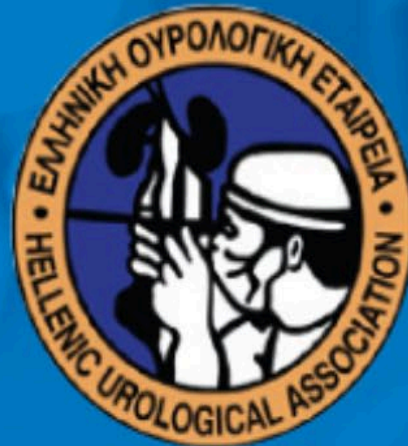


14^η ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΗ ΕΒΔΟΜΑΔΑ

Υπογοναδισμός

*Πέτρος Δρέττας
Ανδρολόγος - Ουρολόγος*

**ΕΛΛΗΝΩΝ ΕΙΔΙΚΕΥΟΜΕΝΩΝ
ΟΥΡΟΛΟΓΩΝ**



18-22
Φεβρουαρίου
2019

Αθήνα
Athens
Marriott

Δήλωση Συμφερόντων

Υπογοναδισμός - Γενικά Στοιχεία

Ορισμός

Κλινικό σύνδρομο που οφείλεται σε ανεπάρκεια ανδρογόνων και επηρεάζει αρνητικά τη λειτουργία πολλών οργάνων και την ποιότητα ζωής

Διάγνωση

Τίθεται τόσο από την κλινική εικόνα όσο και από την εργαστηριακή επιβεβαίωση της ανεπάρκειας τεστοστερόνης

Συννοσηρότητα

Ηλικία (επίπτωση 2.1-12.8% σε άνδρες μέσης ηλικίας)

Παχυσαρκία – Μεταβολικό σύνδρομο

ΑΥ

ΣΔ

Καρδιαγγειακή νόσος

HIV Λοίμωξη

Στοιχεία Φυσιολογίας

- Μεταξύ 7^{ης} και 12^{ης} εβδομάδας κύησης σχηματισμός άρρενων χαρακτηριστικών
- Σημαντικά γονίδια
 - SRY
 - SOX
- Ο Εμβρυϊκός όρχις παράγει 3 ορμόνες που **καθορίζουν την κάθοδο των γονάδων**
 - α. **Αντιμυλλέριο Ορμόνη** - Sertoli κύτταρα (AMH)
 - Συμβάλλει στην υποστροφή των πόρων του Müller
 - Παράγεται έως την έναρξη της εφηβείας όπου πρακτικά μηδενίζεται
 - β. **Τεστοστερόνη** - Leydig κύτταρα (T)
 - Σταθεροποίηση πόρων Wolff
 - Σχηματισμός επιδιδυμίδων - σπερματικών πόρων - σπερματοδόχων κύστεων - εκσπερματιστικών πόρων - προστάτη - οσχέου - σχηματισμός & αύξηση μεγέθους πέους
 - 3πλασιασμός των σπερματογονίων κατά την εμβρυική περίοδο
 - γ. **Πεπτίδιο που ομοιάζει της ινσουλίνης-3** - Leydig κύτταρα (INSL3)

Τεστοστερόνη (1)

1. Ρύθμιση έκκρισης τεστοστερόνης

Έμβρυο → hCG πλακούντα

Μετά τη γέννηση → από την επίδραση της LH

2. Μίνι εφηβεία (mini puberty)

- Αύξηση των επιπέδων της τεστοστερόνης (επίπεδα ενηλίκου) έως τους 12 μήνες όπου συμβαίνει αύξηση του μεγέθους του πέους
- ΔΕΝ αυξάνεται το μέγεθος των όρχεων γιατί κατά την ηλικία αυτή ΔΕΝ εκφράζεται στο σπερματικό επιθήλιο ο ανδρογονικός υποδοχέας

3. Εφηβεία

Σταδιακή αύξηση των επιπέδων τεστοστερόνης

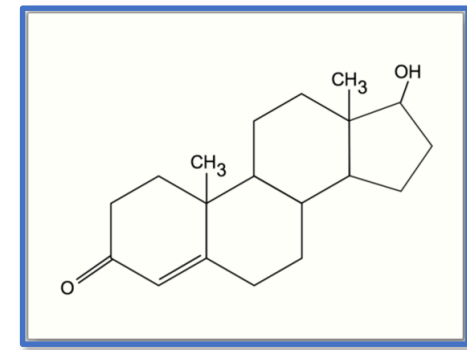
Έναρξη και διατήρηση σπερματογενετικής διαδικασίας (έμμεσα)

Σπερματογένεση

Άμεση δράση επί των Sertoli που ρυθμίζουν το περιβάλλον των σπερματικών σωληναρίων

Ενδο-ορχικά επίπεδα 25-100x επιπέδων αίματος

Αρρενοποίηση



Τεστοστερόνη (2)

4. Παραγωγή Τεστοστερόνης

95% παράγεται στον όρχι

1% παράγεται από τα επινεφρίδια

5% παράγεται από τον περιφερικό μεταβολισμό των πρόδρομων της T μορίων

5. Μεταβολισμός τεστοστερόνης

- Τεστοστερόνη - στον όρχι δεσμεύεται από την androgen binding protein (ABP)
- DHT - μετατροπή από την 5α-ρεδουκτάση & δράση στην περιφέρεια
- Οιστραδιόλη - μετατροπή από το ένζυμο αρωματάση
- μετατροπή σε λιπώδη ιστό, προστάτη, οστά και όρχεις το 10% της Ολικής T
- κύρια δράση σε οστά και εγκέφαλο

6. Δράση Τεστοστερόνης στον ενήλικο

Αρρενοποίηση

Κατανομή λίπους

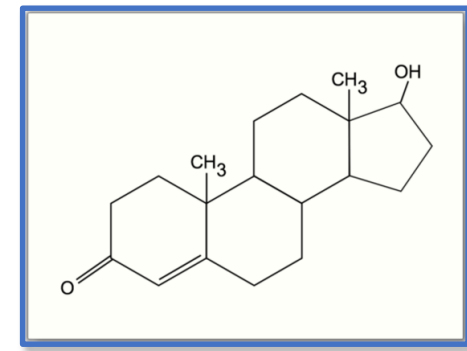
Σπερματογένεση

Διατήρηση οστικής μάζας

Σεξουαλική λειτουργία

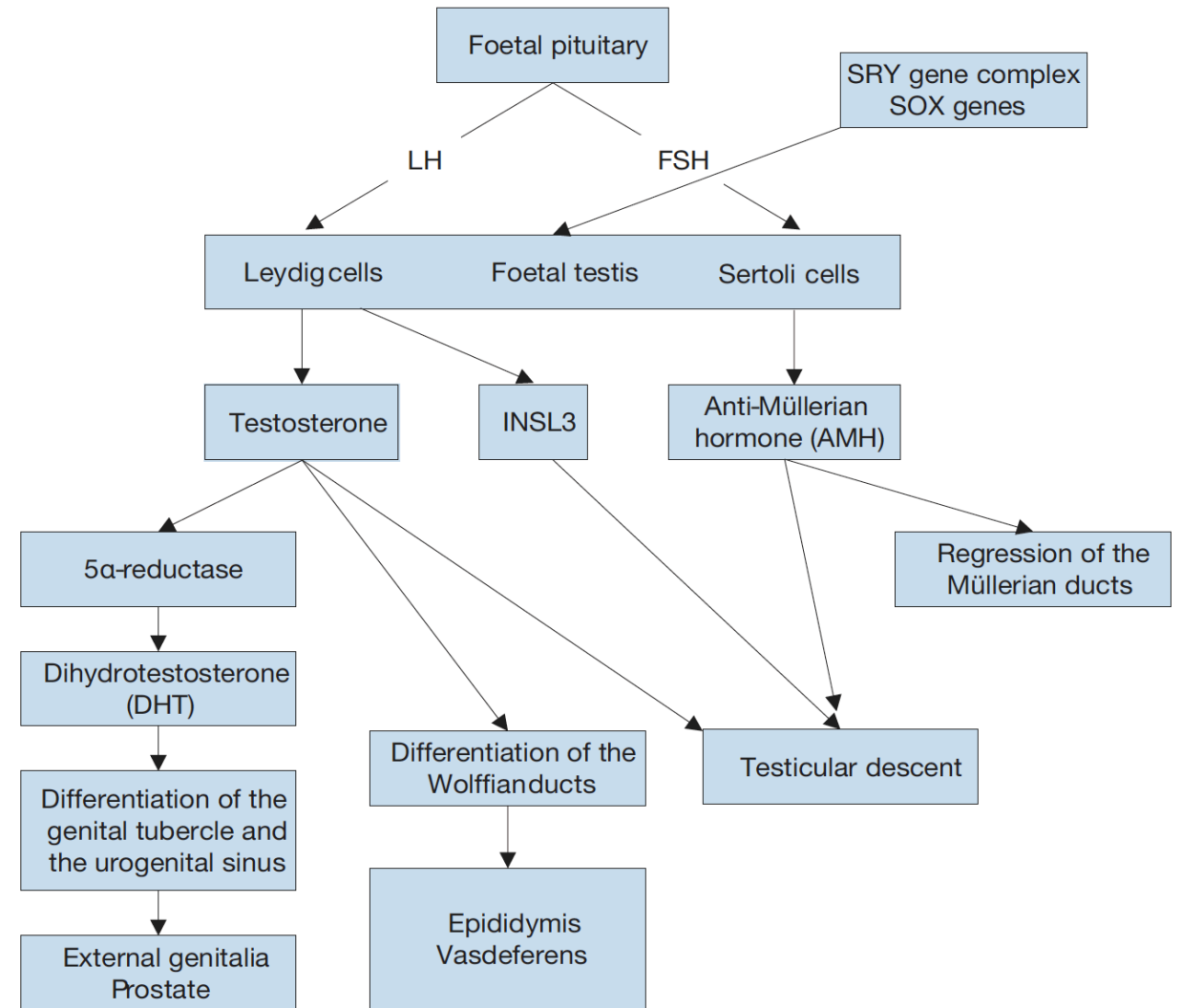
Νοητικές λειτουργίες

Μυϊκή μάζα



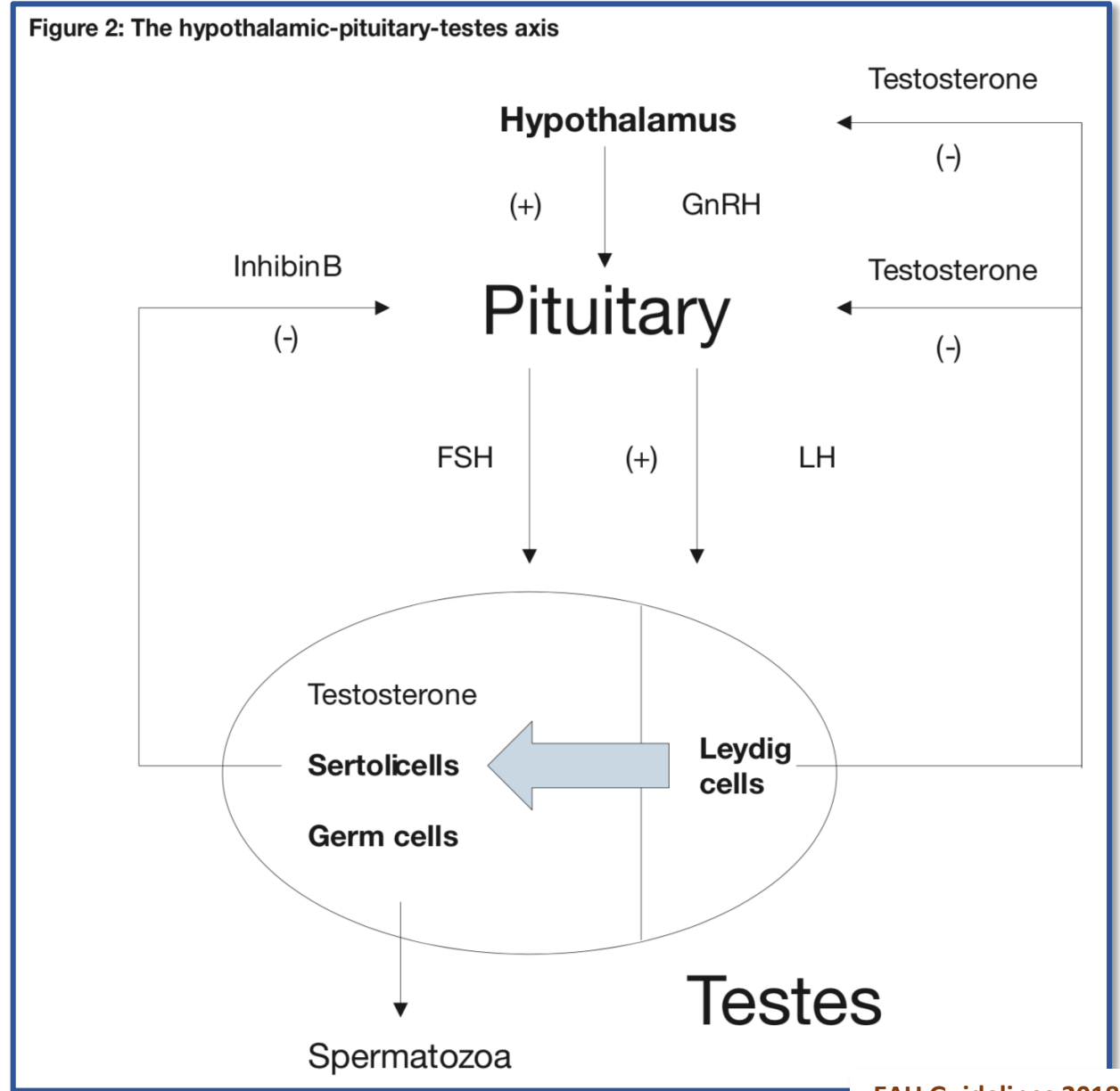
Στοιχεία Φυσιολογίας

Figure 1: Development of the male reproductive system



FSH = follicle-stimulating hormone; LH = luteinising hormone; SRY = sex determining region of the Y chromosome; INSL3= insulin-like peptide 3.

Στοιχεία Φυσιολογίας



Αιτιολογία Υπογοναδισμού

- A. Ορχική ανεπάρκεια (πρωτοπαθής)
- B. Υποθάλαμο – υποφυσιακή ανεπάρκεια (δευτεροπαθής)
- Γ. Όρχεις και Άξονας (μεικτός)
- Δ. Ενηλίκων (Late/Adult-onset)
- Ε. Υποευαισθησία/αντίσταση υποδοχέα

Table 4 Causes of male hypogonadism

Primary hypogonadism

<i>Congenital</i>	<i>Acquired</i>
Congenital anorchia	Orchiectomy
Cryptorchidism	Testicular trauma
Sertoli cell only syndrome	Radiation treatment or chemotherapy
Genetic conditions: Klinefelter syndrome, androgen receptor mutations, 5-alpha reductase deficiency	Mumps orchitis
Autoimmune syndromes	Various medications

Secondary hypogonadism

<i>Congenital</i>	<i>Acquired</i>
Genetic conditions: Kallmann's syndrome, Prader-Willi syndrome	Hyperprolactinemia
	Cranial trauma
	Pituitary tumors
	Radiation treatment
	Various medications

Mixed (primary and secondary) hypogonadism*

Aging
Alcohol abuse
Hemochromatosis
Corticosteroid treatment
Systemic disease or chronic infections (HIV)
Obesity

*Mixed hypogonadism is often categorized with secondary hypogonadism. HIV, human immunodeficiency virus.

Αιτιολογία Υπογοναδισμού

A. Πρωτοπαθής Υπογοναδισμός

Υπεργοναδοτροπικός υπογοναδισμός

Η συχνότερη αιτία υπογοναδισμού είναι η ορχική ανεπάρκεια

Συνεπάγεται χαμηλά επίπεδα τεστοστερόνης

Συχνότερα Αίτια

1. Σύνδρομο Klinefelter

- 1/500 γεννήσεις (0.2% των ανδρών)
- Συχνότερη αιτία
- Συχνότερη αριθμητική χρωμοσωμική ανωμαλία

2. Καρκίνος όρχεων

- Συχνότερη αιτία καρκίνου νεών ενηλίκων
- Παράγοντες κινδύνου

Ετερόπλευρος καρκίνος όρχεων

Μη κατελθών όρχις

Γοναδική δυσγενεσία

Υπογονιμότητα

Ορχική ατροφία

Οικογενής καρκίνος όρχεων εκ γεννητικών κυττάρων

➤ **25% των ασθενών με Ca όρχεων θα αναπτύξουν υπογοναδισμό – ανεπάρκεια τεστοστερόνης**

Αιτιολογία Υπογοναδισμού

A. Πρωτοπαθής Υπογοναδισμός

Table 1: Forms of primary hypogonadism

Disease	Causes of deficiency
Maldescended or ectopic testes	Failure of testicular descent, maldevelopment of the testis [43]
Klinefelter syndrome 47,XXY	Sex-chromosomal non-disjunction in germ cells
Germ Cell Tumour	Testicular maldevelopment
Orchitis	Viral or unspecific orchitis
Acquired anorchia	Trauma, tumour, torsion, inflammation, iatrogenic, surgical removal
Secondary testicular dysfunction	Medication, drugs, toxins, systemic diseases, varicocele
(Idiopathic) testicular atrophy/testicular dysgenesis	Male infertility (idiopathic or specific causes)
Congenital anorchia (bilateral in 1 in 20,000 males, unilateral four times as often)	Intra-uterine torsion is the most probable cause
46,XY disorders of sexual development (DSD) (formerly male pseudohermaphroditism)	Disturbed testosterone synthesis due to enzymatic defects of steroid biosynthesis (17,20- hydroxylase defect, 17β-hydroxysteroid dehydrogenase defect)
Gonadal dysgenesis (synonym 'streak gonads')	XY gonadal dysgenesis can be caused by mutations in different genes
46,XX male syndrome (prevalence of 1 in 10,000-20,000)	Males with presence of genetic information from the Y chromosome after translocation of a DNA segment of the Y to the X chromosome during paternal meiosis
Noonan syndrome (prevalence of 1 in 1,000 to 1 in 5,000)	Short stature, congenital heart diseases, cryptorchidism
Inactivating LH receptor mutations, Leydig cell hypoplasia (prevalence of 1 in 1,000,000 to 1 in 20,000)	Leydig cells are unable to develop due to the mutation [44]

Αιτιολογία Υπογοναδισμού

B. Δευτεροπαθής Υπογοναδισμός

Βλάβη στον άξονα Υποθάλαμος Υπόφυση

Χαμηλά επίπεδα Τεστοστερόνης – Ωχρινοποιητικής & Θυλακιοτρόπου ορμονών

Αποκατάσταση γονιμότητας μετά ορμονική υποκατάσταση

Κύρια αίτια

Προλακτινώματα [μίκρο (<10mm) & μάκρο]

Φαρμακευτικά

ΧΝΑ

Υποθυρεοειδισμός

Αιτιολογία Υπογοναδισμού

Β. Δευτεροπαθής Υπογοναδισμός

Table 2: Forms of secondary hypogonadism

Disease	Causes of deficiency
Hyperprolactinemia	Prolactin-secreting pituitary adenomas (prolactinomas) or drug-induced
Isolated (congenital) hypogonadotropic hypogonadism (IHH/CHH) (formerly termed idiopathic hypogonadotrophic hypogonadism)	Specific (or unknown) mutations affecting GnRH synthesis or action
Kallmann's syndrome (hypogonadotropic hypogonadism with anosmia, prevalence 1 in 10,000)	GnRH deficiency and anosmia, genetically determined
Secondary GnRH deficiency	Medication, drugs, toxins, systemic diseases
Hypopituitarism	Radiotherapy, trauma, infections, haemochromatosis and vascular insufficiency or congenital
Pituitary adenomas	Hormone-secreting adenomas; hormone-inactive pituitary adenomas; metastases to the pituitary or pituitary stalk
Haemochromatosis, Thalassaemia	Second most common endocrine abnormality in haemochromatosis in a relatively advanced stage of iron overload [45]
Prader-Willi syndrome (PWS) (formerly Prader-Labhart-Willi syndrome, prevalence 1 in 10,000 individuals)	Congenital disturbance of GnRH secretion
Congenital adrenal hypoplasia with hypogonadotropic hypogonadism (prevalence 1 in 12,500 individuals)	X-chromosomal recessive disease, in the majority of patients caused by mutations in the DAX1 gene
Pasqualini syndrome	Isolated LH deficiency

Αιτιολογία Υπογοναδισμού

Γ. Μεικτός Υπογοναδισμός

Χαμηλά επίπεδα τεστοστερόνης
Ποικίλα επίπεδα γοναδοτροπινών
Adult/Late on-set hypogonadism

Δ. Διαταραχές του υποδοχέα

Πλήρης
Μερική
Ελάχιστη αντίσταση στα ανδρογόνα

- Η κλινική σημασία της αναγνώρισης του τύπου του υπογοναδισμού συνίσταται στον καθορισμό της θεραπευτικής αντιμετώπισης

Recommendation	Strength rating
<u>Differentiate the two forms of hypogonadism (primary and secondary hypogonadism) by determining luteinising hormone and follicle-stimulating hormone levels, as this has implications for patient evaluation and treatment and makes it possible to identify patients with associated health problems and infertility.</u>	Strong



Diagnosis

Διάγνωση

- ✓ Τίθεται από την παρουσία συμπτωμάτων και την επιβεβαίωση των χαμηλών επιπέδων τεστοστερόνης μετά από 2 τουλάχιστον μετρήσεις σε διάστημα ενός μήνα

1. Μέτρηση Τεστοστερόνης

Πρωινό δείγμα 07:00-11:00

Κατά προτίμηση νήστης

Επίπεδα υπογοναδισμού

Ολική Τεστοστερόνη <12.1nmol/L (<350ng/dl)

Ελεύθερη Τεστοστερόνη <243pmol/L (<70pg/dl)

Av T <350ng/dl μέτρηση
SHBG, FSH, LH, PRL TSH

2. Κλινικο-Εργαστηριακός Ορισμός κατά EAU

- 3 Συμπτώματα Υπογοναδισμού

Στυτική δυσλειτουργία

Μειωμένες ή απύσες πρωινές στύσεις

Μειωμένη σεξουαλική επιθυμία

+

- Τιμές Τεστοστερόνης

Ολική Τεστοστερόνη <8nmol/L (231ng/dl)

Ή

Ολική Τεστοστερόνη 8-11 nmol/L (231-317ng/dl)

+ Ελεύθερη τεστοστερόνη <220pmol/L ή <64pg/dl



Diagnosis

Διάγνωση

3. Ελεύθερη τεστοστερόνη (T)

- Είναι η δραστική μορφή T
- 60% Ολικής T είναι δεσμευμένη στην SHBG
- 38% Ολικής T είναι ασθενώς δεσμευμένη στην αλβουμίνη
- Η ελεύθερη και η δεσμευμένη στην αλβουμίνη είναι η βιοδιαθέσιμη T

4. Πρωτεΐνη δεσμευτική των ορμονών του φύλου (SHBG)

Μέτρηση αν T<350ng/dl

Παράγοντες που επηρεάζουν την τιμή της

Παχυσαρκία

ΣΔ

Ηλικία

Κάπνισμα

Διαταραχές του θυροειδούς

Νεφρωτικό Σύνδρομο

Κίρρωση ήπατος

Διαταραχές αυξητικής ορμόνης

HIV

Φάρμακα (κορτικοειδή, οιστρογόνα, αναβολικά)



Diagnosis

Διάγνωση

5. Ωχρινοποιητική Ορμόνη

Απαραίτητη για τη διάκριση 1^ο παθούς με 2^ο παθή υπογοναδισμό

Απαιτούνται επίσης 2 μετρήσεις σε διάστημα 1 μήνα

Ιστορικό και Κλινική Εξέταση

Α. Συμπτώματα και Σημεία Υπογοναδισμού

Table 3: Clinical symptoms and signs suggestive for androgen deficiency

Clinical symptoms and signs suggestive for androgen deficiency:
Reduced testis volume
Male-factor infertility
Decreased body hair
Gynaecomastia
Decrease in lean body mass and muscle strength
Visceral obesity
Metabolic syndrome
Insulin resistance and type 2 diabetes mellitus
Decrease in bone mineral density (osteoporosis) with low trauma fractures
Mild anaemia
Sexual symptoms:
Reduced sexual desire and sexual activity
Erectile dysfunction
Fewer and diminished nocturnal erections
Cognitive and psychovegetative symptoms:
Hot flushes
Changes in mood, fatigue and anger
Sleep disturbances
Depression
Diminished cognitive function

Πρέπει να αποκλειστεί

Συστηματική νόσος

Υποσιτισμός/Δυσαπορρόφηση

Θεραπεία με κορτικοειδή

Χρήση Ναρκωτικών

μαριχουάνα, οπιοειδή και
αλκοόλ

Προηγούμενη λήψη

τεστοστερόνης

αναβολικά στεροειδή

Ιστορικό και Κλινική Εξέταση

Β. Κλινική εξέταση

- ✓ BMI
- ✓ Τριχοφυΐα
- ✓ Γυναικομαστία
- ✓ Μέγεθος όρχεων
- ✓ Εξέταση ΕΓΟ
- ✓ ΔΕΠ

Recommendations	Strength rating
Restrict the diagnosis of testosterone deficiency to men with persistent symptoms suggesting hypogonadism (Tables 3 and 4).	Strong
Measure testosterone in the morning before 11.00 hours, preferably in the fasting state.	Strong
Repeat total testosterone on at least two occasions with a reliable method. In addition, measure the free testosterone level in men with: <ul style="list-style-type: none">- Total testosterone levels close to the lower normal range (8-12 nmol/L), to strengthen the laboratory assessment.- Suspected or known abnormal sex hormone-binding globulin levels.	Strong
<u>Consider assessing testosterone in men with a disease or treatment in which testosterone deficiency is common and in whom treatment may be indicated.</u> This includes men with: <ul style="list-style-type: none">- Sexual dysfunction.- Type 2 diabetes.- Metabolic syndrome.- Obesity.- Pituitary mass, following radiation involving the sellar region and other diseases in the hypothalamic and sellar region.- Treatment with medications that cause suppression of testosterone levels - e.g. corticosteroids and opiates.- Moderate to severe chronic obstructive lung disease.- Infertility.- Osteoporosis or low-trauma fractures.- HIV infection with sarcopenia.	Strong
Analyse LH and FSH serum levels to differentiate between primary and secondary forms of hypogonadism.	Strong

Συννοσηρότητα

Κλινική σημασία Υπογοναδισμού

A. Προγεννητικός Υπογοναδισμός

Ανεπάρκεια τεστοστερόνης τις πρώτες 14 εβδ κύησης

Ανεπάρκεια LH

Αντίσταση του υποδοχέα των ανδρογόνων

Απαραίτητη για το σχηματισμό των αρρενων χαρακτηριστικών του φύλου

Κλινική εικόνα

Υποσπαδίας

Ενδοκοιλιακός όρχις

ΕΓΟ θήλεος

Καθυστέρηση ήβης

➤ Καθυστερημένη ήβη

Ορίζεται ως η απουσία αύξησης του μεγέθους των όρχεων στην ηλικία των 14 ετών

Ποικίλη κλινική εικόνα

Από Συγγενή Υπογοναδοτροπικό υπογοναδισμό έως καθυστέρηση ήβης

Έχει κλινική σημασία η ορμονική υποκατάσταση

Κλινική σημασία Υπογοναδισμού

B. Προεφηβική ανδρογονική ανεπάρκεια

Απουσία των φυσιολογικών δράσεων της τεστοστερόνης

Αύξηση γοναδοτροπινών

Παραγωγή τεστοστερόνης

Σπερματογένεση – αύξηση όγκου όρχεων

Αρρενοποίηση φωνή

Μυϊκή μάζα

Τριχοφυΐα

Οστική ανάπτυξη

Αύξηση μεγέθους πέους

Ψυχοσεξουαλική δράση

Libido

Ορμή

Table 4: Signs and symptoms suggesting prepubertal-onset hypogonadism

Delayed puberty
Small testes
Cryptorchidism
Gynaecomastia
High-pitched voice
Unclosed epiphyses
Linear growth into adulthood
Eunuchoid habitus
Sparse body hair/facial hair
Infertility
Low bone mass
Sarcopenia
Reduced sexual desire/activity

Κλινική σημασία Υπογοναδισμού

Γ. Υπογοναδισμός των ενηλίκων
Συμπτώματα και σημεία κατά
Μερική ή σταδιακή ανδρογονο
Πιθανώς ασαφής συμπτωματο
Απόρροια της ηλικίας
Πιθανώς φυσιολογικές τιμές
Κλινική και εργαστηριακή τεκ
Συνήθως T στα κατώτερα επί

Table 3: Clinical symptoms and signs suggestive for androgen deficiency

Clinical symptoms and signs suggestive for androgen deficiency:
Reduced testis volume
Male-factor infertility
Decreased body hair
Gynaecomastia
Decrease in lean body mass and muscle strength
Visceral obesity
Metabolic syndrome
Insulin resistance and type 2 diabetes mellitus
Decrease in bone mineral density (osteoporosis) with low trauma fractures
Mild anaemia
Sexual symptoms:
Reduced sexual desire and sexual activity
Erectile dysfunction
Fewer and diminished nocturnal erections
Cognitive and psychovegetative symptoms:
Hot flushes
Changes in mood, fatigue and anger
Sleep disturbances
Depression
Diminished cognitive function

Κλινική σημασία Υπογοναδισμού

Δ. Υπογοναδισμός και Διαβήτης T2

- Υψηλή συχνότητα
- Κριτήριο θεραπείας η Σεξουαλική δυσλειτουργία
- 70% Στυτική Δυσλειτουργία (αγγειακή - νευρογενής - φαρμακευτική - ψυχογενής)
- Η θεραπεία υποκατάστασης μπορεί να μην επαρκεί
συγχορήγηση με PDE5Is

Θεραπεία

A. Ενδείξεις



Table 5: Main indications for testosterone treatment

Delayed puberty (constitutional or congenital forms (HH, Kallmann's syndrome))

Klinefelter syndrome with hypogonadism

Sexual dysfunction and low testosterone, not responding to PDE5Is

Low bone mass in hypogonadism

Adult men with low testosterone and consistent and preferably multiple signs and symptoms of hypogonadism following unsuccessful treatment of obesity and comorbidities (listed in Table 3)

Hypopituitarism

Θεραπεία

Β. Αντενδείξεις

- Τοπικά προχωρημένος ή μεταστατικός καρκίνος προστάτη
- Καρκίνος μαστού
- Επιθυμία τεκνοποίησης
- Αιματοκρίτης >54%
- Σοβαρή χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια (NYHA IV)
- IPSS>19
- Sleep apnea



Γιατί Θεραπεία;

1. Συγγενής Υπογοναδοτροπικός Υπογοναδισμός

Υποκατάσταση γονιμότητας

Ενήβωση

Οστική μάζα

Πώς;

GnRH ή hCG+FSH

Θεραπεία υποκατάστασης με T αν όχι επιθυμία τεκνοποίησης

2. Υπογοναδισμός των ενηλίκων

Θεραπεία υποκατάστασης με T

+ Αλλαγή τρόπου ζωής

+ Μείωση ΣΒ

+ Διακοπή καπνίσματος

+ Αντιμετώπιση συννοσηρότητας

Γιατί Θεραπεία;

3. Για τις θετικές επιδράσεις της υποκατάστασης με T

- ✓ Βελτίωση ψυχολογικών και σεξουαλικών παραμέτρων
- ✓ Βελτίωση οστικής πυκνότητας
- ✓ Βελτίωση ΣΒ και λιπιδαιμικού προφίλ
- ✓ Μείωση ΚΔΑγγειακού κινδύνου και συνολικής θνητότητα (all cause mortality)
- ✓ Διόρθωση της αναιμίας
- ✓ Σεξουαλική Δυσλειτουργία
 - 23-36% των ♂ με Σεξ. Δυσλειτουργία είναι υπογοναδικοί
 - Βελτίωση της επιθυμίας και της στύσης
 - Πιθανώς να απαιτείται και συγχορήγηση PDE5Is
- ✓ Νοητική λειτουργία
 - Βελτιώνει τη διάθεση
 - Βελτιώνει καταθλιπτική συμπτωματολογία
 - Δεν έχει επίδραση στη μνήμη
 - Δεν έχει επίδραση στη γενική νοητική λειτουργία

Γιατί Θεραπεία;

4. Υπογοναδισμός και υπογονιμότητα

- ❖ Η εξωγενής χορήγηση καταστέλλει τον άξονα Υ-Υ-Γ και δεν έχει ίδια δράση με την ενδογενή Τ
- ❖ Διακοπή της Τ τουλάχιστον 3 μήνες προ του ελέγχου ανάκτησης σπερματογένεσης
- ❖ Για την αποκατάσταση της υπογονιμότητας → hCG
- ❖ Συγχορήγηση με rFSH
- ❖ Άγνωστες οι ανεπιθύμητες ενέργειες της μακράς χορήγησης hCG
→ Μόνο για περιπτώσεις ανάκτησης σπερματογένεσης
- ❖ Εναλλακτικά αναστολείς αρωματάσης (AIs)
- ❖ Εκλεκτικοί τροποποιητές υποδοχέων των οιστρογόνων (SERMs)

➤ **Τεστοστερόνη χορηγείται όταν μόνο ζητούμενο είναι η υποκατάσταση!**

Επιλογή Θεραπείας

Κριτήρια επιλογής θεραπείας

- ✓ Στόχος T σε μέτρια φυσιολογικά επίπεδα
- ✓ Φαρμακοκινητική
- ✓ Οδός χορήγησης
- ✓ Ανεπιθύμητες Ενέργειες

Μορφές Θεραπείας

Μορφή	Πλεονεκτήματα	Μειονεκτήματα
p.os	<ul style="list-style-type: none">• Καλή απορρόφηση• Μορφές με λεμφική απορρόφηση → όχι ηπατικός μεταβολισμός	<ul style="list-style-type: none">• Ηπατικός μεταβολισμός Χολοστατικός ίκτερος Ηπάτωμα Ηπατική πελίωση• Όχι καλά επίπεδα Εξαίρεση undecanoate• Ακατάλληλο για μακρά χορήγηση
IM μακράς δράσης 1-3εβδ Enanthate Cypionate	<ul style="list-style-type: none">• Επίτευξη και διατήρηση αρρενοποίησης• Όχι καθημερινή χορήγηση• Χαμηλό κόστος	<ul style="list-style-type: none">• Χορήγηση 1-3 εβδομάδες• Μεταβλητά επίπεδα T διάθεσης libido• Αύξηση των διακυμάνσεων όταν αυξάνονται τα μεσοδιαστήματα χορήγησης

Μορφές Θεραπείας

Μορφή	Πλεονεκτήματα	Μειονεκτήματα
IM πολύ μακράς δράσης Ανά 3 μήνες Undecanoate	<ul style="list-style-type: none">• Σταθερά επίπεδα• Καλή αποτελεσματικότητα• Καλή ανοχή	<ul style="list-style-type: none">• Μακρά περίοδος έκπλυσης αν ανεπ. ενέργειες• Πρόβλημα αν επιπλοκές• Αυξημένο κόστος• Αλλεργία• Πν. Εμβολή από καστορέλαιο• Μόνιτορ για 30' μετά τη χορήγηση
Διαθερμικά gel patches solutions	<ul style="list-style-type: none">• Σταθερά επίπεδα• Παρόμοια με κιρκάδια έκκριση• Γρήγορη έκπλυση αν Αν.Εν• Ιδανικό για έναρξη αγωγής• Ιδανικό για ρύθμιση αν πρόβλημα με άλλα σκευάσματα	<ul style="list-style-type: none">• Μικρή διάρκεια δράσης• Αυξημένο ΣΒ επηρεάζει τη φαρμακοκινητική• Προφύλαξη επαφής με παιδιά & γυναίκες

Μορφές Θεραπείας

Μορφή	Πλεονεκτήματα	Μειονεκτήματα
Βλεννογονικά Buccal Mucoadhesive tbs	<ul style="list-style-type: none">• Σταθερά επίπεδα• Γρήγορη έκπλυση	<ul style="list-style-type: none">• 2x / ημέρα• Διαταραχές γεύσης• Προβλήματα με τα ούλα
Ρινικά gel	<ul style="list-style-type: none">• Όχι κίνδυνος μεταφοράς• Νέα μη παρεμβατική μορφή	<ul style="list-style-type: none">• 3x / ημέρα• Μη συμμόρφωση αν ρινική παθολογία• Άγνωστη ασφάλεια και αποτελεσματικότητα
Υποδόρια εμφυτεύματα Δε χρησιμοποιούνται	<ul style="list-style-type: none">• Μειωμένη συχνότητα χορήγησης• Συμμόρφωση αγωγής	<ul style="list-style-type: none">• Χειρουργική τοποθέτηση

Επιλογή Θεραπείας

5.5 Recommendations for testosterone replacement therapy

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

Συννοσηρότητα που χρήζει προσοχής κατά τη συγχορήγηση T

1. Ca Μαστού

Συνήθως σε Klinefelter Syndrome

Δεν προκαλεί καρκίνο

2. Προστάτης

Δεν επάγει τον καρκίνο του προστάτη

Δεν αυξάνει τον κίνδυνο πιο επιθετικών μορφών

Δεν επιδεινώνει το IPSS

Αυξάνει το μέγεθος του αδένα

Επίδραση μόνο για τους πρώτους 12 μήνες θεραπείας

Προσοχή αν

- Αύξηση $PSA > 1.4 \text{ ng/ml}$ εντός έτους
- $PSA \text{ velocity} > 0.4 \text{ ng/ml/έτος}$ μετά τους πρώτους 6 μήνες
- (+) DRE
- $IPSS > 19$

BE CAREFUL

**SAFETY
FIRST**

Συννοσηρότητα που χρήζει προσοχής κατά τη συγχορήγηση T

3. Ca προστάτη

Αντένδειξη η χορήγηση σε τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο

Μπορεί να χορηγηθεί σε υπογοναδικό άντρα με χειρουργική αντιμετώπιση του Ca προστάτη που δεν παρουσιάζει στοιχεία ενεργής νόσου

Κριτήρια

- ✓ Gleason score <8
- ✓ pT1-T2
- ✓ Προεγχειρητικό PSA<10ng/ml
- ✓ Τουλάχιστον 1 έτος από την επέμβαση
- ✓ Χωρίς βιοχημική υποτροπή
- ✓ Χωρίς εύρημα στη δακτυλική
- ✓ Χωρίς εικόνα μεταστάσεων στο follow up

BE CAREFUL

**SAFETY
FIRST**

Συννοσηρότητα που χρήζει προσοχής κατά τη συγχορήγηση T

4. Καρδιαγγειακός Κίνδυνος

Φαίνεται πως δεν αυξάνει τον κίνδυνο συμβάματος

Μάλλον έχει προστατευτική δράση

Ιδιαίτερη προσοχή αν υπάρχει ιστορικό θρομβοφιλίας

Ιδιαίτερη προσοχή αν υπάρχει αυξημένος αιματοκρίτης (>54%)

Περισσότερα συμβάματα τους πρώτους 6 μήνες από την χορήγηση

Προσοχή στο ιστορικό του ασθενούς προ της χορήγησης

5. Καρδιακή Ανεπάρκεια

Αντένδειξη σε σοβαρή Ανεπάρκεια λόγω κατακράτησης υγρών

6. Χρήση αναβολικών

Καταστολή του άξονα

10% μπορεί να μην αναλάβει ποτέ

Επανεκκίνηση με hCG ή SERMs



Παρακολούθηση θεραπείας υποκατάστασης

- Κύριος στόχος υποκατάσταση των επιπέδων T
- Εξάλειψη των Συμπτωμάτων

➤ Τι Ελέγχω;

- Επίπεδα T
400-700ng/dl
- Επίπεδα LH
κριτήριο επαρκούς θεραπείας στον 1^ο παθή υπογοναδισμό ανεξάρτητα μορφής T



Παρακολούθηση θεραπείας υποκατάστασης



➤ Πότε ελέγχω;

- Αξιολόγηση με επίπεδα ορμονών
3-6-12 μήνες από έναρξη της θεραπείας και ακολούθως ετήσια
3-6 μήνες σε αλλαγή της δοσολογίας
- Έλεγχος αιματοκρίτη PSA και καρδιαγγειακού κινδύνου περιοδικά

➤ Πότε αναμένεται βελτίωση - αποτέλεσμα από τη θεραπεία;

- 3-6 μήνες για βελτίωση
Σθένους – ορμής
Σεξουαλικής δραστηριότητας
Σωματικού λίπους
Όγκος Προστάτη - PSA
Αναιμίας
- Έως και 3 έτη για σταθεροποίηση Οστικής μάζας σε φυσιολογικά επίπεδα
Αν όχι χορήγηση αγωγής οστεοπόρωσης

Συμπερασματικά

- Ο υπογοναδισμός των ενηλίκων είναι η πιο συχνή μορφή υπογοναδισμού
- Παραμένει ίσως η πλέον αδιάγνωστη
- Χαρακτηρίζεται από χαμηλά επίπεδα τεστοστερόνης και συνοδό κλινική συμπτωματολογία
- Μη φαρμακευτική αγωγή περιλαμβάνει την αλλαγή του τρόπου ζωής - Συμμόρφωση;
- Τεστοστερόνη η κύρια μορφή υποκατάστασης
- Απτή βελτίωση της σεξουαλικής ζωής και του λιπιδαιμικού προφίλ
- Ερωτηματικά για την νοητική λειτουργία και την προστασία του σκελετού.



Ενδεικτική Βιβλιογραφία

01. EAU Guidelines on Male Hypogonadism 2018.
02. Difeudis G *et al.*, The CATCH checklist to investigate adult-onset hypogonadism. *Andrology*, 2018.
03. Tsameti CP, Isidori AM, testosterone replacement therapy: for whom, when and how? *Metabolism*, 2018.
04. Nieschlag E *et al.*, Current topics in testosterone replacement of hypogonadal men. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2015.
05. Dudek P *et al.*, Late-onset hypogonadism. *Menopause Rev*, 2017.
06. Livingston M *et al.*, Serum testosterone levels in male hypogonadism: Why and when to check-A review. *Int J Clin Pract*, 2017.
07. Vartolomei MD *et al.*, Systematic review of the impact of testosterone replacement therapy on depression in patients with late-onset testosterone deficiency. *Eur Urol Focus*, 2018.
08. Kohn TP *et al.*, Effects of testosterone replacement therapy on lower urinary tract symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol*, 2016.
09. Corona GG *et al.*, Endogenous testosterone levels and cardiovascular risk: meta-analysis of observational studies. *J Sex Med*, 2018.
10. Rastelli G *et al.*, Pharmacological management of late-onset hypogonadism. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2018.

*Σας ευχαριστώ για την
προσοχή σας!*

14^η ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΗ ΕΒΔΟΜΑΔΑ

ΕΛΛΗΝΩΝ ΕΙΔΙΚΕΥΟΜΕΝΩΝ
ΟΥΡΟΛΟΓΩΝ



18-22
Φεβρουαρίου
2019

Αθήνα
Athens
Marriott