

## Hiperprolaktynemia u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek (SNN) – ocena wyników testu TRH-PRL

Celem pracy była: ocena wyników testu TRH - PRL u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek z różnego stopnia nasileniem hiperprolaktynemii, określenie jego przydatności diagnostycznej, wpływu czynników laboratoryjnych i klinicznych w tym podawania erytropoetyny na przebieg testu. Pacjenci i metoda: Test czynnościowy TRH - PRL wykonano u chorych leczonych hemodializami, oznaczenia wykonywano w czasie 0 i 60 minut u: - 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 wdrożenia erytropoetyny, - w grupie kontrolnej u 6 osób bez niewydolności nerek (2 mężczyzn i 4 kobiety). Test wykonywano rano, na czczo w dniu dializy przed zabiegiem. Stosowano preparat TRH w dawce 200µg dożylnie. Oceniano wpływ na względnie maksymalną odpowiedź (-%) na stymulację wydzielania PRL po TRH wg wybranych cech (stan chorego, płeć, rodzaj schorzenia, podawanie erytropoetyny, obecność miesiączki u kobiet oraz stężenia PTH, Hb, wieku chorego, białka). Wyniki: Wykazano osłabioną odpowiedź u chorych ze snn na stymulację wydzielania PRL ( $p=0,003$ ). Najniższą odpowiedź stwierdzano w chorych z nefropatią cukrzycową ( $p=0,033$ ). Stymulacja była silniejsza u kobiet ( $p=0,017$ ). Podawanie erytropoetyny pogarsza odpowiedź w teście w całej badanej grupie ( $p=0,0260$ ), zaś krótkotrwałe intensywne podawanie tego leku pozostaje bez wpływu na przebieg testu, stężenia Hb korelują ujemnie z wynikami stymulacji w całej grupie badanej ( $r=-0,27$ ;  $p=0,38$ ), nie stwierdzono różnic w grupie leczonej krótko erytropoetyną, mimo iż wzrost Hb był wyraźny, korelację dodatnią stwierdzono z wyjściowymi wartościami PRL ( $r=0,903$ ;  $p<0,001$ ). Wnioski: 1. Test TRH - PRL u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek wypada nieprawidłowo, stwierdzono upośledzoną odpowiedź w teście. 2. Nie stwierdzono korzystnego wpływu podawania erytropoetyny i wzrostu wartości Hb na odpowiedź w teście. 3. Przydatność kliniczna testu TRH-PRL dla diagnostyki hiperprolaktynemii u chorych ze snn jest mała. 4. Wydaje się, że TRH odgrywa niewielką rolę w rozwoju hiperprolaktynemii u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek.

(NEFROL. DIAL. POL. 2009, 13, 1-4)

### Hyperprolactinemia in patients with end-stage renal failure (ESRD) – an evaluation of the thyrotrophin releasing hormone-prolactine test (TRH-PRL Test)

The evaluation of TRH-PRL test values for ESRD patients with different degree of hyperprolactinemia intensity was the aim of the study. Diagnostic usefulness of TRH-PRL test and influence of laboratory and clinical factors including erythropoietin therapy on its course were estimated. Patients and methods: Functional TRH-PRL test was performed in 58 patients in the age 18 to 65 (mean 42), 35 male and 23 female undergoing dialysis in the time) and 60 min of dialysis session. In 6 patients (2 male and 4 female) test was repeated after 8-15 weeks from the start of erythropoietin treatment. Control group consisted of 6 healthy volunteers. The test was performed in the morning, fasting, before dialysis session. 200 µg of TRH was given i.v. There was evaluated influence of chosen factors like general state, gender, age, reason of renal failure, erythropoietin therapy, presence of periods and concentrations of PTH, Hb, total protein for relatively maximal answer (%) for secretion of PRL after stimulation of TRH. Results: Lower response on PRL secretion after stimulation was found in ESRD patients ( $p=0.003$ ). The lowest response was estimated for diabetic nephropathy ( $p=0.033$ ). Stimulation was higher in female patients ( $p=0.017$ ). EPO treatment worsens the respond on the test in whole group ( $p=0.026$ ), while short intensive EPO treatment does not influence the test. Blood concentration of Hb correlates negative with stimulation values in whole group ( $r=-0.27$ ;  $p=0.038$ ).

Stanisław NIEMCZYK<sup>1,2</sup>

Joanna MATUSZKIEWICZ-ROWIŃSKA<sup>2</sup>

Antoni SOKALSKI<sup>3</sup>

Katarzyna SZAMOTULSKA<sup>4</sup>

Longin NIEMCZYK<sup>2</sup>

Zofia SITKOWSKA-KURZEC<sup>1</sup>

Małgorzata GOMÓŁKA<sup>1</sup>

Paweł KULICKI<sup>1,2</sup>

Grzegorz OSTROWSKI<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Oddział Chorób Wewnętrznych ze Stacją Dializy SZP ZOZ Wołomin  
Ordynator: Dr n. med. Michał Niemczyk

<sup>2</sup>Katedra i Klinika Nefrologii, Dializoterapii i Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej w Warszawie  
Kierownik Kliniki:  
Prof. dr hab. med.  
Joanna Matuszkiewicz-Rowińska

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

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

**Słowa kluczowe:**

- test TRH-PRL
- hiperprolaktynemia
- schyłkowa niewydolność nerek
- erytropoetyna
- dializoterapia

**Key words:**

- TRH-PRL test
- hyperprolactinemia
- end stage renal failure
- erythropoietin
- dialysis

**Adres do korespondencji:**

Stanisław Niemczyk  
Katedra i Klinika Nefrologii, Dializoterapii i Chorób Wewnętrznych AM w Warszawie  
02-097 Warszawa, ul. Banacha 1a  
Tel. +48 (22) 599 13 14, +48 601 343036  
Fax: +48 (22) 599 16 58  
e-mail: sniemcz@wum.edu.pl

**Conclusions: 1. TRH-PRL test in ESRD patients is inadequate - lower response in test was found. 2. No expected positive influence on test response was found in patients treated with EPO even with increased Hb concentration. 3. The usefulness of above test for diagnosis of hyperprolactinemia in ESRD patients is low. 4. TRH stimulation probably does not play an important role in hyperprolactinemia development in ESRD patients.**

(NEPHROL. DIAL. POL. 2009, 13, 1-4)

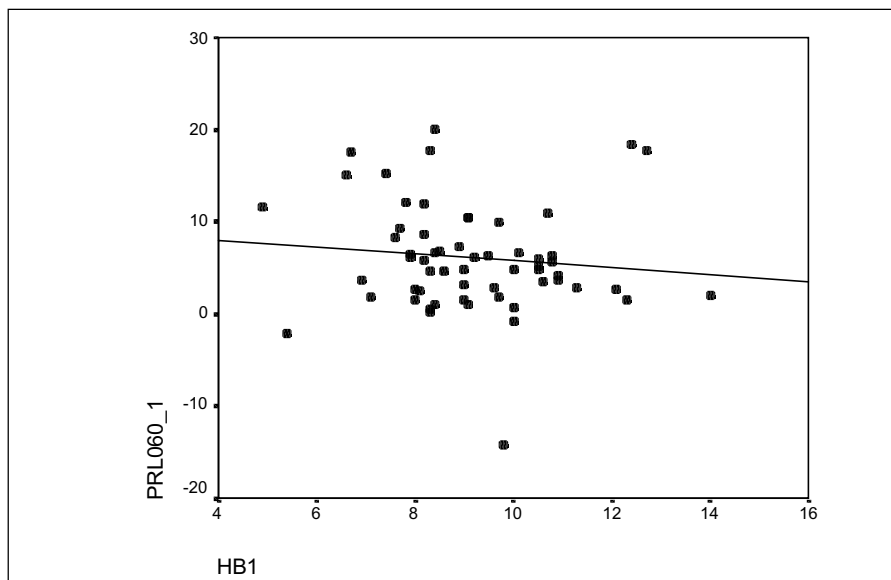
### Wstęp

Regulacja wydzielania prolaktyny (PRL) jest złożona. Uważa się, że wydzielanie PRL jest regulowane przez interakcje pomiędzy uwalniającymi, a hamującymi czynnikami pochodzącymi z podwzgórza i tylnej części przysadki mózgowej oraz przez czynniki para- i autokryne pochodzące z przedniej części przysadki, a także przez hormony produkowane obwodowo takie jak estrogeny, hormony tarczycy, glikokortykosteroidy oraz katecholaminy [4, 17]. Najważniejszym czynnikiem fizjologicznym hamującym wydzielanie PRL jest dopamina. Stężenie dopaminy w przysadkowych naczyniach wrotnych osiąga prawie 10-krotnie wyższe wartości niż w krążeniu obwodowym [1]. Istnieją także liczne czynniki stymulujące sekrecję PRL. Najważniejszym z czynników podwzgórzowych jest tyreoliberyna (TRH). Większe działanie TRH jest stwierdzane u kobiet, co jest prawdopodobnie wynikiem dodatkowego działania u nich estrogenów. Działanie TRH jest dwufazowe (pierwsza faza to uwalnianie zgromadzonej PRL, druga zaś zsyntetyzowanej de novo) [4]. Działanie TRH zachodzi poprzez swoiste receptory błonowe laktotrofów z użyciem systemu cyklicznej adenylowej prowadzące do wzrostu wewnątrzkomórkowego stężenia wapnia i sekrecję PRL [5, 8]. Na wrażliwość laktotrofów na działanie TRH wpływ mają hormony tarczycy (głównie T3), glikokortykosteroidy oraz wazoaktywny peptyd jelitowy (VIP), a także angiotensyna, wazopresyna i GnRH [12, 13]. VIP jest syntetyzowany poza podwzgórzem, również w komórkach przedniego płata przysadki mózgowej i oprócz bezpośredniego wpływu na uwalnianie PRL odgrywa rolę w parakrynej regulacji wydzielania dopaminy [3, 6, 13]. Mechanizm jego działania polega na kompetycyjnym działaniu z dopaminą na poziomie receptorów błonowych oraz na modulującym wpływie na podwzgórzowy TRH i wrażliwość laktotrofów na jego działanie. Łącząc się ze swoistym, błonowym receptorem laktotrofa może też działać bezpośrednio na wydzielanie PRL [2, 6].

U chorych ze schyłkową niewydolnością nerek (SNN) stwierdza się podwyższone stężenia PRL i może to dotyczyć ponad połowy chorych. Od lat zjawisko to wzbudza zainteresowanie nefrologów i jest badane. Szczególne zainteresowanie dotyczy mechanizmów powstawania hiperprolaktynemii [14]. Konsekwencje kliniczne hiperprolaktynemii u chorych ze SNN także nie są do końca znane, co wymaga dalszych badań.

### Cele pracy:

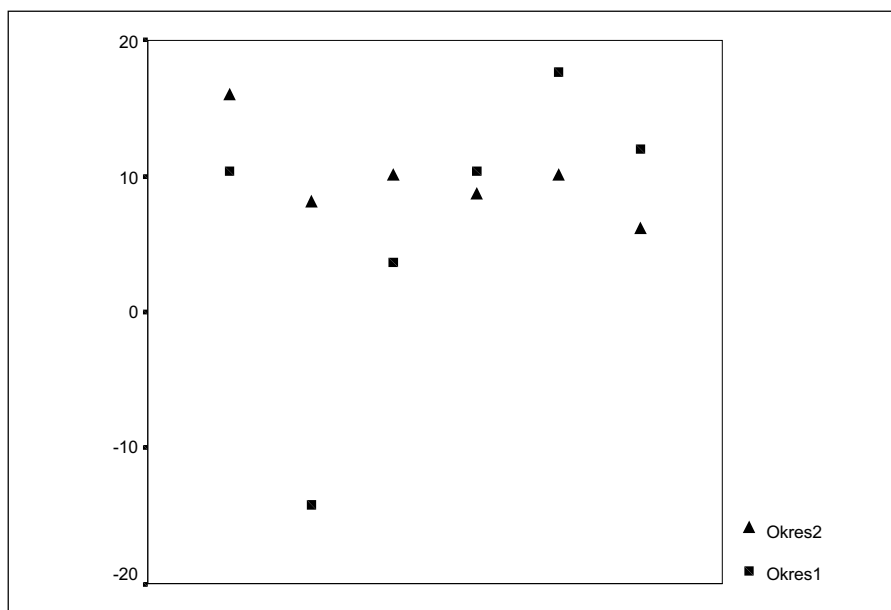
1. Ocena wyników testu TRH - PRL u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek.
2. Ocena przydatności diagnostycznej



Rycina 1

Odpowiedź na stymulację wydzielania PRL po TRH według poziomu hemoglobiny.

Answer for stimulation of secretion PRL (at time 60 min) after TRH stimulation according to hemoglobine concentration (Hb).



Rycina 2

Odpowiedź na stymulację wydzielania PRL po TRH w okresie 1 (przed leczeniem erytropoetyną) i okresie 2 (po 8 - 15 tygodniach leczenia erytropoetyną) u 6 pacjentów

Answer for stimulation of secretion PRL (at time 60 min) after TRH stimulation for 6 patients treated with EPO (before treatment - period 1 and after 8-15 weeks of treatment - period 2) .

testu TRH - PRL u chorych ze SNN, a także wpływu czynników laboratoryjnych i klinicznych na jego przebieg.

3. Ocena wpływu podawania erytropoetyny na przebieg wykonywanego testu.

### Materiał i metodyka

Głównym miejscem wykonywania badań i opracowania wyników był Ośrodek Dializ Szpitala w Wołominie. Ośrodkami współpracującymi były Ośrodek Dializ Katedry i Kliniki Chorób Wewnętrznych i Nefrologii AM w Warszawie i Oddział Nefro-

Tabela I

Odpowiedź na stymulację wydzielania PRL po TRH według wybranych cech.

Answer for stimulation of the secretion of PRL after TRH administration according to chosen features.

	N	Średnia	Odchylenie standardowe	Mediana	Wartość p*
Ogółem	65	7,185	6,978	5,900	
Grupa					0,003
Chorzy	59	6,093	5,879	5,100	
Zdrowi	6	17,917	8,368	19,300	
Stan chorego					NS
Zły (+)	8	3,975	8,871	3,850	
Przeciętny (++)	27	7,470	5,799	6,200	
Dobry (+++)	22	5,227	4,753	4,150	
Płeć					0,017
Kobieta	24	8,588	6,175	6,600	
Mężczyzna	35	4,383	5,076	4,100	
Rodzaj schorzenia					0,033
Patologie kłębkowe	34	4,679	5,417	4,850	
Patologia śródmiąższowa	13	8,415	5,370	8,300	
Patologie wrodzone	6	11,733	7,589	12,250	
Nefropatia cukrzycowa	5	2,900	2,370	2,600	
Podawanie erytropoetyny					0,026
Nie	25	7,876	7,594	6,700	
Tak	25	4,740	4,223	3,600	
Miesiączkowanie					NS
Nie	15	8,965	6,281	6,800	
Tak	9	7,989	6,320	6,000	

\*) w teście Kruskala - Wallisa; NS - brak istotności statystycznej na poziomie 0,05

Tabela II

Związek odpowiedzi na stymulację wydzielania PRL po TRH z wybranymi parametrami.

Relationship between the secretion of PRL after stimulation by TRH and chosen parameters.

	N	Współczynnik korelacji liniowej	Wartość p
PTH	36	-0,014	NS
PRL wyjściowe	59	0,903	<0,001
Wiek	58	0,243	NS
Hb	59	-0,271	0,038
Białko	58	0,064	NS
Okres podawania erytropoetyny(miesiące)	25	0,070	NS

logii Specjalistycznego Szpitala Wojewódzkiego w Radomiu. Badania wykonano za zgodą Komisji Etycznej AM w Warszawie z dnia 19.01.1995r. i 13.01.2004r.

Test TRH-PRL wykonano u 58 chorych leczonych hemodializami w wieku od 18 do 65 (śr. 42 lata), w tym u 35 mężczyzn (20-62 lat, śr. 40) i 23 kobiet (18-65 lat, śr. 43). U 6 chorych w wieku 24-57 lat (2 mężczyźni i 4 kobiety) włączono leczenie erytropoetyną w dawce 80-120IU/kg m.c./tydzień i test powtórzono po 8-15 tygodniach (średni wzrost Hb w trakcie tego leczenia wynosił 2,1 g%). Kontrolę stanowiła grupa 6 zdrowych w wieku 22-60 lat (2 mężczyźni i 4 kobiety).

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 w teście z TRH oznaczano metodą immunofluorescencyjną (IFA) przy użyciu zestawów AutoDELFA.

Test wykonywano rano, na czczo w dniu dializy, przed zabiegiem. Stosowano preparat TRH w dawce 200µg dożylnie. Krew na oznaczenia stężeń PRL pobierano w punktach czasowych 0 i 60 minut. Do badań kwalifikowano chorych z współczynnikiem KT/V  $\geq 1,2$  lub URR  $\geq 0,6$ . Eliminowano z badania chorych używających leki nasenne, uspokajające i przeciwdepresyjne oraz chorych z niedoczynnością tarczycy i leczonych kortykosteroidami i hormonami tarczycy.

Oceniano wpływ na względnie maksymalną

odpowiedź (-%) na stymulację wydzielania PRL po TRH wg wybranych cech (stan chorego, wiek, płeć, rodzaj schorzenia, podawanie erytropoetyny, stężenia: PTH, Hb, białka oraz obecność regularnej miesiączki u kobiet traktowana jako zachowana czynność estrogenna jajników). 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.

Oceny stanu chorego dokonywano wg własnej 15 punktowej skali kwalifikując chorych do trzech grup: zły (+,  $\leq 5$ ), średni (++, 6-10), dobry (+++,  $\geq 11$ pkt.). Punktowano: aktywność życiową, poczucie ogólne, BMI, przebyte infekcje, aktualny proces zapalny, zakażenia HBV i HCV, objawy niewydolności serca, dławicy piersiowej, nasilenie objawów nadczynności przytarczyc.

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-Wallis*; - dla oceny istotności związku między dwiema cechami ilościowymi - test istotności dla współczynnika korelacji liniowej.

### Wyniki

Odpowiedź wydzielnicza PRL na stymulację TRH jest wybitnie upośledzona u chorych hemodializowanych ( $p < 0,003$ ), tylko pojedynczy chory mają odpowiedź zbliżoną do grupy osób bez niewydolności nerek. Stan chorego pozostawał bez wpływu na wynik testu. Istotne znaczenie miała płeć. Kobiety miały lepszą odpowiedź w teście, znaczenia nie miała czynność hormonalna jajników określana w tabeli jako fakt miesiączkowania (patrz tabela I). Wpływ na przebieg testu miał rodzaj patologii prowadzący do SNN. Chorzy z wielotorbielowatością nerek mieli stwierdzoną najlepszą, a chorzy z nefropatią cukrzycową najgorszą odpowiedź w teście ( $p < 0,033$ ). Chorzy nie otrzymujący erytropoetyny mieli odpowiedź lepszą (na granicy istotności,  $p < 0,026$ ), (tab. I). Korelację ujemną (na granicy istotności statystycznej,  $r = -0,271$ ;  $p < 0,038$ ) wykazano dla stężenia Hb (tabela II, rycina 1). Wyjściowe stężenia PRL były wybitnie dodatnio skorelowane z efektem stymulacyjnym ( $r = 0,903$ ;  $p < 0,001$ ). Bez znaczenia pozostawał wiek chorych oraz stężenia PTH. Chorzy otrzymujący erytropoetynę w okresie nasycającym (8-15 tyg.) nie wykazywali różnicy w stymulacji wydzielania PRL w stosunku do okresu przed podawaniem erytropoetyny mimo wzrostu średniego stężenia Hb o 2,1g% (rycina 2). Wyniki przedstawiono na rycinach 1-2 i w tabelach I-II.

### Omówienie

Hiperprolaktynemia jest częstym zjawiskiem w SNN. Jest ona zależna od nadprodukcji i nadmiernego uwalniania prolaktyny w snn, mechanizmy tego zjawiska nie są do końca poznane [9,20].

Dożylne podanie TRH u osób z prawidłową odpowiedzią przysadkową powoduje zazwyczaj wielokrotny wzrost (nie mniejszy niż dwukrotny) stężenia PRL w ciągu 15-30 minut. W przedstawianej pracy wykazano wybitne upośledzenie maksymalnej odp-

wiedzi w teście wykonywanym u chorych ze SNN. Inni autorzy wykazali także, że wyniki testu wydzielania PRL po podaniu TRH u chorych z niewydolnością nerek są zmienione, z osłabioną odpowiedzią i opóźnionym szczytem wydzielania [7,10,11,19,21]. Wyniki sugerują, że akumulacja wielu czynników wywołuje hiperprolaktynemię poprzez działanie na poziomie receptorów podwzgórzowych i/lub przysadkowych niezależnie od upośledzonej stymulacji przez TRH. Dowodzi to pośrednio niewielkiej roli stymulacji TRH - TSH w powstawaniu hiperprolaktynemii u chorych ze SNN. Mechanizm hiperprolaktynemii w SNN wykazuje dużą autonomię na czynniki hamujące uwalnianie PRL [9]. Odmienne wyniki co do stymulacji PRL przez TRH, sugerujące prawidłową odpowiedź prezentowali jedynie Weissel i wsp. [21].

W badaniu *Iglesiasa* i wsp. wykazano brak poprawy w wyniku testu po krótkotrwałym leczeniu preparatem rekombinowanego hormonu wzrostu u chorych ze SNN. Może to sugerować, że także inne niż niedożywienie i ogólny stan chorych czynniki mogą mieć wpływ na zaburzenia w zakresie odpowiedzi PRL na TRH [11]. Podobne wyniki uzyskaliśmy w naszej pracy gdzie stan ogólny chorego, jak i stężenie białka w surowicy nie miały wpływu na przebieg testu (tabela I).

Przy przedstawianiu wyników ze swoich częściowych badań w 1995 roku na Zjeździe EDTA-ERA w Atenach S. Niemczyk i wsp. stwierdzili korzystny wpływ podawania erytropoetyny na wyniki testu czynnościowego TRH - PRL [15]. Nie potwierdzamy tego po analizie badań w całej dużej grupie chorych. Podawanie erytropoetyny nie miało wpływu na wynik testu TRH - PRL u badanych chorych z SNN, niezależnie od czasu jej podawania, a w porównywanej w badaniu grupie chorzy z niewydolnością nerek otrzymujący erytropoetynę mieli nawet gorszą stymulację wydzielania PRL (na granicy istotności statystycznej, stąd trudno o wyciągnięcie zdecydowanych wniosków). Krótkotrwałe intensywne (8-15 tyg.) leczenie erytropoetyną nie poprawiało wyników testu (co jest w sprzeczności z wcześniej cytowaną pracą *Iglesiasa*) mimo poprawy w wartościach stężeń Hb średnio o prawie 2,1 g%. Wyniki stymulacji są podobne, co jednocześnie nie pozwala na wyciągnięcie wniosku o negatywnym wpływie erytropoetyny na wynik testu, a raczej na braku wpływu. Podobne wyniki w swojej pracy uzyskał zespół autorów austriackich. Wykazali oni także, że zwiększone stężenie prolaktyny u chorych ze SNN nie jest zależny od tzw.: makroprolaktyny [18].

Stężenie Hb w całej badanej grupie wykazywało negatywną korelację z wynikiem odpowiedzi w teście (rycina 3). Uzyskane wyniki jednak nie pozwalają na postawienie jednoznacznego wniosku ze względu na

graniczną wartość istotności statystycznej ( $p=0,038$ ) oraz wyniki obserwacji krótkotrwałej, gdzie mimo wzrostu Hb o średnio 2,1 g% wyniki nie różniły się między sobą.

Kobiety regularnie miesiączkujące nie różnią się od kobiet po menopauzie w wynikach odpowiedzi w teście u badanych chorych. Estrogeny mają znaczącą rolę w wydzielaniu prolaktyny u zdrowych kobiet [16]. Sugeruje to, że stan mocznicy niezależnie od funkcji przysadki oraz stężenia estrogenów powoduje zaburzenia odpowiedzi w teście. Zdaje się to również potwierdzać stwierdzenie, że zaburzenia w wydzielaniu prolaktyny u chorych ze SNN polegają także na innym zaburzeniu niż stymulacja TRH, gdyż ta jest upośledzona.

Najmniejsze upośledzenie odpowiedzi stwierdzono u chorych z wielotorbielowatością nerek, największe w nefropatii cukrzycowej, co sugeruje, że dodatkowe ciężkie długotrwałe schorzenie ogólnoustrojowe może nasilać zaburzenia w stymulacyjnym wydzielaniu PRL po TRH u chorych z SNN, niezależnie od mocznicy. Zaburzenia w wyniku testu ustępują po udanej transplantacji nerki [19].

Wyniki naszego badania sugerują, że stymulacja TRH jest bez istotnego znaczenia dla rozwoju hiperprolaktynemii u chorych z SNN i że proces ten ma dużą autonomię. Wykonanie testu u chorych z SNN nie ma większego znaczenia diagnostycznego niż oznaczanie samego stężenia PRL. Hiperprolaktynemia u tych chorych w większym stopniu wynika z uszkodzenia mechanizmów hamowania wydzielania prolaktyny niż pobudzenia mechanizmów jej uwalniania, co może potwierdzać fakt, że im wyższe jest stężenie wyjściowe PRL tym odpowiedź na TRH jest większa.

#### Wnioski

1. Test TRH - PRL ma u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek wypada nieprawidłowo, stwierdza się upośledzenie odpowiedzi w teście.

2. Nie stwierdzono korzystnego wpływu podawania erytropoetyny i wzrostu Hb na przebieg testu.

3. Przydatność testu TRH-PRL dla diagnostyki hiperprolaktynemii u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek jest mała, a stymulacja TRH odgrywa niewielką rolę w rozwoju hiperprolaktynemii u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek.

#### Piśmiennictwo

1. Aron D.C., Findling J.W., Tyrrell J.B.: Hypo-thalamus and Pituitary. In: Basic and Clinical Endocrinology. Greenspan FS, Gardner GD. Ed. Mc Graw-Hill 2001.
2. Balsa J.A., Cacicedo L., Lara J.I. et al.: Autocrine and/or paracrine action of vasoactive intestinal peptide on thyrotropin - releasing hormone induced prolactin release. *Endocrinology* 1996, 137, 144.
3. Balsa J.A., Sanchez-Franco F., Lorenzo M.J. et al.: Autoparacrine action of vasoactive intestinal pep-

tide on dopaminergic control of prolactin secretion. *Endocrinology* 1996, 137, 508.

4. Ben-Jonathan N.: Regulation of Prolactin secretion. In: The pituitary gland. Ed. H.Imura. New York: Raven Press 1995.
5. Berczi I., Nagy E.: Prolactin and other lactogenic hormones. In: Pituitary function and immunity. Ed. Berczi I. Boca Raton, FL: CRC Press. 1986.
6. Burris T.P., Nguyen D.N., Smith S.G., Freeman M.E.: The stimulatory and inhibitory effects of dopamine on prolactin secretion involve different G - proteins. *Endocrinology* 1992, 130, 926.
7. Diez J.J., Iglesias P., Selgas R.: Pituitary dysfunctions in uremic patients undergoing peritoneal dialysis: a cross sectional descriptive study. *Adv. Perit. Dial.* 1995, 11, 218.
8. Felig P., Baxter J.D., Frohman L.A.: *Endocrinology and Metabolism. International Edition* 1995.
9. Ginsburg E.S., Owen W.F.: Reproductive endocrinology and pregnancy in women on hemodialysis. *Sem. Dial.* 1993, 6, 105.
10. Iglesias P., Diez J.J., Fernandez-Reyes M.J. et al.: Recombinant human growth hormone therapy in malnourished dialysis patients: a randomized controlled study. *Am. J. Kidney Dis.* 1998, 32, 454.
11. 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.
12. Mori M., Vigh S., Miyata A. et al.: Oxytocin is the major prolactin releasing factor in the posterior pituitary. *Endocrinology* 1990, 126, 1009.
13. Murdoch G.H., Franco R., Evans R.M., Rosenfeld M.G.: Polypeptide hormone regulation of gene expression. Thyrotropin - releasing hormone rapidly stimulates both transcription of the prolactin gene and the phosphorylation of a specific nuclear protein. *J. Biol. Chem.* 1983, 258, 15329.
14. Niemczyk S., Radomski R., Matuszkiewicz-Rowińska J. et al.: Hiperprolactinemia in the patients with secondary hyperparathyroidism. *Ann. Acad. Medicae Gedan.* 1997, 27, 149.
15. 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.
16. Palmer B.F.: sexual dysfunction in men and women with chronic kidney disease and end-stage kidney disease. *Adv. Ren. Replace Ther.* 2003, 10, 48.
17. Radowicki S.: Wpływ hiperprolaktynemii na aktywność hormonalną jajników u kobiet z zaburzeniem cyklu miesiączkowego. Praca habilitacyjna AM Warszawa 1986.
18. Riegersperger M., van Houte M., Födinger M., Wojcik J., Hörl W.H., Winkelmayr W.C., Sunder-Plassmann G.: No associations between prolactin concentrations and response to erythropoiesis-stimulating agents in hemodialysis patients. *Am. J. Nephrol.* 2007, 27, 390.
19. Schaefer F.: Uremia: A state of multiple endocrine resistance. XXXIX Congress ERA - EDTA, Copenhagen p. 188.
20. Sievertsen G.D., Lim V.S., Nakawatase C. et al.: Metabolic clearance and secretion rates of human prolactin in normal subjects and in patients with chronic renal failure. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1980, 50, 846.
21. 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.