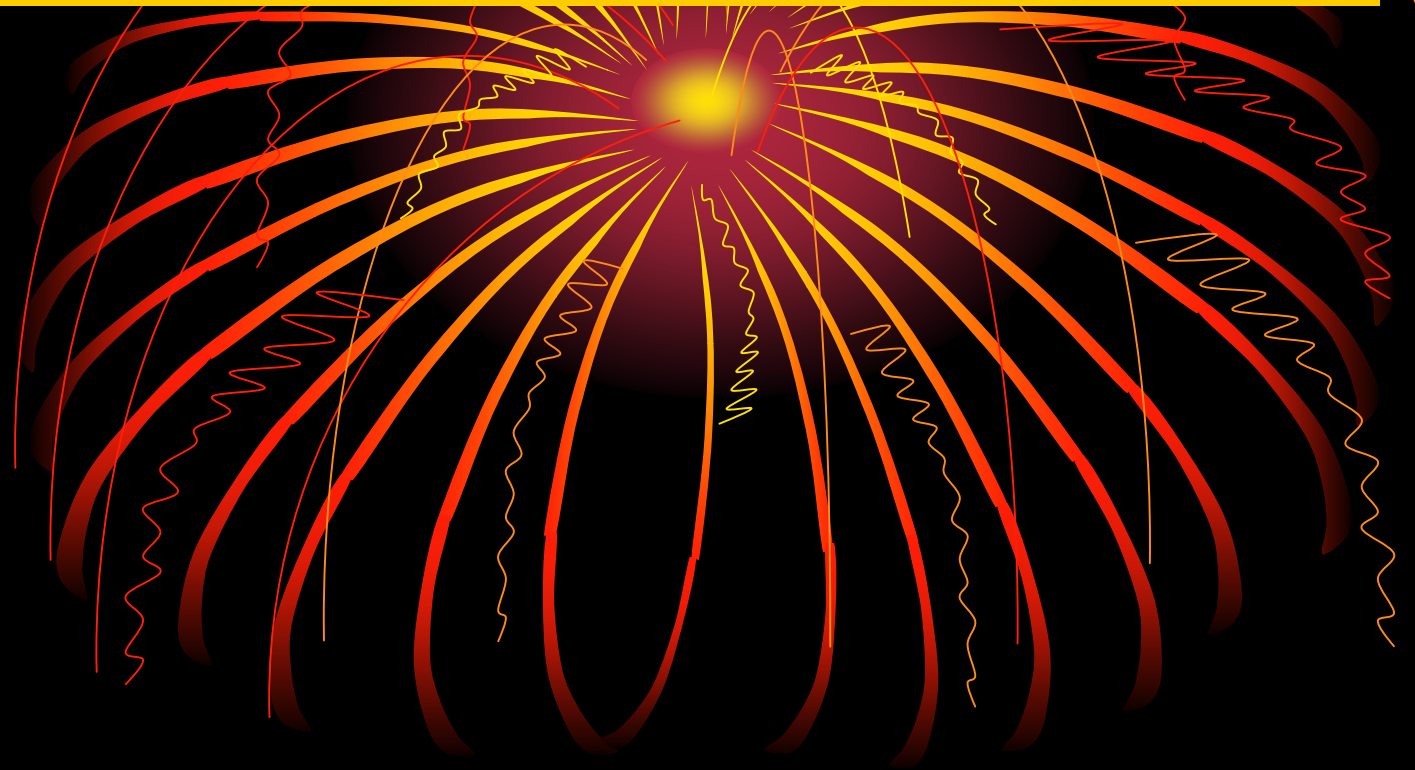


Andropausa Mito o realtà ?



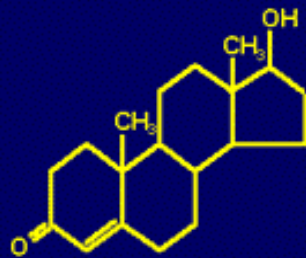
Androgeni



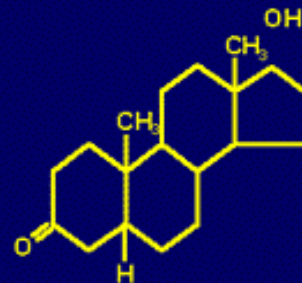
Definizione

- Ormoni sessuali maschili
- Regolano i caratteri sessuali maschili primari e secondari

Structure of Testosterone and 5α Dihydrotestosterone

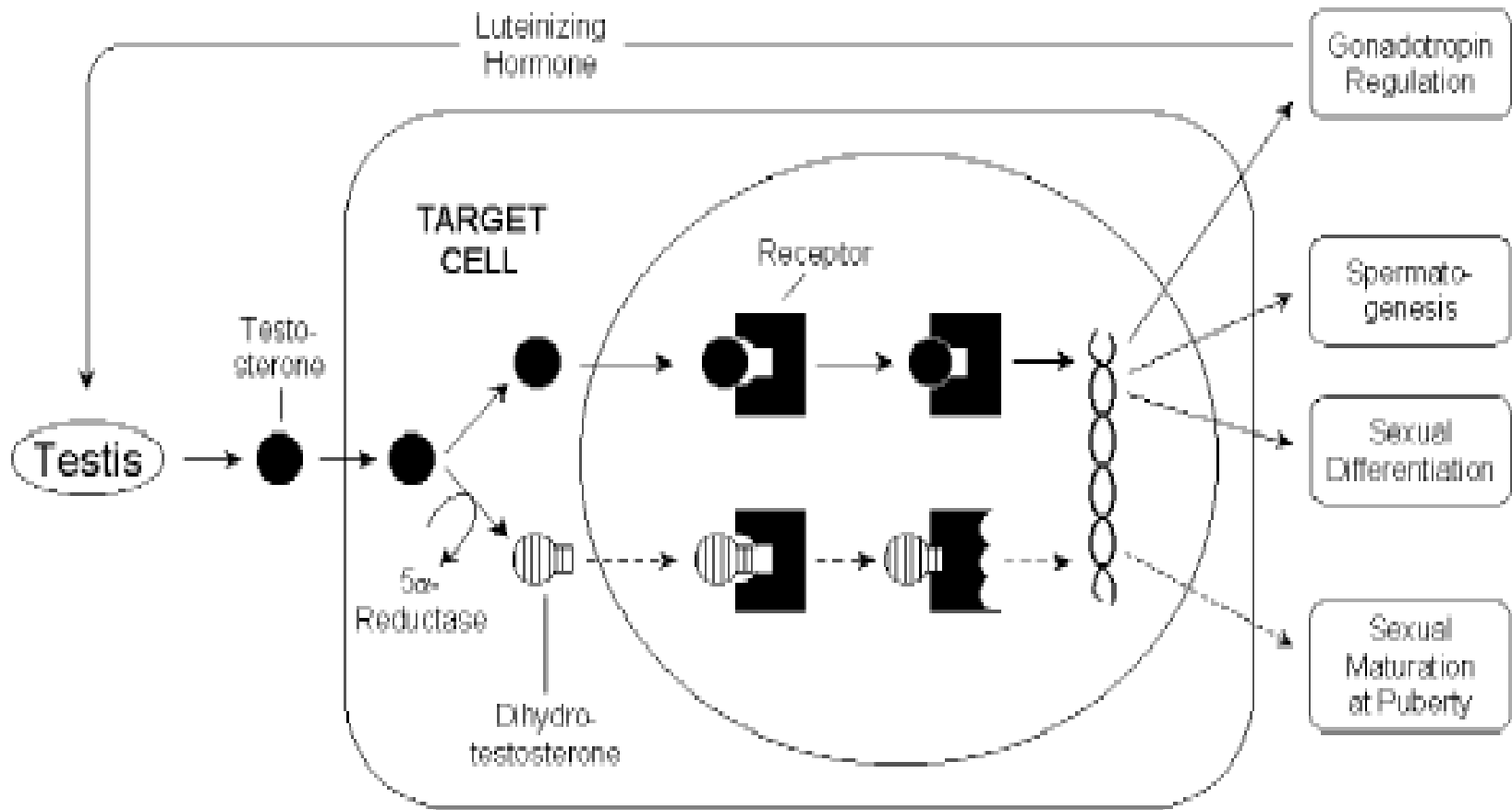


TESTOSTERONE



5α -DIHYDROTESTOSTERONE

Fisiologia Androgeni

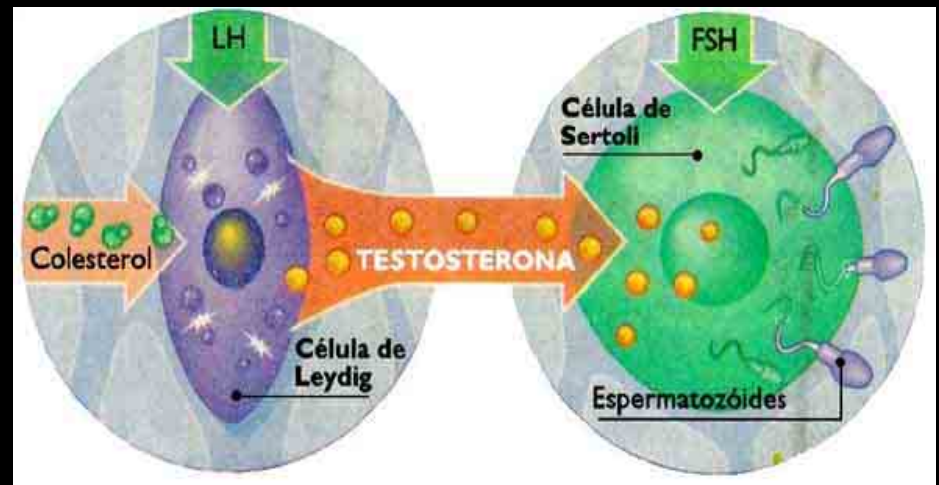
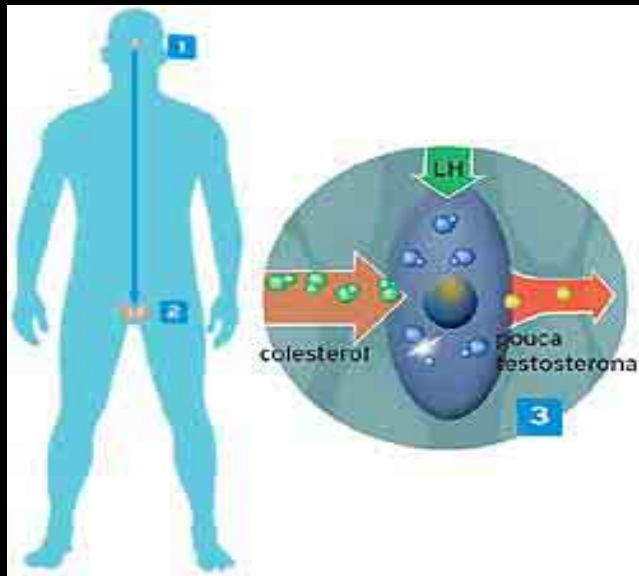


Androgeni

Effetti fisiologici



- Sistema riproduttivo
- Asse Ipotalamo-Ipofisi-Gonadi
- Spermatogenesi
- Caratteri sessuali secondari



Androgeni

Effetti fisiologici



- Sistema nervoso
 - Protezione dei neuroni dallo stress ossidativo
 - Espressione dei recettori per gli oppioidi
- Distribuzione del grasso corporeo
 - Leptina, sensibilità all'insulina, e deposizione del grasso;
 - Deficit di androgeni → probabile causa di obesità centrale

Manolagas et al. Endocrinology, 2001
Mayo Clinic Proceedings, 2000

Androgeni

Effetti fisiologici



- Altre funzioni
- Ossa: promuovono l'attività osteoblastica *
- Sistema vascolare: vasodilatazione

* Bagatell et al N Engl J Med 1996

Androgeni e Funzioni Comportamentali



- Orientamento sessuale
 - Influenza sulla libido
 - Non influenza sull'orientamento sessuale
- Funzioni cognitive
 - Favoriscono l'orientamento spazio-temporale
 - Riducono il peptide precursore β - amiloide (protezione contro malattia di Alzheimer)

Androgeni ed età

- Produzione e mantenimento del T
- Lieve declino della produzione testicolare dello 0,5-1% a partire da 40 anni
- Riduzione T/estradiolo
(estradiolo metabolizzato dal T nei tessuti periferici incluso il tessuto adiposo)
- Sex binding hormone (sintetizzato nel fegato) aumenta con l'età → bassi livelli di T biodisponibile
- Secrezione di LH invariata

Androgeni ed età

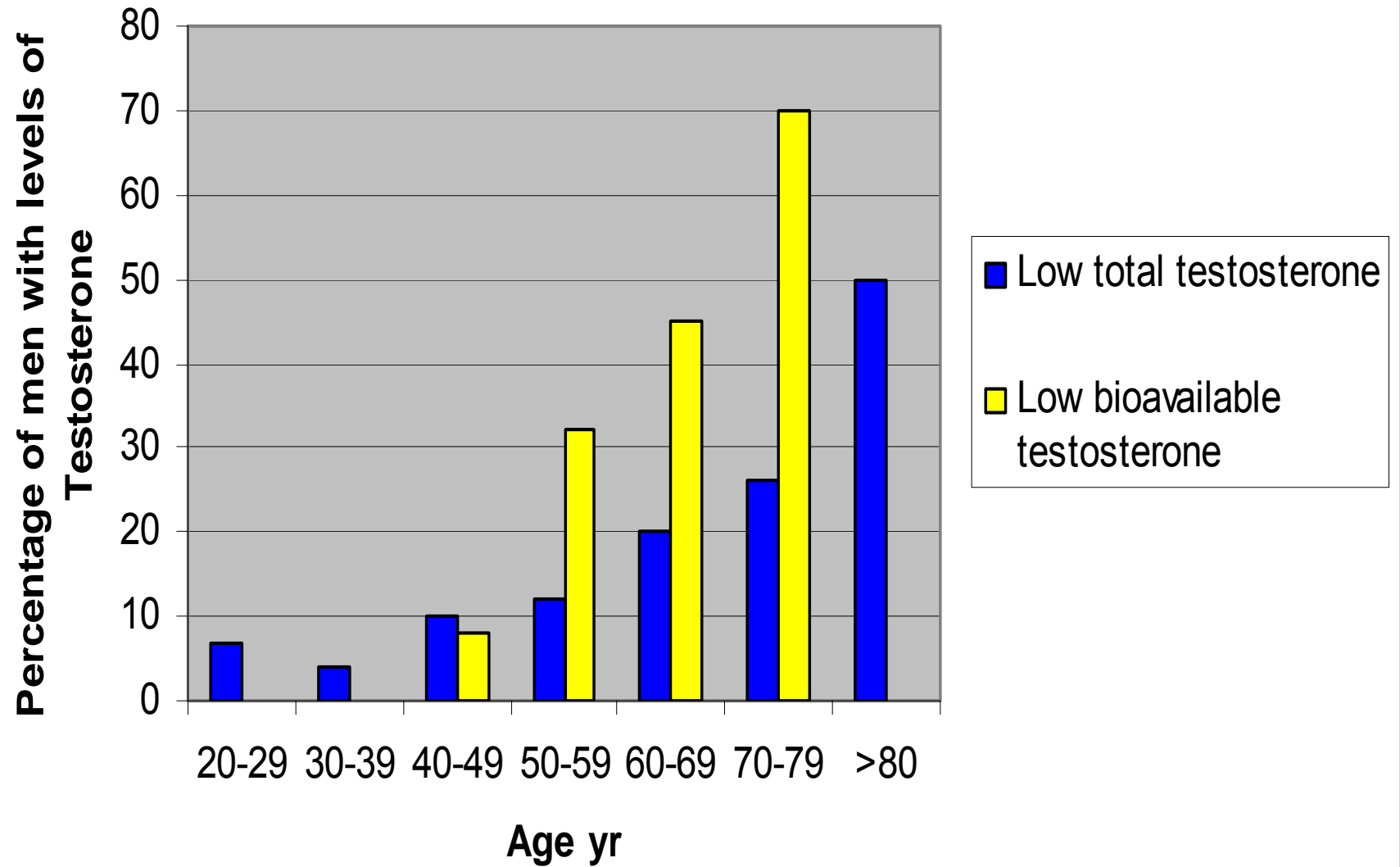


- DHEA e DHEAS decrescono rapidamente
- DHEAS forma coniugata del DHEA



Risorsa addizionale di livelli di T
circolante

- Effetto esacerbato dal fumo di sigaretta



Andropausa



Sindrome ad interesse multiorgano



Androgeni ed età



- Nelle donne, il calo estrogenico coincide con il climaterio e la fine del ciclo mestruale
- Esiste una fase analoga nell'uomo ?



ADAM (PADAM)



- Andropausa (Climaterio maschile)
- Descritta per la prima volta nel 1939
- Entità meno chiara rispetto al climaterio femminile
- Disordine clinico o conseguenza dell'età ?

- Androgen Decline in the Aging Male (ADAM)
- Partial Aging Deficiency of Aging male (PADAM)

Andropausa Epidemiologia



- Prevalence: 2,4 milion 40-69-yr-old US males
- Incidence: 12,3 per 1,000 person-years
- We can expect 481,000 new cases of androgen deficiency per year in U.S. men 40.69 yr old

Prevalenza dell'ipogonadismo



<u>Age (years)</u>	<u>Baltimore Longitudinal Study*</u>	<u>Mayo Clinic¹</u>	<u>Canadian MDs¹</u>
40-49	2	2	5
50-59	9	6	30
60-69	34	20	45
70-79	68	34	70
80+	91	-	

*Based on a free androgen index ; ¹Based on bioavailable testosterone

Andropausa Epidemiologia



- 7% dei maschi tra 40 e 60 anni
- 20% tra 60 e 80 anni
- 35% età superiore agli 80 anni



File://G:Andropausa/
Andrologia Milano

Androgeni ed età



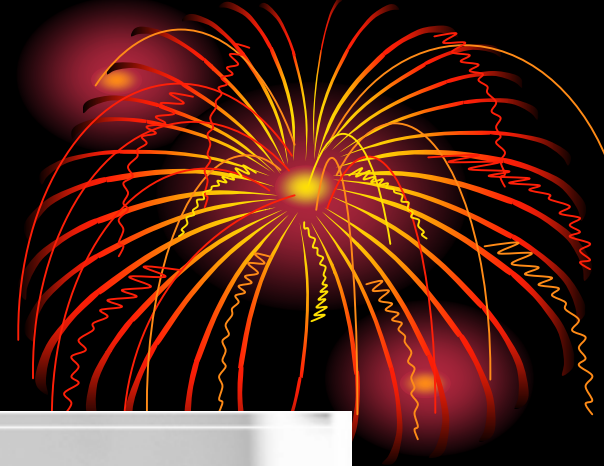
- Effetti avversi del calo androgenico
 - Calo della libido e disfunzioni sessuali
 - Osteoporosi
 - Aterosclerosi e vasocostrizione
 - Riduzione forza e resistenza muscolare
 - Riduzione VO2 max
 - Riduzione memoria
 - Riduzione funzione immunitaria
 - Aumentato rischio di insulino-resistenza e DM

Andropausa

Diminuzione del T



Organi bersaglio
dell'ormone
maschile



Andropausa



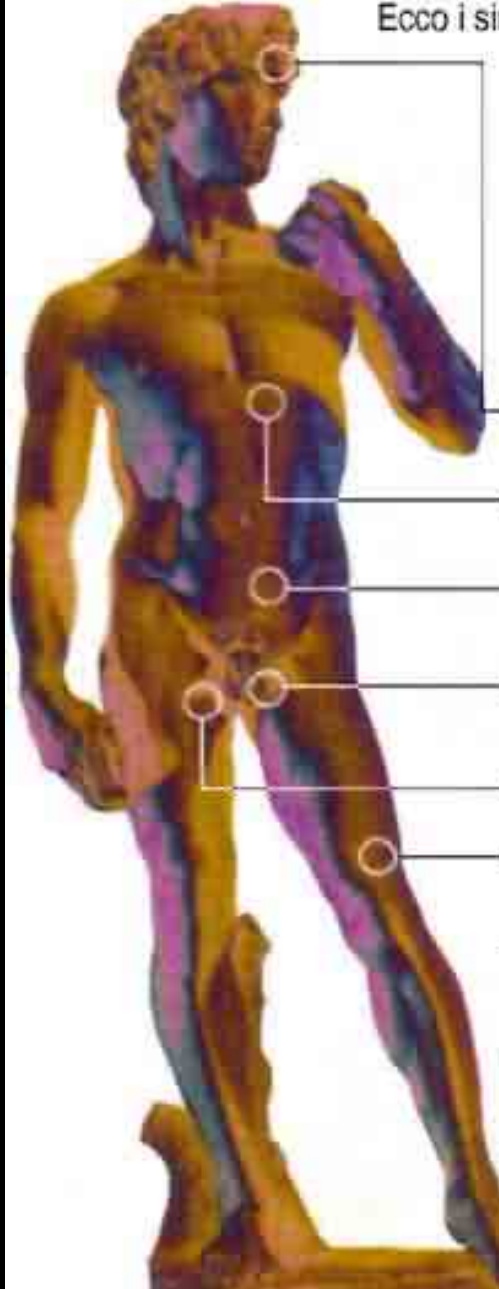
- **Muscoli:** diminuzione del volume, affaticamento fisico crescente
- **Ossa:** osteoporosi
- **Sangue:** riduzione emopoiesi
- **Sistema immunitario:** riduzione linfociti T
- **Sistema cardiovascolare:** aumentato rischio di malattie cardiache di tipo ischemico
- **Cute:** sottile, fragile e secca

Andropausa

Ecco i sintomi del **declino**

La diminuzione della produzione di ormoni androgeni provoca disturbi fisici e psicologici: dagli sbalzi d'umore all'obesità. Gli scienziati, però, non sono ancora sicuri che si possa parlare di vera e propria "andropausa"

DOPO I QUARANTA



- **FATICA, INSONNIA**
- **MALATTIE CORONARICHE**
- **OBESITA' ADDOMINALE**
- **DIMINUZIONE DEL VOLUME TESTICOLARE**
- **ABBASSAMENTO DELLA LIBIDO**
- **DIMINUZIONE DELLA MASSA MUSCOLARE**

■ **300-1.000**
nanogrammi per decilitro di plasma
i livelli normali di testosterone

■ **150/500**
i livelli di testosterone in caso di "andropausa" patologica

■ **40/50 anni**
l'età in cui ha inizio il declino della produzione di ormoni maschili

Andropausa



- Sintomi extrasessuali
- Sintomi sessuali



Andropausa

Sintomi extrasessuali

- Riduzione dell'aggressività e della concentrazione
- Tendenza alla depressione

Riduzione androgeni

Aumento estrogeni



Attività MAO cerebrali



Andropausa

Sintomi extrasessuali



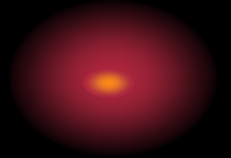
- Aumento di peso
- Maggior fatica muscolare ed intellettuale
- Perturbazioni del sonno e della memoria

Andropausa

Sintomi extrasessuali



- Disturbi urinari
- Dolori articolari-muscolari
- Abnormi sudate
- Disturbi ORL
- Tendenza all'anemizzazione



Andropausa Sintomi sessuali



- Diminuzione del desiderio
- Erezioni meno frequenti ed "efficaci"



Tono alfa-adrenergico



Vasocostrizione
arterie cavernose peniene

Andropausa Sintomi sessuali



- Lentezza nel raggiungere l'erezione
- Erezione mai pienamente valida
- Perdita subitanea dell'erezione dopo orgasmo
- Fase refrattaria negativa tra un'erezione e l'altra sempre più lunga
- Disturbi dell'eiaculazione

Andropausa Visita Andrologica

- Ginecomastia
- Ipotrofia dei testicoli
- Ipotrofia muscolare



DIAGNOSI



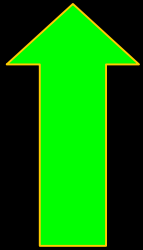
- Dosaggio Testosterone libero
 - < 18 pg a 50 anni
 - < 11 pg a 60 anni

Il T.L. ↓ 1,2% ogni anno dai 20 anni di vita in poi

DIAGNOSI



- Testosterone libero
- Efficacia recettori ormonali



- SHBG
- FSH e LH
- Estrogeni

ADAM (PADAM)



- Test di laboratorio
- Seconda misurazione del T se basso
- T libero e coniugato in base all'accuratezza del laboratorio

- T molto basso (< 150 ng/dl uomini anziani, meno di 350 ng/dl uomini giovani)
- FSH, LH e prolattina per differenziare un disordine testicolare da uno ipofisario

ADAM (PADAM)



- Assessment
- Trattamento raccomandato solo se pazienti sintomatici
- Questionario ADAM
- 10 domande
- Risposte SI o NO
- Adatto per l'autosomministrazione
- Test psicometrico limitato

ADAM (PADAM)



- Hai una riduzione della libido?
- Hai una riduzione di energia?
- Hai una riduzione di forza e resistenza
- Hai notato perdita di peli?
- Hai notato una riduzione del "desiderio di vivere"
- Ti senti triste?
- Hai erezioni meno valide?
- Hai notato una riduzione nel praticare sport?
- Noti difficoltà nel dormire?
- Hai notato un deterioramento nelle tue performance lavorative?

ADAM (PADAM)



- Risultato
- Risposta SI alla domanda 1 (calo della libido) o 7 (validità delle erezioni) o 3 SI ad altre 3 domande



Test positivo

- Validità
- Sensibilità 88%
- Specificità 60%

Morley et al. Metabolism, 2000

Andropausa iatrogena

- Anti-ulcera
- Antidepressivi
- Ansiolitici
- Anti-androgeni

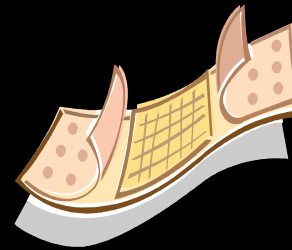
- Fumo e alcolismo



Andropausa

Trattamento con Testosterone

- Farmaci intramuscolari
 - Testosterone cypionate
 - Testosterone enanthate
- Farmaci transdermici
 - Androderm
 - Testoderm
 - Androgel
- Farmaci orali
 - Fluoxymesterone
 - Methyltestosterone
 - Testosterone undecanoate



Trattamento con Testosterone



	<u>GENERIC NAME</u>	<u>TRADE NAME</u>	<u>DOSE</u>
INJECTABLE	Testosterone cypionate	Depo-testosterone cypionate	200 – 400 mg every 3-4 weeks
	Testosterone enanthate	Delatestryl	200-400 mg every 4 weeks
	T undecanoate	Nebido	1000 mg every 12 weeks (after loading)
ORAL/BUCCAL	Buccal tablets	Striant	50 mg twice/day
	Methyltestosterone	Metandren	10-30 mg daily
	Testosterone undecanoate	Andriol	120-160 mg daily
TRANSDERMAL	Testosterone patch	Androderm	6 mg. Daily
		Testoderm	10 – 15 mg./day
	Testosterone gel	Androgel/Testim	5 – 10 gms./day

Andropausa Trattamento con Testosterone



- Aumenta la densità ossea
- Densità minerale ossea aumentata in 8/8 studi
- N=76
- Tempo di trattamento: 3-14 mesi

Andropausa Trattamento Testosterone



- Aumenta la densità ossea
- Leder et al.: 35 pz in trattamento
- T patch vs. placebo patch per 12 mesi
- Nessuna variazione di densità della massa ossea

Andropausa Trattamento Testosterone



- Aumenta la massa magra, riduce la massa grassa
- 5 studi
- N=108
- Durata trattamento: 3-18 mesi



Andropausa

Trattamento con Testosterone



Study	Length of treatment (mo)	N	Modality	Body fat	Lean mass
Tenover	3	13	Hydrostatic	NC	> 3,2%
Haddad	6	8	DEXA	< 6,4%	> 4,9%
Marin	9	31	Total K/CT	< 6,4%	NC
Katznelson	18	29	Bioimped/CT	< 14%	> 8%
Sih	12	17	Bioimped	NC	-

Andropausa Trattamento Testosterone



- Aumenta la forza muscolare
- Durata del trattamento 3-24 mesi
- 8 studi
- N=107



Andropausa

Trattamento con Testosterone



Study	Lenght of treatment (mo)	N	Strenght	Energy
Tenover	3	13	NC	>
Sih	6	14	>	
Haddad	6	8	>	
Ellyin	24	10	>	>
Urban	1	6	>	
Marin	9	31	-	>
Sih	12	17	>	
Morley	3	8	>	

Andropausa Trattamento con Testosterone



- Protegge dalla depressione
- Seidman et al J. Clin Psychiatry, 2001,406
- N=32
- 6 settimane di trattamento (IM) vs. placebo
- HAM-D Nessuna differenza tra i gruppi

Andropausa Trattamento con Testosterone



- Ripristina libido e funzione sessuale
- Morales et al : 61% improvement in libido e funzione sessuale



Andropausa Trattamento con Testosterone



- Ripristina le funzioni cognitive
- Azard et al. J. Clin. Endoc. e Metab. 2003,3064
- Testosterone ripristina la perfusione cerebrale del mesencefalo



Androgen target organ changes with aging and with testosterone replacement in hypogonadal adult men

Target organ/function	Aging	Change with T
Muscle mass	↓	↑
Muscle strength	↓	↑
Fat mass	↑	↓
Bone mass	↓	↑
Libido	↓	↑
Erectile function	↓	↑
Mood	→/↓	↑

↑ = increases/improves; ↓ = decreases/deteriorate; → = no change

Andropausa Trattamento con Testosterone



- Controindicazioni
- Tossicità epatica
- Ginecomastia
- Sleep Apnea
- Rischio cardiovascolare

Andropausa

Trattamento con Testosterone



- Profilo lipidico


- ↓ Colesterolo totale

- ↓ LDL

- ↓ Or no change in HDL (Tenover 2000)

- Ematocrito e HGB a livelli policitemici
7-20% uomini (Tenover 2000)

Andropausa Trattamento Testosterone



- Nessuna variazione del PSA*
- Nessuna variazione di:
 - Dimensioni prostata
 - UFM
 - IPSS
- Rischio a lungo termine per tumore della prostata

* Morales et al Europ. Urol 2002

Andropausa

Trattamento con Testosterone



- Monitoraggio

- Ad 1 mese, poi ogni 3 mesi per il 1° anno
- T ad un mese, ogni 3 mesi, annualmente
- IPSS
- Valutazione sleep apnea o ginecomastia
- DRE, PSA annualmente

Sinergismo Testosterone- Inibitore 5-fosfodiesterasi



- Increased arterial dilatation as documented by Doppler US
- In the group of hypogonadal patients who had initially failed a trial of sildenafil alone, 70% responded to the combination of sildenafil and oral testosterone undecanoate

Kalichenko et al. Aging Male 2003

Shabsigh et al J Urol 2004

Andropausa Regole

- Seguire un'alimentazione equilibrata
- Abolire assolutamente il fumo
- Limitare l'assunzione di alcol
- Tenere sotto controllo malattie come l'ipertensione arteriosa, il diabete, l'eccesso di peso
- Praticare un'attività fisica costante e non stressante
- Mantenere adeguati rapporti non solo sessuali ma anche sociali
- Trovare stimoli intellettivi adeguati



ADAM (PADAM)



- Manifestazioni cliniche
 - Riduzione della libido e delle erezioni (in particolar modo quelle notturne)
 - Fatica e depressione
 - Declino cognitivo
 - Riduzione massa muscolare

ADAM (PADAM)



- Esame obiettivo
- Valutazione generale inclusa la distribuzione dei peli
- Peso e altezza
- Valutazione pene e testicoli

ADAM (PADAM)



- Test di laboratorio
- Testosterone totale: al mattino
- Accuratezza ridotta negli uomini obesi



<u>Assay</u>	<u>Utility</u>	<u>Comments</u>
Total Testosterone	Low/ Intermediate	Variable normal ranges; Below 200 ng/dl very likely To be hypogonadal; above 600 ng/dl unlikely to be.
Free Testosterone		
1. Dialysis	High	Difficult to do; requires ^3H T
2. Ultra-filtration	High	
3. Analog	Useless	Commonly available in NA Requires SHBG and T measurements
4. Calculated free	Intermediate	
Bioavailable Testosterone		
1. Ammonium sulfate	High	Easier to do than free T; excellent precipitation assay. Good correlation with symptoms
2. Calculated bioavailable	Intermediate	Requires SHBG and T measurements
Free Androgen Index		
1. Testosterone/SHBG	Low	Requires SHBG and T measurements
Salivary Testosterone	Screening	Uncertain value