

LINEE GUIDA DELL'ENDOCRINE SOCIETY PER DIAGNOSI E TRATTAMENTO DELL'IPOGONADISMO MASCHILE: COSA C'È DI NUOVO?

Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

Negli ultimi anni il testosterone (T) è stato – suo malgrado – al centro di uno dei più accesi dibattiti nell'endocrinologia moderna. Un'erronea convinzione in merito a un suo ruolo come “ormone della giovinezza”, non sostenuta da evidenze scientifiche e, spesso, purtroppo, neanche suffragata da dati laboratoristici di *deficit* ormonale, ha fatto sì che le vendite dei farmaci a base di T aumentassero vertiginosamente; questo fenomeno ha portato anche a un significativo aumento degli effetti avversi derivanti da elevati livelli di T sierico, tanto da scatenare un dibattito che si è esteso ben oltre i limiti della *evidence-based medicine* ed è arrivato a coinvolgere i media, con un coinvolgimento anche medico-legale.

Le linee guida (LG) sull'ipogonadismo maschile, tuttavia, già “in tempi non sospetti” suggerivano di somministrare T solo a soggetti affetti da comprovato ipogonadismo, con segni e sintomi tipici e valori ematici confermati in due misurazioni. Al fine di fornire un aggiornamento completo, che possa fungere da manuale per l'inquadramento diagnostico e terapeutico, l'*Endocrine Society* ha rilasciato pochi mesi fa una nuova edizione delle sue LG di pratica clinica, mirata al trattamento dell'ipogonadismo. Le principali raccomandazioni sono riassunte nella tabella.

Fra i **segni e sintomi** di ipogonadismo, quelli a carico della sfera sessuale rappresentano senza dubbio i più comunemente riferiti dal paziente durante la visita andrologica. Calo/scomparsa del desiderio sessuale, riduzione/scomparsa delle erezioni spontanee e disfunzione erettile rappresentano condizioni spesso avvertite come più gravi di altri segni e sintomi ascrivibili all'ipogonadismo (quali ad esempio disturbi del sonno o dell'umore e riduzione della *performance* fisica). Tuttavia, come chiaramente esplicitato nelle raccomandazioni, è necessario avere un **quadro diagnostico preciso prima di ricorrere alla terapia sostitutiva**. Sotto questo aspetto, le nuove LG differiscono dalla precedente edizione, suggerendo un **cut-off di 264 ng/dL** per distinguere fra valori normali e bassi di **testosterone totale**. Si discostano così da altre indicazioni societarie, che stabiliscono la soglia a 240 ng/dL, con una “area grigia” fino a 360 ng/dL. La misurazione del T libero deve essere eseguita solo in casi selezionati, in cui sia verosimile riscontrare alterazioni dei livelli di SHBG. Vale la pena ricordare che la sola metodica di laboratorio attendibile per la misurazione del T libero è la dialisi all'equilibrio, mentre più facilmente è possibile ottenere una sua stima a partire da SHBG e albumina mediante la formula di Vermeulen. In tutti i casi, è suggerito **ripetere il dosaggio del T** (totale, libero o entrambi) **almeno due volte**, e integrare dosando i valori di LH ed FSH dopo aver confermato la condizione di ipogonadismo, al fine di differenziare forme di origine testicolare da forme secondarie a disturbi ipotalamo-ipofisari.

Rispetto alle precedenti LG del 2010 in cui erano solo accennate, la nuova edizione sottolinea anche l'esistenza di due **particolari forme di ipogonadismo**: una riconducibile all'assunzione di farmaci oppioidi, l'altra derivante dalla sospensione di androgeni anabolizzanti. Nel 2018, verosimilmente a seguito dell'aumentata incidenza, gli autori hanno ritenuto corretto dedicare più attenzione a tali condizioni, indicando comunque che la terapia sostitutiva deve essere adeguatamente ponderata e proposta solo in casi molto selezionati.

Il prontuario farmaceutico si è ampliato dal 2010; non suscita sorpresa il fatto che le nuove LG prevedano una sezione dedicata alle numerose **formulazioni terapeutiche** – alcune delle quali non in commercio in Italia. Gli autori sottolineano come non esistano evidenze scientifiche che portino a preferire una tipologia invece di un'altra. È pertanto compito del clinico valutare quale trattamento sia **preferibile per il singolo paziente** in base alle sue necessità, fornendo ulteriore prova dell'importanza nell'endocrinologia e nell'andrologia della medicina sartorializzata.



Principali raccomandazioni delle linee guida	
Diagnosi	<p>La diagnosi dell'ipogonadismo – e, conseguentemente, il trattamento – non può prescindere dal riscontro di segni e sintomi tipici di ipogonadismo, associati a valori inequivocabilmente bassi di testosteronemia.</p> <p>Lo <i>screening</i> di massa non è indicato.</p> <p>È raccomandato un adeguato <i>iter</i> diagnostico, al fine di identificare l'eziologia dell'ipogonadismo.</p>
Trattamento	<p>Il trattamento con testosterone è raccomandato per indurre e mantenere le caratteristiche sessuali secondarie e per correggere i sintomi di carenza androgenica.</p> <p>La terapia è controindicata in numerose condizioni:</p> <ul style="list-style-type: none"> • la presenza di un elevato valore di PSA, o il riscontro di una formazione nodulare prostatica, o addirittura la diagnosi di tumore prostatico rappresentano una controindicazione assoluta alla terapia; • neoplasia mammaria; • policitemia; • trombofilia; • forme gravi di sindrome delle apnee ostruttive notturne; • gravi disturbi a carico del tratto urinario (LUTS, <i>lower urinary tract symptoms</i>); • gravi patologie cardio-vascolari: insufficienza cardiaca non controllata, anamnesi di infarto o <i>ictus</i> negli ultimi 6 mesi. <p>Anche in assenza di patologie, la terapia non deve essere somministrata “alla leggera”: è difatti sconsigliato prescriberla di <i>routine</i>, ed è indicato prescriberla solo su base “individuale”, dopo aver soppesato rischi e benefici del trattamento. Uomini desiderosi di paternità non dovrebbero sottoporsi al trattamento e in ogni caso, indipendentemente dall'età o dalla familiarità, è opportuno valutare adeguatamente lo stato di salute prostatico dei soggetti. Nei soggetti che abbiano sviluppato calo ponderale a seguito di un'infezione da HIV, è possibile proporre una terapia di breve durata, al fine di facilitare il recupero della massa magra, mentre non è considerata una strategia da suggerire il ricorso alla terapia con T nel tentativo di migliorare il controllo glicemico in uomini affetti da diabete mellito tipo 2 (se non sono ipogonadici).</p>
Monitoraggio	<p>Il monitoraggio dei soggetti affetti in terapia sostitutiva con T per ipogonadismo è fondamentale, non solo nell'ottica di valutare l'eventuale comparsa di eventi avversi, ma soprattutto per sincerarsi dell'efficacia del trattamento.</p>

Bibliografia

1. Bhasin S, Brito JP, Cunningham GR, et al. Testosterone therapy in men with hypogonadism: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* [2018, 103: 1715-44](#).