

**Czynność osi przysadkowo-tarczycowej  
i przysadkowo-gonadalnej,  
a ryzyko zgonu pacjentów przewlekle  
hemodializowanych**

**Autor:**

**lek. med. Małgorzata Gąsiorek**

**Promotor:**

**prof. dr hab. med. Krzysztof Marczewski**

*Serdecznie dziękuję mojemu Promotorowi prof. dr hab. med. Krzysztofowi Marczewskiemu za zachęcenie mnie do podjęcia próby napisania tej pracy i cały późniejszy trud w jej poprawianiu i doprowadzeniu do obecnego kształtu.*

*Dziękuję również mojej rodzinie za pomoc i wyrozumiałość.*

# SPIS TREŚCI

<b>SKRÓTY UŻYWANE W TEKŚCIE</b>	<b>4</b>
<b>SPIS WYKRESÓW</b>	<b>6</b>
<b>SPIS TABEL</b>	<b>9</b>
<b>WSTĘP</b>	<b>10</b>
<b>EPIDEMIOLOGIA I PATOGENEZA PRZEWLEKŁEJ CHOROBY NEREK</b>	<b>12</b>
<b>UKŁAD WYDZIELANIA WEWNĘTRZNEGO (UKŁAD ENDOKRYNNY)</b>	<b>16</b>
<b>UKŁAD ENDOKRYNNY W PRZEWLEKŁEJ CHOROBY NEREK</b>	<b>17</b>
<b>OŚ PODWZGÓRZOWO-PRZYSADKOWO-TARCZYCOWA</b>	<b>19</b>
<b>OŚ PODWZGÓRZOWO-PRZYSADKOWO-GONADALNA</b>	<b>23</b>
<b>CEL PRACY</b>	<b>26</b>
<b>MATERIAŁ I METODA</b>	<b>27</b>
<b>WYNIKI</b>	<b>28</b>
<b>DYSKUSJA</b>	<b>76</b>
<b>WNIOSKI</b>	<b>82</b>
<b>STRESZCZENIE</b>	<b>83</b>
<b>SUMMARY</b>	<b>86</b>
<b>PIŚMIENNICTWO</b>	<b>89</b>

## **SKRÓTY UŻYWANE W TEKŚCIE**

BMI	body mass index (wskaźnik masy ciała)
CKD	chronic kidney disease (przewlekła choroba nerek)
CRF	chronic renal failure (przewlekła niewydolność nerek)
CRP	C reactive protein (białko C-reaktywne)
DHT	dihydrotestosteron
ESRD	end-stage renal disease (schyłkowa niewydolność nerek)
FSH	follicle-stimulating hormone (hormon folikulotropowy)
fT	free testosterone (testosteron wolny)
fT3	free triiodothyronine (trijodotyronina wolna)
fT4	free thyroxine (tyroksyna wolna)
GFR	glomerular filtration rate (współczynnik przesączania kłębuszkowego)
GH	growth hormone (hormon wzrostu)
hCG	human chorionic gonadotropin (gonadotropina kosmówkowa)
HD	hemodializa
IGF	insulin-like growth factor (insulinopodobny czynnik wzrostu)
Kt/V	współczynnik adekwatności dializy
KZN	kłębuszkowe zapalenie nerek
LH	luteinizing hormone (hormon luteinizujący)
PChN	przewlekła choroba nerek
PNN	przewlekła niewydolność nerek
rT3	revers triiodothyronine (trijodotyronina odwrócona)
SHBG	sex hormone binding globulin (globulina wiążąca hormony płciowe)
SNN	schyłkowa niewydolność nerek

T3	triiodothyronine (trijodotyronina)
T4	thyroxine (tyroksyna)
TBG	thyroxine-binding globulin (globulina wiążąca tyroksynę)
TIA	transient ischemic attack (przejściowe niedokrwienie mózgu)
TNF	tumor necrosis factor (czynnik martwicy nowotworów)
TRH	thyrotropin releasing factor (tyreoliberyna)
TSH	thyroid stimulating hormone (tyreotropina)
TT	total testosterone (testosteron całkowity)
TT3	total triiodothyronine (trijodotyronina całkowita)
TT4	total thyroxine (tyroksyna całkowita)
URR	urea reduction ratio (wskaźnik eliminacji mocznika)

## SPIS WYKRESÓW

Wykres 1 Rozkład normalności poziomów TSH w 2008 roku dla wszystkich pacjentów.....	34
Wykres 2 Rozkład normalności poziomów TSH w 2008 roku dla pacjentów z jego niedoborem.....	34
Wykres 3 Rozkład normalności poziomów TSH w 2008 roku dla pacjentów w granicach normy .....	34
Wykres 4 Rozkład normalności poziomów TSH w 2013 roku dla wszystkich pacjentów.....	35
Wykres 5 Rozkład normalności poziomów TSH w 2013 roku dla pacjentów z jego niedoborem.....	35
Wykres 6 Rozkład normalności poziomów TSH w 2013 roku dla pacjentów w granicach normy .....	35
Wykres 7 Rozkład normalności poziomów fT4 w 2008 roku dla wszystkich pacjentów .....	36
Wykres 8 Rozkład normalności poziomów fT4 w 2008 roku dla pacjentów z jego niedoborem .....	36
Wykres 9 Rozkład normalności poziomów fT4 w 2008 roku dla pacjentów w granicach normy .....	36
Wykres 10 Rozkład normalności poziomów fT4 w 2008 roku dla pacjentów z jego nadmiarem.....	37
Wykres 11 Rozkład normalności poziomów fT4 w 2013 roku dla wszystkich pacjentów .....	37
Wykres 12 Rozkład normalności poziomów fT4 w 2013 roku dla pacjentów z jego niedoborem.....	37
Wykres 13 Rozkład normalności poziomów fT4 w 2013 roku dla pacjentów w granicach normy .....	38
Wykres 14 Rozkład normalności poziomów fT3 w 2008 roku dla wszystkich pacjentów .....	38
Wykres 15 Rozkład normalności poziomów fT3 w 2008 roku dla pacjentów z jego niedoborem.....	38
Wykres 16 Rozkład normalności poziomów fT3 w 2008 roku dla pacjentów w granicach normy .....	39
Wykres 17 Rozkład normalności poziomów fT3 w 2008 roku dla pacjentów z jego nadmiarem.....	39
Wykres 18 Rozkład normalności poziomów fT3 w 2013 roku dla wszystkich pacjentów .....	39
Wykres 19 Rozkład normalności poziomów fT3 w 2013 roku dla pacjentów z jego niedoborem.....	40
Wykres 20 Rozkład normalności poziomów fT3 w 2013 roku dla pacjentów w granicach normy .....	40
Wykres 21 Rozkład normalności poziomów LH w 2008 roku dla wszystkich pacjentów.....	40
Wykres 22 Rozkład normalności poziomów LH w 2008 roku dla pacjentów w granicach normy .....	41
Wykres 23 Rozkład normalności poziomów LH w 2008 roku dla pacjentów z jego nadmiarem .....	41
Wykres 24 Rozkład normalności poziomów LH w 2013 roku dla wszystkich pacjentów.....	41

Wykres 25 Rozkład normalności poziomów LH w 2013 roku dla pacjentów w granicach normy .....	42
Wykres 26 Rozkład normalności poziomów LH w 2013 roku dla pacjentów z jego nadmiarem .....	42
Wykres 27 Rozkład normalności poziomów testosteronu w 2008 roku dla wszystkich pacjentów .....	42
Wykres 28 Rozkład normalności poziomów testosteronu w 2008 roku dla pacjentów z jego niedoborem.....	43
Wykres 29 Rozkład normalności poziomów testosteronu w 2008 roku dla pacjentów w granicach normy.....	43
Wykres 30 Rozkład normalności poziomów testosteronu w 2013 roku dla wszystkich pacjentów .....	43
Wykres 31 Rozkład normalności poziomów testosteronu w 2013 roku dla pacjentów z jego niedoborem.....	44
Wykres 32 Rozkład normalności poziomów testosteronu w 2013 roku dla pacjentów w granicach normy.....	44
Wykres 33 Rozkład normalności wskaźnika andropauzy w 2008 roku dla wszystkich pacjentów .....	44
Wykres 34 Rozkład normalności wskaźnika andropauzy poniżej 1,0 w 2008 roku.....	45
Wykres 35 Rozkład normalności wskaźnika andropauzy równego lub powyżej 1,0 w 2008 roku.....	45
Wykres 36 Rozkład normalności wskaźnika andropauzy w 2013 roku dla wszystkich pacjentów .....	45
Wykres 37 Rozkład normalności wskaźnika andropauzy poniżej 1,0 w 2013 roku.....	46
Wykres 38 Rozkład normalności wieku wszystkich pacjentów w 2008 roku .....	46
Wykres 39 Rozkład normalności wieku pacjentów w 30-39 r.ż.....	46
Wykres 40 Rozkład normalności wieku pacjentów w 40-49 r.ż.....	47
Wykres 41 Rozkład normalności wieku pacjentów w 50-59 r.ż.....	47
Wykres 42 Rozkład normalności wieku pacjentów w 60-69 r.ż.....	47
Wykres 43 Rozkład normalności wieku pacjentów w 70-79 r.ż.....	48
Wykres 44 Rozkład normalności wieku pacjentów w 80-89 r.ż.....	48
Wykres 45 Rozkład normalności wskaźnika BMI w 2008 roku dla wszystkich pacjentów....	48
Wykres 46 Rozkład normalności wskaźnika BMI w 2008 roku dla pacjentów z niedowagą (BMI<18,5) .....	49
Wykres 47 Rozkład normalności wskaźnika BMI w 2008 roku dla pacjentów w normie wagi i z nadwagą.....	49
Wykres 48 Rozkład normalności wskaźnika BMI w 2008 roku dla pacjentów otyłych (BMI > 30,0).....	49
Wykres 49 Rozkład normalności poziomu albumin w 2008 roku dla wszystkich pacjentów .	50
Wykres 50 Rozkład normalności poziomu albumin w 2008 roku dla pacjentów z ich niedoborem.....	50
Wykres 51 Rozkład normalności poziomu albumin w 2008 roku dla pacjentów w granicach normy .....	50
Wykres 52 Rozkład normalności poziomu albumin w 2013 roku dla wszystkich pacjentów .	51

Wykres 53 Rozkład normalności poziomu albumin w 2013 roku dla pacjentów z ich niedoborem.....	51
Wykres 54 Rozkład normalności poziomu albumin w 2013 roku dla pacjentów w granicach normy .....	51
Wykres 55 Rozkład normalności średniego wskaźnika Kt/V dla pacjentów.....	52
Wykres 56 Rozkład normalności średniego wskaźnika Kt/V dla pacjentów z jego wartościami poniżej 1,0 .....	52
Wykres 57 Rozkład normalności średniego wskaźnika Kt/V dla pacjentów z wartościami 1,0-1,2.....	52
Wykres 58 Rozkład normalności średniego wskaźnika Kt/V dla pacjentów z wartościami powyżej 1,2 .....	53
Wykres 59 Rozkład normalności czasu dializowania pacjentów (w miesiącach) .....	53
Wykres 60 Różnice w przeżywalności pacjentów w zależności od poziomu fT3.....	57
Wykres 61 Różnice w przeżywalności pacjentów w zależności od poziomu albumin .....	57
Wykres 62 Różnice w przeżywalności pacjentów w zależności od wieku.....	58
Wykres 63 Różnice w przeżywalności pacjentów w zależności od współczynnika adekwatności dializy Kt/V .....	58
Wykres 64 Krzywe przeżycia w zależności od wyjściowego poziomu TSH .....	59
Wykres 65 Krzywe przeżycia w zależności od wyjściowego poziomu fT4.....	60
Wykres 66 Krzywe przeżycia w zależności od wyjściowego poziomu fT3 .....	61
Wykres 67 Krzywe przeżycia w zależności od wyjściowego poziomu LH .....	62
Wykres 68 Krzywe przeżycia w zależności od wyjściowego poziomu testosteronu.....	63
Wykres 69 Krzywe przeżycia w zależności od wyjściowego poziomu wskaźnika andropauzy .....	64
Wykres 70 Krzywe przeżycia w zależności od wyjściowego wieku .....	65
Wykres 71 Krzywe przeżycia w zależności od wyjściowego poziomu wskaźnika BMI .....	66
Wykres 72 Krzywe przeżycia w zależności od wyjściowego poziomu albumin.....	67
Wykres 73 Krzywe przeżycia w zależności od wyjściowego poziomu wskaźnika Kt/V .....	68
Wykres 74 Korelacja BMI i poziomu fT3 w 2008 roku .....	71
Wykres 75 Wpływ długości dializoterapii na zmianę poziomu TSH .....	73



## SPIS TABEL

Tabela 1 Statystyki opisowe dla osi przysadkowo-tarczycowej .....	28
Tabela 2 Statystyki opisowe dla osi przysadkowo-gonadalnej .....	29
Tabela 3 Statystyki opisowe dla niektórych innych parametrów .....	30
Tabela 4 Różnice w przeżywalności w zależności od wyjściowych poziomów hormonów ..	54
Tabela 5 Różnice w przeżywalności w zależności od niektórych innych parametrów .....	55
Tabela 6 Statystyki testu Kaplana-Meiera dla wyjściowego poziomu TSH .....	59
Tabela 7 Statystyki testu Kaplana-Meiera dla wyjściowego poziomu fT4 .....	60
Tabela 8 Statystyki testu Kaplana-Meiera dla wyjściowego poziomu fT3 .....	61
Tabela 9 Statystyki testu Kaplana-Meiera dla wyjściowego poziomu LH .....	62
Tabela 10 Statystyki testu Kaplana-Meiera dla wyjściowego poziomu testosteronu .....	63
Tabela 11 Statystyki testu Kaplana-Meiera dla wyjściowego poziomu wskaźnika andropauzy .....	64
Tabela 12 Statystyki testu Kaplana-Meiera dla wyjściowego wieku .....	65
Tabela 13 Statystyki testu Kaplana-Meiera dla wyjściowego poziomu wskaźnika BMI .....	66
Tabela 14 Statystyki testu Kaplana-Meiera dla wyjściowego poziomu albumin .....	67
Tabela 15 Statystyki testu Kaplana-Meiera dla wyjściowego poziomu wskaźnika Kt/V .....	68
Tabela 16 Korelacje BMI z hormonami .....	70
Tabela 17 Wpływ Kt/V na zmianę poziomów hormonów .....	72
Tabela 18 Wpływ długości dializoterapii na zmianę poziomów hormonów .....	73
Tabela 19 Korelacje pomiędzy poziomami hormonów .....	74
Tabela 20 Korelacje pomiędzy poziomami hormonów (ciąg dalszy) .....	75

## WSTĘP

Przewlekła niewydolność nerek (PNN) jest zespołem chorobowym rozwijającym się w przebiegu nieodwracalnego i postępującego uszkodzenia nerek, co wiąże się z upośledzeniem ich funkcji, głównie obniżeniem przesączania kłębuszkowego<sup>1</sup>. Początkowo obserwuje się różnorodne obrazy kliniczne, związane z wielością czynników uszkadzających nerki. W końcowym etapie PNN rozwija się zespół objawów klinicznych podobny u wszystkich chorych, określany mocznicą<sup>2</sup>. W ostatnim dziesięcioleciu pojawiły się nowe koncepcje patofizjologiczne i nomenklaturowe, czego wynikiem jest pojawienie się określenia przewlekła choroba nerek (PChN, CKD - chronic kidney disease)<sup>3 4</sup> oraz podkreślenie związków między ostrym uszkodzeniem nerek i przewlekłą chorobą nerek<sup>5</sup>. Spośród 5 okresów zaawansowania PChN, definiowanych wielkością filtracji kłębuszkowej, a wyrażonej współczynnikiem przesączania kłębuszkowego (GFR - glomerular filtration rate), okresy 3-5 są określane jako PNN (CRF - chronic renal failure). Ostatni, piąty stopień nazwany jest schyłkową niewydolnością nerek (SNN, ESRD - end-stage renal disease)<sup>6 7</sup>.

Postępująca utrata funkcji nerek skutkuje, między innymi, retencją produktów przemiany białkowej, zachwianiem równowagi wodno-elektrolitowej i kwasowej-zasadowej oraz zaburzeniami metabolicznymi i endokrynnymi. Niezależnie od czynnika uszkadzającego, po przekroczeniu pewnego pułapu, czynność wydalnicza nerek ulega dalszemu upośledzeniu<sup>8</sup>. Za punkt krytyczny większość autorów przyjmuje stężenie kreatyniny w surowicy około 2mg/100ml, co odpowiada w przybliżeniu  $GFR = 60\text{ml/min}^1$ . Destabilizacja środowiska wewnętrznego doprowadza do konieczności uruchomienia procesów adaptacyjnych już w warunkach podstawowego funkcjonowania<sup>9</sup>. Przy znacznym zaawansowaniu choroby, szczególnie istotny jest brak rezerw. Pojawienie się dodatkowego czynnika obciążającego np. odwodnienia, może prowadzić do konieczności czasowego wspomaganie organizmu leczeniem nerkozastępczym. W ostatnim stadium PChN, tj. schyłkowej niewydolności nerek, nieodzowne staje się leczenie nerkozastępcze.

Zaburzenia hormonalne w SNN wynikają z upośledzenia funkcji nerek, jako narządu wydzielającego hormony i modyfikującego ich aktywność. Brak sprawnie działających nerek to także brak homeostazy środowiska wewnętrznego i w efekcie, nieprawidłowa produkcja i aktywność wielu hormonów, w tym między innymi osi przysadkowo-gonadalnej i przysadkowo-tarczycowej<sup>10</sup>.

Nie jest jasne, czy i w jakim stopniu zaburzenia w/w osi hormonalnych mają wpływ na jakość życia pacjenta, przebieg choroby i śmiertelność. Czy przyczyniają się do promocji zaburzeń w układzie sercowo-naczyniowym, będących główną przyczyną zgonów u dializowanych pacjentów<sup>11 12</sup> ?

## **Epidemiologia i patogenezą przewlekłej choroby nerek**

Liczba chorych na przewlekłą chorobę nerek ciągle rośnie. Wzrasta także liczba pacjentów w jej ostatnim stadium, poddanych leczeniu nerkozastępczemu. W latach 2001-2010 odnotowano na świecie wzrost liczby pacjentów dializowanych z 1.5 mln do około 2.5 mln. Grupa dializowanych powiększa się głównie dzięki osobom nowo włączonym do tej metody leczenia, a nie w wyniku istotnego wzrostu przeżywalności. W dalszym ciągu stwierdza się wysoką śmiertelność u chorych dializowanych, wykazującą pewne zróżnicowanie, w zależności od obszaru geograficznego. W Polsce roczna śmiertelność wynosi około 20%<sup>12</sup>, w Stanach Zjednoczonych 22%, w Europie 16%, w Japonii 7%<sup>11</sup>. W około 40-50% przypadków zgon wynika z przyczyn sercowo-naczyniowych<sup>11 12 13 14</sup>. Składa się na to obecność tradycyjnie uznanych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych jak np. nadciśnienia tętniczego, cukrzycy, otyłości, dyslipidemii, palenia tytoniu oraz dodatkowych zaburzeń związanych z niewydolnością nerek, tj. nieprawidłowej gospodarki wapniowo-fosforanowej, niedokrwistości, niedożywienia<sup>15 16 17</sup>. Ciągłe otwarta jest kwestia parametrów wyrównywania zaburzeń, np. ustalenia optymalnego poziomu hemoglobiny czy parathormonu<sup>18 19</sup>, tak aby interwencje terapeutyczne miały wpływ na wydłużenie życia<sup>20</sup>. W populacji ogólnej obserwuje się obecnie postępujący spadek śmiertelności, nie zauważa się jednak tak istotnego trendu wśród dializowanych<sup>21</sup>, pomimo niewątpliwie większego dostępu do stale doskonalonych technik dializacyjnych<sup>12</sup>. W populacji chorych dializowanych płeć przestaje być czynnikiem ochronnym. Kobiety mają podobną do mężczyzn przeżywalność, a więc inaczej niż w populacji ogólnej<sup>22</sup>. Od chwili włączenia do programu dializ przewlekłych, wg United States Renal Data System (USRDS) czas przeżycia w przedziale wiekowym 40-44 wynosi około 8 lat, ale już o połowę mniej w wieku 60-64<sup>21</sup>.

Najczęstszymi przyczynami rozwoju PChN są: nefropatia cukrzycowa i nadciśnieniowa, kłębuszkowe zapalenia nerek (KZN), zapalenia cewkowo-śródmiaższowe<sup>23</sup>. Patologia może dotyczyć kłębuszków, cewek i tkanki śródmiaższowej. Istotą procesu jest nieodwracalne uszkodzenie nerek, które niezależnie od przyczyny, obejmuje swoim zakresem odpowiednio dużą liczbę podstawowych jednostek anatomicznych i funkcjonalnych nerki, czyli nefronów. Przejęcie pracy przez niezniszczony miąższ nerek wiąże się z hiperperfuzją i hiperfiltracją w pozostałych, sprawnych nefronach. Początkowo powoduje to ich przerost, jako efekt przystosowania do zwiększonego obciążenia. Później, w następstwie nadmiernej pracy, nefrony ulegają uszkodzeniu i włóknieją wraz z otaczającą tkanką śródmiaższową. Po okresie

względnej stabilizacji, każde dodatkowe obciążenie nerek, może spowodować gwałtowny spadek ich funkcji. Czas od zadziałania czynnika uszkadzającego do przejścia w okres schyłkowy PChN, zależy od wielu czynników<sup>6</sup>.

W PChN obserwuje się dwa nakładające się nurty zaburzeń związane z upośledzeniem czynności wydalniczej i wydzielniczej nerek. Z jednej strony postępuje zanik funkcji wydalniczej i zatrucie organizmu przez zalegające „toksyny mocznicowe”. Wśród nich produkty przemiany białkowej tj. kreatynina, mocznik oraz kwas moczowy określa się mianem wskaźników nerkowych i wykorzystuje się do oceny wydolności nerek. Narasta kwasica metaboliczna oraz dyselektrolitemia, głównie hiperkaliemia<sup>24</sup>. W późniejszym okresie, wraz ze zmniejszeniem wydalania wody, występuje skłonność do obrzęków. Z drugiej strony obserwuje się załamanie zdolności wydzielniczej nerek, co odnosi się głównie do produkcji erytropoetyny i aktywnej formy witaminy D. Efektem niedoboru erytropoetyny jest niedokrwistość<sup>25</sup>, natomiast obniżenie aktywności 1-alfa-hydroksylazy powoduje spadek poziomu 1,25 (OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, co przyczynia się do hipokalcemii i rozwoju wtórnej nadczynności przytarczyc<sup>26 27</sup>. Najbardziej uciążliwe dla chorego, obniżające komfort życia codziennego, wydają się dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego: brak apetytu, nudności, wymioty. Możliwe są też groźne dla życia powikłania w postaci krwawień z przewodu pokarmowego, czemu sprzyjają częste zaburzenia hemostazy. W miarę postępu choroby dominują objawy związane z układem sercowo-naczyniowym. Są one spowodowane nadciśnieniem tętniczym, chorobą naczyń wieńcowych w przebiegu przyspieszonej miażdżycy, niewydolnością krążenia<sup>28</sup>. Narastająca niedokrwistość dodatkowo upośledza już obniżoną wydolność fizyczną pacjentów. Nakładają się na to dysfunkcje narządu ruchu i układu nerwowego. W związku ze spadkiem odporności, częściej niż w populacji ogólnej występują zakażenia i nowotwory. W/w zaburzenia przyczyniają się do przyspieszenia starzenia organizmu, stąd propozycja wliczenia PChN do grupy czynników ryzyka przedwczesnego starzenia<sup>29 30</sup>.

Terapia ostatniego stadium niewydolności nerek, czyli jej schyłkowego okresu, wymaga leczenia nerkozastępczego. Obejmuje ono dializę otrzewnową, przeszczepienie nerki oraz najpowszechniejszą obecnie hemodializę (HD). Początki hemodializoterapii sięgają 1913r, kiedy Abel i wsp. w próbach na zwierzętach wykorzystali dializę krwi w celu oczyszczenia jej z podanych wcześniej salicylanów<sup>31</sup>. W 1925r. przeprowadzono pierwszą dializę u człowieka, ale dopiero rok 1945 był przełomowy dla rozwoju hemodializoterapii. Wówczas Wilhelm Kolff w holenderskim miasteczku Kampen, podjął skuteczną próbę leczenia ostrej niewydolności nerek u pacjentki przy użyciu sztucznej nerki. Wydarzenie to rozpoczęło

dynamiczny rozwój dializoterapii. W 1965r Brescia i Cimino wykonali podskórną przetokę tętniczo-żylną, która eliminowała problemy związane między innymi z infekcjami i zakrzepami przetok zewnętrznych<sup>32</sup>.

Zabieg hemodializy polega na zewnątrzustrojowym oczyszczaniu krwi z toksyn mocznicowych. System do przeprowadzenia hemodializy składa się z kilku elementów: sztucznej nerki, czyli aparatu do HD, drenów, dializatora zawierającego błony dializacyjne oraz płynu dializacyjnego. Niezbędny do wykonania HD jest dostęp naczyniowy, najczęściej jest to przetoka tętniczo-żylna, wykonana z własnych naczyń chorego. Możliwe jest wykonanie przetoki z protez naczyniowych, a także wykorzystanie stałych lub czasowych cewników do hemodializ. Konieczne jest w czasie zabiegu HD, zabezpieczenie krwi przed wykrzepianiem, przez odpowiednie postępowania antykoagulacyjne. Najczęściej stosuje się heparynę niefrakcjonowaną lub drobnocząsteczkową<sup>1 33</sup>.

Przeciętnie pacjenci dializowani są trzy razy w tygodniu, po 4-5 godz. W razie konieczności dostosowania do indywidualnych potrzeb, można modyfikować liczbę i czas trwania zabiegów, a także poszczególne parametry, jak np. stężenie potasu, wapnia, sodu w płynie dializacyjnym<sup>34 35</sup>. Leczenie nerkozastępcze HD poddaje się okresowej ocenie. Bierze się pod uwagę kryteria kliniczne, czyli dobre samopoczucie i apetyt, prawidłowe ciśnienie tętnicze, wyrównany bilans płynów, wydolność hemodynamiczną. Wśród parametrów biochemicznych ocenia się poziom hemoglobiny i albumin w surowicy, wyrównanie gospodarki kwasowo-zasadowej i wapniowo-fosforanowej. Analizuje się także adekwatność dawki hemodializy poprzez określenie dla poszczególnych zabiegów wskaźnika dializy Kt/V dla mocznika ( $K$ =klirens dializatora,  $t$ =czas dializy,  $V$ =objętość dystrybucji mocznika) oraz wskaźnika eliminacji mocznika URR (urea reduction ratio). W zależności od wyników oceny dawkę HD można modyfikować.

Pomimo ciągłego udoskonalania, hemodializoterapia nie jest w stanie zastąpić nerek. O ile, przy dobrej współpracy z pacjentem, udaje się uzyskać zadowalające wyrównanie zaburzeń wodno-elektrolitowych i kwasowo-zasadowych, o tyle np. nieprawidłowości hormonalne dotyczące aktywnej formy witaminy D czy erytropoetyny, wymagają dodatkowych interwencji terapeutycznych.

W populacji pacjentów dializowanych w Polsce największą grupę stanowią chorzy z nefropatią cukrzycową (22-27%), KZN (17.5-18.5%), nefropatią nadciśnieniową (12.4-14.4%)<sup>7 12</sup>. W Stanach Zjednoczonych, podobnie jak w Polsce, wśród dializowanych

przeważają chorzy z nefropatią cukrzycową<sup>32</sup>, jednak dominacja cukrzycy, jako przyczyny dializoterapii, zarysowała się w tym rejonie świata dużo wcześniej<sup>36</sup>. Drugą zauważalną tendencją w populacji dializowanych jest starzenie się tej grupy. Wzrasta ilość chorych po 65 roku życia. Wynika to ze zwiększonej dostępności do leczenia nerkozastępczego, mniejszej liczby przeszczepów nerki w tej grupie wiekowej oraz przede wszystkim wydłużania długości życia społeczeństw<sup>37</sup>. Problemem starzejącej się populacji są między innymi zmiany w układzie endokrynnym. Dotyczą one wszystkich jego poziomów tj. podwzgórza, przysadki oraz obwodowych gruczołów. Pojawiają się zaburzenia w synchronizacji, pulsacji oraz ilości wydzielanych hormonów. Istotne dla funkcjonowania organizmu jest obniżenie poziomu estrogenów, testosteronu, hormonu wzrostu, dihydroepiandrosteronu. Zmiany o mniejszym nasileniu obserwuje się w czynności tarczycy i produkcji kortyzolu przez nadnercza. Zaburzeniom hormonalnym towarzyszy wiele niekorzystnych zjawisk, między innymi: obniżenie syntezy białek, spadek masy mięśniowej i kostnej, wzrost ilości tkanki tłuszczowej i oporności insulinowej, zmęczenie, depresja, a także wzrost ryzyka chorób sercowo-naczyniowych<sup>38 39 40 41</sup>.

## **Układ wydzielania wewnętrznego (układ endokryny)**

Układ endokryny wraz z układem nerwowym stanowią systemy koordynujące oraz nadzorujące równowagę wewnętrzną organizmu. Ścisłe powiązanie obu układów i wzajemne na siebie oddziaływanie, umożliwia odbieranie sygnałów o zmianach zachodzących w środowisku zewnętrznym i wewnętrznym, przetwarzanie informacji, a następnie dokonanie adekwatnej odpowiedzi. Sprawnie działający układ wydzielania wewnętrznego stanowi o stabilności i możliwościach adaptacyjnych organizmu, decydując o jego przetrwaniu. Szkodliwy jest tak niedobór jak i nadmiar hormonów. Układ endokryny wpływa na funkcjonowanie układu immunologicznego np. glikokortykoidy powodują supresję reakcji zapalnych, zaś estrogeny sprzyjają wytwarzaniu przeciwciał. Hormony produkowane są przez gruczoły wydzielania wewnętrznego, do których zalicza się: przysadkę mózgową, tarczycę, przytarczycę, nadnercza, jajniki, jądra, część wewnątrzwydzielniczą trzustki. Istnieją narządy, które nie są zaliczane do klasycznych gruczołów endokrynych, ale wydzielają hormony. I tak np. nerki produkują erytropoetynę i reninę. Ponadto istnieją pojedyncze komórki, rozsiane w całym organizmie, posiadające zdolność do produkcji hormonów. Hormony krążą we krwi w postaci wolnej lub są transportowane w połączeniu ze specyficznymi lub niespecyficznymi białkami nośnikowymi. Aktywną formą jest frakcja wolna, która po połączeniu z receptorem przekazuje informację-instrukcję do komórki docelowej. Wpływa to na przeprogramowanie czynności komórki i uzyskanie oczekiwanych efektów<sup>42</sup>.



## Układ endokrynnny w przewlekłej chorobie nerek

Zaburzenie równowagi środowiska wewnętrznego w PChN wpływa na funkcjonowanie gruczołów wydzielania wewnętrznego, ilość i jakość produkowanych hormonów, możliwości ich transportu do komórek docelowych, wrażliwość receptorów oraz pozareceptorową reaktywność struktur komórki docelowej<sup>43</sup>. Nerka jest narządem produkującym hormony np. erytropoetynę, kalcytriol, wydalającym hormony np. kortyzol, aminy katecholowe oraz degradującym hormony peptydowe<sup>23</sup>. Im bardziej zaawansowana jest niewydolność nerek, tym większa dominacja katabolizmu nad anabolizmem i tym gorsze środowisko dla funkcjonowania organizmu<sup>44</sup>.

Dysfunkcje dotyczące ilości, budowy i funkcji większości hormonów mają liczne implikacje kliniczne. Nie wszystkie są na równi dotkliwe dla organizmu. Na pierwszy plan wysuwają się zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej z wtórną nadczynnością przytarczyc, niedokrwistość, nieprawidłowy wzrost u dzieci wywołany opornością na hormon wzrostu (GH, growth hormone) i niedoborem insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF1, insulin-like growth factor 1) oraz zaburzenia osi przysadkowo-gonadalnej<sup>45</sup>. Nie bez wpływu na samopoczucie chorych, a nawet na śmiertelność, mają inne nieprawidłowości hormonalne pozostające w tle różnorodnego obrazu klinicznego. Mogą to być zaburzenia dotyczące osi przysadkowo-tarczycowej oraz nadmierna aktywność układu współczulnego<sup>46 47</sup> związane ze zwiększonym stężeniem amin katecholowych, w efekcie spadku ich rozkładu w nerkach<sup>48</sup>.

Witamina D jest produkowana w organizmie z cholesterolu. W wątrobie ulega ona prawie w całości hydroksylacji do 25(OH)D<sub>3</sub>. Nerki poprzez kolejną hydroksylację, w zależności od potrzeb organizmu<sup>14</sup>, wytwarzają aktywną 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> lub mało aktywną 24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>.

Postępujące upośledzenie funkcji nerek powoduje obniżenie aktywności 1-alfa-hydroksylazy, spadek produkcji aktywnej formy witaminy D, zmniejszenie poziomu wapnia i stymulację przytarczyc do produkcji parathormonu. Dochodzi do rozwoju wtórnej nadczynności przytarczyc. Przy braku skutecznej interwencji terapeutycznej, po pewnym czasie trwania choroby, przytarczycy przerastają, dochodzi do ich autonomizacji i rozwoju trzeciorzędowej nadczynności przytarczyc<sup>49 50</sup>.

Erytropoetyna wytwarzana jest w nerkach i w wątrobie<sup>51</sup>. Dominująca jest produkcja nerkowa (ok. 90%), zachodząca w komórkach okołocewkowych nefronów. Wydzielanie

erytropoetyny stymulowane jest niedotlenieniem organizmu<sup>52 53</sup>. Produkcja erytropoetyny w PChN zależy od jej przyczyny, stopnia zaawansowania oraz chorób towarzyszących.

Funkcjonowanie poszczególnych osi podwzgórzowo-przysadkowo-gruczołowych, ulega zmianie. Hormon wzrostu wydzielany jest w zwiększonej ilości, co wraz ze zmniejszoną biodegradacją przez nerki, powoduje podwyższenie jego stężenia. Nie ma jednak objawów nadmiernego oddziaływania hormonu wzrostu na organizm, ponieważ równocześnie istnieje osłabienie jego wpływu na komórki, spowodowane opornością tkankową na poziomie pozareceptorowym. Aktywność biologiczna IGF-1 jest obniżona także z powodu podwyższonych stężeń białek wiążących<sup>54 55</sup>. Hiperprolaktynemia związana jest ze zwiększoną produkcją w przysadce i upośledzoną degradacją w nerkach<sup>56 57 58</sup>. Podwyższony poziom prolaktyny wpływa na wydzielanie gonadotropin przez przysadkę, przyczyniając się do rozwoju hipogonadyzmu hipogonadotropowego, co skutkuje np. zaburzeniami miesiączkowania u kobiet i obniżeniem potencji u mężczyzn z PChN<sup>59</sup>.

Oddziaływanie na oś przysadkowo-gonadalną poprzez stosowanie leków zmniejszających produkcję prolaktyny, może przynieść korzyści w postaci powrotu cykli miesięcznych u kobiet z zaburzeniami miesiączkowania<sup>60</sup>. Nieprawidłowości osi przysadkowo-nadnerczowej dotyczą podwyższonego poziomu kortyzolu, spowodowanego obniżoną jego eliminacją w nerkach oraz zakłóceniem dobowego rytmu jego wydzielania<sup>61</sup>.

## Oś podwzgórzowo-przysadkowo-tarczycowa

Nerki są istotnym narządem dla funkcjonowania hormonów tarczycy, ponieważ to właśnie one odpowiedzialne są za ich metabolizm i eliminację z organizmu. PChN przebiega najczęściej z prawidłową czynnością tarczycy. Jeżeli pojawiają się zaburzenia, to jest to głównie niedoczynność tarczycy, występująca częściej u pacjentów z PChN (3.4%) niż w populacji ogólnej (0.6%)<sup>62</sup>. Subkliniczna niedoczynność tarczycy dotyczy 4,0-8.5% populacji dorosłych i wzrasta do około 20% u kobiet powyżej 60 r.ż.<sup>63</sup>. Odzwierciedla to dwa nurty: częstsze występowanie chorób tarczycy u kobiet i w starszym wieku. Rysuje się wyraźny trend wzrostu niedoczynności tarczycy wraz z zaawansowaniem PChN. Przy GFR $\geq$ 90 niedoczynność tarczycy dotyczy około 10% chorych, a przy GFR $<$ 30 wzrasta do 23%. Ponad 56% przypadków niedoczynności tarczycy stanowi subkliniczna jej postać<sup>64</sup>.

Na nadczynność tarczycy choruje około 1% ogólnej populacji dorosłych<sup>65</sup> i częstość jej występowania w PChN nie różni się od reszty społeczeństwa<sup>66</sup>. Subkliniczną nadczynność tarczycy, w zależności od badania, stwierdza się w 0.6-16% populacji<sup>67</sup>. Jako główne przyczyny nadmiernej produkcji hormonów wymienia się chorobę Graves-Basedowa i wole guzowate nadczynne.

Ogólną tendencją jest zmniejszanie się tarczycy wraz z wiekiem, liczbą towarzyszących chorób oraz ich zaawansowaniem<sup>68 69</sup>. W PChN, w tym także wśród chorych hemodializowanych, powiększoną tarczycę oraz wole wieloguzkowe spotyka się częściej niż u osób z prawidłową funkcją nerek<sup>62 70 71 72</sup>. Zarówno powiększona tarczyca, jak i wole wieloguzkowe są częstsze u chorych płci żeńskiej<sup>66 68</sup>. W wielu obserwacjach stwierdzono zmniejszenie objętości tarczycy po udanym przeszczepie nerki<sup>73 74 75</sup>.

Wpływ wydolności nerek na funkcjonowanie tarczycy rozpoczyna się już na etapie gospodarki jodem, który w wydolnych nerkach jest filtrowany w kłębuszkach nerkowych, a następnie w około 60% zwrotnie wchłaniany w cewkach nerkowych. Wraz z postępem uszkodzenia nerek, w większym stopniu spada jego filtracja kłębuszkowa niż wchłanianie zwrotne, co w efekcie obniża klirens jodowy i prowadzi do hiperjodemii<sup>62 76</sup>. Zwiększona pula jodu w organizmie sprzyja, podobnie jak w populacji ogólnej, immunologicznym chorobom tarczycy, prowadzącym głównie do niedoczynności. Nie ma jednak prostego związku między stopniem zaawansowania niewydolności nerek, a kumulacją jodu w organizmie<sup>76</sup>. Nie można także wiązać zaburzeń hormonalnych w niewydolności nerek tylko z nagromadzeniem jodu<sup>76</sup>. Dializoterapia, jako metoda obniżania jodemii jest mniej efektywna od zdrowych nerek, stąd nadmiar jodu dotyczy prawie 90% dializowanych<sup>77</sup>.

Każda dializa istotnie obniża poziom jodu, co wykazano w trakcie badań dotyczących leczenia jodem<sup>131</sup> nowotworów tarczycy u dializowanych pacjentów<sup>78 79</sup>. Sumaryczny czas trwania zabiegów HD, w przeliczeniu na ilość godzin w tygodniu, jest jednak zbyt krótki dla usunięcia nadmiaru jodu z organizmu<sup>80</sup>.

Częstość wola wzrasta wraz z czasem trwania dializoterapii<sup>62 70 71 81</sup>. W badaniach autopsyjnych pacjentów przewlekle chorych, objętość tarczycy jest najczęściej zmniejszona, podczas gdy u chorych z PChN, dominują zwiększone rozmiary tarczycy. Wiązane jest to także z kumulacją substancji o charakterze wolotwórczym. Kutlay i wsp. zauważyli, że wśród tureckich pacjentów na obszarach z niedoborem jodu, częściej występuje wola guzowate u dializowanych, niż w populacji kontrolnej<sup>62</sup>. Z kolei w badaniu Łukieńczuk i wsp. z 1997r. nie stwierdzono takiej zależności<sup>71</sup>. Nasileniu występowania wola guzowatego towarzyszy częstszy rak tarczycy u dializowanych<sup>82</sup>.

Poziomy tyreotropiny (hormon tyreotropowy, TSH, thyroid-stimulating hormone), całkowitej tyroksyny (TT4, total thyroxine) i wolnej tyroksyny (fT4, free thyroxine) są zwykle prawidłowe, natomiast często obniżona jest całkowita trijodotyronina (TT3, total triiodothyronine) i wolna trijodotyronina (fT3, free triiodothyronine)<sup>58 76 81 83 84</sup>. Nie stwierdza się równoczesnego wzrostu odwróconej trijodotyroniny (rT3, revers triiodothyronine), a nawet obserwuje się jej obniżenie w stadium schyłkowej niewydolności nerek<sup>83</sup>.

Stężenie fT4 w surowicy jest najczęściej prawidłowe, natomiast obniżony może być poziom TT4<sup>58 76 81 85</sup>, co związane jest głównie z czynnikami pozatarczycowymi i ich wpływem na spadek łączenia się tyroksyny z białkami<sup>70 84</sup>. Poziomy białek nośnikowych: globulina wiążąca tyroksynę (thyroxine-binding globulin, TBG) i transtyretyna utrzymują się w granicach normy, natomiast różne czynniki np. toksyny mocznicowe, cytokiny prozapalne, wolne kwasy tłuszczowe, niektóre leki (furosemid, heparyna) zakłócają proces wiązania hormonów tarczycy z białkami<sup>86</sup>. Po zabiegu hemodializy obserwuje się wzrost poziomu wolnych hormonów tarczycy<sup>87</sup>. Przejściowe, poddializacyjne podniesienie poziomu fT4, tłumaczy się efektem działania heparyny i następczego wzrostu wolnych kwasów tłuszczowych, które obniżają zdolność wiązania tyroksyny z białkami nośnikowymi<sup>88</sup>. Dializy, obniżając poziom toksyn mocznicowych, pozytywnie wpływają na aktywność hormonów tarczycy, poprzez poprawę T3-zależnej aktywności transkrypcyjnej receptorów<sup>89</sup>.

Dejodynazy jodotyroninowe są enzymami kontrolującymi homeostazę hormonów tarczycy. Dejodynazy typu 1 (D1) i typu 2 (D2) stymulują przejście nieaktywnej postaci tyroksyny (T4) do aktywnej formy trijodotyroniny (T3). Głównym źródłem trijodotyroniny w surowicy u zdrowych ludzi jest tkankowa aktywność D2<sup>90</sup>. Dejodynaza typu 3 (D3)

zapobiega aktywacji T4 oraz przeprowadza T3 w formę nieaktywną metabolicznie rT3. D3 chroni tkanki przed nadmiarem hormonów tarczycy, promując powstawanie ich nieaktywnych form. Jest także niezbędna dla dojrzewania i prawidłowego funkcjonowania osi tarczycowej<sup>91</sup>. Efektywność działania D3 ulega modulacji w komórkach przez szereg substancji, np. estrogeny<sup>92</sup>.

Niedożywienie, ciężkie choroby przewlekłe oraz ostre zaburzenia prowadzą do tzw. zespołu niskiej T3, którego charakterystyczną cechą jest równoczesne obniżenie T3 i podwyższenie nieaktywnej metabolicznie rT3<sup>93 94 95 96 97</sup>. Istotą zespołu niskiej T3 wydaje się być ochrona organizmu przed nadmiernym katabolizmem. Pierwotne nasilenie zaburzeń, ich utrzymywanie się lub normalizacja, są czynnikami prognostycznymi w ciężkich stanach<sup>95 97</sup>. W modelu zwierzęcym obserwowano zmiany ekspresji genów dla receptorów i hormonów osi podwzgórze-przysadka-tarczyca. Zaobserwowano, że obniżonej ekspresji genów dla tyreoliberyny (podwzgórzowy czynnik uwalniający tyreotropinę, TRH, thyrotropin releasing hormon) w podwzgórzu, nie towarzyszy wzrost ekspresji genów dla receptorów TSH oraz T3 i T4. Sugeruje to istnienie pozataarczycowych czynników obniżających produkcję TRH w podwzgórzu<sup>93</sup>.

Poziomy TSH w PChN są zwykle prawidłowe<sup>74 83</sup>. Podawanie niektórych leków np. sterydów lub dopaminy może powodować przejściowe obniżenie TSH. Okresowo występujące spadki i wzrosty TSH bez istotnych zaburzeń w wydzielaniu hormonów tarczycy, wynikają z towarzyszących ciężkich chorób i następczych okresów zdrowienia<sup>85</sup>. Zaburzony jest rytm dobowy wydzielania tyreotropiny (brak nocnego szczytu)<sup>98</sup>. Osłabiona jest reakcja TSH na stymulację przez TRH<sup>58 70 76 85 99</sup>. Czas półtrwania TRH ulega wydłużeniu, co związane jest głównie z obniżonym rozkładem TRH przez komórki cewek nerkowych. Zaburzenia dotyczą także funkcjonowania układu podwzgórze-przysadka, w związku z obecnością toksyn mocznicowych<sup>76</sup>.

Rozpoznanie nieprawidłowości w wydzielaniu hormonów przez tarczycę jest maskowane przez mnogie i zróżnicowane objawy mocznicowe. Wiele objawów sugerujących niedoczynność tarczycy tj. zmęczenie, apatia, zła tolerancja wysiłku, suchość skóry, obrzęki, uczucie zimna, znajdują się w palecie objawów PChN, szczególnie w stadiach bardziej zaawansowanych. Rozpoznanie niedoczynności tarczycy opiera się na stwierdzeniu w badaniach laboratoryjnych podwyższonych wartości TSH z równoczesnym obniżeniem stężenia fT4. Nadczynność tarczycy nie jest tak powszechna w PChN jak niedoczynność, jednak ze względu na wzrastającą liczbę chorych staje się problemem diagnostycznym. Objawy tj. drażliwość, zaburzenia snu, chudnięcie, osłabienie, kołatania serca, wzmożona

potliwość mogą być maskowane przez objawy samej PChN. Nawet tak częsty objaw nadczynności tarczycy jak zaburzenia rytmu serca pod postacią migotania przedsionków, może być powodowany przez częste u pacjentów hemodializowanych zaburzenia elektrolitowe. Rozpoznanie nadczynności tarczycy, przy zgodnych objawach klinicznych, opiera się na stwierdzeniu obniżonego poziomu TSH i podwyższonych stężeń fT4 i/lub fT3.

W badaniu chorych na oddziałach intensywnej terapii, poziom T3 oznaczany na początku hospitalizacji, był istotnie skorelowany z innymi wskaźnikami ciężkiego stanu np. interleukiną 6 (IL6) lub białkiem C-reaktywnym (CRP) i stanowiły w tej populacji chorych znaczący predyktor zgonu<sup>100</sup>. Obniżony poziom T3 obserwowano w stanach zapalnych i uszkodzeniu serca u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek<sup>101 102</sup>.

Niski poziom trijodotyroniny jest także niezależnym czynnikiem ryzyka zgonu u hemodializowanych pacjentów<sup>103</sup>.

## Oś podwzgórzowo-przysadkowo-gonadalna

Niewydolność nerek wiąże się z zaburzeniami osi podwzgórzowo-przysadkowo-gonadalnej, które finalnie prowadzą do niedoboru hormonów płciowych. Wiodącymi objawami są wówczas zaburzenia miesiączkowania u kobiet, nieprawidłowe erekcje u mężczyzn oraz spadek libido u obojga płci. Nieprawidłowe erekcje dotyczą w różnych badaniach 44-70% mężczyzn z PChN, w tym pacjentów dializowanych<sup>104 105 106</sup>. Dysfunkcje seksualne wynikają nie tylko z zaburzeń erekcji, ale głównie z utraty potrzeb seksualnych. Stwierdzano je u 85% pacjentów, co chorzy wiązali głównie ze zmęczeniem<sup>106 107</sup>. Niedobór testosteronu (T) jest obserwowany u mężczyzn zwykle po 40-tym roku życia, z wyraźną tendencją do nasilania się tego zjawiska wraz z wiekiem<sup>108 109 110 111</sup>. Niejednokrotnie towarzyszy on otyłości, cukrzycy typu 2, nadciśnieniu tętniczemu, depresji, ale także niewydolności nerek<sup>112 113 114</sup>. Objawy niedoboru testosteronu, poza zmniejszeniem libido i potencji, nie są charakterystyczne, czy układające się w konkretny zbiór. Obejmują między innymi: zaburzenia snu, przewlekłe zmęczenie, spadek energii, obniżony nastrój, rozdrażnienie, pogorszenie pamięci, zmniejszenie motywacji do działania i pewności siebie<sup>115</sup>. Są to dolegliwości mogące towarzyszyć wielu chorobom przewlekłym, czy przemęczeniu. Obserwuje się niekorzystne zmiany w składzie ciała, polegające na spadku masy mięśniowej i wzroście tkanki tłuszczowej oraz obniżeniu gęstości mineralnej kości<sup>116</sup>.

Dysfunkcje hormonalne w przewlekłej niewydolności nerek dotyczą osi podwzgórzowo-przysadkowo-gonadalnej, jak i samych gonad. Niedobór testosteronu oraz w różnym stopniu wzrost hormonu luteinizującego (LH, luteinizing hormone), występuje w PChN w 50-66% przypadków<sup>117</sup>. Podwyższone stężenie LH związane jest ze zmniejszeniem jego usuwania przez nerki, ale także z zaburzeniem mechanizmu ujemnego sprzężenia zwrotnego, tj. osłabieniem oddziaływania testosteronu na przysadkę. Stwierdza się także nieprawidłowości w ścieżce sygnalizacyjnej LH<sup>118 119</sup>.

Hipogonadyzm w mocznicy ma wiele przyczyn. U mężczyzn decydujące znaczenie ma uszkodzenie jąder, czego efektem jest zmniejszenie steroidogenezy jak i nieprawidłowa spermatogeneza<sup>120 121</sup>. Obniżony klirens nerkowy prolaktyny warunkuje jej podwyższone stężenie, co przyczynia się do zaburzenia produkcji LH i hormonu folikulotropowego (FSH, follicle-stimulating hormone)<sup>119 122 123 124</sup>. Obok upośledzonej produkcji testosteronu obserwuje się zmniejszoną aktywność 5-alfa-reduktazy, czego efektem jest zmniejszone osoczowe stężenie dihydrotestosteronu (DHT). Poziom globuliny wiążącej hormony płciowe (SHBG, sex hormone binding globulin) pozostaje prawidłowy, podobnie jak zdolność do

wiązania przez nią testosteronu. Obserwuje się obniżoną sekrecję testosteronu przez jądra, w odpowiedzi na czynniki stymulacyjne np. gonadotropiną kosmówkową (hCG, human chorionic gonadotropin)<sup>117</sup>. Przewlekła choroba nerek związana jest ze stosowaniem różnorodnych leków zakłócających niejednokrotnie syntezę hormonów płciowych<sup>125</sup>.

Dializoterapia nie wpływa znacząco na poprawę czynności gonad, natomiast przeszczep nerki często ją normalizuje, zwłaszcza u młodych mężczyzn<sup>126</sup>. Odzwierciedlają to stwierdzone po przeszczepie prawidłowe poziomy LH i testosteronu. W mniejszym procencie przypadków dotyczy to normalizacji poziomu FSH i spermatogenezy. Jeżeli okres choroby i dializoterapii był znacząco długi i zaburzenia nasilone, może dojść do trwałego uszkodzenia jąder<sup>120 121</sup>.

Niedobór wolnego testosteronu (fT, free testosterone) i całkowitego testosteronu (TT, total testosterone) u chorych z PChN (w tym dializowanych), wiąże się z dysfunkcją śródbłonna, rozwojem miażdżycy naczyń wieńcowych oraz wzrostem śmiertelności całkowitej i z przyczyn sercowo-naczyniowych<sup>127 128 129 130</sup>. W świetle niektórych badań, testosteron jako predyktor zgonu jest równoważny takim czynnikom jak wskaźniki zapalne IL6 czy CRP<sup>128 131</sup>. Obniżenie poziomu TT o 1 nmol/L wiąże się ze wzrostem o 22% ryzyka chorób sercowo-naczyniowych<sup>132</sup>.

Niedokrwistość towarzyszy przewlekłej chorobie nerek. Podobnie, niższe wartości hemoglobiny stwierdza się w stanach niedoboru testosteronu np. po obustronnym usunięciu jąder w przebiegu raka gruczołu krokowego<sup>133 134</sup>. Hipogonadyzm nakładający się na PChN, staje się czynnikiem znacznie obciążającym wystąpieniem anemii<sup>135 136</sup>. Mechanizmy, poprzez które testosteron wpływa na stymulację erytropoezy, nie są do końca wyjaśnione. Postuluje się stymulację produkcji erytropoetyny i komórek progenitorowych linii czerwono-krwinkowej szpiku, a także wpływ na metabolizm żelaza, poprzez supresję produkcji czynników zapalnych<sup>137</sup>. Skutkiem leczenia androgenami chorych z niedokrwistością i hipogonadyzmem, była poprawa parametrów morfologii krwi oraz zmniejszenie zapotrzebowania na erytropoetynę<sup>138 139 140</sup>. Istnieją badania wskazujące na podobny wzrost morfologii przy zastosowaniu erytropoetyny i androgenów oraz równoczesnej poprawie odżywienia w grupie chorych leczonych androgenami<sup>141</sup>.

Androgeny mają zasadniczy wpływ na masę i siłę mięśni. Wraz z hormonem wzrostu i IGF1 promują produkcję białek mięśni, zwiększają beztłuszczową masę ciała, redukując tkankę tłuszczową<sup>142 143 144</sup>. Interferencja niedoboru androgenów ze starzeniem się, przewlekłymi chorobami (w tym z niewydolnością nerek), z towarzyszącym często niedożywieniem, prowadzi do obniżenia masy i siły mięśniowej, niedostatecznej ich odporności na



wysiłek skłonności do upadków oraz ogólnego gorszego samopoczucia<sup>145 146 147</sup>. Androgeny, między innymi poprzez pobudzenie aktywności osteoblastów i hamowanie osteoklastów, mają istotny wpływ na gęstość mineralną kości<sup>148</sup>. Hipogonadyzm wykazuje silny związek z utratą masy kostnej<sup>149</sup>.

Najskuteczniejszą metodą poprawy, a nawet powrotu prawidłowej funkcji gonad oraz ustąpienia dolegliwości wywołanych niedoborem hormonów płciowych u dializowanych pacjentów, jest przeszczep nerki<sup>126 150 151</sup>.

Zaburzenia hormonalne towarzyszące PChN są od dość dawna opisywane, podobnie jak mechanizmy patofizjologiczne, jakie mogą do nich prowadzić. W większości dotyczą jednak regulacji gospodarki wapniowo-fosforanowej i erytropoezy. Tymczasem dane epidemiologiczne i przesłanki patofizjologiczne wskazują także na możliwe zmiany w czynności osi przysadkowo-tarczycowej i przysadkowo-gonadalnej wśród dializowanych. Publikacje na ten temat są jednak mniej liczne, a ich wyniki mniej jednoznaczne. Tymczasem sposób funkcjonowania podstawowych osi hormonalnych organizmu ludzkiego prawdopodobnie nie pozostaje bez wpływu na jakość życia i szanse przeżycia w tej grupie chorych. Dlatego podjęłam pracę, której celem jest analiza tych procesów.

## **CEL PRACY**

Celem pracy była ocena stanu ogólnego oraz czynności hormonalnej pacjentów hemodializowanych. Oceniano dwie osie hormonalne: przysadkowo–tarczycową u pacjentów obu płci i przysadkowo-gonadalną u mężczyzn.

W szczególności postawiono następujące pytania:

1. Czy hormony w/w osi mogą być czynnikiem prognostycznym śmiertelności u hemodializowanych pacjentów ?
2. Czy przewlekła hemodializoterapia miała wpływ na zmianę poziomów hormonów ?
3. Czy istnieją inne, zauważalne korelacje pomiędzy badanymi cechami?

## MATERIAŁ I METODA

Badaniem objęto grupę 89 pacjentów (31 kobiet i 58 mężczyzn) hemodializowanych w okresie od 2008.01.01 do 2013.06.30. Spośród wszystkich obserwowanych pacjentów, u 7 osób dokonano przeszczepu nerki i chorzy ci nie byli dalej brani pod uwagę w analizach przeżycia i poszukiwaniu predyktorów zgonu.

Właściwą obserwacją objęto więc grupę 82 pacjentów (29 kobiet i 53 mężczyzn). Spośród nich 27 osób (32,9%) nadal żyje i jest dializowanych, 55 pacjentów zmarło (67,1%). Najczęstsza sprawozdawana przyczyna zgonu to choroby układu krążenia (n=29). Inne to: posocznica (n=5), nowotwór (n=3), niewydolność oddechowa (n=3), udar mózgu (n=2), zator (n=1). W przypadku 12 chorych brak jest dokładnych danych o przyczynie zgonu, gdyż zgony nastąpiły w domu pomiędzy dializami.

W pracy wykorzystano następujące dane:

1. Wyniki rutynowych badań potrzebnych do bezpiecznego prowadzenia hemodializoterapii, które były wykonywane wielokrotnie. Przyjęto ich wartość z początku roku 2008 i kontrolną z połowy roku 2013.
2. Dla współczynnika Kt/V, który również był wyliczany wielokrotnie, obliczono jego średnią wartość na początku każdego roku, a następnie przyjęto wartość średnią z tych 6 wyliczeń.
3. Poziomy hormonów w 2008 roku, oraz kontrolnie w 2013 roku.
4. W badaniu uwzględniono również wzrost, masę ciała, indeks masy ciała (BMI) – analizując ich wartości z początkowego okresu obserwacji.

Dla oznaczenia poszczególnych parametrów stosowano następujące metody laboratoryjne:

1. stężenie hormonów oznaczono metodą immunochemiluminescencji z cząstkami paramagnetycznymi na aparacie UniCel Dxl Beckman Coulter
2. stężenie mocznika i albumin oznaczono rutynowymi metodami laboratoryjnymi.

W celu oceny wzajemnych korelacji pomiędzy uzyskanymi wynikami badań i ich ewentualnego wpływu na przeżywalność chorych, uzyskane wyniki poddano analizom statystycznym. Analizy przeprowadzono za pomocą komputerowego pakietu statystycznego Statistica w wersji 10. Za istotne statystycznie przyjęto prawdopodobieństwo  $p < 0,05$ .

## WYNIKI

Statystyki opisowe dla analizowanych parametrów zestawiono w tabelach 1-3. Dla mężczyzn obliczany był dodatkowo wskaźnik andropauzy wg wzoru (testosteron/LH).

**Tabela 1 Statystyki opisowe dla osi przysadkowo-tarczycowej**

Zmienna	Statystyki opisowe dla osi przysadkowo-tarczycowej						
	N ważnych	Średnia	Mediana	Minimum	Maksimum	Odchylenie standardowe	Skośność
TSH 2008 wszyscy	82	1,2039	1,0400	0,02000	4,1000	0,92188	1,20826
TSH 2008 niski	14	0,1786	0,1950	0,02000	0,3200	0,09097	-0,40024
TSH 2008 norma	68	1,4150	1,1950	0,41000	4,1000	0,87232	1,32759
TSH 2008 wysoki	0						
TSH 2013 wszyscy	27	1,3933	0,9100	0,03000	6,7500	1,44320	2,50374
TSH 2013 niski	5	0,2300	0,2200	0,03000	0,3500	0,12708	-1,07071
TSH 2013 norma	21	1,4152	1,0800	0,44000	4,7000	0,96484	2,11404
TSH 2013 wysoki	1						
ft4 2008 wszyscy	82	0,8232	0,7600	0,43000	3,6600	0,37800	5,42000
ft4 2008 niski	16	0,5500	0,5600	0,43000	0,6000	0,04676	-1,43063
ft4 2008 norma	60	0,8077	0,7900	0,61000	1,0800	0,13114	0,17574
ft4 2008 wysoki	6	1,7067	1,3400	1,22000	3,6600	0,96274	2,38428
ft4 2013 wszyscy	27	0,7441	0,7100	0,52000	1,1500	0,14792	0,78251
ft4 2013 niski	5	0,5620	0,5500	0,52000	0,6000	0,03271	-0,00857
ft4 2013 norma	21	0,7681	0,7300	0,64000	0,9600	0,10534	0,48756
ft4 2013 wysoki	1						
ft3 2008 wszyscy	82	2,5843	2,4950	1,55000	5,5800	0,56501	2,13074
ft3 2008 niski	41	2,2080	2,2700	1,55000	2,4900	0,22187	-1,23777
ft3 2008 norma	39	2,8651	2,7900	2,50000	3,6400	0,31861	0,92484
ft3 2008 wysoki	2	4,8200	4,8200	4,06000	5,5800	1,07480	2,13074
ft3 2013 wszyscy	27	2,6337	2,6500	2,06000	3,3300	0,37064	0,08134
ft3 2013 niski	12	2,2850	2,2550	2,06000	2,4900	0,16133	0,03804
ft3 2013 norma	15	2,9127	2,8800	2,52000	3,3300	0,21694	0,23800
ft3 2013 wysoki	0						

**Tabela 2 Statystyki opisowe dla osi przysadkowo-gonadalnej**

Zmienna	Statystyki opisowe dla osi przysadkowo-gonadalnej						
	N ważnych	Średnia	Mediana	Minimum	Maksimum	Odchylenie standardowe	Skośność
LH 2008 wszyscy	53	18,6209	8,9000	0,36000	132,8800	27,70540	3,20930
LH 2008 niski	1						
LH 2008 norma	25	5,9024	6,3600	2,48000	8,4600	1,76032	-0,35642
LH 2008 wysoki	27	31,0737	18,3200	8,90000	132,8800	34,68310	2,24508
LH 2013 wszyscy	18	15,2939	9,0650	3,05000	75,3300	17,03816	2,84577
LH 2013 niski	0						
LH 2013 norma	7	4,8743	4,8900	3,05000	6,8900	1,37601	0,03573
LH 2013 wysoki	11	21,9245	18,5200	8,70000	75,3300	19,18365	2,50268
Testosteron 2008 wszyscy	53	3,2132	3,2700	0,10000	7,4400	1,41251	0,33799
Testosteron 2008 niski	8	1,1400	1,2200	0,10000	1,5900	0,45670	-1,97882
Testosteron 2008 norma	45	3,5818	3,3400	1,76000	7,4400	1,18505	0,83526
Testosteron 2008 wysoki	0						
Testosteron 2013 wszyscy	18	3,1222	3,2050	1,06000	5,9500	1,39490	0,12156
Testosteron 2013 niski	5	1,3740	1,4600	1,06000	1,6200	0,25880	-0,43678
Testosteron 2013 norma	13	3,7946	3,9800	2,43000	5,9500	0,98535	0,58370
Testosteron 2013 wysoki	0						
Wskaźnik andropauzy 2008 wszyscy	53	0,3734	0,2944	0,01972	1,1214	0,28380	1,04405
Wskaźnik andropauzy 2008 <1	50	0,3314	0,2869	0,01972	0,9200	0,23161	0,84368
Wskaźnik andropauzy 2008 >1	3	1,0727	1,0711	1,02553	1,1214	0,04798	0,15062
Wskaźnik andropauzy 2013 wszyscy	18	0,3491	0,2793	0,04102	0,9115	0,24628	1,16431
Wskaźnik andropauzy 2013 <1	18	0,3491	0,2793	0,04102	0,9115	0,24628	1,16431
Wskaźnik andropauzy 2013 >1	0						

**Tabela 3 Statystyki opisowe dla niektórych innych parametrów**

Zmienna	Statystyki opisowe dla niektórych innych parametrów						
	N ważnych	Średnia	Mediana	Minimum	Maksimum	Odchylenie standardowe	Skośność
Wiek	82	64,3171	69,0000	31,00000	87,0000	13,18143	-0,65853
30-39 lat	5	34,60000	34,00000	31,00000	38,00000	2,60768	-0,118428
40-49 lat	7	46,42857	46,00000	44,00000	49,00000	1,71825	0,168964
50-59 lat	15	53,60000	53,00000	50,00000	59,00000	3,01899	0,569341
60-69 lat	18	65,44444	66,00000	60,00000	69,00000	3,25797	-0,333305
70-79 lat	29	73,62069	74,00000	70,00000	78,00000	2,35150	0,173366
80-89 lat	8	82,37500	82,00000	80,00000	87,00000	2,55999	0,737612
BMI	82	26,3335	26,1968	16,44444	39,0625	5,10531	0,34478
BMI < 18,5	4	17,5088	17,6127	16,44444	18,3655	0,79780	-0,74623
BMI 18,5-30,0	59	24,6863	24,2215	18,87801	29,8917	3,15935	0,01689
BMI > 30,0	19	33,3066	32,5260	30,04326	39,0625	2,73765	0,77520
Albuminy 2008 wszyscy	82	33,5020	34,0000	20,00000	43,0000	4,67829	-0,34764
Albuminy 2008 niski	29	28,4297	29,0000	20,00000	31,5600	2,72899	-1,41187
Albuminy 2008 norma	53	36,2774	36,1300	32,00000	43,0000	2,80761	0,31319
Albuminy 2008 wysoki	0						
Albuminy 2013 wszyscy	27	35,3444	34,4000	27,60000	44,0000	3,91735	0,29256
Albuminy 2013 niski	4	29,8500	30,0500	27,60000	31,7000	1,89473	-0,36459
Albuminy 2013 norma	23	36,3000	36,2000	32,00000	44,0000	3,34705	0,71899
Albuminy 2013 wysoki	0						
Kt/V wszyscy	82	1,2179	1,2233	0,71000	1,7814	0,19944	0,16265
Kt/V < 1,0	9	0,8878	0,9200	0,71000	0,9800	0,08585	-1,26331
Kt/V 1,0-1,2	27	1,0921	1,0900	1,00667	1,2000	0,06266	0,20487
Kt/V > 1,2	46	1,3563	1,3033	1,20667	1,7814	0,13098	1,42271
miesiące hemodializy	82	62,3358	58,1833	0,70000	149,9667	39,97806	0,56478

W podsumowaniu statystyk opisowych można stwierdzić, że:

1. Za normę TSH wg miejscowego laboratorium przyjęto 0,36-5,6 mIU/ml.
  - a. 14 pacjentów w 2008 roku (17,1%) osiągnęło wynik  $< 0,36$  mIU/ml
  - b. 5 pacjentów w 2013 roku (18,5%) osiągnęło wynik  $< 0,36$  mIU/ml
  - c. Żaden z pacjentów w 2008 roku nie osiągnął wyniku  $> 5,6$  mIU/ml
  - d. 1 pacjent w 2013 roku (3,7%) osiągnął wynik  $> 5,6$  mIU/ml
  
2. Za normę fT4 wg miejscowego laboratorium przyjęto 0,61-1,12 ng/dl
  - a. 16 pacjentów w 2008 roku (19,5%) osiągnęło wynik  $< 0,61$  ng/dl
  - b. 5 pacjentów w 2013 roku (22,2%) osiągnęło wynik  $< 0,61$  ng/dl
  - c. 6 pacjentów w 2008 roku (7,3%) osiągnęło wynik  $> 1,12$  ng/dl
  - d. 1 pacjent (3,7%) w 2013 roku osiągnął wynik  $> 1,12$  ng/d
  
3. Za normę fT3 wg miejscowego laboratorium przyjęto 2,5-3,9 pg/ml
  - a. 41 pacjentów w 2008 roku (50%) osiągnęło wynik  $< 2,5$  pg/ml
  - b. 12 pacjentów w 2013 roku (44,4%) osiągnęło wynik  $< 2,5$  pg/ml
  - c. 2 pacjentów w 2008 roku (2,4%) osiągnęło wynik  $> 3,9$  pg/ml
  - d. Żaden z pacjentów w 2013 roku nie osiągnął wyniku  $> 3,9$  pg/ml
  
4. Za normę LH wg miejscowego laboratorium przyjęto 1,2 - 8,6 mIU/ml
  - a. 1 pacjent w 2008 roku (1,9%) osiągnął wynik  $< 1,2$  mIU/ml
  - b. Żaden z pacjent nie osiągnął w 2013 roku wyniku  $< 1,2$  mIU/ml
  - c. 27 pacjentów w 2008 roku (50,9%) osiągnęło wynik  $> 8,6$  mIU/ml
  - d. 11 pacjentów w 2013 roku (61,1%) osiągnęło wynik  $> 8,6$  mIU/ml

5. Za normę testosteronu wg miejscowego laboratorium przyjęto 1,75 - 7,81 ng/ml (co odpowiada 6,1 - 27,1 nmol/L)

- a. 8 pacjentów w 2008 roku (15,1%) osiągnęło wynik  $< 1,75$  ng/ml
- b. 5 pacjentów w 2013 roku osiągnęło (27,7%) wynik  $< 1,75$  ng/ml
- c. Żaden z pacjent nie osiągnął wyniku  $> 7,81$  ng/ml ani w 2008, ani w badaniu kontrolnym w 2013 roku

6. Wskaźnik andropauzy, według piśmiennictwa powinien być wyższy niż 1,0

- a. 50 pacjentów w 2008 roku (94,3%) prezentowało wynik poniżej 1,0
- b. Tylko 3 pacjentów w 2008 roku (5,7%) osiągnęło poziom 1,0
- c. W 2013 roku 18 pacjentów (100%) nie przekroczyło poziomu 1,0

7. Stan odżywienia

- a. 4 pacjentów w 2008 roku (4,9%) wykazywało BMI  $< 18,5$  kg/m<sup>2</sup>
- b. 19 pacjentów w 2008 roku (23,2%) osiągnęło BMI  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>
- c. Wskaźnik BMI pozostałych pacjentów (71,9%) mieścił się w przedziale 18,5 - 30 kg/m<sup>2</sup>

8. Za normę albumin wg miejscowego laboratorium przyjęto 32-55 g/l

- a. 29 pacjentów w 2008 roku (35,4%) wykazywała niedobór albumin  $< 32$  g/l.
- b. 4 pacjentów w 2013 roku (14,8%) wykazywało taki niedobór
- c. Żaden z pacjentów ani w 2008, ani w 2013 roku nie osiągnął wyniku  $> 55$  g/l



9. Kt/V - średnie wyniki z całego okresu obserwacji:

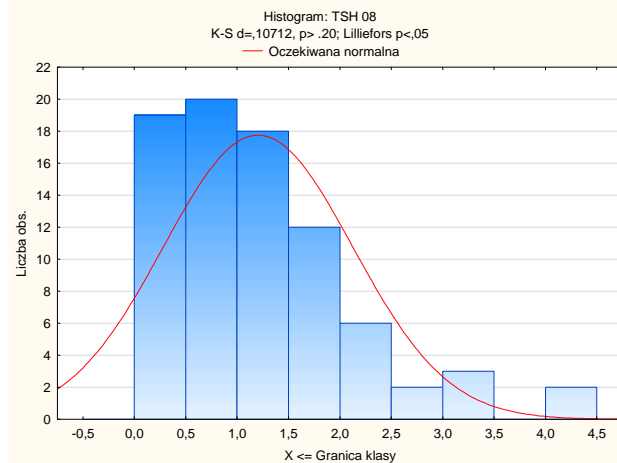
- a. Wyniki 27 pacjentów mieściły się w granicach 1,0 - 1,2
- b. 9 chorych osiągało średni wynik z 6 lat poniżej 1,0
- c. 46 chorych osiągało średni wynik z 6 lat powyżej 1,2

10. Uwagi:

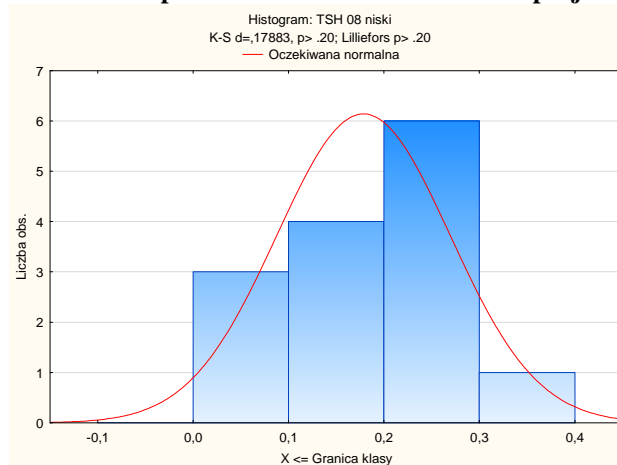
- a. Kontrolne badania w 2013 roku dotyczyły oczywiście tylko osób żyjących
- b. Nie badano testosteronu i LH u kobiet

Skośność wielu zmiennych wyraźnie różni się od zera, a również analiza histogramów wskazuje na to, że tylko część z rozkładów zmiennych ma charakter zbliżony do normalnego. Zbyt mała liczebność badanej próby nie pozwala natomiast tu na zastosowanie centralnego twierdzenia granicznego. W związku z tym do dalszych analiz zastosowano testy nieparametryczne.

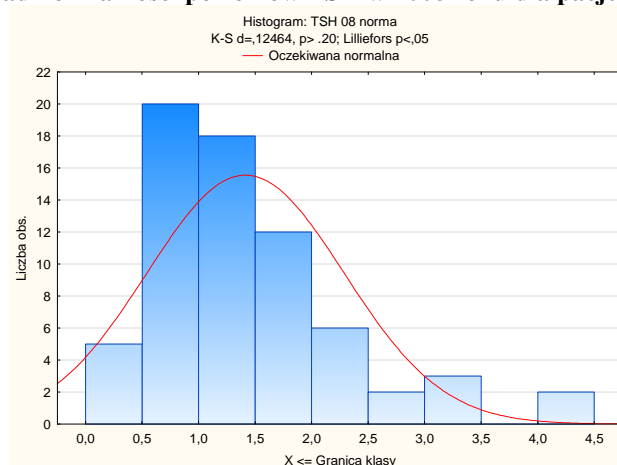
**Wykres 1 Rozkład normalności poziomów TSH w 2008 roku dla wszystkich pacjentów**



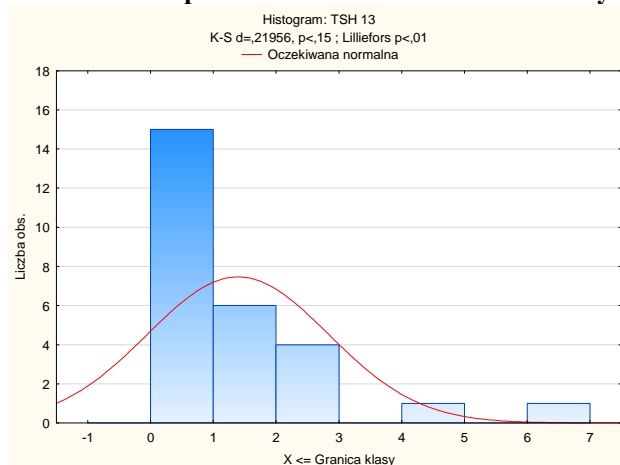
**Wykres 2 Rozkład normalności poziomów TSH w 2008 roku dla pacjentów z jego niedoborem**



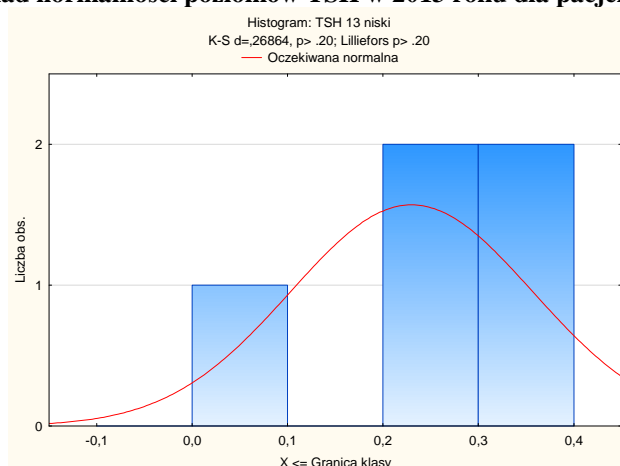
**Wykres 3 Rozkład normalności poziomów TSH w 2008 roku dla pacjentów w granicach normy**



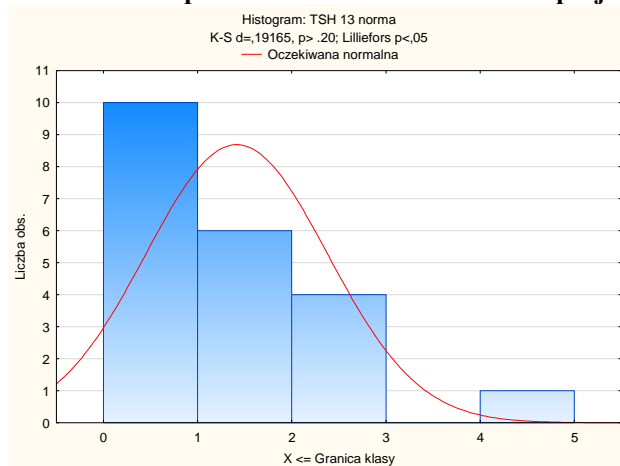
**Wykres 4 Rozkład normalności poziomów TSH w 2013 roku dla wszystkich pacjentów**



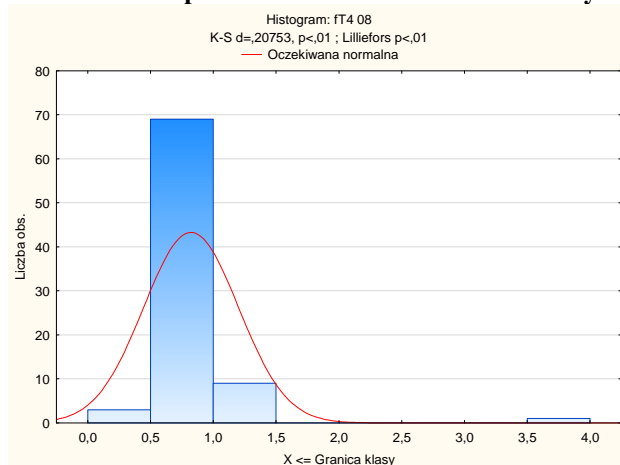
**Wykres 5 Rozkład normalności poziomów TSH w 2013 roku dla pacjentów z jego niedoborem**



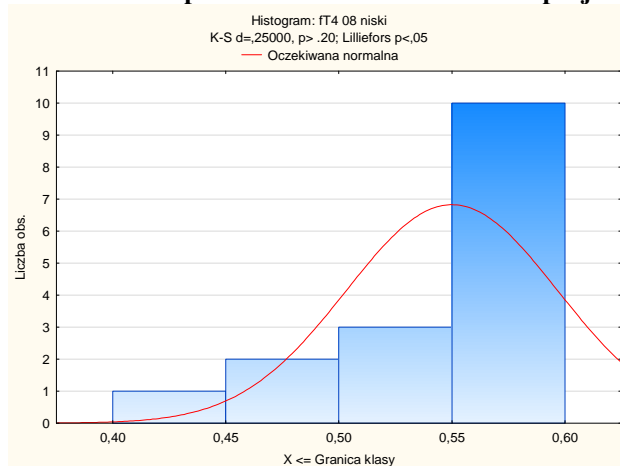
**Wykres 6 Rozkład normalności poziomów TSH w 2013 roku dla pacjentów w granicach normy**



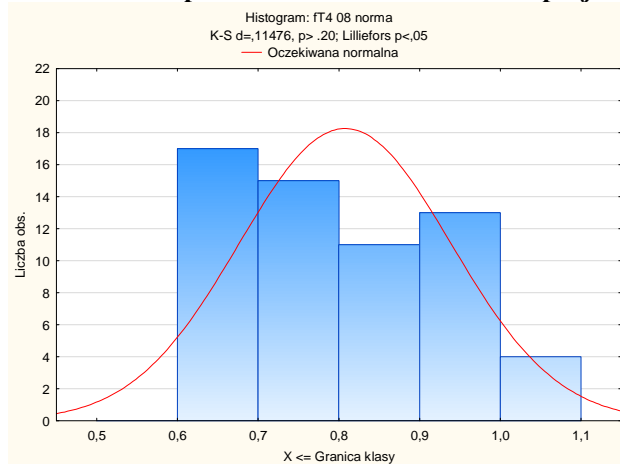
**Wykres 7 Rozkład normalności poziomów FT4 w 2008 roku dla wszystkich pacjentów**



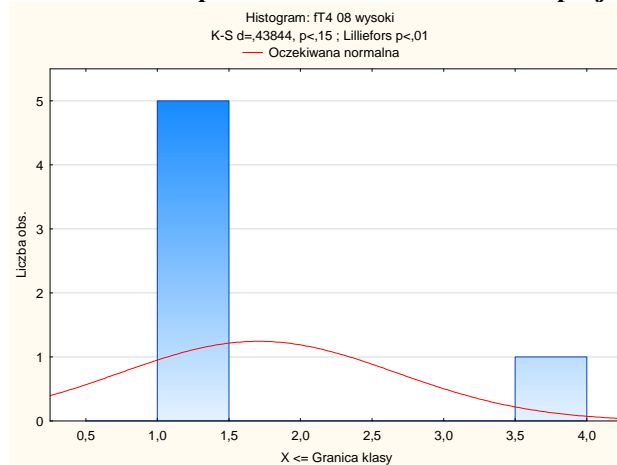
**Wykres 8 Rozkład normalności poziomów FT4 w 2008 roku dla pacjentów z jego niedoborem**



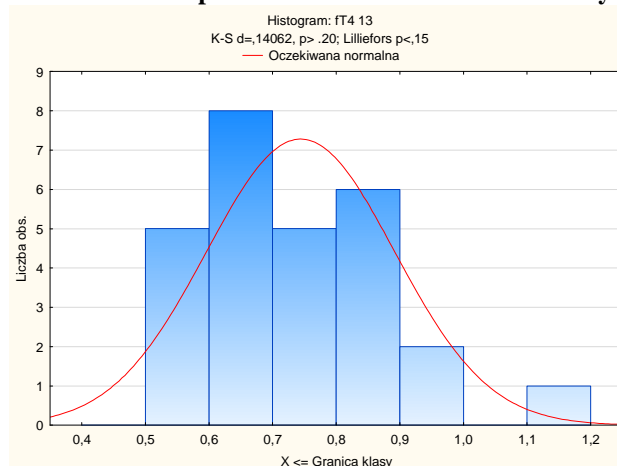
**Wykres 9 Rozkład normalności poziomów FT4 w 2008 roku dla pacjentów w granicach normy**



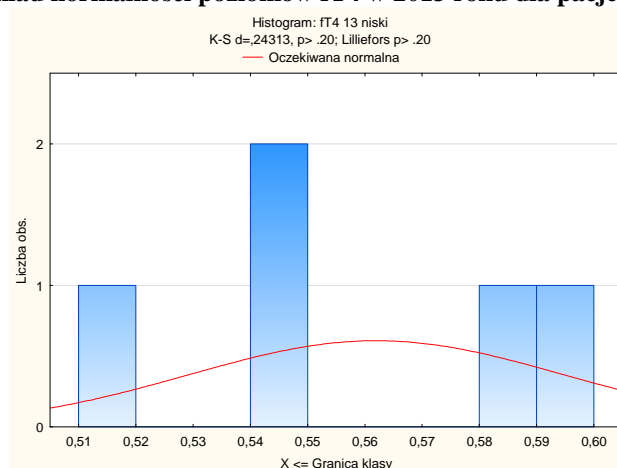
**Wykres 10 Rozkład normalności poziomów fT4 w 2008 roku dla pacjentów z jego nadmiarem**



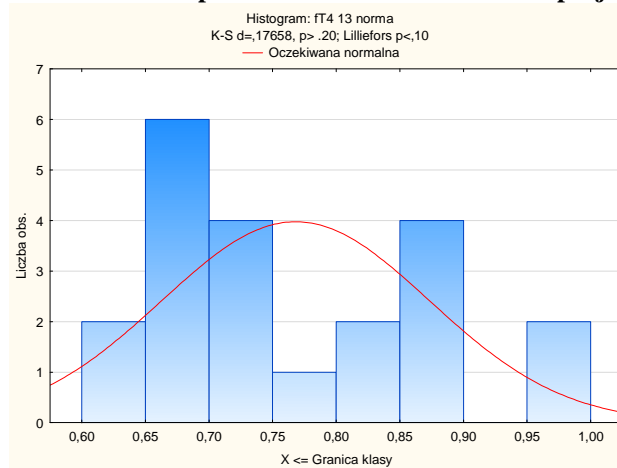
**Wykres 11 Rozkład normalności poziomów fT4 w 2013 roku dla wszystkich pacjentów**



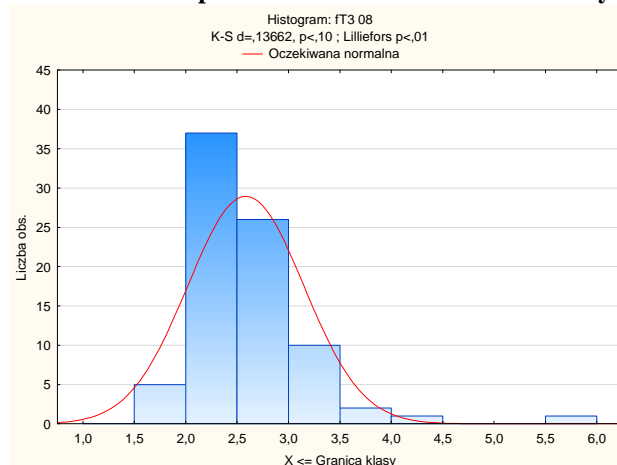
**Wykres 12 Rozkład normalności poziomów fT4 w 2013 roku dla pacjentów z jego niedoborem**



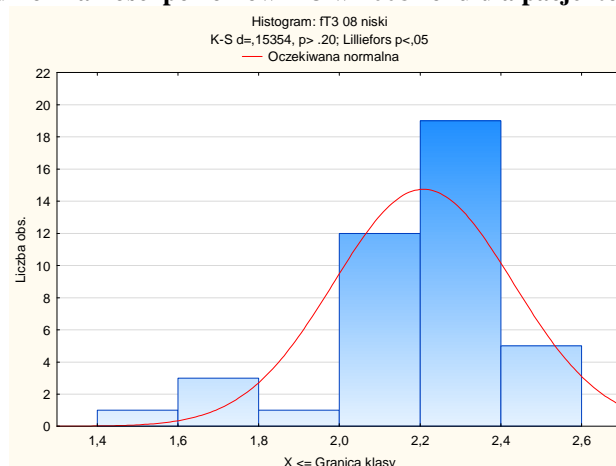
**Wykres 13 Rozkład normalności poziomów ft4 w 2013 roku dla pacjentów w granicach normy**



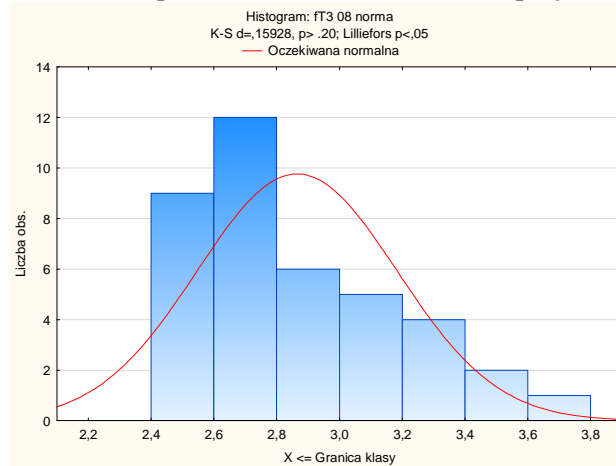
**Wykres 14 Rozkład normalności poziomów ft3 w 2008 roku dla wszystkich pacjentów**



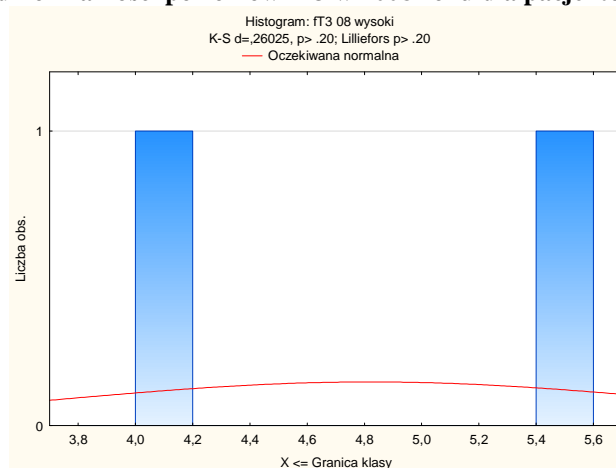
**Wykres 15 Rozkład normalności poziomów ft3 w 2008 roku dla pacjentów z jego niedoborem**



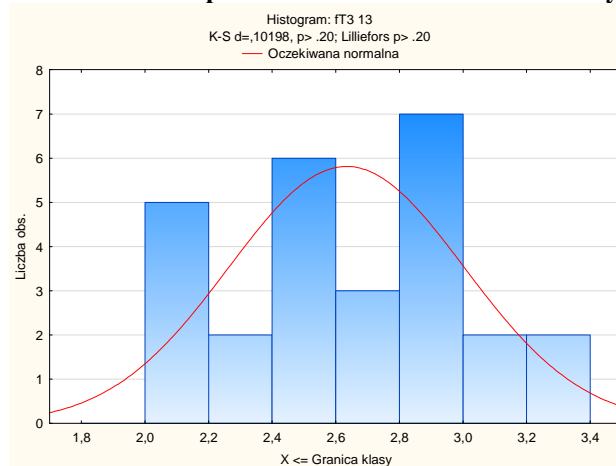
**Wykres 16 Rozkład normalności poziomów fT3 w 2008 roku dla pacjentów w granicach normy**



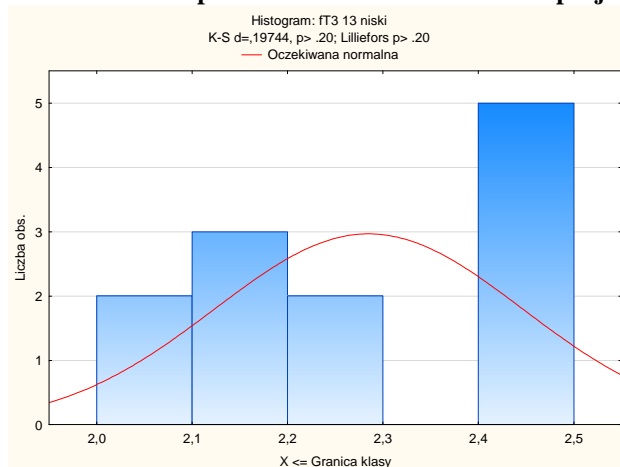
**Wykres 17 Rozkład normalności poziomów fT3 w 2008 roku dla pacjentów z jego nadmiarem**



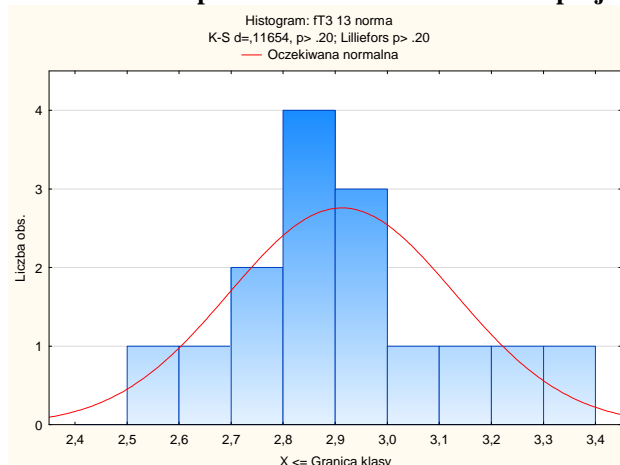
**Wykres 18 Rozkład normalności poziomów fT3 w 2013 roku dla wszystkich pacjentów**



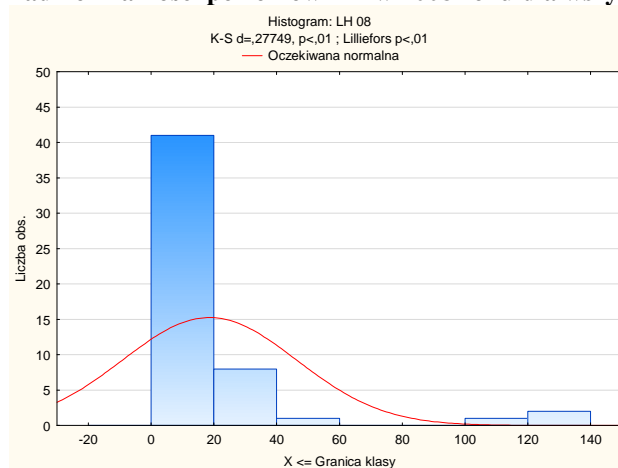
**Wykres 19 Rozkład normalności poziomów fT3 w 2013 roku dla pacjentów z jego niedoborem**



**Wykres 20 Rozkład normalności poziomów fT3 w 2013 roku dla pacjentów w granicach normy**

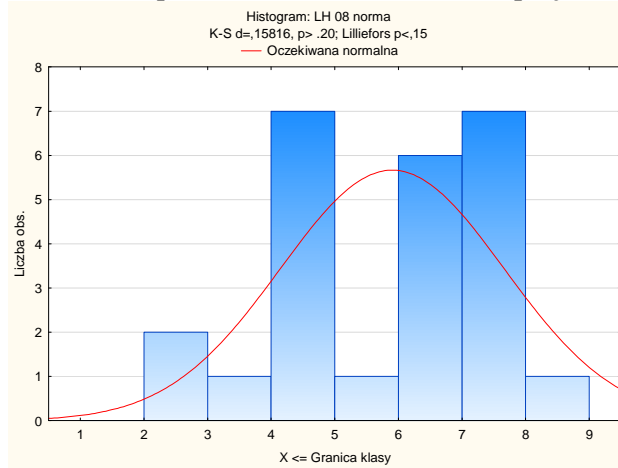


**Wykres 21 Rozkład normalności poziomów LH w 2008 roku dla wszystkich pacjentów**

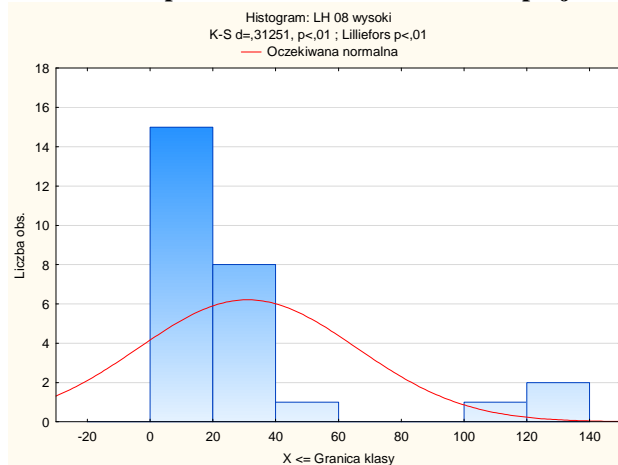




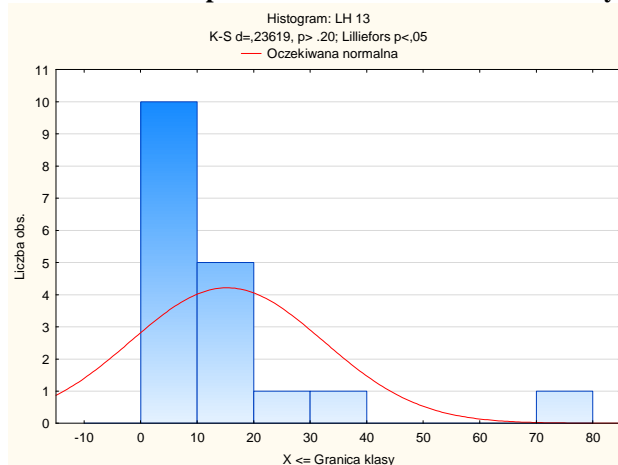
**Wykres 22 Rozkład normalności poziomów LH w 2008 roku dla pacjentów w granicach normy**



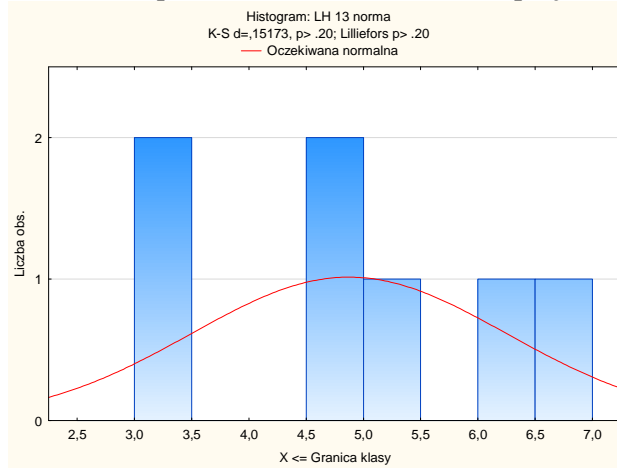
**Wykres 23 Rozkład normalności poziomów LH w 2008 roku dla pacjentów z jego nadmiarem**



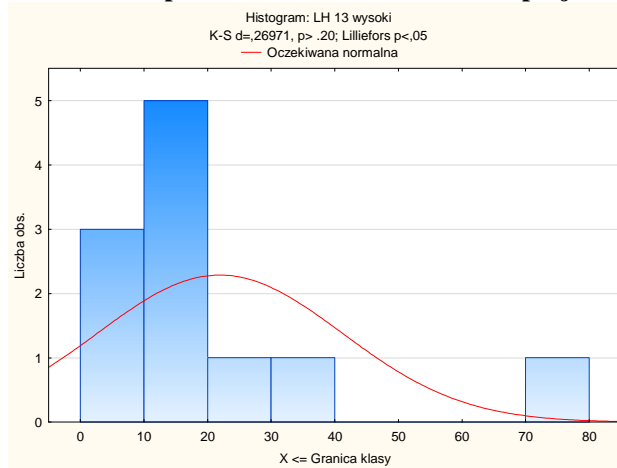
**Wykres 24 Rozkład normalności poziomów LH w 2013 roku dla wszystkich pacjentów**



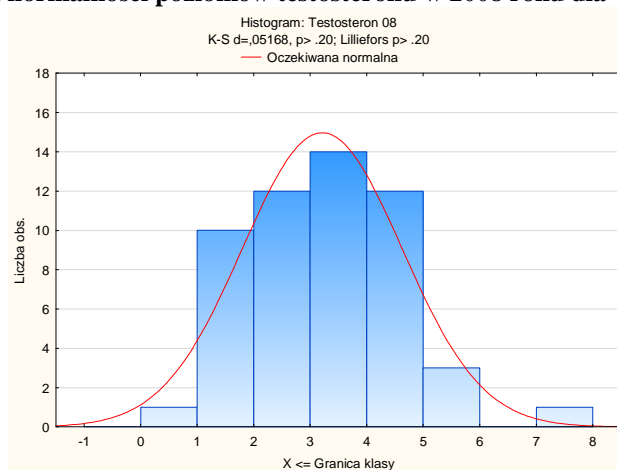
**Wykres 25 Rozkład normalności poziomów LH w 2013 roku dla pacjentów w granicach normy**



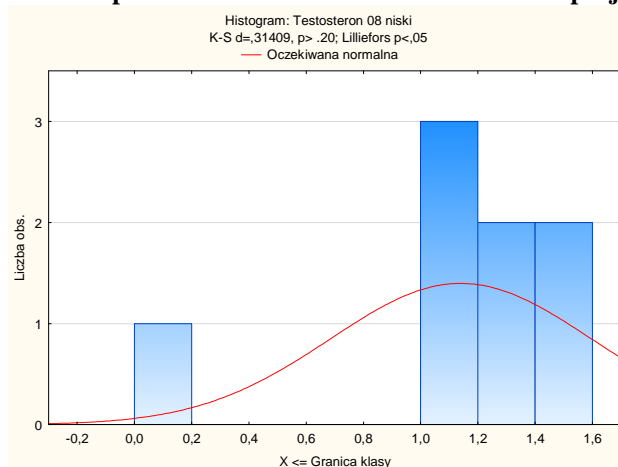
**Wykres 26 Rozkład normalności poziomów LH w 2013 roku dla pacjentów z jego nadmiarem**



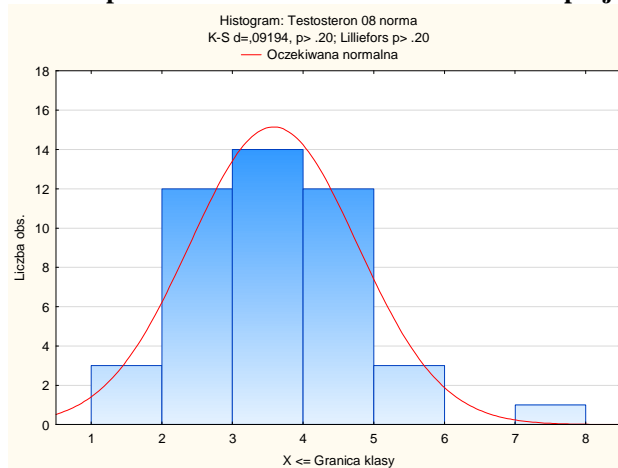
**Wykres 27 Rozkład normalności poziomów testosteronu w 2008 roku dla wszystkich pacjentów**



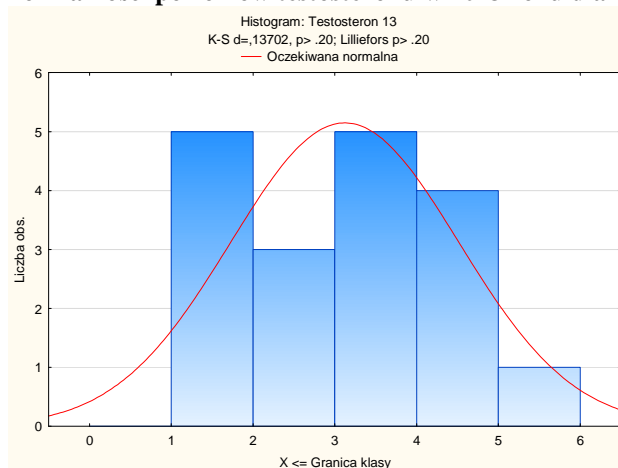
**Wykres 28 Rozkład normalności poziomów testosteronu w 2008 roku dla pacjentów z jego niedoborem**



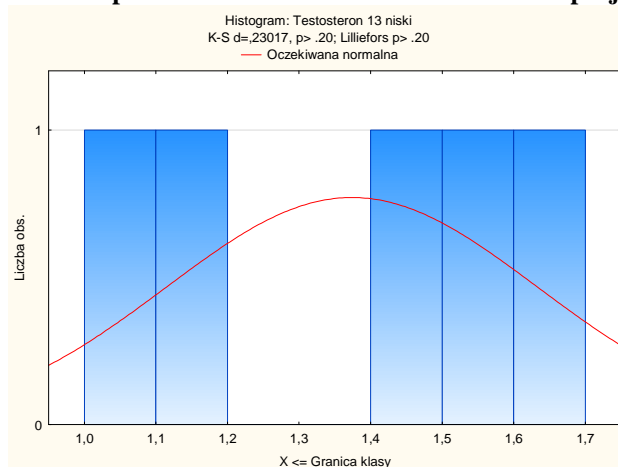
**Wykres 29 Rozkład normalności poziomów testosteronu w 2008 roku dla pacjentów w granicach normy**



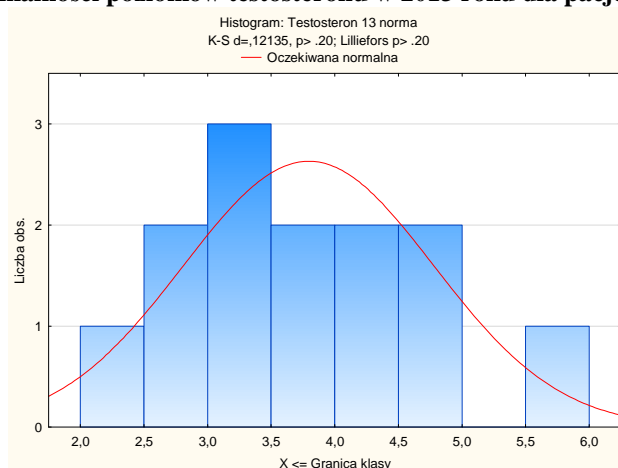
**Wykres 30 Rozkład normalności poziomów testosteronu w 2013 roku dla wszystkich pacjentów**



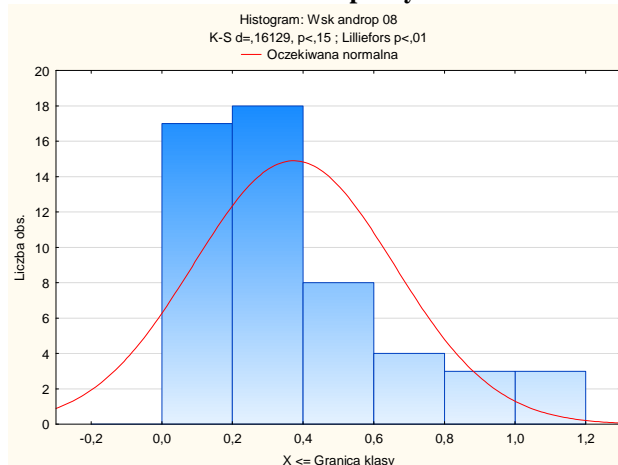
**Wykres 31 Rozkład normalności poziomów testosteronu w 2013 roku dla pacjentów z jego niedoborem**



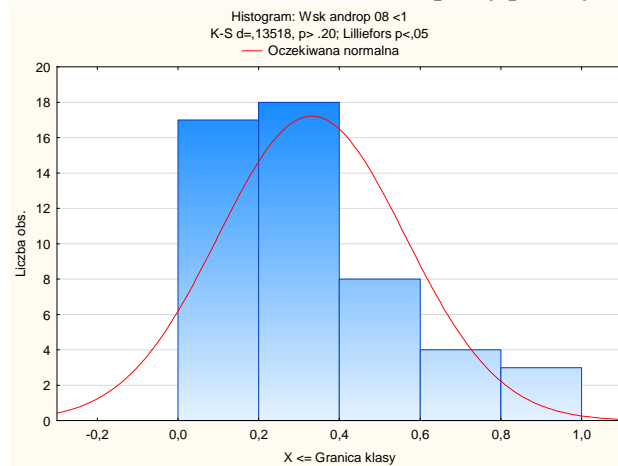
**Wykres 32 Rozkład normalności poziomów testosteronu w 2013 roku dla pacjentów w granicach normy**



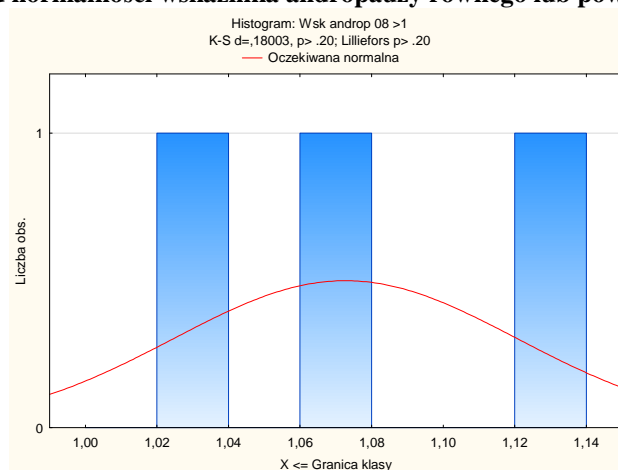
**Wykres 33 Rozkład normalności wskaźnika andropauzy w 2008 roku dla wszystkich pacjentów**



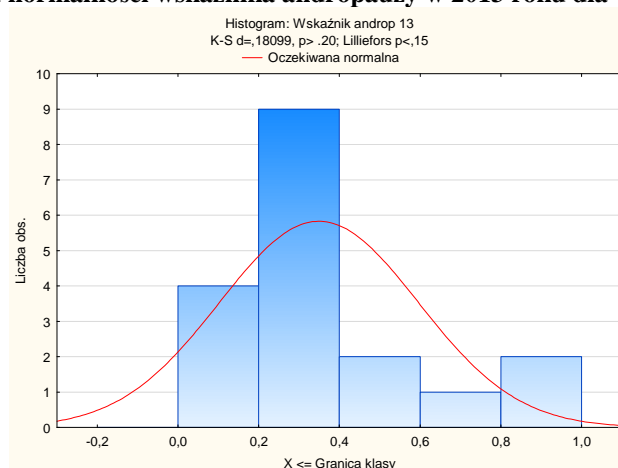
**Wykres 34 Rozkład normalności wskaźnika andropauzy poniżej 1,0 w 2008 roku**



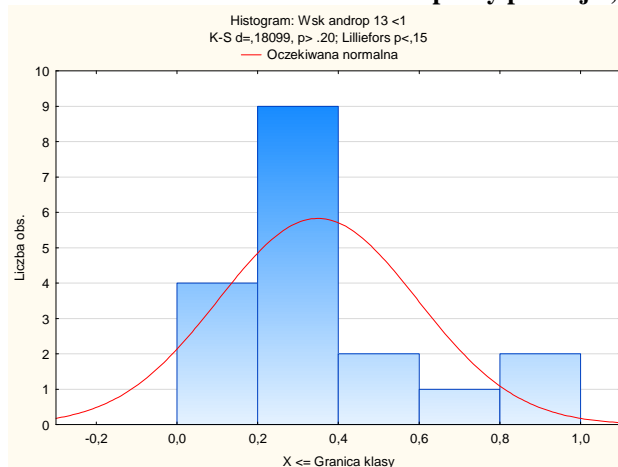
**Wykres 35 Rozkład normalności wskaźnika andropauzy równego lub powyżej 1,0 w 2008 roku**



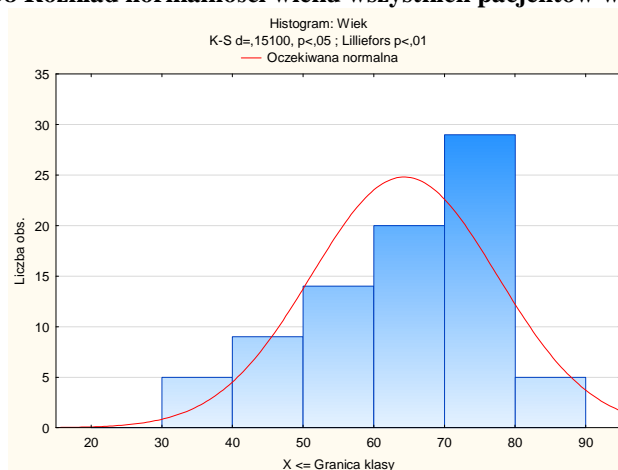
**Wykres 36 Rozkład normalności wskaźnika andropauzy w 2013 roku dla wszystkich pacjentów**



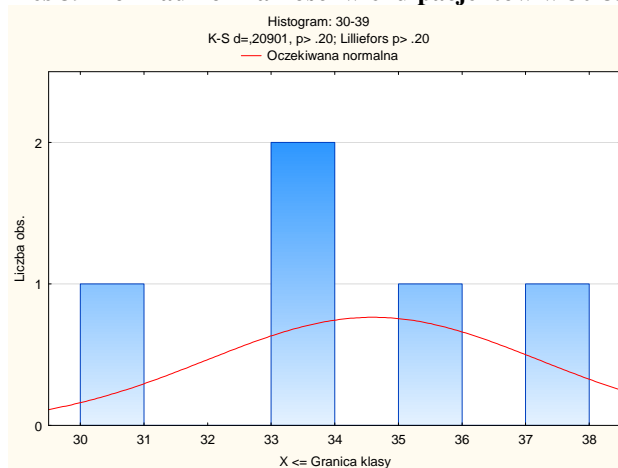
**Wykres 37 Rozkład normalności wskaźnika andropauzy poniżej 1,0 w 2013 roku**



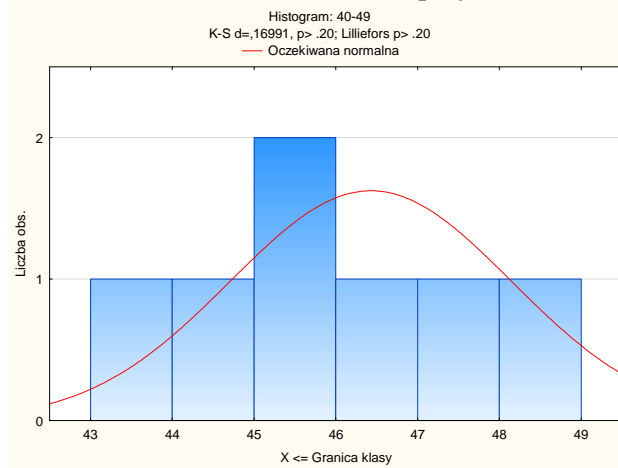
**Wykres 38 Rozkład normalności wieku wszystkich pacjentów w 2008 roku**



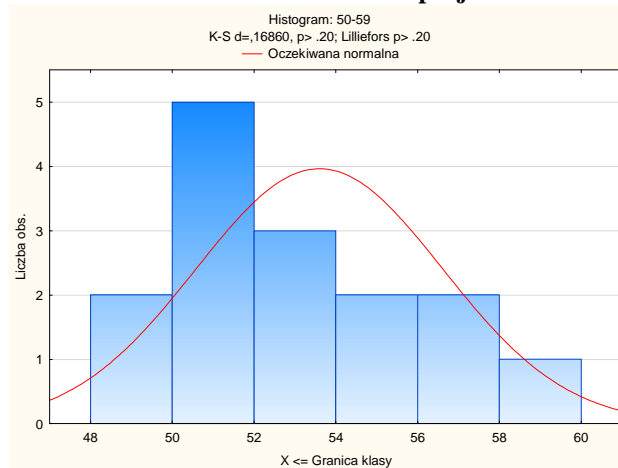
**Wykres 39 Rozkład normalności wieku pacjentów w 30-39 r.ż.**



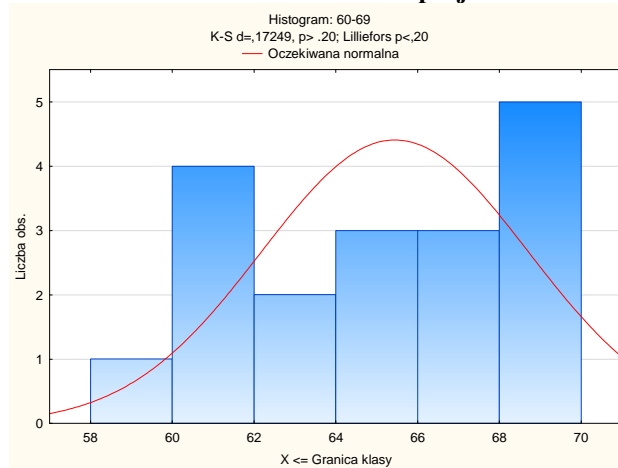
**Wykres 40 Rozkład normalności wieku pacjentów w 40-49 r.ż.**



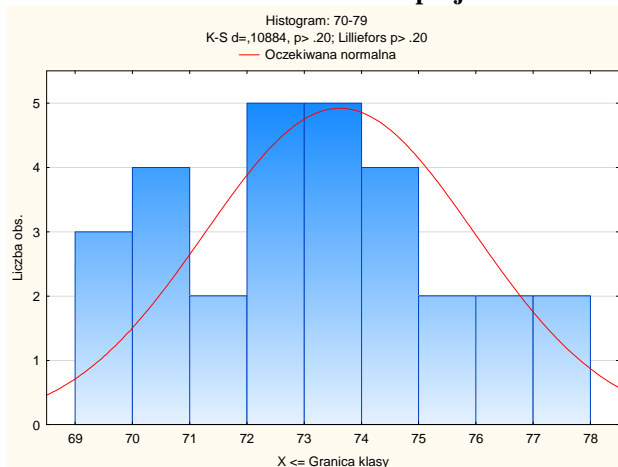
**Wykres 41 Rozkład normalności wieku pacjentów w 50-59 r.ż.**



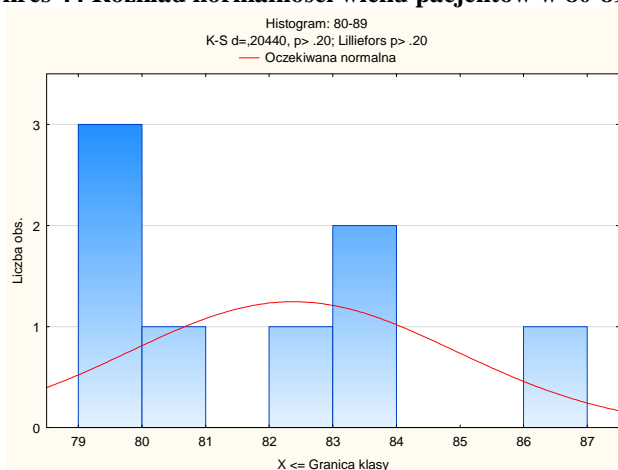
**Wykres 42 Rozkład normalności wieku pacjentów w 60-69 r.ż.**



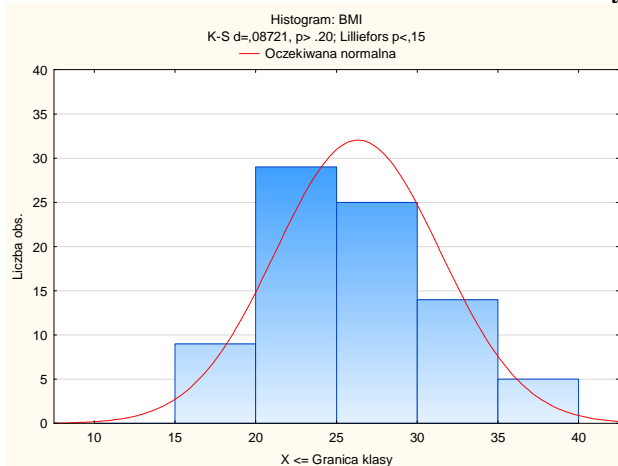
**Wykres 43 Rozkład normalności wieku pacjentów w 70-79 r.ż.**



**Wykres 44 Rozkład normalności wieku pacjentów w 80-89 r.ż.**

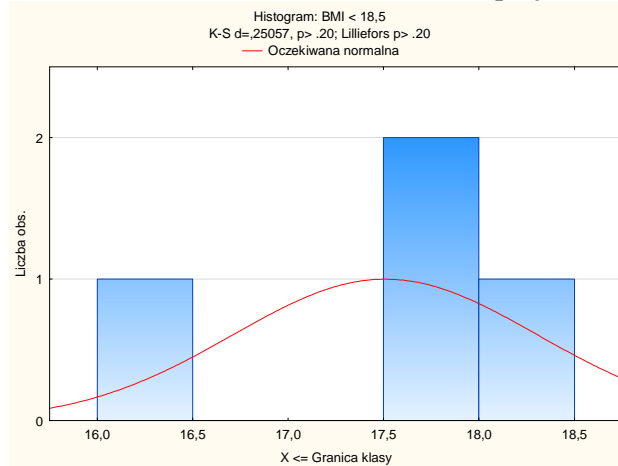


**Wykres 45 Rozkład normalności wskaźnika BMI w 2008 roku dla wszystkich pacjentów**

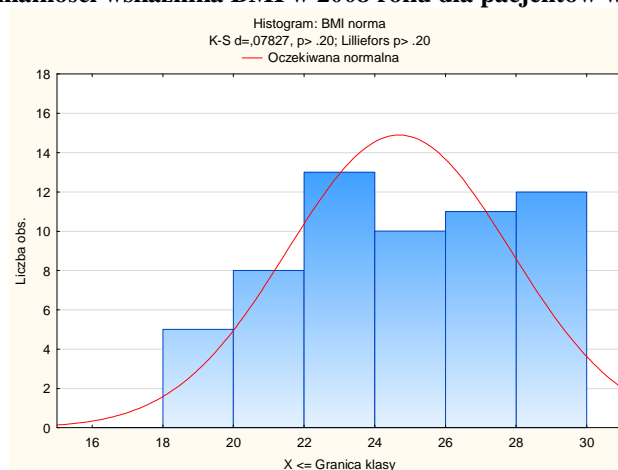




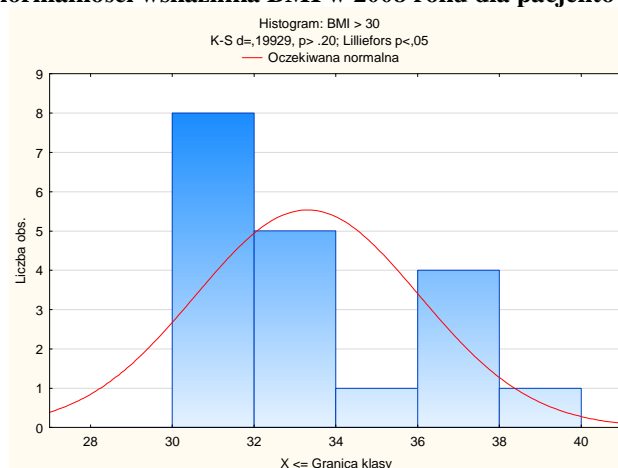
**Wykres 46 Rozkład normalności wskaźnika BMI w 2008 roku dla pacjentów z niedowagą (BMI < 18,5)**



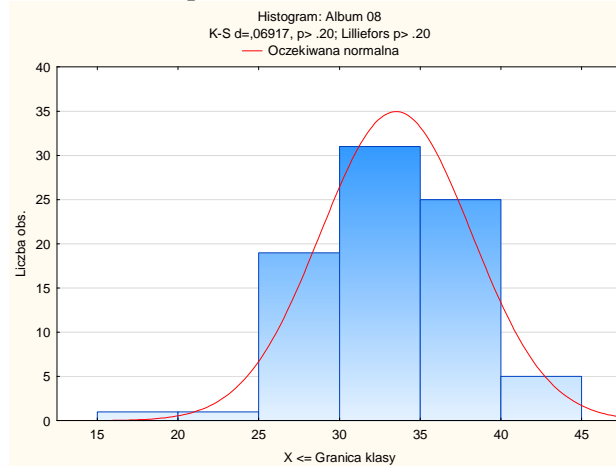
**Wykres 47 Rozkład normalności wskaźnika BMI w 2008 roku dla pacjentów w normie wagi i z nadwagą**



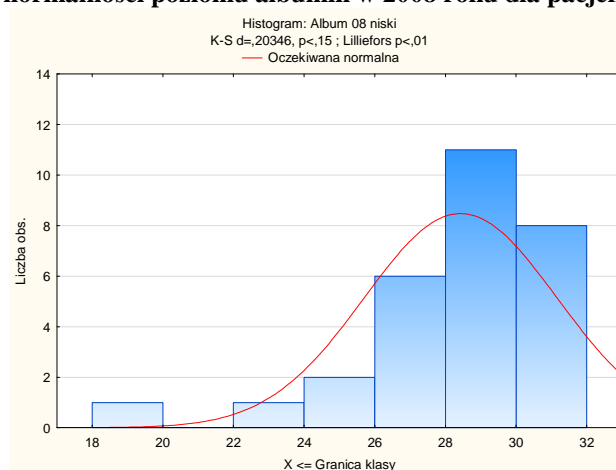
**Wykres 48 Rozkład normalności wskaźnika BMI w 2008 roku dla pacjentów otyłych (BMI > 30,0)**



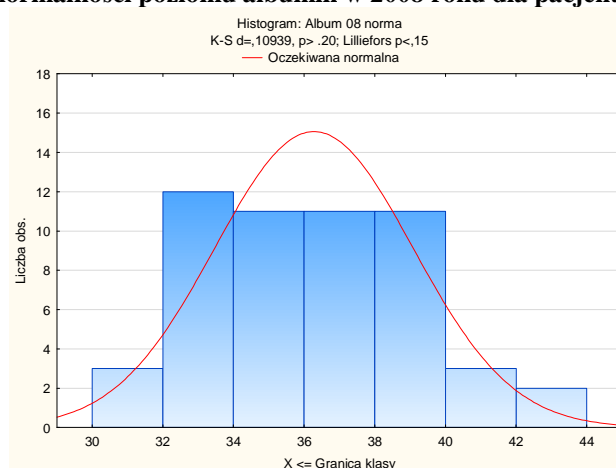
**Wykres 49 Rozkład normalności poziomu albumin w 2008 roku dla wszystkich pacjentów**



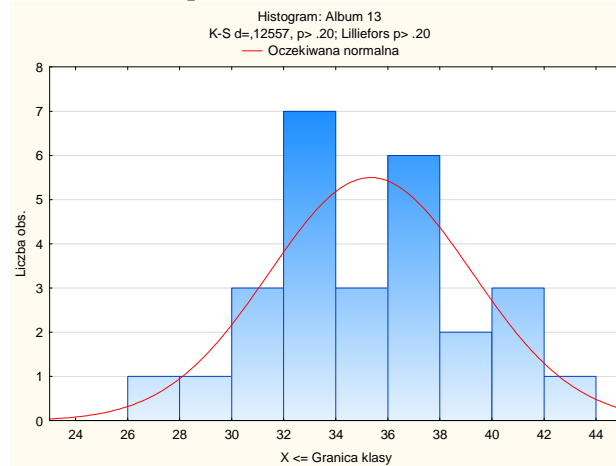
**Wykres 50 Rozkład normalności poziomu albumin w 2008 roku dla pacjentów z ich niedoborem**



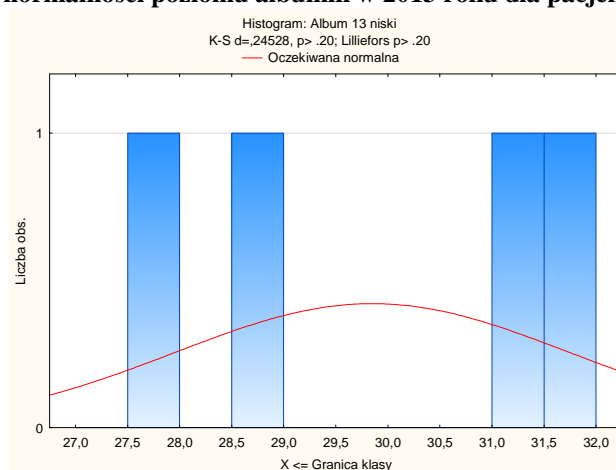
**Wykres 51 Rozkład normalności poziomu albumin w 2008 roku dla pacjentów w granicach normy**



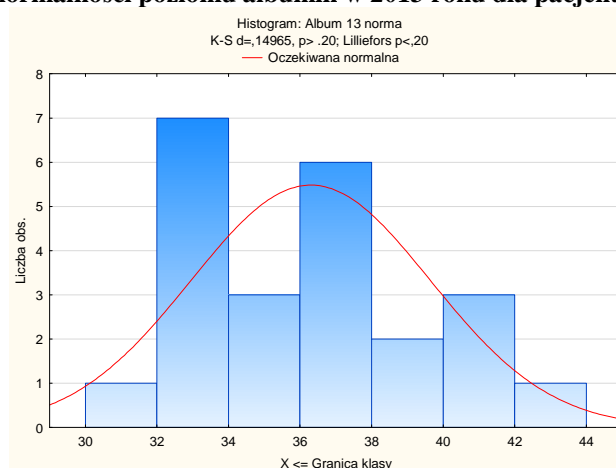
**Wykres 52 Rozkład normalności poziomu albumin w 2013 roku dla wszystkich pacjentów**



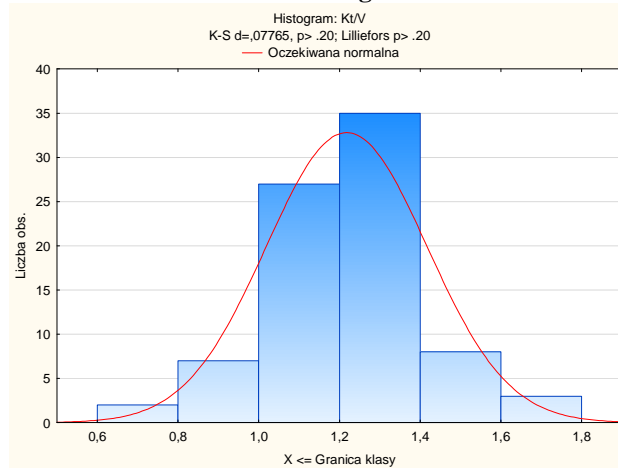
**Wykres 53 Rozkład normalności poziomu albumin w 2013 roku dla pacjentów z ich niedoborem**



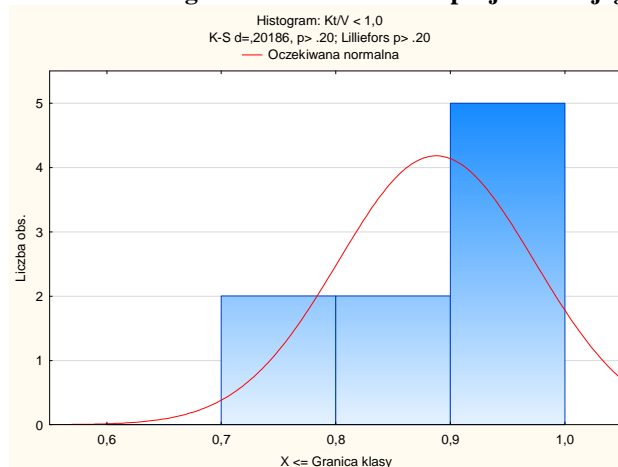
**Wykres 54 Rozkład normalności poziomu albumin w 2013 roku dla pacjentów w granicach normy**



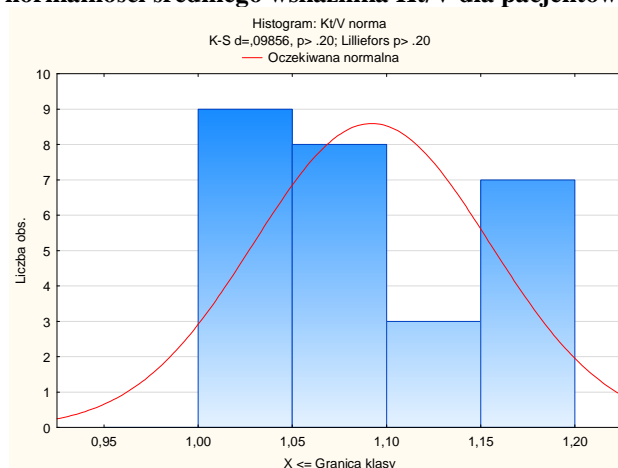
**Wykres 55 Rozkład normalności średniego wskaźnika Kt/V dla pacjentów**



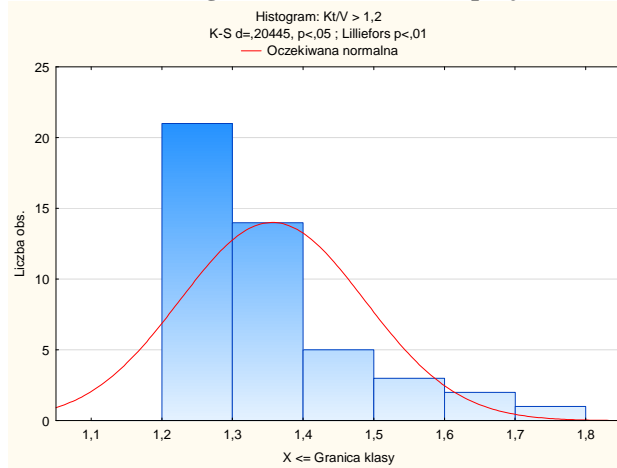
**Wykres 56 Rozkład normalności średniego wskaźnika Kt/V dla pacjentów z jego wartościami poniżej 1,0**



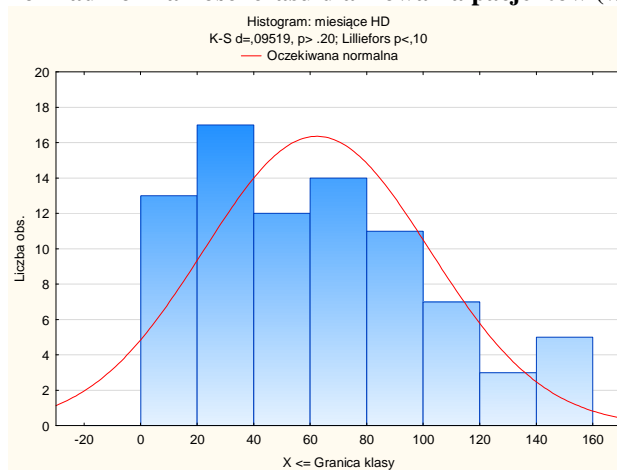
**Wykres 57 Rozkład normalności średniego wskaźnika Kt/V dla pacjentów z wartościami 1,0-1,2**



**Wykres 58 Rozkład normalności średniego wskaźnika Kt/V dla pacjentów z wartościami powyżej 1,2**



**Wykres 59 Rozkład normalności czasu dializowania pacjentów (w miesiącach)**



Przy pomocy testu U Manna-Whitneya zbadano, jaki wpływ na przeżycie pacjentów dializowanych mogły mieć wyjściowe poziomy hormonów. Wyniki przedstawiono w tabeli 4.

**Tabela 4 Różnice w przeżywalności w zależności od wyjściowych poziomów hormonów**

Zmienna	Test U Manna-Whitneya dla wyjściowych poziomów hormonów Względem zmiennej: czy żyje Zaznaczone wyniki są istotne z $p < 0,05$									
	Sum.rang nie	Sum.rang tak	U	Z	P	Z popraw.	P	N ważn. nie	N ważn. tak	2*Istr. dokł. p
TSH 2008 wszyscy	2287,500	1115,500	737,5000	0,04440	0,964584	0,04440	0,964582	55	27	0,960907
TSH 2008 niski	46,500	58,500	22,5000	0,12910	0,897279	0,12938	0,897054	6	8	0,851815
TSH 2008 norma	1555,000	791,000	330,0000	-1,84512	0,065021	-1,84532	0,064993	49	19	0,064691
ft4 2008 wszyscy	2352,000	1051,000	673,0000	0,68083	0,495981	0,68111	0,495803	55	27	0,498357
ft4 2008 niski	83,000	53,000	25,0000	0,63511	0,525359	0,64271	0,520410	9	7	0,536014
ft4 2008 norma	1214,000	616,000	353,0000	-0,57208	0,567266	-0,57256	0,566942	41	19	0,570432
ft4 2008 wysoki			0,0000	0,00000	1,000000	0,00000	1,000000	5	1	0,000000
<b>ft3 2008 wszyscy</b>	<b>2065,500</b>	<b>1337,500</b>	<b>525,5000</b>	<b>-2,13622</b>	<b>0,032662</b>	<b>-2,13640</b>	<b>0,032648</b>	<b>55</b>	<b>27</b>	<b>0,031652</b>
ft3 2008 niski	646,500	214,500	150,5000	-0,12144	0,903346	-0,12148	0,903309	31	10	0,893092
ft3 2008 norma	394,000	386,000	118,0000	-1,87016	0,061463	-1,87072	0,061384	23	16	0,060908
ft3 2008 wysoki			0,0000	0,00000	1,000000	0,00000	1,000000	1	1	0,000000
LH 2008 wszyscy	932,0000	499,0000	302,0000	-0,23477	0,814391	-0,23477	0,814388	35	18	0,816159
LH 2008 norma	198,0000	127,0000	62,0000	-0,53783	0,590694	-0,53794	0,590622	16	9	0,597587
LH 2008 wysoki	249,0000	129,0000	78,0000	-0,12859	0,897685	-0,12859	0,897685	18	9	0,899685
Testosteron 2008 wszyscy	876,5000	554,5000	246,5000	-1,27712	0,201560	-1,27717	0,201542	35	18	0,200300
Testosteron 2008 niski	21,0000	15,0000	0,0000	-1,83333	0,066754	-1,83333	0,066754	6	2	0,071429
Testosteron 2008 norma	623,5000	411,5000	188,5000	-1,01958	0,307929	-1,01965	0,307897	29	16	0,305938
Wskaźnik andropauzy 2008 wszyscy	913,0000	518,0000	283,0000	-0,59161	0,554114	-0,59161	0,554114	35	18	0,557590
Wskaźnik andropauzy 2008 <1,0	861,0000	414,0000	266,0000	-0,11438	0,908933	-0,11438	0,908933	34	16	0,909916
Wskaźnik andropauzy 2008 ≥1,0			0,0000	0,00000	1,000000	0,00000	1,000000	1	2	0,000000

Tym samym testem zbadano również czy wpływ na przeżycie mogły mieć inne wybrane parametry kliniczne. Wyniki przedstawia tabela 5.

**Tabela 5 Różnice w przeżywalności w zależności od niektórych innych parametrów**

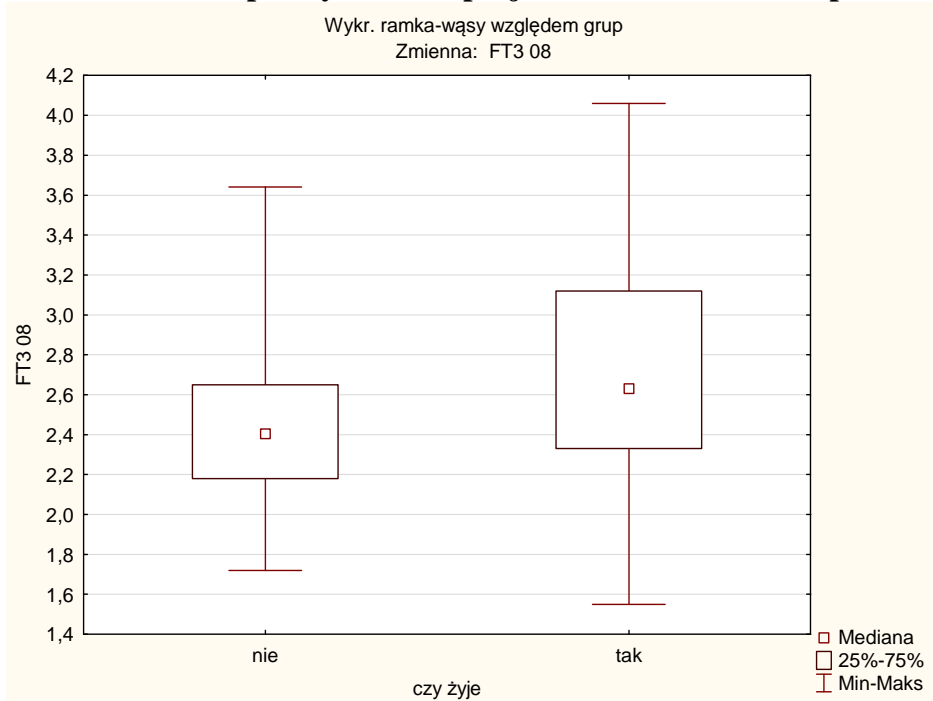
Zmienna	Test U Manna-Whitneya dla niektórych pozostałych parametrów Względem zmiennej: czy żyje Zaznaczone wyniki są istotne z $p < 0,05$									
	Sum.rang nie	Sum.rang tak	U	Z	p	Z popraw.	p	N ważn. nie	N ważn. tak	2*Istr. dokł. p
Wiek	2638,000	765,000	387,0000	3,50281	0,000460	3,50485	0,000457	55	27	0,000342
Płeć	2305,000	1098,000	720,0000	0,21708	0,828150	0,26212	0,793231	55	27	0,829231
BMI wszyscy	2243,500	1159,500	703,5000	-0,37988	0,704033	-0,37988	0,704031	55	27	0,702137
BMI < 18,5			0,0000	0,00000	1,000000	0,00000	1,000000	3	1	0,000000
BMI 18,5-30	1132,500	637,500	352,5000	-0,59247	0,553534	-0,59248	0,553528	39	20	0,551327
BMI > 30	129,000	61,000	38,0000	-0,04385	0,965022	-0,04385	0,965022	13	6	0,966092
Albuminy 2008 wszyscy	2040,000	1363,000	500,0000	-2,38783	0,016949	-2,38855	0,016916	55	27	0,016285
Albuminy 2008 niedobór	375,500	59,500	49,5000	0,00000	1,000000	0,00000	1,000000	25	4	0,975622
Albuminy 2008 norma	794,500	636,500	329,5000	-0,26919	0,787783	-0,26944	0,787595	30	23	0,782713
Kt/V wszyscy	2049,500	1353,500	509,5000	-2,29409	0,021786	-2,29433	0,021772	55	27	0,020838
Kt/V < 1,0			0,0000	0,00000	1,000000	0,00000	1,000000	8	1	0,000000
Kt/V 1,0-1,2	286,500	91,500	63,5000	0,33197	0,739912	0,33253	0,739490	20	7	0,725253
Kt/V > 1,2	574,000	507,000	196,0000	-1,33855	0,180719	-1,33884	0,180624	27	19	0,182573

W wyniku zastosowania testu U Manna-Whitneya:

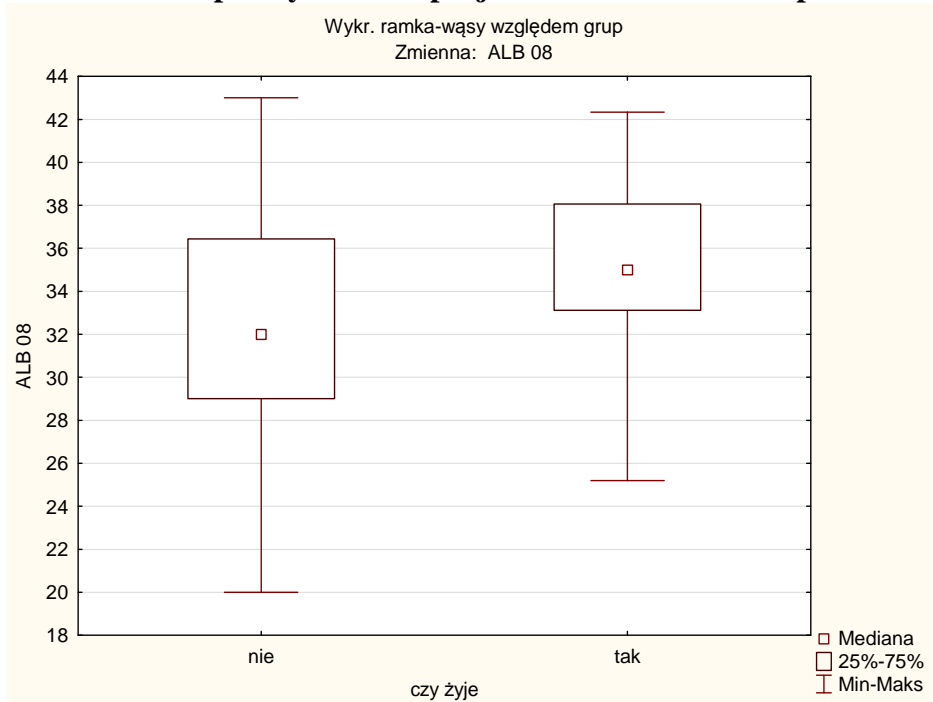
1. Znaleziono istotne ( $p < 0,05$ ) różnice wyników między grupami żyjących i zmarłych w odniesieniu do wyjściowego poziomu fT3, albumin, wieku i Kt/V, przy czym w grupie pacjentów żyjących wiek był niższy, a pozostałe wartości wyższe.
2. Nie stwierdzono istotnej różnicy wyników poziomu TSH, fT4, LH, testosteronu, wskaźnika andropauzy oraz BMI wśród chorych żyjących w chwili zakończenia obserwacji i zmarłych w czasie jej trwania.



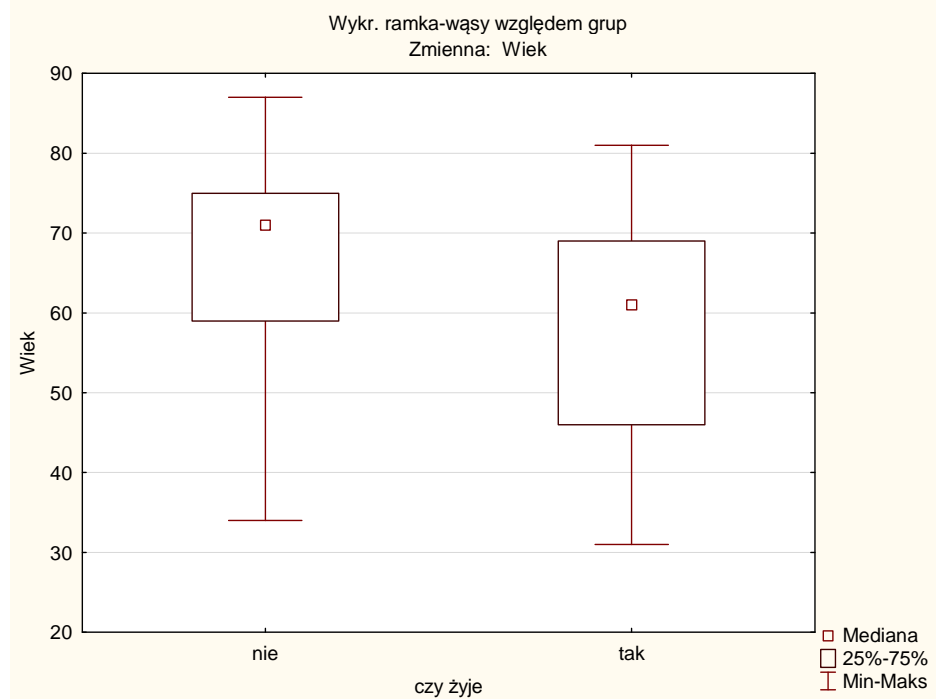
**Wykres 60 Różnice w przeżywalności pacjentów w zależności od poziomu fT3**



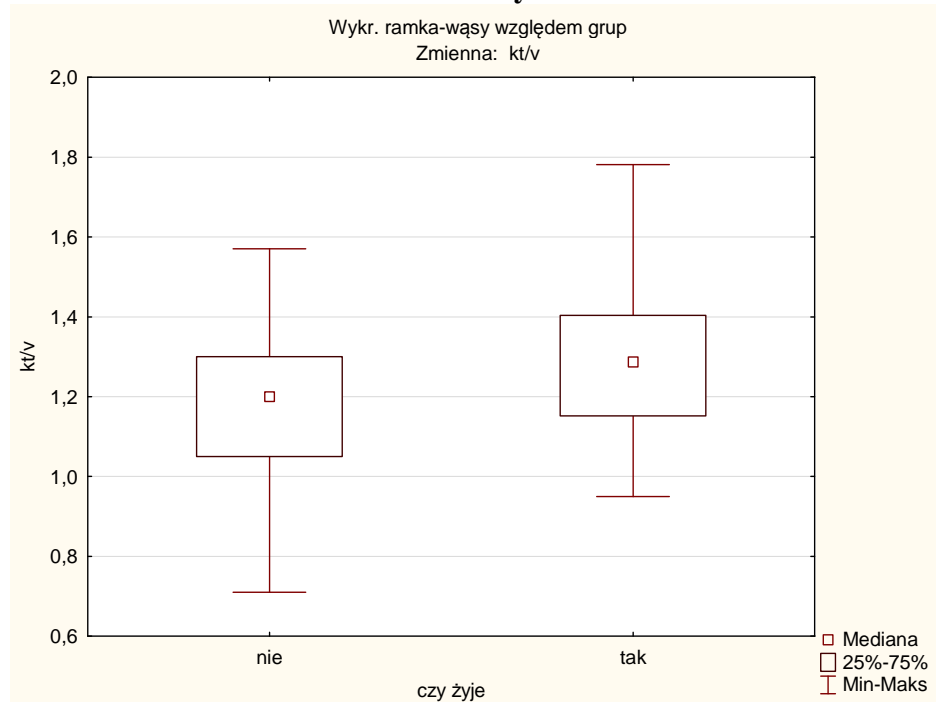
**Wykres 61 Różnice w przeżywalności pacjentów w zależności od poziomu albumin**



**Wykres 62 Różnice w przeżywalności pacjentów w zależności od wieku**



**Wykres 63 Różnice w przeżywalności pacjentów w zależności od współczynnika adekwatności dializy Kt/V**

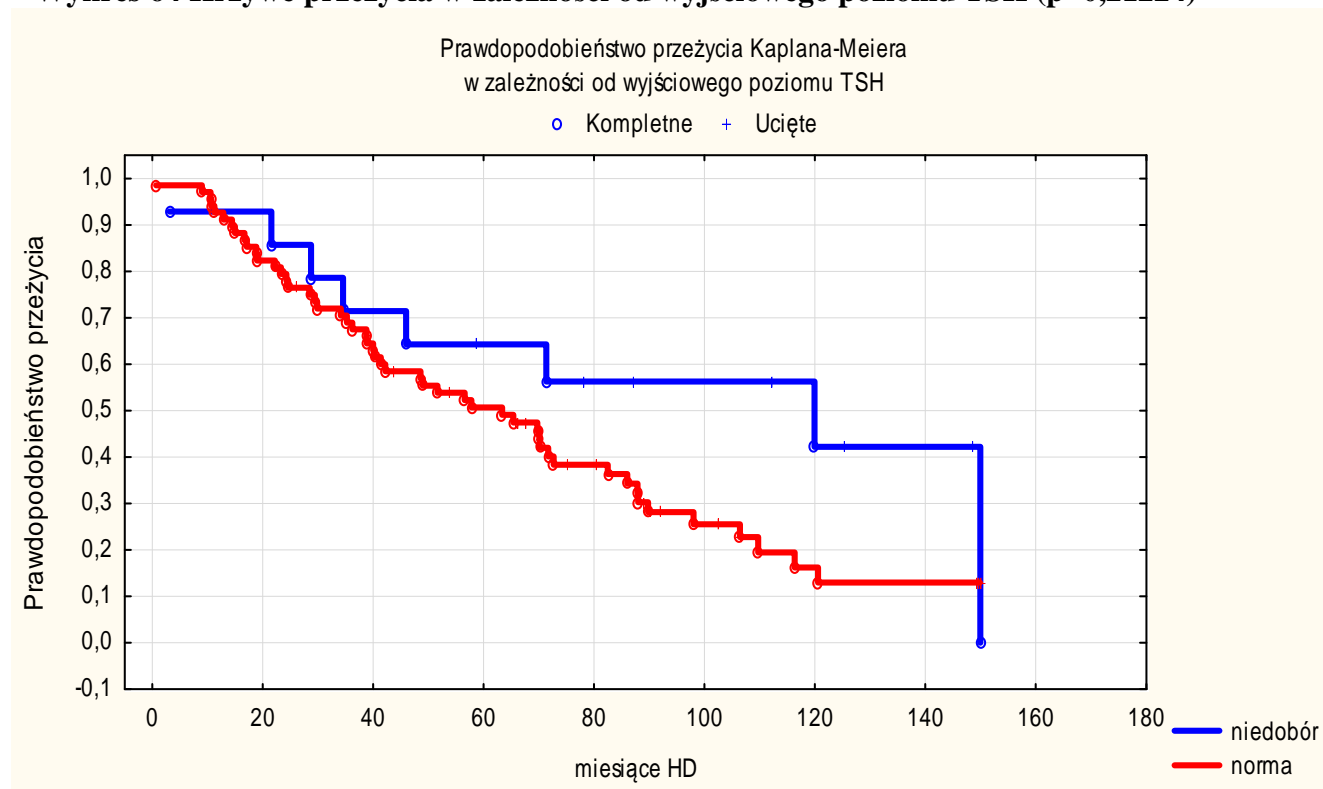


Biorąc pod uwagę fakt, że wyniki testu U Manna-Whitneya mogą być w pewnym stopniu zniekształcone przez obecność obserwacji uciętych, prawdopodobieństwo przeżycia zbadano również przy pomocy testu porównania wielu prób metodą Kaplana-Meiera.

**Tabela 6 Statystyki testu Kaplana-Meiera dla wyjściowego poziomu TSH**

Grupa	Statystyki dla każdej grupy (TSH) p = 0,21224					
	Mediana	Średnia	Odchylenie standardowe	Obserwacje kompletne	Obserwacje ucięte	Razem
Niedobór TSH	74,81667	77,49762	47,99147	8	6	14
TSH w normie	55,13334	59,21421	37,78090	50	18	68
Razem	58,18333	62,33578	39,97805	58	24	82

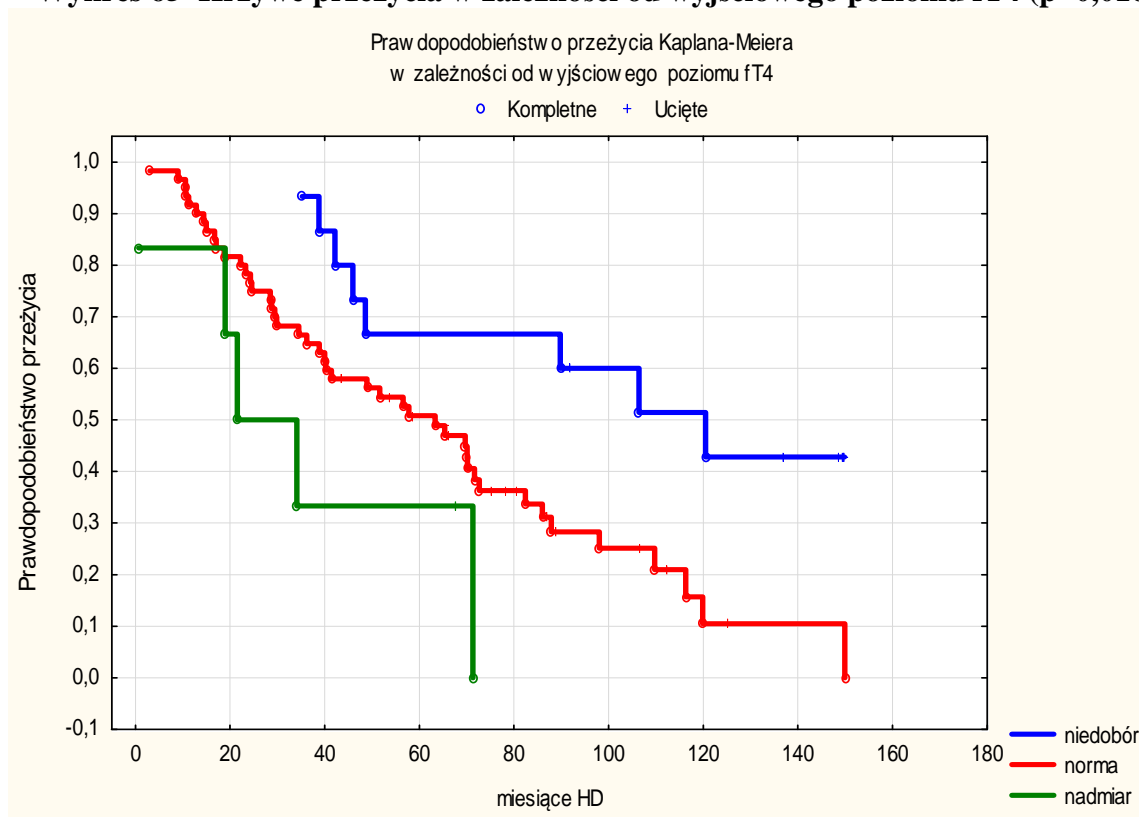
**Wykres 64 Krzywe przeżycia w zależności od wyjściowego poziomu TSH (p=0,21224)**



**Tabela 7 Statystyki testu Kaplana-Meiera dla wyjściowego poziomu fT4**

Grupa	Statystyki dla każdej grupy (fT4) p = 0,01696					
	Mediana	Średnia	Odchylenie standardowe	Obserwacje kompletne	Obserwacje ucięte	Razem
Niedobór fT4	91,90000	96,27111	45,09547	8	8	16
fT4 w normie	55,13334	56,08833	35,04601	44	16	60
Nadmiar fT4	27,83333	35,69444	28,24581	5	1	6
Razem	57,80000	62,01893	40,12341	57	25	82

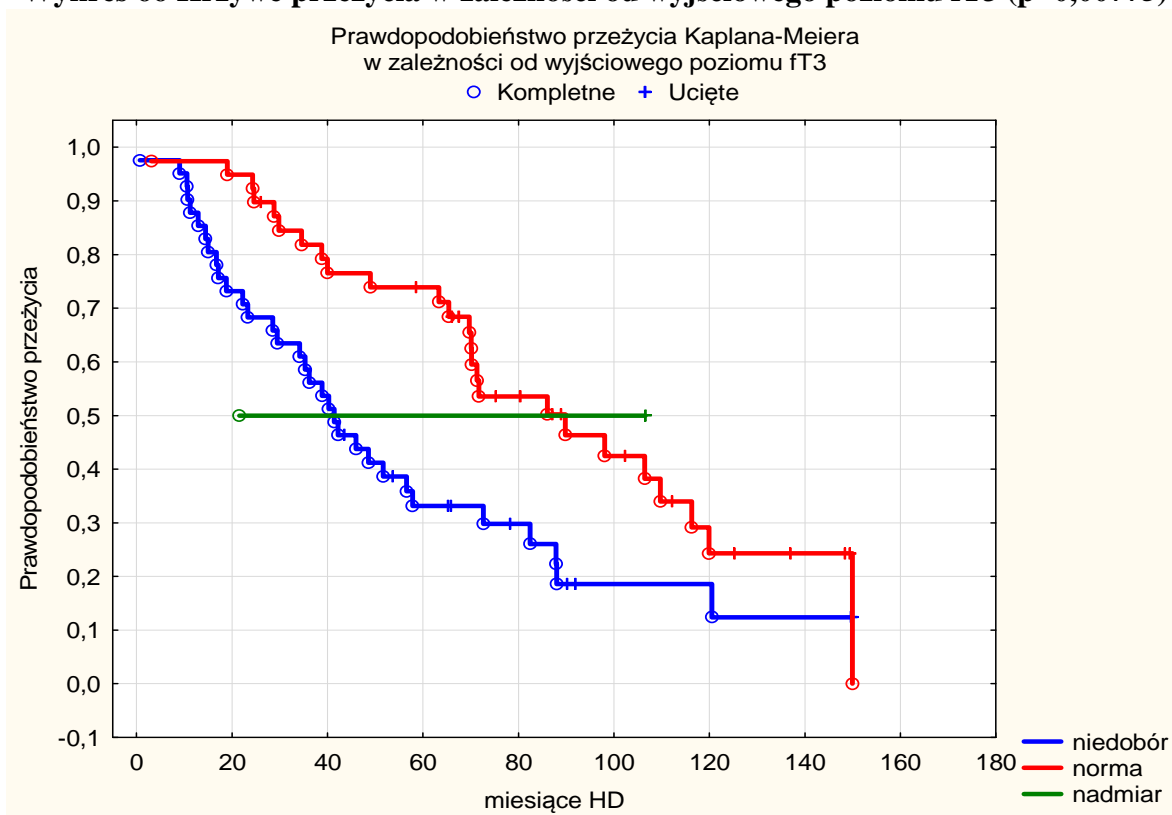
**Wykres 65 Krzywe przeżycia w zależności od wyjściowego poziomu fT4 (p=0,01696)**



**Tabela 8 Statystyki testu Kaplana-Meiera dla wyjściowego poziomu fT3**

Grupa	Statystyki dla każdej grupy (fT3) p = 0,00775					
	Mediana	Średnia	Odchylenie standardowe	Obserwacje kompletne	Obserwacje ucięte	Razem
Niedobór fT3	41,40000	49,00732	36,48810	32	9	41
fT3 w normie	71,33334	76,25983	38,97926	25	14	39
Nadmiar fT3	64,05000	64,05000	60,12765	1	1	2
Razem	58,18333	62,33577	39,97806	58	24	82

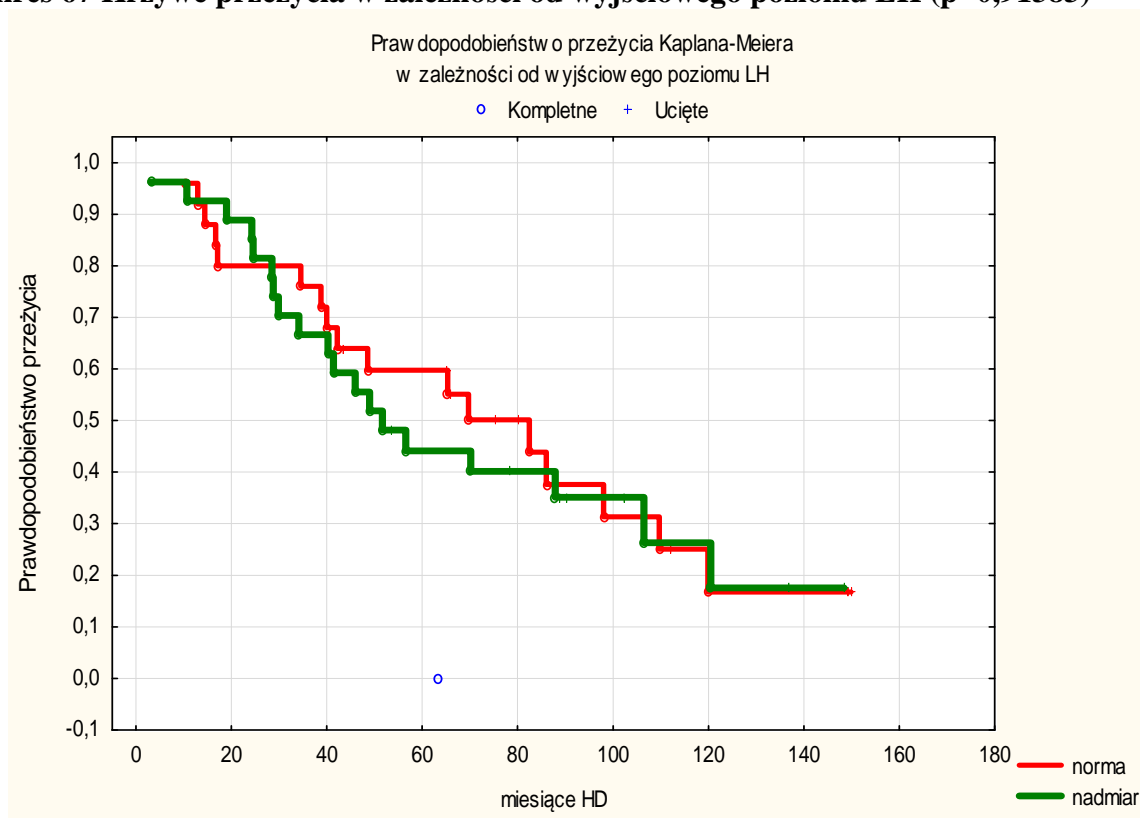
**Wykres 66 Krzywe przeżycia w zależności od wyjściowego poziomu fT3 (p=0,00775)**



**Tabela 9 Statystyki testu Kaplana-Meiera dla wyjściowego poziomu LH**

Grupa	Statystyki dla każdej grupy (LH) p =0,91383					
	Mediana	Średnia	Odchylenie standardowe	Obserwacje kompletne	Obserwacje ucięte	Razem
Niedobór LH	0,00000	63,33333		1	0	1
LH w normie	65,36667	65,96267	40,87635	17	8	25
Nadmiar LH	51,63333	61,43086	39,03252	19	8	27
Razem	56,56667	63,60440	39,21824	37	16	53

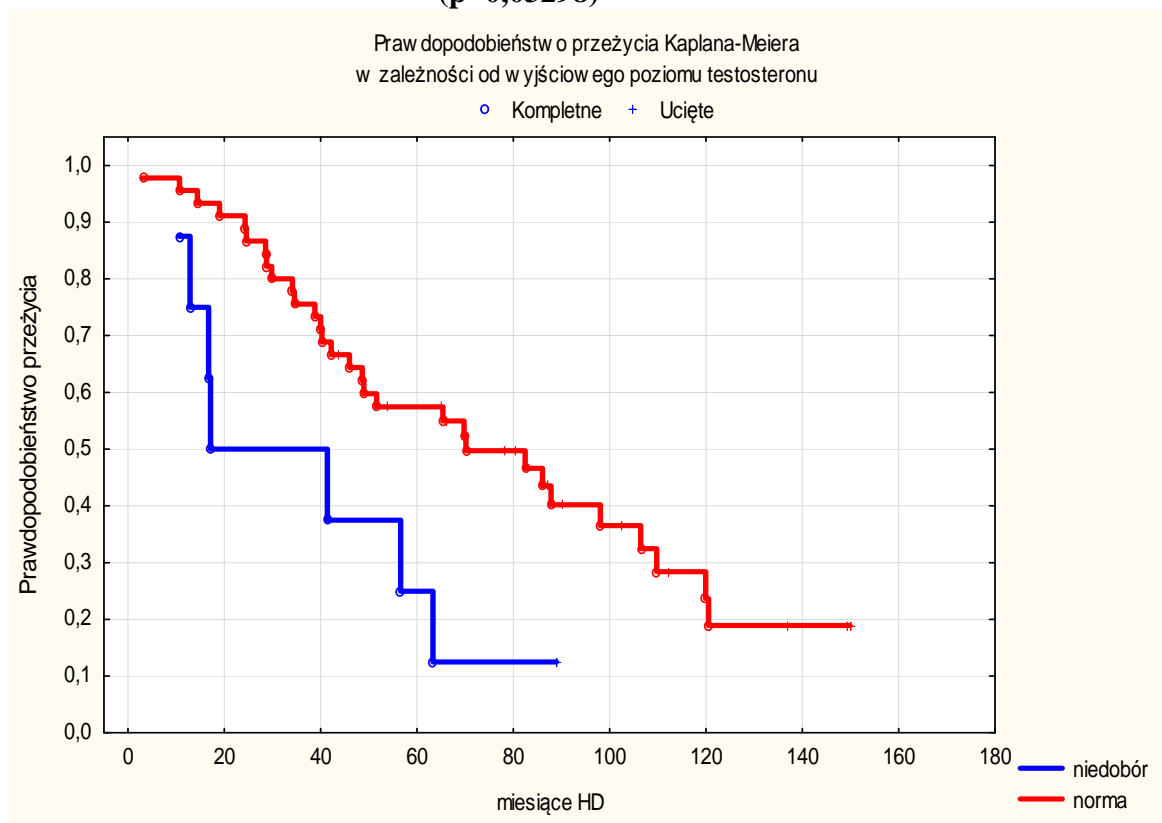
**Wykres 67 Krzywe przeżycia w zależności od wyjściowego poziomu LH (p=0,91383)**



**Tabela 10 Statystyki testu Kaplana-Meiera dla wyjściowego poziomu testosteronu**

Grupa	Statystyki dla każdej grupy (testosteron) p = 0,03298					
	Mediana	Średnia	Odchylenie Standardowe	Obserwacje kompletne	Obserwacje ucięte	Razem
Niedobór testosteronu	29,25000	38,44167	28,93930	7	1	8
Testosteron w normie	65,36667	68,07777	39,35603	30	15	45
Razem	56,56667	63,60439	39,21824	37	16	53

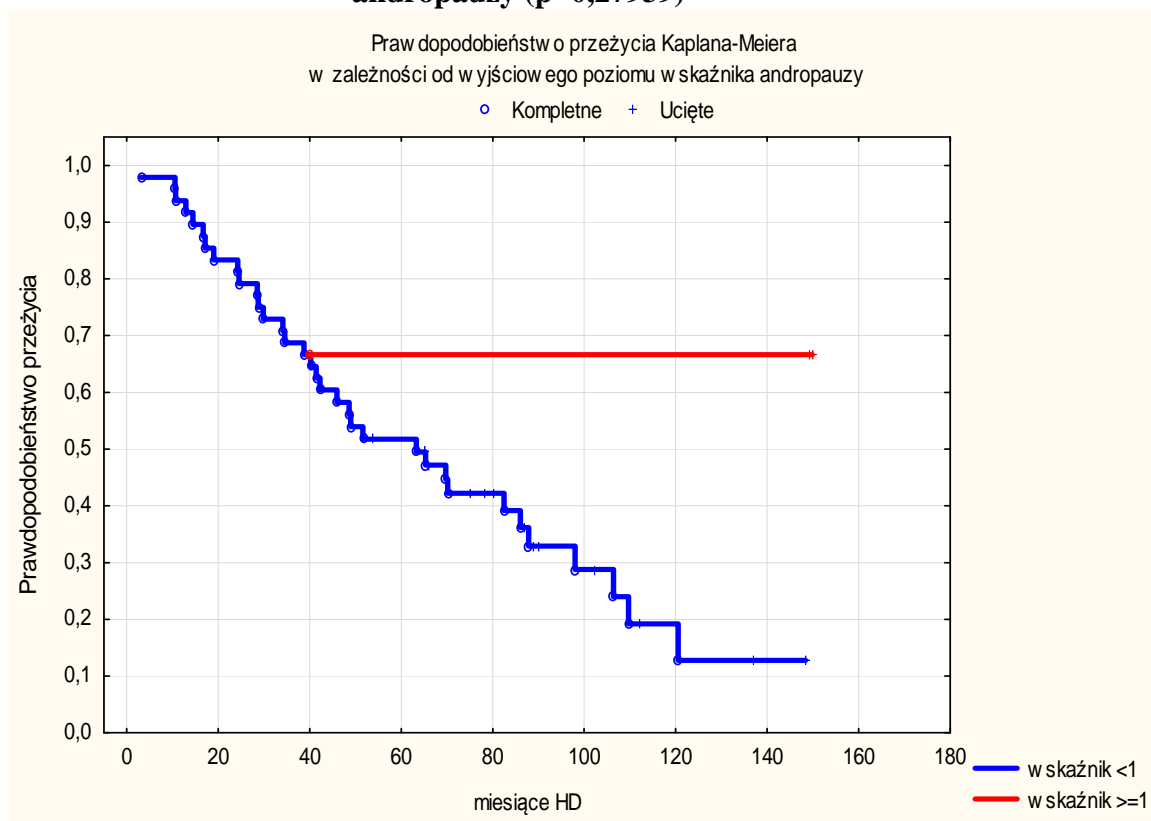
**Wykres 68 Krzywe przeżycia w zależności od wyjściowego poziomu testosteronu (p=0,03298)**



**Tabela 11 Statystyki testu Kaplana-Meiera dla wyjściowego poziomu wskaźnika andropauzy**

Grupa	Statystyki dla każdej grupy (wskaźnik andropauzy)					
	p = 0,27939					
	Mediana	Średnia	Odchylenie standardowe	Obserwacje kompletne	Obserwacje ucięte	Razem
Wskaźnik andropauzy poniżej 1,0	52,6667	59,4847	35,90214	35	15	50
Wskaźnik andropauzy równy lub powyżej 1,0	149,4000	113,1000	63,30695	1	2	3
Razem	53,7000	62,6386	39,16972	35	16	53

**Wykres 69 Krzywe przeżycia w zależności od wyjściowego poziomu wskaźnika andropauzy (p=0,27939)**

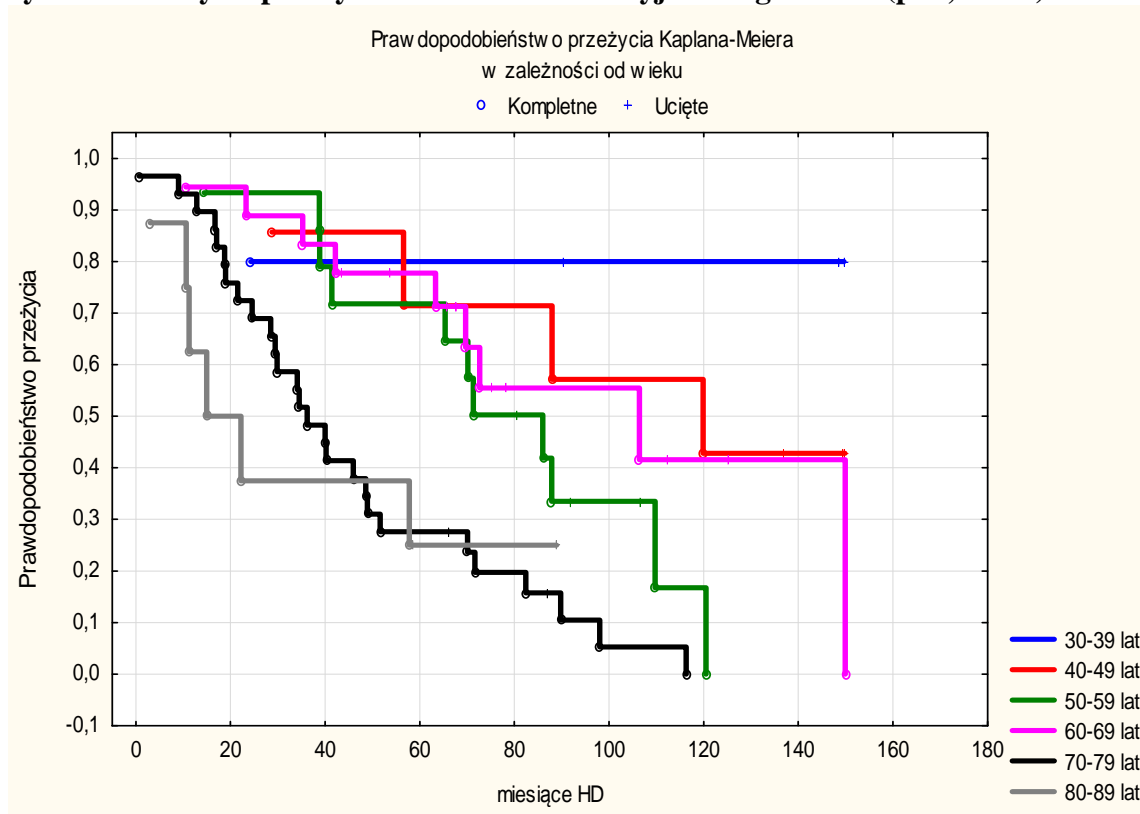




**Tabela 12 Statystyki testu Kaplana-Meiera dla wyjściowego wieku**

Grupa	Statystyki dla każdej grupy (wiek)					
	p = 0,00094					
	Mediana	Średnia	Odchylenie standardowe	Obserwacje kompletne	Obserwacje ucięte	Razem
30-39 lat	90,2333	95,5600	54,19318	1	4	5
40-49 lat	119,9000	104,2190	47,74135	4	3	7
50-59 lat	71,3333	69,9556	32,11864	11	4	15
60-69 lat	68,6167	72,0833	36,26265	9	9	18
70-79 lat	36,2000	44,4793	29,41336	27	2	29
80-89 lat	18,5833	33,4333	30,94730	6	2	8
Razem	58,1833	62,3358	39,97805	58	24	82

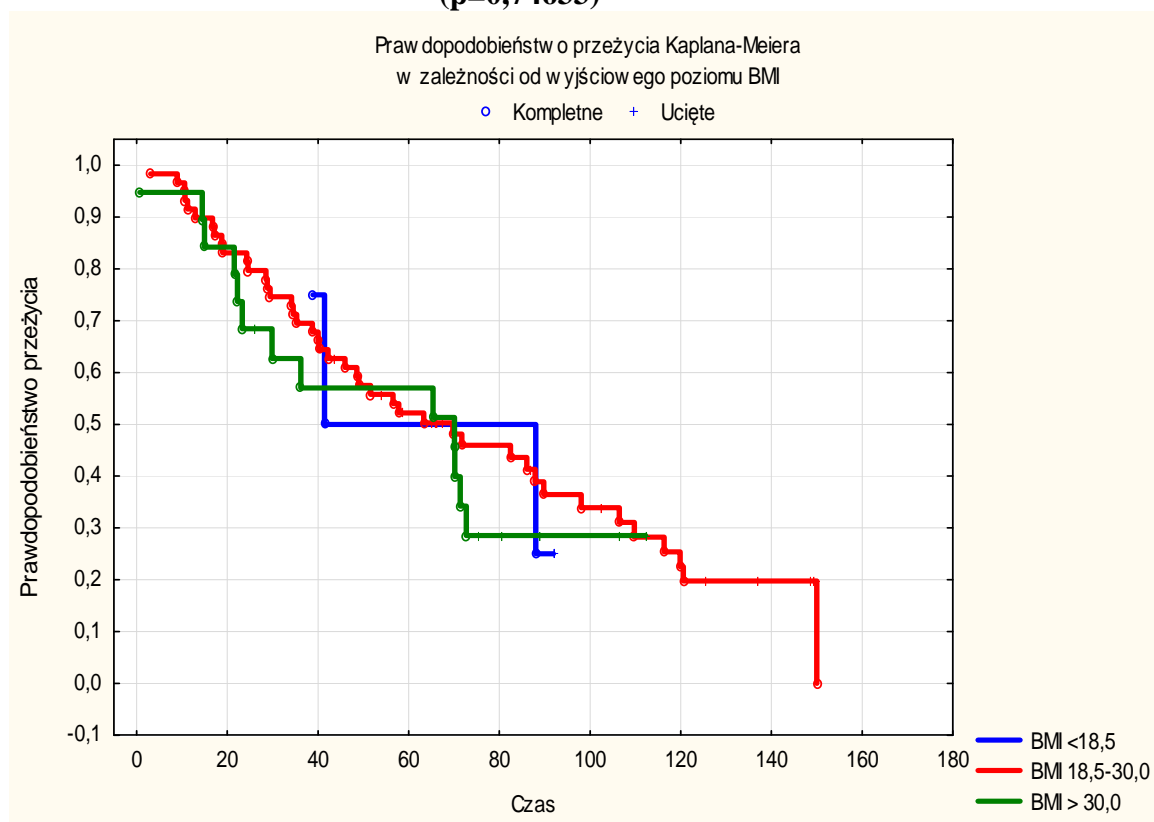
**Wykres 70 Krzywe przeżycia w zależności od wyjściowego wieku (p=0,00094)**



**Tabela 13** Statystyki testu Kaplana-Meiera dla wyjściowego poziomu wskaźnika BMI

Grupa	Statystyki dla każdej grupy (BMI)					
	Mediana	Średnia	Odchylenie standardowe	Obserwacje kompletne	Obserwacje ucięte	Razem
BMI poniżej 18,5	64,70000	65,04166	28,82426	3	1	4
BMI 18,5-30,0	57,80000	65,24181	42,40219	42	17	59
BMI powyżej 30,0	65,36667	52,74210	33,67176	13	6	19
Razem	58,18333	62,33577	39,97806	58	24	82

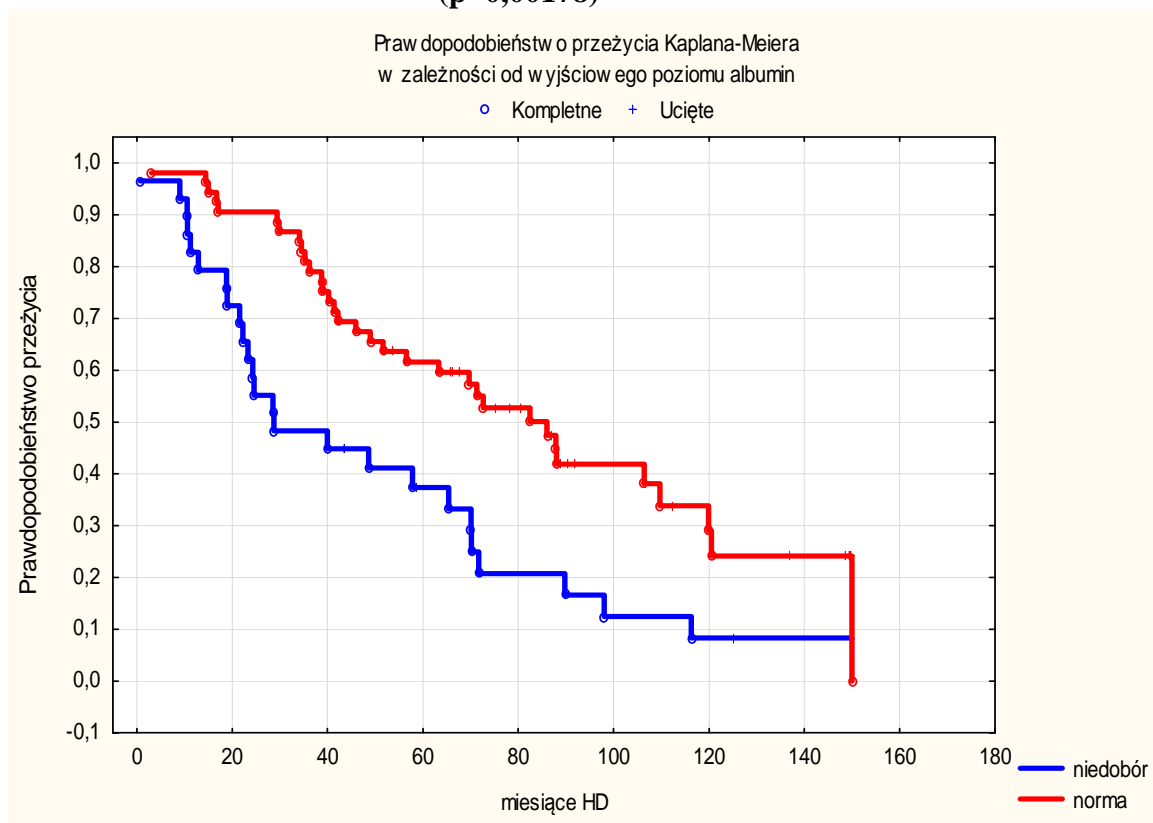
**Wykres 71** Krzywe przeżycia w zależności od wyjściowego poziomu wskaźnika BMI ( $p=0,74633$ )



**Tabela 14 Statystyki testu Kaplana-Meiera dla wyjściowego poziomu albumin**

Grupa	Statystyki dla każdej grupy (albuminy) p = 0,00178					
	Mediana	Średnia	Odchylenie standardowe	Obserwacje kompletne	Obserwacje ucięte	Razem
Niedobór albumin	28,76667	47,28506	38,75869	25	4	29
Albuminy w normie	67,50000	70,57107	38,53859	33	20	53
Razem	58,18333	62,33577	39,97806	58	24	82

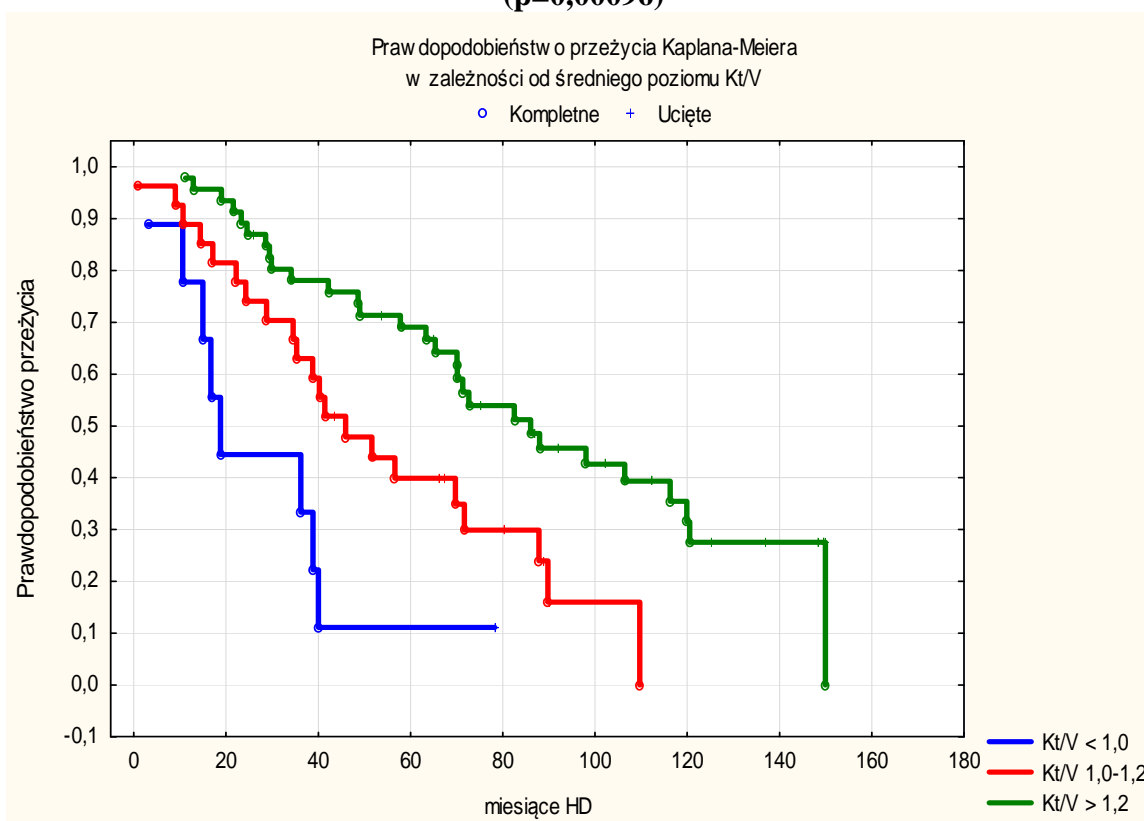
**Wykres 72 Krzywe przeżycia w zależności od wyjściowego poziomu albumin (p=0,00178)**



**Tabela 15** Statystyki testu Kaplana-Meiera dla wyjściowego poziomu wskaźnika Kt/V

Grupa	Statystyki dla każdej grupy (Kt/V) p = 0,00096					
	Mediana	Średnia	Odchylenie standardowe	Obserwacje kompletne	Obserwacje ucięte	Razem
Kt/V poniżej 1,0	18,80000	28,61481	22,80732	8	1	9
Kt/V 1,0-1,2	43,60000	49,52099	29,61689	21	6	27
Kt/V powyżej 1,2	70,75000	76,45507	41,80700	29	17	46
Razem	58,18333	62,33577	39,97806	58	24	82

**Wykres 73** Krzywe przeżycia w zależności od wyjściowego poziomu wskaźnika Kt/V (p=0,00096)



W wyniku analizy prawdopodobieństwa przeżycia przy użyciu testu porównania wielu prób metodą Kaplana-Meiera, uzyskano następujące wyniki:

1. Z powodu zbyt małej liczby ważnych przypadków nie można było wyznaczyć krzywej dla nadmiaru fT3. Pozostałe dwie krzywe wykazują wyraźne różnice przeżywalności w zależności od tego, czy pacjenci mieli niedobór tego hormonu, czy jego poziom mieścił się w granicach normy. Wcześniej wykonany test U Manna-Whitneya również wykazał takie różnice przy poziomie istotności  $p < 0,05$ .

2. W pełni potwierdzono różnice wyników między grupami żyjących i zmarłych w odniesieniu do wyjściowego poziomu albumin i Kt/V, które były widoczne wcześniej w teście U Manna-Whitneya.

3. Krzywe prawdopodobieństwa przeżycia w zależności od grupy wiekowej wykazują wyraźne różnice - w miarę starzenia się rośnie prawdopodobieństwo zgonu. Zgadza się to z wnioskami płynącymi z wcześniej wykonanego testu U Manna-Whitneya.

4. Znalezione zauważalne różnice w przeżywalności pacjentów w zależności od wyjściowego poziomu testosteronu, czego nie wykazał wcześniej wykonany test U Manna-Whitneya. Niski wyjściowy poziom tego hormonu mógłby być czynnikiem predykcyjnym wcześniejszego zgonu. Należy jednak zwrócić uwagę na małą liczebność grupy z niskim testosteronem ( $n=8$ ).

5. Zwraca uwagę zauważalna różnica w przeżywalności w zależności od poziomu fT4, ale tych zależności nie wykazał wcześniej wykonany test U Manna-Whitneya. Mała liczebność grup z niedoborem i nadmiarem tego hormonu nie pozwalała na wyciąganie zdecydowanych wniosków.

6. Podobnie, jak w teście U Manna-Whitneya, nie stwierdzono istotnej różnicy wyników poziomu TSH, LH, wskaźnika andropauzy oraz BMI wśród chorych żyjących w chwili zakończenia obserwacji i zmarłych w czasie jej trwania.

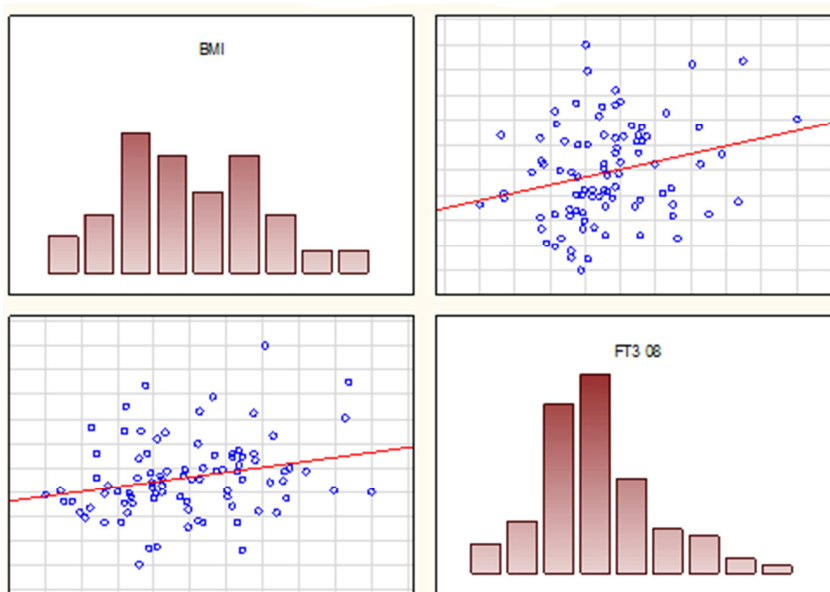
Postępując się metodą korelacji porządku rang Spearmana zbadano, czy istnieją związki pomiędzy wskaźnikiem BMI i hormonami.

**Tabela 16 Korelacje BMI z hormonami**

Zmienna	Korelacja porządku rang Spearmana Braki danych usuwane parami Oznaczone współczynniki korelacji są istotne z $p < 0,05$
	BMI
TSH 2008	-0,079870
fT4 2008	0,136854
<b>fT3 2008</b>	<b>0,256539</b>
TSH 2013	-0,034206
fT4 2013	-0,035250
fT3 2013	0,036020
Testosteron 2008	-0,088538
LH 2008	-0,204039
Wskaźnik andropauzy 2008	0,245122
Testosteron 2013	-0,413829
LH 2013	-0,352941
Wskaźnik andropauzy 2013	0,110423

Stwierdzono słabą, dodatnią korelację pomiędzy wyjściowym wskaźnikiem BMI i wyjściowym poziomem fT3 ( $p < 0,05$ ).

**Wykres 74 Korelacja BMI i poziomu fT3 w 2008 roku**



Tą samą metodą zbadano czy adekwatność dializoterapii miała wpływ na zmianę poziomów hormonów pacjentów dializowanych pomiędzy rokiem 2008 a 2013.

**Tabela 17 Wpływ Kt/V na zmianę poziomów hormonów**

Zmienna	Korelacja porządku rang Spearmana Braki danych usuwane parami Oznaczone współczynniki korelacji są istotne z $p < 0,05$
	Kt/V
zmiana poziomu TSH	0,256522
zmiana poziomu fT4	0,132011
zmiana poziomu fT3	-0,109602
zmiana poziomu testosteronu	-0,186791
zmiana poziomu LH	-0,358824
zmiana wskaźnika andropauzy	-0,166151

Nie stwierdzono istotnych statystycznie korelacji między Kt/V a zmianą poziomów hormonów, ani wskaźnika andropauzy.



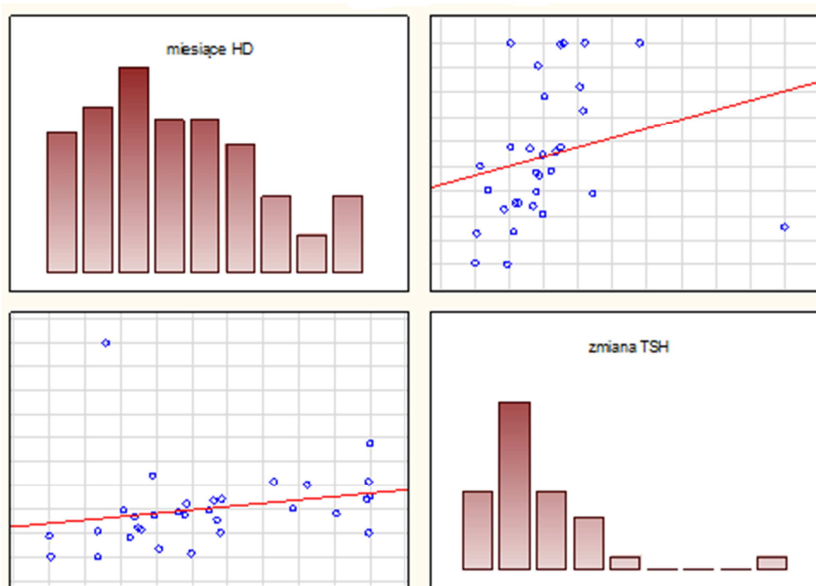
Zbadano również, czy długość dializoterapii miała wpływ na zmianę poziomów hormonów pacjentów dializowanych.

**Tabela 18 Wpływ długości dializoterapii na zmianę poziomów hormonów**

Zmienna	Korelacja porządku rang Spearmana Braki danych usuwane parami Oznaczone współczynniki korelacji są istotne z $p < 0,05$
	miesiące HD
<b>zmiana poziomu TSH</b>	<b>0,587826</b>
zmiana poziomu fT4	0,299932
zmiana poziomu fT3	-0,137384
zmiana poziomu testosteronu	-0,426213
zmiana poziomu LH	-0,252941
zmiana wskaźnika andropauzy	-0,415893

Zaobserwowano istotną dodatnią korelację pomiędzy czasem trwania dializoterapii a poziomem TSH.

**Wykres 75 Wpływ długości dializoterapii na zmianę poziomu TSH**



Zbadano, czy istnieją inne korelacje pomiędzy poziomami hormonów u pacjentów dializowanych.

**Tabela 19 Korelacje pomiędzy poziomami hormonów**

Zmienna	Korelacja porządku rang Spearmana Braki danych usuwane parami Oznaczone współczynniki korelacji są istotne z $p < 0,05$					
	TSH 2008	fT4 2008	fT3 2008	TSH 2013	fT4 2013	fT3 2013
Poziom TSH w 2008 roku	1,000000	-0,211614	-0,204557	<b>0,872063</b>	0,187459	0,031545
Poziom fT4 w 2008 roku	-0,211614	1,000000	-0,107559	-0,364835	<b>0,435103</b>	0,188235
Poziom fT3 w 2008 roku	-0,204557	-0,107559	1,000000	-0,332877	-0,029437	0,373073
Poziom TSH w 2013 roku	<b>0,872063</b>	-0,364835	-0,332877	1,000000	-0,023305	0,108774
Poziom fT4 w 2013 roku	0,187459	<b>0,435103</b>	-0,029437	-0,023305	1,000000	<b>0,432923</b>
Poziom fT3 w 2013 roku	0,031545	0,188235	0,373073	0,108774	<b>0,432923</b>	1,000000
Poziom testosteronu w 2008 roku	0,004879	-0,153312	0,048105	-0,132515	0,162163	0,201238
Poziom LH w 2008 roku	-0,059074	0,099380	0,091732	-0,439941	0,170966	-0,204782
Wskaźnik andropauzy w 2008 roku	0,120038	-0,119861	0,016532	0,430675	0,058968	0,401445
Poziom testosteronu w 2013 roku	0,118740	0,261499	-0,212700	0,017178	0,400493	0,005160
Poziom LH w 2013 roku	-0,269773	0,473620	-0,285714	-0,238037	0,352248	-0,308824
Wskaźnik andropauzy w 2013 roku	0,138358	-0,073385	-0,006195	0,231902	-0,135136	0,244582

**Tabela 20 Korelacje pomiędzy poziomami hormonów (ciąg dalszy)**

Zmienna	Korelacja porządku rang Spearmana Braki danych usuwane parami Oznaczone współczynniki korelacji są istotne z $p < 0,05$					
	Testosteron 2008	LH 2008	Wskaźnik andropauzy 2008	Testosteron 2013	LH 2013	Wskaźnik andropauzy 2013
Poziom TSH w 2008 roku	0,004879	-0,059074	0,120038	0,118740	-0,269773	0,138358
Poziom fT4 w 2008 roku	-0,153312	0,099380	-0,119861	0,261499	0,473620	-0,073385
Poziom fT3 w 2008 roku	0,048105	0,091732	0,016532	-0,212700	-0,285714	-0,006195
Poziom TSH w 2013 roku	-0,132515	-0,439941	0,430675	0,017178	-0,238037	0,231902
Poziom fT4 w 2013 roku	0,162163	0,170966	0,058968	0,400493	0,352248	-0,135136
Poziom fT3 w 2013 roku	0,201238	-0,204782	0,401445	0,005160	-0,308824	0,244582
Poziom testosteronu w 2008 roku	1,000000	0,149539	<b>0,409184</b>	0,378741	-0,012255	0,091847
Poziom LH w 2008 roku	0,149539	1,000000	<b>-0,746284</b>	0,069896	<b>0,793231</b>	<b>-0,690374</b>
Wskaźnik andropauzy w 2008 roku	<b>0,409184</b>	<b>-0,746284</b>	1,000000	0,056760	<b>-0,735294</b>	<b>0,723426</b>
Poziom testosteronu w 2013 roku	0,378741	0,069896	0,056760	1,000000	0,370098	0,304438
Poziom LH w 2013 roku	-0,012255	<b>0,793231</b>	<b>-0,735294</b>	0,370098	1,000000	<b>-0,654412</b>
Wskaźnik andropauzy w 2013 roku	0,091847	<b>-0,690374</b>	<b>0,723426</b>	0,304438	<b>-0,654412</b>	1,000000

Poza oczekiwanym zależnościami wynikającymi ze znanych fizjologicznych związków pomiędzy hormonami, nie stwierdzono innych, istotnych statystycznie korelacji pomiędzy badanymi zmiennymi.

## DYSKUSJA

Wykonana przeze mnie obserwacja potwierdziła widoczny w innych badaniach związek wieku dializowanych z ryzykiem ich zgonu, co jest znane oczywiście także z populacji ogólnej. Podobnie, znanym z populacji ogólnej czynnikiem ryzyka okazał się niski poziom albumin, wskazujący między innymi na gorsze odżywienie. Związek pomiędzy obniżonym poziomem albumin i zwiększoną śmiertelnością zauważany był też w wielu innych obserwacjach<sup>152 153 154 155 156</sup>. W 1990r. Lowrie i Lew stwierdzili zależność między stężeniem albumin < 4 g/dl, a zwiększoną śmiertelnością u dializowanych pacjentów<sup>157</sup>. Początkowo uważano, iż wzrost ryzyka śmierci towarzyszący hipoalbuminemii wynika z niedożywienia. Obecnie ocenia się, iż niski poziom albumin jest słabym markerem odżywienia<sup>158 159</sup>, natomiast wiąże się raczej z procesem zapalnym<sup>160</sup>. O ile zarówno niedożywienie, jak i hipoalbuminemia są predyktorami śmiertelności, to niski poziom albumin wyprzedza wystąpienie chorób układu sercowo-naczyniowego<sup>161</sup> i jak opisują Małyszko i wsp. koreluje z poziomem fT3<sup>162</sup>.

Stwierdziłam natomiast wyraźną dodatnią korelację między prawdopodobieństwem przeżycia, a adekwatnością dializ wyrażoną współczynnikiem Kt/V. Zależności te zostały już dość dobrze udokumentowane w piśmiennictwie medycznym, ale potwierdzenie ich w mojej obserwacji przemawia za poprawnością tego badania i reprezentatywnością badanej grupy hemo-dializowanych. Wskaźnik adekwatności dializy Kt/V wykorzystywany do oceny skuteczności dializy, jest uznanym czynnikiem prognostycznym przeżywalności dla pacjentów dializowanych<sup>163 164</sup>. Obecnie przyjmuje się, że średnia wartość wskaźnika Kt/V dla chorych dializowanych 3x w tygodniu powinna wynosić przynajmniej 1.2<sup>163 165 166</sup>. Wiele prac zauważa jednak trudności w osiągnięciu w/w wartości oraz rozbieżności między wcześniej zakładaną, a osiąganą dawką dializy<sup>167 168 169</sup>. Stąd, niektóre zalecenia sugerują wartość Kt/V=1.3, a nawet 1.4, ponieważ daje ona pewność dostarczenia skutecznej dawki hemodializy i poprawia rokowanie<sup>170 171 172 173 174</sup>. W Europie i Japonii, w celu osiągnięcia w/w założeń, główny nacisk kładzie się na wydłużenie czasu dializy, natomiast w Stanach Zjednoczonych w czasie krótkich dializ stosuje się duże dializatory i zwiększone przepływy krwi, co zapewnia zwiększony klirens<sup>11</sup>. Nieskuteczność dializ odzwierciedla Kt/V poniżej 1,0 i skutkuje gorszymi wynikami odległymi<sup>175 176</sup>.

W trwającej około 2.5 roku obserwacji Held i wsp. stwierdzili, że wzrost Kt/V o 0.1 zmniejsza ryzyko zgonu o 7%<sup>177</sup>. W mojej obserwacji, wśród badanych żyjących pacjentów,

Kt/V również było wyższe niż wśród pacjentów zmarłych, co w większości przypadków odzwierciedla zbyt małą dawkę dializy. Wyniki potwierdzają więc wyżej cytowane badania, które wskazują, iż osiągnięcie dla Kt/V średniego poziomu 1.3, wiąże się z lepszą przeżywalnością, zaś średnie Kt/V poniżej 1.2, powoduje zwiększoną śmiertelność.

W analizie przy pomocy testu U Manna-Whitneya nie udało mi się udowodnić istotnego statystycznie związku ryzyka zgonu z czynnością osi przysadkowo-gonadalnej mężczyzn. W estymatorze Kaplana-Maiera grupa z testosteronem poniżej normy wykazywała jednak mniejsze prawdopodobieństwo przeżycia. Trzeba jednak zaznaczyć, że badana grupa była stosunkowo mało liczna (n=8). Nie wyklucza to oczywiście istnienia takiej zależności przy ocenie większych populacji pacjentów. Wpływ niskiego poziomu testosteronu na zdrowie mężczyzn pozostaje niejednoznaczny, zwłaszcza w odniesieniu do osób starszych i obciążonych wieloma chorobami. Trudności w ocenie wpływu obniżonego poziomu testosteronu na przeżywalność wiążą się także z faktem badania różnych form testosteronu w poszczególnych obserwacjach. Badania opierają się na pomiarach wolnego, biodostępnego i całkowitego testosteronu. Niekiedy w tej samej obserwacji, krańcowo różne wnioski, co do wpływu na przeżywalność, dotyczą poszczególnych form testosteronu<sup>178</sup>. Większość prac wskazuje na związek między niskim poziomem tego hormonu, a zwiększoną śmiertelnością ogólną oraz z przyczyn sercowo-naczyniowych<sup>179 180 181 182 183 184 185 186</sup>. Niektóre obserwacje wskazują jednak jedynie na pewien trend, bez istotności statystycznej<sup>184</sup>. Stwierdzono, że poziom testosteronu nie tylko poniżej normy, ale także w dolnych jej granicach, są predyktorem incydentów przejściowego niedokrwienia mózgu (TIA, transient ischemic attack) i udarów mózgu<sup>182</sup>. Patomechanizm oddziaływania niedoboru testosteronu na naczynia, nie jest jednak do końca poznany. Podkreśla się wpływ niedoboru androgenów na dysfunkcję śródbłonna naczyń<sup>187</sup>. Inne obserwacje skupiają się na wpływie testosteronu na czynność rozkurczową naczyń krwionośnych<sup>188 189 190</sup> przez (między innymi) modulację aktywności kanałów wapniowych i potasowych<sup>191 192 193 194</sup>. Są prace nie potwierdzające związku obniżonego poziomu całkowitego testosteronu ze śmiertelnością<sup>178 195</sup>. Wydaje się, że współistnienie hipogonadyzmu i PChN, która sama w sobie predysponuje do zaburzeń funkcji śródbłonna i rozwoju miażdżycy<sup>196 197</sup>, powinno znacznie zwiększyć ryzyko zgonu, w tym szczególnie z przyczyn chorób sercowo-naczyniowych. Niedobór testosteronu w populacji mężczyzn 40-70 r.ż. występuje u 6,0-9,5% i rośnie wraz z wiekiem<sup>198 199</sup>. Tendencje do wzrostu hipogonadyzmu o 15-30% obserwuje się często u cukrzyków i pacjentów otyłych<sup>200 201 202 203 204</sup>. Niższy poziom testosteronu dotyczy także chorych na przewlekłą

chorobę nerek (w tym dializowanych). W pracy Albaaj i wsp. dotyczy to 26% chorych<sup>205</sup>. W badaniach skupiających się na pacjentach ze schyłkową niewydolnością nerek pozostających w programie przewlekłych dializ, odsetek chorych z hipogonadyzmem był znacznie wyższy i u Carrero i wsp. wynosił 52%<sup>128</sup>, a u Gungor i wsp. wyniósł 66%<sup>206</sup>. Badając wpływ testosteronu na zdrowie hemodializowanych mężczyzn, Carrero i wsp. stwierdzili ujemną korelację między poziomem testosteronu, a umieralnością ogólną i z przyczyn sercowo-naczyniowych<sup>128</sup>, natomiast w pracy Gungor i wsp. zaobserwowano tendencję wzrostową całkowitej umieralności u chorych hemodializowanych z niskim poziomem testosteronu, ale bez istotności statystycznej<sup>206</sup>. Uwidoczniono natomiast w w/w pracy ujemny istotny statystycznie związek testosteronu z wiekiem, stąd sugestia autorów, iż obniżony testosteron jest wynikiem starzenia się badanej populacji<sup>206</sup>.

Fizjologiczną odpowiedzią na obniżanie się poziomu testosteronu, zgodnie z zasadą ujemnego sprzężenia zwrotnego, jest wzrost stężenia gonadotropiny LH<sup>200 207 208</sup>. Sposstrzega się nawet, że pierwszym wskaźnikiem wyprzedzającym niedobór testosteronu mógłby być podwyższony poziom gonadotropin<sup>209</sup>. Dawałoby to możliwość wcześniejszej diagnostyki hipogonadyzmu, jedynie w oparciu o wzrost poziomu LH, a przy prawidłowym jeszcze poziomie testosteronu. Badania wskazują jednak, iż zaburzenia wydzielania androgenów związane są nie tylko z upośledzeniem czynności jąder, ale także z nieprawidłową funkcją osi podwzgórze-przysadka-jądra<sup>210 211 212 213</sup>. Zjawisko wzmożonej wrażliwości komórek gonadotropowych przysadki na hamujący wpływ niskiego poziomu testosteronu („up-regulation”)<sup>210 211</sup> powoduje brak przewidywalnego wzrostu LH, adekwatnie do obniżenia się stężenia testosteronu<sup>214 215</sup>. Podwyższony poziom LH stwierdziłam w 2008r. u 50,9% chorych. W 2013r. takich pacjentów było 61,1%. Podobnie jak w przypadku testosteronu, nie udało się wykazać istotnego statystycznie związku podwyższonego LH ze zwiększoną śmiertelnością.

Dla lepszej oceny gospodarki hormonalnej mężczyzn i możliwości segregacji mężczyzn z hipogonadyzmem, wprowadzono tzw. wskaźnik andropauzy (nazywany też wskaźnikiem deficytu testosteronu, WDT) Jest to stosunek poziomu testosteronu do LH. Analiza wskaźnika andropauzy u młodych mężczyzn i pacjentów wykazujących objawy hipogonadyzmu wykazała, że za wartość graniczną można przyjąć 1,0<sup>210</sup>. Obniżający się wraz z wiekiem wskaźnik andropauzy według Zgliczyńskiego i wsp.<sup>210 216</sup>, koreluje lepiej z hipogonadyzmem starzejących się mężczyzn, niż stężenie testosteronu i LH. Dotyczy to szczególnie przypadków, gdy testosteron znajduje się jeszcze w zakresie normy. 94,3%

badanych przeze mnie pacjentów od początku wykazywała wskaźnik andropauzy poniżej 1,0. W trakcie 5-letniej obserwacji odsetek ten wzrósł do 100%. Przy tak jednorodnej populacji trudno się więc spodziewać możliwości oceny wartości predykcyjnych tego wskaźnika, bez grupy kontrolnej. Wartość testosteronu była określana na podstawie jednego pomiaru w 2008r. i 2013r., co zgodnie z obserwacją Vermeulen i Verdonck wiarygodnie odzwierciedla średni roczny poziom testosteronu<sup>217</sup>.

W mojej obserwacji nie stwierdziłam często występującej odwrotnej korelacji pomiędzy BMI a poziomem testosteronu<sup>202 218 219 220 221 222</sup>. Natomiast potwierdził się opisywany w piśmiennictwie dodatni związek między BMI a fT3<sup>223 224 225 226</sup>. Podobnych zależności nie znaleziono w odniesieniu do fT4 i TSH.

O ile nie udało się mi się znaleźć istotnych statystycznie zależności między czynnością osi przysadkowo-gonadalnej u mężczyzn, a ryzykiem zgonu, to związek taki z czynnością osi przysadkowo-tarczycowej wydaje się wysoce prawdopodobny. Wyższy poziom wolnej trijodotyroniny istotnie zwiększał szansę przeżycia po 5 latach, co w zestawieniu z dodatnią korelacją pomiędzy BMI, a wyjściowym poziomem fT3, wskazuje na rolę hormonów tarczycy, jako markerów (predyktantów) ryzyka zgonu. Nie można się jeszcze jednoznacznie wypowiedzieć, czy faktycznie są one tylko wskaźnikami, czy też odgrywają istotną rolę patofizjologiczną. W tym kontekście warto zauważyć wyraźną, dodatnią korelację między czasem dializoterapii, a stężeniem TSH, co mogło być wynikiem zjawisk występujących w populacji ogólnej, ale też może być wyrazem „przyśpieszonego starzenia się” osi przysadkowo-tarczycowej wśród dializowanych.

Pacjenci objęci badaniem nie manifestowali klinicznych objawów zaburzeń czynności tarczycy. Funkcję tarczycy określono na podstawie pomiarów wolnych form hormonów tarczycy: fT4 i fT3 oraz TSH. Dominowało obniżenie poziomu fT3 poniżej normy, zarówno w 2008r. - 41 chorych, jak i w 2013r. - 12 chorych. Nie zaobserwowano szczególnej prawidłowości przy pomiarach fT4 i TSH. Podobne wyniki znajduje się w innych badaniach. Wiąże się to najprawdopodobniej z charakterem danej grupy pacjentów tj. dializowanych chorych. W przebiegu przewlekłej choroby nerek, szczególnie w bardziej zaawansowanych stadiach, często spotyka się nieprawidłowości w stężeniach hormonów tarczycy, bez zaburzeń funkcji samego gruczołu tarczowego, określane mianem

nietarczycowych zespołów chorobowych<sup>227 228</sup>. Nasilenie zaburzeń zależy od ciężkości stanu chorego. Nieprawidłowości dotyczą hormonów całkowitych, czyli głównie związanych z białkami nośnikowymi oraz wolnych, aktywnych frakcji. Lim opisuje, jako charakterystyczną dla przewlekłej choroby nerek następującą konstelację hormonalną: obniżoną trijodotyroninę wynikającą z zahamowania obwodowej konwersji, obniżoną tyroksynę, co jest związane z blokowaniem jej łączenia z białkami nośnikowymi przez krążące inhibitory oraz prawidłowy poziom TSH<sup>227</sup>. Podobne wyniki, z tym że w odniesieniu także do wolnych hormonów, stwierdzono w badaniu Hameed i wsp.<sup>229</sup>. Z kolei Mehta i wsp. w grupie niedializowanych pacjentów z PChN, stwierdzili obniżone poziomy fT3 oraz niezmienną fT4 i TSH, natomiast wśród chorych dializowanych obserwowano obniżenie fT3 i TSH, bez zmian w poziomie fT4<sup>230</sup>. Zoccali i wsp. badając relacje między wskaźnikami zapalenia, a poziomem fT3 u chorych dializowanych z kliniczną eutyreozą, stwierdzili u osób poddawanych leczeniu nerkozastępczemu obniżone poziomy fT3. Jednocześnie zauważyli, że poziom fT4 nie różnił się od osób zdrowych, a 7.5% dializowanych miało podwyższone TSH<sup>102</sup>. Podobne wyniki uzyskał Spector i wsp.<sup>231</sup>. Obniżenie fT3 uważane jest za mechanizm obronny przed nadmiernym metabolizmem. Niższy poziom fT3 zmniejsza utratę białka i pozwala na utrzymanie równowagi energetycznej organizmu w czasie choroby<sup>228 232</sup>. Zredukowany poziom fT3 spotyka się nie tylko w PChN, ale też w wielu innych chorobach, np. w cukrzycy, zapaleniach, ostrych i przewlekłych infekcjach, niewydolności krążenia, zawale serca oraz w stanach krytycznych. W mojej obserwacji wśród badanych pacjentów stwierdziłam istotnie wyższe ( $p < 0.05$ ) początkowe poziomy fT3 w grupie chorych, którzy przeżyli. Niższy poziom fT3, mimo braku objawów niedoczynności tarczycy, wiąże się z gorszym rokowaniem. Podobne spostrzeżenia dotyczą wielu badań. Zoccali i wsp. w czasie obserwacji 200 chorych dializowanych, stwierdzili istotnie niższe poziomy fT3 ( $p < 0.001$ ) u 102 pacjentów, którzy zmarli. Bez związku ze zwiększoną śmiertelnością pozostawały fT4 i TSH<sup>103</sup>. W obserwacji 3-miesięcznej Meuwese i wsp. wykazali zwiększone ryzyko zgonu u pacjentów z obniżonymi poziomami trijodotyroniny, ale także tyroksyny. TSH nie było skojarzone ze śmiertelnością. Zauważono także niekorzystny wpływ obniżania się poziomów T3 i T4 na przeżycie<sup>233</sup>. W obserwacji przeprowadzonej przez Takamura i wsp. obniżony w granicach normy poziom fT4 wiązał się ze zwiększoną grubością intima-media tętnic szyjnych<sup>234</sup>. Badanie Fernandez-Reyes i wsp. sugeruje, że dla hemodializowanych, stabilnych pacjentów, którzy przeżyli, poziom fT3 nie był predyktorem śmiertelności. Zarówno zmarli oraz ci, którzy przeżyli, mieli podobne wartości fT3<sup>235</sup>.



Większość badanych pacjentów miało prawidłowy lub obniżony poziom fT4 i pozostawało to bez wpływu na śmiertelność, co odpowiada innym obserwacjom<sup>66 76 84 236 237</sup>. Stwierdzono podwyższony poziom fT4 u 6 pacjentów w 2008r. oraz 1 chorego w 2013r., przy klinicznej eutyreozie. Podobne wyniki wiązano z efektem działania heparyny, używanej do antykoagulacji w czasie zabiegu hemodializy tj. wypieraniem hormonów tarczycy z wiązania z białkami nośnikowymi<sup>238 239 240</sup>.

Obserwuje się coraz więcej prac zwracających uwagę na szersze znaczenie obniżonego fT3. Z grupy czynników dostarczających informacji o procesach adaptacyjnych organizmu do dodatkowych obciążeń, hormon ten przechodzi do roli predyktora śmiertelności ogólnej, a także z przyczyn sercowo-naczyniowych<sup>159</sup>. Niski poziom fT3 powiązany był z podwyższonymi wskaźnikami zapalnymi (Zoccali i wsp)<sup>102</sup>, z czynnikami zapalnymi oraz markerami uszkodzenia śródbłonna (Małyszko i wsp)<sup>162</sup>, z kardiomiopatią u chorych z SNN (Zoccali i wsp)<sup>101</sup>, z dysfunkcją śródbłonna (Yilmaz i wsp.)<sup>241</sup>. Powiązanie fT3, ale nie fT4 i TSH z w/w czynnikami u chorych z PChN (w tym dializowanych), stwarza większe możliwości wnikliwej oceny stanu i rokowania pacjenta oraz modyfikacji terapii. Daje to nam do ręki nowe narzędzie w postaci oceny poziomu fT3.

Przedstawiona 5-letnia obserwacja pacjentów hemodializowanych w jednym ośrodku, wykazała wyraźny związek zaburzonej czynności osi przysadkowo-tarczycowej z ryzykiem zgonu wśród hemodializowanych, przy czym najważniejszym predyktorem zgonu okazał się niski poziom fT3. Stwierdzono też, dość liczne występowanie innych zaburzeń hormonalnych, również osi przysadkowo-gonadalnej. Choć z uwagi na stosunkowo małą liczebność obserwowanej grupy, nie udało się wykazać ich jednoznacznego związku z ryzykiem zgonu w obserwacji 5-letniej, to mogą one wskazywać na kierunki dalszych badań.

Nie można wykluczyć, że zmiany, jakie obserwujemy w czynności tarczycy, mają charakter dostosowawczy osi przysadkowo-tarczycowej i służą zatem zwiększeniu szans przeżycia<sup>242</sup>. Dlatego, wydaje się zasadne zachowanie ostrożności w objawowym korygowaniu tych zaburzeń<sup>243</sup>, przynajmniej do czasu wykonania odpowiednio dużych badań interwencyjnych.

## WNIOSKI

1. Znaleziono związek między ryzykiem zgonu hemodializowanych, a czynnością osi przysadkowo-tarczycowej, przy czym istotnym predyktorem zgonu okazał się niski poziom fT3.
2. Nie potwierdzono jednoznacznej zależności między czynnością hormonalną osi przysadkowo-gonadalnej mężczyzn hemodializowanych, a ryzykiem zgonu. Część uzyskanych wyników wskazuje jednak na zauważalną rolę niskiego poziomu testosteronu, który mógłby być predyktorem wcześniejszego zgonu, jeśli dałoby się to potwierdzić w badaniach na większej grupie pacjentów.
3. W grupie hemodializowanych pacjentów zaburzenia hormonalne osi przysadkowo-tarczycowej i przysadkowo-gonadalnej występują dość często. Dalsze badania są niezbędne dla wyjaśnienia, czy możemy je uważać za wyraz zmian adaptacyjnych, przyspieszonego starzenia się pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, czy też mają inne wytłumaczenie.

## STRESZCZENIE

Przewlekła choroba nerek (PChN) wiąże się z postępującym uszkodzeniem nerek, co prowadzi do upośledzenia ich funkcji i rozwoju niewydolności nerek. W końcowym etapie PChN rozwija się zespół objawów klinicznych podobny u wszystkich chorych, określany mocznicą i wówczas niezbędne staje się leczenie nerkozastępcze. Zaburzenia hormonalne w PChN wynikają z upośledzenia funkcji nerek, jako narządu wydzielającego hormony i modyfikującego ich aktywność. Brak sprawnie działających nerek to także brak homeostazy środowiska wewnętrznego i w efekcie, nieprawidłowa produkcja i aktywność wielu hormonów, w tym między innymi osi przysadkowo-gonadalnej i przysadkowo-tarczycowej. Hemodializoterapia, pomimo ciągłego udoskonalania, nie jest w stanie zastąpić nerek. O ile udaje się uzyskać zadowalające wyrównanie zaburzeń wodno-elektrolitowych i kwasowo-zasadowych, o tyle nieprawidłowości hormonalne wymagają najczęściej dodatkowych interwencji terapeutycznych. Zmiany w układzie endokrynnym w przebiegu PChN dotyczą wszystkich jego poziomów tj. podwzgórza, przysadki oraz obwodowych gruczołów. Funkcjonowanie poszczególnych osi podwzgórzowo-przysadkowo-gruczołowych ulega zmianie. Pojawiają się zaburzenia w synchronizacji, pulsacji, ilości oraz funkcji wydzielanych hormonów, co ma liczne implikacje kliniczne. Istotne dla funkcjonowania organizmu jest obniżenie poziomu hormonu wzrostu, estrogenów oraz testosteronu i jego pochodnych. Przewlekła choroba nerek przebiega najczęściej z prawidłową czynnością tarczycy. Jeżeli pojawiają się jednak zaburzenia, to jest to głównie niedoczynność tarczycy. Częstość występowania nadczynności tarczycy w PChN nie różni się od reszty społeczeństwa. Niewydolność nerek wiąże się też z zaburzeniami osi podwzgórzowo-przysadkowo-gonadalnej, które finalnie prowadzą do niedoboru hormonów płciowych. Wiodącymi objawami są wówczas zaburzenia miesiączkowania u kobiet, nieprawidłowe erekcje u mężczyzn oraz spadek libido u obojga płci.

Zaburzenia hormonalne towarzyszące PChN są od dość dawna opisywane, podobnie jak mechanizmy patofizjologiczne, jakie mogą do nich prowadzić. Zwykle doniesienia dotyczą jednak regulacji gospodarki wapniowo-fosforanowej i erytropoezy. Tymczasem dane epidemiologiczne i przesłanki patofizjologiczne wskazują także na nieprawidłowości w funkcjonowaniu osi przysadkowo-tarczycowej i przysadkowo-gonadalnej wśród hemodializowanych pacjentów. Publikacje na ten temat są jednak mniej liczne, a ich wyniki niejednoznaczne. Jednocześnie, sposób funkcjonowania podstawowych osi hormonalnych organizmu ludzkiego prawdopodobnie nie pozostaje bez wpływu na jakość życia i szanse

przeżycia w tej grupie chorych. Dlatego podjęłam pracę, której celem jest analiza tych procesów.

Celem pracy była ocena stanu ogólnego oraz czynności hormonalnej pacjentów hemodializowanych. Oceniano dwie osie hormonalne: przysadkowo–tarczycową u pacjentów obu płci i przysadkowo-gonadalną u mężczyzn. Postawiono następujące pytania:

1. Czy hormony w/w osi mogą być czynnikiem prognostycznym śmiertelności u hemodializowanych pacjentów ?
2. Czy przewlekła hemodializoterapia miała wpływ na zmianę poziomów hormonów ?
3. Czy istnieją inne, zauważalne korelacje pomiędzy badanymi cechami?

Obserwacją objęto grupę 82 pacjentów (29 kobiet i 53 mężczyzn). Spośród nich 27 osób (32,9%) nadal żyje i jest dializowanych, 55 pacjentów zmarło (67,1%). W pracy wykorzystano następujące dane:

1. Wyniki rutynowych badań potrzebnych do bezpiecznego prowadzenia dializoterapii
2. Wyliczany na bieżąco współczynnik adekwatności dializy Kt/V
3. Poziomy hormonów w 2008 roku, oraz kontrolne w 2013 roku.
4. Indeks masy ciała (BMI) i poziomy albumin.

W celu oceny wzajemnych korelacji pomiędzy uzyskanymi wynikami badań i ich ewentualnego wpływu na przeżywalność chorych, uzyskane wyniki poddano analizom statystycznym. Za istotne statystycznie przyjęto prawdopodobieństwo  $p < 0,05$ .

Zbadano, jaki wpływ na przeżycie pacjentów hemodializowanych mogły mieć wyjściowe poziomy hormonów. Zbadano również czy wpływ na przeżycie mogły mieć inne wybrane parametry kliniczne. Analizy wykonano przy użyciu dwóch testów statystycznych.

Test U Manna-Whitneya pokazał następujące wyniki:

1. Znaleziono istotne różnice wyników między grupami żyjących i zmarłych w odniesieniu do wyjściowego poziomu fT3, albumin, wieku i Kt/V.
2. Nie stwierdzono istotnej różnicy wyników poziomu TSH, fT4, LH, testosteronu, wskaźnika andropauzy oraz BMI wśród chorych żyjących w chwili zakończenia obserwacji i zmarłych w czasie jej trwania.

W wyniku analizy prawdopodobieństwa przeżycia przy użyciu testu porównania wielu prób metodą Kaplana-Meiera, uzyskano następujące wyniki:

1. Pacjentów z niedoborem fT3 cechowało zwiększone ryzyko zgonu.
2. Potwierdzono różnice wyników między grupami żyjących i zmarłych w odniesieniu do wyjściowego poziomu albumin i Kt/V
3. W miarę starzenia się rośnie prawdopodobieństwo zgonu.
4. Niski wyjściowy poziom testosteronu mógłby być czynnikiem predykcyjnym wcześniejszego zgonu.

Posługując się metodą korelacji porządku rang Spearmana zbadano, czy istnieją związki pomiędzy wskaźnikiem BMI i hormonami. Stwierdzono słabą, dodatnią korelację pomiędzy wyjściowym wskaźnikiem BMI i wyjściowym poziomem fT3. Zbadano również, czy długotrwałość hemodializoterapii miała wpływ na zmianę poziomów hormonów pacjentów dializowanych. Zaobserwowano istotną dodatnią korelację pomiędzy czasem trwania dializoterapii a poziomem TSH.

W celu krytycznej oceny własnych wyników, przeprowadziłam dyskusję z piśmiennictwem naukowym. Okazało się, że w wielu przypadkach, poczynione przeze mnie obserwacje potwierdziły się w dostępnych publikacjach. Zaobserwowane różnice poddałam szczegółowej analizie w poszukiwaniu przyczyn tych odstępstw.

W wyniku przeprowadzonych badań grupy dializowanych pacjentów wyciągnęłam następujące wnioski:

1. Znaleziono związek między ryzykiem zgonu, a czynnością osi przysadkowo-tarczycowej, przy czym istotnym predyktorem zgonu okazał się niski poziom fT3.
2. Nie potwierdzono jednoznacznej zależności między czynnością hormonalną osi przysadkowo-gonadalnej hemodializowanych mężczyzn, a ryzykiem zgonu. Część uzyskanych wyników wskazuje jednak na zauważalną rolę niskiego poziomu testosteronu.
3. W grupie hemodializowanych pacjentów zaburzenia hormonalne występują dość często. Niezbędne są jednak dalsze prace dla zbadania mechanizmów ich powstawania.

**Słowa klucze:** przewlekła choroba nerek, hemodializoterapia, hormony tarczycy, testosteron

## SUMMARY

Chronic kidney disease (CKD) is associated with progressive renal failure, which leads to impairment of their function and development of renal failure. In the final stage of CKD develops a clinical syndrome similar in all patients called uremia and then becomes necessary renal replacement therapy. CKD hormonal disorders are a result of impairment of renal function as organ secreting hormones and modifying their activity. Lack of efficient renal homeostasis include lack internal environment and as a result, abnormal production and activity of many hormones, including, inter alia, the pituitary-gonadal and pituitary-thyroid axis. Hemodialysis, in spite of continuous improvement, is not able to replace the kidneys. As far as possible to achieve satisfactory alignment of fluid or electrolyte and acid-base imbalance, whereas hormonal abnormalities usually require additional therapeutic interventions. Changes in the endocrine system in the course of CKD affect all its levels, ie. the hypothalamus, pituitary gland and peripheral glands. The functioning of each of the hypothalamic-pituitary-gland changes. There are disturbances in the sync pulse, the number and function of hormones secreted, which has many clinical implications. Essential for the functioning of the body is decreasing of the level of growth hormone, estrogen, testosterone and its derivatives. Chronic kidney disease occurs most frequently with normal thyroid function. However, if there is abnormal, it is mainly hypothyroidism. The incidence of hyperthyroidism in CKD not differ from the rest of the population. Renal failure is associated with a dysfunction of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis, which leads to sex hormone deficiency. The leading symptoms are menstrual disorders in women, abnormal erections in males and decreased libido in both sexes.

Hormonal disorders associated with CKD are described for a long time, like the pathophysiological mechanisms that may lead to them. Typically reports, however, concern the regulation of calcium and phosphate and erythropoiesis. Meanwhile, epidemiological data and pathophysiological evidence also indicate a malfunctioning pituitary-thyroid and pituitary-gonadal axis of haemodialysed patients. Publications on this topic, however, are less numerous, and the results inconclusive. At the same time, the operation of the principal axes of the human body's hormonal probably has an impact on quality of life and chances of survival in this group of patients. That's why I started working, the aim of which is to analyze these processes.

Aim of this study was to assess the general condition and hormonal activity in hemodialysis patients. Evaluated two hormonal axes: pituitary-thyroid in patients of both sexes and pituitary-gonadal in male patients.

The following questions were asked:

1. Can the hormones be a predictor of mortality in hemodialysis patients?
2. Does chronic hemodialysis had an impact on the levels of hormones?
3. Are there any other noticeable correlation between the tested features?

Observation group comprised 82 patients (29 women and 53 men). Of these, 27 patients (32.9%) is still alive and is on dialysis, 55 patients died (67.1%). The study used the following data:

1. The results of routine tests needed for safe operation of dialysis
2. Calculated indicator of dialysis adequacy Kt/V
3. Hormone levels in 2008, and the control in 2013.
4. Body mass index (BMI) and albumin levels.

In order to assess correlations between results of research and their potential impact on the survival of patients, the results were subjected to statistical analysis. Considered statistically significant when the probability of  $p < 0.05$ .

Examined the impact on the survival of hemodialysis patients may have output levels of hormones. Also examined whether the impact on survival could be other selected clinical parameters. Analyses were performed using two statistical tests.

U Mann-Whitney test showed the following results:

1. We found significant differences in the results between the groups living and dead in relation to the initial level of fT3, albumin, age, and Kt/V.
2. There was no significant difference in the results of TSH, fT4, LH, testosterone, andropause index and BMI among patients living at the time of the end of the observation and the dead at the time of its duration.

As a result, the probability of survival analysis using a comparison test of many attempts by the Kaplan-Meier method, the following results:

1. Patients with deficient fT3 was characterized by an increased risk of death.
2. The results confirmed the differences between living and dead groups in relation to the initial level of albumin and Kt/V
3. As aging increases the probability of death.
4. Initial low testosterone levels could be a predictor of early death.

Using the Spearman's rank method, correlations between BMI and hormones were examined. There is a weak positive correlation between baseline BMI and baseline fT3. Also examined whether the time of hemodialysis have an impact on the change in hormone levels in dialysis patients. There was a significant positive correlation between the duration of dialysis and the level of TSH.

In order to critically evaluate my study, I discussed it with the scientific literature. It turned out that in many cases, observations I have made were confirmed in the available literature. The observed differences I analysed of the reasons for these deviations search.

The made the following conclusions:

1. I found relationship between the risk of death, and the activity of the pituitary-thyroid and an important predictor of death was a low fT3.
2. I did not confirmed a clear relationship between hormonal activity of the pituitary-gonadal axis in hemodialysis men, and the risk of death. Some results, however, indicate a noticeable role of low testosterone levels.
3. In the group of hemodialysed patients hormonal disorders are fairly common. However, further work to investigate the mechanisms of their appearance is needed.

**Key words:** chronic kidney disease, hemodialysis, thyroid hormones, testosterone



## PIŚMIENNICTWO

---

- <sup>1</sup> Szczeklik A. Pod redakcją. Choroby Wewnętrzne. Medycyna Praktyczna, Kraków 2006: 1262-74
- <sup>2</sup> Meyer TW, Hostetter TH. Uremia. *N Engl J Med* 2007; 357: 1316-25
- <sup>3</sup> Levey AS, de Jong PE, Coresh J et al. The definition, classification and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int.* 2011; 80:17-28
- <sup>4</sup> Król E, Rutkowski B. Przewlekła choroba nerek-klasyfikacja, epidemiologia i diagnostyka. *Forum Nefrologiczne.* 2008; 1:1-6
- <sup>5</sup> Chawla LS, Eggers PW, Star RA et al. Acute kidney injury and chronic kidney disease as interconnected syndromes. *N Engl J Med.* 2014; 371:58-66
- <sup>6</sup> Hallan SI, Coresh J, Astor BC et al. International comparison of the relationship of chronic kidney disease prevalence and ESRD risk. *J Am Soc Nephrol.* 2006; 17:2275-84
- <sup>7</sup> Jain P, Calvert M, Cockwell P, McManus RJ. The need for improved identification and accurate classification of stages 3-5 chronic kidney disease in primary care: retrospective cohort study. *PLoS One.* 2014; 9:e100831
- <sup>8</sup> Klahr S, Schreiner G, Ichikawa L. The Progression of Renal Disease. *N Engl J Med.* 1988; 318:1657-66
- <sup>9</sup> Kooman JP, Broers NJ, Usvyat L et al. Out of control: accelerated aging in uremia. *Nephrol Dial Transplant.* 2013; 28:48-54
- <sup>10</sup> Rutkowski B. Pod redakcją. Dializoterapia w praktyce lekarskiej. MAKmedia, Gdańsk 2004: 422-439
- <sup>11</sup> Goodkin DA, Young EW, Kurokawa K et al. Mortality among hemodialysis patients in Europe, Japan, and the United States: case-mix effects. *Am J Kidney Dis.* 2004; 44:16-21
- <sup>12</sup> Rutkowski B, Lichodziejewska-Niemirko M, Grenda R i wsp. Raport o stanie leczenia nerkozastępczego w Polsce -2007. Gdańsk 2009
- <sup>13</sup> De Jager DJ, Grootendorst DC, Jager KJ et al. Cardiovascular and noncardiovascular mortality among patients starting dialysis. *JAMA.* 2009; 302:1782-9
- <sup>14</sup> Johnson DW, Dent H, Hawley CM et al. Association of dialysis modality and cardiovascular mortality in incident dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009; 4:1620-8
- <sup>15</sup> Kennedy R, Case C, Fathi R et al. Does renal failure cause an atherosclerotic milieu in patients with end-stage renal disease? *Am J Med.* 2001; 110:198-204

- 
- <sup>16</sup> Isbel NM, Haluska B, Johnson DW et al. Increased targeting of cardiovascular risk factors in patients with chronic kidney disease does not improve atheroma burden or cardiovascular function. *Am Heart J.* 2006; 151:745-53
- <sup>17</sup> Yilmaz FM, Akay H, Duranay M et al.: Carotid atherosclerosis and cardiovascular risk factors in hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Clin Biochem.* 2007; 40:1361-6
- <sup>18</sup> Drueke TB, Locatelli F, Clyne N et al. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med.* 2006; 355:2071-84
- <sup>19</sup> Singh AK, Szczech L, Tang KL et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2006; 355:2085-98
- <sup>20</sup> Fellstrom BC, Jardine AG, Schmieder RE et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med.* 2009; 360:1395-407
- <sup>21</sup> U.S. Department of Health and Human Services. The National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases: United States Renal Data System. Excerpts from USRDS 2009 Annual Data Report. *Am. J. Kidney Dis.* 2010; 55, S1
- <sup>22</sup> Carrero JJ, de Jager DJ, Verduijn M et al. Cardiovascular and noncardiovascular mortality among men and women starting dialysis. *Clin J Soc Nephrol.* 2011; 6:1722-30
- <sup>23</sup> Niemczyk S, Niemczyk L, Romejko-Ciepielewska K. Podstawowe zaburzenia endokrynologiczne w przewlekłej niewydolności nerek. *Endokrynol Pol.* 2012; 63:250-7
- <sup>24</sup> Gennari FJ, Segal AS. Hyperkalemia: An adaptive response in chronic renal insufficiency. *Kidney Int.* 2002; 62:1-9
- <sup>25</sup> Kazmi WH, Kausz AT, Khan S et al. Anemia: an early complication of chronic renal insufficiency. *Am J Kidney Dis.* 2001; 38:803-12
- <sup>26</sup> Drueke TB, Moe SM. Disturbances of bone and mineral metabolism in chronic kidney disease: an international initiative to improve diagnosis and treatment. *Nephrol Dial Transplant.* 2004; 19:534-6
- <sup>27</sup> Block GA, Klassen PS, Lazarus JM et al. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2004; 15:2208-18
- <sup>28</sup> Attanasio P, Ronco C, Anker MS et al. Management of chronic cardiorenal syndrome. *Contrib Nephrol.* 2010; 165:129-39
- <sup>29</sup> Anand S, Johansen KL, Kurella Tamura M. Aging and chronic kidney disease: the impact on physical function and cognition. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2014; 69:315-33
- <sup>30</sup> Stenvinkel P, Larsson TE. Chronic kidney disease: a clinical model of premature aging. *Am J Kidney Dis.* 2013; 62:339-51
- <sup>31</sup> Abel JJ, Rowntree LC, Turner BB. On the removal of diffusible substances from circulating blood by means of dialysis. *Trans Assoc Am Physicians.* 1913; 28:51-63

- 
- <sup>32</sup> Brescia MJ, Cimino JE, Appel K, Hurwicz BJ. Chronic hemodialysis using venipuncture and a surgically created arteriovenous fistula. *N Engl J Med.* 1966; 275:1089-92
- <sup>33</sup> Himmelfarb J, Ikizler T: Hemodialysis. *N Engl J Med.* 2010; 363:1833-45
- <sup>34</sup> De Paula FM, Peixoto AJ, Pinto LV et al. Clinical consequences of an individualized dialysate sodium prescription in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2004; 66:1232-8
- <sup>35</sup> Mendoza JM, Sun S, Chertow GM et al: Dialysate sodium and sodium gradient in maintenance hemodialysis: a neglected sodium restriction approach? *Nephrol Dial Transplant.* 2011; 26:1281-87
- <sup>36</sup> Coresh J, Selvin E, Stevens LA et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA.* 2007; 298:2038-47
- <sup>37</sup> Fassett RG. Current and emerging treatment options for the elderly patient with chronic kidney disease. *Clin Interv Aging.* 2014; 9:191-9
- <sup>38</sup> Chahal HS, Drake WM. The endocrine system and ageing. *J Pathol.* 2007; 211:173-80
- <sup>39</sup> Hornsby PJ. Senescence and life span. *Pflugers Arch.* 2010; 459:291-9
- <sup>40</sup> Makrantonaki E, Schonknecht P, Hosssini AM et al. Skin and brain age together: The role of hormones in the ageing process. *Exp Gerontol.* 2010; 45:801-13
- <sup>41</sup> Karasek M. Hormones of youth? *Endokrynol Pol.* 2007; 58:153-61
- <sup>42</sup> Gardner DG, Shoback D. Pod redakcją. Lewiński A. Redakcja naukowa wydania polskiego. *Endokrynologia ogólna i kliniczna Greenspana. Czelej Sp.Lublin* 2011:3-37
- <sup>43</sup> Liao MT, Sung CC, Hung KC et al. Insulin resistance in patients with chronic kidney disease. *J Biomed Biotechnol.* 2012; 2012:691369
- <sup>44</sup> Kopple JD, Kalantar-Zadeh K., Mehrotra R.: Risks of chronic metabolic acidosis in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2005; 95:S21-7
- <sup>45</sup> Gupta V, Lee M. Growth hormone in chronic renal disease. *Indian J Endocr Metab.* 2012; 16:195-203
- <sup>46</sup> Converse RL Jr, Jacobsen TN, Toto RD et al. Sympathetic overactivity in patients with chronic renal failure. *N Engl J Med.* 1992; 327:1912-8
- <sup>47</sup> Hausberg M, Kosch M, Harmelink P et al. Sympathetic nerve activity in end-stage renal disease. *Circulation* 2002; 106:1974-9
- <sup>48</sup> Li G, Xu J, Wang P et al. Catecholamines regulate the activity, secretion, and synthesis of renin. *Circulation* 2008; 117:1277-82
- <sup>49</sup> Delmez JA, Slatopolsky E. Hyperphosphatemia: its consequences and treatment in patients with chronic renal disease. *Am J Kidney Dis.* 1992; 19:303-17

- 
- <sup>50</sup> Sellares LV, Torregrosa V: Changes in mineral metabolism in stage 3,4, and 5 chronic kidney disease (not on dialysis). *Nefrologia*. 2008; 28:67-78
- <sup>51</sup> Fried W. Erythropoietin and erythropoiesis. *Exp Hematol*. 2009; 37:1007-15
- <sup>52</sup> Stockmann C, Fandrey J. Hypoxia-induced erythropoietin production: a paradigm for oxygen-regulated gene expression. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2006; 33:968-79
- <sup>53</sup> Pan X, Suzuki N, Hirano I et al. Isolation and characterization of renal erythropoietin-producing cells from genetically produced anemia mice. *PLoS ONE* 2011; 6:e25839
- <sup>54</sup> Tonshoff B, Kiepe D, Ciarmatori S. Growth hormone/insulin-like growth factor system in children with chronic renal failure. *Pediatr Nephrol*. 2005; 20:279-89
- <sup>55</sup> Iglesias P, Diez JJ, Fernandez-Reyes MJ et al. Growth hormone, IGF-1 and its binding proteins (IGFBP-1 and -3) in adult uraemic patients undergoing peritoneal dialysis and haemodialysis. *Clin Endocrinol* 2004; 60:741-9
- <sup>56</sup> Mendoza C, Carreras A, Ruiz E et al. Hypothalamo-hypophyseal-gonadal axis in individuals with chronic renal insufficiency subjected to hemodialysis. *Rev Esp Fisiol* 1985; 41:443-6
- <sup>57</sup> Hochstetler LA, Flanigan MJ, Lim VS. Abnormal endocrine tests in hemodialysis patient. *J Am Soc Nephrol* 1994; 4:1754-9
- <sup>58</sup> Ross RJ, Goodwin FJ, Houghton BJ et al. Alteration of pituitary-thyroid function in patients with chronic renal failure treated by haemodialysis or continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Ann Clin Biochem*. 1985; 22:156-60
- <sup>59</sup> Carani C, Granata AR, Fustini MF, Marrama P. Prolactin and testosterone: their role in male sexual function. *Int J Androl*. 1996; 19:48-54
- <sup>60</sup> Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96:273-88
- <sup>61</sup> N'Gankam V, Uehlinger D, Dick B et al. Increased cortisol metabolites and reduced activity of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase in patients on hemodialysis. *Kidney Int*. 2002; 61:1859-66
- <sup>62</sup> Kutlay S, Atli T, Koseogullari O et al. Thyroid disorders in hemodialysis patients in an iodine-deficient community. *Artif Organs*. 2005; 29:329-32
- <sup>63</sup> Nakajima Y, Yamada M. Subclinical thyroid disease. *Nihon Rinsho*. 2012; 70:1865-71
- <sup>64</sup> Lo JC, Chertow GM, Go AS, Hsu CY. Increased prevalence of subclinical and clinical hypothyroidism in persons with chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2005; 67:1047-5

- 
- <sup>65</sup> Szkudlarek M, Woliński K, Sikorska D i wsp. Zaburzenia hormonalne u chorych z przewlekłą chorobą nerek. Część II-tarczyca. *Nowiny Lekarskie*. 2013; 82:232-42
- <sup>66</sup> Kaptein EM, Quion-Verde H, Chooljian CJ et al. The thyroid in end-stage renal disease. *Medicine*. 1988; 67:187-97
- <sup>67</sup> Krysiak R, Okopień B, Herman ZS. Subclinical thyroid disorders. *Pol Mercur Lekarski*. 2006; 21:573-8
- <sup>68</sup> Jusufovic S, Hodzic E. Role of chronic hemodialysis in thyroid gland morphology disorders. *Med Arh*. 2011; 65:327-9
- <sup>69</sup> Gonczi J, Szabolcs I, Kovacs L et al. Ultrasonography of the thyroid gland in hospitalized, chronically ill geriatric patients: thyroid volume, its relationship to age and disease, and the prevalence of diffuse and nodular goiter. *J Clin Ultrasound*. 1994; 22:257-61
- <sup>70</sup> Lim VS, Fang VS, Katz AI, Refetoff S. Thyroid dysfunction in chronic renal failure. A study of the pituitary-thyroid axis and peripheral turnover kinetics of thyroxine and triiodothyronine. *J Clin Invest*. 1997; 60:522-34
- <sup>71</sup> Łukieńczuk T, Hrudy Z, Woźniak-Stolarska B i wsp. Wole u chorych przewlekle dializowanych: rzeczywisty problem kliniczny, czy incydentalne powikłanie? *Nefrol Dializoter Pol*. 1997; 1:83-86
- <sup>72</sup> De Jongh FE, Jobsis AC, Elte WF. Thyroid morphology in lethal non-thyroidal illness: a post mortem study. *Eur J Endocrinol*. 2001; 144:221-6
- <sup>73</sup> Sarvghadi F, Khalili S, Tara A et al. Thyroid function and volume changes in patients with End Stage Renal Disease, before and after kidney transplantation. *J of Endocrin and Metabol*. 2007; 6:141-8
- <sup>74</sup> Łebkowska U, Małyszko J, Brzózko S et al. Renal artery resistance index, thyroid hormones, and thyroid volume in the early kidney transplants recipients. *Transplant Proc*. 2006; 38:62-5
- <sup>75</sup> Junik R, Włodarczyk Z, Masztalerz M et al. Function, structure and volume of thyroid gland following allogenic kidney transplantation. *Transplant Proc* 2003; 35:2224-6
- <sup>76</sup> Ramirez G, O'Neill W Jr, Jubiz W, Bloomer HA. Thyroid dysfunction in uremia: evidence for thyroid and hypophyseal abnormalities. *Ann Intern Med*. 1976; 84 :672-6
- <sup>77</sup> Gardner DF, Mars DR, Thomas RG et al. Iodine retention and thyroid dysfunction in patients on hemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis*. 1986; 7:471-6
- <sup>78</sup> Pahlka RB, Sonnad JR. The effects of dialysis on <sup>131</sup>I kinetics and dosimetry in thyroid cancer patients-a pharmacokinetic model. *Health Phys*. 2006; 91:227-37

- 
- <sup>79</sup> Courbon F, Caselles O, Zerdoud S et al. Iodine-131 pharmacokinetics in patients on hemodialysis for end stage renal disease: clinical implications. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2006; 50:363-70
- <sup>80</sup> Filipowicz E, Niemczyk S: Zaburzenia czynności tarczycy u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (PCHN) ze szczególnym uwzględnieniem nadczynności tarczycy i leczenia jodem radioaktywnym(I131). *Nefrol Dial Pol*. 2007; 11:74-7
- <sup>81</sup> Hegedus L, Andersen JR, Poulsen LR et al. Thyroid gland volume and serum concentrations of thyroid hormones in chronic renal failure. *Nephron* 1985; 40:171-4
- <sup>82</sup> Miki H, Oshimo K, Inoue H et al. Thyroid carcinoma in patients with secondary hyperparathyroidism. *J Sur Oncol*. 1992; 49:68-71
- <sup>83</sup> Witzke O, Wiemann J, Patschan D et al. Differential T4 degradation pathways in young patients with preterminal and terminal renal failure. *Horm Metab Res*. 2007; 39:355-8
- <sup>84</sup> Singh PA, Bobby Z, Selvaraj N, Vinayagamoorthi R. An evaluation of thyroid hormone status and oxidative stress in undialysed chronic renal failure patients. *Indian J Physiol Pharmacol*. 2006; 50:279-84
- <sup>85</sup> Hardy MJ, Ragbeer SS, Nascimento L. Pituitary-thyroid function in chronic renal failure assessed by a highly sensitive thyrotropin assay. *J Clin Endocrinol Metab*. 1988; 66:233-6
- <sup>86</sup> Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B et al. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid*. 2003; 13:3-126
- <sup>87</sup> Alsarani K, Sabry A, Alshahhat H et al. Free thyroxine, free triiodothyronine and thyroid-stimulating hormone before and after hemodialysis in Saudi patients with end-stage renal disease: is there any difference? *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2011; 22:917-21
- <sup>88</sup> Sakurai S, Hara Y, Miura S et al. Thyroid functions before and after maintenance hemodialysis in patients with chronic renal failure. *Endocrinol Jpn*. 1988; 35:865-76
- <sup>89</sup> Santos GM, Pantoja CJ, Costa e Silva A et al. Thyroid hormone receptor binding to DNA and T3-dependent transcriptional activation are inhibited by uremic toxins. *Nucl Recept*. 2005; 3:1
- <sup>90</sup> Maia AL, Kim BW, Huang SA et al. Type 2 iodothyronine deiodinase is the major source of plasma T3 in euthyroid humans. *J Clin Invest*. 2005; 115:2524-33
- <sup>91</sup> Hernandez A, Martinez ME, Fiering S et al. Type 3 deiodinase is critical for the maturation and function of the thyroid axis. *J Clin Invest*. 2006; 116:476-84
- <sup>92</sup> Kester MH, Kuiper GG, Versteeg R, Visser TJ. Regulation of type III iodothyronine deiodinase expression in human cell lines. *Endocrinology*. 2006; 147:5845-54

- 
- <sup>93</sup> Mebis L, Debaveye Y, Ellger B et al. Changes in the central component of the hypothalamus-pituitary-thyroid axis in a rabbit model of prolonged critical illness. *Crit Care*. 2009; 13:R147
- <sup>94</sup> Wajner SM, Goemann IM, Bueno AL et al. IL-6 promotes nonthyroidal illness syndrome by blocking thyroxine activation while promoting thyroid hormone inactivation in human cells. *J Clin Invest*. 2011; 121:834-45
- <sup>95</sup> Peeters RP, Wouters PJ, van Toor H et al. Serum 3,5,5-triiodothyronine(rT3) and 3,5,3'-triiodothyronine/rT3 are prognostic markers in critically ill patients and are associated with postmortem tissue deiodinase activities. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90:4559-65
- <sup>96</sup> Kaptein EM, Robinson WJ, Grieb DA, Nicoloff JT. Peripheral serum thyroxine, triiodothyronine and reverse triiodothyronine kinetics in the low thyroxine state of acute nonthyroidal illnesses. A noncompartmental analysis. *J Clin Invest*. 1982; 69:526-35
- <sup>97</sup> Peeters RP, Wouters PJ, Kaptein E et al. Reduced activation and increased inactivation of thyroid hormone in tissues of critically ill patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88: 3202-11
- <sup>98</sup> Bartalena L, Pacchiarotti A, Palla R et al. Lack of nocturnal serum thyrotropin (TSH) surge in patients with chronic renal failure undergoing regular maintenance hemofiltration: a case of central hypothyroidism. *Clin Nephrol*. 1990; 34:30-4
- <sup>99</sup> Niemczyk S, Matuszkiewicz-Rowińska J, Sokalski A i wsp. Test czynnościowy TRH-TSH u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek (SNN). *Nefrol Dial Pol*. 2008; 12:176-80
- <sup>100</sup> Davies PH, Black EG, Sheppard MC, Franklyn JA. Relation between serum interleukin-6 and thyroid hormone concentrations in 270 hospital in-patients with non-thyroidal illness. *Clin Endocrinol*. 1996; 44:199-205
- <sup>101</sup> Zoccali C, Benedetto F, Mallamaci F et al. Low triiodothyronine and cardiomyopathy in patients with end-stage renal disease. *J Hypertens*. 2006; 24:2039-46
- <sup>102</sup> Zoccali C, Tripepi G, Cutrupi S et al. Low triiodothyronine : a new facet of inflammation in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 2005; 16:2789-95
- <sup>103</sup> Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G et al. Low triiodothyronine and survival in end-stage renal disease. *Kidney Int*. 2006; 70:523-8
- <sup>104</sup> Albbaj F, Sivalingham M, Haynes P et al. Prevalence of hypogonadism in male patients with renal failure. *Postgrad Med J*. 2006; 82:693-6
- <sup>105</sup> Navaneethan SD, Vecchio M, Johnson DW et al. Prevalence and correlates of self-reported sexual dysfunction in CKD: a meta-analysis of observational studies. *Am J Kidney Dis*. 2010; 56:670-85

- 
- <sup>106</sup> Lew-Starowicz M, Gellert R. The sexuality and quality of life of hemodialyzed patients-ASED multicenter study. *J Sex Med.* 2009; 6:062-71
- <sup>107</sup> Toorians AW, Janssen E, Laan E et al. Chronic renal failure and sexual functioning: clinical status versus objectively assessed sexual response. *Nephrol Dial Transplant.* 1997; 12: 2654-63
- <sup>108</sup> Wu FC, Tajar A, Beynon JM et al. Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men. *N Engl J Med* 2010; 363:123-35
- <sup>109</sup> Allan CA, McLachlan RI. Age-related changes in testosterone and the role of replacement therapy in older men. *Clin Endocrinol(Oxf).* 2004; 60:653-70
- <sup>110</sup> Lapauw B, Goemaere S, Zmirczak H et al. The decline of serum testosterone levels in community-dwelling men over 70 years of age: descriptive data and predictors of longitudinal changes. *Eur J Endocrinol.* 2008; 159:459-68
- <sup>111</sup> Dandona P, Rosenberg MT. A practical guide to male hypogonadism in the primary care setting. *Int J Clin Pract.* 2010; 64:682-96
- <sup>112</sup> Brand JS, van der Tweel I, Grobbee DE et al. Testosterone, sex hormone-binding globulin and the metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Int J Epidemiol.* 2011; 40:189-207
- <sup>113</sup> Kupelian V, Page ST, Araujo AB et al. Low sex hormone-binding globulin, total testosterone, and symptomatic androgen deficiency are associated with development of the metabolic syndrome in nonobese men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91:843-50
- <sup>114</sup> Zitzmann M, Faber S, Nieschlag E. Association of specific symptoms and metabolic risks with serum testosterone in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:4335-43
- <sup>115</sup> Kaufman JM, Vermeulen A. The decline of androgen levels in elderly men and its clinical and therapeutic implications. *Endocr Rev.* 2005; 26:833-76
- <sup>116</sup> Van den Beld AW, de Jong FH, Grobbee DE et al. Measures of bioavailable serum testosterone and estradiol and their relationships with muscle strength, bone density, and body composition in elderly men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85:3276-82
- <sup>117</sup> Holdsworth S, Atkins RC, De Kretser DM. The pituitary-testicular axis in men with chronic renal failure. *N Engl J Med.* 1977; 296:1245-49
- <sup>118</sup> Dunkel L, Raivio T, Laine J, Holmberg C. Circulating luteinizing hormone receptor inhibitor(s) in boys with chronic failure. *Kidney Int.* 1997; 51:777-84
- <sup>119</sup> Holley JL. The hypothalamic-pituitary axis in men and women with chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2004; 11:337-41



- 
- <sup>120</sup> Prem AR, Punekar SV, Kaplana M et al. Male reproductive function in uremia: efficacy of haemodialysis and renal transplantation. *Br J Urol.* 1996; 78:635-8
- <sup>121</sup> Akbari F, Alavi M, Esteghamati A et al. Effect of renal transplantation on sperm quality and sex hormone levels. *BJU Int.* 2003; 92:281-3
- <sup>122</sup> Schmidt A, Luger A, Horl WH. Sexual hormone abnormalities in male patients with renal failure. *Nephrol Dial Transplant.* 2002; 17:368-71
- <sup>123</sup> Carrero JJ, Kyriazis J, Sonmez A et al. Prolactin levels, endothelial dysfunction, and the risk of cardiovascular events and mortality in patients with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012; 7:207-15
- <sup>124</sup> Biasioli S, Mazzali A, Foroni R et al. Chronobiological variations of prolactin (PRL) in chronic renal failure (CRF). *Clin Nephrol.* 1988; 30:86-92
- <sup>125</sup> Corona G, Boddi V, Balercia G et al. The effect of statin therapy on testosterone levels in subjects consulting for erectile dysfunction. *J Sex Med.* 2010; 7:1547-56
- <sup>126</sup> Anantharaman P, Schmidt RJ. Sexual function in chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2007; 14:119-25
- <sup>127</sup> Kyriazis J, Tzanakis I, Stylianou K: Low serum testosterone, arterial stiffness and mortality in male haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2011; 26:2971-7
- <sup>128</sup> Carrero JJ, Qureshi AR, Parini P et al. Low serum testosterone increases mortality risk among male dialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2009; 20:613-20
- <sup>129</sup> Corona G, Rastrelli G, Monami M et al. Hypogonadism as risk factor for cardiovascular mortality in men: a meta-analytic study. *Eur J Endocrinol.* 2011; 26:184-90
- <sup>130</sup> Muller M, van den Beld AW, Bots ML et al. Endogenous sex hormones and progression of carotid atherosclerosis in elderly men. *Circulation* 2004; 109:2074-9
- <sup>131</sup> Carrero JJ, Qureshi AR, Nakashima A et al. Prevalence and clinical implications of testosterone deficiency in men with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2011; 26:184-90
- <sup>132</sup> Yilmaz MI, Sonmez A, Qureshi AR et al. Endogenous testosterone, endothelial dysfunction, and cardiovascular events in men with nondialysis chronic kidney disease. *Clin J Soc Nephrol.* 2011; 6:1617-25
- <sup>133</sup> Orakwe JC, Chukwujama NO, Egbunam BE. Post-orchidectomy anaemia in patients with advanced carcinoma of the prostate. *Niger J Clin Pract.* 2008; 11:1-4
- <sup>134</sup> Fonseca R, Rajkumar SV, White WL et al. Anaemia after orchidectomy. *Am J Hematol.* 1998; 59:230-3

- 
- <sup>135</sup> Carrero JJ, Barany P, Yilmaz MI. Et al. Testosterone deficiency is a cause of anemia and reduced responsiveness to erythropoiesis-stimulating agents in men with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2012; 27:709-15
- <sup>136</sup> Stenvinkel P, Barany P. Hypogonadism in males with chronic kidney disease: another cause of resistance to erythropoiesis-stimulating agents? *Contrib Nephrol.* 2012; 178:35-9
- <sup>137</sup> Bachman E, Feng R, Trivison T et al. Testosterone suppresses hepcidin in men: a potential mechanism for testosterone-induced erythrocytosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95:914-9
- <sup>138</sup> Gaughan WJ, Liss KA, Dunn SR et al. A 6-month study of low-dose recombinant human erythropoietin alone and in combination with androgens for the treatment of anemia in chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 1997; 30: 495-500
- <sup>139</sup> Sheashaa H, Abdel-Razek W, El-Husseini A et al. Use of nandrolone decanoate as an adjuvant for erythropoietin dose reduction in treating anemia in patients on hemodialysis. *Nephron Clin Pract.* 2005; 99:102-6
- <sup>140</sup> Lee MS, Ahn SH, Song JH. Effects of adjuvant androgen on anemia and nutritional parameters in chronic hemodialysis patients using low-dose recombinant human erythropoietin. *Korean J Intern Med.* 2002; 17:167-73
- <sup>141</sup> Navarro JF, Mora C, Macia M, Gracia J. Randomized prospective comparison between erythropoietin and androgens in CAPD patients. *Kidney Int.* 2002; 61:1537-44
- <sup>142</sup> Sattler FR, Castaneda-Sceppa C, Binder EF et al. Testosterone and growth hormone improve body composition and muscle performance in older men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94:1991-2001
- <sup>143</sup> Herbsk KL, Bhasin S. Testosterone action on skeletal muscle. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2004; 7:271-7
- <sup>144</sup> Giannoulis MG, Martin FC, Nair KS et al. Hormone replacement therapy and physical function in healthy older men. Time to talk hormone? *Endocr Rev.* 2012; 33:314-77
- <sup>145</sup> Carrero JJ, Chmielewski M, Axelsson J et al. Muscle atrophy, inflammation and clinical outcome in incident and prevalent dialysis patients. *Clin Nutr.* 2008; 27:557-64
- <sup>146</sup> Baumgartner RN, Waters DL, Gallagher D et al. Predictors of skeletal muscle mass in elderly men and women. *Mech Ageing Dev.* 1999; 107:123-36
- <sup>147</sup> Roy TA, Blackman MR, Harman SM et al. Interrelationship of serum testosterone and free testosterone index with FFM and strength in aging men. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2002; 283: E284-94

- 
- <sup>148</sup> Doumouchtsis KK, Kostakis AI, Doumouchtsis SK et al. The effect of sexual hormone abnormalities on proximal femur bone mineral density in hemodialysis patients and the possible role of RANKL. *Hemodial Int.* 2008; 12:100-7
- <sup>149</sup> Fink HA, Ewing SK, Ensrud KE et al. Association of testosterone and estradiol deficiency with osteoporosis and rapid bone loss in older men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91:3908-15
- <sup>150</sup> Palmer BF. Sexual dysfunction in uremia. *J Am Soc Nephrol.* 1999;10:1381-8
- <sup>151</sup> Zhang WD, Fan JM, Guan J et al.:Studies on sexual dysfunction in male patients with chronic renal insufficiency. *Zhonghua Nan Ke Xue.* 2003; 9:489-93
- <sup>152</sup> Carrero JJ, Qureshi AR, Yilmaz MI et al. Clinical and biochemical implications of low thyroid hormone levels (total and free forms) in euthyroid patients with chronic kidney disease. *J Intern Med.* 2007; 262:690-701
- <sup>153</sup> Qureshi AR, Alvestrand A, Divino-Filho JC et al. Inflammation, malnutrition, and cardiac disease as predictors of mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2002; 13:28-36
- <sup>154</sup> Suliman ME, Stenvinkel P, Barany P et al: Hiperhomocysteinemia and its relationship to cardiovascular disease in ESRD: influence of hypoalbuminemia, malnutrition, inflammation, and diabetes mellitus. *Am J Kidney Dis.* 2003; 41,S:89-95
- <sup>155</sup> Honda H, Qureshi AR, Heimbürger O et al. Serum albumin, C-reactive protein, interleukin 6, and fetuin A as predictors of malnutrition, cardiovascular disease and mortality in patients with ESRD. *Am J Kidney Dis.* 2006; 47:139-48
- <sup>156</sup> Kaysen GA, Johansen KL, Cheng SC et al. Trends and outcomes associated with serum albumin concentration among incident dialysis patients in the United States. *J Ren Nutr.* 2008; 18:323-31
- <sup>157</sup> Lowrie EG, Lew NL. Death risk in hemodialysis patients: the predictive value of commonly measured variables and an evaluation of death rate differences between facilities. *Am J Kidney Dis.* 1990; 15:458-82
- <sup>158</sup> Heimbürger O, Qureshi AR, Blazer WS et al. Hand-grip muscle strength, lean body mass, and plasma proteins as markers of nutritional status in patients with chronic renal failure close to start of dialysis therapy. *Am J Kidney Dis.* 2000; 36:1213-25
- <sup>159</sup> Gama-Axelsson T, Heimbürger O, Stenvinkel P et al. Serum albumin as predictor of nutritional status in patients with ESRD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012; 7:1446-53
- <sup>160</sup> De Mutsert R, Grootendorst DC, Indemans F et al. Association between serum albumin and mortality in dialysis patients is partly explained by inflammation, and not by malnutrition. *J Ren Nutr.* 2009; 19:127-35

- 
- <sup>161</sup> Cooper BA, Penne EL, Bartlett LH, Pollock CA. Protein malnutrition and hypoalbuminemia as predictors of vascular events and mortality in ESRD. *Am J Kidney Dis.* 2004; 43:61-6
- <sup>162</sup> Małyszko J, Małyszko JS, Pawlak K, Myśliwiec M. Thyroid function, endothelium, and inflammation in hemodialyzed patients: possible relations? *J Ren Nutr.* 2007; 17:30-7
- <sup>163</sup> Sułowicz W. Praktyczne aspekty oceny jakości dializoterapii. *Forum Nefrologiczne.* 2010; 3:185-92
- <sup>164</sup> Charra B, Caemard E, Ruffet M et al. Survival as an index of adequacy of dialysis. *Kidney Int.* 1992; 41:1286-91
- <sup>165</sup> EBPG guideline on dialysis strategies. *Nephrol Dial Transplant.* 2007; 22:5-21
- <sup>166</sup> Hecking E, Bragg-Gresham JL, Rayner HC et al. Hemodialysis prescription, adherence and nutritional indicators in five European countries: results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant.* 2004; 19:100-7
- <sup>167</sup> Palevsky PM, Washington MS, Stevenson JA et al. Barriers to the delivery of adequate hemodialysis in ESRD Network 4. *Adv Ren Replace Ther.* 2000; 7,S1:11-20
- <sup>168</sup> Tattersall J, De Takats D, Chamney P et al.: The post hemodialysis rebound: predicting and quantifying its effect on Kt/V. *Kidney Int.* 1996; 50:2094-102
- <sup>169</sup> Brown J, Josephson M.: Improving adequacy of hemodialysis in Northern California ESRD patients: a final project report. Provider Participants and Medical Review Board of the TransPacific Renal Network. *Adv Ren Replace Ther.* 2000; 7,S1:85-94
- <sup>170</sup> Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. KDOQI, National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis.* 2000; 35,S2:1-140
- <sup>171</sup> KDOQI Hemodialysis Adequacy, Update 2006
- <sup>172</sup> U.K. Renal Association Clinical Practice Guidelines, Update 2006
- <sup>173</sup> Hakim RM, Depner TA, Parker TF 3<sup>rd</sup>.: Adequacy of hemodialysis. *Am J Kidney Dis.* 1992; 20:107-23
- <sup>174</sup> Hakim RM, Breyer J, Ismail N, Schulman G. Effects of dose of dialysis on morbidity and mortality. *Am J Kidney Dis.* 1994; 23:661-9
- <sup>175</sup> Maiorca R, Brunori G, Zubani R et al. Predictive value of dialysis adequacy and nutritional indices for mortality and morbidity in CAPD and HD patients. A longitudinal study. *Nephrol Dial Transplant.* 1995; 10:2295-305
- <sup>176</sup> Bloembergen WE, Stannard DC, Port FK et al. Relationship of dose of hemodialysis and cause-specific mortality. *Kidney Int.* 1996; 50:557-656

- 
- <sup>177</sup> Held PJ, Port FK, Wolfe RA et al. The dose of hemodialysis and patient mortality. *Kidney Int.* 1996; 50:550-6
- <sup>178</sup> Vikan T, Schirmer H, Njolstad I, Svartberg J. Endogenous sex hormones and the prospective association with cardiovascular disease and mortality in men: the Tromso Study. *Eur J Endocrinol.* 2009; 161:435-42
- <sup>179</sup> Laughlin GA, Barrett-Connor E, Bergstrom J. Low serum testosterone and mortality in older men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93:68-75
- <sup>180</sup> Tivesten A, Vandenput L, Labrie F et al. Low serum testosterone and estradiol predict mortality in elderly men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94:2482-8
- <sup>181</sup> Khaw KT, Dowsett M, Folkerd E et al. Endogenous testosterone and mortality due to all causes, cardiovascular disease, and cancer in men: European prospective investigation into cancer in Norfolk (EPIC-Norfolk) Prospective Population Study. *Circulation.* 2007; 116: 2694-701
- <sup>182</sup> Hyde Z, Norman PE, Flicker L et al. Low free testosterone predicts mortality from cardiovascular disease but not other causes: the Health in Men Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97:179-89
- <sup>183</sup> Yeap BB, Hyde Z, Almeida OP et al. Lower testosterone levels predict incident stroke and transient ischemic attack in older men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94:2353-9
- <sup>184</sup> Araujo AB, Dixon JM, Suarez EA et al. Clinical review: Endogenous testosterone and mortality in men: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96: 3007-19
- <sup>185</sup> Ohlsson C, Barrett-Connor E, Bhasin S et al. High serum testosterone is associated with reduced risk of cardiovascular events in elderly men. The MrOS (Osteoporotic Fractures in Men) study in Sweden. *J Am Coll Cardiol.* 2011; 58:1674-81
- <sup>186</sup> Haring R, Volzke H, Steveling A et al. Low serum testosterone levels are associated with increased risk of mortality in a population-based cohort of men aged 20-79. *Eur Heart J.* 2010; 31:1494-501
- <sup>187</sup> Karakitsos D, Patrianakos AP, De Groot E et al. Androgen deficiency and endothelial dysfunction in men with end-stage kidney disease receiving maintenance hemodialysis. *Am J Nephrol.* 2006; 26:536-43
- <sup>188</sup> Kang SM, Jang Y, Kim JI et al. Effect of oral administration of testosterone on brachial arterial vasoreactivity in men with coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 2002; 89:862-4
- <sup>189</sup> Ong PJ, Patrizi G, Chong WC et al. Testosterone enhances flow-mediated brachial artery reactivity in men with coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 2000; 85:269-72

- 
- <sup>190</sup> Webb CM, McNeill JG, Hayward CS et al. Effects of testosterone on coronary vasomotor regulation in men with coronary heart disease. *Circulation*.1999;100:1690-6
- <sup>191</sup> Montano LM, Calixto E, Figueroa A et al. Relaxation of androgens on rat thoracic aorta: testosterone concentration dependent agonist/antagonist L-type Ca<sup>2+</sup> channel activity, and 5beta-dihydrotestosterone restricted to L-type Ca<sup>2+</sup> channel blockade. *Endocrinology*. 2008; 149:2517-26
- <sup>192</sup> Scragg JL, Dallas ML, Peers C. Molecular requirements for L-type Ca<sup>2+</sup> channel blockade by testosterone. *Cell Calcium*. 2007; 42:11-5
- <sup>193</sup> Scragg JL, Jones RD, Channer KS et al. Testosterone is a potent inhibitor of L-type Ca(2+) channels. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004; 318:503-6
- <sup>194</sup> Cairrao E, Santos-Silva AJ, Verde I. PKG is involved in testosterone-induced vasorelaxation of human umbilical artery. *Eur J Pharmacol*. 2010; 640:94-101
- <sup>195</sup> Araujo AB, Kupelian V, Page ST et al. Sex steroids and all-cause and cause-specific mortality in men. *Arch Intern Med*. 2007; 167:1252-60
- <sup>196</sup> Lindner A, Charra B, Sherrard DJ, Scribner BH. Accelerated atherosclerosis in prolonged maintenance hemodialysis. *N Engl J Med*.1974; 290:697-701
- <sup>197</sup> Ghiadoni L, Cupisti A, Huang Y et al. Endothelial dysfunction and oxidative stress in chronic renal failure. *J Nephrol*. 2004; 17:512-9
- <sup>198</sup> Tostain JL, Blanc F. Testosterone deficiency: a common, unrecognized syndrome. *Nat Rev Urol*. 2008; 5:388-96
- <sup>199</sup> Araujo AB, O'Donnell AB, Brambilla DJ et al. Prevalence and incidence of androgen deficiency in middle-age and older men: estimates from the Massachusetts Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89:5920-6
- <sup>200</sup> Deslypere JP, Vermeulen A. Leydig cell function in normal men: effect of age, life-style, residence, diet, and activity. *J Clin Endocrinol Metab*. 1984; 59:955-62
- <sup>201</sup> Osuna JA, Gomez-Perez R, Arata-Bellabarba G, Villaroel V. Relationship between BMI, total testosterone, sex hormone-binding-globulin, leptin, insulin and insulin resistance in obese men. *Arch Androl*. 2006; 52:355-61
- <sup>202</sup> Vermeulen A, Kaufman JM, Giagulli VA. Influence of some biological indexes on sex hormone-binding globulin and androgen levels in aging or obese males. *J Clin Endocrinol Metab*.1996; 81:1821-6

- 
- <sup>203</sup> Wu FC, Tajar A, Pye SR et al. Hypothalamic-pituitary-testicular axis disruptions in older men are differentially linked to age and modifiable risk factors: the European Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93:2737-45
- <sup>204</sup> Camacho EM, Huhtaniemi IT, O'Neill TW et al. Age-associated changes in hypothalamic-pituitary-testicular function in middle-aged and older men are modified by weight change and lifestyle factors: longitudinal results from the European Male Ageing Study. *Eur J Endocrinol.* 2013; 168:445-55
- <sup>205</sup> Albaaj F, Sivalingham M, Haynes P et al. Prevalence of hypogonadism in male patients with renal failure. *Postgrad Med J.* 2006; 82:693-6
- <sup>206</sup> Gungor O, Kircelli F, Carrero JJ et al: Endogenous testosterone and mortality in male hemodialysis patients: is it the result of aging? *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010; 5:2018-23
- <sup>207</sup> Rabijewski M. Zespół niedoboru testosteronu u starszych mężczyzn-aktualne poglądy. *Przegląd Menopauzalny.* 2013;1:34-39
- <sup>208</sup> Rabijewski M, Jakiel G, Zgliczyński W. Zespół niedoboru testosteronu. *Medycyna po Dyplomie.* 2008; 7:77-9
- <sup>209</sup> Kaczmarek M, Skrzypczak M, Łącka K. Differentiation of gonadotropin and sex hormone levels in 50, 60 and 70-year old men. An attempt to indicate a normal range. *Przegląd antropologiczny.* 2005; 68:19-28
- <sup>210</sup> Zgliczyński S, Rabijewski M, Wiktorowicz-Dudek A. Wskaźnik andropauzy w rozpoznawaniu i leczeniu ujawniającego się wraz z wiekiem hipogonadyzmu. *Endokrynologia Polska.* 2003; 54:148-54
- <sup>211</sup> Vermeulen A. Androgens and the aging male. *J Clin Endocrinol Metabol.* 1991; 73:221-4
- <sup>212</sup> Bribiescas RG. Age-related differences in serum gonadotropin (FSH and LH), salivary testosterone, and 17-beta estradiol levels among Ache Amerindian males of Paraguay. *Am J Phys Anthropol.* 2005; 127:114-21
- <sup>213</sup> Deslypere JP, Kaufman JM, Vermeulen T et al. Influence of age on pulsatile luteinizing hormone release and responsiveness of the gonadotrophs to sex hormone feedback in men. *J Clin Endocrinol Metabol.* 1987; 64:68-73
- <sup>214</sup> Morley JE, Kaiser FE, Perry 3rd HM et al. Longitudinal changes in testosterone, luteinizing hormone, and follicle-stimulating hormone in healthy older men. *Metabolism.* 1997; 46:410-3
- <sup>215</sup> Lejeune H, Dechaud H, Pugeat M. Contribution of bioavailable testosterone assay for the diagnosis of androgen deficiency in elderly men. *Ann Endocrinol.* 2003; 64:117-25

- 
- <sup>216</sup> Wiktorowicz-Dudek A, Rabijwski M, Zgliczyński S. Wpływ starzenia się na wskaźnik „andropauzy” i stężenia testosteronu, LH, FSH, S-DHEA i SHBG. *Endokrynologia Polska*. 2003; 1:46-56
- <sup>217</sup> Vermeulen A, Verdonck G. Representativeness of a single point plasma testosterone level for the long term hormonal milieu in men. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992; 74:939-42
- <sup>218</sup> Tan RS, Pu SJ. Impact of obesity on hypogonadism in the andropause. *Int J Androl*. 2002; 25:195-201
- <sup>219</sup> Derby CA, Zilber S, Brambilla D et al. Body mass index, waist circumference and waist to hip ratio and change in sex steroid hormones: the Massachusetts Male Ageing Study. *Clin Endocrinol*. 2006; 65:125-31
- <sup>220</sup> Allan CA, McLachlan RI. Androgens and obesity. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2010; 17:224-32
- <sup>221</sup> Yeap BB, Knuiman MW, Divitini ML et al. Differential associations of testosterone, dihydrotestosterone and oestradiol with physical, metabolic and health-related factors in community-dwelling men aged 17-97 years from the Busselton Health Survey. *Clin Endocrinol*. 2014; 81:100-8
- <sup>222</sup> Vermeulen A, Goemaere S, Kaufman JM. Testosterone, body composition and aging. *J Endocrinol Invest*. 1999; 22:110-6
- <sup>223</sup> Roef G, Lapauw B, Goemaere S et al. Body composition and metabolic parameters are associated with variation in thyroid hormone levels among euthyroid young men. *Eur J Endocrinol*. 2012; 167:719-26
- <sup>224</sup> Alevizaki M, Saltiki K, Voidonikola P et al. Free thyroxine is an independent predictor of subcutaneous fat in euthyroid individuals. *Eur J Endocrinol*. 2009; 161:459-65
- <sup>225</sup> Kitahara CM, Platz EA, Ladenson PW et al. Body Fatness and Markers of Thyroid Function among U.S. Men and Women. *Plos One*. 2012; 7:e34979
- <sup>226</sup> De Pergola G, Ciampolillo A, Paolotti S et al. Free triiodothyronine and thyroid stimulating hormone are directly associated with waist circumference, independently of insulin resistance, metabolic parameters and blood pressure in overweight and obese women. *Clin Endocrinol(Oxf)*. 2007; 67:265-9
- <sup>227</sup> Lim VS: Thyroid function in patients with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis*. 2001; 38S:80-4
- <sup>228</sup> De Groot LJ. Dangerous dogmas in medicine: the nonthyroidal illness syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999; 84:151-64



- 
- <sup>229</sup> Hameed MM, Mazin RM, Nabeel KM, Fatimah KI. Association between chronic renal failure and thyroid hormone. *Diyala Journal of Medicine*. 2012; 3:1
- <sup>230</sup> Mehta HJ, Joseph LJ, Desai KB et al. Total and free thyroid hormone levels in chronic renal failure. *J Postgrad Med*.1991; 37:79-83
- <sup>231</sup> Spector DA, Davis PJ, Helderman JH et al. Thyroid function and metabolic state in chronic renal failure. *Ann Intern Med*. 1976; 85:724-30
- <sup>232</sup> Lim MJ, Flanigan MJ, Zavala DC, Freeman RM. Protective adaptation of low serum triiodothyronine in patients with chronic renal failure. *Kidney Int*.1985; 28:541-9
- <sup>233</sup> Meuwese CL, Dekker FW, Lindholm B 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*. 2012; 7:131-8
- <sup>234</sup> Takamura N, Akilzhanova A, Hayashida N et al. Thyroid function is associated with carotid intima-media thickness in euthyroid subjects. *Atherosclerosis*. 2009; 204:77-81
- <sup>235</sup> Fernandez-Reyes MJ, Diez JJ, Collado A. Are low concentrations of serum triiodothyronine a good marker for long-term mortality in hemodialysis patients? *Clin Nephrol*. 2010; 73:238-40
- <sup>236</sup> Kaptein EM. Thyroid hormone metabolism and thyroid diseases in chronic renal failure. *Endocr Rev*.1996; 17:45-63
- <sup>237</sup> Kaptein EM, Feinstein EJ, Nicoloff JT, Massry SG. Serum reverse triiodothyronine and thyroxine kinetics in patients with chronic renal failure. *J Clin Endocrinol Metab*.1983; 57:181-9
- <sup>238</sup> Silverberg DS, Ulan RA, Fawcett DM et al. Effects of chronic hemodialysis on thyroid function in chronic renal failure. *Can Med Assoc J*. 1973;109:282-6
- <sup>239</sup> Jaume JC, Mendel CM, Frost PH et al. Extremely low doses of heparin release lipase activity into the plasma and can thereby cause artifactual elevations in the serum-free thyroxine concentration as measured by equilibrium dialysis. *Thyroid*. 1996; 6:79-83
- <sup>240</sup> Mendel CM, Frost PH, Kunitake ST, Cavalieri RR. Mechanism of the heparin-induced increase in concentration of free thyroxine in plasma. *J Clin Endocrinol Metab*.1987; 65:1259-64
- <sup>241</sup> Yilmaz MI, Sonmez A, Karaman M et al. Low triiodothyronine alters flow-mediated vasodilatation in advanced nondiabetic kidney disease. *Am J Nephrol*. 2011; 13:25-32
- <sup>242</sup> Gesing A, Lewiński A, Karbownik-Lewińska M. The thyroid gland and the process of aging; what is new? *Thyroid Res*. 2012; 5:16
- <sup>243</sup> Tabatabaie V, Surks MI. The aging thyroid. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2013; 20:455-9