

***Terapia con Testosterone:  
sicurezza ? E vantaggi ?  
Cardiometabolici e Prostatici.***

***Cerignola 2 e 3 ottobre 2015***

***Dott. Francesco Di Millo***

# *I SINTOMI*

- ❖ *Sei stanco ? Hai perso vigore fisico ?*
- ❖ *Hai la sensazione di uno scarso benessere generale ?*
- ❖ *Ti mancano le motivazioni ? Il tuo umore e' grigio ?*
- ❖ *Hai perso il tuo smalto ? O il tuo sex appeal ?*
- ❖ *Il sesso non va' più bene come una volta ?*
- ❖ *Insomma, hai le batterie scariche ?*
- ❖ *Sintomi sub-clinici ed aspecifici, in quanto il T. ha un'azione ubiquitaria, e diversi da paziente a paziente: molti medici non trattano condizioni di basso T.*

# *Testosterone nel Sangue*

- *A causa della diversa sensibilità individuale del A.R. ogni uomo ha diversi livelli di T. nel sangue.*
- *Livelli normali: oltre 3,2 ng/mL o 12 nmoli/L*
- *Zona Grigia: da 2,3 a 3,2 ng/mL (8 – 12 nmol/L).*
- *Livelli patologici: inferiori a 2,3 ng/mL o 8 nmoli/L*
  
- *Sono più importanti i livelli di testosterone ?*
- *Sono più importanti i sintomi ?*
- *(Studio EMAS 3.440 pazienti: 49-70 a.)*
  
- *Importante e' anche l'entità della riduzione del T.*

# *Condizioni di Ipogonadismo*

- *Testicolopatie primitive congenite o acquisite: giovani ed infertili*
- *LOH (late onset hypogonadism)*
- *1 uomo su 3 dopo i 40 anni corre il rischio di avere livelli più bassi di testosterone se soffre di diabete, obesità, ipertensione, S.M., patologie croniche cardiache, epatiche,ematologiche o renali.*

# *Testosterone in Commercio*

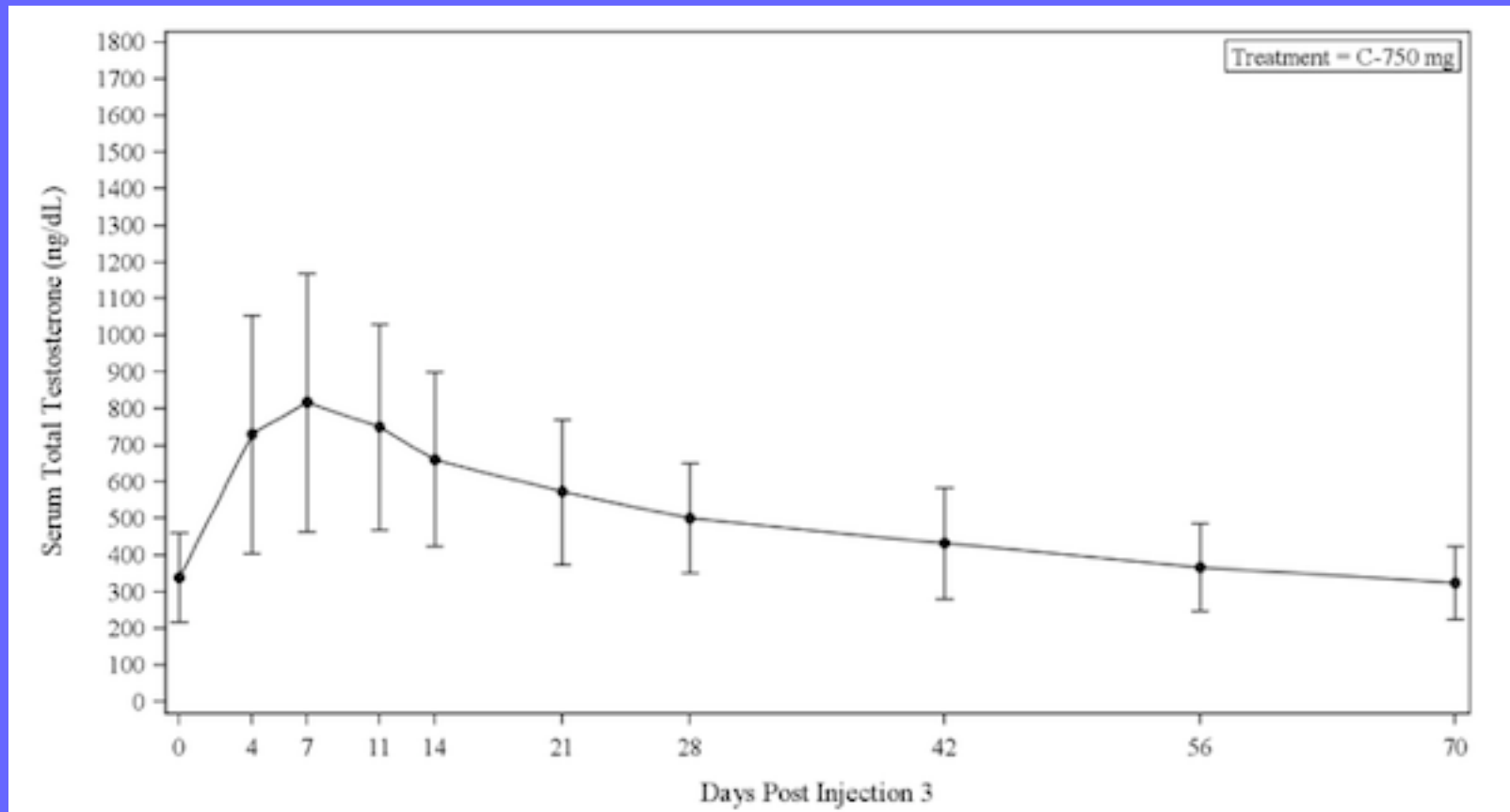
## *VECCHIE Formulazioni:*

- *Mesterolone (proviron); T. undecanoato (andriol): per os.*
- *T. propionato (testovis) i.m.*
- *T. enantato (testoenant , testoviron) i.m.*
- *T. cipionato: i.m.*
- *In associazione: (sustanon) i.m.*

## *NUOVE Formulazioni:*

- *T. puro in gel e cerotti: TOSTREX, ANDROGEL, ANDRODERM.*
- *T. Undecanoato fl. a rilascio prolungato da 1000 mg. (NEBID)*
- *T. in Pellet: impianto sottocutaneo da 6 a 8 pellet della grandezza di un chicco di riso; effetto 3-6 mesi ( TESTOPEL).*
- *SARM (Oxandrolone : no E2, e Nandrolone: no alfa-riduzione)*

# Testosterone Undecanoato FL



# *Testosterone e Disfunzione Sessuale*

- *I 3 sintomi sessuali rappresentano i maggiori determinanti dell'ipogonadismo .*
- *Nella popolazione generale dopo i 40 anni la prevalenza dell'ipogonadismo è del 5-6%, ma nei pazienti visti in ambulatorio per D.E. è circa 5 volte superiore.*
- *Nessuna relazione tra livelli di T. e punteggio IIEF-5: la D.E. da sola non è un fattore di rischio per l'ipogonadismo.*

# *Testosterone e Disfunzione Sessuale*

- *Il T. mantiene il trofismo dei corpi cavernosi , aumenta l'espressione delle PDE5 e la necessaria produzione di NO.*
- *Il T. incrementa l'eccitabilità neuro-motoria, regola le fasi iniziali e finali dell'erezione sincronizzandole con il desiderio sessuale e quindi associando l'erezione con l'attività sessuale.*
- *La sua carenza porta ad erezioni meno energiche e durature, di latenza più lunga tra due eiaculazioni, rallentamento dell'eccitazione, difficoltà a raggiungere l'orgasmo con eiaculazione ritardata e sensazione di non aver terminato, a ridotta quantità di sperma, a ridotta libido nei casi più severi.*



# *Testosterone e Disfunzione Sessuale*

- *La riduzione della libido e quindi il numero di rapporti sessuali, e non la D.E. da sola, è il sintomo più frequente di ipogonadismo ed è correlata ai livelli di T. (androtest).*

## *Nell' IPOGONADISMO :*

- *la TT. migliora le componenti della funzione erettile incluse le erezioni spontanee e quelle dei rapporti sessuali, soprattutto nelle forme più gravi.*
- *la TT. migliora la libido e la componente orgasmica .*
- *la TT. migliora la risposta ai PDE5i.*

# ***Ipogonadismo e S.M.***

- *L'ipogonadismo rappresenta un fattore di rischio per la S.M. e viceversa: mentre i bassi livelli di T. inducono il profilo metabolico pro-aterogeno tipico della S.M., il basso T. della S.M., mediamente oltre 2 ng/mL, è il risultato sia di un meccanismo patogenetico diretto che di un aumentato rischio vascolare ed è correlato al numero dei suoi elementi, indipendentemente dalla presenza di D.E.*
- *La circonferenza vita, più del BMI, e l'aumento dei trigliceridi rappresentano i fattori della S.M. meglio correlati con la D.E.*

# *T. T. e Sindrome Metabolica*

- *Migliorando l'obesità e i componenti della S.M. migliora l'ipogonadismo.*
- *La TT. in ipogonadici con S.M. aumenta la massa magra, riduce la massa grassa, l'HOMA e la glicemia basale, i trigliceridi e la circonferenza vita.*
- *L'ipogonadismo va ricercato in tutti i casi di S.M. e viceversa.*

# *Testosterone e Diabete*

- *D.M. è modello ideale di disfunzione endoteliale, condizione predittiva di patologia coronarica silente, la D.E. è 3 volte più frequente e più precoce nei diabetici, ma 1/3 dei pazienti diabetici riferisce che il loro specialista non ha mai indagato sulla loro attività sessuale, così come molti medici di base.*
- *T. basso aumenta la resistenza insulinica ed è predittivo di D.M.; I livelli di T. sono più bassi nei diabetici i quali sono a maggior rischio di ipogonadismo ma sono mediamente più bassi negli uomini che svilupperanno successivamente il D.M.*
- *Studio svedese (Ohlsson):*
  - *2.400 pazienti tra 69 e 81 anni.*
  - *Con l'aumentare dei livelli di T. si riduceva la prevalenza di D.M. ma anche di ipertensione, dislipidemia, obesità mentre aumentava il benessere generale.*

# ***T.T. e DIABETE MELLITO***

- ***Nei pazienti diabetici ipogonadici la T.T. migliora il controllo glicometabolico.***
  
- ***Studio TIMES (Hugs) con Tostrex (220 Diabetici ipogonadici)***
  - ***Ridotta resistenza insulinica (HOMA) del 16,4 %.***
  - ***Ridotta Hb-glicata nel 60% dei pazienti reclutati.***
  - ***Ridotto colesterolo totale , di LDL e di lipoproteina-alfa***
  
- ***Studio Vetri-Licciardello (CT) (103 DM2 ipogonadici):***  
***Migliorati controllo glicemico ed H.B. glicata, riduzione colesterolo e adiposita' viscerale, riduzione rischio C-V.***

# Malattie C.V. e Testosterone

- *Le malattie C-V sono malattie di genere: prima dei 50 anni gli uomini sono maggiormente colpiti rispetto alle donne.*
- *Dipende dagli androgeni? Il T. alto è pericoloso: HF e CHD.*
- *Un basso livello di T. è marcatore di ridotto stato di buona salute: maggior numero di eventi C-V prematuri e più elevata mortalità; prognosi sfavorevole in uomini con HF.*
- *Ipogonadismo ed incremento del rischio C-V appaiono intimamente correlati e possono insieme contribuire alla progressione della disfunzione endoteliale.*
- *Il T. non e' un fattore di rischio: lo sono i bassi e gli eccessivi livelli nel sangue: più elevati valori nel range di normalità sono associati a minor rischio C-V.*
- *Se l'ipogonadismo non e' diagnosticato esso incrementa il rischio di morbilità e mortalità C-V.*

# T.T. e Rischio C-V

- *Il T. e la T.T. sono stati sempre visti come fattori di rischio di malattie C-V. : TT. ha effetti benefici sulle malattie C-V o aumenta il rischio C-V ? Dati contrastanti: studi eseguiti in maniera non corretta e con molti fattori confondenti.*
- *Attualmente non studi a lungo termine e che hanno come endpoint la valutazione del rischio C-V, solo studi a breve termine ed e' necessario una valutazione con le nuove formulazioni di testosterone. Sintesi degli studi recenti:*
- *T.T. non e' associato ad alcun evento C-V e a MACE*
- *T.T. può migliorare i MACE nella S.M.*
- *TT. può migliorare la funzione C-V in pazienti con MCV (HF e CHD)*
- *T.T. può diminuire qualche evento cardiaco nella S.M.*
- *T.T. può incrementare qualche evento C-V in uomini fragili.*

# *Registro RHYME*

- *Ipogonadici ( n° 1.000 ) trattati e non trattati.*
- *Dal 2009, 6 paesi europei.*
- *1 Endpoint: positività biopsia prostatica.*
- *2 Endpoint: luts ed attività sessuale.*
- *3 Endpoint: non aumentato rischio C-V negli ipogonadici trattati rispetto alla media europea.*



# *Studio Osservazionale ( Isidori )*

## 1 punto : ruolo del T. sull'endotelio e nell'aterogenesi

- *T. = ridotta formazione della strie lipidica, riduzione di interleukine, PCR e TNF-alfa, aumento delle e.p.c. circolanti, riduzione dell' Endotelina 1.*

## 2 punto: ruolo del T. sull'angina e sullo scompenso

- *T. = riduce il sottoslivellamento ST e riduce l'ischemia all'ECG da sforzo, induce una vasodilatatazione coronarica diretta, induce un aumento dell'esercizio fisico misurato con il test del cammino nell'HF.*

# STUDIO I P A S S

**TOLLERABILITA' ED EFFETTI DEL T. UNDECANOATO i.m.  
(NEBID) IN 1.500 PAZIENTI IPOGONADICI:**

- *Riduzione della circonferenza addominale, riduzione dei pazienti con bassa (64%) o molto bassa (10%) libido, miglioramento della D.E. del 67% (lieve) e 19% (severa).*
- *Miglioramento dei parametri mentali e psicosessuali, e della capacità di concentrazione.*
- *Miglioramento dei parametri circolatori (P.A.).*
- *Miglioramento dei parametri metabolici (lipidi).*
- *Effetti collaterali lievi o moderati.*
- *Nessun caso di K prostatico.*

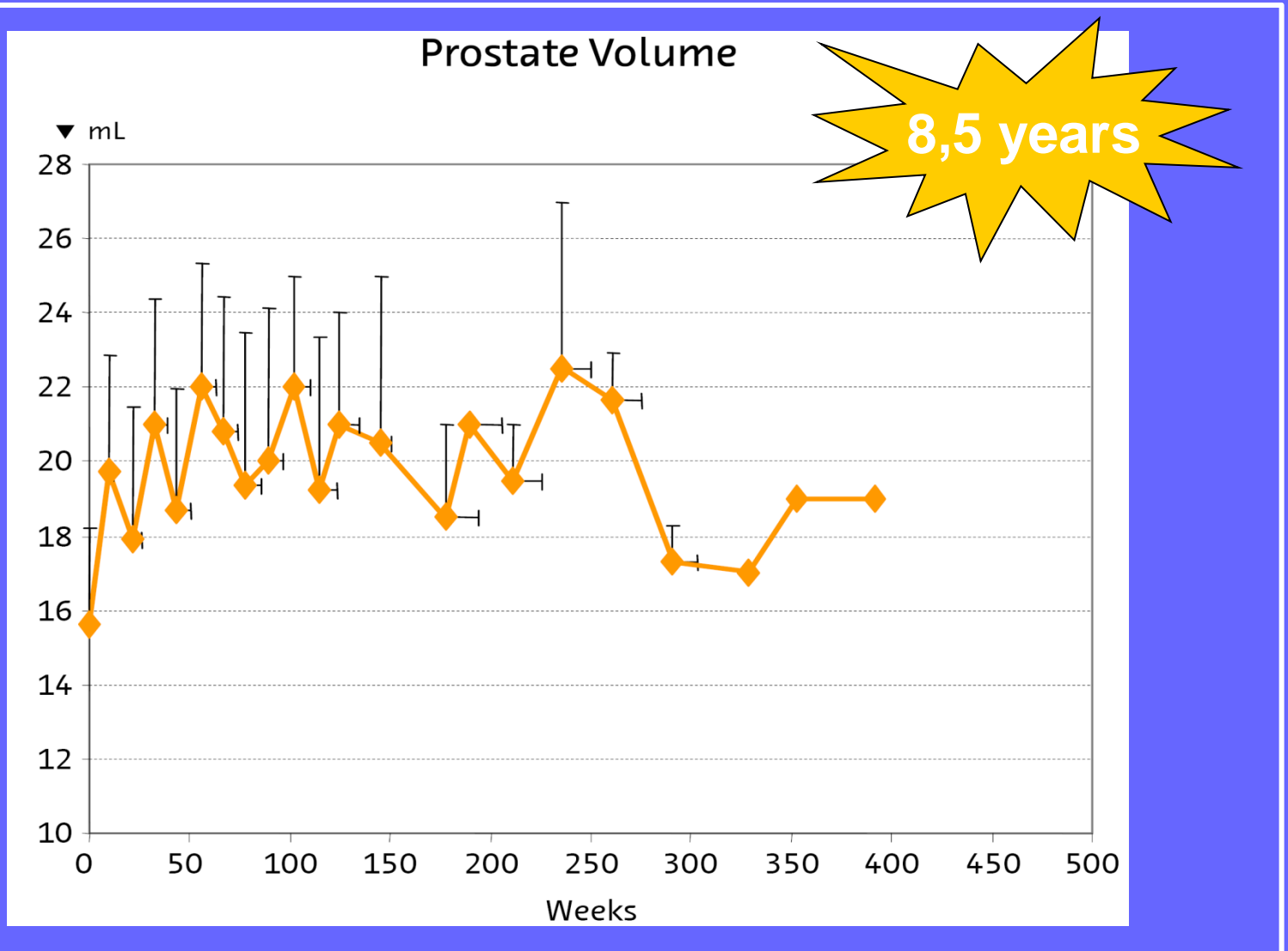
# *IPB: androgeni ed estrogeni*

- *L' IPB si sviluppa in una epoca della vita in cui i livelli di T. si abbassano progressivamente e l'età rappresenta l'unico fattore certo di causa di IPB.: In soggetti di 60 anni non vi era correlazione tra T. serico, il volume prostatico e il punteggio IPSS (Iiu-urology 2007).*
- *I livelli di E2 nelle cellule stromali aumentano durante l'invecchiamento per aumento dell'espressione dell'aromatasi: ciò induce la secrezione di fattori di crescita, di fattori flogistici e un progressivo rimodellamento tessutale della ghiandola.*
- *L'Obesità e l'insulino-resistenza, ma soprattutto l'ipogonadismo e la S.M. sono condizioni con iper-E.: la S.M. in particolare e' causa di maggior volume prostatico, di maggior punteggio IPSS e di maggior residuo post-minzionale: nei LUTS bisogna sempre considerare la presenza di S.M. ed ipogonadismo: quest'ultimo rappresenta il link tra S.M. e I.P.B.*

# T.T. e LUTS

- *La TT. in anziani ipogonadici non ha mostrato , in diversi recenti studi, alcun effetto su PSA, volume prostatico, ne' sui livelli intra-prostatici di DHT.*
- *TT. non porta ad un peggioramento dei LUTS ma anzi ad un loro miglioramento.*
- *TT migliora i LUTS nella S.M., blocca i fenomeni di flogosi cronica, riduce i fattori di crescita ed il rimodellamento tessutale.*
- *Aversa 2012 e Francomano (RO) 2014 Nebid in ipogonadici con IPB: non variazioni rispetto ai soggetti di controllo di IPSS, flusso massimo, volume residuo, PSA ed ematocrito.*
- *La TT. rimane controindicata nei LUTS severi a meno che non siano adeguatamente trattati.*

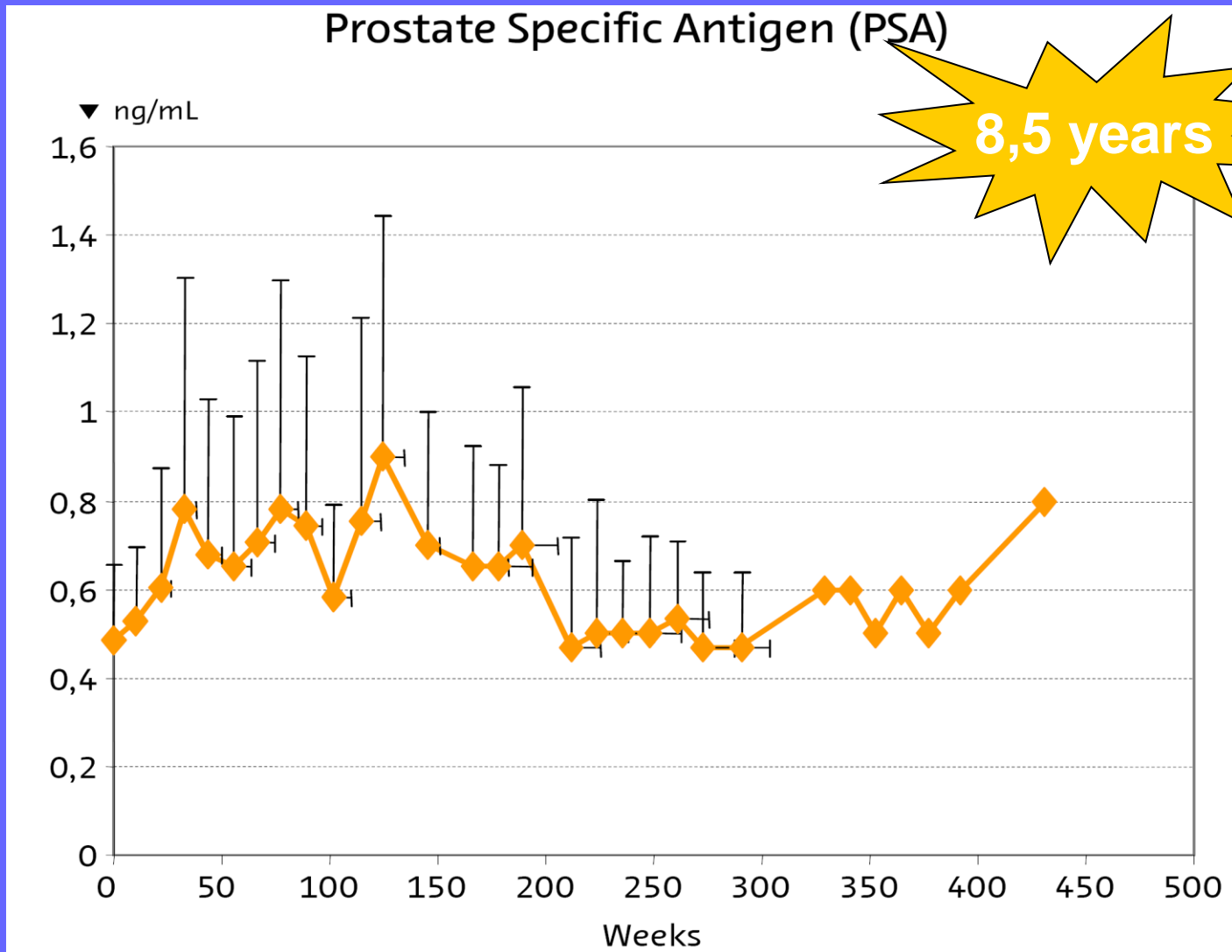
*Oltre 8,5 anni di esperienza con T.U. fl. In uomini ipogonadici*



# T.T. e Tumore Prostatico (KP)

- *Il T. è da sempre considerato nemico della prostata perché la castrazione riduce il volume della prostata e gli uomini castrati non sviluppano mai KP; inoltre nella IPB e nel KP la castrazione farmacologica riduce il volume prostatico, migliora i LUTS e blocca l'evoluzione della neoplasia.*
- *Uomini con più elevati valori di T. nel range di normalità non avevano un rischio maggiore di sviluppare KP (studio RHYME).*
- *Pazienti con basso T.: KP di grado di malignità più elevato, più aggressivo e con stadio più avanzato.*
- *Non vi sono studi che documentino che la TT. in uomini ipogonadici aumenti il rischio di KP rispetto ai soggetti di controllo: tasso 1% degli uomini trattati, inferiore a quelli di chi si sottopone ad uno screening per KP, ma più seguiti.*
- *TT. in ipogonadici prostatectomizzati per KP: incremento del solo PSA senza alcun segno di ripresa della malattia.*

*Oltre 8,5 anni di esperienza con T.U. fl. In uomini ipogonadici*



# *T.T. : rischi e controindicazioni*

➤ *Nei giovani: non rischiosa (nuovi farmaci).  
Negli obesi, nelle co-morbilità e nella LOH  
degli anziani: terapia da valutare.*

➤ *Contro-indicazioni assolute:*

- *K prostatico e PSA superiore a 4 o 3 in pazienti ad alto rischio*
- *HCT uguale o superiore a 50.*
- *LUTS in forma severa con IPPS superiore a 20.*
- *Insufficienza cardiaca congestizia scarsamente controllata, classe NYIA III e IV.*
- *Soggetti fragili e con ridotta mobilità.*
- *Apnee notturne non trattate.*



# Take Home Message

- *Il basso T. e' una condizione abbastanza frequente ed impatta molto sulla qualità di vita; è abbastanza facile da diagnosticare.*
- *Sulla terapia con T. si e' detto tutto ed il contrario di tutto.*
- *Abbiamo attualmente a disposizione mezzi abbastanza validi e sicuri per trattarlo rispetto al passato, ma senza leggerezza.*
- *Vi sono evidenze che suggeriscono che normali livelli di T. rappresentano un beneficio per la salute e la durata della vita.*
- *C'e' una debole evidenza che la TT. aumenti il rischio di malattie C-V e di K prostatico: vi sono invece evidenze recenti che esso svolga un ruolo protettivo verso queste due condizioni.*
- *Bisogna superare l'idea che la TT. sia pericolosa e negativa.*
- *La T.T. può pertanto rappresentare una scelta di vita: non c'e' niente di male a sentirsi meglio, più in forma, meno irritabili e più lucidi mentalmente, a ritrovare una propria attività sessuale.*

# Potsdam



# *Palazzo del Sans Souci*



# ***PALAZZO DEL SANS , SOUCI .***

