

УДК 616.61-008.64:616.43.08

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.19.4.2023.1292>Катеренчук І.П. , Рустамян С.Т. , Талаш В.В. , Ярмола Т.І. 
Полтавський державний медичний університет, м. Полтава, Україна

Гормональний дисбаланс у пацієнтів з хронічною нирковою недостатністю у додіалізний та діалізний періоди (частина 2)

For citation: Міжнародний ендокринологічний журнал. 2023;19(4):312-318. doi: 10.22141/2224-0721.19.4.2023.1292

Резюме. У першій частині статті були наведені результати аналізу літературних джерел, у яких висвітлено зміни концентрації окремих гормонів (паратгормону, інсуліну, гормону росту, пролактину) у пацієнтів із хронічною нирковою недостатністю (ХНН) у додіалізний та діалізний періоди та розкриті патогенетичні взаємозв'язки між порушеннями функцій нирок та концентрацією гормонів у крові і змінами їх біологічних ефектів. У цій статті, яка є продовженням першої частини, наведені результати аналізу літературних джерел, у яких висвітлено зміни концентрації гормонів щитоподібної залози (ЩЗ), надниркових (НЗ) та статевих залоз у пацієнтів з ХНН та особливості функціонування гормональної осі гіпоталамус — гіпофіз — периферичні ендокринні залози у пацієнтів з ХНН. Підтверджено наявність тісних патогенетичних взаємозв'язків між функціональним станом нирок та гормональною активністю ЩЗ, а також здатність ЩЗ впливати на прогресування ХНН як у додіалізний, так і в діалізний періоди. У значній кількості пацієнтів з ХНН, як у чоловіків, так і в жінок, наявний низький рівень трийодтироніну і тироксину, тобто ХНН є станом гіпофункції ЩЗ, яка наростає при прогресуючому зниженні швидкості клубочкової фільтрації. Гіпотиреоз асоціюється з вищою смертністю у пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі. У пацієнтів, які отримують замісну ниркову терапію, часто розвивається вторинна надниркова недостатність. Недіагностована надниркова недостатність може бути небезпечною для життя, тому дослідження функції НЗ як у додіалізний, так і, особливо, у діалізний період є надзвичайно актуальним. Вторинна надниркова недостатність унаслідок тривалого прийому глюкокортикоїдів у пацієнтів на гемодіалізі є актуальною проблемою, оскільки багато захворювань нирок лікують кортикостероїдами, а імуносупресивна терапія після трансплантації нирки часто включає преднізолон. Одночасно з порушенням діяльності інших ендокринних залоз у пацієнтів з ХНН розвивається статеві дисфункція як наслідок порушення гормональної рівноваги статевих гормонів. Аномальні рівні андрогенів є характерним проявом ХНН. Встановлено наявність негативної кореляції між ендогенним тестостероном і ХНН I–V стадій, що свідчить про порушення профілю чоловічих репродуктивних гормонів. Існують гендерні особливості розвитку і клінічних проявів гормонального дисбалансу. Експериментальні дослідження засвідчили, що безперервне застосування естрадіолу може запобігати гломерулосклерозу, а результати клінічних досліджень дають підстави стверджувати, що повільніше прогресування ХНН і нижча частота ХНН у молодих жінок порівняно з чоловіками, а також відсутність гендерного захисту після менопаузи свідчать про протективну роль жіночих статевих гормонів.

Ключові слова: хронічна ниркова недостатність; щитоподібна залоза; тироксин; кортизол; статеві гормони; огляд



© 2023. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Катеренчук Іван Петрович, д.м.н., професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 2, Полтавський державний медичний університет, вул. Шевченка, 23, м. Полтава, 36011, Україна; e-mail: ikaterenchuk@ukr.net; тел.: +380(95) 581-60-09, +380 (67) 913-29-87

For correspondence: Ivan Katerenchuk, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Internal Medicine № 2, Poltava State Medical University, Shevchenko st., 23, Poltava, 36011, Ukraine; e-mail: ikaterenchuk@ukr.net; phone: +380(95) 581-60-09, +380 (67) 913-29-87

Full list of authors information is available at the end of the article.

Хронічна хвороба нирок (ХХН) є дуже поширеним захворюванням із численними наслідками для здоров'я, включно з підвищеним ризиком серцево-судинних захворювань (ССЗ), інфекційних ускладнень, зниження якості життя та передчасної смерті [1, 2]. У нинішній час ХХН визнана глобальною проблемою охорони здоров'я через високу вартість лікування [3] та значну кількість супутніх захворювань і несприятливий прогноз [4].

У першій частині статті наведені результати аналізу літературних джерел, у яких висвітлено зміни концентрації окремих гормонів (паратгормону, інсуліну, гормону росту, пролактину) у пацієнтів з хронічною нирковою недостатністю (ХНН) у додіалізний та діалізний періоди та розкриті патогенетичні взаємозв'язки між порушеннями функцій нирок та концентрацією гормонів у крові і змінами їх біологічних ефектів [5].

У цій частині статті проведено аналіз літературних джерел щодо змін концентрації гормонів щитоподібної залози (ЩЗ), надниркових (НЗ) та статевих залоз у пацієнтів з ХНН та особливостей функціонування гормональної осі гіпоталамус — гіпофіз — периферичні ендокринні залози у пацієнтів з ХНН.

Трийодтиронін і тироксин при ХНН

ЩЗ впливає на метаболічні процеси в організмі, а сучасні клінічні дослідження підтверджують зв'язок між функцією ЩЗ та нирок. Пацієнти з ХХН легкого та середнього ступеня тяжкості, серед яких значно поширені порушення функції ЩЗ, мають з часом підвищений ризик розвитку побічних ефектів з боку нирок і смертності від усіх причин [6, 7]. Пацієнти з термінальною стадією захворювання нирок схильні до гіпотиреозу і синдрому низького вільного трийодтироніну (T_3), який характеризується поєднанням низьких рівнів вільного T_3 із нормальним рівнем тиреотропного гормону (ТТГ) [8].

Значна кількість пацієнтів із ХХН мають низький рівень T_3 і тироксину (T_4). Субклінічний гіпотиреоз спостерігається у певній кількості хворих на ХХН, частіше у жінок. У частини пацієнтів також спостерігається явний гіпотиреоз. Тобто ХНН є станом гіпофункції ЩЗ, яка наростає при прогресуючому зниженні швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) [9].

Зміни T_3 і T_4 у сироватці крові можуть сприйматися як захист для збереження білка. Зі збільшенням стадії ХХН у пацієнтів з низьким T_3 підвищується рівень T_4 . Частота низького T_3 зростає з віком. Існує прямий лінійний зв'язок між ШКФ і низьким T_3 [10].

Функція ЩЗ може впливати на функцію нирок, прогресування ХХН і підвищувати ризик ССЗ. Пацієнти з ХХН мають високий ризик розвитку ССЗ, а порушення функції ЩЗ може підвищити цей ризик, а також смертність, як було показано для пацієнтів із хронічною серцево-судинною недостатністю [11]. Встановлено, що T_3 є потужним маркером виживання пацієнтів з уремією [12]. Також повідомляється про значну поширеність синдрому низького рівня T_3 у когорті пацієнтів із ХХН із виражено зниженою функцією нирок, що свідчило про те, що синдром низького рівня T_3 є фактором ризику та предиктором прогресування ХХН [13]. Гіпотиреоз

асоціюється з вищою смертністю у пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі [14].

Попри переконливі докази, що підтверджують зв'язок між функцією ЩЗ та нирок, спрямованість і причинно-наслідковий зв'язок ще належить повністю з'ясувати [15]. Також мало відомо про вплив порушення функції ЩЗ на пацієнтів із помірно зниженою розрахунковою швидкістю клубочкової фільтрації (рШКФ), що ускладнює впровадження профілактичних заходів для цієї субпопуляції високого ризику.

Існують суперечливі результати щодо довгострокового впливу гіпотиреозу, гіпертиреозу, синдрому низького рівня вільного T_3 і тиреоїдних гормонів на рШКФ. Деякі автори повідомили про негативний вплив гіпотиреозу на рШКФ [16], але інші дослідники повідомили, що гіпотиреоз можна назвати досить сприятливим щодо прогресування ХХН [17].

На експериментальних моделях на тваринах тривалий гіпертиреоз може призвести до випадкової ХХН або прогресування ХХН [18]. Тут низький T_3 може служити адаптивним механізмом для уповільнення прогресування та наслідків ХХН, але лікування гіпотиреозу у пацієнтів із ХХН поліпшує ШКФ, функцію нирок [19] і функцію трансплантата [20].

Кортизол при ХНН

Кортизол — це основний активний ендогенний глюкокортикоїд у людини, оскільки він опосередковує реакцію організму на широкий спектр різноманітних стресових факторів [21].

Гомеостаз кортизолу є динамічним процесом, що включає кілька механізмів: центральну регуляцію синтезу та секреції надниркових залоз за допомогою гіпоталамічно-гіпофізарно-надниркової осі; системний та периферичний метаболізм (як активуючий, так і інактивуючий), кінцеву метаболічну інактивацію в печінці та екскрецію метаболітів із сечею [22, 23].

Рівень кортизолу в кровообігу значно відрізняється протягом дня, що відображає циркадний ритм, який регулюється своєрідним гіпоталамічним циркадним годинником [21, 22].

Системні рівні кортизолу знаходяться під контролем гомеостатичного механізму, що включає гіпоталамус, передню частку гіпофіза та НЗ [21, 22].

Кортикотропін-релізінг-гормон (КРГ) секретується гіпоталамусом у відповідь на циркадний ритм, стрес та інші подразники. КРГ досягає передньої частки гіпофіза через портальну систему, де вона стимулює вивільнення адренкортикотропного гормону (АКТГ). АКТГ транспортується в кров і впливає на функцію НЗ, де він стимулює вироблення кортизолу та його вивільнення в кровообіг. Окрім регуляції стероїдогенезу НЗ, АКТГ також діє через нестероїдні шляхи завдяки зв'язуванню та активації рецепторів меланокортину для впливу на метаболічну функцію та імунomodуляцію [24, 25].

Значна кількість досліджень описує значне підвищення ранкового рівня кортизолу крові у пацієнтів з порушенням функції нирок [26–28], тоді як в інших дослідженнях повідомляється про значне його зменшення [29].

Вважають, що кортизол слини є біологічно активним кортизолом [30, 31]. ХХН зазвичай пов'язана з підвищеним окиснювальним стресом, який сам є рушієм ниркового фіброзу та ССЗ. Відомо, що глюкокортикоїдна сигналізація впливає на функцію нирок та фізіологію. Короткочасне введення АКТГ або глюкокортикоїдів збільшує швидкість фільтрації клубочків у людини, тоді як у пацієнтів з гіпоадrenокортицизмом спостерігається зниження ШКФ та ниркового кровотоку [32].

При специфічних захворюваннях нирок з основною імуніопосередкованою етіологією обмежені курси екзогенних глюкокортикоїдів використовуються як лікування для пригнічення запалення та запобігання травмам ниркової тканини [33].

Екзогенний АКТГ також досліджений як терапевтичний варіант протеїнуричних клубочкових захворювань, що обумовлює дискусію щодо відносної значущості стероїдної та нестероїдної (меланокортину) шляхів сигналізації для опосередкування ниркових ефектів [25, 26].

Незважаючи на ці уявлення, наслідки зміненої ендогенної фізіології глюкокортикоїдів та тривалого підвищеного глюкокортикоїдного впливу нирок чітко не встановлені.

Докази в літературі про те, що стійкий гіперкортицизм може негативно впливати на функцію нирок, рідкісні та мають значні обмеження. Пацієнти з активною або вилікуваною хворобою Кушинга мали значно нижчу функцію нирок (вимірювану як цілодобовий кліренс креатиніну), ніж відповідна здорова контрольна група в дослідженні контролю за випадками [34].

Тривалість хвороби Кушинга була найсильнішим предиктором для гіршої ШКФ у множинному регресійному аналізі. У групі хвороби Кушинга не було доказів посилення протеїнурії. У ретроспективному дослідженні пацієнтів з недостатністю НЗ група, яка отримувала замісну терапію стероїдами, мала більш високий коригований ризик узагальненого ниркового результату — на 40 % зменшення захворювання нирок за рШКФ або кінцевої стадії, ніж група, яка не отримувала замісної терапії кортикостероїдами [35].

Це дозволяє припустити, що тривале використання глюкокортикоїдів може погіршити функцію нирок, хоча зміщення між двома досліджуваними групами викликає суттєве занепокоєння. Нарешті, високий кортизол у сироватці крові після супресивного тесту з 1 мг дексаметазону був незалежним фактором ризику щодо ХХН серед пацієнтів з ЦД 2-го типу [36].

У літературних джерелах відсутні результати досліджень, які вивчали зв'язки між ендогенним рівнем АКТГ та нирками в пацієнтів з ХХН. Інформація ґрунтується переважно на досліджуваних популяціях з первинною ендокринною, а не нирковою патологією, а також на розробці досліджень з високим ризиком упередженості.

Усе частіше визнається, що субклінічне підвищення впливу глюкокортикоїдів сприяє захворюваності на ССЗ. Такі докази надходять з популяції з аденомою НЗ та легкою автономною секрецією кортизолу, з епідеміологічних досліджень загальної популяції та рандомізованих досліджень [37–39].

Вторинна надниркова недостатність є частою проблемою у пацієнтів, які отримують замісну ниркову терапію. Метаболізм та кліренс АКТГ і кортизолу одночасно з гемоконцентрацією створюють низку проблем під час проведення діалізу, а визначення рівня АКТГ під час діалізу є неінформативним. Тому тестування рівня АКТГ проводиться до або між сеансами гемодіалізу [40].

Вторинна надниркова недостатність у наслідок тривалого прийому глюкокортикоїдів у пацієнтів на гемодіалізі є діагностичною проблемою, оскільки багато захворювань нирок лікують кортикостероїдами, а імуносупресивна терапія після трансплантації нирки часто включає преднізолон [41, 42].

Ситуація ще більше ускладнюється тим, що як глюкокортикоїдна, так і замісна ниркова терапія можуть призводити до аналогічних неспецифічних симптомів, як-от втома та ортостатична гіпотензія. Недіагностована надниркова недостатність може бути небезпечною для життя. Тому дослідження функції НЗ у хворих на гемодіалізі, особливо після терапії глюкокортикоїдами або у пацієнтів з хронічною гіпотензією, є звичайною процедурою [43].

Якщо необхідно підтвердити або виключити недостатність НЗ у пацієнтів на гемодіалізі, наявні дані свідчать про те, що вимірювання рівня ранкового кортизолу в сироватці крові у пацієнтів на гемодіалізі може бути корисним, оскільки значення кортизолу в сироватці крові можна порівняти у таких пацієнтів зі здоровими добровольцями. Сучасні вказівки щодо діагностики надниркової недостатності в цілому свідчать про те, що дуже низькі значення < 80 нмоль/л або значення > 500 нмоль/л вже можуть вважатися достатніми для її діагностики або виключення. У разі рівня кортизолу в сироватці крові < 80 нмоль/л слід провести тест на АКТГ для підтвердження діагнозу надниркової недостатності, щоб мати достатнє обґрунтування для постійного прийому глюкокортикоїдів. Якщо рівень кортизолу в сироватці крові вранці < 500 нмоль/л, у більшості пацієнтів тест на АКТГ слід проводити відповідно до загальних стандартів, тобто переважно вранці через циркадний ритм кортизолу [44].

Статеві гормони при ХНН

Статева дисфункція є поширеним явищем як у чоловіків, так і у жінок із ХНН. Загальні розлади включають еректильну дисфункцію у чоловіків, порушення менструального циклу у жінок, а також зниження лібіді та фертильності в обох статей. Ці аномалії мають переважно органічний характер і пов'язані з уремією, а також іншими супутніми захворюваннями, які часто виникають у пацієнтів з ХНН. Втома та психосоціальні фактори, пов'язані з наявністю хронічного захворювання, також є сприяючими факторами. Порушення в гіпоталамо-гіпофізарно-гонадній системі можуть бути виявлені до необхідності проведення діалізу, але продовжують погіршуватися після початку діалізної терапії. Порушення функції статевих залоз є помітними у чоловіків з уремією, тоді як порушення в гіпоталамо-гіпофізарній осі більш тонкі. Навпаки, центральні порушення більш виражені у жінок з уремією. Успішна

трансплантація є найефективнішим засобом відновлення нормальної статевої функції як у чоловіків, так і у жінок із ХНН [45].

Зв'язок різних стадій ХНН зі статевими гормонами відображено у низці наукових публікацій, однак більшість досліджень у чоловіків із ХНН проводились у літніх пацієнтів або пацієнтів із термінальною стадією ниркової недостатності. Встановлено наявність негативної кореляції між ендogenous тестостероном і ХНН I–V стадій [45]. Це, у свою чергу, свідчило про деякі зміни або порушення профілю чоловічих репродуктивних гормонів. Тобто можна стверджувати, що наявне значне зниження рівня тестостерону зі збільшенням стадій ХНН навіть у молодих чоловіків і чоловіків середнього віку.

Чи є зниження рівня тестостерону результатом деградації уремичних метаболітів, що накопичуються головним чином в яєчках і впливають на клітини Лейдіга в результаті прогресуючої хвороби нирок, чи пригнічення вироблення цАМФ, пов'язаного з пригніченням зв'язування хоріонічного гонадотропіну людини з рецептором лютеїнізуючого гормону в клітинах Лейдіга? Підтверджена точка зору, що ХНН в основному впливає на яєчка через дефект 17-гідроксистероїд-дегідрогенази, про що свідчить зниження співвідношення тестостерон/андростендіон при прогресуючій ХНН та відсутності корекції введенням хоріонічного гонадотропіну. На більш пізніх стадіях ХНН спостерігалось значне підвищення рівня лютеїнізуючого гормону і розвиток картини гіпергонадотропного гіпогонадізму. Це вказує на те, що уремичні метаболіти, вторинні до пізньої стадії ХНН, впливають на яєчка більше, ніж на функцію гіпоталамуса або гіпофіза. З іншого боку, деградація уремичних метаболітів у ділянці гіпоталамуса або гіпофіза відбувається швидше і більш виражено, ніж в яєчках. Встановлено, що гемодіаліз не поліпшує функцію гіпоталамо-гіпофізарної осі [46], однак трансплантація нирки може усунути уремичні пошкодження функції яєчок, що свідчить про те, що кліренс уремичних метаболітів є недостатнім при лікуванні гемодіалізом.

Важливий висновок полягає у тому, що рівень глобуліну, зв'язуючого статеві гормони (ГЗСГ), не змінювався між стадіями ХНН. Це підтверджує точку зору про те, що біодоступний тестостерон також знижується при початковій стадії ХНН. Високий супутній рівень естрадіолу є поширеним явищем у чоловіків із ХНН і супроводжується підвищенням рівня глобуліну, що зв'язує статеві гормони [47]. Однак не можна виключити, що рівень естрадіолу підвищується на різних стадіях ХНН, а потім компенсує ефект зниження тестостерону на рівні глобуліну, що зв'язує статеві гормони.

Аномальні рівні андрогенів є характерним проявом ХНН. Гіпогонадізм (стан, що характеризується низьким рівнем тестостерону) поширений серед чоловіків із ХНН. Серед жінок із ХНН профілі андрогенів нечіткі, хоча у жінок з метаболічним синдромом спостерігається підвищений рівень тестостерону. Деякі дослідження [48] повідомляють про зниження функції нирок із нижчими рівнями тестостерону у чоловіків, тоді як інші не показали відмінностей [49].

У жінок обсерваційне проспективне [49] та рандомізоване дослідження [50] не виявили зв'язку між тестостероном та функцією нирок.

Бувши зв'язаними з ГЗСГ, білком, що бере участь у транспортуванні статевих гормонів, андрогени неактивні. Між тим вільні (незв'язані) андрогени проявляють свою дію в цільових тканинах через зв'язування з андрогенним рецептором. ГЗСГ проспективно асоціювався з кращою функцією нирок і причинно асоціювався з нижчим ризиком ХНН у чоловіків, але не серед жінок [49, 50].

Проведені дослідження засвідчують, що повільніше прогресування ХНН і нижча частота ХНН у молодих жінок порівняно з чоловіками, а також відсутність гендерного захисту після менопаузи свідчать про роль жіночих гормонів [51]. Хоча механізми, відповідальні за захист нирок цими гормонами, головним чином естрогенами, не повністю зрозумілі, це, ймовірно, пов'язано з індукованою вазодилатацією в ниркових судинах, посиленням вироблення оксиду азоту (NO), ослабленням запалення та зменшенням у медіаторах ішемії [52].

Було показано, що естрогени стимулюють вивільнення NO, що призводить до розширення судин. Дефіцит NO може бути пов'язаний із прискоренням ураження нирок через зменшення вазодилатації та ендотеліальної дисфункції. Естроген також знижує синтез реніну та ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) і підвищує синтез ангіотензиногену [53].

Експериментальні дослідження показують, що безперервне застосування естрадіолу може запобігати гломерулосклерозу та альбумінурії [54].

Тривають суперечки щодо впливу статевих гормонів на функцію нирок, а також гендерної залежності ХНН; нижча сприйнятливості жінок може бути пов'язана з відсутністю тестостерону або наявністю естрогену [55]. Було показано, що естроген може впливати на функцію нирок декількома шляхами, включно з поліпшенням метаболізму, селективністю передачі сигналів рецепторів ангіотензину типу 2 (AT2), зниженням окиснювального стресу та диференціальною ренін-ангіотензиною системою [56]. Декілька досліджень повідомляли про антиапоптозну та антифіброзну дію ендogenous естрогенів на нирки [57], що може частково пояснити захисну дію естрогенів на нирки. Естрогени також можуть мати захисну дію на нирки, зменшуючи синтез реніну та АПФ і збільшуючи синтез ангіотензиногену [53]. Крім того, естроген діє як медіатор, знижуючи артеріальний тиск через передачу сигналів рецептору AT2 та ACE2 [56]. Дослідження на тваринах виявили прискорення прогресування гломерулосклерозу внаслідок нестачі естрогену, що призводить до зниження проникності клубочків та ішемічно-реперфузійного пошкодження [57].

ВИСНОВОК

Нирки відіграють надзвичайно важливу роль як у регуляції синтезу і секреції окремих гормонів, так і у складній гормональній взаємодії. Хронічна ниркова недостатність призводить до змін у внутрішньому середовищі, що впливає на синтез і швидкість секреції гормонів, а також викликає зміни впливу гормонів на тканину-мішень. Розвиток і прогресування ниркової недостатності є сер-

йозним медичним станом, пов'язаним із підвищеною захворюваністю, смертністю та, зокрема, проблемою, яка пов'язана з поганими наслідками. Специфічні гормональні, запальні та аліментарно-метаболичні фактори можуть відігравати ключову роль у розвитку та патогенезі ХХН. Розуміння численних факторів, що змінюються при ХНН, особливості гормональної взаємодії можуть надавати важливу інформацію про патогенез захворювання, клінічну оцінку та обґрунтування лікування, наприклад потенційну як немедикаментозну, так і медикаментозну терапію. Як нефрологи, так і ендокринологи, а також лікарі інших спеціальностей повинні знати особливості складних міжгормональних взаємодій, особливості гормонального дисбалансу, що виникає з розвитком хронічної ниркової недостатності, і на цій підставі призначати патогенетично обґрунтоване лікування, здатне усунути гормональний дисбаланс, з одного боку, а з іншого — сприяти гальмуванню прогресування хронічної ниркової недостатності та її проявів.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

References

- Kalantar-Zadeh K, Jafar TH, Nitsch D, Neuen BL, Perkovic V. Chronic kidney disease. *Lancet*. 2021 Aug 28;398(10302):786-802. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00519-5.
- Luyckx VA, Tonelli M, Stanifer JW. The global burden of kidney disease and the sustainable development goals. *Bull World Health Organ*. 2018 Jun 1;96(6):414-422D. doi: 10.2471/BLT.17.206441.
- Levin A, Tonelli M, Bonventre J, et al; ISN Global Kidney Health Summit participants. Global kidney health 2017 and beyond: a roadmap for closing gaps in care, research, and policy. *Lancet*. 2017 Oct 21;390(10105):1888-1917. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30788-2.
- Eckardt KU, Coresh J, Devuyst O, et al. Evolving importance of kidney disease: from subspecialty to global health burden. *Lancet*. 2013 Jul 13;382(9887):158-69. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60439-0.
- Katerenchuk I, Rustamyan S, Talash V, Yarmola T. Hormonal imbalance in patients with chronic renal failure in the pre-dialysis and dialysis periods (part 1). *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2023;19(1):65-71. doi: 10.22141/2224-0721.19.1.2023.1243.
- Schultheiss UT, Steinbrenner I, Nauck M, et al; GCKD investigators. Thyroid function, renal events and mortality in chronic kidney disease patients: the German Chronic Kidney Disease study. *Clin Kidney J*. 2020 Jun 4;14(3):959-968. doi: 10.1093/ckj/sfaa052.
- Pankiv VI, Yuzvenko TYu, Pankiv IV. Type 2 diabetes mellitus and subclinical hypothyroidism: focusing on the role of cholecalciferol. *Problems of Endocrine Pathology*. 2019;68(2):46-51. doi: 10.21856/j-PEP.2019.2.07.
- Xu G, Yan W, Li J. An update for the controversies and hypotheses of regulating nonthyroidal illness syndrome in chronic kidney diseases. *Clin Exp Nephrol*. 2014 Dec;18(6):837-43. doi: 10.1007/s10157-014-0974-1.
- Shakya S, Kumar S, Verma V, Gupta H, Sonkar SK, Atam V. Evaluation of Interactions Between Thyroid Dysfunction in End-Stage Renal Disease Patients: A Cross-Sectional Study. *Cureus*. 2023 Feb 16;15(2):e35088. doi: 10.7759/cureus.35088.
- Al Miraj AK, Rahman M, Faraji AH, Zaher MA, Ullah MA. Thyroid Function Abnormalities in Patients with Chronic Kidney Disease. *Journal of Nephrology Advances*. 2022;1(3):31-34. doi: 10.14302/issn.2574-4488.jna-21-4039.
- Moon S, Kim MJ, Yu JM, Yoo HJ, Park YJ. Subclinical Hypothyroidism and the Risk of Cardiovascular Disease and All-Cause Mortality: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Thyroid*. 2018 Sep;28(9):1101-1110. doi: 10.1089/thy.2017.0414.
- Pashkovska N. Pseudothyroid dysfunction in clinical practice: how to avoid diagnostic errors. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2018;14(4):344-353. doi: 10.22141/2224-0721.14.4.2018.140188.
- Fan J, Yan P, Wang Y, Shen B, Ding F, Liu Y. Prevalence and Clinical Significance of Low T3 Syndrome in Non-Dialysis Patients with Chronic Kidney Disease. *Med Sci Monit*. 2016 Apr 8;22:1171-9. doi: 10.12659/msm.895953.
- Rhee CM, Kim S, Gillen DL, et al. Association of thyroid functional disease with mortality in a national cohort of incident hemodialysis patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Apr;100(4):1386-95. doi: 10.1210/jc.2014-4311.
- Meuwese CL, Carrero JJ. Chronic kidney disease and hypothalamic-pituitary axis dysfunction: the chicken or the egg? *Arch Med Res*. 2013 Nov;44(8):591-600. doi: 10.1016/j.arcmed.2013.10.009.
- Meuwese CL, Gussekloo J, de Craen AJ, Dekker FW, den Elzen WP. Thyroid status and renal function in older persons in the general population. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Aug;99(8):2689-96. doi: 10.1210/jc.2013-3778.
- Chaker L, Sedaghat S, Hoorn EJ, et al. The association of thyroid function and the risk of kidney function decline: a population-based cohort study. *Eur J Endocrinol*. 2016 Dec;175(6):653-660. doi: 10.1530/EJE-16-0537.
- van Hoek I, Daminet S. Interactions between thyroid and kidney function in pathological conditions of these organ systems: a review. *Gen Comp Endocrinol*. 2009 Feb 1;160(3):205-15. doi: 10.1016/j.yggen.2008.12.008.
- Shin DH, Lee MJ, Kim SJ, et al. Preservation of renal function by thyroid hormone replacement therapy in chronic kidney disease patients with subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Aug;97(8):2732-40. doi: 10.1210/jc.2012-1663.
- Reinhardt W, Misch C, Jockenhävel F, Wu SY, Chopra I, Philipp T, Reinwein D, et al. Triiodothyronine (T3) reflects renal graft function after renal transplantation. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1997 May;46(5):563-9. doi: 10.1046/j.1365-2265.1997.1770988.x.
- Russell G, Lightman S. The human stress response. *Nat Rev Endocrinol*. 2019 Sep;15(9):525-534. doi: 10.1038/s41574-019-0228-0.
- Lightman SL, Birnie MT, Conway-Campbell BL. Dynamics of ACTH and Cortisol Secretion and Implications for Disease. *Endocr Rev*. 2020 Jun 1;41(3):bnaa002. doi: 10.1210/endo/bnaa002.
- Schiffer L, Barnard L, Baranowski ES, et al. Human steroid biosynthesis, metabolism and excretion are differentially reflected by serum and urine steroid metabolomes: A comprehensive review. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2019 Nov;194:105439. doi: 10.1016/j.jsmb.2019.105439.
- Hu D, Li J, Zhuang Y, Mao X. Adrenocorticotrophic hormone: An expansion of our current understanding of the treatment for nephrotic syndrome. *Steroids*. 2021 Dec;176:108930. doi: 10.1016/j.steroids.2021.108930.

25. Xu Y, Guan X, Zhou R, Gong R. Melanocortin 5 receptor signaling pathway in health and disease. *Cell Mol Life Sci.* 2020 Oct;77(19):3831-3840. doi: 10.1007/s00018-020-03511-0.
26. Rodríguez-Gutiérrez R, González-González JG, Martínez-Rodríguez A, et al. Adrenal functional reserve in the full spectrum of chronic kidney disease. *Gac Med Mex.* 2021;157(5):502-507. doi: 10.24875/GMM.M21000605.
27. Vitolo E, Santini E, Salvati A, et al. Metabolic and Hormonal Determinants of Glomerular Filtration Rate and Renal Hemodynamics in Severely Obese Individuals. *Obes Facts.* 2016;9(5):310-320. doi: 10.1159/000446965.
28. 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(4):384-91. doi: 10.1159/000443435.
29. Arregger AL, Cardoso EM, Zucchini A, Aguirre EC, Elbert A, Contreras LN. Adrenocortical function in hypotensive patients with end stage renal disease. *Steroids.* 2014 Jun;84:57-63. doi: 10.1016/j.steroids.2014.03.008.
30. El-Farhan N, Rees DA, Evans C. Measuring cortisol in serum, urine and saliva – are our assays good enough? *Ann Clin Biochem.* 2017 May;54(3):308-322. doi: 10.1177/0004563216687335.
31. Barros APT, Lamback EB, Coelho MCA, Neto LV. Limitations of basal cortisol in the diagnosis of Cushing syndrome. *AACE Clin Case Rep.* 2018 Oct 5;5(2):e91-e94. doi: 10.4158/ACCR-2018-0336.
32. Smets P, Meyer E, Maddens B, Daminet S. Cushing's syndrome, glucocorticoids and the kidney. *Gen Comp Endocrinol.* 2010 Oct;169(1):1-10. doi: 10.1016/j.yggen.2010.07.004.
33. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int.* 2021 Oct;100(4S):S1-S276. doi: 10.1016/j.kint.2021.05.021.
34. Haentjens P, De Meirleir L, Abs R, Verhelst J, Poppe K, Velkeniers B. Glomerular filtration rate in patients with Cushing's disease: a matched case-control study. *Eur J Endocrinol.* 2005 Dec;153(6):819-29. doi: 10.1530/eje.1.02040.
35. Kim JH, Kim JY, Kim HW, et al. Effect of Steroid Replacement on Long-Term Kidney Function in Patients with Adrenal Insufficiency. *Endocr Pract.* 2022 Apr;28(4):384-390. doi: 10.1016/j.eprac.2021.12.015.
36. Asao T, Oki K, Yoneda M, Tanaka J, Kohno N. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity is associated with the prevalence of chronic kidney disease in diabetic patients. *Endocr J.* 2016;63(2):119-26. doi: 10.1507/endocrj.EJ15-0360.
37. Kumari M, Shipley M, Stafford M, Kivimaki M. Association of diurnal patterns in salivary cortisol with all-cause and cardiovascular mortality: findings from the Whitehall II study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 May;96(5):1478-85. doi: 10.1210/jc.2010-2137.
38. Crawford AA, Bankier S, Altmaier E, et al.; CORtisol NETWORK (CORNET) consortium. Variation in the SERPINA6/SERPINA1 locus alters morning plasma cortisol, hepatic corticosteroid binding globulin expression, gene expression in peripheral tissues, and risk of cardiovascular disease. *J Hum Genet.* 2021 Jun;66(6):625-636. doi: 10.1038/s10038-020-00895-6.
39. Sbardella E, Minnetti M, D'Aluisio D, et al. Cardiovascular features of possible autonomous cortisol secretion in patients with adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol.* 2018 May;178(5):501-511. doi: 10.1530/EJE-17-0986.
40. Brotzer L, Nickler M, Kim MJ, Mueller B, Blum CA. Adrenal function testing in dialysis patients - a review of the literature. *BMC Nephrol.* 2021 Nov 1;22(1):360. doi: 10.1186/s12882-021-02541-5.
41. Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic Kidney Disease. *Lancet.* 2017 Mar 25;389(10075):1238-1252. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32064-5.
42. Valentin A, Borresen SW, Rix M, Elung-Jensen T, Sørensen SS, Feldt-Rasmussen U. Adrenal insufficiency in kidney transplant patients during low-dose prednisolone therapy: a cross-sectional case-control study. *Nephrol Dial Transplant.* 2020 Dec 4;35(12):2191-2197. doi: 10.1093/ndt/gfz180.
43. Dineen R, Thompson CJ, Sherlock M. Adrenal crisis: prevention and management in adult patients. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2019 Jun 13;10:2042018819848218. doi: 10.1177/2042018819848218.
44. Bancos I, Hahner S, Tomlinson J, Arlt W. Diagnosis and management of adrenal insufficiency. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015 Mar;3(3):216-26. doi: 10.1016/S2213-8587(14)70142-1.
45. Palmer BF, Clegg DJ. Gonadal dysfunction in chronic kidney disease. *Rev Endocr Metab Disord.* 2017 Mar;18(1):117-130. doi: 10.1007/s11154-016-9385-9.
46. Hamdi SM, Walschaerts M, Bujan L, Rostaing L, Kamar N. A prospective study in male recipients of kidney transplantation reveals divergent patterns for inhibin B and testosterone secretions. *Basic Clin Androl.* 2014 Jun 16;24:11. doi: 10.1186/2051-4190-24-11.
47. Yi S, Selvin E, Rohrmann S, et al. Endogenous sex steroid hormones and measures of chronic kidney disease (CKD) in a nationally representative sample of men. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009 Aug;71(2):246-52. doi: 10.1111/j.1365-2265.2008.03455.x.
48. Amiri M, Ramezani Tehrani F, Rahmati M, et al. Low serum testosterone levels and the incidence of chronic kidney disease among male adults: A prospective population-based study. *Andrology.* 2020 May;8(3):575-582. doi: 10.1111/andr.12728.
49. Kim C, Ricardo AC, Boyko EJ, et al; Diabetes Prevention Program Research Group. Sex Hormones and Measures of Kidney Function in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019 Apr 1;104(4):1171-1180. doi: 10.1210/jc.2018-01495.
50. Zhao JV, Schooling CM. The role of testosterone in chronic kidney disease and kidney function in men and women: a bi-directional Mendelian randomization study in the UK Biobank. *BMC Med.* 2020 Jun 4;18(1):122. doi: 10.1186/s12916-020-01594-x.
51. Kummer S, von Gersdorff G, Kemper MJ, Oh J. The influence of gender and sexual hormones on incidence and outcome of chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 2012 Aug;27(8):1213-9. doi: 10.1007/s00467-011-1963-1.
52. Baylis C. Nitric oxide deficiency in chronic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2008 Jan;294(1):F1-9. doi: 10.1152/ajprenal.00424.2007.
53. Cobo G, Hecking M, Port FK, et al. Sex and gender differences in chronic kidney disease: progression to end-stage renal disease and haemodialysis. *Clin Sci (Lond).* 2016 Jul 1;130(14):1147-63. doi: 10.1042/CS20160047.
54. Catanuto P, Doublier S, Lupia E, et al. 17 beta-estradiol and tamoxifen upregulate estrogen receptor beta expression and control podocyte signaling pathways in a model of type 2 diabetes. *Kidney Int.* 2009 Jun;75(11):1194-1201. doi: 10.1038/ki.2009.69.
55. Reckelhoff JF, Samson WK. Sex and gender differences in cardiovascular, renal and metabolic diseases. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2015 Nov 1;309(9):R1057-9. doi: 10.1152/

ajpregu.00417.2015.

56. Park YJ, Kim JM. *Klotho and Postmenopausal Hormone Replacement Therapy in Women with Chronic Kidney Disease. J Menopausal Med.* 2018 Aug;24(2):75-80. doi: 10.6118/jmm.2018.24.2.75.

57. Hutchens MP, Fujiyoshi T, Komers R, Herson PS, Anderson S. *Estrogen protects renal endothelial barrier function from isch-*

emia-reperfusion in vitro and in vivo. Am J Physiol Renal Physiol. 2012 Aug 1;303(3):F377-85. doi: 10.1152/ajprenal.00354.2011.

Отримано/Received 03.02.2023

Рецензовано/Revised 07.04.2023

Прийнято до друку/Accepted 02.05.2023 ■

Information about authors

Katerenchuk Ivan, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Internal Medicine № 2, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: ikaterenchuk@ukr.net; phone: +380(95) 581-60-09, +380 (67) 913-29-87; <https://orcid.org/0000-0003-3765-4895>

Rustamian Satielik, MD, PhD, Assistant at the Department of Internal Medicine № 2, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: medredactor@i.ua; <https://orcid.org/0000-0003-4348-6365>

Talash Viktoriia, MD, PhD, Assistant at the Department of Internal Medicine № 2, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: medredactor@i.ua; <https://orcid.org/0000-0002-5700-557X>

Yarmola Tetiana, MD, PhD, Associate Professor at the Department of Internal Medicine № 2, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: medredactor@i.ua; <https://orcid.org/0000-0002-7428-0223>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

I.P. Katerenchuk, S.T. Rustamyan, V.V. Talash, T.I. Yarmola
Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine

Hormonal imbalance in patients with chronic kidney disease in the pre-dialysis and dialysis periods (part 2)

Abstract. In the previous article, we presented the results of literature review showing the changes in hormone concentrations (parathyroid hormone, insulin, growth factor, prolactin) in patients with chronic renal failure (CRF) at the pre-dialysis and dialysis stages, described pathological relationships between renal failure and serum hormones concentrations, as well as changes in their biological effects. In this article, that continues the general topic, we provide the results of literature review that shows changes in serum concentrations of thyroid, adrenal, sex hormones and the features of the functioning of hypothalamus-pituitary-peripheral glands axis in patients with CRF. The presence of close pathogenic interactions of renal functional condition with hormonal activity of the thyroid gland was evaluated, as well as the ability of thyroid gland to influence the CRF progression both during pre-dialysis and dialysis stages of CRF. Most patients with CRF have low serum triiodothyronine and thyroxine levels. It means that CRF is a pathological condition associated with thyroid hypofunction that progressively worsening as glomerular filtration rate decreases. For patients receiving dialysis treatment, hypothyroidism is associated with higher mortality. Secondary adrenal insufficiency is usually progresses in patients on renal replacement therapy. Non-diagnosed chronic adrenal failure may be life-threatening that's why the

analysis of adrenal function is especially actual for patients on both pre-dialysis and dialysis stages of CRF. Secondary adrenal insufficiency caused by long-lasting treatment with corticoids is a diagnostic problem for patients on dialysis treatment, because many nephrological diseases are treated by corticoids, and immunosuppressive therapy protocols used after the kidney transplantation are usually include prednisone. As the endocrine dysfunction progresses in patients with CRF, sexual dysfunction develops due to sex hormone imbalance. Abnormal androgen concentration is a typical finding in CRF. A negative correlation was found between endogenic testosterone concentration and CRF stages I–V that indicated an abnormal profile of male sex hormones. There are gender-specific features of the development and progression of clinical symptoms of hormonal imbalance. The number of experimental studies show that continuous estradiol treatment may prevent the development of glomerulosclerosis. The results of clinical trials concluded that lower CRF progression and the lower incidence of CRF observed in young females compared to males, as well as the absence of gender protection in post-menopausal period, shows the important role of female sex hormones.

Keywords: chronic kidney disease; thyroid gland; thyroxine; cortisol; sex hormones; review