



Terapia sostitutiva nell'ipogonadismo maschile

Antonino Raffa, Antonio Aversa

Dip.to Medicina Sperimentale e Clinica, Università Magna Graecia, Catanzaro

L'ipogonadismo maschile è caratterizzato da una ridotta produzione di testosterone (T) e da una alterazione della spermatogenesi nel testicolo (ipogonadismo primario o ipergonadotropo), ovvero ad una riduzione/assenza della produzione di gonadotropine ipofisarie (ipogonadismo secondario o ipogonadotropo). L'andrologo ha il compito di identificarne le cause ed indirizzare il paziente a terapia sostitutiva permanente attraverso una serie di passaggi obbligati. Nei giovani adulti la via orale di solito non rappresenta la prima scelta in quanto la molecola è assorbita a livello intestinale ed inattivata quasi totalmente a livello epatico. L'emivita del T-undecanoato orale è breve ed i picchi sierici si raggiungono dopo 2-6 ore dalla somministrazione impongono multiple assunzioni giornaliere che devono avvenire ai pasti ed è necessario un pasto ricco di contenuto lipidico per garantire un assorbimento adeguato. Per tale motivo si preferiscono le formulazioni iniettive a breve e lunga emivita. Il T naturale esterificato in posizione 17-beta può essere somministrato anche per via intramuscolare, mostrando un'emivita maggiore rispetto alle formulazioni orali (circa 10 giorni). Il T-undecanoato in sospensione oleosa è somministrato per via intramuscolare, presenta un'emivita di 50- 130 giorni e viene somministrato ad intervalli di 10-14 settimane, dopo un intervallo di 6 settimane tra la prima e la seconda iniezione, a complessive 3-4 somministrazioni annuali. Tra i vantaggi vi è la comodità di somministrazioni dilazionate nel tempo, tra gli svantaggi l'impossibilità di una eventuale repentina interruzione della terapia ove necessario. In casi selezionati, le formulazioni di T in gel idroalcolico al 2% vengono applicate al mattino su cute glabra ed integra e lasciate asciugare per circa 5 minuti. Queste preparazioni hanno un'emivita di 10-100 minuti ed un rilascio progressivo in circa 24 ore, con conseguente somministrazione del farmaco una sola volta al giorno, al mattino. Tra i vantaggi della via di somministrazione transdermica vi è una più fisiologica riproduzione dei ritmi circadiani della produzione di T, autonomia del giovane paziente nella gestione delle autosomministrazioni, possibilità di



modificare rapidamente la terapia ove necessario. Tra gli svantaggi si ricorda la possibilità di trasferire per contatto il farmaco, possibili irritazioni cutanee in sede di somministrazione e la necessità di una maggior compliance del paziente nella somministrazione quotidiana.

I benefici del trattamento androgenico sostitutivo risiedono nel contrastare i segni e i sintomi derivati dal deficit androgenico. In questo contesto, nell'arco di 4-12 settimane si produrranno sia un significativo miglioramento del profilo glico-metabolico che del desiderio/piacere sessuale, mentre per quanto riguarda erezioni e composizione corporea (massa muscolare vs. massa grassa) bisognerà attendere sino a sei mesi. A tutte le età, l'obiettivo principale della terapia risiede nella normalizzazione dei livelli circolanti di T totale. A tale fine le principali linee guida suggeriscono di mantenere i valori di T totale sierico nei range medio-alti rispetto ai valori di normalità del laboratorio controllando trimestralmente ematocrito, assetto lipidico e PSA, nonché i livelli di estradiolo se si utilizzano i transdermici. In questo ultimo caso è sempre bene visitare il paziente per la eventuale comparsa di ginecomastia ed incremento volumetrico della prostata, i quali controindicano la prosecuzione del trattamento. Il monitoraggio del trattamento deve essere mensile invece se si tratta un paziente adulto con età superiore ai 60 anni (in presenza del cosiddetto "Late Onset Hypogonadism"), laddove oltre all'invecchiamento, l'obesità, il diabete e le patologie croniche influiscono in maniera rilevante sulla riduzione dei livelli di circolanti di T totale (valore soglia secondo linee guida <12 nmo/L); le co-morbidità, assieme alla ipotestosteronemia, possono quindi far comparire rapidamente i sintomi più frequenti quali la riduzione del desiderio sessuale, la disfunzione erettile, una ridotta energia fisica ed un calo della massa muscolare. Sopra i 60 anni, quindi, è bene valutare ed escludere la presenza di carcinoma prostatico o mammario, eritrocitosi, sindrome delle apnee notturne non trattata e lo scompenso cardiaco grave non trattato prima dell'inizio della terapia sostitutiva, ricordando al paziente che i risultati attesi sui sintomi non sono a breve termine e che l'inizio della terapia non può prescindere da una esplorazione digito-rettale. A differenza del giovane adulto, l'obiettivo terapeutico è quello di raggiungere livelli di T nella fascia medio-bassa dell'intervallo di riferimento per evitare possibili effetti pro-trombotici, e valutare il paziente ogni 1-2 mesi al controllo assicurandosi che l'ematocrito non superi il 52% e che i livelli di PSA non subiscano un costante incremento (PSA velocity).



Laddove il paziente anziano non rispondesse adeguatamente in termini erettivi, se non controindicata, la assunzione di basse dosi di PDE5i risulta spesso vantaggiosa nel risolvere il sintomo sessuale.

Bibliografia di riferimento

Isidori AM, Aversa A, Calogero A, Ferlin A, Francavilla S, Lanfranco F, Pivonello R, Rochira V, Corona G, Maggi M. Adult- and late-onset male hypogonadism: the clinical practice guidelines of the Italian Society of Andrology and Sexual Medicine (SIAMS) and the Italian Society of Endocrinology (SIE). *J Endocrinol Invest.* 2022 Dec;45(12):2385-2403.

La Vignera S, Izzo G, Emerenziani GP, Cannarella R, Condorelli RA, Calogero AE, Aversa A. Male hypogonadism: therapeutic choices and pharmacological management. *Minerva Endocrinol.* 2020 Sep;45(3):189-203.

Aversa A, Duca Y, Condorelli RA, Calogero AE, La Vignera S. Androgen Deficiency and Phosphodiesterase Type 5 Expression Changes in Aging Male: Therapeutic Implications. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019 Apr 11;10:225.