

Ipogonadismo maschile a insorgenza tardiva e diabete mellito



F. Strollo¹, C. Sorino¹, A. D'Ippolito¹, I. Carucci¹, M. Morè¹, G. Strollo²
f.strollo@alice.it

¹ U.O.C. Endocrinologia e Malattie Metaboliche INRCA-IRCCS, Roma;

² Servizio di Endocrinologia e Diabetologia, Ospedale FBF S. Pietro, Roma

Parole chiave: Ipogonadismo, Testosterone, SHBG, Anziano, Diabete

Key words: Hypogonadism, Testosterone, SHBG, Elderly, Diabetes

Il Giornale di AMD, 2013;16:11-20

Riassunto

Nell'ultimo quinquennio in ambito diabetologico ha assunto ampio risalto in letteratura l'ipogonadismo tardivo dell'uomo adulto e anziano (noto come LOH, o late onset hypogonadism). Il presente lavoro passa in rassegna definizione, epidemiologia, aspetti clinici e terapia dell'LOH nel diabete mellito tentando di offrire nuovi spunti di indagine e al tempo stesso garantire allo specialista una modalità di approccio pratico e aggiornato al problema, troppo spesso sottodiagnosticato e fonte di dubbi non sempre fondati sulla correttezza delle scelte terapeutiche adottate e sui possibili effetti negativi delle stesse.

Summary

During the last five years or so metabolism-related research has been more and more interested in the relationship between diabetes and late onset male hypogonadism (LOH). This review deals with definition, epidemiology, clinical features and approved treatment strategies for LOH. This way it aims at fostering further research in the field and at the same time at granting an easy-to-handle update on a rather frequent yet underestimated problem in the elderly. In the frame of a rapidly changing therapeutic attitude, in fact, diabetes specialists willing to help

their patients with LOH need to be reassured concerning the best treatment strategies in terms of efficiency and safety without running the risk of feeling superficial and over-optimistic concerning testosterone replacement therapy.

Criteri diagnostici ed epidemiologia

Per la diagnosi di LOH ci si riferisce universalmente alle raccomandazioni pubblicate nel 2009 dall'International Society for the Study of the Aging Male (ISSAM) in collaborazione con altre associazioni scientifiche internazionali di settore⁽¹⁾, che si riferiscono alla presenza isolata di valori di testosterone totale circolante decisamente bassi (< 2.3 ng/mL o < 8 nmol/L) oppure a valori borderline (2,3 - 3,5 ng/mL o 8 - 12 nmol/L) associati a segni e sintomi di ipogonadismo, che per approccio più schematico, sono riportati nella tabella 1.

Data la non perfetta rispondenza dei livelli circolanti di testosterone totale (TT, total testosterone) alla quantità di ormone realmente in grado di raggiungere le cellule dei vari organi effettori, sono stati proposti ad

Tabella 1. Classificazione dei segni e sintomi tipici dell'ipogonadismo tardivo dell'adulto (LOH).

SOMATICI	PSICHICI	SESSUALI
Osteoporosi	Insomnia	Ridotta libido fino a vero e proprio disinteresse sessuale
Ridotte massa/forza muscolare	Ridotte capacità mnesiche	Ridotte durata/frequenza dei rapporti sessuali
Ridotta attività immuno-competente	Ridotte capacità attentive/concentrazione	
Aumentata massa grassa (con differente distribuzione)	Nervosismo ed ansia	
Ridotto volume dei globuli rossi	Depressione psichica	
Disfunzione erettile	Eiaculazione precoce	
Aumentato rischio cardio-vascolare	Ridotta sensazione di benessere	
Ipotrofia annessi cutanei		

Questo lavoro è basato su una relazione presentata al VI Congresso Nazionale del Centro Studi e Ricerche di AMD, tenutosi a Napoli dal 18 al 20 ottobre 2012, e ripropone per intero, insieme ai due successivi, la sessione di studio *Sessualità, ipogonadismo e diabete*.

utilizzo clinico vari metodi utili alla determinazione del testosterone libero (FT o free-testosterone), basati sul cosiddetto "analogo marcato". Tale molecola, la cui natura biochimica è sconosciuta - coperta da brevetto - e il cui meccanismo d'azione nel dosaggio sfugge quindi completamente al controllo degli esperti di laboratorio, viene reclamizzata per la sua capacità di competere con il FT circolante senza spiazzare l'equilibrio tra questo e il TT ma sottostima di 3-8 volte la quota libera rispetto alle metodiche considerate "gold standard" (dialisi all'equilibrio o ultrafiltrazione, non proponibili nella routine per il dispendio economico ma soprattutto di tempo-operatore che comportano), pertanto le raccomandazioni delle società scientifiche non forniscono limiti di riferimento per il FT e in realtà sconsigliano l'uso del dosaggio diretto del FT con metodo dell'analogo ai fini della diagnosi di LOH. Sulla scorta di quanto proposto a suo tempo dal gruppo di Vermeulen⁽²⁾, si può utilizzare il Bioavailable testosterone (Bio-T) e il cFT (free testosterone calcolato) dosando al contempo TT, sex-hormone binding-globulin (SHBG) ed albumina circolanti e inserendo i dati in una

formula disponibile in rete⁽³⁾: valori di Bio-T inferiori a 5.3 nmol/L sono indicativi di LOH.

A questo proposito va ricordato che negli anni la SHBG ha assunto via via un significato nuovo rispetto a quello che ne ha condizionato il nome agli inizi. Essa oggi non rappresenta più soltanto una molecola di trasporto che aumentando trattiene in circolo in forma legata testosterone ed estradiolo limitandone la disponibilità periferica, ma viene considerata un vero e proprio ormone metabolicamente attivo. In particolare, è stato evidenziato un ruolo della SHBG nel metabolismo glicidico in rapporto al grasso intraepatico che appare indipendente dagli ormoni sessuali⁽⁴⁻⁶⁾.

Per operare una quantizzazione della sintomatologia riportata nella Tabella 1, evitando in tal modo la soggettività del dato e offrire a medico e paziente uno strumento utile a seguire nel tempo la risposta alla terapia, si ricorre in genere all'utilizzo di questionari ad hoc, fra i quali appare utile riportare in questa sede due modelli ampiamente utilizzati in Italia: l'Agging Male Symptoms' (AMS) rating scale (Figura 1), nato in Germania e alla

Quale dei seguenti sintomi ha manifestato nell'ultimo mese?	Sintomi 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

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

⁽¹⁾ 1 = Assente; 2 = Lieve; 3 = Media; 4 = Grave; 5 = Molto Grave

Figura 1. Questionario AMS. Ciascuna domanda prevede una risposta corrispondente a valori da 1 a 5 (assente - molto grave). Il punteggio totale definisce la normalità tra 17 a 26 e consente una attribuire una gradazione di risultati corrispondenti a sintomatologia lieve, moderata o grave. Le singole domande rimandano ad una tra le sfere psicologica, somatica e sessuale, consentendo così di valutare in quale di esse sia stato conseguito un risultato migliore.

1. Età	<40 / 40-49 / 50-59 / 60 →
2. A che età ha avuto lo sviluppo puberale?	9-14 / >14
3. Ha avuto diagnosi di patologia ipofisaria?	no / si
4. Ha avuto diagnosi di testicolo ritenuto?	no / si
5. Quante volte le è capitata un'assenza completa di erezione?	qualche volta / abbastanza spesso / spesso / sempre
6. Le capita mai di svegliarsi con un'erezione?	si, come sempre / si ma meno frequenti di prima / si ma molto meno frequenti / mai
7. Con quale frequenza ha praticato autoerotismo nel corso degli ultimi anni?	>8 volte al mese / 3-7 volte al mese / 1-2 volte al mese / mai
8. Come vive il rapporto masturbatorio?	bene / con qualche senso di colpa / con molto senso di colpa / con profondo senso di colpa
9. Ha avuto più o meno desiderio di fare l'amore nel corso degli ultimi tre mesi?	come o più di prima / si ma meno rispetto a prima
10. Ha notato una riduzione della quantità di eiaculato?	no / si, un po' ridotto / si, molto ridotto / assente
11. Ha difficoltà a raggiungere l'orgasmo in un rapporto sessuale?	no / si
12. Quanto pesa e quanto è alto?	BMI <25 / 25-29.9 / 30 - 34.9 / 35 →

Figura 2. Androtest. Ciascuna domanda prevede una risposta graduata, da 0 a 3 secondo una scala del tipo "qualche volta" / "abbastanza spesso" / "spesso" / "sempre" e/o risposte dicotomiche no/si (0/3 o 0/1). Il punteggio totale varia da un minimo di 1 ad un massimo di 32 con cut-off posto a 8, limite massimo della norma. Un punteggio più alto identifica una maggiore prevalenza di sintomi correlabili alla presenza di un ipogonadismo.

cui validazione in lingua italiana ha contribuito il nostro gruppo⁽⁷⁾ e l'Androtest (Figura 2), ideato e validato a Firenze dal gruppo del Prof. Maggi⁽⁸⁾, attuale presidente della SIAMS (Società italiana di Andrologia Medica e della Sessualità).

Il primo contiene una serie di quesiti che indagano non solo la sfera somatica e sessuale ma anche quella psicologica. Esso appare più utile ai fini del follow-up terapeutico⁽⁹⁾ rispetto al secondo, che è considerato invece più valido ai fini dell'inquadramento diagnostico⁽¹⁰⁾.

Il declino del TT nel tempo è stato ampiamente dimostrato da studi su larga scala, fra i quali appare par-

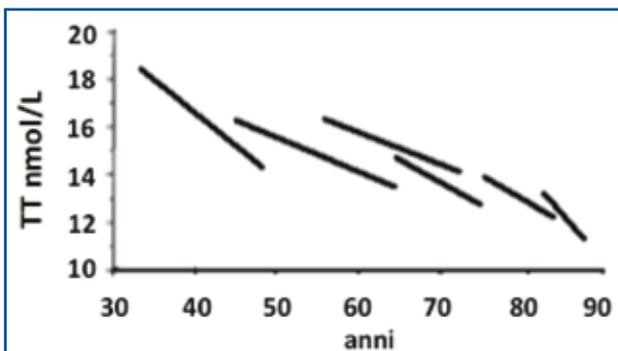


Figura 3. Progressiva riduzione dei livelli circolanti di TT in rapporto alle varie fasce d'età nella popolazione generale; comportamento del tutto analogo è stato riscontrato per il FT negli stessi 890 soggetti esaminati (modificata da riferimento bibliografico 11).

ticolarmente rilevante il Baltimore Longitudinal Study of Aging⁽¹¹⁾, dal quale è emersa una pendenza della curva di declino pressoché costante nell'intero arco di età compreso fra i 30 e i 90 anni circa, a testimonianza di un andamento prevedibile a livello di popolazione anche se soggetto ad ampie variazioni individuali (Figura 3).

Il dato ormonale è stato confermato nel 2006 da uno studio australiano sull'INSL3, un marcatore funzionale testicolare, che declina progressivamente con l'età⁽¹²⁾. È interessante il fatto che pochi anni fa la riduzione dell'INSL3 nelle persone con diabete fu dimostrata associarsi non tanto al grado di scompenso metabolico quanto a quello di adiposità viscerale⁽¹³⁾.

In realtà gli studi epidemiologici più recenti dimostrano una forte associazione fra ipogonadismo ed obesità prima ancora che diabete e addirittura un lavoro recente riporta un effetto positivo della chirurgia bariatrica - parallelo al miglioramento del peso corporeo - nei confronti dell'ipogonadismo secondario alla grave obesità⁽¹⁴⁾.

Etiopatogenesi

In campo etiopatogenetico l'LOH appare ricollegabile ad obesità, iperglicemia ed insulinoresistenza sia come causa che come effetto, come chiaramente mostrato nella figura 4, tratta dalla review recentemente pubblicata dal gruppo di Zitzman⁽¹⁵⁾, secondo un meccanismo a circolo vizioso nel quale è difficile riconoscere il primum movens se non, talora, a livello strettamente individuale.

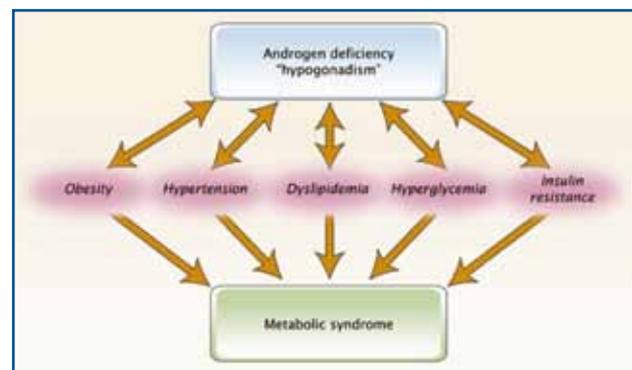


Figura 4. Rapporti intercorrenti fra LOH e patologia cardio-metabolica (modificata da riferimento bibliografico 15).

Infatti, da una delle numerose analisi dei dati relativi alla Third Nutritional Health And Nutrition Examination Survey (NHANES III) è emerso chiaramente il ruolo dell'ipogonadismo maschile nella genesi del diabete mellito, in misura indipendente dal grado di adiposità⁽¹⁶⁾. D'altra parte i meccanismi attraverso i quali l'obesità riduce la funzionalità testicolare sono molteplici. Il grasso viscerale è particolarmente ricco di aromatasi, l'enzima in grado di convertire il testosterone in

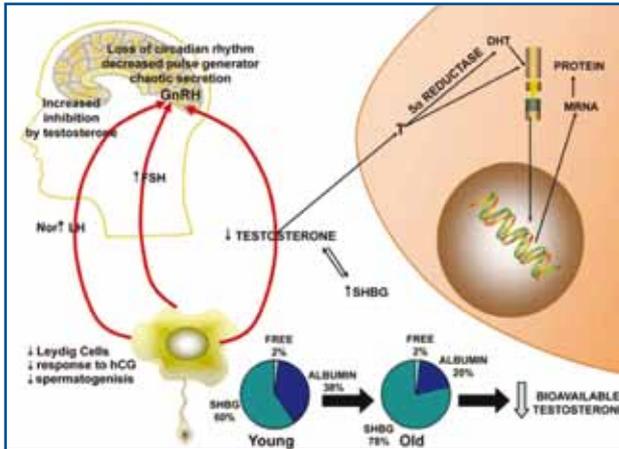


Figura 5. Schema sintetico della patogenesi dell'LOH nell'anziano. DHT, diidrotestosterone; FSH, follicle-stimulating hormone; LH, luteinizing hormone; MRNA, messenger RNA; SHBG, sex hormone-binding globulin (modificata da riferimento bibliografico 20).

estradiolo, che è dotato di un potente effetto inibitorio sull'LH e pertanto riduce cronicamente la stimolo trofico ipofisario sulle cellule di Leydig⁽¹⁷⁾. Alla fine degli anni '90, poi, è stato dimostrato - per la prima volta dal nostro gruppo - che la leptina, quando aumenta a dismisura come in caso di obesità, interferisce con la 17-20-liasi inibendo la trasformazione dei precursori steroidei in testosterone^(18, 19).

L'impatto testicolare del diabete in soggetti obesi di età presenile e senile, del resto, non fa che aggravare il quadro, se si pensa che l'avanzare stesso del tempo condiziona un ipogonadismo relativo, come molto ben rappresentato nella figura 5, tratta da una preziosa review del gruppo di Morley, da sempre interessato al tema dell'LOH⁽²⁰⁾.

Da tale figura emerge chiaro un insieme di fenomeni tipici dell'invecchiamento dell'asse ipotalamo-ipofiso-testicolare che va da un progressivo deterioramento funzionale dei centri deputati alla regolazione gonadica, con ridotta potenzialità secretiva e pulsatilità del gonadotrophin-releasing hormone (GnRH) e conseguente ridotta secrezione di LH, ad una risposta deficitaria del testicolo, aggravata dalla progressiva riduzione del testosterone bio-disponibile (bioavailable testosterone o Bio-T). Quest'ultimo, infatti, con l'avanzare dell'età risente dell'aumento della quota androgenica legata alla sex hormone binding globulin (SHBG), proteina di trasporto dotata di maggior affinità e forza di attrazione rispetto all'albumina, che aumenta via via nel tempo.

Peraltro, in riferimento al diabete mellito come tale, una patogenesi metabolica dell'ipogonadismo è stata ricondotta a meccanismi multifattoriali sia centrali sia periferici⁽²¹⁾ che fanno definire il quadro come ipogonadismo "misto", ossia in parte primitivo e in parte secondario.

I meccanismi interessati sono i seguenti:

- microangiopatia ipotalamica, con conseguente ri-

- ridotta potenzialità secretiva e pulsatilità del gonadotrophin-releasing hormone (GnRH);
- microangiopatia ipofisaria, con conseguente ridotta secrezione di LH sia spontanea sia in risposta alla scarsa produzione testicolare di testosterone;
- microangiopatia testicolare, con conseguente ridotta secrezione androgenica;
- alterato compenso metabolico con conseguente ridotta utilizzazione delle riserve energetiche attuali e potenziali a livello generalizzato;
- eventuale associazione di iposurrenalismo o di ipotiroidismo mal controllati.

Infine, come schematicamente riportato nella figura 6, tratta da una pubblicazione sul tema⁽²²⁾, è stato dato risalto anche al possibile ruolo patogenetico della kisspeptina, ormone peptidico che in condizioni normali è prodotto dal nucleo arcuato e dal nucleo paraventricolare anteriore dell'ipotalamo e interagisce con il recettore KISS1-R delle cellule ipotalamiche deputate alla produzione di GnRH. In tal modo essa stimola il rilascio

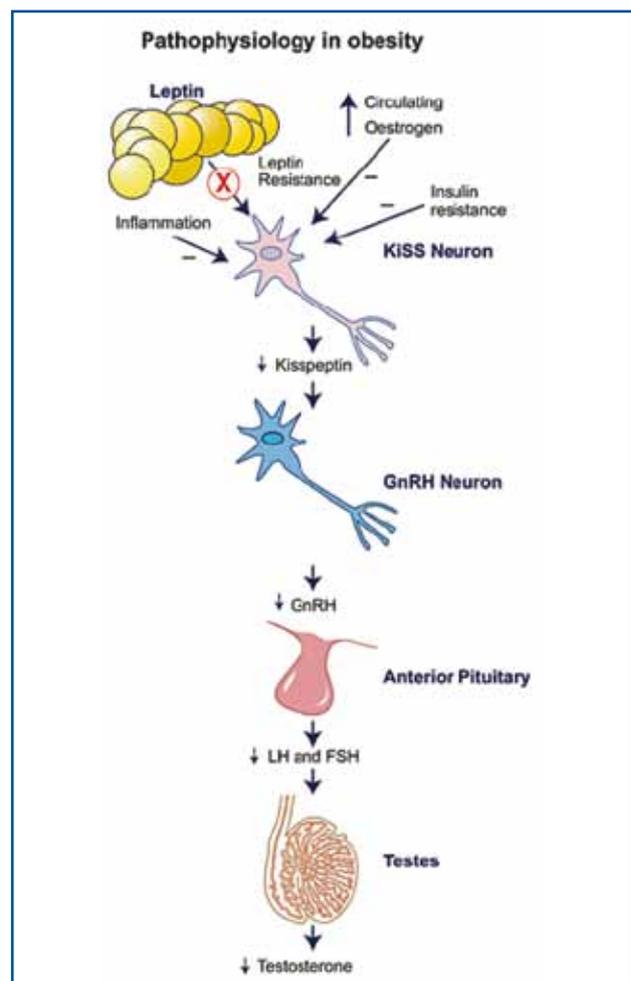


Figura 6. Meccanismi patogenetici dell'ipogonadismo recentemente ipotizzati chiamando in causa l'inibizione della kisspeptina ipotalamica (modificata da riferimento bibliografico 22).

di GnRH, che a sua volta induce la produzione ipofisaria di LH con la conseguente increzione testicolare di testosterone. L'obesità condiziona negativamente il rilascio di kisspeptina sia aumentando i livelli circolanti di estradiolo sia inducendo resistenza periferica alla leptina mentre il diabete mellito sembra fare altrettanto in modelli animali per la presenza sia di iperglicemia (come dimostrato in ratti trattati con streptozotocina) sia dei molti meccanismi infiammatori associati.

Nell'uomo una recente meta-analisi ha dimostrato chiaramente l'associazione del diabete con bassi valori di testosterone⁽²³⁾ e il dato assume particolare rilievo nei giovani con DMT2, che presentano ipogonadismo ipogonadotropo con maggiore frequenza rispetto ai coetanei con DMT1, elemento che induce forti preoccupazioni per la salute riproduttiva delle prossime generazioni⁽²⁴⁾. Tra l'altro quest'ultimo lavoro rappresenta un'ulteriore conferma alla complessità dei meccanismi patogenetici, demarcando di fatto i confini fra l'effetto deleterio sul testicolo dell'iperglicemia e quello dell'adiposità viscerale, fattori patogenetici riconosciuti ma a volte non coincidenti nello stesso individuo. A tal fine consideriamo infatti che esistono prove sperimentali sul rapporto di causa-effetto fra iperglicemia ed ipogonadismo: nel testicolo del ratto reso diabetico con streptozotocina sia in epoca prepuberale sia in età adulta intervengono lesioni morfo-funzionali tali da abbattere la produzione ormonale leydigiana a circa il 20% dei valori riscontrati nel gruppo di controllo⁽²⁵⁾.

Approccio terapeutico

Ovviamente per ogni problema occorre trovare una soluzione. Quest'ultima per l'ipogonadismo maschile risiede nel trattamento sostitutivo secondo modalità raccomandate dalle società scientifiche più accreditate del settore⁽¹⁾. La figura 7 sintetizza le scelte proposte da queste ultime ed inserisce allo stesso tempo nel diagramma di flusso i valori di cFT comunemente considerati utili a discriminare condizioni non chiaramente definibili sulla scorta dei livelli di TT riscontrati.

In pratica, in presenza di sospetto clinico di LOH e di diabete mellito tipo 2 (o altri elementi tipici della sindrome metabolica) è richiesto in primis il dosaggio del TT (possibilmente al mattino a digiuno ed in due occasioni differenti, per evitare che la variabilità intrinseca del dosaggio e delle condizioni cliniche individuali possano indurre il curante ad operare scelte terapeutiche errate). Se i valori sono bassi (inferiori a 8 nmol/L) il diabetologo può ipotizzare una serie di ulteriori indagini specialistiche, fra le quali il dosaggio della prolattina, dell'LH e dell'estradiolo e l'ecografia testicolare per perfezionare la diagnosi in termini di etiopatogenesi, ma nella maggior parte dei casi dovrà procedere al trattamento con testosterone dopo aver escluso eventuali controindicazioni. Se i valori di TT rientrano nella cosiddetta "zona grigia" (fra 8 e 12 nmol/L) e la sintoma-

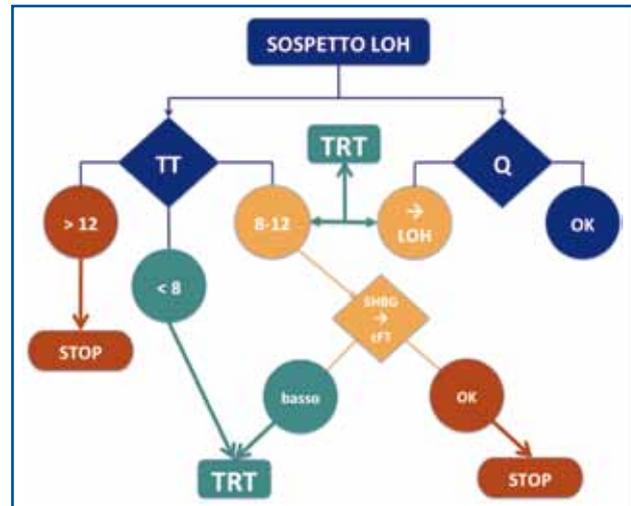


Figura 7. Diagramma di flusso per il trattamento sostitutivo con testosterone nell'LOH in base ai valori del TT (espressi in nmol/L) e ad un questionario sul grado di androgenizzazione ("Q") a scelta fra Androtest e AMS. Se il punteggio di quest'ultimo è normale ("OK"), ci si basa sul TT, se invece esso orienta ad una condizione di LOH ("→ LOH"), sposta la diagnosi dall'incerto al certo per un TT che ricada nella cosiddetta "zona grigia". Nel caso, poi, di TT in "zona grigia" associato a normalità delle risposte al Q, si ricorre al dosaggio della SHBG (e dell'albuminemia) per il calcolo del cFT (o, se si preferisce, del Bio-T) con la formula di Vermeulen. Si considera "basso" un risultato di cFT < 270 pmol/L (o, in alternativa, un Bio-T < 5.3 nmol/L). In blu l'iter decisionale iniziale, in verde tutto quanto conduce alla TRT, in arancione le condizioni dubbie, in rosso quanto non suggerisce una TRT.

tologia indirizza ad un LOH, ci si comporta come in caso di valori bassi. In presenza di un TT normale, invece, non occorre terapia, in quanto non si trarrebbe alcun beneficio da un ulteriore incremento dei livelli circolanti dell'ormone. In caso di valori di TT ricompresi nella "zona grigia" e di sintomi particolarmente indicativi di un LOH, peraltro, è opportuno dosare anche SHBG e albumina per derivarne il Bio-T e il cFT che, se bassi, indicano la necessità di un trattamento sostitutivo da condurre con le stesse modalità riconosciute per i casi di LOH conclamato.

Nella tabella 2 sono riportate alcune formulazioni terapeutiche attualmente disponibili in Italia dopo il venir meno di vari prodotti storici, quali l'Andriol®. Le differenze fra un prodotto e l'altro sono notevoli in termini di via di somministrazione, picco/durata dell'effetto terapeutico, effetti collaterali specifici e prezzo. La scelta da parte del medico, in realtà, è spesso influenzata dalle disponibilità economiche del paziente che, nel momento storico attuale, richiede spesso la rimborsabilità a carico del SSN tipica dei prodotti iniettivi, nonostante questi ultimi, come si legge in tabella, non garantiscano livelli ormonali stabili nel tempo. D'altra parte nell'anziano non sono raccomandabili prodotti di lunga durata d'azione, come il T-undecanoato intramuscoli, mentre la forma in gel,

Tabella 2. Esempi di prodotti commerciali a base di testosterone (ne sono in vendita alcuni qui non riportati per brevità, altri non sono più reperibili, come l'Andriol, finora molto utilizzato).

Preparazione	Esempio in commercio	Via	Vita media	Aspetti positivi	Aspetti negativi
Mesterolone	Proviron 50 mg, (2-3 cp / die)	cp, per os	6-7 h	Non epato-tossico; poco inibito l'LH	Non si trasforma in E ₂ ; scarsa efficacia
T undecanoato	Nebid 1000 mg (1 f / 3 mesi)	Fiale i.m.	alcune settimane	T stabile per 3 mesi	Costo, più adatto al giovane
T enantato	Testoviron o Testo Enant 250 mg (1 f / 2-3 sett)	Fiale i.m.	10-12 gg	poco costoso, comodo, in uso da > 40 anni	Fluttuazioni eccessive dei livelli ormonali
T	Androderm 2.5 o 5 mg / die	Cerotto trans-dermico	24 h	Buona farmaco-cinetica, buona efficacia clinica	Costo, possibili reazioni cutanee
T gel	Tostrex 2%, tubi 20-30 mg / die Testim 50 mg, tubi (50-100 mg /die) Androgel o Testogel 50 mg, (1-2 buste /die)	Trans-dermico	24 h	Livelli fisiologici nelle 24 h	Costo, applicazione quotidiana

Tabella 3. Rischi e benefici della terapia con testosterone nell'uomo (modificata da riferimento bibliografico 26).

BENEFICI	RISCHI
Miglioramento della funzione erettile	Aggravamento dei sintomi ostruttivi dell'IPB
Miglioramento del desiderio sessuale	Sviluppo di cancro prostatico non riconosciuto
Aumento di massa e forza muscolare	Acne e cute grassa
Aumento della densità minerale ossea	Edema degli arti inferiori per ritenzione idrica
Diminuzione del rischio di fratture	Eritrocitosi
Miglioramento della funzione cognitiva	Aggressività
Miglioramento del tono dell'umore	
Miglioramento della sensazione di benessere	
Miglioramento delle prestazioni fisiche	
Miglioramento della qualità di vita	
Aumento dell'aspettativa di vita	

per quanto molto meglio regolabile per dosi e tempi e quindi maggiormente in grado di garantire risultati ottimali, rappresenta spesso un costo che un anziano non può sostenere con regolarità.

Gli effetti collaterali più frequenti della terapia sostitutiva con testosterone, già confrontati dal nostro gruppo con i vantaggi attesi e riportati in tabella 3⁽²⁶⁾, sono stati ribaditi in una recente review⁽²⁷⁾: occorre precisare a tale riguardo che quanto elencato si riferisce ad un ec-

cesso di segnale ormonale, non ad una terapia sostitutiva condotta alle dosi minime necessarie per riportare a norma un quadro deficitario.

In questa lista compare fra gli altri un elemento che potrebbe destare particolare allarme sia nei medici sia nei pazienti: lo scompenso cardiaco. Una recente meta-analisi⁽²⁸⁾, però, ha contribuito definitivamente alla disamina del problema confermando quanto già riportato da altri⁽²⁹⁾: la terapia sostitutiva non comporta di fatto alcun aggravamento del rischio cardiovascolare.

Il cancro della prostata, che merita una disamina particolarmente attenta, viene trattato fra poco.

Prudenza vuole, in ogni caso, che la terapia sostitutiva sia sottoposta a monitoraggio continuo nel tempo tenendo presente che:

- essa determina un aumento della densità minerale ossea, soprattutto a livello lombare, con una riduzione del rischio di fratture ossee. È 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.
- un possibile effetto collaterale è l'eccessivo aumento dell'ematocrito, fenomeno legato alla stimolazione della eritropoiesi. Questa in genere consente di normalizzare l'anemia presente nell'ipogonadico ma nell'anziano, se le dosi non sono commisurate al fabbisogno, può comportare emocoagulazione e rischio di eventi trombo-embolici. Un valore dell'ematocrito superiore al 51 % impone la sospensione della terapia. Pertanto il controllo dell'emocromo è d'obbligo prima del trattamento, a 3, 6, 12 mesi di trattamento e poi annualmente;
- alle stesse scadenze è consigliabile valutare anche la funzionalità epatica (transaminasi e γGT) e rena-

		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	
PUNTEGGIO TOTALE: _____								
		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	
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								

Figura 8. International Prostate Symptom Score – QoL (modificata da riferimento bibliografico 26).

le (creatinina), l'assetto lipidico (colesterolo totale, HDL e trigliceridi) e glucidico (glicemia ed HbA1c), i parametri antropometrici (BMI e circonferenza vita) e la pressione arteriosa, per dimostrare gli effetti positivi e rinforzare la motivazione del paziente a proseguire, ma anche per documentare e correggere in tempo possibili anomalie;

- parallelamente, poi, è opportuno ricorrere ad esplorazione rettale (ER), dosaggio del PSA e somministrazione dell'International Prostate Symptom Score (IPSS) (Figura 8) per la valutazione della ghiandola prostatica e dei sintomi da ostruzione delle basse vie urinarie. In caso di anomalie del reperto relativo alla ER e/o di un valore di PSA superiore a 3 ng/mL (in quanto si è in presenza di persone con ipogonadismo) e/o di un significativo incremento del PSA (> 0.75-1 ng/mL/anno) è indispensabile un'attenta valutazione urologica.

Terapia sostitutiva e cancro della prostata

In realtà il tanto temuto binomio "terapia con testosterone" – "cancro della prostata" è spesso frutto di un sillogismo acritico nato alcuni decenni fa e profondamente radicato nel nostro inconscio, secondo il quale - se il trattamento del tumore prostatico tuttora prevede l'inibizione della produzione endogena di testosterone con soppressione della secrezione ipofisaria di gonadotropine e somministrazione di antiandrogeni e in tem-

pi meno recenti comportava perfino l'orchietomia - il trattamento con testosterone potrebbe provocare l'insorgenza del cancro della prostata. Recentemente, però, tale teoria è stata posta in discussione e negli ultimi anni è stata definitivamente confutata da analisi mirate che hanno mostrato come il trattamento sostitutivo non accresca affatto il rischio di cancro prostatico⁽³⁰⁾. D'altra parte, in un'ampia serie di pazienti (n=2757) afferenti ad un ambulatorio andrologico, è stato dimostrato che i livelli di PSA – notoriamente correlati al volume

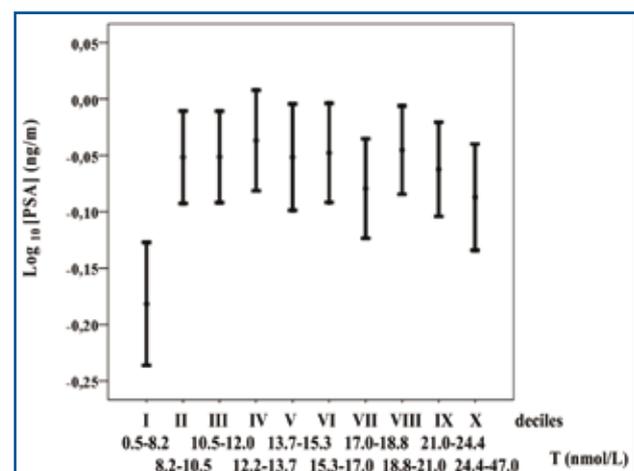


Figura 9. La produzione di PSA è funzione non lineare dei livelli di testosterone (modificata da riferimento bibliografico 31).

prostatico – si innalzano in funzione dell’aumento dei livelli di testosterone solo per i valori basali più bassi, rimanendo poi costanti per tutta l’estensione del range, indipendentemente dalla presenza o meno di patologia prostatica benigna⁽³¹⁾. Tale rilievo in vivo conferma quanto già riscontrato da studi in vitro, che supportano il modello della saturazione del recettore androgenico proposto per la prima volta da Morgentaler⁽³²⁾, secondo il quale, in condizioni fisiologiche, il recettore androgenico è saturato dai livelli circolanti di testosterone. Durante la terapia sostitutiva, quindi, il volume prostatico cresce fino a quando non si raggiungono nuovamente le condizioni di eugonadismo e con esse la saturazione recettoriale.

L’argomento è sicuramente delicato. Infatti sarebbe certamente imprudente iniziare una terapia sostitutiva senza preventiva valutazione del quadro clinico-strutturale della prostata, in quanto il testosterone è comunque sempre in grado di favorire la crescita dell’eventuale cancro non diagnosticato⁽³³⁾. È noto, però, che proprio l’ipogonadismo si associa a neoplasie particolarmente aggressive e va quindi contrastato quanto più precocemente possibile ai fini di una valida prevenzione oncologica, evitando atteggiamenti fatalistici di rinuncia alla terapia in funzione dell’età non più giovane del paziente⁽³⁴⁻³⁶⁾. È interessante in tal senso una review che evidenzia come in molti casi di cancro della prostata sia assolutamente da evitare l’abuso di antiandrogeni, che pure restano una pietra miliare della terapia palliativa per una piccola parte di tumori particolarmente aggressiva⁽³⁷⁾. D’altro canto, recentemente è stato condotto uno studio di confronto fra 35 soggetti sani di 50-80 anni e altrettanti coetanei con cancro della prostata, prendendo in considerazione grado di aggressività del cancro prostatico, “food frequency questionnaire”, intervista nutrizionale, dati antropometrici e livelli circolanti di leptina. Da tale indagine non è emersa alcuna differenza nel consumo di nutrienti mentre è stato documentato un livello più elevato di massa grassa e di leptina nei casi di cancro più aggressivo⁽³⁸⁾. Il dato conferma indirettamente la relazione fra ipogonadismo ed aggressività del cancro prostatico se si pensa che, come riportato nel paragrafo sull’etiopatogenesi, elevati livelli di leptina riducono le concentrazioni circolanti di testosterone⁽¹⁸⁾.

Indicazioni metaboliche per la terapia sostitutiva con testosterone

Fino agli anni ‘90 giocava a sfavore della terapia sostitutiva con testosterone la constatazione che il sesso femminile sviluppa dislipidemia e insulinoresistenza in presenza di elevati livelli androgenici⁽³⁹⁾, che gli steroidi assunti dagli sportivi di sesso maschile a scopo anabolizzante possono provocare la riduzione dei livelli di HDL-colesterolo⁽⁴⁰⁾ e che la prevalenza di dislipidemia è

maggiore negli uomini rispetto alle donne, specie in età matura⁽⁴¹⁾. In questa luce veniva ignorata perfino l’eventualità che la carenza di testosterone costituisse un rischio da evitare ai fini della comparsa di diabete nell’uomo⁽⁴²⁾.

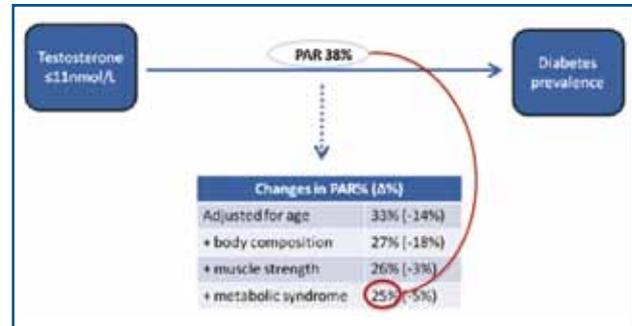


Figura 10. Bassi livelli di testosterone aumentano il rischio di sviluppare diabete nell’uomo anche dopo correzione di altri importanti fattori predisponenti come età, adiposità, sarcopenia e sindrome metabolica (modificata da riferimento bibliografico 42).

Invece, dalle prime segnalazioni degli anni 2000 in poi⁽⁴³⁾, è risultato evidente che nell’uomo ipogonadico la terapia sostitutiva con testosterone risulta molto utile nel ripristino di un buon controllo metabolico, tanto che i risultati del TIMES2 - un recente studio prospettico multicentrico, randomizzato controllato in doppio cieco - seppure per alcuni aspetti criticabili, hanno dimostrato l’efficacia del testosterone sul metabolismo del glucosio⁽⁴⁴⁾. Una metanalisi italiana ha definitivamente eliminato ogni dubbio in merito agli effetti metabolici positivi del trattamento sostitutivo nell’uomo con diabete mellito⁽⁴⁵⁾.

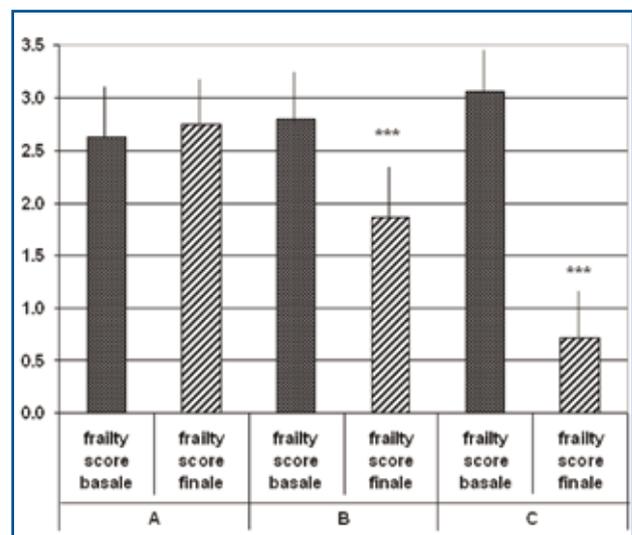


Figura 11. Andamento semestrale del punteggio di fragilità nei soggetti anziani ipogonadici non trattati [A] o trattati con testosterone a dosi base [B] o tipiche dell’adulto [C] (modificata da riferimento bibliografico 46). *** $p < 0.001$ vs basale.

Il nostro gruppo, inoltre, ha contribuito ulteriormente all'ampliamento dell'orizzonte terapeutico del testosterone, dimostrando come nell'anziano francamente ipogonadico con ridotta tolleranza glicidica la terapia sostitutiva – anche quando condotta a dosi inferiori a quelle classicamente utilizzate nell'adulto - è in grado di migliorare sia i parametri metabolici sia gli indici di fragilità, un elemento notoriamente molto deleterio sotto il profilo della prognosi *quoad valetudinem* e, alla lunga, *quoad vitam*⁽⁴⁶⁾.

Conclusioni

Da quanto finora esposto possiamo ritenerci sufficientemente rassicurati sulla utilità e sicurezza della terapia sostitutiva con testosterone negli uomini adulti e anziani con diabete affetti da ipogonadismo. Non per questo, però, dobbiamo abdicare alla nostra capacità di giudizio clinico individuale e all'elemento caratterizzante e unificante della diabetologia italiana: il lavoro in team. Finora, ove possibile, abbiamo inserito nel team le figure di infermiere, dietista, psicologo, laureato in attività fisica adattata, podologo e medico di medicina generale. Sarà ora utile trovare il modo di interagire non solo con l'oculista e il neurologo - specialisti storicamente al nostro fianco nella prevenzione e nel follow-up delle complicanze croniche del diabete mellito - ma anche con l'urologo, che dovremo rendere partecipe di un percorso diagnostico-terapeutico mirato su soggetti selezionati di difficile trattamento evitando, al tempo stesso, di ritardare colpevolmente un primo sereno approccio al trattamento specifico di tanti pazienti anziani di sesso maschile afferenti al nostro ambulatorio.

Ringraziamenti

Il presente lavoro è stato condotto grazie al supporto dell'Agencia Spaziale Italiana, attraverso il contratto di ricerca stipulato con l'INRCA, codice I/010/11/0 e titolo breve "Metabolic effects".

Conflitto di interessi: nessuno.

BIBLIOGRAFIA

1. Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R et al. Investigation, treatment, and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, EAU, EAA, and ASA recommendations. *J Androl.* 30: 1-9, 2009.
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.* 84: 3666-72, 1999.
3. <http://www.issam.ch/freetesto.htm>.
4. Bonnet F, Cephise FL, Gautier A et al. Role of sex steroids, intra-hepatic fat and liver enzymes in the association between SHBG and metabolic features. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012 Nov 1. doi: 10.1111/cen.12089. [Epub ahead of print].
5. Selva DM, Hogeveen KN, Innis SM, Hammond GL. Monosaccharide-induced lipogenesis regulates the human

- hepatic sex hormone-binding globulin gene. *J Clin Invest.* 117: 3979-87, 2007.
6. Bartha JL, Comino-Delgado R, Romero-Carmona R, Gomez-Jaen MC. Sex hormone-binding globulin in gestational diabetes. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 79: 839-45, 2000.
7. Valenti G, Gontero P, Saccò M et al. Harmonized Italian version of the Aging Males' Symptoms scale. *Aging Male.* 8: 180-3, 2005.
8. Corona G, Mannucci E, Petrone L et al. ANDROTEST: a structured interview for the screening of hypogonadism in patients with sexual dysfunction *J Sex Med.* 3: 706-15, 2006.
9. Zengerling F, Schrader AJ, Cronauer MV et al. The "Aging Males' Symptoms" Scale (AMS): predictive value for lowered circulating androgens. *Aging Male.* 15: 253-7, 2012.
10. Corona G, Rastrelli G, Vignozzi L et al. How to recognize late-onset hypogonadism in men with sexual dysfunction. *Asian J Androl.* 14: 251-9, 2012.
11. Harman SM, Metter EJ, Tobin JD et al. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Clin Endocrinol Metab.* 86: 724-31, 2001.
12. Anand-Ivell R, Wohlgenuth J, Haren MT et al. Peripheral INSL3 concentrations decline with age in a large population of Australian men. *Int J Androl.* 29: 618-26, 2006.
13. Ermetici F, Donadio F, Iorio L et al. Peripheral insulin-like factor 3 concentrations are reduced in men with type 2 diabetes mellitus: effect of glycemic control and visceral adiposity on Leydig cell function. *Eur J Endocrinol.* 161: 853-9, 2009.
14. Pellitero S, Olaizola I, Alastrue A et al. Hypogonadotropic hypogonadism in morbidly obese males is reversed after bariatric surgery. *Obes Surg.* 22: 1835-42, 2012.
15. Traish AM, Miner MM, Morgentaler A, Zitzmann M. Testosterone deficiency. *Am J Med.* 124: 578-87, 2011.
16. Selvin E, Feinleib M, Zhang L et al. Androgens and diabetes in men: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Diabetes Care.* 30: 234-8, 2007.
17. Cohen PG. The hypogonadal-obesity cycle: role of aromatase in modulating the testosterone-estradiol shunt--a major factor in the genesis of morbid obesity. *Med Hypotheses.* 52: 49-51, 1999.
18. Isidori AM, Caprio M, Strollo F et al. Leptin and androgens in male obesity: evidence for leptin contribution to reduced androgen levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 84: 3673-80, 1999.
19. Caprio M, Isidori AM, Carta AR et al. Expression of functional leptin receptors in rodent Leydig cells. *Endocrinology.* 140: 4939-47, 1999.
20. Haren MT, Kim MJ, Tariq SH et al. Andropause: a quality-of-life issue in older males. *Med Clin North Am.* 90: 1005-23, 2006.
21. Dhindsa S, Miller MG, McWhirter CL et al. Testosterone concentrations in diabetic and nondiabetic obese men. *Diabetes Care.* 33: 1186-92, 2010.
22. George JT, Millar RP, Anderson RA. Hypothesis: kisspeptin mediates male hypogonadism in obesity and type 2 diabetes. *Neuroendocrinology.* 91: 302-7, 2010.
23. Corona G, Monami M, Rastrelli G et al. Type 2 diabetes mellitus and testosterone: a meta-analysis study. *Int J Androl.* 34: 528-40, 2011.
24. Chandel A, Dhindsa S, Topiwala S et al. Testosterone concentration in young patients with diabetes. *Diabetes Care.* 31: 2013-7, 2008.
25. Ricci G, Catizone A, Esposito R et al. Diabetic rat testes: morphological and functional alterations. *Andrologia.* 41: 361-8, 2009.

26. Monti S, Strollo F, Falasca P. Ipogonadismo maschile a esordio tardivo. http://www.associazionemediciendocrinologi.it/pdf/ameflash_pdf_602290454, 2006.
27. Bhasin S, Basaria S. Diagnosis and treatment of hypogonadism in men. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 25: 251-70, 2011.
28. Corona G, Rastrelli G, Vignozzi L et al. Testosterone, cardiovascular disease and the metabolic syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 25: 337-53, 2011.
29. Haddad RM, Kennedy CC, Caples SM et al. Testosterone and cardiovascular risk in men: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Mayo Clin Proc.* 82: 29-39, 2007.
30. Fernández-Balsells MM, Murad MH, Lane M et al. Clinical review 1: Adverse effects of testosterone therapy in adult men: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 95: 2560-75, 2010.
31. Corona G, Boddi V, Lotti F et al. The relationship of testosterone to prostate-specific antigen in men with sexual dysfunction. *J Sex Med.* 7: 284-92, 2010.
32. Isbarn H, Pinthus JH, Marks LS et al. Testosterone and prostate cancer: revisiting old paradigms. *Eur Urol.* 56: 48-56, 2009.
33. Shi Y, Han JJ, Tennakoon JB, Mehta FF et al. Androgens Promote Prostate Cancer Cell Growth through Induction of Autophagy. *Mol Endocrinol.* 2012 Dec 18. [Epub ahead of print].
34. Raynaud JP. Prostate cancer risk in testosterone-treated men. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 102: 261-6, 2006.
35. Rhoden EL, Averbek MA. Testosterone therapy and prostate carcinoma. *Curr Urol Rep.* 10:453-9, 2009.
36. Morgentaler A. Low testosterone levels are related to poor prognosis factors in men with prostate cancer prior to treatment. *BJU Int.* 2012 May 15. doi: 10.1111/j.1464-410X.2012.11243.x.
37. Corona G, Baldi E, Maggi M. Androgen regulation of prostate cancer: where are we now? *J Endocrinol Invest.* 34: 232-43, 2011.
38. López Fontana CM, Maselli ME, Pérez Elizalde RF et al. Leptin increases prostate cancer aggressiveness. *J Physiol Biochem.* 67: 531-8, 2011.
39. Robinson S, Henderson AD, Gelding SV et al. Dyslipidaemia is associated with insulin resistance in women with polycystic ovaries. *Clin Endocrinol (Oxf)* 44: 277-84, 1996.
40. Castro Cabezas M, van Loon D, de Hiep HJ, Meuwissen OJ. A patient with an unexplained low level of high density lipoprotein cholesterol. *Ned Tijdschr Geneesk.* 141: 200-2, 1997.
41. Sun SS, Sabo R, Arslanian S et al. Age variation and sexual dimorphism in the sixteen diagnostic clusters of risk factors for the metabolic syndrome. *Z Gesundh Wiss.* 20: 487-497, 2012.
42. Atlantis E, Lange K, Martin S et al. Testosterone and modifiable risk factors associated with diabetes in men. *Matritas.* 68: 279-85, 2011.
43. Kapoor D, Goodwin E, Channer KS, Jones TH. Testosterone replacement therapy improves insulin resistance, glycaemic control, visceral adiposity and hypercholesterolaemia in hypogonadal men with type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol.* 154: 899-906, 2006.
44. Jones TH, Arver S, Behre HM et al; TIMES2 Investigators. Testosterone replacement in hypogonadal men with type 2 diabetes and/or metabolic syndrome (the TIMES2 study). *Diabetes Care.* 34: 828-37, 2011.
45. Corona G, Monami M, Rastrelli G et al. Type 2 diabetes mellitus and testosterone: a meta-analysis study. *Int J Androl.* 34: 528-40, 2011.
46. Strollo F, Strollo G, Morè M et al. Low-intermediate dose testosterone replacement treatment by different pharmaceutical preparations improves frailty score in elderly hypogonadal hyperglycaemic patients, *Andrologia*, submitted, 2013.

