

Hypogonadismus – závažná komplikace chronické nedostatečnosti ledvin

I. Žofková¹, P. Bubeníček², I. Sotorník²

¹Endokrinologický ústav Praha, ředitel doc. MUDr. Vojtěch Hainer, CSc.

²Nefrologická klinika IKEM Praha, přednosta prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.

Souhrn: Hypogonadismus je častou komplikací nemocných s chronickým selháním ledvin (CHRI). Patogeneticky jde o postižení na úrovni hypotalamu vzniklý v důsledku centrálního útlumu pulzního generátoru gonadotropiny uvolňujícího hormonu (GnRH) a primárního postižení gonád. Příčina hypogonadismu u dialyzovaných pacientů není zcela známa. Předpokládá se mj. také vliv útlumu produkce erytropoetinu a nežádoucí účinky komplikovaných léčebných postupů a malnutrice. U mužů se postižení manifestuje jako porucha sexuálních funkcí, útlum spermatogeneze, předčasná andropauza a těžký únavový syndrom. U dialyzovaných žen bývají časté menstruační poruchy, předčasná menopauza a anovulační cykly. Substituce androgenem, resp. estrogenem zlepší kvalitu života u obou pohlaví a zpomalí úbytek kostní hmoty. Kompletní remise hypogonadismu bývá u velké části nemocných dosaženo transplantací ledviny. Předložená přehledná práce se zabývá patogenézí, diagnostikou a léčbou hypogonadismu u dialyzovaných pacientů.

Klíčová slova: chronické selhání ledvin – hypogonadismus – hormonální substituce

Hypogonadism, a serious complication of chronic renal insufficiency

Summary: Hypogonadism is a frequent complication in patients with chronic renal insufficiency (CHRI). From a pathogenetic point of view, it is a disorder at the level of the hypothalamus caused by central inhibition of the pulsatile generation of gonadotropin releasing hormone (GnRH) and by a primary disorder of gonads. The cause of hypogonadism in dialysed patients is not completely known. The effect of inhibition of erythropoietin production is believed to be one of the factors, as well as the adverse effects of complicated therapeutic procedures and malnutrition. In men, the affection manifests itself as a disorder of sexual functions, inhibition of spermatogenesis, premature andropause and severe fatigue syndrome. Menstruation disorders, premature menopause and anovulation cycles are frequent symptoms in dialysed women. Androgen or estrogen substitution improves the quality of life in both sexes and slows down the loss of bone mass. Complete remission of hypogonadism is obtained, in the majority of patients, by renal transplant. The overview study deals with the pathogenesis, diagnosis and treatment of hypogonadism in dialysed patients.

Key words: chronic renal insufficiency – hypogonadism – hormonal substitution

Úvod

Sexuální dysfunkce představuje jednu z nejčastějších komplikací chronické renální insuficience (CHRI), která podobně jako růstová retardace, osteodystrofie, anémie a abnormality dalších endokrinních funkcí snižuje kvalitu života hemodialyzovaných nemocných [2,3,21]. Nejčastější příčinou sexuální dysfunkce u těchto jedinců obou pohlaví je hypogonadismus, který se spolu s druhotnou hyperparatyreózou, léčbou glukokortikoidy a imobilizací podílí na vzniku renální osteodystrofie [14]. Hypogonadismus je mimoto

spolu s nízkou produkcí erytropoetinu a IGF-I i ukazatelem prognózy hemodialyzovaných pacientů [16].

Klinická manifestace hypogonadismu u dialyzovaných pacientů

Projevy deficitu androgenů (předčasná andropauza, poruchy libida, erektility, ejakulace, orgazmu a spermatogeneze) lze podle našich zkušeností pozorovat zhruba u 50 % hemodialyzovaných mužů. U případů v důsledku nedostatečné produkce estrogenu a hyperprolaktinémie dochází k amenoree.

U žen s lehce zvýšenou hladinou estradiolu lze zaznamenat oligomenoreu nebo polymenoreu a dysfunkční krvácení [17,18]. Časté jsou anovulační cykly a předčasná menopauza. Důsledkem hypogonadismu jsou u obou pohlaví poruchy fertility. Souhrn poruch reprodukčních funkcí u mužů a žen je uveden v tab. 1 a 2. Hypogonadismus má závažné důsledky pro vývoj hemodialyzovaných dětí, u nichž většinou dochází k opožděnému nástupu puberty s následným zpomalením vývoje vrcholu kostní hmoty. Popsány byly i případy předčasné puberty.

Tab. 1. Vliv CHRI (a chronické hemodialýzy) na funkci osy hypotalamus-hypofýza-testes.**Porucha spermatogeneze**

- redukce objemu ejakulátu, oligospermie, azoospermie, pokles počtu pohyblivých spermií

Testikulární postižení

- redukce počtu zralých spermatocytů, aplázie zárodečných buněk, atrofie Sertoliho buněk, intersticiální fibróza a kalcifikace

Porucha steroidogeneze

- snížení hladin celkového i volného testosteronu

Ztráta cyklické sekrece gonadotropinů

- pokles amplitudy a otupení sekrečního vrcholu LH, vzestup sérových hladin LH a FSH je odpovědí na nízké hladiny testosteronu a inhibinu

Zvýšená hladina prolaktinu

- nadměrná produkce a snížená clearance, abnormální kontrolní mechanismy

Tab. 2. Vliv CHRI na funkci osy hypotalamus-hypofýza-ovarium.**Premenopauzální ženy – porucha ovulace**

- anovulační cykly – chybí preovulační vrcholy estradiolu a LH – trvale vysoké hladiny FSH a LH se ztrátou jejich cyklicity - hladiny estrogenu ve folikulární fázi nízké nebo na dolní hranici normy; velmi nízký progesteron
- další poruchy menstruačního cyklu

Menopauzální ženy

- přiměřeně vysoké hladiny FSH a LH a nízký estradiol
- vysoký prolaktin – zvýšená produkce a nízká clearance

Patogeneze hypogonadizmu u nemocných s CHRI

Patogeneze hypogonadizmu u nemocných s CHRI je multifakoriální. Základním mechanismem je porucha regulace osy hypotalamus-hypofýza-gonády, a to na úrovni hypotalamu a hypofýzy a na úrovni gonád (obr. 1). **Nedostatečnost cyklického uvolňování gonadotropiny uvolňujícího hormonu (GnRH) v hypotalamu** vede k cyklickému útlumu sekrece gonadotropinů a k následnému potlačení produkce estrogenu i androgenu [9]. Tonická sekrece gonadotropinů je zachována.

Mechanismus vzniku hypotalamického defektu není znám, přestože byly vysloveny některé hypotézy pokoušející se o jeho vysvětlení. Jednou z hypotéz je teorie neurotransmiterová, podle níž uremie zvyšuje produkci γ -ami-

nomáselné kyseliny (GABA) v mozku. Protože GABA je hypotalamickým inhibičním neurotransmiterem, dochází k útlumu pulzního generátoru GnRH a celé osy hypotalamus-hypofýza-gonády [26]. Útlum osy může souviset i s nedostatečnou produkcí erythropoetinu, a to přímo nebo prostřednictvím anémie [29]. Z dalších útlumových mechanismů přichází v úvahu velmi častá hyperprolaktinémie a retence endorfinů.

Nedostatečnost **adenohypofyzárních funkcí** u mužů i žen může být i primární, nezávislá na hypotalamické regulaci. Předpokládá se vliv zatím neidentifikovaného uremického faktoru, který blokuje sekreci gonadotropinů i funkci jejich receptorů.

U hemodialyzovaných mužů i žen bývá současně působením cytokinů

a v důsledku anémie a vaskulárních změn **primárně postižena funkce gonád** (obr. 1). Snížená produkce testosteronu (estrogenu) a inhibinu gonádami aktivuje osu hypotalamus-hypofýza [25]. Je pravděpodobné, že se zde významnou měrou uplatňuje také chronická ztráta prekurzoru sexagenů, dehydroepiandrosteronu, jenž jako polární molekula prochází dialyzační membránou, zatímco vysokomolekulární peptidické gonadotropiny i GnRH jsou v důsledku snížené metabolické clearance retinovány.

Faktorem, modulujícím gonadální funkce, může být i nedostatečná noční sekrece melatoninu [15]. Význam šišinky ve vztahu k funkci osy hypotalamus-hypofýza-gonády nebyl zatím u nemocných s CHRI intenzivněji studován.

Nejasná je příčina **hyperprolaktinémie**. U většiny nemocných jde o poruchu diurnálního rytmu prolaktinu. Údaje o prokazatelné hyperprolaktinémii se různí. Podle našich zkušeností ji lze zaznamenat zhruba u 25 % chronicky hemodialyzovaných mužů a 75 % žen. Sekrece prolaktinu často až dvojnásobně přesahuje horní hranici normy, někdy až k hodnotám 1 100 ng/min/m² (norma 300 až 370 ng/min/m²). Za fyziologických podmínek je stimulována TRH a tlumena dopaminem rovněž produkováným v hypotalamu. U hemodialyzovaných mužů i žen je laktotropní funkce většinou zcela autonomní (neodpovídá na stimulaci TRH ani na inhibici dopaminem) [8]. Kromě zvýšené produkce prolaktinu se na hyperprolaktinémii podílí i jeho snížená clearance. Souvislost s druhotnou hyperparatyreózou nebyla potvrzena, neboť hladiny prolaktinu se v průběhu 6 měsíců po paratyreoidektomii neměnily [34]. Pravděpodobnější příčinou je vliv psychického stresu souvisejícího s hemodialýzou [6]. Byl také pozorován vztah hyperprolaktinémie k depleci zinku [5].

Jak již bylo zmíněno, hyperprolaktinémie je závažná tím, že dále tlumí

pulzní sekreci GnRH a posléze FSH, LH a sexagenů a prohlubuje sexuální dysfunkci a indukuje gynekomastii u mužů a galaktoreu u žen. Negativní vliv hyperprolaktinémie na kostní hmotu nebyl jednoznačně potvrzen [19].

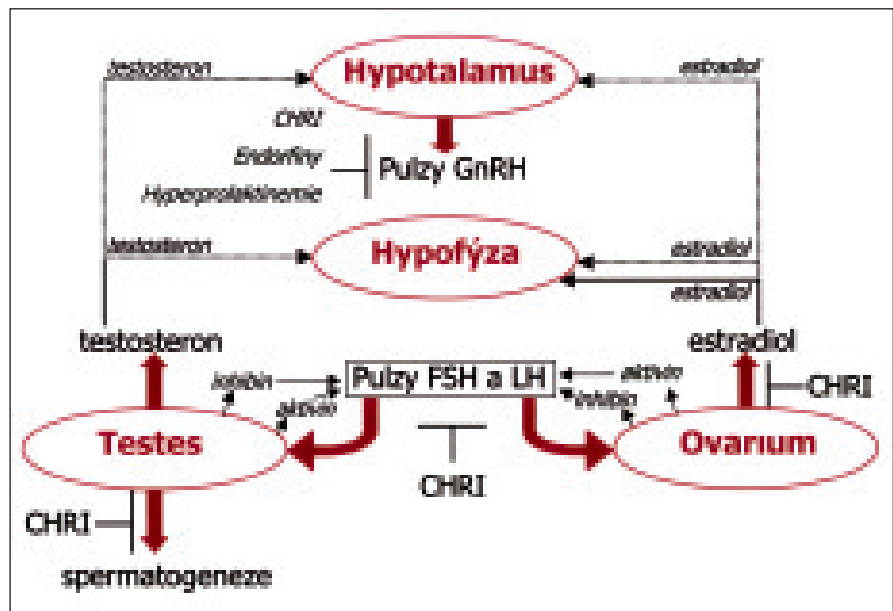
Manifestace sexuálních dysfunkcí nemusí souviset jen s hypogonadizmem. Závažnými patogeny mohou být i přidružené choroby (diabetická polyneuropatie, arteriální hypertenze a depresivní syndrom) a jejich velmi komplikovaná léčba.

Diagnostika hypogonadizmu

Vývoj klinické symptomatologie hypogonadizmu závisí na věku a trvání CHRI. Její nástup je časný (pokles energie a libida) nebo pozdní (depresivní ladění, úbytek svalové a kostní hmoty, zmnožení viscerálního tuku, u mužů gynekomastie a azoospermie), tab. 1. U žen velmi časně nastupují poruchy menstruačního cyklu a galaktorea (tab. 2). U pubertálních dětí se hypogonadismus manifestuje růstovou retardací, sporým nebo chybějícím pubickým ochlupením, neodpovídajícím věku pubescenta, u chlapců malými testes a někdy eunuchoidními tělesnými proporcemi, u dívek pozdním nástupem menarche. Diagnózu hypogonadizmu potvrdí nízké sérové hladiny celkového i volného testosteronu (estradiolu), dihydrotestosteronu a DHEA a nízké (nebo nepřiměřeně vysoké) hladiny FSH a LH a vysoké hladiny prolaktinu. Hypotalamický defekt řízení gonadálních funkcí lze spolehlivě diagnostikovat klomifen-citrátovým testem.

Léčba hypogonadizmu a poruch sexuálních funkcí u mužů s CHRI

Přes vysokou prevalenci hypogonadizmu u CHRI je poměrně málo pozornosti věnováno jeho léčbě. Přesto je známo, že normalizace zpětnovazebné regulace osy hypofýza-gonády vede v mnoha případech ke klinickému zlepšení sexuálních funkcí u obou pohlaví [10–12,23]. Opakované hemodialýzy sice mohou hormonální



Obr. 1. Osa hypotalamus-hypofýza-gonády u mužů a žen s CHRI.

Přerušovaná čára: negativní zpětná vazba; plná čára: pozitivní zpětná vazba; estradiol a testosteron negativní zpětnou vazbou tlumí sekreci FSH a LH na úrovni hypotalamu i hypofýzy. Inhibin tlumí sekreci FSH a slaběji i LH, zatímco aktivin stimuluje FSH. U mužů LH stimuluje produkci testosteronu v Leydigových buňkách; FSH spolu s vysokou intratestikulární koncentrací testosteronu aktivují spermatogenezi. U žen FSH stimuluje vývoj folikulu, zatímco LH spouští ovulaci a zajišťuje přežívání žlutého tělíska. Vrchol sekrece estradiolu pozitivní zpětnou vazbou indukuje pulzatilní sekreci LH a následně i ovulaci [9].

homeostázu do určité míry přiblížit fyziologickým poměrům, ale ke klinicky významné kompenzaci hypogonadizmu nevedou [28]. Podstatně účinnější je hormonální substituce. Zatímco však podávání androgenů z důvodu anémie je jednoznačně přijímáno, z hlediska léčby sexuální dysfunkce nebylo dosaženo konsenzu. Autoři argumentují tím, že zvýšení hladin testosteronu nad dolní hranici normy nevede ke klinické odezvě a při vyšších dávkách stoupá riziko vedlejších účinků. Protože poločas eliminace testosteronu u CHRI je srovnatelný s hypogonadálními muži s normální funkcí ledvin, lze substituovat běžně doporučenými dávkami androgenu. Léčba zlepšuje sexuální funkce, zmírňuje gynekomastii a obnoví celkový pocit pohody u většiny hemodialyzovaných hypogonadálních mužů. Svým obecně anaboličným působením má i širší pozitivní efekt. Zvýší citlivost tkání na inzulin a stimuluje produkci erythropoetinu

posune hladiny hemoglobinu k normě. Prostřednictvím androgenních receptorů na osteoblastech zrychlí novotvorbu kosti. Kromě tohoto přímého efektu zpomalí úbytek kostní hmoty i tím, že zvýší podíl svalové hmoty v neprospěch tuku, a tím zlepší funkci kostního mechanostatu. Zda androgeny sníží četnost fraktur u dialyzovaných mužů, bude třeba ověřit.

Formy androgenní substituce

Cílem androgenní substituce je dosažení normálních hladin testosteronu, dihydrotestosteronu a estradiolu. Poměrně nevýhodná je aplikace perorální – mesterolone (Proviron). Jde o slabý, relativně netoxický androgen, který je v důsledku „first-pass“ efektu rychle eliminován. Nemetabolizuje se na testosteron. Nevýhodou jsou i individuálních rozdíly ve střevní absorpci preparátu. Z perorálních androgenů dostupných v České republice je testosteron undekanoát (Undestor).

Lepší zkušenosti byly získány s aplikací nitrosvalovou (50–400 mg esteru cypionátu nebo enantátu) s prokázanou účinností 2–4 týdny. Uspokojivých výsledků lze docílit se směsným preparátem Sustanon, testosteronem izobutyrátem (Agovirin) nebo depotním testosteronem undekanoátem (Nebido). Z hlediska nástupu a trvání efektu a toxicity androgenu je u dialyzovaných mužů nejvhodnější aplikace transdermální ve formě gelů nebo náplastí. V dohledné době má být v České republice dostupný Androgel 50 a Tostran. Účinek transdermálních preparátů se dostaví do 24 hodin a v maximální intenzitě trvá zhruba 48 hodin. Zkušenosti s podkožními implantáty jsou zatím i ve světě malé. Z depotních nitrosvalových preparátů je ve světě využíván testosteron enantát a testosteron cypionát.

Farmakokinetika transdermálně aplikovaného testosteronu se při hemodialýze mění jen minimálně, takže ani v den hemodialýzy není třeba dávku měnit [27]. Noční aplikace transdermální nálepky s nandrolonem dekanóátem přiblíží diurnální rytmus hladin sexagenů k normálním hodnotám. Vzhledem k metabolizaci testosteronu v játrech je u nemocných s postižením jaterních funkcí třeba dávku hormonu snížit.

Bezpečnost léčby androgeny

Dlouhodobé podávání testosteronu může mít řadu nežádoucích účinků, které se mohou manifestovat u dialyzovaných mužů ve stejné intenzitě jako u jedinců s normální funkcí ledvin. I u těchto mužů výskyt vedlejších účinků závisí na věku, dávce, formě aplikace a trvání léčby. Absolutní kontraindikací léčby androgeny je karcinom prostaty a mužský karcinom prsu. V tomto směru je třeba věnovat pozornost především starším mužům, u nichž mohou být ve tkáni prostaty přítomna nepoznaná mikroskopická karcinomatózní ložiska. Mírné zvýšení hodnot prostatického antigenu (PSA), které lze někdy zaznamenat i u mužů

s normální prostatou, není kontraindikací substituce, nemocného však je nutno před nasazením substituce podrobně vyšetřit a sledovat dynamiku změn PSA v průběhu léčby. Při náhlém zvýšení hladiny PSA nebo při vzestupu jeho hladiny o více než 0,75 µg/l za rok je třeba androgen neprodleně vysadit a pátrat po karcinomu prostaty. Substituce androgeny je kontraindikována u nemocných s polycytemií (s hematokritem > 52 %), se syndromem spánkové apnoe a u nemocných s dekompenzovanou kardiální nedostatečností. Závažným vedlejším účinkem léčby androgeny je karcinom jater. Je třeba pamatovat i na možnost zvýšení účinků antikoagulancií. Odpověď kardiiovaskulárního systému na hormonální substituci je individuální. Androgen může zhoršit kardiální nedostatečnost, na druhé straně, je-li podáván v malých dávkách transdermálně, může zlepšit symptomatologii koronární nedostatečnosti [7]. Přírůstek léčby se zvážení rizik je třeba hodnotit u každého nemocného individuálně.

Androgen lze podávat i hemodialyzovaným chlapcům s opožděnou pubertou. Z důvodu prevence předčasněho uzavření růstových štěrbin nebo virilizace se doporučuje aplikovat malé dávky v krátkodobých kúrách. Se substitucí androgenem je možno začít v období mezi 13. a 18. rokem v dávce 50 mg testosteronu měsíčně zhruba po dobu 18 měsíců. Poté je dávku testosteronu možno zvýšit na 100–150 mg měsíčně za sledování vývoje sekundárních pohlavních znaků. U chlapců poměrně častá gynekomastie komplikující substituci androgeny později ustoupí spontánně nebo po aplikaci antiestrogenů tamoxifenu (v dávce 2krát 10 mg denně po dobu zhruba 1 měsíce) [20].

Z dalších hormonů je zvažována léčba rekombinantním erytropoetinem, kterým se (nezávisle na erytropoetickém efektu) podařilo zvýšit klidové hladiny testosteronu (u žen estradiolu) a normalizovat hladiny FSH, LH,

SHBG a prolaktinu dialyzovaných mužů [4,11–13,23,30,32].

Substituční léčba estrogenu u dialyzovaných žen

U premenopauzálních amenoreických žen nebo u žen s předčasnou menopauzou a zachovalou dělohou lze doporučit substituci estrogenem, u žen se zachovalou dělohou v kombinaci s gestagenem. Podávání hormonu navodí menstruační cyklus a upraví sexuální funkci [18]. Substituce estrogenu má význam i z hlediska zpomalení ztráty kostní hmoty. Podobně jako u mužů léčených androgeny je třeba i u žen zvážit všechna rizika, s nimiž je dlouhodobé podávání estrogenu spojeno, především sklon k tromboembolickým komplikacím. Řízení substituce estrogenu spadá do péče gynekologa.

Přestože hyperprolaktinémie koreluje s progresí ledvinové choroby, neustupuje při hemodialyzační léčbě. Při hladinách prolaktinu nad 100 ng/ml je třeba vyloučit prolaktinom. Přetrvává-li hyperprolaktinémie při běžné substituční léčbě, doporučuje se podávání některého z agonistů dopaminergních receptorů (bromokriptin, kabergolin, tergurid a quinagolid) [1].

Transplantace ledvin

Ke zlepšení funkce osy hypotalamus-hypofýza-gonády, k ústupu hyperprolaktinémie a obnovení spermatogeneze (eventuálně ovulace) může u některých mužů (a žen) s CHRI dojít zhruba do 6 měsíců po úspěšné transplantaci ledviny [24]. K obnovení fertility dochází zhruba u 60 % úspěšně transplantovaných žen. Ke klinicky prokazatelnému zlepšení gonadálních funkcí však nemusí dojít ani u jinak úspěšně operovaných pacientů, a to ani v případě normalizace hormonálních hladin. Jak ukázal Tsujimura [31], zlepšení sexuálních funkcí bylo zaznamenáno u 35,5 % operovaných mužů, zatímco u 28,1 % došlo k jejich zhoršení. Tauchmanova et al [29] u souboru 40 nemocných zjistili, že

hladiny testosteronu u transplantovaných mužů byly pod dolní hranici normy v 70 % případů, ostatní nemocní měli testosteron v dolním tercilu. U transplantovaných žen byly zaznamenány poruchy menstruačního cyklu až v 50 %. U 20 % žen došlo k předčasnému selhání ovariální funkce. Je pravděpodobné, že neúspěch transplantace souvisí s dlouhodobým podáváním imunosupresiv, které tlumí produkci sexagenů v gonádách a nadledvině nezávisle na funkci štěpu [22].

Závěr

Poruchy sexuálních funkcí jsou u chronicky hemodialyzovaných pacientů velmi časté a mohou souviset s hypogonadismem nebo s dalšími přidruženými chorobami a jejich léčbou. Hypogonadismus vzniká v důsledku dysregulace osy hypothalamus-hypofýza a současně i primárního útlumu funkce gonád. Protože hypogonadismus snižuje kvalitu života dialyzovaných nemocných a zrychluje progresi renální osteodystrofie, je po důkladném zvážení prospěšnosti a rizika u vybraných jedinců doporučována léčba, která spočívá v substituci androgeny (nebo estrogeny), a to ve stejných dávkách a se srovnatelnými riziky jako u hypogonadálních jedinců s normální funkcí ledvin. Jednou z variant léčby hypogonadismu je aplikace rekombinantního lidského erythropoetinu. Úplné kompenzace lze podle některých autorů docílit až u 30 % transplantovaných. Identifikace zatím neznámého uremického faktoru (nebo komplexu faktorů) postihujícího osu hypothalamus-hypofýza-gonády lépe objasní patogenezi hypogonadismu u CHRI a umožní účinnou prevenci a léčbu závažných poruch reprodukce dialyzovaných nemocných. Nové poznatky v této dosud opomíjené oblasti medicíny přispějí k prodloužení a zlepšení kvality života těchto pacientů.

Poděkování

Práce vznikla za podpory grantu IGA MZ ČR č. NR/9055-4.

Literatura

1. Barlier A, Jaquet P. Quinagolide – a valuable treatment option for hyperprolactinaemia. *Eur J Endocrinology* 2006; 154: 187–195.
2. Bonomini V, Orsoni G, Sorrentino MA et al. Hormonal changes in hemodialysis. *Blood Purif* 1990; 8: 54–68.
3. Burak W, Grzeszczak W, Trelewicz P et al. The effect of hemodialysis on levels of beta-endorphin in serum patients with chronic renal failure treated with erythropoietin. *Przegl Lek* 1996; 53: 54–57.
4. Carlson HE, Graber ML, Gelato MC et al. Endocrine effects of erythropoietin. *Int J Artif Organs* 1995; 18: 309–314.
5. Caticha O, Norato DY, Tambascia MA et al. Total body zinc depletion and its relationship to the development of hyperprolactinemia in chronic renal insufficiency. *J Endocrinol Invest* 1996; 19: 441–448.
6. Cepicky P, Sulkova S, Stroufova A et al. The correlation of serum prolactin level and psychic stress in women undergoing a chronic hemodialysis programme. *Exp Clin Endocrinology* 1992; 99: 71–72.
7. English K, Steed R, Diver M et al. Low dose transdermal testosterone therapy improves angina threshold in men with chronic stable angina. *Circulation* 2000; 102: 1906–1911.
8. Hochstetler LA, Flanigan MJ, Lim VS. Abnormal endocrine tests in a hemodialysis patient. *J Am Soc Nephrol* 1994; 4: 1754–1759.
9. Holley JL. The hypothalamic-pituitary axis in men and women with chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2004; 11: 337–341.
10. Johansen KL. Treatment of hypogonadism in men with chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2004; 11: 348–356.
11. Kokot F, Wiecek A, Grzeszczak W et al. Influence of erythropoietin treatment on follitropin and lutropin response to luteal and plasma testosterone levels in haemodialyzed patients. *Nephron* 1990; 56: 126–129.
12. Kook F, Wiecek A, Schmidt-Gay H et al. Influence of long-term erythropoietin therapy on endocrine abnormalities in haemodialyzed patients. *Przegl Lek* 1992; 49: 43–49.
13. Lawrence IG, Price DE, Hewlett TA et al. Erythropoietin and sexual dysfunction. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 741–747.
14. Lindberg JS, Moe SM. Osteoporosis in end-state renal disease. *Semin Nephrol* 1999; 19: 115–122.
15. Luboshitzki R, Wagner O, Lavi S et al. Abnormal melatonin secretion in hypogonadal men: The effect of testosterone treatment. *Clin Endocrinol* 1997; 47: 463–469.
16. Majdan M, Kotarski J, Ksiazek A et al. Relationship between some prognostic markers of HD patients and serum erythropoietin, insulin-like growth factor-1, leptin, parathormone and testosterone. *Int Urol Nephrol* 1999; 31: 563–569.
17. Matuszkiewicz-Rowinska J, Skorzevska K, Radowski S et al. Menstrual disturbances and alterations in hypophyseal gonadal axis in end-stage premenopausal women undergoing hemodialysis: a multicenter study. *Pol Arch Med Wewn* 2003; 109: 609–615.
18. Matuszkiewicz-Rowinska J, Skorzevska K, Radowski S et al. The benefits of hormone replacement therapy in premenopausal women with estrogen deficiency on haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1238–1243.
19. Petrovic MS, Prelevic GM, Balint-Petric LA et al. The effect of hyperprolactinemia on biochemical parameters of bone metabolism in women of reproductive age on chronic hemodialysis. *Srp Arch Celok Lek* 1992; 120: 15–18.
20. Poršová-Dutoit I. Léčba mužského hypogonadismu. In: Mužský hypogonadismus. Nedostatečná funkce mužských pohlavních žláz. Praha: Maxdorf 2005; 72–121.
21. Ramirez G, Bittle PA, Sanders H et al. The effects of corticotropin and growth hormone releasing hormones on their respective secretory axes in chronic hemodialysis patients before and after correction of anemia with chronic hemodialysis patients before and after correction of anemia with recombinant erythropoietin. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 63–69.
22. Reid IR. Glucocorticoid-induced osteoporosis and other forms of secondary osteoporosis. In: Meunier PJ (ed). *Osteoporosis: Diagnosis and Management*. London: Dunitz 1998, 233–250.
23. Resic H, Alajbegovic A, Sahovic V et al. Effect of erythropoietin on gonadotropic hormones and sexual function in patients on hemodialysis. *Med Arch* 2004; 58: 113–115.
24. Saha MT, Saha HH, Niskanen LK et al. Time course of serum prolactin and

sex hormones following successful renal transplantation. *Nephron* 2002; 92: 735–737.

25. Sasagawa I, Tateno T, Suzuki Y et al. Circulating levels of inhibin in hemodialysis males. *Arch Androl* 1998; 41: 167–171.

26. Schaefer F, Vogel M, Kerhoff G et al. Experimental uremia affects hypothalamic amino acid neurotransmitter milieu. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 1218–1227.

27. Singh AB, Norris K, Modi N et al. Pharmacokinetics of a transdermal testosterone system in men with end stage renal disease receiving maintenance hemodialysis and healthy hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 2437–2445.

28. Soykan A, Boztas H, Kutlay S et al. Do sexual dysfunctions get better during

dialysis? Results of a six-month prospective follow-up study from Turkey. *Int J Impot Res* 2005; 17: 359–363.

29. Tauchmanova L, Carrano R, Sabatini M et al. Hypothalamic-pituitary-gonadal axis function after successful kidney transplantation in men and women. *Human Reprod* 2004; 19: 867–873.

30. Tokgoz B, Utas C, Dogukan A et al. Effects of long-term erythropoietin therapy on the hypothalamo-pituitary-testicular axis in male CAPD patients. *Perit Dial Int* 2001; 21: 448–454.

31. Tsujimura A, Matsumiya K, Tsuboniva N et al. Effect of renal transplantation on sexual function. *Arch Androl* 2002; 48: 467–474.

32. Valdes Socin A, Magis D, Betea D et al. Pituitary diseases in elderly patients

with chronic renal insufficiency. *Rev Med Liege* 2002; 57: 375–381.

33. Watschinger B, Watzinger U, Templ H et al. Effect of recombinant human erythropoietin on anterior pituitary function in patients on chronic hemodialysis. *Horm Res* 1991; 36: 22–26.

34. Žofková I, Sotorník I. The effect of parathyroidectomy on thyrotropic and lactotropic functions in patients with renal osteodystrophy. *Nephron* 1995; 71: 284–290.

prof. MUDr. Ivana Žofková, DrSc.

www.endo.cz

e-mail: izofko@endo.cz

Doručeno do redakce: 11. 10. 2006

Přijato po recenzi: 22. 1. 2007

www.currentjournals.cz