

УДК 616.61-008.64:616.43.08

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.19.1.2023.1243>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 1)

For citation: Міжнародний ендокринологічний журнал. 2023;19(1):65-71. doi: 10.22141/2224-0721.19.1.2023.1243

**Резюме.** В оглядовій статті проведено аналіз літературних джерел, у яких висвітлено зміни концентрації окремих гормонів (паратиреоїдного гормону, інсуліну, гормону росту, пролактину) у пацієнтів з хронічною нирковою недостатністю (ХНН) у додіалізний та діалізний періоди. Розкриті патогенетичні взаємозв'язки між порушеннями функцій нирок та концентрацією гормонів у крові і змінами їх біологічних ефектів. Паратиреоїдний гормон (ПТГ) розглядається як «уремічний токсин», оскільки його концентрація в крові починає зростати при зниженні швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) менше ніж 50 мл/хв. Усі стадії хронічної хвороби нирок (ХХН) супроводжуються порушенням кальцій-фосфорного обміну. Тривалий надлишок ПТГ призводить до втрати кісткової маси та розвитку вторинного гіперпаратиреозу, який є частим ускладненням при пізніх стадіях ХНН та у пацієнтів на діалізі. При ХНН підвищення концентрації інсуліну зумовлене зниженням ШКФ та екскреції інсуліну в проксимальних канальцях нирок, а також порушенням метаболізму інсуліну, що призводить до подовження періоду напіврозпаду інсуліну. Тривала діалізна терапія усуває фактори, що знижують деградацію інсуліну позанирковими тканинами, що підвищує чутливість тканин до його впливу. В експериментальних і клінічних дослідженнях показано, що надлишок гормону росту може несприятливо впливати на функціональний стан нирок, включно з клубочковою гіперфільтрацією та розвитком гломерулосклерозу. При призначенні рекомбінантного людського інсуліноподібного фактора росту слід брати до уваги можливість його несприятливого впливу на функціональний стан нирок. Рівень пролактину підвищується при ХХН у результаті зниженого кліренсу та підвищеної секреції. Гіперпролактинемія проявляється галактореєю та гіпогонадизмом. Терапія діалізом не нормалізує підвищену концентрацію пролактину. Відзначено сучасні можливості патогенетичної корекції ендокринного дисбалансу у пацієнтів з ХНН. Аргументовано доведено, що нирки відіграють важливу роль у регуляції рівня гормонів у крові, а ендокринні розлади є однією з найважливіших складових уремічного синдрому, який потребує подальшого вивчення, вдосконалення терапії і профілактики гормональних порушень у додіалізній та діалізній стадії ХХН.

**Ключові слова:** огляд; хронічна ниркова недостатність; діаліз; паратиреоїдний гормон; інсулін; гормон росту; пролактин

Хронічна хвороба нирок (ХХН) є важливою проблемою охорони здоров'я, оскільки вона вражає приблизно 9–12 % населення світу [1]. Високу та зростаючу поширеність серед населення ХХН має головним чином через те, що основними її причинами є значно поширені цукровий діабет (ЦД) та артеріальна гіпертензія (АГ). ХХН притаманна підвищена смертність від серцево-судинних захворювань, через які щорічно у світі помирає

від 5 до 10 мільйонів людей [2].

Пацієнти, які лікуються діалізними методами (гемато-перитонеальним діалізом), кваліфікуються як хворі на ХХН VD стадії. Чисельність популяції хворих, які отримують лікування методами ниркової замісної терапії, зростає швидше, ніж чисельність населення світу загалом [3].

Зміни нормальної функції нирок при ХХН впли-



© 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, професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 2, Полтавський державний медичний університет, вул. Шевченка, 23, м. Полтава, 36011, Україна; e-mail: [ikaterenchuk@ukr.net](mailto:ikaterenchuk@ukr.net); тел.: +380 (95) 581 60 09, +380 (67) 913 29 87

For correspondence: Ivan Katerenchuk, Professor, Head of the Department of Internal Medicine 2, Poltava State Medical University, Shevchenko st., 23, Poltava, 36011, Ukraine; e-mail: [ikaterenchuk@ukr.net](mailto: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.

вають на метаболічну екскрецію багатьох гормонів, а пацієнти з хронічною хворобою нирок/термінальною стадією ниркової недостатності (ТНН) мають численні ендокринні розлади, які можуть прогресувати. Ендокринний дисбаланс при ХХН через зниження функції нирок значно впливає на якість життя пацієнтів. Порушення функцій окремих ендокринних залоз реалізуються у формуванні профілю конкретного пацієнта, причому зміни можуть відбуватися як в до-, так і в діалізний період, що визначає необхідність аналізувати гормональний статус у різні періоди ХХН.

## Паратиреоїдний гормон (паратгормон, ПТГ) при ХНН

ПТГ — поліпептидний білок, виділяється прищитоподібними залозами (ПЩЗ) і відіграє визначальну роль у гомеостазі кальцію та фосфату шляхом впливу на кісткову тканину, ниркові каналці та шлунково-кишковий тракт. При ХХН спостерігається порушення ниркового синтезу вітаміну D, за якого ПТГ сприяє активації ферменту 1-альфа-гідроксилази для гідроксилювання 25-гідроксивітаміну D до 1,25-гідроксивітаміну D. Згодом подальший дефіцит вітаміну D призводить до зниження шлунково-кишкового всмоктування кальцію, позитивного зворотного зв'язку з ПЩЗ, гіперплазії ПЩЗ і вторинного гіперпаратиреозу (ВГП) [4].

Встановлено, що дефіцит вітаміну D асоціюється як з цукровим діабетом 2-го типу, так і з аутоімунними розладами щитоподібної залози (ЩЗ). У популяції пацієнтів із ЦД 2-го типу та субклінічним гіпотиреозом зі значною поширеністю дефіциту/недостатності вітаміну D показано, що зазначені розлади пов'язані із субклінічним гіпотиреозом [5].

ПТГ розглядають як уремичний токсин, оскільки його концентрація в сироватці крові зростає за умов зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) менше ніж 50 мл/хв. Тривала гіперпродукція ПТГ призводить до втрати кісткової маси та екстраскелетних кальцифікацій, насамперед у серцево-судинній системі [6]. Надмірна затримка фосфору внаслідок його зниженого виділення через нирки починається вже на третій стадії ХХН, коли зменшується активна маса ниркової паренхіми, що призводить до зниження продукції активної форми вітаміну D (кальцитріол) і порушення всмоктування кальцію зі шлунково-кишкового тракту. Унаслідок зазначених змін відбувається зниження концентрації іонізованого кальцію та збільшення екскреції ПТГ, а надлишок ПТГ призводить до розвитку ВГП з мобілізацією іонів кальцію та фосфору з кісткової тканини [7].

Ці розлади посилюються резистентністю на рівні рецепторів кальцію та вітаміну D, а також надмірною кількістю факторів, що стримують вироблення активного вітаміну D [8]. Практично усі стадії ХХН супроводжуються порушенням кальцій-фосфорного балансу, а тяжкий ВГП є частим ускладненням при пізніх стадіях ХХН та у хворих на діалізі. На четвертій стадії ХХН часто спостерігаються гіпокальціємія, гіперфосфатемія, зниження концентрації вітаміну D і приблизно 4-кратне

підвищення концентрації ПТГ. На п'ятій стадії ХХН концентрація ПТГ значно зростає [9].

На пізніх стадіях ХХН ПТГ не в змозі забезпечити ниркову екскрецію фосфату, а результатом ХХН і ВГП є гіпокальціємія, гіперфосфатемія та низький рівень вітаміну D [10].

Кальційчутливий рецептор (CaSR) є основним фізіологічним регулятором секреції ПТГ, тому його активація кальцієм швидко пригнічує рівень ПТГ. Іншим важливим учасником регуляції мінерального обміну є рецептор вітаміну D, який перебуває під впливом вітаміну D і впливає на всмоктування кальцію і фосфату в кишечнику, експресію гена ПТГ і мобілізацію кальцію в кістках. Рівень фосфату в сироватці крові впливає на вироблення фактора росту фібробластів 23, фосфатоніну, який модулює реабсорбцію фосфату в сироватці крові, синтез ПТГ і вироблення вітаміну D.

Пацієнти з ВГП мають підвищений ризик розвитку серцево-судинних проблем і захворювань кісток. Сучасні настанови рекомендують розпочинати скринінг і лікування ВГП у всіх пацієнтів із ХХН вже на третій стадії (розрахункова ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>) [11, 12]. Використання ПТГ як єдиного маркера ХХН може вводити в оману за певних умов, і з цієї причини лікарям необхідно обережно інтерпретувати значення ПТГ. У пацієнтів, у яких немає попередньої медичної документації, життєво важливо брати до уваги їх клінічну картину, точну інтерпретацію аналізу сечі та мікроскопії сечі, а також значення ПТГ під час прийняття початкових рішень щодо лікування [11]. Точне визначення концентрації в крові ПТГ має вирішальне значення для прийняття терапевтичних рішень у пацієнтів із хронічною нирковою недостатністю — розладом мінералів і кісток (ХНН-РМК). Аналіз ПТГ другого покоління, який часто називають аналізом інтактного ПТГ, є поточним стандартом і найбільш доступним аналізом у клінічній практиці. Проте аналізи інтактного ПТГ вимірюють як повнорозмірний біологічно активний ПТГ, так і гетерогенні фрагменти ПТГ у кровообігу, забезпечуючи сумнівну цінність вимірювання ПТГ у пацієнтів із ХНН-РМК [13].

З 1990-х років удосконалення лікування за допомогою аналогів вітаміну D, фосфатзв'язуючих речовин і кальційміметичних препаратів розширило можливості лікування пацієнтів із ВГП, але деяким пацієнтам все ще потрібна паратиреоїдектомія для пом'якшення наслідків цього складного захворювання [14].

Сучасні терапевтичні підходи складаються з контролю споживання фосфатів за допомогою дієти або фосфатзв'язуючих речовин, призначення вітаміну D з активацією рецептора вітаміну D і кальційміметичних засобів, які активують кальційчутливий рецептор. Нещодавно новий пептид тривалої дії (етелькальцетид), що належить до класу кальційміметиків, був схвалений для внутрішньовенного застосування пацієнтам із ВГП, які перебувають на гемодіалізі. Етелькальцетид зв'язується безпосередньо з кальційчутливим рецептором за допомогою сульфідного зв'язку, пригнічуючи вироблення та секрецію ПТГ. Етелькальцетид у пацієнтів із ВГП, які перебували на гемодіалізі, був ефективнішим,

ніж плацебо та цинакальцет, зі зниженням рівня ПТГ на > 30 % у 76 % пацієнтів, які отримували етелькальцетид, порівняно з 10 % у групі плацебо. Особливу увагу приділено безпеці препарату; найпоширенішим побічним ефектом було безсимптомне зниження рівня кальцію в крові, подібне до цинакальцету, тоді як шлунково-кишкові симптоми спостерігалися рідше. Цей багатонадійний новий препарат, доступний для кращого контролю ВГП, разом із препаратами, які вже використовуються, оптимізує лікування для нормалізації біохімічних параметрів [15].

## Інсулін при ХНН

Інсулін — це гормон, який діє не лише на найбільш відомі органи, що реагують на інсулін (печінка, жирова тканина та скелетні м'язи), але й на нирки. Крім того, нирки відіграють основну роль у виведенні інсуліну та можуть впливати на рівень інсуліну в плазмі. У той час як його основна дія в основному пов'язана з гомеостазом глюкози, включно з модуляцією глюконеогенезу та ліполізу, у нирках ефекти інсуліну та інсулінорезистентність (ІР) змінюються залежно від того, чи знаходиться мішень у клубочках чи канальцях. Зокрема, якщо в клубочкових подоцитах інсулін сприяє поглинанню глюкози, беручи участь у проникності бар'єра, то в канальцях він сприяє реабсорбції глюкози та регуляції глюконеогенезу, а також відіграє важливу роль у гомеостазі натрію.

Важливо, що інсулін втручається в реабсорбцію альбуміну на канальцевому рівні. Крім того, ІР асоціюється з мікроальбумінурією навіть при нормоглікемії і тому може бути наявною незалежно від діагнозу ЦД. Ці результати підтверджують внесок нирок у розвиток ЦД та підкреслюють динаміку інсуліну та альбуміну до та незалежно від його розвитку [16]. У багатьох хворих на ХНН спостерігаються порушення балансу вуглеводів. Гіперінсулінемія та ІР виникають досить рано, хоча концентрації глюкози зазвичай нормальні. Підвищення концентрації інсуліну при ХНН зумовлене погіршенням клубочкової фільтрації та екскреції інсуліну в проксимальних канальцях, а також порушенням метаболізму інсуліну в клітинах проксимальних канальців, що призводить до подовження періоду напіврозпаду інсуліну. Тубулярна секреція збільшується разом із зниженням ШКФ, і тому лише при приблизно 15–20 мл/хв ШКФ значно знижується [16].

З огляду на уремію, ВГП та порушення ендокринної активності жирової тканини (гіперлептинемія) у пацієнтів із ХНН спостерігається підвищена екскреція інсуліну острівцями підшлункової залози, що пояснюється ІР [17]. Документально підтверджено, що ІР не залежить від стадії ниркової недостатності [18]. Тривала діалізна терапія, ймовірно, усуває фактори, які знижують деградацію інсуліну позанирковими тканинами, що підвищує чутливість тканин до його впливу. Дослідження А. Tuzcu et al. вказали на поліпшення резистентності до інсуліну лише при гемодіалізі на відміну від перитонального діалізу [19]. Терапія гемодіалізом може пришвидшити метаболічний кліренс інсуліну [20]. Нирки відіграють основну роль у деградації інсуліну, що

виділяється в кров, але вони також неймовірно чутливі до дії інсуліну в усьому нефроні [21].

Важлива роль інсуліну у функціонуванні нирок додатково підтверджується підвищеною поширеністю ХХН у пацієнтів із ЦД 2-го типу та неалкогольною жировою хворобою печінки [22–24].

Відомо, що інсулін впливає на канальцеву реабсорбцію глюкози [25]. Крім того, гіперінсулінемія, спричинена гіперсекрецією підшлункової залози та/або порушенням печінкового кліренсу інсуліну, може пояснити зміни в ШКФ та посилення ниркового глюконеогенезу, що, у свою чергу, спричиняє відкладення жиру в печінці та, як прямий наслідок, може призвести до дисглікемії [26, 27].

Тіазолідиндіони (ТЗД) — це клас пероральних антидіабетичних препаратів, які підвищують чутливість до інсуліну шляхом дії на рецептори, активовані пероксисомним проліфератором (PPAR $\gamma$ ). Вплив ТЗД на функцію нирок був раніше описаний на моделях мишей. Водночас було продемонстровано, що лікування ТЗД поліпшує чутливість до інсуліну у пацієнтів із ЦД 2-го типу та зменшує альбумінурію. Останній ефект, ймовірно, опосередкований одночасним підвищенням концентрації адипонектину в сироватці крові [28]. Ці результати були підтверджені метааналізом 15 подвійних сліпих рандомізованих клінічних випробувань [28] і в нещодавньому великому дослідженні за участю пацієнтів з ЦД [29].

Іншим цікавим класом гіпоглікемічних препаратів із позитивним ефектом для нирок є інгібітори натрій-глюкозного котранспортеру 2-го типу (іНГКТ2), які пригнічують реабсорбцію глюкози та натрію в проксимальних канальцях [30]. Ці препарати мають ренопротекторний ефект у пацієнтів із ЦД 2-го типу [31] незалежно від контролю глікемії [32]. Нирковий захисний ефект також можна пояснити зміненою гемодинамікою, зменшенням запалення та фіброзу, а крім того, контрольованим артеріальним тиском і втратою маси тіла [33]. У шурів, які отримували іНГКТ2, поліпшення глікемії супроводжувалося зниженням рівня інсуліну та ліпідів [34]. Крім того, ефекти іНГКТ2 пов'язані з підвищенням чутливості до інсуліну та зниженням альбумінурії [31].

К. Jaikumkao et al. відзначили, що на тваринній моделі ожиріння, спричиненого дієтою, з ІР та порушенням функції нирок лікування дапагліфлозином привело до поліпшення ІР, функції нирок та сигналізації ниркового інсуліну [35].

Тепер зрозуміло, що нирки є не просто мішенню дії інсуліну, але інсулін, точніше ІР також здатна викликати ХХН навіть за відсутності ЦД. ІР асоціюється зі збільшенням частоти ХХН і швидким зниженням функції нирок.

## Гормон росту (ГР) при ХНН

Гормон росту та його медіатор — інсуліноподібний фактор росту-1 (ІФР-1) мають різний вплив на нирки. ГР може діяти або безпосередньо на нирки, або через циркулюючий чи синтезований паракринним фактором ІФР-1. Система ГР/ІФР-1 регулює гломерулярну

гемодинаміку, нирковий глюконеогенез, тубулярну обробку натрію та води, фосфату та кальцію, а також нирковий синтез вітаміну D. Встановлено, що ГР безпосередньо посилює нирковий глюконеогенез у клітинах проксимальних каналців. При надлишку ГР він може безпосередньо індукувати гломерулосклероз та пошкодження подоцитів, які характеризуються їх гіпертрофією, апоптозом, дедиференціацією та/або перехресним зшиванням базальної мембрани, що призводить до підвищення проникності подоцитів для альбуміну та відшарування від базальної мембрани клубочків. Навпаки, надлишок ІФР-1 призводить лише до гіпертрофії каналців. Нирки пацієнтів із ХХН захищені від потенційно негативного впливу на клубочки, ймовірно, через нечутливість нирок до ГР, пов'язану з ХХН, та/або значно нижчу експозицію ГР у нирках [36].

Дослідження на тваринах і спостереження за пацієнтами з акромегалією демонструють, що надлишок ГР може мати шкідливий вплив на стан нирок, включно з клубочковою гіперфільтрацією, гіпертрофією нирок і гломерулосклерозом. Крім того, вважається, що підвищений рівень ГР у пацієнтів із погано контрольованим ЦД 1-го типу викликає пошкодження подоцитів і таким чином сприяє розвитку діабетичної нефропатії [37].

Висловлювалося занепокоєння, що у дітей, які лікуються від низького зросту не через захворювання нирок і отримують тривале лікування препаратами ГР, може у довгостроковій перспективі розвинути ХХН. У нещодавньому великому проспективному дослідженні оцінювали ШКФ, артеріальний тиск і мікроальбумінурію (МАУ) через 6 місяців, 2 роки та 5 років після припинення лікування рекомбінантним ГР у дорослих, які народилися замалими для гестаційного віку [38]. Значне зниження ШКФ відмічалось лише через 6 місяців. Середні значення артеріального тиску та альбумінурії не відрізнялися у пацієнтів, які отримували попередню терапію рекомбінантним ГР, порівняно зі здоровими контрольними особами, які народилися з малим зростом, протягом періоду спостереження. Це підтверджує попередні клінічні дослідження та аналізи реєстрів щодо ниркового профілю безпеки лікування рекомбінантним ГР дітей з низьким зростом нениркового походження [39].

У пацієнтів з акромегалією виявляють клубочкову гіперфільтрацію, що характеризується приблизно 15% збільшенням ШКФ порівняно зі здоровими суб'єктами. Цей процес є оборотним у більшості, але не в усіх пацієнтів після хірургічного видалення аденоми гіпофіза [40]. Вважається, що стійка клубочкова гіперфільтрація сприяє розвитку альбумінурії у пацієнтів з акромегалією, які перенесли відстрочену операцію [41]. У дослідженні R. Baldelli МАУ зареєстрована у 55 % пацієнтів з акромегалією та була пов'язана з гіпертензією, порушенням толерантності до глюкози та ЦД [42].

Рекомбінантний ГР людини широко використовується для лікування низького зросту у дітей, у тому числі з ХХН. Затримка росту може зберігатися після трансплантації нирки внаслідок використання стероїдів, зниження функції нирок і порушення осі ГР — ІФР-1. Най-

більшу користь від трансплантації отримують діти до шести років, демонструючи прискорення лінійного росту. Досліджуються нові способи лікування, спрямовані на резистентність до ГР, за допомогою рекомбінантного людського ІФР-1, рекомбінантного людського ІФР ВР3 (rhIGFBP3), які можуть виявитися більш ефективними в лікуванні затримки росту при ХХН.

Концентрація ГР надмірно зростає після внутрішньовенного введення аргініну. На відміну від здорових людей у пацієнтів із ХХН спостерігалось підвищення концентрації ГР після стимуляційної терапії препаратами гормону росту [43]. У дорослих введення аналога ГР генерує приріст м'язової маси і може бути відповідним лікуванням білкової втрати енергії. Після початку діалізної терапії концентрація ГР знижується, а лікування гемодіалізом призводить до підвищення активності ІФР-1, ймовірно, через виведення з кровообігу низькомолекулярних інгібіторів. Після трансплантації нирки досягається нормалізація метаболізму ГР [42].

## Пролактин при ХХН

Пролактин — це білок, який виробляється лактотрофними клітинами передньої частки гіпофіза. При ХХН змінюється як кліренс, так і вироблення пролактину. Гіперпролактинемія є поширеним ендокринним розладом у пацієнтів з нирковою недостатністю. У випадках, коли у пацієнтів спостерігається галакторея, головний біль та/або порушення зору, клініцисти повинні бути обережними щодо можливості пухлини гіпофіза, що секретує пролактин [44]. Гіперпролактинемія діагностується у пацієнтів з нирковою недостатністю [45]. Уміст пролактину збільшується при втраті функції нирок і пов'язаний із серцево-судинними наслідками як у популяції з нормальною функцією нирок, так і в популяції з ХХН [46]. Підвищений рівень пролактину пов'язаний із зниженням рівня гемоглобіну, альбуміну та збільшенням частоти серцево-судинних подій [47].

Високі рівні пролактину в сироватці пов'язані з прогресуванням ХХН, запаленням і погіршенням функції нюху. Пацієнти з ХХН мають широкий спектр порушень нюху, як-от розрізнення запахів, ідентифікація та поріг виявлення. Хронічний запальний статус при ХХН пошкоджує нюховий епітелій, що призводить до зниження відчуття запахів. Крім того, зниження когнітивних функцій погіршує здатність диференціювати запахи. Неясно, чи перитонеальний діаліз і гемодіаліз поліпшують нюховий дефіцит, але трансплантація нирки має сильний позитивний ефект [48].

Рівень пролактину підвищується при ХХН у результаті зниженого кліренсу та підвищеної секреції. Гіперпролактинемія проявляється галактореєю та гіпогонадізмом. З розвитком термінальної ниркової недостатності погіршується функція статевих залоз. Підвищення сироваткового пролактину пов'язане зі зниженням ШКФ. Основною причиною підвищення рівня пролактину у сироватці є зниження дофамінергічного пригнічення вивільнення пролактину з гіпофіза з подальшим зниженням вивільнення лютеїнізуючого гормону. Пролактин розглядається як уремичний

токсин, що призводить до втрати лібідо, проблем з ерекцією і безпліддя. У чоловіків це може викликати гінекомастію та галакторею, а у жінок — порушення менструального циклу (аменорея або олігоменорея) та галакторею [49]. Лікування гіперпролактинемії здійснюється за допомогою агоністів дофаміну [50]. Терапія діалізом не нормалізує рівень пролактинемії. Це пояснюється тим, що діалізна терапія зазвичай не сприяє ефективному видаленню молекул середнього розміру, таких як пролактин. Навіть при частому гемодіалізі (6 або більше разів на тиждень) зниження пролактинемії не спостерігалось, як було продемонстровано в дослідженні за участю 177 пацієнтів, які перебували на щоденному діалізі, і 60 — на нічному гемодіалізі [51].

Капілярна гемодіалізація з високим потоком поліпшує кліренс молекул до 25 kDa, іноді до 50 kDa, що приводить до зниження пролактинемії. Однак було доведено, що через кілька годин після сеансу гемодіалізу рівень пролактину повертався до показників, які відзначалися до гемодіалізу [59].

## Висновки

Нирки відіграють важливу роль у гормональному регулюванні. Ендокринні розлади — одні із найважливіших елементів уремічного синдрому, який недооцінюють і не повністю досліджують. Патогенетичні зв'язки дуже складні і не завжди очевидні. Знання про гормональні порушення та їх механізми при уремічному синдромі недостатньо поширені серед лікарів-ендокринологів. Діагностика через складність розладів і залежність результатів від застосовуваних тестів утруднена. При ХНН, крім розглянутих порушень, існують також комплексні порушення в частині, пов'язаній з функціями щитоподібної залози, надниркових, статевих залоз, гіпоталамуса і гіпофіза. Аналіз цих змін буде викладено у другій частині огляду.

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

## References

- Cockwell P, Fisher LA. The global burden of chronic kidney disease. *Lancet*. 2020;395(10225):662-664. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32977-0.
- Xie Y, Bowe B, Mokdad AH, et al. Analysis of the Global Burden of Disease study highlights the global, regional, and national trends of chronic kidney disease epidemiology from 1990 to 2016. *Kidney Int*. 2018 Sep;94(3):567-581. doi: 10.1016/j.kint.2018.04.011.
- Thurlow JS, Joshi M, Yan G, et al. Global Epidemiology of End-Stage Kidney Disease and Disparities in Kidney Replacement Therapy. *Am J Nephrol*. 2021;52(2):98-107. doi: 10.1159/000514550.
- Metzger M, Houillier P, Gauci C, et al; NephroTest Study Group. Relation between circulating levels of 25(OH) vitamin D and parathyroid hormone in chronic kidney disease: quest for a threshold. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Jul;98(7):2922-8. doi: 10.1210/jc.2013-1294.
- 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.
- Fujii H. Association between Parathyroid Hormone and Cardiovascular Disease. *Ther Apher Dial*. 2018 Jun;22(3):236-241. doi: 10.1111/1744-9987.12679.
- Li D, Zhang L, Zuo L, Jin CG, Li WG, Chen JB. Association of CKD-MBD Markers with All-Cause Mortality in Prevalent Hemodialysis Patients: A Cohort Study in Beijing. *PLoS One*. 2017 Jan 3;12(1):e0168537. doi: 10.1371/journal.pone.0168537.
- Negri AL, Brandenburg VM. Calcitriol resistance in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Int Urol Nephrol*. 2014 Jun;46(6):1145-51. doi: 10.1007/s11255-013-0637-2.
- Graves CE, Hwang R, McManus CM, Lee JA, Kuo JH. The effect of chronic kidney disease on intraoperative parathyroid hormone: A linear mixed model analysis. *Surgery*. 2021 May;169(5):1152-1157. doi: 10.1016/j.surg.2020.11.031.
- Chan S, Au K, Francis RS, Mudge DW, Johnson DW, Pillans PI. Phosphate binders in patients with chronic kidney disease. *Aust Prescr*. 2017 Feb;40(1):10-14. doi: 10.18773/austprescr.2017.002.
- Nwosu IF, Ibeson CE, Olawoye A, et al. Interpretation of Parathyroid Hormone Levels in Renal Impairment. *Cureus*. 2022 Jun 10;14(6):e25819. doi: 10.7759/cureus.25819.
- Miedziaszczyk M, Idasiak-Piechocka I, Wiśniewski OW, Lacka K. A systematic review of the pharmacotherapy of secondary hyperparathyroidism (SHPT) in grades 3-5 Chronic Kidney Disease (CKD). *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2022 Jan;26(1):232-239. doi: 10.26355/eurrev\_202201\_27773.
- Kritmetapak K, Pongchaiyakul C. Parathyroid Hormone Measurement in Chronic Kidney Disease: From Basics to Clinical Implications. *Int J Nephrol*. 2019 Sep 17;2019:5496710. doi: 10.1155/2019/5496710.
- Amselgruber W, Sinowatz F, Sturm W. Vascular alterations in the canine kidney following obstruction of the urinary tract. A SEM investigation of corrosion casts. *Urol Res*. 1989;17(3):199-202. doi: 10.1007/BF00256255.
- Cozzolino M, Galassi A, Conte F, Mangano M, Di Lullo L, Bellasi A. Treatment of secondary hyperparathyroidism: the clinical utility of etelcalcetide. *Ther Clin Risk Manag*. 2017 Jun 1;13:679-689. doi: 10.2147/TCRM.S108490.
- Artunc F, Schleicher E, Weigert C, Fritsche A, Stefan N, Häring HU. The impact of insulin resistance on the kidney and vasculature. *Nat Rev Nephrol*. 2016 Dec;12(12):721-737. doi: 10.1038/nrneph.2016.145.
- Sass MR, Wewer Albrechtsen NJ, Pedersen J, et al. Secretion of parathyroid hormone may be coupled to insulin secretion in humans. *Endocr Connect*. 2020 Jul;9(7):747-754. doi: 10.1530/EC-20-0092.
- Nakashima A, Kato K, Ohkido I, Yokoo T. Role and Treatment of Insulin Resistance in Patients with Chronic Kidney Disease: A Review. *Nutrients*. 2021 Dec 2;13(12):4349. doi: 10.3390/nu13124349.
- Tuzcu A, Bahceci M, Yilmaz ME, Turgut C, Kara IH. The determination of insulin sensitivity in hemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis in nondiabetic patients with end-stage renal disease. *Saudi Med J*. 2005 May;26(5):786-91.
- Lambie M, Bonomini M, Davies SJ, Accili D, Arduini A, Zammit V. Insulin resistance in cardiovascular disease, uremia, and

- peritoneal dialysis. *Trends Endocrinol Metab.* 2021 Sep;32(9):721-730. doi: 10.1016/j.tem.2021.06.001.
21. Pina AF, Borges DO, Meneses MJ, et al. Insulin: Trigger and Target of Renal Functions. *Front Cell Dev Biol.* 2020 Jul 29;8:519. doi: 10.3389/fcell.2020.00519.
22. Musso G, Gambino R, Tabibian JH, et al. Association of non-alcoholic fatty liver disease with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2014. 22. 11(7). e1001680. doi: 10.1371/journal.pmed.1001680.
23. Kim KS, Park SW, Cho YW, Kim SK. Higher Prevalence and Progression Rate of Chronic Kidney Disease in Elderly Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Metab J.* 2018 Jun;42(3):224-232. doi: 10.4093/dmj.2017.0065.
24. Kipidou S, Liava C, Kalogirou M, Akriviadis E, Sinakos E. Chronic kidney disease in patients with non-alcoholic fatty liver disease: What the Hepatologist should know? *Ann Hepatol.* 2020 Mar-Apr;19(2):134-144. doi: 10.1016/j.aohp.2019.07.013.
25. Grytsiuk M. Changes in the convoluted tubules of the kidneys at the administration of NADP on the background of streptozotocin-induced diabetes mellitus in rats. *International Journal of Endocrinology (Ukraine).* 2017;13(8):624-629. doi: 10.22141/2224-0721.13.8.2017.119282.
26. Naderpoor N, Lyons JG, Mousa A, et al. Higher glomerular filtration rate is related to insulin resistance but not to obesity in a predominantly obese non-diabetic cohort. *Sci Rep.* 2017 Apr 3;7:45522. doi: 10.1038/srep45522.
27. Jung SH, Jung CH, Reaven GM, Kim SH. Adapting to insulin resistance in obesity: role of insulin secretion and clearance. *Diabetologia.* 2018 Mar;61(3):681-687. doi: 10.1007/s00125-017-4511-0.
28. Sarafidis PA, Stafylas PC, Georgianos PI, Saratzis AN, Lasaridis AN. Effect of thiazolidinediones on albuminuria and proteinuria in diabetes: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2010 May;55(5):835-47. doi: 10.1053/j.ajkd.2009.11.013.
29. Ho CC, Yang YS, Huang CN, Lo SC, Wang YH, Kornelius E. The efficacy of pioglitazone for renal protection in diabetic kidney disease. *PLoS One.* 2022 Feb 17;17(2):e0264129. doi: 10.1371/journal.pone.0264129.
30. Ferrannini E. Sodium-Glucose Co-transporters and Their Inhibition: Clinical Physiology. *Cell Metab.* 2017 Jul 5;26(1):27-38. doi: 10.1016/j.cmet.2017.04.011.
31. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al; CREDESCENCE Trial Investigators. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med.* 2019 Jun 13;380(24):2295-2306. doi: 10.1056/NEJMoa1811744.
32. Cherney DZI, Zinman B, Inzucchi SE, et al. Effects of empagliflozin on the urinary albumin-to-creatinine ratio in patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease: an exploratory analysis from the EMPA-REG OUTCOME randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017 Aug;5(8):610-621. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30182-1.
33. Williams DM, Nawaz A, Evans M. Renal Outcomes in Type 2 Diabetes: A Review of Cardiovascular and Renal Outcome Trials. *Diabetes Ther.* 2020 Feb;11(2):369-386. doi: 10.1007/s13300-019-00747-3.
34. Huang Z, Huang L, Wang C, et al. SGLT2 Inhibitor Reduces Hyperinsulinemia and Restores Pulsatile Growth Hormone Secretion in Obese MC4RKO Mice. *J Endocr Soc.* 2020;4(Suppl 1):SUN-672. doi: 10.1210/jendso/bvaa046.1158.
35. Jaikumkao K, Pongchaidecha A, Chueakula N, et al. Renal outcomes with sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor, dapagliflozin, in obese insulin-resistant model. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2018 Jun;1864(6 Pt A):2021-2033. doi: 10.1016/j.bbdis.2018.03.017.
36. Kamenický P, Mazziotti G, Lombès M, Giustina A, Chan-son P. Growth hormone, insulin-like growth factor-1, and the kidney: pathophysiological and clinical implications. *Endocr Rev.* 2014 Apr;35(2):234-81. doi: 10.1210/er.2013-1071.
37. Goedegebuure WJ, Kerkhof GF, Hokken-Koelega ACS. Glomerular filtration rate, blood pressure and microalbuminuria in adults born SGA: A 5-year longitudinal study after cessation of GH treatment. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2019 Dec;91(6):892-898. doi: 10.1111/cen.14095.
38. Rhie YJ, Yoo JH, Choi JH, et al. Long-term safety and effectiveness of growth hormone therapy in Korean children with growth disorders: 5-year results of LG Growth Study. *PLoS One.* 2019 May 16;14(5):e0216927. doi: 10.1371/journal.pone.0216927.
39. Kamenický P, Blanchard A, Gauci C, et al. Pathophysiology of renal calcium handling in acromegaly: what lies behind hypercalciuria? *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Jun;97(6):2124-33. doi: 10.1210/jc.2011-3188.
40. Grunenwald S, Tack I, Chauveau D, Bennet A, Caron P. Impact of growth hormone hypersecretion on the adult human kidney. *Ann Endocrinol (Paris).* 2011 Dec;72(6):485-95. doi: 10.1016/j.ando.2011.08.001.
41. Baldelli R, De Marinis L, Bianchi A, et al. Microalbuminuria in insulin sensitivity in patients with growth hormone-secreting pituitary tumor. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Mar;93(3):710-4. doi: 10.1210/jc.2007-1197.
42. Chaudhary S, Gautam N, Karki M, et al. Estimation of Serum Vitamin D2, Growth Hormone, Alkaline Phosphatase and Calcium Phosphate Product in Patients with End Stage Renal Disease. *Journal of Universal College of Medical Sciences.* 2021;9(01):61-65. doi: 10.3126/jucms.v9i01.37979.
43. 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 Jul;18(7):2161-71. doi: 10.1681/ASN.2006111207.
44. Vroonen L, Daly AF, Beckers A. Epidemiology and Management Challenges in Prolactinomas. *Neuroendocrinology.* 2019;109(1):20-27. doi: 10.1159/000497746.
45. Huang W, Molitch ME. Prolactin and Other Pituitary Disorders in Kidney Disease. *Semin Nephrol.* 2021 Mar;41(2):156-167. doi: 10.1016/j.semnephrol.2021.03.010.
46. Dourado M, Cavalcanti F, Vilar L, Cantilino A. Relationship between Prolactin, Chronic Kidney Disease, and Cardiovascular Risk. *Int J Endocrinol.* 2020 Jun 22;2020:9524839. doi: 10.1155/2020/9524839.
47. Loboda O. Hyperprolactinemia and Anemia in Hemodialysis Patients. *Actual Problems of Nephrology.* 2019;(25):32-34. doi: 10.37321/nephrology.2019.25-05.
48. Corona R, Ordaz B, Robles-Osorio L, Sabath E, Morales T. Neuroimmunoendocrine Link Between Chronic Kidney Disease and Olfactory Deficits. *Front Integr Neurosci.* 2022 Jan 31;16:763986. doi: 10.3389/fnint.2022.763986.
49. Fathalla M, AbdElkarim A, Abdraboh A, Modawe G. Evaluation of Serum Gonadotropin and Prolactin Level among Sudanese Patients with Chronic Renal Failure. *Sudan Journal of Medical Sciences.* 2021;16(3):399-408. doi: 10.18502/sjms.v16i3.9700.

50. Huang W, Molitch ME. Prolactin and Other Pituitary Disorders in Kidney Disease. *Semin Nephrol.* 2021 Mar;41(2):156-167. doi: 10.1016/j.semnephrol.2021.03.010.

51. Lo JC, Beck GJ, Kaysen GA, et al; FHN Study. Hyperprolactinemia in end-stage renal disease and effects of frequent hemodialysis. *Hemodial Int.* 2017 Apr;21(2):190-196. doi: 10.1111/hdi.12489.

52. Wolley MJ, Hutchison CA. Large uremic toxins: an unsolved problem in end-stage kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2018 Oct 1;33(suppl\_3):iii6-iii11. doi: 10.1093/ndt/gfy179.

Отримано/Received 07.12.2022

Рецензовано/Revised 10.01.2023

Прийнято до друку/Accepted 25.01.2023 ■

#### Information about authors

Ivan Katerenchuk, Professor, Head of the Department of Internal Medicine 2, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: ikaterenchuk@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0003-3765-4895>

Rustamian Satielik, MD, PhD, Assistant Professor of Internal Medicine, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; <http://orcid.org/0000-0003-4348-6365>

Viktoriiia Talash, MD, PhD, Assistant Professor of Internal Medicine 2, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; <http://orcid.org/0000-0002-5700-557X>

Tetiana Yarmola, MD, PhD, Associate Professor, Department of Internal Medicine, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; <http://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 renal failure in the pre-dialysis and dialysis periods (part 1)

**Abstract.** The review describes the problem of studying progressive changes of hormones concentrations (parathyroid hormone, insulin, somatotropin, prolactin) in patients with chronic renal failure on the pre-dialysis and dialysis stages. The pathogenetic relationships between kidney function deterioration and hormone concentrations as well as changes of their biological effects were evaluated. Parathyroid hormone is considered as an uraemic toxin, since its concentration in the blood begins to increase when the glomerular filtration rate decreases below 50 ml/min. All stages of chronic kidney disease are accompanied by disorders of calcium-phosphorus metabolism. Prolonged excess of parathyroid hormone leads to bone loss and to the progression to secondary hyperparathyroidism that is a frequent complication in patients with the later stages of chronic renal failure and, especially, in those on dialysis treatment. The elevation of insulin level in chronic renal failure is the consequence of progressive decrease in glomerular filtration rate and insulin excretion by proximal tubules. So, it results in insulin half-life prolongation. Long-term dialysis therapy eliminates factors that reduce the degradation of insulin by extrarenal tissues, which results in an improvement of their

insulin sensitivity. Experimental and clinical studies have shown that an excess of somatotropin can adversely affect the kidneys that leads to glomerular hyperfiltration and the progression to glomerulosclerosis. The risk of possible side effects on kidneys should be taken into account when prescribing recombinant human insulin-like growth factor. The prolactin concentration is usually increased in chronic kidney disease due to reduced clearance and increased secretion. Hyperprolactinemia manifests as galactorrhea and hypogonadism. Dialysis therapy can't normalize the increased concentration of prolactin. Modern options for pathogenetic treatment of endocrine disorders in patients with chronic renal failure are outlined in this article. It was found that kidneys play an important role in regulating hormones concentrations in the blood. Endocrine disorders are one of the most important components of the uraemic syndrome, which requires further clinical studies, aimed on the searching of better treatment strategies and prevention of hormonal imbalance on the pre-dialysis and dialysis stages of chronic kidney disease.

**Keywords:** review; chronic renal failure; dialysis; parathyroid hormone; insulin; growth hormone; prolactin