

Test czynnościowy TRH-TSH u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek (SNN)

Celem pracy była: ocena przebiegu testu czynnościowego TSH po TRH i ocena przydatności diagnostycznej testu u chorych ze snn a także wpływu różnych czynników klinicznych i laboratoryjnych na przebieg testu w tym ocena wpływu podawania erytropoetyny. **PACJENCI i METODYKA:** test wykonano u chorych leczonych hemodializami: - 58 chorych w wieku od 18 do 65 (śr. 42), w tym u 35 mężczyzn i 23 kobiet, u 6 chorych (2 mężczyzn i 4 kobiety) test powtórzono po 8 - 15 tygodniach od wszczęcia podawania erytropoetyny w dawkach 80 - 120 IU/kg m.c./tydzień oraz w grupie kontrolnej u 6 osób bez niewydolności nerek (2 mężczyzn i 4 kobiety). Stosowano preparat TRH w dawce 200µg dożylnie. Krew na oznaczenie TSH pobierano w punktach 0 oraz po 30, 60, 90 minutach. Wyniki analizowano jako względną maksymalną odpowiedź (- %) na stymulację wydzielania TSH po TRH i czas osiągnięcia maksymalnej odpowiedzi w teście. **WYNIKI:** u chorych ze snn dializowanych odpowiedź w teście jest wybitnie upośledzona w porównaniu z grupą kontrolną ($p=0,001$) a czas maksymalnej odpowiedzi w teście jest opóźniony ($p=0,024$), stężenie Hb koreluje dodatnio ($r=0,283$; $p=0,031$) a podawanie erytropoetyny poprawia odpowiedź w teście ($p=0,009$) nie przywracając jej do normy. Pozostałe badane czynniki w tym okres leczenia dializami nie wpływały na przebieg testu. **WNIOSKI:** 1. Test czynnościowy TRH - TSH u chorych ze snn wypada nieprawidłowo, odpowiedź w teście jest upośledzona. 2. Podawanie erytropoetyny chorym ze snn leczonych dializami poprawia odpowiedź w teście TRH - TSH w zakresie uzyskania względnej maksymalnej odpowiedzi. 3. Wzrost wartości Hb koreluje dodatnio z odpowiedzią w teście TRH - TSH. (NEFROL. DIAL. POL. 2008, 12, 176-180)

The thyrotrophin releasing hormone-thyrotropin functional test (TRH-TSH) in end stage renal disease (ESRD) patients

Aim of the study: assessment of functional test of TSH release after injection of TRH and its diagnostic usefulness in ESRD patients and influence of different clinical and laboratory factors on the results of the test, including erythropoietin treatment. **Patients and methods:** 58 patients treated with hemodialysis, age 18 - 65 (aver. 42), 35 male and 23 female. In 6 patients (2 male, 4 female) test was repeated after 8 - 15 weeks after initiation of erythropoietin treatment (doses 80 - 120IU/kgBW/week). Control group included 6 patients without kidney disease (2 male, 4 female). A dose of 200mg TRH was given intravenously. Blood for TSH level was taken at point 0, 30, 60 and 90 minutes after injection. Results were analyzed as a maximal change (-%) in TSH after stimulation by TRH and a time of reaching the maximal result in the test. **Results:** In dialyzed ESRD patients the positive test is extensively diminished comparing to the control group ($p = 0.001$) and a time of maximal release in test was delayed ($p = 0.024$). Serum hemoglobin concentration correlated positively with answer in TRH - TSH test ($r=0.283$; $p=0.031$) and use of erythropoietin improved the release in tests ($p=0.009$), without normalization of test results. The other studied factors including duration of dialysis treatment did not influence the results of the test. **Conclusion:** 1. The functional TRH - TSH test in ESRD patients gave the abnormal results. The release in test was diminished. 2. Erythropoietin treatment of dialyzed ESRD patients improved results of release in TRH - TSH test as reaching of relative maximal answer. 3. Increase of hemoglobin level correlated positively with answer in TRH - TSH test. (NEPHROL. DIAL. POL. 2008, 12, 176-180)

(NEPHROL. DIAL. POL. 2008, 12, 176-180)

Wstęp

Na zaburzenia hormonalne u chorych ze snn może mieć wpływ zaburzona funkcja przysadki i podwzgórza. Chorzy ze SNN mają pewne cechy ośrodkowej hipotyreozy.

Stężenie TRH jest obniżone. Działaniu podwzgórza przypisuje się ważną rolę w rozwoju zaburzeń tarczycowych u chorych z poważnymi schorzeniami pozataarczycowymi. Opinie co do stężeń TSH nie są jedno-

Stanisław NIEMCZYK^{1,2}

Joanna MATUSZKIEWICZ-ROWIŃSKA²

Antoni SOKALSKI³

Katarzyna SZAMOTULSKA⁴

Longin NIEMCZYK²

Paweł KULICKI^{1,2}

Małgorzata GOMÓŁKA¹

Grzegorz OSTROWSKI²

¹Oddział Chorób Wewnętrznych ze Stacją Dializ SZP ZOZ Wołomin
Ordynator: Dr n. med. Michał Niemczyk

²Katedra i Klinika Nefrologii, Dializoterapii i Chorób Wewnętrznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
Kierownik Kliniki: Prof. dr hab. med. Joanna Matuszkiewicz-Rowińska

³Oddział Nefrologii Specjalistycznego Szpitala Wojewódzkiego w Radomiu
Ordynator: Dr n. med. Antoni Sokalski

⁴Zakład Epidemiologii IM i D w Warszawie
Kierownik: Dr n. med. Katarzyna Szamotulska

Słowa kluczowe:

- test TRH - TSH
- schyłkowa niewydolność nerek
- hemodializa
- erytropoetyna
- hiperprolaktynemia.

Key words:

- TRH-TSH test
- ESRD (end stage renal disease)
- hemodialysis
- rHu erythropoietin
- hyperprolactinemia

Adres do korespondencji:

Stanisław Niemczyk
Katedra i Klinika Nefrologii, Dializoterapii i Chorób Wewnętrznych WUM.
02-097 Warszawa, Banacha 1a
Tel. +48 (22) 599 13 14, +48 601 343036
Fax: +48 (22) 599 16 58
email: sniemcz@amwaw.edu.pl

znaczne, opisywano obniżone stężenia, ale większość autorów udokumentowała stężenia w granicach normy (z tendencją do niższych wartości). Sugeruje to nieadekwatną odpowiedź przysadkową na hormony tarczycy, które również są niskie. Opisywane jest również słabsze działanie TSH na gruczoł tarczycy. Zaburzenia czynności osi podwzgórze – przysadka – tarczyca jest w tej grupie chorych stwierdzane częściej niż w innych schorzeniach ogólnoustrojowych [3, 5, 14, 21, 23, 25, 28, 42, 43].

Wg Bartalena L. i wsp. u większości chorych ze snn nie stwierdza się nocnego szczytu wydzielania TSH (u 18 z 20 badanych chorych), co występuje u innych chorych z ciężkimi schorzeniami pozatarczycowymi [3, 38, 40]. Tłumaczone jest właśnie hipotyreoza centralną w snn i ma być współodpowiedzialne za obniżone stężenie hh tarczycy u tych chorych [3]. W wielu ciężkich schorzeniach pozatarczycowych profil dobowy wydzielania TSH jest podobny jak w niewydolności nerek, a obniżone stężenia hormonów tarczycy nie pobudzają w należyty sposób wydzielania TSH [31]. Przebieg testu TSH po TRH u chorych z niewydolnością nerek jest nieprawidłowy, co wykazały prace innych autorów [7, 11, 15, 16, 20, 22, 30, 31, 43]. W innych poważnych schorzeniach pozatarczycowych może być prawidłowy [19]. Ważna jest więc ocena jakie kliniczne i laboratoryjne czynniki mogą mieć wpływ na wynik testu. Może mieć to znaczenie w wyjaśnieniu przyczyn zaburzonej odpowiedzi TSH na TRH. Szczególnie ważne wydaje się być czy i jaki wpływ ma podawanie erytropoetyny na przebieg testu.

Cele pracy:

1) Ocena przebiegu testu czynnościowego TSH po TRH i ocena przydatności diagnostycznej testu u chorych ze SNN.

2) Ocena wpływu różnych czynników klinicznych i laboratoryjnych na przebieg testu.

3) Ocena wpływu podawania erytropoetyny na przebieg wykonywanego testu.

Materiał i metodyka

Badanie było prowadzone i opracowane w Ośrodku Dializ Szpitala w Wołominie, Ośrodku Dializ Katedry i Kliniki Nefrologii Dializoterapii i Chorób Wewnętrznych AM w Warszawie i Oddziale Nefrologii Specjalistycznego Szpitala Wojewódzkiego w Radomiu. Badania wykonano za zgodą Komisji Etycznej AM w Warszawie z dnia 19.01.1995r. i 13.01.2004r.

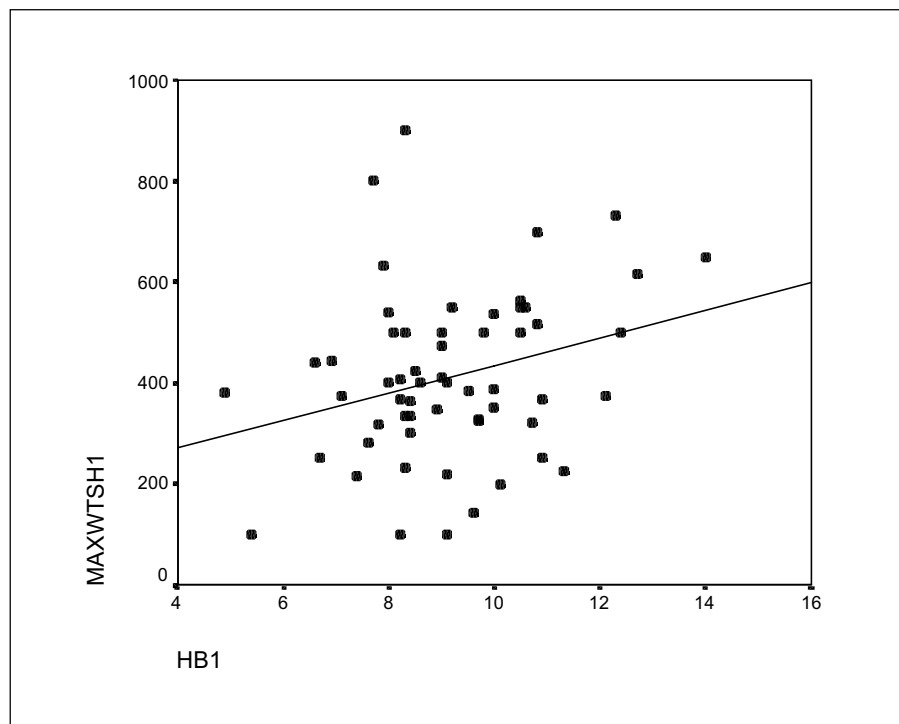
Test czynnościowy TRH - TSH wykonano u 58 chorych leczonych hemodializami w wieku od 18 do 65 (śr. 42), w tym u 35 mężczyzn (20-62, śr. 42 lata) i 23 kobiety (18-65, śr. 43 lata). U 6 chorych (24-57lat), (2 mężczyźni i 4 kobiety) test powtórzono po 8-15 tygodniach od włączenia do leczenia (bezpośrednio po wykonaniu pierwszego testu) erytropoetyny w dawkach 80 - 120 IU/kg m.c./tydzień. Grupę kontrolną stanowiło 6 osób bez niewydolności nerek w wieku 22-60 lat (2 mężczyźni i 4 kobiety). Stosowano preparat TRH w dawce 200µg dożylnie. Krew na oznaczenie TSH pobierano w punktach 0 i po 30, 60, 90 minutach. Test oraz wszystkie badania biochemiczne i hormonalne wykonywano przed dializą, rano na czczo w

Tabela I

Względna maksymalna odpowiedź na stymulację wydzielania TSH po TRH według wybranych cech - %.
Relative maximum response on TSH secretion after TRH according to chosen characteristics (-%).

	N	Średnia	Odchylenie standardowe	Mediana	Wartość p*
Ogółem	64	456	238	403	
Grupa					0,001**
Chorzy	58	412	167	394	
Zdrowi	6	879	400	735	
Stan chorego					NS
Zły (+)	8	385	133	382	
Przeciętny (++)	27	410	200	388	
Dobry (+++)	22	421	141	388	
Płeć chorego					NS
Kobieta	23	452	179	440	
Mężczyzna	35	386	156	383	
Rodzaj schorzenia					NS
Patologie kłębkowe	34	413	170	392	
Patologia śródmiąższowa	13	394	192	373	
Patologie wrodzone	6	437	137	463	
Nefropatia cukrzycowa	5	428	159	400	
Podawanie erytropoetyny					0,009*
Nie	25	358	156	334	
Tak	25	477	155	500	
Miesiączkowanie u kobiet chorych					NS
Nie	14	475	188	433	
Tak	9	418	168	500	

*) w analizie wariancji, o ile nie podano inaczej; **) w teście Kruskala - Wallisa; NS - brak istotności statystycznej na poziomie 0,05



Rycina 1

Względna maksymalna odpowiedź na stymulację wydzielania TSH po TRH według poziomu hemoglobiny.
Relation between secretion of TSH after TRH stimulation with relatively maximal response for stimulation according to Hb concentration.

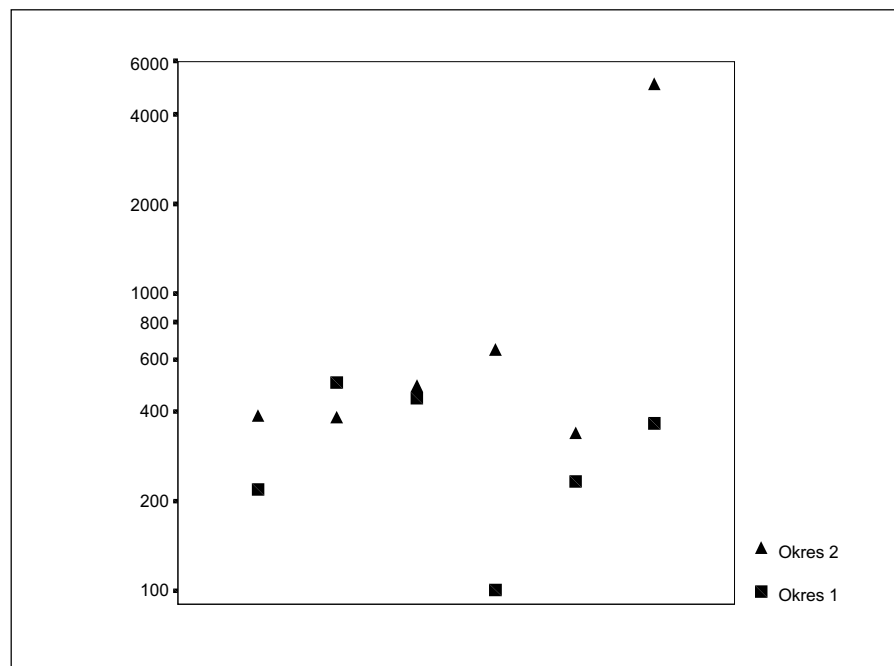
Tabela II

Czas osiągnięcia maksymalnej odpowiedzi na stymulację wydzielania TSH po TRH według wybranych cech jakościowych - %.

Time needed to achieve maximal response on stimulation TSH secretion after TRH according to chosen quality factors (- %).

	N	W 30 minucie	W innym czasie niż 30 minut	Wartość p*
Ogółem	64	50,0	50,0	
Grupa				0,024**
Chorzy	58	44,8	55,2	
Zdrowi	6	100,0	-	
Stan chorego				NS
Zły (+)	8	50,0	50,0	
Przeciętny (++)	27	37,0	63,0	
Dobry (+++)	22	54,5	45,5	
Płeć				NS
Kobieta	23	47,8	52,2	
Mężczyzna	35	42,9	57,1	
Rodzaj schorzenia				NS
Patologie kłębkowe	34	41,2	58,8	
Patologia śródmiąższowa	13	46,2	53,8	
Patologie wrodzone	6	50,0	50,0	
Nefropatia cukrzycowa	3	60,0	40,0	
Podawanie erytropoetyny				NS
Nie	25	48,0	52,0	
Tak	25	48,0	52,0	
Miesiączkowanie				NS**
Nie	14	50,0	50,0	
Tak	9	44,4	55,6	

*) w teście chi - kwadrat, o ile nie podano inaczej; **) w teście dokładnym Fishera;
NS - brak istotności statystycznej na poziomie 0,05



Rycina 2

Względna maksymalna odpowiedź na stymulację wydzielania TSH po TRH w okresie 1 i okresie 2 u pacjentów - skala logarytmiczna (okres 1 przed podaniem erytropoetyny, okres 2 w 8 - 15 tygodni od wdrożenia erytropoetyny).

Relative maximum response on stimulation of TSH secretion after TRH in period 1 and period 2 in 6 patients - logarithmic scale (period 1 before erythropoietin administration, period 2 in 8 - 15 weeks after erythropoietin treatment).

godz. 07:00 - 09:00. Do badań kwalifikowano chorych ze współczynnikiem KT/V $\geq 1,2$ i/lub URR $\geq 0,6$. Stężenia hormonów TSH, TT4, TT3, fT4, fT3, erytropoetyny oraz PTH intact (iPTH) oznaczano w surowicy pacjentów w oparciu o wysokoczułą technologię enzymatycznie wzmocnionej chemiluminescencji za pomocą automatycznego analizatora immunodiagnostycznego IMMUNOLITE firmy DPC. Stężenie PRL oznaczano metodą immunofluorescencyjną (IFA) przy użyciu zestawów AutoDELFIA. Wszystkie pozostałe badania wykonano przy użyciu standardowych metod.

Oceniano wpływ na względnie maksymalną odpowiedź (-%) na stymulację wydzielania TSH po TRH wg wybranych cech (stan chorego, wiek, płeć, rodzaj schorzenia, podawanie erytropoetyny, stężenia: PTH, PRL, Hb, białka oraz obecność regularnej miesiączki u kobiet traktowana jako zachowana czynność estrogenna jajników). Wg takich samych cech przeanalizowano ich wpływ na czas osiągnięcia maksymalnej odpowiedzi na stymulację w teście.

U 6 chorych po okresie leczenia erytropoetyną 8-15 tygodni przeanalizowano różnicę w przebiegu względnej maksymalnej odpowiedzi na stymulację w teście u każdego z badanych oraz wg zmian poziomu Hb.

Ocena stanu chorego we własnej 15 punktowej, 3 stopniowej skali: zły (+, ≥ 5 pkt.), średni (++, 6-10pkt.), dobry (+++, ≥ 11 pkt.) obejmowała: aktywność życiową, BMI, przebyte infekcje, aktualny proces zapalny, ogólne poczucie, objawy niewydolności serca, objawy dławicy piersiowej, nasilenie objawów nadczynności przytarczyc, zakażenie HBV i HCV.

Do opracowania statystycznego wykorzystano: - dla oceny istotności związku między cechą ilościową a jakościową - analizę wariancji, a w przypadku nie spełnienia założeń do analizy wariancji - test nieparametryczny Kruskala - Wallisa; - dla oceny istotności związku między dwiema cechami ilościowymi - test istotności dla współczynnika korelacji liniowej.

Wyniki badań

Względna maksymalna odpowiedź (-%) na stymulację wydzielania TSH po TRH u chorych dializowanych ze SNN jest wybitnie upośledzona w porównaniu z grupą kontrolną ($p=0,001$), patrz tabela I. W całej grupie większość badanych miało głębokie upośledzenie odpowiedzi w teście, u dwóch osób krzywa przebiegu była prawie płaska, a tylko kilka osób miało wynik testu zbliżony (jednak gorszy) w stosunku do osób zdrowych. Czas osiągnięcia maksymalnej odpowiedzi wskazuje, iż w porównaniu z grupą kontrolną w grupie badanej jest on opóźniony ($p=0,024$) (patrz tabela II).

Podawanie erytropoetyny poprawia odpowiedź w teście ($p=0,009$), istnieje też dodatnia korelacja odpowiedzi na stymulację TSH ze stężeniami Hb ($r=0,283$; $p=0,031$). Nie ma związku w uzyskaniu względnej maksymalnej odpowiedzi na stymulację wydzielania TSH po TRH w zależności od stężenia PTH, prolaktyny, białka całkowitego i wieku chorych, nie stwierdzano też wpływu wyjściowego stężenia TSH na odpowiedź w teście ($p=NS$). Czas osiągnięcia maksymalnej odpowiedzi na stymulację nie

był zależny od stężenia Hb, PTH, białka całkowitego, prolaktyny i wyjściowego stężenia TSH.

Krótkotrwałe podawanie erytropoetyny nie miało wpływu na poprawę przebiegu testu. W tym przypadku badanie dotyczyło tylko 6 osób, patrz ryc. 2. Średnie stężenia Hb u tych badanych przed leczeniem wynosiło $7,5 \pm 1,2g\%$, a po 8-15 tygodniach leczenia $9,6 \pm 1,4g\%$ ($p < 0,01$). Wyniki zawarte są w tabeli I i II oraz na rycinie 1 i 2.

Omówienie

Mechanizm pobudzania wydzielania TSH zachodzi przez receptor niezależny od cAMP związany z mobilizacją jonów wapnia z magazynów wewnątrzkomórkowych. Stymulacja następuje przez receptory aktywujące fosfolipazę C - szlaku fosfatydyloinozytolu [11].

Test TRH - TSH wypadła nieprawidłowo (jest upośledzony) u chorych ze snn leczonych powtarzanymi HD oraz dializami otrzewnowymi. Upośledzenie to polega na niższych wartościach szczytowych i późniejszym powrocie do wartości podstawowej, przedstawione w pracy wyniki wykazały głębokie upośledzenie odpowiedzi. Wcześniejsze prace wykazywały upośledzenie wyniku testu jednak w znacznie mniejszym stopniu niż przedstawiana [3,7,10,13,15,16,17,20,22,40]. W populacji ludzi zdrowych szczyt osiągnięty jest po około 30 minutach, zaś u chorych ze snn później niż po 45 minutach [26,40]. W naszej pracy, u dwóch chorych, krzywa przebiegu testu była prawie płaska. Wpływ na słabsze pobudzenie TSH przez TRH może mieć upośledzenie wydzielania dopaminy, degradacja układu autonomicznego oraz wiele stosowanych leków, niewykluczony jest wpływ toksyn mocznicowych jest on szczególnie podnoszony w niektórych pracach [1,7,33]. W ostatnim okresie rolę w zakresie zaburzeń tarczycy przypisuje się stanowi zapalnemu oraz zaburzeniom w funkcji śródbłonna [4,24]. Zaburzenia mają złożony, ogólnoustrojowy charakter i dotyczą całej osi podwzgórze - przysadka - tarczyca.

Zaburzenia w przebiegu testu w moczniccy potwierdzają autorzy podręczników endokrynologii Greenspan FS i Gardner DG. Szczyt wydzielania nie osiąga wg Ramirez'a nawet 50% wartości osiąganego u ludzi zdrowych [30]. Podobne wyniki prezentuje Duntas i wsp. [11]. Takie wyniki mają potwierdzać tzw. centralną hipotyreozę, czym niekiedy są tłumaczone zaburzenia hormonalne w snn jako mechanizm adaptacyjny, antykatabolizujący wynikający częściowo także z nadwrażliwości przysadki na obwodowe hormony tarczycy. Pewną rolę może odgrywać zaburzenie w działaniu układu dopaminergicznego. Może to też sugerować pewną rolę hiperprolaktynemii w tym mechanizmie [3,7,12,22,28,30,32,34]. W pracy nie wykazano jednak związku odpowiedzi w teście TRH - TSH z wartościami stężenia PRL.

W późniejszej pracy Ramirez i wsp. wykazali jednak inne wyniki sugerujące wyższe wartości odpowiedzi zarówno PRL jak i TSH w teście czynnościowym z TRH [29]. W innej pracy ten sam autor dokumentował wręcz normalizację wyniku testu TRH - TSH po leczeniu erytropoetyną [30]. Zbliżone re-

zultaty prezentował autor tej pracy przedstawiając wstępne wyniki swych badań [27]. Jednocześnie Ramirez i wsp. we wcześniejszych pracach nie wykazali wpływu podawania erytropoetyny na wyniki tego testu, a Diez i wsp. nie wykazali wpływu krótkotrwałego podawania preparatu rekombinowanego hormonu wzrostu [6,9,18,29]. Poprawę odpowiedzi w teście stwierdził Tokgöz B i wsp u chorych dializowanych otrzewnowo po leczeniu erytropoetyną [39].

W przedstawionej pracy wykazano wpływ podawania erytropoetyny na poprawę względnej maksymalnej odpowiedzi w teście stymulacji TSH po TRH przy przewlekłym leczeniu erytropoetyną. Maksymalna odpowiedź w teście była jednak opóźniona w czasie i nie było pełnej normalizacji odpowiedzi także po krótkotrwałym podawaniu wyższych dawek leku. Przedstawione wyniki pozwalają jednak na wnioskowanie o pozytywnym wpływie długotrwałego podawania erytropoetyny na przebieg testu. Efekt ten może być związany ze wzrostem stężeń Hb (co stwierdzono w pracy), ale jest tylko częściowy. W badaniach Dieza i wsp. wykazano poprawę czynności przysadki po podawaniu erytropoetyny, nie dokumentując bezpośredniego wpływu erytropoetyny na komórki przysadki [8]. Pewną poprawę w tym zakresie po podaniu erytropoetyny dokumentował również Utaş C. i wsp. [40]. Sugerowano także, że w mechanizmie poprawy po podaniu erytropoetyny w patologicznym teście GH po TRH możliwy jest wpływ na przysadkę poprzez zwiększenie wydzielania somatostatyny lub zahamowanie działania GHRh [9].

Nie ma wpływu podawanie estrogenów kobietom bez niewydolności nerek, będącym w eutyreozie, na wyniki testu TRH - TSH [2,29]. Przedstawiona praca wykazuje, iż zachowana funkcja jajników (fakt regularnego miesiączkowania) u kobiet ze snn nie ma wpływu na przebieg testu.

Dopamina wywiera wpływ na wyniki testu TRH po TSH, redukując odpowiedź sekrecyjną poprzez wpływ na wewnątrzkomórkowe stężenie cAMP. Z drugiej strony leki z grupy antagonistów dopaminy zwiększają stężenie TSH u ludzi zdrowych [34,35]. Zaburzenia w działaniu układu dopaminergicznego mogą ogrywać rolę w zmniejszeniu nocnego szczytu wydzielania TSH u chorych z ciężkimi schorzeniami pozatarczycowymi [32].

Mimo istnienia zaburzeń w funkcjonowaniu osi podwzgórze - przysadka - tarczyca nie wykazano korzyści z substytucji hormonalnej, tarczycowej u chorych ze snn i stwierdzanymi zaburzeniami [41]. Diagnostyka zaburzeń tarczycowych u chorych ze snn jest trudniejsza i oznaczenia samego TSH może być niewystarczające i potrzebne może być badanie wolnych i całkowitych hormonów, a niekiedy także TBG [17,37].

Przydatność testu dla określenia przyczyny zaburzeń w zakresie hormonów tarczycy, jak należy wnioskować z wyników pracy, u chorych ze snn nie jest duża; podobnie należy interpretować wyniki innej pracy [36]. Przydatność diagnostyczna w klinice jest podobna jak u chorych bez niewydolności nerek, głównie w potwierdzeniu rozpoznania nadczynności tarczycy [19].

Udokumentowanie głębokich zaburzeń

w teście stymulacji TRH - TSH u chorych z mocznicą dowodzi wpływu moczniccy na mechanizmy neurohormonalne i może tylko częściowo tłumaczyć zaburzenia hormonalne w zakresie hormonów tarczycy u chorych ze snn. Mechanizmy zaburzeń endokrynnych u chorych ze snn wymagają dalszych badań w tym badań wpływu stanu zapalnego i różnych cytokin [4,24].

Wnioski

1. Test czynnościowy TRH - TSH u chorych ze SNN wypadła nieprawidłowo, odpowiedź w teście jest upośledzona.

2. Podawanie erytropoetyny chorym ze SNN leczonych dializami poprawia odpowiedź w teście TRH - TSH w zakresie uzyskania względnej maksymalnej odpowiedzi (-%).

3. Wzrost wartości Hb koreluje dodatnio z odpowiedzią w teście TRH - TSH.

Piśmiennictwo

1. Adelstein R.S., Eisenberg E.: Regulation and kinetics of the actin - myosin - ATP interaction. Ann. Rev. Biochem. 1980, 49, 921.
2. Ahlquist J.A., Franklyn J.A., Wood D.F. et al.: Hormonal regulation of thyrotrophin synthesis and secretion. Horm. Metab. Res. 1987, 17, S86.
3. Bartalena L., Pacchiarotti A., Palla R. et al.: Lack of nocturnal serum thyrotropin (TSH) surge in patients with chronic renal failure undergoing regular maintenance hemofiltration: a case of central hypothyroidism. Clin. Nephrol. 1990, 34, 30.
4. Carrero J.J., Qureshi A.R., Axelsson J. et al.: Clinical and biochemical implications of low thyroid hormone levels (total and free forms) in euthyroid patients with chronic kidney disease. J. Intern. Med. 2007, 262, 690.
5. Chopra I.J.: Clinical review 86: Euthyroid sick syndrome: Is it a misnomer? J. Clin. Endocrinol. Metab. 1997, 82, 329.
6. Cremagnani L., Cantalamessa L., Orsatti A. et al.: Recombinant human erythropoietin (rhEPO) treatment potentiates growth hormone (GH) response to growth hormone releasing hormone (GHRH) stimulation in hemodialysis patients. Clin. Nephrol. 1993, 39, 282.
7. Czernichow P., Dauzet M.C., Broyer M., Rappaport R.: Abnormal TSH, PRL and GH response to TSH releasing factor in chronic renal failure. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1976, 43, 630.
8. Diez J.J., Iglesias P.: Acciones de la eritropoyetina humana recombinante sobre la secreción hormonal hipofisaria en patients uremicos. Nefrologia 1993, 13, 280.
9. Diez J.J., Iglesias P.L., Sastre J. et al.: Influence of erythropoietin on paradoxical responses of growth hormone to thyrotropin - releasing hormone in uremic patients. Kidney Int. 1994, 46, 1387.
10. Docter R., Krenning E.P., de Jong M., Hennemann G.: The sick euthyroid syndrome: changes in thyroid hormone serum parameters and hormone metabolism. Clin. Endocrinol. 1993, 39, 499.
11. Duntas L., Wolf C.F., Keck F.S., Rosenthal J.: Thyrotropin - releasing hormone: pharmacokinetic and pharmacodynamic properties in chronic renal failure. Clin. Nephrol. 1992, 38, 214.
12. Dyess E.M., Segerson T.P., Liposits Z. et al.: Triiodothyronine exerts direct cell-specific regulation of thyrotropin-releasing hormone gene expression in the hypothalamic paraventricular nucleus. Endocrinology 1988, 123, 2291.
13. Evers J., Scheid H.: Low serum TSH levels and negative TRH test in dialysis patients. Nephron 1995, 71, 357.
14. Fliers E., Guldenaar S.E., Wiersinga W.M., Swaab D.F.: Decreased hypothalamic bioactivity in sporadic central hypothalamic thyrotropin-releasing hormone gene expression in patients with nonthyroid illness. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1997, 82, 4032.

15. Gomez-Pan A., Alvarez-Ude F., Yeo P.P. et al.: Function of the hypothalamo - hypophysial - thyroid axis in chronic renal failure. *Clin. Endocrinol.* 1979, 11, 567.
16. Gonzalez-Barcelona D., Kastin A.J., Schalch D.S. et al.: Responses to thyrotropin - releasing hormone in patients with renal failure and after infusion in normal men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1973, 36, 117.
17. Hochstetler L.A., Flanigan M.J., Lim V.S.: Abnormal endocrine tests in a hemodialysis patient. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1994, 4, 1754.
18. Iglesias P., Selgas R., Mendez J. et al.: Short-term recombinant human growth hormone therapy does not modify growth hormone, thyrotropin and prolactin responses to thyrotropin - releasing hormone in adult dialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2000, 15, 856.
19. Jackson I.M.D.: Thyrotropin-releasing hormone. *N. Engl. J. Med.* 1982, 306, 145.
20. Kalk W.J., Morley J.E., Gold C.H., Meyers A.: Thyroid function tests in patients on regular hemodialysis. *Nephron* 1980, 25, 173.
21. Kaptein E.M., Quion-Verde H., Chooljian C.J. et al.: The thyroid in end-stage renal disease. *Medicine (Baltimore)* 1988, 67, 187.
22. Lim V.S., Fang V.S., Katz A.I., Refetoff S.: Thyroid dysfunction in chronic renal failure. A study of the pituitary - thyroid axis and peripheral turnover kinetics of thyroxine and triiodothyronine. *J. Clin. Invest.* 1977, 60, 522.
23. Lo J.C., Chertow G.M., Go A.S., Hsu C.Y.: Increased prevalence of subclinical and clinical hypothyroidism in persons with chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2005, 67, 1047.
24. Małyżko J., Małyżko J.S., Pawlak K., Myśliwiec M.: thyroid function, Endothelium and inflammation in hemodialyzed patients: possible relations? *J. Ren. Nutr.* 2007, 17, 30.
25. Medri G., Carella C., Padmanabhan V. et al.: Pituitary glycoprotein hormones in chronic renal failure: evidence for an uncontrolled alpha - subunit release. *J. Endocrinol. Invest.* 1993, 16, 169.
26. Morley J.E.: Neuroendocrine control of thyrotropin secretion. *Endocr. Rev.* 1981, 2, 396.
27. Niemczyk S., Sokalski A., Radomski R., Matuszkiewicz-Rowińska J.: Influence of short epo treatment TRH - TSH and TRH - PRL test. XXXII EDTA Congress, Athens 1995 [Abstract] p. 287.
28. Persani L., Ferretti L., Bogato S. et al.: Circulating thyrotropin bioactivity in sporadic central hypothyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000, 85, 3631.
29. Ramirez G., Bittle P.A., Rabb H.A. et al.: Effect of haemoglobin and endogenous erythropoietin on hypothalamic - pituitary thyroidal and gonadal secretion: an analysis of anaemic (high EPO) and polycythaemic (low EPO) patients. *Clin. Endocrinol.* 1995, 43, 167.
30. Ramirez G., Bittle P.A., Sanders H., Bercu B.B.: Hypothalamo - hypophyseal thyroid and gonadal function before and after erythropoietin therapy in dialysis patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1992, 74, 517.
31. Ramirez G., O'Neill W. Jr, Jubiz W., Bloomer H.A.: Thyroid dysfunction in uremia: evidence for thyroid and hypophyseal abnormalities. *Ann. Int. Med.* 1976, 84, 672.
32. Romijn J.A., Wiersinga W.M.: Decreased nocturnal surge of thyrotropin in nonthyroidal illness. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1990, 70, 35.
33. Scanlon M.F., Levis M., Weightman D.R. et al.: The neuroregulation of human thyrotropin secretion. *Front. Neuroendocrinol.* 1980, 6, 333.
34. Scanlon M.F., Weightman D.R., Shale D.J. et al.: Dopamine is a physiological regulator of thyrotrophin (TSH) secretion in normal man. *Clin. Endocrinol.* 1979, 10, 7.
35. Shupnik M.A., Greenspan S.L., Ridgway E.C.: Transcriptional regulation of thyrotropin subunit genes by thyrotropin - releasing hormone and dopamine in pituitary cell culture. *J. Biol. Chem.* 1986, 261, 12675.
36. Spencer C.A., Schwarzbein D., Guttler R.B. et al.: Thyrotropin (TSH) - releasing hormone stimulation test responses employing third and fourth generation TSH assays. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1993, 76, 494.
37. Stockigt J.R.: Guidelines for diagnosis and monitoring of thyroid disease: nonthyroidal illness. *Clin. Chem.* 1996, 42, 188.
38. Szabo M.: TRH and GRF stimulate release of growth hormone through different mechanisms. *Am. J. Physiol.* 1986, 250, E512.
39. Tokgöz B., Utaş C., Dogukan A., Oymak O., Kelestimur F.: Influence of long term erythropoietin therapy on the hypothalamic - pituitary - thyroid axis in patients undergoing capd. *Ren. Fail.* 2002, 24, 315.
40. Utaş C., Taskapan H., Oymak O. et al.: Improvement of thyroid hormone profile and thyrotrophin (TSH) surge alterations in hemodialysis patients on erythropoietin treatment. *Clin. Nephrol.* 2001, 55, 471.
41. Utiger R.D.: Altered thyroid function in nonthyroidal illness and surgery. To treat or not to treat? *N. Engl. J. Med.* 1995, 333, 1562.
42. Weissel M., Stummvoll H.K., Kolbe H., Hofer R.: Basal and TRH - stimulated thyroid and pituitary hormones in various degrees of renal insufficiency. *Acta Endocrinol.* 1979, 90, 23.
43. Żukowska-Szczechowska E., Grzeszczak W., Moczulski D. et al.: Circadian rhythm of thyrotropin, thyroxine and triiodothyronine secretion in haemodialyzed patients with chronic renal failure. *Endokrynol. Pol.* 1995, 46, 9.