

IPOTESTOSTERONEMIA E AUMENTATO RISCHIO DI DEMENZA SONO ASSOCIATI?

Coordinatori

Vincenzo Toscano & Renato Cozzi

Editor

Vincenzo Di Donna & Cecilia Motta

Introduzione

L'invecchiamento è associato sia a declino cognitivo, che a una progressiva riduzione dei livelli di testosterone (T) totale, libero e biodisponibile, e a un incremento della *sex hormone-binding globulin* (SHBG), che contribuiscono sia all'insorgenza o all'aggravamento di sintomi legati alla sfera sessuale, sia all'aumento di effetti negativi riguardanti la forza muscolare, la sfera psicologica e le capacità cognitive.

Il T a livello cerebrale contribuisce a migliorare l'attività biologica cellulare, tramite l'aumento della produzione mitocondriale di ATP, a garantire l'integrità della barriera emato-encefalica, tramite un'attività anti-ossidante, e a migliorare la capacità neo-angiogenetica e il rimodellamento vascolare cerebrale.

Anche nella popolazione femminile la carenza androgenica si associa a declino cognitivo (1). In particolare, nella demenza di Alzheimer (DA), studi su modelli animali hanno dimostrato che il T svolgerebbe un ruolo protettivo, riducendo l'iperfosforilazione della proteina TAU, che risulta più elevata nei soggetti di sesso femminile rispetto ai maschi, osservazione che giustificerebbe anche la maggior prevalenza e la maggiore aggressività della DA nel sesso femminile (2). Anche l'enzima aromatasi e la sua espressione in alcune zone cerebrali (principalmente amigdala, ma anche talamo) sembrano correlarsi con le prestazioni cognitive (3). È stato anche dimostrato che la presenza dell'allele 4 per il gene per l'apolipoproteina E (APOE4), fattore predisponente alla DA, si associa a riduzione del T totale nel maschio e a *down-regulation* del recettore per gli androgeni nei topi (4-5).

Lo studio

Un recente studio di **coorte prospettico** su 159 411 uomini, con età mediana di 61 anni (*range* 50-73) si è posto come **obiettivo** indagare l'associazione di T totale, SHBG e T libero con il rischio di demenza e di DA (6), argomento su cui diversi studi avevano ottenuto in precedenza risultati contrastanti (7).

Estrazione dei dati. Sono stati estrapolati i dati della *United Kingdom (UK) Biobank*, una banca dati biomedica su larga scala, contenente approfondite informazioni genetiche e sanitarie su mezzo milione di partecipanti, regolarmente aggiornata e accessibile a livello globale ai ricercatori autorizzati (8). Nel totale dei partecipanti, 826 hanno sviluppato una forma di demenza nel corso dei **7 anni di follow-up**, di cui 288 dei casi dovuti a DA. I dati relativi all'insorgenza di demenza e DA sono stati raccolti per mezzo di interviste ai partecipanti e grazie a informazioni provenienti da registri sanitari elettronici, ricoveri ospedalieri e dati di mortalità. Dopo aver escluso quelli di cui non era disponibile il dosaggio del T basale, che presentavano disordini ipofisari o testicolari, in terapia con androgeni/anti-androgeni o altri ormoni sessuali, di età < 50 anni, con demenza già nota e senza profilo ormonale completo, sono stati analizzati i dati di **147 560 soggetti**, con numerosità simile per quanto riguarda l'analisi del T libero.

Metodi. Sia per il dosaggio di SHBG che di T totale è stato impiegato un metodo immunometrico in chemiluminescenza e non la spettrometria di massa; il T totale è stato considerato come una variabile continua e categorizzato in quintili per evitare di utilizzare specifiche soglie. Il T libero è stato ottenuto tramite due diversi metodi: nel primo il T libero (cFT) è stato calcolato con la formula di Vermeulen, che utilizza T totale, SHBG e albumina, quest'ultima considerata a concentrazione fissa di 42 g/L; nel secondo il T libero (FTZ) è stato ricavato utilizzando una formula empirica, che stima il T libero misurato con il metodo di laboratorio della dialisi all'equilibrio a partire da T totale e SHBG.

Risultati. Dopo l'adeguamento per i fattori di rischio noti e i possibili confondenti (età, indice di massa corporea, consumo di alcol, attività fisica, fumo, livello di educazione, patologie cardio-vascolari, depressione, storia di traumi cerebrali, uso di sostanze psicotrope, uso di oppioidi), utilizzando la regressione multipla secondo il modello di Cox, gli autori hanno riscontrato che:

- **livelli inferiori di T totale erano associati a maggior incidenza di demenza** (*hazard ratio* — HR — quintile inferiore vs superiore = 1.43; IC 95% 1.13-1.81; p = 0.001) e DA (HR 1.80, IC 95% 1.21-2.66, p = 0.017);
- **livelli inferiori di SHBG erano associati a minore incidenza di demenza** (HR 0.66, IC 95% 0.51-0.85, p < 0.001) e DA (HR 0.53, IC 95% 0.34-0.84, p = 0.012);



- valori più bassi di cFT sono risultati associati a maggior rischio di incidenza di demenza e DA; per quanto riguarda FTZ, valori inferiori sono risultati associati a un rischio più elevato di insorgenza di demenza (ma l'associazione non è risultata significativa per DA).

Commenti e conclusioni

Vantaggi. Uno dei principali meriti di questo studio è l'ampia numerosità campionaria, anche se i soggetti inseriti nella UK Biobank potrebbero in generale risultare più "sani" rispetto alla popolazione complessiva dell'UK e pertanto non rispecchiarla fedelmente (9). Inoltre, è possibile che i casi di demenza e di DA siano stati sotto-stimati, poiché la diagnosi è stata desunta dalla documentazione disponibile (come ricoveri ospedalieri e dati di mortalità, non sempre accessibili), senza che i soggetti siano stati sottoposti a uno *screening* sistematico prospettico.

Limiti. In questa ampia casistica sono stati raccolti dati relativi a numerosi fattori di rischio di demenza e possibili fattori confondenti, svolgendo un'analisi approfondita, aggiustata per le **covariate** significative. Tuttavia, va tenuto in considerazione che le informazioni relative ad alcune covariate potrebbero essere state ottenute per mezzo di auto-segnalazioni oppure non essere disponibili. Inoltre, anche dopo aver aggiustato l'analisi per tali fattori di rischio e confondenti, è possibile che non ne siano stati considerati altri, quali ad esempio l'isolamento sociale o l'ipoacusia.

Un altro limite di questo studio è quello legato alla sua natura **osservazionale**, che non permette di chiarire se vi sia un nesso di causalità alla base delle associazioni riscontrate.

In ogni caso il limite maggiore di questo studio è rappresentato dai **metodi di dosaggio**: il T totale non è stato valutato con il metodo *gold standard* della spettrometria di massa e la quota libera è stata calcolata assumendo un valore fisso di albumina, senza tenere conto del fatto che tipo di dieta, apporto proteico e tipo di proteine introdotte rappresentano variabili che possono modificare il rischio di DA.

Tuttavia, le interessanti conclusioni cui giunge questo studio potranno essere spunto per ulteriori ricerche volte ad approfondire i meccanismi sottostanti il possibile nesso causale, oltre a considerare il ruolo della terapia sostitutiva con T in questo contesto.

Bibliografia

1. Davis SR, Wahlin-Jacobsen S. Testosterone in women – the clinical significance. *Lancet Diabetes Endocrinol* [2015, 3: 980–92](#).
2. Sundermann EE, Panizzon MS, Chen X, et al. Sex differences in Alzheimer's-related Tau biomarkers and a mediating effect of testosterone. *Biol Sex Differ* [2020, 11: 33](#).
3. Alia-Klein N, Preston-Campbell RN, Kim SW, et al. Human cognitive ability is modulated by aromatase availability in the brain in a sex-specific manner. *Front Neurosci* [2020, 14: 565668](#).
4. Hogervorst E, Lehmann DJ, Warden DR, et al. Apolipoprotein E ε4 and testosterone interact in the risk of Alzheimer's disease in men. *Int J Geriatr Psychiatry* [2002, 17: 938–40](#).
5. Raber J, Bongers G, LeFevour A, et al. Androgens protect against apolipoprotein E4-induced cognitive deficits. *J Neurosci* [2002, 22: 5204–9](#).
6. Marriott RJ, Murray K, Flicker L, et al. Lower serum testosterone concentrations are associated with a higher incidence of dementia in men: The UK Biobank prospective cohort study. *Alzheimers Dement* [2022, DOI: 10.1002/alz.12529](#).
7. Corona G, Guaraldi F, Rastrelli G, et al. Testosterone deficiency and risk of cognitive disorders in aging males. *World J Mens Health* [2021, 3: 9-18](#).
8. Trehearne A. Genetics, lifestyle and environment. UK Biobank is an open access resource following the lives of 500,000 participants to improve the health of future generations. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* [2016, 59: 361-7](#).
9. Fry A, Littlejohns TJ, Sudlow C, et al. Comparison of sociodemographic and health-related characteristics of UK biobank participants with those of the general population. *Am J Epidemiol* [2017, 186: 1026-34](#).