iodine deficient community. *Art Org* 2005; 29: 329-32. doi.10.1111/j.1525-1594.2005.29055.x.
21. Hakim RM, Lazarus MJ. Biochemical parameters in chronic renal failure. *Am J Kid Dis*1988; 11: 238-47. doi.10.1016/s0272-6386 (88) 80156-2.
22. Ozen KP, Asci G, Gungor O, Carrero JJ, Kircelli F, Tatar E, et al. Nutritional state alters the association between free triiodothyronine levels and mortality in hemodialysis patients. *Am J Nephrol*2011; 33: 305-12. doi.10.1159/000324883.
23. Utas C, Taskapan H, Oymak O, Akpolat T, Arinsoy T, Kelestimur F. Improvement of thyroid hormone profile and thyrotrophin surge alterations in hemodialysis patients on erythropoietin treatment. *Clin Nephrol* 2001; 55: 471-6.
24. Laurberg P. Mechanisms governing the relative proportions of thyroxine and triiodothyronine in thyroid secretion. *Metabolism* 1984; 33: 379-92. doi.10.1016/0026-0495 (84) 90203-8.
25. Burch HB. Drug effects on the thyroid. *New Eng J Med*2019; 381: 749-61. doi.10.1056/NEJMra1901214.
26. Kundra P, Burman KD. The effect of medications on thyroid function tests. *Med Clin North Am* 2012; 96: 283-95. doi.10.1016/j.mcna.2012.02.001.
27. Mortoglou A, Candiloros H. The serum triiodothyronine to thyroxine ratio in various thyroid disorders and after Levothyroxine replacement therapy. *Hormones* 2004; 3: 120-6. doi.10.14310/horm.2002.11120.
28. Maia AL, Goemann IM, Meyer EL, Wajner SM. Deiodinases: the balance of thyroid hormone: type 1 iodothyronine deiodinase in human physiology and disease. *Endocrinology*2011; 209: 283-97. doi.10.1530/JOE-10-0481.
29. Maia AL, Goemann IM, Souza Meyer E, Wajner SM. Type 1 iodothyronine deiodinase in human physiology and disease. *Endocrinology* 2011; 209: 283-297. doi.10.1530/JOE-10-0481.
30. Kawai M, Shoji Y, Onuma S, Etani Y, Ida S. Thyroid hormone status in patients with severe selenium deficiency. *Clin Pediatr Endocrinol* 2018; 27: 67-74. doi.10.1297/cpe.27.67.
31. Kralik A, Eder K, Kirchgessner M. Influence of zinc and selenium deficiency on parameters relating to thyroid hormone metabolism. *Horm Metab Res*1996; 28: 223-6. doi.10.1055/s-2007-979169.
32. Sobczak AIS, Stefanowicz F, Pitt SJ, Ajjan RA, Stewart AJ. Total plasma magnesium, zinc, copper and selenium concentrations in typeI and typeII diabetes. *Biomaterials*2019; 32: 123-38. doi.10.1007/s10534-018-00167-z.