



Original Research / Özgün Araştırma

# Serum Magnezyum Seviyesinin Tiroid Fonksiyonları Üzerine Etkisi

## The Effect of Serum Magnesium Level on Thyroid Functions

Semih KALYON

### ÖZET

**Giriş:** Tiroid bezinden salgılanan tiroid hormonları vücudun tüm sistemleri üzerine etkilidir. Magnezyum çoğu enzimin kofaktörü olup önemli bir katyondur. Tiroid hormonları ile magnezyum ilişkisi günümüzde halen gizemini korumaktadır. Sunulan bu çalışmada magnezyum ile tiroid stimüle edici hormon (TSH) ve serbest tiroksin (sT4) ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır. **Yöntem:** Bu araştırma Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi Dahiliye Polikliniğine herhangi bir sebeple başvuran ve serum magnezyum seviyesi ile tiroid fonksiyon testleri çalışılmış hastaları kapsayan retrospektif bir çalışma olarak planlanmıştır. Araştırma kapsamında bilgi işlem birimi aracılığıyla hastane veri sistemindeki kayıtlar kullanılarak 01.10.2018-01.10.2020 tarihleri arasında dahiliye polikliniğine başvuran hastaların dosyaları incelendi. Araştırmaya alınma kriterlerine uyan 18 yaş üzerindeki 2704 hasta ile çalışma tamamlandı. **Bulgular:** Katılımcıların %76'sı (n=2061) kadın, %24'ü (n=643) erkek olup, yaş ortalamaları 43,31±15,34 (min=18, max=95) yaş idi. Erkek cinsiyette serum magnezyum değeri (p<0,001), serbest T4 (p=0,021) kadın cinsiyetten istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti. TSH değeri ise kadınlarda erkeklerden (p=0,004) istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti. Serum magnezyum değeri ile TSH arasında korelasyon yok iken (r=0,028, p=0,139), serbest T4 arasında negatif yönde zayıf güçte önemli bir ilişki var idi (r=-0,052, p=0,006). Serbest T4 ile TSH arasında negatif yönde orta güçte önemli bir korelasyon tespit edildi (r=-0,273\*\*, p<0,001). **Sonuç:** Bu çalışmanın iki sonucu vardır. Birincisi; kadın hipotiroidik hastalarda serum magnezyum düzeyi mutlaka bakılmalıdır. İkincisi; hipertiroidi hastası olmayan çalışma grubumuzda magnezyum düzeyi ile sT4 düzeyi arasında saptadığımız negatif yöndeki ilişki bize magnezyum düzeyi arttıkça sT4 düzeyinin düştüğünü gösterir. Bu durum magnezyumun sT4'ün yıkımında rol oynayabileceğini muhtemelen de deiyodinaz enzim aktivitesini artırdığı olasılığını düşündürmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Magnezyum, tiroid, serbest tiroksin, tiroid stimüle edici hormon.

### ABSTRACT

**Introduction:** Thyroid hormones secreted from the thyroid gland are effective on all systems of the body. Magnesium, an important cation, is the cofactor of most of the enzymes. The relationship between thyroid hormones and magnesium remains a mystery today. This study aims to investigate the relationship between serum magnesium and thyroid-stimulating hormone (TSH) and free thyroxine (fT4) levels. **Method:** This retrospective study was conducted on patients who applied to the Internal Medicine Outpatient Clinic of Cemil Taşcıoğlu City Hospital for any reason and whose serum magnesium level and thyroid function tests were evaluated. The hospital records of the patients who applied to the internal medicine outpatient clinic between 01.10.2018 and 01.10.2020 were examined. The study was accomplished with 2704 patients over the age of 18 who met the inclusion criteria. **Results:** Of the participants, 76% (n=2061) were female, 24% (n = 643) were male, and their average age was 43.31 ± 15.34 (min = 18, max = 95) years. Serum magnesium (p <0.001) and free T4 (p = 0.021) levels in male patients were statistically significantly higher than the female patients. TSH values were statistically significantly higher in females than males (p = 0.004). While there was not any correlation between serum magnesium and TSH levels (r = 0.028, p = 0.139), there was a weak negative correlation between magnesium and fT4 levels (r = -0.052, p = 0.006). A moderate negative correlation was found between fT4 and TSH levels (r = -0.273 \*\*, p <0.001). **Conclusion:** This study has two conclusions. First; serum magnesium level should be measured in women with hypothyroidism. Second; the negative relationship found between magnesium and fT4 levels in our study group without hyperthyroidism shows us that as the magnesium level increases, the fT4 level decreases. This suggests the possibility that magnesium may play a role in the clearance of fT4 and possibly increase the deiodinase enzyme activity.

**Key Words:** Magnesium, thyroid, free thyroxine, thyroid stimulating hormone

Received / Geliştirilme Tarihi: 18.05.2021, Accepted / Kabul tarihi: 10.07.2021

Prof.Dr.Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Şişli/İstanbul/Türkiye. semihkalyon@hotmail.com, ORCID ID: 0000-0003-4207-0800

\*Address for Correspondence / Yazışma Adresi: Semih Kalyon, Prof.Dr.Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Şişli/İstanbul/Türkiye.

E-mail: semihkalyon@hotmail.com

Tel: 05324718346

Kalyon S. Serum Magnezyum Seviyesinin Tiroid Fonksiyonları Üzerine Etkisi. TJFMPC, 2021;15(3): 576-580.

DOI: 10.21763/tjfm.938854

## 1. GİRİŞ

Tiroid bezi, kahverengi renkte, sert kıvamlı, trakeanın hemen önünde sağ ve sol loblar, istmus ve bazen de tiroglossal duktusun bir kalıntısı olan piramidal lobdan oluşan 15-20 gr ağırlığında olan endokrin bir bezdir. Tiroid bezi tiroid hormonlarını (T3 ve T4) üretir, depolar ve salgılar. Bu hormonlar dolaşımında proteinlere bağlı halde bulunurlar.<sup>1</sup> Az miktarda bulunan serbest formları ise biyolojik olarak aktif olan formlarıdır (sT3, sT4). Vücuttaki tiroid hormonlarının düzeyi hipofizden salınan tiroid stimulan hormon (TSH) tarafından kontrol edilir. Tiroid hormonları sayesinde tiroid bezi, tüm vücut fonksiyonları için gerekli tüm sistemler üzerine etkileri olabilen adeta bir orkestra şefidir. Tiroid bezinin yavaş veya hızlı çalışmasında farklı klinik hastalıklar ortaya çıkar.<sup>1,2</sup>

Magnezyum birçok enzimin kofaktörüdür ve vücutta en fazla bulunan 4. katyondur.<sup>1</sup> Hücrel oksidatif stres ve inflamatuvar reaksiyonlarda rol oynar. Magnezyum eksikliği birçok kronik hastalık ile ilişkilidir. İnsülin direnci, tip 2 diyabetes mellitus, metabolik sendrom, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar, inme, migren, dikkat bozukluğu, astım, Alzheimer hastalığı bunlardan birkaçıdır.<sup>2-4</sup> Vücut fonksiyonlarında birçok rolü olan magnezyumun tiroid hormon sentezi ile olan ilişkisi çok açık değildir.

Magnezyumun tiroid hastalıkları ve tiroid fonksiyonları ve magnezyum seviyesi ile ilgili literatürde hem az sayıda, hem de farklı sonuçlanmış birkaç çalışma vardır. İmmunmodulator özelliklere de sahip magnezyum ile tiroid bezi fonksiyonları arasındaki olası ilişki günümüzde halen tam olarak aydınlatılamamıştır. Sunulan bu çalışmada serum magnezyum seviyesi ile tiroid hormonları arasındaki ilişkinin incelemesi amaçlanmıştır

## 2. YÖNTEM

### 2.1 Araştırmanın tipi, zamanı ve evreni

Bu araştırma Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi Dahiliye Polikliniğine herhangi bir sebeple başvuran ve kan magnezyum seviyesi ile tiroid fonksiyon testleri çalışılmış hastaları kapsayan retrospektif bir çalışma olarak planlanmıştır. Araştırma kapsamında bilgi işlem birimi aracılığıyla hastane veri sistemindeki kayıtlar kullanılarak 01.10.2018-01.10.2020 tarihleri arasında dahiliye polikliniğine başvuran hastaların dosyaları incelendi.

### 2.2 Dışlanma Kriterleri

Araştırma kapsamında çalışmaya dahil edilmeme kriterleri aşağıdaki gibidir:

1. 18 yaş altı kişiler
2. Gebeler
3. Emziren kadınlar
4. Psikiyatrik tanısı olanlar
5. Kronik böbrek yetmezliği,
6. Hipertiroidi,
7. Hipoparatiroidi, hiperparatiroidi,
8. Siroz ve karaciğer hastalığı olanlar
9. Malignite tanısı almış olanlar

### 2.3 Etik Kurul Onayı

Çalışmaya başlamadan önce Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi Etik Kurulundan 05.04.2021 tarih ve 152 sayı numarası ile etik kurul onayı alındı.

### 2.4 Verilerin Toplanması

Bu çalışmada retrospektif olarak 7052 hasta verisi tarandı. Herhangi bir sebeple serum magnezyum, sT4, TSH bakılmış hastalar listelendi. Daha sonra çalışmaya alınma kriterlerine uyan 2831 hasta ikinci bir değerlendirmeye alındı. Tanısı olmasa bile ALT değeri normalin 2 katından fazla olanlar, AKŞ 70 mg/dl nin altında olanlar veya 100 mg/dl'nin üzerinde olanlar, kreatinin değerleri 1,1 mg/dl'nin üzerinde olanlar, tiroid hormonu, antitiroid ilaç veya magnezyum desteği almış olanlar da çalışmadan çıkarıldı. Böylece çalışma geriye kalan 2704 hasta ile tamamlandı. Dosyalardan elde edilen sosyodemografik özellikleri, laboratuvar bulguları yeni bir bilgi formuna kaydedildi. Katılımcılar 18-28 yaş, 29-39 yaş, 40-50 yaş, 51-61 yaş ve 62 yaş üzeri olmak üzere beş yaş grubuna ayrıldı.

### 2.5 Laboratuvar değerlendirme

Serum glukoz, kreatinin, ALT ve magnezyum testleri hastanemiz biyokimya laboratuvarında kolorimetrik metodla "autoanalyzer Beckman Coulter Brand, AU5800, USA" cihazı ile, t4-TSH testi ise "autoanalyzer Beckman Coulter Brand, DXI800, USA" ile kemilüminesans immunassay metodu ile çalışılmıştır. Magnezyum için 1,8-2,6 mg/dl, sT4 için 9,3-17 ng/L ve TSH için 0,34-5,60 mU/L değerleri normal sınırlar olarak alınmıştır.

### 2.6 Verilerin istatistiksel analizi

Çalışmadan elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için Statistical Package for Social Sciences (SPSS) versiyon 21.0 istatistik paket programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiklerin değerlendirilmesinde sayı, yüzde, ortalama ve standart sapma kullanıldı. Verilerin

normal dağılıma uygunluğuna bakmak için Shapiro Wilk ve Kolmogorov Smirnov testleri uygulandı. Kategorik verilerin istatistiksel analizi için Ki kare testi, nicel verilerin istatistiksel analizi için ise normal dağılıma uyan verilerde ikili gruplarda bağımsız t testi, üç ve daha fazla olan gruplarda One Way ANOVA testi (post hoc Tukey test) kullanıldı. Korelasyon analizi için Pearson korelasyon testi yapıldı. İstatistiksel olarak farkın önemliliği  $p < 0,05$  olarak kabul edildi.

### 3. BULGULAR:

Bu çalışma toplam 2704 hasta ile yapılmış olup, %76'sı (n=2061) kadın, %24'ü (n=643) erkek idi. Katılımcıların yaş ortalaması  $43,31 \pm 15,34$  (min=18,

max=95) yaş idi. Laboratuvar değerleri ortalaması ise sırasıyla; serum magnezyum ortalama değeri  $1,98 \pm 0,16$  mg/dl, sT4  $8,61 \pm 1,36$  ng/ml, TSH  $2,75 \pm 3,65$  mU/L, serum kreatinin  $0,67 \pm 0,14$  mg/dl, ALT  $18 \pm 10$  IU/L, glukoz  $87 \pm 6,7$  mg/dl olarak tespit edildi. Cinsiyetler ile laboratuvar ortalama değerleri karşılaştırıldığında; yaş ve serum glukoz değerlerinde istatistiksel olarak bir ilişki yok iken ( $p > 0,05$ ), özellikle serum magnezyum, ALT ve kreatinin değerleri erkek cinsiyette istatistiksel olarak önemli derecede daha yüksek ( $p < 0,001$ ) tespit edildi. Serum TSH değerleri ise kadın cinsiyette istatistiksel olarak önemli derecede daha yüksek ( $p = 0,004$ ) tespit edildi (Tablo 1).

**Tablo 1.** Katılımcıların bazı parametrelerinin cinsiyete göre karşılaştırılması

Parametreler	Erkek (n:643)	Kadın (n:2061)	t	P* değeri
	Ortalama±SS	Ortalama±SS		
Yaş (yıl)	$43,95 \pm 16,67$	$43,11 \pm 14,90$	1,212	0,226
Magnezyum (mg/dl)	$2,01 \pm 0,15$	$1,97 \pm 0,16$	4,758	<b>&lt;0,001</b>
Serbest T4 (ng/ml)	$8,72 \pm 1,42$	$8,58 \pm 1,35$	2,311	<b>0,021</b>
TSH (mU/L)	$2,39 \pm 3,29$	$2,87 \pm 3,76$	-2,897	<b>0,004</b>
Serum glukoz (mg/dl)	$87,81 \pm 6,64$	$87,44 \pm 6,74$	1,214	0,225
ALT (mg/dl)	$25,26 \pm 13,84$	$16,89 \pm 8,67$	18,285	<b>&lt;0,001</b>
Kreatinin (mg/dl)	$0,84 \pm 0,12$	$0,62 \pm 0,11$	40,817	<b>&lt;0,001</b>

\*Student t testi, SS: Standart sapma

Yaş, serum magnezyum, sT4, TSH arasındaki korelasyonlar incelendiğinde; yaş ile magnezyum değeri arasında bir ilişki yok idi ( $p:0,441$ ). Ancak yaş ile sT4 ve TSH arasında pozitif yönde ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardı (sırasıyla  $r:0,038$ ,  $p:0,048$  ve  $r:0,0369$ ,  $p:0,043$ ). Magnezyum ile TSH arasında bir ilişki bulunamadı ( $p:0,139$ ).

Ancak magnezyum değeri ile sT4 arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönde zayıf bir ilişki vardı ( $r:-0,052$ ,  $p:0,006$ ). TSH ve sT4 ve arasında yine negatif yönde, orta güçte istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptandı ( $r:-0,273$ ,  $p < 0,001$ ) (Tablo 2).

**Tablo 2.** Bazı parametrelerinin korelasyonları

		1	2	3	4
1. Yaş	r	1			
	p				
2. Magnezyum	r	0,015	1		
	p	0,441			
3. Serbest T4	r	0,038*	-0,052	1	
	p	<b>0,048</b>	<b>0,006</b>		
4. TSH	r	0,039*	0,028	-0,273**	1
	p	<b>0,043</b>	0,139	<b>&lt;0,001</b>	

Pearson korelasyon testi \*\* Korelasyon 0.01 seviyesinde önemlidir. \* Korelasyon 0.05 seviyesinde önemlidir.

**Tablo 3.** Yaş gruplarına göre magnezyum, sT4 ve TSH değerlerinin karşılaştırılması

	18-28 yaş(a) Ort±SS	29-39 yaş(b) Ort±SS	40-50 yaş(c) Ort±SS	51-61 yaş(d) Ort±SS	≥62 yaş(e) Ort±SS	F	p*
Magnezyum (mg/dl)	1,98±0,15	1,98±0,16	1,99±0,15	1,99±0,16	1,98±0,19	2,035	0,087
Serbest T4 (ng/ml)	8,69±1,21	8,59±1,32	8,42±1,33	8,63±1,40	8,92±1,64	8,255	<0,001 <sup>ce</sup> 0,006 <sup>ac</sup> 0,023 <sup>de</sup> 0,003 <sup>be</sup>
TSH (mU/L)	2,56±2,66	2,69±3,97	2,68±3,47	3,04±4,20	2,87±3,98	1,364	0,244

\*One-Way ANOVA testi, SS: Standart sapma

#### 4. TARTIŞMA

Tiroid bezi tüm vücut fonksiyonları için anahtar rol oynamaktadır.<sup>1</sup> Magnezyum birçok enzimin kofaktörü olduğu halde tiroid bezi fonksiyonlarında aldığı rol halen tam olarak aydınlığa kavuşturulamamıştır. İmmun sistem ile magnezyum ilişkisi daha önceden bilinmekte olup immunomodülatör olan magnezyumun otoimmün tiroid hastalıklarında da rol oynayabileceği olasılık dahilindedir.<sup>5-7</sup>

Literatürü incelediğimizde karşımıza az sayıda ve birbirinden farklı sonuçlanmış çalışmalar çıkmaktadır; bazı çalışmalar hipotiroid hastalarında ve otoimmün tiroid hasta gruplarında, magnezyumun kanda düşük olduğunu saptamışlardır.<sup>6-12</sup> Ancak Talebi ve ark.'nın yaptıkları bir meta analizde hipotiroidizm ve magnezyum arasında bir ilişki bulunamamıştır.<sup>13</sup> Ayrıca ratlarda yapılan üç ayrı çalışmanın ilkinde, magnezyum eklenmesinin düşük tiroid hormonlarını yükseltmediği bildirilmiş, ikinci çalışmada yüksek düzeyde kronik magnezyum alımının guatr yapıcı etkisi olduğu gösterilmiş üçüncü çalışmada ise tiroid hormonları ile birlikte magnezyum desteğinin inflamasyonu azalttığı bildirilmiştir.<sup>14-16</sup> Görüldüğü üzere literatürde hem çok az sayıda yayın mevcuttur hem de tiroid fonksiyonları ile magnezyum seviyesi arasındaki ilişki hakkında tutarlı sonuçlar yoktur.

Bizim çalışmamızın verilerine göre kadın olgular erkeklere göre daha düşük magnezyum, kreatinin, ALT ile sT4 ve daha yüksek TSH değerlerine sahiptiler. Bu sonuca göre kadınlarda hipotiroidinin daha sık görülmesinin sebeplerinden biri de magnezyum eksikliği olabilir diyebiliriz. Ayrıca magnezyum düzeyi ve sT4 arasında saptanan negatif yönde bir korelasyon oldukça ilgi çekicidir. Sridevi ve ark.'nın<sup>8</sup> çalışmasını

destekleyebilecek bu sonuç ile normal magnezyum seviyesi daha düşük seviyeye indikçe sT4 düzeyinin de tersine düşük değerlerden normal değerlere doğru artış gösterdiğini söyleyebiliriz. Burada akıllara şu soru gelebilir; “Acaba magnezyum sT4 hormonunun yıkımında rol oynuyor mu?”. Magnezyum sT4 hormonunun sT3'e dönüşümünde rol alan deiyodinaz enziminin hızlandırıcısı olarak görev alıyor olabilir. Çalışmamız retrospektif olduğu ve sT3 rutin bakılan bir hormon olmadığı için bu düşünceyi destekleyebilecek sT3 verilerine sahip değildir.

Bu çalışmanın iki açıdan eksik yönleri mevcuttur. Birincisi yukarıda da anlatıldığı üzere sT3 seviyesine bakılamamış, tek merkezli ve retrospektif bir çalışma olmasıdır. İkincisi ise magnezyumun hücre içi bir katyon olması ve bu yüzden serum magnezyum düzeyinin tam olarak vücut magnezyum durumunu yansıtmayabilecek olmasıdır.

#### SONUÇ

Hipotiroidisi olan kadın hastalarda serum magnezyum seviyesi mutlaka kontrol edilmelidir. Ayrıca magnezyum seviyesi düşükten normal seviyelere yaklaştıkça sT4 düzeyinin de normalden daha düşük seviyelere inmesinden dolayı, magnezyumun sT4 hormon yıkımında rol oynayıp oynamadığını bize daha detaylı ve kesin olarak gösterebilecek özellikle sT3 ve deiyodinaz enzimini de içeren prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

#### KAYNAKLAR

1. Albi E, Krüger M, Hemmersbach R, Lazzarini A, Cataldi S, Codini M, et al. Impact of Gravity on Thyroid Cells. *Int J Mol Sci.* 2017;18(5):972.

2. Kolanu BR, Vadakedath S, Boddula V, Kandi V. Activities of Serum Magnesium and Thyroid Hormones in Pre-, Peri-, and Postmenopausal Women. *Cureus*. 2020;12(1):e6554.
3. Zheltova AA, Kharitonova MV, Iezhitsa IN, Serebryansky EP, Evsyukov OY, Spasov AA et al. Low magnesium diet alters distribution of macroelements and trace elements in tissues and organs of female rats. *J Trace Elem Med Biol*. 2017;39:36-42.
4. MoránMR, Mendía LES, Gómez CIG, Romero FG. Oral Magnesium Supplementation and Metabolic Syndrome: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Clinical Trial. *Adv Chronic KidneyDis*. 2018;25(3):261-266.
5. SamuelsMH, KolobovaI, AntosikM, NiederhausenM, PurnellJQ, Schuff KG. Thyroid Function Variation in the Normal Range, Energy Expenditure, and Body Composition in L-T4-Treated Subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(7):2533-2542.
6. Kravchenko V, Andrusyshyna IM, Luzanchuk IA, Polumbryk MO, TarashchenkoYM. Association Between Thyroid Hormone Status and Trace Elements in Serum of Patients with Nodular Goiter. *Biol Trace Elem Res*. 2020;196(2):393-399.
7. Klatka M, Grywalska E, Partyka M, Charytanowicz M, Rolinski J. Impact of methimazole treatment on magnesium concentration and lymphocytes activation in adolescents with Graves' disease. *Biol Trace Elem. Res*. 2013;153:155–170.
8. Sridevi D, Dambal AA, Challa AS, Padaki SK. A Study of serum magnesium, calcium and phosphorus in hypothyroidism. *IJCBR*. 2016;3:236–239
9. Wang K, Wei H, Zhang W, Li Z, Ding L, Yu T, et al. Severely low serum magnesium is associated with increased risks of positive anti-thyroglobulin antibody and hypothyroidism: A cross-sectionalstudy. *SciRep*. 2018;8(1):9904.
10. Ihnatowicz P, Drywień M, Wątor P, Wojsiat J. The importance of nutritional factors and dietary management of Hashimoto's thyroiditis. *Ann Agric Environ Med*. 2020;27(2):184-193.
11. Dolan K, Finley H, Gasta M, Houseman S. Managing Hashimoto's Thyroiditis Through Personalized Care: A Case Report. *Altern Ther Health Med*. 2018;24(3):56-61.
12. Kawicka A, Ilow BR. Metabolic disorders and nutritional status in autoimmune thyroid diseases. *Postepy Hig Med Dosw*. 2015;69:80-90.
13. Talebi S, Ghaedi E, Sadeghi E, Mohammadi H, Hadi A, Clark CCT, et al. Trace Element Status and Hypothyroidism: A Systematic Reviewand Meta-analysis. *BiolTrace Elem Res*. 2020;197(1):1-14.
14. Baydas B, Karagoz S, Meral I. Effects of oral zinc and magnesium supplementation on serum thyroid hormone and lipid levels in experimentally induced diabetic rats. *BiolTrace Elem Res*. 2002;88(3):247-53.
15. Chandra AK, Goswami H, Sengupta P. Effects of magnesium on cytomorphology and enzyme activities in thyroid of rats. *Indian J ExpBiol*. 2014;52(8):787-92.
16. Abbas AM, Sakr HF. Effect of magnesium sulfate and thyroxine on inflammatory markers in a rat model of hypothyroidism. *Can J Physiol Pharmacol*. 2016;94(4):426-32.