



# **ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΟΛΙΓΟ- ΑΣΘΕΝΟ-ΤΕΡΑΤΟΖΩΟΣΠΕΡΜΙΑΣ ΚΑΙ ΟΣΤΙΚΗΣ ΥΓΕΙΑΣ ΣΤΟΝ ΑΝΔΡΑ**

**ΕΥΑΓΓΕΛΙΑ Θ. ΜΠΙΛΛΑ**

**ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΛΟΓΟΣ**

**ΚΛΙΝΙΚΟΣ ΑΝΔΡΟΛΟΓΟΣ (ΕΑΑ certified)**

**ΔΙΔΑΚΤΩΡ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ ΕΚΠΑ**

## REVIEW ARTICLE

**Correspondence:**

Aleksander Giwercman, Department of Translational Medicine and Reproductive Medicine Centre, Lunds University and Skane University Hospital, CRC 91-10-058, Jan Waldenströms Gata 35, 21248 Malmö, Sweden.

E-mail: aleksander.giwercman@med.lu.se

\*The first version was prepared by a G.M. Colpi; S. Francavilla; G. Haidl; K. Link. Subsequently, important input was given by H.M. Behre; D.G. Goulis; C. Krausz. A. Giwercman coordinated the work of the group.

The manuscript has been approved by the European Academy of Andrology (EAA) Guidelines Committee members (G. Corona, D.G. Goulis, G. Forti, H.M. Behre, M. Punab, J. Toppari, C. Krausz), EAA Executive Council (C. Krausz, D.G. Goulis, H.M. Behre, A.M. Isidori, G.R. Dohle, O. Rajmil, W. Weidner, J. Toppari, M. Simoni), EAA Center Directors and the Co-Editor-in-chief (M. Simoni).

**Keywords:**

oligo-terato-asthenozoospermia, management, guidelines, diagnosis, treatment, male infertility, semen quality

Received: 26-Feb-2018

Revised: 18-Apr-2018

Accepted: 18-Apr-2018

# European Academy of Andrology guideline

## Management of oligo-asthenoteratozoospermia

<sup>1</sup>G. M. Colpi, <sup>2</sup>S. Francavilla, <sup>3</sup>G. Haidl, <sup>4</sup>K. Link, <sup>5</sup>H. M. Behre, <sup>6</sup>D. G. Goulis, <sup>7</sup>C. Krausz and <sup>4,\*</sup>A. Giwercman 

<sup>1</sup>Department of Andrology and IVF, San Carlo Clinic, Paderno-Dugnano/Milano, Italy, <sup>2</sup>Department of Life, Health and Environmental Sciences, University of L'Aquila, L'Aquila, Italy, <sup>3</sup>Department of Dermatology/Andrology Unit, University of Bonn, Bonn, Germany, <sup>4</sup>Department of Translational Medicine and Reproductive Medicine Centre, Lunds University and Skane University Hospital, Malmö, Sweden, <sup>5</sup>Center for Reproductive Medicine and Andrology, University Hospital, Martin Luther University Halle-Wittenberg, Halle, Germany, <sup>6</sup>Unit of Reproductive Endocrinology, 1st Department of Obstetrics and Gynecology, Medical School, Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece, and <sup>7</sup>Department of Experimental and Clinical Biomedical Sciences 'Mario Serio', Centre of Excellence DeNothe, University of Florence, Florence, Italy

# Recommendations and level of evidence for medical and surgical treatment of oligo-astheno-teratozoospermia

| Intervention                                                                                                    | Recommendation* | Level of evidence | Comments                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Antioxidants                                                                                                    | 2               | ØØØØ              | According to the current evidence, we cannot recommend either for or against antioxidants.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| FSH                                                                                                             | 2               | ØØØØ              | Treatment with FSH can be suggested with low evidence in selected men from infertile couples (normogonadotropic men with idiopathic oligozoospermia or OAT) in an attempt to improve quantitative and qualitative spermatozoa parameters and pregnancy rate                                                                                                                                                                         |
| Antiestrogens                                                                                                   | 2               | ØØØØ              | According to the current evidence, we cannot recommend for antiestrogens or aromatase inhibitors.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Androgens                                                                                                       | 1               | ØØØØ              | Contraindicated                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| No varicocele/ectomy/varicocele/ectomy in patients with palpable varicocele, infertility, female age < 35 years | 2               | ØØØØ              | There is contradicting evidence that allows no reliable EAA recommendation for or against varicocele/ectomy. Varicocele/ectomy in infertile men with OAT and palpable varicocele should be discussed individually with the couple                                                                                                                                                                                                   |
| Varicocele/ectomy in patients with palpable varicocele with progressive impairment of testicular function       | 2               | ØØØØ              | Indication to correction                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| No varicocele/ectomy in patients with subclinical varicocele                                                    | 2               | ØØØØ              | Monitoring                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Surgery for cyst in seminal tract                                                                               | 2               | ØØØØ              | The technique dependent on ± connection with the seminal tract. Patients should be referred to tertiary uro-andrological centers.                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| TESE                                                                                                            | 2               | ØØØØ              | Not recommended as a routine in patients with OAT and high DNA fragmentation or in patients with cryptozoospermia. In cases of several (2 or more) ICSI failures after the use of ejaculated spermatozoa (with uncorrectable high DFI), the option of TESE and use of testicular spermatozoa for ICSI can be considered and discussed with the couple, which should be informed that this approach is based on low-quality evidence |
| Assisted reproduction                                                                                           | 1               | ØØØØ              | Symptomatic therapy, after having excluded other therapeutical options                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

\*(1) Corresponds to 'we recommend'; (2) Corresponds to 'we suggest'. TESE, Testicular sperm extraction; OAT, Oligo-astheno-teratozoospermia.

# Ορισμός ολιγο-ασθενο-τερατοζωοσπερμίας (ΟΑΤ)

Χρήση των κριτηρίων που αναφέρονται στο εγχειρίδιο για την ανάλυση σπέρματος της ΠΟΥ του 2010

- Παρουσία σπερματοζωαρίων στο σπέρμα αλλά ο αριθμός τους είναι μικρότερος από το κατώτερο όριο αναφοράς
- Ποσοστό σπερματοζωαρίων με προωθητική κίνηση μικρότερο από το κατώτερο όριο αναφοράς
- Ποσοστό φυσιολογικών μορφών σπερματοζωαρίων μικρότερο από το κατώτερο όριο αναφοράς.

- Semen volume 1.5 mL
- Sperm concentration  $15 \times 10^6/\text{mL}$
- Total sperm concentration  $39 \times 10^6$  spermatozoa per ejaculate
- Total motility 40%
- Progressive motility 32%\*
- Vitality 58%
- Normal morphology 4%

Values are lower reference limits of fifth centiles. \*Grade A (fast progressive motility  $>25 \mu\text{m/s}$ ) + grade B (slow progressive motility  $5\text{--}25 \mu\text{m/s}$ ).

## SUMMARY OF RECOMMENDATIONS

- 1 We recommend a general physical examination to assess signs of hypogonadism. We also recommend scrotal physical examination in all cases of oligo-astheno-teratospermia (OAT) to assess the testes and epididymes for volume and consistency, deferent ducts for total or partial absence and occurrence of varicocele (1 0000).
- 2 We recommend scrotal ultrasound (US) as part of routine investigation of men with OAT (1 0000). In case of testicular microlithiasis (TM), testicular biopsy should be considered although this is still a controversial issue (2 0000).
- 3 We recommend an endocrine evaluation in all men with OAT. Determination of prolactin (PRL) should be added if a hypogonadotropic hypogonadism is suspected (1 0000).
- 4 We recommend that OAT patients with biochemical and clinical signs of hypoandrogenism should first complete fertility treatment and only after that androgen replacement therapy can be offered according to the existing guidelines (1 0000).
- 5 We recommend karyotype analysis of infertile men with a sperm concentration  $\leq 5 \times 10^6/\text{mL}$  to assess the risk for an unbalanced karyotype of embryos (1 0000). We recommend assessment of Yq microdeletions of infertile men with a sperm concentration  $\leq 5 \times 10^6/\text{mL}$ , which will be inherited to male offspring (1 0000). We recommend cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene evaluation in case of suspicion for incomplete congenital obstruction of the genital tract (1 0000).
- 6 We recommend performing two (2) semen analyses, according to World Health Organization (WHO) guidelines to define an OAT (1 0000).
- 7 Sperm DNA integrity [e.g. Sperm Chromatin Structure Assay (SCSA); Alkaline COMET assay; TUNEL] could be applied in addition to standard semen analysis in following cases (1 0000):
  - a When it is considered whether the couple should be referred for assisted reproduction or given additional time for trying achieving spontaneous pregnancy;
  - b When intrauterine insemination with partner's spermatozoa (AIH) is considered;
  - c When standard *in vitro* fertilization (IVF) or intra-cytoplasmic sperm injection (ICSI) is considered.
- 8 Treatment with FSH can be suggested with low evidence in selected men from infertile couples (normogonadotropic men with idiopathic oligozoospermia or OAT) in attempt to improve quantitative and qualitative sperm parameters and pregnancy rate (20000).
- 9 According to the current evidence, we cannot recommend either for or against antioxidants and for antiestrogens (tamoxifen or clomiphene) or aromatase inhibitors (20000).
- 10 We recommend against therapy with androgens (1 0000).
- 11 Varicocele treatment in infertile couples reporting OAT associated with palpable varicocele can be discussed with the couple (20000).
- 12 We suggest only monitoring cases with subclinical varicocele (2 0000).
- 13 We suggest treatment for varicocele in young males with progressive testicular failure and/or seminal deterioration (2 0000).
- 14 We suggest to investigate by transrectal US (TRUS) patients with OAT, low semen volume (unrelated to hypogonadism or obvious agenesis of deferent ducts), and/or significant semen parameters fluctuations, acidic pH, and low fructose, because they might be affected by a distal seminal tract emptying disorder (2 0000).
- 15 Because of the missing solid evidence from randomized studies, we currently do not suggest to perform as routine TESE in OAT patients with high DNA fragmentation or patients with cryptozoospermia. However, in cases of several (2 or more) ICSI failures after the use of ejaculated spermatozoa (with uncorrectable high DFI), the option of TESE and use of testicular spermatozoa for ICSI can be considered and discussed with the couple, which should be informed that this approach is based on low-quality evidence (2 0000).
- 16 We suggest that subfertile men with OAT should quit cigarette smoking to improve the chance of the couple to achieve the desired pregnancy (2 0000).
- 17 We suggest that subfertile obese men with OAT should reduce weight to improve the chance of the couple to achieve the desired pregnancy (2 0000).
- 18 We suggest that subfertile men with OAT should reduce alcohol consumption (if excessive) to improve the chance of the couple to achieve the desired pregnancy (2 0000).
- 19 We do not recommend asking men with OAT to quit physical activity to improve the chance of the couple to achieve the desired pregnancy (1 0000).
- 20 We do not recommend scrotal cooling and changes in clothing or working conditions leading to decrease scrotal heating as measures toward increasing male fertility (1 0000).
- 21 In case other treatment options are not available or not efficient, we recommend men with OAT and their partner assisted reproduction to improve their chance of achieving pregnancy (1 0000).

Διερεύνηση της  
OAT

Θεραπεία

# Συνιστώμενη διερεύνηση των ασθενών με OAT

- Ιστορικό και κλινική εξέταση
- Υπερηχογράφημα οσχέου
- Ορμονολογικός έλεγχος
- Γενετικός έλεγχος
- Εξέταση σπέρματος
- Έλεγχος κατακερματισμού του DNA

# Ιστορικό και κλινική εξέταση

- Ανίχνευση παραγόντων κινδύνου για υπογονιμότητα

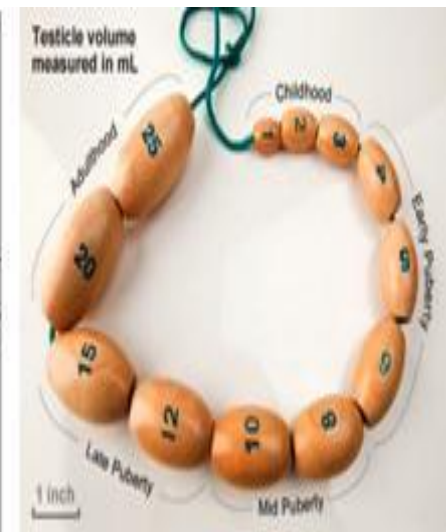
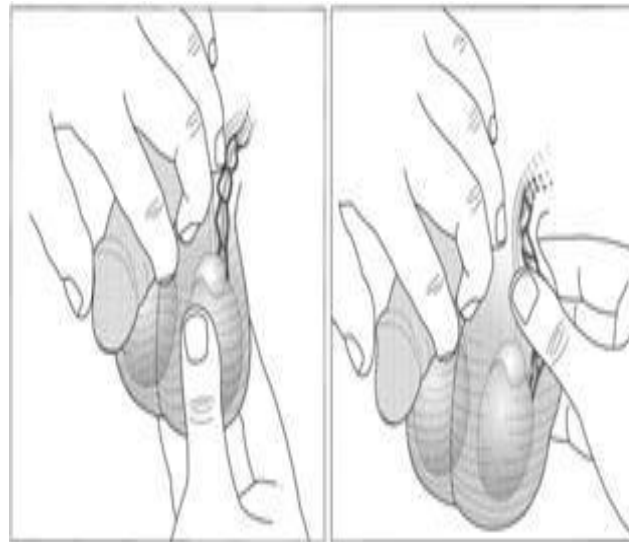
1 We recommend a general physical examination to assess signs of hypogonadism. We also recommend scrotal physical examination in all cases of oligo-astheno-teratospermia (OAT) to assess the testes and epididymes for volume and consistency, deferent ducts for total or partial absence and occurrence of varicocoele (1 0000).

## Γενική κλινική εξέταση

παρουσία υπογοναδισμού

## Κλινική εξέταση οσχέου

- Μέγεθος & σύσταση όρχεων
- Μέγεθος & σύσταση επιδιδυμίδας
- Σπερματικός πόρος
- Παρουσία κισσοκήλης



# Υπερηχογράφημα οσχέου

2 We recommend scrotal ultrasound (US) as part of routine investigation of men with OAT (1 0000). In case of testicular microlithiasis (TM), testicular biopsy should be considered although this is still a controversial issue (2 0000).

## Περιλαμβάνει

- όρχεις : μέγεθος και σύσταση
- Επιδιδυμίδες : μέγεθος, κύστες
- Σπερματική χορδή : κισσοκήλη

## Δεδομένα (evidence)

- Αυξημένος κίνδυνος καρκίνου όρχεων σε άντρες με OAT
- Η παρουσία μικρολιθίασης μπορεί να υποκρύπτει in situ καρκίνο όρχεων
- Επιβεβαίωση διόγκωσης της κεφαλής της επιδιδυμίδας
- Επιβεβαίωση παρουσίας κισσοκήλης
- Διορθικό υπερηχογράφημα προστάτη και σπερματοδόχων κύστεων μόνο σε υποψία απομακρυσμένης απόφραξης

- Αποκλεισμός όγκου ή μικρολιθίασης
- Επιβεβαίωση κισσοκήλης
- Επιβεβαίωση απόφραξης

**Μέρος του βασικού ελέγχου ανδρών με OAT**

# Ορμονικός έλεγχος

FSH, LH, T, SHBG (για τον υπολογισμό της ελεύθερης T σε οριακές τιμές)

- 3 We recommend an endocrine evaluation in all men with OAT. Determination of prolactin (PRL) should be added if a hypogonadotropic hypogonadism is suspected (1 0000).
- 4 We recommend that OAT patients with biochemical and clinical signs of hypoandrogenism should first complete fertility treatment and only after that androgen replacement therapy can be offered according to the existing guidelines (1 0000).

## Δεδομένα (evidence)

- Αυξημένη FSH : πρωτοπαθής υπογοναδισμός
- **FSH > 10 IU/L : 87,5% προγνωστική αξία ανεύρεσης <20 x 10<sup>6</sup> /ml συγκέντρωσης σπερματοζωαρίων**
- Χαμηλές FSH & LH : δευτεροπαθής υπογοναδισμός
- Φυσιολογική FSH: απόφραξη ή διακοπή σπερματογένεσης
- Η θυρεοειδική δυσλειτουργία δε συσχετίζεται με OAT: ο έλεγχος της θυρεοειδικής λειτουργίας δε συστήνεται ως έλεγχος ρουτίνας

• Διερεύνηση των πιθανών αιτιών της OAT

**Σε περίπτωση υπογοναδισμού η θεραπεία υποκατάστασης με T θα πρέπει να αναβληθεί μέχρι την ολοκλήρωση της θεραπείας της υπογονιμότητας**

# Γενετικός έλεγχος

5 We recommend karyotype analysis of infertile men with a sperm concentration  $\leq 5 \times 10^6/\text{mL}$  to assess the risk for an unbalanced karyotype of embryos (1 0000). We recommend assessment of Yq microdeletions of infertile men with a sperm concentration  $\leq 5 \times 10^6/\text{mL}$ , which will be inherited to male offspring (1 0000). We recommend cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (*CFTR*) gene evaluation in case of suspicion for incomplete congenital obstruction of the genital tract (1 0000).

## Καρυότυπος

όταν η συγκέντρωση  $< 5 \times 10^6/\text{mL}$   
εκτίμηση κινδύνου γέννησης  
εμβρύου με χρωμοσωμική  
ανωμαλία

## Yq μικροελλείψεις

όταν η συγκέντρωση  $< 5 \times 10^6/\text{mL}$   
Πιθανότητα μεταβίβασης στο  
άρρεν έβρυο

## Έλεγχος για μετάλλαξη του γονιδίου CFTR

σε υποψία μερικής συγγενούς  
απόφραξης της γενετικής οδού

## Δεδομένα (evidence)

- 2.5% των ασθενών με συνολικό αριθμό σπερματοζωαρίων  $1-10 \times 10^6$  /εκσπερμάτιση και 10.8% με  $< 1 \times 10^6$  έχουν γενετικά αίτια.
- Κυρίως αμοιβαίες μεταθέσεις και κατά Robertson οι οποίες αυξάνουν τον κίνδυνο αποβολής ή σπανιότερα γένεσης παιδιού με χρωμοσωμική ανωμαλία
- Οι Yq μικροελλείψεις σχετίζονται με διακοπή της σπερματογένεσης και μεταβιβάζονται στο άρρεν έμβρυο.
- Η συχνότητα των Yq είναι μεγαλύτερη σε σοβαρή OAT ( $< 2 \times 10^6/\text{mL}$ ) και σπάνια σε συγκέντρωση  $2-5 \times 10^6/\text{mL}$
- Yq μικροελλείψεις βρέθηκαν σε 8,5% ασθενών με  $< 1 \times 10^6$ /εκσπερμάτιση και 0,3% με  $1-10 \times 10^6$ /εκσπερμάτιση

**Table II** Distribution of known causal factors for severe male factor infertility in the full study group and in the subgroups of the patients with reduced semen quality.

| Causal factors for severe male infertility | Full group<br>n = 1737 |     | Aspermia<br>n = 46 |     | Azoospermia<br>n = 388 |      | Cryptozoospermia <sup>a</sup><br>n = 130 |      | Severe oligozoosp. <sup>b</sup><br>n = 360 |     | Moderate Oligozoosp. <sup>c</sup><br>n = 813 |     |
|--------------------------------------------|------------------------|-----|--------------------|-----|------------------------|------|------------------------------------------|------|--------------------------------------------|-----|----------------------------------------------|-----|
|                                            | n                      | %   | n                  | %   | n                      | %    | n                                        | %    | n                                          | %   | n                                            | %   |
| I. Genetic causes                          | 135                    | 7.8 | 4                  | 8.7 | 100                    | 25.8 | 14                                       | 10.8 | 9                                          | 2.5 | 8                                            | 1.0 |
| I.1. Autosomal aberrations                 | 13                     | 0.7 |                    |     | 2                      | 0.5  | 2                                        | 1.5  | 6                                          | 1.7 | 3                                            | 0.4 |
| Inversions                                 | 3                      | 0.2 |                    |     | 1                      | 0.3  |                                          |      | 1                                          | 0.3 | 1                                            | 0.1 |
| Marker chromosome                          | 4                      | 0.2 |                    |     |                        |      | 1                                        | 0.8  | 2                                          | 0.6 | 1                                            | 0.1 |
| Translocations                             | 6                      | 0.3 |                    |     | 1                      | 0.3  | 1                                        | 0.8  | 3                                          | 0.8 | 1                                            | 0.1 |
| I.2. CFTR mutations                        | 11                     | 0.6 |                    |     | 10                     | 2.6  | 1                                        | 0.8  |                                            |     |                                              |     |
| Obstruction                                | 10                     | 0.6 |                    |     | 10                     | 2.6  |                                          |      |                                            |     |                                              |     |
| Subobstruction                             | 1                      | 0.1 |                    |     |                        |      | 1                                        | 0.8  |                                            |     |                                              |     |
| I.3. Sex chromosome abnormalities          | 71                     | 4.1 | 4                  | 8.7 | 63                     | 16.2 |                                          |      | 2                                          | 0.6 | 2                                            | 0.2 |
| 46,XX male                                 | 1                      | 0.1 | 1                  | 2.2 |                        |      |                                          |      |                                            |     |                                              |     |
| 47,XXY                                     | 60                     | 3.5 | 3                  | 6.5 | 57                     | 14.7 |                                          |      |                                            |     |                                              |     |
| Mosaicism 47,XXY/46,XY                     | 5                      | 0.3 |                    |     | 4                      | 1.0  |                                          |      |                                            |     | 1                                            | 0.1 |
| 47,XYY                                     | 4                      | 0.2 |                    |     | 1                      | 0.3  |                                          |      | 2                                          | 0.6 | 1                                            | 0.1 |
| Mosaicism 47,XYY/46,XY                     | 1                      | 0.1 |                    |     | 1                      | 0.3  |                                          |      |                                            |     |                                              |     |
| I.4. Y chromosome microdeletions           | 40                     | 2.3 |                    |     | 25                     | 6.4  | 11                                       | 8.5  | 1                                          | 0.3 | 3                                            | 0.4 |
| AZFb and AZFc deletion                     | 6                      | 0.3 |                    |     | 6                      | 1.5  |                                          |      |                                            |     |                                              |     |
| AZFb deletion only                         | 2                      | 0.1 |                    |     | 2                      | 0.5  |                                          |      |                                            |     |                                              |     |
| AZFc deletion only                         | 32                     | 1.8 |                    |     | 17                     | 4.4  | 11                                       | 8.5  | 1                                          | 0.3 | 3                                            | 0.4 |

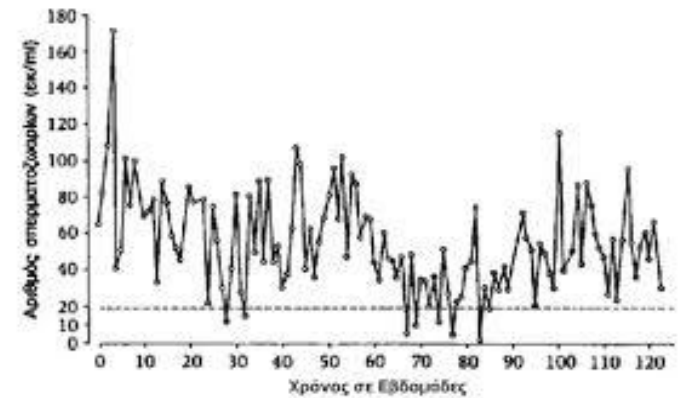
# Εξέταση σπέρματος

6 We recommend performing two (2) semen analyses, according to WHO guidelines to define an OAT (1 0000).

❖ 2 σπερμοδιαγράμματα σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της ΠΟΥ

## Δεδομένα (evidence)

- Διακύμανση των παραμέτρων σπέρματος τόσο σε υγιείς όσο και σε ασθενείς με OAT.
- Η αξιοπιστία των αποτελεσμάτων εξαρτάται από τη συλλογή, τη μεταφορά, χρόνο αποχής, πυρετό και τυχόν φαρμακευτική αγωγή τους τελευταίους 2-3 μήνες



**Απαραίτητος ο ποιοτικός έλεγχος και η συνεχής εκπαίδευση**

# Έλεγχος κατακερματισμού του DNA

- 7 Sperm DNA integrity [e.g. Sperm Chromatin Structure Assay (SCSA); Alkaline COMET assay; TUNEL] could be applied in addition to standard semen analysis in following cases (1 ØØØØ):
- a When it is considered whether the couple should be referred for assisted reproduction or given additional time for trying achieving spontaneous pregnancy;
  - b When intrauterine insemination with partner's spermatozoa (AIH) is considered;
  - c When standard *in vitro* fertilization (IVF) or intra-cytoplasmic sperm injection (ICSI) is considered.

## Έλεγχος κατακερματισμού του DNA

Όταν σκεφτόμαστε

- αν θα εφαρμοστεί υποβοηθούμενη αναπαραγωγή ή θα δοθεί χρόνος για αυτόματη σύλληψη
- Αν θα γίνει ενδομήτριος σπερματέγχυση με σπερματοζώαρια του συντρόφου
- Αν θα επιλεγεί IVF ή ICSI

## Δεδομένα (evidence)

- Συσχέτιση μεγάλου βαθμού κατακερματισμού του DNA και μικρής πιθανότητας αυτόματης σύλληψης ή επιτυχίας ενδομήτριας σπερματέγχυσης
- Μεγάλος βαθμός κατακερματισμού συσχετίζεται με φτωχά αποτελέσματα σε IVF & ICSI
- Σε αυτή την περίπτωση η ICSI θα πρέπει να προτιμάται έναντι των άλλων μεθόδων

# Φαρμακευτική αντιμετώπιση OAT

- 8 Treatment with FSH can be suggested with low evidence in selected men from infertile couples (normogonadotropic men with idiopathic oligozoospermia or OAT) in attempt to improve quantitative and qualitative sperm parameters and pregnancy rate (20000).
- 9 According to the current evidence, we cannot recommend either for or against antioxidants and for antiestrogens (tamoxifen or clomiphene) or aromatase inhibitors (20000).
- 10 We recommend against therapy with androgens (1 0000).

## • FSH

Χαμηλή ένδειξη σε επιλεγμένους ασθενείς για βελτίωση ποιοτική και ποσοτική των παραμέτρων του σπέρματος και του αριθμού των κυήσεων.

## • Αντιοξειδωτικά και αντι-οιστρογόνα ή αναστολείς αρωματάσης

καμία σύσταση υπέρ ή κατά δε μπορεί να γίνει.

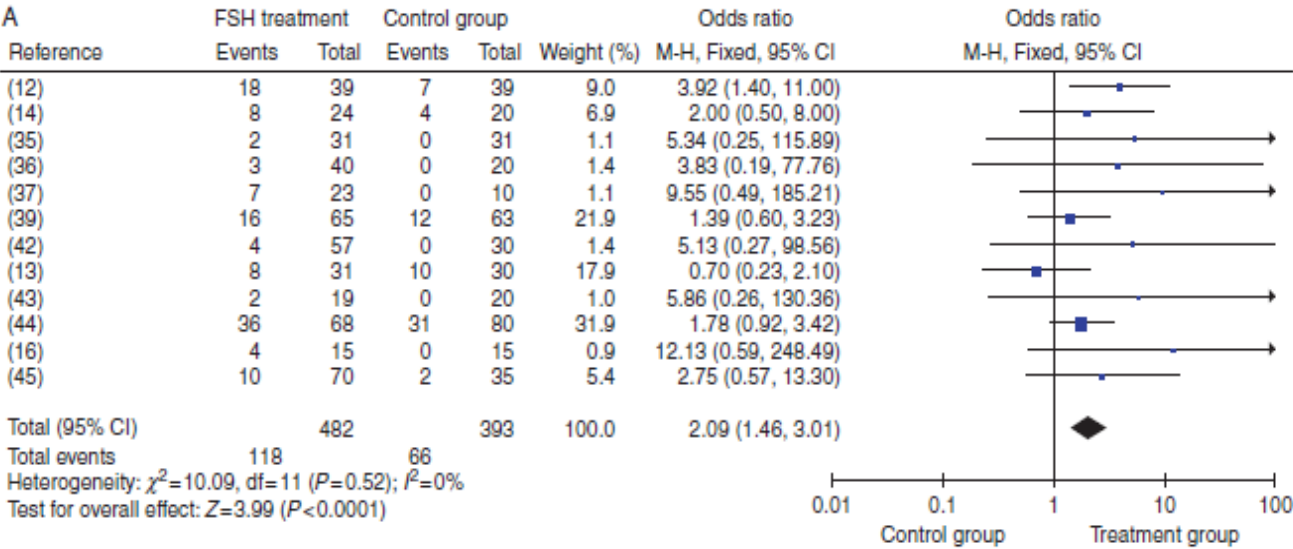
## • Ανδρογόνα

Αντένδειξη

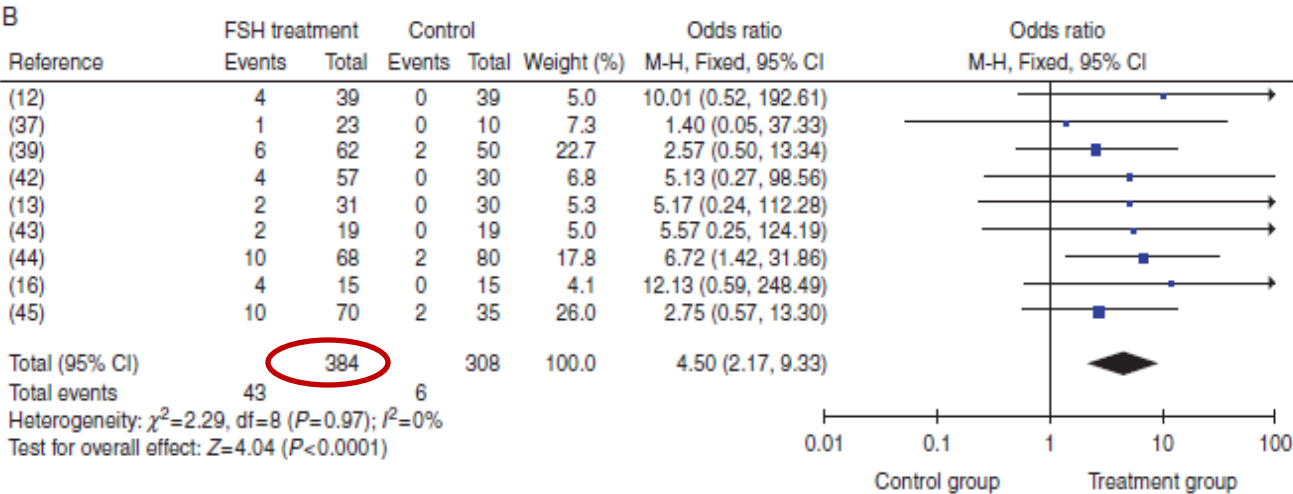
## FSH

• Η απάντηση στην олиγοζωοσπερμία μπορεί να εξαρτάται από πολυμορφισμούς του υποδοχέα της FSH.

- (A) Forest plot of 15 studies evaluating pregnancy rate after FSH administration.
- (B) Forest plot of nine studies evaluating spontaneous pregnancy rate after FSH administration.

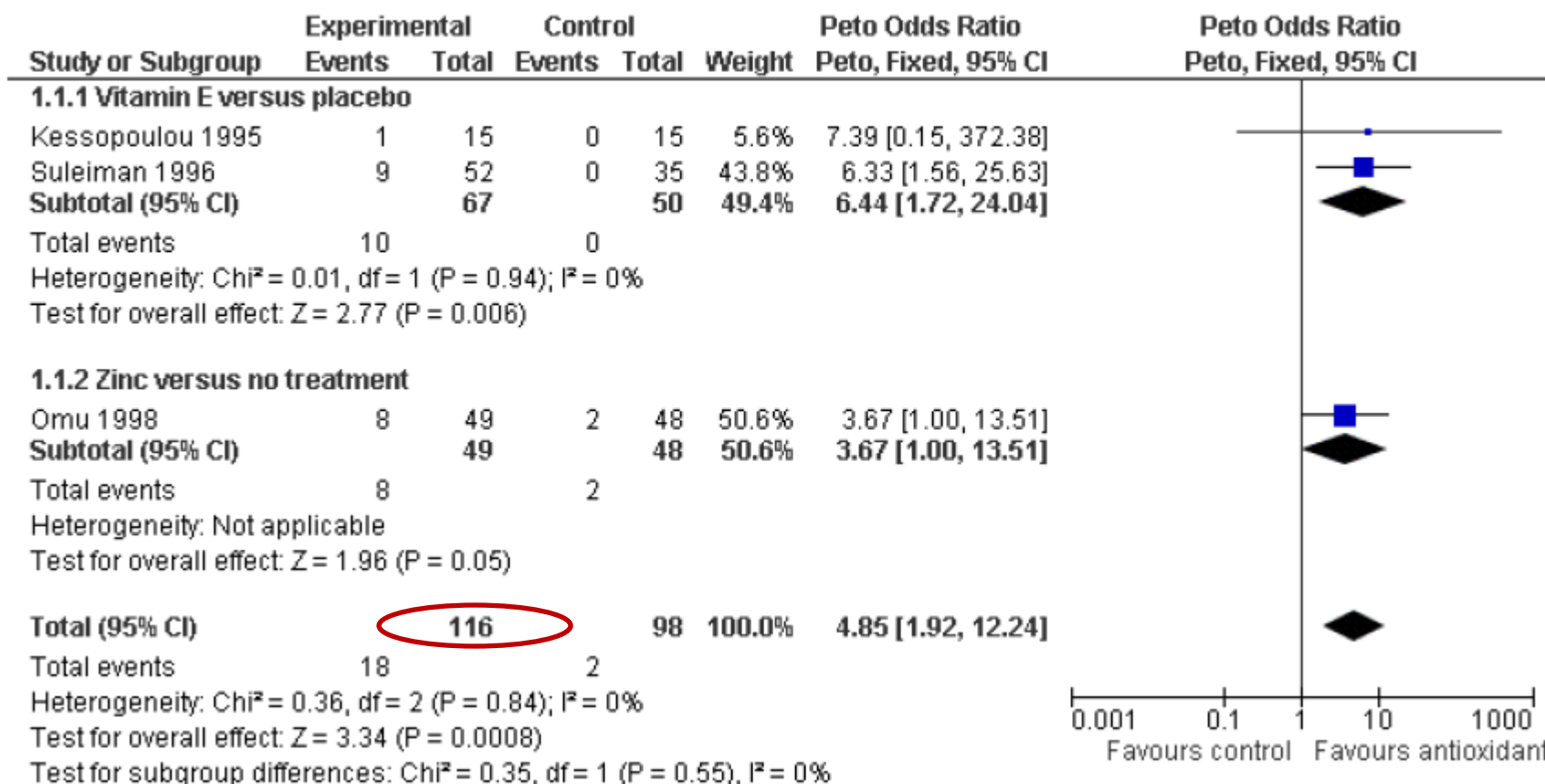


- Η FSH αύξησε τις κυήσεις τόσο αυτόματες όσο και μετά από ART .
- Προηγούμενη μετανάλυση της Cochrane έδειξε αύξηση μόνο των αυτόματων κυήσεων.



10-18 ζευγάρια  
πρέπει να  
αντιμετωπιστούν  
για να προκύψει  
1 κύηση

**Figure 2. Forest plot of comparison: I Antioxidant(s) versus placebo, outcome: I.I Live birth per couple randomised.**

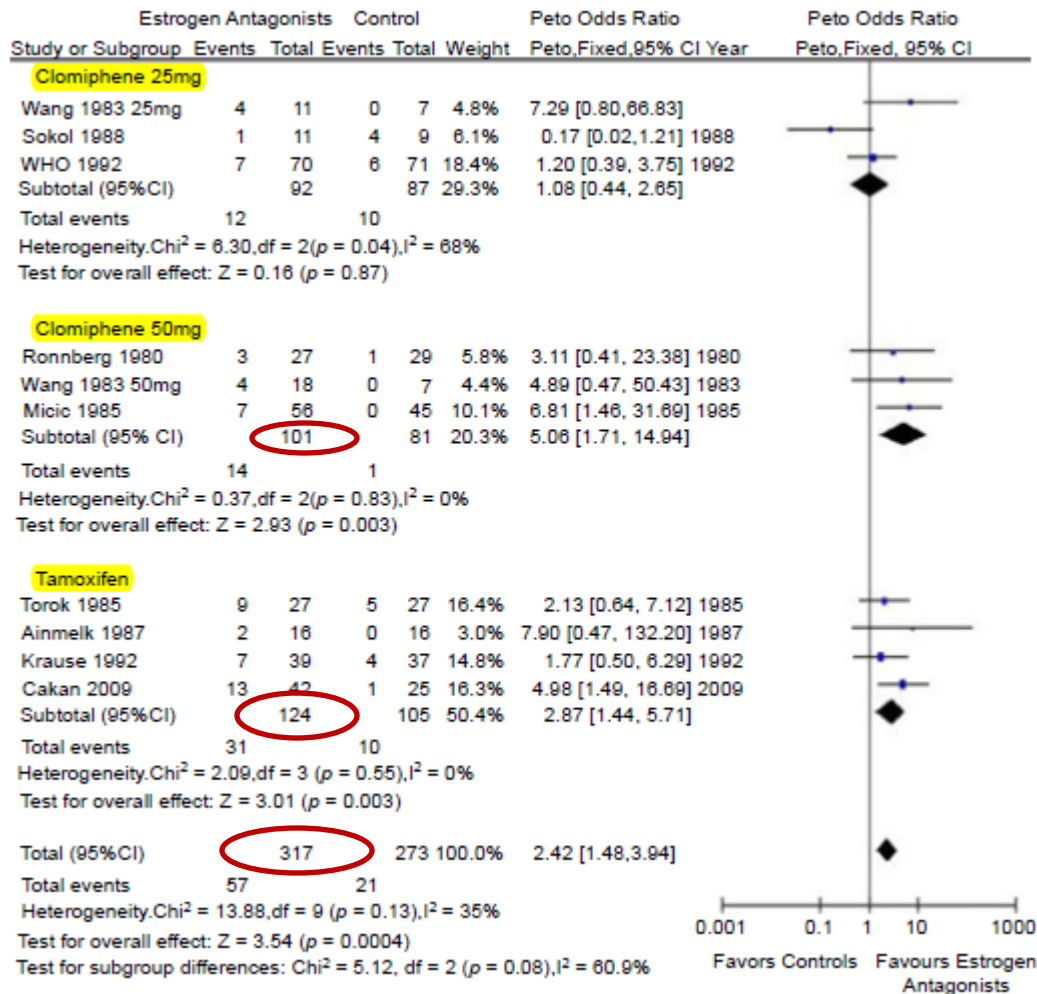


Showell MG, et al. 2014. Cochrane Database Syst Rev, CD007411.

### Αντιοξειδωτικά

Χαμηλής ποιότητας ένδειξη από 3 μόνο μικρές τυχαιοποιημένες με ομάδα ελέγχου μελέτες ότι μπορεί να βελτιώνει τον αριθμό των γεννήσεων στους υπογόνιμους άντρες

Figure 2 Forest plot of outcome: Pregnancy rate per eligible couple randomized  
Comparison: Estrogen antagonists vs. controls Subgroup analysis: Clomiphene 25 mg, Clomiphene 50 mg and Tamoxifen 20–30 mg.



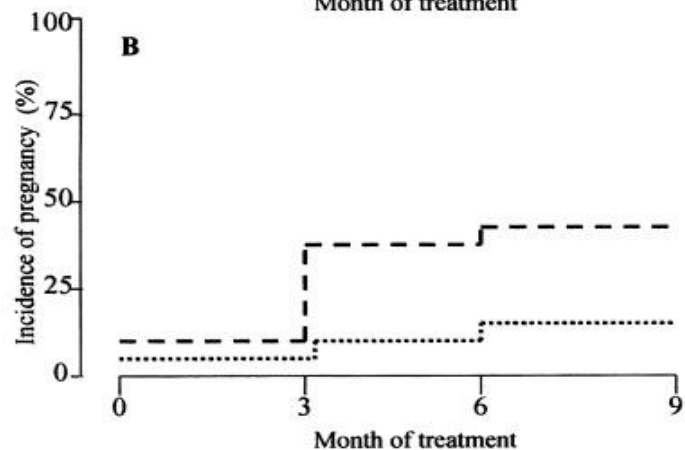
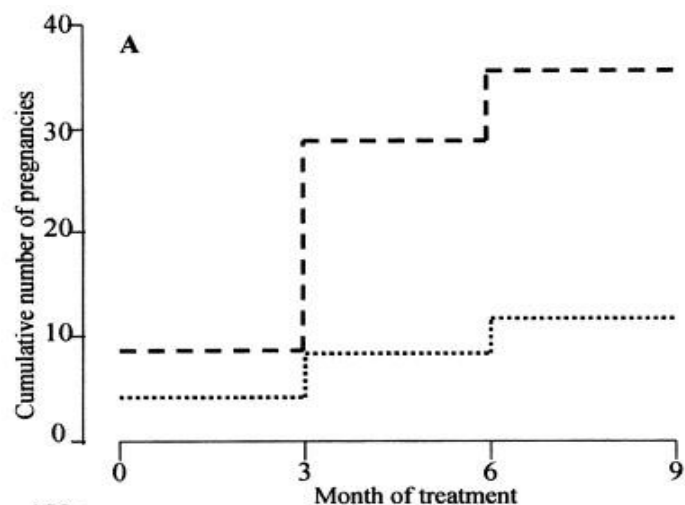
10 ζευγάρια πρέπει να αντιμετωπιστούν για να προκύψει 1 κύηση

**Αντιοιστρογόνα**  
20-30 mg ταμοξιφαίνης ή 50 mg κλομιφαίνης μπορεί να βελτιώνουν τον αριθμό των κυήσεων στους υπογόνιμους άντρες

TABLE 1

Total sperm count, good motility, and normal morphology by conventional or strict criteria.

| Group                        | Basal evaluation                      |                                |                                |                                  |
|------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|----------------------------------|
|                              | Total sperm ( $\times 10^6$ cells/mL) | Motility (%)                   | Morphology (%)                 | Strict criteria (%) <sup>a</sup> |
| Active treatment (n = 106)   | 27.1 (9.4, 54.0)                      | 29.7 $\pm$ 12.0                | 41.2 $\pm$ 14.0                | 4.9 $\pm$ 2.1                    |
| Placebo (n = 106)            | 32.0 (14.1, 70.0)                     | 29.6 $\pm$ 15.7                | 45.5 $\pm$ 16.5                | 4.5 $\pm$ 3.2                    |
| Normozoospermic men (n = 82) | 145.0 (75.6, 266.6)                   | 48.5 $\pm$ 16.0 <sup>b,d</sup> | 58.2 $\pm$ 13.1 <sup>b,d</sup> | 15.3 $\pm$ 4.3 <sup>b,d</sup>    |



33.9 % TMX + T vs 10.3% PI  
relative risk of 3.195  
(95% CI, 2.615 to 3.765).

# Χειρουργική αντιμετώπιση ΟΑΤ

# Κιρσοκήλη

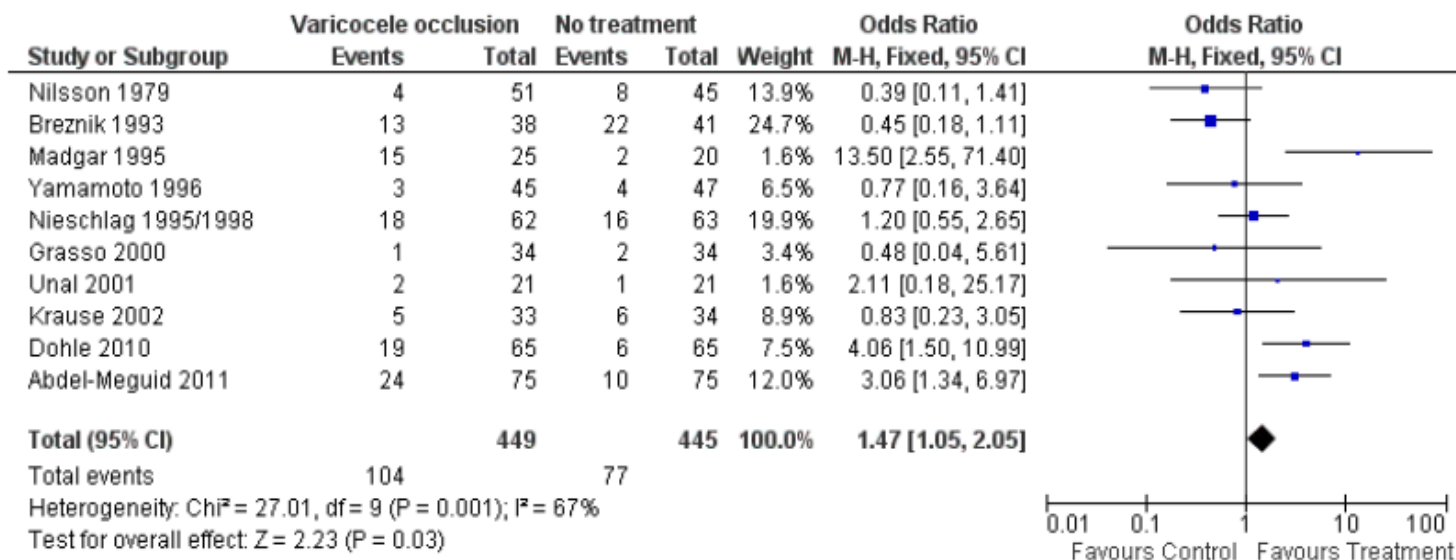
- 11 Varicocele treatment in infertile couples reporting OAT associated with palpable varicocele can be discussed with the couple (20000)
- 12 We suggest only monitoring cases with subclinical varicocele (2 0000).
- 13 We suggest treatment for varicocele in young males with progressive testicular failure and/or seminal deterioration (2 0000).

- **Θεραπεία ψηλαφητής κιρσοκήλης σχετιζόμενης με ΟΑ**  
μπορεί να συζητηθεί με το ζευγάρι
- **Υποκλινική κιρσοκήλη**  
παρακολουούθηση.
- **Θεραπεία κιρσοκήλης σε νεαρούς άνδρες**  
με προοδευτική ορχική ανεπάρκεια και/ή επιδείνωση σπέρματος

## Δεδομένα (evidence)

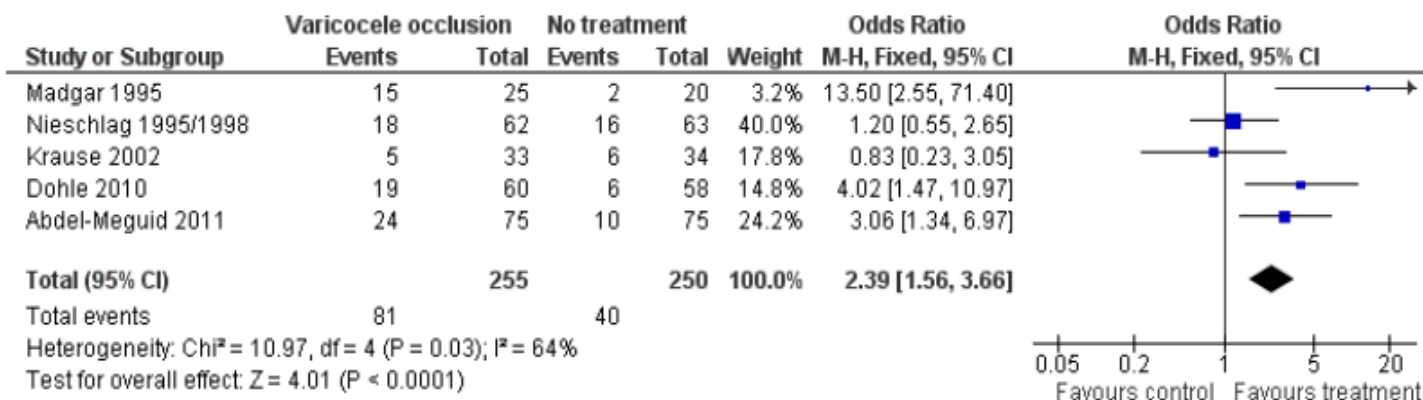
- Η συσχέτιση κιρσοκήλης και ΟΑ είναι αντικρουόμενη.
- Σε πρόσφατη μετανάλυση η διόρθωση ψηλαφητής κιρσοκήλης βελτίωσε την ποιότητα σπέρματος με πιθανή αύξηση των συλλήψεων και μείωση της βλάβης του DNA .
- Η διόρθωση της κιρσοκήλης μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα Τ σε υπογόνιμους άντρες
- Μη σημαντική βελτίωση της γονιμότητας μετά τη διόρθωση υποκλινικής κιρσοκήλης

**Figure 3. Forest plot of comparison: 1 Varicocele occlusion versus no treatment, outcome: 1.1 Pregnancy rate.**



Number to  
treat: 17

**Figure 5. Forest plot of comparison: 2 Varicocele occlusion versus no treatment in men with abnormal semen analysis, clinical varicocele and primary outcome pregnancy rate, outcome: 2.1 Pregnancy rate.**



Number to  
treat: 7

**TABLE 1**

**Confidence intervals and odds ratio for pregnancy after varicocelectomy among men with palpable lesions and at least one abnormal semen parameter.**

| Study                                                                                                                                                                                        | Varicocelectomy<br>n/N | Control<br>n/N    | OR (random)<br>95% CI           | OR (random)<br>95% CI          |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|-------------------|---------------------------------|--------------------------------|
| Grasso et al 2000                                                                                                                                                                            | 1 / 34                 | 2 / 34            |                                 | 0.48 [0.04, 5.61]              |
| <del>Madgar et al 1995</del>                                                                                                                                                                 | <del>16 / 25</del>     | <del>2 / 20</del> | <del></del>                     | <del>13.50 [2.55, 71.40]</del> |
| Marmar et al 1994                                                                                                                                                                            | 66 / 186               | 3 / 19            |                                 | 2.93 [0.82, 10.44]             |
| Okuyama et al 1988                                                                                                                                                                           | 43 / 141               | 15 / 83           |                                 | 1.99 [1.02, 3.86]              |
| Onozawa et al 2002                                                                                                                                                                           | 6 / 10                 | 5 / 18            |                                 | 3.90 [0.76, 19.95]             |
| Total (95% CI)                                                                                                                                                                               | 396                    | 174               |                                 | 2.87 [1.33, 6.20]              |
| Total events: 131 (Varicocelectomy), 27 (Control)<br>Test for heterogeneity: $\chi^2 = 8.47$ , $df = 4$ ( $P = 0.17$ ), $r = 38.1\%$<br>Test for overall effect $Z = 2.68$ ( $P < 0.00001$ ) |                        |                   |                                 |                                |
|                                                                                                                                                                                              |                        |                   | 0.01   0.1   1   10   100       |                                |
|                                                                                                                                                                                              |                        |                   | Favors control   Favors surgery |                                |

**Note:** OR = odds ratio; n = number of couples achieving pregnancy with male partners diagnosed with clinical varicoceles; N = total number of cases.

*Marmar. Varicocelectomy—a new meta-analysis. Fertil Steril 2007.*

Number to  
treat: 5.7

Number to  
treat: 6.6

# Απομακρυσμένη απόφραξη της εκφορητικής οδού

14 We suggest to investigate by transrectal US (TRUS) patients with OAT, low semen volume (unrelated to hypogonadism or obvious agenesis of deferent ducts), and/or significant semen parameters fluctuations, acidic pH, and low fructose, because they might be affected by a distal seminal tract emptying disorder (2 ØØØØ).

## Διορθικό υπερηχογράφημα

σε ασθενείς με OAT και

• **μικρό όγκο σπέρματος** (μη σχετιζόμενο με υπογοναδισμό ή συγγενή αγενεσία σπερματικών πόρων)

και /ή

• **σημαντική διακύμανση παραμέτρων σπέρματος**

• **όξινο pH**

• **χαμηλά επίπεδα φρουκτόζης**

Επειδή

Μπορεί να υπάρχει απομακρυσμένη απόφραξη της εκφορητικής οδού

## Δεδομένα (evidence)

### Διάγνωση

- Ενδοπροστατικών κύστεων (Wolffian ή Mullerian) που μπορεί να προκαλέσουν στένωση ή απόφραξη των εκσπερματικών πόρων)
- Στενώσεων των εκσπερματικών πόρων ή άλλων λειτουργικών διαταραχών : διαταραχή στην έξοδο του σπέρματος κατά την εκσπερμάτιση

### Αντιμετώπιση

- Διουρηθρική εκκένωση κύστεων του Wolff μπορεί να βελτιώσει τις παραμέτρους σπέρματος
- Διαπερινεϊκή ή διορθική εκκένωση κύστεων του Muller μπορεί να διορθώσει την οφειλόμενη σε αυτές OAT

# Λήψη σπέρματος από τους όρχεις (TESE)

15 Because of the missing solid evidence from randomized studies, we currently do not suggest to perform as routine TESE in OAT patients with high DNA fragmentation or patients with cryptozoospermia. However, in cases of several (2 or more) ICSI failures after the use of ejaculated spermatozoa (with uncorrectable high DFI), the option of TESE and use of testicular spermatozoa for ICSI can be considered and discussed with the couple, which should be informed that this approach is based on low-quality evidence (2 ØØØØ).

## TESE

Δε συστήνεται ως ρουτίνα σε ασθενείς με OAT & αυξημένο DFI ή κρυπτοζωοσπερμία

Μόνο σε επιλεγμένους ασθενείς

• Με 2 ή περισσότερες αποτυχημένες ICSI με σπερματοζωάρια μετά από εκσπερμάτιση και υψηλό DFI σπέρματος

Ενημέρωση του ζευγαριού ότι προσέγγιση αυτή στηρίζεται σε χαμηλής ποιότητας ενδείξεις

## Δεδομένα (evidence)

- Αυξημένο ποσοστό σπερματοζωαρίων με αυξημένο DFI σε μερικές περιπτώσεις αποτυχημένων ICSI
- Δεδομένα για μικρότερα ποσοστά σπερματοζωαρίων με κατακερματισμένο DNA στα ορχικά σπερματοζωάρια
- Δεν υπάρχουν στοιχεία από τυχαιοποιημένες μελέτες για κυήσεις
- Σε αναδρομικές μελέτες σε ασθενείς με κρυπτοζωοσπερμία υπήρξαν περισσότερες κυήσεις χρησιμοποιώντας σπερματοζωάρια από TESE έναντι εκείνων από εκσπερμάτιση.
- Σε πρόσφατη μετανάλυση δε βρέθηκε διαφορά.

Απαραίτητες οι τυχαιοποιημένες μελέτες

# Αλλαγές του τρόπου ζωής

❖ Σύμφωνα με την ΕΑΑ οι ανδρολόγοι θα πρέπει να συστήνουν αλλαγή του τρόπου ζωής των ανδρών με ΟΑΤ παρά τις ανεπαρκείς ενδείξεις για επίδραση των αλλαγών αυτών στη βελτίωση της γονιμότητας

- 16 We suggest that subfertile men with OAT should quit cigarette smoking to improve the chance of the couple to achieve the desired pregnancy (2 0000).
- 17 We suggest that subfertile obese men with OAT should reduce weight to improve the chance of the couple to achieve the desired pregnancy (2 0000).
- 18 We suggest that subfertile men with OAT should reduce alcohol consumption (if excessive) to improve the chance of the couple to achieve the desired pregnancy (2 0000).
- 19 We do not recommend asking men with OAT to quit physical activity to improve the chance of the couple to achieve the desired pregnancy (1 0000).
- 20 We do not recommend scrotal cooling and changes in clothing or working conditions leading to decrease scrotal heating as measures toward increasing male fertility (1 0000).

**Για να αυξηθεί η πιθανότητα του ζευγαριού για σύλληψη**

**Συστήνεται:**

- Διακοπή καπνίσματος
- Μείωση σωματικού βάρους
- Μείωση κατανάλωσης αλκοόλ

**Δε συστήνεται**

- Διακοπή της σωματικής δραστηριότητας
- Μείωση θερμοκρασίας οσχέου και αλλαγές ρουχισμού ή συνθηκών εργασίας

# Αλλαγές του τρόπου ζωής

## Recommendations and levels of evidence for lifestyle changes in management of oligo-astheno-teratozoospermia

| Intervention                                                  | Recommendation* | Level of evidence | Comments                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|---------------------------------------------------------------|-----------------|-------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Cessation of smoking                                          | 2               | ØOOO              | Association between smoking and impairment of semen quality is established but no evidence for improvement of semen quality after quitting smoking. Suggestion is based on other positive health effects                                                                                      |
| Weight reduction                                              | 2               | ØOOO              | Evidence for association between overweight/obesity and impairment of semen quality is contradicting and evidence for improvement of semen quality after weight reduction is lacking. Suggestion is based on other positive health effects and positive effect on reproductive hormone levels |
| Reduced alcohol intake                                        | 2               | ØOOO              | Evidence for association between low/moderate alcohol consumption and impairment of semen quality is debatable and evidence for improvement of semen quality after cessation is lacking. Suggestion is based on positive effect in females and for social reasons                             |
| Continuing physical activity                                  | 1               | ØOOO              | Continuing physical activity may have a positive impact on body weight (see above)                                                                                                                                                                                                            |
| Scrotal cooling/changes in clothing and/or working conditions | 1               | ØOOO              | The recommendation considers no measures for active scrotal cooling or changes in working place or clothing habits                                                                                                                                                                            |

\*(1) Corresponds to 'we recommend'; (2) Corresponds to 'we suggest'.

# Τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (ART)

21 In case other treatment options are not available or not efficient, we recommend men with OAT and their partner assisted reproduction to improve their chance of achieving pregnancy (1 0000).

## ART

- Σε περιπτώσεις που δεν υπάρχουν διαθέσιμες αποτελεσματικές επιλογές για την αντιμετώπιση της OAT
- Συμπτωματική θεραπεία

- Απαραίτητη η διερεύνηση του ζευγαριού

- Η ηλικία της γυναίκας είναι σημαντικός παράγοντας στη λήψη απόφασης
  - Αν < 35 & απουσία σοβαρής αιτίας της OAT εμπειρική θεραπεία
  - Αν > 35 ART

**Βελτίωση της γονιμοποιητικής ικανότητας της γυναίκας  
Μπορεί να αυξήσει την πιθανότητα κύησης ακόμα και σε περιπτώσεις μη  
θεραπεύσιμης OAT**

# Συμπεράσματα

Διάγνωση OAT

Βασίζεται σε 2 σπερμοδιαγράμματα. Σε περίπτωση πυρετού ή φαρμακευτικής αγωγής η εξέταση μετά από 3 μήνες  
Παράλληλη γυναικολογική διερεύνηση της συντρόφου συστήνεται

Ιστορικό  
Κλινική εξέταση  
Φάρμακα  
Υπερ/μα

Ανδρολογική εξέταση

Μικρολιθίαση ή όγκο: παραπομπή σε ουρολόγο / βιοψία  
Κιρσοκήλη: χειρουργική διόρθωση;  
Κύστες: παραπομπή σε ουρολόγο

Εξετάσεις  
αίματος

FSH, LH, T σε όλους τους ασθενείς με OAT  
Καρύοτυπος και Yq μικροελλείψεις μόνο όταν No  $<5 \times 10^6/\text{ml}$   
Έλεγχος για CFTR μετάλλαξη σε ετερόπλευρη απουσία σπερματικού πόρου

Χαμηλή T & χαμηλή FSH, LH: εκτίμηση υποφυσιακής λειτουργίας  
Χαμηλή T & υψηλές FSH/LH : αποκλεισμός σ. Klinefelter  
Φυσιολογικές T, FSH, LH: φυσιολογικός γοναδικός άξονας

Τρόπος ζωής

Συστάσεις για αλλαγή του τρόπου ζωής

Φαρμακευτική  
αγωγή

Χαμηλή T & χαμηλές FSH, LH: θεραπεία με γοναδοτροπίνες  
Φυσιολογικές FSH/LH : μπορεί να δοθεί FSH με χαμηλή ένδειξη  
Εμπειρική θεραπεία υπό προϋποθέσεις

Γονιμότητα

IVF, ICSI ή ενδομήτρια σπερματέγχυση ανάλογα με τις παραμέτρους σπέρματος, DFI και παθολογικές καταστάσεις της συντρόφου

## REVIEW ARTICLE

### Correspondence:

Dirk Vanderschueren, Department of Endocrinology, University Hospitals Leuven, Herestraat 49, Leuven 3000, Belgium.  
E-mail: dirk.vanderschueren@uzleuven.be

### \*Present address:

Unit of Endocrinology, Ospedale Civile di Baggiovara, Modena, Italy

### Keywords:

androgens, bone health, bone mineral density, estrogens/oestrogens, hypogonadism, male osteoporosis, sex hormones, skeleton, testosterone

Received: 10-Jan-2018

Accepted: 11-Jan-2018

doi: 10.1111/andr.12470

# EAA clinical guideline on management of bone health in the andrological outpatient clinic

<sup>1,2,\*</sup>V. Rochira , <sup>3</sup>L. Antonio  and <sup>3,4,5</sup>D. Vanderschueren

<sup>1</sup>Unit of Endocrinology, Department of Biomedical, Metabolic and Neural Sciences, University of Modena and Reggio Emilia, Modena, Italy, <sup>2</sup>Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena, Ospedale Civile di Baggiovara, Modena, Italy, <sup>3</sup>Department of Endocrinology, University Hospitals Leuven, Leuven, Belgium, <sup>4</sup>Department of Clinical and Experimental Medicine, Laboratory of Clinical and Experimental Endocrinology, KU Leuven, Leuven, Belgium, and <sup>5</sup>Department of Laboratory Medicine, University Hospitals Leuven, Leuven, Belgium

# Εισαγωγή

- Ο υπογοναδισμός είναι καλά τεκμηριωμένη αιτία δευτεροπαθούς οστεοπόρωσης
- Ο υπογοναδισμός, πρωτοπαθής ή δευτεροπαθής, σχετίζεται με μειωμένη οστική πυκνότητα  
Khosla et al., 1998; Fink et al., 2006; Rochira et al., 2006, 2015
- Καταγματικός κίνδυνος είναι τεκμηριωμένος μόνο σε χειρουργικό ή φαρμακευτικό υπογοναδισμό (ADT)  
Shahinian et al., 2005.
- Η ADT σχετίζεται με ταχεία απώλεια οστικής μάζας και ευθραυστότητα οστών  
Stepan et al., 1989; Shahinian et al., 2005; Wang et al., 2015; Wu et al., 2015
- Η χορήγηση τεστοστερόνης εμποδίζει την απώλεια οστικής μάζας σε υπογοναδικούς άνδρες κυρίως όταν η T < 200 ng/ml  
Amory et al., 2004; Snyder et al., 1999, 2017
- Σε οριακά χαμηλά ή χαμηλότερα φυσιολογικά επίπεδα η οστική μάζα μπορεί να διατηρηθεί και χωρίς χορήγηση T  
Bonomi et al., 2016

# Προσέγγιση οστικής υγείας των υπογοναδικών αντρών

- Ιστορικό και κλινική εξέταση
- Βιοχημικός έλεγχος
- Ορμονολογικός έλεγχος
- Απεικονιστικός έλεγχος
- Εκτίμηση καταγματικού κινδύνου
- Θεραπεία

# Ιστορικό και κλινική εξέταση

## *Statements*

- We recommend considering bone health in all andrological patients with documented hypogonadism at first visit. 1|⊕⊕○○
- We suggest assessing clinical aspects of bone health as reported in Table 1. 2|⊕⊕○○
- We suggest including spine observation and follow-up of patient's height in the clinical workup. 2|⊕⊕○○

- Αναζήτηση συμπτωμάτων & σημείων ενδεικτικών οστεοπόρωσης και ανίχνευση παραγόντων κινδύνου

## Ιστορικό

### Σημαντικά στοιχεία

- Μεγάλης διάρκειας σοβαρός **υπογοναδισμός** (συγγενής, επίκτητος, φάρμακα)
- Οστικά άλγη, κυρίως πλάτης
- Συνυπάρχουσες παθήσεις που σχετίζονται με ανδρική οστεοπόρωση: HIV/ΧΑΠ/ΜΑ/ιογενής ηπατίτιδα
- Φάρμακα** (πχ γλυκοκορτικοειδή)
- Απώλεια ύψους, κυρίως σε ηλικιωμένους άνδρες
- Οστεοπόρωση ή οστεοπορωτικά κατάγματα στους συγγενείς
- Ιστορικό καταγμάτων χωρίς τραυματισμό ή χαμηλής βίας**
- Επηρεπεία σε πτώσεις, κυρίως σε ηλικιωμένους

### Ήσσανος σημασίας

- Αλλαγές στην ικανότητα σωματικών δραστηριοτήτων
- Τρόπος ζωής (Αλκοόλ, κάπνισμα)
- Παθήσεις εντέρου

## Κλινική εξέταση

### Σημαντικά στοιχεία

- Μέτρηση **ύψους**
- Παρουσία **κύφωσης**
- Απόσταση τοίχου- ινίου >0 cm**
- Σύσταση σώματος/μυϊκή μάζα
- Όγκος όρχεων

### Ήσσανος σημασίας

- Απόσταση πλευρών λεκάνης <3 δάκτυλα
- Ευνουχοειδείς αναλογίες
- Κύφωση
- Βάρος
- Απώλεια βάρους
- Μπλε σκληρός, ειδικά σε νεαρούς ασθενείς

Ⓐ Wall-Occiput Test for Occult Thoracic Vertebral Fractures

Ⓑ Rib-Pelvis Distance Test for Occult Lumbar Vertebral Fractures

Negative Test Result



Positive Test Result

Wall-Occiput  
Distance > 3 cm

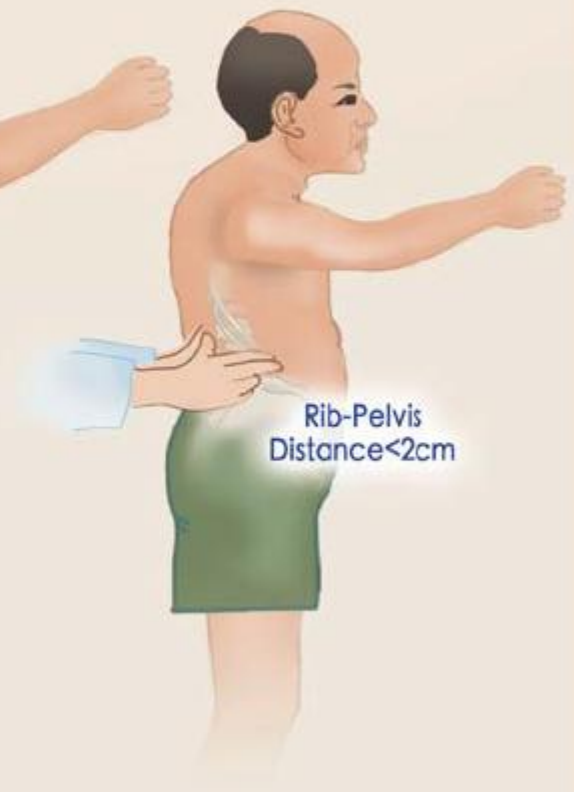


Negative Test Result



Positive Test Result

Rib-Pelvis  
Distance < 2cm



# Παράγοντες κινδύνου για οστεοπόρωση

## Τρόπος ζωής

Αλκοολ/καθιστική ζωή/κάπνισμα/υποσιτισμός

Φάρμακα

Γλυκοκορτικοειδή/**ADT**/αντικαταθλιπτικά/χημειοθεραπευτικά

## Άλλες ενδοκρινικές παθήσεις

Καθυστερημένη ήβη/**υπογοναδισμός**/ακρομεγαλία/ σ. Cushing

/υπερπαραθυρεοειδισμός

/υπερθυρεοειδισμός/σακχαρώδης διαβήτης

## Άλλες παθήσεις

Δυσασπορρόφηση (πχ., νόσος λεπτού εντέρου, βαραιτρικό χειρουργείο/ρευματοειδής αρθρίτιδα/**XNA/HIV**/ΧΑΠ/νεοπλασματικές νόσοι/υπερφόρτωση σιδήρου (θαλασσαιμία, αιμοχρωμάτωση/ιδιοπαθής υπερασβεστιουρία /ατελής οστεογένεση/νευρομυικές παθήσεις/πολλαπλούν μυέλωμα

# Εργαστηριακός έλεγχος- ορμονολογικός

## Statements

- We recommend having serum total testosterone measured twice on a morning blood sample. 1|⊕⊕⊕○
- We recommend measuring again total testosterone and SHBG if only a single measurement documenting low testosterone is available. LH and prolactin are useful to better characterize hypogonadism. 1|⊕⊕⊕○
- We do not recommend routine measurement of serum estradiol. 1|⊕⊕○○
- We suggest measuring estradiol only when a validated mass spectrometry-based method is available and in rare cases in which severe estrogen deficiency is suspected. 2|⊕⊕○○

•T, SHBG (για τον υπολογισμό της ελεύθερης T σε οριακές τιμές)

• LH & PRL (για χαρακτηρισμό του υπογοναδισμού)

•E2 (μόνο σε υποψία σοβαρής ανεπάρκειας)

## Δεδομένα (evidence)

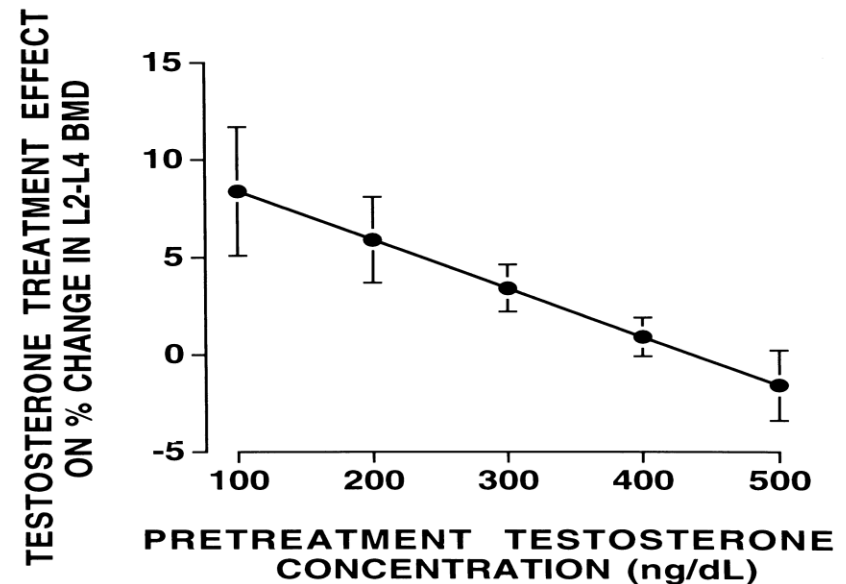
•Τα κατώτερα επίπεδα T που είναι απαραίτητα για τη διατήρηση της υγείας των οστών δεν είναι σαφώς καθορισμένα

Finkelstein et al, 2016

•Έμμεσα στοιχεία υποδεικνύουν τα 200 ng/ml

Snyder et al, 1999; Finkelstein et al, 2016

;



Snyder et al, JCEM. 1999

# Εργαστηριακός έλεγχος - βιοχημικός

## Statements

- We suggest measuring serum 25(OH) vitamin D at baseline in all hypogonadal men, independently from their BMD. 2|⊕⊕○○
- We suggest measuring serum calcium (or calcium corrected for albumin when it is applied—see Appendix 2 for Web links), phosphorous, and PTH in all hypogonadal patients with documented low BMD. 2|⊕⊕○○
- We do not recommend the routine use of bone turnover markers in the management of male or hypogonadal osteoporosis. 1|⊕⊕⊕○

• 25 (OH)D3

• Ca, P, alb, PTH (για αποκλεισμό υπερπαραθυρεοειδισμού)

• Δε συστήνεται η χρήση των δεικτών οστικού μεταβολισμού

## Δεδομένα (evidence)

- Η ανεπάρκεια βιταμίνης D μπορεί να είναι πιο έκδηλη στους υπογοναδικούς άντρες
- Για την 25(OH)D3 επίπεδα >20 ng/mL θεωρούνται επαρκή για την οστική υγεία

Lee et al, 2012;

Bouillon et al, 2013  
Vasikaran, Chubb, 2016

# Μέτρηση οστικής πυκνότητας (ΜΟΠ) με DXA

## Statements

- We recommend BMD measurement by DXA in all hypogonadal patients with documented hypogonadism and/or serum testosterone <200 ng/dL. 1|⊕⊕⊕⊕○
- We suggest BMD measurement by DXA in all hypogonadal patients with slightly decreased serum total testosterone (between 200 and 300 ng/dL), especially in young patients or in patients with hypogonadal symptoms. 2|⊕⊕○○
- We recommend that all patients who need ADT (for prostate cancer or hypersexuality) should also be evaluated by DXA. 1|⊕⊕⊕⊕⊕
- We suggest BMD measurement by DXA in men with a well-documented history of hypogonadism. 2|⊕⊕⊕⊕○

## ΜΟΠ σε:

- Υπογοναδικούς με  $T < 200$  ng/mL
- $T = 200-300$  ng/mL και συμπτώματα υπογοναδισμού
- Ασθενείς με ADT
- Ασθενείς με καλά τεκμηριωμένο ιστορικό υπογοναδισμού

## Δεδομένα (evidence)

•Η DXA είναι το καλύτερο διαγνωστικό εργαλείο για την εκτίμηση της οστικής πυκνότητας στους υπογοναδικούς και η μέτρησή της στην **ΟΜΣΣ & μηριαίο οστό** θα πρέπει να γίνεται σε όλους τους άντρες με ιστορικό υπογοναδισμού

Lewiecki et al, 2013; Watts et al, 2012

•Η οστική πυκνότητα με DXA όταν μετράται στην ΟΜΣΣ & μηριαία οστά συσχετίζεται με τον καταγματικό κίνδυνο σε όλα τα σημεία στους άντρες. Ισχύει και στους υπογοναδικούς.

Cummings et al, 2006; Lewis et al, 2007; Yang et al, 2012; Gaffney et al, 2012

# Ακτινογραφία ΟΜΣΣ & άλλες απεικονιστικές μέθοδοι

## Statements

- We recommend X-ray of the dorsolumbar spine when osteoporotic fractures are suspected on the basis of patient's medical history, physical examination, and/or the presence of localized bone pain. 1|⊕⊕⊕○
- We recommend using X-ray to confirm the diagnosis of severe osteoporosis. 1|⊕⊕○○
- We however do not recommend the use of X-ray for the diagnosis of osteoporosis or osteopenia. 1|⊕⊕⊕⊕

## Statements

- We do not recommend the use of other different techniques than DXA and X-ray for the diagnosis of osteoporosis or osteopenia and osteoporotic fractures. 1|⊕⊕⊕○

## Α/α ΟΜΣΣ :

- σε υποψία σπονδυλικού κατάγματος
- για διάγνωση σοβαρής οστεοπόρωσης
- Δε συστήνεται για διάγνωση οστεοπόρωσης ή οστεοπενίας
- qCT & U/S : λιγότερο τεκμηριωμένες μέθοδοι για την εκτίμηση του καταγματικού κινδύνου.



# Εκτίμηση καταγματικού κινδύνου

## Statements

- We suggest calculating the FRAX score in all men with confirmed hypogonadism. 2|⊕⊕⊕○

## Δεδομένα (evidence)

• Η χαμηλή οστική πυκνότητα σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο κατάγματος σε όλα τα σημεία στους άνδρες.

Pasco et al, 2014

• Το FRAX (Fracture Risk Assessment Tool) είναι χρήσιμο για την εκτίμηση του καταγματικού κινδύνου και στους άντρες με ή χωρίς την τιμή της οστικής πυκνότητας

Harvey<sup>1</sup> et al, 2006; Ettinger et al, 2013

10ετής καταγματικός κίνδυνος ισχίου  $\geq 3\%$   
10ετής κίνδυνος μείζονος κατάγματος  $\geq 20\%$



Σύσταση για έναρξη θεραπείας  
σε άνδρες  $> 50$  ετών:

Θεραπεία

# Αλλαγή τρόπου ζωής και συμπληρώματα ασβεστίου και βιταμίνης D

## Statements

- In general, smoking cessation, a reduction in alcohol intake, and weight-bearing exercises are recommended. 1|⊕⊕○○
- We suggest introducing lifestyle interventions when hypogonadism is diagnosed or when ADT is started and should be continued throughout life. 2|⊕⊕○○

- Διακοπή καπνίσματος
- Μείωση αλκοόλ
- Άσκηση
- Απώλεια βάρους

## Statements

- We suggest increasing dietary intake of calcium if the dietary calcium intake is insufficient. 2|⊕⊕○○
- If dietary calcium intake remains inadequate and/or vitamin D serum levels are low, we suggest initiating pharmacological supplementation with both calcium and vitamin D. 2|⊕○○○
- We do not recommend monotherapy with either one of them. 1|⊕⊕○○
- We do not recommend the use of calcium/vitamin D supplementation as the only treatment for hypogonadal osteoporosis or androgen deprivation therapy-associated bone loss. 1|⊕⊕⊕○
- We recommend starting antiresorptive therapy only in combination with calcium and vitamin D supplementation. 1|⊕⊕○○

Ca 1000-1200 mg/ημ  
+  
Βιταμίνη D 800 IU/ημ

- Δε συνιστάται μονοθεραπεία με Ca ή βιταμίνη D
- Δε συνιστάται η χορήγηση μόνο αυτών ως θεραπεία της ανδρικής οστεοπόρωσης
- Έναρξη αντιοστεοπορωτικής μόνο σε συνδυασμό με Ca & βιταμίνη D

# Αντιοστεοκλαστική αγωγή

## Statements

- We recommend antiresorptive treatment in hypogonadal men at high fracture risk (see also our practical proposal in our clinical vignettes). 1|⊕⊕⊕⊕

• Έναρξη **αντιοστεοκλαστικής** θεραπείας σε υπογοναδικούς άνδρες με **υψηλό κίνδυνο κατάγματος**

## Δεδομένα (evidence)

- Τα διφωσφονικά και το denosumab δεν έχουν μελετηθεί ειδικά σε υπογοναδικό πληθυσμό
- Αυξάνουν την οστική πυκνότητα σε οστεoporωτικούς ασθενείς αλλά δεν υπάρχουν δεδομένα για τη μείωση του καταγματικού κινδύνου

Vescini et al, 2016

- Στοιχεία για μείωση καταγματικού κινδύνου σε άνδρες με μειωμένη οστική πυκνότητα υπάρχουν μόνο για το ζολενδρονικό οξύ

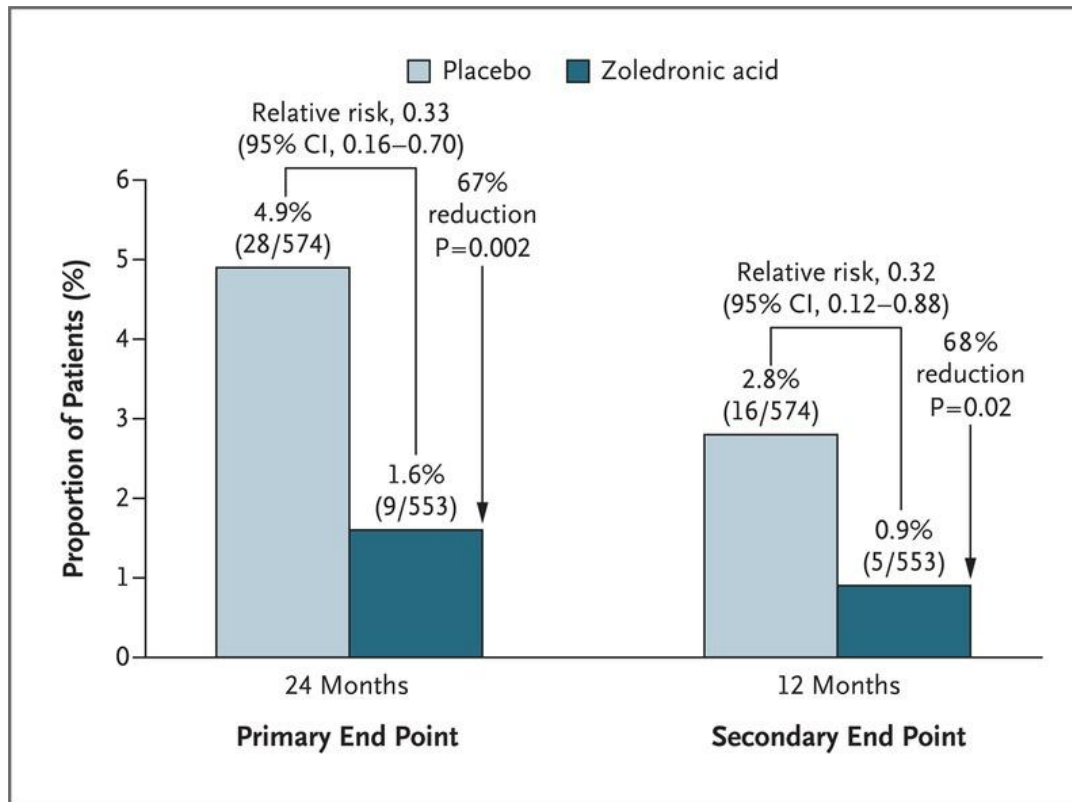
Boonen et al, 2012

**Έναρξη ασβεστίου και βιταμίνης D με την έναρξη της αντιοστεοκλαστικής αγωγής**  
**Διόρθωση υποασβεστιαιμία & ανεπάρκειας D πριν την έναρξη της αγωγής**

# Διαθέσιμα φάρμακα για την ανδρική οστεοπόρωση

| Drug                                   | Dose                                          | Men with low or borderline T included in RCTs | Data on fractures in men | Side effects                                                                                                                                                                                                                                                 | Contraindications                                                                                                                                                                 | Refs                                                          |
|----------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------|--------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| <b>Bisphosphonates</b>                 |                                               |                                               |                          |                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                   |                                                               |
| Alendronate                            | 10 mg once daily or 70 mg once weekly<br>Oral | Yes                                           | No                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Osteonecrosis of the jaw</li> <li>- Atypical femoral fracture</li> <li>- Gastrointestinal disorders: reflux, ulcer, diarrhea</li> <li>- Muscle and joint pain</li> </ul>                                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Renal insufficiency (eGFR &lt; 30 mL/min)</li> <li>- Hypocalcemia</li> <li>- Gastrointestinal ulcer</li> </ul>                           | Orwoll <i>et al.</i> (2000)                                   |
| Risedronate                            | 5 mg once daily or 35 mg once weekly<br>Oral  | Yes                                           | No                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Osteonecrosis of the jaw</li> <li>- Atypical femoral fracture</li> <li>- Gastrointestinal disorders: reflux, ulcer, diarrhea</li> <li>- Muscle and joint pain</li> </ul>                                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Renal insufficiency (eGFR &lt; 30 mL/min)</li> <li>- Hypocalcemia</li> <li>- Gastrointestinal ulcer</li> </ul>                           | Boonen <i>et al.</i> (2009), Ringe <i>et al.</i> (2009)       |
| Zoledronic acid                        | 5 mg once yearly<br>IV                        | Yes                                           | Yes                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Osteonecrosis of the jaw</li> <li>- Atypical femoral fracture</li> <li>- Fever after infusion</li> <li>- Muscle and joint pain</li> <li>- Hypocalcemia if calcium/vitamin D substitution is insufficient</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Renal insufficiency (eGFR &lt; 35 mL/min)</li> <li>- Dehydration</li> <li>- Hypocalcemia</li> </ul>                                      | Boonen <i>et al.</i> (2011, 2012), Lyles <i>et al.</i> (2007) |
| <b>Human monoclonal antibody RANKL</b> |                                               |                                               |                          |                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                   |                                                               |
| Denosumab                              | 60 mg every 6 months<br>SC                    | Yes                                           | No                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hypocalcemia if calcium/vitamin D substitution is insufficient</li> <li>- Hypersensitivity reactions</li> <li>- Atypical femoral fracture</li> <li>- Osteonecrosis of the jaw</li> </ul>                            | Hypocalcemia                                                                                                                                                                      | Langdahl <i>et al.</i> (2015), Orwoll <i>et al.</i> (2012)    |
| <b>PTH analog</b>                      |                                               |                                               |                          |                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                   |                                                               |
| Teriparatide                           | 20 µg daily<br>SC                             | Yes                                           | No                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Nausea, headache, dizziness, muscle pain</li> <li>- Hypercalcemia</li> <li>- Nephrolithiasis</li> </ul>                                                                                                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hyperparathyroidism</li> <li>- Osteosarcoma</li> <li>- Skeletal metastases</li> <li>- Paget disease</li> <li>- Open epiphyses</li> </ul> | Kaufman <i>et al.</i> (2005), Orwoll <i>et al.</i> (2003)     |

## Relative Risks of One or More New Morphometric Vertebral Fractures in the Modified Intention-to-Treat Population.



# Θεραπεία υποκατάστασης με Τ (ΘΟΥ)

## Statements

- We recommend TRT in young adult hypogonadal patients in order to prevent bone loss and to help acquire peak bone mass. 1|⊕⊕○○
- For the indication of TRT in other patient groups, we suggest referring to guidelines on male hypogonadism. The potential benefit of TRT on BMD and fracture risk will probably depend on the etiology of hypogonadism, age of onset, duration, and severity of testosterone deficiency but is not well documented. 2|⊕⊕○○
- We do not recommend using TRT alone to treat osteoporosis in hypogonadal men with high fracture risk (in the absence of documented effect on fracture risks), and we recommend to add specific antiresorptive drugs to the therapy, even if these men are receiving adequate TRT. 1|⊕⊕○○

•ΘΟΥ με Τ θεραπείας σε νεαρούς υπογοναδικούς άνδρες για αποφυγή οστικής απώλειας και απόκτηση κορυφαίας οστικής ηλικίας

•Το πιθανό όφελος της ΘΟΥ στην οστική πυκνότητα και τον κίνδυνο κατάγματος δεν έχει τεκμηριωθεί

•Δε συστήνεται η μονοθεραπεία με ΘΟΥ στους υπογοναδικούς με αυξημένο κίνδυνο κατάγματος

## Δεδομένα (evidence)

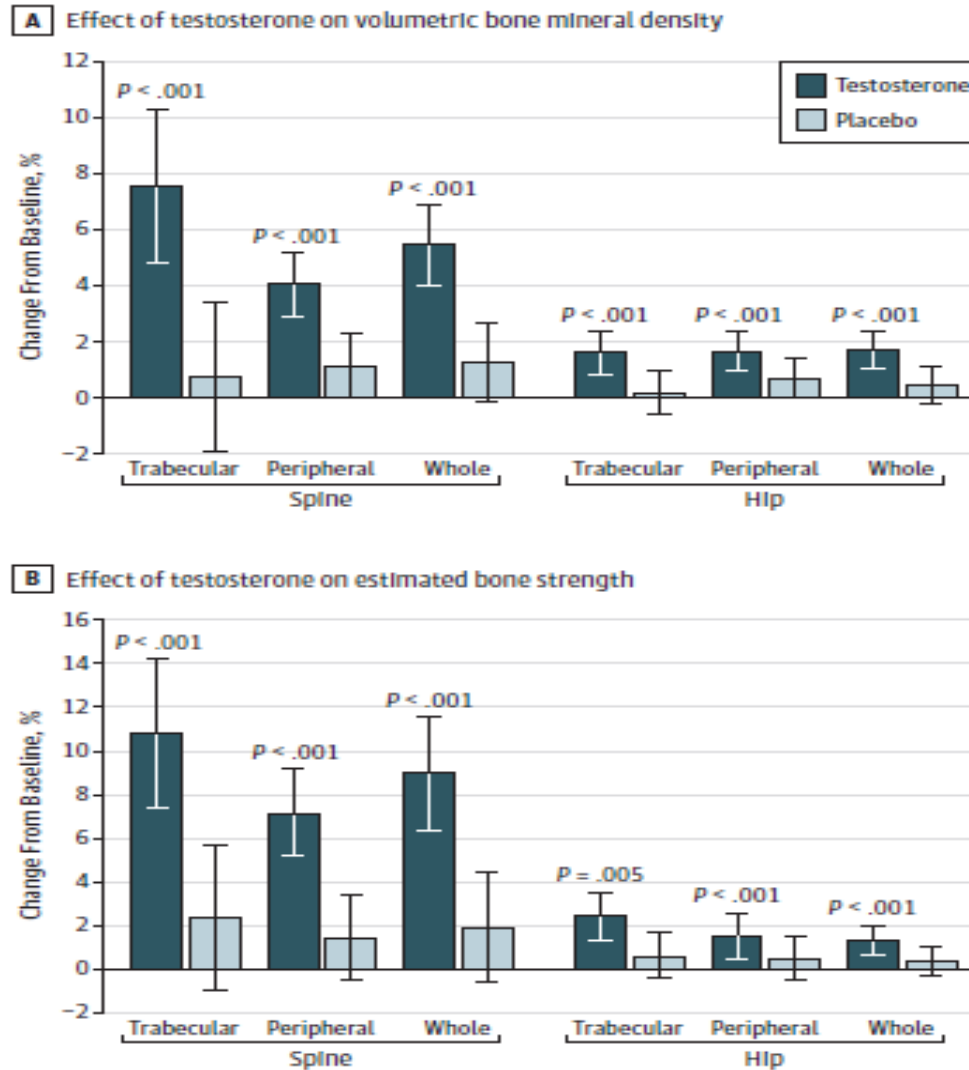
•Σε νεαρούς υπογοναδικούς άνδρες (<25 ετών ) η ΘΟΥ με Τ μπορεί να μειώσει την απώλεια οστικής μάζας και να βοηθήσει στην απόκτηση κορυφαίας οστικής ηλικίας)

Laitinen et al, 2012

•Δεν υπάρχουν στοιχεία ότι η χορήγηση Τ μειώνει τον καταγματικό κίνδυνο σε ηλικιωμένους άντρες με οριακά χαμηλά ή φυσιολογικά επίπεδα Τ

Vescini et al, 2016

**Figure 3. Effects of Testosterone or Placebo Treatment for 12 Months on Volumetric Bone Mineral Density and Estimated Bone Strength of Trabecular, Peripheral, and Whole Bone of the Spine and Hip, as Assessed by Quantitative Computed Tomography**



# Αντιοστεοκλαστική θεραπεία σε ασθενείς με ADT

## Statements

- We recommend starting antiresorptive treatment in ADT-treated prostate cancer patients with moderate to high fracture risk (see section on FRAX score). 1|⊕⊕⊕⊕
- We suggest close follow-up of ADT-treated patients with a low fracture risk. 2|⊕⊕○○

•Έναρξη αντιοστεοκλαστικής θεραπείας σε ασθενείς με μέτριο ή υψηλό κίνδυνο κατάγματος

•Πολύ στενή παρακαλούθηση των ασθενών με χαμηλό κίνδυνο κατάγματος

## Δεδομένα (evidence)

- Μείωση της οστικής πυκνότητας ήδη 6 μήνες μετά την έναρξη της ADT
- Όσο μεγαλύτερη η διάρκεια τόσο μεγαλύτερος ο καταγματικός κίνδυνος

Bienz, Saad , 2015

- Τα οφέλη της αντιοστεοκλαστικής αγωγής στον κίνδυνο κατάγματος είναι καλά τεκμηριωμένα.

**Σε μονοθεραπεία με το αντιανδρογόνο μπικαλουταμίδη η οστική πυκνότητα παραμένει σταθερή ή αυξάνεται**

# Παρακολούθηση

- **Μέτρηση οστικής πυκνότητας με DXA**

Η συχνότητά μέτρησης δεν είναι καλά τεκμηριωμένη

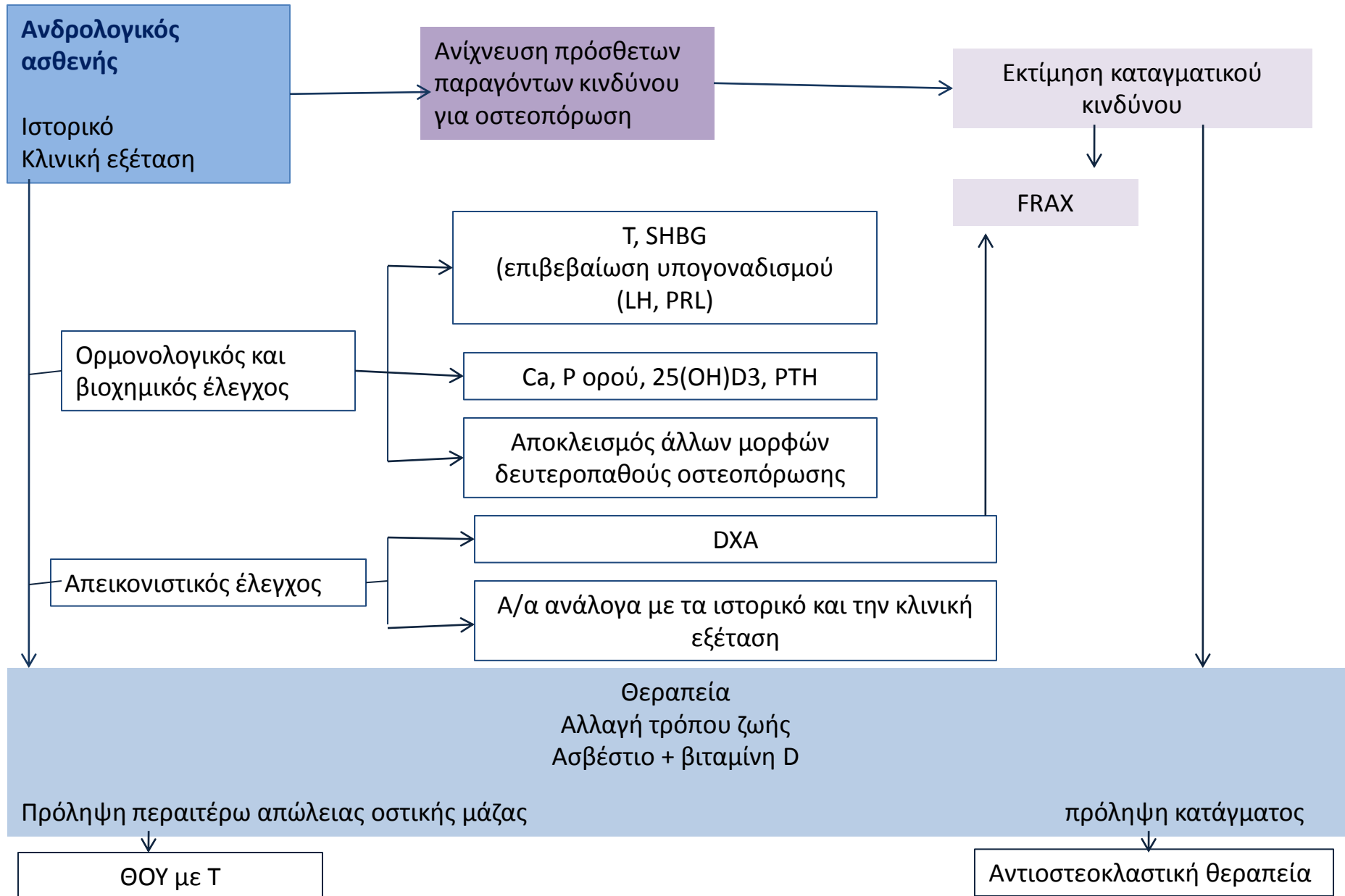
Ανά 5 έτη σε χαμηλό καταγματικό κίνδυνο

Συχνότερα σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο

- **Εκτίμηση επιπέδων Ca, 25(OH)D3 και νεφρικής λειτουργίας**

ανά τακτά διαστήματα σε ασθενείς υπό αντιοστεοπορωτική αγωγή

# Συμπεράσματα



---

## Clinical Vignette 1

---

**Patient:** 40 year old man

**Past history:** delayed puberty, one-year treatment with gonadotropins for hypogonadotropic hypogonadism at the age of 18 years, subsequent long-term period without androgen replacement treatment, heavy smoker

**Reasons for andrological consultation:** signs (eunuchoid habitus, incomplete pubertal development, reduced body hair) and symptoms (anosmia) of hypogonadism (other: low libido, low volume of ejaculate, and erectile dysfunction)

**Physical examination:** dorsal kyphosis, eunuchoid skeletal proportions

**Hormones:** Low to suppressed LH and FSH, serum T: 73 ng/dL (normal range: 300–900 ng/dL), normal serum prolactin, and vitamin D

**DXA:** lumbar T-score:  $-2.2$ ; femoral T-score:  $-2.4$  (lumbar and femoral osteopenia).

**FRAX:** 18% risk of major osteoporotic fractures: 13% risk of hip fracture

**X-ray of the spine:** showed wedge (grade 1) vertebral fractures of T9, T10, and T11 vertebrae.

**Diagnosis:** severe hypogonadotropic hypogonadism due to Kallmann syndrome associated with severe osteoporosis

**Proposed treatment:** should receive TRT or gonadotropin treatment if fertility is requested

*This clinical vignette highlights that:*

- BMD measurement alone may not be sufficient for a complete diagnosis
- Osteoporotic, atraumatic fractures may appear early in life in case of severe male hypogonadism, especially if untreated
- Physical examination is useful in suggesting further radiological examination that might change the diagnosis of osteoporosis

*Practical tools:*

- Check occult fractures in male patients with hypogonadism, especially in severe hypogonadism
- Obtain FRAX score for assessing fracture risk
- Young adults with osteoporosis and severe hypogonadism are good candidates for TRT
- Occult osteoporotic fractures need also specific antiresorptive treatment

## Clinical Vignette 2

---

**Patient:** 70 year old man

**Past history:** diagnosis of isolated hypogonadotropic hypogonadism treated since the age of 30 years. No TRT treatment during the last 40 years

**Reasons for andrological consultation:** hospitalization for fatigue, slight degree of sarcopenia, and diffuse bone pain (particularly back pain)

**Physical examination:** undervirilization, dorsal kyphosis, eunuchoid skeletal proportions, bilateral valgism, and bilateral gynecomastia, 2.5 cm reduction in height during the last 3 years

**Hormones:** Low to suppressed LH and FSH, serum T: 130 ng/dL (normal range: 300–900 ng/dL), normal serum prolactin, 25(OH) vitamin D: 17.1 ng/mL (normal range: 30–100 ng/mL)

**DXA:** lumbar T-score:  $-4.0$  (z-score:  $-3.1$ ); femoral T-score:  $-3.4$

**FRAX:** 22% risk of major osteoporotic fractures: 11% risk of hip fracture

**X-ray of the spine:** reduction in height of the vertebral body of D6, D7, D9, D10, D11, and L4 vertebrae together with a fracture of the sixth right rib

**Diagnosis:** severe hypogonadotropic hypogonadism associated with severe osteoporosis

**Proposed treatment:** should restart TRT treatment and receive also anti-osteoporotic treatment with proven antifracture efficacy

*This clinical vignette highlights that:*

- Even when indicated, TRT treatment in older patients might be discontinued due to several reasons: lack of compliance, frailty and poor health conditions, and contraindications that are frequent in the elderly (e.g., increased hematocrit, suspected or diagnosed prostate cancer, severe chronic coronary disease)
- The best option is to add antiresorptive or anabolic bone treatment to TRT (combined therapy) as TRT alone is not sufficient to guarantee bone health.
- In case of contraindications to TRT administration, antiresorptive or anabolic bone treatment alone should be administered to treat osteoporosis.
- Vitamin D deficiency should be corrected

*Practical tools:*

- Focus mainly on prevention of further fracture (specific treatment for osteoporosis) rather than on hypogonadism and prevention of bone loss with TRT
- Severe osteoporosis in older patients needs prevention of falls, especially in case of sarcopenia

### Clinical Vignette 3

---

**Patient:** 54 year old man

**Past medical history:** metabolic syndrome since the age of 48, heavy smoker

**Reasons for andrological consultation:** loss of libido, slight erectile dysfunction

**Physical examination:** overweight (BMI: 29; normal <25) and visceral obesity (waist circumference: 104 cm; normal <94 cm)

**Hormones:** Normal LH and FSH, serum T: 270 ng/dL (normal range: 300–900 ng/dL), normal serum prolactin, serum estradiol in the highest quartile of the normal range, 25(OH) vitamin D: 12 ng/mL (normal range: 30–100 ng/mL).

**DXA:** lumbar T-score: –1.8; femoral T-score: –1.9

**FRAX:** 5.9% risk of major osteoporotic fractures: 2.2% risk of hip fracture

**Diagnosis:** slight hypogonadism and osteopenia

**Proposed treatment:** no need for anti-osteoporotic treatment

*This clinical vignette highlights that:*

- Slightly reduced borderline serum testosterone has little impact on bone loss
- Overweight and obese men with hypogonadism have a reduced risk of osteoporosis thanks to increased aromatization and protective estrogen effect
- Borderline serum testosterone usually does not require additional radiological examinations other than DXA
- Check vitamin D and replace if deficient

*Practical tools:*

- BMD and fracture risk are not significantly modified by small decrease in serum testosterone
- Slight hypogonadism does not necessarily need TRT
- Wait-and-see approach preferred
- Diet, physical exercise, and other lifestyle changes as first-line therapy
- Treat with TRT if both BMD and serum testosterone decline during follow-up
- TRT might help preventing further bone loss and the development of overt osteoporosis