



Ipogonadismo maschile

Carissimi,

In questa newsletter le risposte alle vostre domande in merito all'ipogonadismo maschile. Vi ricordiamo che per un mese sarà possibile inviare domande, dubbi, quesiti clinici su uno specifico argomento, inviando una mail all'indirizzo: site-risponde@site-italia.org.

Quando sospettare l'ipogonadismo nei maschi?

L'ipogonadismo nei maschi deve essere sospettato in presenza di sintomi e segni clinici suggestivi di carenza degli ormoni sessuali maschili:
disfunzioni sessuali (calo del desiderio sessuale, disfunzione erettile e/o riduzione delle erezioni spontanee);
riduzione o perdita della crescita di barba e peli corporei; ridotta massa e forza muscolare;
diminuzione della mineralizzazione ossea con aumento del rischio di fratture (osteoporosi);
aumento delle ghiandole mammarie (ginecomastia); infertilità e alterazioni dei parametri del liquido seminale;
astenia, irritabilità, scarsa concentrazione, riduzione della performance psico-fisica.
Nei casi ad insorgenza prepuberale, si possono osservare ritardo o assenza dello sviluppo dei caratteri sessuali secondari, proporzioni eunucoide, ridotto volume dei testicoli e ridotte dimensioni del pene.

Si può prescrivere la terapia sostitutiva con testosterone in pazienti ad aumentato rischio trombotico?

La terapia sostitutiva con testosterone non è generalmente considerata sicura nei pazienti con aumentato rischio trombotico. Pur non essendo dimostrato un incremento consistente del rischio trombotico nella popolazione generale, il rischio può essere maggiore in presenza di trombofilia o storia personale di eventi trombotici. La terapia deve essere comunque individualizzata, valutando attentamente il rapporto rischio-beneficio e considerando strategie di profilassi nei soggetti ad alto rischio.

La terapia con testosterone può provocare un aumento del rischio cardiovascolare?

La terapia sostitutiva con testosterone non sembra aumentare il rischio di eventi cardiovascolari maggiori nei pazienti con ipogonadismo, inclusi quelli con preesistente malattia cardiovascolare o rischio cardiovascolare elevato.

Alcuni studi riportano un aumento dell'incidenza di fibrillazione atriale e tromboembolismo venoso nei soggetti trattati con testosterone, sebbene il rischio assoluto sia basso; questi effetti avversi devono essere considerati nella valutazione rischio-beneficio, soprattutto nei pazienti con storia di tromboembolismo o predisposizione aritmica.

Qual è la formulazione di testosterone preferibile per la terapia sostitutiva?

La carenza androgenica può essere corretta con le formulazioni approvate, tenendo conto di farmacocinetica, preferenze del paziente, costi ed effetti collaterali.

Sono da preferire le formulazioni in grado di garantire livelli sierici di testosterone il più possibile fisiologici. I gel transdermici, grazie all'applicazione quotidiana, consentono una titolazione semplice e flessibile e permettono di preservare la ritmicità circadiana. Il testosterone undecanoato intramuscolare a lunga durata d'azione, somministrato ogni 10-14 settimane, pur non riproducendo la ritmicità circadiana, garantisce una ridotta fluttuazione dei livelli sierici rispetto alle formulazioni iniettabili a breve durata d'azione (enantato/propionato) e una minore frequenza di somministrazione, favorendo una maggiore aderenza terapeutica.

Le formulazioni a lunga durata d'azione sono consigliate nei pazienti che hanno già raggiunto i livelli target; vanno invece evitate nei soggetti che potrebbero richiedere rapide modifiche posologiche e nei pazienti più anziani.

Qual è il modo migliore per monitorare gli effetti della terapia sostitutiva (timing del prelievo)?

Dopo l'inizio del trattamento è raccomandato il dosaggio ematico di testosterone ogni 3 mesi fino al raggiungimento dei valori target, poi ogni 6-12 mesi.

Il timing del prelievo ematico dipende dalla formulazione:

- Per il testosterone enantato/propionato intramuscolare, il prelievo va effettuato a metà intervallo tra due somministrazioni;
- Per il testosterone undecanoato intramuscolare, il prelievo si esegue due settimane prima della successiva iniezione (al nadir, per valutare se la dose e la frequenza di somministrazione mantengono i livelli adeguati per tutto l'intervallo terapeutico);
- Per il testosterone gel transdermico, il prelievo va effettuato 2-4 ore dopo l'applicazione.

Il dosaggio di testosterone va eseguito su sangue prelevato a digiuno tra le 7 e le 11 del mattino, o entro 3 ore dal risveglio.

A partire dai 40 anni è indicato il dosaggio del PSA e la valutazione clinica della prostata prima di iniziare la terapia e a intervalli regolari durante il trattamento. In caso di riscontro di alterazioni prostatiche alla palpazione o di un aumento progressivo del PSA (o valori assoluti >4 ng/ml o >3 ng/ml in presenza di elevato rischio di carcinoma prostatico) è indicata una valutazione urologica.

Quali sono le controindicazioni assolute alla terapia sostitutiva?

- In caso di noti fattori di rischio, come storia di pregressa trombosi venosa o arteriosa, splenectomia, fattori di rischio trombotici (deficit di proteina C, S e antitrombina, mutazioni fattore V di Leiden e protrombina), è opportuno valutare il rapporto rischio/beneficio della terapia sostitutiva con uno specialista in coagulopatie. Altre controindicazioni comprendono:
- Neoplasie ormono-sensibili: carcinoma della prostata noto o sospetto, carcinoma mammario;
 - Nodulo o massa prostatica palpabile o PSA >4 ng/mL (o >3 ng/mL in soggetti ad alto rischio di tumore prostatico) senza previa valutazione urologica;
 - Scompenso cardiaco non controllato;
 - Infarto miocardico o ictus nei 6 mesi precedenti;
 - Apnea ostruttiva del sonno severa non trattata.

In caso di sintomi urinari, un punteggio al questionario IPSS (International Prostate Symptom Score) indicativo di sintomatologia lieve non rappresenta una controindicazione, mentre un punteggio maggiore necessita di valutazione urologica.

La terapia sostitutiva, inoltre, non è raccomandata in caso di pianificazione di paternità a breve termine (entro 6-12 mesi), per la soppressione della spermatogenesi.

È possibile intraprendere un percorso di paternità durante una terapia sostitutiva con testosterone per ipogonadismo, oppure è necessario sospendere il trattamento?

È necessario sospendere il trattamento con testosterone per favorire la fertilità e prima di iniziare un'eventuale terapia di induzione della spermatogenesi con gonadotropine ipofisarie (hCG-FSH). Infatti, la somministrazione di testosterone esogeno sopprime la secrezione delle gonadotropine (LH e FSH) tramite feedback negativo sull'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi, riducendo la produzione intratesticolare di

testosterone e compromettendo la spermatogenesi.

La sospensione della terapia sostitutiva porta generalmente ad una ripresa della spermatogenesi, ma in tempi variabili e dipende da fattori come età, stato basale della funzione testicolare e durata della terapia.

Nei pazienti con aumentato rischio di frattura e ipogonadismo è sufficiente il testosterone o bisogna dare anche una terapia osteometabolica?

Nei pazienti ipogonadici la terapia sostitutiva con testosterone non è sufficiente a ridurre il rischio di frattura, sebbene il testosterone aumenti la BMD e migliori la qualità dell'osso. Il testosterone non ha indicazione come monoterapia per la prevenzione o il trattamento dell'osteoporosi né per la riduzione del rischio di frattura negli uomini. In questi casi, va quindi prescritta una terapia osteometabolica specifica approvata per il sesso maschile.

Una volta iniziata la terapia sostitutiva con testosterone, fino a quando va eseguita la terapia?

Non vi è una durata massima o un termine per la terapia sostitutiva nell'ipogonadismo maschile. La terapia deve essere adattata in base all'età del paziente e al quadro clinico.

Quali effetti collaterali può dare la terapia sostitutiva con testosterone?

Sebbene rari alle dosi sostitutive, gli eventi avversi più comuni includono: pelle grassa o acne, ginecomastia, irritabilità, dolore nel sito di iniezione per formulazioni intramuscolari, irritazione cutanea nella sede di applicazione del gel, aumento enzimi epatici/lipidi, insonnia, eccessiva libido, priapismo, aumento PSA, aumento della pressione sanguigna, aumento dell'appetito.

Nei complessi, quali sono i PRO e quali i CONTRO della terapia sostitutiva?

PRO:

- Miglioramento della performance psicofisica e della qualità di vita, con aumento della massa muscolare e riduzione della massa grassa.
- Miglioramento della sfera sessuale: miglioramento della libido, della funzione erettile e dell'attività sessuale.
- Contribuisce a prevenire/arrestare i danni a carico del compartimento osseo migliorando la salute ossea.
- Permette lo sviluppo e il mantenimento dei caratteri sessuali secondari come la peluria corporea e facciale.

CONTRO

- Rischio tromboembolico: sebbene alcuni case report abbiano suggerito un aumentato rischio di eventi tromboembolici venosi, non ci sono prove conclusive che la terapia sostitutiva con testosterone in uomini ipogonadici con TDT sia associata a un aumento significativo del rischio tromboembolico venoso o cardiovascolare.

Il prossimo argomento sarà "Terapia con calcio e vitamina D".

Saremo felici di accogliere tutte le vostre domande per i prossimi 30 giorni.