

prevalence of thyroid dysfunction in patients with chronic kidney disease

Dr. Munif AL Meri*
Dr. Hussin saeed**
Mahmoud salaho***

(Received 19 / 3 / 2019. Accepted 7 / 4 / 2019)

□ ABSTRACT □

Introduction: Several studies have shown that detection and treatment of hyperthyroidism or hypothyroidism in patients with chronic kidney disease delays reaching end-stage renal disease in these patients. The clinical similarity of symptoms among thyroid disorders, especially hypothyroidism and chronic kidney disease, makes the diagnosis of thyroid dysfunction less likely. We made this study because of the importance of detection and treatment of thyroid disorders in patients with chronic kidney disease.

Materials and Methods: this cross- sectional study was conducted among 150 patients with chronic kidney disease with stages (3-4-5); 50 patients for every stage. patients from stage 5 were hemodialysis patients. Blood level of FT3, FT4, TSH , Cbc ,Ca ,Alb were checked in patients.

Results: Thyroid dysfunction was detected in 40.6% from all patients. The most frequent dysfunction was low FT3 (18%) then hypothyroidism(16%).hyperthyroidism was detected in (6.6%).The Risk factors for thyroid disorders were: the stages(4-5),increasing the duration of chronic kidney disease and hemodialysis and decreasing the level of hemoglobin and albumin.

Conclusion: There is a significant proportion of thyroid dysfunction in patients with chronic kidney disease, which increases with the progress of the degree of renal impairment.

Keywords: Chronic kidney disease, hyperthyroidism, hypothyroidism, hemodialysis.

* Professor-endocrinology department-faculty of medicine-tishreen university-lattakia-syria.

**Professor-nephrology department-faculty of medicine-tishreen university-lattakia-syria.

*** Poostgraduate student - endocrinology department(M.D.)-faculty of medicine- tishreen university - lattakia – Syria

معدل شيوع اضطرابات الوظيفة الدرقية لدى مرضى الداء الكلوي المزمن

الدكتور منيف المرعي*

الدكتور حسين سعيد**

محمود صلاحو***

(تاريخ الإيداع 19 / 3 / 2019. قُبل للنشر في 7 / 4 / 2019)

□ ملخص □

العديد من الدراسات بينت أن كشف وعلاج فرط نشاط أو قصور الدرق لدى مرضى الداء الكلوي المزمن يؤخر الوصول إلى مرحلة القصور الكلوي النهائي. كما أن التشابه السريري بالأعراض بين اضطرابات الغدة الدرقية خاصة قصور الدرق والداء الكلوي المزمن يجعل تضييع تشخيص أمراض الدرق وارداً لديهم. أجري هذا البحث لأهمية كشف وعلاج هذه الاضطرابات لدى مرضى الداء الكلوي المزمن وبيان نسبة انتشارها بين مرضى الداء الكلوي المقبولين والمراجعين لمشفى تشرين الجامعي .

الدراسة مقطعية مستعرضة على 150 مريض داء كلوي مزمن من الدرجات (3-4-5) بحيث يكون (50) مريض في كل. مرضى الدرجة (5) تم اعتيائهم من مرضى التحال الدموي في مشفى تشرين. تم سحب تحاليل TSH-FT3-FT4-Ca-Alb-Cbc للمرضى وتسجيل بيانات عامة عنهم.

أظهرت النتائج وجود نسبة كلية للاضطرابات الدرقية تبلغ (40.6%) من إجمالي عينة المرضى. كان الاضطراب الأشيع هو انخفاض FT3 المعزول والذي بلغ (18%) تلاه قصور الدرق بشكليه السريري وتحت السريري (16%) ثم فرط نشاط الدرق بشكليه السريري وتحت السريري (6.6%). كانت عوامل الخطورة المتعلقة بوجود الاضطرابات الدرقية لدى مرضى الداء الكلوي المزمن هي:

مدة الإصابة بالداء الكلوي المزمن < 4 سنوات - مدة التحال < 18 شهر - الخضاب > 9.6 - الألبومين

> 3.7.

خلص البحث إلى وجود نسبة هامة من اضطراب الوظائف الدرقية لدى مرضى الداء الكلوي المزمن وهي تزداد بازدياد درجة الداء الكلوي المزمن.

الكلمات المفتاحية: الداء الكلوي المزمن- فرط نشاط الدرق- قصور الدرق- التحال الدموي

* أستاذ - قسم الأمراض الباطنة (أمراض الغدد الصم والاستقلاب) - كلية الطب البشري - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية .
** أستاذ - قسم الأمراض الباطنة (أمراض الكلية) - كلية الطب البشري - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية.
*** طالب دراسات عليا (ماجستير) في قسم الأمراض الباطنة (أمراض الغدد الصم والاستقلاب) - كلية الطب البشري - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية.

مقدمة

الكلية تساهم بشكل عام بتصفية اليود من الجسم، لذلك في حالة انخفاض الرشح الكبي يتناقص طرح اليود من الجسم وترتفع مستوياته في البلازما، هذه الزيادة في إجمالي اليود تؤدي إلى اضطراب في إنتاج الهرمونات الدرقية. كذلك فإن انخفاض الرشح الكبي يؤدي إلى نقص تصفية ال TSH و TRH [1]. العديد من الدراسات بينت وجود علاقة بين ازدياد حدوث اضطرابات الغدة الدرقية وانخفاض الرشح الكبي . الاضطراب الدرقي الأشيع كان قصور الدرق بشكله السريري وتحت السريري بنسب متفاوتة [2-3-4] . إن الوسط الحامضي لدى مرضى الداء الكلوي المزمن ينقص من التحول المحيطي لل T4 إلى T3 مما يؤدي إلى انخفاض في مستويات T3 أو ما يسمى ب Euthyroid sick syndrome وإن تحسّن حالة الحمض الاستقلابي لديهم تؤدي إلى تحسن في مستويات T3 [5]. إن هذا الانخفاض يعتبر كمؤشر لزيادة سوء في حالة مريض الداء الكلوي المزمن من ناحية سوء التغذية والحالة الالتهابية وفقر الدم [6]. كذلك فإن العديد من الدراسات أثبتت وجود علاقة بين انخفاض FT3 وازدياد أسباب الوفيات لدى مرضى الداء الكلوي المزمن المعالجين بالتحال [7-11]. لوحظ أن ارتفاع مستويات ال TSH يترافق مع انخفاض الرشح الكبي ومعدلات مرتفعة للإصابة بالداء الكلوي المزمن، والذي يمكن تصحيحه بإعطاء الليفوثيروكسين للمصابين وذلك خلال الست أشهر الأولى من المعالجة [8]. وحتى في الشكل تحت السريري لقصور الدرق لوحظ ارتفاع هام بالرشح الكبي لدى المرضى المصابين بالداء الكلوي المزمن مرحلة (2-3-4) عند إعطاء المعالجة المعيّضة بالهرمونات الدرقية [9]. هذه الموجودات تقترح أن كشف وعلاج مرضى قصور الدرق بجميع أشكاله يمكن أن يؤخر الوصول إلى القصور الكلوي النهائي.

أهمية البحث وأهدافه

أهمية البحث:

إن التشابه السريري بالأعراض بين اضطرابات الغدة الدرقية خاصة قصور الدرق والداء الكلوي المزمن (وذمات - جفاف جلد - شحوب - وهن عام - ارتفاع التوتر الشرياني) يجعل تضييع تشخيص أمراض الدرق وارداً لديهم. أجري هذا البحث لأهمية كشف وعلاج هذه الاضطرابات لدى مرضى الداء الكلوي المزمن وبيان نسبة انتشارها لديهم.

هدف البحث :

- دراسة نسبة شيوع اضطرابات الوظائف الدرقية لدى مرضى الداء الكلوي المزمن بدرجاته (3-4-5) غير المعروفين بسوابق أمراض درقية بشكل إجمالي.
- بيان نسبة انتشار هذه الاضطرابات في كل درجة من الدرجات المدروسة.
- تحديد عوامل الخطورة المرتبطة بهذه الاضطرابات.

طرائق البحث ومواده

• نوع الدراسة: **Descriptive Study (Cross Sectional)**. وصفية مقطعية

• شملت عينة الدراسة (50) مريض لكل درجة من درجات الداء الكلوي (3-4-5) ليكون الحجم الكلي للعينة (150) مريض من المقبولين والمراجعين لمشفى تشرين الجامعي في اللاذقية في الفترة الممتدة بين تموز 2017 وكانون الثاني 2019.

• تم تحديد درجة الداء الكلوي بالاعتماد على حساب تصفية الكرياتينين للمرضى باستخدام المعادلة المعتمدة على عينة جمع بول 24 ساعة :

$$\text{كرياتينين البول/كرياتينين الدم} * (\text{حجم البول} / 1440)$$

• بالنسبة لمرضى الدرجة (5) للداء الكلوي المزمن تم اعتيائهم من مرضى التحال الدموي في مشفى تشرين.
• تم تسجيل بيانات عامة للمرضى والسوابق المرضية والدوائية بالإضافة لمدة الإصابة بالداء الكلوي المزمن وسببه ومدة التحال الدموي بالنسبة لمرضى التحال ، ثم تم سحب تحاليل دموية: - CBC - FT3 - FT4 - TSH - Albumin- Calcium.

• اعتبر أن المريض لديه اضطراب درقي حسب المعطيات التالية:

• قصور الدرق سريري: ارتفاع بقيمة TSH عن الحد الأعلى للطبيعي مع انخفاض FT4 تحت الحد الأدنى للطبيعي.

• قصور الدرق تحت السريري: ارتفاع بقيمة TSH عن الحد الأعلى للطبيعي مع بقاء FT4 ضمن المجال الطبيعي.

• فرط نشاط الدرق السريري: انخفاض TSH عن الحد الأدنى للمجال الطبيعي مع ارتفاع FT4 أو FT3 عن الحد الأعلى للطبيعي .

• فرط نشاط الدرق تحت السريري: انخفاض TSH عن الحد الأدنى للطبيعي مع بقاء FT3 - FT4 ضمن الطبيعي.

• متلازمة انخفاض T3 : انخفاض بقيمة FT3 عن الحد الأدنى للطبيعي مع بقاء الTSH ضمن الحدود الطبيعية مع أو بدون انخفاض FT4.

• المجالات المخبرية المستعملة لدينا:

TSH: (0.38 – 4.31) uIU/ml

FT4 : (0.82 – 1.63) Pg/ml

FT3 : (2.17 – 1.63) ng/dl

• معايير الإدخال:

مرضى الداء الكلوي المزمن (3-4-5) STAGE < 18 سنة المراجعين والمقبولين في مشفى تشرين الجامعي.

• معايير الإخراج:

أي مريض لديه مرض درقي سابق.

المرضى الذين يتناولون أدوية تؤثر على وظائف الدرقية (ثيروكسين - مضادات الدرق - حاصرات بيتا - الأمبودارون - الستيروئيدات - الاستروجين - الفينيتوئين) .

• الدراسة الإحصائية:

-1 إحصاء وصفي **Description Statistical**:

- تم التعبير عن المتغيرات الكمية quantitative بالمتوسط الحسابي $\pm SD$ أو الواسط median.
- تم التعبير عن المتغيرات النوعية qualitative بالنسب المئوية .

-2 إحصاء استدلالي **Inferential Statistical** بالاعتماد على قوانين الإحصاء:

- اختبار ANOVA لدراسة فروقات متوسطات عدة مجموعات .
- اختبار Independent T student للفرق بين متوسطي مجموعتين مستقلتين .
- تعتبر النتائج هامة احصائياً مع $p\text{-value} < 5\%$
- اعتماد البرنامج IBM SPSS statistics لحساب المعاملات الاحصائية وتحليل النتائج .

النتائج والمناقشة

النتائج:

- شملت عينة البحث 150 مريض (79 ذكر، 71 أنثى) من مرضى الداء الكلوي المزمن المصنفين بحسب درجة الرشح الكبي إلى (3,4,5) STAGE مراجعين ومقبولين في مشفى تشرين الجامعي في اللاذقية ممن يحققون معيار الدخول بالدراسة.

- تراوحت أعمار مرضى عينة الدراسة بين 20 و 90 سنة ، بلغ واسط أعمار عينة الدراسة (Median)

60 سنة:

- تم دراسة توزع نتائج تحاليل الهرمونات الدرقية في عينة المرضى حسب درجات الداء الكلوي.
- أظهرت النتائج وجود علاقة هامة احصائيا بين ارتفاع قيم الTSH وازدياد درجة الداء الكلوي (انخفاض الرشح الكبي)، وكانت هناك علاقة هامة احصائيا بين انخفاض قيم FT4 وبين ازدياد درجة الداء الكلوي.
- لم تظهر فروقات هامة بقيم FT3 بين الدرجات وذلك يعود إلى أن القيم كانت لدى أغلب المرضى منخفضة بمختلف الدرجات، والجدول التالي يوضح ذلك:

الجدول(1):توزع نتائج الهرمونات الدرقية حسب درجة الداء الكلوي المزمن

درجة الداء الكلوي المزمن	STAGE 3	STAGE 4	STAGE 5	p-value
TSH (MEDIAN)	1.7	1.9	2.4	0.04
FT3	2.33±0.46	2.17±0.45	2.14±0.43	0.08
FT4	1.18±0.3	1.18±0.3	0.9±0.2	0.03

• تم دراسة توزع الاضطرابات الدرقية حسب درجات الداء الكلوي المزمن. مثلت متلازمة انخفاض T3 الاضطراب الوظيفي الأشيع في عينة المرضى وهي تزداد بازدياد درجة الداء الكلوي بفروق هامة احصائياً.

كما أظهرت النتائج وجود نسبة هامة من قصور الدرق بشكليه السريري وتحت السريري لدى الدرجات (4-5) للداء الكلوي المزمن. وكان هناك فروق هامة إحصائياً لازدياد نسبة قصور الدرق تحت السريري مع ازدياد درجة الداء الكلوي المزمن.

بالنسبة لفرط نشاط الدرق فقد مثل النسبة الأقل من اضطرابات الغدة الدرقية في الدرجات المختلفة للداء الكلوي المزمن وذلك بشكليه السريري وتحت السريري.

شكلت الاضطرابات الدرقية بكافة أنواعها نسبة (40.6%) من العينة الكلية لمرضى الداء الكلوي المزمن ، وتوزعت بنسبة (26%) - (48%) - (48%) بالنسبة لدرجات الداء الكلوي المزمن (3) - (4) - (5) على الترتيب. والجدول التالي يوضح ذلك:

جدول (2) توزع اضطرابات الوظائف الدرقية تبعاً لدرجة الداء الكلوي المزمن. عدد(%)

اضطرابات الوظائف الدرقية	المجموع	STAGE 3	STAGE 4	STAGE 5	P-value
فرط نشاط درق سريري	3(2%)	1(2%)	2(4%)	0	0.6
فرط نشاط درق تحت سريري	7(4.6%)	2(4%)	4(8%)	1(2%)	0.2
قصور درق سريري	12(8%)	2(4%)	5(10%)	5(10%)	0.06
قصور درق تحت سريري	12(8%)	1(2%)	5(10%)	6(12%)	0.04
متلازمة انخفاض T3	27(18%)	7(14%)	8(16%)	12(24%)	0.02
المجموع	61(40.6%)	13(26%)	24(48%)	24(48%)	

- تم دراسة التوزيعات الديموغرافية والسرييرية والمخبرية في عينة المرضى على حسب وجود أو عدم وجود اضطراب درقي .
- أظهرت النتائج وجود علاقة هامة إحصائياً فيما يتعلق بالمتغيرات التالية:
 - 1- مدة الإصابة بالداء الكلوي المزمن لدى المرضى والتي كانت وسطياً تقريباً (4) سنوات لدى المرضى الذين لديهم اضطراب درقي.
 - 2- مدة التحال لمرضى التحال الدموي والتي كانت وسطياً تقريباً (18) شهر لدى المرضى الذين لديهم اضطراب درقي.
 - 3- قيمة خضاب الدم والتي شكلت وسطياً (9.6) غ/دل لدى المرضى الذين لديهم اضطراب درقي.
 - 4- قيمة ألبومين الدم والتي شكلت وسطياً (3.7) غ/دل لدى المرضى الذين لديهم اضطراب درقي.
- فيما لم تظهر النتائج وجود فروقات إحصائية هامة لصالح وجود اضطراب درقي فيما يتعلق بالجنس أو العمر أو الكالسيوم أو الضغط أو الداء السكري كأسباب للداء الكلوي المزمن.
- والجدول التالي يوضح ذلك:

الجدول (3): فروقات التوزيع الديموغرافية والسرييرية والمخبرية لدى مرضى الداء الكلوي المزمن حسب وجود أو عدم وجود اضطراب الوظيفة الدرقية.

	اضطراب الدرق		P-value
	موجود	غير موجود	
	61(40.6%)	89(59.4%)	
الجنس الاناث	32	47	0.8
العمر(سنة)	56	59	0.2
مدة الإصابة بالداء الكلوي(سنة)	3.9±0.4	3.1±0.3	0.04
مدة التحال الكلوي(سنة)	1.7±0.3	0.9±0.1	0.03
سبب الداء الكلوي			
ارتفاع التوتر الشرياني	26(42.6%)	38(42.7%)	0.7
الداء السكري	12(19.6%)	28(31.4%)	0.02
الكالسيوم	8.35±0.7	8.81±0.4	0.2
الالبومين	3.7±0.7	4.1±0.5	0.01
الخضاب	9.6±1.7	10.9±1.6	0.04

مناقشة النتائج:

- أظهرت النتائج وجود نسبة هامة للاضطرابات الدرقية لدى مرضى الداء الكلوي المزمن(40.6%).
- كان الاضطراب الوظيفي الأشيع من إجمالي عينة المرضى هو انخفاض FT3 (18%)، تلاه قصور الدرق بشكليه السرييري وتحت السرييري واللدان شكلا (16%) معاً، وفي النهاية فرط نشاط الدرق بشكليه واللدان شكلا (6.6%).

- نلاحظ من خلال النتائج وجود معدل انتشار مرتفع لقصور الدرق بشكله السريري وتحت السريري في الدرجات (4-5) حيث شكلا (21%) من إجمالي مرضى هذين الدرجتين مقارنة ب (6%) لدى مرضى الدرجة (3%). مما يدل أن انخفاض الرشح الكبي عامل خطورة لزيادة نسبة حدوث قصور الدرق.
- كما نلاحظ ازدياد حدوث متلازمة انخفاض T3 كلما ازدادت درجة الداء الكلوي حيث كانت النسبة الأكبر لدى مرضى التحال (24%) مقارنة بالدرجة (3%) والتي شكلت (14%). وهذا يدل على سوء الحالة الاستقلابية والتغذوية لدى مرضى التحال مقارنة بمرضى العلاج المحافظ.
- كانت عوامل الخطورة المتعلقة بوجود الاضطرابات الدرقية لدى مرضى الداء الكلوي المزمن هي:
 - مدة الإصابة بالداء الكلوي المزمن < 4 سنوات
 - مدة التحال < 18 شهر
 - الخضاب > 9.6 غ/دل
 - الألبومين > 3.7 غ/دل.
- ولم يتعلق وجود الاضطرابات الدرقية بعمر المريض أو جنسه أو بقيمة الكالسيوم أو وجود ارتفاع توتر شرياني أو داء سكري كسبب للداء الكلوي المزمن.

• بالمقارنة مع نتائج بعض الدراسات العالمية:

- 1- في دراسة أميركية [10] أجراها JOAN C. LO و آخرون (Kidney International, 2005) أظهرت وجود قصور درق سريري وتحت سريري بنسبة (21.7%) بالنسبة لمرضى الدرجة (3)، ونسبة (23%) بالنسبة لمرضى الدرجتين (4-5) مجتمعين.
- تتشابه هذه الدراسة مع دراستنا بالنسبة للدرجات (4-5) للداء الكلوي حيث كانت لدينا (21%)، لكنها تختلف عن دراستنا بالنسبة للدرجة (3) حيث بلغت النسبة لدينا (6%) .
- قد يعود الاختلاف لزيادة المجال العمري في الدراسة الأميركية عن دراستنا حيث تم إدخال الأشخاص < 12 سنة ، وقد تعود للاختلاف بطريقة حساب تصفية الكرياتينين حيث استخدمت لديهم معادلة:

Modification of Diet in Renal Disease(MDRD)

$$[GFR(mL/min/1.73m^2) = 186 \times (\text{serum creatinine}[mg/dL])^{-1.154} \times (\text{age years})^{-0.203} \times (0.742 \text{ if female}) \times (1.21 \text{ if African American})].$$

- 2- في دراسة صينية [6] أجراها Fan J و آخرون (Med Sci Monit. 2016) كانت نسبة قصور الدرق تحت السريري لدى مرضى الداء الكلوي المزمن درجة (3-4) مجتمعين (5.2%). في حين بلغت نسبة انخفاض T3 لديهم (56.6%).
- تتشابه هذه الدراسة مع دراستنا بنسبة مرضى قصور الدرق تحت السريري حيث بلغت لدينا (6%) في مجموع الدرجتين (3-4).
- تختلف عن دراستنا بنسبة انخفاض T3 حيث بلغت لدينا في هاتين الدرجتين (15%).
- قد يعود الاختلاف بأن السبب الرئيسي لحدوث الداء الكلوي في الدراسة الصينية كان التهاب الكبد والكلية، ومن المعروف أن الأمراض المفصلة للحالة الالتهابية والمناعية تنقص من تحول T4 لـ T3 وذلك بسبب تثبيط السيوكينات لأنزيم نازع اليود [13].

3- في دراسة إيرانية [12] أجراها Pakfetrat, M و آخرون (Hemodialysis) *International, 2016* لدى مرضى الداء الكلوي المعتمدين على التحال كان الاضطراب الدرقي الأشيع هو انخفاض T3 بنسبة (40%) من المرضى كما أظهرت وجود قصور الدرق بشكله السريري وتحت السريري لدى (18.6%) من المرضى.

- في دراستنا كانت نسبة مرضى قصور الدرق بشكله لدى مرضى التحال أعلى من الدراسة الإيرانية (22%)، بينما كان لدينا نسبة أقل من انخفاض T3 لدى المرضى (24%).
- في النهاية كانت المحددات الأهم لدراستنا هي الأخطاء الممكن حدوثها أثناء جمع عينة بول 24 ساعة مما يؤثر على حساب تصفية الكرياتينين. لكن بالمجمل فإن هذه الدراسة قد كشفت نسبة هامة من الاضطرابات الدرقيّة لدى مرضى غير معروفين بأي سوابق مرضية درقية وكانت تعزى أعراضهم لوجود الداء الكلوي المزمن.

الاستنتاجات والتوصيات:

- يوجد نسبة هامة من اضطراب الوظائف الدرقيّة لدى مرضى الداء الكلوي المزمن وهي تزداد بازدياد درجة الداء الكلوي المزمن.
- الاضطراب الأشيع كان انخفاض T3 تلاه قصور الدرق بشكله السريري وتحت السريري ثم فرط نشاط الدرق بشكله.
- من المفيد إجراء تحاليل الوظائف الدرقيّة لمرضى الداء الكلوي المزمن بشكل روتيني وخاصة من يمتلكون عوامل الخطورة التالية:
 - 1- الدرجة 4-5 للداء الكلوي المزمن.
 - 2- مدة الإصابة بالداء الكلوي < 4 سنوات.
 - 3- مدة التحال بالنسبة لمرضى التحال الدموي < 18 شهر.
 - 4- الخضاب > 9.5 غ/دل.
 - 5- الألبومين > 3.7 غ/دل .

المراجع

1. KAPTEIN EM. *Thyroid hormone metabolism and thyroid diseases in chronic renal failure*. Endocr Rev. Vol (1),1996;45-63.
2. RHEE CM, KALANTAR-ZADEH K, STREJA E, CARRERO JJ, MA JZ, LU JL, ET AL. *The relationship between thyroid function and estimated glomerular filtration rate in patients with chronic kidney disease*. Nephrol Dial Transplant. Vol(2),2015;282-7.
3. LO JC, CHERTOW GM, GO AS, HSU CY. *Increased prevalence of subclinical and clinical hypothyroidism in persons with chronic kidney disease*. Kidney Int. Vol(3), 2005; 1047-52.
4. CHONCHOL M, LIPPI G, SALVAGNO G, ZOPPINI G, MUGGEO M, TARGHER G. *Prevalence of subclinical hypothyroidism in patients with chronic kidney disease*. Clin J Am Soc Nephrol. Vol(3),No(5), 2008; 1296-300.

5. WIEDERKEHR MR, KALOGIROS J, KRAPF R. *Correction of metabolic acidosis improves thyroid and growth hormone axes in haemodialysis patients.* Nephrol Dial Transplant. Vol(19),2004; 1190–7.
6. FAN J, YAN P, WANG Y, SHEN B, DING F, LIU Y. *Prevalence and clinical significance of low T3 syndrome in non-dialysis patients with chronic kidney disease.* Med Sci Monit. 2016;1171–9.
- 7 . MEUWESE CL, DEKKERFW, LINDHOLM B, QURESHI AR, HEIMBURGE O, BARANY P, ET AL. *Baseline levels and trimestral variation of triiodothyronine and thyroxine and their association with mortality in maintenance hemodialysis patients.* Clin J Am Soc Nephrol. Vol(1), 2012; 131-8.
- 8 . HATAYA Y, IGARASHI S, YAMASHITA T, KOMATSU Y. *Thyroid hormone replacement therapy for primary hypothyroidism leads to significant improvement of renal function in chronic kidney disease patients.* Clin Exp Nephrol. Vol(4),2013; 525–31.
9. SHIN DH, LEE MJ, LEE HS, OH HJ, KO KI, KIM CH, ET AL. *Thyroid hormone replacement therapy attenuates the decline of renal function in chronic kidney disease patients with subclinical hypothyroidism.* Thyroid. Vol(6),2013; 654–61.
- 10 . LO JC, CHERTOW GM, GO AS, HSU CY. *Increased prevalence of subclinical and clinical hypothyroidism in persons with chronic kidney disease.* Kidney Int. Vol (3),2005; 1047–52.
- 11 . 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. Vol(4),2011; 305-12.
- 12 . PAKFETRAT, M., DABBAGHMANESH, M. H., KARIMI, Z., RASEKHI, A., MALEKMAKAN, L., & HOSSEIN NIKOO, M. *Prevalence of hypothyroidism and thyroid nodule in chronic hemodialysis Iranian patients.* Hemodialysis International Vol (21),No(1),2016; 84–89.
13. WAJNER SM, GOEMANN IM, BUENO AL, LARSEN PR, MAIA AL. *IL-6 promotes nonthyroidal illness syndrome by blocking thyroxine activation while promoting thyroid hormone inactivation in human cells.* J Clin Invest. Vol (121), 2011; 1834–1845.