

TRABAJO ORIGINAL

Niveles de Tirotrófina y Hormonas Tiroideas en el Paciente Renal Crónico en Hemodiálisis

Thyrotropin and thyroid hormone levels in chronic renal patients under hemodialysis

Melillo C.M.^{1,2} y Suescun M.O.^{1,3}

¹Cátedra de Endocrinología - Facultad de Ciencias Exactas - UNLP, ²Laboratorio Instituto Médico Mater Dei - La Plata,

³Laboratorio de Endocrinología de la Reproducción, IMBICE - La Plata

RESUMEN

Las enfermedades críticas presentan cambios en el eje hipotálamo-hipófiso-tiroideo que dependen de la patología y de la gravedad de la misma. La Insuficiencia Renal Crónica es una patología grave con un alto índice de morbilidad. El objetivo del presente trabajo fue evaluar las hormonas del eje tiroideo en pacientes renales crónicos en hemodiálisis (HD) y su utilidad como pronosticadores de morbilidad. Se estudiaron pacientes renales crónicos de un Servicio de nefrología y hemodiálisis y se comparó con un grupo control (CT) sin enfermedad renal y/o tiroidea. Se monitoreó al enfermo pre (pre-DL) y posdiálisis (pos-DL), se realizó un seguimiento durante un año y se lo agrupó según el tiempo de permanencia bajo HD. Se evaluaron concentraciones de tirotrófina (TSH), triiodotironina (T3), tiroxina (T4) y tiroxina libre (T4L) y parámetros bioquímicos sensibles al estado del paciente: urea, creatinina, albúmina y proteínas totales. Las muestras pre-DL evidenciaron un aumento significativo en los niveles de TSH ($p < 0.05$), con un descenso también significativo de T3 y de T4 y T4L aunque de menor magnitud ($p < 0.05$) con respecto al CT. En el procedimiento de diálisis se observó una fluctuación transitoria de los niveles de las hormonas tiroideas ($p < 0.05$), con una concentración máxima en la muestra pos-DL y mínima en la pre-DL, sin modificación en TSH. Durante el seguimiento de los pacientes detectamos una tendencia descendente de T3. Además, se constató un aumento de TSH y una disminución de T3 ($p < 0.05$) en pacientes con mayor tiempo de permanencia en HD. Además, comprobamos una correlación directa entre TSH y urea e inversa entre TSH y albúmina, y correlaciones inversa entre T3 y urea y directa entre T3 y albúmina. Nuestro estudio muestra las modificaciones hormonales en el eje tiroideo debido a la enfermedad y al procedimiento de diálisis y la posible utilidad de T3 como otro indicador de morbilidad en estos pacientes. **Rev Argent Endocrinol Metab 47: 5-17, 2010**

Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

Palabras clave: hormonas tiroideas, tirotrófina, insuficiencia renal crónica, hemodiálisis

ABSTRACT

Severe illness induces various hormonal changes in the hypothalamic-pituitary-thyroid axis. Chronic renal failure is a serious condition showing a high mortality index. The aim of this work was to evaluate thyroid hormone level in chronic renal patients under hemodialysis in order to estimate its potential use as morbidity / mortality indicator. We studied chronic renal patients from Nephrology and Hemodialysis Units of our Hospital and compared them with a control group (CT) without renal or thyroid pathology. We evaluated patients before (pre-dialysis) and after dialysis (post-dialysis) during one year. We then classified patients according to the duration of their hemodialysis treatment. We assessed Thyrotropin (TSH), triiodothyronine (T3), thyroxine (T4) and free thyroxine (T4L) levels and other biochemical indicators: urea, creatinine, albumin, and total protein. Pre-dialysis samples showed higher TSH levels ($p < 0.05$), a significant decrease in T3, and a lower decrease in T4 and T4L than CT. During the dialysis procedure, we observed a fluctuation in thyroid hormone levels ($p < 0.05$), higher in post-dialysis samples, and no changes in TSH levels. The one-year follow-up showed a low decrease in T3 levels in pre- and post-dialysis samples. An increase in TSH levels and a decrease in T3 levels ($p < 0.05$) was observed in patients after long hemodialysis treatment. Renal patients showed a direct correlation between TSH and urea and inverse correlation between TSH and albumin. However, an inverse correlation between T3 and urea and a direct correlation between T3 and albumin was observed. This study shows that thyroid-hormonal changes are induced by pathology and dialysis treatment. We suggest T3 measurement as a useful morbidity indicator for chronic renal patients. **Rev Argent Endocrinol Metab 47: 5-17, 2010**

No financial conflicts of interest exist.

Key words: thyroid hormone, thyrotropin, chronic renal failure, hemodialysis

INTRODUCCIÓN

Los pacientes en estado grave presentan cambios hormonales que involucran principalmente a la función tiroidea. Es una situación extrema de estrés físico donde es fundamental la integridad del eje hipotálamo-hipofisario para mantener la homeostasis metabólica e inmunológica⁽¹⁾. Al inicio de la enfermedad, únicamente está involucrada la concentración de triiodotironina (T3) sérica y a medida que la severidad del cuadro avanza se observa un descenso de ambas hormonas tiroideas, T3 y tiroxina (T4)⁽²⁾. Esta condición clínica fue denominada en principio síndrome del enfermo eutiroideo⁽³⁾ y luego síndrome del enfermo no tiroideo (NTIS)^(4, 5) (que no presume el estado metabólico del paciente).

La IRC (Insuficiencia Renal Crónica) es una patología con un alto índice de morbilidad y es la consecuencia del deterioro progresivo del funcionamiento renal. Es un proceso que cursa con una velocidad variable hasta llegar a la Insuficiencia Renal Terminal (IRT) en la cual aparece un cuadro clínico característico, el síndrome urémico. En IRT es necesario recurrir a terapias sustitutivas de la función renal para evitar complicaciones potencialmente mortales. Las terapias a utilizar son la diálisis peritoneal, hemodiálisis y por último trasplante renal. La enfermedad urémica se manifiesta debido a la retención nitrogenada y de productos orgánicos tóxicos, que normalmente son aclarados por los riñones⁽⁶⁾. La uremia produce alteraciones en los sistemas cardiovascular, inmune, gastrointestinal, endocrino, hematológico, neurológico, en el metabolismo hidrosalino y fosfocálcico. El tratamiento de la uremia es hoy dominado por la hemodiálisis (HD). El procedimiento de diálisis remueve la mayoría de la urea y debería también, remover los demás solutos tóxicos. En cambio, la remoción es limitada debido al tamaño mayor de las moléculas orgánicas tóxicas con respecto a la urea, la unión a proteínas y el secuestro dentro de los compartimientos corporales. De este modo, la severidad de los efectos clásicos de la uremia son atenuados pero no suprimidos y queda definida una nueva enfermedad que ha sido llamada "síndrome residual"⁽⁶⁾.

La IRT afecta la función tiroidea de diferentes modos, que incluye: descenso en las hormonas tiroideas circulantes, metabolismo periférico alterado, disminución de las proteínas transportadoras, posible reducción del contenido tisular de hormonas tiroideas y un aumento del iodo intratiroideo^(7, 8).

En adición al trastorno metabólico y endocrino, estos pacientes presentan desórdenes que afectan a las hormonas tiroideas incluyendo diabetes mellitus, infecciones y malnutrición^(9, 10). Dichas hormonas además, son modificadas por agentes farmacológicos utilizados en el tratamiento de los enfermos renales⁽¹¹⁾.

Es ampliamente aceptado que determinados parámetros bioquímicos tanto renales como nutricionales juegan un rol fundamental en la evolución y seguimiento del paciente renal en HD y son marcadores de morbilidad^(12, 13).

El presente trabajo intenta contribuir al conocimiento de los cambios en el eje tiroideo, característicos del enfermo renal crónico en HD, para diferenciarlo de enfermos con patología tiroidea concurrente, debido a que el tratamiento con hormonas tiroideas podría agravar el cuadro clínico y además, evaluar los niveles de las hormonas del eje como otros posibles indicadores de morbilidad en la evolución clínica de dichos pacientes.

MATERIALES Y MÉTODOS

Población y Criterio de Selección

Se seleccionaron 49 pacientes de ambos sexos, adultos sin patología tiroidea, con insuficiencia renal crónica en hemodiálisis con igual frecuencia semanal de diálisis (HD), de un Servicio de nefrología y hemodiálisis de la ciudad de La Plata. Los resultados fueron comparados con un grupo control de 25 individuos de similar edad y sexo sin antecedentes de patología renal y/o tiroidea y sin ninguna enfermedad manifiesta al momento del estudio (CT). En ambos grupos, se excluyeron aquellos individuos que estuvieran recibiendo alguna medicación que interfiera en la evaluación del eje Hipotálamo-Hipófiso-Tiroideo (HHT). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la distribución en edad y/o sexo entre HD y CT, hecho que muestra la homogeneidad entre ambos grupos y valida el análisis comparativo de los diferentes parámetros analizados.

Protocolo de investigación

En los pacientes con IRC en hemodiálisis se realizó una toma de muestra a partir de la fístula arteriovenosa (FAV)⁽¹⁴⁾ antes de ser conectados al dializador, muestra prediálisis, y luego de finalizar el procedimiento, muestra posdiálisis. Se repitió este procedimiento durante un año, una vez por bimestre. En el grupo control se efectuó una sola

toma de muestra de sangre venosa en ayunas a cada individuo. En todas las muestras se determinaron los niveles séricos de TSH, T3, T4 y T4L y los parámetros bioquímicos urea, creatinina, albúmina y proteínas totales. Se permitió la retracción del coágulo a 37° C. Los sueros se separaron por doble centrifugación a 3000 rpm por 10 min, se fraccionaron y se conservaron a -20° C hasta el momento de su procesamiento.

Este estudio fue evaluado y aprobado por el Comité de Ética del Instituto Multidisciplinario de Biología Celular-IMBICE.

Métodos

Para la determinación de las concentraciones séricas de tirotrófina mUI/L (TSH), triiodotironina ng/mL (T3), tiroxina μ g/dL (T4) y tiroxina libre (T4L) ng/dL se utilizó un ensayo de Quimioluminiscencia (Autoanalizador ACCES INMUNOASSAY SYSTEM-BECKMAN). Para los parámetros bioquímicos urea g/L, creatinina mg/L, albúmina g/dL y proteínas totales g/dL se utilizó un Autoanalizador SYNCHRON CX4-Clinical System-BECKMAN y reactivos: Wiener Lab.

Análisis estadístico

Los resultados se expresaron como valores promedios $\pm$ error estándar ($\bar{X} \pm ES$). Se utilizó test T no paramétrico para comparar a los pacientes con IRC en hemodiálisis (HD) vs. control y Análisis de Varianza (ANOVA) para muestras repetidas en los estudios de un año de evolución. Para la comparación entre los diferentes grupos se usó el test de Tukey. Las correlaciones entre las distintas variables fueron evaluadas por un test no paramétrico (Spearman).

RESULTADOS

Evaluación del eje Hipotálamo-Hipófiso-Tiroideo (HHT) en pacientes IRC en Hemodiálisis

El día de la toma de muestra, en todos los pacientes se realizó una medida basal de TSH, T3, T4 y T4L (previo a la conexión al dializador) y los resultados se compararon con los obtenidos en el grupo control (CT). En la Figura 1A se muestra la distribución de los valores de TSH en ambos grupos y se observa un rango más amplio en los pacientes en HD que en CT (0.41- 5.20 vs. 0.57-2.93 mUI/L).

Se comprueba, además, un aumento estadísticamente significativo del nivel medio de TSH en

pacientes con IRC con respecto al grupo control ($\bar{X} \pm ES$; HD: 2.33 ± 0.156 vs. CT: 1.80 ± 0.143 mUI/L, $p < 0.05$), sin embargo, dentro de los valores de referencia (0.40 - 4.00 mUI/L). La Figura 1B muestra los resultados obtenidos para T3 total en hemodializados (rango: 0.50 - 1.10 ng/mL) con muy escaso solapamiento con el grupo control (rango: 0.98 - 1.54 ng/mL). En promedio los pacientes IRC evidenciaron un descenso del 42% en la concentración de T3 ($\bar{X} \pm ES$; HD: 0.69 ± 0.018 vs. CT: 1.22 ± 0.033 ng/mL, $p < 0.05$).

Asimismo, se pudo constatar un descenso del 19% en la concentración media de T4 total en los pacientes hemodializados con respecto a la observada en los individuos control ($\bar{X} \pm ES$; HD: 8.01 ± 0.225 vs. CT: 9.79 ± 0.294 μ g/dL, $p < 0.05$). El rango de valores para T4 total observados en IRC (5.00 - 14.00 μ g/dL) fue algo más amplio que en los controles (7.90 - 13.10 μ g/dL) (Figura 1C).

De igual modo, en la Figura 1D se observa un descenso de los valores medios de T4L en IRC

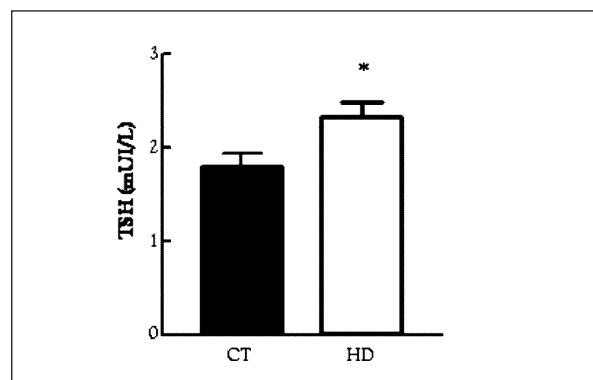


Figura 1A. Valores de TSH sérica en pacientes con IRC en hemodiálisis (HD) (prediálisis) n=49 vs. grupo control (CT) n=25. * $p < 0.05$. Test t no apareado.

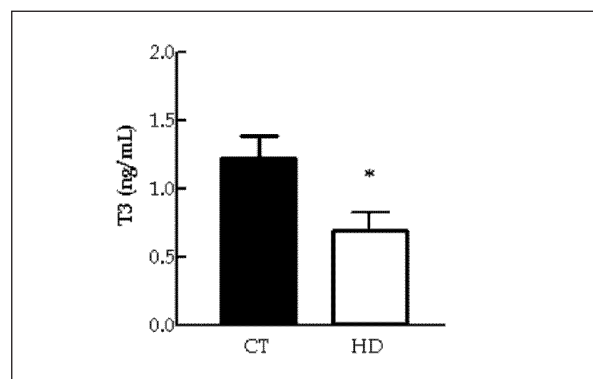


Figura 1B. Valores de T3 sérica en pacientes con IRC en hemodiálisis (HD) (prediálisis) n=49 vs. grupo control (CT) n=25. * $p < 0.05$. Test t no apareado.

comparado con CT ($\bar{X} \pm ES$; HD: 0.97 ± 0.024 vs. CT: 1.14 ± 0.039 ng/dL, $p < 0.05$). En este caso, los valores individuales muestran un desplazamiento del rango hacia valores más bajos ($0.52 - 1.40$ vs. $0.78 - 1.50$ ng/dL).

Efecto de la de la terapia de HD sobre las hormonas del eje tiroideo

Con el fin de analizar los cambios que experimentan las hormonas del eje HHT durante la terapia de hemodiálisis, en estos pacientes, se tomaron muestras inmediatamente después de la desconexión del mismo (muestra posdiálisis). Tal como muestran nuestros resultados es evidente que el proceso de hemodiálisis afecta a las hormonas tiroideas, tanto totales como libres y no así a TSH. No se observaron cambios significativos en los niveles promedio de TSH ($\bar{X} \pm ES$; Pre-DL: 2.34 ± 0.156 vs. Pos-DL: 2.01 ± 0.155 mUI/L). El aumento de T3, resultó estadísticamente significativo en las determinaciones posdiálisis respecto

de las pre-diálisis ($\bar{X} \pm ES$; Pos-DL: 0.80 ± 0.023 vs. Pre-DL: 0.69 ± 0.018 ng/mL; $p < 0.001$). Los rangos hallados fueron $0.50 - 1.10$ y $0.60 - 1.40$ ng/mL respectivamente. También, se observa un aumento evidente de la tiroxina luego de la terapia ($\bar{X} \pm ES$; Pos-DL: 9.19 ± 0.259 vs. Pre-DL: 8.08 ± 0.220 μ g/dL; $p < 0.01$) y un desplazamiento del rango posdiálisis hacia valores más altos ($7.00 - 14.50$ vs. $5.00 - 14.00$ μ g/dL).

De igual modo, se muestra el aumento observado en T4L posdiálisis con respecto a las muestras prediálisis ($\bar{X} \pm ES$; Pos-DL: 1.20 ± 0.044 vs. Pre-DL: 0.96 ± 0.025 ng/dL; $p < 0.001$), y en este caso con rangos $0.52 - 1.40$ ng/dL y $0.59 - 1.85$ ng/dL respectivamente. La Figura 2 muestra los niveles hormonales en IRC pre y posdiálisis comparados con el grupo CT.

Luego del procedimiento no hay diferencias significativas entre los valores medios de TSH pos-DL y CT (Figura 2A). Únicamente observamos una disminución de T3 posdiálisis en los pacientes con

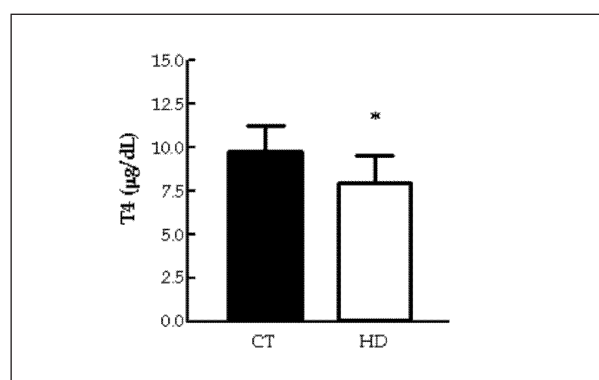


Figura 1C. Valores de T4 sérica en pacientes con IRC en hemodiálisis (HD) (prediálisis) $n=49$ vs. grupo control (CT) $n=25$. * $p < 0.05$. Test t no apareado.

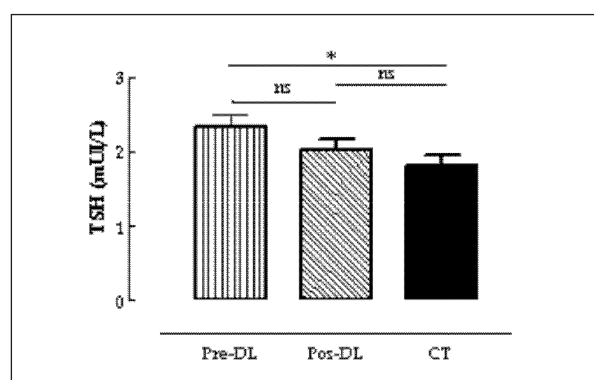


Figura 2A. Niveles de TSH sérica en IRC. Pre-DL: previo y Pos-DL: posterior al tratamiento de hemodiálisis ($n=49$); CT: control ($n=25$), ns: no significativo; Pre-DL vs CT, $p < 0.05$; Pre-DL vs Pos-DL y Pos-DL vs CT, ns; test de Tukey. Las barras expresan la media $\pm$ ES.

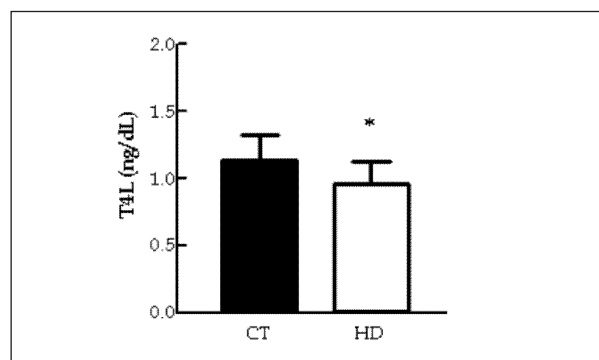


Figura 1D. Valores de T4L sérica en pacientes con IRC en hemodiálisis (HD) (prediálisis) $n=49$ vs. control (CT) $n=25$. * $p < 0.05$. Test t no apareado.

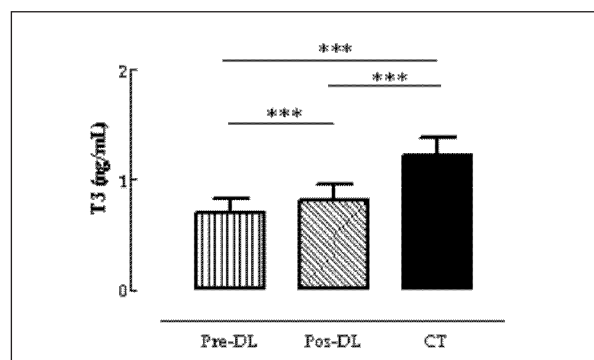


Figura 2B. Niveles de T3 sérica en IRC. Pre-DL, Pos-DL y CT: Ídem Fig. 2A. Pre-DL y Pos-DL vs CT y Pre-DL vs Pos-DL, $p < 0.001$; test de Tukey. Las barras expresan la media $\pm$ ES.

IRC respecto del grupo control (Figura 2B, C y D). Puede observarse además, que el valor promedio de T4L posdiálisis es ligeramente mayor al control luego de la terapia sustitutiva (Figuras 2D).

Análisis del eje HHT durante un año de evolución de la enfermedad

Con la finalidad de evaluar posibles cambios endocrinos en el tiempo, se realizó un seguimiento durante un año de tratamiento renal sustitutivo. Se tomaron doce muestras a cada paciente, seis prediálisis y seis posdiálisis, en los meses de enero, marzo, mayo, julio, septiembre y noviembre. Se aplicó un ANOVA para muestras repetidas se pudo constatar que los valores de TSH y las hormonas tiroideas T3, T4 y T4L no se modifican significativamente en estos pacientes a lo largo del año de estudio. Únicamente observamos una tendencia descendente en los niveles promedio de triiodotironina (Tablas I y II).

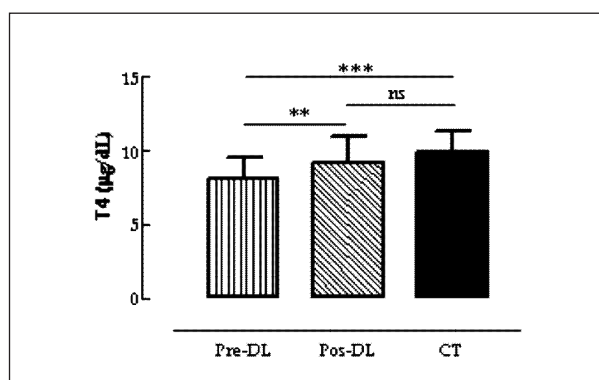


Figura 2C. Niveles de T4 sérica en IRC. Pre-DL Pos-DL y CT: Idem Fig. 2A. ns: no significativo: Pre-DL vs CT, $p < 0.001$; Pre-DL vs Pos-DL, $P < 0.01$; Pos-DL vs CT, ns; test de Tukey. Las barras expresan la media $\pm$ ES.

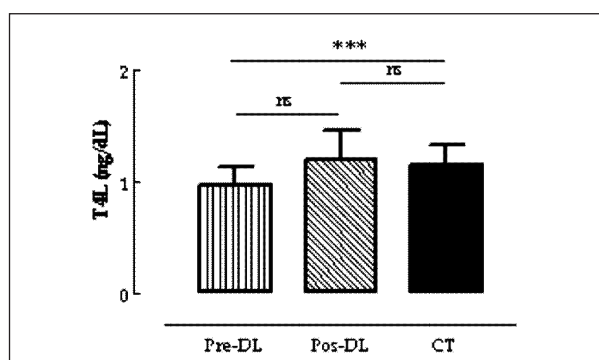


Figura 2D. Niveles de T4L sérica en IRC. Pre-DL Pos-DL y CT: Idem Fig. 2A. ns: no significativo: Pre-DL vs CT, $p < 0.001$; Pre-DL vs Pos-DL y Pos-DL vs CT, ns; test de Tukey. Las barras expresan la media $\pm$ ES.

Evaluación del eje tiroideo en pacientes IRC con diferentes tiempos bajo HD

Al evaluar si el tiempo de permanencia bajo terapia de hemodiálisis influía en los valores de TSH, T3, T4 y T4L, los pacientes se agruparon en G1: con un tiempo menor de 2 años, G2: entre 2 y 5 años y G3: mayor de 5 años en terapia sustitutiva (con igual frecuencia). El número de pacientes, la distribución y los valores promedio de las edades ($\bar{X} \pm ES$; G1: 60.5 ± 3.50 ; G2: 60.7 ± 3.34 ; G3: 54.4 ± 3.33 años) fueron semejantes en los tres grupos por cuanto resulta apropiado analizar el efecto del tiempo de tratamiento independientemente.

La Figura 3A muestra los niveles medio de TSH en cada grupo estudiado y se observa que el grupo de pacientes con mayor tiempo de permanencia en hemodiálisis (G3) tienen un valor de TSH promedio significativamente mayor ($\bar{X} \pm ES$; G3: 3.05 ± 0.321 vs. G2: 2.03 ± 0.172 y G1: 1.99 ± 0.215 mUI/L; $p < 0.05$). En la Figura 3B se observan los valores

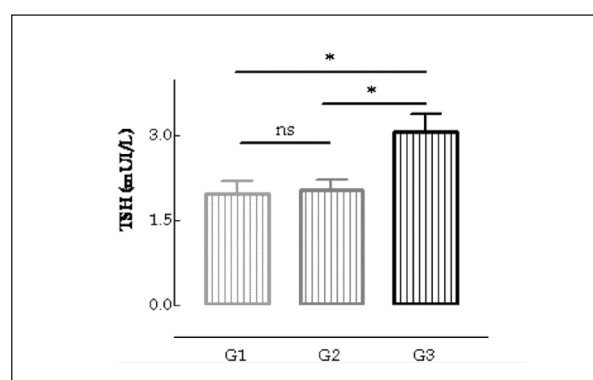


Figura 3A. Niveles de TSH sérica por grupo. G1: con tiempo bajo terapia de hemodiálisis menor de 2 años ($n=17$); G2: entre 2 y 5 años ($n=19$); G3: mayor de 5 años ($n=11$). ns: no significativo. G1 vs G3 y G2 vs G3, $p < 0.05$; test de Tukey. Las barras expresan la media $\pm$ ES.

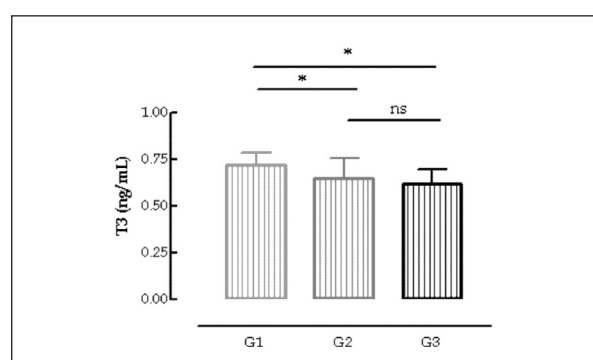


Figura 3B. Niveles de T3 sérica por grupo. G1, G2 y G3: Idem Fig. 3A. ns: no significativo. G1 vs G2 y G3, $p < 0.05$; test de Tukey. Las barras expresan la media $\pm$ ES.

TABLA I. Niveles promedio de TSH y hormonas tiroideas en pacientes renales crónicos hemodializados prediálisis durante un año de evolución de la enfermedad. Los valores están expresados como la media $\pm$ ES.

Mes	TSH (mUI/ L)	T3 (ng/ mL)	T4 (μ g/ dL)	T4L (ng/ dL)
Enero	2.34 $\pm$ 0.156	0.72 $\pm$ 0.023	8.08 $\pm$ 0.220	0.96 $\pm$ 0.025
Marzo	2.38 $\pm$ 0.150	0.72 $\pm$ 0.019	7.87 $\pm$ 0.212	0.96 $\pm$ 0.025
Mayo	2.39 $\pm$ 0.152	0.70 $\pm$ 0.022	7.82 $\pm$ 0.225	0.94 $\pm$ 0.032
Julio	2.32 $\pm$ 0.147	0.69 $\pm$ 0.018	8.07 $\pm$ 0.229	0.98 $\pm$ 0.027
Septiembre	2.36 $\pm$ 0.155	0.67 $\pm$ 0.019	7.92 $\pm$ 0.215	0.98 $\pm$ 0.030
Noviembre	2.27 $\pm$ 0.149	0.66 $\pm$ 0.022	8.08 $\pm$ 0.193	0.97 $\pm$ 0.030

TABLA II. Niveles promedio de TSH y hormonas tiroideas en pacientes renales crónicos hemodializados posdiálisis durante un año de evolución de la enfermedad. Los valores están expresados como la media $\pm$ ES.

Mes	TSH (mUI/ L)	T3 (ng/ mL)	T4 (μ g/ dL)	T4L (ng/ dL)
Enero	1.97 $\pm$ 0.157	0.88 $\pm$ 0.031	9.18 $\pm$ 0.254	1.20 $\pm$ 0.036
Marzo	2.03 $\pm$ 0.144	0.84 $\pm$ 0.026	8.84 $\pm$ 0.235	1.18 $\pm$ 0.037
Mayo	2.04 $\pm$ 0.145	0.83 $\pm$ 0.022	8.95 $\pm$ 0.258	1.17 $\pm$ 0.043
Julio	2.02 $\pm$ 0.151	0.80 $\pm$ 0.023	9.14 $\pm$ 0.239	1.24 $\pm$ 0.034
Septiembre	2.06 $\pm$ 0.152	0.79 $\pm$ 0.022	9.02 $\pm$ 0.255	1.21 $\pm$ 0.036
Noviembre	1.93 $\pm$ 0.142	0.79 $\pm$ 0.024	9.20 $\pm$ 0.251	1.27 $\pm$ 0.037

medio de T3 sérica en los pacientes de cada grupo particular y muestra cambios significativos en los grupos G2 y G3 respecto de G1 ($X \pm ES$; G2: 0.65 ± 0.024 y G3: 0.62 ± 0.022 vs. G1: 0.72 ± 0.015 ; ng/mL; $p < 0.05$).

Sin embargo, no se observan variaciones estadísticamente significativas entre los diferentes grupos en los niveles de T4 total ($X \pm ES$; G1: 7.95 ± 0.170 ; G2: 7.64 ± 0.164 ; G3: $7.55 \pm 0.230 \mu\text{g/dL}$) y T4 libre ($X \pm ES$; G1: 0.98 ± 0.040 ; G2: 0.93 ± 0.044 ; G3: $0.92 \pm 0.048 \text{ ng/dL}$) (test de Tukey). No obstante existe una tendencia de ambas hormonas a disminuir a medida que aumenta el tiempo de permanencia en la terapia sustitutiva.

Evaluación de parámetros bioquímicos en el enfermo renal en HD

Con el propósito de evaluar al paciente renal en hemodiálisis se estudiaron parámetros bioquímicos séricos sensibles al estado crítico del paciente: urea pre y posdiálisis, creatinina, albúmina y proteínas totales. Los pacientes con IRC estudiados poseen valores promedios de urea prediálisis aproximadamente 3,5 veces más elevado que los individuos control ($X \pm ES$; Pre-DL: 1.20 ± 0.045 vs CT: $0.34 \pm 0.014 \text{ g/L}$; $p < 0.001$). Además, se pudo

constatar que el valor promedio de urea luego del procedimiento de hemodiálisis es similar al valor encontrado en el grupo control ($\bar{X} \pm ES$; Pos-DL: 0.34 ± 0.022 vs. CT: $0.34 \pm 0.014 \text{ g/L}$). En la Figura 4 se comparan los resultados obtenidos en los pacientes renales pre-DL y pos-DL con respecto al grupo control.

Analizamos sí en los pacientes renales crónicos, el tiempo de permanencia en hemodiálisis influía en los valores observados de urea sérica pre-DL y pos-DL. Los resultados obtenidos muestran que no se observan diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes grupos tanto previo a la terapia sustitutiva ($\bar{X} \pm ES$; G1: 1.11 ± 0.086 ; G2: 1.30 ± 0.056 y G3: $1.16 \pm 0.118 \text{ g/L}$), como luego de la desconexión al dializador ($\bar{X} \pm ES$; G1: 0.34 ± 0.033 ; G2: 0.37 ± 0.033 y G3: $0.28 \pm 0.055 \text{ g/L}$). Sin embargo, pudimos constatar que el grupo G2 tanto prediálisis como posdiálisis presenta valores de urea sérica ligeramente mayores que los otros dos grupos. Los pacientes renales crónicos poseen un valor promedio de creatinina diez veces mayor a los individuos control ($\bar{X} \pm ES$; HD: 92.3 ± 3.54 vs. CT: $9.3 \pm 0.17 \text{ mg/dL}$; $p < 0.001$). En la Figura 5 se observa que el nivel medio de albúmina sérica en los individuos controles es mayor (15%) que el

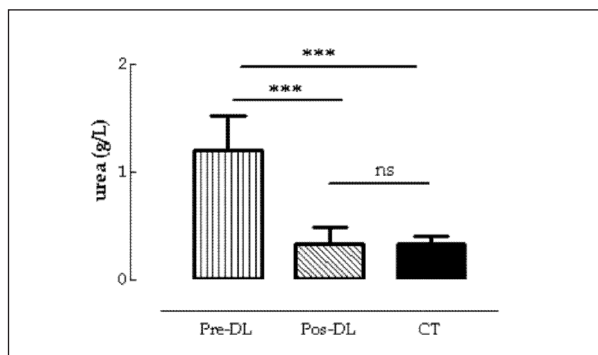


Figura 4. Niveles de urea sérica en IRC prediálisis, posdiálisis y control. Pre-DL: previo y Pos-DL: posterior al tratamiento de hemodiálisis (n=49); CT: control (n=25). ns indica no significativo. Pre-DL vs Pos-DL y CT, $p < 0.001$; Pos-DL vs CT, ns; test de Tukey. Las barras expresan la media $\pm$ ES.

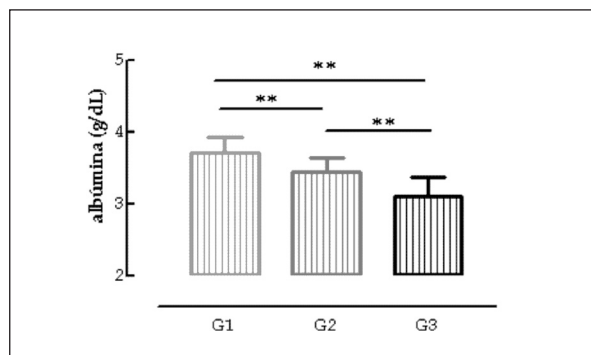


Figura 6. Niveles de albúmina sérica. G1: con tiempo bajo terapia de hemodiálisis menor de 2 años (n=17); G2: entre 2 y 5 años (n=19); G3: mayor de 5 años (n=11). G1 vs. G2 y G3, G2 vs. G3, $p < 0.01$; test de Tukey. Las barras expresan la media $\pm$ ES.

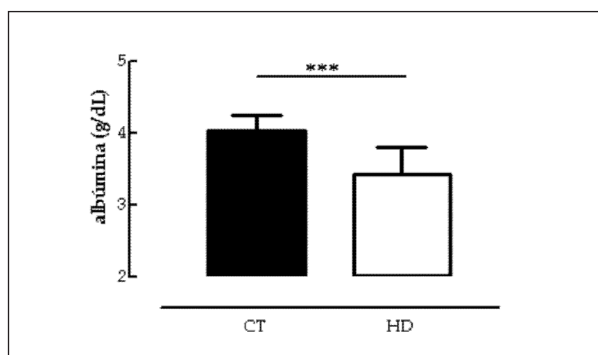


Figura 5. Niveles de albúmina sérica en IRC. CT: control (n=25); HD: pacientes con IRC en terapia de hemodiálisis (n=49). HD vs CT, $p < 0.001$; test t no apareado. Las barras expresan la media $\pm$ ES.

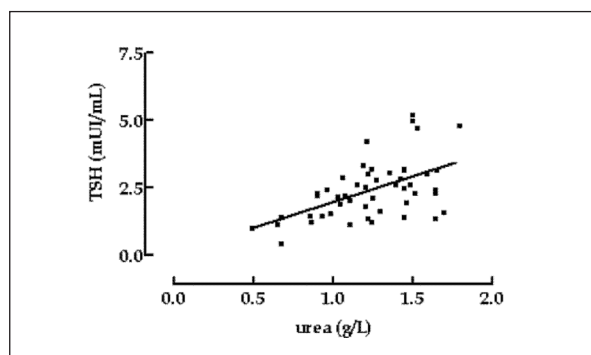


Figura 7A. Correlación entre TSH y urea en pacientes con IRC en hemodiálisis. (Coeficiente de correlación de Spearman $r = 0.508$; $p < 0.0001$; n=49)

visto en los pacientes renales ($\bar{X} \pm ES$; CT: 4.0 ± 0.04 g/dL vs. HD: 3.4 ± 0.05 ; $p < 0.001$).

Debido a que la hipoalbuminemia tiene alto valor pronóstico de morbilidad y mortalidad en los pacientes dializados, se analizaron los cambios en los niveles de la misma a diferentes tiempos de permanencia bajo HD. En la Figura 6 se observa un progresivo descenso de los valores medio de albúmina sérica en los pacientes con mayor tiempo bajo terapia ($\bar{X} \pm ES$; G3: 3.0 ± 0.07 vs. G1: 3.7 ± 0.05 y G2: 3.4 ± 0.05 g/dL; $p < 0.05$)

Se observó una disminución de los valores medio de las proteínas totales del 6% en los individuos dializados respecto de los sujetos sanos ($\bar{X} \pm ES$; HD: 6.8 ± 0.05 vs. CT: 7.2 ± 0.04 g/dL; $p < 0.01$).

Estudios de correlación entre hormonas del eje tiroideo y parámetros bioquímicos

A partir de los resultados obtenidos, se realizaron estudios de correlación entre los niveles de las hor-

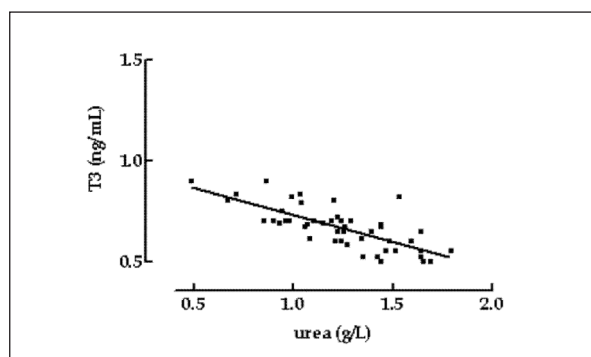


Figura 7B. Correlación entre T3 y urea en pacientes con IRC en hemodiálisis. (Coeficiente de correlación de Spearman $r = -0.756$; $p < 0.0001$; n=49)

monas del eje tiroideo y los parámetros sensibles al estado crítico del paciente renal. Efectivamente, pudimos comprobar algunas correlaciones entre las hormonas del eje HHT y urea o albúmina en los pacientes IRC en terapia de hemodiálisis. En las Figuras 7A y B se observa una correlación directa

estadísticamente significativa entre TSH y urea e inversa entre T3 y urea en los pacientes renales.

En las Figura 8A y B se observa una correlación significativa inversa entre TSH y albúmina y directa entre T3 y albúmina. Esta correlación también resultó significativa para T3 y albúmina en grupos de pacientes con un tiempo diferente de permanencia en HD: menor de dos años (G1), entre dos y cinco años (G2) y con más de cinco años (G3) (Figuras 9 A, B y C).

Es de destacar que en el grupo control no se observó ninguna correlación estadísticamente significativa entre las hormonas del eje HHT y los mismos parámetros bioquímicos analizados en los individuos controles.

Por otra parte, con el objeto de evaluar a nivel individual el efecto del procedimiento de HD se analizaron los cambios (Δ) en las diferentes hormonas; TSH, T3, T4 y T4L (nivel posdiálisis menos prediálisis). Los Δ para cada uno de los individuos fueron semejantes excepto para T4L y se constató cierto grado de correlación inversa entre Δ T4L y la

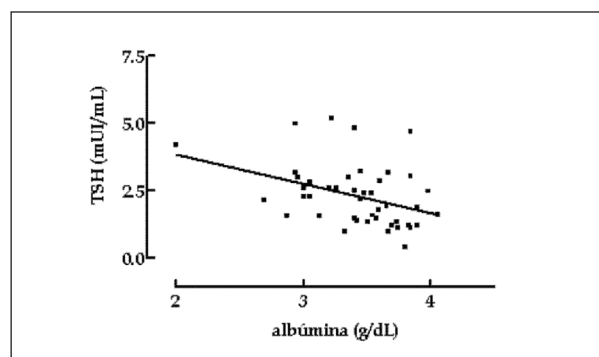


Figura 8A. Correlación entre TSH y albúmina en pacientes con IRC en hemodiálisis. (Coeficiente de correlación de Spearman $r = 0.398$; $p < 0.001$; $n=49$)

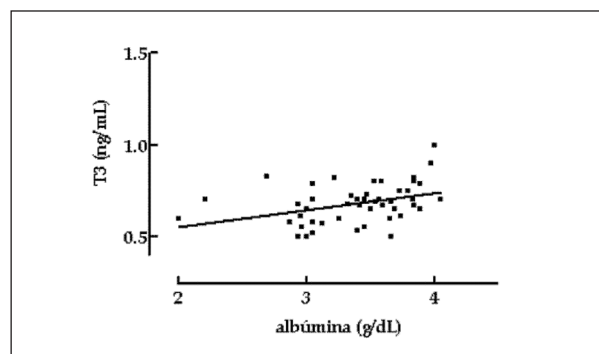


Figura 8B. Correlación entre T3 y albúmina en pacientes con IRC en hemodiálisis. (Coeficiente de correlación de Spearman $r = 0.398$; $p < 0.001$; $n=49$)

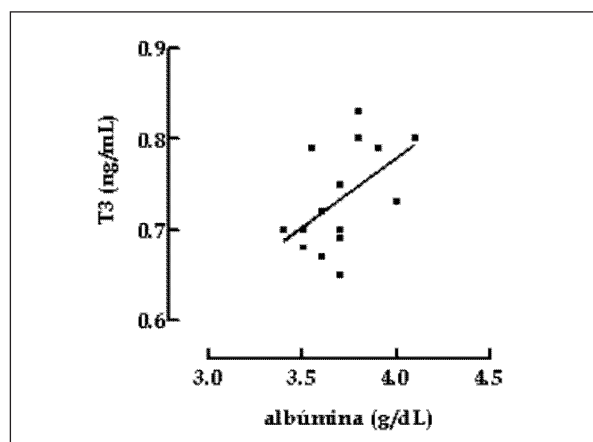


Figura 9A. Correlación entre T3 y albúmina en pacientes con IRC con un tiempo de permanencia en HD menor de dos años (G1). (Coeficiente de correlación de Spearman $r = 0.613$; $p < 0.001$; $n = 17$)

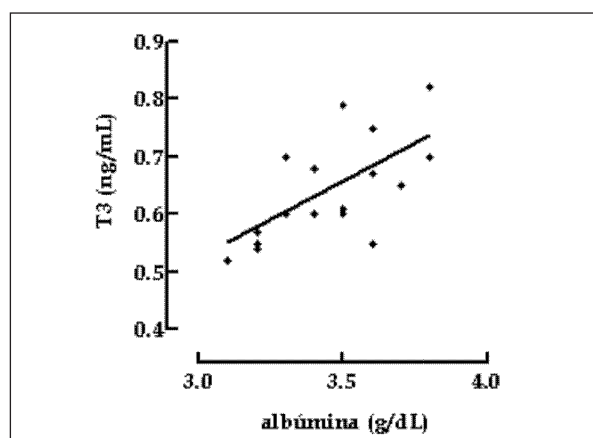


Figura 9B. Correlación entre T3 y albúmina en pacientes con IRC con un tiempo de permanencia en HD entre dos y cinco años (G2). (Coeficiente de correlación de Spearman $r = 0.598$; $p < 0.001$; $n=19$)

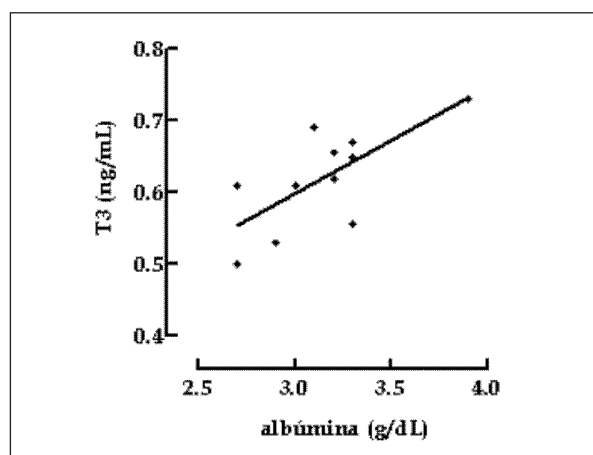


Figura 9C. Correlación entre T3 y albúmina en pacientes con IRC con un tiempo de permanencia en HD mayor a cinco años (G3). (Coeficiente de correlación de Spearman $r = 0.640$; $p < 0.01$; $n = 11$)

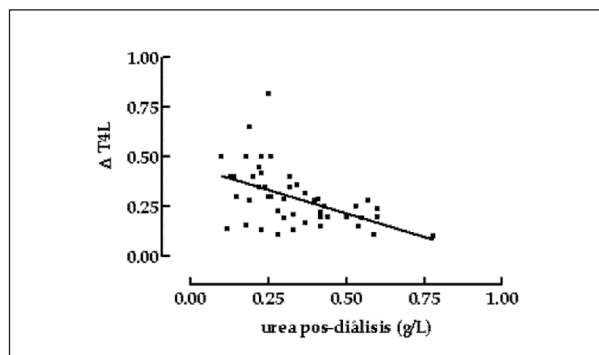


Figura 10. Correlación entre $\Delta T4L$ y urea posdiálisis en pacientes con IRC. $\Delta T4L$: T4L postprediálisis. (Coeficiente de correlación de Spearman $r = -0.531$; $p < 0.0001$; $n = 49$)

concentración de urea alcanzada en estos pacientes (Figura 10).

DISCUSIÓN

En los pacientes con IRC el valor medio de TSH en las muestras prediálisis fue significativamente mayor que el observado en los individuos controles, pero se mantuvo en el rango de referencia. En las patologías graves no tiroideas, T3 es la primera hormona que disminuye⁽⁵⁾. En estos pacientes disminuyó aproximadamente un 40%. La mayoría de los valores de T3 (75%) se ubicaron por debajo del rango de referencia. Los niveles de T4 y T4L también resultaron menores al grupo control, aunque dentro del rango de referencia. Los niveles de TSH y el marcado descenso de T3, son semejantes a los observados previamente por otros autores en el paciente renal crónico; aunque la disminución de T4 descrita por algunos grupos fue de menor magnitud^(15, 7, 8).

Es oportuno destacar que cuando la función del eje HHT es normal, se produce una relación logarítmica/lineal inversa entre TSH y T4L séricas, por la retroalimentación negativa que ejercen las hormonas tiroideas sobre la secreción hipofisaria de TSH^(17, 18). En enfermos críticos se ha descrito pérdida del ritmo y menor amplitud del pulso de TSH⁽¹⁹⁾, respuesta disminuida al estímulo con TRH⁽¹⁵⁾ y alteraciones en la glicosilación de Tirotrófina⁽²⁰⁾. Si bien, la bioactividad “*in vitro*” de TSH, correlaciona con la inmunoreactividad en sujetos normales como en hemodializados⁽²¹⁾, no ocurre lo mismo en estudios “*in vivo*”. La bioactividad de TSH en IRC disminuye en relación a sujetos normales⁽⁷⁾. Aparentemente la falta de aumento

en TSH no se corresponde con una disminución del estímulo por parte de TRH.

En el presente trabajo no evaluamos los niveles de TRH, sin embargo Duntas y col. (1992)⁽²²⁾ demuestran que la falla renal crónica reduce la degradación y el clearance del mismo. Estos resultados sugieren que los bajos niveles en las hormonas tiroideas circulantes podrían adjudicarse a una sensibilidad disminuida de los tirotrópos a la TRH⁽²²⁾. En contraposición, Fliers y col. (1997)⁽²³⁾ observaron una correlación positiva entre la expresión del RNA mensajero para TRH y los niveles de T3 circulante sugiriendo que la caída de esta hormona se debería principalmente a un estímulo inapropiado del tirotrópo.

Por otra parte, una posible explicación para la reducción de T4 total circulante en estos pacientes, podría ser la presencia de inhibidores séricos que disminuyen la unión de la hormona a sus proteínas transportadoras. Entre los inhibidores del *binding* de T4 a su proteína transportadora se incluyen compuestos que se acumulan en circulación en los pacientes urémicos tales como el ácido 3 carboxi-4 metil-5 propil-2 furanopropanoico, el sulfato de indoxilo y el ácido hipúrico⁽²⁴⁾. Se han propuesto además la Interleuquina-1 β (IL-1 β) y el Factor de Necrosis Tumoral α (TNF- α)⁽²⁵⁾ y ciertos medicamentos de uso corriente, como inhibidores de la unión. Contrariamente, un estudio *in vitro* sugiere que las sustancias acumuladas podrían inhibir el *uptake* de T4 por los tejidos⁽²⁶⁾. La disminución de T4 total podría deberse también al descenso en la concentración de proteínas debido al deterioro nutricional en la IRC.

La mayor discrepancia entre nuestros resultados y la de otros grupos corresponde a los niveles de T4L, que dependen en gran medida de la metodología utilizada en el monitoreo del paciente renal^(28, 29). Estudios anteriores de Faber y col. (1983)⁽¹⁶⁾ describieron niveles de T4L elevados en presencia de T4 total por debajo del rango de referencia, que podría vincularse con un status nutricional muy deteriorado o el efecto de una enfermedad concurrente que agrava el estado general del paciente⁽²⁷⁾.

Posteriormente Kaptein EM (1996)⁽⁷⁾ observó valores normales o ligeramente incrementados de T4L en pacientes renales con concentraciones normales de TBG y transtirretina y bajas de albúmina. En acuerdo con Lim VS (2001)⁽⁸⁾ detectamos, además, niveles bajos de T4L. El hallazgo de valores disminuidos de T4 y T4L en la misma

proporción, podría deberse al estado nutricional relativamente satisfactorio de nuestros pacientes (medido como el Índice de masa corporal y el peso del individuo).

Los niveles séricos de T3 disminuidos en los pacientes IRC, estarían vinculados a una menor conversión tisular de T4 a T3. Es claro que la fuente principal de T3 circulante proviene de la conversión de T4 periférica ($\approx 80\%$). Este paso alterado sería la causa fundamental del descenso de T3 en presencia de un aporte normal de T3 por la glándula tiroides y una depuración baja, consecuencia de la enfermedad renal⁽⁷⁾. Al respecto, Peeters y col. (2003)⁽³⁰⁾ describen cambios en las deiodinasas tisulares en enfermos renales como en otros pacientes críticos. Asimismo, observan que la deiodinasa hepática D1, responsable de la conversión de T4 a T3, está *down* regulada y la deiodinasa D3 de hígado y músculo esquelético, involucrada en la inactivación de T4 y T3, está inducida (D3 no se expresa en estos tejidos en individuos sanos). Por consiguiente, los niveles de T3 disminuyen marcadamente y en menor medida los de T4.

Además de los cambios observados en el eje HHT, característicos de enfermos críticos, los individuos hemodializados exhibieron modificaciones significativas en las hormonas circulantes debido al procedimiento de diálisis. Los ácidos orgánicos acumulados en IRC pueden ejercer un efecto *in vivo* condicionando la unión a la albúmina y a las proteínas transportadoras. Existe, además, una interferencia en la técnica *in vitro* de T4L ya que se altera el reconocimiento del epítipo por el anticuerpo⁽³¹⁾. Al presente, no encontramos en la literatura estudios comparativos entre las hormonas tiroideas pre y posdiálisis en un mismo paciente. En este estudio tipo caso-control no observamos cambios en TSH, pero sí comprobamos valores fluctuantes de las hormonas tiroideas que resultaron en un aumento de aproximadamente 11% en T3, T4 y T4L luego de la desconexión al dializador. Dichos resultados confirman que el procedimiento de hemodiálisis eleva las hormonas tiroideas séricas en los pacientes urémicos de forma transitoria. El estudio caso-control se repitió en idénticas condiciones a lo largo de un año. Tanto los niveles individuales como los valores promedio de cada hormona pre y posdiálisis mostraron un perfil muy homogéneo en las seis muestras analizadas. Únicamente pudimos detectar una tendencia descendente de T3 en el transcurso del año. Si bien,

este cambio no resultó estadísticamente significativo, probablemente esté indicando una evolución de la enfermedad, que sí se manifiesta claramente cuando transcurren períodos más prolongados de tratamiento. También se analizaron las hormonas del eje, luego de agrupar a los pacientes IRC según el tiempo de permanencia en HD. En este caso, se pudo constatar un aumento de TSH promedio de aproximadamente el 50% en los individuos bajo terapia de HD de más de 5 años (G3), con respeto a los otros dos grupos. También, se observó un descenso de T3 a medida que aumenta el tiempo en la terapia sustitutiva y únicamente una tendencia de T4 y T4L a disminuir en el tiempo, ya que las diferencias entre los grupos no fueron estadísticamente significativas. El aumento de TSH ha sido considerado como marcador en la fase de recuperación de la enfermedad crítica⁽³²⁾. Si bien no podemos mencionar este hecho como indicador de una mejoría de los pacientes, probablemente refleje la influencia del tiempo en la adaptación del eje HHT que tiende a normalizarse. Los pacientes con menor tiempo de permanencia en HD presentan una menor respuesta del tirotrópico a las variaciones T3 y T4L, tratando de preservar el estado metabólico del paciente.

El funcionalismo renal se evaluó a partir de los niveles de urea y creatinina circulantes. Según Owen WF y col. (1993)⁽³³⁾ la diálisis es exitosa cuando disminuye los niveles de urea al menos en un 60% (pos vs. prediálisis) en cada terapia sustitutiva. En los pacientes IRC, la urea posdiálisis fue similar a la del grupo control, dando cuenta de la efectividad del procedimiento. Los niveles de urea pre y posdiálisis no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de pacientes con diferente tiempo de HD. Sin embargo, la urea en G2 fue moderadamente mayor. Es probable que este leve aumento, sea consecuencia de la adaptación orgánica del paciente renal, inducida por cambios en el ingreso dietético de proteínas. Existe suficiente consenso acerca del aporte proteico en el paciente renal⁽³⁴⁾. Éste debe resultar de un equilibrio entre una dieta suficientemente baja en proteínas con el fin de restringir el avance de la injuria renal, pero con el valor calórico-proteico necesario para evitar el deterioro nutricional.

La albúmina sérica refleja el grado de nutrición tanto en el individuo sano, en el enfermo renal crónico como en otras patologías no renales no tiroideas⁽³⁵⁾. En este estudio, los pacientes IRC evidenciaron una disminución del 15% en el valor medio

de albúmina respecto de los controles, sugiriendo un mayor grado de compromiso de la nutrición en la población urémica. Un descenso similar se observó en las proteínas totales. Las concentraciones de albúmina disminuyeron progresivamente en los grupos G1, G2 y G3 al aumentar el tiempo de HD. Dado que la concentración de albúmina posee el principal valor pronóstico de mortalidad en el paciente IRC en HD encontrado hasta el momento⁽¹³⁾, dichos resultados sugieren un cierto avance de la enfermedad renal, que se traduce en un deterioro del estado general del paciente.

El procedimiento de HD influye, además, en el metabolismo proteico. En este sentido Lim VS y col. (2005)⁽³⁶⁾ sugieren que la reducción en la síntesis proteica podría ser una adaptación compensatoria a la pérdida de aminoácidos durante la hemodiálisis. Otros estudios confirman que el proceso sería netamente catabólico, causado por una menor síntesis proteica, disminución de aminoácidos y un efecto adicional debido al incremento en la proteólisis en algunos tejidos como consecuencia de la respuesta inflamatoria asociada⁽³⁷⁾.

Previamente Kaptein y col. (1988)⁽³⁸⁾ describieron correlaciones directas entre T3 y albúmina en ambos grupos (IRC y control) y entre T4 y albúmina, únicamente en los controles. En este trabajo, no observamos ninguna correlación estadísticamente significativa en el grupo control, aunque sí en los pacientes IRC en HD. Los valores de urea prediálisis aumentan con la ingesta de proteínas y a medida que disminuye el número de nefronas funcionantes. En hemodializados comprobamos una correlación directa estadísticamente significativa entre TSH y urea e inversa entre T3 y urea (prediálisis). Por consiguiente, los valores de urea más elevados típicos de pacientes renales más graves se corresponden con los valores de T3 más bajos. En general, se acepta que la tasa de reducción de urea es índice de mortalidad en IRC. El principal indicador de morbimortalidad en el enfermo renal en HD es la concentración de albúmina sérica. En el grupo IRC en HD encontramos una correlación inversa entre TSH y albúmina y directa entre T3 y albúmina. Probablemente, el descenso de T3 contribuya al menor catabolismo que mantiene al enfermo renal en un metabolismo basal bajo.

Al analizar los pacientes IRC agrupados según el tiempo de permanencia en HD, observamos un descenso progresivo de T3 que se correlaciona con la disminución de albúmina, indicando que T3 podría ser un marcador en la evolución de los pacientes. Lim VS (2001)⁽⁸⁾ observó un balance nitrogenado

negativo con aumento del flujo de leucina y degradación proteica, en pacientes hemodializados, luego de administrar pequeñas cantidades de T3. Sugirió entonces que el estado hipotiroideo tisular sería necesario para controlar el gasto proteico en pacientes con ingreso restringido de proteínas y pérdidas de las mismas durante la terapia. Actualmente no existen datos clínicos sobre el contenido de T3 tisular en enfermos renales. Al respecto, un estudio experimental demuestra hipotiroidismo tisular en un modelo de rata urémica⁽³⁹⁾.

Por otra parte, una forma de prevenir la estimulación de la glándula tiroidea por la hipófisis, podría deberse a una disociación entre la generación tisular de T3 y la hipofisaria *in situ*, con el fin de preservar las reservas proteicas.

Finalmente, analizamos a nivel individual, en el grupo de pacientes dializados, la relación entre la variación (Δ) de las hormonas tiroideas por efecto del procedimiento (pos menos prediálisis) y urea o albúmina. El cambio más significativo debido al procedimiento de diálisis correspondió a T4L. Únicamente pudimos comprobar una correlación inversa significativa, entre los valores de Δ T4L y urea posdiálisis. A la luz de estos resultados podría inferirse que la diferencia entre T4L pre y posdiálisis indicaría además la efectividad de la terapia de diálisis.

En resumen, podemos concluir que el cambio más notable en el eje tiroideo en los pacientes IRC bajo terapia de HD fue el marcado descenso de T3; además, se observó una fluctuación de los niveles hormonales por la terapia de HD. El tiempo bajo terapia afecta las concentraciones hormonales y existen correlaciones entre parámetros bioquímicos críticos en estos pacientes y las hormonas del eje (TSH y T3).

En conclusión, T3 es un indicador de morbilidad en el paciente renal crónico en HD, acompañando a la albúmina sérica, en tanto que las variaciones en los niveles de T4L reflejan la efectividad del procedimiento.

Agradecimientos: A los Dres. Ricardo Calandra, Mario Pisarev y Guillermo Juvenal (Directores y coordinador respectivamente de la Maestría en Fisiopatología Endocrinológica: Bioquímica y Métodos Diagnósticos de la Facultad de Ciencias Exactas de la UNLP); a los Dres. Fernando y Enrique Alaniz (Laboratorio del Instituto Médico Mater Dei, La Plata); a la Dra. Griselda Moreno; al Servicio de Nefrología y Hemodiálisis del Instituto Médico Mater Dei, La Plata; a Biodiagnóstico.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Van den Berghe G.** Novel insights into the neuroendocrinology of critical illness. *Eur J Endocrinol* 143: 1-13, 2000.
2. **Mclver B, Gorman CA.** Euthyroid sick syndrome: an overview. *Thyroid* 7: 125-132, 1997.
3. **Docter R, Krenning EP, de Jong M, Hennemann G.** The sick euthyroid syndrome: changes in thyroid hormone serum parameters and hormone metabolism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 39: 499-518, 1993.
4. **Chopra IJ.** Nonthyroidal illness syndrome or euthyroid sick syndrome?. *Endocr Pract* 2: 45-52, 1996.
5. **De Groot LJ.** Dangerous dogmas in medicine: the nonthyroidal illness syndrome. *J Endocrinol Invest* 84: 151-164, 1999.
6. **Meyer TW, Hostetter TH.** Uremia. *N Engl J Med* 357: 1316-1325, 2007.
7. **Kapein EM.** Thyroid hormone metabolism and thyroid diseases in chronic renal failure. *Endocr Rev* 17: 45-63, 1996.
8. **Lim VS.** Thyroid function in patients with chronic renal failure. *Am J Kidney* 38: 80-84, 2001.
9. **Blake PG, Flowerdew G, Blake RM, Oreopoulos DG.** Serum albumin in patients on continuous peritoneal dialysis predictors and correlations with outcomes. *J Am Soc Nephrol* 3: 1501-1507, 1993.
10. **Hull AR.** Dialysis-related mortality in the United States. *Cleve Clin J Med* 61: 393-397, 1994.
11. **Bergoglio LM, Mestman JH.** NACB: The National Academy of Clinical Biochemistry. Guía de consenso para el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad tiroidea. Edición en español, 2005.
12. **Hensrud DD, McMahon MM, Cohen EP, Owen WF.** Predictors of mortality in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 330: 573-574, 1994.
13. **Owens WF, Lew NL, Liu Y, Lowrie EG, Lazarus JM.** The urea reduction ratio and serum albumin concentration as predictors of mortality in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 329: 1001-1006, 1993.
14. **Soto SG, Jimenez LV, Sanchez AH, Oettinger RW, Brousse JM, Sanchez GC, Masri DE.** Fístulas arteriovenosas (FAV). Período 1990-1999. Hospital Clínico Regional de Valdivia. *Revista Chilena de Cirugía* 56: 216-219, 2004.
15. **Bartalena I, Pacchiarotti A, Palla R, Antonangeli L, Mammoli C, Mouzani F, De Negri F, Panichi V, Martino E, Baschieri L, Pinchera A.** Lack of nocturnal serum thyrotropin surge in patients with chronic failure undergoing regular maintenance hemofiltration: a case of central hypothyroidism. *Clin Nephrol* 34: 30-35, 1990.
16. **Faber J, Heaf J, Kirkegaard C, Lumholtz IB, Siersback-Nielsen K, Kolendorf K, Friss T.** Simultaneous turnover studies of thyroxine, 3,5,3'- and 3,3',5'-triiodothyronine, 3,5-,3,3'-, and 3',5'-diiodothyronine, and 3'-monoiodothyronine in chronic renal failure. *J Clin Endocrinol Metab* 56: 211-220, 1983.
17. **Spencer CA, Lo Presti JS, Patel A, Guttler RB, Eigen A, Shen D.** Applications of a new chemiluminometric thyrotropin assay to subnormal measurement. *J Clin Endocrinol Metab* 70: 453-460, 1990.
18. **Ladenson PW, Singer PA, Ain KB, Bagchi N, Bigos ST, Levy EG.** American Thyroid Association Guidelines for detection of thyroid dysfunction. *Arch Intern Med* 160: 1573-1575, 2000.
19. **Van den Berghe G, de Zegher F, Veldhuis JD, Wounters P, Gouwy S, Stockman W et al.** Thyrotropin and prolactin release in prolonged critical illness: dynamics of spontaneous secretion and effects of growth hormone secretagogues. *Clin Endocrinol* 47: 599-612, 1997.
20. **Papandreou MJ, Persani I, Asteria C, Ronin C, Beck-Peccoz P.** Variable carbohydrate structures of circulating as studied by lectin affinity chromatography in different clinical conditions. *J Clin Endocrinol Metab* 77: 393-398, 1993.
21. **Horimoto M, Nishikawa M, Ishihara T, Yososhikawa N, Yoshimura M, Inada M.** A sensitive and practical bioassay for thyrotropin using cultured FRTL-5 cells: assessment of bioactivity for serum TSH in patients with chronic renal failure. *Acta Endocrinol (Copenh)* 121: 191-196, 1989.
22. **Duntas L, Wolf CF, Keck FS, Rosenthal J.** Thyrotrophin-releasing hormone: pharmacokinetic and pharmacodynamic properties in chronic renal failure. *Clin Nephrol* 38: 214-218, 1992.
23. **Fliers E, Guldenaar SEF, Wiersinga WM & Swab DF.** Thyrotropin releasing hormone gene expression in the human hypothalamus in relation to non-thyroidal illness. Proceedings of the 79th Annual Meeting of the Endocrine Society. 11-14 June 1997. Minneapolis, MN, USA. Abstract OR, 44-3, 1997.
24. **Lim CF, Doctor R, Visser TJ, Krenning EP, Bernard B, van Toor H.** Inhibition of thyroxine transport into cultured rat hepatocytes by serum of non-uremic critically ill patients: effects of bilirubin and non-esterified fatty acids. *J Clin Endocrinol Metab* 76: 1165-1172, 1993.
25. **Pereira BJG, Shapiro L, King AJ, Falagas ME, Strom JA, Dinarella CA.** Plasma levels of IL-1 β , TNF- α and their specific inhibitors in undialyzed chronic renal failure, CAPD and hemodialysis patients. *Kidney Int* 45: 890-896, 1994.
26. **Sarne DH y Refetoff S.** Measurement of thyroxine uptake from serum by cultured human hepatocytes as an index of thyroid status: reduced thyroxine uptake from serum of patients with nonthyroidal illness. *J Clin Endocrinol Metab* 61: 1046-1062, 1985.
27. **Kaptein EM, Kaptein JS, Chang EI, Egodage PM, Nicoloff JT, Massry SG.** Thyroxine transfer and distribution in critical nonthyroidal illnesses, chronic renal failure, and chronic ethanol abuse. *J Clin Endocrinol Metab* 65: 606-616, 1987.
28. **Kaptein EM, MacIntyre SS, Weiner JM, Spencer CA, Nicoloff JT.** Free thyroxine estimates in nonthyroidal illness: comparison of eight methods. *J Clin Endocrinol Metab* 52: 1073-1077, 1981.
29. **Stockigt JR.** Guidelines for diagnosis y monitoring of thyroid disease: nonthyroidal illness. *Clin Chem* 42: 188-192, 1996.

30. **Peeters RP, Wouters PJ, Kaptein E, van Toor H, Visser TJ, Van den Bergue G.** Reduced activation and increased inactivation of thyroid hormone in tissues of critically ill patients. *J Clin Endocrinol Metab* 88: 3202-3211, 2003.
31. **Iitaka M, Kawasaki S, Sakurai S, Hara Y, Kuriyama R, Yamanaka K, Kitahama E, Miura S, Kawakami Y, Katayama S.** Serum substances that interfere with thyroid hormone assays in patients with chronic renal failure. *Clin Endocrinol (Oxf)* 48: 739-746, 1998.
32. **Van den Berghe G, de Zegher F, Bouillon R.** Acute and prolonged critical illness as different neuroendocrine paradigms. *J Clin Endocrinol Metab* 83: 1827-1834, 1998.
33. **Owens WF, Lew NL, Liu Y, Lowrie EG, Lazarus JM.** The urea reduction ratio and serum albumin concentration as predictors of mortality in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 329: 1001-1006, 1993.
34. **Brenner BM, Meyer TW, Hostetter TH.** Dietary protein intake and the progression nature of kidney disease: the role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular aclerosis in aging, renal ablation, and intrinsic renal disease. *N Engl J Med* 307: 652-659, 1982.
35. **Blumenkrantz MJ, Kopple JD, Gutman RA, Chan YK, Barbour GL, Roberts C, Shen FH, Gandhi VC, Tucker CT, Curtis FK, Coburn JW.** 1980 Methods for assessing nutritional status of patients with renal failure. *Am J. Clin Nutrit* 33: 1567-1585, 1980.
36. **Lim VS, Ikizler TA, Raj DS, Flanigan MS.** Does hemodialysis increase protein breakdown? Dissociation between whole-body amino acid turnover and regional muscle kinetics. *J Am Soc Nephrol* 16: 862-868, 2005.
37. **Ikizler TA.** Effects of hemodialysis on protein metabolism. *J Ren Nutr.* 15(1): 39-43, 2005.
38. **Kaptein EM, Quion-Verde H, Chooljian CJ, Tang WW, Friedman PE, Rodriguez HJ, Massry SG.** The thyroid in end-stage renal disease. *Medicine (Baltimore)* 67: 187-197, 1988.
39. **Lim VS, Henriquez C, Seo H, Refetoff S, Martino E.** Thyroid function in a uremic rat model. Evidence suggesting tissue hypothyroidism. *J.Clin. Invest* 66: 946-954, 1980.