

ΥΠΟΓΟΝΑΔΙΣΜΟΣ ΕΝΗΛΙΚΑ

Παναγιώτα Δριμάλα
Ενδοκρινολόγος

Ορισμός

Testosterone Therapy in Men with Androgen Deficiency Syndromes:

An Endocrine Society Clinical Practice Guideline

J Clin Endocrinol Metab 2010 95, 2536–2559

Το κλινικό σύνδρομο που προκύπτει από τη διακοπή του άξονα Υ-Υ-Ο σε οποιοδήποτε επίπεδο και έχει ως αποτέλεσμα:

- την ανεπαρκή παραγωγή τεστοστερόνης από τους όρχεις
- την ανεπαρκή σπερματογένεση

Επιδημιολογικά στοιχεία

- Συχνότητα : 2,1 – 12,8 των ανδρών στο γενικό πληθυσμό

V. Zarotsky et al . Andrology 2014,2, 819-834

- Μεγάλο ποσοστό ανδρών με υπογοναδισμό παραμένει αδιάγνωστο.

Male hypogonadism: an extended classification based on a developmental, endocrine physiology-based approach

R. A. Rey, R. P. Grinspon, S. Gottlieb, T. Pasqualini, P. Knoblovits, S. Aszpis, N. Pacenza, J. Stewart

Usher,kl. Bergada and S. M. Campo

Andrology, 2013, 1, 3–16

Ο υπογοναδισμός στον άνδρα μπορεί να ταξινομηθεί ανάλογα με:

- A) Το επίπεδο του άξονα Υ-Υ-Ο που επηρεάζεται
- B) Τον κυτταρικό πληθυσμό στον όρχι που επηρεάζεται αρχικά
- Γ) Τη χρονική περίοδο της ζωής του ατόμου που εγκαθίσταται η ανεπάρκεια

A) Ταξινόμηση ανάλογα με το επίπεδο του άξονα Υ-Υ-Ο που επηρεάζεται

- **Πρωτοπαθής :** λόγω ορχικής βλάβης – ανεπάρκειας
↓ T - ↑ FSH, LH
Δ/χη της σπερματογένεσης
- **Δευτεροπαθής:** λόγω βλάβης στο επίπεδο Υ- Υ
↓ T – ↓ ή απρόσφορα φυσιολογικές τιμές FSH, LH
Δ/χη της σπερματογένεσης
- **Μεικτός**

B) Ταξινόμηση ανάλογα με τον κυτταρικό πληθυσμό στον όρχι που επηρεάζεται

- **Ολική ορχική ανεπάρκεια**
- **Διαχωριστική ορχική ανεπάρκεια** : ανεπάρκεια ενός ορχικού διαμερίσματος (σπερματικά σωληνάρια ή διάμεσος ιστός) ή ενός κυτταρικού πληθυσμού (Leydig, Sertoli ή γεννητικά κύτταρα)

Γ) Ταξινόμηση ανάλογα με τη χρονική περίοδο της ζωής του ατόμου που εγκαθίσταται η ανεπάρκεια

- Εμβρυϊκή
- Παιδική
- Εφηβική
- **Ενήλικος ζωή**

Όταν εγκαθίσταται στην ενήλικη ζωή:

- συμπτώματα/ σημεία ανδρογονικής ανεπάρκειας
 - μειωμένη libido
 - στυτική δυσλειτουργία
 - ολιγο/αζωοσπερμία
 - υπογονιμότητα
- Μη ειδικά συμπτώματα:
 - αίσθημα κόπωσης
 - απώλεια οστικής / μυϊκής μάζας
 - αύξηση λιπώδους μάζας / μεταβολικό σύνδρομο

ΑΙΤΙΑ ΥΠΟΓΟΝΑΔΙΣΜΟΥ (στους ενήλικες)

ΠΡΩΤΟΠΑΘΗΣ		ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΗΣ
Ολική ορχική ανεπάρκεια	Διαχωριστική ορχική ανεπάρκεια	Ολική ορχική ανεπάρκεια
Ορχίτιδα	Πρωτοπαθείς βλάβες σπερματογένεσης (πχ απαλλείψεις στο Υ χρωμόσωμα	Βλάβες ΚΝΣ και υπόφυσης
Συστροφή ή τραυματισμός όρχι	Χημειοθεραπεία	Συστηματικά νοσήματα (πχ υποθυρεοειδισμός, μεγαλακρία)
Κιρσοκήλη	Ακτινοθεραπεία (κοιλιά /πύελος)	Νευρογενής ανορεξία
Ήπια γοναδική δυσγενεσία -Klinefelter - XX male - Τρισωμία 21	Φάρμακα (πχ κετοконаζόλη)	Φάρμακα (πχ γλυκοκορτικοειδή)
Χρόνιες νόσοι		Μεμονωμένος κεντρικός υπογοναδισμός
Σύνδρομο Klinefelter		
Οψίμου έναρξης (late onset)		

ΜΕΙΚΤΟΣ

ΧΜΘ ή ΑΚΘ κεφαλής
Ολόσωμη ακτινοβόληση
Δηλητηρίαση με μόλυβδο
Μαριχουάνα

ΠΡΩΤΟΠΑΘΗΣ ΥΠΟΓΟΝΑΔΙΣΜΟΣ

ΛΟΙΜΩΔΗ ΚΑΙ ΤΡΑΥΜΑΤΙΚΑ ΑΙΤΙΑ

- Ορχίτιδα μετά από παρωτίτιδα
 - Σε νεαρούς ενήλικες
 - Στο 15–30% των ανδρών με παρωτίτιδα
 - Κλινική εικόνα: επώδυνη διόγκωση όρχι
 - Κυρίως προσβάλλονται τα σπερματικά σωληνάρια- 30% ασθενών: ατροφία όρχεων
 - Τεστοστερόνη ορού συνήθως κφ
 - Η γονιμότητα συνήθως δεν επηρεάζεται

Basaria, Lancet 2014; 383: 1250–63.
- Τραυματισμός ή συστροφή όρχι
 - Αμβλύ τραύμα: προκαλεί ατροφία περίπου στο 50%
 - Συστροφή όρχεως: προκαλεί διακοπή της αιμάτωσης του όρχι
Αν αποκατασταθεί χειρουργικά σε 6-8 ώρες διατηρείται η βιωσιμότητά του
- Χειρουργικές επεμβάσεις στη βουβωνική χώρα (πχ κρυψορχία)

Αν προσβληθούν και οι δύο όρχεις: μείωση T

δ/χη σπερματογένεσης (ολιγο ή αζωοσπερμία)
αύξηση γοναδοτροπινών

ΠΡΩΤΟΠΑΘΗΣ ΥΠΟΓΟΝΑΔΙΣΜΟΣ

ΚΙΡΣΟΚΗΛΗ

- Συσχετίζεται με υπογονιμότητα αν και δεν έχει τεκμηριωθεί σαφής αιτιολογική συσχέτιση
- Υπάρχουν ενδείξεις ότι επηρεάζεται η σπερματογένεση (κινητικότητα και μορφολογία) και η παραγωγή T
- Έχουν αναφερθεί βελτίωση των επιπέδων T και της γονιμότητας μετά από χειρουργική αποκατάσταση

Eur Urol 2006; 49: 258–63
BJU Int 2011; 108: 1480–84.

ΠΡΩΤΟΠΑΘΗΣ ΥΠΟΓΟΝΑΔΙΣΜΟΣ

- Ήπια γοναδική δυσγενεσία : Klinefelter και υπότυποι
άνδρες XX
Τρισωμία 21

Ανευπλοειδίες στα σωματικά ή τα φυλετικά χρωμοσώματα :
χαρακτηρίζονται από την παρουσία ήπιας γοναδικής δυσγενεσίας χωρίς να
επηρεάζεται η αρρενοποίηση του εμβρύου

Klinefelter και τα XX άρρενα ως ενήλικες: ίδια B/X προφίλ και ΣΠΔ

Τρισωμία 21: Μειωμένη σπερματογένεση- υπογονιμότητα

ΠΡΩΤΟΠΑΘΗΣ ΥΠΟΓΟΝΑΔΙΣΜΟΣ

Σύνδρομο Klinefelter

- Η συχνότερη γενετική αιτία υπογοναδισμού (1 - 2 / 1000 γεννήσεις αγοριών)
- Μόνο το ¼ διαγιγνώσκεται (αρχείο καταγραφής των ατόμων με Klinefelter στη Δανία)
- 47, XXY - ο συχνότερος γονότυπος αλλά συχνά είναι και τα μωσαϊκά 46, XY/47, XXY
- Κλινική εικόνα (κλασσική) :
 - υπογοναδισμός (ψηλό ανάστημα, αραιή τρίχωση σώματος, απουσία libido, ΣτΔ)
 - υπογονιμότητα (αζωοσπερμία σε > 90% περιπτώσεων).

Κλασσική μορφή: μικροί και σκληροί όρχεις και απουσία γονιμότητας λόγω σωληναριακής βλάβης.

Μωσαϊκά: φυσιολογικός όγκος όρχεων/ έναρξη σπερματογένεσης στην ήβη αλλά ταχεία έκπτωση της ορχικής λειτουργίας.

Rey et al . Andrology, 2013, 1, 3–16

Nieschlag. Deutsches Ärzteblatt International 2013; 110(20): 347–53

Groth et al. J Clin Endocrinol Metab 2013; 98: 20–30.

Σύνδρομο Klinefelter

- Αυξημένη νοσηρότητα
- Αυξημένη θνησιμότητα
(προσδόκιμο ζωής: < 11,5 χρόνια)

TABLE 1

Comorbidities in Klinefelter syndrome: prevalence and mortality

	Incidence %	Reference	Mortality (SMR*)	Reference
Gynecomastia	38	(2)	–	–
Breast cancer	0.3	(e7)	29	(e7)
Thrombosis	4.7	(5)	8	(4)
Pulmonary embolism	2.3	(5)	6	(4)
Metabolic syndrome	44	(14)	–	–
Type 2 diabetes	10	(14)	6	(4)
Osteopenia	40	(18)	–	–
Osteoporosis	10	(18)	–	–
Hip fracture	?	–	39	(4)
Maldescended testes	27	(2)	–	–
Mediastinal tumors	0.4	(5)	–	–
Epilepsy	5.5	(5)	7	(4)
Mental retardation	4.2	(5)	–	–
Delayed verbal development	40	(19)	–	–
Language disorder	70 to 80	(21)	–	–
Legasthenia	50 to 70	(21)	–	–
Learning difficulties	75	(19)	–	–

*SMR: standardized mortality rate, i.e. actual vs. predicted deaths (4)

Σύνδρομο Klinefelter

Διάγνωση

BOX

Symptoms and parameters leading to diagnosis of Klinefelter syndrome*

● Clinical symptoms

- Tall stature (with long legs)
- Gynecomastia
- Small, firm testes
- Signs of hypogonadism
 - Sparse beard growth
 - Loss of libido
 - Erectile dysfunction
 - Osteoporosis
 - Mild anemia
 - Infertility

● Psychosocial problems

- Limited verbal development
- Attention deficit
- Learning difficulties
- Legasthenia
- Social maladjustment
- Professional development below family level

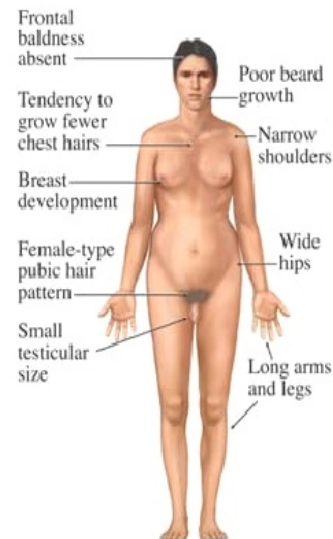
● Laboratory parameters

- Azoospermia	>90%
- Oligoasthenoteratozoospermia	<10%
- Testosterone	↓
- LH	↑
- FSH	↑↑↑
- Barr bodies	82% positive
- 47, XXY karyotype or mosaic	100%
- RBC count	↓
- Bone density	↓

*Modified according to (2, 3, 9)

LH: luteinizing hormone; FSH: follicle-stimulating hormone, RBC: red blood cell

Phenotypic features of the Klinefelter syndrome



- **ΚΛΙΝΙΚΟΣ ΦΑΙΝΟΤΥΠΟΣ:** κυμαίνεται από σοβαρό υπογοναδισμό [↓ ↓ T / Ανασταλίνη B/ AMH – ↑ ↑ FSH / LH] έως σχεδόν ευγοναδισμό
- Η πλειοψηφία φθάνει στην ενήλικη ζωή με φυσιολογικό μέγεθος πέους
- > 25 ετών : 70% μείωση libido και ΣτΔ
- 25% Κρυφορχία
- Υπογονιμότητα (90% αζωοσπερμία - 10% ασθενο/τερατοσπερμία)

Σύνδρομο Klinefelter Διάγνωση

- Η διάγνωση επιβεβαιώνεται με καρυότυπο

80%: 47,XXY

20% : Μωσαϊκισμός (47,XXY/46,XY)

Υπεράριθμα X (48,XXY; 49,XXXXY)

Υπεράριθμα Y (48,XXYY)

Δομικές ανωμαλίες στα υπεράριθμα X

Σύνδρομο Klinefelter

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΥΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ (TRT)

- Ορμονική υποκατάσταση σε υπογοναδικούς (πχ Klinefelter) με T : μειώνει το ρυθμό θνησιμότητας από 5.4 σε 3.7 ανά 100 ασθενείς / έτη
Shores et al. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97: 2050–8.
- Έναρξη αγωγής επί συμπτωμάτων και συγκέντρωσης Τολ < 12 nmol/L (350ng/dl)
Zitzmann et al. J Clin Endocrinol Metab 2006
Bhasin et al. J Clin Endocrinol Metab 2011
- Συνήθως σε ηλικία 20-30 ετών
- T ενδεκανοϊκή ή ενανθινική im ή gel T
- Μετά την ηλικία των 50 ετών: χορήγηση T σύμφωνα με τα guidelines του Late- onset

ΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ : Διακοπή TRT για 3- 6 μήνες

TESE (Testicular Sperm Extraction) ή micro- TESE

+

ICSI (Intracytoplasmic Sperm Injection)

Επιτυχής κύηση ~ 50% // Παιδιά: συνήθως φυσιολογικός καρυότυπος
αλλά, ↑ κίνδυνος ανευλοειδίας (και 18 , 21)

ΠΡΩΤΟΠΑΘΗΣ ΥΠΟΓΟΝΑΔΙΣΜΟΣ

ΧΡΟΝΙΕΣ ΝΟΣΟΙ

- Κοκκιωματώδεις
- Αμυλοείδωση
- Κυστική ίνωση
- ΧΑΠ
- ΧΝΝ τελικού σταδίου
- Νευρολογικές νόσοι (πχ μυοτονική δυστροφία, βλάβη του NM – τετρα/ παραπληγία)

ΠΡΩΤΟΠΑΘΗΣ ΥΠΟΓΟΝΑΔΙΣΜΟΣ

Χημειοθεραπεία / Ακτινοθεραπεία (κοιλιά και πύελο)

- Η βλάβη που προκαλείται εξαρτάται από τη **ΣΥΝΟΛΙΚΗ ΔΟΣΗ** και από τον **ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ** που χρησιμοποιείται.
- Αλκυλιωτικοί χημειοθεραπευτικοί παράγοντες (πχ κυκλοφωσφαμίδη, προκαρβαζίνη) : εντονότερη τοξική δράση στις γονάδες
- Πιο ευάλωτοι οι μετεφηβικοί όρχεις / το **γεννητικό επιθήλιο** των σπερματικών σωληναρίων (συγκριτικά με τα Leydig)
- **ΧΑΜΗΛΕΣ ΔΟΣΕΙΣ**: επίδραση στα διαφοροποιημένα σπερματογόνια – ενώ, τα αρχέγονα σπερματογόνια, τα σπερματοκύτταρα και οι σπερματίδες επιβιώνουν. **ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑ: Παροδική oligo ή αζωοσπερμία**
- **ΥΨΗΛΕΣ ΔΟΣΕΙΣ**: Βλάβη σε όλα τα γεννητικά κύτταρα και στα Sertoli: Μόνιμη αζωοσπερμία
Όρχεις: μικρότεροι και μαλακότεροι
Μείωση ανασταλτίνης B / Αύξηση FSH

Τα κύτταρα Leydig σπάνια επηρεάζονται
- Σε 2 εβδομάδες μετά την έναρξη της Τχ: καταστολή σπερματογένεσης
- Σε 8-12 εβδομάδες: αζωοσπερμία
- Η αποκατάσταση εξαρτάται από τη ζωτικότητα των σπερματογονίων. Αν διατηρηθεί η ζωτικότητα η σπερματογένεση μπορεί να αποκατασταθεί 12 εβδομάδες μετά τη διακοπή της Τχ.

Jahnukainen et al (2011) Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 25, 287–302
- **ΚΡΥΟΣΥΝΤΗΡΗΣΗ ΣΠΕΡΜΑΤΟΣ**: πριν τη ΧΜΘ ή την RXT
- Προφυλακτική καταστολή του άξονα με GnRH ανάλογα ή Τεστο εξωγενώς δεν έχει φανεί να αποτρέπει την τοξική δράση

Reproduction 2008; 136: 691–701

ΠΡΩΤΟΠΑΘΗΣ ΥΠΟΓΟΝΑΔΙΣΜΟΣ

ΦΑΡΜΑΚΑ

ΓΛΥΚΟΚΟΡΤΙΚΟΕΙΔΗ : κυρίως δευτεροπαθή υπογοναδισμό αλλά, περιστασιακά και αναστρέψιμο πρωτοπαθή

ΣΠΙΡΟΝΟΛΑΚΤΟΝΗ - ΚΕΤΟΚΟΝΑΖΟΛΗ:

- αναστέλλουν τη στεροειδογένεση στον όρχι δρώντας στο CYP17
- Παροδική μείωση T (ακόμα και μετά από μία δόση) – ναδίρ: 4-8h
- Χρόνια Tχ: σταθερή υποανδρογοναιμία – μείωση libido- στυτική δυσλειτουργία

Arch Intern Med 1982; 142: 2137-40

Matsumoto A & Bremner WJ. (2011) Williams Textbook of Endocrinology

ΠΡΩΤΟΠΑΘΗΣ ΥΠΟΓΟΝΑΔΙΣΜΟΣ

ΠΡΩΤΟΠΑΘΕΙΣ ΒΛΑΒΕΣ ΣΠΕΡΜΑΤΟΓΕΝΕΣΗΣ

Η σπερματογένεση ρυθμίζεται από μεγάλο αριθμό γονιδίων που εκφράζονται απευθείας στα γεννητικά κύτταρα, Μικρός αριθμός γενετικών ελλειμάτων έχει ταυτοποιηθεί – το πιθανότερο λόγω των IVF (χωρίς προηγούμενο έλεγχο)

Απαλλείψεις στο μακρύ σκέλος του Y χρωμοσώματος (περιοχή AZF – AZFa/ AZFb/ AZFc)

- Η **δεύτερη συχνότερη γενετική αιτία υπογονιμότητας** (μετά το Klinefelter)
- Η περιοχή AZF περιέχει σημαντικά γονίδια για τη σπερματογένεση
- Οι αζωοσπερμικοί έχουν περισσότερες μικροαπαλλείψεις από τους ολιγοσπερμικούς
- Μεγαλύτερες απαλλείψεις: προκαλούν πλήρη σωληναριακή ατροφία (Sertoli-cell-only syndrome)
- T και LH : συνήθως κφ
- FSH: αυξημένη λόγω χαμηλής παραγωγής ανασταλτίνης B (απώλεια του αρνητικού feedback)

ΜΟΝΟΓΟΝΙΔΙΑΚΕΣ ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΙΣ στο Y χρωμόσωμα ή σε Σωματικά χρωμοσώματα:

δ/χη σπερματογένεσης σε διάφορα επίπεδα (ανανέωση σπερματογονίων, μείωση, διαφοροποίηση και απελευθέρωση ΣΠΖ)

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: - Ολιγο /ασθενο /τερατο ή αζωοσπερμία
- Μικρός όγκος όρχεων (όταν επηρεάζονται τα γεννητικά κύτταρα)
- Συνήθως αυξημένη FSH - χαμηλή ανασταλτίνη B
- Φυσιολογική T

ΑΙΤΙΑ ΥΠΟΓΟΝΑΔΙΣΜΟΥ (στους ενήλικες)

ΠΡΩΤΟΠΑΘΗΣ		ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΗΣ
Ολική ορχική ανεπάρκεια	Διαχωριστική ορχική ανεπάρκεια	Ολική ορχική ανεπάρκεια
Ορχίτιδα	Πρωτοπαθείς βλάβες σπερματογένεσης (πχ απαλλείψεις στο Υ χρωμόσωμα	Βλάβες ΚΝΣ και υπόφυσης
Συστροφή ή τραυματισμός όρχι	Χημειοθεραπεία	Συστηματικά νοσήματα (πχ υποθυρεοειδισμός, μεγαλακρία)
Κιρσοκήλη	Ακτινοθεραπεία (κοιλιά /πύελος)	Νευρογενής ανορεξία
Ήπια γοναδική δυσγενεσία -Klinefelter - XX male - Τρισωμία 21	Φάρμακα (πχ κετοконаζόλη)	Φάρμακα (πχ γλυκοκορτικοειδή)
Χρόνιες νόσοι		Μεμονωμένος κεντρικός υπογοναδισμός
Σύνδρομο Klinefelter		
Οψίμου έναρξης (late onset)		

ΜΕΙΚΤΟΣ

ΧΜΘ ή ΑΚΘ κεφαλής
Ολόσωμη ακτινοβόληση
Δηλητηρίαση με μόλυβδο
Μαριχουάνα

ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΗΣ ΥΠΟΓΟΝΑΔΙΣΜΟΣ

- Βλάβες ΚΝΣ και υπόφυσης

- Χωροκατακτητικές εξεργασίες στην περιοχή υποθαλάμου – υπόφυσης
Υπερπρολακτιναιμία : καταστολή της σύνθεσης και έκκρισης GnRH
ο άξονας επανέρχεται όταν επανέλθουν στο φυσιολογικό τα επίπεδα PRL
(δεν ισχύει όταν προκαλείται πίεση των γοναδοτρόπων από μακροαδένωμα)
 - Τραυματικά αίτια (διατομή μίσχου, υποφυσεκτομή)
 - Ακτινοβόληση της υπόφυσης
 - Διηθητικές νόσοι (πχ αιμοχρωμάτωση, σαρκοείδωση, ιστιοκύττωση)
 - Φλεγμονώδεις νόσοι (πχ TB, HIV)
 - Αγγειακά αίτια (ισχαιμία, σ. Sheehan, αποπληξία υπόφυσης)
- **Συστηματικά νοσήματα** (ΣΔ, νεφρωσικό σύνδρομο, Ιπαθής υποθυρεοειδισμός, μεγαλακρία, θαλασσαιμία)
- **Βαρύ συστηματικό νόσημα** : Συνήθως παροδικός υπογοναδισμός
(Critical illness) Τα επίπεδα T ορού αντιστρόφως ανάλογα με τη σοβαρότητα της νόσου
Πιθανοί μηχανισμοί:
 - μειωμένη σύνθεση GnRH
 - υπερκορτιζολαιμία
 - υπεροιστρογοναιμία (λόγω ↑ αρωματοποίησης)

- Νευρογενής ανορεξία

- **Φάρμακα**
- Γλυκοκορτικοειδή : καταστολή της σύνθεσης GnRH
> 5–7.5mg/d πρεδνιζόνης ↑ τον κίνδυνο καταστολής T, FSH, LH
≥ 15 mg/ d πρεδνιζόνης – καταστολή T ορού σε 3 ημέρες
- Οπιοειδή : καταστολή της σύνθεσης GnRH
- Ναρκωτικά
- Αντιψυχωσικά
- Αναβολικά στεροειδή
- Αλκοολισμός

ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΗΣ ΥΠΟΓΟΝΑΔΙΣΜΟΣ

• ΜΕΜΟΝΩΜΕΝΟΣ ΚΕΝΤΡΙΚΟΣ ΥΠΟΓΟΝΑΔΙΣΜΟΣ

- Με δ/χή όσφρησης (60%)

- Με φυσιολογική όσφρηση (40%)

- Στα πλαίσια συνδρόμων (πχ Prader –Willi, Laurence-Moon κ.α)

- Ο ΙΥΥ και το σύνδρομο Kallmann έχουν κοινή Π/Φ βάση (δ/χή στην έκκριση ή στη δράση GnRH)

- Και οι δύο τύποι ΥΥ (νορμο-οσμικός ή ανοσμικός ΥΥ) μπορεί να κληρονομούνται με:

- σωματικό επικρατούντα
- σωματικό υπολλειπόμενο
- φυλοσύνδετο τρόπο

- Στην πλειοψηφία: Σποραδικές περιπτώσεις

- Άνδρες / Γυναίκες: 5/1

- Έχουν αναγνωριστεί μεταλλάξεις για το 40% των ασθενών που πάσχουν από ΙΥΥ

- Γονίδια που εμπλέκονται στην: διαφοροποίηση και πολλαπλασιασμό των GnRH νευρώνων (FGFR1/ FGF8)

μετανάστευσή τους από την εμβρυϊκή τους καταβολή προς τον υποθάλαμο (KAL1, PROKR2/ PROKR2)

ρύθμιση της έκκρισης της GnRH (KISS1/ KISS1R, TAC3/TACR3)

σύνδεσή της με τον υποδοχέα της (GNRHR)

Γονίδια υπεύθυνα για την παθογένεια του σ. Kallmann ή του ΙΥΥ

Acronym	Name	Location	Gene ID	MIM	Function
<i>KALI</i>	Kallmann syndrome 1 sequence (anosmin 1)	Xp22.32	3730	308700	Possible function in neural cell adhesion and axonal migration
<i>FGFR1</i>	Fibroblast growth factor receptor 1	8p11.2–p11.1	2260	136350	Binds both acidic and basic fibroblast growth factors
<i>FGF8</i>	Fibroblast growth factor 8	10q24	2253	600483	Member of the fibroblast growth factor (FGF) family involved in organogenesis
<i>PROK2</i>	Prokineticin 2	3p13	60675	607002	Chemoattractant for neuronal precursor cells in the olfactory bulb
<i>PROKR2</i>	Prokineticin receptor 2	20p12.3	128674	607123	G protein-coupled receptor for prokineticins
<i>CHD7</i>	Chromodomain helicase DNA binding protein 7	8q12.2	55636	608765, 608892	Expressed in undifferentiated neuroepithelium and in mesenchyme of neural crest origin
<i>KISS1</i>	KiSS-1 metastasis-suppressor (METASTIN)	1q32	3814	603286	Ligand of GPR54: stimulation of GnRH secretion
<i>GPR54</i>	G protein-coupled receptor 54	19p13.3	84634	604161	Receptor for Kiss-1: stimulation of GnRH secretion
<i>TAC3</i>	tachykinin 3 (neurokinin B)	12q13–q21	6866	162330	Influences GnRH secretion
<i>TACR3</i>	tachykinin 3 (neurokinin B) receptor	4q25	6870	162332	Receptor for tachykinin 3
<i>GNRH1</i>	gonadotropin-releasing hormone 1	8q21–p11.2	2796	152760	Ligand of GnRH receptor
<i>GNRHR</i>	Gonadotropin-releasing hormone receptor	4q21.2	2798	138850	Receptor for the gonadotropin-releasing hormone

ΜΕΜΟΝΩΜΕΝΟΣ ΚΕΝΤΡΙΚΟΣ ΥΠΟΓΟΝΑΔΙΣΜΟΣ

Παθογένεια

- Οι ίδιες γενετικές μεταλλάξεις συσχετίζονται τόσο με το σύνδρομο Kallmann όσο και με τον νορμο-οσμικό ΙΥΥ υπονοώντας ότι δεν θα πρέπει πλέον να θεωρούνται διαφορετικές οντότητες
- Φαινοτυπική ετερογένεια σε οικογένειες με σύνδρομο Kallmann, στις οποίες κάποια μέλη εμφανίζονται με μεμονωμένη ανοσμία, άλλα με νορμο-οσμικό ΥΥ και άλλα με κλασσικό σύνδρομο Kallmann
- Η παρουσία μεταλλάξεων σε δύο γονίδια (δι-γονιδιακές) ή σε περισσότερα (ολιγο-γονιδιακές) στο ίδιο άτομο με ΙΥΥ μπορεί πλέον να εξηγήσει την ποικιλομορφία στο φαινότυπο που απαντάται στα μέλη της ίδιας οικογένειας.

ΜΕΜΟΝΩΜΕΝΟΣ ΚΕΝΤΡΙΚΟΣ ΥΠΟΓΟΝΑΔΙΣΜΟΣ

ΙΥΥ των ενηλίκων (adult onset IHH): υπογονιμότητα και σεξουαλική δυσλειτουργία

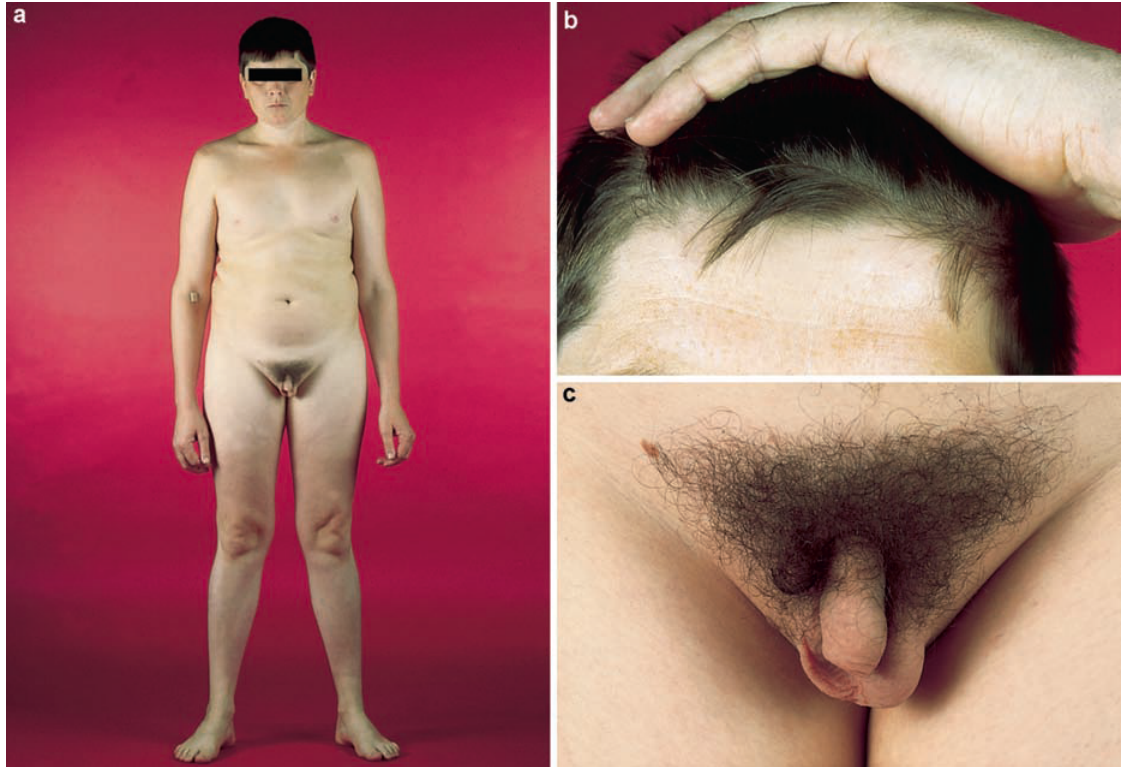
- Σπάνια επίκτητη μορφή ανεπάρκειας της GnRH
- Εκδηλώνεται για πρώτη φορά στην ενήλικη ζωή
- Σε άνδρες με φυσιολογική εφηβεία και προηγούμενη παραγωγική λειτουργία (συμπεριλαμβανομένης και της τεκνοποίησης)

Kallmann – ΙΥΥ

Κλινική εικόνα

Ανοσμία (Kallmann)
Ευνουχοειδείς αναλογίες
Όγκος όρχεων: <4ml
Μικροφαλλία / Κρυψορχία
Κατανομή λίπους θήλεος
Απουσία τρίχωσης προσώπου
Τρίχωση εφηβαίου τύπου
θήλεος
Παρουσία συνοδών ανωμαλιών

πχ λαγώχειλος, λυκόστομα, συνδακτυλία,
συν-κινησία άκρων, ετερόπλευρη αγενεσία
νεφρού



ΜΕΜΟΝΩΜΕΝΟΣ ΚΕΝΤΡΙΚΟΣ ΥΠΟΓΟΝΑΔΙΣΜΟΣ

Διάγνωση

- B/X : ↓↓ T (<100ng/dl), Ανασταλτίνης B, AMH
↓ ή απρόσφορα φυσιολογικές FSH,LH
- Ολιγο/ αζωοσπερμία
- (Kallmann) MRI εγκεφάλου: μπορεί να δείξει ετερόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη απουσία ή υποπλασία των οσφρητικών βολβών
- Αφού αποκλειστούν τα άλλα αίτια δευτεροπαθούς υπογοναδισμού
- Κληρονομικό αναμνηστικό: για την ύπαρξη στην οικογένεια ατόμων με ανοσμία, απουσία ή καθυστέρηση της ήβης, υπογοναδισμό, υπογονιμότητα.

ΜΕΜΟΝΩΜΕΝΟΣ ΚΕΝΤΡΙΚΟΣ ΥΠΟΓΟΝΑΔΙΣΜΟΣ

Φυσική πορεία - πρόγνωση

- Παλαιότερα ο ΙΥΥ θεωρούνταν μη αναστρέψιμη διαταραχή, η οποία απαιτούσε θεραπεία υποκατάστασης με στεροειδή εφ' όρου ζωής.
- Από δεδομένα της τελευταίας εικοσαετίας: περιπτώσεις που επέρχεται **αυτόματη αποκατάσταση** της λειτουργίας του άξονα Υ-Υ-Γ και κατά συνέπεια της στεροειδογένεσης και/ ή της σπερματογένεσης σε ποσοστό **5 - 22%**
- Ένα ποσοστό αυτών των περιπτώσεων επανέρχεται σε ΥΥ μετά από έκθεση σε στρες (συναισθηματικό, ψυχιατρικό, μεταβολικό)
- Συνεπώς, συστήνεται πλέον η δια βίου παρακολούθηση των ασθενών και η εκτίμηση του όγκου των όρχεων για την εύρεση περιπτώσεων αυτόματης αποκατάστασης του άξονα. Προτείνεται ακόμα και η δοκιμαστική διακοπή της θεραπείας υποκατάστασης για διάστημα 3-6 μηνών μετά την ολοκλήρωση της ήβης και ακολούθως ο προσδιορισμός της T και FSH, LH.

ΑΙΤΙΑ ΥΠΟΓΟΝΑΔΙΣΜΟΥ (στους ενήλικες)

ΠΡΩΤΟΠΑΘΗΣ		ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΗΣ
Ολική ορχική ανεπάρκεια	Διαχωριστική ορχική ανεπάρκεια	Ολική ορχική ανεπάρκεια
Ορχίτιδα	Πρωτοπαθείς βλάβες σπερματογένεσης (πχ απαλλείψεις στο Υ χρωμόσωμα	Βλάβες ΚΝΣ και υπόφυσης
Συστροφή ή τραυματισμός όρχι	Χημειοθεραπεία	Συστηματικά νοσήματα (πχ υποθυρεοειδισμός, μεγαλακρία)
Κιρσοκήλη	Ακτινοθεραπεία (κοιλιά /πύελος)	Νευρογενής ανορεξία
Ήπια γοναδική δυσγενεσία -Klinefelter - XX male - Τρισωμία 21	Φάρμακα (πχ κετοконаζόλη)	Φάρμακα (πχ γλυκοκορτικοειδή)
Χρόνιες νόσοι		Μεμονωμένος κεντρικός υπογοναδισμός
Σύνδρομο Klinefelter		
Οψίμου έναρξης (late onset)		

ΜΕΙΚΤΟΣ

ΧΜΘ ή ΑΚΘ κεφαλής
Ολόσωμη ακτινοβολήση
Δηλητηρίαση με μόλυβδο
Μαριχουάνα

ΜΕΙΚΤΟΣ ΥΠΟΓΟΝΑΔΙΣΜΟΣ

- **ΧΜΘ ή ΑΚΘ κεφαλής :** Επίδραση στον άξονα σε διάφορα επίπεδα
ΧΜΘ: Ορχική ανεπάρκεια
ΑΚΘ: Δράση στους GnRH νευρώνες και γοναδοτρόπα
Δοσοεξαρτώμενη τοξικότητα (>35–40 Gy)
 - **Ολόσωμη ακτινοβολήση)** : Δοσοεξαρτώμενη τοξικότητα
(πριν από μεταμόσχευση μυελού)
 - κεντρικά
 - στον όρχι: σπερματικό επιθήλιο κυρίως
> 24Gy : μόνιμη βλάβη στα
γεννητικά κύτταρα και
πιθανή στα Leydig (υπανδρογοναιμία)
- Darzy & Shalet (2005). Pituitary 8, 203–211.**
Jahnukainen et al (2011) Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 25, 287–302
- **Δηλητηρίαση με μόλυβδο :** τοξική δράση σε γοναδοτρόπα και Leydig (↓T /απρόσφορα φυσ LH)
 - **Μαριχουάνα:** τοξική δράση σε γοναδοτρόπα και Leydig (↓ T και απρόσφορα φυσιολογική LH)

Διάγνωση υπογοναδισμού

- **Κλινική εικόνα** (σημεία και συμπτώματα ανεπάρκειας ανδρογόνων)
- **Χαμηλά επίπεδα τεστοστερόνης ορού**

Κλινική εικόνα

Εξαρτάται από:

- Την ηλικία εμφάνισης της ανεπάρκειας ανδρογόνων
- Το βαθμό ανεπάρκειας ανδρογόνων
- Το εάν συνυπάρχει και διαταραχή της σπερματογένεσης
- Την ύπαρξη γενετικού συνδρόμου
- Το ιστορικό θεραπείας στο παρελθόν με ανδρογόνα ή γοναδοτροπίνες

Κλινική εικόνα ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ /ΣΗΜΕΙΑ

ΕΙΔΙΚΑ	ΜΗ ΕΙΔΙΚΑ
Ατελής ή καθυστερημένη σεξουαλική ανάπτυξη	Συμπτώματα κατάθλιψης
Ευνουχοειδείς αναλογίες	Αδυναμία συγκέντρωσης
Μειωμένη σεξουαλική επιθυμία και δραστηριότητα	Δ/χες ύπνου -υπνηλία
Μειωμένες πρωινές στύσεις	Αναιμία (ορθόχρωμη/ ορθοκυτταρική)
Γυναικομαστία	Μειωμένη μυϊκή μάζα
Απόπτωση τριχών κορμού/ μείωση συχνότητας ξυρίσματος	Αύξηση λιπώδους μάζας / BMI
Μικρός όγκος όρχεων	
Υπογονιμότητα	
Π/Θ κατάγματα – χαμηλή οστική πυκνότητα	
Εξάψεις	

Κλινική εικόνα

ΕΝΑΡΞΗ ΠΡΙΝ ΤΗΝ ΕΦΗΒΕΙΑ	ΕΝΑΡΞΗ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΕΦΗΒΕΙΑ
Μικροφαλλία (<5cm)	Μειωμένη libido
Κρυφορχία	Μειωμένες πρωινές στύσεις
Ανοσμία (Σύνδρομο Kallmann)	Μειωμένος όγκος όρχεων
Απουσία ρυτίδωσης και υπέρχρωσης οσχέου	Γυναικομαστία
Γυναικομαστία	Μειωμένη οστική μάζα
Ευνουχοειδείς αναλογίες	Μείωση ύψους ή κατάγματα ελαχίστης έντασης
Ελλατωμένη τρίχωση σώματος	Μειωμένη τρίχωση εφηβαίου και μασχαλών
Λεπτή φωνή	Μείωση συχνότητας ξυρίσματος
Low hair line	Γαλακτόρροια (προλακτίνωμα – σπάνιο)
Μειωμένη libido	Ελλείμματα οπτικών πεδίων (σε υποφυσιακή βλάβη)
Μειωμένη οστική μάζα	Μειωμένη μυϊκή μάζα
Μειωμένη μυϊκή μάζα	Μειωμένη ενέργεια
Ελλείμματα οπτικών πεδίων (σε υποφυσιακή βλάβη)	Εξάψεις
Μικρό μέγεθος προστάτη	

Διάγνωση υπογοναδισμού

- **Κλινική εικόνα** (σημεία και συμπτώματα ανεπάρκειας ανδρογόνων)
- **Χαμηλά επίπεδα τεστοστερόνης ορού**

Εργαστηριακός έλεγχος

ΜΕΤΡΗΣΗ ΤΕΣΤΟΣΤΕΡΟΝΗΣ

1. Πότε μετράμε;
2. Τι μετράμε;
3. Ποια μέθοδο χρησιμοποιούμε;
4. Φυσιολογικές τιμές;

Εργαστηριακός έλεγχος

ΜΕΤΡΗΣΗ ΤΕΣΤΟΣΤΕΡΟΝΗΣ

Πότε μετράμε;

Τα επίπεδα T του ορού μπορεί να ποικίλλουν λόγω:

1. Του κιρκάδιου (άμβλυνσή του στους > 60 ετών [JCEM 1983; 56: 1278–81](#))
2. Της έκκρισης κατά ώσεις
3. Της διακύμανσης μεταξύ των μετρήσεων

Επίσης επηρεάζονται από:

1. τη γενικότερη κατάσταση υγείας
2. φάρμακα
3. SHBG

2 ΠΡΩΙΝΑ ΔΕΙΓΜΑΤΑ 8.00 – 10.00 πμ

Panel 2: Conditions that alter concentrations of sex-hormone-binding globulin in serum

Increased concentrations

- Ageing
- Hyperthyroidism
- Hyperoestrogenaemia
- Liver disease
- HIV
- Use of anticonvulsants

Decreased concentrations

- Obesity
- Insulin resistance and diabetes
- Hypothyroidism
- Growth-hormone excess
- Glucocorticoids
- Androgens
- Progestins
- Nephrotic syndrome

Εργαστηριακός έλεγχος

ΜΕΤΡΗΣΗ ΤΕΣΤΟΣΤΕΡΟΝΗΣ

Τι μετράμε;

Η τεστοστερόνη:

- **Ολική T** : 58% χαλαρά συνδεδεμένη με αλβουμίνη
40% tightly bound στην SHBG
0,5–2% ελεύθερη (fTesto): βιολογικά δραστική
- Βιοδιαθέσιμη T : ελεύθερη T + χαλαρά συνδεδεμένη

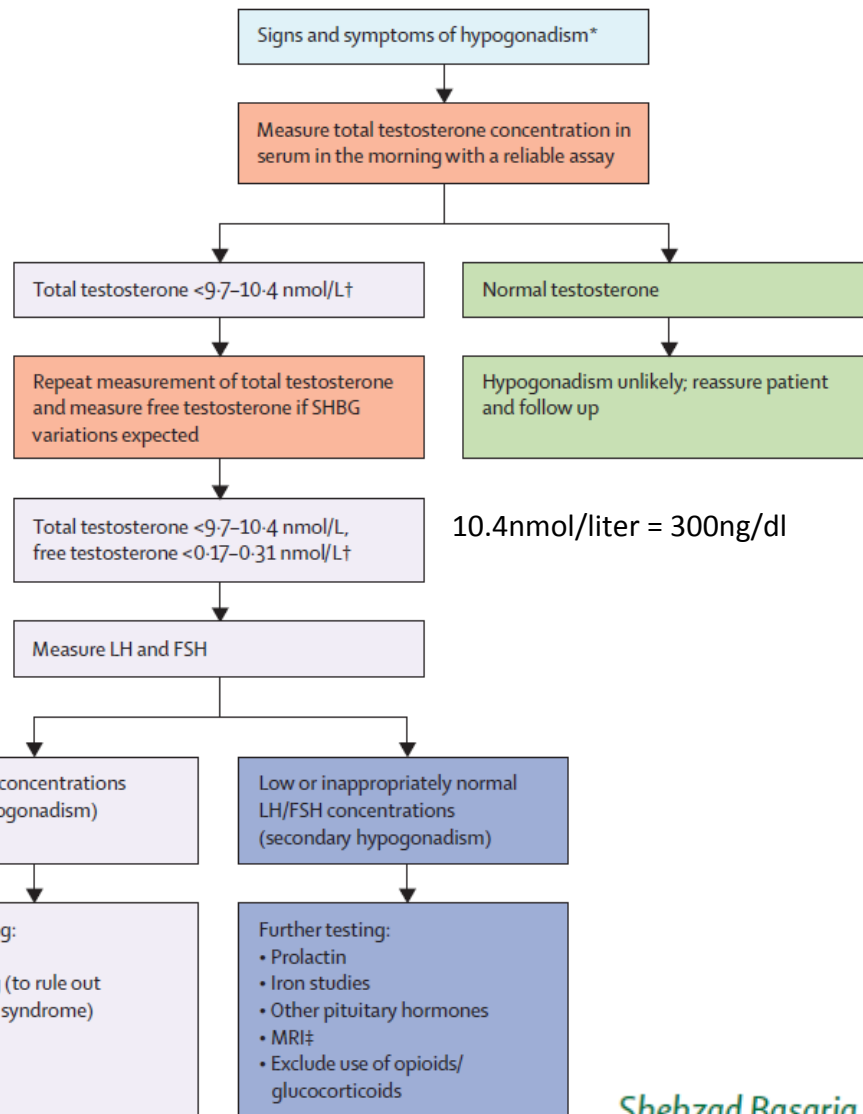
Εργαστηριακός έλεγχος ΜΕΤΡΗΣΗ ΤΕΣΤΟΣΤΕΡΟΝΗΣ

Ποια μέθοδο χρησιμοποιούμε;

- Τεστοστερόνη ολ : υγρή χρωματογραφία tandem mass spectrometry
(Μέθοδος εκλογής με την υψηλότερη ειδικότητα για τη μέτρηση των στεροειδών του φύλου)
- Τεστοστερόνη βιοδιαθέσιμη : κατακρήμνιση με θειικό αμμόνιο (ammonium-sulphate precipitation) ή **με τις εξισώσεις** (χρησιμοποιώντας Testo ολ/ SHBG / αλβουμίνη)
- Τεστοστερόνη ελεύθερη: Equilibrium dialysis ή **με τις εξισώσεις**

J Clin Endocrinol Metab 1999; 84: 3666–72. www.issam.ch

Διάγνωση υπογοναδισμού



-Av T < 150ng/dl) : Ορμόνες ΠΛΥ

-MRI Υ-Υ : σε Τορού< 150 ng/dl(5,2 nmol/lt),
πανυποφυσισμό, ↑ PRL
κεφαλαλγία
δ/χη οπτικών πεδίων, δ/χη όρασης

-ΣΠΕΡΜΟΔΙΑΓΡΑΜΜΑ : σε υπογονιμότητα

-ΚΑΡΥΟΤΥΠΟΣ (ειδικά αν ο όγκος όρχεων< 6ml)

-DEXA αν υπάρχουν χαμηλής έντασης κατάγματα,
απώλεια ύψους, γνωστή οστεοπόρωση

- Γενετικός έλεγχος

Shehzad Basaria

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΥΠΟΓΟΝΑΔΙΣΜΟΥ ΣΤΟΝ ΕΝΗΛΙΚΑ

1. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ

Ορμονική υποκατάσταση (Τεστοστερόνη ή γοναδοτροπίνες)

2. ΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ

Πρωτοπαθής υπογοναδισμός ;

Δευτεροπαθής υπογοναδισμός :- Επαγωγή σπερματογένεσης

Οψίμου έναρξης υπογοναδισμός (Late Onset Hypogonadism)

[Ανδρόπαυση , Ανδρικός Κλιμακτήρας, Ανδρογονική ανεπάρκεια στο γηράσκοντα άνδρα ADAM)]

ΟΡΙΣΜΟΣ: Σύνδρομο ως απόρροια της ηλικίας με χαμηλή T και συμπτώματα σεξουαλικά (πχ ΣτΔ), σωματικά (πχ μείωση ζωτικότητας) και ψυχολογικά(πχ κατάθλιψη).

ΔΙΑΓΝΩΣΗ: Συμπτώματα + χαμηλή συγκέντρωση T ορού

Συχνότερα συμπτώματα
Μείωση libido
Μείωση μυϊκής μάζας και ισχύος
Μείωση οστικής πυκνότητας
Μείωση ζωτικότητας
Καταθλιπτική διάθεση
Αύξηση σωματικού λίπους

Nieschlag et al. Investigation, treatment, and monitoring of late onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, and EAU recommendations. J Androl 2006;27:135-7.

Wang et al. Investigation, treatment, and monitoring of late onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, EAU, EAA, and ASA recommendations. Eur Urol 2009;55:121-30.

Ερωτηματολόγια για διάγνωση υπογοναδισμού

- Μεγάλη ευαισθησία - Χαμηλή ειδικότητα

- **Morley et al. Maturitas 2006;53:424–9.**

Σύγκριση σε 148 άνδρες - Β/Χ διάγνωση υπογοναδισμού με Τεστο βιοδιαθέσιμη

	ΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑ	ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΑ
ADAM (Androgen Deficiency in the Aging Male questionnaire)	97%	30%
AMS (Aging Male's Symptoms scale)	83%	39%
MMAS (Massachusetts Male Aging Study questionnaire)	60%	59%

Βοηθητικά εργαλεία

A) στην αρχή για την εκτίμηση της παρουσίας και της σοβαρότητας των συμπτωμάτων

B) για την παρακολούθηση της κλινικής ανταπόκρισης στη θεραπεία

Οψίμου έναρξης υπογοναδισμός

Στοιχεία φυσιολογίας σε άνδρες μεγαλύτερης ηλικίας

- Σχετιζόμενες με την ηλικία μεταβολές της T
(δεν είναι γνωστό αν είναι προσαρμοστικός μηχανισμός ή παθολογική κατάσταση και επομένως αν θα πρέπει να αντιμετωπίζεται)
- > 40 ετών: ετήσια $\downarrow$ T (ολ- βιοδιαθέσιμης) κατά **0,8%** και 1,6% αντίστοιχα /Σταδιακή $\uparrow$ SHBG
- Ο κirkάδιος ρυθμός σταδιακά αμβλύνεται
- Με βάση μόνο ορμονικά κριτήρια ($T < 10 \text{ nmol/l}$ - 300 ng/dl):
ο επιπολασμός του «B/X υπογοναδισμού»: 40- 79 ετών 23%
- Με αυστηρά κριτήρια (συμπτώματα + $\downarrow T$) : **επιπολασμός : 2%** σε 40 - 80 ετών
- Οι $\downarrow T$ όχι πάντα κλινικός υπογοναδισμός καθώς η πλειοψηφία ασυμπτωματική
- **Πρωτοπαθής** υπογοναδισμός (μείωση T λόγω ηλικίας)
- **Αύξηση ΣΒ** + χρόνια νοσήματα (ΣΔ2 – ΑΥ- Καρδιακή/ ηπατική/ νεφρική + φάρμακα (πχ γλυκοκορτικοειδή)
→ **Δευτεροπαθή** υπογοναδισμό
- EMAS study: 73% των ανδρών που πληρούσαν τα κριτήρια LOH ήταν BMI> 25

Morley et al. J St Biochem Biol 2003
Tajar et al (EMAS). JCEM 2012
Wu et al .EMAS Study. NEJM 2010

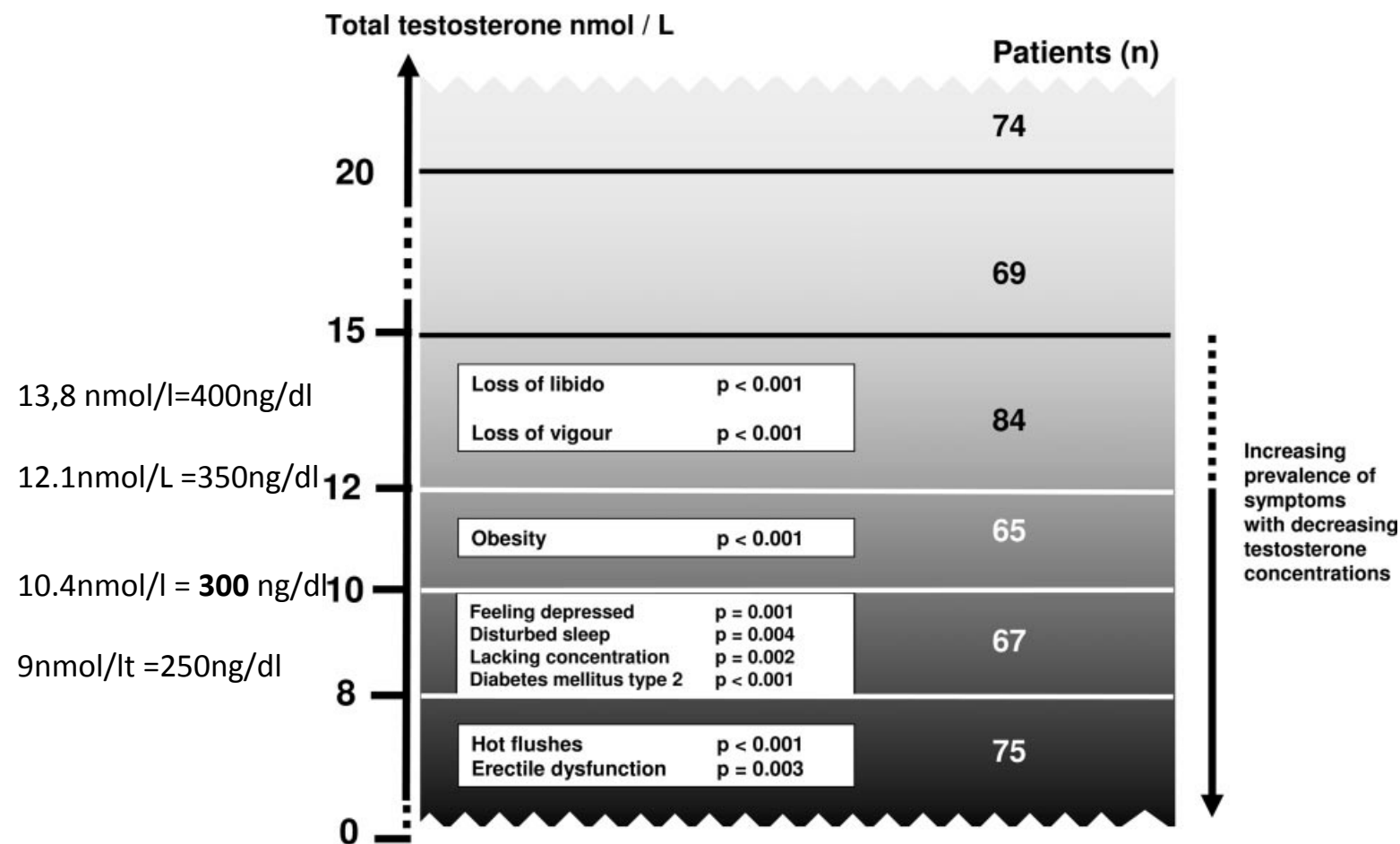
Οψίμου έναρξης υπογοναδισμός

Μέτρηση Τεστοστερόνης

- Τα **κατώτερα φυσιολογικά** όρια για την Τολ και τη f T σε υγιείς νέους άνδρες ποικίλλουν (ανάλογα με το εργαστήριο και τη μέθοδο)
- Δεν υπάρχει συμφωνία σχετικά με το κατώτερο όριο της Τολ , που τεκμηριώνει Β/Χ τον υπογοναδισμό.
Lunenfeld et al. Aging Male 2015, Early Online: 1–11
- Σε πολλά εργαστήρια το κατώτερο φυσ όριο Τολ : **280–300ng/dl(9.8–10.4nmol/l)**
f T : **5–9 pg/ml (0.17–0.31 nmol/l)**
- Το όριο για τα περισσότερα συμπτώματα υπογοναδισμού ανταποκρίνεται στο κατώτερο φυσιολογικό για τους νέους άνδρες δηλ περίπου **300 ng/dl (10.4nmol/l)**
Zitzmann et al. JCEM 2006;91:4335–43
- Ο επιπολασμός των συμπτωμάτων υπογοναδισμού αυξάνεται σε τιμές Τολ < **12.1nmol/L (350ng/dL)**
(ISSAM) Lunenfeld et al. Aging Male 2015, Early Online: 1–11
- **12.1nmol/L (350ng/dl)**
(μέτρηση σε 10000 άνδρες υγιείς, λεπτόσωμους, διαφόρων ηλικιών με τη μέθοδο αναφοράς)

Bhasin et al.JCEM 2011;96:2430–9.

ΕΠΙΠΕΔΑ ΤΕΣΤΟΣΤΕΡΟΝΗΣ ΚΑΙ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΥΠΟΓΟΝΑΔΙΣΜΟΥ



Διάγνωση όψιμου υπογοναδισμού

- **The International Society of Andrology** : 8 nmol/l (231ng/dl) (ΦΤ 12 nmol/l 350ng/dl)
Wang et al. Int J Androl 2009; 32: 1–10
- **Guidelines Endocrine Society** : 9.8–10.4 nmol/l (300 ng/dl)

Bhasin et al. 2010 JCEM 95, 2536–2559

ΔΙΑΓΝΩΣΗ: Συμπτώματα + χαμηλή συγκέντρωση Τ ορού
-σεξουαλικά
-σωματικά
-ψυχολογικά

ΚΡΙΤΗΡΙΑ (European male ageing study EMAS):

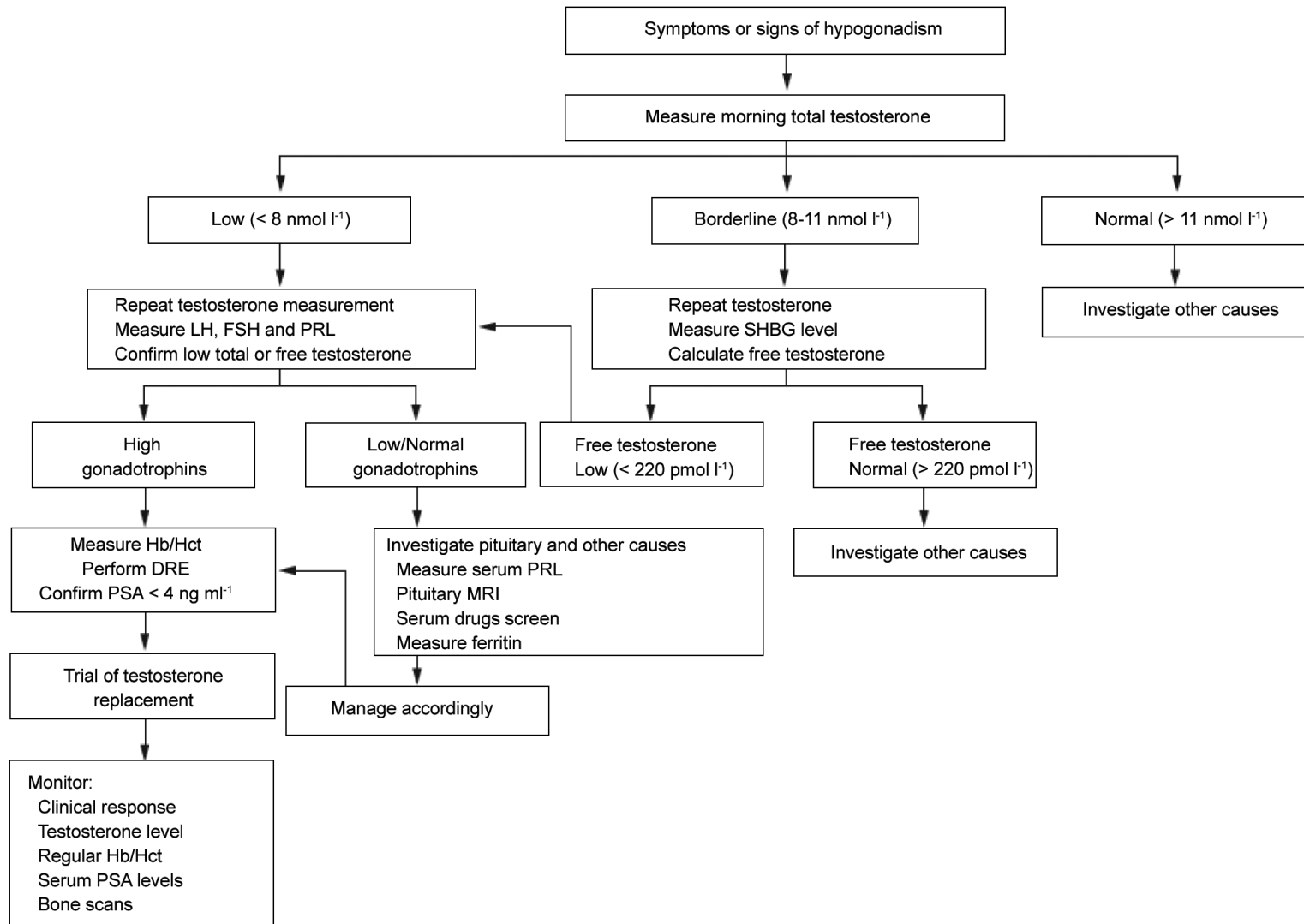
Τουλάχιστον 3 σεξουαλικά συμπτώματα (↓ libido – ΣτΔ – ↓πρωινών στύσεων)

+

Τεστοστερόνη ορού (δισ) <8 nmol/l (231 ng/dL) ή Τ 8–11 nmol/l
και fT <220 pmol/l

Wu et al. EMAS Group. Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men. N Engl J Med 2010; 363: 123–35.

Διάγνωση όψιμου υπογοναδισμού



Θεραπεία υποκατάστασης στον όψιμης έναρξης υπογοναδισμό

- Δεν υπάρχουν ασφαλή βιβλιογραφικά δεδομένα (RCTs) για τη χορήγηση TRT σε άνδρες > 60 ετών
- Μακροχρόνια χορήγηση: Ασφάλεια; Αποτελεσματικότητα;
- Υπογοναδισμός : αρνητική επίδραση στην ποιότητα ζωής
 - : ↑ κίνδυνος για καρδιαγγειακά συμβάματα
 - : Η θνησιμότητα από τα μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα σημαντικά υψηλότερη από αυτή των ευγοναδικών

Πιθανότητα ο υποκλινικός υπογοναδισμός (LOH): φυσιολογική απάντηση του άξονα Υ-Υ-Ο στα συστηματικά νοσήματα

Corona G, Maseroli E, Rastrelli G, et al. Characteristics of compensated hypogonadism in patients with sexual dysfunction. J Sex Med 2014; 11: 1823-1834.

Αντενδείξεις TRT

ΑΠΟΛΥΤΕΣ

Καρκίνος προστάτη

Καρκίνος μαστού

ΣΧΕΤΙΚΕΣ

PSA>4ng/dl ή >3ng και ↑κινδύνου

Αιματοκρίτης> 50%

Καλοήθης υπερτροφία προστάτη με σοβαρά αποφρακτικά συμπτώματα

Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια

Υπνική άπνοια

Οφέλη από χορήγηση TRT στον όψιμης έναρξης υπογοναδισμό

- ↑ libido
- ↑ μυϊκής μάζας - ↓ λιπώδους ιστού χωρίς μεταβολή στο ΣΒ
- Μέτρια θετική επίδραση στην BMD ΟΜΣΣ (όχι στο ισχίο)
- ↓ T συσχετίζεται με ΣΔ2 και ΜΣ (επιδημιολογικές μελέτες)

2 μετα-αναλύσεις / μικρός αριθμός ασθενών/μικρή διάρκεια:

TRT: οφέλη στο γλυκαιμικό έλεγχο και την κεντρική παχυσαρκία

Corona et al. Int J Androl 2010. - J Sex Med 2011

- Καρδιαγγειακό;
 - Επιδημιολογικές μελέτες: υψηλότερες τιμές T συσχετίζονται με μειωμένη πιθανότητα CV θανάτου
Ohlsson et al, 2011
 - TRT συσχετίζεται με μείωση της θνησιμότητας (μελέτη παρατήρησης σε ηλικιωμένους
Shores et al, 2012
 - TRT δεν αποτελεί παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο (μετα- ανάλυση μελετών TRT)
Haddad et al, 2007

Πιθανοί κίνδυνοι από χρήση TRT στον όψιμης έναρξης υπογοναδισμό

Ca προστάτη

Δεν υπάρχουν ασφαλή δεδομένα

Χρειάζεται κλινική μελέτη σε >6000 άνδρες, παρακολούθηση για > 5 χρόνια για να εκτιμηθεί ο

κίνδυνος στον προστάτη με ασφάλεια

ZIRKIN, TENOVER . J Androl. 2012 ; 33(6): 1111–1118

Καρδιαγγειακό σύστημα



NIH Public Access

Author Manuscript

Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. Author manuscript; available in PMC 2015 June 01.

Published in final edited form as:

Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2014 June ; 21(3): 209–216. doi:10.1097/MED.0000000000000057.

TESTOSTERONE, AGING AND SURVIVAL: BIOMARKER OR DEFICIENCY

Molly M. Shores, MD^{1,2} and Alvin M. Matsumoto, MD^{3,4}

¹VA Puget Sound Health Care System, Seattle, WA

²Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, University of Washington, Seattle, WA

³Department of Medicine, Division of Gerontology & Geriatric Medicine, University of Washington, Seattle, WA

⁴Geriatric Research, Education and Clinical Care (GRECC), Seattle, WA

Purpose of Review—The purpose of this paper is to review recent studies that examined the association of endogenous and exogenous testosterone (T) and mortality in older men.

Τεστοστερόνη και θνητότητα

- 2011 -2014:
- 13 δημοσιεύσεις → 9 θετική συσχέτιση ανάμεσα στη ↓T (ενδογενούς) και τη θνησιμότητα
→ 4 απουσία συσχέτισης
- 2 μεγάλες μελέτες παρατήρησης : TRT συσχετίζεται με ↑ CV συμβάματα
Βραχύ διάστημα χορήγησης: συσχέτιση με OEM
(σε προϋπάρχουσα ΣΝ και σε >65 ετών)

JAMA 2013; 310:1829– 1836 /PloS one. 2014; 9:e85805

- Μετα- ανάλυση μελετών με TRT : ↑ κίνδυνος για CV συμβάματα. Xu. BMC medicine. 2013; 11:108

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ: Οι μεγαλύτερης ηλικίας άνδρες και αυτοί με προϋπάρχουσα καρδιαγγειακή νόσο μπορεί να είναι σε μεγαλύτερο κίνδυνο για σοβαρά CV συμβάματα όταν λάβουν TRT.

Συμπεράσματα – αναπάντητα ερωτήματα

- ↓ ενδογενής T : - βιολογικός δείκτης κακής υγείας στους ηλικιωμένους
- συσχετίζεται με οξέα και χρόνια νοσήματα
- συσχετίζεται με ↑ θνησιμότητα – κυρίως από CV συμβάματα
(μελέτες παρατήρησης – δεν μπορεί να στοιχειοθετηθεί αιτιολογική συσχέτιση)
- Υπογοναδισμός (πχ Klinefelter, ιδιοπαθής υπογοναδισμός) : ωφέλεια από TRT
 - Υπογοναδισμός **οψίμου έναρξης** και σε **χρόνια νοσήματα** : **πλειοψηφία** περιστατικών υπογοναδισμού
 - Ασαφής εικόνα : μακροχρόνια επίδρασή του στην υγεία / στη θνησιμότητα (γενικά ή λόγω CV)
οφέλη / ανεπιθύμητες ενέργειες μακροχρόνιας TRT σε ασυμπτωματικούς άνδρες
 - Οριακές τιμές T σε ηλικιωμένους:
 - A) κατώτερο όριο T;
 - B) συνυπάρχοντα νοσήματα;
- ↓ **Τεστοστερόνη /// Θνησιμότητα : Αιτιολογική συσχέτιση ή δείκτης κακής υγείας;;;**

Population screening and case detection

- Δεν συστήνεται screening στο γενικό πληθυσμό
- Τεστοστερόνη μετράμε σε άτομα με αυξημένη πιθανότητα υπογοναδισμού:
 - συμπτώματα υπογοναδισμού / υπογονιμότητα
 - Π/Θ στην περιοχή της υπόφυσης ή RTX
 - κατάγματα ελαχίστης έντασης / οστεοπόρωση (ειδικά σε νέους)
 - χρήση γλυκοκορτικοειδών ή οπιοειδών
 - HIV και απώλεια βάρους
 - ΧΑΠ (μέτρια – σοβαρή)
 - ΧΝΝ τελικού σταδίου /ΑΜΚ
 - ΣΔ2

Testosterone Therapy in Men with Androgen Deficiency Syndromes: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline

Shalender Bhasin, Glenn R. Cunningham, Frances J. Hayes, Alvin M. Matsumoto, Peter J. Snyder, Ronald S. Swerdloff, and Victor M. Montori

J Clin Endocrinol Metab, June 2010, 95(6):2536–2559

- We recommend against a general policy of offering testosterone therapy to all older men with low testosterone levels. (1QEEE)
- We suggest that clinicians consider offering testosterone therapy on an individualized basis to older men with **low testosterone** levels on more than one occasion **and clinically significant symptoms of androgen deficiency**, after explicit discussion of the uncertainty about the risks and benefits of testosterone therapy. (2QEEE)



Ευχαριστώ!

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ -1

1. V. Zarotsky et al . Systematic literature review of the risk factors, comorbidities and consequences of hypogonadism in men. *Andrology* 2014;2, 819-834
2. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, Matsumoto AM, Snyder PJ, Swerdloff RS & Montori VM. (2010) Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 95, 2536–2559
3. Shehzad Basaria. Male hypogonadism. *Lancet* 2014; 383: 1250–63.
4. Meistrich ML, Shetty G. Hormonal suppression for fertility preservation in males and females. *Reproduction* 2008; 136: 691–701.
5. Ficarra V, Cerruto MA, Liguori G, et al. Treatment of varicocele in subfertile men: The Cochrane Review—a contrary opinion. *Eur Urol* 2006; 49: 258–63.
6. Tanrikut C, Goldstein M, Rosoff JS, Lee RK, Nelson CJ, Mulhall JP. Varicocele as a risk factor for androgen deficiency and effect of repair. *BJU Int* 2011; 108: 1480–84.
7. Pont A, Williams PL, Azhar S, et al. Ketoconazole blocks testosterone synthesis. *Arch Intern Med* 1982; 142: 2137–40.
8. Pryor JL, Kent-First M, Muallem A, et al. Microdeletions in the Y chromosome of infertile men. *N Engl J Med* 1997; 336: 534–39.
9. Krausz C, Rajpert-De Meyts E, Frydelund-Larsen L, Quintana-Murci L, McElreavey K, Skakkebaek NE. Double-blind Y chromosome microdeletion analysis in men with known sperm parameters and reproductive hormone profiles: microdeletions are specific for spermatogenic failure. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 2638–42.
10. Nachtigall LB, Boepple PA, Pralong FP, Crowley WF Jr. Adult-onset idiopathic hypogonadotropic hypogonadism—a treatable form of male infertility. *N Engl J Med* 1997; 336: 410–15.
11. Bremner WJ, Vitiello MV, Prinz PN. Loss of circadian rhythmicity in blood testosterone levels with aging in normal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 56: 1278–81.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ -2

12. Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3666–72.
13. Basaria S et al. Diagnosis and treatment of hypogonadism in men. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 25 (2011) 251–270
14. Lunenfeld et al. Recommendations on the diagnosis, treatment and monitoring of hypogonadism in men. *Aging Male* 2015, Early Online: 1–11
15. Morley JE, Perry III HM, Kevorkian RT, Patrick P. Comparison of screening questionnaires for the diagnosis of hypogonadism. *Maturitas* 2006;53:424–9.
16. Jahnukainen K, Ehmcke J, Hou M & Schlatt S. (2011) Testicular function and fertility preservation in male cancer patients. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 25, 287–302
17. Matsumoto A & Bremner WJ. (2011) Testicular disorders. In: *Williams Textbook of Endocrinology* (eds S Melmed, KS Polonsky, PR Larsen & HM Kronenberg), pp. 688–777. Elsevier Saunders, Philadelphia PA.
18. R. A. Rey, R. P. Grinspon, S. Gottlieb, T. Pasqualini, P. Knoblovits, S. Aszpis, N. Pacenza, J. Stewart Usher,kl. Bergada and S. M. Campo. Male hypogonadism: an extended classification based on a developmental, endocrine physiology-based approach . *Andrology*, 2013, 1, 3–16
19. Darzy KH & Shalet SM. (2005) Hypopituitarism as a consequence of brain tumours and radiotherapy. *Pituitary* 8, 203–211.
20. Nieschlag E. Klinefelter Syndrome: The Commonest Form of Hypogonadism, but Often Overlooked or Untreated . *Deutsches Ärzteblatt International* 2013; 110(20): 347–53
21. Groth KA, Skakkebaek A, Host C, Gravholt CH, Bojesen A: KlinefelterSyndrome—A clinical update. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 20–30.
22. Shores MM, Smith NL, Forsberg CW, Anawalt BD, Matsumoto AM: Testosterone treatment and mortality in men with low testosterone levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 2050–8.
23. Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, Gooren LJ, Kaufman JM, Legros JJ, et al. Investigation, treatment, and monitoring of lateonset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, and EAU recommendations. *J Androl* 2006;27:135-7.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ -3

24. Morley JE, Perry HM. Androgen treatment of male hypogonadism in older males. *J Steroid Biochem Biol* 2003;85:367-73.
25. Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, Hellstrom WJ, Gooren LJ, et al. Investigation, treatment, and monitoring of lateonset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, EAU, EAA, and ASArecommendations. *Eur Urol* 2009;55:121-30.
26. Oktay Üçer, Bilal Gümüş The treatment of late-onset hypogonadism *Turkish Journal of Urology* 2014; 40(3): 170-9
27. Ilpo Huhtaniemi. Late-onset hypogonadism: current concepts and controversies of pathogenesis, diagnosis and treatment *Asian Journal of Andrology* (2014) 16, 192–202
28. Wu FC, Tajar A, Beynon JM, Pye SR, Silman AJ, et al. EMAS Group. Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men. *N Engl J Med* 2010; 363: 123–35.
29. Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, Hellstrom WJ, et al. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. *Int J Androl* 2009; 32: 1–10.
30. Zitzmann M, Nieschlag E. Androgen receptor gene CAG repeat length and body mass index modulate the safety of long-term intramuscular testosterone undecanoate therapy in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3844–53.
31. Corona G, Monami M, Rastrelli G, Aversa A, Sforza A, et al. Type 2 diabetes mellitus and testosterone: a meta-analysis study. *Int J Androl* 2010.
32. Corona G, Monami M, Rastrelli G, Aversa A, Tishova Y, et al. Testosterone and metabolic syndrome: a meta-analysis study. *J Sex Med* 2011; 8: 272–83.
33. BARRY R. ZIRKIN, JOYCE LISA TENOVER .Aging and Declining Testosterone: Past, Present, and Hopes for the Future. *J Androl.* 2012 ; 33(6): 1111–1118
34. Corona G, Maseroli E, Rastrelli G, et al. Characteristics of compensated hypogonadism in patients with sexual dysfunction. *J Sex Med* 2014; 11: 1823-1834.
35. Giovanni Corona, Linda Vignozzi, Alessandra Sforza, Mario Maggi. Risks and Benefits of Late Onset Hypogonadism Treatment: An Expert Opinion .*World J Mens Health* Vol. 31, No. 2, August 2013
36. Molly M. Shores, Alvin M. Matsumoto. TESTOSTERONE, AGING AND SURVIVAL: BIOMARKER OR DEFICIENCY. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2014 June ; 21(3): 209–216.
37. Vigen R, O'Donnell CI, Baron AE, et al. Association of testosterone therapy with mortality, myocardial infarction, and stroke in men with low testosterone levels. *JAMA.* 2013; 310:1829– 1836.
38. Finkle WD, Greenland S, Ridgeway GK, et al. Increased risk of non-fatal myocardial infarction following testosterone therapy prescription in men. *PloS one.* 2014; 9:e85805. [PubMed: 24489673]

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ -4

39. Xu L, Freeman G, Cowling BJ, Schooling CM. Testosterone therapy and cardiovascular events among men: a systematic review and meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. BMC medicine. 2013; 11:108