

## IPOGONADISMO MASCHILE AD ESORDIO TARDIVO

### DEFINIZIONE

L'ipogonadismo dell'anziano o più precisamente l'ipogonadismo ad esordio tardivo (LOH, dall'inglese late-onset hypogonadism) è una sindrome clinica e biochimica correlata all'invecchiamento maschile, caratterizzata da una tipica sintomatologia associata ad una diminuzione del testosterone circolante. L'ipogonadismo età-correlato può determinare una riduzione funzionale di diversi organi, particolarmente dell'apparato muscolo-scheletrico, e, conseguentemente, un peggioramento della qualità della vita. Il termine LOH ha recentemente sostituito le precedenti definizioni dell'ipogonadismo correlato all'invecchiamento: andropausa, PADAM (dall'inglese partial androgen deficiency of the aging male), ADAM (dall'inglese androgen deficiency of the aging male), AAAD (dall'inglese aging-associated androgen deficiency).

LOH è una entità nosografia distinta dalle altre forme di ipogonadismo maschile (primitivo, secondario, da resistenza recettoriale). LOH è il risultato di alterazioni dell'intero asse ipotalamo-ipofisi-testicolo caratterizzate da una ridotta secrezione testicolare di testosterone associata ad un mancato incremento dell'LH, dovuto ad una ridotta produzione ipotalamica di GnRH e ad un alterato meccanismo di contro-regolazione degli androgeni sull'asse ipotalamo-ipofisi.

### ENTITA' DEL PROBLEMA

La prevalenza dell'LOH nei maschi ultrasessantenni sembra essere almeno del 20%. Secondo i recenti dati ISTAT, il numero di maschi italiani di età uguale o superiore ai 65 anni aumenterà da 4,7 milioni del 2005 a 6,9 milioni nel 2030, fino a 8,5 milioni nel 2050. Pertanto in Italia in una condizione di LOH potrebbero attualmente trovarsi, nella migliore delle ipotesi, circa 1 milione di maschi che aumenterebbero a circa 1,4 milioni nel 2030 e a circa 1,7 milioni nel 2050. Va precisato che questa stima sottovaluta il problema poiché considera solo i maschi ultrasessantacinquenni mentre l'LOH inizia già dopo i 50 anni di età.

### QUANDO SOSPETTARLO?

LOH va sospettato nei maschi oltre i 50 anni di età in presenza delle seguenti caratteristiche cliniche:

- riduzione della libido e disfunzione erettile;
- diminuzione della massa magra con ipotrofia muscolare, astenia e riduzione della resistenza allo sforzo;
- aumento del peso corporeo e soprattutto del grasso viscerale con aumento della circonferenza della vita;
- ginecomastia;

#### Salvatore Monti

UOC di Endocrinologia, Azienda Ospedaliera Sant'Andrea, 2° Facoltà di Medicina, Università "La Sapienza" Roma  
Via di Grottarossa 1035-1039, 00189 Roma  
Tel. 06/33775049-5247  
E-mail: salvatore.monti@uniroma1.it

#### Felice Strollo

Dipartimento Endocrino-Metabolico INRCA-IRCCS  
Via Cassia 1167, 00189 Roma  
Tel. e fax: 06030342534  
E-mail: strofe@flashnet.it

#### Paolo Falasca

UOC di Endocrinologia, Azienda Ospedaliera Sant'Andrea, 2° Facoltà di Medicina, Università "La Sapienza" Roma  
Via di Grottarossa 1035-1039, 00189 Roma  
Tel. 06/33775049-5247  
E-mail: pfalasca@yahoo.it

- riduzione dei peli, rallentamento della crescita della barba;
- alterazioni del tono dell'umore, diminuzione della capacità intellettiva e cognitiva, sonnolenza, apatia, ansietà, depressione, vampate, turbe del sonno;
- riduzione della secrezione sebacea e secchezza cutanea;
- anemia con stanchezza cronica;
- rachialgie e fratture dovute a riduzione della massa ossea fino all'osteopenia ed osteoporosi.

### **COME DIAGNOSTICARLO?**

L'LOH è una diagnosi clinica che deve essere confermata dalla presenza di bassi livelli di testosterone circolante.

#### **Diagnosi Clinica**

Un'accurata anamnesi ed un attento esame obiettivo sono indispensabili per una corretta valutazione clinica. I sintomi e segni tipici dell'ipogonadismo, prima riportati, sebbene indispensabili per la diagnosi, sono spesso vaghi ed aspecifici tanto da essere sottovalutati dal soggetto e dallo stesso medico curante perché considerate come facenti parte di un fisiologico processo di invecchiamento. Inoltre non tutti i segni e sintomi sono presenti simultaneamente. Sono disponibili alcuni questionari per la valutazione della sintomatologia correlata al LOH; fra questi l'Aging Male Symptoms (AMS) rating scale, proposto da Heinemann e tradotto in lingua italiana, comprende 17 domande (Tabella 1). Le domande indagano i disturbi della sfera psicologica, somatica e sessuale; per ogni domanda il paziente fornisce una risposta numerica variabile da 1 (sintomo assente) a 5 (sintomo molto grave). La valutazione dei sintomi si ottiene dalla somma numerica delle 17 risposte. I sintomi sono classificati come:

- assenti: punteggio da 17 a 26;
- lievi: punteggio da 27 a 36;
- moderati: punteggio da 37 a 49;
- severi: punteggio  $\geq$  di 50.

#### **Diagnosi Ormonale**

Uno screening generale della popolazione maschile anziana per ipogonadismo, attraverso la misurazione del testosterone circolante, non è però giustificato: l'ipotestosteronemia va ricercata solo in presenza di segni e sintomi dell'ipogonadismo.

La determinazione del testosterone totale va eseguita su un campione di sangue prelevato al mattino tra le ore 7,00 e le 11,00: valori sierici di testosterone totale inferiori a 231 ng/dl (8 nmol/l) indicano chiaramente la presenza di ipogonadismo; al contrario valori superiori a 346 ng/dl (12 nmol/l) devono essere considerati normali e pertanto escludono la presenza di ipogonadismo. Per valori di testosterone totale compresi tra 231 e 346 ng/dl (8 e 12 nmol/l) la possibilità del trattamento androgenico sostitutivo può essere presa in considerazione dopo avere escluso le altre possibili cause dei sintomi.

E' sempre indispensabile ripetere una seconda volta la misurazione del testosterone totale, preferibilmente dopo circa una settimana, calcolando, soprattutto in presenza

### Tabella 1. Aging Male Symptoms Scale <sup>(AMS)</sup>

Versione italiana del questionario AMS per definire il deficit androgenico nell'uomo adulto

Nome e Cognome

Età (anni)

Quale dei seguenti sintomi ha manifestato nell'ultimo mese?	Sintomi <sup>(1)</sup> Intensità (punteggio)	Sfera psicologica	Sfera somatica	Sfera sessuale
1. Calo nella sensazione di benessere generale (Stato generale di salute, sensazione soggettiva)	1 2 3 4 5	→	→	→
2. Dolori articolari e muscolari (lombalgie, dolori articolari, dolore ad un arto, mal di schiena)	1 2 3 4 5	→	→	→
3. Eccessiva sudorazione (episodi improvvisi/inaspettati di sudorazione, vampate di calore indipendenti dalla fatica)	1 2 3 4 5	→	→	→
4. Alterazioni del sonno (difficoltà a prendere sonno, ripetuti risvegli durante il sonno, risveglio precoce e senso di spossatezza, sonno leggero, insonnia)	1 2 3 4 5	→	→	→
5. Maggiore necessità di dormire, frequente sensazione di stanchezza	1 2 3 4 5	→	→	→
6. Irritabilità (aggressività, facilità ad arrabbiarsi facilmente per piccole cose, sbalzi di umore)	1 2 3 4 5	→	→	→
7. Nervosismo (tensione interna, agitazione, senso di irrequietezza)	1 2 3 4 5	→	→	→
8. Ansia (sensazione di panico)	1 2 3 4 5	→	→	→
9. Esaurimento fisico / mancanza di vitalità (calo di rendimento generale, riduzione dell'attività fisica, mancanza di interessi nel tempo libero, sensazione di ottenere scarsi risultati, di realizzare pochi obiettivi, doversi forzare per iniziare qualcosa)	1 2 3 4 5	→	→	→
10. Riduzione della forza muscolare (senso di debolezza fisica)	1 2 3 4 5	→	→	→
11. Umore depresso (sentirsi giù, tristi, sul punto di piangere, mancanza di entusiasmo, umore instabile, sentire che tutto è inutile)	1 2 3 4 5	→	→	→
12. Sensazione di avere oltrepassato la fase migliore della vita	1 2 3 4 5	→	→	→
13. Sentirsi spenti, avere toccato il fondo	1 2 3 4 5	→	→	→
14. Calo della crescita della barba	1 2 3 4 5	→	→	→
15. Calo di prestazioni o di frequenza nell'attività sessuale	1 2 3 4 5	→	→	→
16. Riduzione nel numero di erezioni mattutine	1 2 3 4 5	→	→	→
17. Calo del desiderio sessuale/libido (mancanza di piacere durante il rapporto sessuale; mancanza del desiderio di rapporti sessuali)	1 2 3 4 5	→	→	→
		Totale A	Totale B	Totale C

Ha un qualunque altro sintomo considerevole?

Se sì, lo descriva per favore

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

<sup>(1)</sup> 1 = Assente; 2 = Lieve; 3 = Media; 4 = Grave; 5 = Molto Grave

Punteggio totale (A+B+C)	
Punteggi	Gravità dei disturbi
17-26	Nessuna
27-36	Lieve
37-49	Moderata
≥ 50	Severa

di valori bassi-normali di testosterone totale, anche la quota libera dell'ormone tramite la SHBG e l'albuminemia, utilizzando la formula di Vermeulen, facilmente reperibile sul sito dell'International Society for the Study of the Aging Male (ISSAM all'indirizzo <http://www.issam.ch>).

E' **assolutamente sconsigliabile** la misurazione diretta del testosterone libero con le metodiche immunometriche, ampiamente diffuse nella valutazione laboratoristica di routine: le metodiche attualmente disponibili in commercio non sono affidabili e tendono per lo più a sottostimare i valori del testosterone libero e pertanto non sono raccomandabili. L'unica misurazione diretta affidabile del testosterone libero è il metodo della dialisi all'equilibrio o la precipitazione con ammonio solfato per la determinazione del testosterone bioattivo. Queste metodiche non sono però utilizzate nel laboratorio di routine perché laboriose e costose.

La presenza di livelli sierici di testosterone libero al di sotto di 52 pg/ml (180 pmol/l) indicano un franco deficit androgenico mentre valori superiori a 72 pg/ml (250 pmol/l) sono da considerarsi assolutamente normali. Rimane anche per il testosterone libero una zona grigia compresa tra 52 e 72 pg/ml, per la quale il trattamento sostitutivo può essere effettuato dopo aver escluso ogni altra causa.

Una volta dimostrato l'ipogonadismo è indispensabile valutare i livelli di LH e di Prolattina. I livelli di LH nell'LOH sono nei limiti della norma, sebbene inappropriati rispetto ai valori di testosterone. Qualora dovessero risultare bassi o inappropriatamente bassi, soprattutto se associati a livelli di testosterone inferiori a 150 ng/dl, è indispensabile escludere la presenza di masse ipotalamo-ipofisarie tramite valutazione dei livelli di Prolattina ed esecuzione della RMN. In questo ambito può essere utile la stimolazione con GnRH che permette anche di ridurre il ricorso alla RMN: si considera normale l'aumento dell'LH a valori superiori a 15 mU/L.

Infine è determinante per la diagnosi di LOH escludere la presenza di patologie come l'insufficienza renale, la cirrosi epatica, BPCO, insufficienza cardiaca e l'assunzione di farmaci che interferiscono con la secrezione e/o l'azione del testosterone.

## **IL TRATTAMENTO DELL'IPOGONADISMO DELL'ANZIANO**

Allo stato attuale non vi sono evidenze sufficienti per poter stabilire quali siano i benefici ed i rischi della terapia a lungo termine con testosterone nell'anziano. Pertanto l'attuale approccio al trattamento del LOH è soprattutto il risultato di opinione di esperti e delle società scientifiche più che della medicina basata sull'evidenza.

Gli studi clinici finora condotti, sebbene di limitata durata e spesso eseguiti su un ridotto numero di soggetti, hanno comunque dimostrato che la terapia sostitutiva con testosterone migliora i sintomi e segni del LOH. In particolare i principali effetti sono stati osservati sulla composizione corporea, con aumento della massa magra e diminuzione di quella grassa, sulla densità minerale ossea, con un suo aumento a livello vertebrale, e sulla funzione sessuale, con miglioramento soprattutto della libido.

## **QUALI SOGGETTI TRATTARE?**

Il trattamento con testosterone deve essere effettuato solo quando sintomi e segni clinici possono essere potenzialmente corretti dalla somministrazione di testosterone, vale a dire in presenza di una diagnosi certa di ipogonadismo.

In assenza di sintomi e segni attribuibili all'ipogonadismo non è giustificato il trattamento con testosterone nei maschi anziani con ipotestosteronemia.

## **ESISTONO CONTROINDICAZIONI AL TRATTAMENTO?**

Il trattamento sostitutivo con testosterone è controindicato in presenza di:

- carcinoma prostatico;
  - carcinoma mammario;
  - severa ostruzione delle basse vie urinarie, documentata da un elevato punteggio, cioè superiore a 20 all'IPSS (dall'inglese, International Prostate Symptom Score);
  - policitemia con ematocrito superiore al 51%;
  - apnee notturne non trattate;
  - insufficienza cardiaca grave (classe III e IV di NYHA).
- L'età, intesa come generico invecchiamento, non è una controindicazione ad iniziare la terapia sostitutiva con testosterone.
- L'ipertrofia prostatica benigna non è di per se una controindicazione alla terapia androgenica sostitutiva, ma lo è la gravità della ostruzione urinaria che essa determina; infatti in assenza di una ostruzione grave (punteggio all'IPSS non superiore a 20) il testosterone può essere somministrato dopo aver iniziato un trattamento efficace che determini la risoluzione dei sintomi urinari.
- Particolare attenzione va rivolta ai soggetti che hanno un PSA iniziale, cioè in condizioni di ipotestosteronemia, elevato ( $\geq 4$  ng/ml) od irregolarità alla esplorazione rettale o familiarità per cancro prostatico. In questi casi è indispensabile escludere la presenza del cancro prostatico prima di iniziare il trattamento con testosterone.
- In riferimento alla patologia prostatica, ed in particolare al cancro prostatico, va comunque precisato che le attuali limitazioni al trattamento con testosterone sono conseguenza soprattutto di un atteggiamento prudente delle società scientifiche e degli esperti piuttosto che di evidenze cliniche. Dati clinici riguardanti questo aspetto sono insufficienti per una corretta valutazione scientifica del problema e saranno pertanto necessari studi futuri sulla somministrazione a lungo termine della terapia androgenica sostitutiva. Infatti, fino ad oggi, non è stato dimostrato un aumento dell'incidenza di cancro prostatico nei soggetti ipogonadici trattati con testosterone.
- Un argomento attualmente molto discusso e sul quale vi sono pareri discordanti è la possibilità di trattare con testosterone soggetti ipogonadici che hanno effettuato il trattamento chirurgico eradicante per carcinoma prostatico. Alcuni autori ritengono che, dopo un periodo senza evidenza di ripresa della neoplasia, può essere considerata, nei soggetti ipogonadici, la possibilità di iniziare il trattamento ormonale sostitutivo con testosterone. Non è comunque chiaro quanti anni debbano trascorrere dalla eradicazione

del cancro.

- Anche per l'ipertrofia prostatica benigna, così come per il cancro prostatico, va ricordato che non vi sono sufficienti dati clinici sulla somministrazione a lungo termine di testosterone. L'atteggiamento attuale di considerare, come controindicazione relativa, la ostruzione urinaria moderata, è basata sulla osservazione che raramente si sono osservati episodi di ritenzione urinaria acuta o di peggioramento dei sintomi ostruttivi durante il trattamento. Naturalmente va prima eseguito una terapia per la IPB e questi soggetti vanno attentamente controllati.

- Sebbene il testosterone ha effetti cardio-protettivi ed il rischio di eventi cardiaci acuti aumenta negli ipogonadici, la terapia con testosterone è controindicata nell'anziano con insufficienza cardiaca grave (classe III e IV) poiché può indurre una ritenzione idrica ed alterare il flusso coronarico.

### **QUALE TRATTAMENTO PER L'ANZIANO IPOGONADICO?**

- La terapia sostitutiva androgenica dell'anziano va effettuata esclusivamente con testosterone. Allo stato attuale delle conoscenze, non è assolutamente indicato il trattamento del LOH con altri androgeni diversi dal testosterone, come il DHT o il DEA, così come non è consigliabile utilizzare la hCG; del resto è noto che con l'invecchiamento si riduce la risposta delle cellule del Leydig con stimolo gonadotropinico.

- Nella terapia sostitutiva androgenica è preferibile utilizzare preparati a base di testosterone naturale; è infatti importante che il composto utilizzato sia aromatizzabile in estrogeni, poiché alcuni effetti della terapia sostitutiva androgenica sono estrogeno dipendenti (soprattutto importante è l'effetto sull'osso). Inoltre alcune preparazioni utilizzate in passato, in particolare i derivati alchilati come il 17-alfa-metiltestosterone, non devono essere più prescritte perché hanno mostrato severi effetti tossici, soprattutto a livello epatico.

- In Italia sono disponibili varie preparazioni a base di testosterone naturale caratterizzate da una differente farmacocinetica perché somministrabili per differenti vie: intramuscolare, orale, transdermica. Tutte queste formulazioni sono efficaci e sicure se correttamente utilizzate.

E' assolutamente indispensabile che il trattamento sia accettato dal singolo paziente e pertanto è consigliabile che la scelta della preparazione farmacologica da utilizzare tenga presente delle singole esigenze, soprattutto per quanto riguarda tipo e frequenza della somministrazione e costi della terapia.

- Va comunque precisato che nel trattamento ormonale sostitutivo dell'LOH è preferibile utilizzare la somministrazione transdermica perché ha una breve emivita e perché permette di mantenere costanti nelle 24 ore i livelli di testosterone circolante.

Infatti le preparazioni a breve durata di azione (transdermica ed orale) sono da preferire

rispetto a quelle a lunga durata di azione (via intramuscolare) poiché la possibile comparsa, più frequente nel soggetto anziano, di controindicazioni al trattamento (come il carcinoma prostatico) e/o di effetti collaterali, primi fra tutti la policitemia, impone l'immediata sospensione della terapia.

Inoltre durante il trattamento è importante evitare, soprattutto nel soggetto anziano, frequenti oscillazioni dei livelli ematici di testosterone; l'esposizione a livelli sovra-fisiologici o troppo bassi di testosterone può essere responsabile di effetti collaterali o di inefficacia terapeutica. In tal senso la via di somministrazione transdermica garantisce un rilascio costante di testosterone nelle 24 ore che consente di mantenere costantemente i livelli ematici dell'androgeno nei limiti di normalità; al contrario la via di somministrazione intramuscolare ed orale determinano ampie variazioni delle concentrazioni ematiche di testosterone con livelli sovra-fisiologici all'inizio della somministrazione che progressivamente si riducono a valori sotto-fisiologici, tipici dell'ipogonadismo. Il picco plasmatico iniziale di testosterone è responsabile di alcuni effetti indesiderati come l'aggressività, l'acne e la policitemia, particolarmente frequente nella somministrazione intramuscolare; inoltre la continua e ripetuta esposizione a livelli sovra-fisiologici di testosterone potrebbe favorire la formazione o, più probabilmente, la crescita del cancro prostatico.

- La somministrazione di testosterone per via transdermica può essere effettuata mediante cerotto o gel. In realtà i cerotti transdermici contenenti testosterone non hanno avuto una grande diffusione per la frequente comparsa di irritazioni cutanee e dermatiti da contatto, riportate nel 10-60% dei casi, e per l'elevato costo della terapia (90,00-135,00 Euro al mese).

La somministrazione mediante gel è ottimamente tollerata. Il gel si applica una volta al giorno, preferibilmente al mattino, sulle spalle, addome, braccia e dorso. Si asciuga rapidamente nel giro di 3-5 minuti. E' consigliabile iniziare la terapia con 50 mg/die di testosterone ed eventualmente aumentare successivamente sulla base dei valori sierici. Il gel, incolore trasparente o leggermente opaco, è disponibile in preparati monodose di bustine o tubetti da 2,5 e 5 g contenenti, rispettivamente, 25 e 50 mg di testosterone naturale. Una volta applicato, il gel si lascia asciugare per 3-5 minuti prima di rivestirsi. Esiste la possibilità di trasferimento del testosterone ad un'altra persona in caso di stretto contatto cutaneo prolungato con la zona di applicazione del gel. Per tale motivo è consigliabile lavarsi le mani dopo l'applicazione del gel e ricoprire la zona cutanea dopo l'assorbimento del gel.

Il principale inconveniente dell'utilizzo del gel transdermico è rappresentato dal costo elevato (66,00-130,00 Euro circa al mese); infatti, tranne rare eccezioni come la Regione Toscana, non è fornito dal Sistema Sanitario Nazionale. Pertanto a causa dell'elevato costo il paziente spesso preferisce la somministrazione intramuscolare meno costosa (da 12,00 a 19,00 euro circa al mese) e che ha l'ulteriore vantaggio per il soggetto di essere effettuata ogni 2-3 settimane, pur avendo una farmacocinetica non perfettamente adeguata al trattamento del LOH.

## QUALI SONO GLI OBIETTIVI TERAPEUTICI?

- L'obiettivo della terapia è quello di migliorare la sintomatologia clinica senza indurre effetti collaterali indesiderati (Tabella 2).
- Il solo miglioramento della densità minerale ossea è una indicazione a proseguire la terapia sostitutiva, anche in assenza di altri miglioramenti del quadro clinico purché non compaiano effetti indesiderati.
- Non vi sono allo stato attuale dati sufficienti che permettono di stabilire correttamente quale sia il livello di testosterone circolante ideale per garantire l'efficacia e la sicurezza della terapia sostitutiva. Comunque, un effetto terapeutico ottimale sembra garantito dal raggiungimento di concentrazioni sieriche di testosterone totale comprese tra 346 e 500 ng/dL (12 e 17,3 nmol/L), corrispondenti ai valori medio-bassi del normale range di riferimento del giovane adulto.
- Nella somministrazione transdermica di testosterone, è consigliabile effettuare il controllo ormonale dopo tre settimane dall'inizio del trattamento, eseguendo il prelievo al mattino prima di applicare il farmaco.
- La terapia va interrotta se non si osserva un miglioramento dei segni e sintomi dell'ipogonadismo, nonostante la correzione biochimica del testosterone, o, a maggior ragione, se vi è un peggioramento delle condizioni cliniche del soggetto. Inoltre anche la comparsa di aggressività o di un deterioramento dell'umore impone l'immediata sospensione della terapia.

**Tabella 2. Potenziali benefici e rischi della terapia androgenica sostitutiva nell'anziano.**

Benefici	Rischi
Miglioramento della funzione erettile	Eritrocitosi
Miglioramento del desiderio sessuale	Aggravamento dell'ipertrofia prostatica benigna con peggioramento dell'ostruzione urinaria
Diminuzione del grasso addominale	Ginecomastia
Aumento della massa e forza muscolare	Aggravamento delle apnee notturne
Aumento della densità ossea	Aggressività ed alterazioni dell'umore
Diminuzione delle fratture ossee	Acne e pelle grassa
Miglioramento della funzione cognitiva	Edemi degli arti inferiori da ritenzione idrica
Miglioramento dell'umore	Priapismo
Miglioramento del senso di benessere	Induzione e/o crescita del cancro prostatico (non dimostrato)
Miglioramento delle prestazioni fisiche	Peggioramento dell'insufficienza cardiaca da sovraccarico funzionale (non dimostrato)
Miglioramento della qualità della vita	
Aumento dell'aspettativa di vita	



- Nonostante la correzione terapeutica del testosterone circolante alcuni soggetti con LOH continuano ad avere disfunzione erettile. In questi casi è indicata l'associazione con inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5.

### **COME MONITORARE LA TERAPIA?**

- L'esplorazione digitale rettale (EDR), il dosaggio del PSA e la somministrazione dell'International Prostate Symptom Score (IPSS) (Tabella 3) sono utilizzate per la valutazione della ghiandola prostatica e dei sintomi da ostruzione delle basse vie urinarie; vanno eseguite prima di iniziare la terapia, a 3, 6, 12 mesi di trattamento e poi annualmente. In presenza di alterazioni alla EDR e/o di un valore di PSA superiore a 4 ng/mL e/o di un significativo incremento del PSA è indispensabile eseguire multiple biopsie prostatiche trans-rettali ecoguidate. I soggetti ipogonadici sono caratterizzati da valori di PSA più bassi dei soggetti normali; pertanto anche con valori di PSA  $\leq$  di 3 ng/ml è necessaria una attenta valutazione urologica. Inoltre il trattamento con testosterone induce negli ipogonadici un fisiologico incremento del volume prostatico e del PSA; benché non vi siano chiare evidenze, un incremento del PSA superiore a 0.75-1 ng/mL/anno è da considerare sospetto.

- La policitemia è un effetto collaterale, spesso sottovalutato, della terapia con testosterone. E' dovuta alla stimolazione della eritropoiesi e consente di normalizzare l'anemia presente nell'ipogonadico. Comunque, soprattutto nell'anziano, si può osservare un notevole aumento dell'ematocrito con emoconcentrazione e rischio di eventi trombo-embolici. Un valore dell'ematocrito superiore al 51 % impone la sospensione della terapia. Pertanto il controllo dell'emocromo è obbligatorio in corso di terapia sostitutiva androgenica e va eseguito prima del trattamento, a 3, 6, 12 mesi di trattamento e poi annualmente.

- La terapia con testosterone determina un aumento della densità minerale ossea, soprattutto a livello lombare, con una riduzione del rischio di fratture ossee. E' consigliabile pertanto effettuare una densitometria minerale ossea alla diagnosi e poi ogni due anni. Nel LOH il solo miglioramento della densità minerale ossea è una indicazione a proseguire la terapia sostitutiva, anche in assenza di altri miglioramenti del quadro clinico.

- E' inoltre necessario valutare prima di iniziare la terapia e poi a 3, 6, 12 mesi di trattamento e poi annualmente la funzionalità epatica (transaminasi e gammaGT) e renale (creatinina), l'assetto lipidico (colesterolo totale, HDL e trigliceridi) e glucidico (glicemia ed insulinemia), i parametri antropometrici (BMI, circonferenza vita e fianchi) e la pressione arteriosa.

**Tabella 3. International Prostate Symptom Score - Quality of Life**

		Mai	Meno di 1 su 5	Meno di metà	Circa metà	Più di metà	Quasi sempre
1	Nell'ultimo mese, quante volte ha avuto la sensazione di mancato svuotamento della vescica dopo la minzione?	0	1	2	3	4	5
2	Nell'ultimo mese, quante volte ha dovuto urinare nuovamente a meno di due ore dalla precedente minzione?	0	1	2	3	4	5
3	Nell'ultimo mese, quante volte si è interrotta e quindi ripresa la minzione?	0	1	2	3	4	5
4	Nell'ultimo mese, quante volte ha trovato difficoltà nel ritardare la minzione?	0	1	2	3	4	5
5	Nell'ultimo mese, quante volte ha avuto un getto urinario debole?	0	1	2	3	4	5
6	Nell'ultimo mese, quante volte ha dovuto comprimere o sforzarsi per iniziare la minzione?	0	1	2	3	4	5

		Mai	1 volta	2 volte	3 volte	4 volte	5 volte
7	Nell'ultimo mese, mediamente quante volte per notte si è alzato per urinare?	0	1	2	3	4	5

PUNTEGGIO TOTALE: \_\_\_\_\_

Se dovesse trascorrere il resto della sua vita con la sua condizione urinaria, come si sentirebbe?	Bene	Soddisfatto	Abbastanza soddisfatto	Così così	Relativamente insoddisfatto	Male	Molto male
	0	1	2	3	4	5	6

**Grading della Sintomatologia I-PSS: 0-7 Lieve, 8-19 Moderata, 20-35 Severa**

QoL Impatto sulla qualità di vita

## CONCLUSIONI

L'ipogonadismo ad esordio tardivo è una problematica clinica dell'uomo ultracinquantenne la cui importanza, sia in termini di diffusione del problema che di impatto sullo stato di benessere dell'individuo, è indubbiamente sottovalutata.

Del resto il trattamento sostitutivo con testosterone, in passato demonizzato e pertanto scoraggiato nel maschio anziano soprattutto per il rischio del cancro prostatico, si sta dimostrando efficace e sicuro, grazie anche alle nuove preparazioni somministrabili per via transdermica. Va comunque precisato che ulteriori ricerche cliniche sono necessarie per confermare l'efficacia e la sicurezza nell'anziano della terapia sostitutiva a lungo termine con testosterone.

### *Bibliografia Essenziale*

1. Valenti G., Gontero P., Sacco M., Fontana F., Strollo F., Castellucci A., Heinemann L. A. J. Harmonized Italian version of the Aging Males' Symptoms scale. *The Aging Male*. 2005; 8: 180-183.
2. Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999; 84:3666-3672.
3. Gruenewald DA, Matsumoto AM. Testosterone supplementation therapy for older men: potential benefits and risks. *J Am Geriatr Soc*. 2003; 51: 101-115.
4. Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, Gooren LJ et al. Investigation, treatment and monitoring of Late-Onset Hypogonadism in males ISA, ISAAM, and EAU Recommendations. *European Urology*. 2005; 48:1-4.
5. Ebert T, Jockenhövel F, Morales A, Shabsigh R. The current status of therapy for symptomatic Late-Onset Hypogonadism with transdermal testosterone gel. *European Urology*. 2005; 47: 137-146.
6. Hijazi R A and Cunningham G R. ANDROPAUSE: Is androgen replacement therapy indicated for the aging male? *Annu. Rev. Med*. 2005; 56:117-137.