



Zaburzenia funkcji hormonalnej tkanki tłuszczowej oraz zaburzenia w zakresie hormonów płciowych u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek

Adipocytokines and sex hormones disorders in patients with chronic renal failure (CRF)

Stanisław Niemczyk¹, Katarzyna Romejko-Ciepielewska¹, Longin Niemczyk²

¹Klinika Chorób Wewnętrznych, Nefrologii i Dializoterapii Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie

²Katedra i Klinika Nefrologii, Dializoterapii i Chorób Wewnętrznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Przedrukowano za zgodą z: Endokrynologia Polska 2012; 63 (2): 148–155

Streszczenie

Autorzy omówili w niniejszym artykule zaburzenia w funkcji hormonalnej tkanki tłuszczowej, związane z przewlekłą niewydolnością nerek, i ich implikacje kliniczne. Stężenia produkowanych przez tkankę tłuszczową adipocytokin w przewlekłej niewydolności nerek (CRF) najczęściej wzrastają, co wiąże się ze zmniejszaniem ich wydalania. Powoduje to wiele implikacji klinicznych: wzrost stanu zapalnego, spadek apetytu, rozwój zespołu wyniszczenia białkowo-energetycznego (PEW) i rozwój miażdżycy prowadzący do nadumieralności chorych ze schyłkową niewydolnością nerek (ESRD). Zaburzenia te przyczyniają się również do rozwoju zaburzeń w zakresie działania hormonów płciowych z obniżeniem jakości życia, funkcji seksualnych i rozwojem zaburzeń emocjonalnych. Postępowanie terapeutyczne jest złożone i nie do końca skuteczne. **Endokrynol Pol 2012; 63 (zeszyt edukacyjny I) 7–16**

Słowa kluczowe: niewydolność nerek, adipocytokiny, leptyna, adiponektyna, rezystyna, wisfatyna, hormony płciowe

Abstract

The authors discussed disorders in adipocytokines' function in chronic renal failure (CRF) and their clinical implications. Adipocytokines' concentrations in CRF are in most cases elevated, which is associated with decreased level of their excretion. This may cause number of clinical implications such as inflammation, loss of appetite, development of protein energy wasting (PEW) syndrome and the progress of atherosclerosis, what leads to increased mortality in a group of patients with end-stage renal disease (ESRD). Disturbances in sexual hormones function are also characteristic for CRF. Disorders in fertility, sexual life and decreased quality of life are observed in patients with CRF. Therapeutic procedure is complicated and not fully effective. **(Pol J Endocrinol 2012; 63 (zeszyt edukacyjny I) 7–16)**

Key words: renal failure, adipocytokines, leptin, adiponectin, resistin, visfatin, sex hormones

Wstęp

W ostatnich kilkunastu latach tkanką skupiającą na sobie coraz większe zainteresowanie nefrologów jest tkanka tłuszczowa, która ze względu na mnogość syntetyzowanych substancji jest postrzegana jako duży organ endokryny. Substancje wydzielane przez tkankę tłuszczową, zwane adipocytokinami, mogą być nie tylko hormonami, ale również cytokinami lub czynnikami wzrostowymi działającymi lokalnie lub ogólnoustrojowo.

Jednym z istotniejszych problemów w przewlekłej niewydolności nerek (CRF, *chronic renal failure*) są zaburzenia hormonalne. U pacjentów z CRF, a szczególnie w schyłkowej niewydolności nerek (ESRD, *end-stage*

renal disease) dochodzi do zaburzeń profilu wielu adipocytokin. Główne substancje wydzielane przez tkankę tłuszczową to: leptyna, adiponektyna, rezystyna, wisfatyna, chemeryna, omentyna, waspina, adipsyna, czynnik martwicy nowotworu alfa (TNF-alfa, *tumor necrosis factor alpha*), interleukina 6 (IL-6), apelina, białko wiążące retinol 4 (RBP-4, *retinol binding protein-4*), inhibitor aktywatora plazminogenu 1 (PAI-1, *plasminogen activator inhibitor-1*). Tkanka tłuszczowa jest więc w istotnie największym gruczołem dokrewnym, wpływającym na homeostazę energetyczną organizmu, metabolizm glukozy i lipidów, homeostazę naczyń, odpowiedź immunologiczną, rozrodczość i schorzenia włóknjące. Wydzielane przez nią substancje odgrywają znaczącą rolę w patogenezie wielu schorzeń, szczególnie



metabolicznych, jak otyłość, cukrzyca, hiperlipidemia, nadciśnienie tętnicze, miażdżyca, a nawet nowotwory złośliwe. Stale poznaje się znaczenie tkanki tłuszczowej jako organu wydzielania wewnętrznego. Tkanka tłuszczowa jest organem docelowym działania wielu hormonów, sama również bierze udział w przemianach hormonalnych. W dalszej części artykułu przedstawione zostaną najważniejsze substancje wydzielane przez tkankę tłuszczową w CRF.

Zmiany stężeń najważniejszych adipocytokin u pacjentów z CRF

Leptyna jest jednym z najlepiej poznanych hormonów tkanki tłuszczowej. Hiperleptynemia stwierdzana w CRF może odgrywać znaczącą rolę w rozwoju niedożywienia w tej grupie pacjentów.

Leptyna jest białkiem 167-aminokwasowym o masie 17 kDa. Jest produktem genu Ob [1]. Leptyna ulega ekspresji nie tylko w tkance tłuszczowej, ale również w żołądku, podwzgórz, przysadce, mięśniach szkieletowych, łożysku i gruczole sutkowym [2–5].

Receptory dla leptyny występują w kilku izoformach Ob-Ra -Ob-Re, należą do rodziny receptorów cytokin klasy I, występują w dużym stężeniu w podwzgórz, jak również w jajniku, prostaty, jądrze, trzustce, wątrobie i nerce [6–8].

Wpływ na wzrost wydzielania leptyny mają glikokortykosteroidy, estrogeny, cytokiny zapalne, insulina, nadmierny pobór pokarmów, TNF-alfa, interleukina 1 (IL-1), IL-6, natomiast hormony tarczycy, androgeny, głódzenie i obniżenie stężenia insuliny powodują zmniejszenie stężenia leptyny w osoczu [9–11].

Główne działania leptyny to przekazywanie informacji do podwzgórza o ilości zgromadzonej energii, czyli o masie tkanki tłuszczowej, i wpływanie na wydatkowanie energii poprzez zmniejszenie apetytu. Wyniki najnowszych badań wskazują, że funkcja leptyny jest znacznie szersza i wykracza poza przypisywaną jej rolę hamowania przyjmowania pokarmów. U osób z przewlekłym niedoborem leptyny dochodzi do centralnego hipogonadyzmu, hiperlipidemii i insulinooporności. Zmiany te są odwracalne po podaniu leptyny [12]. W stanach głódzenia, przy obniżonym stężeniu leptyny i insuliny, dochodzi do spadku wydzielania hormonów wzrostu, hormonów płciowych, hormonów tarczycy i zmniejszenia aktywności układu współczulnego [13, 14].

Leptyna odgrywa również rolę immunologiczną. W stanach niedożywienia i niedoboru leptyny dochodzi do obniżenia funkcji immunologicznych [15]. Leptyna reguluje proliferację i aktywację limfocytów T, aktywację monocytów, indukuje produkcję cytokin przez limfocyty T i monocyty oraz zwiększa fagocytozę mo-

nocytów [9]. Leptyna wpływa również na proliferację i różnicowanie komórek hematopoetycznych, a poprzez zwiększanie angiogenezy poprawia gojenie się ran [9].

Nerki odgrywają bardzo ważną rolę w metabolizmie leptyny, która jest filtrowana w kłębuszkach nerkowych, w kanalikach nerkowych dochodzi do wychwyty zwrotnego leptyny i/lub jej komórkowej degradacji [16]. Spadek przesączania kłębuszkowego u chorych z niewydolnością nerek powoduje obniżenie klirensu nerkowego leptyny i wzrost jej stężenia w osoczu już we wczesnych fazach CRF. Czynnikiem kompensującym obniżony klirens leptyny u pacjentów z CRF jest zmniejszona ekspresja genu dla leptyny w tkance tłuszczowej [17]. U pacjentów dializowanych otrzewnowo stężenia leptyny są wyższe w porównaniu z pacjentami HD [18]. Do wzrostu stężenia leptyny w osoczu u chorych z CRF przyczyniają się, oprócz retencji leptyny, także hiperinsulinemia i stan zapalny [19]. Insulina zwiększa ekspresję genu OB i zwiększa syntezę leptyny [20]. Cytokinami zapalnymi, przyczyniającymi się do wzrostu stężenia leptyny w osoczu u pacjentów z CRF są TNF-alfa, IL-1 i CRP. W badanie Scholze i wsp. wykazało, że u pacjentów HD niższe stężenia leptyny są niezależnym czynnikiem prognostycznym śmiertelności w tej grupie pacjentów [21]. W komentarzu do tego badania Kalantar-Zadeh odnosi się do zjawiska tak zwanej odwrotnej epidemiologii, co znaczy, że u pacjentów z CRF otyłość, hipercholesterolemia, hiperhomocysteinemia, wysokie wartości ciśnienia tętniczego, związane są z lepszym przeżyciem u tych chorych [22]. Problem wymaga dalszych badań.

Leptyna jest jednym z ważniejszych czynników endokrynnych hamujących przyjmowanie pokarmu u chorych z CRF. Zmniejszanie apetytu przez leptynę u pacjentów z CRF odbywa się na drodze pobudzenia ośrodku sytości, obniżania syntezy AgRP, NPY oreksyny A i MCH, które są peptydami oreksygenicznymi, czyli pobudzającymi apetyt, poprzez wzrost produkcji melanokortykotropiny w jądrze łukowatym oraz poprzez zwiększenie ekspresji neuropeptydu anoreksygenicznego CART w jądrze łukowatym i jądrze przykomorowym [23–25].

W badaniu Coffi i wsp. dokonano odkrycia genu B219, którego produkt jest receptorem ulegającym ekspresji w 4 izoformach na bardzo prymitywnych komórkach hematopoetycznych szpiku [26]. Wykazano również, że receptor dla leptyny jest jedną z izoform receptora B219 [26]. U pacjentów z ESRD leptyna może odgrywać rolę wskaźnika stopnia wrażliwości na erytropoetynę. Może ona działać poprzez wpływ na inne adipocytokiny lub bezpośrednio stymulować erytropoezę [27]. U pacjentów z CRF stężenia leptyny korelują z IGF-1, sugerując związek leptyny z osią GHRH-GH-IGF [28].

W CRF stężenia leptyny w osoczu narastają podobnie jak adiponektyny, jednak działania tych dwóch hormonów, zarówno u pacjentów z ESRD, jak i u osób zdrowych, są odmienne.

Adiponektyna jest białkiem o masie cząsteczkowej 30 kDa. Gen dla adiponektyny APM1 jest zlokalizowany na chromosomie 3q27 [29, 30]. Adiponektyna ulega ekspresji głównie w zróżnicowanych adipocytach tkanki tłuszczowej trzewnej i podskórnej [31]. W niewielkich ilościach adiponektyna jest również syntetyzowana w monocytach, komórkach endotelium i komórkach mięśni szkieletowych [32, 33]. Stężenie dla adiponektyny jest wyższe u kobiet niż u mężczyzn, najprawdopodobniej w wyniku jej supresji przez androgeny. Wraz ze wzrostem ilości tkanki tłuszczowej stężenie adiponektyny maleje [34].

Wydzielanie adiponektyny jest stymulowane przez insulinę, natomiast TNF-alfa, endotelina-1 i androgeny zmniejszają ekspresję adiponektyny i obniżają jej stężenie w osoczu; w największych ilościach jest wydzielana w godzinach porannych. Synteza adiponektyny zmniejsza się w nocy [35–37].

Adiponektyna ma działanie przeciwmiażdżycowe, przeciwcukrzycowe i przeciwzapalne. Obniżenie stężenia adiponektyny koreluje ze zwiększonym ryzykiem rozwoju zespołu metabolicznego, chorób sercowo-naczyniowych, miażdżycy i cukrzycy typu 2 oraz większą podatnością na urazy naczyniowe [38]. Niskie stężenia adiponektyny obserwuje się u chorych z zespołem metabolicznym, chorobami sercowo-naczyniowymi i nadciśnieniem [39]. Stężenie insuliny w osoczu i insulinooporność wzrastają wraz z obniżaniem stężenia adiponektyny w osoczu [40]. Adiponektyna wydaje się pełnić rolę predyktora rozwoju cukrzycy typu 2.

Istnieje odwrotna zależność między stężeniem białka CRP a adiponektyną, ta ostatnia wydaje się antagonistą rozwoju miażdżycy, stanu zapalnego naczyń i zespołu metabolicznego [41].

Działanie przeciwzapalne adiponektyny polega na zmniejszaniu syntezy IL-6, hamowaniu ekspresji i aktywności TNF-alfa [42].

U osób bez niewydolności nerek stężenie adiponektyny w moczu jest około 3-krotnie niższe niż w surowicy [43]. Wraz z rozwojem niewydolności nerek dochodzi do podwyższenia stężenia adiponektyny w surowicy, które jest odwrotnie proporcjonalne do spadku współczynnika przesączania kłębuszkowego (GFR, *glomerular filtration rate*) [44, 45].

Wykazano, że niższe stężenia adiponektyny u pacjentów z CRF mają związek z wyższą śmiertelnością w tej grupie chorych [46]. Również w badaniu Zoccali i wsp. u pacjentów z CRF i niższymi stężeniami adiponektyny stwierdzono większą częstość występowania nowych zdarzeń sercowo-naczyniowych

[47]. W ESRD wysokie wskaźniki stanu zapalnego wiążą się z niższymi stężeniami adiponektyny [46]. Niższe stężenia adiponektyny u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek korelowały również z takimi zaburzeniami, jak hipertriglicerydemia, niskie stężenia cholesterolu frakcji HDL i podwyższone stężenia CRP [48]. U pacjentów z CRF związek pomiędzy adiponektyną i takimi metabolicznymi czynnikami ryzyka, jak glukoza, TG, insulina, niskie stężenia cholesterolu frakcji HDL, wskazuje na to, że w tej grupie pacjentów adiponektyna może odgrywać rolę czynnika ochronnego [49]. U pacjentów z CRF stężenia adiponektyny wykazały również odwrotną korelację do stężeń insuliny, wskaźnika HOMA-IR, stężeń glukozy i TG, natomiast korelowały ze stężeniami cholesterolu HDL [47]. W ESRD często występującym zaburzeniem metabolicznym jest hiperinsulinemia, która u tych chorych może zmniejszać stężenia adiponektyny [47]. W CRF, jak również u zdrowych osób wykazano odwrotną korelację adiponektyny i BMI [50].

W ESRD dochodzi do zwiększonej ekspresji receptorów dla adiponektyny AdipoR1 i AdipoR2 na komórkach krwi obwodowej, co również może odgrywać rolę przeciwzapalną [51]. U pacjentów dializowanych otrzewnowo, otrzymujących erytropoetynę, stężenia adiponektyny były wyższe, co sugeruje wpływ adiponektyny na hematopoezę [47].

Ze względu na to, że adiponektyna ma udowodnione działanie przeciwzapalne, przeciwcukrzycowe i przeciwmiażdżycowe, jak również biorąc pod uwagę fakt, że u pacjentów z CRF wyższe stężenia adiponektyny chronią przed wystąpieniem nowych zdarzeń sercowo-naczyniowych i obniżają śmiertelność, podawanie adiponektyny w ESRD może w przyszłości się stać jedną z metod terapeutycznych w tej grupie pacjentów. Podawanie adiponektyny u osób bez CRF skutkuje zmniejszeniem masy ciała, wzrostem insulino-wrażliwości i obniżeniem stężenia lipidów [52].

Rezystyna jest białkiem o masie cząsteczkowej 12 kDa, składającym się ze 108 aminokwasów. Nazwa jej pochodzi od słowa *resistance*, co oznacza oporność i wskazuje na przypisywaną jej rolę w indukowaniu oporności na insulinę [53]. Rezystyna jest produkowana w dojrzałych adipocytach, jej ekspresja jest kilkukrotnie wyższa w tkance tłuszczowej trzewnej niż podskórnej [54]. U ludzi rezystyna jest syntetyzowana w dużych ilościach przez monocyty krwi obwodowej [55]. Początkowo uważano, że istnieje związek między otyłością, cukrzycą typu 2, insulinoopornością a stężeniami rezystyny [56, 57]. W badaniach z udziałem zwierząt wykazano, że rezystyna wywołuje insulinooporność [58]. W najnowszych badaniach podważa się rolę rezystyny jako markera insulinooporności. Nie we wszystkich

badaniach występuje korelacja między stężeniami rezystyny a masą tkanki tłuszczowej i insulinoopornością [59, 60]. U ludzi rezystyna wydaje się odgrywać rolę głównie w stanach zapalnych.

U pacjentów z infekcjami wykazano korelację między laboratoryjnymi markerami zakażenia a stężeniami rezystyny. Istnieje związek pomiędzy podwyższonymi stężeniami CRP a wzrostem stężenia rezystyny [61]. Może to wskazywać na indukcyjne działanie cytokin zapalnych na produkcję rezystyny. Stymulacja makrofagów cytokinami prozapalnymi TNF-alfa i IL-6 *in vitro* prowadzi do znacznego wzrostu syntezy rezystyny [62]. Podwyższone stężenia rezystyny u chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów i miażdżycą sugerują rolę rezystyny w procesach zapalnych [63, 64].

Rezystyna, poprzez zwiększanie ekspresji błonowego kofaktora białkowego (MCP-1, *membrane cofactor protein*), ICAM-1 i VCAM-1 na komórkach śródbłonna, może również w pewnym stopniu wpływać na modulację układu immunologicznego [62].

U osób z CRF spadek GFR prowadzi do wzrostu stężenia rezystyny w osoczu, stężenie rezystyny jest odwrotnie proporcjonalne do GFR w tej grupie chorych [65, 66]. W ESRD stężenia rezystyny nie są skorelowane z masą tkanki tłuszczowej [67].

Rola rezystyny nie jest do końca poznana. Wydaje się, że u ludzi substancja ta głównie reguluje procesy zapalne, przypisuje się jej zaś coraz mniejszą rolę jako markera insulinooporności.

Podwyższone stężenia rezystyny mogą być również związane z obecnością stanu zapalnego w tej grupie pacjentów [68]. Nie wykazano różnic w stężeniach rezystyny między pacjentami HD i dializowanymi otrzewnowo. U chorych dializowanych stężenia rezystyny były dwukrotnie wyższe niż u chorych z CRF leczonych zachowawczo [18].

Wisfatyna jest białkiem syntetyzowanym głównie przez komórki tkanki tłuszczowej, ale ulega ekspresji również w szpiku kostnym, wątrobie i mięśniach, natomiast wyniki najnowszych badań wskazują na to, że wisfatyna jest obecna w wielu komórkach, tkankach i płynach ustrojowych. Występuje ona w monocytach krwi obwodowej, limfocytach i neutrofilach, co może sugerować jej rolę immunologiczną [69]. Jej obecność stwierdzono również w komórkach śródbłonna naczyń i w komórkach błony śluzowej jelita grubego [70, 71].

Początkowo przypisywano wisfatynie rolę podobną do insuliny [72]. Sugerowano, że główną rolą wisfatyny jest zmniejszanie insulinooporności i obniżanie stężenia glukozy. Wyniki najnowszych badań wskazują na to, że wisfatyna może odgrywać rolę regulatora procesów immunologicznych [71]. U pacjentów z posocznicą dochodzi do wzrostu ekspresji wisfatyny w neutrofilach

i opóźnienia ich apoptozy, najprawdopodobniej przez hamowanie białka p53 i hamowanie kaspazy 3 i 8 [73]. Wisfatyna odgrywa rolę w dojrzewaniu komórek mięśni gładkich, zwiększa tworzenie nowych naczyń i stymuluje migrację komórek endotelium [74]. Zwiększa też ekspresję cytokin zapalnych TNF-alfa i IL-1 u ludzi, co również sugeruje jej rolę w procesach zapalnych [71, 75, 76]. W badaniu Hong i wsp. wykazano wyższe stężenia wisfatyny u pacjentów z zespołem metabolicznym [77]. Niektóre badania wykazują podwyższone stężenia wisfatyny u chorych na cukrzycę typu 2 i typu 1 [78, 79].

W niewydolności nerek dochodzi do wzrostu stężenia wisfatyny w osoczu [80, 81]. U pacjentów hemodializowanych jej podwyższone stężenia są najprawdopodobniej związane z przewlekłym stanem zapalnym, często występującym w tej grupie chorych [82]. Ponadto wykazano, że w niewydolności nerek śmiertelność rośnie wraz ze wzrostem stężenia w osoczu wisfatyny, która jest u tych osób wskaźnikiem uszkodzenia śródbłonna i koreluje ze stężeniem VCAM-1 [83].

Adipocytokiny odgrywają rolę w regulacji przyjmowania pokarmów, biorą również udział w regulacji procesów hormonalnych, immunologicznych, rozrodczych, utrzymaniu homeostazy sercowo-naczyniowej; często od ich aktywności zależy szybkość rozwoju procesów miażdżycowych. Stężenie hormonów tkanki tłuszczowej może zależeć od stopnia wydolności nerek; stężenia wielu z nich wzrastają wraz ze spadkiem GFR. Hiperleptynemia w CRF odgrywa znaczącą rolę w rozwoju niedożywienia w tej grupie pacjentów. U chorych z CRF niższe stężenia adiponektyny mają związek z wyższą śmiertelnością w tej grupie pacjentów. Główną rolą rezystyny jest najprawdopodobniej regulacja procesów zapalnych, przypisuje się jej coraz mniejszą rolę jako markera insulinooporności. Podwyższone stężenia wisfatyny u pacjentów z HD są związane z obecnością przewlekłego stanu zapalnego. U pacjentów z CRF śmiertelność rośnie wraz ze wzrostem stężenia wisfatyny w osoczu.

Zaburzenia w zakresie gospodarki adipocytokinowej w CRF są bardzo złożone i nasilają zespół mocznikowy. Ich rola w rozwoju powikłań mocznicy jest złożona i nie zawsze dookreślona, a bardzo wysokie stężenia adipocytokin mają działanie nie do końca takie samo jak u osób zdrowych.

Hormony płciowe

W CRF często obserwuje się zaburzenia w zakresie gospodarki hormonów płciowych, co przejawia się zaburzeniem miesiączkowania u kobiet, obniżeniem libido, obniżeniem płodności i niemożnością osiągnięcia orgazmu u obu płci. Niewiele jest badań dotyczących zaburzeń osi podwzgórze-przysadka-gonady u pa-

cientów z CRF, natomiast sfera seksualna w tej grupie chorych nie stanowi szczególnego zainteresowania naukowców.

Kobiety

Jednym z pierwszych objawów nieprawidłowości hormonalnych u kobiet z CRF są zaburzenia miesiączkowania. Początkowo menstruacja staje się bardziej skąpa, a cykle miesięczne nieregularne, co stopniowo prowadzi do braku miesiączki, zanim pacjentka rozpocznie program dializ [84]. U kobiet miesiączkujących regularnie do momentu rozpoczęcia dializ zaburzenia miesiączkowania obserwuje się nieco później. U niektórych kobiet z brakiem miesiączki w okresie przeddializacyjnym, po rozpoczęciu dializ może dojść do wystąpienia miesiączki, która jednak po kilkunastu miesiącach ponownie zanika. U nielicznych kobiet nie występują nieprawidłowości cyklu miesięcznego [85]. Innym zaburzeniem miesiączkowania u kobiet z ESRD są nadmierne krwawienia, mogące prowadzić do znacznej utraty krwi i konieczności transfuzji lub nawet histerektomii.

U kobiet z CRF głównym zaburzeniem cyklu miesięczkowego jest brak owulacji, prowadzący do niepłodności [86]. Zaburzenia hormonalne u kobiet z ESRD obejmują brak szczytowego wzrostu estradiolu przed owulacją i w konsekwencji brak wzrostu stężenia LH, ponieważ prawidłowo przed owulacją dochodzi do dodatniego sprzężenia zwrotnego osi estrogeny–LH. W badaniu Lim i wsp. wykazano, że u kobiet z ESRD brak dodatniego sprzężenia zwrotnego estradiolu z wydzielaniem LH, ponieważ u tych chorych nawet podanie egzogennej estradiolu nie stymulowało wydzielania LH [87]. Niskie stężenia estradiolu, występujące u większości kobiet z ESRD, prowadzą również do atrofia i suchości pochwy, czego rezultatem jest dyskomfort podczas stosunków płciowych [88].

U kobiet z ESRD obserwuje się brak efektu działania progesteronu na endometrium, co wynika z braku progesteronu. Konsekwencje braku owulacji to brak utworzenia ciała żółtego i następnie brak wydzielania progesteronu. Progesteron jest odpowiedzialny za zmiany endometrium w fazie lutealnej, a wynikiem braku przekształcenia endometrium w fazie lutealnej jest brak miesiączki. Największy wpływ na morfologię endometrium ma estradiol. W badaniu Matuszkie-wicz-Rowińskiej i wsp. badano zmiany endometrium u pacjentek z CRF [89]. Zmiany patologiczne w morfologii endometrium obserwowano u 80% chorych oraz u prawie połowy pacjentek miesiączkujących regularnie i z prawidłową morfologią endometrium w fazie lutealnej [89]. Zmiany morfologii endometrium, jakie zaobserwowano u pacjentek z CRF, to zmiany

proliferacyjne, sekrecyjne, atrofia endometrium i hipertrofia gruczołowa. Atrofia endometrium obserwowano u kobiet z obniżonymi stężeniami estradiolu, progesteronu i testosteronu, natomiast zwiększone stężenia estradiolu predysponowały do wystąpienia hipertrofii gruczołowej, zmian sekrecyjnych i proliferacyjnych [89]. W przedstawionym badaniu u pacjentek z ESRD HD prawidłową morfologię endometrium obserwowano jedynie u 20% pacjentek, u których występowały również prawidłowe średnie stężenia hormonów płciowych. U kobiet HD reakcja endometrium na zmiany hormonalne jest zachowana. Przewlekłe działanie estradiolu na endometrium i brak progesteronu może być wynikiem stymulacji endometrium i przyczyną raka endometrium [90]. Kolejnym zaburzeniem cyklu miesięczkowego u kobiet jest brak wzrostu temperatury podczas fazy lutealnej.

Przyczyna zaburzeń cyklu miesięcznego u kobiet nie jest do końca poznana. Nie wiadomo, czy wiąże się to z nieprawidłową pracą przedniej części przysadki, czy też z zaburzeniem syntezy GnRH [90]. Ponieważ receptory dla leptyny znajdują się na neuronach wydzielających gonadoliberynę w podwzgórzu, przypuszcza się, że pewną rolę w zaburzeniach cyklu w tej grupie chorych może odgrywać leptyna [91]. U pacjentek z ESRD dochodzi również do obniżenia klirensu opioidów i podwyższenia stężenia krążących endorfin, czego rezultatem może być zmniejszenie wydzielania GnRH i hamowanie owulacji [92].

Jednym z zaburzeń hormonalnych występujących u kobiet z CRF jest podwyższone stężenie krążącej prolaktyny, które wynika zarówno z obniżonego klirensu prolaktyny, jak i z autonomicznej hipersekreacji [93]. Podwyższone stężenia prolaktyny prowadzą do mlekotoku, upośledzenia funkcji osi podwzgórze–przysadka i zaburzeń seksualnych. U tych kobiet leczenie bromokryptyną normalizowało stężenia prolaktyny, nie prowadziło natomiast do normalizacji cyklu miesięcznego [94].

Wyniki zaburzeń w gospodarce hormonów płciowych u kobiet z ESRD obejmują: obniżone libido, zaburzenia funkcji seksualnych, niemożność osiągnięcia orgazmu, bolesne stosunki płciowe, niemożność zajścia w ciążę lub donoszenia ciąży, które wraz z innymi zaburzeniami towarzyszącymi niewydolności nerek mogą prowadzić do depresji. U kobiet ze stężeniami kreatyniny 3 mg/dl i niższymi nie jest możliwe donoszenie ciąży do terminu porodu [95].

Najbardziej skuteczną metodą leczenia, przywracającą prawidłowe cykle miesięczne, normalizującą zaburzenia hormonalne i będącą szansą na donoszenie prawidłowej ciąży jest przeszczep nerki. Ghazizadeh i wsp. wykazali, że u prawie połowy pacjentek po przeszczepie nerki dochodzi do normalizacji cyklów

miesięcznych i wystąpienia prawidłowej menstruacji, u pozostałych kobiet zaś nadal utrzymują się zaburzenia miesiączkowania [96]. Zachowawcze metody leczenia zaburzeń hormonalnych u kobiet z ESRD to zwiększenie dawki dializy oraz leczenie niedokrwistości poprzez podawanie rekombinowanej erytropoetyny [97]. U kobiet z ESRD, niedokrwistością i obfitymi miesiączkami stosowanie preparatów progesteronu podczas całego cyklu hamuje krwawienia miesięczne. Natomiast u kobiet z brakiem miesiączki lub rzadko miesiączkujących podawanie octanu medroksyprogesteronu w ostatnich dniach cyklu przywraca krwawienie. Takie leczenie niweluje również przewlekłe działanie estradiolu na endometrium i zmniejsza prawdopodobieństwo rozwoju raka endometrium. U kobiet z niskimi stężeniami estrogenów, atrofią i suchością pochwy dopochwowe globulki estrogenowe oraz suplementacja estrogenów skutkują poprawą funkcji seksualnych.

Schyłkowa niewydolność nerek prowadzi do istotnych zaburzeń w zakresie hormonów płciowych u kobiet. Wcześniej obserwuje się zaburzenia miesiączkowania, a cykle są bezowulacyjne. Istotne są także zmniejszenie ilości progesteronu i hiperprolaktynemia. W związku z ryzykiem dłuższego prowadzenia substytucyjnej terapii hormonalnej najważniejsze staje się skuteczne leczenie nerkozastępcze, a przede wszystkim dążenie do transplantacji nerki, prawidłowe odżywianie chorych i leczenie schorzeń współistniejących.

Mężczyźni

W grupie mężczyzn z CRF ponad 50% pacjentów skarży się na zaburzenia erekcji, spadek libido i mniejszą częstość stosunków płciowych [98]. U mężczyzn dochodzi głównie do zaburzeń w funkcji gonad, w przeciwieństwie do kobiet, u których znaczącą rolę odgrywają zaburzenia osi podwzgórze–przysadka [84].

W ESRD nerek u mężczyzn dochodzi do niszczenia jąder. Sama mocznica toksycznie wpływa głównie na spermatogonię. W badaniach histologicznych jąder obserwuje się obniżoną ilość dojrzałych spermatocytów, aż do całkowitej aplazji elementów rozrodczych, niszczenie kanalików nasiennych krętych, włóknienie śródmiąższowe i kalcyfikację jąder. Mimo że transplantacja nerek prowadzi do poprawy funkcji seksualnych, zmiany, jakie dokonały się w jądrach, mogą prowadzić do trwałej niepłodności [99].

W ESRD dochodzi do upośledzenia steroidogenezy, obserwuje się obniżoną aktywność 5-alfa-reduktazy. Zarówno osoczowe stężenia testosteronu dihydrotestosteronu, jak i stężenia testosteronu w ślinie są znacząco niższe u pacjentów HD, natomiast stężenia SHBG i zdolność wiązania testosteronu są prawidłowe. U pacjentów z umiarkowanym spadkiem GFR stężenia

testosteronu są prawidłowe, jednak w dolnych granicach normy. W badaniu Holdsworth i wsp. wykazano, że u mężczyzn z klirensiem kreatyniny niższym niż 4 ml/min/1,73 m² średnie stężenia testosteronu są niższe w porównaniu z grupą kontrolną [100]. W tym samym badaniu wykazano również, że wydzielanie testosteronu po podaniu HCG jest upośledzone, a analiza histologiczna jąder u pacjentów ze ESRD wykazała mniejszą ilość *germinal cells* w porównaniu z grupą kontrolną [100]. W badaniu Dunkel i wsp. u chorych z CRF wykazano obecność czynnika osocznego blokującego receptor dla LH, co może być przyczyną słabej odpowiedzi komórek Leydiga na infuzję HCG [101]. Nie zaobserwowano, aby zabiegi hemodializy miały pozytywny wpływ na funkcję gonad, ponieważ nie stwierdzono zmian w stężeniach hormonów płciowych zarówno przed jak i po dializie [102]. Niedobór testosteronu u mężczyzn z CRF prowadzi nie tylko do dysfunkcji seksualnych w tej grupie pacjentów, ale również przyczynia się do zmniejszenia mineralizacji kości, obniżenia masy mięśniowej i rozwoju niedokrwistości [103].

Schyłkowa niewydolność nerek jest jedną z przyczyn wystąpienia pierwotnego hipogonadyzmu u mężczyzn, u których obserwuje się oprócz obniżonych stężeń testosteronu, podwyższone stężenia LH i FSH oraz obniżoną ilość spermy [104]. Oprócz zmniejszonej objętości ejakulatu, w tej grupie pacjentów obserwuje się często niską ruchomość plemników i azoospermie. Podwyższone stężenia LH wynikają z jednej strony z obniżonego klirensu LH w CRF, z drugiej ze zmniejszonego wydzielania testosteronu przez komórki Leydiga jąder, który w normalnych warunkach hamuje wydzielanie LH. Podwyższone stężenia LH pojawiają się już we wczesnych stadiach niewydolności nerek i rosną wraz z progresją niewydolności nerek. Podwyższone stężenia FSH w CRF wynikają z niskiego stężenia inhibiny — białka syntetyzowanego przez komórki Sertolego. W normalnych warunkach inhibina hamuje wydzielanie FSH. Niszczenie kanalików nasiennych krętych prowadzi do spadku stężenia inhibiny i w konsekwencji do wzrostu wydzielania FSH [104, 105]. Podwyższone stężenia FSH u chorych z CRF mogą być niekorzystnym czynnikiem rokowniczym powrotu funkcji spermatogenezy po transplantacji nerek [105]. U mężczyzn z CRF rezerwy gonadotropin są zachowane. Prawidłowy jest również hamujący wpływ testosteronu na wydzielanie GnRH przez podwzgórze, ponieważ podawanie kłomifenu w tej grupie chorych skutkuje wzrostem wydzielania FSH i LH przez przysadkę [106]. Podawanie egzogennej GnRH skutkuje wzrostem stężenia LH w takim samym stopniu jak u osób zdrowych, wolniejszy jest natomiast powrót do wartości wyjściowych [107]. Wynika to z opóźnionego

klirensu GnRH i LH w CRF. Przeszczep nerki przywraca prawidłowe funkcje gonadotropin u mężczyzn, co wskazywałoby na to, że w przypadku CRF u mężczyzn zaburzenia hormonalne w zakresie hormonów płciowych dotyczą głównie funkcji gonad [84].

Podwyższone stężenia LH i FSH w CRF zwiększają aktywność aromatazy w jądrach. Skutkuje to zwiększoną konwersją testosteronu do estradiolu i zwiększoną sekrecją jądrowego estradiolu w porównaniu z testosteronem. U pacjentów z CRF całkowite stężenia estrogenów są podwyższone [106]. Zwiększony stosunek estrogenów do androgenów u tych pacjentów skutkuje wzrostem proliferacji tkanki gruczołowej gruczołów sutkowych u mężczyzn i rozwojem ginekomastii, która może być jedno- lub obustronna i którą stwierdza się u około 50% pacjentów. Przyczyną ginekomastii w tej grupie chorych mogą być również podwyższone stężenia prolaktyny.

Przyczyny zwiększonego stężenia prolaktyny u mężczyzn z CRF to prawie 3-krotny wzrost syntezy prolaktyny, 3-krotnie obniżony klirens prolaktyny, wzrost stężenia PTH związany z rozwojem wtórnej nadczynności przytarczyc w tej grupie chorych, który również u osób zdrowych zwiększa wydzielanie prolaktyny, a także obniżona ilość cynku w organizmie [108]. Podwyższone stężenia prolaktyny skutkują obniżeniem libido, niepłodnością, spadkiem stężenia krążącego testosteronu i obniżeniem stężenia LH u osób bez CRF; stężenia LH u mężczyzn z ESRD pozostają podwyższone. U chorych z CRF bromokryptyna jest jedynym czynnikiem obniżającym stężenie prolaktyny, co jednak nie wpływa pozytywnie na poprawę libido i potencji [108]. Inne czynniki, które u pacjentów bez CRF zmniejszają stężenia prolaktyny (dożylnie podawanie dopaminy lub doustne przyjmowanie preparatu L-dopa), jak również zwiększają wydzielanie prolaktyny (jak arginina TRH, hipoglikemia indukowana insuliną), w grupie osób z ESRD nie wpływały na zmianę stężeń prolaktyny [109]. Schaefer i wsp. wykazali, że podawanie erytropoetyny obniżało stężenie osoczowej prolaktyny [97].

Najskuteczniejszą metodą leczenia zaburzeń hormonalnych w zakresie gospodarki hormonów płciowych jest przeszczep nerki, który prowadzi do normalizacji profilu hormonalnego, wzrostu stężenia testosteronu i poprawy funkcji seksualnych. Duże znaczenie mają zwiększenie dawki dializy, poprawa niedokrwistości poprzez podawanie rekombinowanej ludzkiej erytropoetyny oraz prawidłowy pobór składników odżywczych. Zarówno stosowanie bromokryptyny, erytropoetyny, kontrola wtórnej nadczynności przytarczyc, jak i normalizacja stężenia cynku w organizmie wpływają na obniżenie stężenia prolaktyny [97, 108, 110].

Zaburzenia w zakresie gospodarki hormonów płciowych prowadzą do obniżenia libido, niepłodności, zaburzeń erekcji, u kobiet do zaburzeń miesiączkowania oraz niemożności zajścia w ciążę lub jej donoszenia. Wynikiem tych nieprawidłowości, jak również innych zaburzeń wynikających z niewydolności nerek mogą być stany depresyjne, nierzadko wymagające rozpoczęcia psychoterapii lub leczenia przeciwdepresyjnego. Wobec wielu innych istotnych zaburzeń istniejących w tej grupie chorych, sfera seksualna do tej pory nie była szczególnym obiektem zainteresowania naukowców.

Dopiero od niedawna coraz bardziej istotnym problemem staje się nie tylko wydłużenie życia chorych z ESRD, ale również poprawa jakości życia w tej grupie pacjentów. Zaburzenia hormonalne w zakresie hormonów płciowych wcześniej prowadzą do zaburzeń funkcji seksualnych u mężczyzn. W leczeniu zaburzeń w zakresie hormonów płciowych najważniejszym pozostaje skuteczne, optymalne leczenie nerkozastępcze z przeszczepem nerki.

Piśmiennictwo

1. Zhang Y, Proenca R, Maffei M i wsp. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372: 425–432.
2. Bado A, Levasseur S, Attoub S i wsp. The stomach is a source of leptin. *Nature* 1998; 394: 790–793.
3. Morash B, Li A, Murphy P i wsp. Leptin gene expression in the brain and pituitary gland. *Endocrinology* 1999; 140: 5995–5998.
4. Wang J, Liu R, Hawkins M i wsp. A nutrient-sensing pathway regulates leptin gene expression in muscle and fat. *Nature* 1998; 393: 684–688.
5. Masuzaki H, Ogawa Y, Sagawa N i wsp. Nonadipose tissue production of leptin: leptin as a novel placenta-derived hormone in humans. *Nat Med* 1997; 3: 1029–1033.
6. Tsiotra PC, Pappa V, Raphis SA i wsp. Expression of the long and short leptin receptor isoforms in peripheral blood mononuclear cells: implications for leptin's actions. *Metabolism* 2000; 49: 1537–1541.
7. Wallace AM Measurement of leptin and leptin binding in the humans circulation. *Ann Clin Biochem* 2000; 37: 244–252.
8. Marioka T, Asilmaz E, Hu J i wsp. Disruption of leptin receptor's expression in the pancreas directly affects beta cell growth and function in mice. *J Clin Invest* 2007; 117: 2860–2868.
9. Margetic S, Gazzola C, Pegg GG i wsp. Leptin: a review of its peripheral actions and interactions. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; 26: 1407–1433.
10. Halleux CM, Servais I, Reul BA i wsp. Multihormonal control of ob gene expression and leptin secretion from cultured human visceral adipose tissue: increased responsiveness to glucocorticoids in obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 902–910.
11. Wellen KE, Hotamisligil GS. Inflammation, stress and diabetes. *J Clin Invest* 2005; 115: 1111–1119.
12. Farooqi IS, Matarese G, Lord GM i wsp. Beneficial effects of leptin in obesity, T cell hyporesponsiveness and neuroendocrine/metabolic dysfunction in human congenital leptin deficiency. *J Clin Invest* 2002; 110: 1093–1103.
13. Ahima RS, Prabakaran P, Mantzoros C i wsp. Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. *Nature* 1996; 382: 250–252.
14. Chan JL, Heist K, De Paoli AM i wsp. The role of falling leptin levels in the neuroendocrine and metabolic adaptation to short-term starvation in healthy men. *J Clin Invest* 2003; 111: 1409–1421.
15. Lord GM, Matarese G, Howard JK i wsp. Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression. *Nature* 1988; 394: 897–901.
16. Meyer C, Robson D, Rackovsky N i wsp. Role of the kidney in human leptin metabolism. *Am J Physiol* 1997; 273: 903–907.
17. Considine RV, Sinha MK, Heiman HL i wsp. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 1996; 334: 292–295.
18. Diez JJ, Iglesias P, Codoceo R i wsp. Serum concentrations of leptin, adiponectin and resistin, and their relationship with cardiovascular disease in patients with end-stage renal disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 62: 242–249.

19. Menon V, Wang X, Greene T i wsp. Factors associated with serum leptin in patients with chronic kidney disease. *Clin Nephrol* 2004; 61: 163–169.
20. Saladin R, De Vos P, Guerre-Millo M i wsp. Transient increase in obese gene expression after food intake or insulin administration. *Nature* 1995; 377: 527–529.
21. Scholze A, Rattensperger D, Zidek W i wsp. Low serum leptin predicts mortality in patients with kidney disease stage 5. *Obesity* 2005; 15: 1617–1622.
22. Kalantar-Zadeh K, Block G, Humphreys MH i wsp. Reverse epidemiology of cardiovascular risk factors in maintenance dialysis patients. *Kidney Int* 2003; 63: 793–808.
23. Zoccali C, Tripepi G, Cambareri F i wsp. Adipose tissue cytokines, insulin sensitivity, inflammation and cardiovascular outcomes in end-stage renal disease patients. *J Ren Nutr* 2005; 15: 125–130.
24. Cheung CC, Clifton DK, Steiner RA Proopiomelanocortin neurons are direct targets for leptin in the hypothalamus. *Endocrinology* 1997; 138: 4489–4492.
25. Schwarz MW, Seeley RJ, Woods SC i wsp. Leptin increases hypothalamic proopiomelanocortin mRNA expression in the rostral arcuate nucleus. *Diabetes* 1997; 46: 2119–2123.
26. Cioffi JA, Shafer AW, Zupancic TJ i wsp. Novel B219/OB receptor isoforms: possible role of leptin in hematopoiesis and reproduction. *Nat Med* 1996; 2: 585–589.
27. Axelsson J, Qureshi AR, Heimbürger O i wsp. Body fat mass and serum leptin levels influence epoetin sensitivity in patients with ESRD. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 628–634.
28. Atamer A, Alisir Ecdar S, Akkus Z i wsp. Relationship between leptin, insulin resistance, insulin-like growth factor-1 and insulin-like growth factor binding protein 3 in patients with chronic kidney disease. *J Int Med Res* 2008; 36: 522–528.
29. Halleux CM, Takahashi M, Delporte ML i wsp. Secretion of adiponectin and regulation of apM1 gene expression in human visceral adipose tissue. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 288: 1102–1107.
30. Kissebah AM, Sonnenberg GE, Mykkelbust J i wsp. Quantitative trait loci on chromosomes 3 and 17 influence phenotypes of metabolic syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 14 478–14 483.
31. Kadowaki T, Yamauchi T. Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocr Rev* 2005; 26: 439–451.
32. Pineiro R, Iglesias MJ, Gallego R i wsp. Adiponectin is synthesised and secreted by human and murine cardiomyocytes. *FEBS Lett* 2005; 579: 5163–5169.
33. Delaigle AM, Jonas JC, Bauche IB i wsp. Induction of adiponectin in skeletal muscle by inflammatory cytokines: in vivo and in vitro studies. *Endocrinology* 2004; 145: 5589–5597.
34. Buemann B, Sorensen TJ, Pedersen O i wsp. Lower body mass as an independent marker of insulin sensitivity — the role of adiponectin. *Int J Obes (Lond)* 2005; 29: 624–631.
35. Pajvani VB, Du X, Combs TP i wsp. Structure-function studies of the adipocyte secreted hormone Acrp 30/adiponectin. Implication for metabolic regulation and bioactivity. *J Biol Chem* 2003; 278: 9073–9085.
36. Whitehead JP, Richards AA, Hickman IJ i wsp. Adiponectin—a key adipose in the metabolic syndrome. *Diabetes Obes Metab* 2006; 8: 264–280.
37. Gavrilu A, Peng CK, Chan JL i wsp. Diurnal ultradian dynamics of serum adiponectin in healthy men: comparison with leptin, circulating soluble leptin receptor, and cortisol patterns. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2838–2843.
38. Kumada A, Kihara S, Sumitani S i wsp. Association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 85–89.
39. Pilz S, Havejsi R, Moller S i wsp. Early atherosclerosis in obese juveniles is associated with low serum levels of adiponectin. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 4792–4796.
40. Stefan N, Vozarova B, Funahashi T i wsp. Plasma adiponectin concentration is associated with skeletal muscle insulin receptor tyrosine phosphorylation and low plasma concentration precedes a decrease in whole-body insulin sensitivity in humans. *Diabetes* 2002; 51: 1884–1888.
41. Ouchi N, Kihara S, Funahashi T i wsp. Reciprocal association of C-reactive protein with adiponectin in blood stream and adipose tissue. *Circulation* 2003; 107: 671–674.
42. Wolf AM, Wolf D, Rumpold H i wsp. Adiponectin induces the anti-inflammatory cytokines IL-10 and IL-1RA in human leukocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 323: 630–635.
43. Koshimura J, Fujita M, Narita T i wsp. Urinary adiponectin excretion is increased in patients with overt diabetic nephropathy. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 316: 165–169.
44. Shoji T, Shinohara K, Matsuda S i wsp. Altered relationship between body fat plasma adiponectin in end-stage renal disease. *Metabolism* 2005; 54: 330–334.
45. Zoccali C, Mallamaci F, Panuccio V i wsp. Adiponectin is markedly increased in patients with nephrotic syndrome and is related to metabolic risk factors. *Kidney Int* 2003; 63: 98–102.
46. Stenvinkel P, Marchlewska A, Pecoits-Filho R i wsp. Adiponectin in renal disease: relationship to phenotype and genetic variation in the gene encoding adiponectin. *Kidney Int* 2004; 65: 274–281.
47. Zoccali F, Mallamaci F, Tripepi G i wsp. Adiponectin, metabolic risk factors and cardiovascular events among patients with end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 134–141.
48. Huang JW, Yen CJ, Chiang HW i wsp. Adiponectin in peritoneal dialysis patients: a comparison with hemodialysis patients and subjects with normal renal function. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 1047–1055.
49. Mak RH, Cheung W. Adipokines and Gut Hormones in end-stage renal disease. *Perit Dial Int* 2007; 27: 298–302.
50. Diez JJ, Iglesias P, Fernández-Reyes MJ i wsp. Serum concentrations of leptin, adiponectin and resistin, and their relationship with cardiovascular disease in patients with end-stage renal disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 62: 242–249.
51. Shen YY, Charlesworth JJ, Kelly JJ i wsp. Up-regulation of adiponectin, its isoforms and receptors in end-stage kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 171–178.
52. Qi Y, Takahashi N, Hilman SM i wsp. Adiponectin acts in the brain to decrease body weight. *Nat Med* 2004; 10: 524–529.
53. Stepan CM, Bailey ST, Bhat S i wsp. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001; 409: 307–312.
54. Banarjee RR, Lazar MA. Resistin: molecular history and prognosis. *J Mol Med* 2003; 81: 218–226.
55. Savage DB, Sewter CP, Klenk ES i wsp. Resistin/FIZZ3 expression in relation to obesity and peroxisome proliferator-activated receptor-gamma action in humans. *Diabetes* 2001; 50: 2199–2202.
56. Degawa-Yamauchi M, Bovenkerk JE, Juliar BE i wsp. Serum resistin (FIZZ3) protein is increased in obese humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5452–5455.
57. Youn BS, Yu KY, Park HJ i wsp. Plasma resistin concentrations measured by enzyme-linked immunosorbent assay using a newly developed monoclonal antibody are elevated in individuals with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 150–156.
58. Satoh H, Nguyen MT, Miles PD i wsp. Adenovirus-mediated chronic “hyperresistinemia” leads to in vivo insulin resistance in normal rats. *J Clin Invest* 2004; 114: 224–231.
59. Lee JH, Chan JL, Yinnakouris N i wsp. Circulating resistin levels are not associated with obesity or insulin resistance in humans and are not regulated by fasting or leptin administration: cross-sectional and interventional studies in normal, insulin-resistant, and diabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 4848–4856.
60. Janke J, Eugeli S, Gorzelnik K i wsp. Resistin gene expression in human adipocytes is not related to insulin resistance. *Obes Res* 2002; 10: 1–5.
61. Shetty GK, Economides PA, Horton ES i wsp. Circulating adiponectin and resistin levels in relation to metabolic factors, inflammatory markers and cardiovascular reactivity in diabetic patients and subjects at risk for diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 2450–2457.
62. Kawanami D, Maemura K, Takeda N i wsp. Direct reciprocal effects of resistin and adiponectin on vascular endothelial cells: a new insight into adipocytokine-endothelial cell interaction. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 314: 415–419.
63. Senolt LA, Housa D, Vernerová Z i wsp. Resistin in rheumatoid arthritis synovial tissue, synovial fluid and serum. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 458–463.
64. Reilly MP, Lehrke M, Wolfe ML i wsp. Resistin is an inflammatory marker of atherosclerosis in humans. *Circulation* 2005; 111: 932–939.
65. Axelsson J, Bergsten A, Qureshi AR i wsp. Elevated resistin levels in chronic kidney disease are associated with decreased glomerular filtration rate and inflammation, but not with insulin resistance. *Kidney Int* 2006; 69: 596–604.
66. Kielstein JT, Becker B, Graf S i wsp. Increased resistin blood levels are not associated with insulin resistance in patients with renal disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 62–66.
67. Filippidis G, Liakopoulos V, Mertens PR i wsp. Resistin serum levels are increased but not correlated with insulin resistance in chronic hemodialysis patients. *Blood Purif* 2005; 23: 421–428.
68. Axelsson J, Bergsten A, Qureshi AR i wsp. Elevated resistin levels in chronic kidney disease are associated with decreased glomerular filtration rate and inflammation, but not with insulin resistance. *Kidney Int* 2006; 69: 596–604.
69. Dahl TB, Yndestad A, Skjelland M i wsp. Increased expression of visfatin in macrophages of human unstable carotid and coronary atherosclerosis: possible role in inflammation and plaque destabilization. *Circulation* 2007; 115: 972–980.
70. Rasouli N, Kern PA. Adipocytokines and the metabolic complications of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 64–73.
71. Moschen AR, Kaser A, Erich B i wsp. Visfatin, an adipocytokine with proinflammatory and immunomodulating properties. *J Immunol* 2007; 178: 1748–1758.
72. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M i wsp. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects by insulin. *Science* 2005; 307: 426–430.

73. Jia SH, Li Y, Parodo J i wsp. Pre-B cell colony-enhancing factor inhibits neutrophil apoptosis in experimental inflammation and clinical sepsis. *J Clin Invest* 2004; 113: 1318–1327.
74. Kim SR, Bae SK, Choi KS i wsp. Visfatin promotes angiogenesis by activation of extracellular signal-regulated kinase 1/2. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 357: 150–156.
75. Otero M, Lago R, Gomez R i wsp. Changes in plasma levels of fat-derived hormones adiponectin, leptin, resistin and visfatin in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 1198–1201.
76. Koczan D, Guthke R, Thiesen HJ i wsp. Gene expression profiling of peripheral blood mononuclear leukocytes from psoriasis patients identifies new immune regulatory molecules. *Eur J Dermatol* 2005; 15: 251–257.
77. Zhong M, Tan HW, Gong HP i wsp. Increased serum visfatin in patients with metabolic syndrome and carotid atherosclerosis. *Clin Endocrinol* 2008; 69: 878–884.
78. Chen MP, Chung FM, Chang DM i wsp. Elevated plasma level of visfatin/pre-B cell colony enhancing factor in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 295–299.
79. Lopez-Bermejo A, Chico-Julia B, Fernandez-Balsells M i wsp. Serum visfatin increases with progressive beta-cell deterioration. *Diabetes* 2006; 55: 2871–2875.
80. Erten Y, Ebinç FA, Emin H i wsp. The relationship of visfatin levels to inflammatory cytokines and left ventricular hypertrophy in hemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Ren Fail* 2008; 30: 617–623.
81. Nüsken KD, Petrash M, Rauch M i wsp. Active visfatin is elevated in serum of maintenance haemodialysis patients and correlates inversely with circulating HDL cholesterol. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 2832–2838.
82. Kato A, Odamaki H, Ishida J i wsp. Relationship between serum pre-B cell colonyenhancing factor/visfatin and atherosclerotic parameters in chronic hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 2009; 29: 31–35.
83. Axelsson J, Witas A, Carrero JJ. Circulating levels of visfatin/pre-B-cell colony-enhancing factor 1 in relation to genotype, GFR, body composition, and survival in patients with CKD. *Am J Kidney Dis* 2007; 49: 237–244.
84. Palmer BF. Sexual dysfunction in men and women with chronic kidney disease and end-stage kidney disease. *Adv Renal Rep Therapy* 2003; 10: 48–60.
85. Holley JL, Schmidt RJ, Bender FM i wsp. Gynecologic and reproductive issues in women on dialysis. *Am J Kidney Dis* 1997; 29: 685–690.
86. Zingraff J, Jungers P, Pélissier C i wsp. Pituitary and ovarian dysfunctions in women on haemodialysis. *Nephron* 1982; 30: 149–153.
87. Lim VS, Henriques C, Sievertsen G i wsp. Ovarian function in chronic renal failure: evidence suggesting hypothalamic anovulation. *Ann Intern Med* 1980; 93: 21–27.
88. Diemont WL, Vrugink PA, Meuleman EJ i wsp. Sexual dysfunction after renal replacement therapy. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 845–851.
89. Matuszkiewicz-Rowińska J, Skórzewska K, Radowski S i wsp. Endometrial morphology and pituitary — gonadal axis dysfunction in women of reproductive age undergoing haemodialysis — a multicentre study. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 2074–2077.
90. Ginsburg ES, Owen WF. Reproductive endocrinology and pregnancy in women on hemodialysis. *Semin Dial* 1993; 6: 105–116.
91. Yu W, Kimura M, Walczewska A i wsp. Role of leptin in hypothalamic — pituitary function. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 1023–1028.
92. Palmer BF. Sexual dysfunction in uremia. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 1381–1388.
93. Sievertsen GD, Lim VS, Nakawatase C i wsp. Metabolic clearance and secretion rates of human prolactin in normal subjects and in patients with chronic renal failure. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 50: 846–852.
94. Gómez F, De La Cueva R, Wauters JP i wsp. Endocrine abnormalities in patients undergoing long-term hemodialysis. The role of prolactin. *Am J Med* 1980; 68: 522–530.
95. Hou S. Pregnancy in women with chronic renal disease. *N Engl J Med* 1985; 312: 836–839.
96. Ghazizadeh S, Lessan-Pezeshki M, Mahdavi M i wsp. Menstrual problems among kidney transplant recipients. *Transplant Proc* 2003; 35: 2720–2721.
97. Schaefer R, Kokot F, Wernze H i wsp. Improved sexual function in hemodialysis patients on recombinant erythropoietin: a possible role of prolactin. *Clin Nephrol* 1989; 31: 1–5.
98. Toorians AW, Janssen E, Laan E i wsp. Chronic renal failure and sexual functioning: Clinical status versus objectively assessed sexual response. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 2654–2663.
99. Prem AR, Puneekar SV, Kalpana M i wsp. Male reproductive function in uremia: Efficacy of haemodialysis and renal transplantation. *Br J Urol* 1996; 78: 635–638.
100. Holdsworth S, Atkins RC, De Kretser DM. The pituitary — testicular axis in men with chronic renal failure. *N Engl J Med* 1977; 296: 1245–1249.
101. Dunkel L, Raivio T, Laine J i wsp. Circulating luteinizing hormone receptor inhibitor(s) in boys with chronic renal failure. *Kidney Int* 1997; 51: 777–784.
102. De Vries CP, Gooren LJ, Oe PL. Haemodialysis and testicular function. *Int J Androl* 1984; 7: 97–103.
103. Palmer BF. Outcomes associated with hypogonadism in men with chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2004; 11: 342–347.
104. Mendoza C, Carreras A, Ruiz E i wsp. Hypothalamo-hypophyseogonadal axis in individuals with chronic renal insufficiency subjected to hemodialysis. *Rev Esp Fisiol* 1985; 41: 443–446.
105. Phocas I, Sarandakou A, Rizos D i wsp. Serum -immunoreactive inhibin in males with renal failure, under haemodialysis and after successful renal transplantation. *Andrologia* 1995; 27: 253–258.
106. Lim V, Fang VS. Restoration of plasma testosterone levels in uremic men with clomiphene citrate. *J Clin Endocrinol Metab* 1976; 43: 1370–1377.
107. Le Roith D, Danovitz G, Trestian S i wsp. Dissociation of pituitary glycoprotein response to releasing hormones in chronic renal failure. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1980; 93: 277–282.
108. Gomez F, De La Cueva R, Wauters JP i wsp. Endocrine abnormalities in patients undergoing long-term hemodialysis: the role of prolactin. *Am J Med* 1980; 68: 522–530.
109. Hochstetler LA, Flanigan MJ, Lim VS. Abnormal endocrine tests in a hemodialysis patient. *J Am Soc Nephrol* 1994; 4: 1754–1759.
110. Caticha O, Norato DYJ, Tambascia MA i wsp. Total body zinc depletion and its relationship to the development of hyperprolactinemia in chronic renal insufficiency. *J Clin Endocrinol Invest* 1996; 19: 441–448.

