

## TERAPIA CON TESTOSTERONE NEGLI ANZIANI: QUESTIONI IRRISOLTE

Responsabile Editoriale  
**Renato Cozzi**

Nell'ultimo decennio la comunità scientifica si è trovata di fronte a numerosi lavori della letteratura sull'utilità dell'uso di testosterone (T) nell'uomo anziano, con risultati spesso discordanti, basati per lo più su studi di bassa numerosità e di durata limitata. Questo ha portato al fiorire di pubblicità *online* per accrescere in modo scriteriato le vendite di T, generando alcune forme di *malpractice* a danno della salute pubblica e della spesa sanitaria.

Per tale motivo, fra il 2010 e il 2013, il *National Institute of Health* ha finanziato sette **T-Trials**, studi clinici randomizzati (RCT) **contro placebo della durata di un anno**, condotti in 12 centri universitari USA, mirati a valutare sicurezza ed efficacia del T trans-dermico a dosi personalizzate rispetto a funzione sessuale, *performance* generale, vitalità, funzione cardio-vascolare (CV), capacità cognitive, struttura ossea ed ematopoiesi.

Tali studi hanno analizzato **790 pazienti** ipogonadici, in gran parte di etnia caucasica. I **criteri di inclusione** per definire l'ipogonadismo erano T < 275 ng/dL più almeno un segno o sintomo fra i seguenti:

- riduzione del desiderio sessuale, valutato soggettivamente e attraverso il questionario DISF-M-II;
- lentezza del cammino, valutata con il *6-min-walking test*;
- ridotta vitalità, valutata con l'insieme di tre test: SF-36, PANAS e PHQ-9.

**Criteri di esclusione** erano presenza o elevato rischio di carcinoma prostatico, cause note di ipogonadismo, elevato rischio CV o depressione grave.

A 1, 2, 3, 6 e 9 mesi le dosi di T venivano adattate per garantire concentrazioni ematiche tipiche del giovane (280-870 ng/dL), misurate con cromatografia liquida - spettrometria di massa (LCTMS) dal laboratorio centralizzato *Quest Clinical Trials* (Valencia, CA) (1).

I primi tre *T-trials* rimarcavano l'effetto positivo sulla funzione sessuale - senza effetto soglia - e sul tono dell'umore, ma non confermavano i risultati attesi su funzionalità fisica e vitalità. Un recente lavoro (2) rappresenta un lodevole tentativo di sintesi in chiave internistica dei risultati dei successivi quattro *T-trials*.

### Coronaropatia

L'*end-point* primario del *T-trial* dedicato era l'**entità di progressione della placca coronarica** alla TC integrata con angiografia, che risultava **maggiore nei trattati**, in riferimento sia al volume totale sia alla porzione non calcificata. Viste però l'assenza di concomitanti eventi CV gravi, la presenza di comorbilità in grado di interferire sul risultato finale e la distribuzione asimmetrica dei valori iniziali fra soggetti trattati e controlli, gli stessi autori suggerivano di chiarire la rilevanza clinica del fenomeno con RCT mirati, che tenessero conto dei vari induttori e marcatori di rischio associati, fra i quali pressione arteriosa, fattori della coagulazione e marcatori di flogosi. Infatti, varie metanalisi e studi di randomizzazione mendeliana tendevano a escludere un rapporto di causalità fra terapia con T ed eventi CV, con l'eccezione di quanto osservato in alcuni anziani appena dopo l'inizio del trattamento, forse legato a slatentizzazione dell'insufficienza coronarica da parte dell'improvviso aumento dell'attività fisica e sessuale.

### Funzione cognitiva

La necessità di approfondire il tema nasceva dal contrasto fra la riduzione della memoria e della coordinazione visuo-motoria riscontrabile in corso di terapia anti-androgenica e lo scarso impatto del T sulle funzioni cognitive emergente dagli studi di randomizzazione mendeliana, oltre al solo parziale miglioramento di alcuni test cognitivi in corso di terapia con T. **Neanche il T-trial dedicato deponeva a favore del trattamento**, ma va sottolineato come la presenza di lievi *deficit* cognitivi di base impedisse di rilevare un eventuale, modesto effetto positivo.



### Osso

Anche se la terapia anti-androgenica accelera molto la demineralizzazione ossea e aumenta il rischio di frattura, la mineralizzazione correla più strettamente con i livelli circolanti di estradiolo ( $E_2$ ) che con quelli di T. Tuttavia nel *deficit* di T si rilevano sarcopenia e fragilità e, a differenza di quella di  $E_2$ , la carenza di T è predittiva della frequenza di cadute spontanee. Inoltre, a parità di massa ossea, il rischio di frattura aumenta nettamente in carenza di T. Riguardo a quest'ultimo punto mancano studi di randomizzazione mendeliana e va detto che il T-trial dedicato aveva come *end-point* non le fratture ma la **densità minerale ossea (BMD)** che, a conferma di studi precedenti non mirati, **aumentava soprattutto a livello vertebrale (+ 6.8%)** insieme alla resistenza. La normalità dei valori basali di BMD rendeva però impossibile estrapolare il dato all'uomo con osteoporosi e a tale proposito va sottolineato che solo i bisfosfonati e il denosumab dimostrano efficacia anti-fratturativa, indipendentemente dai valori circolanti di T o da un trattamento anti-androgenico.

### Anemia

Il T-Trial specifico partiva da due considerazioni: il T riduce l'espressione epatica di epidina - proteina che riduce la disponibilità del ferro - e aumenta l'espressione renale di eritropoietina, favorendo in tal modo l'eritropoiesi e combattendo l'anemia. Del resto è noto il possibile effetto collaterale dell'aumento dell'ematocrito e del correlato rischio trombo-embolico in persone trattate con dosi eccessive di T. Lo studio, dedicato all'anemia idiopatica ( $Hb < 12.7$  mg/dL), aveva come *end-point* primario l'**aumento di 1 mg/dL**, già dimostrato essere in grado di migliorare significativamente la qualità di vita e dai più ritenuto utile a influire positivamente su morbilità e mortalità. I risultati confermano il conseguimento dell'*end-point* anche nei soggetti con anemia secondaria a mielo-displasia o a deficit di ferro, folato o vitamina B<sub>12</sub>.

### Conclusioni e commento

I T-Trials hanno rafforzato il ruolo del trattamento sostitutivo con T in uomini ipogonadici, con riferimento all'aumento della BMD, alla correzione dell'anemia da tutte le cause e al miglioramento sia della funzione sessuale sia del tono dell'umore.

Essi tentano di offrire una soluzione per i soggetti definiti ipogonadici secondo criteri suggestivi di una forma sfumata del quadro finora definito comunemente LOH (*late onset hypogonadism*). In questo senso, data la sempre maggiore diffusione di referti con "valori normali", ben più ampi di quelli ottenuti con la più precisa e costosa metodica di ricerca LCTMS, per evitare dubbi terapeutici sistematici, trovo necessario confrontarsi con il proprio laboratorio sulle caratteristiche del dosaggio disponibile e della popolazione utilizzata per la definizione del *range* di riferimento. In ogni caso è fondamentale attenersi alle linee guida (3-5), che, dando risalto alla sintomatologia e prendendo atto della necessità di affidarsi alle comuni metodiche immunologiche disponibili, suggeriscono di **valutare la risposta alla terapia sostitutiva in presenza di segni o sintomi di ipogonadismo e valori circolanti di T compresi nella fascia cosiddetta "grigia" (231-346 ng/dL)**.

Un anno, poi, appare un orizzonte temporale troppo limitato: successivamente, come sottolineato anche da autori italiani, in assenza di effetti collaterali è utile continuare il trattamento con l'opportuna cautela (6), in un'ottica multi-organo per la quale l'endocrinologia di oggi appare decisamente matura.

### Bibliografia

1. Cauley JA, et al. Recruitment and screening for the Testosterone Trials. J Gerontol A Biol Sci Med Sci [2015, 70: 1105-11](#).
2. Yeap BB, Page ST, Grossmann M. Testosterone treatment in older men: clinical implications and unresolved questions from the Testosterone Trials. Lancet Diabetes Endocrinol [2018, 6: 659-72](#).
3. Bhasin S, et al. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab [2010, 95: 2536-59](#).
4. Yeap BB, et al. Endocrine Society of Australia position statement on male hypogonadism (part 2): treatment and therapeutic considerations. Med J Aust [2016, 205: 228-31](#).
5. Dean JD, et al. The International Society for Sexual Medicine's process of care for the assessment and management of testosterone deficiency in adult men. J Sex Med [2015, 12: 1660-86](#).
6. Sansone A, et al. Testosterone replacement therapy: the emperor's new clothes. Rejuvenation Res [2017, 20: 9-14](#).