

LA TERAPIA SOSTITUTIVA CON TESTOSTERONE: LA DECISIONE CLINICA

Responsabile Editoriale
Vincenzo Toscano

Il testosterone è uno degli ormoni più conosciuti anche ai non addetti ai lavori. Rappresenta l'ormone maschile per eccellenza e nell'immaginario collettivo è intrinsecamente legato ai concetti di virilità, sessualità, forza fisica e benessere. Al contrario, la sua assenza/carenza in un uomo è vista come un venir meno delle caratteristiche peculiari maschili. Tale popolarità si riflette anche nella clinica medica e nelle numerose dispute sorte riguardanti l'appropriatezza terapeutica della terapia sostitutiva in pazienti anziani affetti da ipogonadismo a insorgenza tardiva. Infatti, non vi è settimana in cui non si pubblicino articoli riguardanti i pro e i contro su questo argomento; basti pensare ai tanti lavori pubblicati riguardanti la relazione fra terapia con testosterone e rischio cardiovascolare (CV) o patologie prostatiche.

Il recente articolo pubblicato sul *New England Journal of Medicine* è un manifesto semplice e chiaro di questa situazione (1). Si tratta di un caso clinico riguardante Martin, un paziente di 61 anni con obesità lieve, iperlipidemia e reflusso gastro-esofageo, in terapia con statine e PPI, che da qualche tempo avverte una serie di sintomi potenzialmente correlabili a una situazione di ipotestosteronemia. In base alla sintomatologia, Martin ha eseguito due prelievi ematici che hanno evidenziato valori di testosterone borderline (2.75 e 2.85 ng/dL) che si inseriscono nella cosiddetta "zona grigia" (8-12 nmol/L o 2.31-3.46 ng/mL). Non sono emersi altri valori anomali, né il paziente presenta particolari controindicazioni alla terapia sostitutiva con testosterone (TRT). Martin presenta PSA di 3.5 ng/mL, esame prostatico negativo, assenza di sintomi riconducibili all'OSAS, ematocrito nella norma, assenza di cardiopatie e di sintomi del tratto urinario inferiore (2). In base a tali informazioni, **si pone il quesito se sottoporre il paziente alla TRT o meno.**

In prima istanza, potrebbe essere utile valutare il livello di testosterone libero tramite la dialisi all'equilibrio, considerando che in un paziente obeso la SHBG possa diminuire (2). Va, tuttavia, ricordato che tale metodo, benché estremamente affidabile, non è generalmente disponibile nella maggior parte dei laboratori; pertanto, può risultare utile calcolare indirettamente il testosterone libero e/o biodisponibile tramite la formula di Vermeulen, che richiede il dosaggio dell'SHBG e dell'albumina per il calcolo del testosterone biodisponibile. Nel caso in cui le analisi confermassero i valori sotto la norma anche per il testosterone libero, potrebbe essere opportuno valutare se un programma nutrizionale e "sportivo" specifico possa portare a un calo di peso, con conseguente aumento del testosterone e a un miglioramento della sintomatologia, non obbligatoriamente legata ai livelli di testosterone (3). Un approccio di tale genere potrebbe quindi rappresentare il primo passo, anche considerando che il livello di testosterone di Martin si pone nella zona grigia e quindi rappresenta una carenza lieve. Un'eventuale TRT causerebbe un aumento del testosterone non particolarmente accentuato, sufficiente a farlo rientrare nel *range* di normalità (> 12 nmol/L, 3.46 ng/mL) e, pertanto, eventuali miglioramenti attribuibili alla TRT sarebbero poco evidenti.

Nel valutare la possibilità di attuare la TRT, va sottolineato che Martin presenta un valore di PSA di 3.5 ng/mL e un'eventuale TRT potrebbe causare un rialzo del PSA portandolo sopra a 4.0 ng/mL, obbligandolo a sottoporsi a indagini invasive. Per quanto concerne il rischio CV, innumerevoli sono i dati relativi alla relazione fra rischio CV e TRT, tuttavia non è possibile tracciare una conclusione definitiva su tale controversia. L'assenza di dati certi può quindi portare il clinico a porsi in atteggiamenti diametralmente opposti rispetto ai rischi CV imputabili alla TRT, senza avere il supporto della letteratura scientifica (4).

Potrebbe essere ipotizzabile anche un aumento dell'ematocrito, evento più frequente nelle persone anziane che nei giovani durante la terapia con testosterone, tuttavia la possibilità di incorrere in una condizione di eritrocitosi, ancorché da menzionare, non è così elevata, soprattutto se le dosi di testosterone somministrate permettono di raggiungere livelli plasmatici nel *range* della normalità medio-bassa.

Allo stesso modo, la riduzione della fertilità può rappresentare una limitazione all'utilizzo del testosterone, ma, considerando i 61 anni del paziente, si può ipotizzare che la fertilità non sia propriamente una sua priorità. D'altra parte, vista l'assenza di controindicazioni alla TRT, la presenza di un valore nella zona grigia e la concomitante sintomatologia avvertita dal paziente, è possibile prescrivere la TRT (inizialmente per un periodo di tre-sei mesi), considerando che tale terapia potrebbe apportare dei miglioramenti, seppur lievi, in diversi aspetti della vita del paziente, aiutandolo anche a sostenere con maggior efficacia un programma nutrizionale e sportivo adeguato alla sua situazione (5).



Francesco Romanelli (francesco.romanelli@uniroma1.it)
Dipartimento di Medicina Sperimentale, Sezione di Fisiopatologia Medica, Endocrinologia e Scienza dell'Alimentazione, Università di Roma "Sapienza"

A cura di:
Renato Cozzi

1/2

Nel considerare l'opportunità di impostare una TRT, bisogna valutare anche l'aspetto più prettamente farmacologico; infatti, **le possibilità terapeutiche sono molteplici e ciascuna ha i suoi pregi e difetti**. La modalità di terapia proposta dall'autore, contrario all'impostazione della TRT, prevede l'utilizzo del testosterone in gel, che rappresenta la forma più diffusa di TRT negli Stati Uniti. Il gel quotidiano è sicuramente la modalità di TRT che maggiormente rispetta i normali ritmi circadiani ormonali, tuttavia è gravata da un costo economico per il paziente non indifferente e, pertanto, a fronte di un beneficio, per una quota significativa di pazienti potrebbe non essere fattibile effettuare una spesa importante per il gel. In quest'ottica va tenuto presente che, alcune regioni italiane, quali Toscana, Piemonte, Veneto e Friuli VG, offrono la totale rimborsabilità del gel. Tuttavia, il gel non è l'unica opzione disponibile: le formulazioni iniettive, orale o con cerotto, rappresentano le alternative disponibili. Chiaramente per facilità d'uso, efficacia e costo la preferenza spetta alla terapia iniettiva con testosterone enantato (TE), da effettuarsi ogni tre-quattro settimane con dosi di 250 mg basandosi per la scelta dell'intervallo sui valori di testosterone plasmatico sotto terapia. La terapia iniettiva rispetto al gel non permette di conservare dei valori stabili lungo l'arco di tempo che intercorre tra una somministrazione e l'altra; tuttavia, in un'analisi costo/beneficio la terapia iniettiva con TE rappresenta un'alternativa estremamente valida al gel. I cerotti al testosterone, pur permettendo concentrazioni stabili come il gel, sono gravate dalla prevalenza di patologie dermatologiche nella zona interessata e dalla scarsa *compliance* dei pazienti soprattutto nei mesi estivi. La terapia orale con testosterone undecanoato presenta lo svantaggio di obbligare il paziente a somministrazioni giornaliere multiple, oltre a presentare una biodisponibilità estremamente variabile e variazioni circadiane significative. Una valida opzione alternativa è rappresentata dal testosterone undecanoato 1000 mg in forma iniettiva, che permette di ottenere valori ematici di testosterone piuttosto stabili per 10-14 settimane; tuttavia, il costo e la lunga permanenza di valori significativi di testosterone plasmatico in caso di necessità di interrompere il trattamento rappresentano un freno alla diffusione di questa terapia (6).

In qualsiasi modo si imposti una terapia sostitutiva, è indispensabile sottoporre il paziente a un **monitoraggio** regolare, trimestrale in fase iniziale, per valutare la risposta clinica, per controllare i livelli biochimici di alcuni parametri, quali innanzitutto testosterone, emocromo e PSA, per verificare l'eventuale presenza di eventi avversi peraltro non frequenti, e per esaminare, dopo un adeguato periodo di tempo, l'opportunità di continuare, modificare o interrompere la terapia.

Bibliografia

1. Swerdloff R, Anawalt BD. Clinical decisions. Testosterone-replacement therapy. N Engl J Med [2014, 371: 2032-4](#).
2. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, et al. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab [2010, 95: 2536-59](#).
3. Di Luigi L, Romanelli F, Sgro P, Lenzi A. Andrological aspects of physical exercise and sport medicine. Endocrine [2012, 42: 278-84](#).
4. Corona G, Isidori AM, Buvat J, et al. Testosterone supplementation and sexual function: a meta-analysis study. J Sex Med [2014, 11: 1577-92](#).
5. Isidori AM, Balercia G, Calogero AE, et al. Outcomes of androgen replacement therapy in adult male hypogonadism: recommendations from the Italian society of endocrinology. J Endocrinol Invest [2015, 38: 103-12](#).
6. Lunenfeld B, Mskhalaya G, Zitzmann M, et al. Recommendations on the diagnosis, treatment and monitoring of hypogonadism in men. Aging Male [2015; 18: 5-15](#).