

Konwersja hormonalna T4 do T3 u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek (SNN)

Celem pracy była ocena wpływu różnych czynników laboratoryjnych, klinicznych i terapeutycznych u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek na współczynniki konwersji hormonalnej; TT3/TT4, fT3/fT4. Badaniem objęto 129 chorych w tym 121 hemodializowanych, 5 dializowanych otrzewnowo i 3 chorych w okresie przeddializacyjnym. U wszystkich oznaczono stężenie tyroksyny (T4) i trójdotyroniny (T3) a także wolne formy hormonów fT4 i fT3, oraz obliczono stosunek wartości TT3 do TT4 i fT3 do fT4. Wyniki: Wykazano wpływ wieku chorego na współczynnik TT3/TT4 [wraz z wiekiem wartość współczynnika obniżała się ($p < 0,001$)], a także rodzaju dializy [dializa octanowa podwyższała współczynnik a był on najwyższy w grupie chorych przeddializacyjnych ($p < 0,002$)]. Wykazano negatywny wpływ podawania erytropoetyny na współczynnik konwersji fT3/fT4 ($p < 0,019$) oraz pozytywny wpływ stężenia hemoglobiny ($p < 0,001$) (współczynnik korelacji liniowej 0,290) i stężeń PTH ($p < 0,041$) (współczynnik korelacji liniowej 0,412). Wnioski: 1. Wzrost wartości Hb nasila, a podanie erytropoetyny osłabia konwersję T4 do T3. 2. Kwasica związana ze stosowaniem buforu octanowego zwiększa konwersję T4 do T3. 3. Konwersja maleje wraz z wiekiem chorych dializowanych.

(NEFROL. DIAL. POL. 2009, 13, 148-152)

T4 to T3 conversion In patients with end stage renal disease (ESRD)

Evaluation of the influence of various laboratory results, clinical factors and EPO dosing in ESRD patients on ratios of conversion hormone (TT3/TT4, fT3/fT4) was the aim of this study. Patients and methods: in 133 patients TT4 and TT3 serum concentrations were obtained (75 male and 58 female in the age from 18 to 83 years, among them 5 were undergoing peritoneal dialysis, 3 were in the predialysis period). In 129 patients fT4 and fT3 serum concentrations were obtained (71 male and 51 female between the age 18 to 83 years, 5 peritoneal and 2 patients in predialysis period). For the purpose of the study authors evaluated rates of TT3 to TT4 and fT3 to fT4 values called conversion coefficients in 133 patients and 129 patients after exclusion of extreme results. Results: Type of dialysis concentrate and patient's age influenced the values of TT3/TT4 coefficient: with growing age the value of TT3/TT4 was decreased ($p < 0,001$) and increased with acetate concentrate haemodialysis, reaching highest values in predialysis patients ($p < 0,002$). Negative impact of Erythropoietin treatment on fT3/fT4 conversion coefficient ($p < 0,019$) together with positive influence of Hb concentration ($p < 0,001$) and PTH concentration ($p < 0,041$) was proved. Conclusions: 1. The rise of Hb concentration increases and erythropoietin treatment decreases conversion of T4 to T3. 2. Acidosis (haemodialysis with acetate concentrate) increases T4 to T3 conversion. 3. Conversion decreases with an age of dialyzed patients.

(NEPHROL. DIAL. POL. 2009, 13, 148-152)

U chorych ze schyłkową niewydolnością nerek (SNN) obserwuje się liczne zaburzenia w stężeniach hormonów tarczycy. Wg *Mechty* i wsp., jedynie stężenie fT4 u chorych leczonych HD utrzymuje się w granicach normy [12]. Może to potwierdzać istnienie nieprawidłowej konwersji tyroksyny (T4) do trójdotyroniny (T3), gdyż produkcja T3 w tarczycy nie zmienia się, a jej klirens jest w normie lub wręcz obniżony [4,5,9,10,11,14]. Upośledzenie konwersji może zależeć od współistnienia poważnych scho-

rzeń pozataarczycowych, niedożywienia i wpływu wielu czynników humoralnych w tym obecności cytokin i innych czynników hamujących wiązanie z białkami [4,11,14]. Zawartość T3 w tkankach jest obniżona, podczas gdy stężenie badane w surowicy nie musi ulegać obniżeniu [13]. W SNN wzrasta produkcja w ustroju cytokin. Zabieg dializy zarówno hemodializy jak i dializy otrzewnowej również zwiększa produkcję cytokin. Może to mieć wpływ na proces konwersji hormonalnej.

Stanisław NIEMCZYK^{1,3}

Antoni SOKALSKI²

Joanna MATUSZKIEWICZ-ROWIŃSKA³

Katarzyna SZAMOTULSKA³

Longin NIEMCZYK^{1,3}

Zofia SITKOWSKA-KURZEC¹

Paweł KULICKI^{1,3}

Wiesław KLATKO³

Ewa PAKLERSKA³

Marzena DZIĘCIOŁ-JASTRZĘBSKA¹

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

²Oddział Nefrologii Specjalistycznego Szpitala Wojewódzkiego w Radomiu
Ordynator: Dr n. med. Antoni Sokalski

³Katedra i Klinika Nefrologii, Dializoterapii i Chorób Wewnętrznych
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
Kierownik Kliniki:
Prof. dr hab. med.
Joanna Matuszkiewicz-Rowińska

Słowa kluczowe:

- konwersja T4 do T3
- schyłkowa niewydolność nerek
- dializoterapia
- leczenie erytropoetyną

Key words:

- T4 to T3 conversion
- ESRD (end stage renal disease)
- dialysis therapy
- erythropoietin treatment

Adres do korespondencji:

Stanisław Niemczyk
Klinika Nefrologii, Dializoterapii i Chorób Wewnętrznych WUM
02-097 Warszawa, Banacha 1a
Tel.: 022 5992658
email: sniemczyk@wum.edu.pl

Celem pracy była ocena wpływu różnych czynników klinicznych, laboratoryjnych oraz stosowania ludzkiej rekombinowanej erytropoetyny na współczynniki konwersji hormonalnej; TT3/TT4 i FT3/FT4 u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek.

Pacjenci i metodyka

Miejscem wykonywania badań i opracowania wyników był Ośrodek Dializ Szpitala w Wołominie oraz Oddział Nefrologii Specjalistycznego Szpitala Wojewódzkiego w Radomiu i Ośrodek Dializ Katedry i Kliniki Nefrologii, Dializoterapii i Chorób Wewnętrznych AM w Warszawie. Badania wykonano za zgodą Komisji Etycznej AM w Warszawie z dnia 19.01.1995r. i 13.01.2004r.

Wszystkie badania biochemiczne, hormonalne i immunologiczne wykonywano przed dializą, rano na czczo w godz. 07:00 - 09:00. Do badań kwalifikowano chorych ze współczynnikiem KT/V $\geq 1,2$ lub URR $> 0,6$, a u chorych dializowanych otrzewnowo $> 1,8$. Z badań wykluczono chorych leczonych w przeszłości lekami przeciwtarczycowymi, po operacji tarczycy, po leczeniu I 131, leczonych substytucyjnie L-tyroksyną, leczonych steroidami lub immunosupresyjnie w ciągu ostatnich 12 miesięcy, z chorobą autoimmunologiczną tarczycy. Do oznaczeń używano testów odpowiednio: TSH, TT4, TT3, FT4, FT3, erytropoetyna, PTH – metoda chemiluminescencyjna, PRL – metoda immunofluorescencyjna (IFA) przy użyciu zestawów AutoDELFIA. Pozostałe oznaczenia wykonywano metodami rutynowymi.

U 133 chorych wykonano oznaczenie TT4 i TT3 [75 mężczyzn i 58 kobiet, w wieku od 18 do 83 (śr. 45)]. U 129 chorych oznaczono FT4 i FT3 [71 mężczyzn i 58 kobiet w wieku od 18 do 83 lat (śr. 46)]. Dla celów pracy wykonano oceny stosunku wartości TT3 do TT4 oraz FT3 do FT4, nazwanych współczynnikami konwersji, odpowiednio u 133 chorych (po wykluczeniu dwóch chorych z wartościami ekstremalnymi) i 129 (również po wykluczeniu dwóch wartości ekstremalnych) chorych badając jednocześnie wartości tych hormonów (tabela I i II). Oceniano wpływ czynników: stanu chorego, okresu leczenia dializami, wieku chorego, rodzaju dializy, podawania erytropoetyny, nasilenia klinicznych cech nadczynności przytarczyc oraz stężeń: PRL, PTH, Hb, kreatyniny, mocznika, albumin i białka.

Ocena stanu chorego we własnej skali 3 stopniowej (zły, średni, dobry) 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-Wallis*; dla oceny istotności związku między dwiema cechami ilościowymi - test istotności dla współczynnika korelacji liniowej.

Wyniki

Wykazano wpływ wieku na konwersję hormonalną. Wartość współczynnika maleje z wiekiem i po 70 roku życia jest niższa

Tabela I

Współczynnik konwersji TT3/TT4 według wybranych cech (n=133).
TT3/TT4 conversion coefficient according to chosen factors.

	N	Średnia	Odchylenie standardowe	Mediana	p*
Ogółem (All)	133	1,33	0,45	1,30	
Stan chorego					NS
Zły	18	1,15	0,49	1,12	
Przeciętny	40	1,28	0,48	1,27	
Dobry	17	1,40	0,39	1,40	
Okres leczenia - miesiące					NS
0-6	9	1,31	0,31	1,31	
7-24	33	1,33	0,48	1,30	
25-60	46	1,41	0,49	1,39	
61+	38	1,23	0,42	1,13	
Wiek chorego - lata					0,001
-39	50	1,35	0,44	1,33	
40-69	61	1,42	0,44	1,35	
70+	21	1,02	0,37	0,93	
Rodzaj dializ					0,002
Dializa otrzewnowa	5	1,16	0,28	1,14	
Hemodializa dwuwęglanowa	32	1,07	0,33	1,01	
Hemodializa octanowa	89	1,41	0,46	1,35	
Pacjenci przeddializacyjni	3	1,32	0,29	1,40	
Podawanie erytropoetyny					NS
Nie	83	1,34	0,48	1,31	
Tak	42	1,33	0,39	1,28	
Nasilenie klinicznych objawów nadczynności przytarczyc					NS
Mierne	11	1,32	0,52	1,31	
Średnie	8	1,32	0,38	1,35	
Duże	1	1,19	-	1,19	

*) NS - brak istotności statystycznej na poziomie 0,05 w analizie wariancji (Not significant)

Tabela II

Związek współczynnika konwersji TT3/TT4 ze stężeniem wybranych parametrów.
Correlation of TT3/TT4 conversion coefficient with serum concentration of chosen parameters.

	N	Współczynnik korelacji liniowej	P
PRL	51	-0,053	NS
PTH	21	0,147	NS
Hb	126	-0,048	NS
Kreatynina	124	0,268	0,003
Mocznik	123	0,277	0,002
Albuminy	99	0,150	NS
Białko	106	0,328	0,001

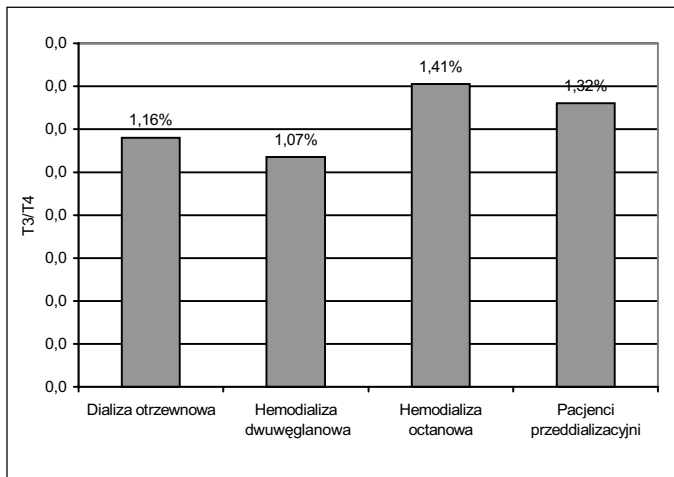
(tabela I, rycina 2, $p=0,001$). Różnic takich nie stwierdzono przy badaniu współczynnika dla wolnych frakcji hormonów tarczycy FT3/FT4 (tabela III).

Rodzaj dializy ma wpływ na współczynnik konwersji TT3/TT4. Zarówno HD z buforem dwuwęglanowym, jak i dializa otrzewnowa zmniejszają współczynnik konwersji w stosunku do grupy chorych w okresie przeddializacyjnym i dializowanych przy użyciu buforu octanowego (tabela I, rycina 1,

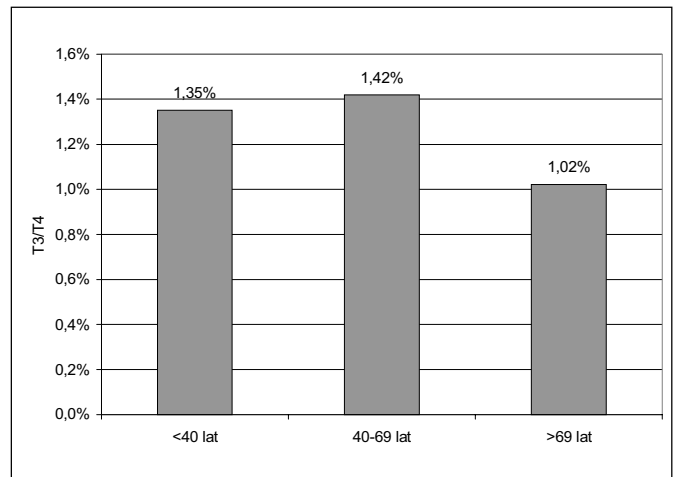
$p=0,002$). Takich różnic nie stwierdzono przy badaniu wolnych frakcji hormonów tarczycy FT3/FT4 (tabela III, rycina 5).

Współczynnik konwersji TT3/TT4 wzrasta wraz ze wzrostem stężenia kreatyniny i mocznika (tabela II, $p=0,003$ dla kreatyniny i $p=0,002$ dla mocznika), czego nie stwierdza się dla współczynnika FT3/FT4 (tabela IV).

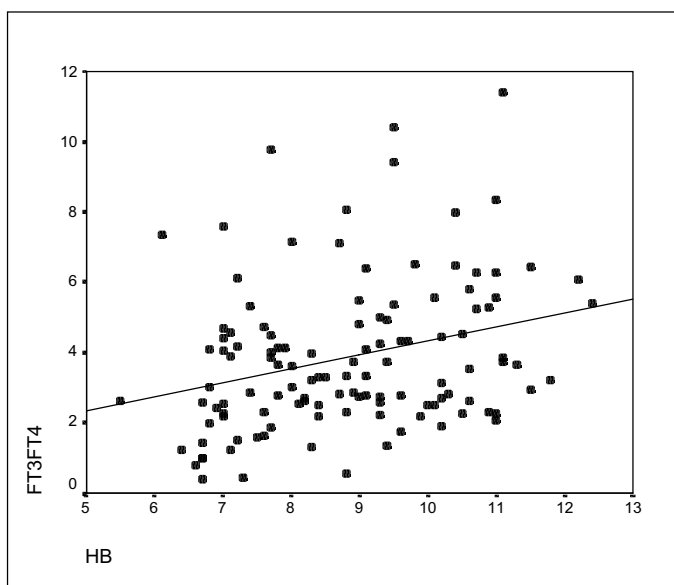
Podawanie erytropoetyny nie wpływa na współczynnik konwersji dla całkowitych hor-



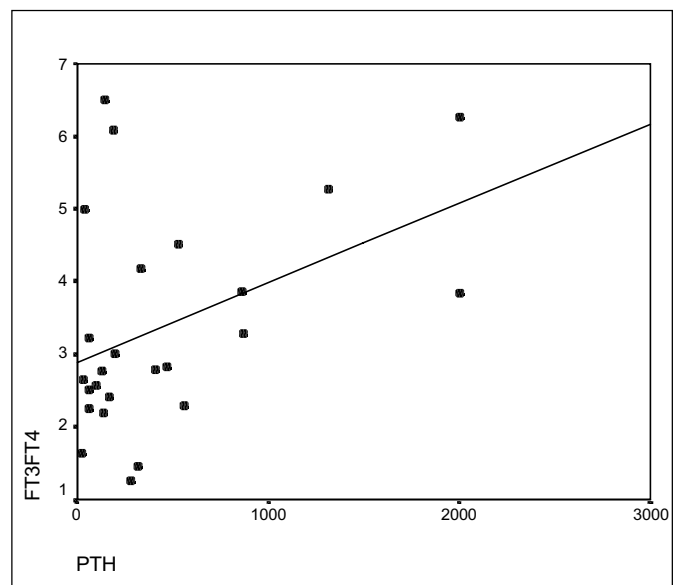
Rycina 1
Współczynnik konwersji TT3/TT4 w zależności od rodzaju dializy.
TT3/TT4 conversion coefficient depending on type of RRT.



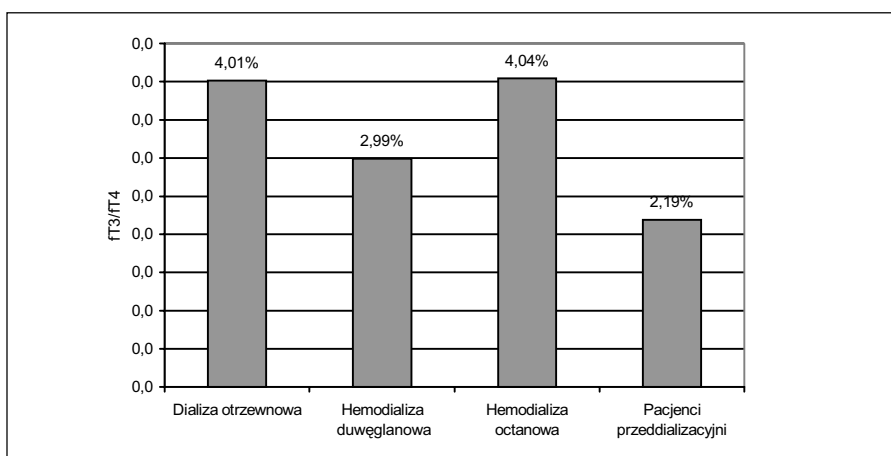
Rycina 2
Współczynnik konwersji TT3/TT4 w zależności od wieku chorego.
TT3/TT4 conversion coefficient depending on patient's age.



Rycina 3
Współczynnik konwersji FT3/FT4 w zależności od stężenia Hb.
FT3/FT4 conversion coefficient depending on Hb concentration.



Rycina 4
Współczynnik konwersji FT3/FT4 w zależności od stężenia PTH.
FT3/FT4 conversion coefficient depending on PTH concentration.



Rycina 5
Współczynnik konwersji FT3/FT4 w zależności od rodzaju dializy.
FT3/FT4 conversion coefficient depending on type of RRT.

nalnej TT3/TT4 (tabela II), wykazano zaś wpływ stężenia hemoglobiny na współczynnik FT3/FT4 (tabela IV, rycina 3, $p=0,001$).

Podobną sytuację stwierdzono dla stężeń PTH, które nie miały wpływu na współczynnik TT3/TT4, a korelowały ze współczynnikiem FT3/FT4 (tabela II, IV, rycina 4, $p=0,041$).

Wyniki zawarte są w tabelach I-IV i rycinach 1-5.

Omówienie

Zaburzenia w konwersji T4 do T3 mogą być ważnym problemem w tłumaczeniu zaburzeń gospodarki hormonalnej wywołanych mocznicą [7, 13, 15, 16, 19, 21]. Konwersja T4 do T3 jest zależna częściowo od dejodynazy typu 1. Sugerowane było upośledzenie działania tego enzymu głównie z powodu niedoboru selenu w niewydolności nerek [1-3]. Wydaje się, iż szczególnie badanie stosunku całkowitego T3 do T4 oddaje faktyczne zależności. Ze względu na bardzo małe wartości wolnych hormonów i większe możliwości wpływania różnych przypadkowych

monów TT3/TT4 (tabela I). Współczynnik konwersji dla wolnych frakcji hormonów FT3/FT4 jest wyższy w grupie chorych nie otrzy-

mujących erytropoetyny (tabela III, $p=0,019$).

Nie wykazano wpływu stężenia hemoglobiny na współczynnik konwersji hormo-

Tabela III

Współczynnik konwersji FT3/FT4 według wybranych cech (n = 129).
FT3/FT4 conversion coefficient according to chosen factors.

	N	Średnia	Odchylenie standardowe	Mediana	p*
Ogółem (ALL)	129	3,72	2,11	3,21	
Stan chorego					NS
Zły	18	3,69	1,61	3,79	
Przeciętny	36	2,89	1,20	2,86	
Dobry	19	3,12	1,33	2,62	
Okres leczenia - miesiące					NS
0-6	12	3,13	1,61	2,74	
7-24	36	2,49	1,76	3,27	
25-60	42	4,00	2,46	3,17	
61+	36	3,96	2,18	3,88	
Wiek chorego - lata					NS
-39	49	4,11	2,20	3,86	
40-69	56	3,45	2,00	3,00	
70+	24	3,56	2,14	3,90	
Rodzaj dializ					NS
Dializa otrzewnowa	5	4,01	0,89	3,73	
Hemodializa dwuwęglanowa	32	2,99	1,30	2,76	
Hemodializa octanowa	87	4,04	2,36	3,64	
Pacjenci przeddializacyjni	2	2,19	0,15	2,19	
Podawanie erytropoetyny					0,019
Nie	76	4,03	2,30	3,58	
Tak	48	3,12	1,65	2,73	
Nasilenie klinicznych objawów nadczynności przytarczyc					NS
Mieme	8	3,15	1,43	3,03	
Średnie	9	3,90	3,29	2,42	
Duże	3	4,12	4,91	1,32	

*) NS - brak istotności statystycznej na poziomie 0,05 w analizie wariancji

Tabela IV

Związek współczynnika konwersji FT3/FT4 ze stężeniem wybranych parametrów.
FT3/FT4 conversion coefficient depending on concentration of chosen parameters.

	N	Współczynnik korelacji liniowej	P
PRL	61	0,017	NS
PTH	25	0,412	0,041
Hb	120	0,290	0,001
Kreatynina	119	-0,023	NS
Mocznik	119	-0,126	NS
Albuminy	91	0,054	NS
Białko	100	0,000	NS

czynników, ocena konwersji na podstawie badania współczynnika FT3/FT4 ma znacznie mniejsze znaczenie.

Czy konwersja hormonalna jest zaburzona i w jakiej mierze oraz co ma na nią wpływ u chorych ze SNN?

Nie wykazano wpływu podawania erytropoetyny na współczynnik konwersji T3/T4 (tabela I). Potwierdza się więc sugestia zawarta we wcześniejszych prezentacjach autora o braku wpływu erytropoetyny na

konwersję hormonalną (XIV Konferencja PTN, Opole 2003). Uzyskane wyniki osłabienia konwersji w zakresie wolnych hormonów tarczycy pośrednio dowodzą braku poprawy w tym zakresie (tabela IV).

Stan ogólny chorego oraz stężenie albumin nie miały wpływu na badany współczynnik, w odróżnieniu od wartości stężeń białka całkowitego (w przypadku całkowitych hormonów tarczycy stwierdzono korelację dodatnią) (tabela II).

W sytuacjach wzrostu katabolizmu maleje konwersja T4 do T3, nie zmienia się do rT3 co może powodować relatywny wzrost rT3 [4, 5]. Sugerowałoby to więc, że gorszy stan chorego, niedobialczenie będące efektem niedożywienia lub nasilonego katabolizmu zaburza konwersję hormonalną T4 do T3. Wyniki przedstawionej pracy w tym przypadku nie dają rozwiązania.

Wartości Hb korelują dodatnio z wielkością badanego współczynnika tylko w przypadku wolnych hormonów tarczycy, podobnie jest ze stężeniem PTH (rycina 3, 4). Mając w pamięci wcześniejsze uwagi odnoszące się do współczynnika konwersji w zakresie całkowitych i wolnych hormonów, można stwierdzić, że spostrzeżenie to nie ma dużej siły.

Niekorzystny wpływ na konwersję ma wiek chorego co potwierdzają inni badacze w populacji bez niewydolności nerek (rycina 2) [5, 12].

Wbrew sugestiom, że stężenie mocznika i kreatyniny ma niekorzystny wpływ na konwersję, wykazano dodatnią korelację wartości stężeń mocznika i kreatyniny z badanym współczynnikiem w przypadku całkowitych hormonów tarczycy (tabela II) [4, 15, 21]. W przypadku wolnych hormonów tarczycy nie wykazano takiego związku, a korelacja (nieistotna statystycznie) była odwrotna (tabela III, IV). Sugeruje to w przypadku wolnych hormonów większe wiązanie z białkami. Dowodzi to również, że także wiele czynników wpływa na stężenie FT3 i TT3, a proces ma złożony charakter.

Bardzo ważnym spostrzeżeniem pracy jest udokumentowanie wpływu rodzaju stosowanej dializy na konwersję hormonalną (tabela I, rycina 1, 5). Wykazano, że stosowanie buforu octanowego nasila konwersję całkowitych hormonów tarczycy. Można więc stwierdzić, że niższe pH i kliniczna kwasica mają podobny wpływ i właśnie z tego może on wynikać. Wykazano, że typ I 5'-dejdodyny jest zależny od pH [10, 11].

Wnioski

1. Wzrost wartości Hb nasila konwersję a podawanie erytropoetyny ją osłabia (współczynnik konwersji FT4/FT3 koreluje dodatnio ze stężeniem hemoglobiny a obniża się po podawaniu erytropoetyny).

2. Kwasica związana ze stosowaniem buforu octanowego nasila konwersję (współczynnik konwersji hormonalnej TT4/TT3 jest najwyższy przy stosowaniu buforu octanowego, co jest związane ze zwiększeniem konwersji przy niższym pH ustroju).

3. Konwersja maleje wraz z wiekiem chorych dializowanych.

Piśmiennictwo

- Behne D., Hilmert H., Scheid S. et. al.: Evidence for specific selenium target tissues and New biologically important selenoproteins. *Biochim. Biophys. Acta* 1988, 966, 12.
- Behne D., Kyriakopoulos A., Meinhold H., Kohrle J.: Identification of type I iodothyronine 5' - deiodinase as a selenoenzyme. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1990, 173, 1143.
- Berry M.J., Larsen P.R.: The role of selenium in thyroid hormone action. *Endocr. Rev.* 1992, 13, 207.
- Chopra I.J.: An assessment of daily production and significance of thyroidal secretion of 3, 3', 5' - triiodothyronine (reverse T3) in man. *J. Clin. Invest.* 1976, 58, 32.

5. **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.
6. **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.
7. **Kaptein E.M., Feinstein E.I., Nicoloff J.T., Massry S.G.:** Serum reverse triiodothyronine and thyroxine kinetics in patients with chronic renal failure. *J.Clin. Endocrinol. Metab.* 1983, 57, 181.
8. **Kaptein E.M., Quion - Verde H., Chooljian C.J. et al.:** The thyroid in end - stage renal disease. *Medicine (Baltimore).* 1988, 67, 187.
9. **Kaptein E.M.:** Thyroxine kinetics in nonthyroidal illnesses. *J. Endocrinol. Invest.* 1986 4 (Suppl. 9), 37.
10. **Kohrle J., Hesch R.D.:** Biochemical characteristics of iodothyronine monodeiodination by rat liver microsomes: the interaction between iodothyronine substrate analogs and the ligand binding site of the iodothyronine deiodinase resembles that of the TBPA iodothyronine ligand binding. *Horm. Metab. Res.* 1984 14, (Suppl.), 42.
11. **Kohrle J., Mueller M.J., Koedding R., Seitz H.J., Hesch R.D.:** pH dependence of iodothyronine metabolism in isolated perfused rat liver. *Biochem J.* 1982, 202, 667.
12. **Koike T., Kinuno H., Inoune H., Takata M.:** The importance of metabolic acidosis affecting thyroid function in hemodialysis patients. [Abstract] ASN Congress, Philadelphia.2002, 641A.
13. **Leonard J.L., Rosenberg I.N.:** Iodothyronine 5' - deiodinase from rat kidney: substrate specificity and the 5'-deiodination of reverse triiodothyronine. *Endocrinology.* 1980, 107, 1376.
14. **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.* 1997, 60, 522.
15. **Lim V.S.:** Thyroid function in patients with chronic renal failure. *Am. J. Kidney Dis.* 2001, 38, S80.
16. **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.
17. **Mehta H.J., Joseph L.J., Desai K.B. et al.:** Total and free thyroid hormone levels in chronic renal failure. *J. Postgrad. Med.* 1991, 37, 79.
18. **Santini F., Chiovato L., Bartalena L. et al.:** Study of serum 3,5,3' - triiodothyronine sulfate concentration in patients with systemic non - thyroidal illness. *Eur. J. Endocrinol.* 1996, 134, 45.
19. **Soffer O., Chary K.R., Hall W.D.:** Clinical hyperthyroidism in a patient receiving long - term hemodialysis. *Arch. Intern. Med.* 1980, 140, 708.
20. **Spaulding S.W., Gregerman R.I.:** Free thyroxine in serum by equilibrium dialysis: effects of dilution, specific ions and inhibitors of binding. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1972, 34, 974.
21. **Wartofsky L., Burman K.D.:** Alterations in thyroid function in patients with systemic illness: the "euthyroid sick syndrome". *Endocr. Rev.* 1982, 3, 164.