

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΥΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ ΥΠΟΓΟΝΑΔΙΣΜΟΥ

Ε. Μπίλλα
Ενδοκρινολόγος

Δεν υπάρχει σύγκρουση
συμφερόντων

Ορισμοί

Υπογοναδισμός

- Το κλινικό σύνδρομο που προκύπτει από την αδυναμία των όρχεων να παράγουν επαρκείς ποσότητες ανδρογόνων (τεστοστερόνης) **ή/και** σπερματοζωαρίων λόγω διαταραχής του υποθαλαμο-υποφυσιακο-ορχικού άξονα σε ένα ή περισσότερα επίπεδα.

Basin et al, JCEM, 2010;95: 2536–2559

- Το κλινικό σύνδρομο που προκύπτει από τη μειωμένη ορχική λειτουργία, την αναμενόμενη για την ηλικία, που μπορεί να περιλαμβάνει την ορμονική έκκριση από τα κύτταρα Leydig (ανδρογόνα και INSL3) **ή/και** των κυττάρων Sertoli (AMH & ανασταλτίνη-B) **ή/και** διαταραχές στη σπερματογένεση.

Rey et al, Andrology, 2013;1: 3-16

Ορισμοί

Υπογοναδισμός ενηλίκων (ανεπάρκεια τεστοστερόνης)

- Το κλινικό & βιοχημικό σύνδρομο που σχετίζεται με χαμηλά επίπεδα τεστοστερόνης το οποίο μπορεί να προκαλέσει δυσμενείς επιπτώσεις στη λειτουργία πολλών οργάνων και την ποιότητα ζωής.

➤ Υπογοναδισμός πρωτοπαθής ή δευτεροπαθής (συγγενής ή επίκτητος)

Μη αναστρέψιμος συνήθως

➤ Υπογοναδισμός όψιμης έναρξης (LOH)

➤ Υπογοναδισμός που σχετίζεται με άλλες παθολογικές οντότητες.

ΣΔ, μεταβολικό σύνδρομο,
Φλεγμονώδεις παθήσεις
Κατάθλιψη, στρες
Φάρμακα

Μπορεί να είναι
αναστρέψιμος

ISAAM 2015. Lunenfeld B, et al. Aging Male .2015.18(1): 2536–2559

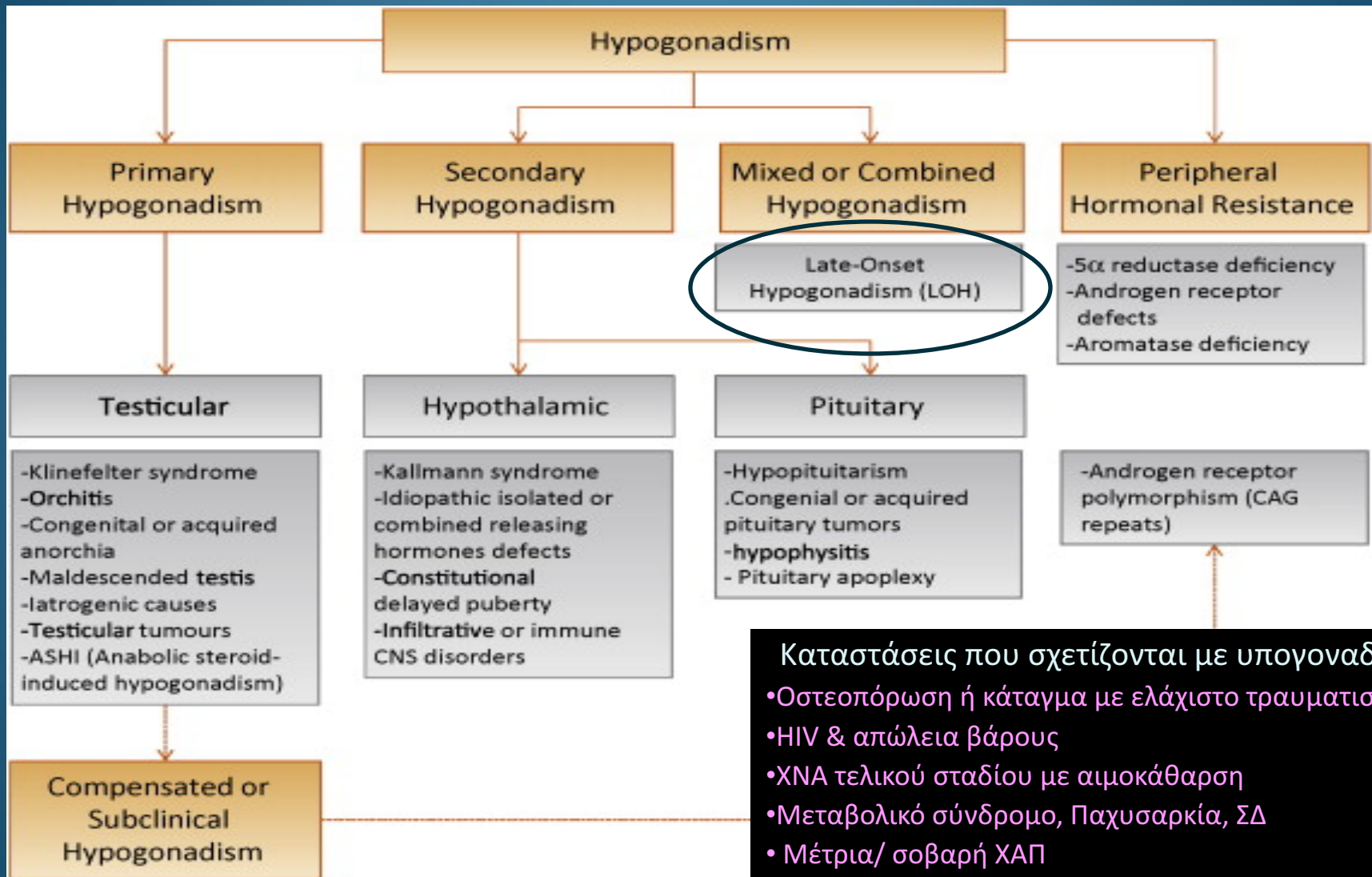
ISSM 2015. Dean J, et al. J Sex Med.2015.12:1660-1686

LOH

Βιοχημικό και κλινικό σύνδρομο που σχετίζεται με την αύξηση της ηλικίας και χαρακτηρίζεται από χαμηλά επίπεδα τεστοστερόνης και συμπτώματα και σημεία υπογοναδισμού.

Nieschlag et al, Int J Androl 2005: 28;127-28

Αιτιολογία υπογοναδισμού



Καταστάσεις που σχετίζονται με υπογοναδισμό

- Οστεοπόρωση ή κάταγμα με ελάχιστο τραυματισμό
- HIV & απώλεια βάρους
- ΧΝΑ τελικού σταδίου με αιμοκάθαρση
- Μεταβολικό σύνδρομο, Παχυσαρκία, ΣΔ
- Μέτρια/ σοβαρή ΧΑΠ
- Χρήση οπιοειδών ή γλυκοκορτικοειδών, αναλγητικών, αντιμυκητιασικών, αντικαταθλιπτικών φαρμάκων

Επιδημιολογικά στοιχεία

Table 1 Cross-sectional and longitudinal studies of hypogonadism in aging men

Study	n	Age at Baseline (years)	Diagnosis of hypogonadism	Results
The Massachusetts Male Aging Study [4]	1667	40–70	≥3 signs or symptoms associated with low T (hypoactive sexual desire, ED, depression, lethargy, inability to concentrate, sleep disturbance, irritability and depressed mood) and total T <6.9 or 6.9–13.88 nmol/L (200–400 ng/dL) with free T <300 pmol/L (8.9 ng/dL)	Crude prevalence of androgen deficiency at baseline and follow-up was 6.0% and 12.3%
Boston Area Community Health Survey [5]	1475	30–79	One specific symptom (hypoactive sexual desire, ED, osteoporosis), or ≥2 nonspecific symptoms (sleep disturbance depressed mood, lethargy or low physical performance) and total T <10.4 nmol/L (300 mg/dL) and free T < 170 pmol/L (5 ng/dL)	Crude prevalence of symptomatic androgen deficiency was 5.6%
European Male Aging Study [6]	3219	40–79	≥3 sexual symptoms in a male with a total T <11 nmol/L (320 ng/dL) and a free T <220 pmol/L (6 ng.dL)	Overall prevalence of hypogonadism was 2.1%
Hypogonadism in Male [7]	2162	>45	Total T <10.4 nmol/L (300 mg/dL)	Crude prevalence rate of hypogonadism was estimated as 38.7%

ED = erectile dysfunction; T = testosterone.

J Sex Med 2015;12:1660–1686

Κλινική εικόνα υπογοναδισμού

Πρώιμης εμβρυικής έναρξης (1^ο 3μηνο κύησης)

- Αμφίβολα γεννητικά όργανα
- Ατελής αρρενοποίηση (υποσπαδίας, δισχιδές όσχεο, κλπ.

Προεφηβικού

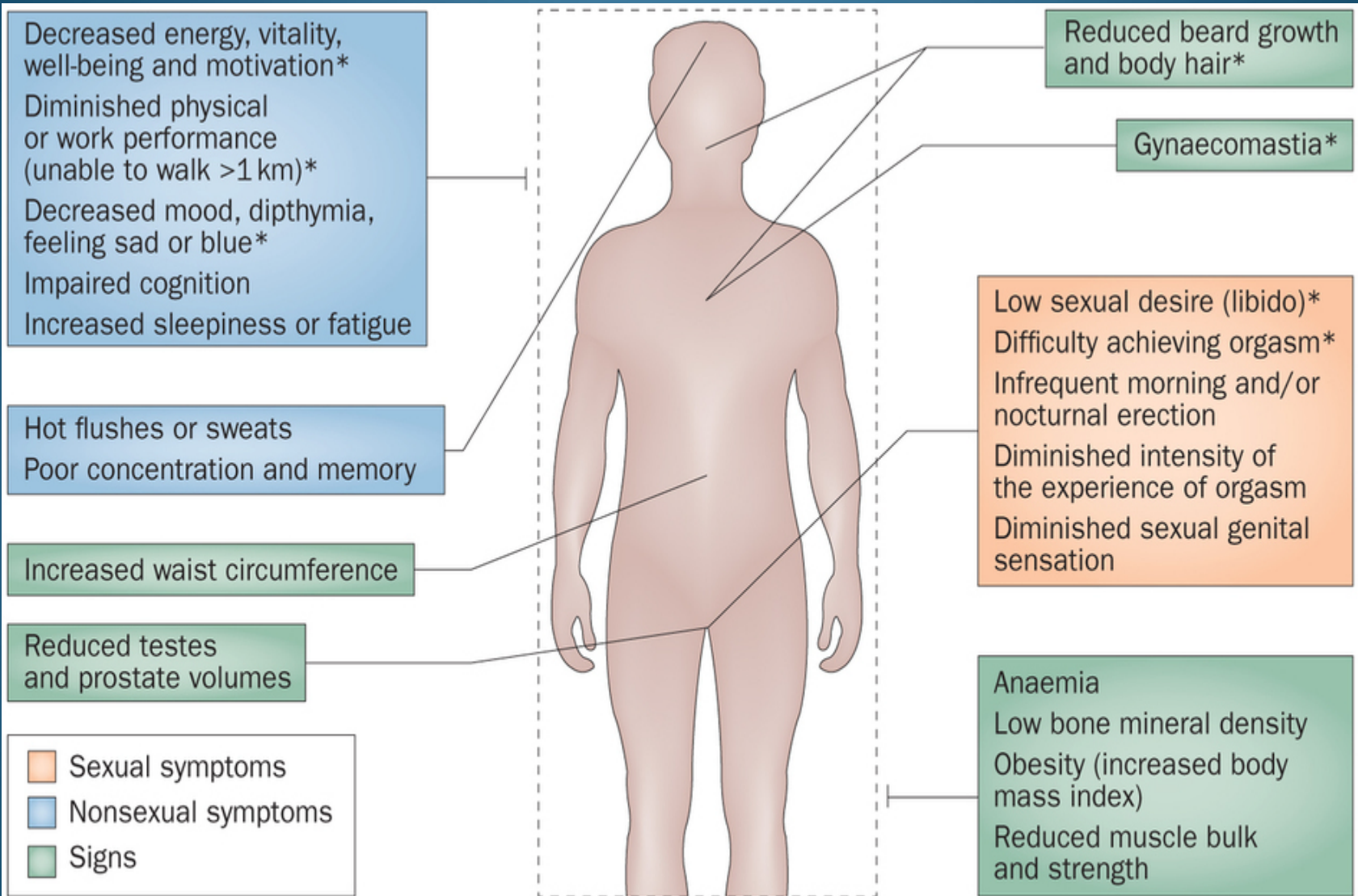
- Αδυναμία εμφάνισης ήβης
- κρυφορχία
- Μικροί όρχεις, πέος και προστάτης
- Ανώριμη φωνή
- Απουσία ή αραιή τρίχωση εφηβαίου, προσώπου, μασχαλών
- Ευνουχοειδείς αναλογίες, μακρά άκρα και κοντός κορμός
- Ανάπτυγμα χεριών > ύψος κατά 2 εκ.
- Γυναικοειδής λεκάνη
- Ανεπαρκής ανάπτυξη μυϊκού ιστού
- Ελαττωμένη οστική πυκνότητα
- Γυναικομαστία
- Μειωμένη libido, υπογονιμότητα

Μετεφηβικού

- Ελάττωση σεξουαλικής επιθυμίας
- Ελάττωση αυτόματων ή/και πρωινών στύσεων
- Στυτική δυσλειτουργία
- Διαταραχές σπερματογένεσης – υπογονιμότητα
- Ελάττωση όγκου όρχεων
- Γυναικομαστία
- Προοδευτική ελάττωση μυϊκής μάζας
- Παχυσαρκία
- Ελάττωση τριχοφυΐας προσώπου, μασχαλών, εφηβαίου
- Οστεοπενία, οστεοπόρωση,
- Εξάψεις, εφιδρώσεις
- Αναιμία
- Κατάθλιψη, δυσθυμία, διαταραχές μνήμης, συγκέντρωσης

Σεξουαλικά
συμπτώματα

Συμπτώματα και σημεία ενδεικτικά ανεπάρκειας τεστοστερόνης

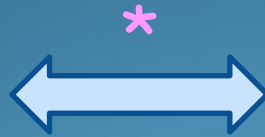


* Συμπτώματα & σημεία ειδικά της ανεπάρκειας τεστοστερόνης

Nature Reviews | Urology

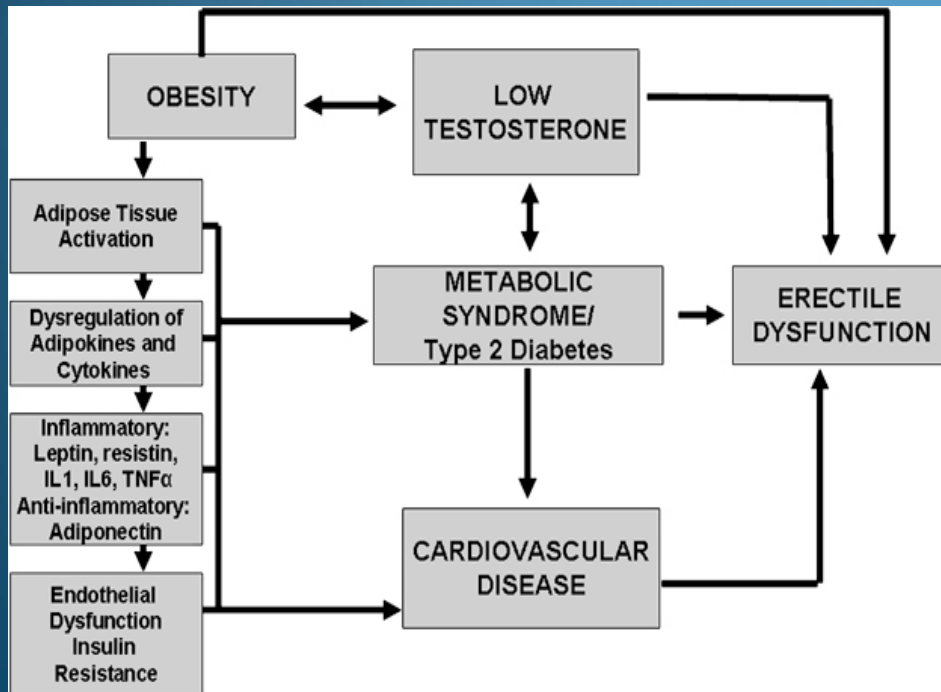
Επιπτώσεις ανεπάρκειας Τ

- Χαμηλά επίπεδα Τ

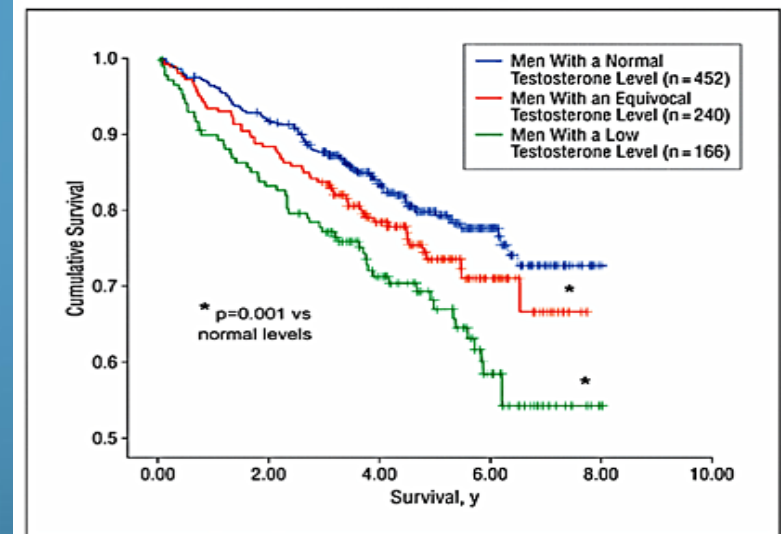


* Αμφίδρομη σχέση

- Παχυσαρκία
- ΣΔ & δυσλιπιδαιμία
- ΣΝ & αυξημένη επίπτωση καρδιαγγειακών συμβαμάτων
- Αυξημένη νοσηρότητα & θνησιμότητα



Reduced Survival in Men with Low Testosterone Levels



Unadjusted Kaplan-Meier survival curves for the three testosterone level groups in men aged 40 years or older.
 Normal = ≥ 2 measurements of >250 ng/dL; Low = ≥ 2 measurements of <250 ng/dL.
 Equivocal = ≥ 1 low and ≥ 1 normal testosterone levels.
 Shores MM, et al. Archives of Internal Medicine 2006;166:1660-5

* Wu et al. N Engl J Med. 2010;363: 123–135 ; Tajar et al. JCEM .2010;85: 1810–1818, Pye et al. J Clin Endocrinol Metab.2014;99: 1357–1366

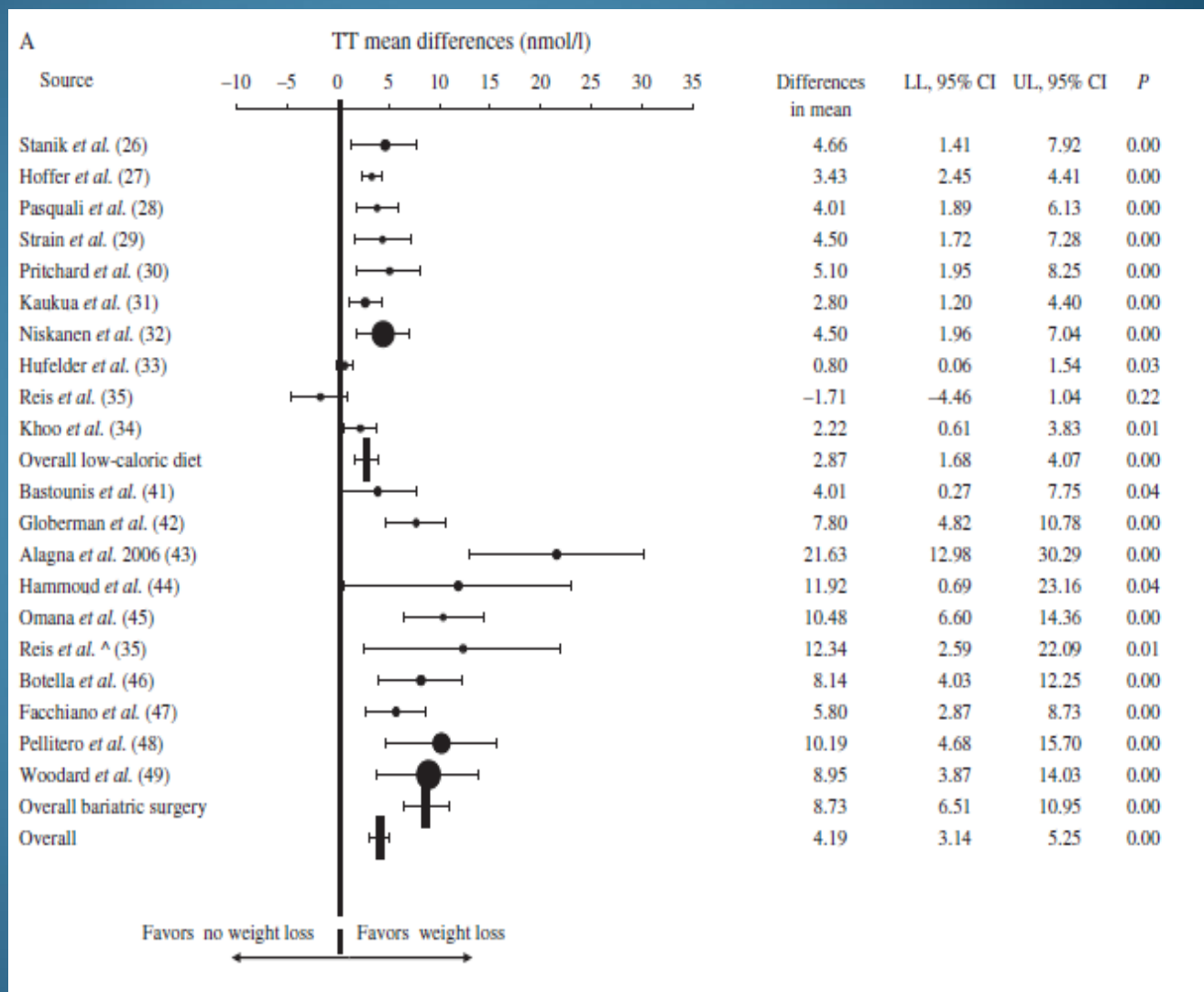
Araujo AB, et al, J Clin Endocrinol Metab. 2011;96:3007-19

Απώλεια βάρους & επίπεδα T

• Η απώλεια βάρους



αύξηση
επιπέδων T



Low Testosterone syndrome protects subjects with high cardiovascular risk burden from major adverse cardiovascular events

G.Corona, G. Rastrelli, E.Maseroli, N.Fralasi, A.Sforza,
G.Forti, E.Mannucci and M.Maggi

Andrology 2014, 2:
741-747

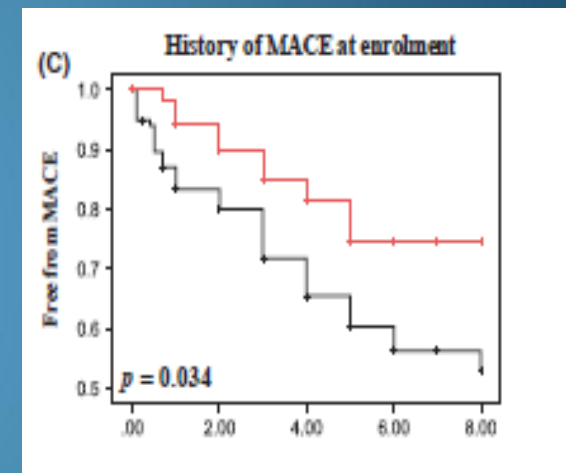
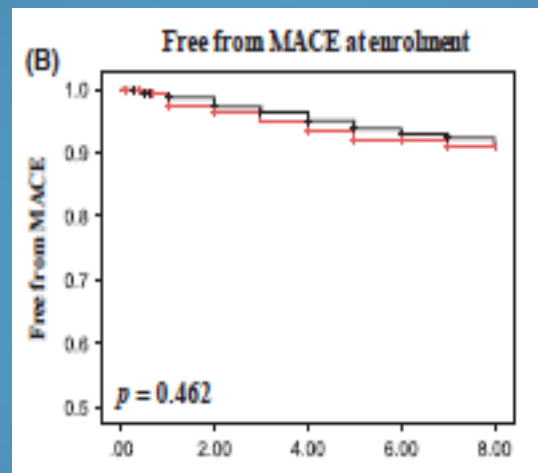
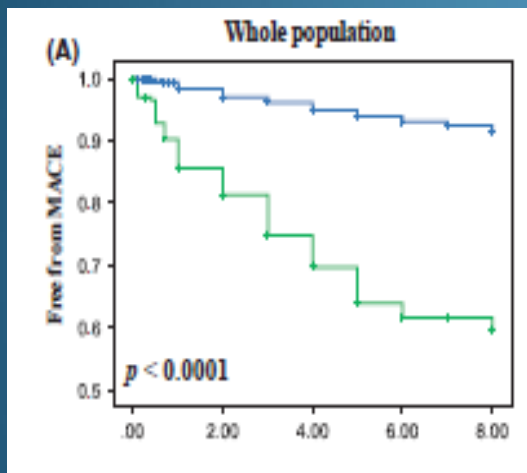
- Η ανεπάρκεια Τ μπορεί να είναι ένδειξη κακής γενικής υγείας λόγω οξείας ή χρόνιας νόσου & βαρύτητας αυτής και όχι ο αιτιολογικός παράγοντας

Η παρουσία $\downarrow$ T (LOH) συνδέθηκε με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης νέων Κ-Α επεισοδίων επί θετικού ιστορικού (C), ενώ δεν υπήρξε καμία διαφορά επί αρνητικού (B)

ΣΥΝΟΛΟ ΑΣΘΕΝΩΝ

ΙΣΤΟΡΙΚΟ (-) ΓΙΑ Κ-Α

ΙΣΤΟΡΙΚΟ (+) ΓΙΑ Κ-Α

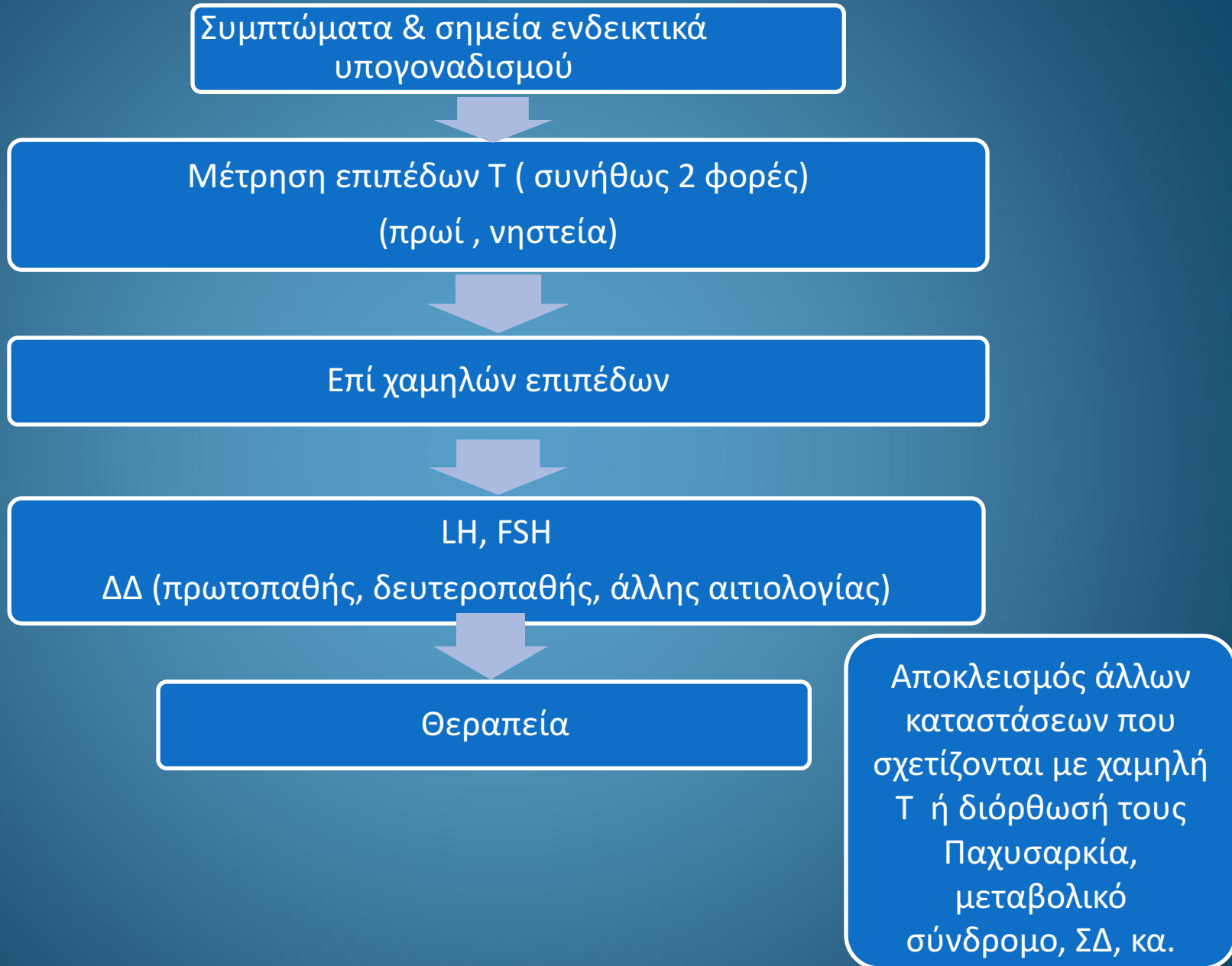


Follow up years

— Free from MACE at enrolment
— History of MACE at enrolment

— Total testosterone < 12 nM at enrolment
— Total testosterone ≥ 12 nM at enrolment

Διαγνωστικός αλγόριθμος υπογοναδισμού

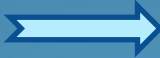


Αντιμετώπιση του υπογοναδισμού

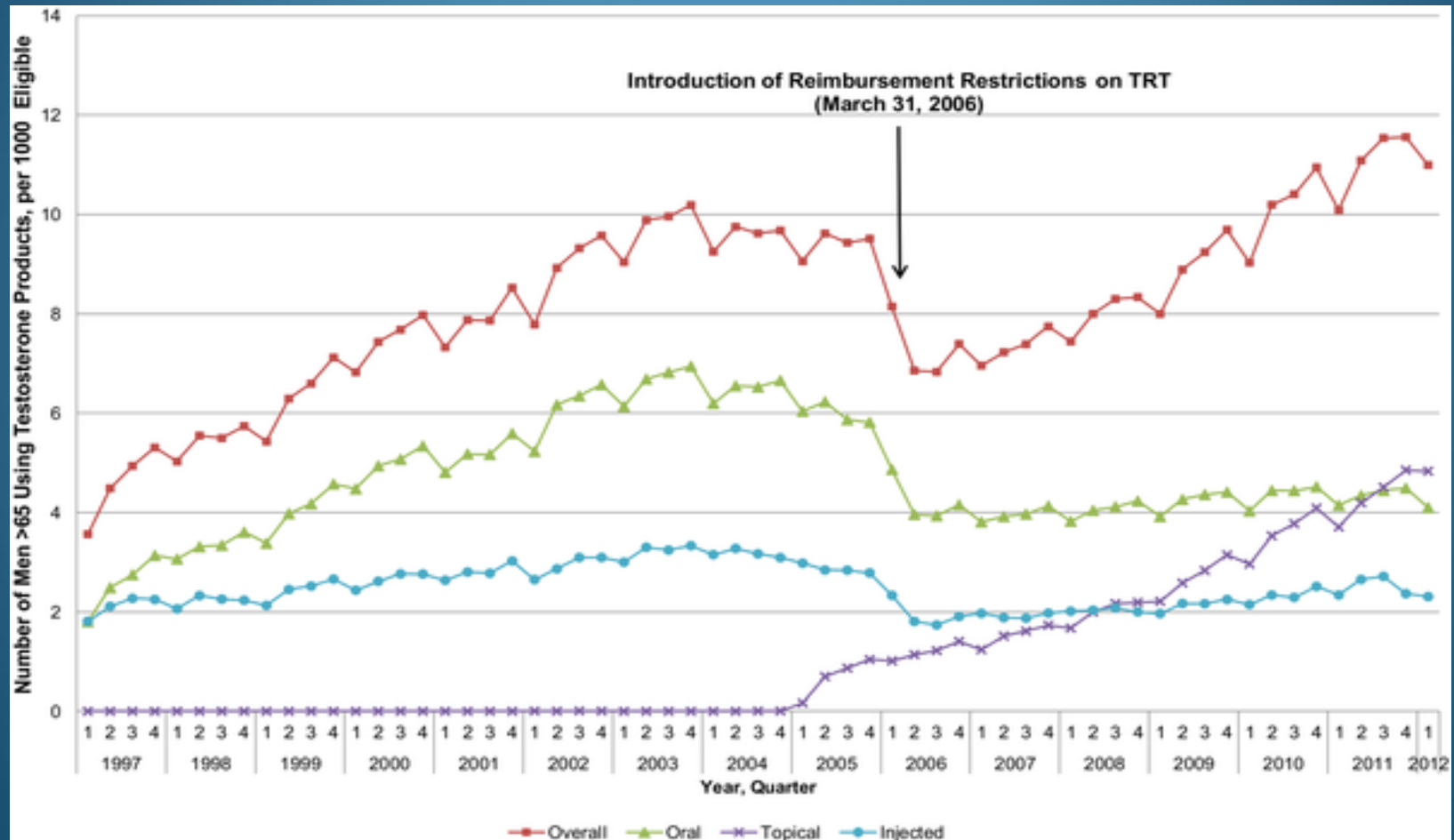
Εξαρτάται από:

- το θεραπευτικό στόχο & την επιθυμία του ασθενούς
 - Επαγωγή και διατήρηση των δευτερογενών χαρακτηριστικών του φύλου
 - Αντιμετώπιση των συμπτωμάτων του υπογοναδισμού και των συνοσηροτήτων του
 - Υπογονιμότητα
- την αιτιολογία του υπογοναδισμού

Μορφές θεραπείας υπογοναδισμού

- Θεραπεία υποκατάστασης με T 
 - Επαγωγή και διατήρηση των δευτερογενών χαρακτηριστικών του φύλου
 - Αντιμετώπιση των συμπτωμάτων του υπογοναδισμού και των συνοσηροτήτων του
- Θεραπεία με hCG
- Εξωγενή χορήγηση γοναδοτροπινών 
 - Επαγωγή και διατήρηση των δευτερογενών χαρακτηριστικών του φύλου
 - Αντιμετώπιση των συμπτωμάτων του υπογοναδισμού και των συνοσηροτήτων του
 - Επαγωγή σπερματογένεσης
- Αντλία χορήγησης GnRH 
 - Επαγωγή σπερματογένεσης

Θεραπεία υποκατάστασης με Τ



Rate of Testosterone Use per 1,000 Men Eligible for Public Drug Coverage and Aged 65 and older.

Piszcsek J, et al. PLOS.2014.

Κατευθυντήριες οδηγίες

- International Society for the Study of Aging Male (ISSAM) (2015)
- European Association of Urology (EAU) (2015)
- International Society for Sexual Medicine (ISSM) (2015)
- The Endocrine Society (2010) – Critical update 2015
- AACE/ACE Position Statement (2015)
- EMAS Position Statement (2015)
- International Expert Consensus Resolutions (2015)
- ISA, ISSAM, EAU, EAA, ASA recommendations 2009

Ενδείξεις

- Επαγωγή ήβης
σε ιδιοσυστασιακή καθυστέρηση της ήβης
- Επαγωγή & διατήρηση της ήβης
σε υπογοναδισμό
- Σε ενήλικες με ανδρογονική ανεπάρκεια

❖ Η ηλικία δεν αποτελεί ένδειξη ή αντένδειξη της χορήγησης ΘΥ με Τ

Nieschlag E, Best Pract & Res Cl Endocrinol & Metabol.2015;29:77-90

ISAAM 2015. Lunenfeld B, et al. Aging Male .2015.18(1): 2536–2559

EMAS 2015

Θεραπεία υποκατάστασης τεστοστερόνης σε ενήλικες

Παρουσία συμπτωμάτων &
σημείων ενδεικτικών
υπογοναδισμού

+

Χαμηλά επίπεδα τεστοστερόνης

Dolhe GR.et al. EUA guidelines on male hypogonadism in
EAU 2015 edition
ISAAM 2015. Lunenfeld B, et al. Aging Male .2015.18(1):
2536–2559

Wang et al. ISA,ISAAM, EAU,EAA & ASA
recommendations. 2008

Bashin et al. An Endocrine Society clinical practice
guidelines. JCEM, 2010;95(6): 2536-2559

Παρουσία τριών (3) σεξουαλικών
συμπτωμάτων

- μειωμένη επιθυμία
- μειωμένες αυτόματες πρωινές στύσεις
- στυτική δυσλειτουργία

+

επίπεδα τεστοστερόνης < 11 nmol/l
& ελεύθερης τεστοστερόνης <
220 pmol/l).

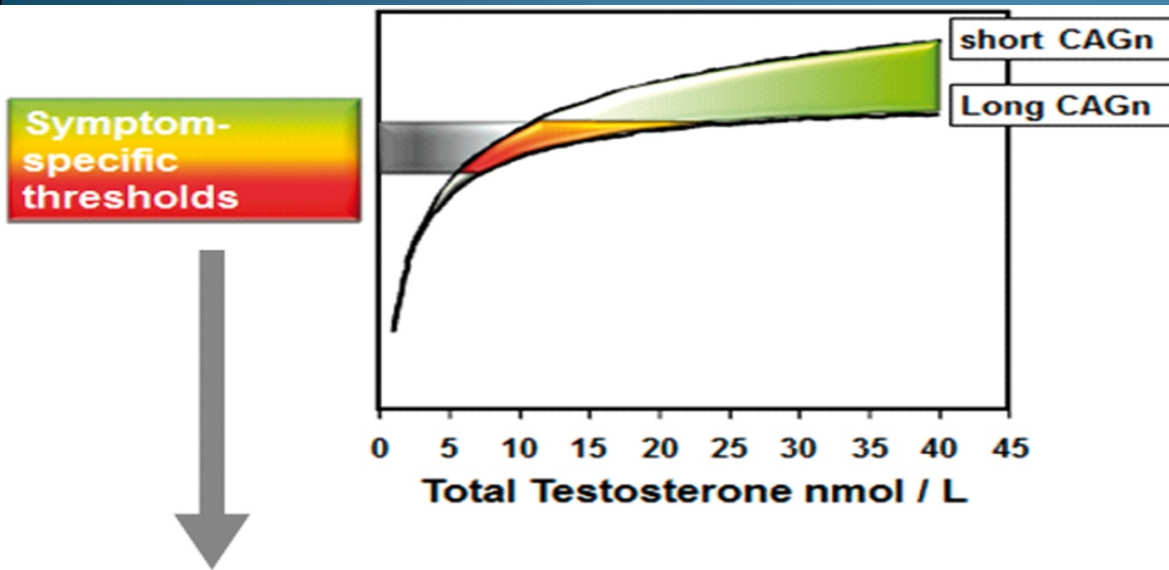
Wu et al, NEJM, 2010: 363;123-135

Αν και πιο ειδικά και ισχυρά σχετιζόμενα
με την ανεπάρκεια T

Η απουσία τους δεν αποκλείει την
ανδρογονική ανεπάρκεια

Ουδοί επιπέδων T για την εμφάνιση των συμπτωμάτων υπογοναδισμού

Threshold continuum to hypogonadism

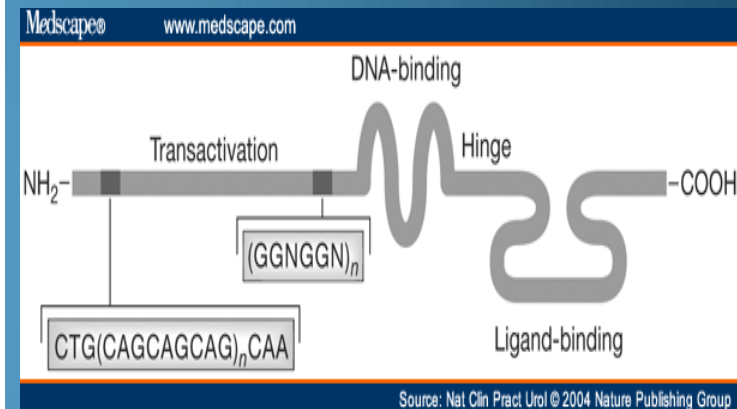


Testosterone levels and symptoms



Published in: Bruno Lunenfeld; George Mskhalaya; Michael Zitzmann; Stefan Arver; Svetlana Kalinchenko; Yuliya Tishova; Abraham Morgentaler; *The Aging Male* 2015, 18, 5-15.

Ανδρογονικός υποδοχέας (AR)



Θεραπεία υποκατάστασης τεστοστερόνης σε ενήλικες

Προτεινόμενα κατώτερα επίπεδα τεστοστερόνης για τη διάγνωση της ανεπάρκειάς της		
	Ολική τεστοστερόνη	Ελεύθερη Τ (υπολογισμένη ή EqD)
EAA,ISA,ISSAM (2009)	<350 ng/dl (12.1 nmol/l)	<65 pg/ml (<225 pmol/l)
Endocrine society (2010)	<300 ng/dl (<10.4 nmol/l) or <200 ng/dl (<6.9 nmol/l)*	<50–90 pg/ml
EAU (2012)	<350 ng/dl (12.1 nmol/l)	<84 pg/ml (<243 pmol/l)
Expert opinion (2014)	<400 ng/dl (13.9 nmol/l)	<80-100 pg/ml (<1.5 ng/dl) (με ραδιοαναστολογική μέθοδο)
EMAS	320 ng/dl (11 nmol/l)	<220 pmol/l

Επίπεδα Τ που διαχωρίζουν ποιοι άνδρες θα ωφεληθούν από τη ΘΥ με Τ & ποιοι όχι ?

Καμία μελέτη δεν τα καθορίζει

Morgentaler A et al. J Sex Med 2014;11:1636–1645

Ολική Τ

Ελεύθερη τεστοστερόνη με αξιόπιστη μέθοδο διάλυσης ή υπολογισμός αυτής ή της βιοδιαθέσιμης

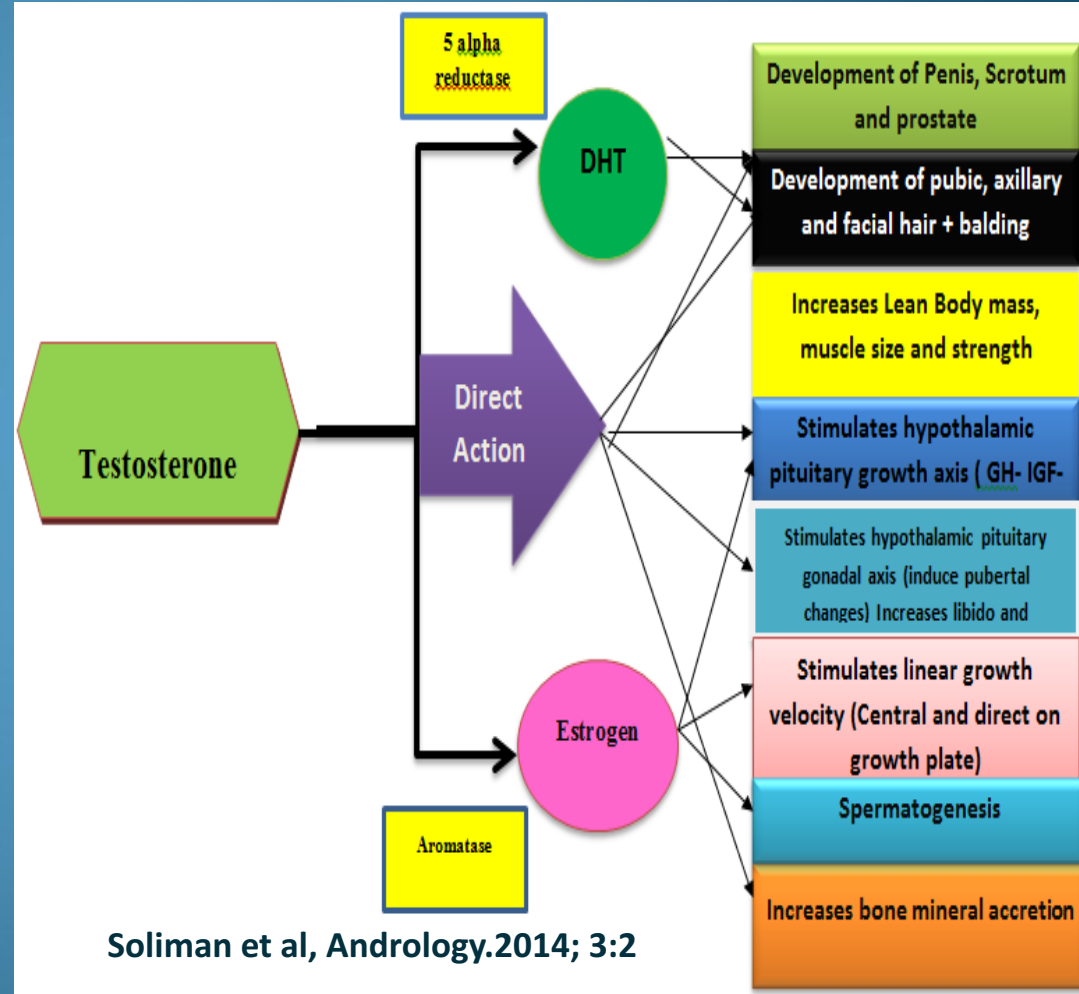
Vermuelen's formula (<http://www.issam.ch/freetesto.htm>)

Βασικές αρχές θεραπείας υποκατάστασης ανδρογονικής ανεπάρκειας

Μεταβολισμός & βιολογικές δράσεις της T

- Μόνο φυσική τεστοστερόνη στη θεραπεία υποκατάστασης
- Επίπεδα T όσο το δυνατόν πιο κοντά στα φυσιολογικά 350-700 ng/ml (μέσο των φυσιολογικών τιμών)

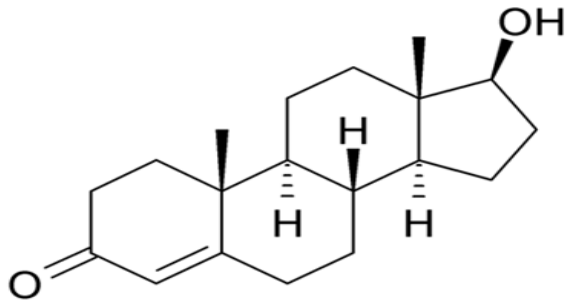
Nieschlag E, Best Pract & Res Cl
Endocrinol & Metabol.2015;29:77-90



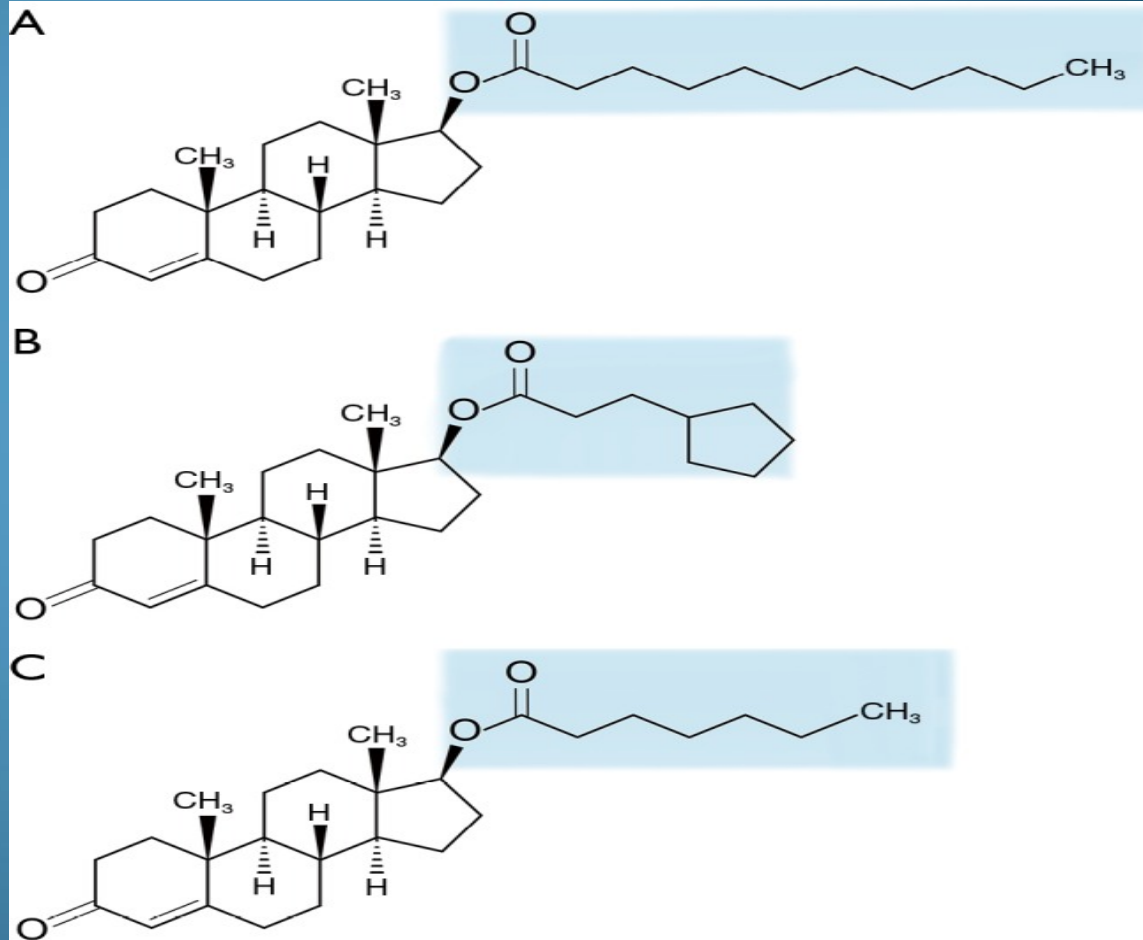
Σκευάσματα – Δοσολογικά σχήματα T

Molecular structure. Testosterone

Testosterone



Molecular structure. (A) Testosterone undecanoate; (B) testosterone cypionate; (C) testosterone enanthate.



Σκευάσματα T

Ενέσιμα ενανθική
ενδεκανοϊκή

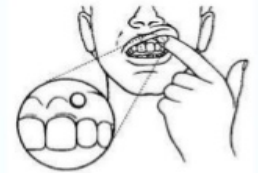
Διαδερμικά σκευάσματα
οσχεϊκά patches
μη οσχεϊκά patches
γέλη (gel)

Από του στόματος χάπια
ενδεκανοϊκή

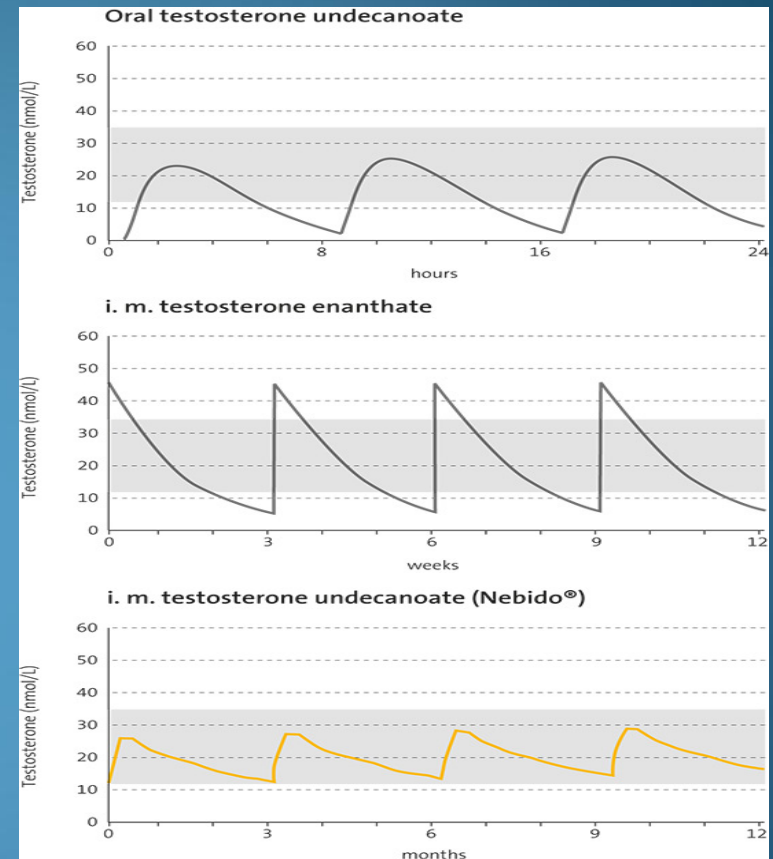
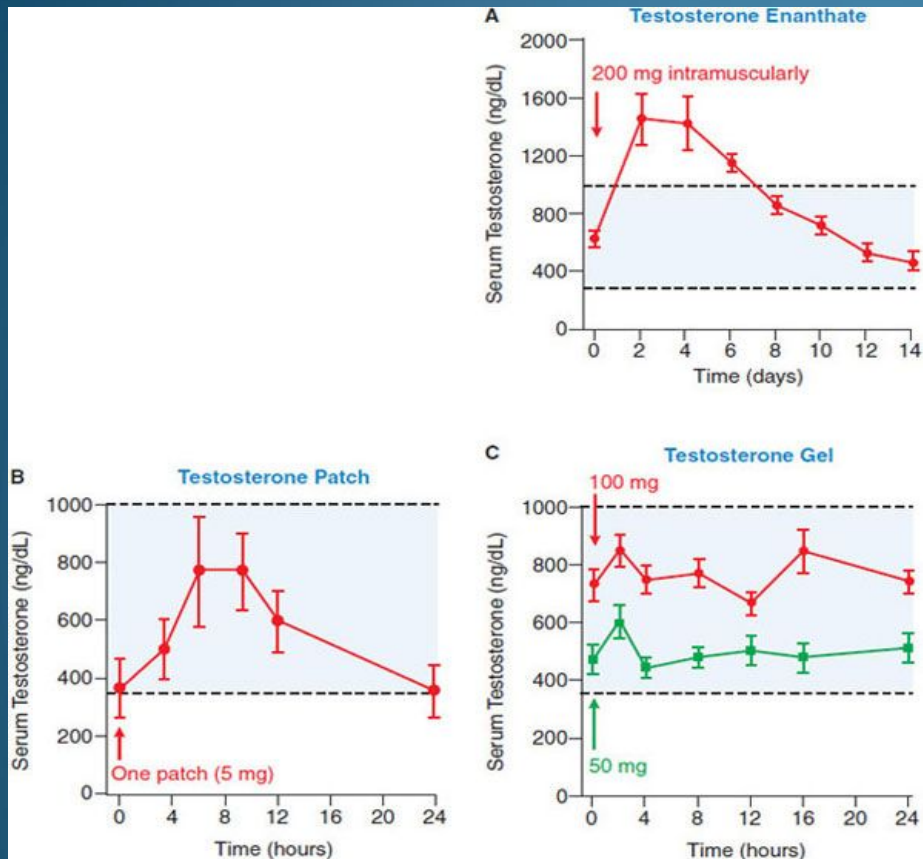
Διαβλεννογόνια

Εμφυτεύματα

- Gum and cheek (buccal cavity)
 - Striant
- Implantable pellets
 - Testopel : surgically implanted under the skin
 - Need to be replaced every 3 to 6 months



Η Φαρμακοκινητική των διαφόρων σκευασμάτων



Επαγωγή ήβης

- 50 mg βραχείας δράσης εστέρα τεστοστερόνης (κυπιονική, ενανθική) IM / 2 εβδ.
ή
10 mg/2 ημ Τ διαδερμικά
- Σταδιακή αύξηση της δόσης μέχρι τη δόση ενηλίκων σε διάστημα 18-24 μηνών ανάλογα με την ηλικία έναρξης της αγωγής.
- 50 – 75 mg μακράς δράσης εστέρα τεστοστερόνης (ενανθική ή κυπιονική) IM /μήνα
- Σταδιακή αύξηση της δόσης κάθε 6 μήνες μέχρι 100-150 mg/μήνα
- Αλλαγή σε δόση ενηλίκων : 250 mg/ 2-3 εβδ. μετά από 3-4 χρόνια
- Γέλη: 1/3 sach 50 mg/ημ για τον 1^ο χρόνο
- Αύξηση κατά 1/3 sach /ημ κάθε χρόνο μέχρι τη δόση των 50 mg/ημ τον 3^ο χρόνο
- 25 mg IM / μήνα μακράς δράσης εστέρα τεστοστερόνης (κυπιονική, ενανθική) τον 1^ο χρόνο
- 50 mg / 2 εβδ το 2^ο χρόνο.
- 100 mg / 2 εβδ τον 3^ο χρόνο.
- 200 mg / 2 εβδ μετά τον 4^ο χρόνο ή αλλαγή σε θεραπεία υποκατάστασης ενηλίκων
- Δόση ενηλίκων : 200 mg/ 2 εβδ.

Han TS & Bouloux PMG, Clin Endocrinol.2010;72:731-737

Soliman et al, Andrology.2014; 3:2

Σκευάσματα Τεστοστερόνης/ Δοσολογικά σχήματα στους ενήλικες

	Δοσολογία	Πλεονεκτήματα	Μειονεκτήματα/ παρενέργειες
Ενέσιμα			
• Ενανθική Τ	250 mg/ 2-3 εβδ	Μικρή διάρκεια δράσης, δυνατότητα άμεσης διακοπής σε περίπτωση εμφάνισης παρενεργειών	Μεγάλες διακυμάνσεις των επιπέδων Τ, κίνδυνος πνευμονικής μικροεμβολής
• ενδεκανοϊκή Τ	1000 mg, η 2η δόση 6 εβδ μετά την 1η, κατόπιν ανά 12-14 εβδ.	Σταθερά επίπεδα Τ χωρίς μεγάλες διακυμάνσεις	Μεγάλη διάρκεια δράσης, χωρίς δυνατότητα άμεσης διακοπής σε περίπτωση εμφάνισης παρενεργειών
Διαδερμικά			
• Γέλη	50-100 mg/ ημ	Σταθερά επίπεδα Τ, ευκολία χρήσης & δυνατότητα άμεσης διακοπής σε περίπτωση εμφάνισης παρενεργειών	Κίνδυνος μεταφοράς με άμεση επαφή
• Αυτοκόλλητα	1.2-2.4 mg/ ημ		Ερεθισμός του δέρματος
Δισκία			
(ενδεκανοϊκή Τ)	40 mg x 3-4 / ημ	Απορρόφηση από τη λεμφική κυκλοφορία, μικρή επιβάρυνση ήπατος	Μεγάλες διακυμάνσεις των επιπέδων Τ, πολ/πλές δόσεις
Βλεννογόνια			
	30 mg x 2 / ημ	Γρήγορη απορρόφηση, φυσιολογικά επίπεδα Τ	Ερεθισμός, ουλίτιδα, αλλαγές γεύσης
Εμφυτεύματα			
	4 x 200 mg /4-6 μήνες	Μεγάλη διάρκεια δράσης & σταθερά επίπεδα	Μικροεπέμβαση, κίνδυνος μόλυνσης ή απόρριψης

Στόχοι της ΘΥ με Τ στην εφηβεία

Ιδιοσυστασιακή καθυστέρηση της ήβης

- Επαγωγή της εμφάνισης των δευτερογενών χαρακτηριστικών του φύλου
- Επιτάχυνση της αύξησης
- Αύξηση της συσσώρευσης οστού
- Αντιμετώπιση των ψυχολογικών επιπτώσεων της μη εμφάνισης της ήβης

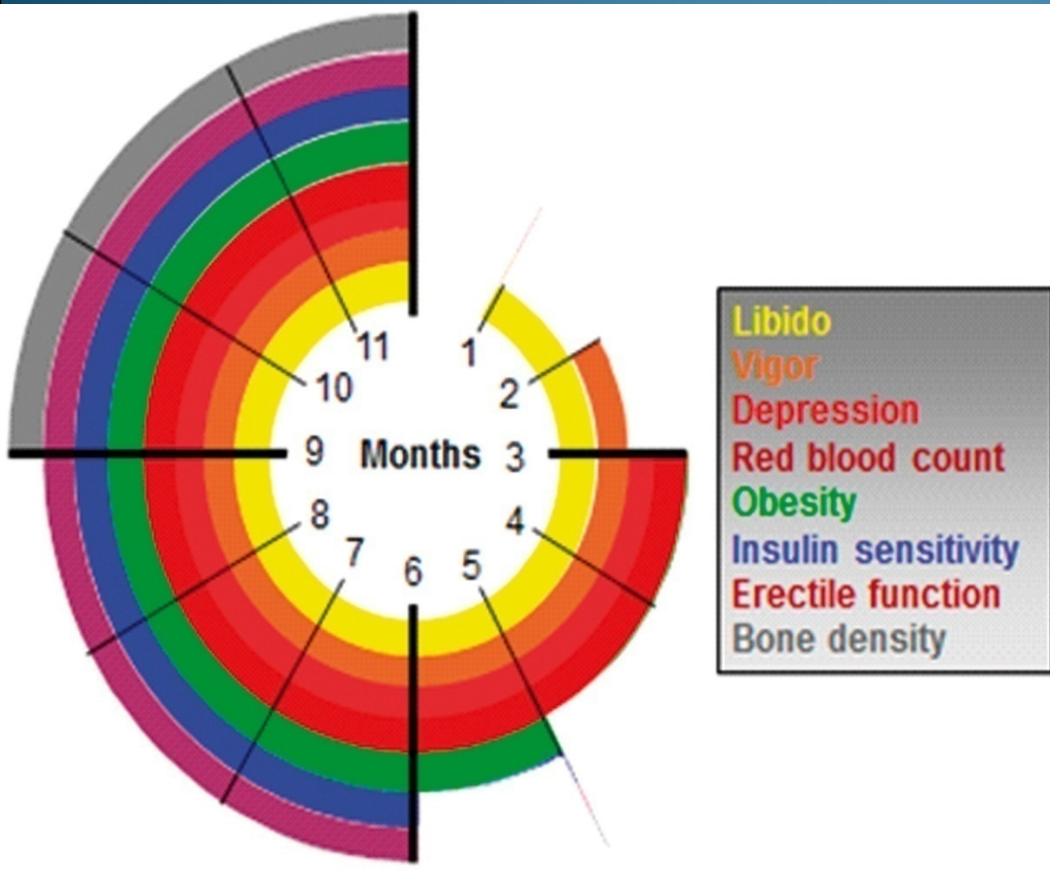
Υπογοναδισμός

- Επαγωγή της εμφάνισης των δευτερογενών χαρακτηριστικών του φύλου & διατήρηση τους στην ενήλικη ζωή
- Πυροδότηση της ταχείας αύξησης
- Επίτευξη της επιθυμητής μυϊκής μάζας, λιπώδους ιστού & οστικής πυκνότητας
- Αύξηση του μεγέθους των έσω & έξω γεννητικών οργάνων
- Μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου & του κινδύνου εμφάνισης του μεταβολικού συνδρόμου
- Επαγωγή της ψυχοσεξουαλικής ωρίμανσης

Χωρίς να προκληθεί επιτάχυνση της αύξησης της οστικής ηλικίας & αρνητική επίδραση στη σπερματογένεση

Οφέλη θεραπείας υποκατάστασης με Τ στους ενήλικες

Time-dependent onset of effects of testosterone substitution therapy.



Published in: Bruno Lunenfeld; George Mskhalaya; Michael Zitzmann; Stefan Arver; Svetlana Kalinchenko; Yuliya Tishova; Abraham Morgentaler; *The Aging Male* 2015, 18, 5-15.

* Δοσοεξαρτώμενη απάντηση στην Τ

- μείωση της θνησιμότητας (από 5.4 σε 3.7 ανά 100 ασθενείς χρόνια)
- αύξηση libido
- βελτίωση στυτικής λειτουργίας
- αύξηση μυϊκής μάζας* & ισχύος
- ελάττωση της μάζας του λιπώδους ιστού* & του σπλαχνικού λίπους
- βελτίωση BMD
- διόρθωση αναιμίας*
- βελτίωση διάθεσης & κατάθλιψης
- βελτίωση αντίστασης στην ινσουλίνη
- Αύξηση της ενέργειας & ζωντάνιας
- Αγγειοδιαστολή, μείωση καρδιαγγειακού κινδύνου (αντιφατικά αποτελέσματα)

Shores et al, JCEM 2011

Basaria S., Lancet, 2014;383:1250-63

Sarambudi et al, Expert opin pharmacoth. 2014;15(9):1947-64

Bhasin S, et al.. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2001;283

Πιθανά οφέλη θεραπείας υποκατάστασης με T

- Βελτίωση γλυκαιμικού ελέγχου & αντίστασης στην ινσουλίνη σε διαβητικού ασθενείς

Grossmann M, et al. Clin Endocrinol (Oxf) 2014,

Kapoor D et al. Eur J Endocrinol 2006;154:899-906

- Βελτίωση στυτικής λειτουργίας σε ασθενείς ανθεκτικούς σε PDEI-5

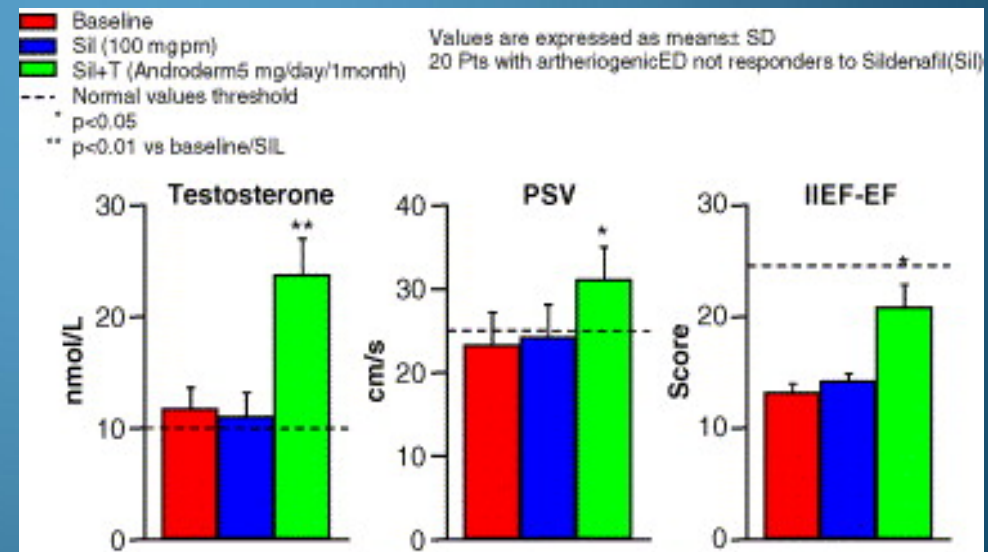
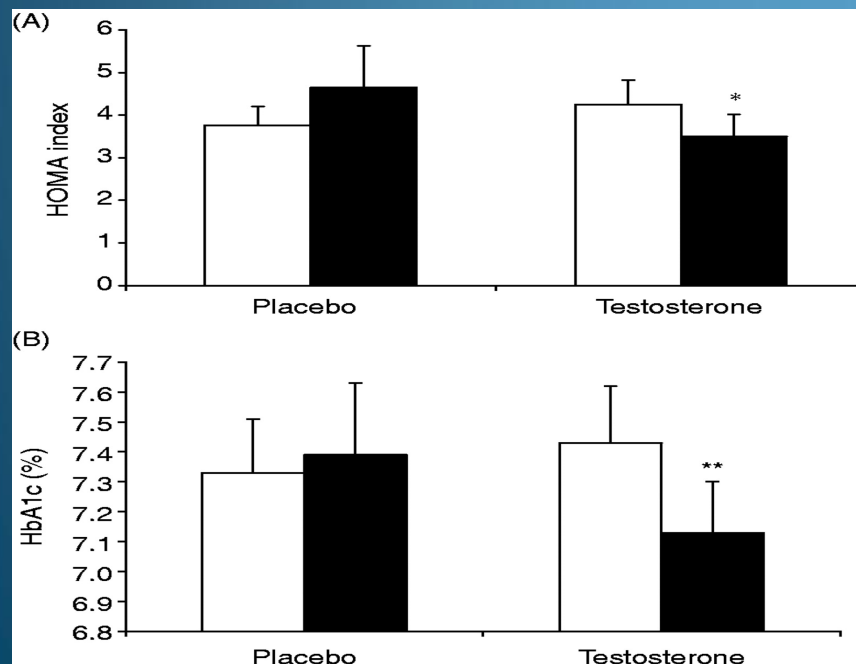
Kalinchenko SY et al., Aging Male 2003;6:94-9

Aversa A, et al. European Urology.200;45(5): 535-538

- Μείωση σωματικού βάρους

Saad F et al. Int J Odes. 2016;40(1)

Saad F et, al.Obesity 2013;21(10):1975-1981



Effects of transdermal testosterone supplementation (1 month) on cavernous artery flow at Duplex ultrasound (PSV) and on erectile function

(IIEF-EF) in patients with arteriogenic ED (N=20) not responding to sildenafil.

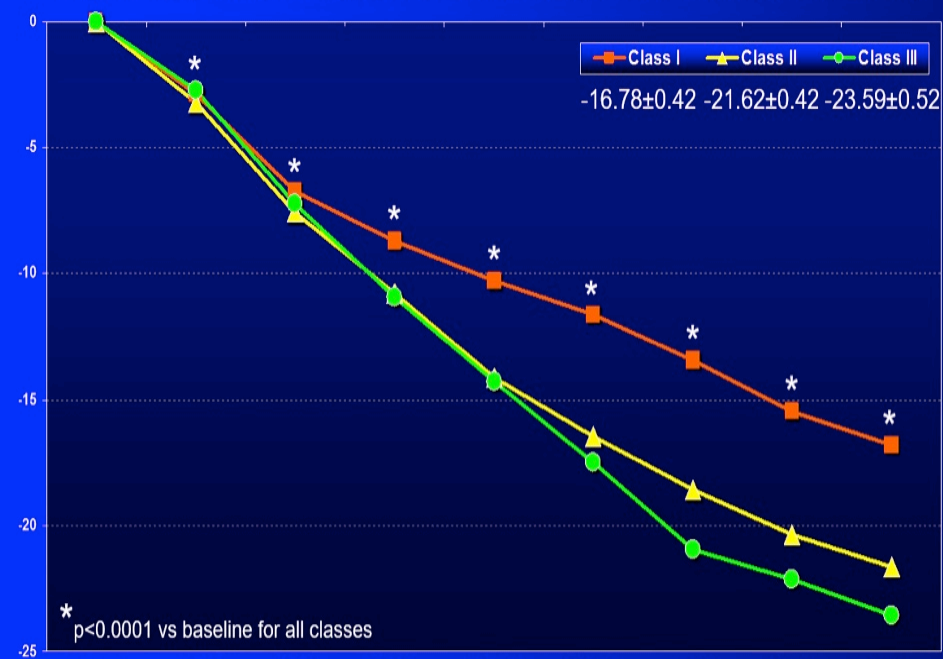
Aversa A, et al. Hormonal Supplementation and Erectile

Dysfunction European Urology.2004; 45(5): 535-538

Kapoor D et al. Eur J Endocrinol 2006;154:899-906

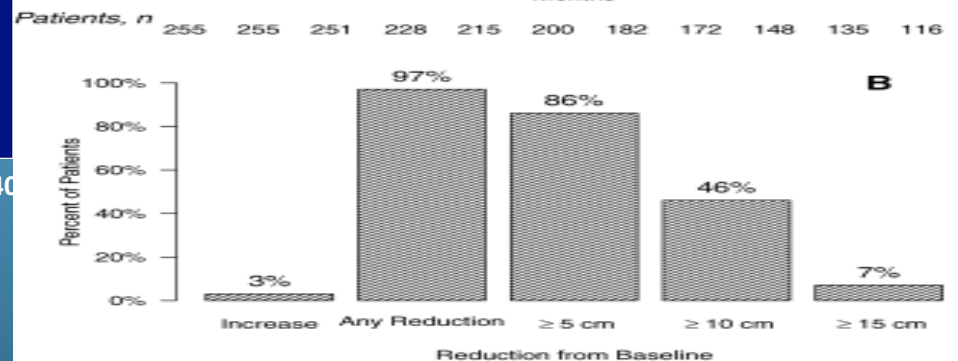
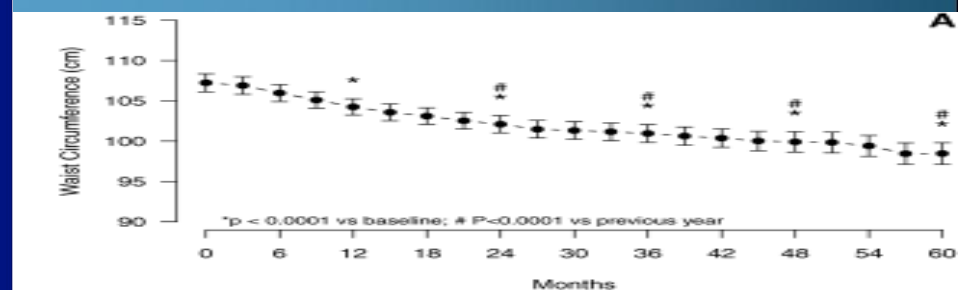
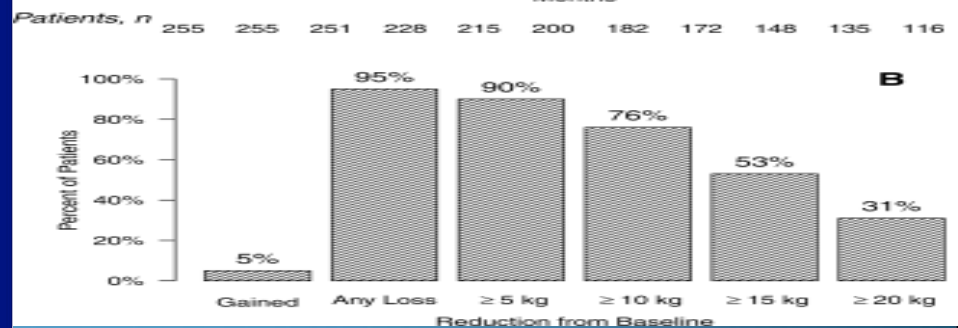
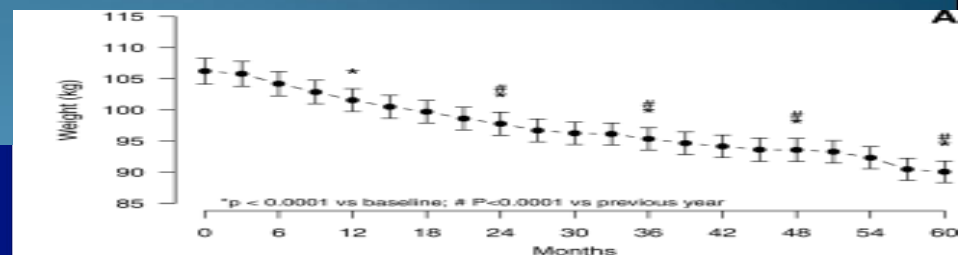
Long-term treatment of hypogonadal men with testosterone produces substantial and sustained weight loss

Weight Loss (%) in 411 Obese Hypogonadal Men According to Three Different Classes of Obesity



Saad F et al. Int J Obes 40(1): 162-170 (2016)

Note: Obesity class I = BMI 30 - 34.9; class II = BMI 35 - 39.9; class III = BMI ≥ 40



Saad F et, al. Obesity 2013;21(10):1975-1981

Πιθανοί κίνδυνοι/παρενέργειες θεραπείας υποκατάστασης με T

- Ακμή, λιπαρό δέρμα
- Γυναικομαστία
- Κατακράτηση υγρών στην αρχή της θεραπείας
- Αύξηση Ht (πολυερυθραιμία)
- Μείωση HDL
- Υπογονιμότητα
- Επιδείνωση υπνικής άπνοιας *
- Προστάτης (ΚΥΠ, Ca προστάτη) *
- Αύξηση καρδιαγγειακών συμβαμάτων *

* Αντιφατικά αποτελέσματα:
χρειάζονται περισσότερες μελέτες

Ανδρογονική ανεπάρκεια & καρδιαγγειακό

Low Serum Testosterone and Mortality in Older Men

Laughlin et al, JCEM 2008, 93:68-75

Low Testosterone Associated With Obesity and the Metabolic Syndrome Contributes to Sexual Dysfunction and Cardiovascular Disease Risk in Men With Type 2 Diabetes

Wang et al, Diabetes Care, 2011, 1669-75

The Dark Side of Testosterone Deficiency: Type 2 Diabetes and Insuline Resistance

Traish AM et al, J Androl, 2009

Low serum testosterone and increased mortality in men with coronary heart disease.

Malkin CJ, et al. Heart. 2010;96:1821-5

Endogenous testosterone and mortality in men: a systematic review and meta- analysis

Araujo AB , et al. J Clin Endocrinol Metab 2011;96:3007-19

Hypogonadism as a risk factor for cardiovascular mortality in men: A meta-analytic study

Corona G., et al. Eur J Endocrinol 2011;165:687-701

ΘΥ με Τ & καρδιαγγειακό

❖ Μείωση καρδιαγγειακού κινδύνου

➤ Βελτίωση των παραγόντων κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο

- **Aversa A, et al.** Effects of testosterone undecanoate on cardiovascular risk factors and atherosclerosis in middle-aged men with late-onset hypogonadism and metabolic syndrome: results from a 24-month, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Sex Med.* 2010;7:3495-3503.
- **Haider A, et al.** Effects of long term testosterone therapy on patients with “diabetes”: results of observational studies of pooled analyses in obese hypogonadal men with type 2 diabetes. *Int J Endocrinol.* 2014;2014:683515
- **Jones TH, et al.** Testosterone replacement in hypogonadal men with type 2 diabetes and/or metabolic syndrome (the TIMES2 study). *Diabetes Care.* 2011;34:828-837.
- **Kalinchenko SY, et al.** Effects of testosterone supplementation on markers of the metabolic syndrome and inflammation in hypogonadal men with the metabolic syndrome: the double-blinded placebo-controlled Moscow study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010;73:602-612.
- **Francomano D, et al.** Effects of five-year treatment with testosterone undecanoate on metabolic and hormonal parameters in ageing men with metabolic syndrome. *Int J Endocrinol.* 2014;2014:527470.
- **Traish AM, et al.** Death by testosterone? We think not! *J Sex Med* 2014;11:624–9

➤ Μείωση του αριθμού των καρδιαγγειακών συμβαμάτων

- **Baillargeon J, et al.** Risk of myocardial infarction in older men receiving testosterone therapy. *Ann Pharmacother.* 2014;48:1138-1144

❖ Αύξηση καρδιαγγειακού κινδύνου

1. **Basaria S, et al.** Adverse events associated with testosterone administration. *N. Engl. J. Med.* 363 (2010) 109–122.
2. **Vigen R, et al.** Association of testosterone therapy with mortality, myocardial infarction, and stroke in men with low testosterone levels. *JAMA* 310 (2013) 1829–1836.
3. **Finkle. W.D.** Increased risk of non-fatal myocardial infarction following testosterone therapy prescription in men. *PLoS One* 9 (2014) e85805.
4. **Xu L, et al.** Testosterone therapy and cardiovascular events among men: a systematic review and meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *BMC Med.* 2013;11:108



U.S. Food and Drug Administration
Protecting and Promoting Your Health

Testosterone Products: Drug Safety Communication - FDA Cautions About Using Testosterone Products for Low Testosterone Due to Aging; Requires Labeling Change to Inform of Possible Increased Risk of Heart Attack And Stroke

[This information is an update to the FDA Drug Safety Communication: FDA Evaluating Risk of Stroke, Heart Attack, and Death with FDA-Approved Testosterone Products issued on January 31, 2014.]

[Posted 03/03/2015]

AUDIENCE: Health Professional, Endocrinology, Urology, Family Practice, Patient

ΘΥ με Τ & καρδιαγγειακό

❖ Καμία συσχέτιση της ΘΥ με Τ με αύξηση καρδιαγγειακού κινδύνου

- **Fernández-Balsells MM, et al.** Clinical review 1: adverse effects of testosterone therapy in adult men: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:2560-2575.

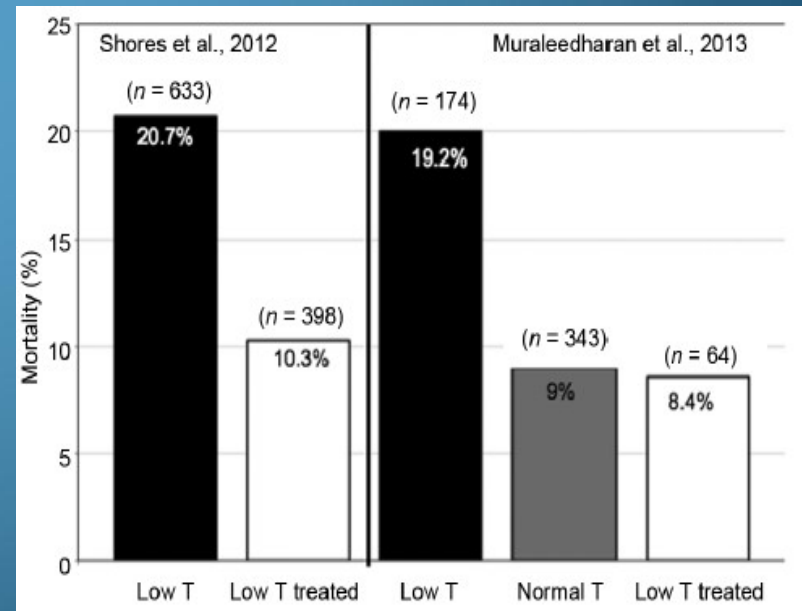
Calof OM, et al. Adverse events associated with testosterone replacement in middle-aged and older men: a meta-analysis of randomized, placebocontrolled trials. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2005;60:1451-1457.

- **Haddad RM, et al.** Testosterone and cardiovascular risk in men: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Mayo Clin Proc.* 2007;82:29-39.
- **Corona G, et al.** Cardiovascular risk associated with testosterone-boosting medications: a systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf.* 2014;13:1327-1351.

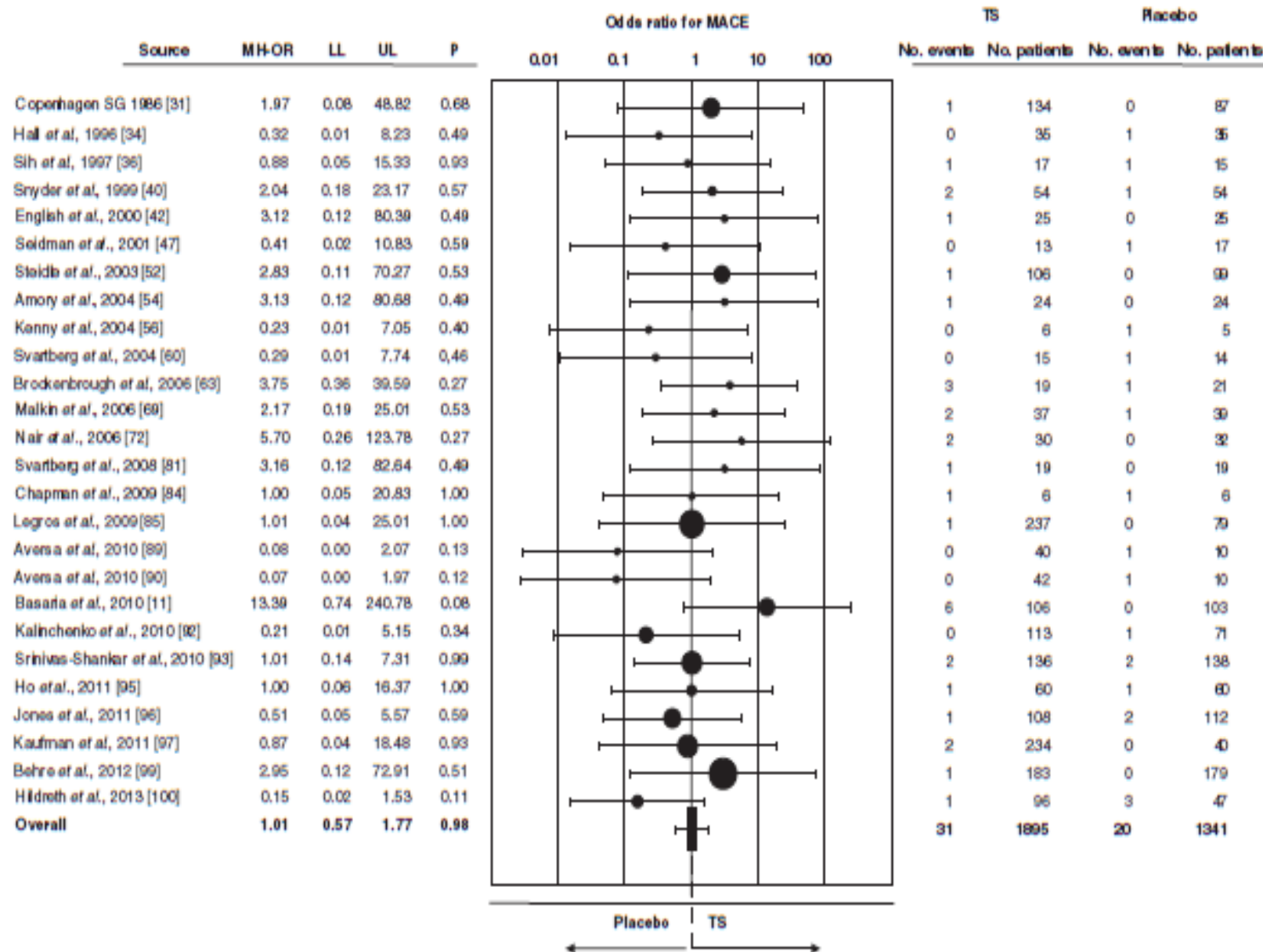
❖ Μείωση θνητότητας

Shores MM, et al. Testosterone treatment and mortality in men with low testosterone levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:2050-2058. (μελέτη παρατήρησης)

Muraleedharan V, et al. Testosterone deficiency is associated with increased risk of mortality and testosterone replacement improves survival in men with type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol.* 2013;169:725-733. (αναδρομική μελέτη)



. Odds ratio for major adverse cardiovascular events (MACE) in subjects treated with testosterone substitution (TS) or placebo.





U.S. Food and Drug Administration
Protecting and Promoting Your Health

Drug Safety Communications

FDA Drug Safety Communication: FDA cautions about using testosterone products for low testosterone due to aging; requires labeling change to inform of possible increased risk of heart attack and stroke with use

This information is an update to the FDA Drug Safety Communication: FDA Evaluating Risk of Stroke, Heart Attack, and Death with FDA-Approved Testosterone Products issued on [January 31, 2014](#).

Safety Announcement

patients taking testosterone. Health care professionals should prescribe testosterone therapy only for men with low testosterone levels caused by certain medical conditions and confirmed by laboratory tests.

In addition, based on the available evidence from published studies and expert input from an [Advisory Committee meeting](#), FDA has concluded that there is a possible increased cardiovascular risk associated with testosterone use. These studies included aging men treated with testosterone. Some studies reported an increased risk of heart attack, stroke, or death associated with testosterone treatment, while others did not.

Based on our findings, we are requiring labeling changes for all prescription testosterone products to reflect the possible increased risk of heart attacks and strokes associated with testosterone use. Health care professionals should make patients aware of this possible risk when deciding whether to start or continue a patient on testosterone therapy. We are



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

10 October 2014
EMA/611318/2014

PRAC review does not confirm increase in heart problems with testosterone medicines

Committee recommends medicines can continue to be given for their authorised uses

EAU GUIDELINES ON MALE HYPOGONADISM

Table 5: Indications for testosterone treatment

Delayed puberty (idiopathic, Kallmann syndrome)
Klinefelter syndrome with hypogonadism
Sexual dysfunction and low testosterone
Low bone mass in hypogonadism
Adult men with low testosterone and consistent and preferably multiple signs and symptoms of hypogonadism (listed in Table 3 and 4) following unsuccessful treatment of obesity and comorbidities
Hypopituitarism
Testicular dysgenesis and hypogonadism
Type 2 diabetes mellitus with hypogonadism

AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY POSITION STATEMENT ON THE ASSOCIATION OF TESTOSTERONE AND CARDIOVASCULAR RISK

Neil Goodman, MD, FACE¹; Andre Guay, MD, FACE^{2,}; Paresh Dandona, MD, PhD, FACE³;
Sandeep Dhindsa, MD⁴; Charles Faiman, MD, MACE⁵; Glenn R. Cunningham, MD⁶;
for the AACE Reproductive Endocrinology Scientific Committee*

This recommendation is not clear. It is our opinion that any patient being considered for TRT must undergo a thorough diagnostic work-up (7-9). The decision to replace testosterone should be guided by the signs/symptoms and testosterone concentrations rather than the underlying cause. These men should be told that we do not have definitive studies demonstrating efficacy or risk for treating men with these conditions. The committee agrees that the risk/benefit ratio of TRT is not well established in aging-associated hypogonadism. Our recommendations follow.

- a) We recommend that symptomatic men who have unequivocally low total and/or free testosterone levels that are assayed on at least 2 samples drawn before 10 AM should be considered for TRT.
- b) We advise the practicing clinician to be extra cautious in the symptomatic elderly with demonstrably low testosterone levels prior to embarking on replacement therapy and to avoid treatment of the frail elderly until better outcome data are available.

In general, the benefits of TRT are more consistent in men with very low testosterone concentrations than in those with concentrations just below the normal range. Health care professionals should make patients aware of the possible increased cardiovascular risk when deciding whether to start or continue a patient on testosterone therapy. TRT should not be provided to men who have untreated or metastatic prostate cancer or breast cancer. Relative contra-indications include untreated severe sleep apnea, a hematocrit >50%, severe lower urinary tract symptoms with an International Prostate Symptom Score above 19, uncontrolled or poorly controlled heart failure, a MI or cerebrovascular accident within the past 6 months, a personal or family history of a procoagulant state, or a personal history of thromboembolism (7,51).

ΘΥ με Τ & καρδιαγγειακός κίνδυνος

- **ΔΕΝ** υπάρχουν επαρκή βιβλιογραφικά δεδομένα που να αποδεικνύουν ότι η TRT αυξάνει ή μειώνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο.
- Καμία μελέτη δεν είχε σχεδιαστεί με πρωταρχικό τελικό σκοπό τη διερεύνηση των επιπτώσεων της ΘΥ με Τ
- Απαιτούνται μεγάλες προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες για ασφαλή συμπεράσματα

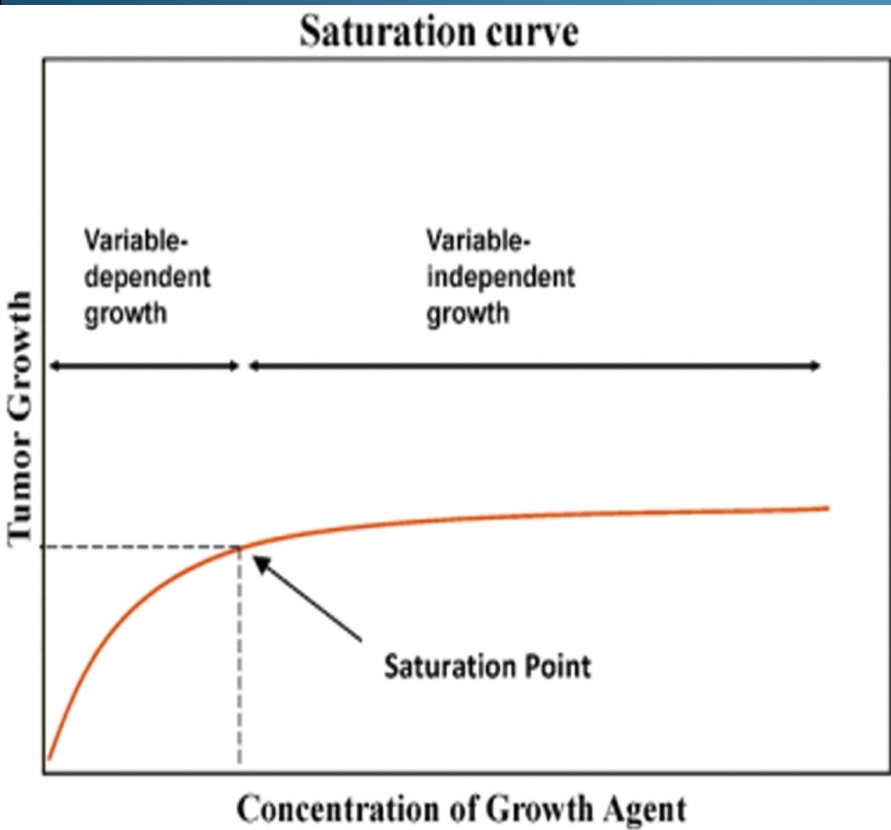
- **AACE Reproductive Endocrinology Scientific Committee, American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology** : Position Statement on the association of testosterone and cardiovascular risk. Endocr Pract.2015;21:1066–1073.
- No consistent evidence of an increased risk of heart problems with testosterone medicines. In: **European Medicines Agency's Pharmacovigilance Risk Assessment Committee**. Nov 21 2014
- **The Endocrine Society**. The risk of cardiovascular events in men receiving testosterone therapy: an Endocrine Society statement. February 7, 2014
- Fundamental Concepts Regarding Testosterone Deficiency and Treatment: **International Expert Consensus Resolutions**. Morgentaler A, et al. Mayo Clin Proc. 2016;91(7):881-896

• Προσεκτική εκτίμηση κινδύνου – οφέλους σε άνδρες με ανεπάρκεια Τ με προϋπάρχουσα ή όχι καρδιακή νόσο, μέχρι να προκύψουν ασφαλή δεδομένα από μεγάλες προοπτικές RCTs για την ασφάλεια της TRT στο καρδιαγγειακό

- **EMAS position statement:** Testosterone replacement therapy in the aging male. Dimopoulou C., et al. Maturitas. 2015.

ΘΥ με T & προστάτης

Saturation curve, demonstrating the relationship between testosterone and prostate cancer.



Published in: Bruno Lunenfeld; George Mskhalaya; Michael Zitzmann; Stefan Arver; Svetlana Kalinchenko; Yuliya Tishova; Abraham Morgentaler; *The Aging Male* 2015, 18, 5-15.

- Η παλαιότερη, κλασική πεποίθηση ότι η αυξανόμενη συγκέντρωση T προκαλεί απαραίτητα γρήγορη και καθολική ανάπτυξη προϋπάρχοντος Ca προστάτη θεωρείται σήμερα αβάσιμη.
- Το μέγεθος του προστάτη και το PSA δεν συσχετίζονται με τα επίπεδα των ανδρογόνων ορού στο γενικό πληθυσμό
Monath JR, et al. Urology. 1995;46:58-61
- Θεραπεία με πολύ υψηλές δόσεις T για >9 μήνες δεν προκαλούν αύξηση του όγκου προστάτη ή του PSA
Cooper CS, et al. J Urol. 1998;159:441-3
- Άνδρες με υψηλότερες τιμές T ή DHT δεν έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο για ανάπτυξη Ca προστάτη έναντι εκείνων με τα χαμηλότερα επίπεδα.
Roddam AW, et al. J Natl Cancer Inst. 2008;100:170-83
Muller RL, et al. Eur Urol. 2012;62:757-64
- Η ΘΥ με Τα δεν επιδεινώνει τα αποφρακτικά φαινόμενα σε ΚΥΠ
McVary KT, et al. Update on AUA guideline on the management of benign prostatic hyperplasia. J Urol. 2011;185:1793-803
Pearl JA et al. J Urol 2013;190:1828-33

Author	Year	Study Design	Patient #	Type of tx	Results
Calof et al.	2005	Meta-Analysis	644	TST in men with no hx of PCa	Rates of PCa, PSA >4 ng/ml, and biopsies were higher in the TST group than in placebo although differences between the groups were not statistically significant. Higher incidence of hematocrit >50% in TST group. The frequency of CV events, sleep apnea or death was not significantly different between the two groups.
Shabsigh et al.	2009	Systematic Review	2292	Various	No studies demonstrated that TST increased PCa risk or increased Gleason grade in treated vs untreated men. TST did not have a consistent effect on PSA.
Morgentaler et al.	2011	Retrospective case series	13	TST in men with untreated Pca	Mean serum total testosterone increased from 238 to 664 with no significant change in PSA or prostate volume. Biopsies in 2 men suggested upgrading. Repeat biopsy in one man and a prostatectomy in another indicated no progression. No local progression or distant disease.
Morales	2011	Retrospective case series	7	TST in men with untreated Pca	Unpredictable, variable increase in PSA with TST. Interruption of TST invariably decreased PSA to pre-therapy levels.
Morgentaler	2009	Case report	1	TST in a man with untreated Pca	Overall decline in PSA after receiving TST for 2 years. No clinical progression of disease noted.
Rhoden & Morgentaler	2003	Retrospective case series	75	TST in men with and without high grade PIN	PSA similar at baseline and 12 mo after TST in men with and without PIN. One man in the PIN+ group was found to have cancer on biopsy after abnormal DRE.
Sarosdy	2007	Retrospective case study	31	TST in men after brachytherapy for early prostate cancer	None showed recurrence or progression of prostate cancer. PSA < 1 in all patients.
Morales et al	2009	Prospective case study	5	TST in men after external beam radiotherapy	One of five patients had transitory increase in PSA after a mean follow-up of 14.5 months. None had PSA levels > 1.5 ng/ml. Mean serum testosterone and improvement in hypogonadal symptoms increased significantly.
Pastuszak et al.	2013	Retrospective case series	13	TST after radiation therapy for Pca	At median follow-up of 29.7 months after initiating TST, a significant increase in mean testosterone and SHBG with no significant increases in hemoglobin hematocrit PSA. No significant increases in PSA or cancer recurrences observed at any follow-up interval.
Pastuszak et al.	2013	Retrospective case series	103	TST in men after radical prostatectomy	At median follow-up of 27.5 months, significant increases in testosterone and PSA in both high risk and non-high risk prostate cancer groups. Referrals to radiation oncology or subsequent salvage therapy more frequent in reference control group. Significantly increased number of T3b tumors in reference group vs TST group.
Agarwal & Oefelein	2005	Retrospective case series	10	TST in men after radical prostatectomy	At median followup of 19 months, all patients had PSA < 0.1 with statistically significant improvements in serum testosterone and hypogonadal symptoms.
Kaufman & Graydon	2004	Retrospective case series	7	TST in men after radical prostatectomy	No biochemical or clinical evidence of cancer recurrence. PSA remained < 0.1 in all patients.
Khera & Lipshultz	2009	Retrospective case series	57	TST in men after radical prostatectomy	After a mean follow up of 13 months after initiation of TST after radical prostatectomy, no increases in PSA values were noted.

ΘΥ με T & προστάτης

- **Αβέβαιη η επίδραση της χορήγησης T στον κίνδυνο εμφάνισης Ca προστάτη**
EMAS position statement: Testosterone replacement therapy in the aging male. Dimopoulou C., et al. Maturitas. 2015.

- **Τα υπάρχοντα βιβλιογραφικά δεδομένα δεν φαίνεται να αποδεικνύουν ότι η ΘΥ με T αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης Ca προστάτη σε υγιείς άνδρες**

Fernandez- Balsells et al. Clinical review 1: adverse effects of testosterone therapy in adult men: a systematic review and meta-analysis JCEM 95 (2010) 2560–2575

- Η χορήγηση ΘΥ με T μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα PSA κατά 0.3 to 0.6 mg/dl

Bhasin JCEM 95 (2010) 2536–2559

- Η χορήγηση T σε άνδρες με επίπεδα T <8 nmol/l (250 ng/dl)  πιθανή αύξηση PSA με σταθεροποίησή τους μετά από 3-6 μήνες.

Morgentaler A. & Connors WP III. AJA .2015;17(2): 206–211

Η ΘΥ με T:

- δεν προκαλεί ταχεία & καθολική αύξηση προϋπάρχοντος Ca προστάτη ή μετατροπή υποκλινικής νόσου σε κλινική
- Μπορεί να δοθεί με ασφάλεια σε ασθενείς με χαμηλού κινδύνου Ca προστάτη.

Morgentaler A. & Connors WP III.

AJA .2015;17(2): 206–211

Kovac JR, et al. Steroid.2014Nov; 0:27-32

Αντενδείξεις θεραπείας υποκατάστασης με T

❖ Απόλυτες

- καρκίνος προστάτη (μη ελεγχόμενος ή μεταστατικός)*,
- καρκίνος μαστού,
- επιθυμία τεκνοποίησης

❖ Σχετικές

- αιματοκρίτης > 50* - 54% (* EMAS)
- Υπνική άπνοια σοβαρή ή μη ελεγχόμενη
- Σοβαρή συμπτωματολογία με απόφραξη του κατώτερου ουροποιητικού συστήματος (LUTS) λόγω ΚΥΠ (IPPS score>19)
- Σοβαρή ή μη ελεγχόμενη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (IV)
- Μη ελεγχόμενη καρδιαγγειακή νόσος
- PSA > 4 ng /ml (ή >3 ng/ml σε άτομα υψηλού κινδύνου για Ca προστάτη)
- Οζίδιο ή σκληρία του προστάτη που δεν έχει διερευνηθεί
- Ατομικό ιστορικό OEM ή ΑΕΕ το τελευταίο 6μηνο*
- Ατομικό ιστορικό θρομβοεμβολικού επεισοδίου ή οικογενειακό / ατομικό ιστορικό προθρομβωτικής κατάστασης*

* AACE Reproductive Endocrinology Scientific Committee, AAE & ACE. Endocr Pract.2015

* EMAS 2015,

Sarambudi et al, Expert opin pharmacoth.2014;15(9):1947-64, Bhasin S,et al,Best Pract & Res Cl Endocrinol & Metab 1011;25:251-270

* Dolhe GR.et al. EUA guidelines on male hypogonadism in EAU 2015 edition

Παρακολούθηση ατόμων υπό ΘΥ με T

❖ Εκτίμηση προ έναρξης, 3, 6, 12 μήνες μετά την έναρξη και κατόπιν ετησίως

- Συμπτώματα & σημεία υπογοναδισμού

Η χρήση ερωτηματολογίων όπως:

AMS (Aging male symptom score) & ADAM (Androgen Deficiency in Aging Men μπορεί να είναι χρήσιμη

- Ht
- Δακτυλική εξέταση προστάτη (προ έναρξης & ετησίως)

Επί αυξήσεως (>52-54%) αλλαγή από ενέσιμα σε διαδερμικά. Επί επιμονής της αύξησης αν>54% διακοπή ή /& φλεβοτομή, ασπιρίνη. Επανεναρξη της αγωγής με T σε μικρότερες δόσεις μετά την αποκατάσταση του Ht

- PSA (αν >40 ετών)

Ουρολογική εκτίμηση αν >4 ng/ml ή ταχεία αύξηση. Βιοψία αν ρυθμός αύξησης >0,4 ng/ml/έτος ή >1,0 ng/ml τους πρώτους 6 μήνες ή συνολική αύξηση > 1 ng/ml οποιαδήποτε στιγμή

- Επίπεδα T

•Ενανθική T : στο μεσοδιάστημα (π.χ 7 ημ) & προ της επόμενης ένεσης

•Ενδεκανοϊκή T ενέσιμη: προ της επόμενης ένεσης

•Γέλη & αυτοκόλλητα : 3-12 ώρες μετά την εφαρμογή

- Ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο

Στενή παρακολούθηση σε όλη τη διάρκεια της θεραπείας

Παρακολούθηση ατόμων υπό ΘΥ με T

Επί αδυναμίας βελτίωσης
των συμπτωμάτων &
σημείων του
υπογοναδισμού μετά από
εύλογο χρονικό διάστημα



❖ Επαναξιολόγηση της ΘΥ

Συμμόρφωση
Δοσολογία
Επίπεδα T

Αναζήτηση άλλων αιτίων για τη
συγκεκριμένη συμπτωματολογία

Box 1 | Time course of the beneficial effects of testosterone therapy⁹⁰

- Sexual Interest: 3 weeks, plateauing at 12 weeks, with no further increments
- Erections and/or ejaculations: up to 6 months
- Quality of life: 3–6 months, but maximum benefits take longer
- Mood improvements: 3–6 weeks with a maximum between 18 weeks and 30 weeks
- Insulin sensitivity: 3–4 weeks
- Glycaemic control: 3–12 months
- Body composition (a reduction in fat mass and waist circumference and an increase in muscle mass and strength): 3–4 months, stabilizing between 6 months and 12 months, but can continue for years in men with metabolic disorders
- Inflammation: 3–12 weeks
- Bone mineral density: Stabilization of bone loss by 12 months, with improvement noted over 2–3 years

Aversa A. et & Mergenthaler A. Nat Rev Urol,

TABLE 1. Resolutions of the International Expert Consensus Conference on Testosterone Deficiency and Its Treatment

Resolutions	Expert comments
1. TD is a well-established, significant medical condition that negatively affects male sexuality, reproduction, general health, and quality of life	○ TD (low levels of testosterone) ● May predict increased risk of developing diabetes, metabolic syndrome ● Contributes to decreased bone mineral density ● Is associated with increased all-cause and cardiovascular mortality ● Negatively impacts general health and quality of life
2. The symptoms and signs of TD occur as a result of low levels of T and may benefit from treatment regardless of whether there is an identified underlying etiology	● Symptoms and signs of TD occur in healthy volunteers or patients who undergo androgen deprivation; these symptoms and signs resolve with T normalization ● Historically recognized causes of TD are rare (eg, anorchia, craniopharyngioma, pituitary tumor), recently termed <i>classical hypogonadism</i>. These conditions account for only a tiny fraction of men with TD ● TD occurs frequently with conditions other than “classical” causes ● No evidence exists to support restriction of T therapy only to men with known underlying etiology
3. TD is a global public health concern	● Prevalence rates in men range from 2% to 38% in studies from Asia, Europe, North America, and South America ● Variation in prevalence rates can be explained by differences in the operative definition of TD and biochemical thresholds ● A US study estimates an additional \$190-\$525 billion in health care expenditures over 20 years due to TD
4. T therapy for men with TD is effective, rational, and evidence based	○ High-level evidence shows T therapy effectively: ● Increases sexual desire (libido) and erectile and orgasmic function ● Increases lean body mass ● Decreases fat mass ● Improves bone mineral density ○ Strongly suggestive evidence for improvement in mood, energy
5. There is no T concentration threshold that reliably distinguishes those who will respond to treatment from those who will not	No study has revealed a single testosterone threshold that reliably separates those who experience signs and symptoms of TD from those who do not, nor who will likely respond to treatment. Interpretation of total T concentrations is confounded by: ● Interindividual variation ● Variation in serum SHBG (binds tightly to T, removing it from the bioavailable pool) ● Genetic variation in androgen sensitivity due to AR gene polymorphisms (number of CAG repeats) Free T can be a useful indicator of androgen status
6. There is no scientific basis for any age-specific recommendations against the use of T therapy in men	● The term <i>age-related hypogonadism</i> is of questionable validity since the decline in mean serum T level with age is minor and primarily attributable to comorbidities, especially obesity ● Older men respond well to T therapy, as do younger men ● Increased risk of erythrocytosis in older men requires monitoring but does not merit withholding T therapy if indicated ● It is illogical to single out TD as the one medical condition among many (eg, diabetes, hypertension, heart disease, cancer, arthritis) that does not merit treatment because it becomes more prevalent with age

Continued on next page

Η ΘΥ με T είναι:
αποτελεσματική,
καλά τεκμηριωμένη

Mayo Clin Proc.
2016;91(7):881-896

&
cost-effective

Arver S, et al.
J Sex Med 2014;11:262-272

TABLE 1. Continued

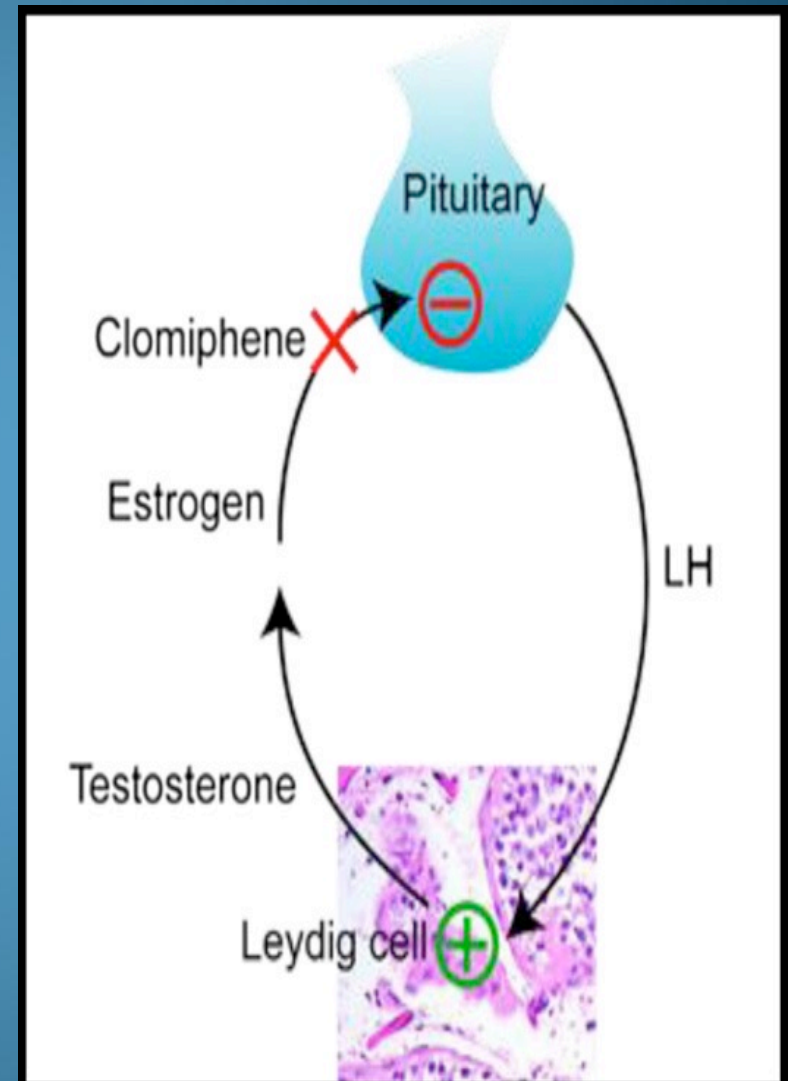
Resolutions	Expert comments
7. The evidence does not support increased risks of CV events with T therapy	- Two observational studies received intense media attention after reporting increased CV risks. Both had major flaws/limitations. One misreported results, the other had no control group - Low serum T is associated with increased atherosclerosis, coronary artery disease, obesity, diabetes, and mortality - Several RCTs in men with known heart disease (angina, heart failure) showed greater benefits with T vs placebo (greater time to ischemia, greater exercise capacity) - The largest meta-analysis showed no increased risk with T therapy; <i>reduced</i> risk was noted in men with metabolic conditions - No increased risk of venothrombotic events with T therapy
8. The evidence does not support increased risk of PCa with T therapy	- Serum androgen concentrations are not associated with increased risk of PCa nor aggressive disease - T therapy has no greater risk of PCa than placebo - Aggressive/high-grade PCa is associated with <i>low</i> serum T levels - Early data suggest no increased risk of recurrence/progression with T therapy in men previously treated for PCa
9. The evidence supports a major research initiative to explore possible benefits of T therapy for cardiometabolic disease, including diabetes	- A large body of evidence suggests lower serum T concentrations are associated with increased CV risk; higher levels are protective - T therapy reliably increases lean mass, decreases fat mass, and may improve glycemic control - Mortality rates are reduced by half in men with TD who received T therapy compared with untreated men in observational studies - Among men who received T therapy, those with normalized T levels had a reduced rate of CV events/mortality vs men with persistently low T

CAG = cytosine, adenine, guanine; CV = cardiovascular; PCa = prostate cancer; RCT = randomized controlled trial; SHBG = sex hormone-binding globulin; T = testosterone; TD = testosterone deficiency.

Θεραπεία υποκατάστασης σε άνδρες
αναπαραγωγικής ηλικίας με επιθυμία
τεκνοποίησης

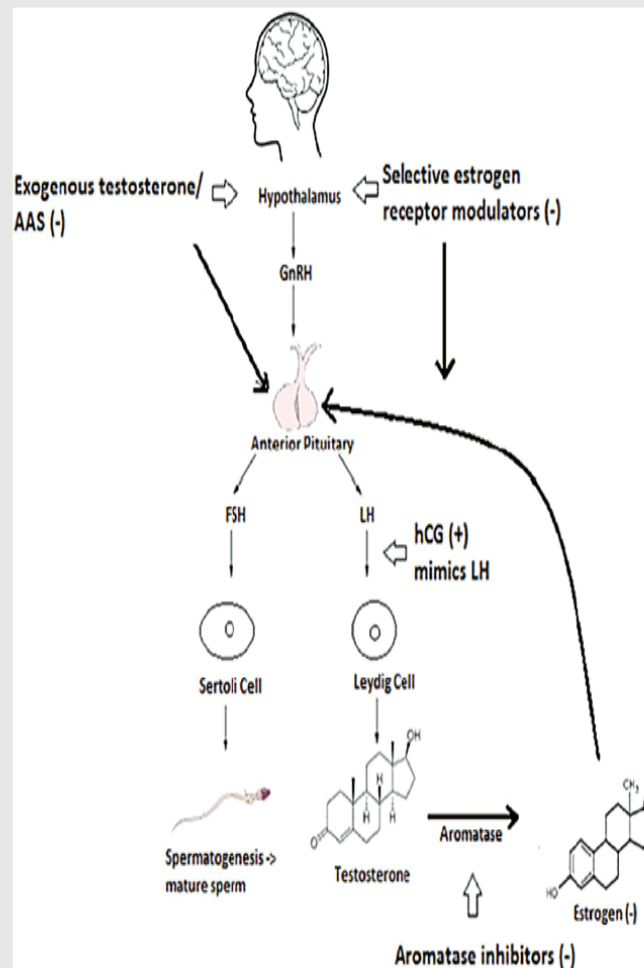
Εναλλακτικές θεραπείες υπογοναδισμού

- Κατάλληλες για άντρες αναπαραγωγικής ηλικίας
- Διατήρηση γονιμότητας
- Αύξηση ενδογενούς τεστοστερόνης
 - SERMS **Κλομιφαίνη**
Ενκλομιφαίνη
 - **hCG**
 - Αναστολείς αρωματάσης
Λετροζόλη,
αναστραζόλη



Θεραπεία χορήγησης hCG

- hCG 1000 mg ενδομυϊκά ή υποδορίως ανά 2 ημέρες
1500-2000 mg ενδομυϊκά ή υποδορίως 2 φορές/εβδ.
- Αύξηση του μεγέθους των όρχεων & της ενδοορχικής T
- Έναρξη σπερματογένεσης σε ασθενείς με υπολειπόμενη FSH δραστηριότητα (όρχεις >8cc)
 - Γυναιкомаστία (1/3 των περιπτώσεων)
- Δεν υπάρχουν δεδομένα για τη μακροχρόνια ασφάλεια



Rejuvenation hormones and mechanism of action. Exogenous testosterone and anabolic androgenic steroids (AAS) negatively affect the hypothalamic-pituitary-gonadal (HPG) axis. Selective estrogen receptor modulators (SERMs) block the negative feedback of estrogen on the HPG axis. Human chorionic gonadotropin (hCG) stimulates Leydig cells. Aromatase inhibitors prevent the conversion of testosterone to estrogen.

Moss. Rejuvenation hormones and spermatogenesis. Fertil Steril 2013.

Θεραπεία χορήγησης γοναδοτροπινών

❖ Στον πρωτοπαθή υπογοναδισμό

- hCG 1500 mg ενδομυϊκά ή υποδορίως 2 φορές/εβδ.
+
FSH 150-225 IU ή 75-150 IU ή rFSH 150 IU 3 φορές/εβδ.
για 6-24 μήνες
- Αύξηση του μεγέθους των όρχεων σχεδόν σε όλους τους ασθενείς και
- Σπερματογένεση 80-95% των ασθενών χωρίς κρυφορχία

Θεραπεία με αντλία έγχυσης GnRH

❖ Στον πρωτοπαθή υπογοναδισμό

- Χορήγηση GnRH υποδορίως κατά ώσεις ανά 2 ώρες
- Έναρξη με 5 μg και αύξηση ανά 2 μg κάθε 4 εβδομ.
(25 ng/kg ΒΣ & σταδιακή τιτλοποίηση) *
- Αύξηση του μεγέθους των όρχεων σχεδόν σε όλους τους ασθενείς
- Σπερματογένεση 90-95% των ασθενών χωρίς κρυφορχία
- Χρησιμοποιείται σε εξειδικευμένα κέντρα

T.S.Hanand & P.M.G.Bouloux, Clin Endocrinol, 2010;72;731-737

* Boehm U, et al, Nat Rev Endocrinol.2015

Συμπεράσματα - 1

- Η Τ αποτελεί τη συχνότερη ΘΥ του υπογοναδισμού
- Η ΘΥ με Τ ενδείκνυται

Στην εφηβεία για επαγωγή της ήβης

Σε ενήλικες άντρες με συμπτώματα & σημεία υπογοναδισμού + χαμηλά επίπεδα Τ οποιασδήποτε ηλικίας

& φαίνεται να έχει ευεργετικά αποτελέσματα σε:

Ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 & ανεπάρκεια Τ

Ασθενείς με οστεοπόρωση ή/και οστεοπορωτικό κάταγμα & ανεπάρκεια Τ

- Η ηλικία δεν αποτελεί ένδειξη ή αντένδειξη της ΘΥ με Τ
- Σε περίπτωση παθολογικών καταστάσεων που σχετίζονται με ανεπάρκεια Τ πρέπει να προηγείται η διόρθωση αυτών με αλλαγή του τρόπου ζωής ή/και κατάλληλη φαρμακευτική αγωγή & επί επιμονής του υπογοναδισμού χορήγηση Τ

Συμπεράσματα -2

- Η ΘΥ με T:

δεν πρέπει να χορηγείται χωρίς να προηγηθεί η τεκμηρίωση της διάγνωσης της ανεπάρκειάς της & η απαραίτητη ΔΔ προσέγγιση

πρέπει να γίνεται με φυσική T, να στοχεύει στην επίτευξη ευγοναδισμού & υπό τακτική ιατρική παρακολούθηση

δε φαίνεται να αυξάνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο & τον κίνδυνο εμφάνισης Ca του προστάτη

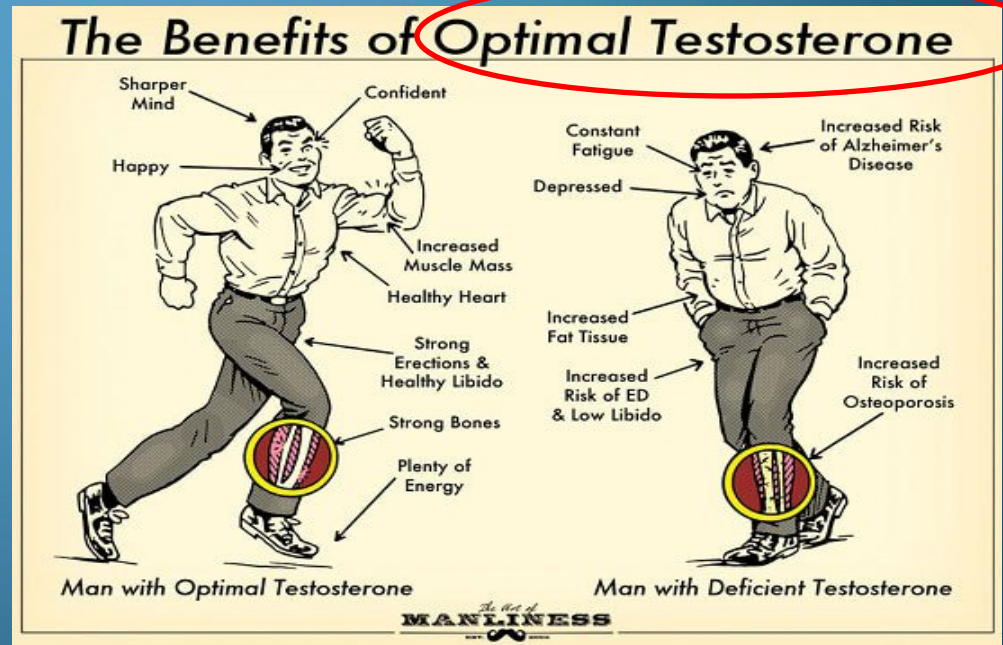
- Τα οφέλη της ΘΥ με T υπερσχύουν των κινδύνων με την προϋπόθεση ότι δεν υπάρχουν αντενδείξεις για τη χορήγησή της
- Η χορήγηση της σε ηλικιωμένους ασθενείς θα πρέπει να γίνεται μετά από προσεκτική εκτίμηση του ωφέλους/ κινδύνων

Συμπεράσματα -3

Η Τ είναι από τις βασικότερες ορμόνες στον άνδρα & όχι φάρμακο life-style



Απαραίτητη η προσεκτική & evidence based υποκατάστασή της σε άτομα με τεκμηριωμένη ανεπάρκεια



Commentary: Who Is a Candidate for Testosterone Therapy? A Synthesis of International Expert Opinions

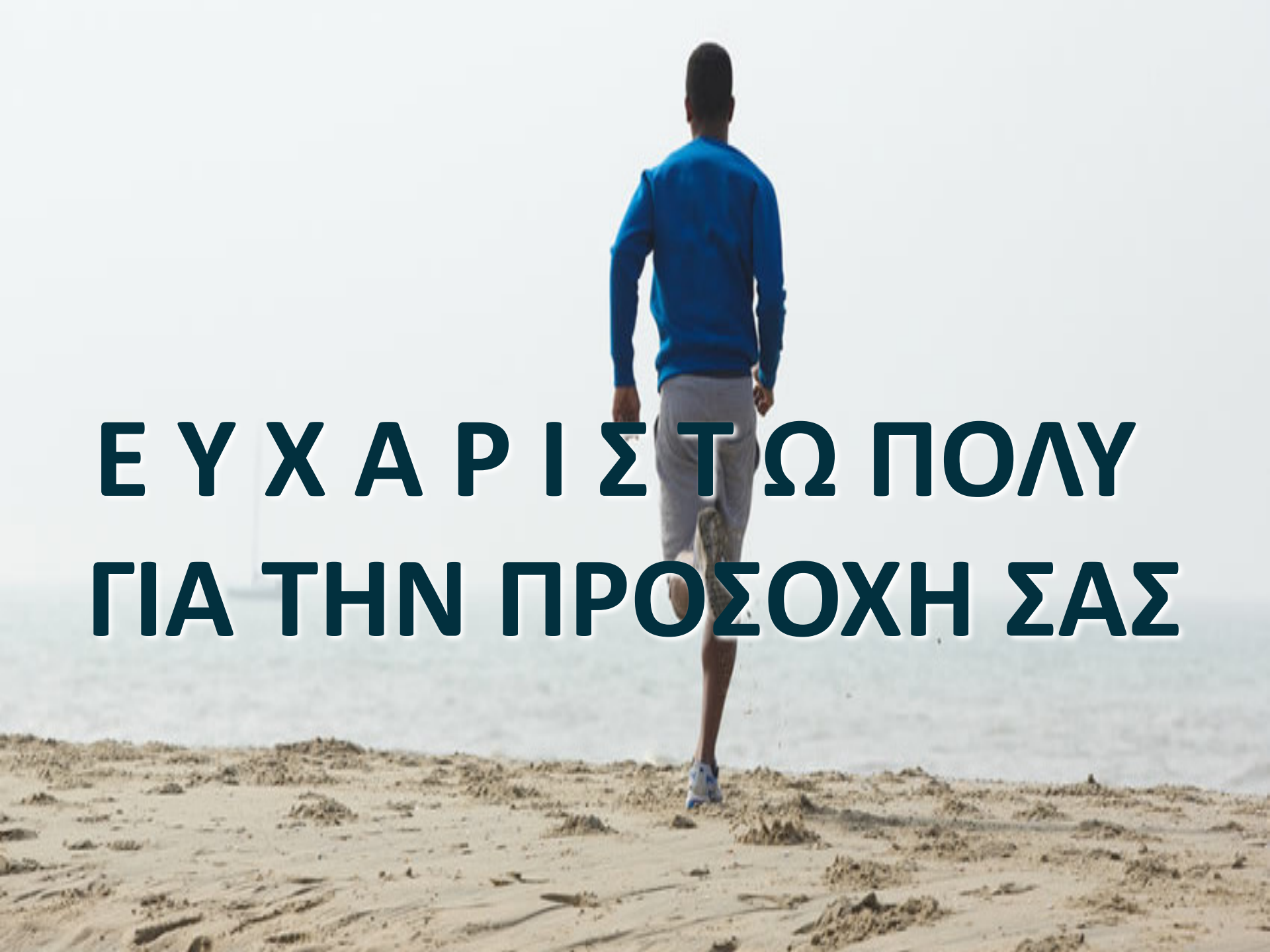
Abraham Morgentaler, MD,* Mohit Khera, MD,[†] Mario Maggi, MD,[‡] and Michael Zitzmann, MD, PhD[§]

*Men's Health Boston, Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School, Boston, MA, USA;

[†]Baylor College of Medicine, Houston, TX, USA; [‡]Sexual Medicine & Andrology, University of Florence, Florence, Italy;

[§]Centre of Reproductive Medicine and Andrology/Clinical Andrology, University Clinics, Muenster, Germany

In summary, these expert practices generally follow the main concepts of published guidelines, with some important departures. What impressed me most in learning how these experienced clinicians and researchers approached the problem of identifying men who are candidates for T therapy is their dedication to “getting it right.” Each recognizes the importance that T therapy can have for a man's health and quality of life. Given the wide range of effects T exerts on the body, clinicians must be cognizant that the manifestations of TD can vary considerably, and atypical presentations are not rare. The lesson is that a humanistic approach requires considering the individual as a whole rather than as a simple blood test result, and that in equivocal cases, there may be value in an empirical trial of therapy.

A man in a blue long-sleeved shirt and light-colored shorts is running on a sandy beach towards the ocean. The text is overlaid on the image.

**ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ ΠΟΛΥ
ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΣΟΧΗ ΣΑΣ**