


Chi trattare, quando, come  
e con che cosa?


Prof. Joel Heidelbaugh

# LINEE GUIDA E RACCOMANDAZIONI ATTUALI

EUROPEAN UROLOGY 55 (2009) 121–130

available at [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)  
journal homepage: [www.europeanurology.com](http://www.europeanurology.com)

 **EAU**  
European Association of Urology



**Guidelines**

**Investigation, Treatment, and Monitoring of Late-Onset Hypogonadism in Males: ISA, ISSAM, EAU, EAA, and ASA Recommendations**

Christina Wang<sup>a,\*</sup>, Eberhard Nieschlag<sup>b</sup>, Ronald Swerdloff<sup>a</sup>, Hermann M. Behre<sup>c</sup>, Wayne J. Hellstrom<sup>d</sup>, Louis J. Gooren<sup>e</sup>, Jean M. Kaufman<sup>f</sup>, Jean-Jacques Legros<sup>g</sup>, Bruno Lunenfeld<sup>h</sup>, Alvaro Morales<sup>i</sup>, John E. Morley<sup>j</sup>, Claude Schulman<sup>k</sup>, Ian M. Thompson<sup>l</sup>, Wolfgang Weidner<sup>m</sup>, Frederick C.W. Wu<sup>n</sup>

## **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

## **Endocrine Aspects of Male Sexual Dysfunctions**

Jacques Buvat, MD,\* Mario Maggi, MD,† Louis Gooren, MD,‡ Andre T. Guay, MD,§ Joel Kaufman, MD,¶ Abraham Morgentaler, MD,\*\* Claude Schulman, MD,†† Hui Meng Tan, MD,‡‡ Luiz Otavio Torres, MD,§§ Aksam Yassin, MD,¶¶ and Michael Zitzmann, MD\*\*\*

J Sex Med 2010;7:1627–1656

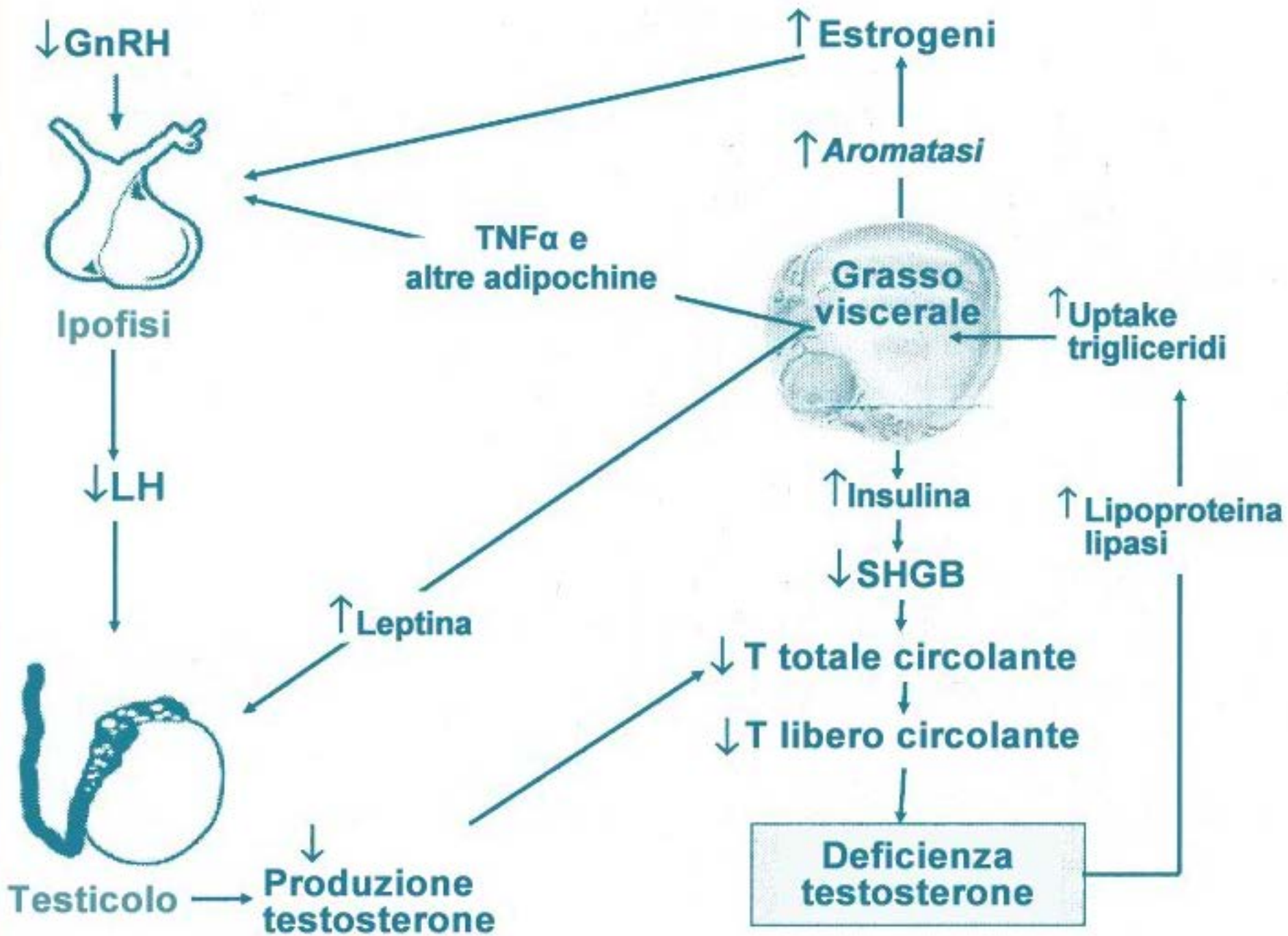
# Analisi delle linee guida internazionali attualmente esistenti per il trattamento dei pazienti affetti da ipogonadismo

## Aspetti rilevanti:

- Diagnosi
- Screening dell'ipogonadismo
- Raccomandazioni riguardanti l'avvio della terapia con Testosterone
- Livelli di Testosterone da raggiungere
- Raccomandazioni sulla terapia con T nei pazienti più anziani
- Risultati attesi della terapia / benefici clinici
- Obesità, diabete di tipo 2 e sindrome metabolica

# Diagnosi di ipogonadismo/ carenza androgenica

ISA, ISSAM, EAU, EAA, e ASA	Endocrine Society	ISSM
La diagnosi dovrebbe essere basata su sintomi e su livelli sierici ridotti di Testosterone		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vi è accordo sul fatto che i pazienti con T totale &lt; 8 nmol/l traggono in genere benefici dalla terapia con Testosterone</li> <li>• Occorre stimare T libero per valori di T totale compresi tra 8 e 12 nmol/l</li> <li>• T libero dovrebbe essere valutato negli obesi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Si raccomanda la misurazione di T libero o T biodisponibile negli uomini in cui il T totale si avvicina al limite inferiore del range di normalità e in cui si sospettano alterazioni di SHBG</li> <li>• Limite normale inferiore per la maggior parte dei sintomi: 10,4 nmol/l</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>L'obesità viscerale</u> è citata come uno dei sintomi chiave insieme a disfunzione sessuale → contribuisce ad identificare i pazienti con ipogonadismo.</li> <li>• Soglie in conformità con le linee guida per l'ipogonadismo a insorgenza tardiva (LOH)</li> </ul>



# Screening dell'ipogonadismo /TDS

ISA, ISSAM, EAU, EAA, e ASA	Endocrine Society	ISSM
I livelli di T dovrebbero essere misurati negli uomini con diabete di tipo 2 con sintomi che indicano ipogonadismo	Contro lo screening del deficit androgenico nella popolazione generale	Nei pazienti con condizioni cliniche associate a insulino-resistenza (obesità, diabete di tipo 2 e sindrome metabolica), è necessario effettuare lo screening dell'ipogonadismo in quanto si trova spesso in comorbilità

# Misurazioni dei livelli sierici di T

## Misurazioni dei livelli sierici di T

- Condizioni ad alta prevalenza di bassi livelli di Testosterone in cui i livelli di T dovrebbero essere misurati:
  - Terapie con farmaci che influenzano la produzione di Testosterone o il metabolismo (glucocorticoidi, ketoconazolo e oppioidi)
  - Perdita di peso associata all'HIV
  - Nefropatie allo stadio finale ed emodialisi in atto
  - Broncopneumopatia cronica ostruttiva da moderata a grave
  - Osteoporosi o fratture ossee, specie nei giovani
  - Diabete Tipo 2

# Endocrine Society Clinical Practice Guidelines 2010

**TABLE 3.** Conditions in which there is a high prevalence of low testosterone levels and for which we suggest measurement of serum testosterone levels

Sellar mass, radiation to the sellar region, or other diseases of the sellar region

Treatment with medications that affect testosterone production or metabolism, such as glucocorticoids and opioids

HIV-associated weight loss

End-stage renal disease and maintenance hemodialysis

Moderate to severe chronic obstructive lung disease

Infertility

Osteoporosis or low trauma fracture, especially in a young man

Type 2 diabetes mellitus

In men with chronic diseases such as diabetes mellitus, end-stage renal disease, and chronic obstructive lung disease, measurement of testosterone may be indicated by symptoms such as sexual dysfunction, unexplained weight loss, weakness, or mobility limitation. In men with some other conditions, such as a pituitary mass, HIV-associated weight loss, low trauma fracture, or treatment with medications that affect testosterone production, measurement of testosterone may be indicated regardless of symptoms.

# Raccomandazioni terapeutiche (avvio della terapia con Testosterone)

ISA, ISSAM, EAU, EAA, e ASA	Endocrine Society	ISSM
<ul style="list-style-type: none"> <li>•Non è presente una sezione specifica sull'avvio della terapia con Testosterone</li> <li>•Diagnosi di laboratorio: "Vi è consenso sul fatto che i pazienti con T totale &lt;8 nmol/L traggono solitamente beneficio dalla terapia con Testosterone"</li> </ul>	<p><u>Raccomandazioni:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•In uomini che presentano i sintomi classici della carenza androgenica la terapia è finalizzata a indurre e mantenere le caratteristiche sessuali secondarie, a migliorare la funzione sessuale, il senso di benessere e la BMD</li> </ul> <p><u>Indicazioni:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•uomini con disfunzioni sessuali</li> <li>•uomini anziani</li> <li>•uomini affetti da malattie croniche (es. pazienti BPCO)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Uomini con un chiaro quadro clinico ed evidenza biochimica</li> <li>•Raccomandato nelle due indicazioni seguenti:               <ul style="list-style-type: none"> <li>-ipogonadismo classico</li> <li>-ipogonadismo legato all'età</li> </ul> </li> </ul>

# Raccomandazioni sui livelli di Testosterone da raggiungere

ISA, ISSAM, EAU, EAA, e ASA	Endocrine Society	ISSM
<p><b>Avere livelli di Testosterone da medi a bassi</b> nel giovane maschio adulto sembra un traguardo terapeutico opportuno</p> <p>Non esistono evidenze scientifiche né pro né contro il bisogno di mantenere il ritmo circadiano fisiologico</p>	<p>Indicazioni per l'ipogonadismo classico: <b>valori medi nel range di normalità</b></p> <p>Pazienti anziani: i livelli di T dovrebbero trovarsi nella parte inferiore del range di normalità del maschio giovane</p>	<p>Lo scopo del trattamento con Testosterone è di portare e mantenere i livelli sierici di T <b>entro l'intervallo fisiologico</b></p> <p>Non esistono evidenze scientifiche a favore del bisogno di mantenere un ritmo circadiano dei livelli di Testosterone</p>

# Raccomandazioni sulle formulazioni di Testosterone disponibili

ISA, ISSAM, EAU, EAA, e ASA	Endocrine Society	ISSM
<ul style="list-style-type: none"> <li>Dovrebbero essere utilizzate preparazioni di Testosterone naturale</li> <li>Le preparazioni attualmente disponibili i.m., sottocutanee, transdermiche, orali e buccali sono sicure ed efficaci</li> <li>Poiché il possibile verificarsi di reazioni avverse (specialmente ematocrito elevato o carcinoma prostatico) richiede una rapida interruzione, nella fase iniziale della terapia di pazienti con LOH sarebbe preferibile usare preparazioni a rapida azione</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Specifiche raccomandazioni per l'avvio della terapia con IM TE/TCp riguardo alle dosi iniziali e i livelli di Testosterone da raggiungere</li> <li>Il TU ad azione prolungata e il regime terapeutico sono citati in una tabella delle formulazioni di Testosterone disponibili</li> </ul>	<p>Le preparazioni di T attualmente disponibili sono sicure ed efficaci I vantaggi clinici del TU ad azione prolungata rispetto alle iniezioni a rapida azione sono sottolineati nel testo</p>

# HG (LOH)/TDS a insorgenza tardiva/associato all'età

ISA, ISSAM, EAU, EAA, e ASA	Endocrine Society	ISSM
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Specifiche linee guida per LOH</li> <li>• L'ipogonadismo (primario o secondario) può verificarsi ad ogni età, anche nell'uomo anziano</li> <li>• L'età non è una controindicazione per iniziare una terapia testosteroneica</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sintomi aspecifici legati all'età e bassi livelli di Testosterone coesistono solitamente nell'uomo anziano senza una chiara connessione causale</li> <li>• Nell'uomo anziano non sono state dimostrate né la sicurezza né l'efficacia della terapia con Testosterone</li> <li>• Terapia con Testosterone su base individuale: ai medici si suggerisce di cercare di ottenere livelli di Testosterone totale nella parte inferiore del range di normalità nell'uomo giovane</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nessuno studio ha riportato un aumento della percentuale di complicazioni con la terapia testosteroneica da una certa età in poi</li> <li>• L'età non è un fattore limitante per avviare una terapia con Testosterone negli uomini con ipogonadismo</li> </ul>

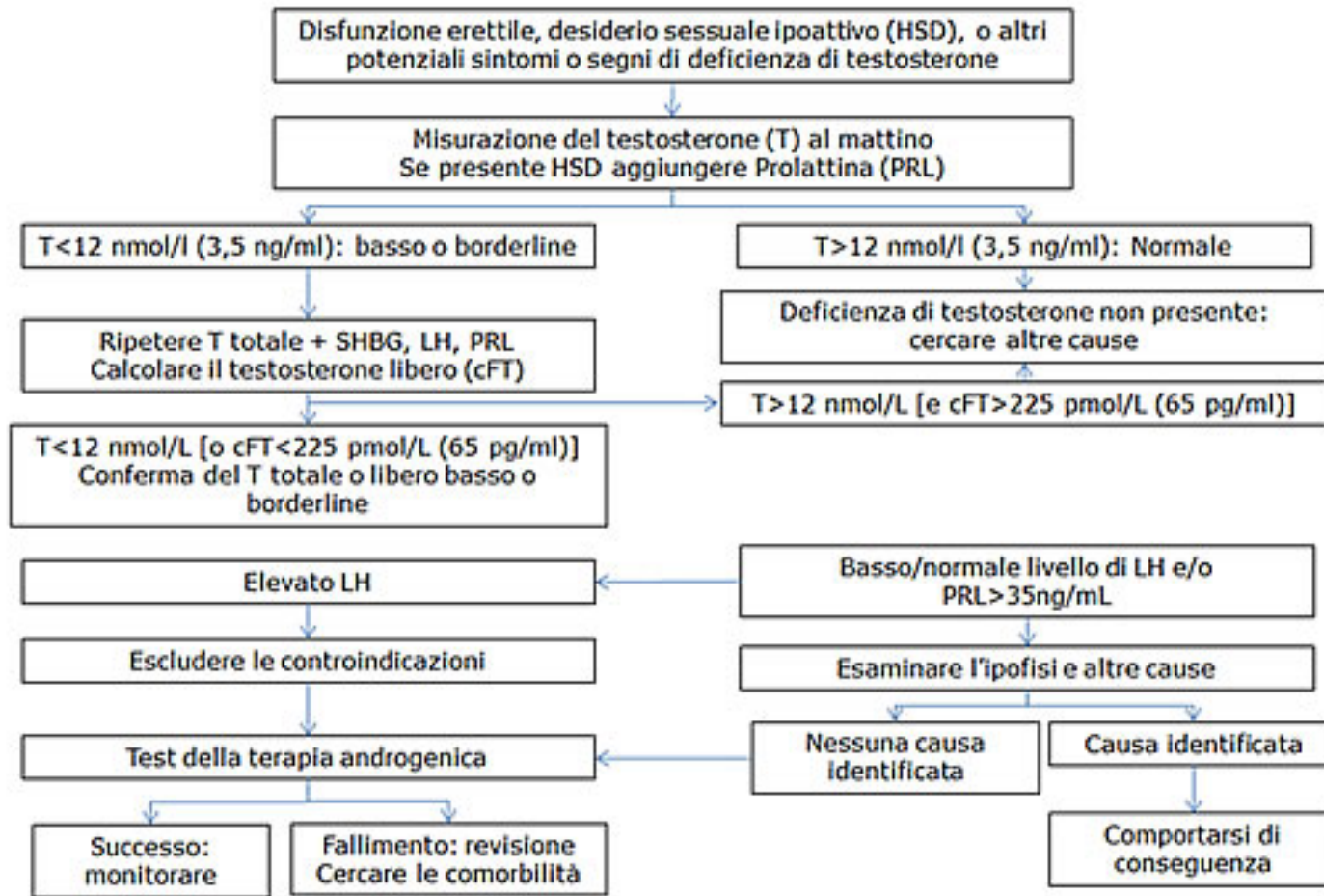
# Obesità, diabete di tipo 2 e sindrome metabolica – potenziali benefici

ISA, ISSAM, EAU, EAA, e ASA	Endocrine Society	ISSM
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gli effetti del Testosterone sul controllo della glicemia sono molto meno certi</li> <li>• E' prematuro raccomandare la terapia con T per la sindrome metabolica o il diabete nell'ipogonadismo               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Negli uomini con ipogonadismo e diabete e/o sindrome metabolica, la terapia con Testosterone per i tradizionali sintomi da TDS potrebbe avere altri benefici non dimostrati per il loro status metabolico</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• I dati sull'impatto della TST sulla sensibilità insulinica hanno prodotto risultati conflittuali</li> <li>• Alcuni studi hanno dimostrato effetti positivi negli uomini con obesità o diabete di tipo 2, e negli uomini anziani sani</li> <li>• Per contro, altri studi non hanno mostrato alcun cambiamento nella sensibilità insulinica dopo la somministrazione di androgeni a uomini sani giovani e anziani</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nei soggetti con ipogonadismo, la terapia con Testosterone migliora la composizione corporea attraverso una moderata diminuzione della massa grassa e un aumento della massa magra</li> <li>• I dati preliminari indicano un effetto positivo della terapia con Testosterone sul controllo glicemico</li> </ul>

# Feedback del medico sulle linee guida

- **Le linee guida sono spesso troppo complicate per essere applicate nella pratica clinica quotidiana**
  - I pazienti con ipogonadismo potrebbero non essere rilevati dal medico generico o dall'urologo
- **I medici hanno bisogno di linee guida concise con istruzioni molto chiare riguardanti:**
  - L'identificazione dei pazienti affetti da ipogonadismo che richiedono una terapia con Testosterone
  - Chiare raccomandazioni terapeutiche sulle preparazioni/formulazioni di Testosterone più appropriate per i rispettivi pazienti
  - I livelli di Testosterone da raggiungere
- **I medici richiedono comunicazioni più precise sui risultati attesi della terapia**
  - Parametri metabolici, quali ad esempio la sensibilità insulinica, l'impatto sul profilo lipidico
  - I termini sono spesso vaghi (“...potrebbero avere altri benefici non dimostrati”)
- **Non vi sono sezioni specifiche sulle raccomandazioni terapeutiche e sull'avvio della terapia con Testosterone nelle raccomandazioni “ISA, ISSAM, EAU, EAA e ASA”**
  - Incluso nella parte della diagnosi di laboratorio
- **La fragilità dell'anziano non è considerata in nessuna delle linee guida correnti anche se**
  - Gli uomini anziani deboli/fragili con TDS potrebbero trarre vantaggio dalla terapia sostitutiva di Testosterone (Srinivas-Shankar et al. 2010)

# Algoritmo per la cura dell'ipogonadismo



From: International Society for Sexual Medicine, 2010

(variazioni nazionali rispetto alle internazionali in verde)

**Sintomi:**

- Muscolo (-), grasso (+)
- Libido (-), disfunzione erettile
- Stimolo/impulso (-), fatica, umore depresso

**Misurazione del T totale e SHBG (tra le 7 e le 11 del mattino)**

**Al di sotto del normale (<8 nmol/l)**

Misurazione di T, LH, FSH, PRL  
Conferma del T totale o libero basso

Alta concentrazione di gonadotropine

Nessuna controindicaz.

Terapia con T

**Controllo effetti**

**Controllo diagnosi**

Gonadotropine al livello normale più basso

Controllare la funzione della ipofisi e altre possibili cause

Trattamento della patologia primaria, alla fine terapia sostitutiva di T

**Borderline (8–12 nmol/l)**

Calcolo del T libero Attraverso SHBG

**Subnormale (<180 pmol/l)**

Assenza di deficienza androg. – ricercare altre cause

**Normale (>250 pmol/l)**

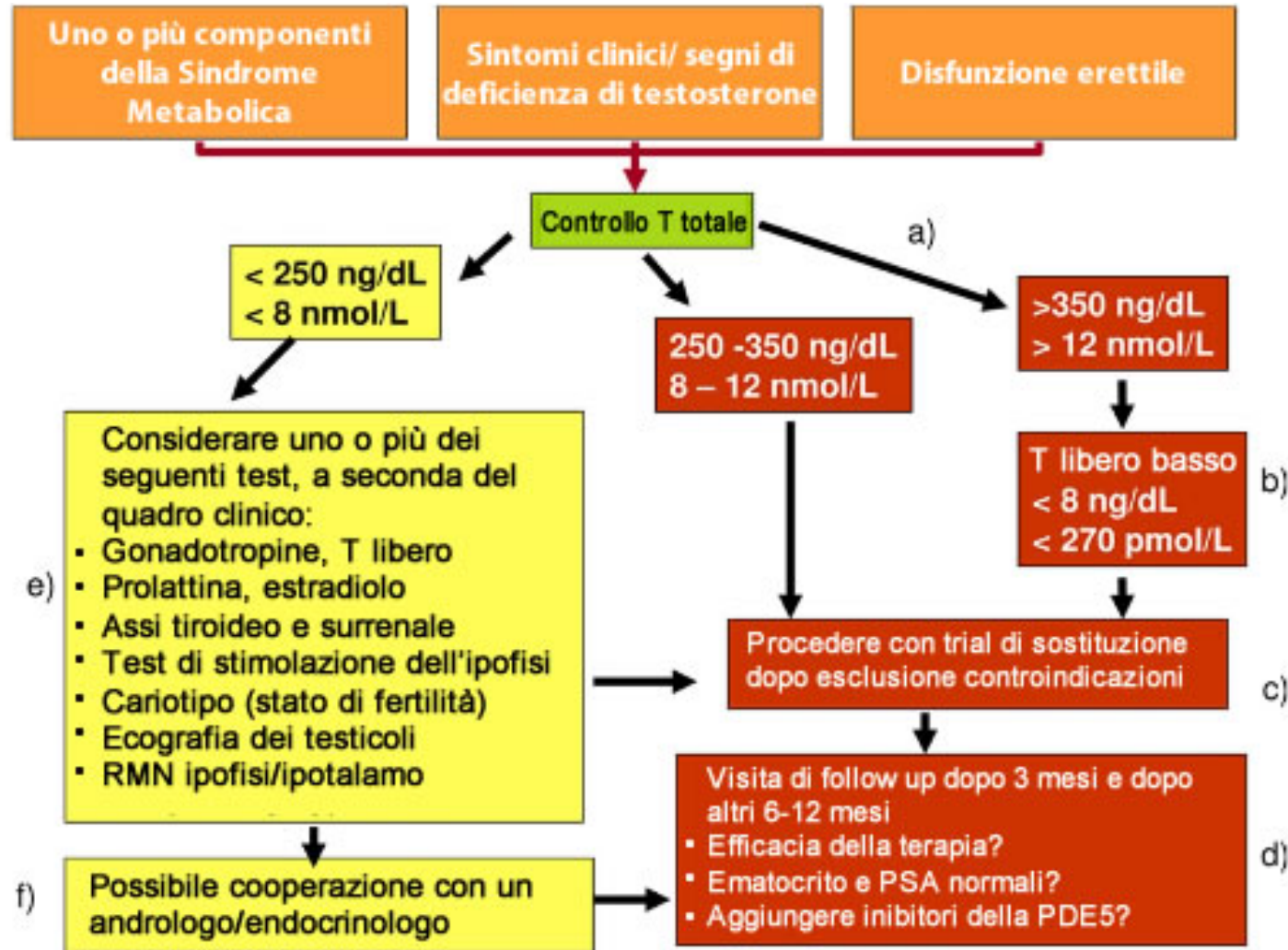
Assenza di deficienza androg. – ricercare altre cause

**Normale (>12 nmol/l)**

Assenza di deficienza androgenetica. Ricercare altre cause

**In caso di sintomi testare la terapia per 3–6 mesi**

# ALGORITMO PER LA CURA DELL'IPOGONADISMO



# Monitoraggio

- Valutazione 3 mesi dopo l'inizio della terapia sostitutiva di Testosterone e in seguito annualmente per valutare i miglioramenti dei sintomi e gli effetti avversi – potrebbe essere necessario correggere la dose (+)
- Valutazione dei livelli di Testosterone 3 mesi dopo l'inizio della terapia (+)
  - La terapia dovrebbe riportare il Testosterone ai valori medi del range di normalità
  - In caso di terapia con iniezioni, misurare i livelli di Testosterone negli intervalli
  - Per la terapia transdermica, misurare il Testosterone 3-12 ore dopo l'applicazione del cerotto / dei cerotti
  - Per la terapia transdermica in gel, misurare il Testosterone dopo che il paziente ha iniziato il trattamento da 1-2 settimane
  - Per la terapia buccale o orale, misurare T immediatamente prima della dose successiva
- Valutare il baseline per l'HCT, ripetere a tre mesi e annualmente (+)
- Registrare PSA e DRE al baseline, a 3 mesi e annualmente (+)
- Determinare al baseline il DEXA, ripetere annualmente (+)

# Quando inviare allo specialista:

- **Endocrinologia**

- Incertezza

- Se c'è preoccupazione per la condizione dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi

- **Urologia**

- Incertezza

- Se  $PSA > 4$  o la velocità è  $> 0,75$  in 12 mesi

- Rilevamento di anomalità o noduli su DRE

- Punteggio sintomi AUA  $> 19/35$  (moderato)

- Anomalità palpabili testicolo/scroto

# Presentazione di un caso

- F.R. è un maschio di 39 anni, indirizzato in urologia dal medico di base per la valutazione di una condizione di stanchezza e di libido diminuita
- Nega inizialmente problemi di libido o DE (disfunzione erettile)
- Storia medica: obesità patologica, pre-ipertensione, allergie, GERD (reflusso gastro esofageo)
- Farmaci prescritti: Claritin al bisogno, Prilosec OTC<sup>®</sup> al bisogno, FANS al bisogno
- Storia familiare:
  - Padre: CAD/IMA verso i sessant'anni, obesità
  - Madre: diabete mellito di tipo 2 diagnosticato verso i cinquant'anni, obesità
  - Sorella: PCOS diagnosticato verso i trent'anni, obesità, possibile infertilità
- Storia sociale:
  - Ex fumatore per circa 20 anni, ora mastica solo tabacco
  - 8/12 birre a settimana, nessuna assunzione di droghe illegali
  - Attualmente non sessualmente attivo, divorziato, due bambini
- Valutazione: 7 punti positivi al questionario ADAM

# Presentazione di un caso

## Esame obiettivo:

- BMI 43,7, Pressione Sanguigna 152/90
- Testa + occhi + ORL, collo, polmoni, cuore nella norma
- Obesità addominale, non dolorante, borborigmi intestinali, assenza di masse
- Genitali – stadio 4 di Tanner
- Circonciso, ancora “nascosto”
- Pene represso dovuto a obesità addominale/pelvica
- Testicoli discesi bilateralmente, dimensione stimata bassa-normale per età (4 cm)
- Assenza di masse scrotali, lesioni, assenza di masse inguinali
- Prostata regolare, non-nodulare, non dolorante, stimata a 20-25g, non presenti masse interne

# Presentazione di un caso

## Valutazione di laboratorio:

- T totale: 2,21 [2,50-9,50]
- T libero: 7,4 [10-30]
- FSH: 19 [1-18]
- LH: 10 [2-18]
- Prolattina: 13 [<20]
- TSH: 3,20 [0,52-4,89]
- HbA<sub>1C</sub>: 6,5 % [4,5-6,4%]

# Presentazione di un caso

- Trattare o non trattare...
- Il paziente è “troppo giovane” per essere sottoposto a cura?
- Se non viene intrapresa una terapia, quali controlli effettuare?
- Il paziente è a rischio di patologia e comorbidità?
- Queste ultime come potrebbero influenzare i livelli di Testosterone nel tempo?
- Quando valutare nuovamente questo paziente?
- Che istruzioni comunicare al medico curante?

# Riassunto

- E' importante focalizzarsi sulle somiglianze e differenze specifiche secondo le linee guida e l'esperienza
- Ricordare che l'obesità viscerale e l'insulino-resistenza sono sintomi per cui è necessario uno screening di ipogonadismo
- Tenere conto anche dei sintomi psicologici legati all'ipogonadismo, come la depressione
- Incoraggiare i pazienti a parlare dei sintomi dell'ipogonadismo e consultare le linee guida per individuare i pazienti appropriati per la terapia sostitutiva.