

ФУНКЦИЈА ШТИТАСТЕ ЖЛЕЗДЕ КОД БОЛЕСНИКА НА ХЕМОДИЈАЛИЗИ

Мила Лазаревић¹, Дејан Петровић^{1,2}, Виолета Младеновић^{2,3}, Светлана Јовановић^{2,4}, Филип Радотић²

¹Центар за нефрологију и дијализу, Клинички центар „Крагујевац“, Крагујевац

²Факултет медицинских наука, Универзитет у Крагујевцу, Крагујевац

³Центар за ендокринологију, Клинички центар „Крагујевац“, Крагујевац

⁴Клиника за офталмологију, Клинички центар „Крагујевац“, Крагујевац

THYROID FUNCTION IN HAEMODIALYSIS PATIENTS

Mila Lazarevic¹, Dejan Petrovic^{1,2}, Violeta Mladenovic^{2,3}, Svetlana Jovanovic^{2,4}, Filip Radotic²

¹Center of Nephrology and Dialysis, Clinical Center "Kragujevac", Kragujevac, Serbia

²Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, Kragujevac, Serbia

³Center of Endocrinology, Clinical Center "Kragujevac", Kragujevac, Serbia

⁴Department of Ophthalmology, Clinical Center "Kragujevac", Kragujevac, Serbia

САЖЕТАК

Циљ. Циљ студије био је да се процени функције штитасте жлезде код болесника који се лече редовним хемодијализама и одреди утицај параметара хемодијализе на функцију штитасте жлезде.

Методе. Клиничко истраживање је спроведено на 50 болесника од укупног броја болесника који су се лечили редовним хемодијализама у Центру за нефрологију и дијализу Клиничког центра „Крагујевац“ током 2014. године. Сви болесници су клинички и лабораторијски испитани (стандардне лабораторијске анализе, хормонски параметри функције штитасте жлезде TSH, fT3 и fT4 и параметри о квалитету хемодијализе – URR – Urea Reduction Ratio и Singl-Pool Index Kt/V). За обраду резултата коришћена је одговарајућа статистичка методологија.

Резултати. У групи испитиваних болесника средњи ниво хормона fT3 у серуму био је испод доње границе референтних вредности, док је средњи ниво хормона TSH и fT4 био у границама референтних вредности. Смањена функција штитасте жлезде регистрована је код 8% болесника. Нетироидна болест је регистрована код 52% болесника. У испитиваној групи болесника утицај на функцију штитасте жлезде испољили су следећи фактори: Kt/V као параметар адекватности хемодијализе, концентрација PTH (паратхормон) у серуму < 150 и > 1000 pg/ml, концентрација калцијума у серуму < 2,24 и > 2,54 mmol/ml.

Закључак. Завршни стадијум бубрежне слабости и хемодијализа утичу на функцију штитасте жлезде на више начина. Смањена функција штитасте жлезде регистрована је код 8% болесника. Нетироидна болест регистрована је код 52% болесника.

Кључне речи: штитаста жлезда; бубрежна слабост, хронична; бубрежна дијализа.

УВОД

Интеракција између функције бубрега и функције штитасте жлезде позната је годинама (1). Хормони

ABSTRACT

Objective. The aim of this study was to evaluate thyroid function in patients on regular hemodialysis and the impact of hemodialysis parameters on thyroid function.

Methods. This clinical study was performed including 50 patients selected from the total number of patients on regular hemodialysis at the Centre for Nephrology and Dialysis Centre in Clinical Centre during 2014. All patients were clinically and laboratory tested (standard laboratory analyses, hormonal parameters of thyroid function TSH, fT3 and fT4 and parameters of quality of hemodialysis - URR - Urea Reduction Ratio and single-pool index Kt/V). The results were analyzed by using appropriate statistics.

Results. In the study patients, the mean levels of hormone fT3 levels were below the reference value, while the middle level of hormones TSH and fT4 levels were within normal values. Decreased function of the thyroid gland was registered in 8% of patients. Non-thyroidal illness was registered in 52% of patients. In the patients participating in the study, the effects on thyroid function were influenced by the following factors: Kt/V as a parameter of hemodialysis adequacy, PTH concentrations <150 and > 1000 pg/ml, calcium concentrations <2.24 and > 2:54 mmol/ml.

Conclusion. End stage renal failure and hemodialysis affect thyroid function in several ways. Decreased function of the thyroid gland appeared in 8% of the patients. Euthyroid sick syndrome was registered in 52% of patients.

Key words: thyroid gland; renal insufficiency, chronic; renal dialysis.

штитасте жлезде утичу скоро на сваки орган и систем органа у телу. Главна активност њиховог дејства је повећање метаболичке активности свих ћелија. Истовремено, бубрези нормално имају значајну улогу у метаболизму, деградацији и екскрецији тироидних хормона (2–3). Синтеза тироидних хормона је под контролом два основна механизма: а) механизмом негативне повратне спреге хипофиза (TSH) – штитаста жлезда (T4, T3) и б) механизмом екстратироидне

продукције – ткивна конверзија T4 у T3 (4–6). Бубрег садржи D1 изоформу ензима 5'-дејодиназе, који постаје мање активан у терминалном стадијуму хроничне бубрежне инсуфицијенције (ХБИ) (7), што доводи до поремећаја метаболизма хормона штитасте жлезде (8). ХБИ утиче на функцију штитасте жлезде делујући на осовину хипоталамус – хипофиза – штитаста жлезда, клиренс и периферни метаболизам јода и тироидних хормона (9).

Уремијски синдром у терминалној фази бубрежне инсуфицијенције болесника на хроничном програму хемодијализе (ХД) утиче на величину и функцију штитасте жлезде. Бројне студије су показале да ови болесници имају повећан волумен штитасте жлезде, повећану преваленцу струме и карцинома штитасте жлезде у односу на особе с нормалном бубрежном функцијом (10). У ХБИ су промењени и циркадијални ритам секреције TSH и TSH гликолизација, што може да угрози биоактивност TSH. Концентрација TSH у серуму је обично нормална или повећана у ХБИ, али његово дејство на тиреотропни рилизинг хормон – TRH је мало (11–12). Хипотироизам је чешћи код болесника са ХБИ и удружен је са повећаном смртношћу болесника са ХБИ. Болесници са ХБИ и хипотиреозом имају сличну клиничку слику (малнутриција, бледило, нижа температура, неподношење хладноће) што може да компликује испитивања (13). Раније студије рађене на животињским моделима објашњавају чешћу појаву струме код болесника на хемодијализи (ХД) као последицу повећане акумулације јодида, због смањеног клиренса јода у ХБИ. Концентрације слободног и везаног T3 и T4 обично су нормалне или ниске. Висока смртност болесника у терминалној фази бубрежне слабости последица је компликованих метаболичких и регулаторних поремећаја. Хомеостаза штитасте жлезде може бити поремећена на неколико нивоа. Хипотироизам је чешћи код болесника са ХБИ и удружен је с повећаном смртношћу болесника са ХБИ (14–16).

Концентрација укупног T4 може бити смањена, али концентрација слободног – fT4 може бити и повећана због ефекта хепарина, који се користи као антикоагулантна терапија током ХД, а који инхибише везивање T4 за протеински носач, ТВР. Најчешће се манифестује смањен ниво концентрације слободног и везаног T3 (17). Досадашња испитивања показала су да је највећи проценат болесника који се лече ХД клинички еутироидан. Смањена функција штитасте жлезде може се регистровати код ових пацијената, али дијагноза хипотиреозе не подразумева само ниске вредности fT3 и fT4, већ и повећан ниво TSH (18).

Нетироидна болест (Euthyroid Sick Syndrome – ESS) јесте клинички синдром који се среће код око 20%

болесника на хемодијализи, а означава разне абнормалности хормона штитасте жлезде код еутироидних особа које болују од неке нетироидне болести (19). Терминална фаза ХБИ веома често је удружена с нетироидном болешћу, која узрокује значајан морбидитет и морталитет ових болесника (20–21). Нивои fT3, TT3, fT4 и TT4 могу бити снижени или повишени, тако да постоји више модалитета ESS (синдром ниског T3, синдром ниског T3 и T4, синдром повишеног T4), а да болесници немају ни клиничких ни лабораторијских доказа (TSH <5 mIU/L) хипотиреозе или хипертиреозе. Повећан је ниво fT3 (реверзног T3), који је биолошки неактиван. У нетироидној болести постоје испади на свим нивоима хипоталамо-хипофизно-тироидне осовине све до смањења броја рецептора за хормоне штитасте жлезде у периферним ткивима.

Могући узроци нетироидне болести код болесника који се лече хемодијализом јесу: смањена периферна конверзија T4 у T3 због недостатка ензима 5'-дејодиназе; хронична метаболичка ацидоза (HMA) (22); повећане вредности маркера инфламације (CRP, TNF, IL-6) (23–24); малнутриција (25); смањена концентрација TBG или смањен афинитет TBG за тироидне хормоне; повећана дисфункција ендотела (7); примена хепарина (инхибише везивање T4 за протеине), као и других лекова који могу да инхибишу везивање тироидних хормона за протеинске носаче (допамин, глукокортикоиди) (26–27); време проведено на хемодијализи; смањена секреција тироидних хормона под дејством токсина у уремијском синдрому и друго.

Неке студије су показале да ниске вредности fT3 могу бити узрок резистенције реналне анемије болесника на ХД на примењени еритропоетин, при чему је утврђена мала сигнификантна корелација само између хематокрита и fT3 (28). Такође, неке студије су показале да је низак ниво fT3, а не TT3, повезан са повећаним морбидитетом и морталитетом болесника на ХД и да низак ниво T3 претрансплантационо представља фактор ризика за одбацивање графта (15). Приказани су и бројни случајеви опоравка функције штитасте жлезде после успешне трансплантације бубрега код болесника на ХД, где ниво fT3 добро колерира с функцијом графта (14–16).

МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ

Клиничка студија је спроведена на групи од 50 болесника који су изабрани од укупног броја болесника који су се лечили редовним хемодијализама у Центру за нефрологију и дијализу Клиничког центра „Крагујевац“ закључно са 31. 12. 2014. године.

Иницијално испитивање се заснивало на узимању анамнестичких података од болесника који се лече редовним хемодијализама. Структура обележја била је следећа: демографске карактеристике (пол, старост), клиничке карактеристике (етиологија бубрежне болести – примарна болест бубрега, коморбидитети – пратеће болести, дужина лечења хемодијализом, индекс телесне масе (телесне масе и телесне висине $ИТМ = ТМ/ТВ^2$ у kg/m^2). Урађене су следеће стандардне лабораторијске анализе у Служби за лабораторијску дијагностику Клиничког центра „Крагујевац“: хемоглобин (Hb), глюкоза, уреа пре и после хемодијализе, креатинин, укупни протеини, албумини, калцијум (Ca), фосфат (PO₄), укупни холестерол (tHol), триглицериди (TAG), ХДЛ-холестерол (HDL), ЛДЛ-холестерол (LDL). Крв за лабораторијске анализе узоркована је пре почетка хемодијализне процедуре. Хормонски параметри у лабораторији Службе нуклеарне медицине: параметри функције штитасте жлезде TSH, fT3 и fT4 и паратиреоидни хормон (PTH).

Параметри о квалитету хемодијализе – остварена доза дијализе (тј. адекватност хемодијализе) одређивани су помоћу математичких модела: степена умањења уреје (URR – Urea reduction Ratio) и single-pool indexa Kt/V. Израчунавање URR извршено је према Lovri-евој формули $URR = (1 - \text{уреја после ХД} / \text{уреја пре ХД}) \times 100$. Израчунавање индекса Kt/V извршено је према Dugardis-овој формули $Kt/V = -\log x (\text{уреја после ХД} / \text{уреја пре ХД} - 0,03) + ((4 - (3.5 \times \text{уреја после ХД} / \text{уреја пре ХД})) \times (\text{волумен ултрафилтрације} / \text{телесна тежина}))$. Квалитетна ХД подразумева $URR > 65\%$ и $Kt/V > 1,2$.

У обради резултата коришћена је одговарајућа статистичка методологија: дескриптивне анализе (аритметичка средина (X) с мерама дисперзије [стандардном девијацијом SD и стандардном грешком SE], медијана и распореди релативних фреквенција). За испитивање везе између параметара функције штитасте жлезде и параметара хемодијализе коришћени су Pearson-ов X^2 – тест и Spigman-ова корелација. За тестирање статистичке значајности и проверу хипотеза коришћени су следећи статистички поступци: параметарски тестови (једнофакторска анализа варијансе ANOVA, Т-тест независних узорака) и непараметарски тестови (Kruskal–Wallis-ов тест, Mann–Whitney-јев тест). Као статистички значајне сматране су вредности за $p < 0,05$. Статистичка обрада података урађена је у рачунарском програму СПСС 20.0. После статистичке обраде података резултати су приказани графички и табеларно.

РЕЗУЛТАТИ

У структури испитиваних болесника према полу доминирале су особе мушког пола 33 : 17 (66% : 34%). Просечна старост свих болесника била је $58,80 \pm 10,27$ година, с интервалом варијације од 26 до 77 година и медијаном старости од 60,50 година. У испитиваној групи најчешћа обољења која су довела до терминалне фазе бубрежне инсуфицијенције била су дијабетесна нефропатија код 25 (50%) и хипертензивна нефропатија код 14 (28%) болесника. Опструктивна нефропатија била је узрок терминалне бубрежне инсуфицијенције код пет (10%) болесника, а по два (4%) болесника су имала хронични гломерулонефритис, хронични пијелонефритис и полицистичну дегенерацију бубрега. Најчешћи коморбидитети били су хипертензија код 28 (56%) болесника и исхемијска болест срца код 16 (32%) болесника. Цереброваскуларни инсулт имало је пет (10%), шећерну болест два (4%) и хроничну опструктивну болест плућа три (6%) болесника. На хроничном програму хемодијализе болесници често имају симптоме и знаке који могу да укажу на поремећену функцију штитасте жлезде: сува кожа, ниска температура, неподношење хладноће, смањен базални метаболизам, адинамија, депресија, замор, отоци, констипација. Просечне вредности лабораторијских параметара испитиване групе болесника приказане су у табели 1.

Табела 1. Лабораторијски параметри болесника у студији

Варијабла	X ± SD	Med
BMI (kg/m ²)	25,62 ± 4,05	25,51
Hb (gr/l)	106,90 ± 10,84	107,00
Doza eritropoetina (IU)	18120 ± 10,843	19000,00
Glukoza (mmol/l)	7,83 ± 3,83	6,30
Urea pre HD (mmol/l)	25,38 ± 6,33	25,35
Urea posle HD (mmol/l)	10,85 ± 2,16	9,45
Kreatinin (μmol/l)	804,68 ± 228,04	807,00
URR (%)	63,44 ± 8,00	65,00
Kt/V	1,38 ± 0,30	1,39
Albumini (gr/l)	36,26 ± 4,33	36,50
Holesterol (mmol/l)	4,27 ± 1,33	3,89
LDL (mmol/l)	1,96 ± 0,75	1,87
Trigliceridi (mmol/l)	1,76 ± 0,89	1,73
HDL (mmol/l)	0,91 ± 0,25	0,90
Ca (mmol/l)	2,18 ± 0,19	2,20
PO ₄ (mmol/l)	1,51 ± 0,53	1,50
Ca x PO ₄ (mmol ² /l ²)	3,28 ± 1,15	3,20
PTH (pg/L)	318,91 ± 334,55	224,00

X – средња вредност, SD – стандардна девијација, Med – медијана

Код свих болесника у испитиваној групи 50 (100%) примењена је бикарбонатна дијализа. Најчешћа недељна учесталост дијализирања је 3 x 4 сата код 42 (84%) болесника, а 3 x 3 сата код осам (16%) болесника. Дијализа је трајала до 59 месеци код 26 (52%), 60–119 месеци код 15 (30%) и 120 месеци и више код девет (18%) болесника. Просечна дужина

трајања дијализе износила је $67,62 \pm 60,16$ месеци. За хемодијализу су коришћене дијализне мембране мање пропустљивости и биокомпатибилности, површине $1,6-1,8$ m² („low-flux“) код 30 (60%) болесника, а код 20 (40%) дијализне мембране веће пропустљивости и биокомпатибилности, површине $> 1,8$ m² („high-flux“).

Табела 2. Вредности параметара функције штитасте жлезде

Варијабла	X \pm SD	Med
TSH (mIU/l)	1,27 \pm 1,38	2,00
fT3 (pg/ml)	1,91 \pm 0,41	1,90
fT4 (pg/ml)	9,97 \pm 3,29	9,80

X – средња вредност, SD – стандардна девијација, Med – медијана

Анализом параметара функције штитасте жлезде у испитиваној групи болесника просечна вредност TSH била је $2,27 \pm 1,38$ mIU/l с интервалом варијације од 0,2 до 6,5 mIU/l; просечна вредност fT3 била је $1,91 \pm 0,41$ pg/ml с интервалом варијације од 1,0 до 3,1 pg/ml и просечна вредност fT4 била је $9,97 \pm 3,29$ pg/ml с интервалом варијације од 1,7 до 19,1 pg/ml (табела 2). У испитиваној групи болесника на хемодијализи анализом параметара функције штитасте жлезде хипертиреоза није регистрована. Смањена функција штитасте жлезде – хипотиреоза регистрована је код четири (2%) болесника. Нормална функција штитасте жлезде, с нивоима хормона у границама референтних вредности (TSH 0,3–5,5 mIU/l, fT3 2–4,25 pg/ml, fT4 7–18 pg/ml) регистрована је код 20 (40%) болесника. Нетиреоидна болест, тј. нормална функција штитасте жлезде са ниским вредностима хормона fT3, а нормалним вредностима TSH и fT4, регистрована је код 26 (52%) болесника (табела 3).

Табела 3. Преваленција поремећаја функције штитасте жлезде

Категорија	Број болесника	Процент (%)
1. Нормална функција	20	40
2. Смањена функција	4	8
3. Повећана функција	0	0
4. Нетиреоидна болест	26	52
Укупно	50	100

Тестирањем разлике између група различите дужине лечења хемодијализом (I група: 10–59, II група: 60–119, III група: 120–287 месеци) и променљивих параметара функције штитасте жлезде, утврђено је да дужина лечења хемодијализом нема статистички значајног утицаја на функцију штитасте жлезде. Веза између Kt/V и нивоа fT3 истраживана је помоћу Pearson-ове, а веза

између Kt/V и нивоа TSH и fT4 помоћу Spearman-ове корелације. Резултати корелационе анализе показују да не постоји статистички значајна повезаност ($p > 0,05$), тј. Kt/V као параметар адекватности хемодијализе нема статистички значајан утицај на ниво TSH и fT4, а да Kt/V има статистички значајан утицај на ниво fT3, као параметар функције штитасте жлезде, у серуму болесника који се лече редовном хемодијализом ($p < 0,05$).

Испитивање је показало да адекватност хемодијализе изражена преко параметара URR и Kt/V, постојање шећерне болести и тип дијализне мембране немају статистички значајног утицаја на функцију штитасте жлезде болесника који се лече редовном хемодијализом. Резултат Spearman-ове корелационе анализе показао је статистички значајну повезаност PTH и нивоа fT3 у серуму. Тестирањем разлике између група PTH (I група PTH < 150 и II група PTH 150–300 pg/ml; I група PTH < 150 и V група PTH > 1000 pg/ml) добијена је статистички значајна разлика у односу на ниво хормона fT3 у серуму. Тестирањем разлике између група према концентрацији Ca (I група Ca $< 2,24$ и II група Ca $> 2,54$ mmol/ml) добијена је статистички значајна разлика у односу на ниво хормона fT4 у серуму (табела 4).

ДИСКУСИЈА

Интеракција између функције бубрега и функције штитасте жлезде позната је годинама. Подаци из литературе показују да завршни стадијум хроничне болести бубрега утиче на функцију штитасте жлезде код 9,5% болесника који се лече хемодијализом, у односу на 80% болесника с хроничном слабошћу бубрега (стадијум 1–4) који нису на хемодијализи (9). Око 9,5% болесника има супклиничку хипотиреозу, тј. смањен ниво хормона штитасте жлезде без патолошких симптома и знакова. На утицај хроничне болести бубрега на функцију штитасте жлезде указују и бројни случајеви опоравка функције штитасте жлезде 3–4 месеца после успешне трансплантације бубрега болесника који се лече хемодијализом, где ниво T3 добро колерира с функцијом графта, што је описано у студији Rotondi и аутори (16). Болесници у завршном стадијуму хроничне болести бубрега и болесници с хипотиреозом имају сличну клиничку слику, на пример: малнутриција, бледило, нижа температура, неподношење хладноће (17).

Табела 2. Вредности параметара функције штитасте жлезде

Варијабла	PTH		Ca		PO4		СахPO4	
	r	p	r	p	r	p	r	p
TSH	-0,244	0,087	-0,244	0,068	0,064	0,656	0,025	0,865
fT3	0,251	0,048	0,110	0,448	-0,007	0,963	-0,023	0,872
fT4	0,006	0,965	0,227	0,114	-0,166	0,251	-0,166	0,251

r – корелациони коефицијент, p – вероватноћа

Хронична бубрежна инсуфицијенција (ХБИ) утиче на функцију штитасте жлезде делујући на осовину хипоталамус – хипофиза – штитаста жлезда, клиренс и периферни метаболизам јода и тироидних хормона. Ramirez и сарадници су показали да уремијски синдром у ХБИ утиче на функцију штитасте жлезде на више нивоа: а) поремећеном функцијом осовине хипоталамус–хипофиза, уз измењен одговора тиреостимулишућег хормона (TSH) на дејство тиреотропног хормона (TRH); б) поремећеном секрецијом T4 на стимулацију TSH и в) смањеним периферним метаболизмом хормона и конверзије T4 у T3, што као резултат има селективну и изражено смањену концентрацију T3 у серуму болесника (11, 18). Синтеза тироидних хормона подешена је да одговори на променљиве енергетске потребе организма, због чега се сматра да је низак ниво T3 код болесника у завршном стадијуму хроничне болести бубрега адаптивни механизам с циљем заштите организма од претеране потрошње протеина и енергије (29).

Концентрација TSH у серуму болесника са ХБИ обично је нормална или повећана, али је његово дејство на TRH мало (11). Због смањене или потпуно прекинуте бубрежне екскреције неорганског јодида долази до његове акумулације у штитастој жлезди, што доводи до повећања волумена жлезде и чешће појаве струме код ових болесника и супресије синтезе тироидних хормона (10). У испитиваној групи болесника струма је дијагностикована (физикалним и ултразвучним прегледом) код 48% болесника. Низак ниво TT3 код болесника на хемодијализи према студији Lime и аутора резултат је уклањања циркулишућих хормона хемодијализом, смањења капацитета везивања T3 за протеине, повећаног катаболизма (разградње) хормона, смањене тироидне секреције T3 и периферне конверзије T4 у T3 (12). Истовремено, Lime упозорава да је периферна конверзија T4 у T3 смањена и у тешкој инсуфицијенцији јетре, хроничној опструктивној болести плућа, код дисеминованих малигнитета и неухрањености. Silveberg и аутори у студији о групи болесника који се лече хемодијализом наводе да је губитак хормона штитасте жлезде хемодијализом минималан, чак је ниво fT4 виши после дијализе, него пре дијализе, што се приписује ефекту хепарина који се користи као антикоагулант у току дијализе, а инхибише везивање T4 за протеинске носаче (30). Концентрација укупног TT4 може бити смањена, али је концентрација fT4 нормална или повећана. Најчешће се манифестује смањен ниво укупног и слободног T3 (TT3 и fT3) (17).

Досадашња испитивања показала су да је највећи проценат болесника који се лече редовном

хемодијализом клинички еутироидан. У групи од 50 болесника које смо испитивали нормалан ниво TSH имало је 92%, а код 8% болесника ниво TSH био је виши од референтних вредности. Ниво fT4 био је нижи од референтних вредности код 8% болесника, док је код 92% болесника регистрован нормалан ниво fT4. Низак ниво fT3 регистрован је код 60% болесника, док је код 40% болесника имало нормалан ниво fT3. Наведени резултати потврђују ранија запажања више аутора (1, 4) који код око 50% болесника који се лече хемодијализом региструју низак ниво fT3 у серуму. Нетироидна болест је клинички синдром који се среће код око 20% болесника на хемодијализи (19–27). У нашем испитивању преваленција нетироидне болести била је 52% болесника, а манифестовала се као синдром ниског FT3, уз нормалне вредности TSH и fT4. Низак ниво T3 код болесника у нетироидној болести завршног стадијума хроничне болести бубрега сматра се адаптивним механизмом с циљем заштите организма од претеране потрошње протеина и енергије. То потврђују и експерименти које су извели Laura и Jeffrey супституцијом ниског нивоа T3 малим дозама левотироксина, што је довело до повећане разградње протеина (29). Зато се не препоручује рутинска хормонска супституција у нетироидној болести, која може да погорша постојећу малнутрицију болесника који се лече хемодијализом. У нашем испитивању тестирање разлике између група код којих је дијализа различито трајала у односу на параметре функције штитасте жлезде није добијена статистички значајна разлика, што говори да трајање дијализе нема статистички значајног утицаја на функцију штитасте жлезде. Резултати испитивања утицаја адекватности хемодијализе (параметри URR и Kt/V) показали су статистички значајну повезаност адекватности хемодијализе (параметар Kt/V) и нивоа fT3 у серуму.

Ренална остео дистрофија (ROD) чест је поремећај у ХБИ, а карактерише се поремећајем метаболизма калцијума, фосфата и паратхормона. У нашем анализирању утицаја параметара ROD (паратхормон, калцијум, фосфат и производ калцијум x фосфат) на функцију штитасте жлезде болесника који се лече редовном хемодијализом резултати су показали да постоји статистички значајна повезаност нивоа паратхормона и нивоа fT3 у серуму и статистички значајна повезаност концентрације калцијума у серуму и нивоа fT4. Тестирањем разлике између група различитих вредности фосфата и производа калцијума x фосфата није добијена статистички значајна разлика у односу на параметре функције штитасте жлезде.

У току шестомесечног праћења код болесника у нашој студији коришћене су дијализне мембране од

целулозе мање пропустљивости „low-flux“ код 60% болесника и полисулфонске дијализне мембране веће пропустљивости „high-flux“ код 40% болесника. Тестирањем разлике између група „low-flux“ и „high-flux“ дијализне мембране није добијена статистички значајна разлика у параметрима функције штитасте жлезде. Тип дијализне мембране нема статистички значајног утицаја на функцију штитасте жлезде болесника који се лече редовном хемодијализом.

Резултати наше студије показали су да завршни стадијум хроничне болести бубрега карактеришу бројни метаболички и регулаторни поремећаји, с порастом токсичних материја у серуму које утичу на нормалну физиологију штитасте жлезде и метаболизам тироидних хормона. Поремећаји тироидних хормона у серуму болесника који се лече редовном хемодијализом, уз присуство других поремећаја који прате овај стадијум болести (ендотелна дисфункција, инфламација, анемија, ренална остеоидрофија) представља фактор ризика за прогресију атеросклерозе и кардиомиопатије и пораст смртности код ових болесника. Зато су неопходна даља испитивања потенцијалних узрочних механизма који повезују нетироидну болест и завршни стадијум бубрежне слабости, као и проналажење нових стратегија њихове превенције.

ЛИТЕРАТУРА

- Iglesias P, Diez JJ. Thyroid dysfunction and kidney disease. *Eur J Endocrinol* 2009; 160: 503–15.
- Feinstein EI, Kaptein EM, Nikoloff JT, Massry SG. Thyroid function in patients with nephrotic syndrome and normal renal function. *Am J Nephrol* 1982; 2: 70–6.
- Barreto-Chaves ML, de Souza Monteiro P, Furstenau CR. Acute actions of thyroid hormone on blood vessel biochemistry and physiology. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2011; 18: 300–3.
- Yen PM. Physiological and molecular basis of thyroid hormone action. *Physiol Rev* 2001; 81: 1097–142.
- Dousdampanis P, Trigka K, Vagenakis GA, Fourtounas C. The thyroid and the kidney: a complex interplay in health and disease. *Int J Artif Organs* 2014; 37: 1–12.
- Duarte-Guterman P, Navarro-Martín L, Trudeau VL. Mechanisms of crosstalk between endocrine systems: regulation of sex steroid hormone synthesis and action by thyroid hormones. *Gen Comp Endocrinol* 2014; 203: 69–85.
- Cheng SY, Leonard JL, Davis PJ. Molecular aspects of thyroid hormone actions. *Endocr Rev* 2010; 31: 137–70.
- Kaptein EM, Quion-Verde H, Chooljian CJ, et al. The thyroid in end-stage renal disease. *Medicine* 1988; 67: 187–97.
- Lim VS. Thyroid function in patients with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 80–4.
- Hegedus L, Andersen JR, Poulsen LR, et al. Thyroid gland volume and serum concentrations of thyroid hormones in chronic renal failure. *Nephron* 1985; 40: 171–4.
- Kaptein EM. Thyroid hormone metabolism and thyroid disease in chronic renal failure. *Endocr Rev* 1996; 17: 45–63.
- Niemczyk S, Niemczyk L, Romejko-Ciepielewska K. Basic endocrinological disorders in chronic renal failure. *Endokrynol Pol* 2012; 63: 250–7.
- Lo JC, Chertow GM, Go AS, Hsu CY. Increased prevalence of subclinical and clinical hypothyroidism in persons with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005; 67: 1074–52.
- Hekmat R, Javadi Z, Javain ML, Bonakdaran S. Protective effect of low serum thyroid hormone concentration on occurrence of functional delayed kidney allograft function early after transplantation. *Transplant Proc* 2011; 43: 516–8.
- Lebkowska U, Malyszko J, Mysliwiec M. Thyroid function and morphology in kidney transplant recipients, hemodialyzed, and peritoneally dialyzed patients. *Transplant Proc* 2003; 35: 2945–8.
- Rotondi M, Netti GS, Rosati A, et al. Pretransplant serum FT3 levels in kidney graft recipients are useful for identifying patients with higher risk for graft failure. *Clin Endocrinol* 2008; 68: 220–5.
- Chonchol M, Lippi G, Salvagno G, Muggeo M, Targher G. Prevalence of subclinical hypothyroidism in patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 1296–1300.
- Ramirez G, Neill W, Jubiz W, Bloomer HA. Thyroid dysfunction in uremia. *Ann Intern Med* 1986; 84: 672–6.
- Adler SM, Wartofsky L. The nonthyroidal illness syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2007; 36: 657–72.
- Fernandez-Reyes MJ, Diez JJ, Collado A, et al. Are low concentrations of serum triiodothyronine a good marker for long-term mortality in hemodialysis patients? *Clin Nephrol* 2010; 73: 238–40.
- Docter R, Krenning EP, de Jong M, Hennemann G. The sick euthyroid syndrome: changes in thyroid hormone serum parameters and hormone metabolism. *Clin Endocrinol* 1993; 39: 499–518.

22. Wiederkehr MR, Kalogiros J, Krapf R. Correction of metabolic acidosis improves thyroid hormone axes in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1190–7.
23. Zoccali C, Tripepi G, Cutrupi S, Pizzini P, Mallamaci F. Low triiodothyronine: a new facet of inflammation in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 2789–95.
24. Enia G, Panuccio V, Zoccali C, et al. Subclinical hypothyroidism is linked to micro-inflammation and predicts in dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 538–44.
25. Ozen KP, Asci G, Gungor O, et al. Nutritional state alters the association between free triiodothyronine levels and mortality in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 2011; 33: 305–12.
26. Malyszko J, Malyszko JS, Pawlak K, Mysliwiec M. Thyroid function, endothelium and inflammation in hemodialyzed patients: possible relations? *J Ren Nutr* 2007; 17: 30–7.
27. Kulkarni DP, Holley JL. Thyroid function tests in end-stage renal disease. *Semin Dial* 2014; 27: 552–5.
28. Ng YY, Lin HD, Wu SC, et al. Impact of thyroid dysfunction on erythropoietin dosage in hemodialysis patients. *Thyroid* 2013; 23: 552–61.
29. Laura HM, Jeffrey SB. The renal manifestations of thyroid disease. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23: 22–6.
30. Gopal B, Anjali M. Interactions between thyroid disorders and kidney disease. *Indian J Endocrinol Metab* 2012; 16: 204–13.