Ipogonadismo maschile nelle varie età della vita

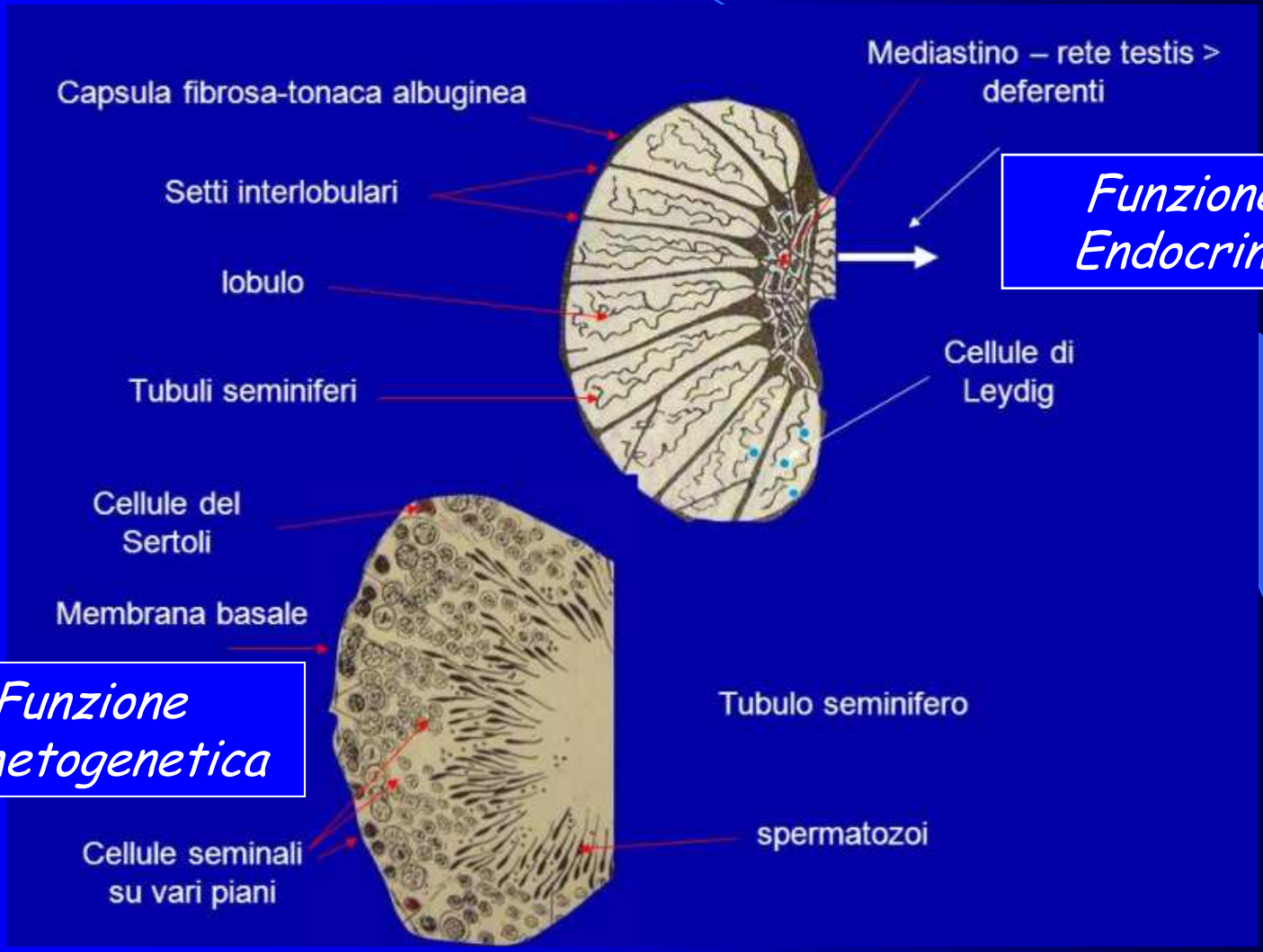
Maria Rosaria Ambrosio

Dipartimento di Scienze Mediche
Sezione di Endocrinologia e Medicina Interna
Università degli Studi di Ferrara

Email: mbrmrs@unife.it

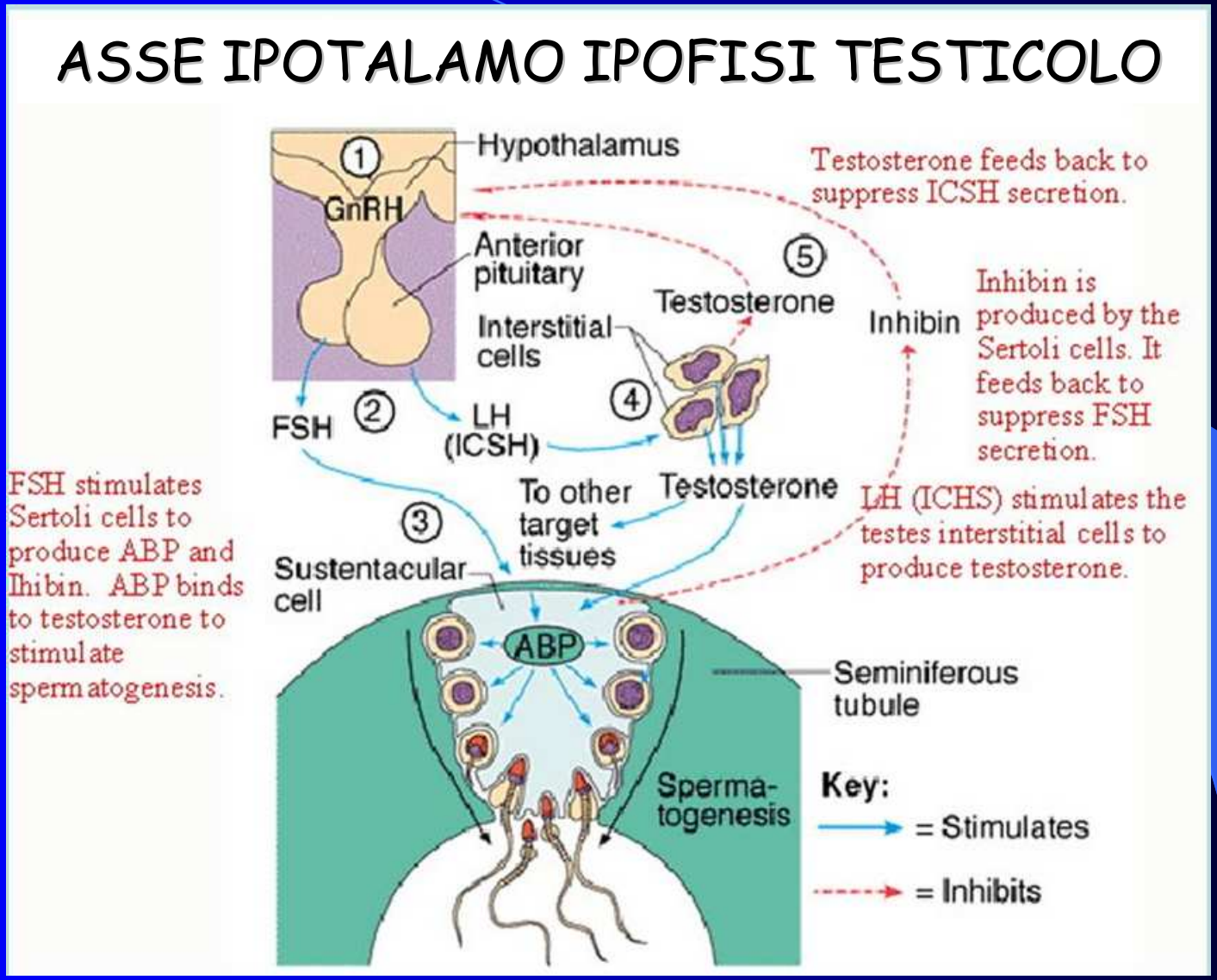
Ipogonadismo maschile nelle varie età della vita

TESTICOLO

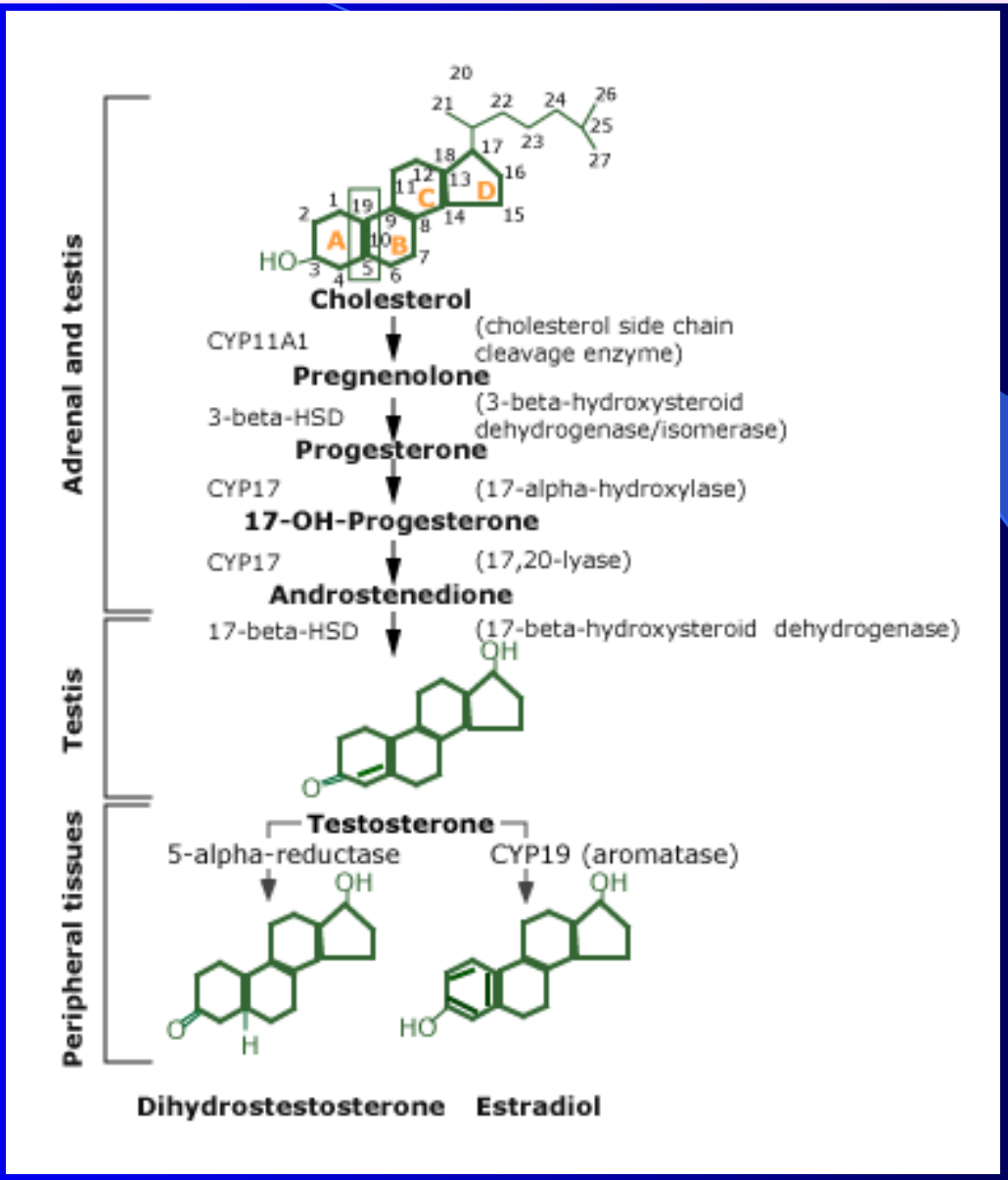


Ipogonadismo maschile nelle varie età della vita

ASSE IPOTALAMO IPOFISI TESTICOLO

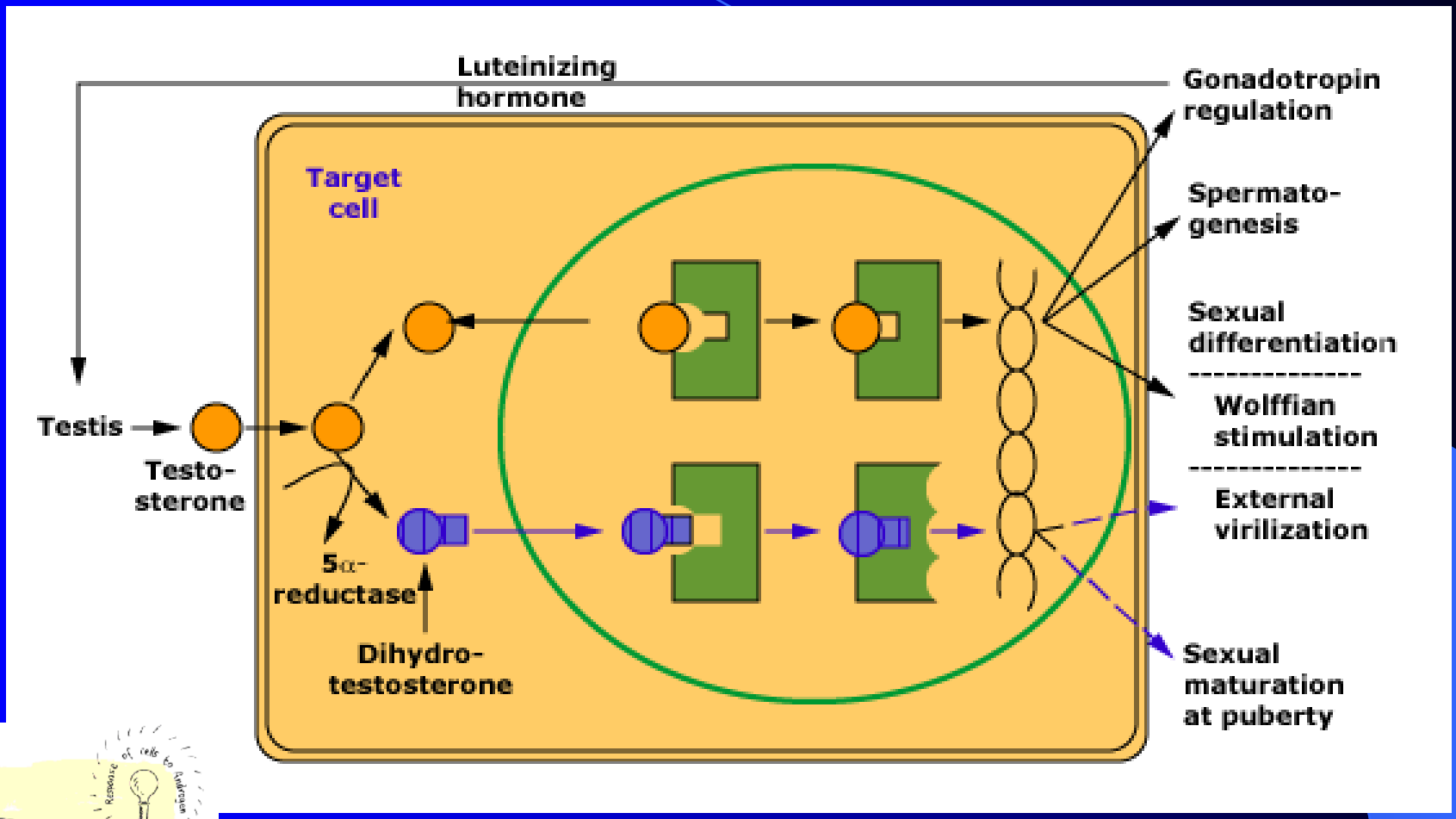


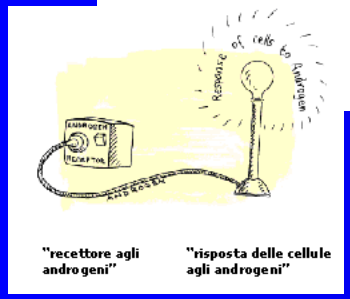
Ipogonadismo maschile nelle varie età della vita



Ipogonadismo maschile nelle varie età della vita

ANDROGEN ACTION ON A TARGET CELL





"recettore agli androgeni" "risposta delle cellule agli androgeni"

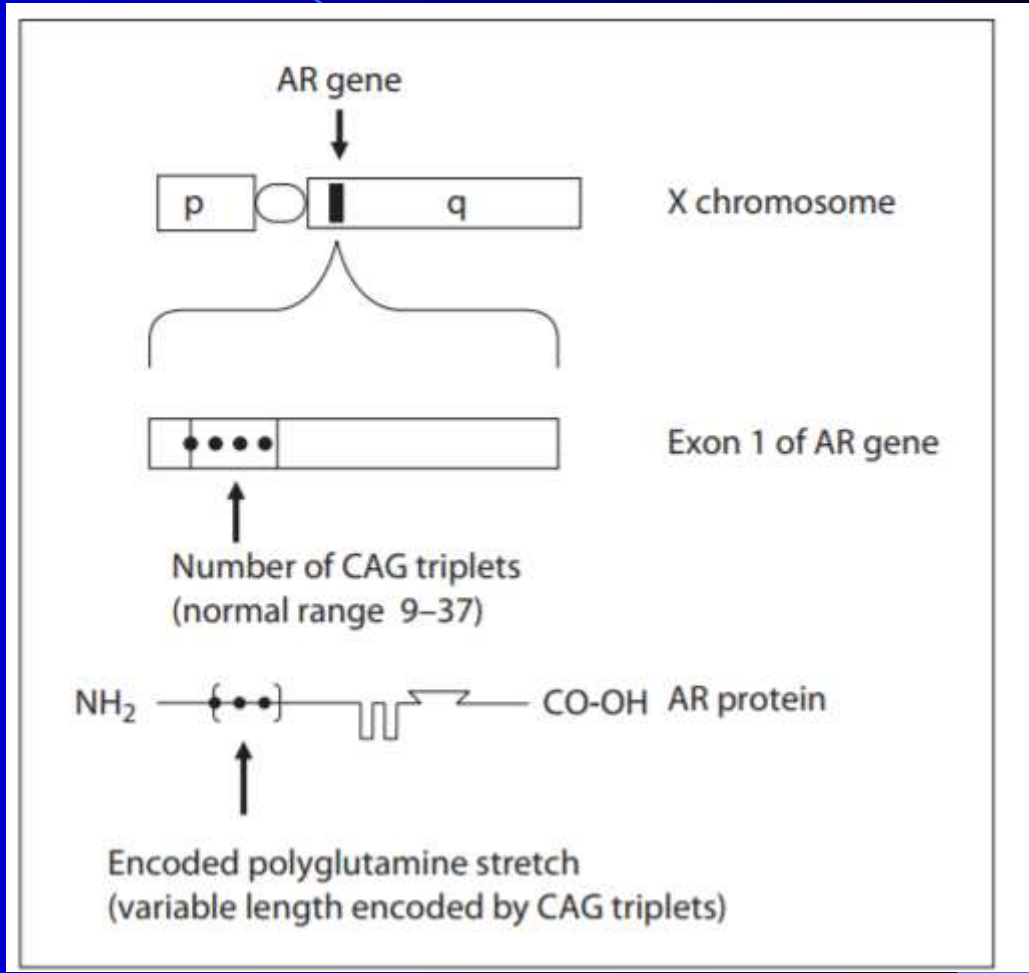
EFE 2018

Ipogonadismo maschile nelle varie età della vita

The Role of the CAG Repeat Androgen Receptor Polymorphism in Andrology

TAKE HOME MESSAGE

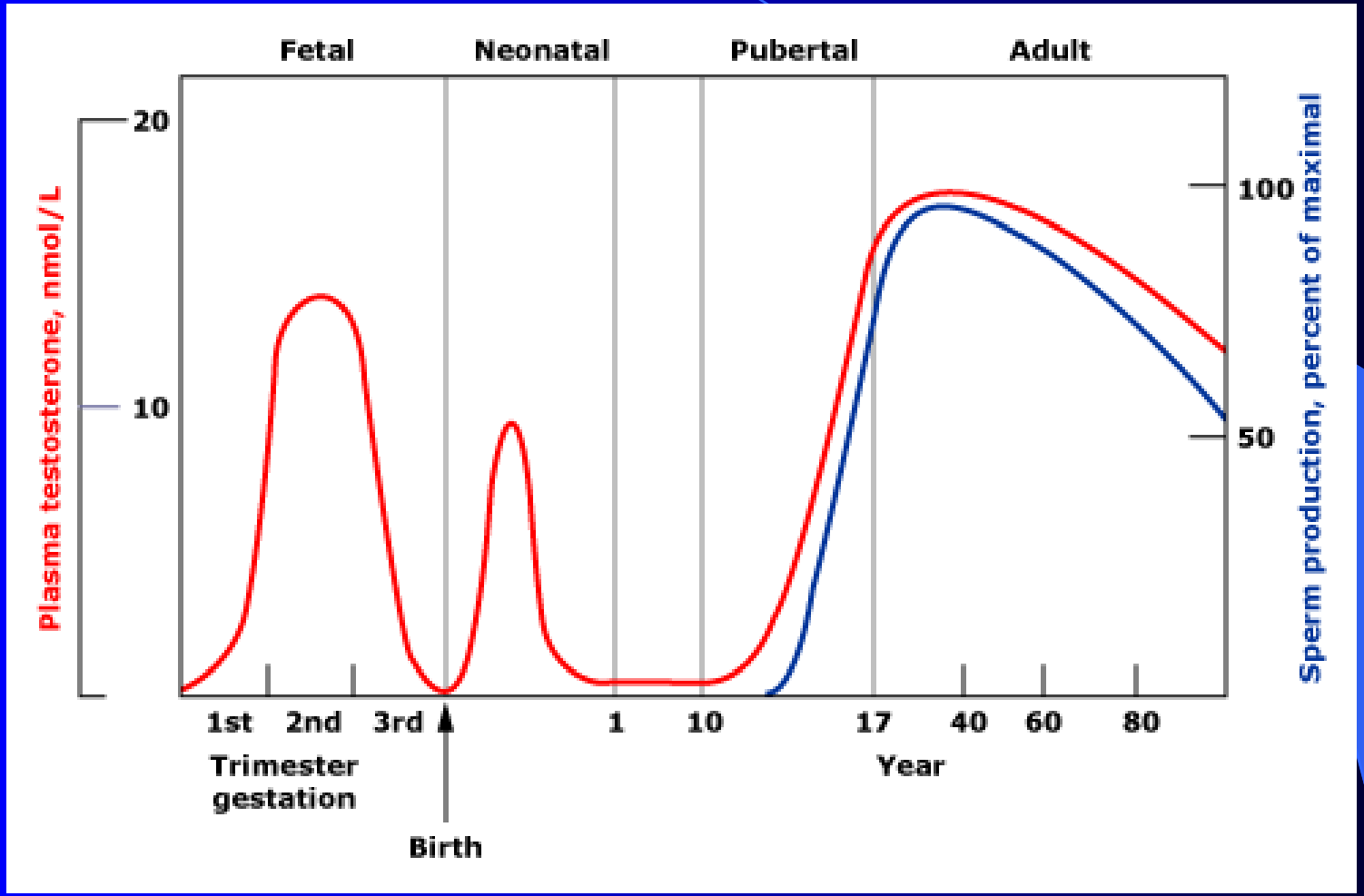
Exon 1 contains a variable number of (CAG)n encoding a polyglutamine stretch of variable length in the receptor protein.
The number of (CAG)n or length of polyglutamine residues is inversely associated with the transcriptional activity of androgen- dependent genes, hence androgen effects in target tissues



Zitzmann M.Front Horm Res. 2009, 37, 52

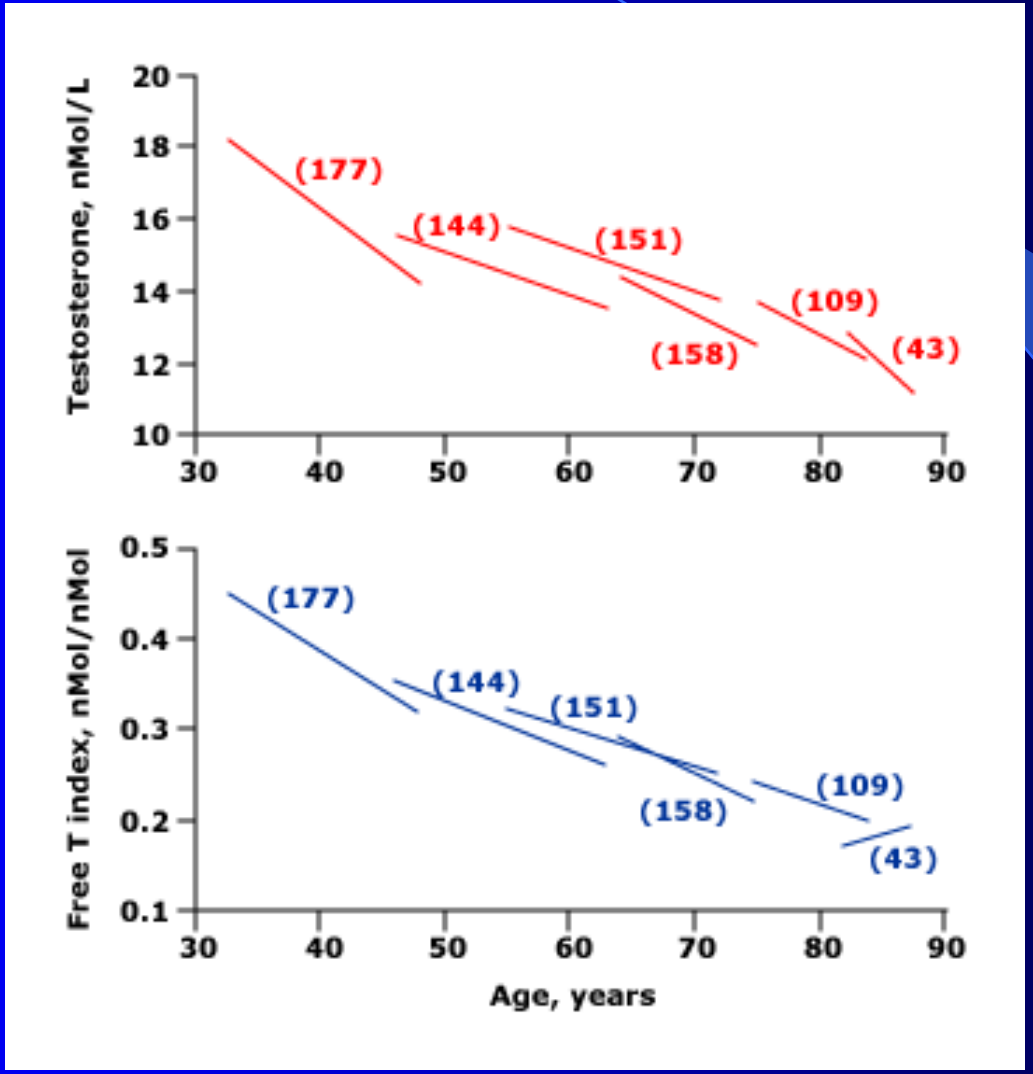
Ipogonadismo maschile nelle varie età della vita

PHASES OF MALE SEXUAL FUNCTION



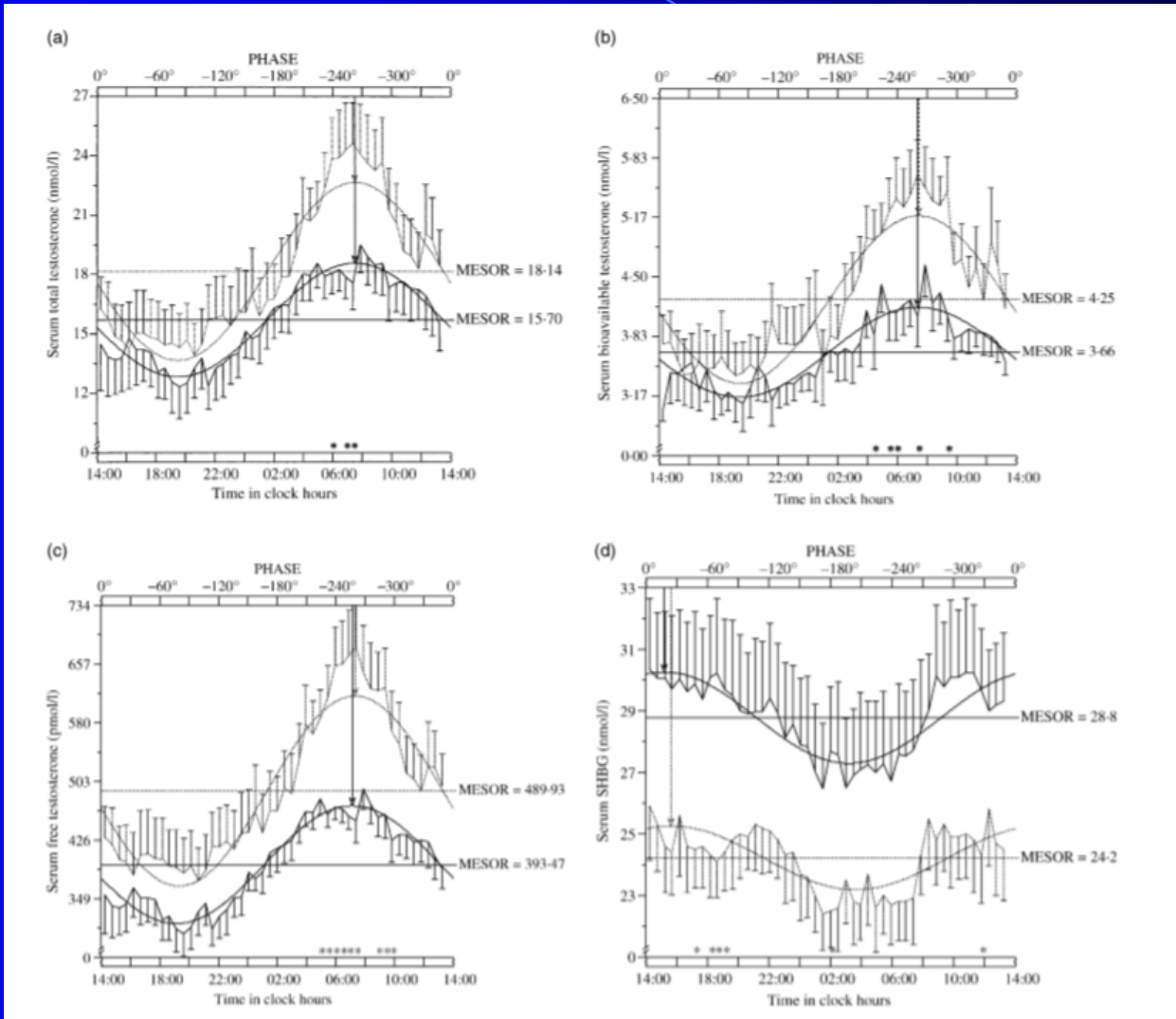
Ipogonadismo maschile nelle varie età della vita

Testosterone levels during life



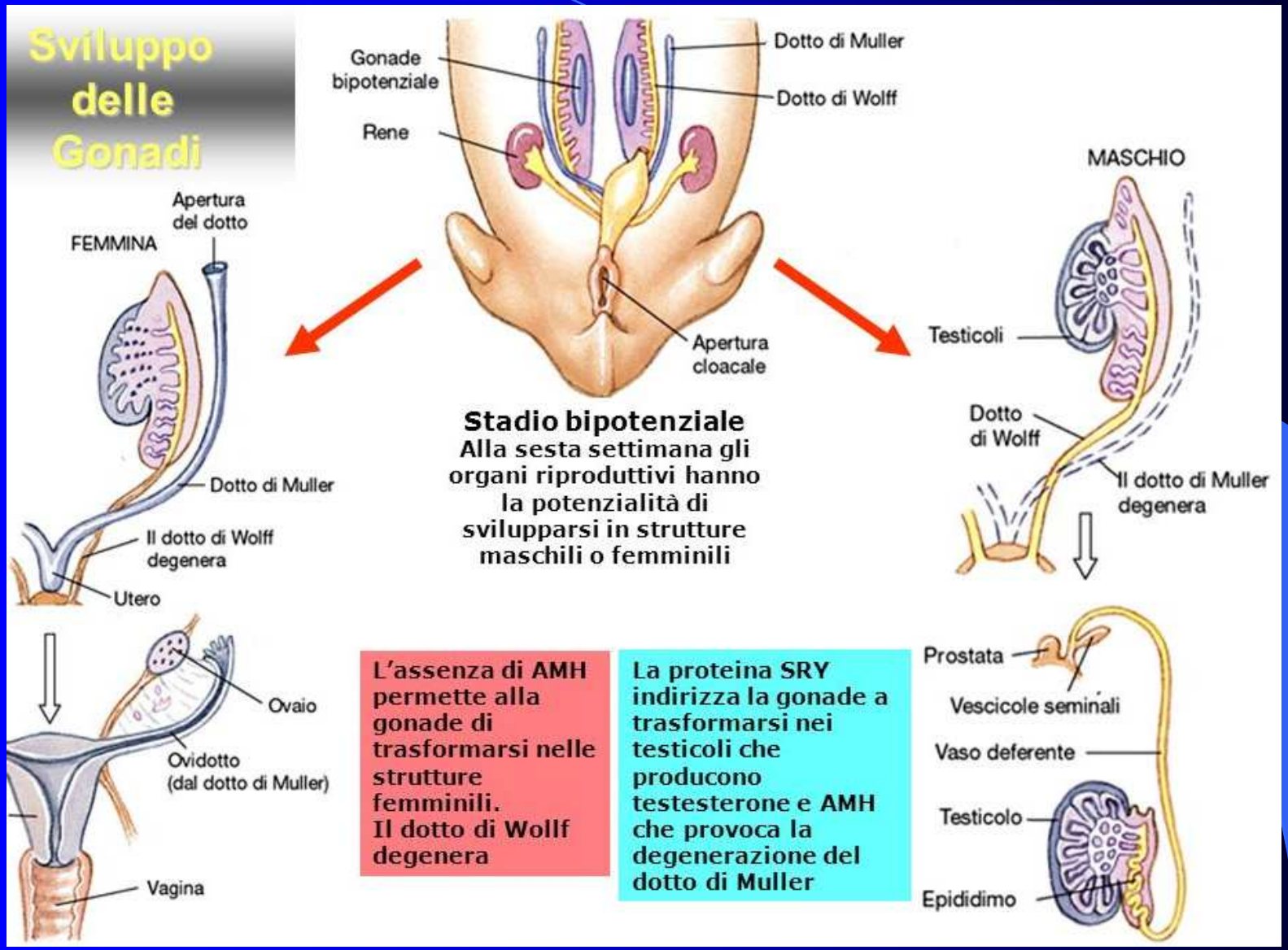
Ipogonadismo maschile nelle varie età della vita

24-hour pattern of plasma testosterone levels



Diver MJ et al. Clin Endocrinol.2003;58:710

Ipogonadismo maschile nelle varie età della vita



Ipogonadismo maschile nelle varie età della vita

5 alfa-reduattasi + NADPH (principalmente nei tessuti bersaglio)

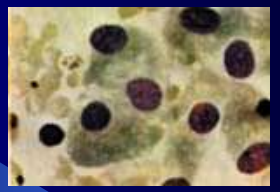
	Testosterone	Diidrotestosterone
In utero	Stimolazione Wolfiana genitali interni maschili Orientamento psicosessuale	Differenziazione genitali esterni
Infanzia		Continua crescita del pene
Pubertà	Sviluppo muscolo scheletrico Peli pubici e ascellari	Completo sviluppo della peluria sessuale secondaria Recessione dei capelli alle tempie
Età adulta	Spermatogenesi Libido	

EFE 2018

Ipogonadismo maschile nelle varie età della vita

TESTOSTERONE e OSSO ANDROGENI

AROMATASI



OSTEOBLASTI

OSTEOCLASTI

ESTROGENI

Aumentano:
- ✓ differenziazione
- ✓ proliferazione
- ✓ funzione

Riducono:
- ✓ formazione
- ✓ funzione

Aumentano apoptosi

Riducono il riassorbimento osseo

>> sistema OPG/ RANKL/RANK

<< citochine pro-riassorbimento (IL-1,IL-6; TNFa, PGE_2, M-CSF…)..

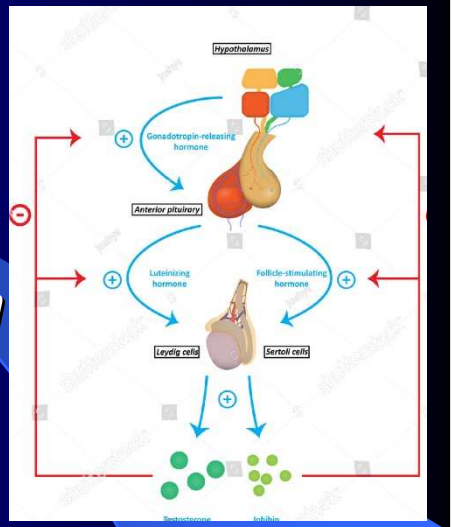
>> i livelli di TGF-β

EFE 2018

Ipogonadismo maschile nelle varie età della vita

Definition

HYPOGONADISM



in men is a clinical syndrome that results from failure of the testis to produce physiological levels of testosterone (androgen deficiency) and a normal number of spermatozoa due to disruption of one or more levels of the hypothalamic-pituitary-testicular axis

Ipogonadismo maschile nelle varie età della vita

Classificazione

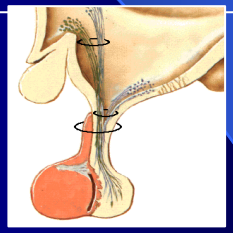
Ipogonadismo Primario
↓
Difetto di Funzione del Testicolo

Ridotta produzione di testosterone
Ridotta produzione di spermatozoi

↓

Aumentata produzione di gonadotropine ipofisarie [LH, FSH]

Ipogonadismo Secondario (centrale)
↓
Difetto di Funzione dell'Ipofisi o dell'Ipotalamo



Ridotta produzione di gonadotropine [LH, FSH]

↓

Ridotta produzione di testosterone
Ridotta produzione di spermatozoi

Ipogonadismo maschile nelle varie età della vita

Causes of primary hypogonadism in males

Congenital abnormalities
Klinefelter syndrome
Other chromosomal abnormalities
Mutation in the FSH and LH receptor genes
Cryptorchidism
Varicocele
Disorders of androgen synthesis
Myotonic dystrophy
Acquired diseases
Infections, especially mumps
Radiation
Alkylating agents
Suramin
Ketoconazole
Glucocorticoids
Environmental toxins
Trauma
Testicular torsion
Autoimmune damage
Chronic systemic illnesses
Hepatic cirrhosis
Chronic renal failure
AIDS
Idiopathic

FSH: follicle-stimulating hormone; LH: luteinizing hormone: AIDS: acquired immunodeficiency syndrome.

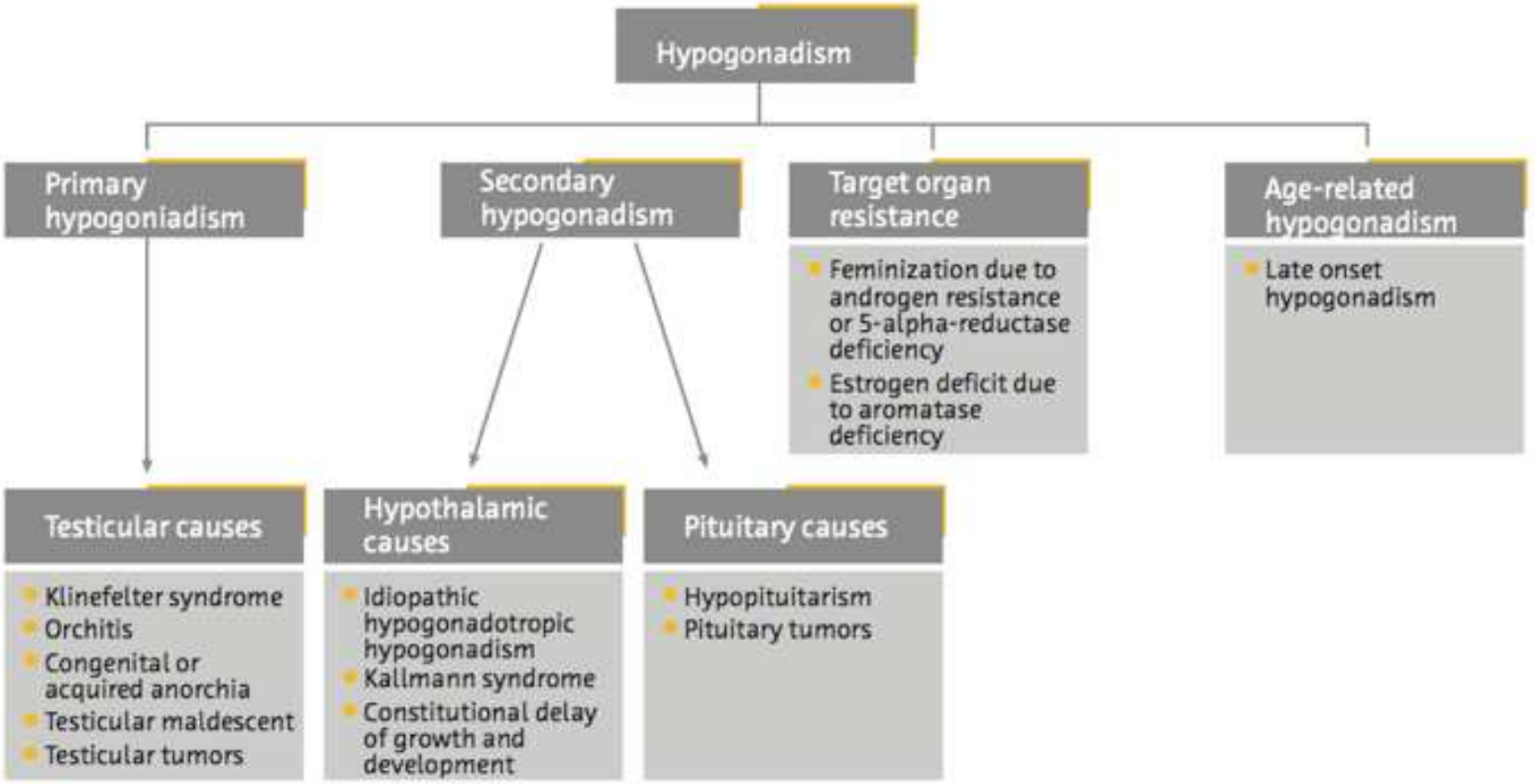
Causes of secondary hypogonadism in males

Congenital
Isolated gonadotropin deficiency
Kallmann syndrome
DAX1 mutation
GPR54 mutation
Leptin or leptin receptor mutation
Prader-Willi syndrome
Gonadotropin subunit mutation
Idiopathic
Deficiencies of multiple pituitary hormones
Pituicyte differentiation gene mutations
Acquired
Suppression of gonadotropins
Hyperprolactinemia
Gonadal steroid administration
Glucocorticoid treatment
Critical illness
Chronic systemic illness
Opiates
Diabetes mellitus
Idiopathic
GnRH analogs
Damage to gonadotroph cells
Benign tumors and cysts
Malignant tumors
Infiltrative diseases
Infections
Pituitary apoplexy
Trauma
Surgery in the sellar region
Radiation to the sellar region

GnRH: gonadotropin-releasing hormone.

Ipogonadismo maschile nelle varie età della vita

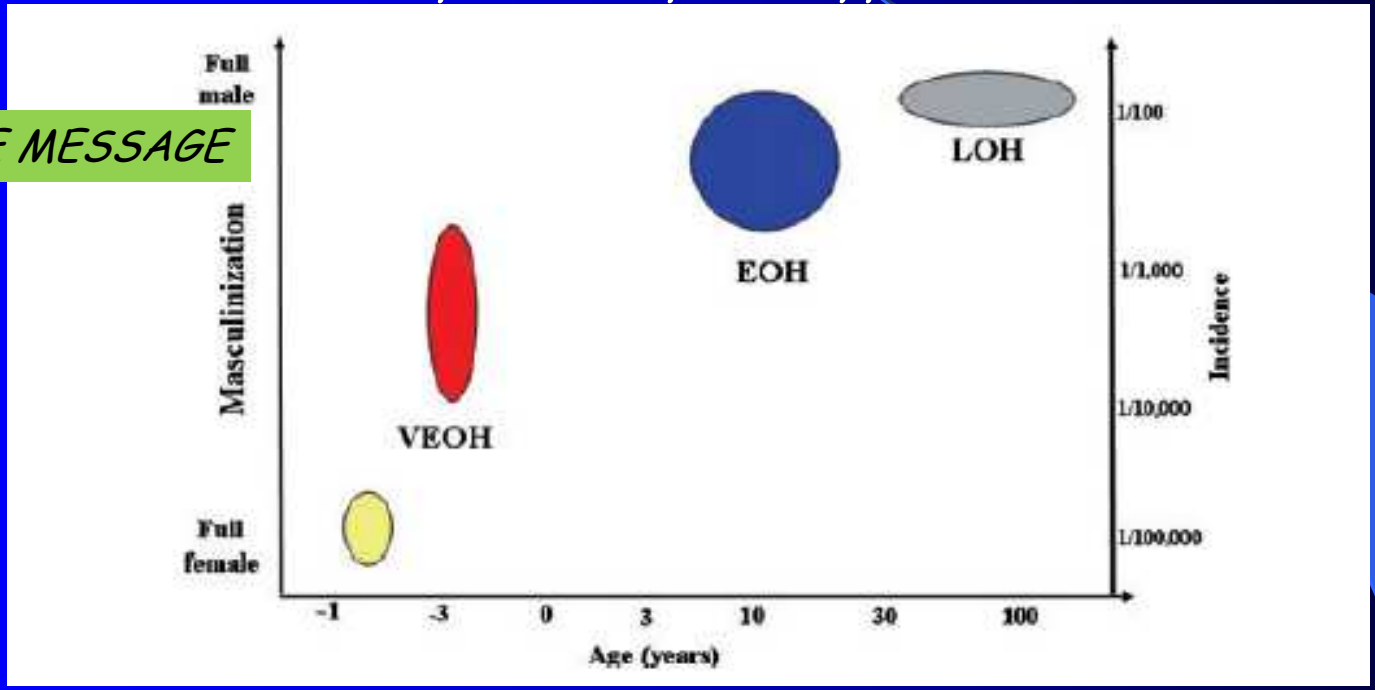
Classification of hypogonadism



Ipogonadismo maschile nelle varie età della vita

Characteristics of male hypogonadism/testosterone deficiency, reported according to the age of onset of the disease and the patient's phenotype

TAKE HOME MESSAGE



VEOH: very early onset hypogonadism/testosterone deficiency (red ellipsis), i.e., starting during fetal life for absence of testosterone formation or activity (examples are: Leydig cell hypoplasia type 2, complete androgen insensitivity or absence of 17beta-hydroxysteroid deshydrogenase, yellow ellipsis) or impaired secretion or activity of GnRH.
EOH: early onset hypogonadism/testosterone deficiency (i.e., peri-pubertal onset, as in Klinefelter's syndrome, blue ellipsis).
LOH: late onset hypogonadism/testosterone deficiency, i.e., in adulthood or aging (grey ellipsis).

International Society for Sexual Medicine J Sex Med 2010;7:1627-1656

Ipogonadismo maschile nelle varie età della vita

Quadro clinico

Insufficiente spermatogenesi → infertilità

Ridotta secrezione di testosterone

- *durante il I° trimestre della vita fetale = assente o incompleta virilizzazione del feto ♂, che può presentare genitali esterni femminili o ambigui*
- *durante il II° e III° trimestre della vita fetale = normale differenziazione sessuale del feto ♂, che si presenta però con micropene*
- *durante l'infanzia = sviluppo puberale deficitario*
- *dopo lo sviluppo puberale = calo della libido, della conta degli spermatozoi (<5.000.000/eiaculato) e dell'energia fisica in pochi giorni o settimane; calo dei peli androgeno-dipendenti, della massa muscolare, della densità minerale ossea in qualche anno; possibile ginecomastia*

Ipogonadismo maschile nelle varie età della vita

IPOGONADISMO
In FASE PREPUBERALE
ASPETTO EUNUCOIDE

- *Alta statura, prevalenza degli arti sul tronco*
- *Muscolatura flaccida*
- *Disposizione tessuto adiposo di tipo femminile (regione mammaria, bacino)*
- *Voce bianca*
- *Apparato pilifero scarsamente rappresentato nelle zone androgeno dipendenti*
- *Disposizione di tipo femminile della peluria nella regione pubica (triangolo con base verso l'alto)*

Ipogonadismo maschile nelle varie età della vita

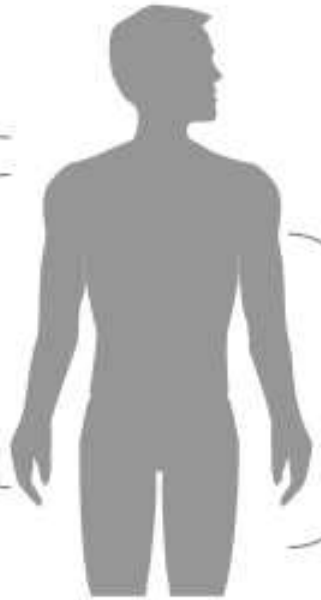
Clinical picture of testosterone deficiency[1]

Emotional

- Depression
- Reduced well-being
- Low self esteem
- Poor concentration/drive

General body effects

- Decreased muscle bulk/power
- Abdominal obesity
- Loss of libido
- Hot flushes/palpitations
- Decreased body hair
- Anaemia



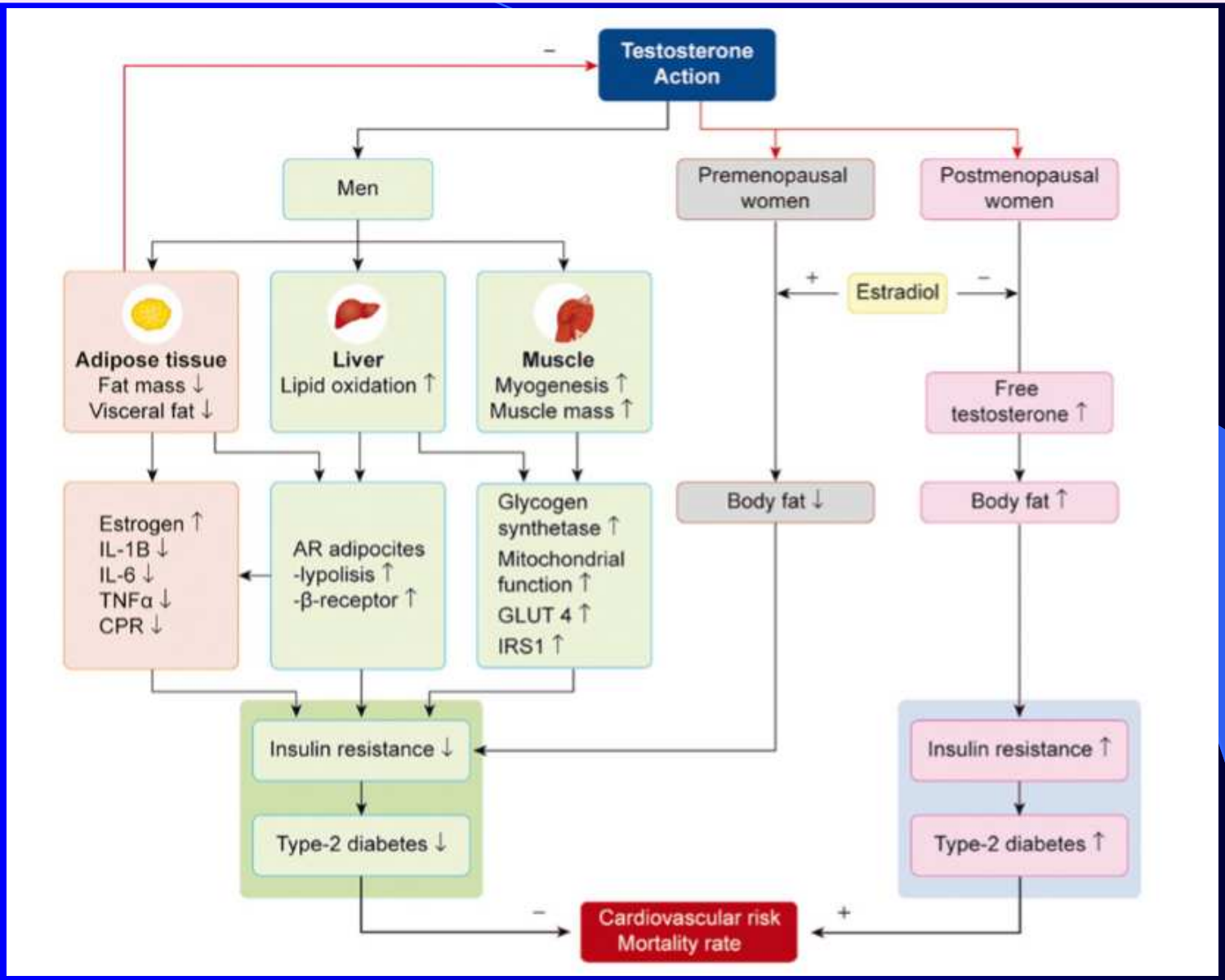
Complications

- Osteoporosis
- Raised lipids
- Insulin resistance
- Sarcopaenia

Reproductive system

- Subfertility
- Subnormal genital size
- Loss of pubic hair
- Erectile dysfunction
- Sexual dysfunction

Effects of testosterone on insulin resistance, type-2 diabetes and cardiovascular risk



Bianchi VE & Locatelli V Obesity reviews 2017

EFE 2018

Ipogonadismo maschile nelle varie età della vita

SINDROME di KLINEFELTER 47 XXY

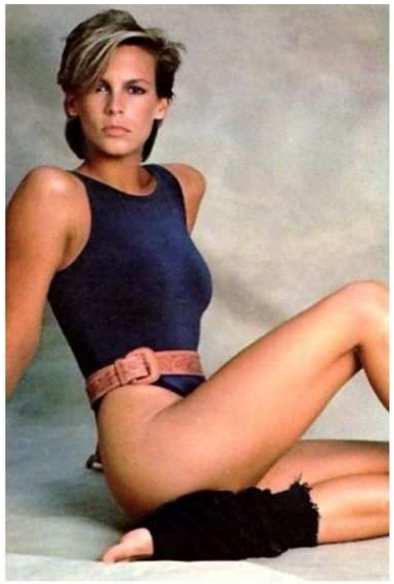
Un gruppo di disordini cromosomici in cui si ha la presenza di un cromosoma X in più rispetto al normale cariotipo maschile

E' la più comune causa di disordine dei cromosomi sessuali, di ipogonadismo e infertilità nel maschio

- *Alta statura (media 179 ±6.2 cm) per aumento del segmento inferiore*
- *Distanza anca-piedi ~5 cm > della distanza anca testa*
- *Apertura della braccia > dell'altezza*
- *Ginecomastia bilaterale 56-88 % (E_2/T)*
  - *insorge durante la pubertà*
  - *iperplasia del tessuto interduttale*
- *Occasionalmente segni di ipoandrogenizzazione*
  - ❑ *riduzione peli pubici 30-60 %*
  - ❑ *riduzione peli facciali 60-80 %*
- *1/3 dei casi obesità ginoide*
- *1/3 dei casi vene varicose*

Ipogonadismo maschile nelle varie età della vita

Androgen insensitivity syndrome



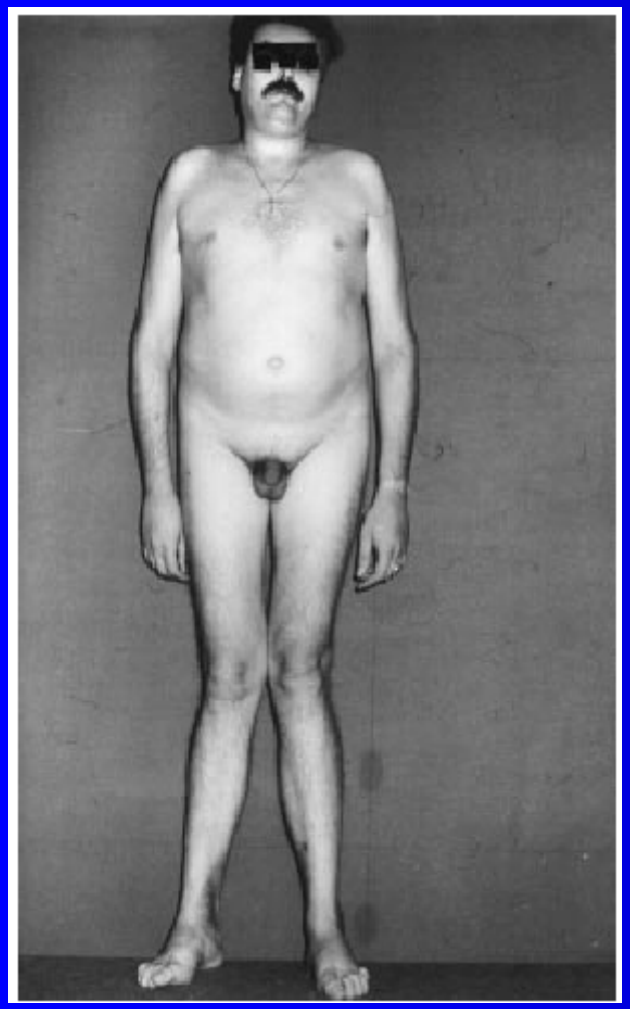
- XY chromosomes
- SRY gene produces testes
- Testes release testosterone, but the hormone has little or no effect
- Can be complete or incomplete

estimated incidence
2-5 per 100,000 live births

80%-99% of people have these symptoms
Absent axillary hair
Absent pubic hair
Aplasia of the uterus
Aplasia/Hypoplasia of the fallopian tube
Cryptorchidism

Ipogonadismo maschile nelle varie età della vita

Paziente di 38 anni con deficit di aromatasi



Skeletal features and hormonal pattern

Osteoporosis or severe osteopenia
Bone pain
Low BMD at both lumbar and femoral site
Failure in peak bone mass
Delayed epiphyseal closure
Delayed skeletal maturation and continuous linear growth
Eunuchoid skeleton
Progressive genu valgum
*Bilateral osteonecrosis of femoral heads**
Undetectable estradiol
Low, normal or high serum testosterone levels
Normal to high levels of gonadotropin

**Described only in one case*

Ipogonadismo maschile nelle varie età della vita

Deficit di aromatasi

Età cronologica 31 aa
Età ossea di 14.8 aa

Trattamento con testosterone enantato 250 mg IM ogni 10 gg per 6 mesi

Età ossea invariata



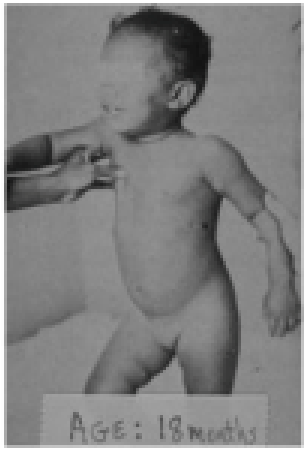

Età cronologica 38 aa
Età ossea di 14.8 aa

Trattamento con estradiolo trandermico 50 mg per 2 volte settimana per 6 mesi
25 mg per 2 volte settimana per 3 mesi

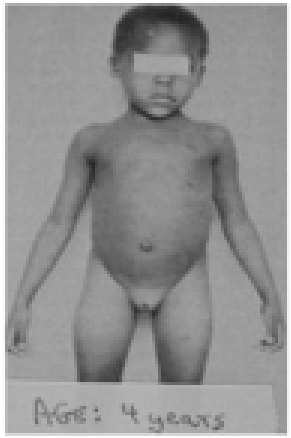
Saldatura epifisi falangee e metacaparli
Età ossea >16 aa

Ipogonadismo maschile nelle varie età della vita

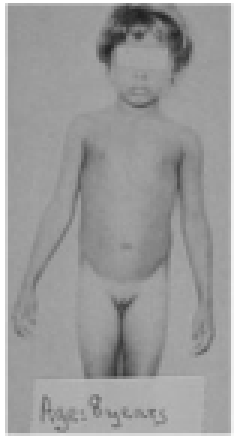
DEFICIT 5 alfa-reduttasi



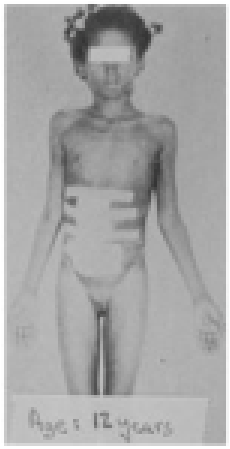
At 18 months, the appearance is female though undescended testes are present.



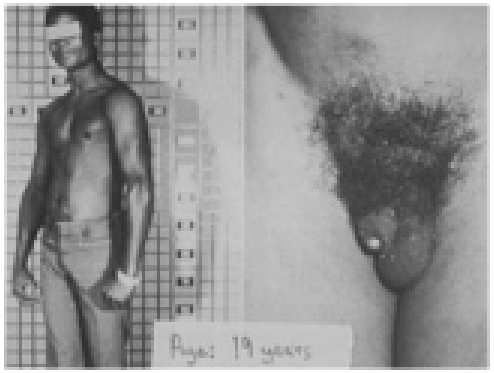
Lacking dihydrotestosterone (DHT) in utero, this boy's external genitalia develop as female. However, internally the gonadal tissue is that of normal male and his karyotype is 46 XY (normal male).



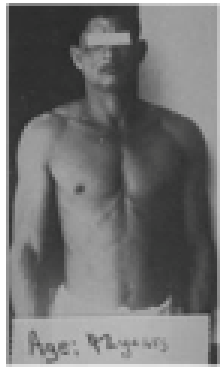
In utero, DHT is essential for the normal male development of the external genitalia. After complete maturation, DHT seems to have no important biological function.



Just before puberty, prior to the testosterone outpouring, the phenotype is still female.



With the testosterone surge at puberty, the phenotype changes to male: the voice deepens, the testes descend, the phallus grows, erection and ejaculation begin, and a male psychosexual orientation develops.



And for the rest of their lives, the guevedoces resemble the other Dominican men in all respects except:

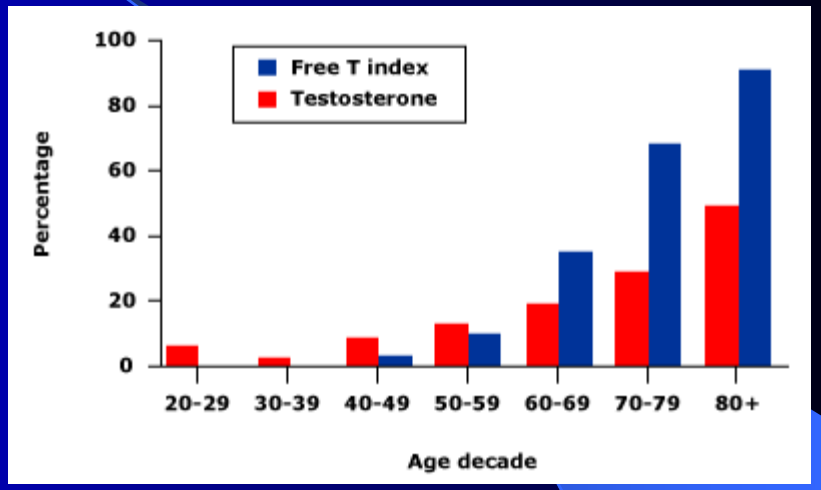
- Beard growth is scanty.
- There is no hairline recession.
- None has acne.
- The prostate remains small.

Ipogonadismo maschile nelle varie età della vita

Ipogonadismo ad insorgenza tardiva

"Late-onset Hypogonadism, LOH"

Percentuale di soggetti con bassi livelli di testosterone (<325 ng/dL (11.3 nmol/L) (colonna rossa) o basso rapporto T/SHBG (Free T index) (colonna blu)



Difetto di Funzione Ipotalamo-Ipofisaria e Testicolare

Difetto di testosterone

accompagnato da

- Declino delle funzioni sessuali
- Riduzione della massa e della forza muscolare
- Riduzione della densità ossea (osteoporosi)
- Aumento dell'adiposità
- Riduzione della pelosità corporea
- Declino neuro-psicologico
- Depressione
- Irritabilità, disturbi del sonno
- Astenia

EFE 2018

Ipogonadismo maschile nelle varie età della vita

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

TAKE HOME MESSAGE

Diagnosis and evaluation of patients with suspected androgen deficiency

We recommend making a diagnosis of androgen deficiency only in men with consistent symptoms and signs and unequivocally low serum testosterone levels (1⊕OOO)

We suggest that clinicians measure serum testosterone level in patients with clinical manifestations

We suggest that clinicians also consider measuring serum testosterone level when patients report the less specific symptoms and signs (2 1⊕OOO)

Symptoms and signs suggestive of androgen deficiency in men
A. More specific symptoms and signs
Incomplete or delayed sexual development, eunuchoidism
Reduced sexual desire (libido) and activity
Decreased spontaneous erections
Breast discomfort, gynecomastia
Loss of body (axillary and pubic) hair, reduced shaving
Very small (especially <5 ml) or shrinking testes
Inability to father children, low or zero sperm count
Height loss, low trauma fracture, low bone mineral density
Hot flushes, sweats
B. Other less specific symptoms and signs
Decreased energy, motivation, initiative, and self-confidence
Feeling sad or blue, depressed mood, dysthymia
Poor concentration and memory
Sleep disturbance, increased sleepiness
Mild anemia (normochromic, normocytic, in the female range)
Reduced muscle bulk and strength
Increased body fat, body mass index
Diminished physical or work performance

Bhasin S et al. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95:2536

Ipogonadismo maschile nelle varie età della vita

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

TAKE HOME MESSAGE

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

Bhasin S et al. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95:2536

Ipogonadismo maschile nelle varie età della vita

DIAGNOSI BIOCHIMICA

La diagnosi laboratoristica si basa sul riscontro in almeno 2 occasioni di bassi livelli di testosterone sierico misurato a digiuno tra le ore 8.00 e le ore 10.00 del mattino

CUT OFF DI TESTOSTERONE TOTALE PER LA DIAGNOSI DI IPOGONADISMO
> 3.5 ng/mL (>12 nmol/L)
2.3-3.5 ng/mL (8-12 nmol/L)
<2.3 ng/mL (<8 nmol/L)

T free < 65 pg/ml (225 pmol/L)

Ipogonadismo maschile nelle varie età della vita

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

TAKE HOME MESSAGE

We suggest the measurement of morning total testosterone level by a reliable assay as the initial diagnostic test (2 ⊕⊕OO)

We recommend confirmation of the diagnosis by repeating measurement of total testosterone (1 ⊕⊕OO)

Bhasin S et al. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95:2536

Ipogonadismo maschile nelle varie età della vita

Factors Impacting Testosterone Variability

TAKE HOME MESSAGE

Variable/Impact on Testosterone Measurements
Acute and Chronic Disease
• 10–30% decline with acute respiratory illness in young men[81]
• Chronic illness and increasing medication usage associated with more rapid age-related T decline[68]

Assay Techniques

- IA vs MS results in −14.1% to 19.2% variability and ±40% at T < 100 ng/dl[86, 87]
- At low T, IA varies by 2.7 to 14.3 fold[88]
- Specimen handling, preparation, and commutability, calibration methods, and matrix interference introduce variability
- MS is gold standard for TT, equilibrium dialysis for fT
- Variability between calculated fT methods is ~14% with empiric methods most concordant[107]
- Non-empiric fT calculations overestimate the true value[107]

• Peak concentration in AM
• Rapidly decreases after waking
• 4 PM vs 8 AM values 20–25% lower in 30–40 year old males and 10% lower in 70 year olds[46]
• SHBG, fT, and bioavailable T also vary diurnally
Ethnicity
• Likely minimal to no clinically-relevant impact
Genetics
• Accounts for 42–65% of T variability[47, 55–57]
Geography

Trost LW & Mulhall JP J Sex Med. 2016 ; 13: 1029

Ipogonadismo maschile nelle varie età della vita

QUANDO RICORRERE AL TESTOSTERONE LIBERO?

TAKE HOME MESSAGE

- *Per valori di testosterone totale "borderline"*
- *Se sospettiamo alterazioni della SHBG*

Aumento	Riduzione
Ipertiroidismo	Trattamento con, glucocorticoidi, GH
	Acromegalia
Cirrosi epatica	Ipotiroidismo
Trattamento con estrogeni	
Tamoxifene	S. di Cushing
Uso di farmaci antiepilettici	
	Iperinsulinemia
Epatiti	Sindrome nefrosica
Invecchiamento	Obesità

- *La misurazione diretta dei livelli di T libero non è indicata con i metodi di dosaggio comunemente in uso e non deve essere richiesta*
- *La stima dei livelli sierici di T libero può essere eseguita mediante l'uso di un algoritmo che tiene conto della concentrazione di TT, albumina e SHBG, disponibile online (http://www.issam.ch/freetesto.htm)*

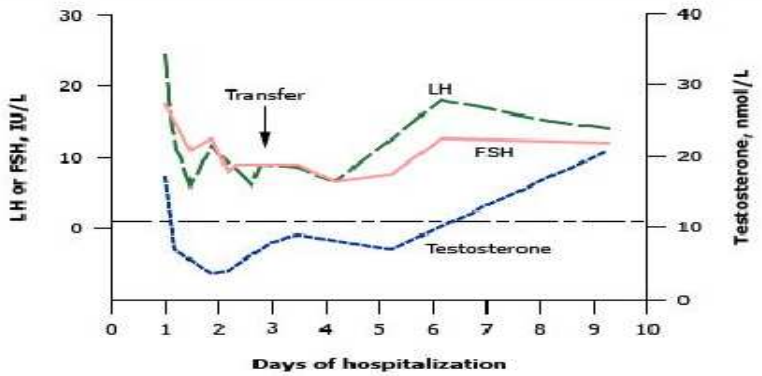
Ipogonadismo maschile nelle varie età della vita

Quando non dosare il testosterone?

TAKE HOME MESSAGE

We suggest that an evaluation of androgen deficiency should not be made during an acute or subacute illness. (2, ⊕⊕OO)

Serum testosterone and gonadotropin concentrations fall in acute MI

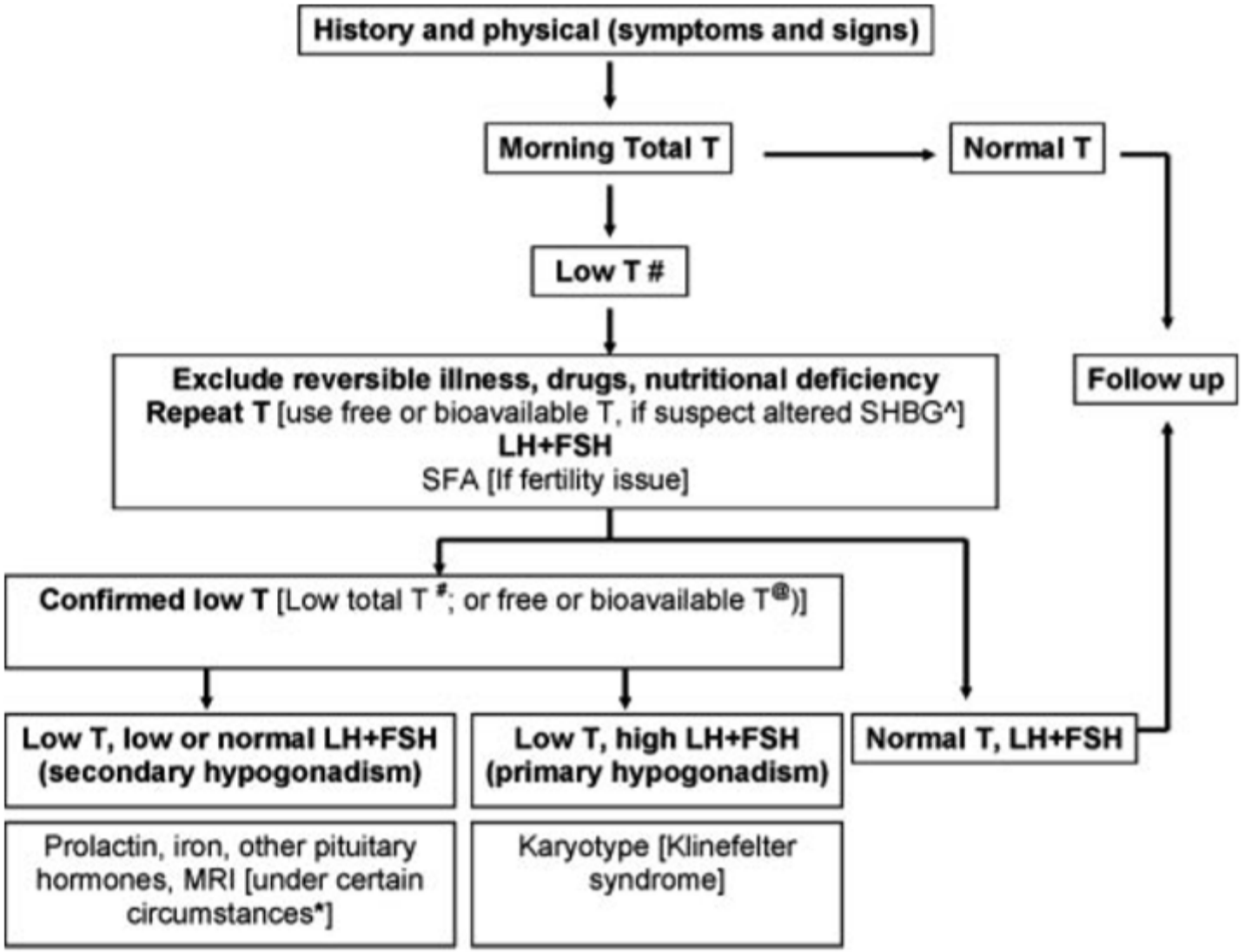


Changes in the serum concentrations of testosterone (dotted line), LH (dashed line), and FSH (solid line) throughout hospitalization in a representative 43-year-old man with an acute MI. All three hormones decreased acutely and then returned to baseline levels during recovery. The dotted horizontal line indicates the lower limit of the normal range for testosterone. The day of transfer from the intensive care unit to the general medical unit is noted. To convert serum testosterone values to ng/dL, divide by 0.0347.

Le linee guida raccomandano di non dosare il testosterone in corso di patologie acute o subacute, dal momento che potrebbe esserci una transitoria riduzione dei suoi livelli sierici, causata da un ipogonadismo secondario funzionale

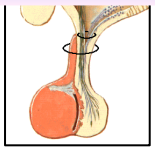
Bhasin S et al. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95:2536

An approach for the diagnostic evaluation of adult men suspected of having androgen deficiency



Bhasin S et al. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95:2536

Ipogonadismo maschile nelle varie età della vita



Terapia dell'ipogonadismo maschile

Ipogonadismo secondario

⇓ LH / FSH
⇓ Testosterone
⇓ Produzione di sperma

Ipogonadismo primario

⇓ Testosterone
⇓ Produzione di sperma
⇑ LH / FSH

Difetto di androgeni

Testosterone

Fertilità desiderata

- Gonadotropina corionica (hCG)
  - attività biologica di LH –
- FSH ricombinante o Gonadotropina menopausale (hMG)
- GnRH (somministrazione pulsatile) forme ipotalamiche
- Tecniche di riproduzione assistita

Fertilità desiderata

- In alcuni casi tecniche di riproduzione assistita
- Donazione di sperma
- Adozione

Ipogonadismo maschile nelle varie età della vita

TERAPIA CON TESTOSTERONE

Formulazioni di testosterone disponibili in commercio in Italia. (T: testosterone)

Formulazione	Via di somministrazione	Posologia	Vantaggi	Svantaggi
T undecanoato 40 mg *capsule*	Orale	1-4 capsule/die; massimo 1 capsula ogni 6 ore	Somministrazione orale	Somministrazioni frequenti
T enantato 250 mg *fiale*	Intramuscolare	1 fiala/2-4 settimane	Costo contenuto. Somministrazioni non giornaliere	Testosteronemia incostante nell'intervallo tra le somministrazioni
T propionato 100 mg *fiale*	Intramuscolare	1-½ fiala/3 giorni	Costo contenuto	Somministrazioni frequenti
T undecanoato 1000 mg *fiale*	Intramuscolare	1 fiala/10-14 settimane	Somministrazione trimestrale	Volume di iniezione elevato (4 ml); lunga persistenza di eventuali effetti collaterali
T gel 50 mg *bustine o tubetti*	Transdermica	1-2 bustine o tubetti/die	Comodità di impiego	Possibilità di trasferire il T per contatto ad altre persone. Costo elevato
T gel 10 mg *tubi multidose*	Transdermica	1-8 pressioni/die	Comodità di impiego Possibilità di personalizzare la posologia	Possibilità di trasferire il T per contatto ad altre persone. Costo elevato
T *cerotto* 15–22.5–30 mg	Transdermica	2 cerotti/die o ogni 48 ore	Comodità di impiego	Possibile irritazione della cute

Ipogonadismo maschile nelle varie età della vita

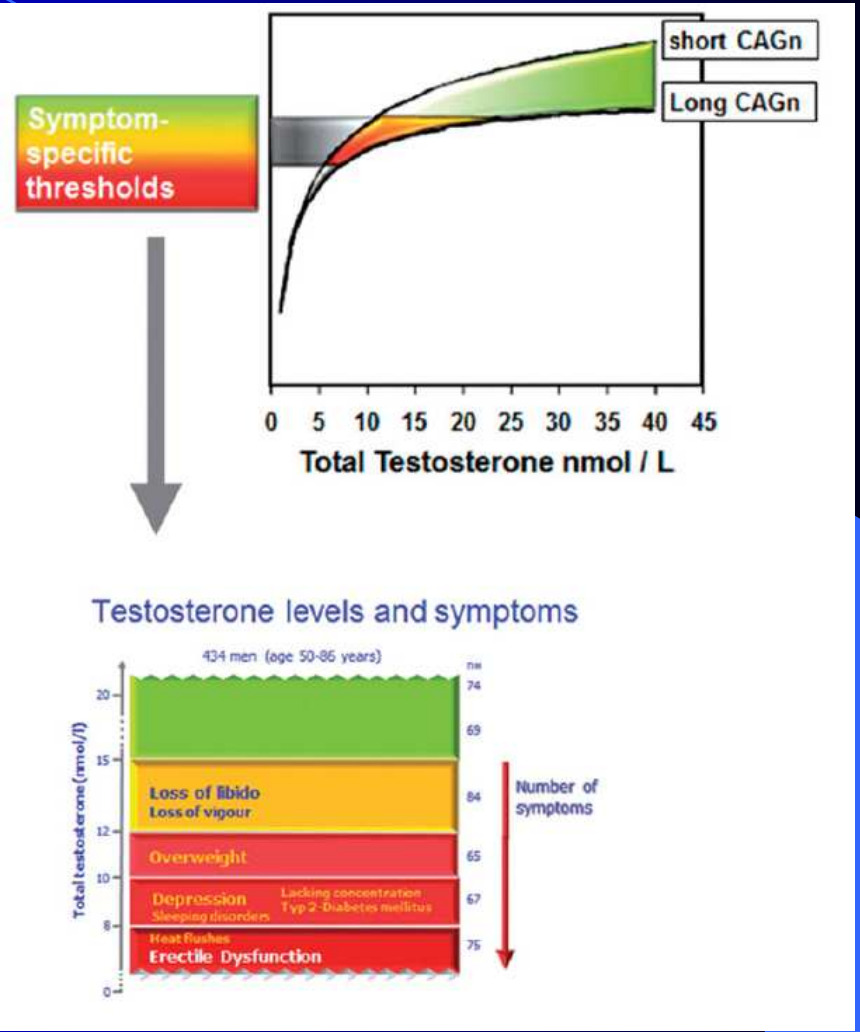
TAKE HOME MESSAGE

TERAPIA CON TESTOSTERONE

L'efficacia della terapia sostitutiva può dipendere dalle caratteristiche del recettore degli androgeni

L'effetto del testosterone su massa ossea e muscolare, fertilità e metabolismo glico-lipidico (adiposità ed obesità) è modulato *in vivo* in senso inversamente proporzionale dal polimorfismo delle triplette CAG

Una terapia sostitutiva con testosterone dovrebbe tener conto delle caratteristiche biologiche dell'AR



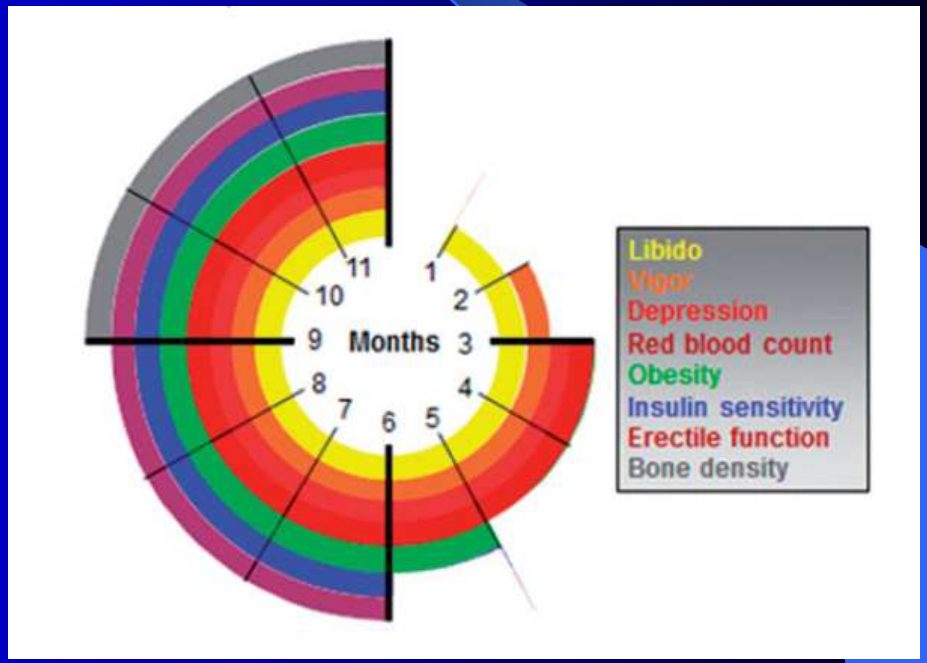
Lunenfeld B et al Aging Male, 2015 Early Online: 1–11

Ipogonadismo maschile nelle varie età della vita

TAKE HOME MESSAGE

- ↑ funzione sessuale
- ↑ umore
- ↑ forza muscolare ed energia
- ↑ eritropoiesi
- ↑ sensibilità insulinica
- ↑ controllo glicemico
- ↑ profilo lipidico
- ↓ massa grassa
- ↑ massa magra
- ↓ circonferenza vita
- ↑ funzione CV
- ↑ BMD
- ↑ **QoL**

Effects of testosterone substitution therapy



Lunenfeld B et al Aging Male, 2015 Early Online: 1–11

Ipogonadismo maschile nelle varie età della vita

Conditions in which testosterone administration is associated with a high risk of adverse outcome and for which we recommend against using testosterone

Very high risk of serious adverse outcomes
- Metastatic prostate cancer
- Breast cancer

Moderate to high risk of adverse outcomes
- Unevaluated prostate nodule or induration
- PSA >4 ng/ml (>3 ng/ml in individuals at high risk for prostate cancer, such as African-Americans or men with first-degree relatives who have prostate cancer)
- Hematocrit >50%
- Severe lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hypertrophy as indicated by AUA/IPSS >19
- Uncontrolled or poorly controlled congestive heart failure

Bhasin S et al. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95:2536

Ipogonadismo maschile nelle varie età della vita

Potential adverse effects of testosterone replacement

- Adverse events for which there is evidence of association with testosterone administration
  - Erythrocytosis
  - Acne and oily skin
  - Detection of subclinical prostate cancer
  - Growth of metastatic prostate cancer
  - Reduced sperm production and fertility
- Uncommon adverse events for which there is weak evidence of association with testosterone administration
  - Gynecomastia
  - Male pattern balding (familial)
  - Growth of breast cancer
  - Induction or worsening of obstructive sleep apnea
- Formulation-specific adverse effects
  - Intramuscular injections of testosterone enanthate, cypionate, or undecanoate
    - Fluctuation in mood or libido
    - Pain at injection site
    - Excessive erythrocytosis (especially in older patients)
    - Coughing episodes immediately after the im injection[a]
  - Transdermal patches
    - Frequent skin reactions at application site
  - Transdermal gel
    - Potential risk for testosterone transfer to partner or another person who is in close contact (need to remind patient to cover application sites with clothing and to wash skin and hands with soap before having skin-to-skin contact with another person)
    - Skin irritation
  - Buccal testosterone tablets
    - Alterations in taste
    - Irritation of gums
  - Pellet implants
    - Infection, expulsion of pellet
  - Oral tablets
    - Effects on liver and cholesterol (methyltestosterone)[b]

Ipogonadismo maschile nelle varie età della vita

TERAPIA CON GONADOTROPINE

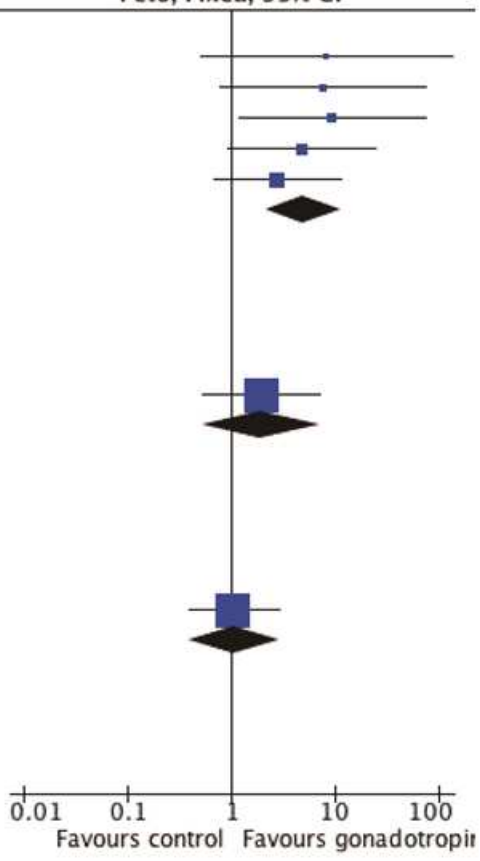
	ATTIVITA'-INDICAZIONI	PRINCIPIO ATTIVO
FSH	Trattamento dell'ipogonadismo ipogonadotropo	Follitropina alfa Follitropina beta CLASSE A, NOTA 74 ESTRATTIVO: Urofollitropina CLASSE A, NOTA 74
LH	Ipogonadismo ipogonadotropo Spermatogenesi nell'ipogonadismo ipogonadotropo Ritardo puberale associato a deficit della funzione gonadotropica dell'ipofisi Criptorchidismo non dovuto ad ostruzione anatomica	ESTRATTIVO: Gonadotropina Corionica CLASSE A/C

Ipogonadismo maschile nelle varie età della vita

Gonadotrophins treatment of idiopathic male subfertility

Forest plot of comparison: 1 Gonadotrophins versus placebo/no treatment for the treatment of idiopathic male subfertility, outcome: 1.2 Pregnancy rate per couple randomly assigned.

Study or Subgroup	Gonadotrophins Events	Total	Control Events	Total	Weight	Peto Odds Ratio Peto, Fixed, 95% CI
1.2.1 Spontaneous pregnancy rate per couple						
Knuth 1987	2	19	0	20	8.9%	8.23 [0.50, 136.74]
Kamischke 1998	3	34	0	33	13.4%	7.63 [0.77, 76.00]
Paradisi 2006	4	15	0	15	16.5%	9.31 [1.17, 73.75]
Matorras 1997	5	68	1	80	26.5%	4.75 [0.93, 24.34]
Foresta 2005	6	65	2	63	34.7%	2.79 [0.67, 11.61]
Subtotal (95% CI)		**201**		**211**	**100.0%**	**4.94 [2.13, 11.44]**
Total events	20		3			
Heterogeneity: $Chi^2 = 1.24$, df = 4 (P = 0.87); $I^2 = 0\%$						
Test for overall effect: Z = 3.72 (P = 0.0002)						
1.2.2 Pregnancy rate per couple after ICSI						
Baccetti 2004	8	24	4	20	100.0%	1.93 [0.52, 7.20]
Subtotal (95% CI)		**24**		**20**	**100.0%**	**1.93 [0.52, 7.20]**
Total events	8		4			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 0.98 (P = 0.33)						
1.2.3 Pregnancy rate per couple after IUI						
Matorras 1997	8	68	9	80	100.0%	1.05 [0.38, 2.89]
Subtotal (95% CI)		**68**		**80**	**100.0%**	**1.05 [0.38, 2.89]**
Total events	8		9			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 0.10 (P = 0.92)						



Test for subgroup differences: $Chi^2 = 5.49$, df = 2 (P = 0.06), $I^2 = 63.5\%$

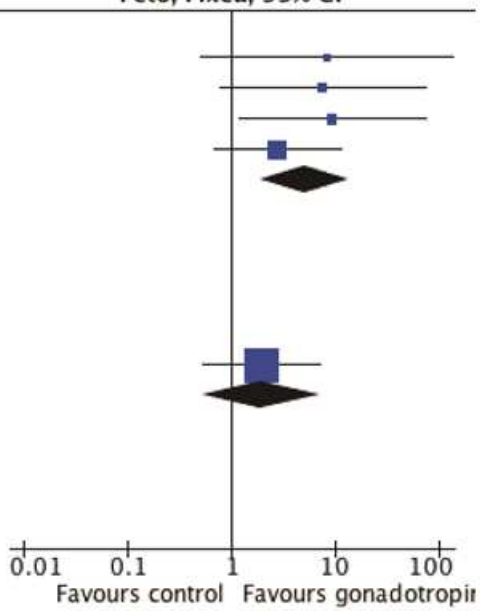
Ipogonadismo maschile nelle varie età della vita

Gonadotrophins treatment of idiopathic male subfertility

Forest plot of comparison: 1 Gonadotrophins versus placebo/no treatment for the treatment of idiopathic male subfertility, outcome: 1.3 Subgroup analysis: pregnancy rate per couple randomly assigned with no female factor.

Study or Subgroup	Gonadotrophins Events	Total	Control Events	Total	Weight	Peto Odds Ratio Peto, Fixed, 95% CI
1.3.1 Spontaneous pregnancy rate per couple with no female factor						
Knuth 1987	2	19	0	20	12.2%	8.23 [0.50, 136.74]
Kamischke 1998	3	34	0	33	18.2%	7.63 [0.77, 76.00]
Paradisi 2006	4	15	0	15	22.4%	9.31 [1.17, 73.75]
Foresta 2005	6	65	2	63	47.2%	2.79 [0.67, 11.61]
Subtotal (95% CI)		**133**		**131**	**100.0%**	**5.00 [1.88, 13.34]**
Total events	15		2			
Heterogeneity: $Chi^2 = 1.24$, df = 3 (P = 0.74); $I^2 = 0\%$						
Test for overall effect: Z = 3.22 (P = 0.001)						
1.3.2 Pregnancy rate per couple after ICSI with no female factor						
Baccetti 2004	8	24	4	20	100.0%	1.93 [0.52, 7.20]
Subtotal (95% CI)		**24**		**20**	**100.0%**	**1.93 [0.52, 7.20]**
Total events	8		4			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 0.98 (P = 0.33)						

Test for subgroup differences: $Chi^2 = 1.30$, df = 1 (P = 0.26), $I^2 = 22.8\%$



Grazie per l'attenzione

Zatelli Maria Chiara

Bondanelli Marta
Franceschetti Paola
Lupo Sabrina
Rossi Martina
Rossi Roberta

Bruni Stefania

Dall'Ara Elena
Damiani Luca
D'Ercole Francesca
Dinatolo Elisa
Gagliardi Irene
Mella Alessandro
Mungari Roberta
Pontrelli Margherita
Tarquini Mario

Sezione di Endocrinologia e Medicina Interna
Dipartimento di Scienze Mediche
Università degli Studi di Ferrara
Maria Rosaria Ambrosio mbrmrs@unife.it

EFE 2018