

UN T-SCORE ANCHE PER L'IPOGONADISMO?

Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

Da qualche tempo è in corso una vivace campagna di stampa per contrastare gli effetti negativi di bassi livelli plasmatici di testosterone (T) nei maschi grazie al ricorso a una tempestiva terapia sostitutiva. Per rendere il messaggio efficace e consentirgli di raggiungere il maggior numero possibile di soggetti interessati, si rischia di banalizzare il problema e generare convinzioni errate e pericolose. Per esempio, negli Stati Uniti la corretta indicazione al trattamento solo dei casi con dimostrata presenza di quadri clinici compatibili con ipogonadismo (patologie testicolari, ipofisarie, cerebrali) è stata indebitamente estesa a quei casi con sintomi vaghi e ambigui connessi solo con il fisiologico processo di invecchiamento. La scelta è risultata vincente dal punto di vista commerciale: le prescrizioni nell'ultimo decennio sono aumentate da 10 a 40 volte, con una spesa che nei soli Stati Uniti arriva a superare i 2 miliardi di dollari, cifra che potrebbe essere facilmente sottostimata, in quanto le vendite di T avvengono quasi sempre in contanti e non sono facilmente tracciabili. In pratica, la diagnosi di ipogonadismo potrebbe ridursi al solo riscontro di un basso livello di T, la qual cosa è chiaramente un grave errore.

I **pazienti classificati in modo approssimativo** rischiano di essere **trattati indipendentemente dalla causa** dei sintomi (diabete, depressione, o altre patologie croniche, tutt'altro che rare), senza dimenticare gli **effetti indesiderati** della terapia sostitutiva (tra gli altri, maggior rischio di tromboembolia venosa e infarto del miocardio). A questo errore concettuale si sommano anche le difficoltà di **standardizzare tutte le fasi del dosaggio** ematochimico **del T** (analitica, pre-analitica e post-analitica). Per considerare affidabile questa misura, è indispensabile che:

1. una bassa concentrazione di T sia stata ottenuta su almeno due campioni prelevati al mattino (non oltre le ore 10.00);
2. il metodo utilizzato sia sufficientemente sensibile alle basse concentrazioni.

Per quanto riguarda la mancanza di intervalli di riferimento omogeneamente definiti, è di grande interesse il contributo di un lavoro da poco pubblicato (1), che si propone di fissare un **intervallo di riferimento armonizzato e universalmente applicabile per i dosaggi di T nel maschio adulto**. Il nuovo studio si basa sui dati ricavati da una popolazione di oltre 9000 maschi adulti, provenienti da 4 grandi studi epidemiologici condotti negli USA e in Europa: il [Framingham Heart Study](#) (FHS), lo [European Male Aging Study](#), l'[Osteoporotic Fractures in Men Study](#) (MrOS) e, infine, il [Belgian Sibling Study of Osteoporosis](#). Sono stati utilizzati 4 metodi diversi di dosaggio, con differenti calibratori, i cui risultati sono stati confrontati con quelli ottenuti con un metodo di riferimento utilizzato presso i laboratori dei *Centers for Disease Control*. Dal confronto è stato possibile ricavare delle equazioni in grado di normalizzare e armonizzare tutti i valori. Il dato armonizzato riduce in modo significativo la variabilità inter-coorte.

Età	Intervallo di riferimento (2.5-97.5 percentile)	
	Non obesi	Tutti (obesi inclusi)
19-39	267-929 ng/dL (9.3-32.2 nmol/L)	229-902 ng/dL (7.9-31.3 nmol/L)
40-49	235-929 ng/dL (8.2-32.2 nmol/L)	208-902 ng/dL (7.2-31.3 nmol/L)
50-59	219-929 ng/dL (7.6-32.2 nmol/L)	192-902 ng/dL (6.6-31.3 nmol/L)
60-69	218-929 ng/dL (7.6-32.2 nmol/L)	190-902 ng/dL (6.6-31.3 nmol/L)
70-79	218-926 ng/dL (7.6-32.1 nmol/L)	190-902 ng/dL (6.6-31.3 nmol/L)
80-99	157-913 ng/dL (5.4-31.7 nmol/L)	119-902 ng/dL (4.1-31.3 nmol/L)

Sarà indispensabile rivalutare ed estendere queste prime evidenze con i dati derivanti da ulteriori studi longitudinali e randomizzati.



In **conclusione**, ci si aspetta di trovare che, quanto più un valore di T si allontana dalla soglia armonizzata, tanto più affidabile sarà la diagnosi di ipogonadismo vero e, di conseguenza, tanto maggiori saranno i benefici di una terapia sostitutiva.

Poter disporre di dati attendibili per classi di età consente di speculare sulla possibile utilità di introdurre un T-score accanto allo Z-score anche per l'ipogonadismo, analogamente a quanto si fa per valutare meglio i dati di densitometria nella diagnosi di osteoporosi.

Nel complesso, non è irrealistico ipotizzare in un futuro non troppo lontano il traguardo di una diagnostica dell'ipogonadismo davvero affidabile, come indispensabile presupposto a una terapia appropriata.

Bibliografia

1. Travison TG, Vesper HV, Orwoll E, et al. Harmonized reference ranges for circulating testosterone levels in men of four cohort studies in the USA and Europe. *J Clin Endocrinol Metab* [2017, DOI: 10.1210/jc.2016-2935](#).
2. US Food and Drug Administration (FDA). 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. [3 Marzo 2015](#) (consultato 16 gennaio 2017).
3. Perls T, Handelsman DJ. Disease mongering of age-associated declines in testosterone and growth hormone levels. *J Am Geriatr Soc* [2015, 63: 809-11](#).
4. Martinez C, Suissa S, Rietbrock S, et al. Testosterone treatment and risk of venous thromboembolism: population based case-control study. *BMJ* [2016, 355: i5968](#).