



Archivos Españoles de Urología

ISSN: 0004-0614

urologia@arch-espanoles-de-urologia.es

Editorial Iniestares S.A.

España

Lledó Garcia, Enrique; Jara Rascón, José  
SÍNDROME DE DÉFICIT DE TESTOSTERONA EN EL PACIENTE CON INSUFICIENCIA RENAL  
CRÓNICA

Archivos Españoles de Urología, vol. 66, núm. 7, septiembre, 2013, pp. 703-710

Editorial Iniestares S.A.

Madrid, España

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=181031085012>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica

Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal

Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

## **SÍNDROME DE DÉFICIT DE TESTOSTERONA EN EL PACIENTE CON INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA**

Enrique Lledó García y José Jara Rascón.

Unidad de Andrología y Cirugía Reconstructiva Uretero-Genital. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España.

**Resumen.-** El hipogonadismo en la enfermedad renal crónica (ERC) puede llegar a afectar hasta un 70% de los pacientes frente a la población general. Se trata, fisiopatológicamente, de un hipogonadismo hipergonadotropo, con alteraciones en la producción pulsátil de GnRH, FSH y LH y testosterona testicular, es decir, una alteración general del eje hipotálamo-hipofiso-testicular. Esta alteración puede condicionar consecuencias importantes en esta población de pacientes, con disfunción sexual variada, alteraciones tróficas y funciona-

les musculares y del tejido adiposo, desmineralización ósea, anemia e incremento de la mortalidad asociada a enfermedad cardiovascular. El tratamiento de estos pacientes debe enfocarse desde un punto de vista general, mejorando su condición clínica, las complicaciones sistémicas asociadas a la ERC, complementado de esta manera el tratamiento sustitutivo con testosterona exógena. En la medida de lo posible, parece que la opción terapéutica más eficaz será el trasplante renal.

**Palabras clave:** Hipogonadismo. Insuficiencia renal crónica. Trasplante renal.

**Summary.-** Hypogonadism may affect as much as 70% of the patients with chronic renal failure (CRF) in comparison with general population. Physiopathologically, it is a hypergonadotropic hypogonadism, with alterations in the pulsatile production of GnRH, FSH, LH and testicular testosterone, that is a general disorder of the hypothalamic-hypophysis-testicular axis. This disorder may determine important consequences in this population of patients, with varied sexual dysfunction, trophic and functional muscular and fatty tissue disorders, bone demineralization, anemia and increase of cardiovascular disease associated mortality. Treatment in these patients must be focused from a general point of view, increasing their clinical condition, the systemic complications associated with CRF, complementing in this way with exogenous testosterone replacement therapy. If possible, it seems that the most efficacious therapy will be renal transplantation.

**Keywords:** Hypogonadism. Chronic renal failure. Renal transplantation.



### CORRESPONDENCIA

Enrique Lledó García  
Servicio Urología  
Hospital Universitario Gregorio Marañón  
28009 Madrid (España)

elledo.hgugm@salud.madrid.org

## INTRODUCCIÓN

El riñón es un órgano con comportamiento crucial en el entorno endocrinológico del organismo. Su comportamiento como diana y modulador de las diversas funciones endocrinas es importante y conocido (1). La alteración funcional renal, especialmente la insuficiencia renal crónica (ERC) puede producir alteraciones endocrinológicas secundarias, que de manera significativa pueden afectar al eje hipotálamo-hipofisario-hipogonadotrópico, condicionando un hipogonadismo hipergonadotrópico (HH) secundario que ha sido definido también como urémico (2,3).

La incidencia del hipogonadismo en los pacientes con ERC es variable. Puede estar entre 24-66% según hablemos de deficiencia de testosterona o insuficiencia de la misma (4), netamente superior a la observada en la población general de varones de edad 40-75 años (6-9,5%) o a la sub-población de varones obesos y/o diabéticos (15-30%) (5). Teniendo en cuenta la edad actual de la población masculina con ERC en diálisis, que se ha incrementado significativamente, parece recomendable para el diagnóstico aplicar un punto de corte de 8 nmol/L (230 ng/dL) (6) aunque también se utilizan con éxito los tests de detección salival matutina de testosterona (7). El papel de hipogonadismo y el déficit de testosterona en salud de los hombres sigue siendo controvertido (8). Aunque altos niveles de testosterona exógena u otros esteroides se han asociado con efectos adversos en la salud, una baja concentración de testosterona endógena se ha relacionado con una peor supervivencia en poblaciones aparentemente sanas de hombres (9,10). Curiosamente, un estudio reciente basado en 11.606 hombres de 40 a 79 años informaron que las concentraciones de testosterona endógena fueron inversamente proporcionales a la mortalidad por enfermedad cardiovascular (ECV), lo que sugiere que la testosterona baja puede ser un marcador predictivo de alto riesgo en estos pacientes (11). La ERC se ha relacionado con una mayor incidencia de aterosclerosis (12) y con un riesgo cardiovascular aumentado (13). Esta relación entre la enfermedad renal crónica y las enfermedades cardiovasculares puede ser recíproca (o bidireccional) (14), porque las enfermedades cardiovasculares también se ha asociado de forma independiente con un deterioro de la función renal (9) representando una causa prematura significativa de muerte en los pacientes en diálisis.

La terapia sustitutiva renal con diálisis no corrige las alteraciones analíticas ni clínicas secundarias al hipogonadismo en la ERC (15). Estas se relacionan con la aparición de anemia, alteraciones musculares, cardiopatía isquémica, disfunción eréctil y del deseo sexual, entre otros. Actualmente parece

demostrado que la terapia más eficaz para el hipogonadismo urémico es el trasplante renal que puede restablecer la función sexual, hasta en 75% de los mismos, especialmente en pacientes jóvenes (16).

El objetivo de este trabajo es revisar los aspectos fisiopatológicos, clínicos y terapéuticos del hipogonadismo relacionado con la ERC.

## ESCENARIO CLÍNICO ANTECEDENTES PERSONALES Y DATOS CLÍNICOS RELEVANTES

Presentamos el caso de un varón de 48 años de edad que consultó que fue remitido desde el Servicio de Nefrología. El paciente presentaba como antecedente insuficiencia renal crónica por glomeruloesclerosis segmentaria y focal, y había sido sometido a trasplante renal de donante cadáver 3 años antes con éxito. No había presentado en este tiempo episodios de rechazo agudo y la creatinina sérica era de 1,3 mg/dL. El paciente estaba recibiendo terapia inmunosupresora con tacrolimus y micofenolatos, sin esteroides.

El paciente había presentado previamente al trasplante renal cuadro de disfunción eréctil con alteración de la libido e hipogonadismo secundario. El estudio analítico de sangre demostraba una testosterona total de 3,1 nmol/mL, con una SHBG de 45 y testosterona libre calculada de 0,038 nmol. El PSA era de 1,06 ng/mL. El paciente no quiso recibir en aquel momento ninguna terapia sustitutiva ni fármacos inhibidores de la PDE5. Tras el trasplante renal acudió a dos citas de revisión en la que nos informó que se encontraba bien y que seguía sin desear tratamiento, pues había notado mejoría en sus erecciones de forma significativa. Dejó de venir durante el último año y medio.

Fue remitido a nuestra Unidad de Andrología por disminución del deseo sexual, y disfunción eréctil en los últimos 6 meses. Presentaba, además, tendencia al agotamiento ante esfuerzos que anteriormente toleraba de forma adecuada. Los niveles de inmunosupresores eran correctos, la creatinina sérica era normal y no presentaba signos directos ni indirectos de infecciones oportunistas. Se le solicitó una analítica evaluando los niveles de Testosterona total (4,1 nmol/mL), SHBG (53) y testosterona libre (0,043 nmol). El PSA era de 1,8 ng/mL.

## Tratamiento y seguimiento

Se instauró tratamiento con testosterona transdérmica, mediante 60 mg de gel cada día, por las mañanas, consiguiendo niveles estables de testosterona (13 nmol/mL), a los 8 meses de haber iniciado el

tratamiento. Se le recetó tratamiento complementario con tadalafilo a dosis de 5 mgrs diarios. El paciente mostró una mejoría significativa en sus erecciones. No presentó alteraciones de creatinina plasmática, PSA ni en los niveles plasmáticos de inmunosupresores. Por otro lado su estado general se optimizó, presentando mayor recuperación de la energía y del ánimo.

### **Evolución**

No ha deseado modificar el tratamiento, que mantiene 2 años después de iniciar el mismo. Se le recomendó pasar a testosterona por vía parenteral (intramuscular), pero no ha aceptado el cambio. Sigue con una función sexual satisfactoria.

### **Fisiopatología del hipogonadismo hipergonadotrópico en la ERC**

La etiología del HH en el paciente con ERC es multifactorial. Como posibles causas se invocan la diabetes, envejecimiento prematuro con el incremento secundario de estrés oxidativo, hiperprolactinemia, inflamación crónica, enfermedad vascular, fármacos, déficit de zinc y/o vitaminas A y D, aterosclerosis generalizada (1, 17).

Desde un punto de vista fisiopatológico, ¿cuáles son las características del HH asociado a la ERC?: globalmente podemos observar alteraciones importantes en el eje hipotálamo-hipofisario-gonadal, con disminución de la amplitud de pulsos y liberación de GnRH por el hipotálamo, pérdida de la liberación fisiológica de LH por la hipófisis, concentraciones séricas elevadas de LH y FSH, respuestas erráticas de gonadotropinas a la GnRH, hiperprolactinemia y concentraciones reducidas de testosterona (18-20). Cuando se realizan ajustes de los niveles de TST total y de la globulina transportadora de hormona sexual (SHBG), se confirma la presencia de HH (21). La ERC afecta a la secreción de las hormonas y la respuesta de a éstas en los tejidos diana, causando disfunciones secundarias. De 50 a 70% de los pacientes con ERC pueden presentar concentraciones reducidas de testosterona total y libre (22). Las alteraciones en la producción y metabolismo de esteroides sexuales (que conduce a hipogonadismo primario y alteraciones del eje hipotálamo-hipófisis) ya se puede observar con reducciones leves del filtrado glomerular (22,23). Estos trastornos no se normalizan con la terapia sustitutiva (diálisis), sino que pueden progresar (24). Factores humorales, que se acumulan en la uremia, así como otras comorbilidades que con frecuencia acompañan a la ERC y efectos secundarios o interacciones farmacológicas pueden contribuir a la alteración de los niveles de hormonas sexuales (25).

A pesar de la mayor prevalencia de hipogonadismo y sus posibles consecuencias, existen escasos datos sobre la influencia de la testosterona endógena y exógena en los pacientes con ERC (26). Sin embargo, las anomalías en testosterona se han relacionado recientemente con trastornos en la composición ósea (27), niveles de sRANKL (15) y disfunción endotelial (28) en pacientes con ERC. Algunos trabajos han mostrado claramente que en la población con ERC las concentraciones de testosterona presentan una correlación no solamente con la mortalidad cardiovascular sino con marcadores inflamatorios, y que el hipogonadismo puede ser un factor de riesgo potencialmente tratable en estos pacientes (29).

La hiperprolactinemia es otro factor fisiopatológicamente relacionado con el HH de la IRC (30,31). La aparición de hiperprolactinemia puede oscilar entre 16-20% en la ERC moderada a 35%-80% en los pacientes en diálisis (1), en quienes los niveles de prolactina pueden ser >300 ng/ml en >75% de los casos. Esta hiperprolactinemia no se corrige por la diálisis, pero sí mediante el trasplante renal (32,33). La hiperprolactinemia altera la función gonadal, con inhibición de los pulsos de secreción de GnRH hipotalámico (34) y suprimiendo la respuesta fisiológica de FSH y LH a la GnRH (35). Las concentraciones de testosterona total y libre, así como la 5DHT $\alpha$  y la TST salival pueden estar significativamente reducidas.

### **Consecuencias clínicas del HH asociado a la ERC**

El HH asociado a la ERC puede tener consecuencias en varios ámbitos: función y estado muscular, estado nutricional, alteraciones del carácter (síndrome depresivo), hipertensión, hiperlipidemia, diabetes y anemia (36-39). El estado inflamatorio sistémico y la enfermedad cardiovascular incrementarán también su aparición en estos pacientes (37,39). El dimorfismo sexual evolutivo de la ERC así como la aparición acelerada de incrementos en la actividad caspasa, TNF- $\alpha$  y pro-inflamatoria/pro-fibrótica (fibrosis glomerular y tubular) en trabajos experimentales con ratas macho o ratas hembra ooforectomizadas a las que se administra testosterona exógena, frente a la atenuación de los cambios en los animales orquiectomizados o hembras normales demuestra la posible dependencia hormonal-sexual de esta patología (40). De hecho, especialmente en trabajos experimentales, parece demostrado el papel de la testosterona exógena en el empeoramiento de las lesiones glomérulo-tubulares desarrolladas en riñones patológicos (41). Sin embargo, no es posible asegurar en el momento actual si el hipogonadismo tiene una influencia real negativa en la evolución de la ERC en clínica humana una vez se desarrolla una nefropatía.

Por otro lado, la aparición de disfunción sexual, con trastornos de la libido, alteraciones eréctiles y eyaculatorias en los pacientes con ERC en un hecho comprobado (42), con una incidencia que puede oscilar entre 9% en los pacientes en pre-diálisis hasta 70% en los pacientes en diálisis (36). El trasplante renal puede, por sí mismo, corregir la mayoría de estas alteraciones (42). El estudio de Procci (43) demostró de forma fehaciente que la uremia es una causa directa de la disfunción sexual asociada a la ERC y que este trastorno no es revertido por la diálisis.

El HH puede también relacionarse con la anemia asociada a la ERC. El déficit de TST puede explicar las alteraciones en las concentraciones de eritropoyetina y una significativa resistencia a la acción de la misma así como una pérdida de la capacidad inducida por la hormona sexual de activación de células progenitoras de líneas hematopoyéticas (44). El déficit de TST puede, así mismo, inducir una sarcopenia que se traduce en déficit cuantitativo (pérdida de masa) y funcional muscular, que es recuperable con la administración de testosterona (45). En este sentido, la asociación ERC-diálisis-HH con pérdida trófica de masa y fuerza muscular se ha visto claramente mejorada en trabajos en los que se realizaba terapia sustitutiva con decanoato de nandrolona, aunque no con TST transdérmica (46,47). Este aspecto será más desarrollado en otro apartado del trabajo.

Se ha asociado el HH secundario a la ERC con la presencia de signos clínicos e incremento de mortalidad por enfermedad cardiovascular (ECV) (21). En ambos escenarios se detecta un desequilibrio entre hormonas anabólicas y catabólicas, a favor de las segundas. La mayoría de conclusiones epidemiológicas al respecto se han conseguido a través de los estudios de Khaw (48), que evaluó la relación entre los niveles de TST y la mortalidad por ECV en más de 11.000 pacientes de 40-75 años, en un diseño longitudinal con seguimiento a varios años. Anteriormente otros estudios realizados en pacientes con función renal normal demostraron una clara relación entre los niveles bajos de TST endógena y un incremento de factores de riesgo de ECV así como de síndrome metabólico (49); por otro lado, este aumento del riesgo de mortalidad por ECV e HH se asocia también a una elevación de los niveles de marcadores de inflamación, especialmente IL-6 (21). ¿Qué mecanismos se han invocado para relacionar fisiopatológicamente estos procesos?: primero, una relación inversa entre los niveles de TST y la progresión de la aterosclerosis carotídea y aórtica (quizás debido al efecto vasodilatador de la TST) (50). Se ha hablado de estimulación de la producción de células progenitoras endoteliales (51), aumento de la producción de óxido nítrico por las células endoteliales (52), o alte-

raciones en la capacidad de perfusión del miocardio (53). En segundo lugar, la TST induce síntesis de proteínas musculares lo que resultará en un debilitamiento exagerado en pacientes con deterioro basal de su masa muscular (54). Sin embargo, ningún estudio ha demostrado hasta el momento una relación entre el suplemento exógeno de TST con la reducción de la muerte por ECV como "end-point" primario, a diferencia de los efectos sobre la recuperación muscular u otros problemas metabólicos secundarios (21,50).

### **Opciones de tratamiento en el hipogonadismo hipergonadotrópico asociado a la ERC**

Las posibilidades de tratamiento en el HH asociado a la ERC las tenemos descritas en la tabla 1, extraída de la magnífica revisión del tema hecha por Iglesias (1). Si evaluamos estas medidas, revisaremos el arsenal terapéutico disponible. En cuanto a los antiestrógenos, el citrato de clomifeno (CC) a dosis de 100 mg/día durante 5-2 meses, estaría indicado en el paciente con ERC en el que se detectan signos y síntomas propios de HH. El CC puede estimular la producción de gonadotropinas hipofisarias así como de TST testicular (55,56). Los agonistas dopaminérgicos (bromocriptina) administrada en el paciente con ERC y HH puede mejorar la función de las células de Leydig, producción y funcionalidad espermática y los niveles de PRL y TST sin alteración de FSH/LH (1); no obstante este fármaco no influye significativamente en los trastornos de la función sexual pura (deseo sexual, disfunción eréctil) (57).

En cuanto a otros tratamiento farmacológicos, la administración exógena de suplementos de zinc puede relacionarse, según algunos autores, con incrementos en los niveles de TST y mejoría de la función sexual, aunque esta opinión no es completamente aceptada (58). La vitamina E puede modificar los niveles de PRL, pero no afecta la FSH-LH ni las concentraciones de TST libre (1). En cuanto a la eritropoyetina humana recombinante (EPO hR) puede mejorar la producción de TST y normalizar los niveles y producción de FSH-LH y PRL en los paciente con HH y ERC (59, 60). La respuesta a Gonadotropina Coriónica Humana exógena en estos pacientes especialmente en esquema agudo, es mínima en el paciente con HH y ERC, en cuanto que la producción testicular de TST está alterada (61).

La forma más eficaz actualmente aceptada de tratamiento en estos pacientes es el Trasplante Renal que, comparativamente con la diálisis, constituye una forma eficaz de tratamiento para restablecer la normalidad de los niveles hormonales y función sexual, especialmente en los pacientes más jóvenes con HH y ERC (62, 63)

### **Terapia sustitutiva en los pacientes con hipogonadismo secundario a enfermedad renal crónica**

La utilización de TST exógena como terapia sustitutiva en el paciente con HH y ERC es una opción muy interesante, teniendo en cuenta las propiedades fisiológicas (androgénicas y anabolizantes) de esta molécula. El tiempo de vida media y su aclaramiento plasmático no difieren demasiado entre pacientes sanos y pacientes con ERC y la diálisis no depura totalmente la TST de la sangre. Por otro lado, los niveles conseguidos en sangre de TST tras su administración en forma de parche (transdérmica) parecen, contra de algunas opiniones, no diferir demasiado de las formas parenterales, por lo que los esquemas terapéuticos podrían ser similares a los pacientes con función renal normal (64). En un estudio randomizado, se administraron 100 mg de gel tópico de testosterona al 1% durante 6 meses sin conseguir aumentar los niveles de TST sérica ni DHT en pacientes ERC +diálisis al compararlos con placebo. Estos hallazgos hacían concluir a los autores que la dosis necesaria de TST transdérmica en pacientes con ERC en diálisis para conseguir consecuencias clínicas positivas y reducción de las necesidades de EPO hR –lo que abarataría el tratamiento- es superior a los pacientes hipogonádicos con función renal normal (65). En el trabajo de Navarro y cols (66) sí parece que la vía sistémica-parenteral sería más efectiva que la transdérmica en tratamiento de la anemia refractaria a EPO hR.

**TABLE I**  
POTENTIALLY USEFUL THERAPEUTIC OPTIONS IN  
HYPOGONADISM AND ERECTILE DYSFUNCTION

Antiestrogens: clomiphene citrate
Dopaminergic agonists: bromocriptine
Erythropoiesis-stimulating factors: erythropoietin
Vitamins and essential trace elements: zinc and vitamin E
Stimulators of endogenous testicular testosterone production: human chorionic gonadotropin
Sildenafil and other phosphodiesterase type 5 inhibitors
Intracavernous injection of alprostadil
Vacuum devices
Urethral suppositories containing alprostadil
Penile prosthesis
Control of secondary hyperparathyroidism
Renal transplantation
Androgens: testosterone

Aceptando como se ha expuesto anteriormente que la disminución endógena de TST produce consecuencias en estos pacientes con ERC: pérdida de masa muscular, incluso con malnutrición y alteraciones del tejido adiposo, anemia, pérdida de mineralización ósea (67,68), la conclusión más aceptable, a la vista de diversos estudios específicos es que la respuesta a la administración de TST exógena, independientemente de la vía utilizada, es bastante irregular e impredecible. Debe, sistemáticamente, asociarse a otras medidas de control de la ERC y depende bastante, además, del grado de deterioro de la misma.

**TABLE II**  
FAVOURABLE AND UNFAVOURABLE EFFECTS OF TESTOSTERONE THERAPY IN ESRD PATIENTS (5, 132, 133)

#### **Favorable**

Restoration physiological levels of circulating serum testosterone

Anabolic effects

Androgenic actions

Increased sense of well-being

Restoration of sexual function to normal (3%-10%)

Improvement in sexual function (50%-70%)

Erythropoiesis stimulation

Reduction of erythropoietin requirements

#### **Unfavorable**

Adverse effects of testosterone replacement

Erythrocytosis

Acne and oily skin

Detection of subclinical prostate cancer

Growth of metastatic prostate cancer

Reduced sperm production and fertility

Gynecomastia

Growth of breast cancer

Obstructive sleep apnea

Fluid retention

Formulation-specific adverse effects

Pain at injection site for intramuscular injections

Skin reactions for transdermal patches

Testosterone transfer to another person with transdermal gel

Alterations in taste or irritation of gums for buccal testosterone tablets

Infection for pellets implants

Effects on liver and lipid profile for oral tablets

En cuanto a la aparición de complicaciones y/o efectos secundarios al tratamiento exógeno con TST, esto ha sido extensamente revisado en la literatura. Basaria (69) refiere, en tratamientos sustitutivos con TST transdérmica administrada durante 6 meses en pacientes con edades de 65 años o mayores y niveles de testosterona de 100-350 ng/dcl o niveles de testosterona libre  $\leq$  50 pg/ml, sobre una serie de 209 pacientes, una mayor incidencia frente a placebo de eventos cardiovasculares, respiratorios y dermatológicos (69). En los pacientes con ERC y terapia sustitutiva parece que a estos efectos secundarios habría que añadir, como significativo, la retención de fluidos (15%) (70). Remitimos al lector a la tabla 2 para revisar globalmente los efectos beneficiosos y posibles complicaciones con el tratamiento sustitutivo en estos pacientes.

## CONCLUSIONES

El hipogonadismo en la población de pacientes con enfermedad renal crónica en terapia sustitutiva (diálisis) puede ser  $>50$  (hasta un 66%) frente a la población general. Se caracteriza por ser un hipogonadismo hipergonadotropo, con alteraciones en la producción pulsátil de GnRH, FSH y LH y testosterona testicular, es decir, una alteración del eje hipotálamo-hipofiso-testicular. Esta alteración puede condicionar consecuencias importantes en esta población de pacientes, con disfunción sexual variada y, desde un punto de vista sistémico, alteraciones tróficas y funcionales musculares y del tejido adiposo, desmineralización ósea, anemia y patología cardiovascular con un incremento de la mortalidad asociada. El tratamiento de estos pacientes debe enfocarse desde un punto de vista general, mejorando su condición clínica, las complicaciones sistémicas asociadas a la ERC, complementado de esta manera el tratamiento sustitutivo con testosterona exógena. En la medida de lo posible, parece que la opción terapéutica más eficaz será el trasplante renal.

## BIBLIOGRAFÍA y LECTURAS

### RECOMENDADAS (\*lectura de interés y \*\*lectura fundamental)

- \*1. Iglesias P, Carrero JJ, Díez JJ. Gonadal dysfunction in men with chronic kidney disease: clinical features, prognostic implications and therapeutic options. *J Nephrol* 2012; 25(1):31-42
- \*\*2. Holley JL. The hypothalamic-pituitary axis in men and women with chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2004; 11: 337-341
3. Foulks CJ, Cushner HM: Sexual dysfunction in the male dialysis patient: pathogenesis, evaluation and therapy. *Am J Kidney Dis*. 1986; 8:211-222
4. Gungor O, Kircelli F, Carrero JJ. Endogenous testosterone and mortality in male hemodialysis patients: is it the result of aging?. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5:2018-2023
5. Tostain JL, Blanc F. Testosterone deficiency: a common, unrecognized syndrome. *Nat Clin Pract Urol*. 2008; 5: 388-396
- \*6. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ. Task Force, Endocrine Society. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 2536-2559
- \*\*7. Cardoso EM, Contreras LN, Tumilasci EG. Salivary testosterone for the diagnosis of androgen deficiency in end stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 677-683
8. Rhoden EL, Morgentaler A: Risks of testosterone-replacement therapy and recommendations for monitoring. *N Engl J Med*, 2004; 350: 482-492
9. Laughlin GA, Barrett-Connor E, Bergstrom J: Low serum testosterone and mortality in older men. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008; 93: 68-75
- \*\*10. Araujo AB, Kupelian V, Page ST, Handelsman DJ, Bremner WJ, McKinlay JB: Sex steroids and all-cause and cause-specific mortality in men. *Arch Intern Med*, 2007; 167: 1252-1260
11. Khaw KT, Dowsett M, Folkard E, Bingham S, Wareham N, Luben R, Welch A, Day N: Endogenous testosterone and mortality due to all causes, cardiovascular disease, and cancer in men: European prospective investigation into cancer in Norfolk (EPIC-Norfolk) Prospective Population Study. *Circulation*, 2007; 116: 2694-2701
12. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ: Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 32 [Suppl 5]: S112-S119, 1998
13. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY: Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med*, 2004 ; 351: 1296-1305
- \*\*14. Stenvinkel P, Carrero JJ, Axelsson J, Lindholm B, Heimbürger O, Massy Z: Emerging biomarkers for evaluating cardiovascular risk in the chronic kidney disease patient: How do new pieces fit into the uremic puzzle? *Clin J Am Soc Nephrol*, 2008; 3: 505-521
15. Shores MM, Matsumoto AM, Sloan KL, Kivlahan DR: Low serum testosterone and mortality in male veterans. *Arch Intern Med*, 2006; 166: 1660-1665
- \*\*15. Zhang R, Alper B, Simon E, Florman S, Slakey D. Management of metabolic bone disease in kidney transplant recipients. *Am J Med Sci* 2008; 335: 120-125
16. Anantharaman P, Schmidt RJ. Sexual function in chronic kidney disease. *Advanced Chronic kidney dis* 2007; 14: 119-125

- \*17. Jackson G, Montorsi P, Adams MA. Cardiovascular aspects of sexual medicine. *J Sex Med* 2010; 7(4 Pt 2): 1608-1626
18. Lim VS, Ferrari E. Hyperprolactinemia in chronic renal failure. *Int J Artif Organs* 1981; 4: 152-153
19. Díez JJ, Iglesias P, Selgas R. Pituitary dysfunctions in uremic patients undergoing peritoneal dialysis: a cross sectional descriptive study. *Adv Perit Dial* 1995; 11: 218-224
20. Cowden EA, Ratcliffe WA, Ratcliffe JG, Kennedy AC. Hypothalamic-pituitary function in uremia. *Acta Endocrinol (Copenhagen)* 1981; 98:488-495
- \*21. Carrero JJ, Qureshi AR, Parini P, Arver S, Lindholm B, Barani P, Heimbürger O, Stenvinkel P. Low serum testosterone increases mortality risk among male dialysis patients. *J Am Soc Nephrol*, 2009; 20: 613-620
22. Albaaj F, Sivalingham M, Haynes P, McKinnon G, Foley RN, Waldek S, O'Donoghue DJ, Kalra PA: Prevalence of hypogonadism in male patients with renal failure. *Postgrad Med J*, 2006; 82: 693-696
- \*\*23. Gomez F, de la Cueva R, Wauters JP, Lemarchand-Beraud T: Endocrine abnormalities in patients undergoing long-term hemodialysis. The role of prolactin. *Am J Med*, 1980; 68: 522-530
24. Handelsman DJ, Dong Q: Hypothalamo-pituitary gonadal axis in chronic renal failure. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 1993; 22: 145-161
25. de Vries CP, Gooren LJ, Oe PL: Haemodialysis and testicular function. *Int J Androl*, 1984; 7: 97-103
26. Johansen KL: Testosterone metabolism and replacement therapy in patients with end-stage renal disease. *Semin Dial*, 2004; 17: 202-208
27. Doumouchtsis KK, Kostakis AI, Doumouchtsis SK, Grapsa EI, Passalido, IA, Tziamalidis MP, et al. The effect of sexual hormone abnormalities on proximal femur bone mineral density in hemodialysis patients and the possible role of RANKL. *Hemodial Int*, 2008; 12: 100-107
28. Karakitsos D, Patrianakos AP, De Groot E, Bolettis J, Karabinis A, Kyriazis J, et al. Androgen deficiency and endothelial dysfunction in men with end-stage kidney disease receiving maintenance hemodialysis. *Am J Nephrol*, 2006; 26: 536-543
29. Carrero JJ, Rashid Qureshi A, Parini P, Arver S, Lindholm B. Low Serum Testosterone Increases Mortality Risk among Male Dialysis Patients. *J Am Soc Nephrol*, 2009; 20: 613-620
- \*\*30. Lim VS, Ferrari E. Hyperprolactinemia in chronic renal failure. *Int J Artif Organs*. 1981;4:152-153.
31. Hou SH, Grossman S, Molitch ME. Hyperprolactinemia in patients with renal insufficiency and chronic renal failure requiring hemodialysis or chronic ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis*. 1985;6:245-249.
32. Lim VS, Kathalia SC, Frohman LA. Hyperprolactinemia and impaired pituitary response to suppression and stimulation in chronic renal failure: reversal after transplantation. *J Clin Endocrinol Metab*. 1979;48:101-107.
- \*\*33. Peces R, Horcajada C, López-Novoa JM, Frutos MA, Casado S, Hernando L. Hyperprolactinemia in chronic renal failure: impaired responsiveness to stimulation and suppression. Normalization after transplantation. *Nephron*. 1981;28:11-16.
34. Milenkovic L, D'Angelo G, Kelly PA, Weiner RI. Inhibition of gonadotropin hormone-releasing hormone release by prolactin from GT1 neuronal cell lines through prolactin receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1994;91:1244-1247.
35. Cheung CY. Prolactin suppresses luteinizing hormone secretion and pituitary responsiveness to luteinizing hormone-releasing hormone by a direct action at the anterior pituitary. *Endocrinology*. 1983;113:632-638.
- \*\*36. Palmer BF. Outcomes associated with hypogonadism in men with chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2004;11:342-347.
37. Carrero JJ, Qureshi AR, Parini P, et al. Low serum testosterone increases mortality risk among male dialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20:613-620.
38. Webb CM, Collins P. Testosterone and coronary artery disease in men. *Maturitas*. 2010; 67:15-19.
- \*39. Carrero JJ, Qureshi AR, Nakashima A, et al. Prevalence and clinical implications of testosterone deficiency in men with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26:184-190.
40. Metcalfe PD, Leslie JA, Campbell MT, Meldrum DR, Hile KL, Meldrum KK. Testosterone exacerbates obstructive renal injury by stimulating TNF- $\alpha$  production and increasing proapoptotic and profibrotic signaling. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2008;294:E435-E443.
41. Ji H, Menini S, Mok K, et al. Gonadal steroid regulation of renal injury in renal wrap hypertension. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2005;288: F513-F520.
- \*\*42. Handelsman DJ, Liu PY. Androgen therapy in chronic renal failure. *Baillieres Clin Endocrinol Metab*. 1998;12:485-500.
43. Procci WR, Goldstein DA, Adelstein J, Massry SG. Sexual dysfunction in the male patient with uremia: a reappraisal. *Kidney Int*. 1981;19:317-322
- \*44. Carrero JJ, Bárány P, Yilmaz MI, et al. Testosterone deficiency is a cause of anemia and reduced responsiveness to erythropoiesis-stimulating agents in men with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2011 doi:10.1093/ndt/gfr288 (in press).
45. Verzola D, Villaggio B, Procopio V, et al. Androgen-mediated apoptosis of kidney tubule cells: role of c-Jun amino terminal kinase. *Biochem Biophys Res Commun*. 2009;387:531-536.



46. Johansen KL, Painter PL, Sakkas GK, Gordon P, Doyle J, Shubert T. Effects of resistance exercise training and nandrolone decanoate on body composition and muscle function among patients who receive hemodialysis: a randomized, controlled trial. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17: 2307-2314.
47. Brockenbrough AT, Dittrich MO, Page ST, Smith T, Stivelman JC, Bremner WJ. Transdermal androgen therapy to augment EPO in the treatment of anemia of chronic renal disease. *Am J Kidney Dis*. 2006;47:251-262
- \*48. Khaw KT, Dowsett M, Folkard E, et al. Endogenous testosterone and mortality due to all causes, cardiovascular disease, and cancer in men: European prospective investigation into cancer in Norfolk (EPIC-Norfolk) Prospective Population Study. *Circulation*. 2007;116:2694-2701.
49. Kupelian V, Page ST, Araujo AB, Travison TG, Bremner WJ, McKinlay JB: Low sex hormone-binding globulin, total testosterone, and symptomatic androgen deficiency are associated with development of the metabolic syndrome in nonobese men. *J Clin Endocrinol Metab* 91: 843-850, 2006
50. Muller M, van den Beld AW, Bots ML, Grobbee DE, Lamberts SW, van der Schouw YT: Endogenous sex hormones and progression of carotid atherosclerosis in elderly men. *Circulation* 109: 2074-2079, 2004
- \*\*51. Foresta C, Zuccarello D, De Toni L, Garolla A, Caretta N, Ferlin A. Androgens stimulate endothelial progenitor cells through an androgen receptor-mediated pathway. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008;68:284-289.
52. Liu D, Dillon JS. Dehydroepiandrosterone stimulates nitric oxide release in vascular endothelial cells: evidence for a cell surface receptor. *Steroids*. 2004;69:279-289.
53. Webb CM, Elkington AG, Kraidly MM, Keenan N, Pennell DJ, Collins P. Effects of oral testosterone treatment on myocardial perfusion and vascular function in men with low plasma testosterone and coronary heart disease. *Am J Cardiol*. 2008;101:618-624.
54. Allan CA, Strauss BJ, Burger HG, Forbes EA, McLachlan RI: Testosterone therapy prevents gain in visceral adipose tissue and loss of skeletal muscle in non obese aging men. *J Clin Endocrinol Metab* 93: 139-146, 2008
55. Lim VS, Fang VS. Restoration of plasma testosterone levels in uremic men with clomiphene citrate. *J Clin Endocrinol Metab* 1976;43:1370-1377.
56. Martin-Malo A, Benito P, Castillo D, et al. Effect of clomiphene citrate on hormonal profile in male hemodialysis and kidney transplant patients. *Nephron*. 1993;63:390-394.
- \*57. Anantharaman P, Schmidt RJ . Sexual Function in Chronic Kidney Disease . *Advances in Chronic Kidney Disease*, Volume 14, Issue 2, April 2007, Pages 119-125
58. Mahajan SK, Abbasi AA, Prasad AS, Rabbani P, Briggs WA, McDonald FD. Effect of oral zinc therapy on gonadal function in hemodialysis patients. A double-blind study. *Ann Intern Med*. 1982;97:357-361.
59. Díez JJ, Iglesias P, Bajo MA, de Alvaro F, Selgas R. Effects of erythropoietin on gonadotropin responses to gonadotropin releasing hormone in uremic patients. *Nephron*. 1997;77: 169-175.
60. Wu SC, Lin SL, Jeng FR. Influence of erythropoietin treatment on gonadotropic hormone levels and sexual function in male uremic patients. *Scand J Urol Nephrol*. 2001;35:136- 140.
- \*\*61. Rager K, Bundschu H, Gupta D. The effect of HCG on testicular androgen production in adult men with chronic renal failure. *J Reprod Fertil*. 1975;42:113-120.
62. Tsujimura A, Matsumiya K, Tsuboniwa N, et al. Effect of renal transplantation on sexual function. *Arch Androl*. 2002;48: 467-474.
- \*\*63. Lledó García E, Paños Fagundo E. Función reproductiva en la insuficiencia renal y trasplante. En N Cruz: *Tratado de Andrología y Medicina Sexual*. Cap 122, pp 1039-1042. Editorial Panamericana, 2011
64. 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.
65. Brockenburgh AT, Dittrich MO, Page ST, Smith T, Stivelman JC, Bremner WJ. Transdermal Androgen Therapy to augment EPO in the treatment of anemia of chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 47(2): 251-262, 2006
66. Navarro JF, Mora C, Macía M, García J. Randomized prospective comparison between erythropoietin and androgens in CAPD patients. *Kidney Int*. 2002;61:1537-1544.
67. Cigarrán S, Pousa M, Castro MJ, González B, Martínez A, Barril G, et al. Endogenous testosterone, muscle strength and fat-free mass in men with chronic kidney disease. *Journal of renal nutrition*. In press, corrected proof, October 2012.
68. Palmer BF. Outcomes associated with hypogonadism in men with chronic kidney disease. *Advances in Chronic Kidney Disease*, 11(4): 342-347, 2004
69. Basaria S, Coviello AD, Travison TG, Storer TW, Farwell WR, Jette AM et al. Adverse events associated with testosterone administration. *N Engl J Med* 363(2): 109-122, 2010.
70. Lawrence IG, Price DE, Howlett TA, Harris KP, Feehally J, Walls J. Correcting impotence in the male dialysis patient: experience with testosterone replacement and vacuum tumescence therapy. *Am J Kidney Dis*. 1998;31:313-319