

IPOGONADISMO MASCHILE: STATO DELL'ARTE SULLA TERAPIA

Responsabile Editoriale
Vincenzo Toscano

TRATTAMENTO

La TRT deve essere prescritta solo ai soggetti con diagnosi certa e confermata di ipogonadismo.

Lo scopo del trattamento è promuovere e mantenere i caratteri sessuali secondari, la funzione sessuale, la composizione corporea e la qualità di vita. **Non sono candidabili a TRT pazienti affetti da neoplasie ormoni-sensibili, come il cancro alla prostata o quello alla mammella.** Gli autori raccomandano precauzione nei soggetti con noduli prostatici o alterazioni dei valori del PSA (tabella 4).

Tabella 4
Controindicazioni alla TRT

<p>Cancro della prostata Cancro della mammella Noduli prostatici (almeno finché non vengano "assolti" da esame bioptico) PSA > 4 µg/L, o > 3 µg/L in soggetti a elevato rischio (afro-americani, parenti di 1° grado di soggetti con k prostatico), almeno finché non vengano sottoposti a valutazione urologica che dia esito negativo LUTS > 19 (<i>lower urinary tract symptoms</i> valutati con <i>International Prostate Symptom Score</i>) Ematocrito > 50% Sindrome delle apnee notturne (OSAS) di grado severo e non trattata Grave insufficienza cardiaca (NYHA III-IV)</p>
--

In commercio sono disponibili **diverse formulazioni** di TRT: la scelta deve essere **individualizzata** in base alle caratteristiche e alle preferenze di ciascun paziente (tabella 5). Il *target* dei valori di T durante TRT è diverso da paziente a paziente, ma generalmente lo scopo è di **raggiungere livelli di T nel range medio-basso dell'intervallo di riferimento.**

Tabella 5
Principali preparati di testosterone utilizzati per terapia sostitutiva androgenica

Preparato	Via	Posologia	Controllo	Vantaggi	Svantaggi
Enantato	im	75-100 mg/7 gg o 200 mg/15 gg	A metà fra le somministrazioni	Economico, possibilità di auto-somministrazione, efficace	Farmacocinetica variabile, cambiamenti di umore, alterazioni della <i>libido</i> , dolore in sede di iniezione, policitemia, tosse (controindicato se diatesi emorragica)
Undecanoato	im	1000 mg bolo, dopo 6 settimane e poi ogni 3 mesi	Prima della somministrazione	Farmacocinetica stabile, evita i picchi, migliori risultati su composizione corporea e osso, praticità	Costoso
Undecanoato	orale	40-80 mg x 2-3/die	3-5 h dopo l'assunzione	Economico e di facile utilizzo	Concentrazioni di T e risposta clinica molto variabili, nausea, numerose somministrazioni giornaliere



Mauro Schiesaro¹ (mauroschesaro@libero.it) & Benedetta Zampetti²

¹ UOC Medicina Generale, ULSS 22 Bussolengo (VR)

² Endocrinologia, Ospedale Niguarda, Milano

A cura di:
Renato Cozzi

Cerotti	Transdermica	4-8 mg/die (applicati alla sera)	3-12 h dopo applicazione	Riproduce ritmo circadiano, efficace	Problemi di adesività, irritazioni cutanee
Gel	Transdermica	1%: 5-10 g/die 2%: 3-4 g/die	Dopo una settimana di terapia	Buona tollerabilità cutanea, Riproduce ritmo circadiano, efficace	Concentrazioni sovralfisiologiche di DHT, necessità di coprire la sede di applicazione e lavare accuratamente le mani dopo l'uso
Gengivale	Transmucoso	30 mg/12 h	Prima della somministrazione	Efficace	Poco pratico, duplice somministrazione giornaliera, alterazioni del gusto, non più in commercio in Italia

EFFETTI COLLATERALI COMUNI E MONITORAGGIO DELLA TERAPIA (tabella 6)

Eritrocitosi. È il più frequente evento avverso (EA) correlato alla TRT. I fattori maggiormente correlati al rischio di sviluppare questo EA sono la somministrazione intramuscolare, per il raggiungimento di più elevate concentrazioni di T rispetto alle altre formulazioni, e l'età > 60 anni, per una riduzione della *clearance* renale. Non è del tutto chiaro se il rischio sia maggiore nei pazienti con copatologie predisponenti l'ipossia, come BPCO e OSAS. **Prima di iniziare e durante la TRT** (a 3 e 6 mesi dall'inizio e in seguito annualmente) **è necessaria la valutazione dell'ematocrito:** valori basali > 50% rappresentano una controindicazione alla TRT e valori > del 54% durante la TRT rappresentano un segno di "allarme" e la terapia va sospesa temporaneamente fino alla normalizzazione, quando può essere ripresa ma a dosaggi minori.

Prostata. I fattori determinanti il cancro prostatico sono genetici, ambientali, ormonali, recettoriali. Finora **non è stata documentata una differenza statisticamente significativa tra incidenza del tumore nei soggetti ipogonadici trattati con terapia sostitutiva androgenica rispetto ai non trattati.** Valgono le già citate raccomandazioni che ne sconsigliano l'utilizzo sulla base dei valori di PSA pre-trattamento, o per la preesistenza di neoplasia prostatica. Durante la TRT in ipogonadici si può osservare un aumento dei valori di PSA < 0.5 µg/L, da ritenersi non significativo; c'è da considerare anche che i valori di PSA possono variare a seconda del metodo di dosaggio o in caso di eventuali concomitanti prostatiti, per cui vanno analizzati criticamente alla luce dei dati clinici.

Sistema cardiovascolare. Non sono ancora del tutto chiariti effetti della TRT a livello cardiovascolare.

Apnee notturne. Dai pochi studi finora condotti, i centri respiratori sembrano essere in qualche modo danneggiati dalla TRT. Fino a che non ne saranno disponibili altri con risultati conclusivi, viene suggerito di non sottoporre a TRT pazienti con forme severe e non trattate di OSAS.

Altri effetti. Effetti inibitori sulla spermatogenesi nei pazienti con ipogonadismo lieve e desiderio futuro di paternità. In uomini giovani possono comparire acne e seborrea. Con le formulazioni orali, il cui uso è però ormai sconsigliato, sono comuni effetti epatotossici.

Alla luce di questi effetti collaterali, il monitoraggio della terapia, volto a escluderne l'insorgenza, deve essere periodico (tabella 6).

Tabella 6 Monitoraggio clinico della TRT	
Esame clinico	Verificare efficacia della terapia ed eventuali effetti collaterali a 3 e 6 mesi dall'inizio del trattamento, in seguito ogni 12 mesi
Dosaggio di TT	Basale, poi a 1, 3 e 6 mesi, in seguito ogni 6 mesi, mantenendo valori di T nel <i>range</i> medio basso della norma

Esplorazione rettale	Basale, poi a 3 e 6 mesi e successivamente ogni 12 mesi
PSA	Basale, poi a 3 e 6 mesi e in seguito ogni 12 mesi. La terapia va sospesa se aumento PSA > 1-4 µg/L in 12 mesi e se PSA aumenta > 0.4 µg/L per anno
LUTS	Sospendere terapia se il paziente lamenta sintomi severi o se IPSS > 19
Ematocrito	La valutazione va effettuata prima di iniziare TRT per escludere OSAS, ipossiemia e patologie ematologiche, poi a 3 e 6 mesi e in seguito annualmente. Sospendere terapia se Ht > 54%. Se alla sospensione Ht rientra nella norma, può essere preso in considerazione un nuovo tentativo
OSAS	Verificare periodicamente l'insorgenza dei sintomi tipici
Densità minerale ossea	Basale se indicato (fratture da traumi minori, riduzione di altezza, ecc), poi ogni 1-2 anni

EFFETTI SISTEMICI DELLA TRT

Sfera sessuale. La TRT migliora la *libido*, aumenta la frequenza e la durata delle erezioni notturne e migliora la funzione erettile. Alcuni studi hanno riscontrato una relazione fra concentrazioni di T alla diagnosi e risposta clinica alla terapia, con maggiore risposta nei casi di T < 10.4 nmol/L, anche se i dati in letteratura sono contrastanti. La modesta relazione fra funzione erettile e valori di TT nei pazienti > 60 anni con LOH suggerisce un'eziopatogenesi multifattoriale della patologia.

Ossso. I pazienti ipogonadici hanno una riduzione della densità ossea (BMD) a livello vertebrale e femorale, che dopo TRT aumenta del 5-8% e del 4%, rispettivamente. Gli effetti sono massimi dopo 24 mesi. Non vi sono dati sugli effetti delle TRT sulle fratture. Le formulazioni im sono riportate avere un maggiore effetto positivo sulla BMD vertebrale rispetto a quelle trans-dermiche, verosimilmente per la maggiore concentrazione di TT raggiunta con le prime.

Forza muscolare e composizione corporea. La TRT è correlata ad aumento della massa magra e diminuzione della grassa; alcuni studi riportano anche un miglioramento della forza muscolare.

Qualità di vita (QOL), funzione cognitiva e tono dell'umore. Gli effetti della TRT non sono stati del tutto chiariti. I dati riportati in letteratura dimostrano un effetto positivo rispetto al *placebo*. Sono stati condotti alcuni studi per valutare gli effetti della TRT sulla funzione cognitiva, ma i dati al riguardo rimangono inconclusivi; è stata riscontrata un'associazione fra livelli di T libero e incremento del flusso ematico encefalico in aree coinvolte nella memoria e nell'attenzione.

Sensibilità insulinica e obesità. Basse concentrazioni di T si associano ad aumento della resistenza insulinica e rischio di sviluppare alterazioni del metabolismo glicidico fino al diabete. Sulla base dei dati esistenti, gli autori non raccomandano di iniziare la TRT con il solo scopo di migliorare i parametri metabolici in assenza di segni e sintomi di ipogonadismo.

COMMENTI

In Italia, con l'introduzione delle modifiche alla nota 36, **tutti i preparati a base di testosterone sono ora considerati equivalenti nella loro possibilità prescrittiva**, lasciando quindi al clinico la facoltà di decidere quale sia il preparato più adatto al singolo malato. Diversamente da quanto specificato nella sovra-riportata *flow-chart* diagnostica, **la diagnosi di IM è da prendere in considerazione quando, oltre ai già citati segni e sintomi clinici, la testosteronemia è < 12 mmol/L o 350 ng/dL**. In realtà, in particolar modo quando ci si appropria al LOH, esistono sufficienti evidenze di come sia **indicato il trattamento sostitutivo nel caso in cui la testosteronemia sia < 8 mmol/L, mentre per i soggetti con testosterone compreso tra 8 e 12 mmol/L, la prescrizione deve essere valutata individualmente**.

Va tenuto presente che la prescrizione dei derivati a base di testosterone con il SSN è possibile solo in alcune regioni e presso centri abilitati (Piemonte, Veneto, Friuli-Venezia Giulia, Toscana). In tutte le altre, la prescrivibilità con l'SSN è limitata ai pazienti con malattia rara (s. di Klinefeter).

CONCLUSIONI

Non **va eseguito uno screening di massa, ma vanno** identificati i **pazienti da valutare**, basandosi sulla **clinica** o su **patologie pre-esistenti** favorenti l'ipogonadismo.

Utilizzare il solo **T totale** come iniziale **test diagnostico**, dosandolo alle **8 del mattino in almeno 2 occasioni**.

Correlare sempre il dato di laboratorio alla presenza di segni e/o sintomi caratteristici.

Il **trattamento sostitutivo** è indicato **se esiste la possibilità di modificare favorevolmente l'andamento clinico del malato nel lungo periodo.**

il preparato da utilizzare va scelto valutando singolarmente i pazienti e considerando **pro e contro dei singoli farmaci.**

È necessario impostare un **attento monitoraggio clinico e laboratoristico.**

BIBLIOGRAFIA

1. Basaria S. Male hypogonadism. Lancet [2014, 383: 1250-63](#).
2. Wang C, et al. Investigation, treatment, and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, EAU, EAA and ASA recommendations. J Androl [2009, 30: 1-9](#).
3. Strollo F. Terapia sostitutiva con testosterone nell'uomo ipogonadico ed eventi cardiovascolari. AME News n [33/2014](#).