

Napoli, 16-17 marzo 2018

# L'endocrinologo e il paziente con insufficienza renale



Conduttore e  
Coordinatore:

*Davide Brancato*

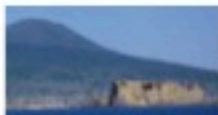
Moderatori:

*Lino Furlani, Anna Pia*

- **Real practice** *Davide Brancato*
- **Interpretazione delle indagini ormonali** *Marco Caputo*
- **La funzione gonadica** *Vito Angelo Giagulli*
- **La gestione delle tireopatie** *Vincenzo Novizio*

Take Home Messages:

*Lino Furlani*



Napoli, 16-17 marzo 2018

# L'endocrinologo e il paziente con insufficienza renale



## Introduzione

**Anna Pia**

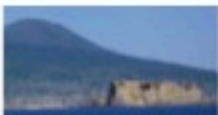
SS Endocrinologia

SCDU Medicina Interna I

Direttore Prof. Massimo Terzolo

AOU San Luigi Gonzaga, Orbassano (TO)



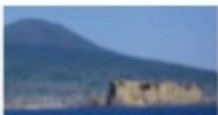


Napoli, 16-17 marzo 2018

## Conflitti di interesse



Ai sensi dell'art. 3.3 sul conflitto di interessi, pag 17 del Regolamento Applicativo Stato-Regioni del 5/11/2009, io sottoscritto Dott.ssa Anna Pia dichiaro che negli ultimi 2 anni non ho avuto rapporti diretti di finanziamento con portatori di interessi commerciali in campo sanitario.



Napoli, 16-17 marzo 2018

# Introduzione



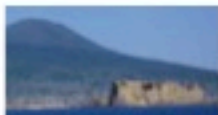
❑ Alterazioni della funzione tiroidea e della funzione gonadica sono molto frequenti nella pratica clinica

❑ Spesso associate ad insufficienza renale:



- Come interpretare i dati di laboratorio ?
- Ipogonadismo e IRC: quando trattare ? Come ?
- Ipotiroidismo subclinico e IRC: quando trattare ?





Napoli, 16-17 marzo 2018

# L'endocrinologo e il paziente con insufficienza renale



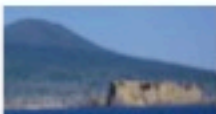
## Real practice

**Davide Brancato**

UOC Medicina Interna PO "Civico" di Partinico  
CRR per la Diabetologia e l' Impianto dei  
Microinfusori

Direttore: Vincenzo Provenzano  
Ospedale Civico di Partinico (PA)





Napoli, 16-17 marzo 2018

## Conflitti di interesse



Ai sensi dell'art. 3.3 sul conflitto di interessi, pag 17 del Regolamento Applicativo Stato-Regioni del 5/11/2009, io sottoscritto Dott. Davide Brancato, dichiaro che negli ultimi 2 anni non ho avuto rapporti diretti di finanziamento con portatori di interessi commerciali in campo sanitario.



Napoli, 16-17 marzo 2018

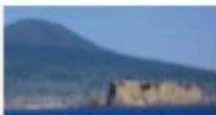
# Real Practice



## Uomo di 48 anni

Viene alla nostra osservazione per una visita diabetologica trimestrale di controllo

- Familiarità per tiroidite cronica autoimmune (sorella)
- Coniugato dall'età di 30 anni, una figlia in buona salute
- Vita sedentaria
- Ex-fumatore (circa 20 sigarette/die dall'età di 18 anni fino all'età di 42 anni)



Napoli, 16-17 marzo 2018

# Real Practice



- All'età di 30 anni → esordio clinico del **DMT1** (in chetosi) → terapia insulinica MDI in regime basal-bolus
- Scarsa compliance alla dieta, all'automonitoraggio glicemico ed alla terapia → quasi costantemente scompensato, con elevata variabilità glicemica
- All'età di 46 anni → inizia ad essere seguito presso il ns. Centro, e presenta già:
  - **retinopatia diabetica laser-trattata**
  - **nefropatia diabetica con IRC stadio IIIB**
  - **neuropatia diabetica distale simmetrica**
- Da circa 18 mesi → utilizza un sistema Predictive Low Glucose System (PLGS), migliorata la compliance → migliorato il compenso glicometabolico





Napoli, 16-17 marzo 2018

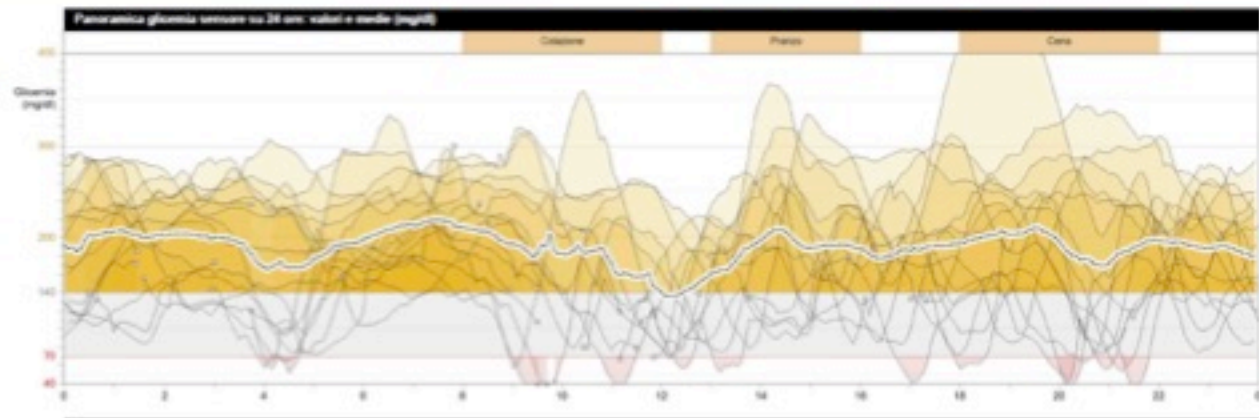
# Panoramica glicemia al CGM prima e dopo Sistema predittivo delle ipoglicemie (PLGS)



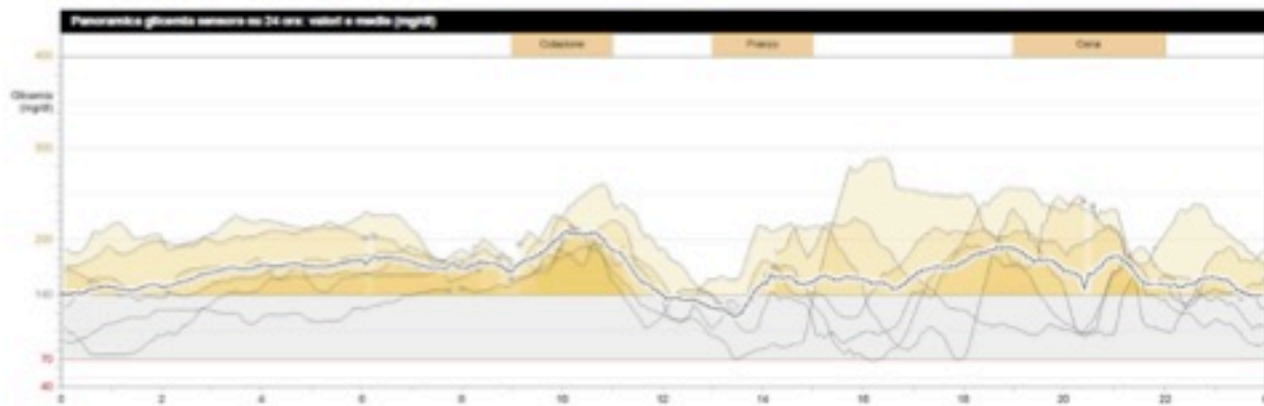
ITALIAN CHAPTER

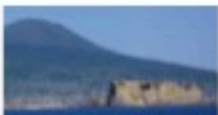


Prima



Dopo





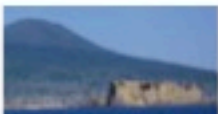
Napoli, 16-17 marzo 2018

# Real Practice



Inoltre:

- Dall'età di 41 anni → **ipertensione arteriosa**
- Dall'età di 42 anni → positività per AbTPO + quadro ecografico tiroideo come da **tiroidite cronica autoimmune**, ma TSH sempre < 5 microUI/mL, eccetto sei mesi prima, quando era pari 7.7 microUI/ml



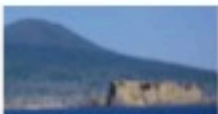
Napoli, 16-17 marzo 2018

# Real Practice



Pratica **terapia** con:

- Microinfusore con sistema PLGS (TDD insulinica di circa 42 UI, di cui 20 UI di basale)
- Ramipril 5 mg la mattina
- Furosemide 25 mg la mattina
- Amlodipina 10 mg la sera
- Atorvastatina 20 mg la sera
- Calcio carbonato 1000 mg dopo pranzo
- Colecalciferolo 50000 UI una volta al mese



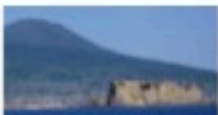
Napoli, 16-17 marzo 2018

# Real Practice



## Riferisce:

- astenia
- depressione del tono dell' umore
- calo della libido
- riduzione delle erezioni spontanee mattutine
- riduzione della capacità di raggiungere e mantenere l'erezione
- “confessa” che questi problemi sono insorti da qualche anno e che ora sono peggiorati



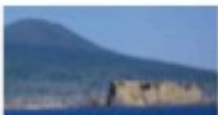
Napoli, 16-17 marzo 2018

# Real Practice



## Obiettività:

- P = kg 72; H = 173 cm; BMI =  $24.1 \text{ kg/m}^2$ ; CO = 98 cm
- PA = 124/72 mmHg
- NDR alla palpazione del collo
- Testicoli in sede scrotale, circa 10 mL secondo Prader, consistenza lievemente ridotta, non ginecomastia
- Ipercheratosi alla pianta del piede, ipotrofia mm. interossei, accenno a piede cavo



Napoli, 16-17 marzo 2018

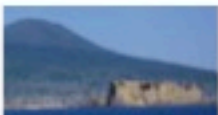
# Real Practice



## Esibisce:

Parametro	Valore	Range/Target
HbA1c	7.3	< 5.7%
CGM ipo < 70 mg/dL	0	0
CGM AUC > 140 mg/dL	32.5	0 %
CGM AUC < 70 mg/dL	0.0	0 %
LDL	66	< 70 mg/dL
Hb	11.7	14.0-16.0 g/dL
Creatininemia	3.2	< 0.90 mg/dL
eGFR (CKD-EPI)	22	> 60 mL/min
Albuminuria spot	311	< 30 mcg/mg/cr
Azotemia	139	< 60 mg/dL

Parametro	Valore	Range/Target
Natriemia	140	135-145 mEq/L
Kaliemia	4.7	3.5-5.0 mEq/L
Cloremia	101	98-107 mEq/L
Calcio ionizzato	1.14	1.12-1.32 mmol/L
Fosforemia	4.2	2.6-4.5 mg/dL
PTH	101	15-65 pg/mL
pH	7.36	7.35-7.45
pCO2	42	35-45 mmHg
HCO3-	22	21-28 mmol/L
TSH	8.7	0.4-4.0 mUI/L



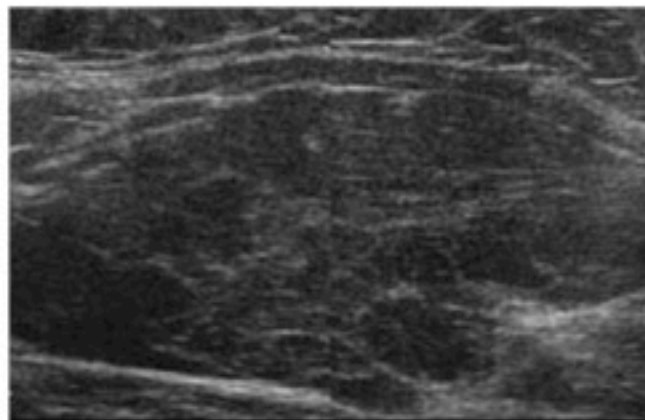
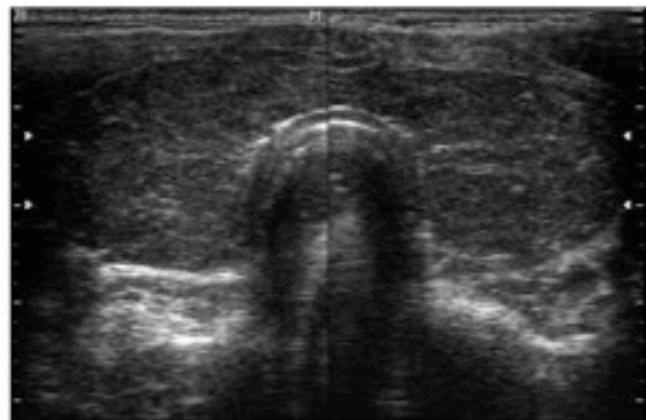
Napoli, 16-17 marzo 2018

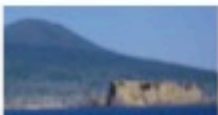
# Real Practice



## Esibisce:

**Eco tiroide.** Tiroide eutopica, di dimensioni al limite superiore della norma, ad ecostruttura diffusamente disomogenea, su sfondo ipoecogeno. Non flussi anarchici. Non linfonodi sospetti. Trachea in asse.





Napoli, 16-17 marzo 2018

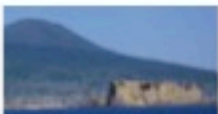
# Real Practice



## Esibisce:

- **ECG.** Alterazioni aspecifiche della fase terminale ventricolare
- **Ecodoppler TSA.** Placche fibrocalcifiche alla biforcazione dell'ACC dx e sx, ed all'ACI dx, non emodinamicamente significative, diffuso ispessimento intimale
- **Ecodoppler assi arteriosi femoro-poplitei.** Diffuso ispessimento intimale





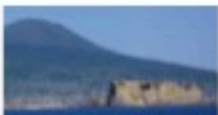
Napoli, 16-17 marzo 2018

# Real Practice



## Problemi attivi:

- Compenso glicometabolico → NO
- Progressione dell' IRC → da IRC grado IIIb a IV
- **Calo della libido e disfunzione erettile**
- **TSH elevato in tiroidite cronica autoimmune**



Napoli, 16-17 marzo 2018

# Real Practice



ITALIAN CHAPTER



## Somministro l' International Index of Erectile Function - 5 (IIEF-5)

L'International Index of Erectile Function - 5 (IIEF-5) è stato creato allo scopo di fornire un questionario sensibile e specifico per valutare la funzione erettiva. Nel rispondere si deve tener conto della attività sessuale relativa agli ultimi sei mesi

### A) Negli ultimi sei mesi come è stata la sua capacità di raggiungere e mantenere l'erezione?

- 0- praticamente inesistente
- 1- molto bassa
- 2- bassa
- 3- moderata
- 4- alta
- 5- molto alta

### B) Negli ultimi sei mesi dopo la stimolazione sessuale quanto spesso hai raggiunto un'erezione sufficiente alla penetrazione?

- 0- non ho avuto alcuna attività sessuale
- 1- quasi mai o mai
- 2- poche volte (molto meno della metà delle volte)
- 3- qualche volta (circa la metà delle volte)
- 4- la maggior parte delle volte (più della metà delle volte)
- 5- quasi sempre o sempre

### C) Negli ultimi sei mesi durante il rapporto sessuale quanto spesso è riuscito a mantenere l'erezione dopo la penetrazione?

- 0- non ho tentato di avere rapporti sessuali
- 1- quasi mai o mai
- 2- poche volte (molto meno della metà delle volte)
- 3- qualche volta (circa la metà delle volte)
- 4- la maggior parte delle volte (più della metà delle volte)
- 5- quasi sempre o sempre

### D) Negli ultimi sei mesi durante il rapporto sessuale quanto è stato difficile mantenere l'erezione fino alla fine del rapporto?

- 0- non ho tentato di avere rapporti sessuali
- 1- estremamente difficile
- 2- molto difficile
- 3- difficile
- 4- abbastanza difficile
- 5- facile

### E) Negli ultimi sei mesi quando ha avuto un rapporto sessuale quanto spesso ha provato piacere?

- 0- non ho tentato di avere rapporti sessuali
- 1- quasi mai o mai
- 2- poche volte (molto meno della metà delle volte)
- 3- qualche volta (circa la metà delle volte)
- 4- la maggior parte delle volte (più della metà delle volte)
- 5- quasi sempre o sempre

Sommando i punteggi ottenuti (Indicati a fianco della risposta scelta), si ottiene il risultato finale.

**Da 22 a 25** l'attività sessuale è da considerarsi normale.

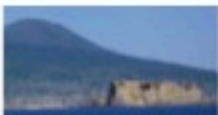
**Da 17 a 21** siamo in presenza di disfunzione erettiva lieve.

**Da 12 a 16** si manifesta una disfunzione erettiva lieve-moderata.

**Da 8 a 11** si tratta di una disfunzione erettiva moderata.

**Da 5 a 7** siamo in presenza di una grave disfunzione erettiva.

→ Score 15



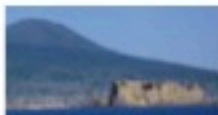
Napoli, 16-17 marzo 2018

# Real Practice



## Prescrivo:

Parametro	Esito	Range
Testosterone totale	278 ng/dL	300-900 ng/dL
Prolattinemia	89	2-18 ng/mL
FT4	0.9	0.8-1.8 ng/dL
FT3	1.8	2.0-4.0 pg/mL



Napoli, 16-17 marzo 2018

# Domande per l'esperto



## In un paziente con IRC grado IV-V...

- ... con calo della libido e disfunzione erettile, quali esami ormonali è appropriato richiedere ?
- ... il dosaggio del TSH è sufficiente per valutare il compenso tiroideo ? e nel caso in questione ?



Napoli, 16-17 marzo 2018

# Risposte dell'esperto



ITALIAN CHAPTER



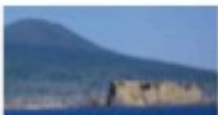
## Interpretazione delle indagini ormonali

**Marco Caputo**

[marco.caputo@ospedalevillasalus.it](mailto:marco.caputo@ospedalevillasalus.it)



**VILLA SALUS**  
Ospedale Classificato



Napoli, 16-17 marzo 2018

## Conflitti di interesse



Ai sensi dell'art. 3.3 sul **conflitto di interessi**, pag 17 del Regolamento Applicativo Stato-Regioni del 5/11/2009, io sottoscritto Dott. Marco Caputo, dichiaro che negli ultimi 2 anni **non ho avuto rapporti diretti di finanziamento** con alcun portatore di interessi commerciali in campo sanitario.

*Marco Caputo*



Napoli, 16-17 marzo 2018

... con calo della libido e disfunzione erettile, quali esami ormonali è appropriato richiedere ?

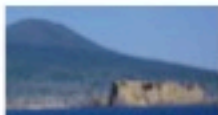


- Testosterone totale e PRL
- A patto che.....
  - Condizioni di prelievo rispettate
  - Metodo di dosaggio del T totale standardizzato

NON CHIEDERE

Testosterone libero (immunodosaggi non affidabili)

FAI (si sommano i bias di TT e SHBG)



Napoli, 16-17 marzo 2018

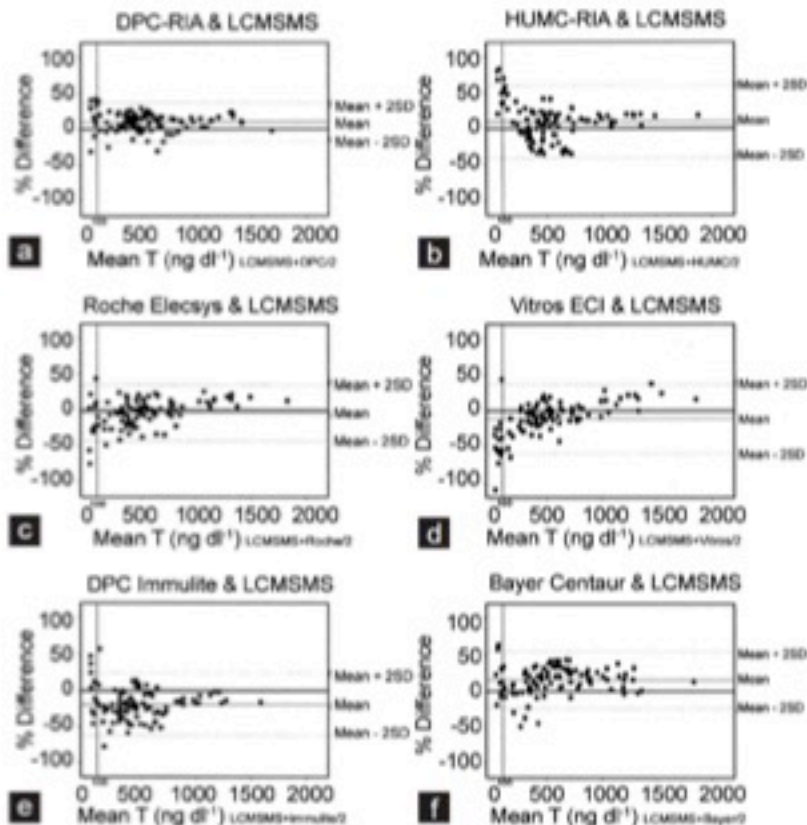
## Challenges and improvements in testosterone and estradiol testing



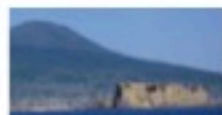
ITALIAN CHAPTER

Hubert W Vesper, Julianne C Botelho, Yuesong Wang

Endocrine Society raccomanda il dosaggio del Testosterone con spettrometria di massa LC/TANDEM MS a causa della inaccuratezza degli immunodosaggi per valori < 100 ng/dL







Napoli, 16-17 marzo 2018

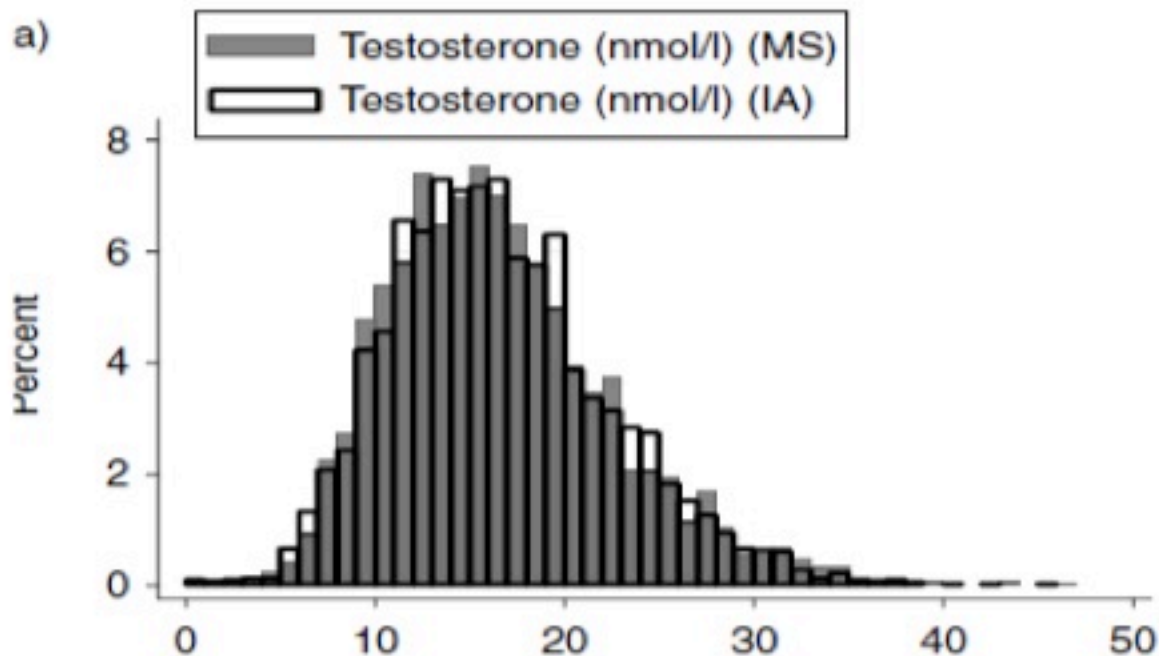


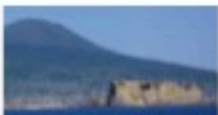
ITALIAN CHAPTER

CLINICAL STUDY

## Comparison of serum testosterone and estradiol measurements in 3174 European men using platform immunoassay and mass spectrometry; relevance for the diagnostics in aging men

Ilpo T Huhtaniemi<sup>1</sup>, Abdelouahid Tajar<sup>2</sup>, David M Lee<sup>2</sup>, Terence W O'Neill<sup>2</sup>, Joseph D Finn<sup>3</sup>, György Bartfai<sup>4</sup>, Steven Boonen<sup>5</sup>, Felipe F Casanueva<sup>6,7</sup>, Aleksander Giwercman<sup>8</sup>, Thang S Han<sup>9</sup>, Krzysztof Kula<sup>10</sup>, Fernand Labrie<sup>11</sup>, Michael E J Lean<sup>12</sup>, Neil Pendleton<sup>13</sup>, Margus Punab<sup>14</sup>, Alan J Silman<sup>15</sup>, Dirk Vanderschueren<sup>16</sup>, Gianni Forti<sup>17</sup>, Frederick C W Wu<sup>3</sup> and the EMAS Group



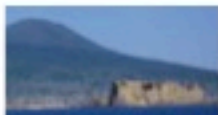


Napoli, 16-17 marzo 2018

## Il dosaggio del TSH è sufficiente per valutare il compenso tiroideo ? E nel caso in questione ?

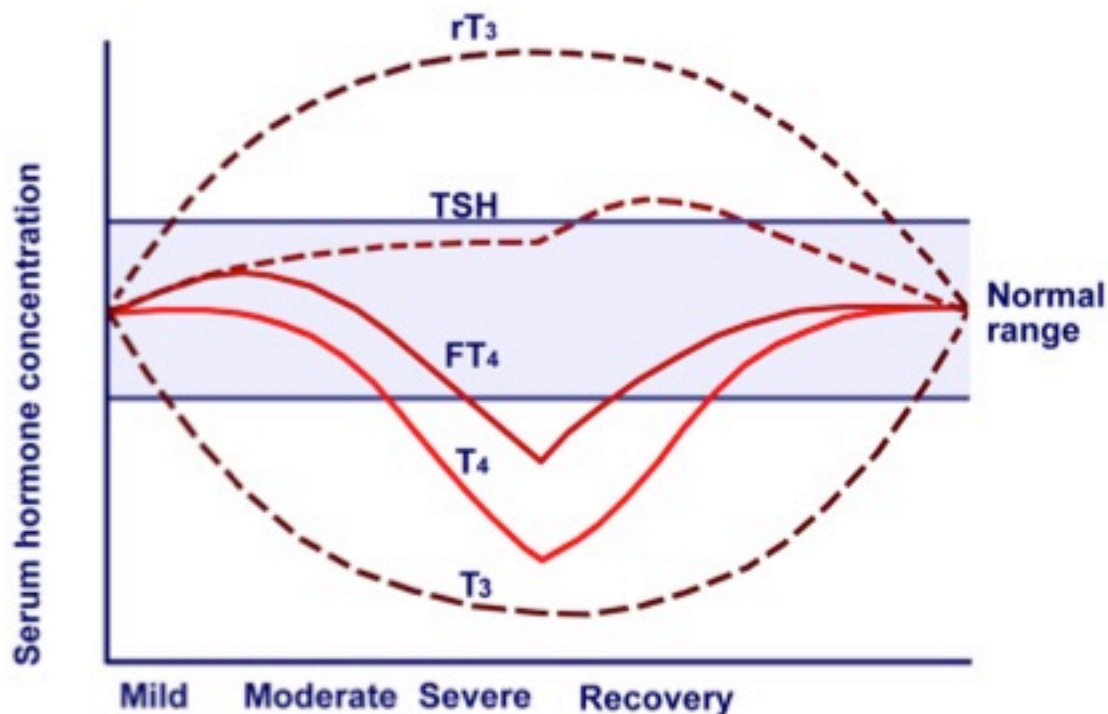


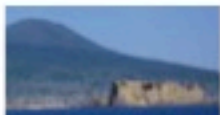
- Nella grande maggioranza dei casi Sì
- Eccezioni :
  - Inizio terapia sostitutiva
  - Farmaci (glucocorticoidi, amiodarone ...)
  - Gravidanza
  - Sospetto ipopituitarismo



Napoli, 16-17 marzo 2018

# Relazione tra ormoni tiroidei, TSH e severità della Non Thyroidal Illness Syndrome





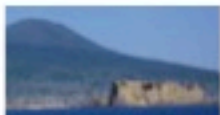
Napoli, 16-17 marzo 2018

# Domande per l'esperto



## In un paziente con IRC grado IV-V...

- è indicata la terapia sostitutiva dell' ipogonadismo e/o dell' iperprolattinemia ? possiamo attenderci benefici renali dal trattamento dell' ipogonadismo ?
- vi sono peculiarità di trattamento della disfunzione erettile ?
- esiste una correlazione epidemiologica e/o un nesso fisiopatologico con l' ipogonadismo ?



Napoli, 16-17 marzo 2018

# Risposte dell'esperto



ITALIAN CHAPTER

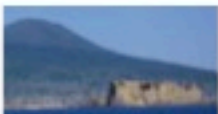


## La funzione gonadica

Vito A. Giagulli

UAT di Endocrinologia e Malattie Metaboliche

PAT «F Jaia» Conversano ASL Bari



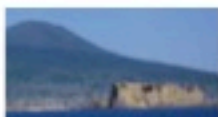
Napoli, 16-17 marzo 2018

## Conflitti di interesse



Ai sensi dell'art. 3.3 sul conflitto di interessi, pag 17 del Regolamento Applicativo Stato-Regioni del 5/11/2009, io sottoscritto Dott. Vito Giagulli, dichiaro che negli ultimi 2 anni ho avuto rapporti diretti di finanziamento con i seguenti portatori di interessi commerciali in campo sanitario:

Bayer



Napoli, 16-17 marzo 2018

# ... esiste una correlazione epidemiologica e/o un nesso fisiopatologico con l'ipogonadismo ?



**EMAS definition: three sexual symptoms** (ED, decreased sexual desire and impaired morning erection) **and total testosterone <11 nmol/L and free testosterone <0.220 nmol/l**

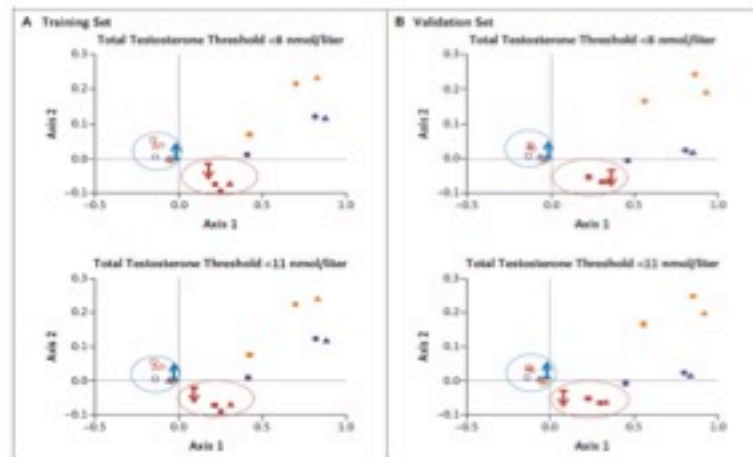
**Sexual symptoms are the most specific to low testosterone**

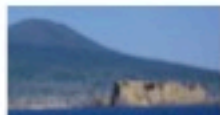
THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

## Identification of Late-Onset Hypogonadism in Middle-Aged and Elderly Men

Frederick C.W. Wu, M.D., Abdelouahid Tajar, Ph.D., Jennifer M. Beynon, M.B., Stephen R. Pye, M.Phil., Alan J. Silman, M.D., Joseph D. Finn, B.Sc., Terence W. O'Neill, M.D., Gyorgy Bartfal, M.D., Felipe F. Casanueva, M.D., Ph.D., Gianni Forti, M.D., Aleksander Giwercman, M.D., Ph.D., Thang S. Han, M.D., Ph.D., Krzysztof Kula, M.D., Ph.D., Michael E.J. Lean, M.D., Neil Pendleton, M.D., Margus Punab, M.D., Ph.D., Steven Boonen, M.D., Ph.D., Dirk Vanderschueren, M.D., Ph.D., Fernand Labrie, M.D., Ph.D., and Ilpo T. Huhtaniemi, M.D., Ph.D., for the EMAS Group<sup>a</sup>





Napoli, 16-17 marzo 2018

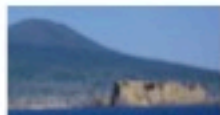
## Co-morbidity prevalence with low serum T levels in adult and elderly men (Mulligan T et al, Int J Clin Prac, 2006)



<i>Condition</i>	<i>Hypogonadal patients (n = 836)</i>	<i>Eugonadal patients (n = 1326)</i>	<i>p-value*</i>
Hypertension	547 (65.4)	678 (51.1)	<0.001
Hyperlipidaemia	506 (60.5)	670 (50.5)	<0.001
Diabetes	258 (30.9)	237 (17.9)	<0.001
Obesity	270 (32.3)	225 (17.0)	<0.001
Prostatic disease/disorder	165 (19.7)	226 (17.0)	0.121
Chronic pain	155 (18.5)	211 (16.0)	0.113
Insomnia/sleep disturbance	129 (15.4)	185 (14.0)	0.342
Asthma/COPD	102 (12.2)	118 (8.9)	0.013
Headaches (within the last 2 weeks)	70 (8.4)	125 (9.4)	0.405
Rheumatoid arthritis	28 (3.3)	29 (2.2)	0.101
Osteoporosis	15 (1.8)	15 (1.1)	0.199
Not reported	0 (0.0)	4 (0.3)	nr

In men with renal failure: 24-66% (Gungor O et al 2010)





Napoli, 16-17 marzo 2018

# Prevalence of subnormal testosterone concentrations in men with type 2 diabetes and chronic kidney disease

Sandeep Dhindsa<sup>1</sup>, Anand Reddy<sup>1,2</sup>, Jyotheen Sukhmoy Karam<sup>3</sup>, Sayeeda Bilkis<sup>1</sup>, Archana Chaurasia<sup>3</sup>, Aditya Mehta<sup>4</sup>, Keerthi P Raja<sup>5</sup>, Manav Batra<sup>6</sup> and Paresh Dandona<sup>4</sup>



ITALIAN CHAPTER



Clinical Study	S Dhindsa and others	Testosterone in chronic kidney disease	173:3	363
----------------	----------------------	--	-------	-----

**Table 2** Comparison of men with CKD across gonadal categories.

	Hypogonadotropic hypogonadism	Hypergonadotropic hypogonadism	Compensated hypogonadism	Eugonadal
Number of subjects	44	29	15	23
Age (years)	62 ± 9	62 ± 12	65 ± 12	61 ± 11
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	35.7 ± 8.5*	32.1 ± 5.9	29.3 ± 6.3	31.7 ± 4.2
Total T (nmol/l)	10.1 ± 4.6 <sup>†</sup>	9.7 ± 4.5 <sup>†</sup>	12.4 ± 4.8 <sup>*,†</sup>	15.5 ± 5.3*
Free T (nmol/l)	0.14 ± 0.05 <sup>†</sup>	0.14 ± 0.06 <sup>†</sup>	0.20 ± 0.07 <sup>*,†</sup>	0.24 ± 0.06*
SHBG (nmol/l)	27 ± 15	37 ± 12	27 ± 8	33 ± 14
LH (IU/l)	5.3 (4.2, 7.1)*	15.4 (12.3, 23.2) <sup>†</sup>	14.7 (12.0, 25.1) <sup>†</sup>	6.0 (4.5, 7.3)*
FSH (IU/l)	6.5 (3.9, 10.8)*	13.4 (10.6, 22.5) <sup>†</sup>	23.0 (9.1, 42.9) <sup>†</sup>	7.2 (4.2, 9.9)*
Prolactin (nmol/l)	0.38 (0.28, 0.48)	0.44 (0.33, 0.74)	0.46 (0.32, 0.68)	0.37 (0.27, 0.53)

T and SHBG concentrations were adjusted for age difference between groups. SHBG concentrations were not normally distributed and are presented as reverse log-transformed values after adjustment for age and BMI. \*P < 0.05 as compared to men with hypergonadotropic hypogonadism and <sup>†</sup>P < 0.05 as compared to eugonadal men.

PRL = 76  
ng/ml

PRL = 88  
ng/ml

PRL = 92  
ng/ml

PRL = 70  
ng/ml

To convert  
PRL nM into  
ng/ml divided  
for 0,005

Hypothalamus

GnRH

Pituitary

FSH

LH

Prolactin

Unfiltered  
Prolactin

Uremia

Leydig Cells (LH Receptors)

Testosterone

Functional hypogonadism with normal or normal-higher Gonadotropins

ITALIAN CHAPTER

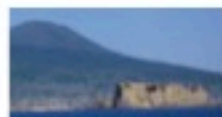
Clomiphene 100 mg/d x 6 months is able to increase serum T (Lim VS & Fang VS JCEM, 1976)

Bromocriptine is able to increase serum T (Ramirez g et al AmJ Kidney Dis, 1985)

hCG > 5000 UI twice a week is able to raise serum T (Rager K et al J Reprod Fertil, 1975)

Pathophysiology of association between renal failure and hypogonadism

Thirumavalan N et al 2015



Napoli, 16-17 marzo 2018

## Low Serum Testosterone Increases Mortality Risk among Male Dialysis Patients

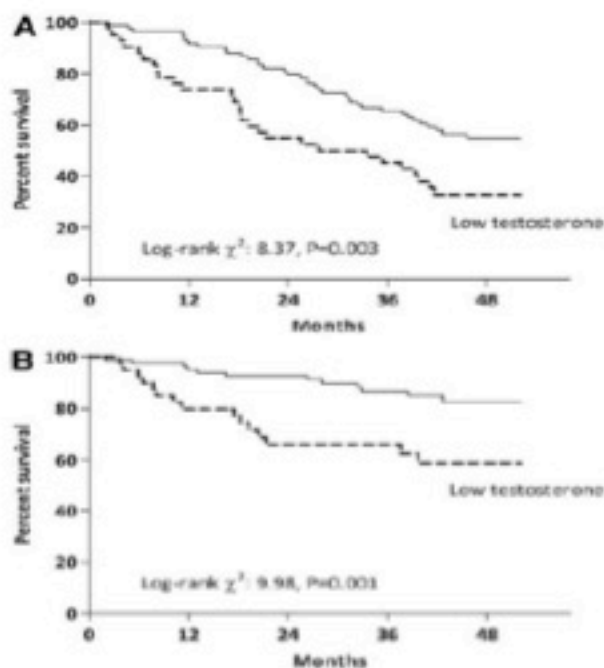
Juan Jesús Carrero,\* Abdul Rashid Qureshi,\* Paolo Parini,<sup>†</sup> Stefan Arver,<sup>‡</sup> Bengt Lindholm,\* Peter Bárány,\* Olof Heimbürger,\* and Peter Stenvinkel\*



ITALIAN CHAPTER

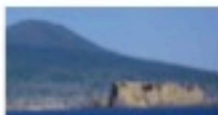


J Am Soc Nephrol, 2009



**Figure 1.** Kaplan-Meier survival analysis for (A) all-cause and (B) CVD-related mortality in 126 prevalent men undergoing HD according to testosterone levels. Low testosterone levels were defined in our sample population as those below the 33rd percentile of testosterone distribution (see results).

... è indicata la terapia sostitutiva dell'ipogonadismo e/o dell'iperprolattinemia ? possiamo attenderci benefici renali dal trattamento dell'ipogonadismo ?



## Hyperprolactinemia

- Up to 20% in moderate renal insufficiency, while up to 80% in end-stage renal disease.
- Serum PRL up to 400 ng/ml can be found in dialysis patients;
- You should exclude macroprolactin above all in moderate renal failure (in particular in diabetic subjects);
- Rare cases have been reported to be affected by micro or macroadenoma;
- Bromocriptine can improve serum T and spermatogenesis, while the effects on sex dysfunction are not always positive.

... è indicata la terapia sostitutiva dell'ipogonadismo e/o dell'iperprolattinemia ? possiamo attenderci benefici renali dal trattamento dell'ipogonadismo ?



**TABLE III**  
FAVOURABLE AND UNFAVOURABLE EFFECTS OF TESTOSTERONE THERAPY IN ESRD PATIENTS (5, 132, 133)

**Favorable**

Restoration physiological levels of circulating serum testosterone

Anabolic effects

Androgenic actions

Increased sense of well-being

Restoration of sexual function to normal (3%-10%)

Improvement in sexual function (50%-70%)

Erythropoiesis stimulation

Reduction of erythropoietin requirements

**Unfavorable**

Adverse effects of testosterone replacement

Erythrocytosis

Acne and oily skin

Detection of subclinical prostate cancer

Growth of metastatic prostate cancer

Reduced sperm production and fertility

Gynecomastia

Growth of breast cancer

Obstructive sleep apnea

Fluid retention

**TABLE 4A.** Half-lives (in hours) of circulating testosterone in healthy hypogonadal men and in men on hemodialysis

Subject	Healthy hypogonadal Men day 29		Subject	Men on hemodialysis			
	Total T	Free T		Day 21		Day 29	
			Total T	Free T	Total T	Free T	
1	2	2.6	1	2.8	2.2	1.0	0.8
2	1.5	1.6	2	1.6	1.7	1.6	1.3
3	2.3	1.5	3		2.6	2.3	2.0
4	1.5	5.3	4	1.6		1.9	1.1
5	1.4	2	5	2.4	1.9	1.7	1.6
6	1.9	1.7	6	1.6	1.2	0.8	1.0
7	1.2	1.3	7	3.1	5.4	2.5	2.1
8	1.1	1.1	8	2.6		4.9	3.0
9	2.8	2.7					
10	5.2	1.9					
Mean (h)	2.1	2.2		2.2	2.7	2.1	1.6
SEM	0.4	0.4		0.2	0.6	0.4	0.3

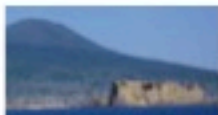


## **FDA Drug Safety Communication: FDA cautions about using testosterone products for low testosterone due to aging; requires labeling change to inform of possible increased risk of heart attack and stroke with use**

This information is an update to the FDA Drug Safety Communication: FDA Evaluating Risk of Stroke, Heart Attack, and Death with FDA-Approved Testosterone Products issued on [January 31, 2014](#).

### **Safety Announcement**

**[03-03-2015]** The U.S. Food and Drug Administration (FDA) cautions that prescription testosterone products are approved only for men who have low testosterone levels caused by certain medical conditions. The benefit and safety of these medications have not been established for the treatment of low testosterone levels due to aging, even if a man's symptoms seem related to low testosterone. We are requiring that the manufacturers of all approved prescription testosterone products change their labeling to clarify the approved uses of these medications. We are also requiring these manufacturers to add information to the labeling about a possible increased risk of heart attacks and strokes in patients taking testosterone. Health care professionals should prescribe testosterone therapy only for men with low testosterone levels caused by certain medical conditions and confirmed by laboratory tests.



Napoli, 16-17 marzo 2018

**NICE** National Institute for  
Health and Care Excellence



## Chronic kidney disease in adults: assessment and management

Clinical guideline

Published: 23 July 2014

[nice.org.uk/guidance/cg182](http://nice.org.uk/guidance/cg182)

**No data have been reported in a recent Clinical Guideline about T substitution in CKD men with hypogonadism from the major Societies in the field**

# Phosphodiesterase Type 5 Inhibitor Treatment for Erectile Dysfunction in Patients with End-Stage Renal Disease Receiving Dialysis or After Renal Transplantation

Fedele Lasaponara, MD,\* Omid Sedigh, MD,\* Giovanni Pasquale, MD,† Andrea Bosio, MD,\* Luigi Rolle, MD,\* Carlo Ceruti, MD,\* Massimiliano Timpano, MD,\* Carlo Luigi Augusto Negro, MD,\* Matteo Paradiso, MD,\* Annamaria Abbona, MD,† Giuseppe Paolo Segoloni, MD,\* and Dario Fontana, MD\*

\*Molinette General and University Hospital, Torino, Italy; †St. John the Baptist Hospital—Molinette, Torino, Italy

DOI: 10.1111/jsm.12038

## ABSTRACT

**Introduction.** The phosphodiesterase type 5 (PDE5) inhibitors are generally well tolerated and effective for treating erectile dysfunction (ED), including in patients with significant comorbidity. Because of this benign safety profile, investigators have used PDE5 inhibitors to treat patients with ED and severe renal disease or those who have received renal transplants.

**Aim.** To assess safety and efficacy of PDE5 inhibitors in patients receiving dialysis or renal transplants.

**Main Outcome Measures.** Erectile function as assessed by the International Index of Erectile Function (IIEF) and Global Assessment Questions; adverse events (AEs).

**Methods.** We reviewed published studies of PDE5 inhibitors in patients receiving dialysis or renal transplants.

**Results.** In double-blind, placebo-controlled studies in patients receiving dialysis or renal transplants, sildenafil significantly improved erectile function as assessed by the IIEF, and 75–85% of patients reported improved erectile function on Global Assessment Questions; efficacy was more variable in less well-controlled studies. In >260 patients undergoing dialysis who received sildenafil in clinical studies, there were only six reported discontinuations because of AEs (headache [N = 3], headache and nausea [N = 1], gastrointestinal [N = 1], and symptomatic blood pressure decrease [N = 1]). In approximately 400 patients with renal transplants who received sildenafil, only three patients discontinued because of AEs. Vardenafil improved IIEF scores of up to 82% of renal transplant recipients in randomized, controlled studies (N = 59, total), with no reported discontinuations because of AEs. Limited data also suggest benefit with tadalafil.

**Conclusions.** ED is common in patients undergoing renal dialysis or postrenal transplant and substantially affects patient quality of life. Sildenafil and vardenafil appear to be efficacious and well tolerated in patients receiving renal dialysis or transplant. Lasaponara F, Sedigh O, Pasquale G, Bosio A, Rolle L, Ceruti C, Timpano M, Negro CLA, Paradiso M, Abbona A, Segoloni GP, and Fontana D. Phosphodiesterase type 5 inhibitor treatment for erectile dysfunction in patients with end-stage renal disease receiving dialysis or after renal transplantation.

J Sex Med 2013;10:2798–2814.



Original Article

**Erectile Dysfunction in Hemodialysis Patients**

Imen Gorsane<sup>1,2</sup>, Nadia Amri<sup>1,2</sup>, Fathi Younsi<sup>1,2</sup>, Imed Helal<sup>1,2</sup>, Adel Kheder<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Medicine A (MB), Charles Nicolle Hospital, <sup>2</sup>Faculty of Medicine, University of Tunis El Manar, Tunis, Tunisia

Univariate analysis showed that there was no significant factors.”

Table 1. Association of age and Kt/v with erectile function (EF) value.

Risk	EF value	P-value
Age years		
≥45 years	15.27 ± 8.97	0.451
<45 years	18.89 ± 8.05	
Kt/v		
≥1.2	18.57 ± 8.7	0.025
<1.2	13.78 ± 8.25	

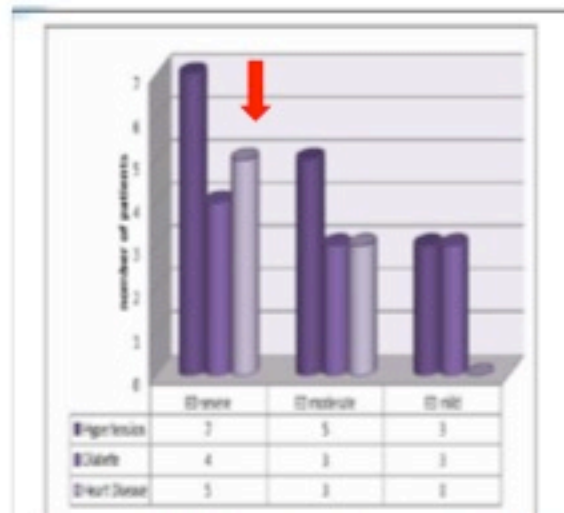


Figure 1. Distribution of patients with ED depending on the presence of hypertension, diabetes and/or cardiac disease.

ED: Erectile dysfunction.

## Managing Erectile Dysfunction in Heart Failure

V.A. Giagulli<sup>1,\*</sup>, P. Moghetti<sup>2</sup>, J.M. Kaufman<sup>3</sup>, E. Guastamacchia<sup>1</sup>, M. Iacoviello<sup>4</sup> and V. Triggiani<sup>1</sup>



ITALIAN CHAPTER

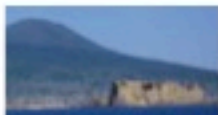


Napoli, 16-17 marzo 2018

*1, No. 1*

*Giagulli et al.*

According to recommendations from the Second Princeton Consensus Conference on Sexual Dysfunction and Cardiac Risk [86], cardiac patients with ED should be subdivided into low-, intermediate-and high-risks categories each with a specific list of advices. The first group is made up of those subjects with NYHA class I who have a low-risk of cardiovascular events during sexual intercourse. These asymptomatic patients can show one of the following profiles: less than 3 cardiovascular risk factors, stable angina pectoris, controlled hypertension, atrial fibrillation with controlled ventricular pressure and myocardial infarction (MI) which must have occurred more than 6 weeks before. These patients do not require specific tests before beginning any therapy for their ED. Conversely, patients with NYHA class III - IV are in the high-risk group and they must avoid having sex until their cardiovascular status has been stabilized by specific therapies. The clinical profiling characterizing these groups can be summarized as follows: asymptomatic with more than 3 cardiovascular risk factors, uncontrolled hypertension, from moderate to unstable and refractory angina pectoris, recent MI (from 2 to 6 weeks), high risk of arrhythmia, obstructive hypertrophic cardiomyopathy, moderate-severe valvular diseases especially aortic stenosis. Class NYHA II patients are in an intermediate risk class and should be individually assessed by medical examination and/or by further testing to be definitively categorized as low or high risk [86].



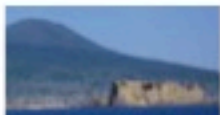
Napoli, 16-17 marzo 2018

# Domande per l'esperto



## In un paziente con IRC grado IV-V ...

- ... è indicata la terapia sostitutiva dell' ipotiroidismo subclinico ?
- ... possiamo attenderci benefici renali dal trattamento dell' ipotiroidismo subclinico ?
- ... esiste una correlazione epidemiologica e/o un nesso fisiopatologico con l' ipotiroidismo ?



Napoli, 16-17 marzo 2018

# Risposte dell'esperto



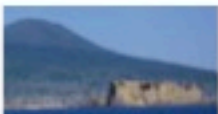
## La gestione delle tireopatie

**Vincenzo Novizio**

U.O.D. ENDOCRINOLOGIA

A.O.R.N. «A. CARDARELLI»

NAPOLI

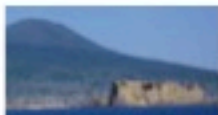


Napoli, 16-17 marzo 2018

## Conflitti di interesse



Ai sensi dell'art. 3.3 sul conflitto di interessi, pag 17 del Regolamento Applicativo Stato-Regioni del 5/11/2009, io sottoscritto Dott. Vincenzo Novizio, dichiaro che negli ultimi 2 anni ho avuto / NON ho avuto rapporti diretti di finanziamento con i seguenti portatori di interessi commerciali in campo sanitario.

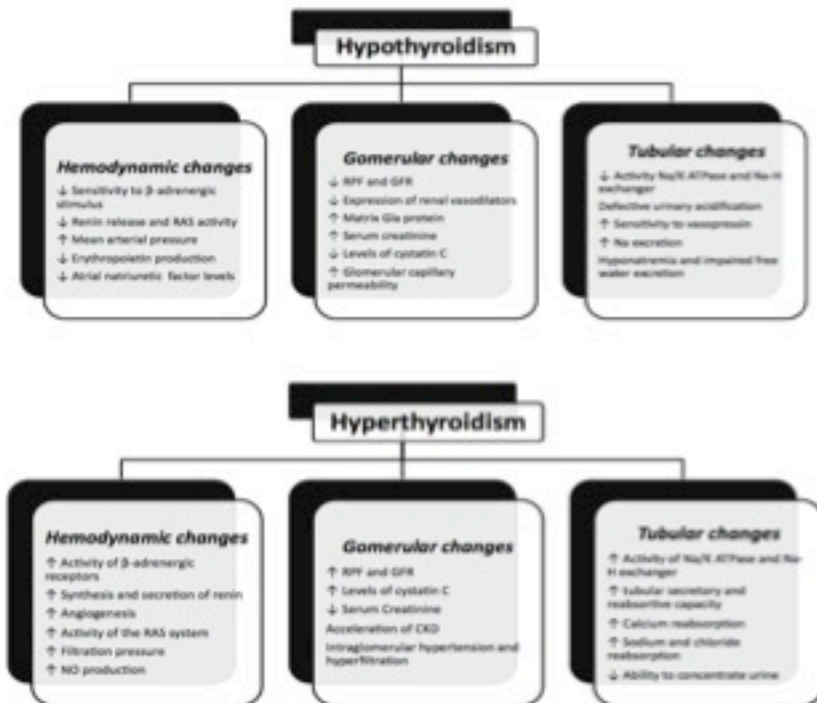


Napoli, 16-17 marzo 2018

# ... esiste una correlazione epidemiologica e/o un nesso fisiopatologico con l'ipotiroidismo ?

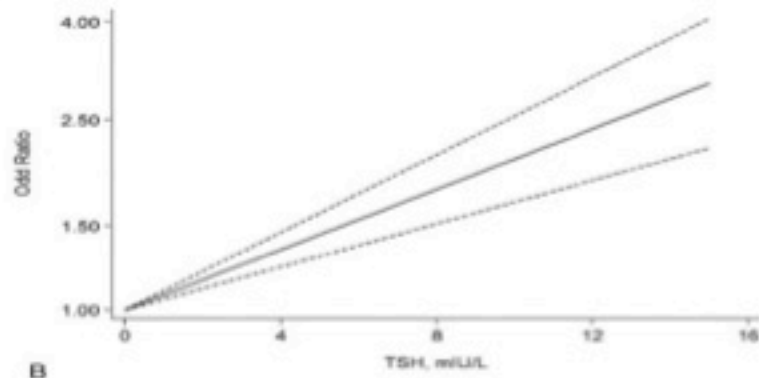


## HEMODYNAMIC, GLOMERULAR AND TUBULAR CHANGES ASSOCIATED WITH HYPOTHYROIDISM AND HYPERTHYROIDISM



Thyroid dysfunction and kidney disease: An update

Pedro Iglesias, Maria Auxiliadora Diaz, Rafael Selgas, Juan José Diaz



Jian-Bo Zhou, MD et al.  
**Subclinical hypothyroidism and the risk of chronic kidney disease in T2D subjects**  
Medicine (Baltimore). 2017 April; 96(15)

Gopinath B  
**Relationship between thyroid dysfunction and chronic kidney disease in community-dwelling older adults.**

Maturitas. 2013 Jun;75(2):159-64

Conclusion: Increasing serum TSH was associated with a greater likelihood of prevalent CKD among older adults, independent of the influence of age, diabetes and hypertension.




Napoli, 16-17 marzo 2018

## HEMODYNAMIC, GLOMERULAR AND TUBULAR CHANGES ASSOCIATED WITH HYPOTHYROIDISM



ITALIAN CHAPTER



<u>Hyperthyroidism</u>		<u>Hypothyroidism</u>
↑ Heart rate		↓ Heart rate
↑ Cardiac contractility		↓ Cardiac contractility
↑ Cardiac output		↓ Cardiac output
↓ Peripheral vascular resistance		↑ Peripheral vascular resistance
↑ Renal Blood flow		↓ Renal Blood flow
↑ β-adrenergic receptors in kidney		↓ β-adrenergic receptors in kidney
↑ RAAS activity		↓ RAAS activity
↑ Filtration pressure		↓ Filtration pressure
↑ Glomerular filtration rate		↓ Glomerular filtration rate
↑ Tubuloglomerular feedback		↓ Tubuloglomerular feedback
↑ Tubular mass		↓ Tubular mass
↑ Na/K ATPase		↓ Na/K ATPase
↑ NHE activity		↓ NHE activity
↓ Urinary concentrating ability		↓ Urinary concentrating ability

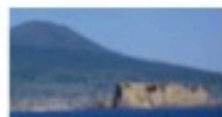
Reduction in the kidney to body weight ratio

Elevation in serum creatinine (reduction in GFR + possible myopathy and rhabdomyolysis)

Reduction in serum cystatin C levels

Increased glomerular capillary permeability to proteins

---



Napoli, 16-17 marzo 2018

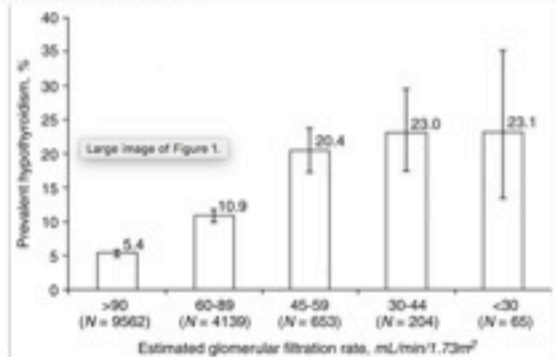
# THYROID PATHOLOGY ASSOCIATED WITH KIDNEY DISORDERS



ITALIAN CHAPTER

Kidney disorder	Principal thyroid pathology	Occasional thyroid pathology
Nephrotic syndrome	Reduction in serum total T4	Reduction in serum total T3, Hypothyroidism
Immunomediated glomerular diseases	Thyroid dysfunction	Immunomediated thyroid dysfunction Immunoglobulin deposits and lymphohlaia in the glomeruli
Tubulointerstitial disease	Hypothyroidism	Destructive thyroiditis
AKI	Low T3 syndrome (E3S)	Plasma cysteine altered values <i>of thyroid dysfunction</i>
CKD	Hypothyroidism and subclinical hypothyroidism	E3S
Hemodialysis	Low T3 and T4, high TSH levels, low T3 syndrome and subclinical hypothyroidism	Goiter and nodules on thyroid ultrasonography
Peritoneal dialysis	Primary hypothyroidism, especially subclinical hypothyroidism	Low T3 syndrome
Kidney transplantation	Low T3 syndrome with FT3 levels within normal limits	Subclinical hypothyroidism with decreased level of T3

Abbreviations: AKI acute kidney injury, CKD chronic kidney disease, E3S Euthyroid sick syndrome, FT3 free triiodothyronine, T3 triiodothyronine



Lo JC, Chertow GM, Go AS, Hsu CY.

Increased prevalence of subclinical and clinical hypothyroidism in persons with chronic kidney disease.

Kidney Int. 2005;3:1047-52.

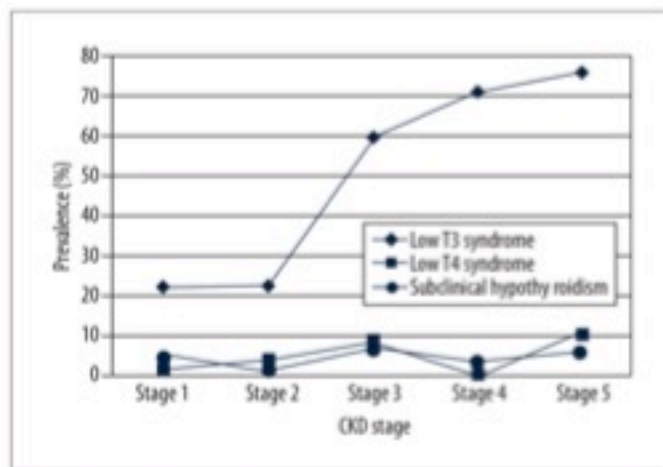
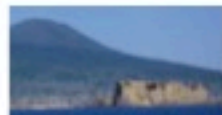


Figure 1. The prevalence of thyroid dysfunction in each CKD stage.

Prevalence and clinical significance of low T3 syndrome in non-dialysis patients with chronic kidney disease

Fan J et al - Med Sci Monit. 2016;1171-9.





Napoli, 16-17 marzo 2018

# THYROID PATHOLOGY ASSOCIATED WITH KIDNEY DISORDERS



ITALIAN CHAPTER



Association between eGFR and thyroid function in national VA patients with CKD

	Multi-variable adjusted <sup>a</sup>		Multi-variable + statin adjusted <sup>b</sup>		Multi-variable + statin + cholesterol adjusted <sup>c</sup>	
	OR (95% CI)	P-value	OR (95% CI)	P-value	OR (95% CI)	P-value
<b>Risk of hypothyroidism<sup>d</sup></b>						
↓ eGFR 10 mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	1.18 (1.17-1.20)	<0.001	1.18 (1.16-1.20)	<0.001	1.17 (1.17-1.18)	<0.001
<b>Risk of untreated or partially treated hypothyroidism<sup>e</sup></b>						
↓ eGFR 10 mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	1.09 (1.08-1.10)	<0.001	1.09 (1.08-1.10)	<0.001	1.09 (1.08-1.10)	<0.001

Association between eGFR and serum TSH level in national VA patients with CKD

	All serum TSH level <sup>a</sup>		Multi-variable adjusted + exclusion of thyroid hormone supplementation users <sup>b</sup>	
	↑ TSH (95% CI)	P-value	↑ TSH (95% CI)	P-value
↓ eGFR 10 mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	0.11 (0.10-0.12)	<0.001	0.10 (0.10-0.11)	<0.001

- Low-T3 syndrome (sindrome della bassa T3)
- Euthyroid sick syndrome (ESS)
- Nonthyroidal illness (NTI) syndrome (NTIS)

## Dilemma



Meccanismo Adattativo

Meccanismo Disadattativo

?

**Hypothalamus - Pituitary**

- ↑ TSH
- Abnormal TSH glycosylation
- Abnormal TSH circadian rhythm
- ↓ TSH release response to TRH

**Thyroid**

- ↑ Thyroid size, goitre, nodules
- ↓ T4 response to TSH
- ↓ total and/or free T4

**Circulation**

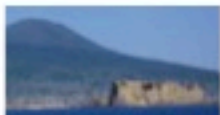
- ↑ serum iodine
- Alteration in thyroid hormone binding proteins
- ↓ protein binding
- ↓ total and/or free T4, T3
- ↑ rT3 (free fraction)

**Tissue**

- ↓ T4 conversion to T3
- ↓ total and/or free T3
- ↑ rT3 (free fraction)

**Renal**

- Altered TRH, TSH clearance
- ↓ iodine excretion
- ↑ binding protein loss



Napoli, 16-17 marzo 2018

## ... è indicata la terapia sostitutiva dell'ipotiroidismo subclinico ?



### THYROID PATHOLOGY ASSOCIATED WITH KIDNEY DISORDERS

**Thyroid function and cardiovascular events in chronic kidney disease patients.**

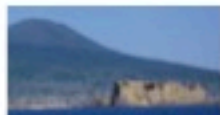
**Afsar B. et al.**

We demonstrated that subclinical hypothyroidism and euthyroid sick syndrome are associated with increased CVE in CKD patients. Further studies are needed to explore these issues.

J Nephrol. 2017 Apr;30(2):235-242.

IPOTIROIDISMO SUBCLINICO NELL'IRC:

TRATTARE O NON TRATTARE?



Napoli, 16-17 marzo 2018

## ... possiamo attenderci benefici renali dal trattamento dell'ipotiroidismo subclinico ?



### CKD PATIENTS WITH SUBCLINICAL HYPOTHYROIDISM: THYROID HORMONE THERAPY

Shin DH et al.

Thyroid hormone replacement therapy attenuates the decline of renal function in chronic kidney disease patients with subclinical hypothyroidism.

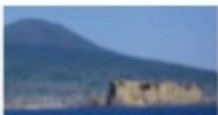
*Thyroid.* 2013;6:654–61

Liu P et al

Can levothyroxine treatment reduce urinary albumin excretion rate in patients with early type 2 diabetic nephropathy and subclinical hypothyroidism?

*Curr Med Res Opin.* 2015 Dec;31(12):2233-40

**Conclusion: The LT4 treatment may decrease UAER and exert kidney protection effects in early type 2 DN and SCH patients with mildly increased TSH levels and serum TPO-Ab positivity.**



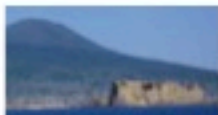
Napoli, 16-17 marzo 2018

# Real Practice



## Nel caso in esame:

- Trattamento dell' iperprolattinemia con dopamino-agonista
- Trattamento dell' ipotiroidismo subclinico con L-T4, iniziando con basse dosi
- Rivalutazione TSH, FT4, T totale, PRL, emocromo, PSA, GFR a uno-due mesi



Napoli, 16-17 marzo 2018

# Take Home Message



ITALIAN CHAPTER

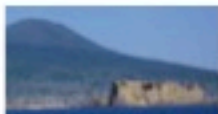
## Take Home Message

**Lino Furlani**

U.O.S Endocrinologia

Osp. Class.to «Sacro Cuore – Don Calabria»

Negrar- Verona



Napoli, 16-17 marzo 2018

# Conflitti di interesse



Ai sensi dell'art. 3.3 sul conflitto di interessi, pag 17 del Regolamento Applicativo Stato-Regioni del 5/11/2009, io sottoscritto Dott. Lino Furlani, dichiaro che negli ultimi 2 anni **non** ho avuto rapporti diretti di finanziamento con portatori di interessi commerciali in campo sanitario.

In fede: *Lino Furlani*



# Take Home Message

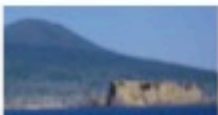
**Table 11.2.1** Changes in hormone concentrations in CKD

Hormonal system	Changes in CKD
Hypothalamo-pituitary axis	Growth hormone ↑
	Prolactin ↑
Thyroid axis	Free T <sub>3</sub> ↓
	Free T <sub>4</sub> normal or ↓
	TSH normal
Gonads	Testosterone ↓
	Oestrogen normal or ↓
	Progesterone ↓
	LH normal or ↑
	FSH normal
Pancreas	Insulin ↑
	Glucagon ↑
Adrenal glands	Aldosterone normal or ↓ or ↑
	Cortisol normal or ↑
	ACTH normal or ↑
	Catecholamines normal or ↑
Kidneys	Erythropoietin ↓
	Renin ↓
	1,25-(OH) <sub>2</sub> vitamin D <sub>3</sub> ↓

- l'Insufficienza renale è per sé causa di alterazioni nella sintesi e nel metabolismo degli ormoni, che si accentuano con la progressione del danno funzionale renale
- il paziente con insufficienza renale può essere affetto da co-morbilità che richiedono politerapie, a loro volta concausa di potenziali disturbi endocrini
- il riscontro di endocrinopatie è peraltro frequente nella popolazione generale



- **nel paziente con Insufficienza renale ricordare che Ipogonadismo e alterazioni della funzione tiroidea sono di riscontro relativamente frequente**
- **un corretto inquadramento diagnostico deve prevedere una accurata valutazione clinica da correlare al riscontro ormonale**
- **valutazione critica dei dati di laboratorio**
- **appropriata gestione della terapia: scegliere chi trattare e come**



Napoli, 16-17 marzo 2018

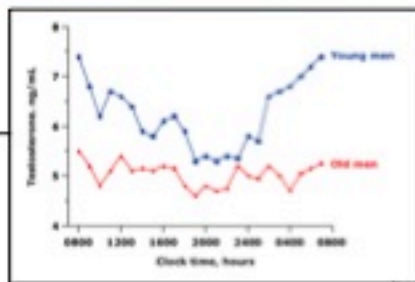
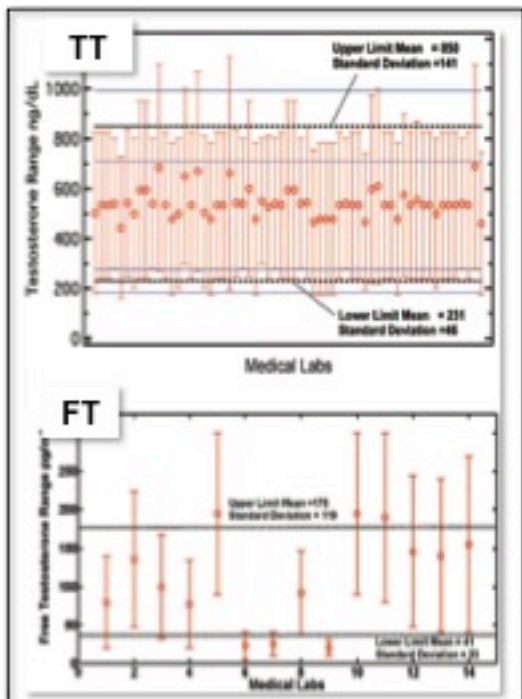
# Take Home Message



ITALIAN CHAPTER



## il laboratorio: ipogonadismo



- Testosterone Totale
- al mattino presto
- Dosaggi immunometrici: variabilità dei range inter-laboratorio e intra-laboratorio: conoscere il metodo del proprio laboratorio / dialogare
- NON fare affidamento al Testosterone Libero e nemmeno al calcolo della frazione libera del T
- livelli di Testosterone Totale:
  - normali se  $> 10$  nmol/L (288 ng/dL);
  - deficit se  $< 8$  nmol/L (230 ng/mL);
  - valori fra 8 e 10 nmol/L (230-288 ng/dL) indicano un deficit parziale





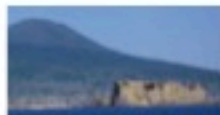
Napoli, 16-17 marzo 2018

# Take Home Message



## Insufficienza Renale (IR): la funzione gonadica

- l'ipogonadismo è di frequente riscontro nell'IR ed è in funzione dello stato di malattia
- L'ipogonadismo, nell'IR, è caratterizzato da significativo incremento della morbilità e della mortalità CV nonché di tutte le cause di mortalità, in modo indipendente da età e presenza di DM
- Non vi sono sicure evidenze scientifiche (RCT) che dimostrino, in questi pazienti, significativi benefici clinici della terapia sostitutiva con testosterone
- Prima di iniziare la terapia con testosterone, verificare la presenza di iperprolattinemia ed eventualmente trattarla con dopamino-agonista, previa esclusione della macroprolattinemia.



Napoli, 16-17 marzo 2018

# Take Home Message



## Insufficienza Renale (IR): la funzione gonadica

- Quando si ritiene indicata la terapia con testosterone (clinica + laboratorio), tenere ben presenti
  - i potenziali rischi del trattamento (ad esempio sviluppo di policitemia in pazienti che sono in trattamento con eritropoietina)
  - valutare il rischio/beneficio anche in base all'età: **la terapia con testosterone va individualizzata**
  - **valutare il PSA prima di iniziare la terapia**
- Utilizzare la formulazione gel piuttosto che la formulazione iniettiva, per evitare i rischi della terapia coi preparati short-term e long-term
- **Si può intraprendere la terapia con inibitori delle PDE5, salvo controindicazioni CV**



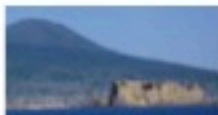
Napoli, 16-17 marzo 2018

# Take Home Message



## Il laboratorio: la funzione tiroidea

- **La determinazione del TSH è sufficiente**, nella maggior parte dei casi, per valutare il compenso tiroideo
  
- **Eccezioni:**
  - sospetto ipopituitarismo
  - inizio terapia sostitutiva
  - **farmaci (glucocorticoidi, amiodarone, ...)**
  - gravidanza



Napoli, 16-17 marzo 2018

# Take Home Message



## insufficienza renale (IR): la funzione tiroidea

- Il riscontro di ipotiroidismo (soprattutto subclinico) è di frequente riscontro nel paziente con IR
- L'ipotiroidismo, nell'IR, si associa ad aumentato rischio di malattia CV e morte CV in modo indipendente da età, diabete, ipertensione arteriosa
- La terapia sostitutiva dell'ipotiroidismo subclinico riduce il declino della funzione renale nell'IR