

## Aging male: dall'ipogonadismo alla sindrome metabolica ipoandrogenica

*I complessi processi dell'invecchiamento maschile e le alterazioni endocrine, oltre a coinvolgere l'apparato urogenitale, hanno importanti ricadute cliniche tanto da far ipotizzare una "sindrome metabolica ipoandrogenica". Se ben codificata la terapia sostitutiva con testosterone può essere un'adeguata scelta terapeutica*

**M**entre l'invecchiamento della donna è studiato da molto tempo, solo negli ultimi anni i processi che si verificano nell'uomo con l'avanzare dell'età sono stati posti sotto la lente di ingrandimento. La ricerca nell'ambito delle problematiche maschili legate all'invecchiamento era ed è assolutamente necessaria in quanto vi è differenza di durata di vita tra i due sessi, si assiste ad una maggiore attenzione e richiesta di salute da parte del maschio anziano, le previsioni indicano un aumento del 45% della popolazione con età superiore ai 65 anni nei prossimi 25 anni, soprattutto nel nostro Paese.

Oggi si conoscono meglio i complessi processi dell'invecchiamento maschile, che sono dovuti a un progressivo declino della funzione dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi che porta all'ipogonadismo maschile (definito con l'acronimo inglese LOH - late-onset hypogonadism). Al LOH consegue un deterioramento di molte funzioni fisiologiche, che producono quello che viene definito l'"uomo fragile".

Le alterazioni coinvolgono direttamente l'apparato urogenitale e medici di famiglia e urologi sono impegnati in prima linea nell'affrontare le problematiche dell'aging male, ma queste alterazioni sono intimamente connesse con il processo di invecchiamento di altri apparati, che portano ad un significativo deterioramento della qualità della vita e della funzione di vari organi. È pertanto necessario un approccio multidisciplinare alla problematica. Il LOH è caratterizzato da un corredo sintomatologico tipico: osteopo-

rosi, modificazioni della composizione corporea, riduzione della forza muscolare, alterazioni della cute, alterazioni della funzione sessuale, anemia e sintomi soggettivi e vegetativi (tabella 1).

### ■ Sindrome metabolica ipoandrogenica

Ipogonadismo, obesità viscerale, insulino-resistenza, disfunzione sessuale e sintomi delle basse vie urinarie (LUTS) sono intimamente correlati tra loro e alla sindrome metabolica, che è caratterizzata da obesità centrale e due o più delle seguenti condizioni: ipertrigliceridemia, bassi livelli di C-HDL, lieve ipertensione arteriosa e lieve iperglicemia. Queste connessioni sono così forti che recentemente è stato coniato il nuovo acronimo HAM (hypoandrogen metabolic syndrome) che lega la sindrome metabolica all'ipogonadismo-età correlato<sup>1</sup>. Sempre di recente è stata addirittura rilevato un rapporto diretto tra livelli serici di

testosterone e mortalità: più bassa è la testosteronemia più breve è la vita<sup>2</sup>.

Questi dati indicano che vi è una forte indicazione alla terapia sostitutiva con testosterone in caso di LOH, ma i clinici storicamente sono spesso restii a instaurare questo trattamento per le correlazioni tra carcinoma prostatico (CaP) e ormoni maschili.

Ripartire l'uomo allo stato di eugonadismo non aumenta il rischio di sviluppare patologie prostatiche benigne e maligne. Durante il trattamento con testosterone il PSA aumenta e i pazienti ipogonadici non trattati hanno valori del marker più bassi, ma dal confronto tra i soggetti eugonadici e gli ipogonadici in trattamento non vi sono differenze<sup>3</sup>. Situazione analoga si registra per il volume prostatico<sup>4</sup>. Per quel che riguarda la correlazione tra livelli di testosterone e sviluppo di CaP vi sono dati contrastanti, ma non vi è alcuna evidenza di una relazione causa-effetto tra terapia sostitutiva negli ipogonadici e sviluppo di CaP<sup>5</sup>. Va sottolineato inol-

**Tabella 1**

### Sintomi clinici tipici del LOH (Late-onset hypogonadism)

#### Osteoporosi

Mal di schiena  
Fratture  
Riduzione di altezza

#### Forza muscolare

Atrofia muscolare  
Riduzione della forza

#### Funzione sessuale

Perdita di libido  
Disfunzione erettile

#### Cute

Secchezza  
Riduzione produzione di sebo  
Riduzione secondaria crescita del pillo

#### Anemia

#### Composizione corporea

Aumento del tessuto adiposo  
Adipo-ginecomastia  
Riduzione della massa magra

#### Sintomi soggettivi e vegetativi

Stanchezza cronica  
Iperidrosi  
Vampate  
Sonnolenza  
Perdita di energia  
Apatia  
Ansietà  
Depressione  
Perdita di prospettive  
Disturbi del sonno

tre che la prevalenza del carcinoma prostatico e del LOH aumenta contestualmente con l'avanzare dell'età e che vi sono dati di un nesso tra bassi livelli di testosterone e tumori più aggressivi<sup>6</sup>, con peggiore Gleason Score<sup>7</sup> e metastatici all'esordio clinico<sup>8</sup>. In base a tali dati possiamo pertanto affermare che gli uomini in trattamento sostitutivo hanno per lo meno lo stesso rischio di sviluppare patologie prostatiche dei soggetti eugonadici e, per contro, la terapia previene le molteplici manifestazioni cliniche correlate al LOH e forse l'insorgenza di tumori prostatici più aggressivi.

### ■ Razionale della terapia sostitutiva

I pazienti candidati al trattamento sostitutivo devono però essere attentamente studiati prima di iniziare la terapia e seguiti durante il trattamento, che dovrebbe essere sospeso in caso di incremento di PSA >1.5 ng/ml per anno o 0.75 ng/ml per anno in 2 anni, PSA >3 ng/mL, ematocrito ≥52% e mancato miglioramento dei sintomi. L'obiettivo della terapia sostitutiva nell'anziano è più conservativo rispetto a quello del trattamento dell'uomo più giovane, ed è sufficiente riportare il testosterone nei range medio-inferiori di normalità (300-500 ng/dL o 10.7-17.5 nmol/L).

Diversi farmaci sono disponibili per la terapia sostitutiva, ma non esiste una preparazione ideale a base di testosterone. I medicinali iniettabili long acting e i sistemi transdermici sono quelli che soddisfano meglio i requisiti minimi del trattamento con testosterone mantenendo livelli ormonali più costanti. Il testosterone undecanoato ha una lunga emivita ( $70.2 \pm 21.1$  giorni) e può essere somministrato ogni 12 settimane, a parte la seconda iniezione (dopo 6 settimane). È un farmaco efficace e pratico, a cui però dovrebbero essere preferiti i gel transdermici in caso sia ipotizzabile la necessità di una rapida sospensione della terapia (per esempio in caso di ostruzione dell'outlet vescicale moderata o paziente più a rischio di sviluppare un CaP).

La sindrome metabolica ipoandrogenica e gli intimi rapporti tra ipogona-

dismo, disfunzione erettile e LUTS, supportano il razionale di nuove terapie e combinazioni di farmaci.

Vi è forte evidenza che la terapia sostitutiva androgenica è indicata in caso di ipogonadismo e disfunzione erettile in quanto recupera il 50% dei pazienti con bassi livelli basali di testosterone, non responders agli inibitori della fosfodiesterasi-5 (PDE5i)<sup>9</sup>. È noto che gli  $\alpha$ 1-litici migliorano la funzione sessuale globale e recenti trial, di breve fol-

low-up, hanno rilevato che i PDE5i portano a un miglioramento significativo dell'I-PSS (International Prostate Symptom Score), ma non del flusso urinario. È stata pertanto proposta una terapia combinata al-fuzosina e sildenafil che ottiene miglioramenti degli score I-PSS e IIEF (International Index of Erectile Function) maggiori rispetto alle monoterapie<sup>10</sup>, ma il reale vantaggio clinico di questa associazione deve essere ancora dimostrato.

### IN SINTESI

#### Terapia sostitutiva con testosterone

1. Il testosterone dovrebbe essere dosato negli uomini con età >50 anni
2. Se livelli di testosterone sono bassi o ai limiti inferiori è utile eseguire sempre un secondo dosaggio associando LH e PRL
3. Il dosaggio va effettuato la mattina tra le ore 8.00 e le 10.00. In caso di terapia parenterale il dosaggio va effettuato il giorno precedente la successiva somministrazione, in caso di terapia transdermica almeno 3 giorni dopo l'inizio del trattamento
4. Uomini con testosterone <8 nmol/L (200 ng/dL) dovrebbero ricevere una terapia sostitutiva
5. Uomini con testosterone 8-12 nmol/L (231-346 ng/dL) e sintomi di LOH dovrebbero ricevere una terapia sostitutiva
6. Nell'uomo anziano l'obiettivo della terapia di sostituzione è quello di riportare il testosterone nel basso-medio range di normalità (10.7-17.5 nmol/L o 300-500 ng/dL)
7. La terapia sostitutiva che riporta l'uomo allo stato di eugonadismo è sicura
8. Prima di iniziare la terapia sostitutiva è necessario valutare:
  - Esplorazione endorettale della prostata (ER)
  - PSA (eventualmente PSA velocity)
  - Presenza di fattori di rischio per carcinoma prostatico
9. I farmaci più appropriati per l'utilizzo nella terapia sostitutiva sono:
  - Testosterone undecanoato long acting (una iniezione ogni 12 settimane)
  - Testosterone gel transdermico, in caso di necessità di maneggevolezza della terapia (possibile sospensione rapida della terapia)
10. I pazienti in terapia sostitutiva dovrebbero essere controllati inizialmente ogni 3 mesi, quindi ogni 6, valutando ER, PSA, ematocrito e profilo lipidico
11. La terapia sostitutiva dovrebbe essere sospesa in caso di
  - Incremento di PSA >1.5 ng/ml per anno o 0.75 ng/ml per anno in 2 anni
  - PSA >3 ng/mL
  - Ematocrito ≥52%
  - Nessun miglioramento dei sintomi
12. Terapia sostitutiva e ostruzione dell'outlet vescicale (BOO)
  - Controindicazione assoluta in caso di BOO severa
  - Controindicazione relativa in caso di BOO moderata
  - Non controindicazione in caso di BOO trattata con successo
13. Il trattamento combinato testosterone e PDE5i del paziente con disfunzione erettile e ipogonadismo è efficace e in grado di recuperare il 50% dei non responder agli inibitori della fosfodiesterasi
14. Il trattamento combinato  $\alpha$ 1-litici e PDE5i è superiore alle monoterapie nel migliorare gli score dei LUTS e della DE, ma il reale vantaggio clinico di questa associazione deve essere ancora dimostrato

### BIBLIOGRAFIA

1. Gould D. *JIMHG* 2007; 4: 174-8
2. Shores M et al. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1660-5
3. Behre HM et al. *Clin Endocrinol* 1994; 40: 341-9
4. Bosch JLHR, et al. *J Urol* 1994; 152: 1501-5
5. Calof OM et al. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005; 60: 1451-7
6. Hoffman MA et al. *J Urol* 2000; 163: 824-7
7. Schatzl S et al. *Prostate* 2001; 47: 52-8
8. Massengill JC et al. *J Urol* 2003; 169: 1670-75
9. Fabbri A et al. *Exp Op Biol Ther* 2007; 7: 1093-106
10. Kaplan SA et al. *Eur Urol* 2007; 51: 1717-23