

Wpływ leczenia cynakalcetem na stężenie wybranych hormonów w surowicy*

U hemodializowanych chorych na przewlekłą chorobę nerek (PChN) stwierdza się liczne zaburzenia układu wewnątrzwydzielniczego. Jednym z najczęstszych jest wtórna nadczynność przytarczyc (sHPT). Ekspresja receptora wapniowego (CaR) zachodzi m.in. w przytarczycach a pobudzenie tego receptora hamuje wydzielanie PTH. Ostatnio ekspresję CaR opisano również m.in. adipocytach, osteoklastach, osteoblastach, przysadce mózgowej, podwzgórze i innych komórkach układu endokrynnego (trzustka, jądra, rozproszony układ neuroendokryny). Cynakalcet, lek z grupy kalcimimetyków, zwiększa wrażliwość CaR na wapń w surowicy i powoduje obniżenie stężenia parathormonu (PTH) w surowicy. Uwzględniając ekspresję CaR w licznych tkankach i narządach poza przytarczycami można przypuszczać, że cynakalcet może wywierać działanie pleiotropowe. W badaniach własnych wykazano, że leczenie cynakalcetem hemodializowanych chorych na PChN z sHPT prowadzi do: obniżenia stężenia czynnika wzrostu fibroblastów 23 (FGF23) w osoczu, podwyższenia stężenia adiponektyny w osoczu oraz do obniżenia stężenia całkowitego i wolnego testosteronu w surowicy (w grupie mężczyzn).

(NEFROL. DIAL. POL. 2014, 18, 216-221)

Influence of cinacalcet treatment on serum concentration of selected hormones

Disturbances of the endocrine system are among the most common complications in hemodialysed patients with chronic kidney disease (CKD) - one of the most prevalent is secondary hyperparathyroidism (sHPT). Calcium sensing receptor (CaR) is expressed among others in the parathyroid glands where it's stimulation leads to the decrease of parathormone (PTH) secretion. Recently the expression of CaR was described also in adipocytes, osteoblasts, osteoclasts, pituitary gland, hypothalamus, and other endocrine organs (pancreas, testes, cells of the diffuse neuroendocrine system). Cinacalcet is a calcimimetic which sensitizes the CaR to serum calcium thus leading to the decrease of PTH secretion. Because of the expression of CaR in different tissues and organs, recently so called "pleiotropic" effect of cinacalcet treatment was proposed. Results of studies recently conducted in our centre revealed that in hemodialysed patients with CKD treatment with cinacalcet leads to the decrease of plasma fibroblast growth factor (FGF23) and increase of plasma adiponectin concentration, as well as the decrease of serum total and free testosterone concentration (studied only in males).

(NEPROL. DIAL. POL. 2014, 18, 216-221)

Patogeneza wtórnej nadczynności przytarczyc

Wtórna nadczynność przytarczyc (sHPT) może być postrzegana jako stan nadmiernej adaptacji do obniżonego stężenia wapnia zjonizowanego oraz podwyższonego stężenia fosforanów nieorganicznych w surowicy. Najczęstszą przyczyną wtórnej nadczynności przytarczyc u dorosłych jest przewlekła choroba nerek (PChN) [1-5]. Wtórna nadczynność przytarczyc w przebiegu PChN pojawia się już we wczesnym okresie choroby i jest następstwem złożonych procesów patofizjologicznych: hipokalcemii, retencji fosforanów, podwyższonego stężenia czynnika wzrostu fibroblastów 23 (FGF23), obniżonych stężeń białka α -Klotho (*Klotho*) oraz $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ w surowicy. Niedobór dihydroksycholekalcyferolu, spowodowany zmniejszeniem aktywności 1α -hydroksylazy przez podwyższone stężenie fosforanów nieorganicznych w surowicy wynikające z upośledzenia filtracji kłębuszkowej (GFR), był długo uważany za najistotniejszy bodziec prowadzący do sHPT. Ostatnio uważa się,

że nerkowa 1α -hydroksylaza ulega zahamowaniu w następstwie zwiększonego stężenia FGF23 w osoczu. Dodatkowo FGF23 przyspiesza inaktywację kalcytriolu poprzez stymulację aktywności 24α -hydroksylazy.

Najprawdopodobniej jednak pierwszym zaburzeniem gospodarki wapniowo-fosforanowej w przebiegu PChN jest obniżona ekspresja białka α -Klotho - błonowego kofaktora białkowego, który zakotwiczony jest w błonie. Nazwa tego białka pochodzi od jednej z mitologicznych greckich bogiń losu (Mojr), gdyż jego niedobór przejawia się rozwojem fenotypu przypominającego zespół przedwczesnego starzenia.

α -Klotho jest niezbędne do prawidłowego działania FGF23 w większości narządów docelowych (poza sercem). Białko to po połączeniu z receptorem typu 1 dla czynnika wzrostu fibroblastów (FGFR1, *fibroblast growth factor receptor type 1*) przekształca go w receptor specyficzny dla FGF23. Ekspresja *Klotho* zachodzi przede wszystkim w przytarczycach i nerkach. *Klotho* obecne w przytarczycach pełni dodatkową istotną

Piotr KUCZERA
Marcin ADAMCZAK
Andrzej WIĘCEK

Katedra i Klinika Nefrologii, Endokrynologii i Chorób Przemiany Materii, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach.

Kierownik:

Prof. dr hab. n. med. Andrzej Więcek

Słowa kluczowe:

- wtórna nadczynność przytarczyc
- cynakalcet
- czynnik wzrostu fibroblastów 23
- adiponektyna
- testosteron

Key words:

- secondary hyperparathyroidism
- cinacalcet
- fibroblast growth factor 23
- testosterone

*Pracę dedykujemy Panu Profesorowi Bolesławowi Rutkowskiemu z okazji 70 rocznicy urodzin.

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. n. med. Andrzej Więcek
Katedra i Klinika Nefrologii, Endokrynologii i Chorób Przemiany Materii, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach ul. Francuska 20/24
40-027 Katowice
e-mail: awiecek@sum.edu.pl
tel.: +48 32 2552695
fax.: +48 32 2553726

funkcję w wydzielaniu przez nie PTH. Jest również konieczne do prawidłowej rekrutacji ATPazy sodowo-potasowej do błony komórkowej komórki przytarczyc w warunkach hipokalcemii, co prowadzi do zwiększenia wydzielania PTH przez te komórki [6-8].

Pozakomórkowy fragment błonowego białka *Klotho* może być „odcinany” przez proteazy związane z błoną komórkową (ADAM10 i/lub ADAM17) i być w związku z powyższym obecny w surowicy i wydalany z moczem. Stężenie białka *Klotho* w surowicy obniża się z wiekiem. Z kolei hiperfosfatemia i hipokalcemia prowadzą do podwyższenia stężenia białka *Klotho* w surowicy. Jego wydalanie z moczem ulega zmniejszeniu już w pierwszym stadium PChN i wydaje się być najwcześniejszym wskaźnikiem rozpoczynających się zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej w przebiegu pogarszającej się funkcji nerek. Wydaje się więc, że podwyższone stężenie FGF23 w surowicy jest spowodowane w dużej mierze obniżoną ekspresją białka *Klotho* oraz, być może, FGFR1 wraz z narastaniem stopnia niewydolności nerek, co wywoływałoby „oporność” na FGF23 krążący w surowicy prowadząc do rozwoju sHPT.

Wszystkie wyżej omówione mechanizmy prowadzą do nieadekwatnie wysokiego stężenia PTH w surowicy u chorych na sHPT [1-4].

Już we wczesnych stadiach sHPT obserwuje się znaczny spadek ekspresji zarówno receptora wapniowego, jak i receptora dla witaminy D. Powoduje to dodatkowo słabszą odpowiedź komórek przytarczyc na obniżone stężenie wapnia zjonizowanego i kalcytriolu w surowicy. W ostatnio opublikowanych badaniach opisano również obniżoną ekspresję α -Klotho i receptora dla FGF, u chorych z wtórną nadczynnością przytarczyc co upośledza hamujące działanie FGF23 na syntezę PTH w przytarczycach [1-4].

Receptor wapniowy

Receptor wapniowy (CaR) jest receptorem związanym z białkiem G, pełniącym kluczową rolę w homeostazie wapniowej ustroju [9]. CaR składa się z 1078 aminokwasów, jego masa cząsteczkowa wynosi ok. 120 kDa. CaR posiada dużą (700 aminokwasów) N-końcową domenę pozakomórkową, następnie 7 domen przezbłonowych oraz C-końcową, 200-aminokwasową domenę wewnątrzkomórkową.

Najlepiej jak dotąd poznanym znaczeniem biologicznym CaR jest jego udział w wydzielaniu parathormonu przez komórki główne przytarczyc. Pobudzenie tego receptora przez kationy Ca^{2+} surowicy hamuje wydzielanie PTH przez przytarczycę [1-4,9].

W ostatnich latach przeprowadzono wiele badań, w których wykazano ekspresję receptora wapniowego również poza komórkami przytarczyc. I tak wykazano, że CaR jest obecny błonie śluzowej jelita [13], osteoklastach i osteoblastach [14], oraz w komórkach aparatu przykłębuszkowego nerki [11,12], zakończeniach neuronów przysadki mózgowej i podwzgórza [15], komórkach śródbłonna i mięśniówki gładkiej aorty [16-18]. Niezwykle ważny jest udział CaR w czynności układu wewnątrzwydzielniczego. I tak wykazano ekspresję CaR w

adipocytach [21,23] i licznych komórkach układu endokrynnego (np. receptor wapniowy w komórkach G zlokalizowanych w błonie śluzowej żołądka reguluje wydzielanie gastryny [19], a CaR obecny w komórkach β trzustki pełni kluczową rolę w sekrecji insuliny [20]).

Kalcymimetyki

Substancje inne niż wapń, które wykazują zdolność do pobudzenia CaR są zwane kalcymimetykami. Kalcymimetyki typu I są to te wszystkie substancje, które pobudzają receptor wapniowy łącząc się bezpośrednio z jego centrum aktywnym. Są to przede wszystkim kationy dwu- i trzywartościowe (np. magnez, gadolin, stront, beryl, lantan) oraz polikationy organiczne (np. spermina, protamina, neomycyna).

Kalcymimetykami typu II określane są związki chemiczne, które mają zdolność do łączenia się z receptorem wapniowym w miejscu innym niż jego centrum aktywne. Po połączeniu kalcymimetyku typu II z receptorem wapniowym dochodzi do allosterycznej modulacji CaR i zwiększenia jego wrażliwości na kationy Ca^{++} w osoczu, co prowadzi do zmniejszenia syntezy PTH i obniżenia stężenia PTH w surowicy [9,27].

Cynakalcec

Cynakalcec należy do kalcymimetyków typu II [9,28]. Lek ten znajduje zastosowanie przede wszystkim w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc u chorych na przewlekłą niewydolność nerek leczonych przy pomocy metod nerkozastępczych. U znacznego odsetka tych chorych stwierdza się zaburzenia gospodarki mineralnej i kostnej spowodowane wtórną nadczynnością przytarczyc, co z kolei przyczynia się do zwiększenia śmiertelności tych chorych zarówno z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego, jak i ogólnej [29,30].

W badaniach klinicznych wykazano skuteczność cynakalcecu (stosowanego w monoterapii, lub też łącznie z aktywnymi postaciami witaminy D_3) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc u hemodializowanych chorych na przewlekłą niewydolność nerek [32-35]. W dużym, wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu ACHIEVE potwierdzono większą skuteczność w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc, a w badaniu ADVANCE wykazano zmniejszenie nasilenia zwapnień w układzie sercowo-naczyniowym przy podawaniu równocześnie cynakalcecu i małych ilości analogów witaminy D_3 , w porównaniu do podawania samej witaminy D_3 [36,37].

W innych badaniach wykazano nie tylko obniżanie się stężenia PTH w surowicy krwi, ale również tendencję do zmniejszania masy przytarczyc przy długotrwałym stosowaniu cynakalcecu [38-42]. Nie wszyscy autorzy potwierdzają jednak te spostrzeżenia [43]. Ostatnio pojawiły się doniesienia, że leczenie cynakalceciem może przyczyniać się do zmniejszenia śmiertelności sercowo-naczyniowej u hemodializowanych chorych [48].

Abdy ostatecznie potwierdzić powyższe przypuszczenia zaprojektowano badanie EVOLVE (*Evaluation of Cinacalcet HCl Therapy to Lower Cardiovascular Events*) [49]. Do badania tego włączono 3883 chorych z 22 krajów. Byli oni hemodializowani od co najmniej 3 miesięcy, a ich stężenie PTH w

surowicy przekraczało 300 pg/ml. Wyniki badania EVOLVE nie potwierdziły jednoznacznie wpływu leczenia cynakalceciem na zmniejszenie śmiertelności, czy liczby powikłań ze strony układu krążenia w tej grupie chorych.

Czynnik wzrostu fibroblastów 23 (FGF23)

Czynnik wzrostu fibroblastów 23 (FGF23) jest niedawno odkrytym hormonem białkowym o masie 32 kDa wytwarzanym głównie w osteoblastach i osteocytach. FGF23 składa się z 251 aminokwasów, z których 24-aminokwasowy początkowy fragment ulega ograniczonej proteolizie podczas wydzielania hormonu do krwiobiegu [50].

Stężenie FGF23 w surowicy wzrasta już w początkowych stadiach przewlekłej choroby nerek, wyprzedzając związane z PChN zmiany fosfatemii czy kalcemii. Podwyższone stężenie tego hormonu w surowicy związane jest przede wszystkim z obniżeniem wydalania fosforanów z moczem i być może, z obniżonym klirensom nerkowym FGF23 w następstwie spadku przesączania kłębuszkowego (GFR). Prawdopodobny wydaje się też mechanizm podwyższenia stężenia FGF23 spowodowany obniżoną ekspresją Klotho oraz FGFR1 wraz z narastaniem niewydolności nerek, co powodowałoby „oporność” na FGF23 krążący w surowicy.

Znaczenie fizjologiczne FGF23 polega na obniżaniu stężenia fosforanów w surowicy poprzez nasilenie fosfaturii oraz obniżanie stężenia aktywnej witaminy D w surowicy. Do prawidłowego działania FGF23 w narządach docelowych niezbędna jest ekspresja w ich błonie komórkowej białka α -Klotho (Klotho). Klotho jest błonowym kofaktorem białkowym, który po połączeniu z receptorem dla czynnika wzrostu 1 (FGFR1) przekształca go w specyficzny receptor dla FGF23. Ekspresja Klotho zachodzi przede wszystkim w przytarczycach i nerce. „Przytarczycowe” Klotho pełni dodatkową rolę w wydzielaniu PTH przez komórki przytarczyc. Białko to pobudza rekrutację ATPazy sodowo-potasowej do błony komórkowej komórki przytarczyc w warunkach hipokalcemii, co prowadzi do zwiększenia wydzielania PTH przez te komórki [6,8,50].

W ostatnich latach opublikowano wiele prac wskazujących na udział FGF23 w patogenezie zwiększonej śmiertelności sercowo-naczyniowej [52]. Wykazano, że wzrost stężenia FGF23 w surowicy może być niezależnym czynnikiem ryzyka choroby niedokrwiennej serca u chorych z prawidłowym GFR [53] oraz nasilać kalcyfikację naczyń wieńcowych u hemodializowanych chorych na PChN [54]. Opisano również zależność pomiędzy podwyższonym stężeniem FGF23 w surowicy a stężeniem CRP w surowicy i obniżoną gęstością mineralną kości u tych chorych [55].

FGF23 powoduje zwiększenie wydalania fosforanów z moczem na drodze niezależnego od PTH zahamowania ekspresji kotransporterów sodowo-fosforanowych w kanalikach nerkowych. Dokładny mechanizm, w jakim odbywa się powyższy proces budzi pewne kontrowersje. FGF23 hamuje bowiem przede wszystkim kotransportery NPT2a i NPT2c, których ekspresja zachodzi

głównie w kanaliku bliższym, natomiast ekspresja białka Klotho, wspomnianego wyżej niezbędnego kotransportera, zachodzi w kanaliku dalszym. Być może w nerce mamy więc do czynienia z ekspresją dodatkowej, lokalnej fosfatoniny o działaniu parakrynnym [6,50].

Obniżanie syntezy $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ przez FGF23 odbywa się w dwóch mechanizmach. Pierwszym jest hamowanie aktywności 1α -hydroksylazy (działanie przeciwstawne do efektu wywieranego przez PTH), drugim mechanizmem jest nasilenie aktywności 24-hydroksylazy, która powoduje nasilenie syntezy 24,25-dihydroksykalcysterolu – związku najprawdopodobniej nieaktywnego metabolicznie [8,50].

Głównymi czynnikami pobudzającymi wydzielanie FGF23 z tkanki kostnej są: podaż nieorganicznych fosforanów w pożywieniu, podwyższone stężenie $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ w surowicy (receptor dla witaminy D – VDR wiąże się z promotorem genu dla FGF23) oraz hiperfosfatemia [50]. Ostatnio wykazano również, że doustnie podawana witamina D (kalcytriol) oraz jej aktywne analogi (np. doksekalkysterol) powodują wzrost stężenia FGF23 w surowicy [50]. Cynakalceet wydaje się mieć odwrotne działanie. W badaniu własnym, u 58 hemodializowanych chorych z sHPT, leczenie cynakalceetem spowodowało obniżenie średniego stężenia FGF23 w osoczu z 593 (457-730)pg/ml do 513 (380-645) pg/ml; $p=0.099$ i do 433 (304-561) pg/ml; $p=0.015$, po odpowiednio 3 i 6 miesiącach leczenia cynakalceetem (Tab. I). Obniżenie stężenia FGF23 w osoczu było związane z obniżeniem stężenia fosforanów w surowicy [44]. W badaniach wykonanych przez innych autorów uzyskano podobne wyniki [45,46].

Uwzględniając wspomniane wyżej niekorzystne działanie FGF23 na układ sercowo-naczyniowy zarówno chorych hemodializowanych, jak i w populacji ogólnej obniżenie stężenia FGF23 w osoczu w trakcie leczenia cynakalceetem może być korzystne. Niestety jak to podano powyżej nie wykazano takiego działania cynakalceetu w dużym randomizowanym badaniu klinicznym EVOLVE [49].

Adiponektyna

Adiponektyna jest hormonem białkowym o masie 30kDa, wykazującym właściwości przeciwmiążdżycowe i poprawiające insulino-wrażliwość. Adiponektyna jest wytwarzana prawie wyłącznie przez adipocyty [58,60] i stanowi ok. 0,01% całkowitej zawartości białek osoczu. W osoczu adiponektyna występuje przede wszystkim pod postacią cząsteczek o pełnej długości, lub rzadziej, globularnych fragmentów C-końcowych i może przybierać postać trimerów (LMW – *low molecular weight*), heksamerów (MMW – *medium molecular weight*), lub nawet dodekamerów czy 18-merów (HMW – *high molecular weight*) [59,60]. Stężenie adiponektyny, w przeciwieństwie do innych adipokin, jest mniejsze w osoczu osób otyłych, co jest prawdopodobnie spowodowane supresyjnym wpływem TNF- α wydzielanego przez makrofagi naciekające tkankę tłuszczową u tych osób. Ponadto małe stężenia adiponektyny w osoczu obserwowano u osób z cukrzycą typu 2, nadciśnieniem

tętnicznym, chorobą niedokrwinną serca i u palaczy tytoniu. Receptory dla adiponektyny występują m.in. w mięśniach szkieletowych, komórkach śródbłonka i hepatocytach. U osób otyłych i chorych na cukrzycę ekspresja tych receptorów jest wyraźnie mniejsza, jednak może ulec normalizacji, np. po zmniejszeniu masy ciała.

Działanie przeciwmiążdżycowe i przeciwzakrzepowe adiponektyny jest spowodowane m.in. zmniejszeniem adhezji monocytów do ściany naczyń przez obniżenie ekspresji molekuł adhezyjnych (np. I-CAM, V-CAM, E-selektyna) na powierzchni endotelium, hamowaniem produkcji TNF- α przez makrofagi, hamowaniem gromadzenia się lipidów w makrofagach i ich przekształcania do komórek piankowatych oraz zmniejszeniu tworzenia wolnych rodników tlenowych. Adiponektyna zmniejsza również indukowaną czynnikami wzrostowymi proliferację komórek mięśni gładkich i zapobiega pękaniu blaszki miażdżycowej poprzez jej stabilizację w wyniku hamowania ekspresji tkankowego inhibitora metaloproteinaz [58-61]. Wykazano ponadto, że obniżone stężenie adiponektyny w osoczu może być czynnikiem ryzyka zawału serca i progresji choroby niedokrwiennej serca u osób z cukrzycą typu 2. Dodatkowo hormon ten pobudza ekspresję transportera dla glukozy GLUT-4 oraz pobudza użyczenie glukozy i kwasów tłuszczowych w komórkach mięśni szkieletowych, co istotnie poprawia insulino-wrażliwość [58-61]. Ponadto w wynikach badań klinicznych wykazano odwrotną zależność pomiędzy stężeniem adiponektyny w osoczu oraz stężeniami interleukiny 6 (IL-6) oraz białka C-reaktywnego (CRP) w surowicy, tak w populacji ogólnej, jak i u hemodializowanych chorych z PChN [64-66].

Ostatnio wykazano, że stężenie adiponektyny w osoczu jest podwyższone w przewlekłej chorobie nerek, choć ekspresja genu dla tego hormonu zmniejsza się w zaawansowanej PChN. Prawdopodobnie jest to spowodowane tym, że nerki są głównym miejscem biodegradacji i eliminacji adiponektyny z ustroju. Potwierdzeniem tego jest obniżanie się, ale nie normalizacja, stężenia adiponektyny w osoczu osób po transplantacji nerki. Wykazano również zmienną odwrotną zależność pomiędzy adiponektyną a GFR u chorych na nadciśnienie tętnicze (pierwotne i wtórne), cukrzycę, PChN i u osób zdrowych. Również u osób z niewydolnością nerek stężenie adiponektyny w osoczu pozostaje w odwrotnej zależności ze śmiertelnością z przyczyn sercowo-naczyniowych, a małe stężenie tego białka w osoczu zostało uznane za czynnik ryzyka chorób układu krążenia u tych chorych [58-62].

Adiponektyna, jak już wyżej wspomniano, jest wydzielana prawie wyłącznie przez adipocyty. W ostatnim czasie komórki te są przedmiotem intensywnych badań ze względu na fakt, że oprócz adiponektyny są one źródłem również innych licznych hormonów, cytokin i czynników wzrostowych określanymi jako adipokiny (adipocytokiny). Wśród nich można wymienić: leptynę, inhibitor-1 aktywatora plazminogenu (PAI-1), transformujący czynnik wzrostu β -1 (TGF- β 1), czynnik tkankowy (tissue factor – TF), składnik dopełniacza – adipsynę, czynnik martwicy nowotworów- α (TNF- α), białko stymulujące acylację, angiotensynogen, insulinopodobny czynnik wzrostu-1, wisfatynę, rezystynę i wiele innych [60].

Niedawno potwierdzono ekspresję receptora wapniowego w adipocytach oraz

Tabela I

Wpływ leczenia cynakalceciem na stężenia wybranych hormonów w osoczu/surowicy u hemodializowanych chorych na przewlekłą niewydolność nerek

PTH - Parathormon, FGF23 - Czynniki wzrostu fibroblastów 23, AOPP - Produkty zaawansowanej oksydacji białek, TT - Całkowity testosteron, FT - Wolny testosteron

Influence of cinacalcet treatment on plasma/serum concentrations of selected hormones in hemodialysed patients with chronic kidney disease.

PTH - Parathormone, FGF23 - Fibroblast Growth Factor 23, AOPP - Advanced Oxidation Protein Products), TT - Total Testosterone, FT - Free Testosterone

	Przed leczeniem	Po 3 miesiącach leczenia	Po 6 miesiącach leczenia	p
PTH [pg/ml] (n=58)	1138 (931-1345)	772 (551-992)	635 (430-839)	<0,0001
FGF23 [pg/ml] (n=58)	593 (457-730)	513 (380-645)	433 (304-561)	0,015
Adiponektyna [µg/ml] (n=65)	16,9 (14,4-19,5)	17,8 (15,0-20,6)	-	0,048
AOPP [pg/ml] (n=65)	186,7 (156,7-216,7)	162,6 (141,2-183,9)	-	0,02
TT [ng/ml] (n=38)	4,95 (4,23-5,67)	4,45 (3,85-5,06)	4,39 (3,75-5,03)	0,009
FT [pg/ml] (n=38)	6,95 (5,54-8,36)	5,98 (5,00-6,94)	5,60 (4,63-6,57)	0,012

wykazano, że pobudzenie tego receptora hamuje lipolizę, nasila adipogenezę, (pobudza różnicowanie preadipocytów do adipocytów), a ponadto zwiększa syntezę i wydzielanie cytokin prozapalnych (IL-6, IL-1 β , TNF- α) przez adipocyty [21-26]. Uwzględniając powyższe fakty przeprowadzono badanie oceniające wpływ leczenia cynakalcetem na stężenie adiponektyny w surowicy hemodializowanych chorych z sHPT. W grupie 65 chorych 3 miesięczne leczenie cynakalcetem spowodowało zwiększenie stężenia adiponektyny w surowicy z 16,9 (14,4-19,5) $\mu\text{g/ml}$ to 17,8 (15,0-20,6) $\mu\text{g/ml}$ ($p=0,048$) (Tab. I). W tym samym badaniu własnym wykazano obniżenie stężenia wskaźników stresu oksydacyjnego – stężenie produktów zaawansowanej oksydacji białek (advanced oxidation protein products – AOPP) obniżyło się z 186,7 (156,7-216,7) pg/ml do 162,6 (141,2-183,9) pg/ml , po 3 miesiącach leczenia cynakalcetem (Tab. I). Nie zmieniło się natomiast stężenie wskaźników stanu zapalnego (CRP, IL-6) w surowicy oraz BMI badanej grupy chorych [63].

Wysokie stężenia adiponektyny w osoczu wywierają, jak już wspomniano powyżej, unikalny „ochronny” wpływ na układ krążenia. Można więc podejrzewać, że leczenie cynakalcetem, poprzez wzrost stężenia adiponektyny w osoczu mieć korzystny wpływ na układ sercowo-naczyniowy oraz przyczynić się do zmniejszenia śmiertelności tych chorych. Takie działanie cynakalcetu nie zostało jednak jak dotąd wykazane [49].

Testosteron

Testosteron jest głównym męskim steroidowym hormonem płciowym należącym do androgenów. U zdrowych mężczyzn po okresie pokwitania 95% krążącego testosteronu jest syntezowane przez komórki Leydiga w jądrach pod wpływem pobudzenia przez hormon luteinizujący (LH) wydzielany przez przysadkę mózgową. W tym okresie działanie testosteronu oraz jego silniejszej pochodnej – dehydrotestosteronu (powstającego zarówno w jądrach, jak i w komórkach obwodowych w wyniku działania enzymu 5 α -reduktazy) sprowadza się do utrzymania spermatogenezy i popędu płciowego oraz na działaniu anabolicznym na wątrobę, układ mięśniowo-szkieletowy krwiotwórczy i immunologiczny [67].

Prawie 68% testosteronu w surowicy krwi krąży w postaci związanej z globuliną wiążącą hormony płciowe (SHBG) i jest tym samym nieaktywna biologicznie, gdyż nie może wiązać się ze swoistymi receptorami. Aktywna biologicznie część testosteronu (*bioavailable testosterone*) jest albo luźno związana z albuminą, albo krąży w postaci niezwiązanej (*free testosterone* – wolny testosteron) [68].

Większość hemodializowanych mężczyzn z PChN cechuje się obniżonymi stężeniami testosteronu w surowicy [69,70]. W niedawno przeprowadzonym badaniu Carrero i wsp. [71] stwierdzili niedobór testosteronu (<10 nmol/ml) u 44% hemodializowanych mężczyzn, dodatkowo 33% u badanych chorych stężenie testosteronu w surowicy było poniżej dolnej granicy normy (10-14 nmol/l). Jedynie u 23% mężczyzn w

badanej grupie miało prawidłowe stężenie testosteronu w surowicy (>14 nmol/l). Obniżone stężenie testosteronu w surowicy u tych chorych wynika zarówno z upośledzonej syntezy (spowodowanej hiperprolaktynemią oraz opornością komórek Leydiga na działanie LH [73]), jak i nasilonego katabolizmu testosteronu.

Niedobór testosteronu u chorych na PChN może powodować zaburzenia prawidłowej masy i składu ciała. U tych chorych obserwujemy zwiększony odsetek zawartości tkanki tłuszczowej w organizmie. Natomiast beztłuszczowa masa ciała jest zazwyczaj obniżona. Niskie stężenia androgenów są jedną z przyczyn zmniejszonej masy mięśniowej, osteoporozy i częstego występowania złamań kości [71]. Niedobór testosteronu również jest przyczyną między innymi częstego występowania sarkopenii u chorych na przewlekłą niewydolność nerek [72]. Dodatkowo niedobór androgenów może obniżyć libido i przyczynić się do pogorszenia jakości czynności seksualnych i do występowania depresji [74].

Ponadto wykazano, że stężenia testosteronu w surowicy wykazują odwrotną zależność do wskaźników stanu zapalnego (stężenia CRP i IL-6 w surowicy oraz fibrynogenu w osoczu).

Istotne wydają się również wyniki ostatnio przeprowadzonych badań, w których wykazano zwiększoną śmiertelność u hemodializowanych chorych z obniżonym stężeniem testosteronu w surowicy [69,70]

Ekspresja receptora wapniowego, jak już wcześniej wspomniano, ma miejsce również w komórkach Leydiga w jądrach. Stąd też ważnym było ustalenie czy i w jakim stopniu leczenie cynakalcetem wpływa na stężenie całkowitego (TT) i wolnego (FT) testosteronu w surowicy hemodializowanych mężczyzn z PChN. Ustalenie tej zależności wydaje się szczególnie istotne w świetle doniesień o poprawie czynności seksualnych i spermatogenezy u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek poddanych uprzednio paratyroidektomii [74,77]. W badaniu własnym w grupie 38 hemodializowanych mężczyzn z PChN podczas 6-miesięcznego leczenia cynakalcetem obserwowano obniżenie stężenia TT w surowicy z 4,95 ng/ml (4,23-5,67) ng/ml do 4,45 ng/ml (3,85-5,06) ng/ml, $p=0,17$; oraz do 4,39 pg/ml (3,75-5,03) pg/ml, $p=0,028$, po odpowiednio 3 i 6 miesiącach (p dla trendu = 0,009) (Tab. I). Ponadto obserwowano również obniżenie stężenia FT w surowicy z 6,95 pg/ml (5,54-8,36) pg/ml do 5,98 pg/ml (5,00-6,94) pg/ml; $p=0,14$ oraz do 5,60 pg/ml (4,63-6,57) pg/ml; $p=0,034$ (p dla trendu = 0,012) (Tab. I). Dodatkowo w analizie regresji wieloczynnikowej wykazano, że po 6 miesiącach leczenia obniżenie stężenia całkowitego testosteronu w surowicy było zależne m.in. od dawki cynakalcetu [75]

Ostatnio wyniki wielu badań sugerują, że obniżone stężenie testosteronu ma jednak niekorzystny wpływ na długość jak i jakość życia mężczyzn z PChN jak i w populacji ogólnej. Obniżenie pod wpływem leczenia cynakalcetem, już i tak wyjściowo niskich stężeń testosteronu w surowicy wydaje się więc być efektem niekorzystnym. Znaczenie kliniczne obniżenia stężenia całkowitego i wolnego testosteronu w surowicy hemo-

dializowanych mężczyzn z PChN wymaga przeprowadzenia prospektywnych badań na większą skalę.

Podsumowanie

Cynakalcet – lek coraz powszechniej stosowany w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc u hemodializowanych chorych na PChN oprócz swojego klasycznego działania (obniżania stężenia PTH w surowicy) wykazuje również działanie pleiotropowe co jest związane prawdopodobnie z ekspresją CaR w różnych tkankach i narządach.

Leczenie cynakalcetem może m.in. przyczynić się do obniżenia stężenia FGF23 w surowicy, do podwyższenia stężenia adiponektyny w surowicy, (prawdopodobnie w następstwie zmniejszenia nasilenia stresu oksydacyjnego). Uwzględniając znaczną śmiertelność sercowo-naczyniową i ogólną w tej grupie chorych działanie to wydaje się być szczególnie korzystne.

Leczenie cynakalcetem może również przyczynić się do obniżenia stężenia całkowitego i wolnego testosteronu w surowicy hemodializowanych mężczyzn z PChN i sHPT. Znaczenie kliniczne takiego działania cynakalcetu wymaga jednak przeprowadzenia dalszych prospektywnych i randomizowanych badań klinicznych.

Piśmiennictwo

1. Fraser WD: Hyperparathyroidism. Lancet 2009; 374: 145-158.
2. Cunningham J, Locatelli F, Rodriguez M: Secondary hyperparathyroidism: pathogenesis, disease progression, and therapeutic options. Clin J Am Soc Nephrol. 2011; 6: 913-921.
3. Komaba H, Kakuta T, Fukagawa M: Diseases of the parathyroid gland in chronic kidney disease. Clin Exp Nephrol. 2011; 15: 797-809.
4. Martin KJ, González EA: Prevention and control of phosphate retention / hyperphosphatemia in CKD-MBD: what is normal, when to start, and how to treat? Clin J Am Soc Nephrol. 2011; 6: 440-446.
5. Kalantar-Zadeh K, Shah A, Duong U, Hechter RC, Dukkipati R, Kovesdy CP: Kidney bone disease and mortality in CKD: revisiting the role of vitamin D, calcimimetics, alkaline phosphatase, and minerals. Kidney Int 2010; 117 (Suppl.): S10-S21.
6. Jüppner H, Wolf M, Salusky IB: FGF23: More than a regulator of renal phosphate handling? J Bone Miner Res. 2010; 25: 2091-2097.
7. Imura A, Tsuji Y, Murata M, Maeda R, Kubota K. et al: Alpha-Klotho as a regulator of calcium homeostasis. Science 2007; 316: 1615-1618.
8. Drüeke TB: Klotho, FGF23, and FGF receptors in chronic kidney disease: a yin-yang situation? Kidney Int. 2010; 78: 1057-1060.
9. Nagano N: Pharmacological and clinical properties of calcimimetics: calcium receptor activators that afford an innovative approach to controlling hyperparathyroidism. Pharmacol Ther. 2006; 109: 339-365.
10. Navarro JF, Mora C, Jiménez A, Torres A, Macia M, Garcia J: Relationship between serum magnesium and parathyroid hormone levels in hemodialysis patients. Am J Kidney Dis. 1999; 34: 43-48.
11. Riccardi D, Park J, Lee WS, Gamba G, Brown EM. et al: Cloning and functional expression of a rat kidney extracellular calcium/polyvalent cation-sensing receptor. Proc Natl Acad Sci U S A. 1995; 92: 131-135.
12. Ortiz-Capisano MC, Ortiz PA, Garvin JL, Harding P, Beierwaltes WH: Expression and function of the calcium-sensing receptor in juxtaglomerular cells. Hypertension 2007; 50: 737-743.
13. Sheinin Y, Kallay E, Wrba F, Kriwanek S, Peterlik M. et al: Immunocytochemical localization of the extracellular calcium-sensing receptor in normal and malignant human large intestinal mucosa. J

- Histochem Cytochem. 2000; 48: 595-602.
14. **Kameda T, Mano H, Yamada Y, Takai H, Amizuka N. et al:** Calcium-sensing receptor in mature osteoclasts, which are bone resorbing cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 1998; 245: 419-422.
 15. **Ruat M, Molliver ME, Snowman AM, Snyder SH:** Calcium sensing receptor: Molecular cloning in rat and localization to nerve terminals. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1995; 92: 3161-3165.
 16. **Weston AH, Absi M, Ward DT, Ohanian J, Dodd RH. et al:** Evidence in favor of a calcium-sensing receptor in arterial endothelial cells: Studies with calindol and calhex 231. *Circ Res.* 2005; 97: 391-398.
 17. **Smajilovic S, Hansen JL, Christoffersen TE, Lewin E, Sheikh SP. et al:** Extracellular calcium sensing in rat aortic vascular smooth muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2006; 348: 1215-1223.
 18. **Molostvov G, James S, Fletcher S, Bennett J, Lehner H. et al:** Extracellular calcium-sensing receptor is functionally expressed in human artery. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2007; 293: 946-955.
 19. **Ceglia L, Harris SS, Rasmussen HM, Dawson-Hughes B:** Activation of the calcium sensing receptor stimulates gastrin and gastric acid secretion in healthy participants. *Osteoporos Int.* 2009; 20: 71-78.
 20. **Gray E, Muller D, Squires PE, Asare-Anane H, Huang GC. et al:** Activation of the extracellular calcium-sensing receptor initiates insulin secretion from human islets of Langerhans: involvement of protein kinases. *J Endocrinol.* 2006; 190: 703-710.
 21. **Cifuentes M, Albala C, Rojas C:** Calcium-sensing receptor expression in human adipocytes. *Endocrinology* 2005; 146: 2176-2179.
 22. **Cifuentes M, Fuentes C, Mattar P, Tobar N, Hugo E. et al:** Obesity-associated proinflammatory cytokines increase calcium sensing receptor (CaSR) protein expression in primary human adipocytes and LS14 human adipose cell line. *Arch Biochem Biophys.* 2010; 500: 151-156.
 23. **Cifuentes M, Rojas CV:** Antilipolytic effect of calcium-sensing receptor in human adipocytes. *Mol Cell Biochem.* 2008; 319: 17-21.
 24. **He YH, He Y, Liao XL, Niu YC, Wang G. et al:** The calcium-sensing receptor promotes adipocyte differentiation and adipogenesis through PPAR γ pathway. *Mol Cell Biochem.* 2012; 361: 321-328.
 25. **He Y, Zhang H, Teng J, Huang L, Li Y, Sun C:** Involvement of calcium-sensing receptor in inhibition of lipolysis through intracellular cAMP and calcium pathways in human adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun.* 2011; 404: 393-399.
 26. **Cifuentes M, Fuentes C, Tobar N, Acevedo I, Vilalobos E. et al:** Calcium sensing receptor activation elevates proinflammatory factor expression in human adipose cells and adipose tissue. *Mol Cell Endocrinol.* 2012; 361: 24-30.
 27. **Harrington PE, Fotsch C:** Calcium sensing receptor activators: calcimimetics. *Curr Med Chem.* 2007; 14: 3027-3034.
 28. **Koleganova N, Piecha G, Ritz E:** Vasculotropic effects of calcimimetics. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2010; 19: 32-36.
 29. **Torres PA, De Broe M:** Calcium-sensing receptor, calcimimetics, and cardio-vascular calcifications in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2012; 82: 19-25.
 30. **Block GA:** Therapeutic interventions for chronic kidney disease-mineral and bone disorders: focus on mortality. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2011; 20: 376-381.
 31. **Kuczera P, Adamczak M, Więcek A:** Safety and efficiency of treatment with cinacalcet of haemodialysed patients with chronic kidney disease and secondary hyperparathyroidism. *Endokrynol Pol.* 2013; 64: 176-181.
 32. **Lucchi L, Carboni C, Stipo L, Malaguti V, Ferrari F. et al:** Early initiation of cinacalcet for the treatment of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients: a three-year clinical experience. *Artif Organs* 2011; 35: 1186-1193.
 33. **Messa P, Macário F, Yaqoob M, Bouman K, Braun J. et al:** The OPTIMA study: assessing a new cinacalcet (Sensipar/Mimpara) treatment algorithm for secondary hyperparathyroidism. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008; 3: 36-45.
 34. **Lindberg JS, Culleton B, Wong G, Borah MF, Clark RV. et al:** Cinacalcet HCl, an oral calcimimetic agent for the treatment of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis and peritoneal dialysis: a randomized, double-blind, multicenter study. *J Am Soc Nephrol.* 2005; 16: 800-807.
 35. **Vervloet M, Bencova V, Malberti F, Ashman N, Os I. et al:** „Real-World” use of cinacalcet for managing SHPT in different European countries: analysis of data from the ECHO observational study. *Clin Nephrol.* 2010; 74: 198-208.
 36. **Fishbane S, Shapiró WB, Corry DB, Vicks SL, Roppolo M. et al:** Cinacalcet HCl and concurrent low-dose vitamin D improves treatment of secondary hyperparathyroidism in dialysis patients compared with vitamin D alone: the ACHIEVE study results. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008; 3: 1718-1725.
 37. **Raggi P, Chertow GM, Torres PU, Csiky B, Naso A. et al:** The ADVANCE study: a randomized study to evaluate the effects of cinacalcet plus low-dose vitamin D on vascular calcification in patients on hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2011; 26: 1327-1339.
 38. **Meola M, Petrucci I, Barsotti G:** Long-term treatment with cinacalcet and conventional therapy reduces parathyroid hyperplasia in severe secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant.* 2009; 24: 982-989.
 39. **Ichii M, Ishimura E, Okuno S, Chou H, Kato Y. et al:** Decreases in parathyroid gland volume after cinacalcet treatment in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Nephron Clin Pract.* 2010; 115: 195-202.
 40. **Komaba H, Nakanishi S, Fujimori A, Tanaka M, Shin J. et al:** Cinacalcet effectively reduces parathyroid hormone secretion and gland volume regardless of pretreatment gland size in patients with secondary hyperparathyroidism. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010; 5: 2305-2314.
 41. **Miller G, Davis J, Shatzken E, Colloton M, Martin D, Henley CM:** Cinacalcet HCl prevents development of parathyroid gland hyperplasia and reverses established parathyroid gland hyperplasia in a rodent model of CKD. *Nephrol Dial Transplant.* 2012; 27: 2198-2205.
 42. **Komaba H, Fukagawa M:** Regression of parathyroid hyperplasia by calcimimetics - fact or illusion? *Nephrol Dial Transplant.* 2009; 24: 707-709.
 43. **Vulpio C, Bossola M, De Gaetano A, Maresca G, Di Stasio E. et al:** Parathyroid gland ultrasound patterns and biochemical findings after one-year cinacalcet treatment for advanced secondary hyperparathyroidism. *Ther Apher Dial.* 2010; 14: 178-185.
 44. **Kuczera P, Adamczak M, Więcek A:** Cinacalcet treatment decreases plasma fibroblast growth factor 23 concentration in haemodialysed patients with chronic kidney disease and secondary hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014; 80: 607-612.
 45. **Wetmore JB, Liu S, Krebill R, Menard R, Quarles LD:** Effects of cinacalcet and concurrent low-dose vitamin D on FGF23 levels in ESRD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010; 5: 110-116.
 46. **Hryszko T, Brzosko S, Rydzewska-Rosolowska A, Koc-Zorawska E, Mysliwiec M:** Cinacalcet lowers FGF23 level together with bone metabolism in hemodialysed patients with secondary hyperparathyroidism. *Int Urol Nephrol.* 2012; 44: 1479-1486.
 47. **Finch JL, Tokumoto M, Nakamura H, Yao W, Shahnazari M. et al:** The effect of paricalcitol and cinacalcet on serum phosphate, FGF23 and bone in rats with chronic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2010; 298: 1315-1322.
 48. **Block GA, Zaun D, Smits G, Persky M, Brillhart S. et al:** Cinacalcet hydrochloride treatment significantly improves all-cause and cardiovascular survival in a large cohort of hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2010; 78: 578-589.
 49. **EVOLVE Trial Investigators, Chertow GM, Block GA, Correa-Rotter R, Drüeke TB, Floege J. et al:** Effect of cinacalcet on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis. *N Engl J Med.* 2012; 367: 2482-2494.
 50. **Wesseling-Perry K, Pereira RC, Sahney S, Gales B, Wang HJ. et al:** Calcitriol and doxercalciferol are equivalent in controlling bone turnover, suppressing parathyroid hormone, and increasing fibroblast growth factor-23 in secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int.* 2011; 79: 112-119.
 51. **Damasiewicz MJ, Toussaint ND, Polkinghorne KR:** Fibroblast growth factor 23 in chronic kidney disease: New insights and clinical implications. *Nephrology (Carlton)* 2011; 16: 261-268.
 52. **Bernheim J, Benchetrit S:** The potential roles of FGF23 and Klotho in the prognosis of renal and cardiovascular diseases. *Nephrol Dial Transplant.* 2011; 26: 2433-2438.
 53. **Taylor EN, Rimm EB, Stampfer MJ, Curhan GC:** Plasma fibroblast growth factor 23, parathyroid hormone, phosphorus, and risk of coronary heart disease. *Am Heart J.* 2011; 161: 956-962.
 54. **Isakova T:** Fibroblast growth factor 23 and adverse clinical outcomes in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2012; 21: 334-340.
 55. **Manghat P, Fraser WD, Wierzbicki AS, Fogelman I, Goldsmith DJ, Hampson G:** Fibroblast growth factor-23 is associated with C-reactive protein, serum phosphate and bone mineral density in chronic kidney disease. *Osteoporos Int.* 2010; 21: 1853-1861.
 56. **Wesseling-Perry K, Pereira RC, Sahney S, Gales B, Wang HJ. et al:** Calcitriol and doxercalciferol are equivalent in controlling bone turnover, suppressing parathyroid hormone, and increasing fibroblast growth factor-23 in secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int.* 2011; 79: 112-119.
 57. **Dusso A, González EA, Martín KJ:** Vitamin D in chronic kidney disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011; 25: 647-655.
 58. **Więcek A, Kokot F, Chudek J, Adamczak M:** The adipose tissue—a novel endocrine organ of interest to the nephrologist. *Nephrol Dial Transplant.* 2002; 17: 191-195.
 59. **Adamczak M, Więcek A:** Adiponektyna – adipokina o wyjątkowo korzystnych właściwościach metabolicznych [W:] Więcek A, Kokot F, red. *Postępy w nefrologii i nadciśnieniu tętniczym tom V.* Kraków: Medycyna Praktyczna, 2006: 48-52.
 60. **Więcek A, Adamczak M, Chudek J:** Adiponectin - an adipokine with unique metabolic properties. *Nephrol Dial Transplant.* 2007; 22: 981-998.
 61. **Adamczak M, Chudek J, Więcek A:** Adiponectin in patients with chronic kidney disease. *Semin Dial.* 2009; 22: 391-395.
 62. **Abdallah E, Waked E, Nabil M, El-Bendary O:** Adiponectin and Cardiovascular Outcomes among Hemodialysis Patients. *Kidney Blood Press Res.* 2012; 35: 247-253.
 63. **Kuczera P, Adamczak M, Więcek A:** Treatment with cinacalcet increases plasma adiponectin concentration in hemodialysed patients with chronic kidney disease and secondary hyperparathyroidism. *Endocr Pract.* [in review]
 64. **Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Nakamura T, Nishida M. et al:** Reciprocal association of C-reactive protein with adiponectin in blood stream and adipose tissue. *Circulation* 2003; 107: 671-674.
 65. **Yu ZZ, Ni ZH, Gu LY, Lin AW, Fang W. et al:** Adiponectin is related to carotid artery plaque and a predictor of cardiovascular outcome in a cohort of non-diabetic peritoneal dialysis patients. *Blood Purif.* 2008; 26: 386-393.
 66. **Ignacy W, Chudek J, Adamczak M, Funahashi T, Matsuzawa Y. et al:** Reciprocal association of plasma adiponectin and serum C-reactive protein concentration in haemodialysis patients with end-stage kidney disease—a follow-up study. *Nephron Clin Pract.* 2005; 101: 18-24.
 67. **Czekalski S:** Budowa i czynność narządów wydzielania wewnętrznego [w:] Januszewicz W., Kokot F. [red.]. *Internia, PZWL* 2004.
 68. **Oskui PM, French WJ, Herring MJ, Mayeda GS, Burstein S, Kloner RA:** Testosterone and the

- cardiovascular system: a comprehensive review of the clinical literature. *J Am Heart Assoc.* 2013; 2: e000272.
69. **Gungor O, Kircelli F, Carrero JJ, Asci G, Toz H. et al:** Endogenous testosterone and mortality in male hemodialysis patients: is it the result of aging? *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010; 5: 2018.
70. **Carrero JJ, Qureshi AR, Parini P, Arver S, Lindholm B. et al:** Low serum testosterone increases mortality risk among male dialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2009; 20: 613.
71. **Carrero JJ, Qureshi AR, Nakashima A, Arver S, Parini P. et al:** Prevalence and clinical implications of testosterone deficiency in men with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2011; 26: 184.
72. **Fahal IH:** Uraemic sarcopenia: aetiology and implications. *Nephrol Dial Transplant.* 2014; 29: 1655-1665.
73. **Silvia Ros, Carrero J:** Endocrine alterations and cardiovascular risk in CKD: Is there a link? *Nefrologia* 2013; 33: 181-187.
74. **Schmidt A, Luger A, Hörl WH:** Sexual hormone abnormalities in male patients with renal failure. *Nephrol Dial Transplant.* 2002; 17: 368.
75. **Kuczera P, Adamczak M, Wiecek A:** Serum total and free testosterone concentration in male hemodialysed patients with chronic kidney disease and secondary hyperparathyroidism treated with cinacalcet. *Am J Nephrol.* [in review].
76. **Chou FF, Lee CH, Lee CT, Huang FJ, Hsu KL:** Spermatogenesis after parathyroidectomy in patients with symptomatic secondary hyperparathyroidism. *J Am Coll Surg.* 2003; 196: 854-858.
77. **Chou FF, Lee CH, Shu K, Yu TJ, Hsu KT, Sheen-Chen SM:** Improvement of sexual function in male patients after parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism. *J Am Coll Surg.* 2001; 193: 486-492.