

Joanna Sobolewska¹, Zuzanna Żak², Kamila Monia-Tutur²,
Agnieszka Wojciechowska-Luźniak¹, Przemysław Witek¹, Stanisław Niemczyk³

Otrzymano: 03.02.2022
Zaakceptowano: 08.07.2022
Opublikowano: 30.12.2022

Zaburzenia endokrynologiczne w przewlekłej chorobie nerek

Endocrine disorders in chronic kidney disease

¹ Klinika Chorób Wewnętrznych, Endokrynologii i Diabetologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa, Polska

² Oddział Chorób Wewnętrznych, Endokrynologii i Diabetologii, Mazowiecki Szpital Bródnowski, Warszawa, Polska

³ Klinika Chorób Wewnętrznych, Nefrologii i Dializoterapii, Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie, Warszawa, Polska

Adres do korespondencji: Joanna Sobolewska, Klinika Chorób Wewnętrznych, Endokrynologii i Diabetologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Kondratowicza 8, 03-242 Warszawa, tel.: +48 22 326 57 27, e-mail: sobolewska24@gmail.com

ORCID iDs

1. Joanna Sobolewska <https://orcid.org/0000-0003-0440-2851>

2. Zuzanna Żak <https://orcid.org/0000-0003-1060-314X>

3. Kamila Monia-Tutur <https://orcid.org/0000-0003-1454-8424>

4. Agnieszka Wojciechowska-Luźniak <https://orcid.org/0000-0003-1520-7752>

5. Przemysław Witek <https://orcid.org/0000-0003-4512-4624>

6. Stanisław Niemczyk <https://orcid.org/0000-0001-8151-860X>

Streszczenie

Rosnąca częstość występowania przewlekłej choroby nerek niejednokrotnie przysparza wielu trudności diagnostycznych w codziennej opiece nad pacjentami z tą chorobą. W niniejszej pracy przedstawiono najistotniejsze klinicznie zaburzenia endokrynologiczne towarzyszące przewlekłej chorobie nerek, ich etiologię, diagnostykę, obraz kliniczny i leczenie. W grupie osób z przewlekłą chorobą nerek mogą one występować z częstością większą lub taką samą jak w populacji ogólnej. Do najistotniejszych zaburzeń na tle endokrynologicznym należą: zespół niskiej trijodotyroniny, subkliniczna i jawna niedoczynność tarczycy, hiperkortyzolemia, hiperprolaktynemia, zwiększone stężenie hormonu wzrostu, hiperinsulinemia, insulinooporność oraz hipogonadyzm. Nadczynność tarczycy i autoimmunologiczne choroby tarczycy występują u osób z przewlekłą chorobą nerek z taką samą częstością jak w populacji ogólnej. Przewlekła choroba nerek wpływa również na wyniki powszechnie stosowanych oznaczeń hormonalnych. Nie bez znaczenia dla zaburzeń endokrynologicznych pozostaje wybór metody postępowania u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek. Wśród chorych poddawanych dializoterapii obserwowano przejściowe zwiększenie stężeń wolnych hormonów tarczycy, zmniejszenie nasilenia hiperkortyzolemii czy spadek stężenia hormonu wzrostu. Dializoterapia nie normalizuje stężenia prolaktyny, w przeciwieństwie do przeszczepienia nerki, w przypadku którego poprawa przesączania kłębuszkowego skutkuje normalizacją stężenia tego hormonu w surowicy. Postępowanie terapeutyczne w części omówionych w pracy zaburzeń endokrynologicznych nie opiera się na działaniu przyczynowym, lecz na kontrolowaniu ich powikłań (np. wtórnych do hiperkortyzolemii – nadciśnienia tętniczego, cukrzycy, osteopenii czy otyłości brzusznej). W pozostałych przypadkach substytucja hormonalna wiąże się z korzystnym efektem dla chorego: wykazano, że podawanie testosteronu u otyłych mężczyzn z hipogonadyzmem prowadzi do obniżenia wskaźnika masy ciała, a transdermalna cykliczna hormonalna terapia zastępcza u kobiet z wtórnym do niewydolności nerek niedoborem estrogenów – do zahamowania demineralizacji kości, przez co zapobiega rozwojowi wczesnej osteoporozy.

Słowa kluczowe: przewlekła choroba nerek, zaburzenia endokrynologiczne, dializoterapia

Abstract

The increasing prevalence of chronic kidney disease gives rise to many diagnostic challenges in the daily care of this group of patients. This paper presents the most clinically significant endocrine disorders accompanying chronic kidney disease, their aetiology, diagnosis, clinical picture and treatment. Endocrine disorders may occur in patients with chronic kidney disease with greater or equal frequency as in the general population. The most important endocrine disorders include: low triiodothyronine syndrome, subclinical and overt hypothyroidism, hypercortisolaemia, hyperprolactinaemia, increased levels of growth hormone, hyperinsulinaemia, insulin resistance and hypogonadism. Hyperthyroidism and autoimmune thyroid disease occur with the same frequency in patients with chronic kidney disease as in the general population. Chronic kidney disease also affects commonly used hormone determinations. The choice of the therapeutic method in patients with chronic kidney disease is not without importance for endocrine disorders. Among patients undergoing dialysis therapy, a temporary increase in free thyroid hormones, a decrease in the severity of hypercortisolaemia and a decrease in hormone levels were observed. Dialysis therapy does not normalise prolactin levels, unlike kidney transplantation, where an improvement in glomerular filtration rate results in the normalisation of serum prolactin.

The therapeutic management of some of the presented endocrine disorders is not based on a causal effect, but mainly on controlling their complications (e.g. secondary to hypercortisolaemia – hypertension, diabetes, osteopenia or abdominal obesity). In the remaining cases, hormone replacement therapy was associated with a beneficial effect for the patient: testosterone replacement in obese men with hypogonadism led to a decrease in body mass index, and cyclical transdermal hormone replacement therapy in women with oestrogen deficiency secondary to renal failure inhibited bone demineralisation and thus prevented early osteoporosis.

Keywords: chronic kidney disease, endocrine disorders, dialysis therapy

WSTĘP

Nerki odgrywają niezwykle istotną rolę w utrzymaniu homeostazy organizmu człowieka. Uczestniczą na wielu poziomach w metabolizmie licznych hormonów, m.in. kortyzolu, aldosteronu, hormonów płciowych, hormonów tarczycy, katecholamin, prolaktyny, witaminy D₃, a także w biodegradacji parathormonu (PTH), kalcytoniny i insuliny⁽¹⁾.

Przewlekła choroba nerek (PChN) staje się coraz powszechniejszym problemem w populacji całego świata, występując w zależności od regionu z częstością 5,8–13,1%⁽²⁾. PChN według KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) 2012 stwierdza się, gdy powyżej 3 miesięcy utrzymują się nieprawidłowości budowy lub czynności nerek mające znaczenie dla funkcjonowania organizmu i zdrowia⁽³⁾. Choroba nerek z uwagi na jej powolny, podstępny, często długotrwały bezobjawowy przebieg stwarza niejednokrotnie wiele problemów diagnostycznych i bywa rozpoznawana zbyt późno⁽¹⁾. Do najczęstszych przyczyn PChN należą: cukrzyca, kłębuszkowe zapalenie nerek, nadciśnienie tętnicze, układowe zapalenia naczyń, wielotorbielowatość nerek dziedziczna autosomalnie dominująco (*autosomal dominant polycystic kidney disease*, ADPKD), ostre uszkodzenie nerek, do rzadszych zaś sarkoidoza, amyloidoza, zespół Alporta, kolagenozy, zapalenia drobnych naczyń i inne⁽³⁾. Choroby te mogą prowadzić do schyłkowej niewydolności nerek (SNN) i konieczności leczenia nerkozastępczego. Do metod leczenia nerkozastępczego zaliczamy hemodializę, dializę otrzewnową oraz przeszczepienie nerki, które jest metodą preferowaną i powinno być rozpatrywane indywidualnie u każdego chorego w pierwszej kolejności, jeśli nie ma przeciwwskazań⁽¹⁾.

Wiele chorób prowadzi do upośledzenia funkcji nerek, a rozwijająca się niewydolność nerek powoduje zaburzenia w funkcji narządów i układów; dochodzi do zaburzeń gospodarki wodno-elektrolitowej, kwasicy metabolicznej, nadciśnienia tętniczego, niedokrwistości i innych nieprawidłowości. Ponadto PChN wywiera duży wpływ na występowanie schorzeń towarzyszących, długość i jakość życia chorych. Należy podkreślić, że przebieg chorób endokrynologicznych może być inny u chorych z PChN niż w populacji osób zdrowych⁽¹⁾.

ZABURZENIA FUNKCJI TARCZYCY W PChN

Wstęp i etiologia

Między fizjologicznymi funkcjami nerek i gruczołu tarczowego istnieje ścisły dwukierunkowy związek oraz zachodzą liczne interakcje. Zarówno nadczynność, jak i niedoczynność tarczycy w wielu złożonych procesach prowadzą do uszkodzenia nerek w mechanizmie przednerkowym i nerwowym, wpływając na przepływ krwi przez nerki (*renal blood flow*, RBF), współczynnik filtracji kłębuszkowej (*glomerular filtration rate*, GFR), czynności cewek nerkowych, ich strukturę oraz wywołując rabdomiolizę⁽⁴⁻⁶⁾. Natomiast w PChN dochodzi do zaburzeń metabolizmu obwodowego, degradacji i wydalania hormonów tarczycowych, co skutkuje zaburzeniami osi podwzgórze–przysadka–tarczyca i wywiera istotny wpływ na czynność tego narządu⁽⁵⁾.

W przebiegu PChN mamy do czynienia z narastającą kwasicą metaboliczną, wyniszczeniem oraz niedożywieniem białkowo-energetycznym, które prowadzą do nieprawidłowości dobowego rytmu wydzielania tyreotropiny (*thyroid stimulating hormone*, TSH), co skutkuje również zmniejszonym stężeniem trijodotyroniny (T₃), zaburzeniami konwersji tyroksyny (T₄) do T₃, zmienionym metabolizmem nerwowym, zmianami stężeń białek wiążących hormony, spadkiem zawartości hormonów w tkance tarczycowej oraz zwiększonym gromadzeniem jodu w tarczycy. Stężenie T₄ pozostaje w granicach normy lub nieznacznie obniżone⁽⁵⁾. Do najczęstszych zaburzeń endokrynologicznych w PChN należy zespół niskiej T₃ (*nonthyroidal illness syndrome*, NTIS), który u pacjentów z zaburzeniem funkcji nerek charakteryzuje się niskim stężeniem T₃ z prawidłowymi stężeniami TSH oraz odwrotnej trijodotyroniny (*reverse T₃*, rT₃), co stanowi różnicę w stosunku do pacjentów bez współistniejącej choroby nerek. Zarówno subkliniczna, jak i jawna niedoczynność tarczycy występuje u 20% chorych z GFR poniżej 60 ml/min/1,73 m², a odsetek ten wzrasta wraz z progresją choroby nerek. W stosunku do populacji ogólnej w tej grupie chorych częściej (32–35%) obserwuje się także zwiększenie objętości tarczycy, występowanie rozlanego wola (szczególnie u kobiet) oraz raka tarczycy. Nadczynność tarczycy występuje natomiast z taką samą częstością jak w populacji ogólnej (1%). Choroby autoimmunologiczne tarczycy również występują z taką samą częstością u chorych z PChN i w populacji ogólnej⁽⁵⁾. Obecnie stosowane metody

leczenia chorób tarczycy i PChN mogą mieć wpływ na ich wzajemne interakcje i funkcjonowanie chorego^(5,7).

Diagnostyka

U pacjentów z PChN należy z dużą ostrożnością podchodzić do interpretacji wyników badań hormonalnych, a podwyższone stężenie TSH nie zawsze jest jednoznaczne z występowaniem niedoczynności tarczycy. Chociaż na stężenie TSH wpływa wiele czynników, wydaje się, że mimo wszystko pozostaje ono adekwatnym markerem funkcji gruczołu tarczowego, szczególnie u chorych hemodializowanych, u których stężenie wolnej T4 (*free T4*, fT4) znacząco wzrasta po hemodializie ze względu na hamujący wpływ heparyny na białka wiążące hormony tarczycy. U chorych z PChN najczęściej obserwuje się prawidłowe lub nieznacznie zwiększone stężenie TSH⁽⁵⁾.

Tyreotropina (TSH) i tyreoliberyna (TRH)

Do najczęściej występujących zaburzeń czynności gruczołu tarczowego w PChN zalicza się wzrost stężenia TSH, zmniejszoną odpowiedź TSH na tyreoliberynę (*thyrotropin-releasing hormone*, TRH), brak lub zaburzony dobowy rytm wydzielania TSH, zaburzona glikozylacja TSH, zmniejszony klirens TSH i TRH. W wielu pracach badawczych wykazano ujemną korelację między stężeniem TSH a wartością GFR zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet^(4,5,8).

U pacjentów z SNN leczonych nerkozastępczo powtarzanymi hemodializami oraz dializami otrzewnowymi obserwuje się obniżone stężenie TRH. Przebieg testu wydzielania TSH po dożylnym podaniu TRH u tych chorych jest nieprawidłowy, co wskazuje na znaczne upośledzenie wydzielania TSH w porównaniu z wynikami uzyskiwanymi w populacji osób zdrowych. Obserwuje się też opóźnienie czasu osiągnięcia maksymalnej odpowiedzi po stymulacji TRH-TSH oraz późniejszy powrót do wartości podstawowych. Niższy wzrost stężenia TSH po podaniu TRH może być uwarunkowany upośledzeniem wydzielania dopaminy, degradacją układu autonomicznego, stosowanymi lekami oraz obecnością toksyn mocznicowych⁽⁹⁾.

Na przebieg testu szczególnie wpływ wydaje się mieć długotrwałe leczenie erytropoetyną. Istnieje również dodatnia korelacja między stymulacją TRH-TSH a stężeniami hemoglobiny u chorych z SNN. W innych poważnych schorzeniach pozatarczycowych przebieg testu stymulacji TSH po TRH może być prawidłowy⁽⁹⁾.

Trijodotyronina, zespół niskiej T3

Niskie stężenie T3 jest bardzo częstą nieprawidłowością w niewydolności nerek. Przypuszcza się, że może stanowić przystosowanie metaboliczne chorych z zaburzoną funkcją nerek, prowadzące do zmniejszenia katabolizmu. Może się też wiązać z progresją choroby i być wczesnym markerem upośledzonej czynności nerek u pacjentów z PChN^(5,10).

Zespół niskiej T3 to często stwierdzane zaburzenie u chorych z SNN⁽¹⁰⁾. Charakteryzuje się ono prawidłowym stężeniem TSH, prawidłowym lub obniżonym stężeniem T4, zmniejszoną syntezą T3, zwiększoną konwersją T3 do rT3 przy prawidłowym jej stężeniu. Wraz z progresją choroby nerek wzrasta częstość występowania NTIS⁽⁵⁾.

Kwasica, wyniszczenie, niedobory białkowe, mocznica, podwyższone stężenia mediatorów stanu zapalnego prowadzą do nieprawidłowości w wiązaniu T3 z białkami nośnikowymi, zaburzeń dejodynacji jodotyronin, w wyniku czego dochodzi do zmniejszenia obwodowej konwersji T4 do T3, co ostatecznie prowadzi do obniżonego stężenia T3⁽¹⁰⁾. W zespole niskiej T3 w przebiegu PChN – w przeciwieństwie do zespołu niskiej T3 w przebiegu innych chorób przewlekłych – występuje prawidłowe stężenie rT3, co wynika z jej redystrybucji do przestrzeni pozanaczyniowej i pozakomórkowej, pomimo zmniejszonego usuwania i zwiększonej konwersji z T3⁽⁵⁾.

Stężenie T3 u chorych na PChN jest postrzegane jako niezależny negatywny czynnik predykcyjny i czynnik ryzyka śmiertelności ogólnej i sercowo-naczyniowej^(2,6). Jednak w związku z przypuszczeniem, że NTIS stanowi fizjologiczną reakcję adaptacyjną, korzystny wpływ leczenia substytucyjnego jest wątpliwy. Leczenie takie wiąże się z ryzykiem wywołania tyreotoksykozy oraz nadmiernego katabolizmu białek⁽⁵⁾.

Tyroksyna

Stężenia T4 oraz fT4 u chorych z PChN są prawidłowe lub nieznacznie obniżone, wykazują – podobnie jak T3 – korelację z wartością GFR⁽⁵⁾. U pacjentów leczonych nerkozastępczo hemodializami można zaobserwować przejściowe zwiększenie stężeń wolnych hormonów tarczycy, co jest spowodowane hamującym wpływem heparyny na wiązanie z białkami nośnikowymi⁽⁷⁾.

Hormony tarczycy po przeszczepieniu nerki

Zaburzenia w funkcjonowaniu tarczycy ustępują po około 3–4 miesiącach od przeszczepienia i są uzależnione od stopnia poprawy parametrów nerkowych. Niskie stężenie fT3 zarówno przed transplantacją, jak i po jej przeprowadzeniu oraz większa objętość tarczycy korelują z gorszą funkcją przeszczepionej nerki. Leczenie substytucyjne nie powoduje dłuższej przeżywalności graftu⁽⁷⁾.

Objawy i leczenie

Niedoczynność tarczycy

Biochemiczne wykładniki niedoczynności tarczycy występują u około 7% pacjentów z wartością GFR większą lub równą 90 ml/min/1,73 m² i aż u 17,9% z GFR poniżej 60 ml/min/1,73 m². Nakładające się i niejednokrotnie podobne objawy PChN i niedoczynności tarczycy wymagają wzmożonej czujności. Ogólne zmęczenie, obrzęki, zawroty głowy, hipotermia, nadciśnienie tętnicze i inne nieprawidłowości mogą występować w obu jednostkach chorobowych.

Poza tym u około 8% chorych z PChN mimo braku klinicznych cech nieprawidłowej czynności gruczołu tarczowego obecne są biochemiczne cechy jego niedoczynności⁽³⁾. Do rozwoju niedoczynności tarczycy oraz wola może też prowadzić nadmierne gromadzenie jodu u chorych z PChN w mechanizmie zaburzeń jego transportu, organifikacji (efekt Wolffa–Chaikoffa) oraz udziału w syntezie i sekrecji hormonów^(4,5). Dodatkowo w związku z tym zjawiskiem częściej obserwuje się guzki oraz nowotwory tarczycy⁽¹⁾. Rozpoznanie niedoczynności tarczycy powinno się opierać na znacznym wzroście stężenia TSH oraz obniżonych stężeniach fT3 i fT4. Wartość stężenia TSH w przedziale 5–20 mU/l występuje u około 20% pacjentów z mocnicą i wskazuje na NTIS, a nie na niedoczynność tarczycy^(5,7). Długoletnie badania nad leczeniem hormonami tarczycy nie przyniosły jednoznacznych rozwiązań oraz wytycznych i konieczne jest ich kontynuowanie. Próby wyrównywania stężenia T3 przyniosły również ujemne skutki w postaci zwiększenia katabolizmu mięśni oraz niekorzystnego bilansu białkowego. Poziom niedoczynności tarczycy, przy którym powinno się jednoznacznie rozpocząć leczenie substytucyjne u chorych z PChN, nie jest określony. Decyzję co do wdrożenia terapii powinno się podejmować indywidualnie, rozważając korzyści i potencjalne zagrożenia wynikające z substytucji hormonów tarczycy^(5,6).

Nadczynność tarczycy

Nadczynność tarczycy występuje u chorych z PChN z taką samą częstością jak w populacji ogólnej (1%). Pacjenci z chorobą Gravesa albo wolem toksycznym i PChN mogą być bezpiecznie leczeni jodem promieniotwórczym w dawkach dostosowanych do aktualnej sytuacji klinicznej, wynikającej z upośledzonej funkcji nerek. W tym celu należy stosować specjalne cewniki do dializ^(6,11).

Wole

Wole obojętne występuje u chorych z PChN z większą częstością (0–9%) niż w populacji ogólnej, wzrastającą wraz ze stadium niewydolności nerek i sięgającą 58% u pacjentów z SNN. Wynika to prawdopodobnie z gromadzenia niezidentyfikowanej substancji wolotwórczej oraz zaburzonej gospodarki jodowej. W trakcie leczenia dializami dochodzi do obniżania stężenia jodu w organizmie, jednak w mniejszym zakresie niż u osób ze zdrowymi nerkami. W czasie hemodializy podwyższone stężenie jodu zaobserwowano u 84% chorych, natomiast podczas dializ otrzewnowych – u 92%. W związku z tym w trakcie dializ obserwuje się również wzrost odsetka pacjentów z wolem, proporcjonalny do czasu trwania dializoterapii^(8,10).

ZABURZENIA FUNKCJI NADNERCZY W PChN

Wstęp i etiologia

Czynność osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczonej w przebiegu PChN jest zaburzona jedynie częściowo. Stężenia w surowicy oraz rytm dobowy wydzielania kortyzolu

i hormonu adrenokortykotropowego (*adrenocorticotrophic hormone*, ACTH) są z reguły niezmienione lub nieznacznie zwiększone. Zwiększone stężenie kortyzolu u chorych z PChN występuje częściej w przypadku jednoczesnego rozpoznania nadciśnienia tętniczego samoistnego⁽¹²⁾. Należy też pamiętać, że nie wszystkie aspekty wpływu PChN na oś podwzgórze–przysadka–nadnercza zostały wyjaśnione i wymagają dalszych badań.

Nerki odgrywają istotną rolę w metabolizmie glikokortykosteroidów, ponieważ biorą udział w usuwaniu z organizmu kortyzolu i jego metabolitów rozpuszczalnych w wodzie oraz przy pomocy enzymu dehydrogenazy 11 β -hydroksysteroidowej typu 2 przekształcają biologicznie aktywny kortyzol do jego nieaktywnej formy – kortyzonu. Zapobiega to nadmiernej aktywacji receptora mineralokortykosteroidowego przez kortyzol, co zapewnia ochronę przed nadmierną retencją sodu i związanym z tym rozwojem nadciśnienia tętniczego^(13,14). Aktywność dehydrogenazy w PChN jest zmniejszona, co skutkuje wydłużonym czasem półtrwania kortyzolu we krwi oraz akumulacją jego metabolitów. Dodatkowo stężenie wolnego kortyzolu jest większe niż stężenie kortyzolu całkowitego w wyniku zmniejszonego wiązania kortyzolu z albuminami, przy jednoczesnym niezmiennym wiązaniu z transkortyną (globuliną wiążącą kortyzol)⁽¹⁵⁾.

Terapia nerkozastępcza nie wydaje się wywierać znaczącego wpływu na działanie osi podwzgórze–przysadka–nadnercza; jednocześnie u chorych dializowanych, w porównaniu z pacjentami leczonymi zachowawczo, obserwowano zmniejszone nasilenie hiperkortyzolemii, obniżone stężenie ACTH oraz normalizację czasu półtrwania kortyzolu w surowicy⁽¹⁶⁾.

Diagnostyka

W PChN, ze względu na upośledzone wchłanianie deksametazonu z przewodu pokarmowego, sekrecja ACTH nie może być hamowana przez stosowanie standardowych doustnych dawek deksametazonu. W diagnostyce zespołu i choroby Cushinga u pacjenta z PChN do zahamowania sekrecji ACTH potrzebne są większe dawki deksametazonu i z tego powodu rekomendowane jest zastosowanie 2-dniowego krótkiego testu hamowania małą dawką deksametazonu^(15,17).

Objawy i leczenie

Znaczenie kliniczne hiperkortyzolemii w PChN jest wciąż niejasne. Podobnie jednak jak hiperkortyzolemia towarzysząca innym stanom chorobowym, może się objawiać osteopenią, upośledzoną dystrybucją tkanki tłuszczowej oraz zwiększonym katabolizmem białek.

Ponadto zaobserwowano, że zwiększone stężenie kortyzolu w surowicy koreluje z częstością występowania kacheksji i może być jedną z przyczyn częstszych hospitalizacji⁽¹⁴⁾. Hiperkortyzolemia w przebiegu PChN nie wymaga leczenia przyczynowego, a jedynie uważnego kontrolowania jej

powikłań, takich jak: nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, osteopenia czy otyłość brzuszna.

ZABURZENIA WYDZIELANIA PROLAKTINY

Wstęp i etiologia

Hiperprolaktynemia towarzyszy wielu stanom chorobowym, takim jak: marskość wątroby, niedoczynność tarczycy, padaczka, zespół policystycznych jajników czy PChN⁽¹⁸⁾. Nerki odgrywają istotną rolę w gospodarce hormonalnej, ich niewydolność prowadzi więc do hiperprolaktynemii mającej podłoże w upośledzonej biodegradacji prolaktyny (PRL)^(19,20). Kolejnym mechanizmem tego schorzenia jest istotnie zwiększona sekrecja PRL przez komórki laktotropowe przysadki – zmniejszona dostępność dopaminy w mózgu bezpośrednio stymuluje wydzielanie PRL⁽²¹⁾. Hiperprolaktynemia w przebiegu PChN dotyczy nawet połowy chorych w stadium zaawansowanym oraz 30–65% chorych z SNN. Na ogół jest to umiarkowane podwyższenie stężenia PRL, zwykle wynoszące poniżej 100 ng/ml⁽²²⁾. W warunkach fizjologicznych PRL wytwarzana jest pulsacyjnie, z nasileniem sekrecji w godzinach wczesnoporannych i najniższymi stężeniami w godzinach wieczornych⁽²³⁾. W przebiegu PChN dochodzi najczęściej do zniesienia dobowego rytmu wydzielania hormonu, spłaszczenia krzywej jego wydzielania oraz braku nocnego spadku stężenia. Wykazano, że stężenie PRL wzrasta wraz z postępem PChN, a najwyższe jego wartości występowały u pacjentów hemodializowanych^(1,19,24).

Diagnostyka

W pierwszej kolejności należy wykluczyć wpływ czynników zwiększających produkcję PRL, do których należą: sen, ciąża, stres, badanie piersi, stan zapalny lub inne zmiany patologiczne w piersiach, intensywny wysiłek fizyczny, karmienie piersią, hipoglikemia, niewyrównana niedoczynność tarczycy. Odrębną, lecz częstą przyczyną bywa również farmakoterapia, w tym stosowanie leków psychotropowych (przeciwdepresyjnych, neuroleptyków), hipotensyjnych, estrogenów, opiatów oraz leków przeciwhistaminowych (cymetydyna). U kobiet w wieku rozrodczym zawsze należy wykluczyć możliwość ciąży^(18,23).

W ramach dalszej diagnostyki różnicowej hiperprolaktynemii należy dokonać pojedynczego oznaczenia stężenia PRL w osoczu krwi⁽¹⁾. Jeśli otrzymana wartość znacznie przekracza górną granicę normy, pozostaje nam szukać przyczyny innej niż PChN⁽¹⁹⁾. W prowadzeniu diagnostyki różnicowej hiperprolaktynemii niezwykle istotne jest wykluczenie błędnego oznaczenia stężenia PRL w przypadku występowania makroprolaktyny (kompleks prolaktyny związanej z immunoglobuliną G)⁽²³⁾. Nie zaleca się ponadto wykonywania testów dynamicznych, m.in. z wykorzystaniem metoklopramidu, z uwagi na słabą odpowiedź wydzielania PRL. Wartość diagnostyczna tego testu u chorych z SNN jest niska⁽²⁵⁾. W przypadkach bardzo wysokiego stężenia

PRL w surowicy (>150–200 ng/ml) istotne może być przeprowadzenie diagnostyki obrazowej [rezonans magnetyczny (*magnetic resonance*, MR) przysadki] w celu wykluczenia współistniejącej prolaktynomy, będącej najczęstszym wydzielniczym gruczolakiem przysadki^(1,23).

Objawy

Wydaje się, że prolaktyna jest w stanie modulować odpowiedź zapalną, stymulować adhezję komórek jednojądrzastych do śródbłonna oraz zwiększać proliferację komórek mięśni gładkich naczyń⁽²⁶⁾. U niedializowanych pacjentów z PChN wykazano wzrost ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych. W takich przypadkach na każde podwyższenie stężenia PRL o 10 ng/ml przypadał wzrost ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych o 27%⁽²¹⁾. Nawet przy znacznej zwiększonej częstości występowania PChN rozpoznanie kliniczne hiperprolaktynemii w tej grupie pacjentów jest bardzo trudne z uwagi na fakt, że najczęściej przebiega ona bezobjawowo, a jej kliniczne manifestacje mogą być mylone z niektórymi objawami samej choroby podstawowej^(19,21). Hiperprolaktynemia nasila wtórne do zmniejszonego stężenia steroidów płciowych objawy hipogonadyzmu oraz zaburzenia miesiączkowania obecne w PChN, takie jak: *oligomenorrhea*, *amenorrhea*, obniżone libido, zaburzenia erekcji, niepłodność i osteoporoza^(20,21). Zwiększone stężenie PRL jako wynik zmniejszonej aktywności dopaminergicznej oznacza z kolei wzrost wydzielania noradrenaliny, a przez to może mieć niekorzystny wpływ na czynność śródbłonna, sprzyjać nadciśnieniu tętniczemu i w konsekwencji przerostowi mięśnia sercowego⁽²⁶⁾. Uważa się również, że hiperprolaktynemia może stanowić mechanizm kompensacyjny przeciwdziałający hipokalcemii, gdyż PRL jest jednym z czynników stymulujących syntezę 1,25(OH)₂D₃⁽¹⁾.

Leczenie

Warto również wspomnieć, że dializoterapia (hemodializa, dializa otrzewnowa) nie normalizuje stężenia PRL, co wynika z faktu, iż metody te nie umożliwiają skutecznego usuwania cząsteczek średniej wielkości. Prolaktyna ma różne izoformy o wielkości cząsteczkowej 23–150 kDa. Jej monomeryczna izoforma, o masie cząsteczkowej 23 kDa, jest formą najbardziej aktywną biologicznie, a jednocześnie dominującą postacią u osób zdrowych oraz pacjentów z hiperprolaktynemią. Wyróżniamy również postać dimeryczną (45–60 kDa) PRL. Hiperprolaktynemia obserwowana u chorych z PChN nie jest związana z obecnością makroprolaktyny. Ta izoforma (o masie cząsteczkowej 150–170 kDa) odpowiada za mniej niż 20% całkowitej krążącej PRL. O ile dializoterapia nie obniża stężenia PRL, o tyle przeszczepienie nerki oraz wynikająca z tego poprawa przesączania kłębuszkowego skutkują normalizacją stężenia PRL w surowicy^(20–22).

Leczenie farmakologiczne za pomocą agonistów dopaminergicznych (kabergolina i bromokryptyna) stosuje się

rzadko, głównie w przypadku wskazań klinicznych (mleko- tok, hipogonadyzm, zaburzenia miesiączkowania)⁽¹⁹⁾. U kobiet leczenie bromokryptyną normalizuje stężenie PRL, nie prowadzi natomiast do normalizacji cyklu miesięcznego⁽¹⁾.

ZABURZENIA WYDZIELANIA HORMONU WZROSTU

Wstęp i etiologia

Do przyczyn zwiększonego stężenia hormonu wzrostu (*growth hormone*, GH) w PChN należy jego upośledzona degradacja w niewydolnych czynnościowo nerkach. GH jest ponownie wchłaniany i metabolizowany w kanalikule proksymalnym. Istnieją ponadto liczne doniesienia świadczące o wzmożonej produkcji GH w odpowiedzi na niskie stężenie somatostatyny bądź wskutek zwiększonego stężenia wydzielanej przez żołądek greliny⁽¹⁹⁾.

GH wywiera głównie działanie somatotropowe i metaboliczne poprzez stymulację produkcji insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (*insulin-like growth factor 1*, IGF-1). W PChN maleje stężenie IGF-1 w surowicy, rosną natomiast stężenia białek wiążących IGF (*IGF-binding proteins*, IGFBP) (-1, -2, -4, -6) oraz inhibitora IGF-1⁽²⁷⁾.

Stężenie GH u pacjentów z PChN zwykle zbliża się do górnej granicy normy. Jednak w obrazie klinicznym dominują objawy niedoboru GH z uwagi na oporność tkanek obwodowych na jego działanie, ale również na IGF-1 i IGF-2. Dzieje się tak za sprawą mechanizmów receptorowego oraz pozareceptorowego. Co więcej, w etiologii tego zjawiska wskazuje się również na rolę kwasicy metabolicznej oraz współistniejącego stanu zapalnego. Dodatkowo aktywność IGF-1 i IGF-2 jest zmniejszona przez zwiększone wiązanie się z IGFBP^(1,19).

Diagnostyka

U dorosłych nie dokonuje się rutynowego oznaczenia GH ani IGF. Za wykluczeniem akromegalii w tej grupie pacjentów przemawia niespójność kliniczna – brak objawów somatycznych akromegalii, stężenie GH blisko górnej granicy normy, brak zahamowania wydzielania w doustnym teście tolerancji 75 g glukozy (2 h *oral glucose tolerance test*, OGTT) oraz spadek lub neutralna wartość stężenia IGF-1. Istotna jest także ocena przysadki w badaniu MR układu podwzgórzowo-przysadkowego⁽¹⁹⁾.

Objawy

U dorosłych obraz kliniczny zaburzeń wydzielania GH jest niecharakterystyczny. W populacji pediatrycznej częste są natomiast zaburzenia o charakterze karłowatości nerkowej. W tej grupie pacjentów często nie dochodzi do osiągnięcia oczekiwanej wysokości ciała. Nasilenie opóźnienia wzrostu ma charakter wieloczynnikowy – zależy od etiologii choroby nerek, stopnia pogorszenia ich czynności, wieku

pacjenta, początku dojrzewania, stanu metabolicznego oraz stopnia odżywienia. Uważa się, że nieprawidłowości w osi GH-IGF współtworzą zaburzenia o charakterze przewlekłego procesu zapalnego, niedożywienia i postępującego wyniszczenia chorych z SNN (*protein energy wasting*, PEW)^(1,19).

Do konsekwencji zaburzeń stężeń GH oraz osi somatotropowej w PChN należą: spadek tempa wzrostu u chorujących dzieci, niekorzystne zmiany w składzie ciała, zaburzona odpowiedź na hipoglikemię oraz obniżona jakość życia⁽¹⁾.

Leczenie

Po rozpoczęciu dializoterapii stężenie GH spada. Hemodializa prowadzi do wzrostu aktywności IGF-1, prawdopodobnie z uwagi na eliminację niskocząsteczkowych inhibitorów z krwiobiegu. Podawanie rekombinowanej ludzkiej erytropoetyny podczas dializy powoduje również obniżenie stężenia wyjściowego GH. Po udanym zabiegu przeszczepienia nerki czynność osi GH-IGF zwykle się normalizuje⁽¹⁾. Szacuje się, że 20–75% pacjentów poddawanych hemodializie doświadcza niedożywienia wtórnie do zmniejszonej podaży pokarmów, stanu przewlekłego katabolizmu oraz stanu zapalnego. Pomimo podejmowania licznych prób leczenia (interwencje dietetyczne, żywienie pozajelitowe, śródodializacyjne żywienie pozajelitowe) niedożywienie oraz wysoka śmiertelność w tej grupie chorych nadal pozostają wyzwaniem w leczeniu pacjentów hemodializowanych. W kilku badaniach na małą skalę wykazano, że GH zmniejsza katabolizm białek, zwiększa powierzchnię i siłę mięśni oraz podnosi stężenie albumin, a także poprawia jakość życia opartą na zdrowiu (*health-related quality of life*, HRQoL) u chorych hemodializowanych. Optymalne wydaje się wobec tego wykorzystanie anabolicznego efektu GH w leczeniu tej grupy pacjentów. Terapia ludzkim GH (*human GH*, hGH) prowadzi do istotnego wzrostu beztłuszczowej masy ciała (*lean body mass*, LBM) u pacjentów w każdej grupie dawkowania hGH w porównaniu z placebo. Tendencję wzrostową wykazują osoczowe stężenia albuminy, transferyny oraz cholesterolu frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości (*high-density lipoprotein*, HDL), następuje spadek stężenia homocysteiny. Ponadto GH zmniejsza stan zapalny, poprawia stan układu sercowo-naczyniowego i profil lipidowy oraz zwiększa erytropoezę w różnych populacjach pacjentów⁽²⁸⁾.

U dorosłych leczenie egzogennym rekombinowanym hormonem wzrostu (*recombined GH*, rGH) generuje przyrost masy mięśniowej i może być odpowiednią terapią dla pacjentów z SNN oraz współistniejącym postępującym PEW. Z uwagi na koszty leczenia warunkiem podania analogów GH jest wyrównanie kwasicy metabolicznej, wtórnej nadczynności przytarczyc oraz niedoboru cynku. Początkowa dawka analogu wynosi 0,35 mg/kg/tydzień. Do najczęstszych działań niepożądanych tej terapii należą obrzęki⁽¹⁾.

U niskorosłych dzieci z PChN terapia rGH jest rutynowym postępowaniem. W grupie pacjentów pediatrycznych z zaburzeniami wzrostu wydaje się ona bezpieczna i skuteczna. Jeżeli leczenie zostało rozpoczęte w młodym wieku, stwarza dużą szansę na osiągnięcie prawidłowego ostatecznego wzrostu. Odpowiedź na terapię może się różnić w zależności od wyjściowego deficytu wzrostu, czasu trwania leczenia rGH oraz nasilenia opóźnienia wieku kostnego^(1,29).

ZABURZENIA METABOLIZMU WĘGLOWODANÓW

Wstęp i etiologia

Szacuje się, że cukrzycowa choroba nerek dotyka nawet 15–40% chorych na cukrzycę i stanowi najczęstszą przyczynę PChN, a w konsekwencji jest coraz częstszą przyczyną leczenia nerkozastępczego. U pacjentów z cukrzycową chorobą nerek zaburzenia metabolizmu węglowodanów wynikają z choroby podstawowej, jednak u chorych z niewydolnością nerek przy braku współistniejącej cukrzycy także stwierdza się hiperinsulinemię i insulinooporność (*insulin resistance*, IR)^(1,3). Nerka jest ważnym organem biorącym udział w metabolizmie insuliny. Insulina jest filtrowana w kłębuszkach nerkowych i reabsorbowana w kanaliku bliższym. W związku z osłabieniem filtracji kłębuszkowej następuje pogorszenie reabsorpcji insuliny w kanaliku proksymalnym, a zatem wydłuża się czas półtrwania insuliny, co prowadzi do hiperinsulinemii. U pacjentów z wydolnymi nerkami klirens insuliny wynosi około 200 ml/minutę, co przekracza wielkość filtracji kłębuszkowej (GFR) i wskazuje, że ma miejsce także okołokanalikowy wychwyt insuliny. Ocenia się, że dziennie przez nerki usuwanych jest 6–8 jednostek insuliny, co stanowi 25–40% całkowitej eliminacji endogennej insuliny. Gdy GFR wynosi poniżej 40 ml/min, dochodzi do spadku klirensu insuliny, co prowadzi do hiperinsulinemii niewywołanej spożyciem posiłku i tłumaczy spadek zapotrzebowania na insulinę u chorych na cukrzycę z PChN^(15,29). Insulinooporność jest zjawiskiem towarzyszącym przewlekłej niewydolności nerek od początku choroby, stopniowo postępującym w zależności od stadium. W mięśniach szkieletowych nasila się spadek wrażliwości na insulinę, więc do wychwyty glukozy potrzebne są większe stężenia insuliny w surowicy. Należy podkreślić, że zaburzenie to nie dotyczy jedynie działania receptora insulinowego, ale prawdopodobnie zachodzi także na poziomie postreceptorowym, defekt kinazy 3-fosfatydilinozytoli jest bowiem zjawiskiem opisywanym u chorych z niewydolnością nerek. W przypadku PChN podwyższone bywają też często stężenia hormonów działających antagonistycznie w stosunku do insuliny – glukagonu i GH. Istnieją dowody na to, że te hormony, przewlekły stan zapalny, stres oksydacyjny, zwiększone stężenie adipokin w surowicy, hiperleptynemia, kwasica, niedobór witaminy D oraz erytropoetyny także odgrywają ważną rolę w patogenezie IR towarzyszącej PChN^(15,29).

Objawy i leczenie

Powikłania oraz rokowanie w zaburzeniach gospodarki węglowodanowej u pacjentów z PChN są podobne do obserwowanych u pozostałej części chorych z tymi zaburzeniami. Zespół metaboliczny, na który składają się: otyłość centralna, hipertriglicerydemia, obniżenie stężenia cholesterolu frakcji HDL, podwyższone ciśnienie tętnicze oraz nieprawidłowa glikemia na czczo, często występuje u pacjentów z niewydolnością nerek. Insulinooporność, wraz ze stresem oksydacyjnym i stanem zapalnym, może powodować wzrost albuminurii i przyczyniać się do dalszego pogarszania funkcji nerek oraz rozwoju nadciśnienia tętniczego spowodowanego zwiększoną kanalikową reabsorpcją sodu. IR predysponuje także do niedożywienia przez zwiększony katabolizm mięśni, a dodatkowo jest niezależnym czynnikiem ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych i zgonu^(29,30).

W wyniku rozpoczętej terapii nerkozastępczej zjawisko IR ulega zmniejszeniu^(1,31). W literaturze opisywane jest także zjawisko „wypalenia się cukrzycy” (*burnt-out diabetes*), które polega na samoistnej poprawie kontroli glikemii u części chorych z SNN poddawanych hemodializie i unormowaniu się wartości hemoglobiny glikowanej (<6%), co wymaga odstawienia insuliny bądź innych leków hipoglikemizujących. Potencjalnymi powodami wyżej wymienionego zjawiska są: spadek nerkowego i wątrobowego klirensu insuliny, spadek nerkowej glukoneogenezy, zmniejszone wydzielanie katecholamin, zmniejszone przyjmowanie pokarmów z powodu gastroparezy cukrzycowej, PEW – wynikająca stąd utrata masy ciała i tkanki tłuszczowej – oraz hipoglikemiczny efekt leczenia dializą^(32,33).

Poza normalizacją parametrów nerkowych na zmniejszenie zjawiska IR korzystny wpływ mogą mieć także stosowanie tiazolidynodionów, greliny, terapia erytropoetyną, przyjmowanie 1,25(OH)₂D₃ oraz dieta ubogobiałkowa z ketoanalogami aminokwasów. Ryzyko rozwoju cukrzycy po przeszczepieniu nerki można zmniejszyć, uważnie kontrolując masę ciała, zmniejszając dobową dawkę prednizolonu czy stosując cyklosporyn⁽³⁰⁾.

ZABURZENIA WYDZIELANIA HORMONÓW PŁCIOWYCH

Wstęp i etiologia

Hipogonadyzm należy do częstych powikłań PChN, a nieprawidłowości w funkcjach seksualnych ulegają nasileniu w miarę progresji choroby nerek⁽¹⁹⁾. U pacjentów z PChN hipogonadyzm występuje częściej niż w populacji ogólnej, a jego rozpowszechnienie zawiera się w granicach 40–60%. Stężenia testosteronu całkowitego oraz wolnego testosteronu w grupie pacjentów z zaawansowaną PChN są istotnie niższe w porównaniu z grupą kontrolną⁽³⁴⁾. Nie są znane przyczyny obniżonego stężenia testosteronu w przebiegu PChN, istnieją jednak dane wskazujące na

zwiększoną produkcję oraz nasilony katabolizm tego hormonu. U mężczyzn dochodzi do niszczenia jąder z uwagi na toksyczny wpływ mocznicy na spermatogonia. Stężenie wolnego testosteronu może być lepszym prognostykiem długoterminowego przeżycia niż wiek.

Stężenia całkowitego i wolnego testosteronu są niższe w kwasicy metabolicznej oraz wiążą się ze stężeniami wodorowęglanów. Udowodniono, że obniżone stężenie testosteronu jest czynnikiem ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów z PChN wskutek rozwoju blaszki miażdżycowej oraz przyczynia się do rozwoju niedokrwistości. Co więcej, niedobór testosteronu prowadzi do zmniejszenia beztłuszczowej masy ciała oraz stanowi jedną ze składowych PEW^(19,35,36).

U kobiet z kolei przyczyna zaburzeń cyklu miesiączkowego w przebiegu PChN nie jest do końca poznana. Nie wiadomo, czy stanowi ona efekt nieprawidłowej pracy przedniej części przysadki, czy też zaburzenia syntezy gonadoliberyny (*gonadotropin-releasing hormone*, GnRH). Na neuronach wydzielających GnRH w podwzgórzu znajdują się receptory dla leptyny, której przypisuje się pewną rolę w zaburzeniach cyklu miesiączkowego w tej grupie chorych. U pacjentek z SNN dochodzi również do obniżenia klirensu opioidów i podwyższenia stężenia krążących endorfin, czego rezultatami mogą być zmniejszenie wydzielania GnRH i hamowanie owulacji⁽³⁷⁾.

Diagnostyka

W trakcie diagnostyki należy przeprowadzić laboratoryjne oznaczenie stężeń odpowiednich hormonów oraz dokonać korelacji klinicznej. Kluczowe zaburzenia hormonalne występujące w przebiegu SNN obejmują utratę pulsacyjnego wydzielania GnRH. U mężczyzn stwierdza się niskie osoczowe stężenie testosteronu, u kobiet – najczęściej podwyższone stężenie hormonu luteinizującego (*luteinizing hormone*, LH), bez szczytowego wzrostu stężenia tego hormonu przed owulacją. U pacjentek z SNN nie dochodzi do dodatkowego sprzężenia estradiolu z wydzielaniem LH. Występujące cykle bezowulacyjne skutkują brakiem wytworzenia ciałka żółtego i w efekcie deficytem wydzielania progesteronu, prowadzącym wtórnie do zaniku miesiączki poprzez brak przekształcania endometrium w fazie lutealnej^(27,30). Stężenie hormonu folikultropowego (*follicle-stimulating hormone*, FSH) pozostaje zwykle w zakresie normy, a stężenie estradiolu – mającego największy wpływ na morfologię endometrium – poniżej dolnej granicy normy⁽¹⁹⁾.

Objawy

U mężczyzn do podstawowych manifestacji klinicznych zaburzeń wydzielania hormonów płciowych należą obniżenie libido, impotencja oraz niepłodność. Impotencja może wynikać nie tylko z samych zaburzeń hormonalnych w przebiegu PChN, ale również ze współistniejącej miażdżycy

naczyń obwodowych czy z zaburzeń o charakterze neuropatii. Zaburzeniom seksualnym w przebiegu hipogonadyzmu często towarzyszą: depresja, obniżenie sprawności intelektualnej, zmniejszenie masy mięśniowej oraz zwiększenie ilości tkanki tłuszczowej⁽¹⁹⁾. Na obraz kliniczny zaburzeń hormonalnych u większości kobiet z PChN składają się zaburzenia miesiączkowania (*amenorrhea*, *metrorrhagia*, *menorrhagia*), cykle bezowulacyjne prowadzące do niepłodności oraz spadek libido^(19,37).

Zaburzenia miesiączkowania to jedno z pierwszych objawów zaburzeń hormonalnych u pacjentek z PChN. Są częste (73%) u kobiet przed menopauzą z SNN, przy czym ponad połowę przypadków stanowi brak miesiączki. W miarę postępu PChN miesiączka staje się bardziej skąpa, a cykle menstruacyjne – nieregularne. Zwykle do braku miesiączki dochodzi jeszcze przed rozpoczęciem przez chorą dializoterapii. U kobiet, które do momentu rozpoczęcia dializ miesiączkują regularnie, zaburzenia te pojawiają się nieco później. Z kolei *metro-* oraz *menorrhagia* często prowadzą do znacznej utraty krwi, a niekiedy nawet do konieczności przeprowadzenia transfuzji^(37,38).

Leczenie

Odległe skutki substytucji testosteronu u chorych z PChN pozostają nieznane. Terapię wdraża się wyłącznie u pacjentów z obniżonym stężeniem testosteronu oraz współistniejącymi objawami klinicznymi. Jej celem jest zmniejszenie objawów hipogonadyzmu. Z uwagi na fakt, że testosteron jest metabolizowany w wątrobie, nie ma konieczności redukcji dawki podczas jego stosowania u pacjentów z PChN. Do przeciwwskazań dla substytucji należą jednak przerost i rak stercza oraz rak sutka. Najczęstszą drogą podania pozostają iniekcje domięśniowe, możliwe jest również stosowanie plastrów z transdermalnym uwalnianiem hormonu. Monitorowanie terapii należy prowadzić poprzez oznaczanie stężenia testosteronu we krwi, które powinno się utrzymywać w dolnej granicy normy⁽¹⁹⁾. Wykazano, że substytucja testosteronu u otyłych mężczyzn z hipogonadyzmem powoduje trwałą utratę masy ciała, obniżenie wskaźnika masy ciała oraz zmniejszenie obwodu talii. Redukcja masy ciała o 10% indukowała z kolei wzrost stężenia testosteronu⁽³⁹⁾. W leczeniu hipogonadyzmu podejmowane są też próby terapii przy zastosowaniu estradiolu oraz selektywnych modulatorów receptora estrogenowego (*selective estrogen receptor modulators*, SERM)⁽¹⁹⁾.

Do zachowawczych metod leczenia zaburzeń hormonalnych u pacjentek z PChN należą zwiększenie dawki dializy bądź leczenie niedokrwistości poprzez podawanie rekombinowanej erytropoetyny. Z uwagi na ryzyko, jakie może stwarzać długo prowadzona substytucyjna terapia hormonalna, najważniejsze znaczenie mają: adekwatne leczenie nerkozastępcze, prawidłowe odżywienie chorych, zwiększenie aktywności fizycznej oraz leczenie niedokrwistości. Przeszczepienie nerki normalizuje zaburzenia hormonalne, przywraca prawidłowe cykle miesięczne i stwarza szansę na

donoszenie prawidłowej ciąży^(19,37). U kobiet z wtórnym do niewydolności nerek niedoborem estrogenów przezskórna cykliczna hormonalna terapia zastępcza prowadzi do klinicznie istotnego wzrostu stężenia cholesterolu frakcji HDL w surowicy, co może być korzystne w zmniejszeniu ryzyka sercowo-naczyniowego w tej populacji chorych⁽⁴⁰⁾. U hemodializowanych kobiet przed menopauzą z niedoborem estrogenów hormonalna terapia zastępcza hamuje demineralizację kości i może być skuteczna w zapobieganiu wczesnej osteoporozie⁽⁴¹⁾.

U mężczyzn z kolei transplantacja nerki powoduje poprawę w zakresie funkcji seksualnych, jednak zmiany, jakie dokonały się w jądrach podczas toksemii mocznicowej jeszcze przed zabiegiem, mogą prowadzić do trwałej niepłodności. Przywrócenie funkcji gonad u mężczyzn po przeszczepieniu nerki wskazuje, że w tej grupie pacjentów zaburzenia hormonalne dotyczą głównie funkcji gruczołów płciowych⁽³⁷⁾.

PODSUMOWANIE

Wraz z rosnącą tendencją do starzenia się społeczeństw i wzrostem częstości występowania chorób cywilizacyjnych, takich jak cukrzyca czy nadciśnienie tętnicze, liczba osób z rozpoznaniem PChN stale rośnie i jest to coraz większy problem dla zdrowia publicznego na całym świecie. Zaburzenia funkcji nerek przyczyniają się do progresji dysfunkcji wielu narządów i układów, sprawiając często trudności diagnostyczne i terapeutyczne. Obserwujemy to również w przebiegu chorób endokrynologicznych u pacjentów z PChN. Nieprawidłowa jest nie tylko sekrecja hormonów, ale także synchronizacja, pulsacja, ilość wydzielanych hormonów oraz odpowiedź tkanek docelowych na substancje hormonalne. Obserwuje się spadek działania hormonów anabolicznych i wzrost stężeń niektórych hormonów o działaniu katabolicznym.

Wiele zagadnień dotyczących etiologii, diagnostyki i leczenia zaburzeń endokrynologicznych u pacjentów z PChN wymaga prowadzenia dalszych badań oraz obserwacji. Ze względu na rosnącą częstość występowania zaburzeń funkcji nerek w ogólnej populacji należy docenić wagę problemu i dążyć do pogłębiania i rozpowszechniania wiedzy na ten temat.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Piśmiennictwo

1. Niemczyk S, Niemczyk L, Romejko-Ciepielewska K: Basic endocrinological disorders in chronic renal failure. *Endokrynol Pol* 2012; 63: 250–257.
2. Chuang MH, Liao KM, Hung YM et al.: Association of TSH elevation with all-cause mortality in elderly patients with chronic kidney disease. *PLoS One* 2017; 12: e0168611.
3. Myśliwiec M: Przewlekła choroba nerek. In: Gajewski P (ed.): *Interna Szczeklika* 2021. 12th ed., Medycyna Praktyczna, Kraków 2021: 1614–1615.
4. Naseem F, Mannan A, Dhrolia MF et al.: Prevalence of subclinical hypothyroidism in patients with chronic kidney disease on maintenance hemodialysis. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2018; 29: 846–851.
5. Szkudlarek M, Woliński K, Sikorska D et al.: Zaburzenia hormonalne u chorych z przewlekłą chorobą nerek. Część II – tarczyca. *Nowiny Lek* 2013; 82: 232–242.
6. Basu G, Mohapatra A: Interactions between thyroid disorders and kidney disease. *Indian J Endocrinol Metab* 2012; 16: 204–213.
7. Iglesias P, Díez JJ: Thyroid dysfunction and kidney disease. *Eur J Endocrinol* 2009; 160: 503–515.
8. Dubczak I, Niemczyk L: Fizjologia hormonów tarczycy i przyczyny zaburzeń tarczycowych w przewlekłej niewydolności nerek. *Nefrol Dial Pol* 2016; 20: 258–261.
9. Niemczyk S, Matuszkiewicz-Rowińska J, Sokalski A et al.: Test czynnościowy TRH–TSH u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek (SNN). *Nefrol Dial Pol* 2008; 12: 176–180.
10. Mohamedali M, Reddy Maddika S, Vyas A et al.: Thyroid disorders and chronic kidney disease. *Int J Nephrol* 2014; 2014: 520281.
11. Saracyn M, Bilski M, Kamiński G et al.: Can radioiodine be administered effectively and safely to a patient with severe chronic kidney disease? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014; 81: 169–174.
12. Li X, Xiang X, Hu J et al.: Association between serum cortisol and chronic kidney disease in patients with essential hypertension. *Kidney Blood Press Res* 2016; 41: 384–391.
13. N'Gankam V, Uehlinger D, Dick B et al.: Increased cortisol metabolites and reduced activity of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase in patients on hemodialysis. *Kidney Int* 2002; 61: 1859–1866.
14. Meuwese CL, Carrero JJ: Chronic kidney disease and hypothalamic-pituitary axis dysfunction: the chicken or the egg? *Arch Med Res* 2013; 44: 591–600.
15. Adamczak M, Więcek A: Endocrine disorders in chronic kidney disease. In: Arici M (ed.): *Managing Chronic Kidney Disease Kidney Disease*. Springer-Verlag, Berlin – Heidelberg 2014: 267–278.
16. Czekalski S, Majkowska L, Remigolski L et al.: Stężenie kortykotropiny (ACTH) i kortyzolu w surowicy chorych leczonych powtarzanymi hemodializami. *Pol Arch Med Wewn* 1985; 73: 271–277.
17. Rosman PM, Benn R, Kay M et al.: Cortisol binding in uremic plasma. II. Decreased cortisol binding to albumin. *Nephron* 1984; 37: 229–231.
18. Waśko R: Diagnostyka i leczenie hiperprolaktynemii. Sesja Sekcji Neuroendokrynologii. XX Zjazd Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego, Poznań, 27–29 września 2012 roku.
19. Chmielewski M, Rutkowski B: Zaburzenia endokrynne w przewlekłej chorobie nerek. In: Myśliwiec M (ed.): *Wielka interna – nefrologia*. 2nd ed., Medical Tribune Polska, Warszawa 2017: 367–369.
20. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR et al.: Endocrine Society: Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 273–288.
21. Dourado M, Cavalcanti F, Vilar L et al.: Relationship between prolactin, chronic kidney disease, and cardiovascular risk. *Int J Endocrinol* 2020; 2020: 9524839.
22. Philipse E, Philipse E, Twickler T et al.: An intact dopamine sensitivity in the brain: a necessity to recover hyperprolactinemia and galactorrhea in a female hemodialysis patient? *Case Rep Nephrol* 2017; 2017: 3729629.

23. Pachucki J, Rosłon M, Rak B: Wprowadzenie – podstawy fizjologii. Gruczołak laktotropowy przysadki – prolaktynoma. In: Bednarczuk T (ed.): Podstawy endokrynologii. Item Publishing, Warszawa 2017: 210–271.
24. Niemczyk S, Matuszkiewicz-Rowińska J, Szamotulska K et al.: Dobowy profil stężeń prolaktyny u chorych na schyłkową niewydolność nerek. *Pol Arch Med Wewn* 2006; 116: 1137–1143.
25. Niemczyk S, Matuszkiewicz-Rowińska J, Szamotulska K et al.: Test z metoklopramidem u chorych z hiperprolaktynemią w przebiegu schyłkowej niewydolności nerek. *Pol Arch Med Wewn* 2006; 116: 1144–1149.
26. 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: 207–215.
27. Singh AK, Raed A, Kari J: Endocrine complications of chronic kidney disease. In: Kimmel PL, Rosenberg ME (eds.): *Chronic Renal Diseases*. Elsevier Academic Press, 2014: 310–319.
28. Feldt-Rasmussen B, Lange M, Sulowicz W et al.; APCD Study Group: Growth hormone treatment during hemodialysis in a randomized trial improves nutrition, quality of life, and cardiovascular risk. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2161–2171.
29. Kuczera P, Adamczak M, Więcek A: Endocrine abnormalities in patients with chronic kidney disease. *Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki)* 2015; 36: 109–118.
30. Liao MT, Sung CC, Hung KC et al.: Insulin resistance in patients with chronic kidney disease. *J Biomed Biotechnol* 2012; 2012: 691369.
31. Niemczyk S, Szamotulska K, Giers K et al.: Homeostatic model assessment indices in evaluation of insulin resistance and secretion in hemodialysis patients. *Med Sci Monit* 2013; 19: 592–598.
32. Rhee CM, Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K: Glucose homeostasis, hypoglycemia, and the burnt-out diabetes phenomenon in kidney disease. *Semin Nephrol* 2021; 41: 96–103.
33. Kovesdy CP, Park JC, Kalantar-Zadeh K: Glycemic control and burnt-out diabetes in ESRD. *Semin Dial* 2010; 23: 148–156.
34. Skiba R, Matyjek A, Syryło T et al.: Advanced chronic kidney disease is a strong predictor of hypogonadism and is associated with decreased lean tissue mass. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2020; 13: 319–327.
35. Niemczyk S, Niemczyk L, Szamotulska K et al.: Is free testosterone concentration a prognostic factor of survival in chronic renal failure (CRF)? *Med Sci Monit* 2015; 21: 3401–3408.
36. Rymarz A, Skiba R, Matyjek A et al.: Free testosterone levels and their association with body composition in women with chronic kidney disease. *Pol Merkuriusz Lekarski* 2021; 49: 329–333.
37. Niemczyk S, Romejko-Ciepielewska K, Niemczyk L: Adipocytokines and sex hormone disorders in patients with chronic renal failure (CRF). *Pol J Endocrinol* 2012; 63: 148–155.
38. Matuszkiewicz-Rowińska J, Skórzewska K, Radowski S et al.: Zaburzenia miesiączkowania i osi przysadkowo-gonadalnej u kobiet w wieku rozrodczym hemodializowanych z powodu schyłkowej niewydolności nerek – badanie wielośrodkowe. *Pol Arch Med Wewn* 2003; 109: 609–615.
39. Rymarz A, Matyjek A, Gomółka M et al.: Lean tissue index and body cell mass can be predictors of low free testosterone levels in men on hemodialysis. *J Ren Nutr* 2019; 29: 529–535.
40. Matuszkiewicz-Rowińska J, Skórzewska K, Radowski S et al.: Hormonalna terapia zastępcza a gospodarka lipidowa u kobiet dializowanych z wtórnym do mocznicy niedoborem estrogenów. *Pol Arch Med Wewn* 1999; 102: 671–676.
41. Matuszkiewicz-Rowińska J, Skórzewska K, Radowski S et al.: Hormonalna terapia zastępcza w zapobieganiu utracie minerału kostnego u kobiet w wieku rozrodczym z niedoborem estradiolu leczonych powtarzanymi dializami pozaustrojowymi. *Pol Arch Med Wewn* 1999; 102: 665–670.