

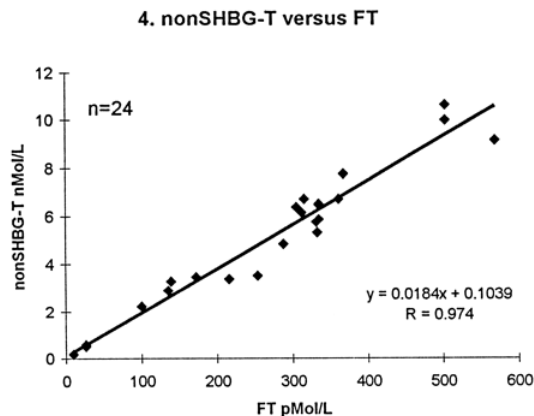
L'IPOGONADISMO MASCHILE

Difficoltà nella diagnosi e importanza della terapia

Di Vittorio Bianchi

La condizione clinica di ipogonadismo maschile significa una condizione fisica nella quale i livelli di androgeni, in particolare del testosterone sono ridotti. Tale quadro clinico è oltremodo diffuso in tutte le fasce di età dal trentenne al 60 e oltre, ma purtroppo raramente diagnosticato. La diagnosi è importante perché la condizione di ipogonadismo maschile determina una serie di disturbi importanti per la salute psichica, fisica e affettiva dell'individuo che possono compromettere la qualità di vita del soggetto, ma è importante sottolineare che questo quadro clinico è ben curabile. I bassi livelli di testosterone sono la prerogativa di base della diagnosi e oltre alla qualità della vita, i ridotti livelli di testosterone compromettono la vita stessa del paziente aumentandone il rischio di morte prematura per l'aggravarsi di vari fattori di rischio.

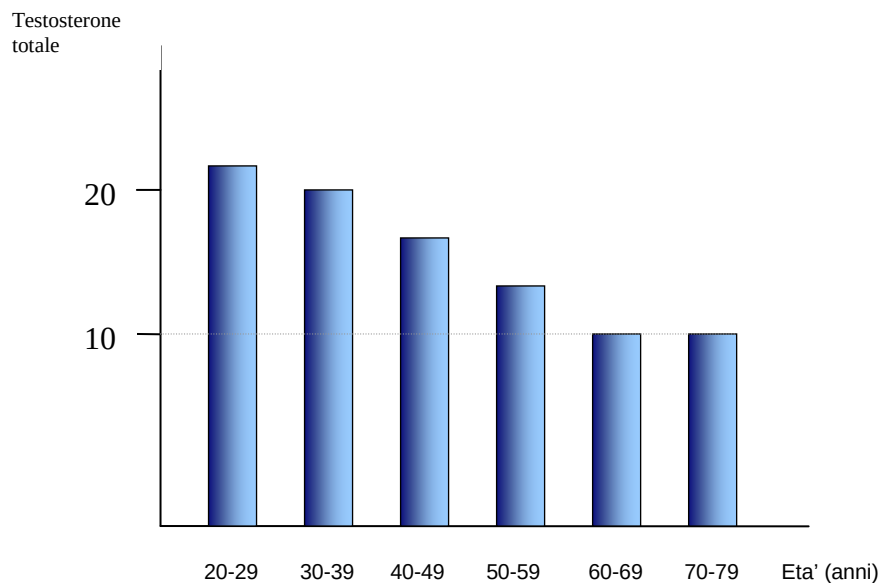
La diagnosi richiede una attenta valutazione clinica e deve essere confermata dagli esami di laboratorio che documentano bassi livelli di testosterone. Il testosterone circolante si divide in due categorie: testosterone totale e libero. Il testosterone per il 54% è legato all'albumina, il 44% è trasportato dalla proteina SHBG (Sex Hormone Binding Globuline) ed il 2% è libero, e riflette la quota attiva. È ormai accertato che la quota efficace è rappresentata dal testosterone libero e che purtroppo spesso non viene dosato da tanti laboratori. Il metodo per la determinazione del testosterone libero è quello indicato da Vermeulen che ha dimostrato che il testosterone libero si correla in modo altamente significativo con il valore del testosterone non trasportato dalla SHBG (non-SHBG-T) ottenuto mediante precipitazione con solfato di ammonio. Il calcolo del testosterone libero è il più importante parametro che esprime l'equilibrio di dialisi.



Vermeulen A. et al. J Clin endocrinol Metab, 1999;84:3666-3672

Esiste una grande variabilità nei metodi di determinazione del testosterone libero e questo può comportare degli errori fino al 14%.

Il testosterone varia con l'età e diminuisce costantemente nell'arco della vita. Dai sessanta anni in avanti il livello di testosterone è circa la metà di quello dei 20 anni. È stato calcolato una riduzione di testosterone dell'1-2% all'anno (Massachusetts Male Aging Study) *Feldman HA et al. J Clin Endocrinol Metab 2002;97:589*



Leifke E et al. Age-related changes of serum sex hormones, insulin-like growth factor-1 and sex-hormone binding globulin levels in men: cross-sectional data from a healthy male cohort. Clin Endocrinol (Oxf). 2000 Dec;53(6):689-95

Relazione tra il livello di testosterone e le caratteristiche fisiche.

Il testosterone modifica in modo molto significativo le caratteristiche fisiche di un individuo, in particolare aumenta la forza, la densità ossea e riduce il grasso corporeo.

Inoltre alti livelli di testosterone libero si correlano con migliorate facoltà mentali.

Yeap BB, et al. Higher serum free testosterone is associated with better cognitive function in older men, while total testosterone is not. The Health In Men Study. Clin Endocrinol (Oxf). 2008 Mar;68(3):404-12. Epub 2007 Sep 19.

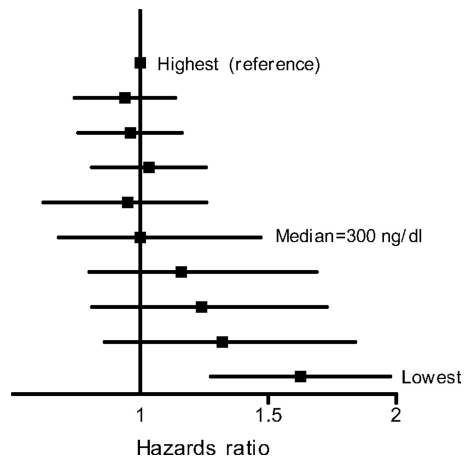
Al contrario cosa determina una riduzione del testosterone? I livelli di testosterone si correlano con:

- desiderio sessuale $r = 0,113$ $p < 0.001$
- funzione erettile $r = 0,085$ $p < 0.05$
- forza $r = 0.127$ $p < 0.001$

Need EF et al. Clinical Endocrinology 2009

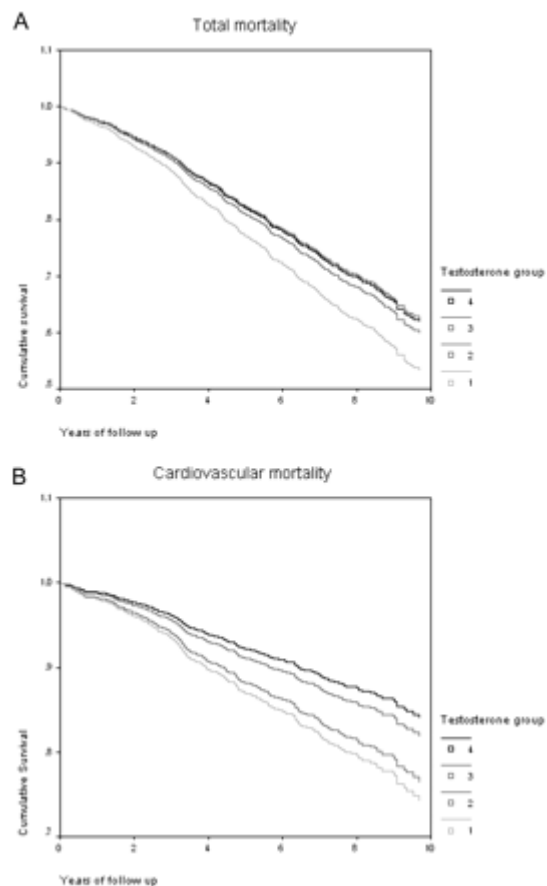
Tutte le cause di mortalità sono aumentate nella popolazione maschile con bassi livelli di testosterone.

Laughlin GA, Barrett-Connor E, Bergstrom J. Low serum testosterone and mortality in older men. J Clin Endocrinol Metab. 2008 Jan;93(1):68-75. Epub 2007 Oct 2.

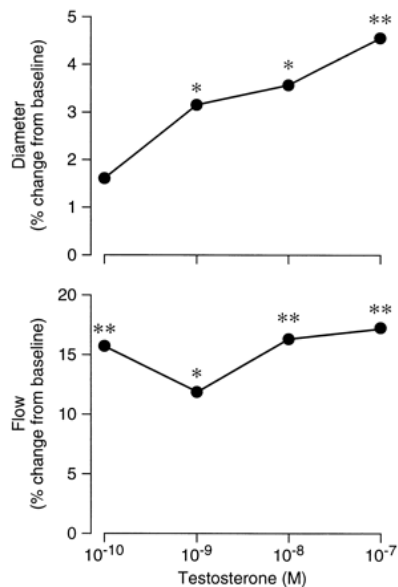


Tutte le cause di mortalità in riferimento al livello di testosterone totale, aggiustate per l'età, il BMI, il rapporto vita/fianchi, fumo, uso di alcohol ed esercizio fisico. (The squares represent point estimates for HRs, the lines indicate 95% CIs. The median total testosterone values for deciles 1–10 were 171, 209, 241, 266, 288, 314, 338, 370, 422, and 507 ng/dl, respectively).

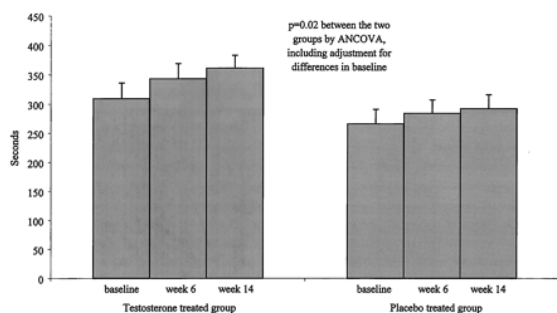
Khaw KT, et al. Endogenous testosterone and mortality due to all causes, cardiovascular disease, and cancer in men: European prospective investigation into cancer in Norfolk (EPIC-Norfolk) Prospective Population Study. *Circulation*. 2007 Dec 4;116(23):2694-701. Epub 2007 Nov 26



Il testosterone induce una dilatazione delle arterie coronariche un aumento del flusso in paziente affetti da aterosclerosi

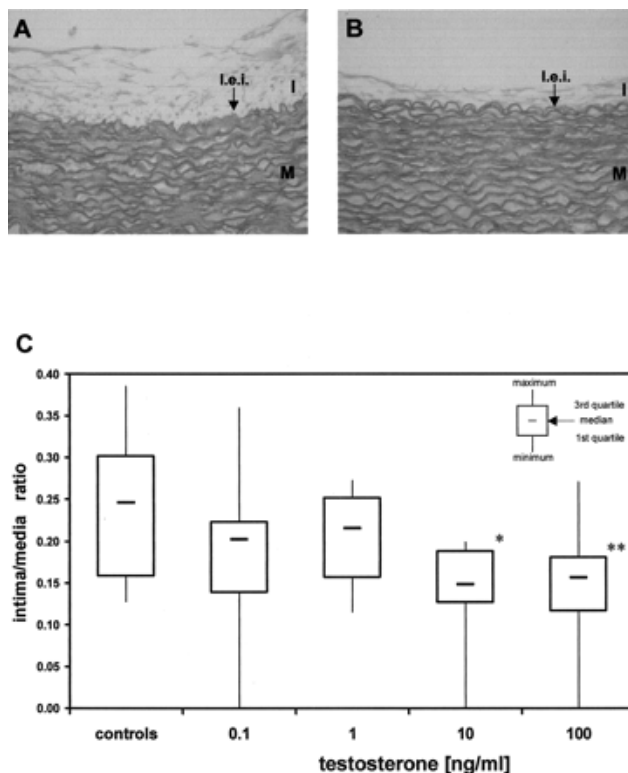


Webb CM et al. Effects of testosterone on coronary vasomotor regulation in men with coronary heart disease. *Circulation*. 1999 Oct 19;100(16):1690-6

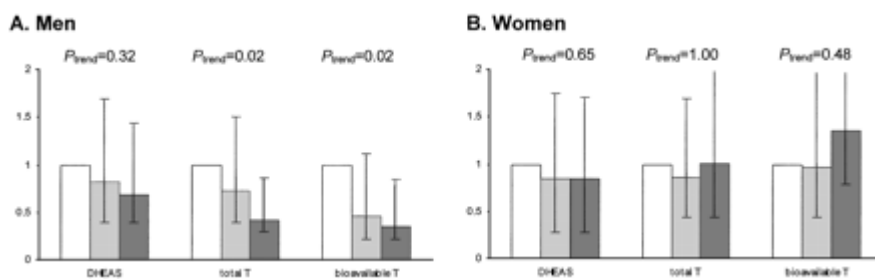


Tempo per la comparsa di depressione di 1-mm del tratto ST in pazienti trattati con testosterone e con placebo a livello base, e dopo 6 e 12 settimane. (English, KM et al. Low-dose transdermal testosterone therapy improves angina threshold in men with chronic stable angina: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Circulation*. 2000 Oct 17;102(16):1906-11)

Questa interessante ricerca clinica condotta sull'uomo evidenzia chiaramente l'effetto antiischemico coronarico della somministrazione di testosterone. Infatti nei soggetti che avevano assunto testosterone la comparsa di ischemia miocardica (tratto ST sottoslivellato) compare più tardivamente rispetto ai soggetti che avevano assunto un placebo.

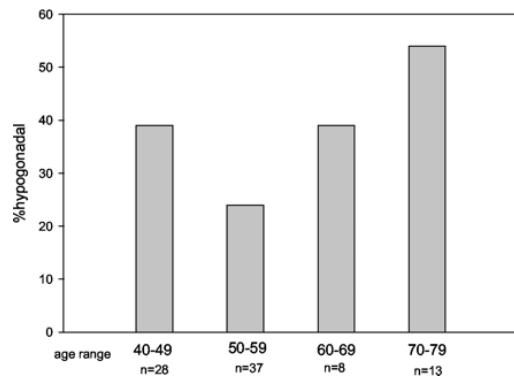


A, Histological cross-section of rabbit aortic segment after balloon denudation without hormone treatment (control group) showing neointimal plaque formation at site of injury. B, Histological cross-section of aortic segment treated with testosterone at a concentration of 10 ng/mL. As a result of inhibitory effect of testosterone, plaque development was reduced (Elastica van Gieson's staining; original magnification, x50). I indicates neointima; M, media; and I.e.i., lamina elastica interna. C, Bar graph showing intima/media ratio after morphometric analysis of neointimal plaque size and medial area. Significant reduction of plaque development was found with 10 ng/mL and 100 ng/mL testosterone. * $P=0.037$; ** $P=0.012$.

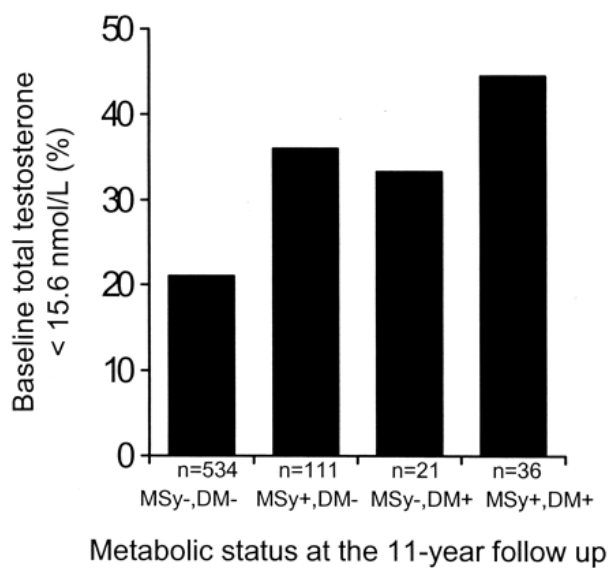


Age-adjusted odds ratios for any progression of aortic atherosclerosis in nonsmoking men (A) and women (B). White, light gray, and darker gray columns indicate first, second, and third tertiles, respectively, of baseline levels of endogenous androgens. T, Testosterone.

Alta prevalenza di diabete nei pazienti con bassi di testosterone.

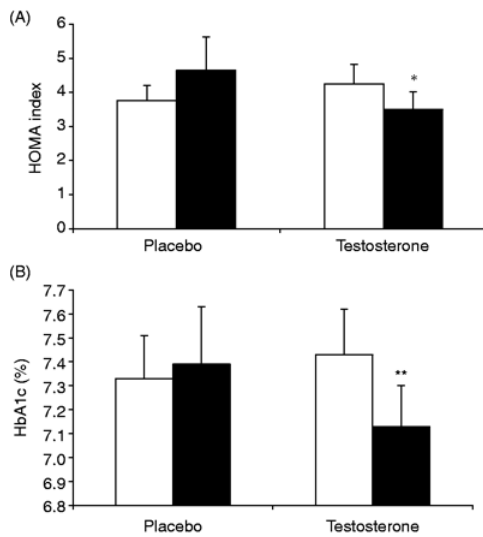


Percentage of hypogonadal (low FT or cFT) patients with type 2 diabetes in age groups ranging from 40–79 yr.



Percentage of men with total testosterone levels at baseline in the lowest fourth (<15.6 nmol/l) according to metabolic status at the 11-year follow-up. DM, diabetes; MSy, metabolic syndrome. $P = 0.005$ for the overall association of baseline testosterone levels <15.6 nmol/l with the metabolic status (neither the metabolic syndrome nor diabetes, either the metabolic syndrome or diabetes, or both the metabolic syndrome and diabetes) at the 11-year follow-up after adjustment for age and baseline cardiovascular disease, smoking, alcohol intake, socioeconomic status, WHR, insulin and glucose concentrations, triglyceride levels, systolic blood pressure, and blood pressure medication.

La somministrazione del testosterone migliora la resistenza insulinica ed il controllo della glicemia.



Effect of testosterone replacement compared to placebo on (A) HOMA index and (B) HbA1c. White, baseline; black, after 3 months of treatment (mean $\pm$ S.E.M.) * $P = 0.02$, ** $P = 0.03$.

Testosterone e obesità

Il testosterone ha effetti favorevoli sull'obesità e riduce la distribuzione del grasso addominale.

Testosterone e Prostata

L'incidenza della malattia prostatica si aggira ad una cifra oltre i 180.000 nuovi casi per anno (negli USA) in Italia circa 60.000 nuovi casi?. Il 15% degli uomini sopra i 60 anni con un PSA <4 ha evidenze istologiche di un cancro prostatico.