Modulo:
Disfunzioni Sessuali Maschili

Capitolo:
Ipogonadismo

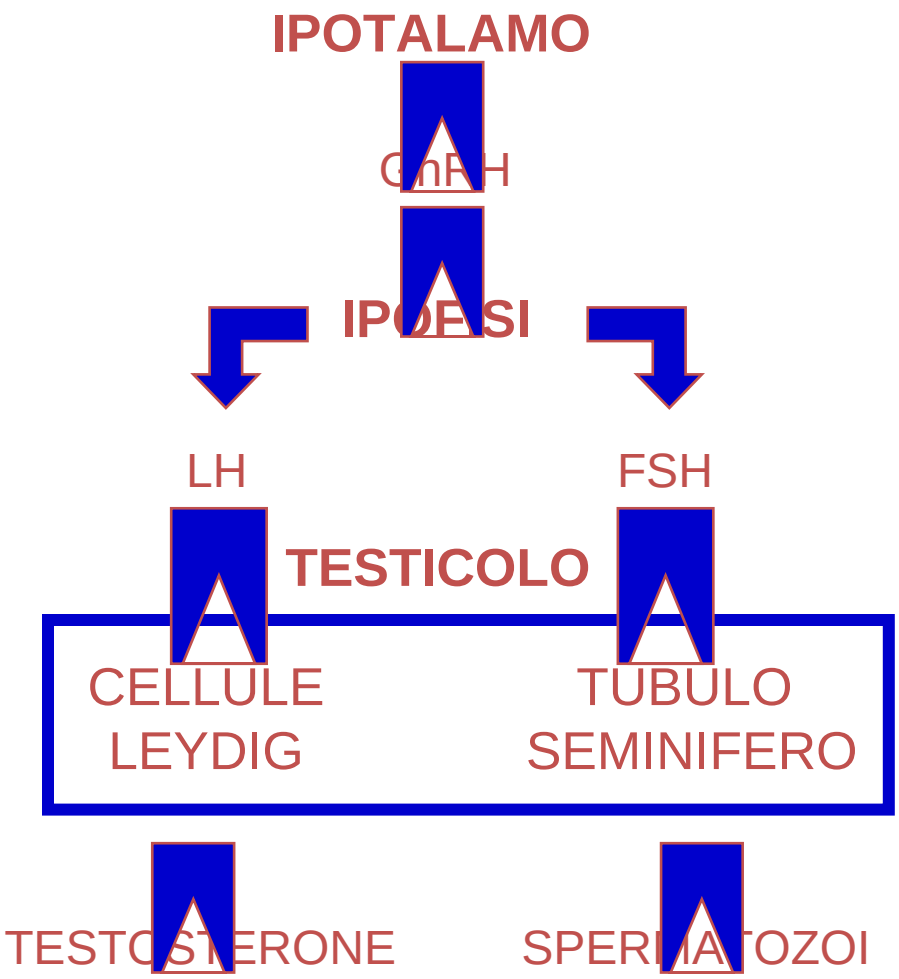
Indice

- Definizione
- Metabolismo
- Classificazione
- Ipogonadismo primario
- Ipogonadismo secondario
- Late Onset Hypogonadism (LOH)
  - Pevalenza
  - Cause
  - Diagnosi
  - Quadro clinico
  - Terapia
  - Monitoraggio
  - Nota 36

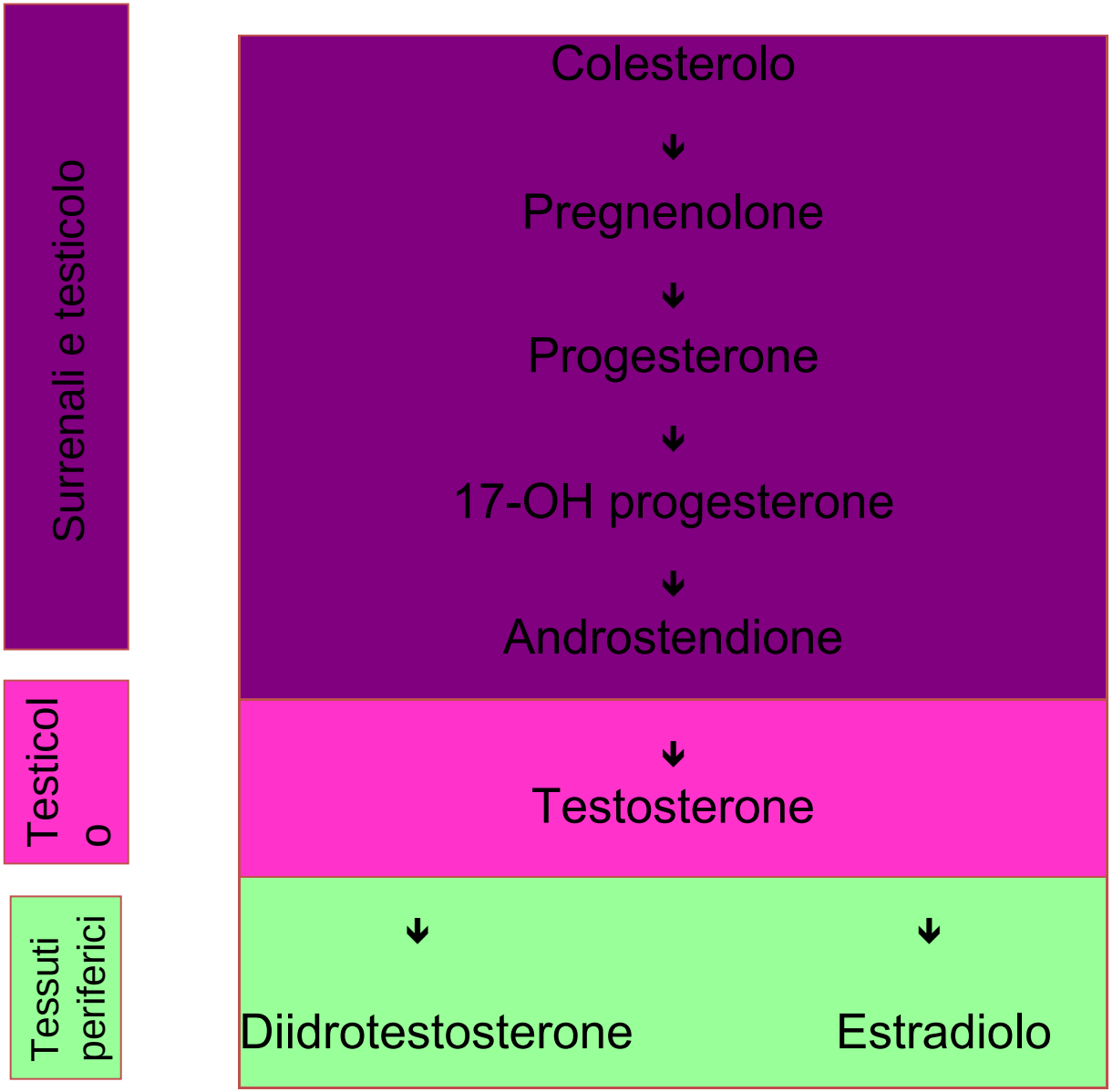
Definizione

Per **ipogonadismo** maschile si intende una condizione clinica caratterizzata da una riduzione, più o meno marcata, dei caratteri sessuali secondari conseguente ad una ridotta secrezione di testosterone, oppure ad una insensibilità periferica alla sua azione.

Questa condizione si può verificare con una disfunzione a carico della componente endocrina (testosterone ridotto) o esocrina (deficit della spermatogenesi).

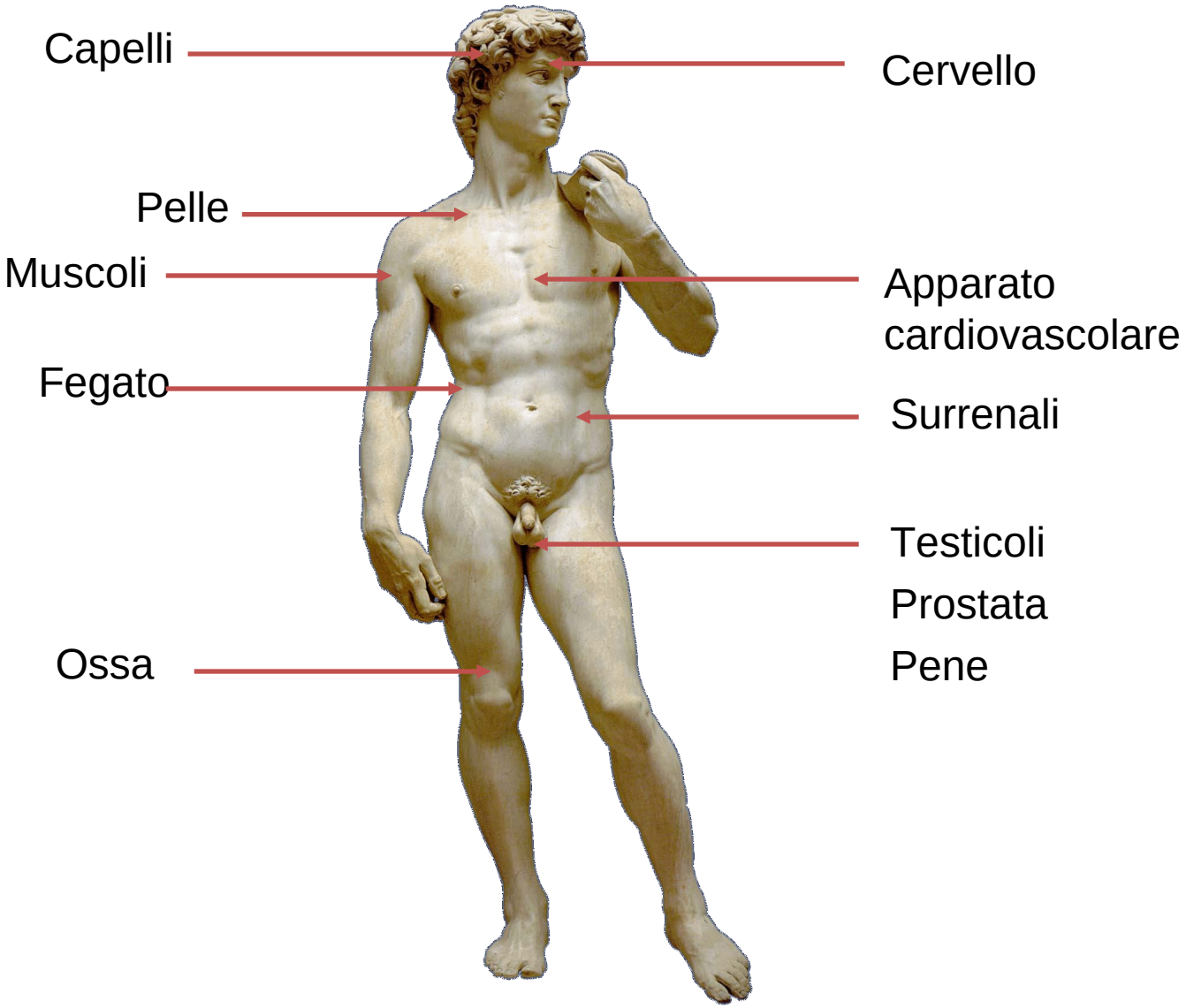


Definizione



Testosterone: organi bersaglio

SIA
Società Italiana di Andrologia
Commissione Certificazione

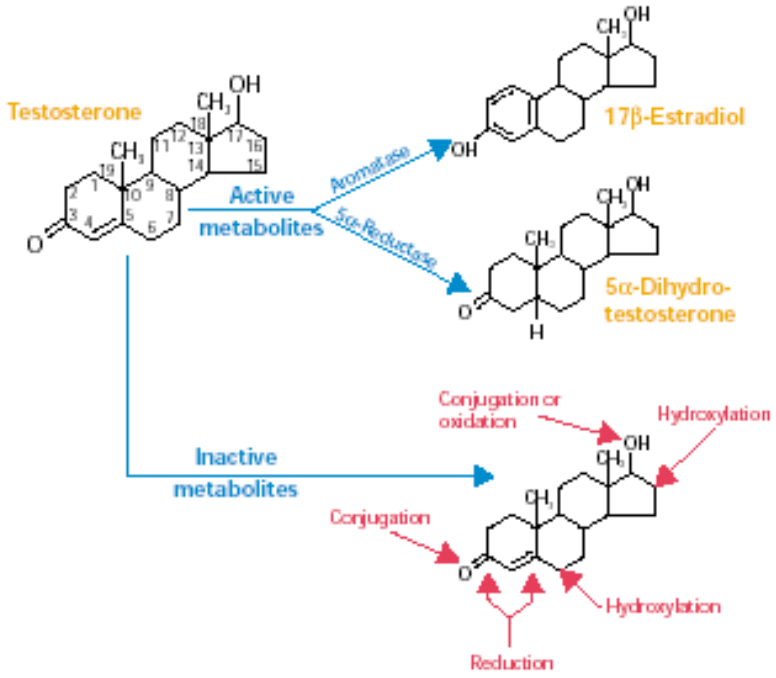


Metabolismo del T

DHT E **T** = stesso recettore per gli androgeni (DHT affinità 6-10 volte >)

T e **DHT** necessari e complementari per normale sviluppo sessuale e virilizzazione durante la pubertà

Lo spettro di azione del **T** comprende effetti indirettamente indotti dalla sua conversione in **DHT** e **estradiolo**



Percorsi del Testosterone

SIA
Società Italiana di Andrologia
Commissione Certificazione

TESTOSTERONE

5-7 mg/die prodotti nel maschio

5-! reduttasi (5-10%)

Via diretta

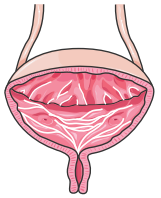
Aromatasi (0.1%)

DHT

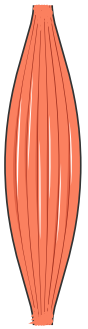
testosterone

estradiolo

Prostata
Genitali esterni
Pelle e capelli

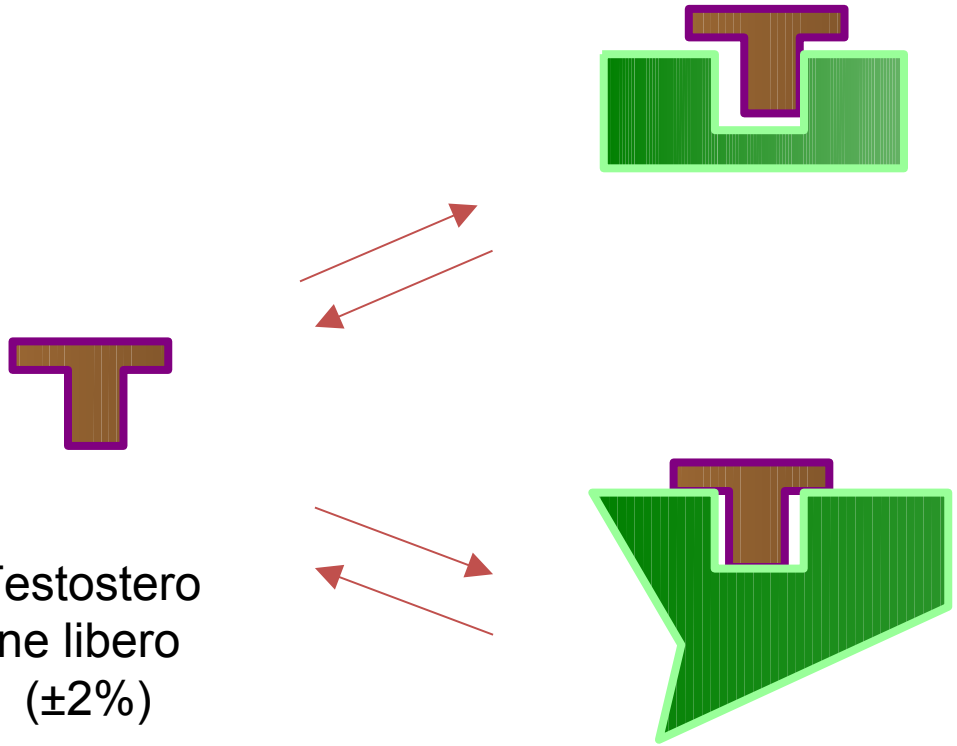


Muscolo
Midollo osseo
Osso
Cervello



Cervello
Osso
Metabolismo adipe

Legame con le proteine



Testosterone legato all'albumina (±38%)

Testostero ne libero (±2%)

Testosterone legato alla SHBG (±60%)

98% del T legato a proteine di trasporto
2% forma libera e biologicamente attiva
40% legato all'albumina (legame debole)
58% legato a SHBG con elevata affinità con T vs E2 (legame forte)
T = feedback negativo sulla produzione di SHBG
SHBG sistemica di produzione epatica (e tissutale locale)

Sex Hormon Binding Globulin (SHBG)

- Aumento

  - Farmaci:
    - antiepilettici,
    - estrogeni,
    - ormoni tiroidei
  - Ipertiroidismo
  - Malattie epatiche
  - Età

- Diminuzione

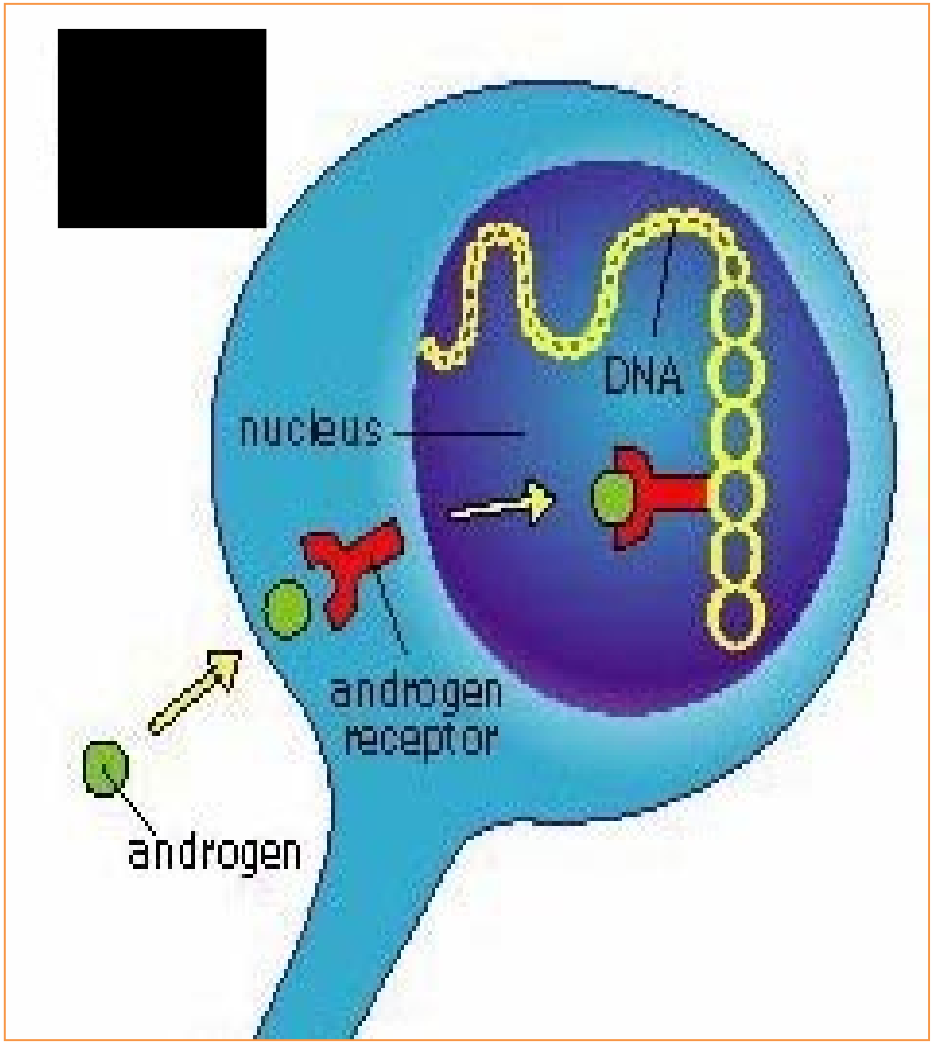
  - Obesità
  - Insulino-resistenza
  - Ipotiroidismo
  - acromegalia

TESTOSTERONE BIODISPONIBILE:
(FRAZIONE LIBERA + FRAZIONE LEGATA A ALBUMNA)

= **40-50%** DEL TOTALE

Recettore per gli androgeni

- Recettore a struttura modulare, responsabile delle complesse modificazioni che consentono l'attivazione del recettore e l'induzione della sintesi delle proteine androgeno-dipendenti
- Si ritiene che il recettore degli androgeni in forma inattiva sia localizzato nel citoplasma cellulare
- Quando il testosterone si lega, il recettore si modifica e passa nella parte nucleare, dove si lega al DNA



Misurazione dello stato androgenico

- Il T totale è il dosaggio più usato
- Il test va effettuato al mattino, tra le 8 e le 10
- Ttot = predittore di ipogonadismo
- Nei casi borderline il T libero calcolato (*www.issam.ch/freetesto.htm)*,
- il T libero misurato e il T biodisponibile sono predittori affidabili

Normale

3.2 ng/mL (11 nmol/L)

Ipogonadismo borderline

2 ng/mL (7 nmol/L)

Ipogonadismo conclamato

Classificazione

PER SEDE:

- Ipogonadismo Primario (ipergonadotropo) o testicolare
- Ipogonadismo Secondario (ipogonadotropo) o ipotalamo ipofisario
- Ipogonadismo da resistenza ormonale

PER EPOCA DI INSORGENZA:

- VEOH =insorgenza molto precoce (fetale)
- EOH = insorgenza precoce (adolescenziale)
- LOH = insorgenza tardiva (adulto/anziano)

Classificazione

VEOH: (Very Early Onset Hypogonadism)

- Compare in età fetale
- Maschi con normale cariotipo 46XY
- Mutazioni del recettore per gli androgeni o per deficit di uno egli enzimi coinvolti nella sintesi del testosterone
- Alla nascita genitali esterni ambigui o completamente femminili
- Alla pubertà amenorrea

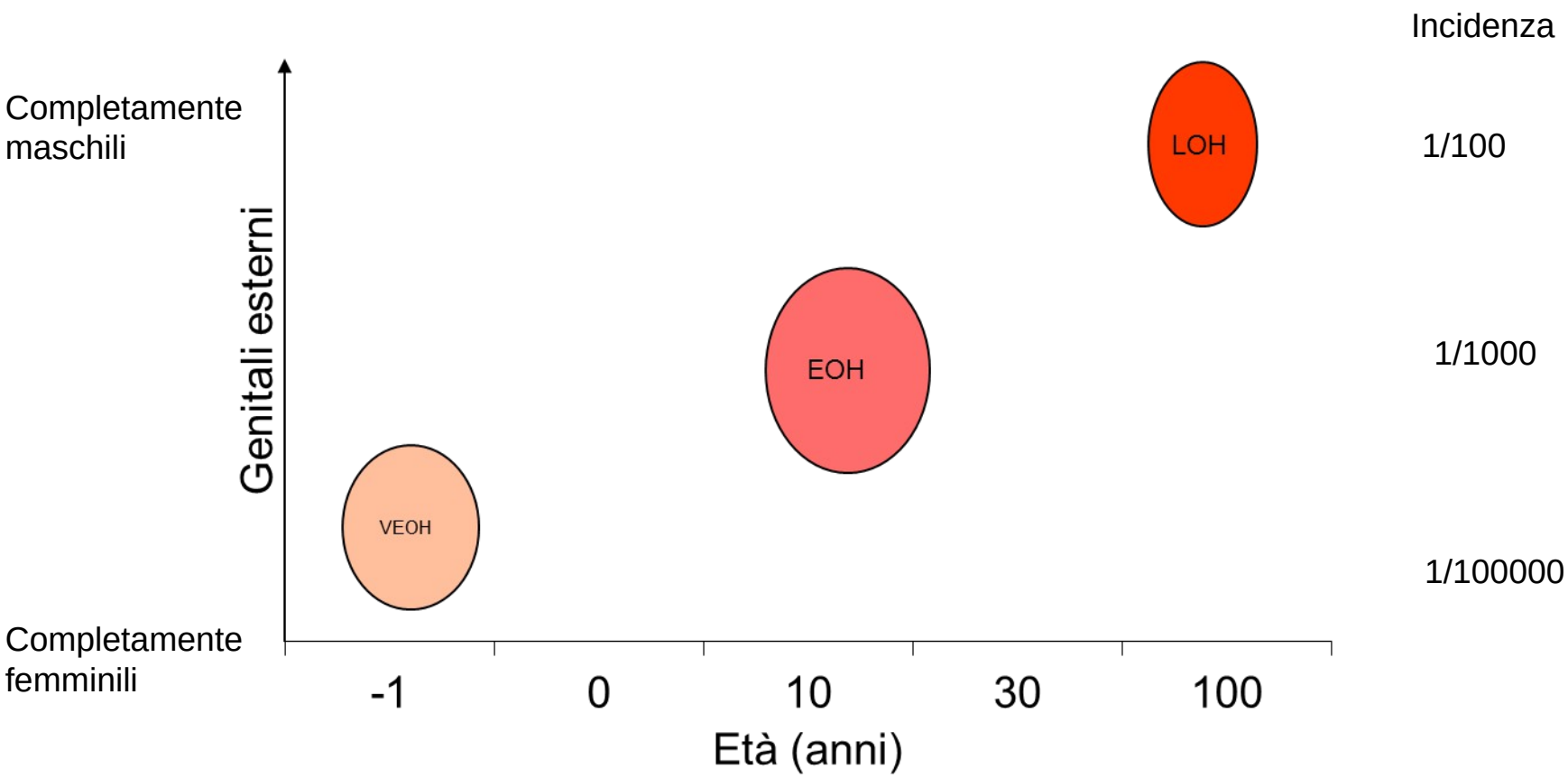
EOH: (Early Onset Hypogonadism)

- Compare nell'infanzia per conseguenza di danni ipofisari o per cause genetiche
- I genitali possono presentare deficit di completa virilizzazione e vi è ritardo puberale

LOH: (Late Onset Hypogonadism)

- Sindrome clinica e biochimica associata all'invecchiamento e caratterizzata da ridotti livelli di testosterone.
- Può determinare un peggioramento della qualità della vita e influenzare la funzione di molti organi.
- Numerose comorbidità (diabete, sindrome metabolica, IRC, cirrosi epatica) possono influenzare la produzione di testosterone.

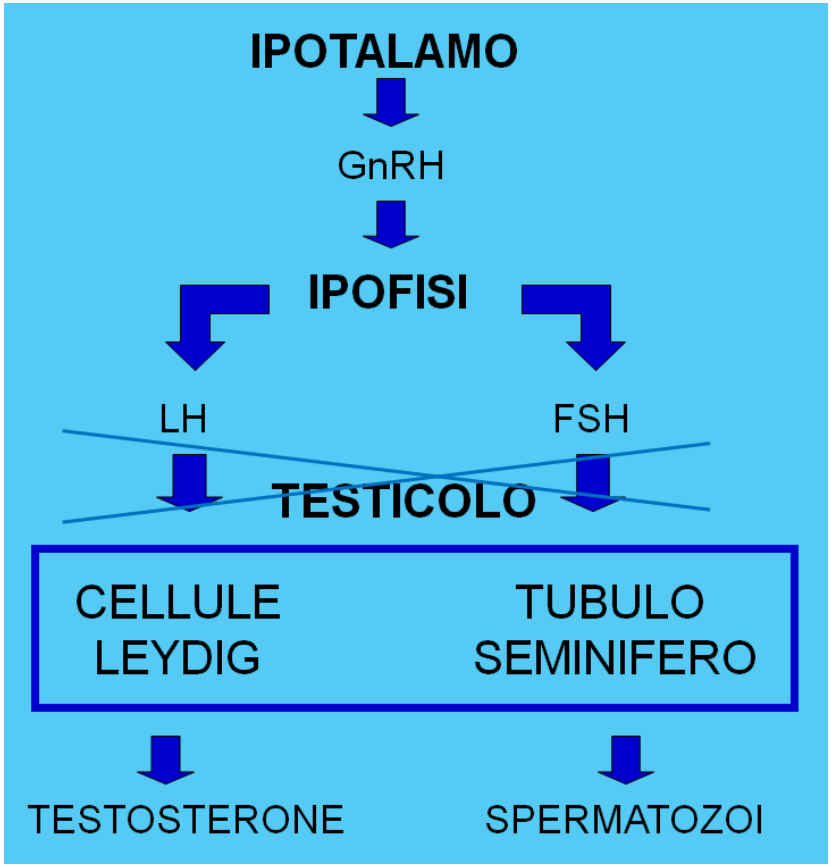
Ipogonadismo



Ipogonadismo Primitivo

L'ipogonadismo primitivo (o ipergonadotropo) è dovuto una ridotta secrezione di testosterone da parte di un testicolo che non si sviluppa normalmente nella vita fetale, o danneggiato da malattie intercorrenti, traumi o iatrogenicità.

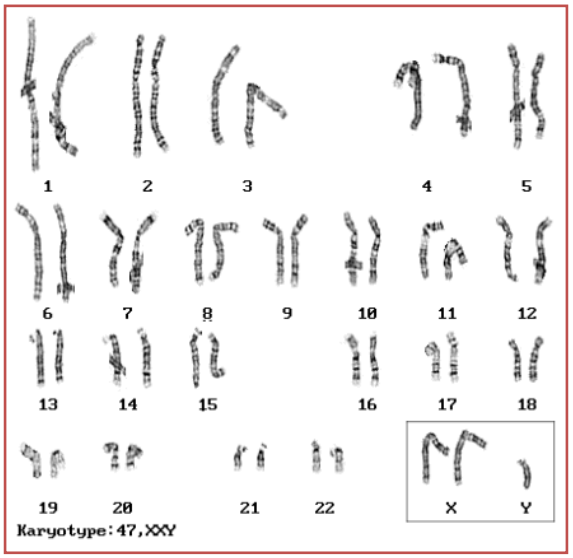
- Su base genetica
- Da danno funzionale
- Su base enzimatica
- Da danno infettivo



Ipogonadismo primitivo

Su base genetica:

- Sindrome di Klinefelter
- Distrofia miotonica
- Sindrome XYY



Da danno funzionale :

- Castrazione (chirurgica, traumatica)
- Sostanze tossiche (farmaci, agenti chimici)
- Radiazioni ionizzanti

Su base enzimatica :

- Deficit di 17-! idrossilasi
- Deficit di C17 C20 desmolasi
- Deficit di 17-ß-OH steroido-deidrogenasi

Su base infettiva :

- Orchite parotitica
- Altre orchiti

Ipogonadismo primitivo

SIA
Società Italiana di Andrologia
Commissione Certificazione

Ipogonadismo da Resistenza Ormonale

La resistenza agli androgeni può essere dovuta alla mancanza completa dei recettori per gli androgeni, ad una riduzione del loro numero, oppure a difetti della funzionalità recettoriale o post-recettoriale.

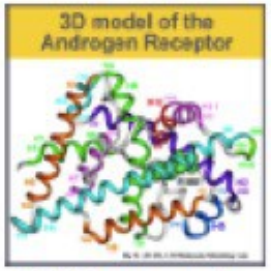
IPERGONADOTROPO PRIMITIVO

FSH e LH ↑
T ↓

IPOGONADOTROPO SECONDARIO

FSH LH e T ↓

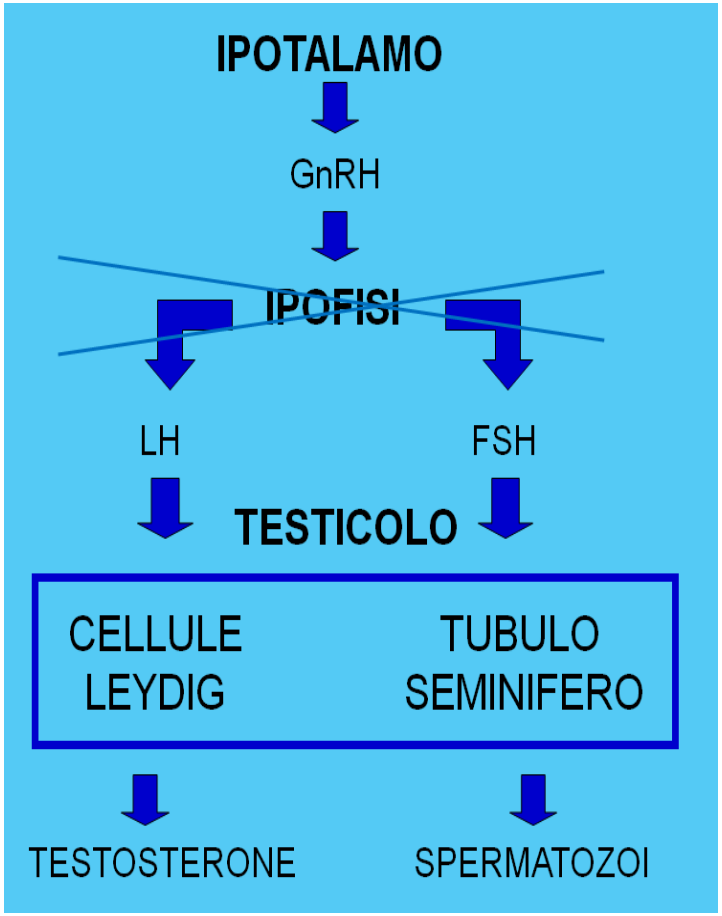
DA RESISTENZA AGLI ANDROGENI



FSH normale,
T ↑ o normale
LH ↑

Ipogonadismo secondario

L'ipogonadismo secondario (o ipogonadotropo) è dovuto ad una insufficiente stimolazione da parte delle gonadotropine ipofisarie (FSH ed LH) sul testicolo, nella maggior parte dei casi collegata ad una ridotta secrezione delle stesse.



Ipogonadismo secondario

1. Deficit isolato di gonadotropina
2. Secondario a iperprolattinemia
3. Ipopituitarismo
4. Patologie acute o croniche (malattie epatiche o renali, emocromatosi)

Iperprolattinemia :

- Neoplasie ipofisarie
- Iatrogena

Deficit isolato di gonadotropina:

- Cariotipo normale
- Altri parametri endocrini normali
- FSH ed LH molto bassi
- Nessun tumore in sede ipofisaria o ipotalamica

Deficit isolato di gonadotropina:

- Sindrome di Kallmann
- Sindrome dell'eunuco fertile
- Sindrome di Prader-Labhart-Willi
- Sindrome di Laurence-Moon-Biedl

Ipopituitarismo :

- Idiopatico
- Secondario a neoplasie ipofisarie (craniofaringioma, adenomi)
- Altre cause (TBC, ipofisite, istiocitosi X)

Ipogonadismo secondario

SIA
Società Italiana di Andrologia
Commissione Certificazione

Prevalenza in Italia

160.000 uomini (0.58%) con ipogonadismo primitivo o secondario
4-5 milioni (14-18%) stimati avere L.O.H.
E’ stimato che la popolazione maschile sopra i 70 anni aumenterà del 43% nel 2038

Ipogonadismo tardivo: LOH

Sindrome clinica e biochimica associata all'invecchiamento e caratterizzata da ridotti livelli di testosterone.

- Può determinare un peggioramento della qualità della vita e influenzare la funzione di molti organi.
- Numerose comorbidità (diabete, sindrome metabolica, IRC, cirrosi epatica) possono influenzare la produzione di testosterone.

Livello di Testosterone totale < 12 nmol/l
Associato a sintomi

Ipogonadismo tardivo: LOH

Prevalenza ?
In una popolazione di uomini anziani un basso livello di T totale è frequente e ha una prevalenza del **30**% in uomini di età oltre i **60** anni.

Il LOH è di gran lunga la più comune forma di ipogonadismo maschile:anche le stime più prudeni riconoscono una prevalenza di 1-2:100 maschi adulti.

Harman SM, et al
Baltimore Longitudinal Study of Aging.
J Clin Endocrinol Metab 2001
G Corona ESSM 2012

Dopo i 40 anni:

- il testosterone cala dell'1% all'anno
- Aumentano i livelli di SHBG
- Viene perso il ritmo circadiano di secrezione
- Diminuiscono i recettori androgenici in alcuni tessuti

LOH: cause

Ipotesi testicolare:

- Riduzione quantitativa cellule di Leydig
- Ridotta perfusione ematica testicolare
- Alterazione della via delta-5 della steroidogenesi
- Ridotta risposta allo stimolo con HCG
- Normale risposta di LH allo stimolo con GnRH

Ipotesi ipotalamo-ipofisaria:

- Aumento modesto dei tassi di LH
- Scomparsa del ritmo nictemerale del testosterone
- Modificazione delle oscillazioni pulsatili di LH
- Diminuzione quantitativa dei neuroni a GnRH

Attualmente si ritiene che entrambe le cause (testicolare ed ipofisaria), in modo congiunto, siano responsabili dell'insorgenza della LOH

LOH: diagnosi

Iter diagnostico **solo** in uomini con: **Sintomi + bassi livelli di T**

Sintomi

Motivi più frequenti di consultazione medica in LOH:

- DE
- Calo della libido
- Riduzione del volume dell'eiaculato
- Calo del tono dell'umore

Per la diagnosi necessario però valutare i sintomi validati !!!

Bassi livelli di T (solo Testosterone Totale)

Prelievo mattutino, 2 rilevazioni in 2 occasioni diverse

- **LOH VERO**::TT < **8** nmol/L (**231** ng/DL)
- **NON LOH:** (NON TERAPIA SOSTITUTIVA): TT > **12** NMOL/L (**346**ng/DL)
- **ZONA GRIGIA** (LA TRT Può ESSERE CONSIDERATA): SE SINTOMI + TT COMPRESO TRA **8** E **12** NMOL/L

LOH: diagnosi clinica

SIA
Società Italiana di Andrologia
Commissione Certificazione

SINTOMI E SEGNI VALIDATI PER < TT E cFT

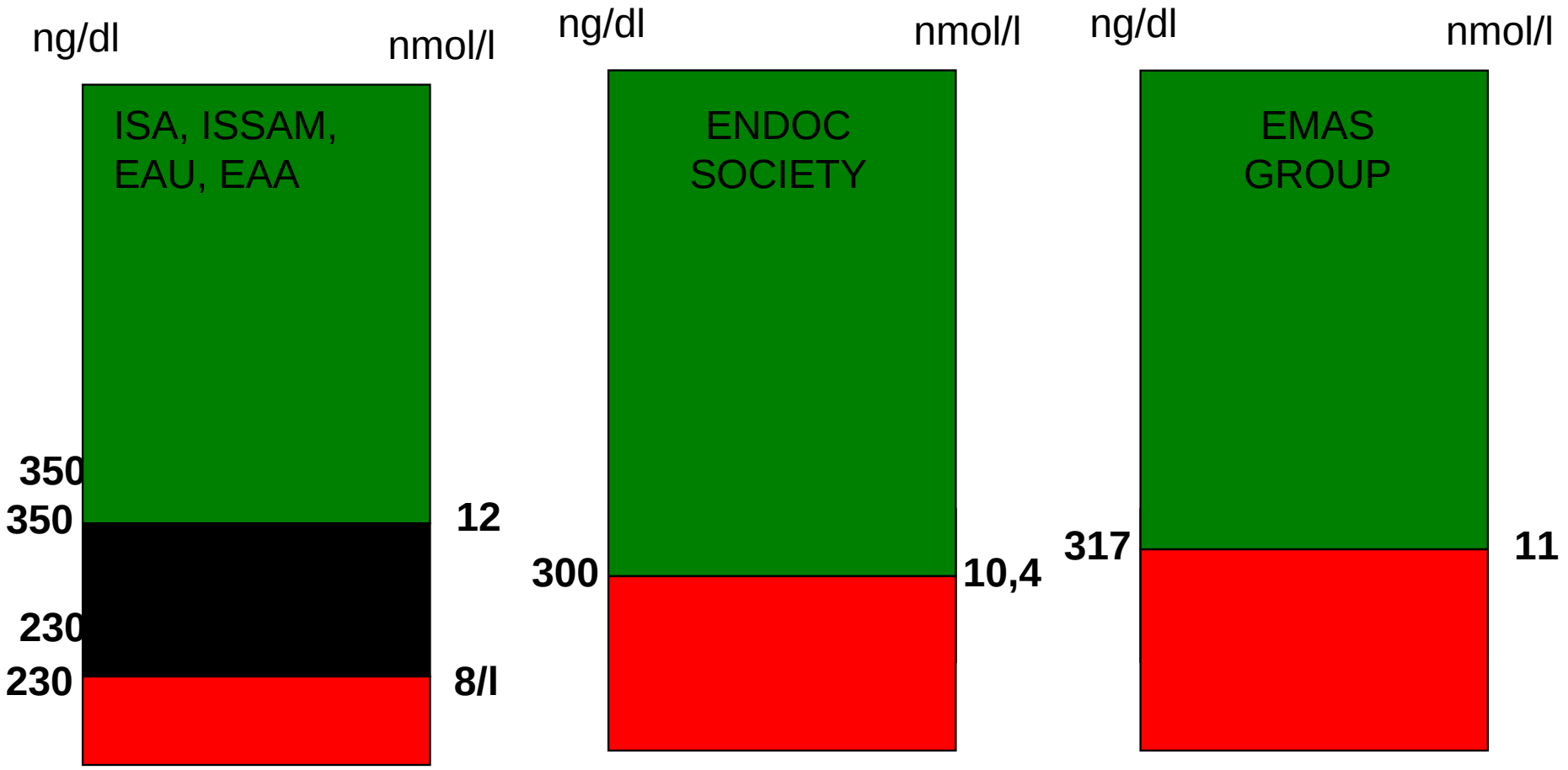
- < frequenza di erezioni mattutine spontanee
- < frequenza fantasie sessuali
- Disfunzione erettile
- < forza
- Affaticamento
- Tristezza (calo del tono d'umore)

ALTRI SINTOMI E SEGNI

- Ginecomastia
- < peluria (ascelle e pube) e barba
- Riduzione di volume testicolare
- Infertilità
- < statura, fratture, ospeoporosi
- Vampate
- < fiducia, iniziativa, motivazioni
- < memoria e concentrazione
- Disturbi del sonno, sonnolenza diurna
- Anemia (normocromica, normocitica)
- < massa e forza muscolare
- > Grasso viscerale e BMI

ESSM2012

LOH: diagnosi biochimica



LIVELLI PLASMATICI DI **TT**

Wang et Al, EJE 2008

The Endo Society Clinical Guidelines 2009

Wu et Al, NEJM 2010

LOH: diagnosi

La diagnosi dovrebbe essere basata sulla convergenza di **sintomi clinici** e **livelli ridotti di T**

- Quest'ultimo dovrebbe essere francamente basso come misurato nel sangue prelevato

al mattino (prima delle 10.00) e confermato in una seconda occasione.

- Sebbene il **TT** fornisca informazioni adeguate in molti casi, la valutazione del testosterone libero (**FT**) può essere utile in situazioni caratterizzate da cambiamenti sostanziali nei livelli di SHBG

Kaufman and Vermeulen, Endocr Rev 2005;26:833

Quindi dosaggio del FT **solo** in caso di variazioni dei livelli di **SHBG**.

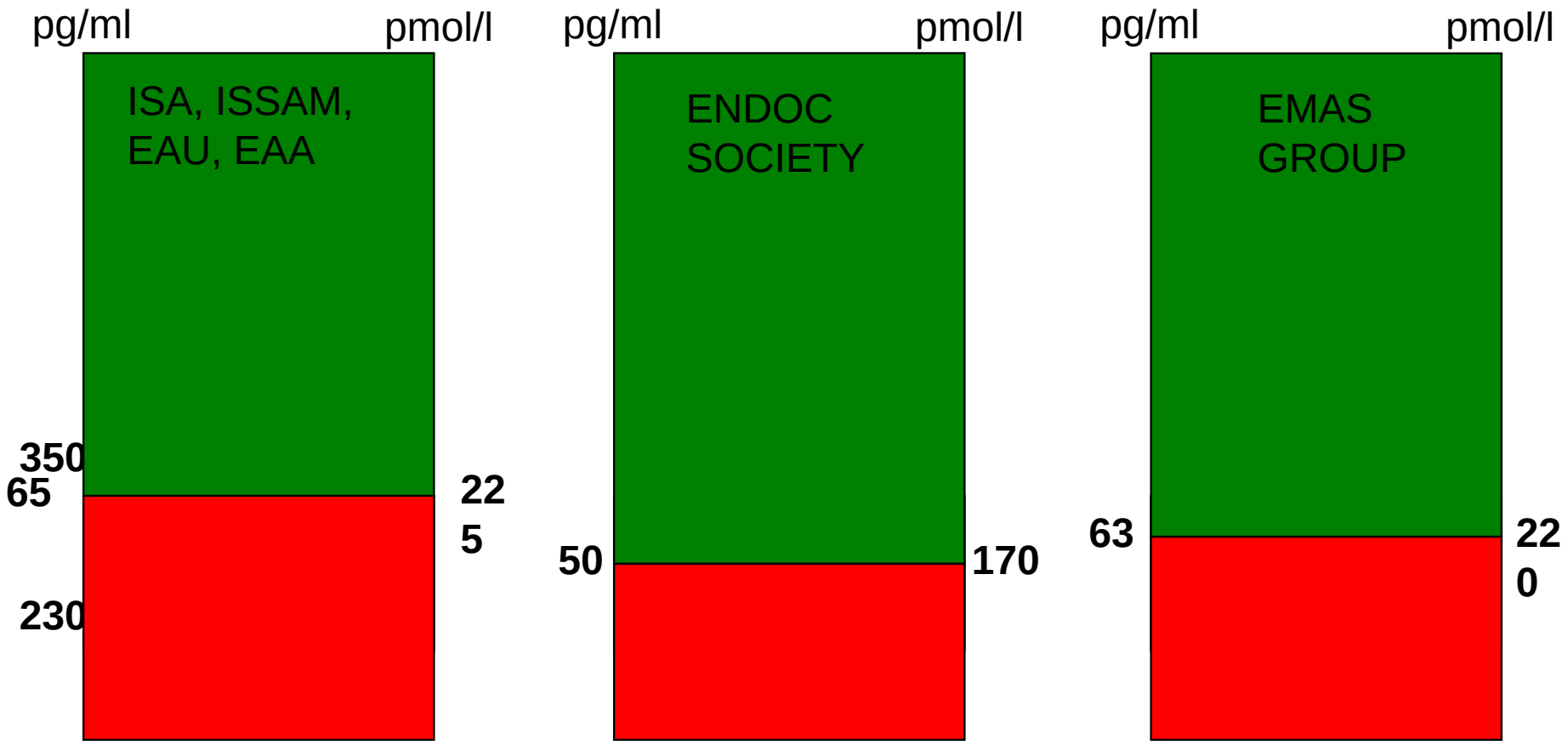
Aumento:

- Ipertiroidismo, cirrosi epatica, trattamento con estrogeni, tamoxifene, farmaci antiepilettici, epatiti, invecchiamento

Riduzione:

- trattamento con glucocorticoidi o GH, acromegalia, ipotiroidismo, sindr Cushing, iperinsulinemia, sindrome nefrosica, obesità

LOH: diagnosi biochimica



LIVELLI PLASMATICI DI **FREE T**

Wang et Al, EJE 2008

The Endo Society Clinical Guidelines 2009

Wu et Al, NEJM 2010

LOH: quadro clinico

DISFUNZIONI SESSUALI:

- Riduzione della libido
- Disfunzione dell'erezione e dell'ejaculazione
- Modificazioni dell'orgasmo

ALTERAZIONI FUNZIONI PSICHICHE:

- Nevrosi ansiose
- Sindromi depressive
- Disturbi del sonno
- Deficit mnemonico e di concentrazione

MODIFICAZIONI OBIETTIVE:

- Diminuzione della massa magra
- Aumento dell’adipe viscerale
- Perdita di elasticità cutanea
- Diradamento peluria sessuale
- Riduzione volume e/o consistenza dei testicoli
- Diminuita eritropoiesi
- Ridotta densità minerale scheletrica

LOH: iter diagnostico

Società Italiana di Andrologia
Commissione Certificazione

Step Diagnostici

1. **Anamnesi** con eventuale uso di questionari validati (AMS, ADAM, MMAS scale, ANDROTEST)
2. **Dosaggio** del T**T**

ALTRO (solo per approfondimento e in seconda istanza)

-Esame obiettivo

-Laboratorio

cFT, LH, FSH, PRL, TSH (PSA tot)

Ematologia, funzione epatica

Spermiogramma

- ESAMI STRUMENTALI
  - Ecografia gonadi
  - TAC, MOC etc

LOH: terapia

A) QUANDO

B) QUALI OBIETTIVI

C) COSA

D) RISULTATI

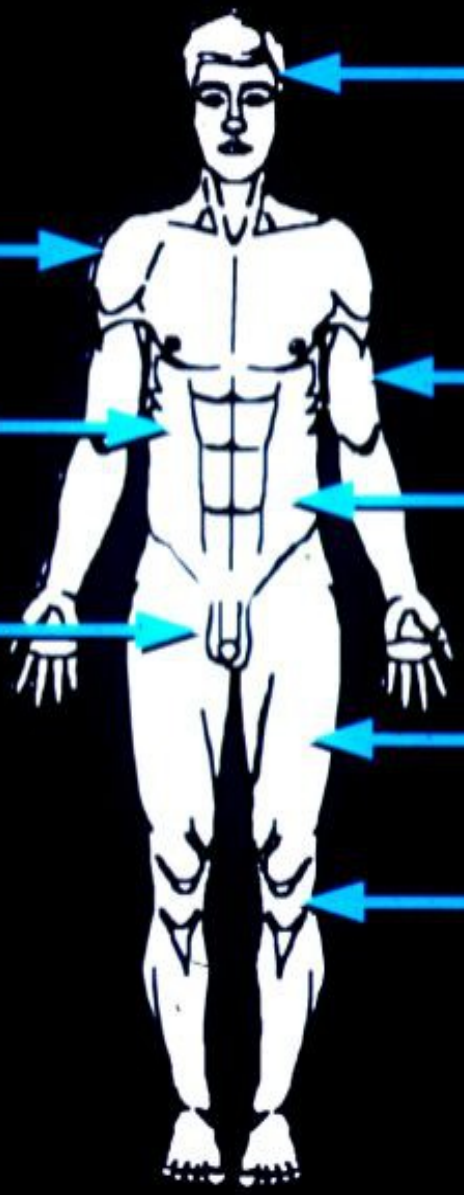
E) CONTROINDICAZIONI E EFFETTI INDESIDERATI

F) FOLLOW UP

G) INDICAZIONI E RACCOMANDAZIONI

Testosterone: Target Organs

SIA
Società Italiana di Andrologia
Commissione Certificazione



skin
hair growth, balding,
sebum production

liver
synthesis of serum proteins

male sexual organs
penile growth
spermatogenesis
prostate growth and function

brain
libido, aggression

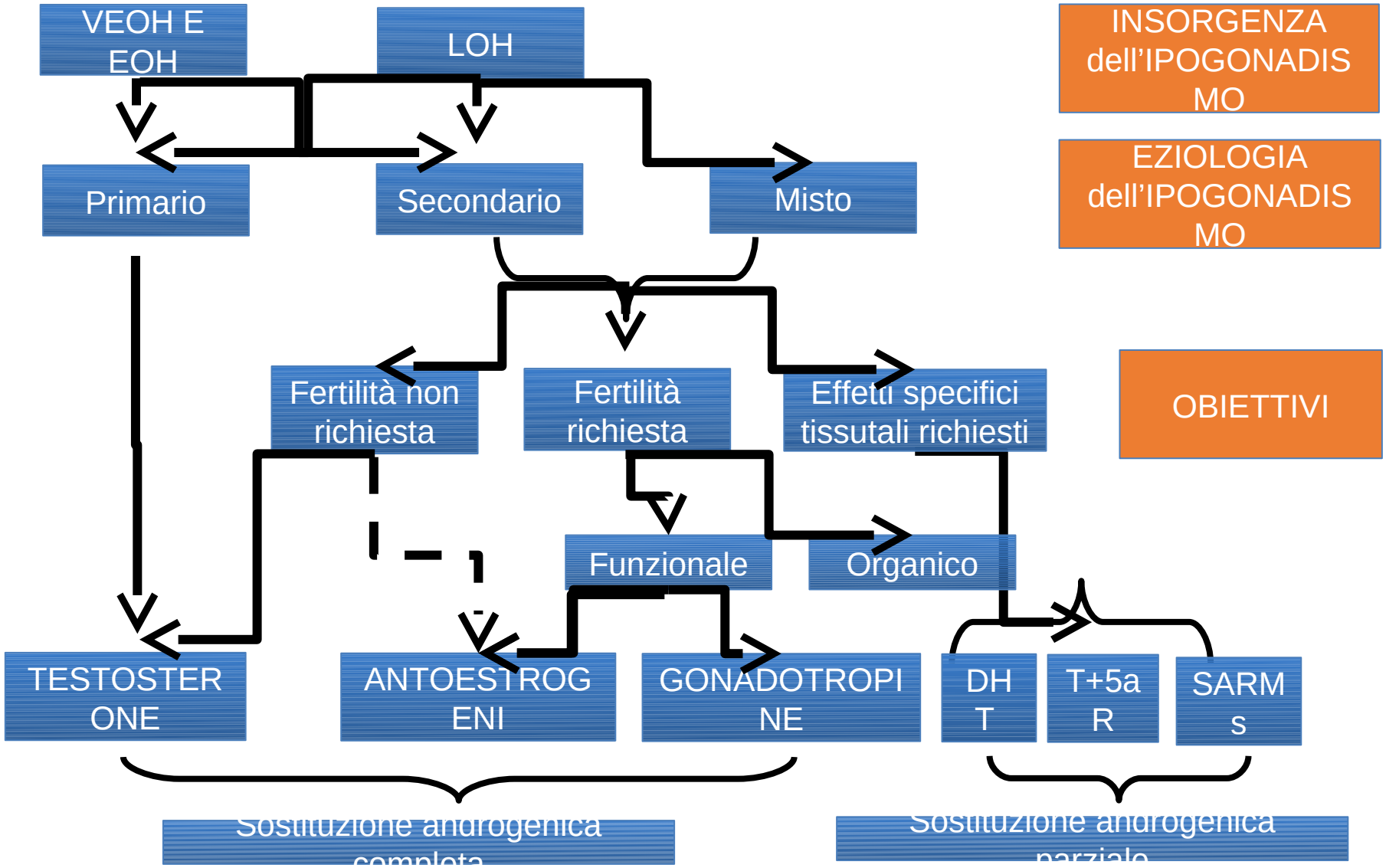
muscle
increase in strength
and volume

kidney
stimulation of
erythropoietin production

bone marrow
stimulation of stem cells

bone
accelerated linear growth
closure of epiphyses

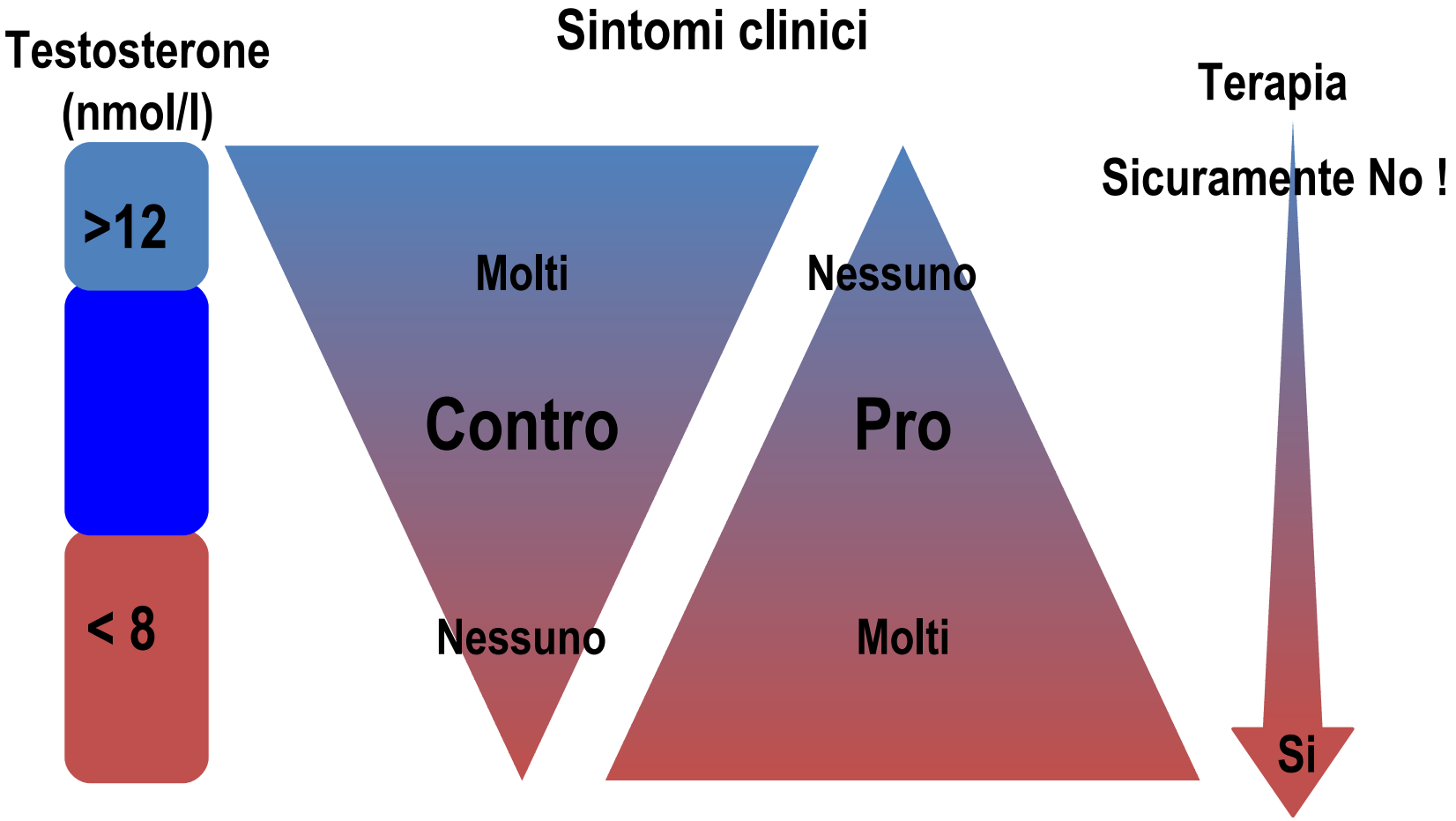
LOH: terapia


VEOH E EOH
LOH
Primario
Secondario
Misto
INSORGENZA dell'IPOGONADISMO
EZIOLOGIA dell'IPOGONADISMO
Fertilità non richiesta
Fertilità richiesta
Effetti specifici tissutali richiesti
OBIETTIVI
Funzionale
Organico
TESTOSTERONE
ANTOESTROGENI
GONADOTROPINE
DHT
T+5aR
SARMs
Sostituzione androgenica completa
Sostituzione androgenica parziale

LOH: terapia

SIA
Società Italiana di Andrologia
Commissione Certificazione

INDICAZIONI INDIVIDUALI



LOH: terapia sostitutiva

OBIETTIVI PRIMARI

a) Ripristinare parametri metabolici dello stato di eugonadismo

b) Aumentare la massa e forza muscolare

c) Mantenere la BMD e ridurre il rischio di fratture

d) Migliorare le funzioni cognitive e l'umore

e) Migliorare la funzione psicosessuale

f) Migliorare la qualità della vita

OBIETTIVI SECONDARI

a) Ridurre il tessuto adiposo (grasso viscerale)

a) Migliorare la sindrome metabolica
b) Alleviare i sintomi neurovegetativi (vampate – hot flash)
c) Mantenimento della villosità corporea e della barba
d) Miglioramento dell'aspetto della cute
e) Miglioramento dell'anemia

Lunenfeld B Lecture Int. Symposium of Andropause Society, Londo

LOH: terapia

SIA
Società Italiana di Andrologia
Commissione Certificazione

Preparati in uso corrente in Italia

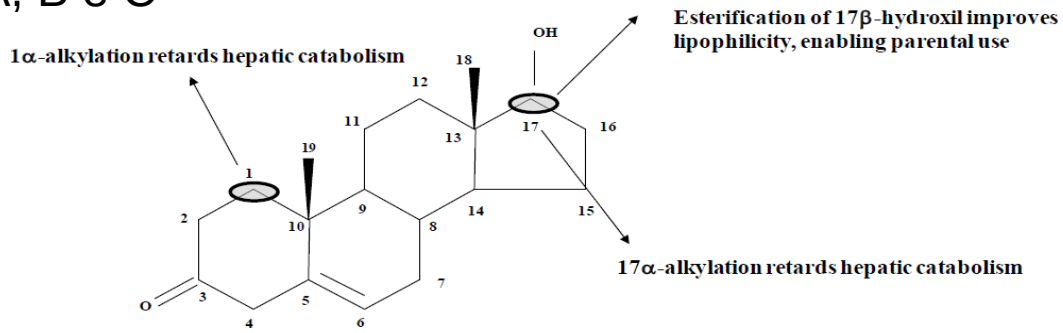
Preparato	Via	Az	Dose	Nome commerciale
T undecanoato	os	3-4h	3-4 x 40mg/die	Andriol
T enantato	i.m.	12gg	250mg/18-21gg	Testo Enant Testoviron dep Sustanon
T undecanoato	i.m.	90gg	1000mg/85-100gg	Nebid
T cerotti scr/non	t.d.	1gg	1 cerotto /die	Testopatch
T gel	t.d.	1gg	5-7.5 mg/die	Testogel Tostrex

LOH: terapia

Trattamenti disponibili per l'ipogonadismo maschile

Via orale

- Buon assorbimento del T tramite il circolo portale ma è rapidamente metabolizzato a livello epatico
- Solo in piccola parte raggiunge il circolo sistemico (condizione simile se il T viene iniettato per via parenterale)
- Modificazioni chimiche migliorano la biodisponibilità del T e la sua famacocinetica (ritardando l'assorbimento o riducendo il catabolismo epatico
- Tre tipi di modificazione
  - Esterificazione del gruppo17β-idrossile
  - Alcalinizzazione in posizione 7-α
  - Modificazioni degli anelli A, B e C



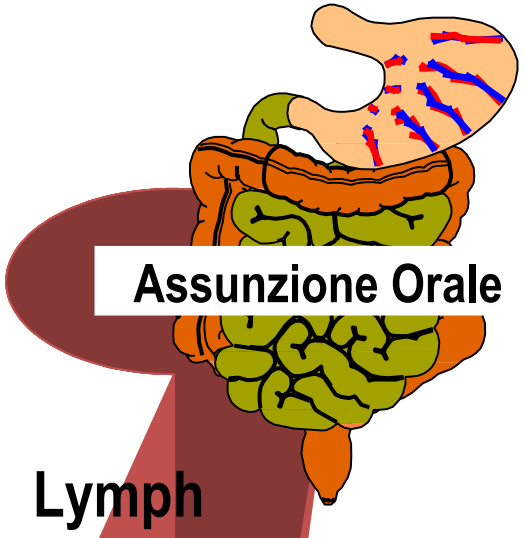
Biochemical structure of Testosterone

Adapted from Corona G et al.[23]

LOH: terapia

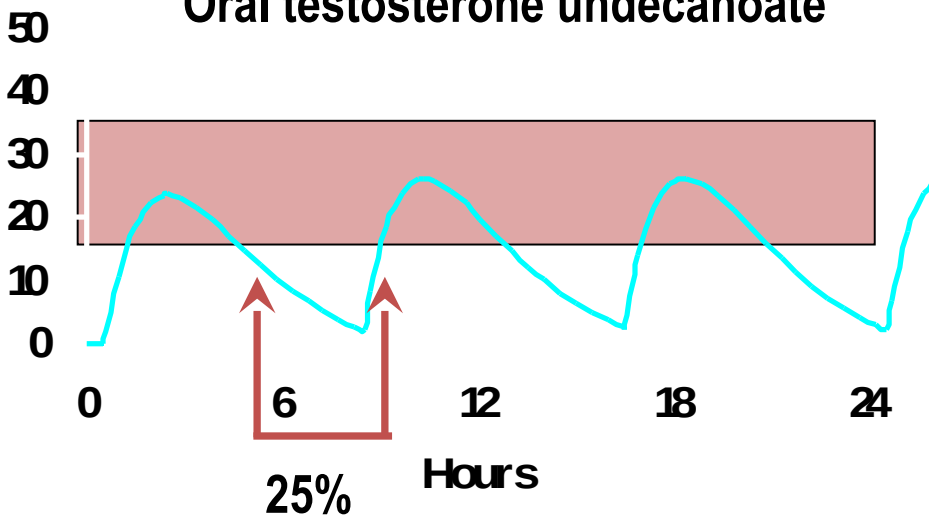
Preparazioni Orali

T-undecanoato (TU), bypassa l'assorbimento linfatico e consente l'immissione in circolo sistemico (dipende dal contenuto lipidico del pasto:
PATTERN IRREGOLARE DURANTE IL GIORNO



V. portae

Lymph



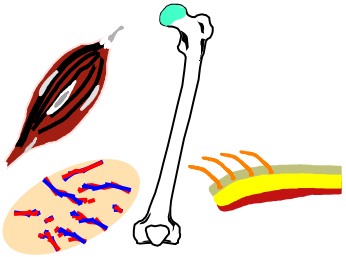
~~Organi target~~

Ossa

Muscoli

Pelle, peli

Testicoli, Cervello



- Assorbimento variabile
- Picchi sub normali
- Emivita: 2h (3x daily)
- Costoso

Schürmeyer *et al.*, *Acta Endocrinol* 1983;102:456

LOH: terapia

Trattamenti disponibili per l'ipogonadismo maschile

Preparati transdermici

Uso quotidiano

Livelli sierici di T costanti durante il trattamento

- **Transdermal T-patches**

Rilasciano T nel circolo sistemico mimando il ritmo circadiano

Frequenti reazioni allergiche cutanee (alta % di abbandono)

- **Transdermal T gel, 1 o 2%**

Gel idroalcolici rilascio continuo nelle 24 ore dopo singola applicazione

Assorbimento rapido nello strato corneo dove forma un reservoir

Da considerare la variabilità dell'assorbimento cutaneo

Eccellente profilo di tollerabilità

Normalizza i livelli di T in modo costante

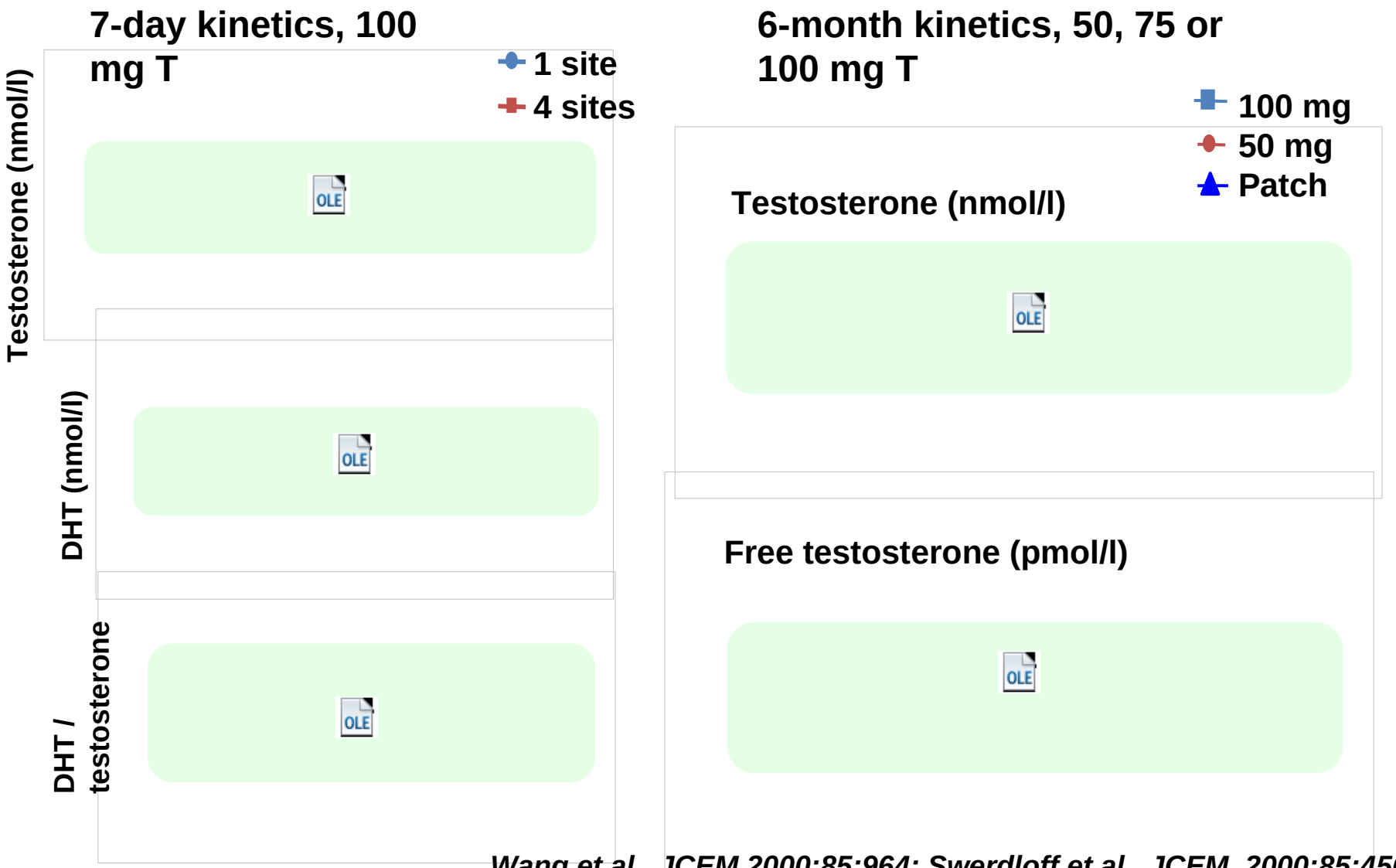
Steady state raggiunto tra i 2 e i 6 giorni

Meikle et al., JCEM 1996;81:1832

Parker & Armitage, Clin Endocrinol 1999;50:57

LOH: terapia

Testosterone Gel



Wang et al., JCEM 2000;85:964; Swerdloff et al., JCEM, 2000;85:4500

LOH: terapia

Preparazioni iniettabili

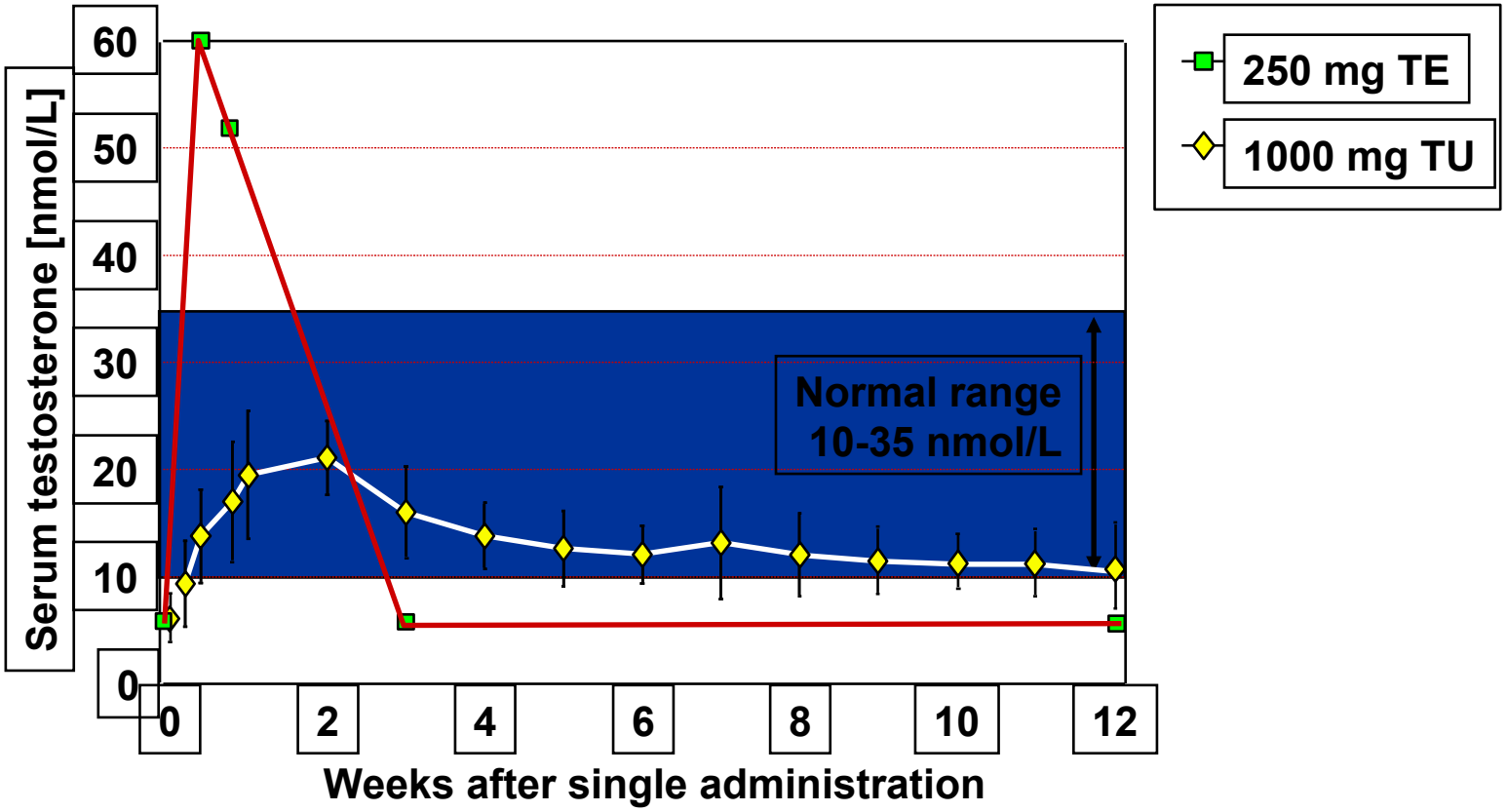
Esteri 17β-idrossilici in oily depot
Passaggio diretto dal muscolo al circolo sistemico

- T **propionato (Testovis)**
  - Formulazione short-term (50-100 mg ogni 2 - 3 gg)
- T **cipionato** e **enantato (Sustanon – Testoviron dep)**
  - Formulazione long term (250 mg ogni 3-4 settimane)
  - Livelli di T sovra fisiologici dopo 24 ore e successivo graduale declino dopo 2 settimane
  - Ampie fluttuazioni: senso di euforia iniziale e successivo ripristino dei sintomi da ipogonadismo
  - Effetti collaterali (policitemia, luts)
- T-**undecanoato (Nebid)**
  - Formulazione long term ++ (Ac grassi a catena di lunghezza media in posizione 17β)
  - Dose raccomandata: 1000 mg ogni 12 settimane, seguite da aggiustamenti.
  - Iniezione im lenta (reservoir)
  - Rilascio continuo di T in circolo con livelli costanti fisiologici

LOH: terapia

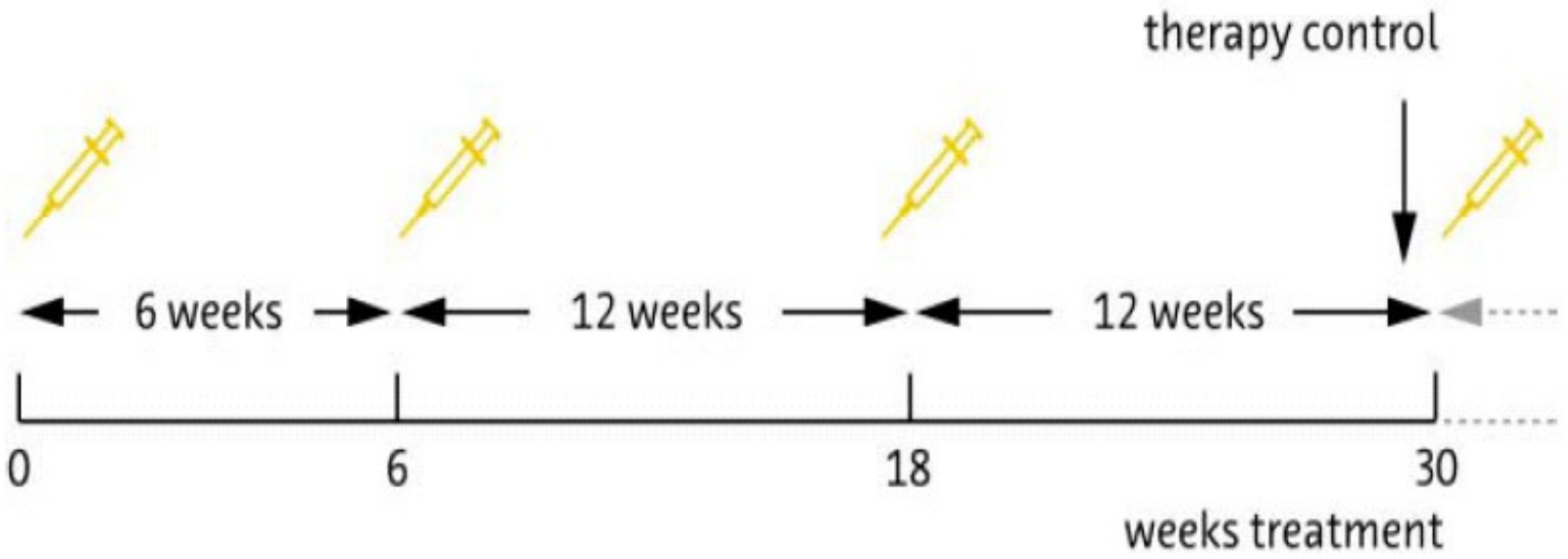
SIA
Società Italiana di Andrologia
Commissione Certificazione

Testosterone Enantato (TE) vs Testosterone Undecanoato (TU)



LOH: terapia

T undecanoato i.m. **Schema di terapia indicato**



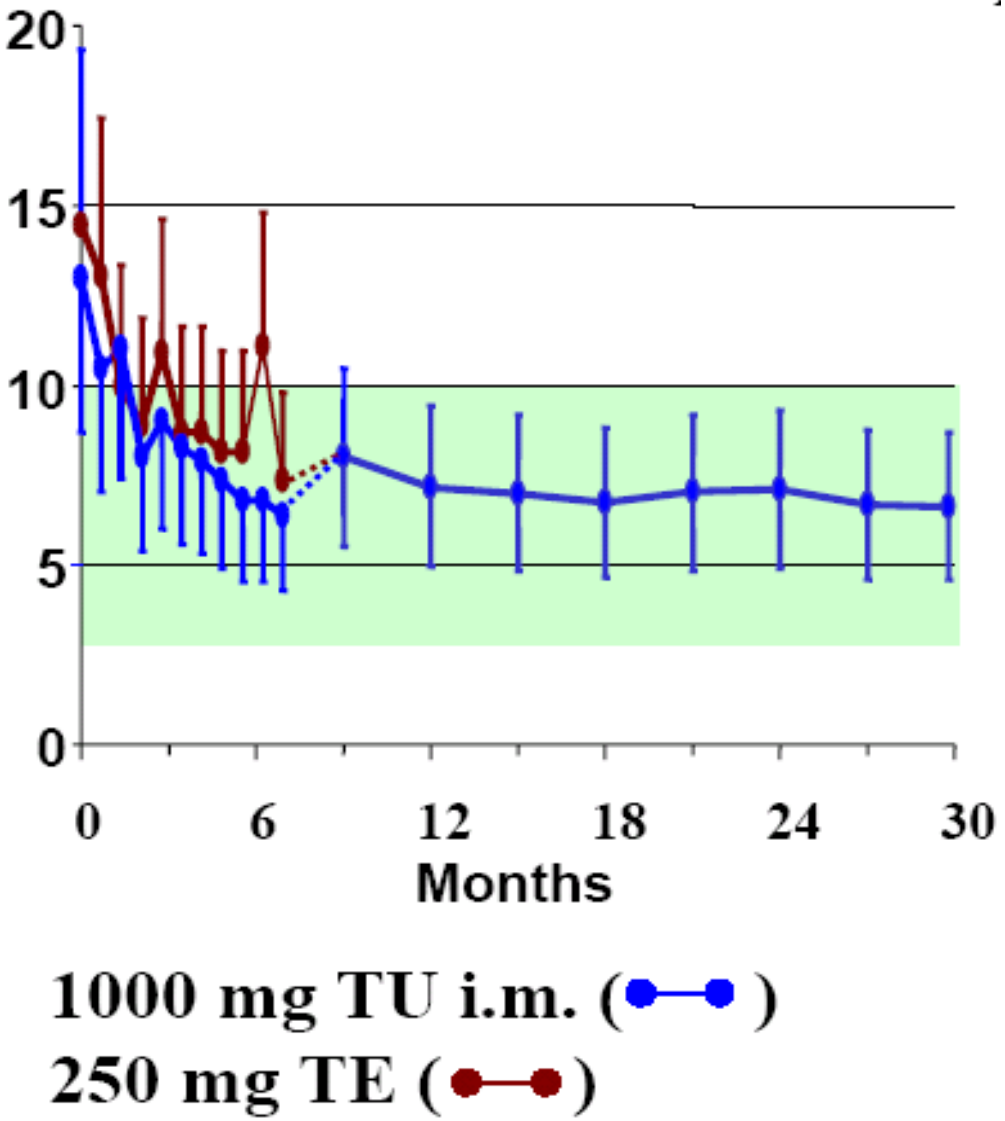
Shubert M et al. J. Clin. Endocrinol. Metabol., 2004

LOH: terapia

Nebid® a intervalli di 12 settimane

- T nel range normale
- Non picchi sierici sovrafisiologici
- + Stabilità emotiva Vs TE
- + umore e funzione sex
- normali parametri prostatici e ematologici
- Minore n. iniezioni vs TE

– 4-5 iniezioni per anno vs 17-26 per anno con TE



Schubert M et al. J. Clin. Endocrinol. Metabol., 2004

LOH: terapia - risultati

Funzione sessuale:

Risultati contrastanti da meta analisi di RCTs

- TRT migliora significativamente tutti gli aspetti della funzione sessuale in uomini di età media e avanzata con < T (T < 12 nmol/l, 346 ng/dl).
- Effetti della TRT sulla DE inversamente proporzionali al T basale
- Non effetti se livelli di T basali > 12 nmol/l

Isidori A et al 2011
Jain et al 2010
Boloña et al 2012

Combinazione di TRT e PDE5 inhibitors (PDE5-Is) può essere usata per migliorare gli effetti dei PDE5i in uomini ipogonadici

Tsertsvadzed et al., 2010

La TRT migliora significativamente le erezioni sia sex stimolate che spontanee e migliora diversi altri aspetti della risposta sessuale compresa la libido e la funzione orgasmica (solo in uomini con T ridotto)

Buvat et al J Sex Med 2013
Corona et al, J Sex Med 2014

LOH: terapia - risultati

Ossa

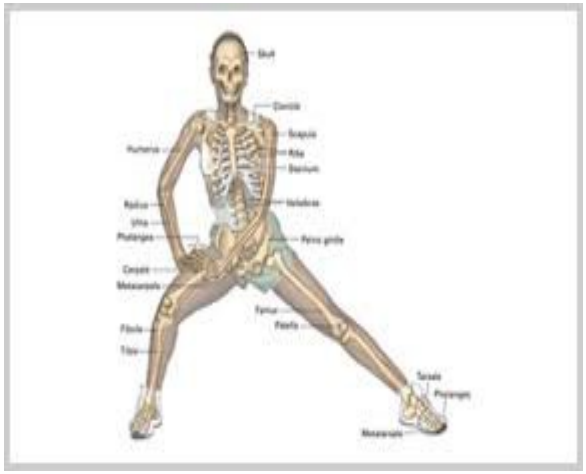
TRT vs placebo ?

- Riduzione del riassorbimento osseo miglioramento della densità minerale ossea.
- Buon effetto con tutti i preparati ma migliore con gli esteri del testosterone

Isidori et al Clin Endocrinol 2005
Tracz et al JCEM 2006

Effetto della TRT su rischio di frattura ossea ?
Dati di letteratura al momento insufficienti

Buvat et al J Sex Med 2013



LOH: terapia - risultati

Body Composition

Miglioramento di peso, BMI (meno significativa) e circonferenza vita in RCTs

Corona G et al Exp Op Ph 2014

Aumento massa magra in tutti gli ipogonadici (misura minore nei dismetabolici) giustifica un BMI poco ridotto

Metabolismo

Il T > l'attività delle LPL epatiche (miglioramento del profilo lipidico) < Livelli di colesterolo, di LDL e di HDL

Whitsel et al Am J Med 2001

< massa grassa

Isidori et al Clin Endocrinol 2(

La terapia con **statine** riduce significativamente i livelli d

Corona G et al J Sex Med 2010
Shooling CM et al BMC Med 2013

TRT in MetS e T2DM:

< Glicemia, HOMA index trigliceridi e circonferenza vita, HbA1c e massa grassa

* HDL colesterolo

Corona G Best Pract Res Clin Endocr Met, 2013

LOH: terapia - risultati

Malattie Cardiovascolari
TRT e mortalità CV ?

- Link tra < T e > rischio di mortalità globale e CV
  - ***Araujo AB et al JCEM 2011***
  - ***Jones Th TEM Endocrinol Metab 201***
  - Perché ?
    - Ipogonadismo marker di una malattia CV preesistente (e non fattore di rischio indipendente) ?
      - ***Corona G Andrology 2014***
    - Ipotesi che concorda con RCT che evidenzia come trattare con alte dosi di td T uomini ipogonadici = alta % di eventi avversi CV
      - ***Yin AY J Androl 2012***
  - 3 meta-analisi successive = non differenze significative T vs placebo per tutti gli eventi CV né x altri eventi eccetto > ematocrito > over 50% (++ gruppi T)

LOH: terapia - risultati

SIA
Società Italiana di Andrologia
Commissione Certificazione

Altre funzioni

Disfunzione endoteliale

- si manifesta clinicamente attraverso un incremento del tono vascolare
- è coinvolta nella patogenesi di IAS e aterosclerosi
- Un aumento della responsività arteriosa agli stimoli vasocostrittori è alla base di processi patologici quali l'insufficienza cardiaca e il rimodellamento vascolare in corso di ipertensione.

- i soggetti affetti CAD hanno T più basso vs uomini non affetti da patologia coronarica
- il 25% dei pazienti con malattia ischemica coronarica sono clinicamente ipogonadici
- T = numerosi effetti sulla reattività vascolare.
  - rapido effetto vasomotorio dopo somministrazione acuta di testosterone
  - meccanismo attivato attraverso segnali di trasduzione non genomici e non verrebbe pertanto mediato da recettori intracellulari né di membrana.

LOH: terapia - risultati

SIA
Società Italiana di Andrologia
Commissione Certificazione

Altre funzioni

Effetti antiaterogenici

- la conversione in estrogeni, attraverso l'aromatasi espressa nelle pareti dei vasi sanguigni attenua l'insorgenza di aterosclerosi precoce
- effetti anti aterosclerotici mediati, in parte dagli effetti immunomodulanti attraverso la riduzione della produzione di citochine pro-infiammatorie.
- ruolo del T nel ridurre l'ischemia miocardica in uomini con coronaropatia
- Effetto benefico nella modulazione del tono vascolare coronarico.

- Pertanto, sempre più studi stanno dimostrando come la somministrazione acuta e cronica di testosterone sia in grado di aumentare flussi coronarici e abbia un **effetto anti ischemico** in pazienti affetti da malattia ischemica coronarica.

LOH: terapia - risultati

Effetti cognitivi e sull'umore

Correlazione non chiare

RCT significativamente positive

Miller J Endocr Prat 2011
Stahlamn J Curr Med res Opin 2012

Non confermate da altri studi

Corona G Exp Opin Pharm 2014
Bolona ER Mayo Clin Proc 2007

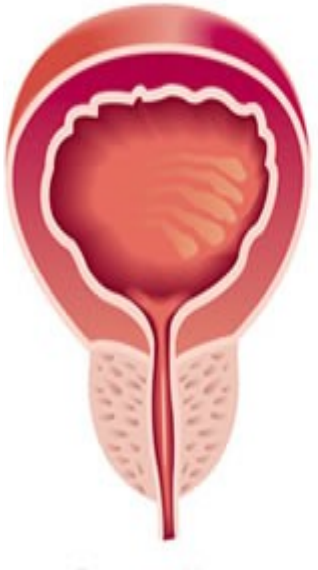
Meta-analysi di 7 RCT: effetto significativamente positivo della TRT vs placebo nella depressione

Zarrouf FA J Psychiatr Pract 2009

LOH: terapia - risultati

Prostata

I recettori androgeni della prostata sono saturati dagli androgeni circolanti e quindi sono insensibili a ulteriori incrementi del T (TRT nel medio ipogonadico)
Christiansen K 2004



- 2 meta-analisi mostrano assenza di associazione tra TRT e
  - incidenza del Ca prostatico
  - Necessità di biopsie
  - Incrementi significativi del PSA

- **UOMINI IN TRT DOVREBBERO** SEGUIRE LE STESSE RACCOMANDAZIONI DEGLI UOMINI NON IN TRT X CA PROSTATICO
- TRT in uomini post RP, radiotherapiabrachiterapia
- CONCLUSIONI:
  - Il numero di casi riportati è così basso e eterogeneo che in assenza di studi randomizzati e controllati la TRT x ipogonadismo post PC il dibattito rimane aperto.
  - LINEE GUIDA:

Limitare TRT agli ipogonadici sintomatici dopo trattamento del

LOH: terapia con T e Cancro prostatic

SIA
Società Italiana di Andrologia
Commissione Certificazione

Conclusioni

- Non esiste alcuna evidenza clinica di correlazione tra i livelli di T endogeno e lo sviluppo di un carcinoma prostatico

- Non esiste alcuna evidenza clinica di correlazione tra il trattamento con T esogeno e lo sviluppo di un carcinoma prostatico

- Anzi alcuni studi sperimentali e clinici indicherebbero una correlazione tra esposizione al T esogeno e cancri prostatici meno aggressivi

LOH: terapia - risultati

SIA
Società Italiana di Andrologia
Commissione Certificazione

Infertilità

Effetti negativi del T sul feed back ipotalamico e ipofisario
Riduzione (fino alla soppressione) della spermatogenesi

Eritropoiesi

- T importante regolatore della eritropoiesi, stimola la eritropietina mediante effetto diretto sul midollo osseo
Eritrocitosi = più frequente effetto avverso della TRT
-Meno frequente nelle terapie x via TD
- Necessario monitoraggio

Obstructive Sleep Apnea (OSA)

Segnalata cautela nella TRT per segnalazioni in letteratura (poco convincenti al momento) per aumento di frequenza in TRT

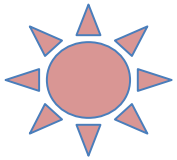
Cautela segnalata anche nelle linee guida

LOH: terapia - risultati

- LA TERAPIA CON T E’

BENEFICI?

Funzione sessuale



- Aumenta libido e soddisfazione sex
- Migliora l’erezione

Metabolismo

- < peso e massa grassa
- > massa magra
- Migliore compenso glucidico e lipidico

Umore

- Migliora stato depressivo

Ossa

- < riassorbimento osseo

RISCHI ?

- Rischio prostata
- Rischio ematologico
- Rischio cardiovascolare

Il T fa venire l’infarto ?

Il T fa venire il cancro ? della prostata

LOH: terapia - risultati

- IL T PROVOCA IL CANCRO DELLA PROSTATA ?

RISCHIO E PREGIUDIZIO

Soppressione T = regressione del Ca

Huggins C, et al Arch Surg 1941

Aumento del T = induzione del Ca ?

- Elevata frequenza del Ca in situ

  Sakr WA, et al J Urol 1993

- TRT converte Ca in situ in Ca clinico ?

  Curran MJ, et al Urology 1999

  Loughlin KR, et al J Urol 1997

MONITORAGGIO

- Il monitoraggio (PSA e DRE) consente una diagnosi precoce (e quindi cure precoci) della maggior parte dei Ca prostatici smascherati durante terapia

  - ***Krieg M, et al J Clin Endocrinol Metab 1993***
  - ***Slater S, et al Drugs Aging 2000***
  - ***Heikkila R, et al Cancer 1999***
  - ***Hsing AW. Epidemiol Rev 2001***
  - ***Roden EL et al, N Engl J Med 2004***

LOH: terapia con T e rischio CV

- TRT / rischio CV

Evidenze

Bassi livelli di T correlano con:

- rischio CV ma anche con eventi di CH
- Rischio aumentato di mortalità di per se

CVD causa più comune di morte nell'uomo

- **CHE FARE ???**

con età

Conclusioni

- Importante valutare x ipogonadismo in uomini con fattori di rischio CV e comorbidità x CV in ipogonadici
- TRT migliora molti dei co-fattori e quindi riduce il rischio CV
- Il TRT nell'ipogonadismo può ridurre gli eventi CV? (non sufficienti

- DILEMMA NON RISOLTO :
  - < T in CVD = conseguenza positiva dell'organismo che cerca di ridurre le energie non necessarie (fx riproduttiva) ai fini della sopravvivenza del singolo o fattore fisiopatologico nella stessa malattia ?
  - Nel primo caso TRT non necessaria (consigliabile)
  - Nel secondo caso : raccomandata

LOH: terapia – NOTA 36

SIA
Società Italiana di Andrologia
Commissione Certificazione

determinazione del 4 gennaio 2007.

La prescrizione a carico del SSN, su diagnosi e piano terapeutico di strutture specialistiche, secondo modalità adottate dalle Regioni e dalle Province autonome di Trento e Bolzano, è limitata alle seguenti condizioni:

- ipogonadismi maschili primitivi e secondari caratterizzati da ridotte concentrazioni di testosterone totale (< 12 nmoli/L o 350 ng/dL) in presenza di sintomi tipici (riduzione del desiderio e potenza sessuale, osteoporosi, riduzione forza muscolare, obesità viscerale, alterazioni del tono dell'umore).

Background

Per ipogonadismo maschile s'intende una condizione di non funzionamento della gonade, che determina l'insufficiente produzione di testosterone e di spermatozoi. L'ipogonadismo può essere congenito o acquisito (Lenzi et al., 2009). La più frequente causa di ipogonadismo congenito è la Sindrome di Klinefelter con una frequenza stimata di 1:500 (Lenzi et al., 2009). Un recente consenso fra le maggiori società andrologiche internazionali (ISA, ISSAM, EAU, EAA e ASA) indica che la sola determinazione di un carente testosterone (ipogonadismo biochimico con testosterone totale inferiore alle 12 nmoli/L o 350 ng/dL) non è sufficiente per porre la diagnosi, ma debbono essere presenti anche i sintomi specifici (Wang et al., 2008 citato in Lenzi et al. 2009). I sintomi di ipogonadismo comprendono una diminuita potenza e desiderio sessuale, n'osteoporosi, una diminuita forza muscolare, un'alterata distribuzione del grasso corporeo e alterazioni del tono dell'umore (Lenzi et al. 2009). In presenza di questi sintomi è giustificata la terapia sostitutiva con testosterone. Il paziente deve essere poi opportunamente seguito per verificare i risultati terapeutici e ottimizzare le dosi.
I preparati in commercio di testosterone, pur differendo sostanzialmente nella farmacocinetica e via di somministrazione, offrono una valida prospettiva terapeutica. La scelta deve essere basata sulle caratteristiche della patologia di base e sulle caratteristiche del paziente.

Bibliografia

Lenzi A, Balercia G, Bellastella A, Colao A, Fabbri A, Foresta C, Galdiero M, Gandini L, Krausz C, Lombardi G, Lombardo

LOH: terapia – AIFA 2106

SIA
Società Italiana di Andrologia
Commissione Certificazione

AIFA
Agenzia Italiana del Farmaco

Home

Rettifica degli specialisti prescrittori dei medicinali contenenti testosterone (16/02/2016)

Comunicazione AIFA

16/02/2016

Si comunica che la Determinazione AIFA n. 199 del 5 febbraio 2016, relativa alla rettifica degli specialisti prescrittori dei medicinali a base di testosterone precedentemente definiti con la determinazione AIFA n. 1327 del 16.10.2015 (pubblicata nella GU n. 259 del 06.11.2015), è stata inviata per la pubblicazione nella Gazzetta Ufficiale.

I medici specialisti che possono prescrivere i medicinali ANDRIOL, TESTOVIRON, SUSTANON, TESTOGEL, ANDROGEL, TESTIM, NEBID, TOSTREX, INTRINSA, TESTOPATCH, AXXERON, le cui ***indicazioni terapeutiche*** prevedono esclusivamente l'uso nell'uomo, sono i seguenti: **endocrinologo, urologo, andrologo.**

I medici specialisti che possono prescrivere i medicinali TESTOVIS e TESTO ENANT, le cui ***indicazioni terapeutiche*** prevedono l'uso anche nella donna, sono i seguenti: **endocrinologo, urologo, andrologo, ginecologo, oncologo.**

LOH: terapia - AIFA

Home

Rettifica degli specialisti prescrittori dei medicinali contenenti testosterone (16/02/2016)

Comunicazione AIFA

16/02/2016

Si comunica che la Determinazione AIFA n. 199 del 5 febbraio 2016, relativa alla rettifica degli specialisti prescrittori dei medicinali a base di testosterone precedentemente definiti con la determinazione AIFA n. 1327 del 16.10.2015 (pubblicata nella GU n. 259 del 06.11.2015), è stata inviata per la pubblicazione nella Gazzetta Ufficiale.

Nell'ottobre 2014, il Comitato di valutazione dei rischi per la ***farmacovigilanza*** (PRAC) dell'Agenzia europea per i medicinali (EMA) ha concluso, a seguito della revisione di tutti i dati a disposizione, che non vi siano prove di un aumento sistematico del rischio di problemi cardiaci a seguito di assunzione di medicinali contenenti testosterone, negli uomini che presentano un deficit di questo ormone (un'affezione nota come ipogonadismo). Tuttavia, le informazioni sui medicinali devono essere aggiornate in linea con le più recenti prove disponibili in merito alla sicurezza e con le avvertenze riguardo alla necessità di specificare chiaramente che il testosterone deve essere usato solo quando un livello eccezionalmente basso di questo ormone sia stato confermato da segni e sintomi e da opportuni esami di laboratorio, prima di iniziare il trattamento con questi medicinali.

LOH: monitoraggio della terapia

- Ambulatorio e laboratorio

- **Anamnesi**
  - Efficacia del trattamento ? (aggiustamento della dose)
  - Sintomi urinari (IPSS)
  - Sleep apnea
- **Esame obiettivo**
  - DRE
- **Test ematici**
  - T, PSA, ematocrito
- **Frequenza**

Primo controllo a 1 mese

Secondo controllo a 3 mesi

Terzo e successivi controlli a 12 mesi

- Quando la biopsia prostatica ?

- DRE anormale o PSA > 4.0 ng/ml

European Association of Urology

Terapia

Summary of evidence	LE
Testosterone treatment may improve symptoms, but many hypogonadal men have a chronic illness and are obese. Weight reduction, lifestyle modification and good treatment of comorbidities can increase testosterone and reduce associated risks for diabetes and cardiovascular diseases.	2
Testosterone treatment can improve body composition, bone mineralisation, signs of the metabolic syndrome, male sexual problems, diabetes regulations, memory and depressive symptoms.	3
A reduction in BMI and waist size, improved glycaemic control and lipid profile are observed in hypogonadal men receiving testosterone treatment.	2a

Recommendations	LE	GR
Improve lifestyle, reduce weight in case of obesity and treat comorbidities before starting testosterone therapy.	3	C
In hypogonadal men with erectile dysfunction start with a PDE5-inhibitor as first line treatment and add testosterone in case of a poor response to PDE5i treatment.	2	A
Consider testosterone therapy in hypogonadal men with diabetes.	2	B

Recommendations	LE	GR
Fully inform the patient about expected benefits and side-effects of the treatment option. Select the preparation with a joint decision by an informed patient and the physician.	3	A
Use short-acting preparations rather than long-acting depot administration when starting the initial treatment, so that therapy can be adjusted or stopped in case of adverse side-effects.	3	B
Do not use testosterone therapy in patients with male infertility and active child wish since it may suppress spermatogenesis.	1b	A
Only use human chorionic gonadotropin treatment for hypogonadotrophic hypogonadal patients with simultaneous fertility treatment.	1b	B
In patients with adult-onset hypogonadism, only prescribe testosterone treatment in men with multiple symptoms and if weight loss, lifestyle modification and good treatment balance of comorbidities have proven unsuccessful.	2	A

European Association of Urology

Rischi della Terapia

Recommendations	LE	GR
Perform haematological, cardiovascular, breast and prostatic assessment before the start of treatment.	1a	A
Monitor testosterone, haematocrit, haemoglobin and prostate-specific antigen (PSA) during testosterone treatment.	3	A
Offer testosterone treatment cautiously in symptomatic hypogonadal men who have been surgically treated for localised prostate cancer and who are currently without evidence of active disease (i.e. measurable PSA, abnormal rectal examination, evidence of bone/visceral metastasis): treatment should be restricted to those patients with a low risk for recurrent prostate cancer (i.e. Gleason score < 8; pathological stage pT1-2; pre-operative PSA < 10 ng/mL) and should not start before one year of follow-up.	3	B
Assess for cardiovascular risk factors before commencing testosterone treatment and optimise secondary prevention in men with pre-existing cardiovascular disease.	1a	A
Treat men with hypogonadism and either pre-existing cardiovascular disease, venous thromboembolism or chronic cardiac failure who require testosterone treatment with caution by monitoring carefully with clinical assessment, haematocrit (not exceeding 0.54) and testosterone levels maintained as best possible for age within the mid-normal healthy range.	1b	A

Summary of evidence	LE
Case reports and small cohort studies point to a possible correlation between testosterone treatment and the onset of breast cancer, but there is as yet a lack of strong evidence for this relationship.	3
Randomised controlled trials support the hypothesis that testosterone treatment does not result in changes in prostatic histology.	1b
Recent studies indicate that testosterone treatment does not increase the risk of prostate cancer, but long-term follow-up data are not yet available.	3
There is no evidence for a relationship between testosterone treatment and obstructive sleep apnoea.	3
There is no substantive evidence that testosterone treatment, when replaced to the normal physiological range, is related to the development of major adverse cardiovascular events.	1a
In hypogonadal men testosterone treatment has been demonstrated to have a positive impact on cardiovascular risks [89].	1b

European Association of Urology

Follow up

Recommendations	LE	GR
Assess the response to testosterone treatment at three, six and twelve months after the onset of treatment, and thereafter annually.	4	C
Monitor testosterone, haematocrit at three, six and twelve months and thereafter annually. Decrease the testosterone dosage or switch testosterone preparation from parenteral to topical or venesection, if haematocrit is above 0.54. If haematocrit remains elevated, stop testosterone and reintroduce at a lower dose once haematocrit has normalised.	4	C
Assess prostate health by digital rectal examination and prostate-specific antigen (PSA) before the start of testosterone replacement therapy (TRT). Follow-up by PSA tests at three, six and twelve months and thereafter annually.	4	C
Assess men with cardiovascular diseases for cardiovascular symptoms before testosterone treatment is initiated and continue close clinical assessment during treatment.	1b	A