



혈액투석 환자에서 갑상선 초음파의 추적

김현정^{1,2}, 김보라¹, 서영미³, 조윤영^{1,2}, 백종하⁴, 김경영⁴, 김수경^{1,2}, 우승훈^{2,5}, 정정화^{1,2}, 정재훈^{2,4}, 함종렬^{1,2}

¹경상대학교 의학전문대학원 내과학교실, ²경상대학교 건강과학연구원, ³경남과학기술대학교 간호학과, ⁴창원경상대학교병원 내분비내과, ⁵경상대학교 의학전문대학원 이비인후과학교실

Follow-up of thyroid ultrasonography in patients with hemodialysis

Hyun-Jung Kim^{1,2}, Bo Ra Kim¹, Yeong-Mi Seo³, Yoon Young Cho^{1,2}, Jong-Ha Baek⁴, Kyong Young Kim⁴, Soo-Kyung Kim^{1,2}, Seung-Hoon Woo^{2,5}, Jung Hwa Jung^{1,2}, Jaehoon Jung^{2,4}, Jong Ryeal Hahm^{1,2}

¹Department of Internal Medicine, Gyeongsang National University School of Medicine, Jinju; ²Institute of Health Sciences, Gyeongsang National University, Jinju; ³Department of Nursing, Gyeongnam National University of Science and Technology, Jinju; ⁴Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Gyeongsang National University Changwon Hospital, Changwon; ⁵Department of Otolaryngology, Gyeongsang National University School of Medicine, Jinju, Korea

Background: Chronic kidney disease is considered a risk factor for thyroid nodules as well as thyroid dysfunction such as hypothyroidism. Among patients on hemodialysis, we assessed the size of thyroid nodule and goiter at baseline and 1 year later with ultrasonography.

Methods: We prospectively selected 47 patients with hemodialysis at January 2012 and reviewed their medical records. We checked goiter and thyroid nodules at January 2012 and December 2012.

Results: In the hemodialysis patients (n=47), 24 patients (51.1%) had thyroid nodules and 33 patients (70.2%) had goiter at baseline. Parathyroid hormone (PTH) was higher in patients with thyroid nodules (204.4±102.9 vs. 129.9±93.6 pg/mL, $p=0.01$). Thyroid ultrasonography was conducted in 29 patients after 1 year. The thickness of the thyroid isthmus increased (2.8±1.6 vs. 3.2±1.9 mm, $p=0.003$), but the number of nodules did not change (1.2±1.9 vs. 1.4±2.0, $p=0.109$). PTH was associated with the enlargement of thyroid nodules significantly through logistic regression analysis.

Conclusion: Thyroid goiter and nodules in hemodialysis patients were more prevalent than in the general population. PTH influenced the production of thyroid nodules in hemodialysis patients. Regular examination with thyroid ultrasonography and thyroid function test should be considered in hemodialysis patients.

Keywords: Goiter; Hemodialysis; Thyroid nodule; Ultrasonography

Received: May 26, 2017, Revised: June 9, 2017
Accepted: June 12, 2017

Corresponding Author: Jong Ryeal Hahm, Department of Internal Medicine, Gyeongsang National University School of Medicine, 15 Jinju-daero 816beon-gil, Jinju 52727, Korea
Tel: +82-55-750-8875, Fax: +82-55-758-9122
E-mail: jrham@gnu.ac.kr

서론

갑상선호르몬은 콩팥 조직의 발달, 수분과 전해질의 항상성, 그리고 콩팥의 혈류 유지에 중요한 역할을 하고, 반면 콩팥은 갑상선호르몬의 대사 및 제거에 관여하여 갑상선과 콩팥은 상호 밀접한 관계를 보이고 있다[1,2]. 콩팥기능 장애를 동반한 경우 갑상선호르몬의 합성과 대사, 그리고 배설에

이상을 초래하여 갑상선의 기능에 직접 영향을 끼칠 뿐 아니라, 갑상선호르몬 농도 변화를 초래할 수 있다. 실제로 만성 콩팥질환에 동반되는 다양한 내분비 및 대사장애 중 불현성 갑상선기능저하증 등의 갑상선 기능 이상은 흔히 발견되는 소견이다. 특히, 말기콩팥질환 환자를 대상으로 경부 초음파 검사를 실시한 연구에서, 갑상선 결절의 빈도가 정상 대조군에 비해 2-6배 더 높았으며, 여자, 나이가 많을수록, 혈액투석 기간이 길수록 그 빈도는 증가하였다[3]. 혈액투석 환자에서의 갑상선종의 빈도 역시 정상 대조군과 비교하여 여자, 고령의 환자군에서 유병률이 더 높은 양상을 보였다[4,5]. 그러나 대부분의 연구가 연구자에 따라 다양한 결과와 갑상선종의 빈도 차이를 보였고 대조군 수가 적었으며, 또한 지금까지 말기 콩팥질환 환자를 대상으로 추적 관찰한 연구는 없는 상태이다.

본 연구에서는 말기콩팥질환으로 혈액투석 중인 환자들을 대상으로 갑상선 초음파를 시행하여 갑상선종과 결절의 빈도를 확인하고, 갑상선종과 결절 발생과 관련된 임상 인자들을 건강인들과 비교하여 분석하고자 하였다. 또한 1년 후 추적 갑상선 초음파 검사를 시행하여 갑상선종 및 결절의 크기 변화를 추적 관찰하여 변화에 영향을 주는 인자를 분석해 보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 연구 대상

2012년 1월부터 2012년 12월까지 경상대학교병원에서 말기콩팥질환으로 혈액투석 중인 환자 123명 중 연구 등록에 동의한 47명을 대상으로 하였다. 같은 기간 동안 경상대학교병원 종합검진센터를 통하여 건강검진을 시행한 3,411명 중 30-75세이고 특별한 질환이 없는 건강한 사람 1,076명을 대상으로 갑상선 결절의 빈도를 관찰하였다.

2. 갑상선종 및 결절 측정

혈액투석 중인 환자들을 대상으로 연구에 대해서 설명 후 참여에 동의한 경우 음주력과 흡연 여부, 기존 복용 약물 및 기저질환에 대한 설문 조사를 시행하였다. 누워있는 상태에서 어깨 아래에 베개를 받힌 후 목을 과신전 시키고 갑상선 초음파 Philips EPIQ7 (Philips Healthcare, Bothell, WA, USA)을 이용해 갑상선 결절의 유무를 확인하였다. 건강검진에서

도 동일한 방법으로 초음파 검사가 시행되었다. 추가로 혈액투석 환자를 대상으로 갑상선종의 유무를 확인하기 위해 갑상선 협부와 횡단면 두께를 재서, 각각 4 mm 이상이거나 또는 13 mm 이상인 경우 갑상선종이 있는 것으로 정의하였다. 갑상선의 부피(μL)는 가로 \times 세로 \times 높이 $\times 0.524$ 로 계산하였다. 1년 후 추적 초음파 추적검사에 참여한 29명을 대상으로 갑상선 결절 및 갑상선 부피 변화를 관찰하였다.

3. 통계 및 분석

자료의 통계학적 비교분석은 SPSS 18판(PWSA Statistics 18; SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하였다. 연속형 변수들의 비교 분석을 위해서 모수검정은 독립 t-검정을 이용하였고, 비모수검정은 Mann Whitney U 검정을 이용하였으며, 명목변수의 비교 분석을 위해 카이 제곱 검정을 사용하였다. p 값이 0.05 미만인 경우에 통계적으로 유의미한 관계가 있는 것으로 정의하였고, 자료는 평균 \pm 표준편차 또는 중앙값(사분위수)으로 표시하였다.

결 과

혈액투석 환자 47명 중 여자는 19명(40.42%), 평균 연령은 57.7세였으며, 평균 투석 기간은 4.76년이었다.

47명의 혈액투석 환자 중 24명(51.1%)에서 갑상선 결절이 확인되었고, 갑상선종이 확인된 환자는 33명(70.2%)이었다. 갑상선 협부 두께가 4 mm 이상인 환자는 8명, 갑상선 한쪽엽의 횡단면 두께가 13 mm 이상인 환자는 31명으로 두 가지 조건을 모두 만족하는 환자는 6명이었다. 갑상선종이 있는 투석 환자와 없는 투석 환자 사이에는 나이 및 성별, 혈액투석 기간을 비롯한 임상 지표에서 의미 있는 차이는 없었다 (Table 1). 한편 갑상선 결절과 관련하여 부갑상선호르몬 (parathyroid hormone, PTH) 값이 높을수록 갑상선 결절 빈도가 더 높았고, 혈액투석 기간 및 혈청 칼슘과 혈청 인의 값으로 보정하였을 때도 PTH 값이 높을수록 갑상선 결절의 빈도가 더 높았다(Table 2).

기저 갑상선 초음파 검사를 받았던 투석 환자 중에서 1년 뒤 추적 관찰이 가능했던 29명을 상대로 추적 갑상선 초음파를 시행하였다. 기저 갑상선 초음파 검사와 비교하여 1년 뒤 추적 관찰하였을 때 결절의 개수와 결절의 부피는 의미 있게 변하지 않았지만, 갑상선 협부의 두께와 갑상선 한쪽엽의 횡단면 두께는 의미 있게 증가하였다(Table 3). 갑상선

종의 크기 증가와 나이, 성별, 체질량 지수, 투석 유지기간 및 기저 PTH 농도 등은 모두 연관성이 관찰되지 않았다 (Table 4). 하지만, 갑상선 결절의 크기가 증가한 경우는 갑상선 결절이 없거나 크기가 증가하지 않은 환자들과 비교하

Table 1. Baseline characteristics classified by baseline goiter in patients with hemodialysis

	Goiter (+) n=33	Goiter (-) n=14	p-value
Age, years	58±12	58±9	0.81
Sex, male/female	13/20	6/8	1.00
BMI, kg/m ²	21.4±2.4	21.5±3.5	0.95
Duration of dialysis, years	6 (1-8)	3.5 (2.0-5.3)	0.57
Hemoglobin, mg/dL	10.6 (9.9-11.0)	10.0 (9.1-10.9)	0.12
PTH, pg/mL	180.4±105.2	138.6±100.0	0.21
Thyroid volume, μ L	5,085±2,057	3,678±1,581	0.06
No. of thyroid nodules	1 (0-2)	0 (0-2)	0.18

Values are presented as mean±standard deviation, median (interquartile ranges), or number (%).

BMI, body mass index; PTH, parathyroid hormone.

Table 2. Baseline characteristics classified by baseline thyroid nodules in patients with hemodialysis

	Nodule (+) n=24	Nodule (-) n=23	p-value
Age, years	58±13	58±9	0.96
Sex, male/female	11/13	17/6	0.08
BMI, kg/m ²	20.7±2.0	22.2±3.2	0.07
Duration of dialysis, years	5.8±4.8	3.9±2.9	0.12
Hemoglobin, mg/dL	10.4±0.9	10.5±1.5	0.86
PTH, pg/mL	204.4±102.9	129.9±93.6	0.01 ^{a)}
Thyroid volume, μ L	4,864±1,884	4,396±2,200	0.51
No. of thyroid nodules	1.2±1.9	0.0	<0.001 ^{a)}

Values are presented as mean±standard deviation or number (%).

BMI, body mass index; PTH, parathyroid hormone.

^{a)}p<0.05

Table 3. Change of thyroid ultrasonography findings after 1-year follow-up in patients with hemodialysis

Parameter	Baseline	Follow-up	p-value
Thyroid volume, μ L	4,400.7±1,866.7	4,629.9±1,868.7	0.187
Thyroid width of one side, mm	14.0±2.7	15.4±3.7	0.007 ^{a)}
Isthmus thickness, mm	2.8±1.6	3.2±1.9	0.003 ^{a)}
No. of thyroid nodules	1.2±1.9	1.4±2.0	0.109
Volume of thyroid nodules, μ L	178.3±493.6	290.0±859.0	0.114

^{a)}p<0.05

였을 때, 나이, 체질량 지수, 투석 유지기간, 헤모글로빈 농도는 관련이 없었지만, 여성과 기저 PTH가 높은 경우 갑상선결절의 증가와 연관성이 있음이 관찰되었다(Table 5).

같은 기간 동안 경상대학교병원 종합검진센터를 통하여 갑상선초음파를 포함한 건강검진을 시행한 3,411명 중 30-75세이며, 기저질환이 없는 건강한 사람 1,076명의 의무 기록을 조사한 결과 279명(25.9%)에서 갑상선 결절이 관찰되었으며, 혈액투석 환자군과 마찬가지로 여자에서 유의하게 그 빈도가 더 높았다(38.7% vs. 22.1%, p<0.05). 혈액투석환자와 건강검진자의 갑상선결절의 유병률을 비교하였을 때, 혈액투석환자에서 유병률이 각각 여자에서 3.4배, 남자에서 2.3배로 높았다(Table 6).

Table 4. Risk factors associated with increased goiter after 1-year follow-up in patients with hemodialysis (n=29)

Risk factors	Exp (B)	95% CIs	p-value
Age	0.967	0.900-1.040	0.366
Gender (female)	1.376	0.161-3.281	0.679
BMI	0.910	0.712-1.162	0.450
Duration of dialysis	0.919	0.760-1.109	0.378
Hemoglobin	2.652	0.894-7.873	0.079
PTH	1.003	0.996-1.002	0.373

CI, confidence interval; BMI, body mass index; PTH, parathyroid hormone.

Table 5. Risk factors associated with increased sized of thyroid nodules after 1-year follow-up in patients with hemodialysis

Risk factors	Exp (B)	95% CIs	p-value
Age	1.021	0.952-1.094	0.566
Gender (female)	4.196	1.076-27.439	0.041 ^{a)}
BMI	0.837	0.634-1.105	0.209
Duration of dialysis	1.139	0.940-1.380	0.184
Hemoglobin	0.906	0.500-1.640	0.743
PTH	1.011	1.002-1.019	0.011 ^{a)}

CI, confidence interval; BMI, body mass index; PTH, parathyroid hormone.

^{a)}p<0.05

Table 6. Odds ratio of thyroid nodules in hemodialysis patients compared with general population

	Thyroid nodules/total, no (%)		OR	95% CI	p-value
	Hemodialysis	General population			
Female	13/19 (68.4)	96/248 (38.7)	3.431	1.262-9.330	0.011 ^{a)}
Male	11/28 (39.3)	183/828 (22.1)	2.281	1.050-4.952	0.032 ^{a)}
Total	24/47 (51.1)	279/1,076 (25.9)			

OR, odds ratio; CI, confidence interval.

^{a)}p<0.05.

Table 7. Risk factors associated with the prevalence of thyroid nodule in general population

Risk factors	Exp (B)	95% CIs	p-value
Sex (female)	4.38	2.53-7.58	<0.001 ^{a)}
Age	1.06	1.04-1.08	<0.001 ^{a)}
BMI	1.01	0.97-1.05	0.670
Alcohol	1.15	0.82-1.60	0.416
Smoking	1.47	0.95-2.27	0.085

CI, confidence interval; BMI, body mass index.

^{a)}p<0.05.

건강한 사람에서는 여성과 고령에서 갑상선 결절의 유병률이 높음을 확인할 수 있었다. 하지만 체질량지수, 음주 여부와 흡연 여부는 갑상선 결절의 유무와 연관이 없었다(Table 7).

고 찰

말기콩팥질환으로 혈액투석 중인 사람들을 대상으로 갑상선 결절의 빈도를, 건강검진을 통하여 갑상선 초음파 검사를 시행한 건강한 사람에서 갑상선 결절의 빈도와 비교한 결과 그 유병률은 각각 51.1%와 25.9%로 유의한 차이를 보였다. Sanai 연구에서는 혈액투석하는 환자와 일반인 대조군의 갑상선결절 유병률이 각각 59.4%와 21%로 차이가 있음을 보고하였다[6]. Kaptein 등은 혈액투석 하는 사람의 갑상선결절 빈도가 대조군 보다 6.6배(43% vs. 6.5%) 더 높다고 보고하였다[7]. 연구자마다 다양한 결과를 보이는 이유는 지역과 인종 및 대상자의 성별과 나이의 차이 뿐 아니라, 초음파 기기의 민감도, 그리고 검사자의 경험이나 기술 등의 차이에서 기인한 것으로 생각되나 전반적으로 말기콩팥병증으로 투석 중인 사람에서 갑상선결절의 빈도는 정상인에 비해 증가하는 양상을 보인다.

본 연구에서는 투석환자를 대상으로 갑상선종에 대해서도 관찰하였는데 47명의 혈액투석환자 중 갑상선종이 발견된 사람은 33명으로 70.2%였다. 혈액투석을 시행하는 53명의 환자를 대상으로 한 다른 연구에서도 갑상선종은 31명(58.0%)으로 높게 측정되었다[5,8]. 본 연구에서는 갑상선종이 발견된 사람은 그렇지 않은 사람과 비교할 때 투석기간이나 혈색소, 그리고 남녀 간의 빈도 차이는 없었다. 이러한 결과는 Hegedus 등이 투석기간이 길수록 갑상선 결절의 빈도가 증가한다는 보고와[3], Lin 등이 복막투석 중인 사람에서 투석 기간이 길수록 남성보다 여성에서 갑상선종을 많이 관찰하였던 보고[9], 혈색소 <12.5 g/dL인 사람에서 갑상선종의 유병률이 빈혈이 없는 환자보다 높았다는 보고[8]들과는 차이가 있어 좀

더 많은 수의 다양한 투석 집단을 대상으로 추가적인 연구가 필요할 것으로 사료되었다.

혈액투석 환자에서 갑상선결절 및 갑상선종의 유병률이 높은 이유는 명확히 알려져 있지는 않지만, 콩팥에서 요오드의 배설이 원활하지 않아 요오드가 과도하게 축적되고, 또한 혈청 내 무기 요오드 농도가 높아 갑상선호르몬 생성을 저해하기 때문이라 추정된다[10]. 또한 혈액투석 환자에서 갑상선호르몬을 분비하는 능력과 갑상선호르몬을 비축하는 능력의 부족으로 말초조직의 호르몬 요구량을 충족시키지 못하여, 갑상선 자극 호르몬 분비가 증가하게 되는 것 또한, 갑상선결절 및 갑상선종의 유병률을 높이는 요인이라 추정된다[4].

혈액투석 환자에서 갑상선 결절이 있는 군에서 부갑상선호르몬이 높게 측정되었는데, 갑상선질환과 부갑상선기능항진증의 관계는 갑상선질환으로 초음파를 시행하는 환자에서 일차성 부갑상선항진증이 자주 병발한다는 보고와[11] 부갑상선항진증으로 수술을 위해 시행한 초음파에서 갑상선질환이 자주 병발한다는 보고에서 알 수 있다[12-14].

Dell'Erba 등은 일차성 부갑상선항진증에서 갑상선질환이 51.5%, 이차성 부갑상선항진증에서 39.0%에서 병발하며, 여성에서 남성보다 더 호발하는 것으로 보고하였다[13].

2004년 Jung 등은 이차성 부갑상선항진증으로 수술을 시행하는 환자 중 38.5%에서 갑상선결절이 동반되었으며, 이 경우 일반인에 비해서 갑상선암의 비율이 높았음을 보고하였다[15].

두 질환이 병발하는 기전으로는 일차성 부갑상선항진증에서는 방사선노출력과 연관이 있다는 보고와 고칼슘혈증에 의한 고칼시토닌 혈증이 원인으로 보고되고 있다[16]. 이차성 부갑상선항진증에서는 신기능부전에 의한 요독증 및 면역억제 등의 가설이 제시되고 있다[12,17].

Burmeister 등은 부갑상선항진증의 원인에 따라 일차성, 이차성, 삼차성을 나누어 갑상선질환의 유병률을 조사했는데, 원인에 따른 빈도는 유의한 차이가 없음을 보고하여 부갑상선항진증 자체에 의한 가능성을 제시하였고, 두경부 방사선조사병력, 중앙유전자와 성장인자의 영향을 가능성 있는 원인으로 제시하였으며, 우연히 공존할 가능성도 배제할 수 없다고 보았다[12].

본 연구에서도 갑상선 결절군에서 부갑상선호르몬 검사의 평균이 결절이 없는 군보다 높았으며, 결절의 크기 증가에도 의미있는 위험인자로 확인되었다. 하지만, 이차성부갑상선항진증에서 부갑상선호르몬이 일차성보다 다섯 배 높음에도 갑상선 결절은 일차성에서 더 많이 보고되고 있는 것은[13]

부갑상선호르몬 외에 다른 원인이 더 있음을 시사한다고 생각된다.

건강검진자를 대상으로 흡연 여부가 갑상선 결절 및 갑상선의 부피에 영향을 미치는지 살펴 본 Karatoprak의 연구와 마찬가지로[18], 본 연구에서도 흡연은 갑상선 결절 유병률과 부피에 유의한 상관관계가 없음을 확인하였다. 또한, 본 연구에서는 알코올 섭취 역시 결절과 부피에 유의한 영향을 끼치지 않았다. 이는 Knudsen의 연구 결과와는 대조적인 결론으로 그의 연구에서는 비음주자와 비교 시 중등도 알코올 섭취자(8-28잔/주[여성], 8-42잔/주[남성])는 결절의 교차비가 0.64 (95% CI, 0.42-0.96), 고도의 알코올 섭취자(>28/42잔/주)는 결절의 교차비가 0.41 (95% CI, 0.12-1.37) 로 확인되었다[19]. 하지만, 본 연구는 대상 환자 수가 적었고, 투석 중인 환자의 알코올 섭취 여부에 대한 대면 조사에서 부정확한 응답이 되었을 가능성이 있다.

본 연구는 혈액투석 중인 사람들을 대상으로 갑상선 결절과 부피를 1년 뒤 추적 관찰한 첫 연구라는 의미는 있으나 몇 가지 제한점을 가지고 있다. 첫째, 연구에 등록된 환자 수가 적고 대상자의 나이가 비교적 많았다. 둘째, 갑상선 기능 상태와 부갑상선호르몬 추적검사를 평가하지 않았으며 셋째, 혈액투석 환자와 건강검진에서 초음파를 시행한 의사가 달랐다는 점 등이다. 이러한 점을 고려하여 향후 갑상선 기능을 평가하고 나이와 연령을 고려한 좀 더 많은 사람을 대상으로 한 추가 연구가 필요할 것으로 사료된다.

혈액투석 중인 사람들을 대상으로 갑상선 결절과 갑상선종의 여부를 관찰한 본 연구 결과, 혈액투석 환자에서 갑상선 결절과 갑상선종이 검진자들에 비해 높은 유병률을 보였고, 1년 후 추적검사 결과 갑상선 크기 역시 증가함을 알 수 있었다. 또한, 부갑상선호르몬 증가증이 갑상선 결절의 높은 유병률과 영향을 미치는 인자였다. 혈액투석 중인 사람에서 갑상선 기능 이상뿐 아니라, 갑상선 초음파 검사에서 갑상선 결절과 갑상선종이 흔히 관찰될 수 있음을 주지하는 것은 임상적으로 의미가 있을 것으로 사료된다. 추후 이들 환자에서 갑상선 결절과 크기 변화에 대한 발생 기전과 병기 3 이하의 만성콩팥질환 환자를 대상으로 갑상선 내 병변의 빈도 등에 대한 추가적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

ACKNOWLEDGMENT

This study was supported by the Basic Science Research Program through the National Research Foundation (NRF)

of Korea funded by the Ministry of Science, ICT and Future Planning (NRF-2015R1A5A2008833) and by Development Fund Foundation, Gyeongsang National University, May 2015.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare that they have no financial conflicts of interest.

ORCID

Hyun-Jung Kim, <https://orcid.org/0000-0001-5883-4735>
 Bo Ra Kim, <https://orcid.org/0000-0002-2820-7463>
 Kyong Young Kim, <https://orcid.org/0000-0002-7709-1284>
 Soo Kyoung Kim, <https://orcid.org/0000-0003-1810-7642>
 Jung Hwa Jung, <https://orcid.org/0000-0001-6285-8262>
 Jaehoon Jung, <https://orcid.org/0000-0001-6550-139X>
 Jong Ryeal Hahm, <https://orcid.org/0000-0003-4785-7119>

REFERENCES

1. Kaptein EM, Feinstein EI, Massry SG. Thyroid hormone metabolism in renal diseases. *Contrib Nephrol* 1982;33:122-35.
2. Kaptein EM, Quion-Verde H, Chooljian CJ, Tang WW, Friedman PE, Rodriguez HJ, et al. The thyroid in end-stage renal disease. *Medicine (Baltimore)* 1988;67:187-97.
3. Hegedüs L, Andersen JR, Poulsen LR, Perrild H, Holm B, Gundtoft E, et al. Thyroid gland volume and serum concentrations of thyroid hormones in chronic renal failure. *Nephron* 1985;40:171-4.
4. Lin CC, Chen TW, Ng YY, Chou YH, Yang WC. Thyroid dysfunction and nodular goiter in hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 1998;18:516-21.
5. Ramirez G, Jubiz W, Gutch CF, Bloomer HA, Siegler R, Kolff WJ. Thyroid abnormalities in renal failure. A study of 53 patients on chronic hemodialysis. *Ann Intern Med* 1973;79:500-4.
6. Sanai T, Okamura K, Inoue T, Abe T, Tsuruya K, Node K. Ultrasonographic detection of thyroid nodules in hemodialysis patients in Japan. *Ther Apher Dial* 2010;14:323-7.
7. Kaptein EM, Quion-Verde H, Massry SG. Hemodynamic effects of thyroid hormone. *Contrib Nephrol* 1984;41:151-9.
8. Jusufovic S, Hodzic E, Halilcevic A. Role of renal anemia in the functional, morphological and autoimmune thyroid disorders in patients on chronic hemodialysis. *Med Arh* 2011; 65:228-32.
9. Lin CC, Yang WC, Ng YY, Chou YH, Tarng DC, Chen TW. Association of anion gap with thyroid dysfunction and nodular goiter in CAPD patients. *Perit Dial Int* 2002;22:394-9.

10. Jusufovic S, Hodzic E. Role of chronic hemodialysis in thyroid gland morphology disorders. *Med Arh* 2011;65:327-9.
11. Murray SE, Sippel RS, Chen H. Incidence of concomitant hyperparathyroidism in patients with thyroid disease requiring surgery. *J Surg Res* 2012;178:264-7.
12. Burmeister LA, Sandberg M, Carty SE, Watson CG. Thyroid carcinoma found at parathyroidectomy: association with primary, secondary, and tertiary hyperparathyroidism. *Cancer* 1997;79:1611-6.
13. dell'Erba L, Baldari S, Borsato N, Bruno G, Calò-Gabrieli G, Carletto M, et al. Retrospective analysis of the association of nodular goiter with primary and secondary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol* 2001;145:429-34.
14. Arciero CA, Shiue ZS, Gates JD, Peoples GE, Dackiw AP, Tufano RP, et al. Preoperative thyroid ultrasound is indicated in patients undergoing parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. *J Cancer* 2012;3:1-6.
15. Jung EJ, Yoon JH, Nam KH, Chang HS, Park CS. Thyroid nodules in patients with secondary hyperparathyroidism. *Korean J Endocr Surg* 2004;4:48-50. Korean.
16. Taylor S. Calcium as a goitrogen. *J Clin Endocrinol Metab* 1954;14:1412-22.
17. Lever EG, Refetoff S, Straus FH 2nd, Nguyen M, Kaplan EL. Coexisting thyroid and parathyroid disease--are they related? *Surgery* 1983;94:893-900.
18. Karatoprak C, Kartal I, Kayatas K, Ozdemir A, Yolbas S, Meric K, et al. Does smoking affect thyroid gland enlargement and nodule formation in iodine-sufficient regions? *Ann Endocrinol (Paris)* 2012;73:542-5.
19. Knudsen N, Bülow I, Laurberg P, Perrild H, Ovesen L, Jørgensen T. Alcohol consumption is associated with reduced prevalence of goitre and solitary thyroid nodules. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;55:41-6.