

Dall'andropausa all'ipogonadismo a insorgenza tardiva

Salvatore Campo, Luigi Galvano, Francesco Magliozzo, Claudio Cricelli

Medici di Medicina Generale, SIMG

Il legame tra decadimento fisio-psico-sessuale e un ipotono diencefalo-ipofisario-gonadico è noto da tempo e basato su osservazioni e studi clinici.

Sino a qualche anno or sono, pur nella consapevolezza della possibile esistenza di una sindrome "andropausale", nella valutazione clinica e nell'attribuzione di dignità di entità clinica autonoma erano presenti ostacoli sostenuti dai limiti delle scarse conoscenze epidemiologiche, della non ben codificata definizione della sindrome e della sintomatologia, dell'incertezza nelle procedure e nei *cut-off* diagnostici di laboratorio, e dell'indisponibilità di una terapia efficace.

In tempi più recenti, nel tentativo di dare compostezza sistematica al *processing* che può portare nel maschio a una progressiva e variabile evoluzione peggiorativa delle funzioni sessuali e psicofisiche, sono stati conosciuti prima il termine Padam (*Partial androgen deficiency aging male*) e nel 2004 il termine Loh (*Late onset hypogonadism*).

La Società Internazionale di Andrologia (ISA) e la Società Internazionale per gli Studi sull'Invecchiamento Maschile (ISSAM) hanno avuto il merito di porre ordine all'argomento curando la codifica d'alcune raccomandazioni e la loro divulgazione in occasione del IV Congresso ISSAM (Praga, 2004). Successivamente tali raccomandazioni sono state pubblicate da autorevoli riviste internazionali (*European Urology*, *Journal of Andrology*, *International Journal of Andrology* e *The Aging Male*), ricevendone riconoscimento per scientificità e condivisione.

L'ipogonadismo a insorgenza tardiva

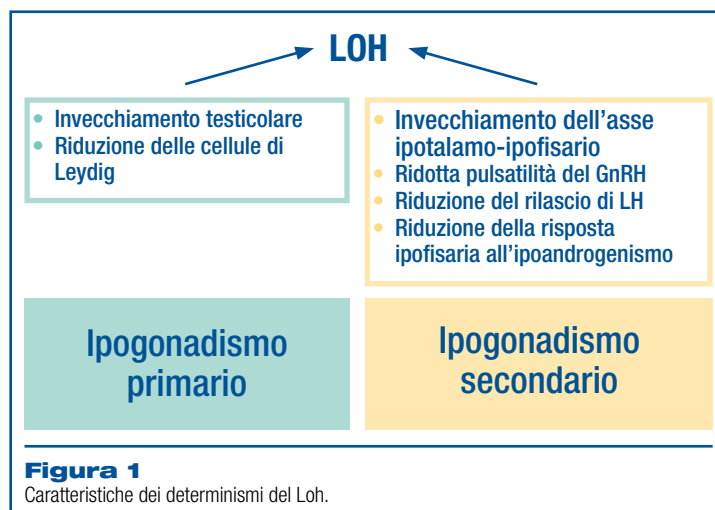
Con il termine Loh (ipogonadismo a insorgenza tardiva) si è voluta codificare una "sindrome clinica e biochimica frequentemente associata all'invecchiamento e caratterizzata da una riduzione dei livelli ematici di androgeni, con o senza una riduzione della sensibilità recettoriale agli androgeni. La sindrome può portare a significative alterazioni della qualità della vita ed effetti

avversi della funzione di vari organi ed apparati, compresi quelli sulla funzione sessuale"^{1,2}.

Con tale definizione il Loh assume la dignità di condizione ipogonadica, risultante della presenza di una sindrome clinica e di una biochimica indissociabili nel porre la diagnosi, non riferibile a quelle già comprese nell'ipogonadismo primario e secondario, in quanto detiene connotazioni in parte delle une e in parte delle altre (Fig. 1).

La "sindrome clinica" comprende la presenza di sintomi che possono essere presenti tutti o in parte e con gradualità diversa:

- riduzione del desiderio sessuale, della qualità e frequenza delle erezioni, soprattutto notturne;
- cambiamenti del tono dell'umore associati a una riduzione della capacità intellettiva, della funzione cognitiva e dell'orientamento spazio-temporale, con possibile facile affaticamento, depressione e irritabilità;
- disturbi del sonno;
- riduzione della massa magra, accompagnata da una riduzione del volume e della forza muscolare;



- aumento del grasso viscerale;
- alterazioni trofiche cutanee e rarefazione dei peli;
- riduzione della densità minerale ossea con possibile osteopenia, osteoporosi e aumento del rischio di fratture.

La "sindrome biochimica" è sostenuta da una carenza androgenica e soprattutto di testosterone (T). La secrezione del testosterone è regolata dall'ipotalamo e dall'ipofisi. L'equilibrio dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadico è basato sulla liberazione pulsatile di GnRH (*Gonadotropin Releasing Hormone* [ormone liberante gonadotropine]) ipotalamico, che stimola la produzione e liberazione di ormone luteinizzante (LH) ipofisario che, a sua volta, si lega ai recettori delle cellule di Leydig stimolando la produzione di testosterone. La testosteronemia esercita un controllo, tipo *feedback* negativo, sul rilascio ipotalamico di GnRH. Al *feedback* partecipano altre sostanze ad attività androgenica e anche gli estrogeni. Il testosterone circolante è in massima parte in forma legata, il 50-75% alla *Sex-Hormon-Binding Globulin* (SHBG) e il 25-50% all'albumina. Solo l'1-2% è in forma libera (T libero o *free*)³. Il testosterone legato all'albumina è più facilmente veicolato nei tessuti bersaglio ed è ben dissociabile, quindi fruibile, perciò concorre, insieme a quello libero, a determinare il T bio-disponibile (Bio-T). Il testosterone libero entra nella cellula, per poi essere ridotto in deidrottestosterone (DHT) prima di legarsi ai recettori androgenici nucleari. La definizione del Loh ha comportato anche la scelta di *cut-off* biochimici, come indicato nella Tabella I.

Nel maschio il testosterone è necessario per un'armonica funzione sessuale (libido, erezione, trofismo tissutale ecc.) e riproduttiva (spermatogenesi), ma è anche vero che l'attività sessuale determina un aumento del testosterone⁴, mentre l'inattività sessuale porterebbe a un *reset* dell'asse ipotalamo-ipofisario con una più bassa attività dell'LH e una "sedazione" sul bisogno di esprimere la propria sessualità⁵.

Con il progredire dell'età si osserva una progressiva fisiologica diminuzione del testosterone totale (1% circa per anno, dopo i 40 anni) e libero, e un progressivo incremento della SHBG che a sua volta, rendendo poco disponibile il testosterone, può accentuare l'ipogonadismo^{6,7}.

Per anni la perpetuazione del sillogismo maschio = testosterone / maschio = infarto / testosterone = infarto ha alimentato la supposizione che il testosterone costituisca un fattore di rischio per malattie cardiovascolari.

È stato dimostrato che livelli fisiologici di T assicurano un favorevole profilo lipoproteico, inducendo una diminuzione del colesterolo totale e del colesterolo LDL (lipoproteine a bassa densità); l'ipotestosteronemia nel maschio aumenterebbe il rischio della malattia coronarica, dell'obesità viscerale e dell'insulino-resistenza⁸⁻¹⁰, mentre concentrazioni fisiologiche di testosterone e una regolare aromatizzazione possono portare effetti benefici sul sistema cardiovascolare¹¹.

Inoltre, il testosterone induce nei vasi un rilasciamento muscolare sia endotelio-indipendente, dovuto verosimilmente alla sua azione sui canali del potassio, sia endotelio-dipendente, con l'attivazione dell'ossido nitrico sintetasi (NOS) e una maggiore espressività e

TABELLA I
Range di normalità del testosterone nei maschi.

	Valori normali	Intermedi	Patologici
Testosterone totale	> 12 nmol/l (346 ng/dl)	8-12 nmol/l (231-346 ng/dl)	< 8 nmol/l (231 ng/dl)
Testosterone libero	> 0,25 nmol/l (72 pg/ml)	0,18-0,25 nmol/l (52-72 pg/ml)	< 0,18 nmol/l (52 pg/ml)
Bio-T	> 5,3 nmol/l		

attività della fosfodiesterasi di tipo 5 (PDE5). Questa azione consente di comprendere l'effetto del testosterone sull'erezione e il motivo per cui una bassa testosteronemia può attenuare la risposta terapeutica agli inibitori della PDE5¹².

Loh: dalla clinica alla diagnosi

Nell'attività clinica della Medicina Generale, i sintomi riferibili a una verosimile diagnosi di Loh ricorrono con frequenza e spesso sono stati correlati allo status generale dell'*aging* o a specifiche malattie piuttosto che a una sindrome ipogonadica vera e propria.

La conoscenza di questa nuova entità nosografica richiede da parte del medico di medicina generale (MMG) una competenza nell'individuare il profilo clinico e biochimico.

L'ipogonadismo a insorgenza tardiva può trovare una sua espressione clinica in due gruppi di condizioni, la cui distinzione è anche funzionale alla gestione clinica e alla terapia:

- *ipogonadismo a insorgenza tardiva idiopatico*, nel paziente in buona o apparente buona salute, quando non si riesce a determinarne la causa;
- *ipogonadismo a insorgenza tardiva secondario* a condizioni predisponenti o determinanti (Tab. II).

TABELLA II
Condizioni predisponenti o determinanti associati al Loh.

• Magrezza
• Obesità
• Diabete mellito
• Ipertensione arteriosa
• Malattie cardiovascolari
• Sindrome metabolica
• Iper- e ipotiroidismo
• Insufficienza renale cronica
• Malattie gastrointestinali
• Malattie respiratorie
• Malattie reumatiche
• Cause iatrogene
• Sostanze d'abuso

Il testosterone, sotto l'influenza della pulsilità dell'LH, presenta concentrazioni variabili nel corso della giornata, pertanto è opportuno che, in una prima valutazione, il dosaggio venga effettuato con due prelievi in momenti diversi dello stesso giorno o in giorni diversi.

In alcuni casi la sintomatologia e i dati biochimici delineano un chiaro Loh, in altri può accadere che i sintomi siano presenti in maniera sfumata o parziale e/o comuni a quelli di altre patologie e condizioni spesso coesistenti (diabete mellito, ipertensione, sindrome metabolica, malattie debilitanti, ecc.) e che i valori di T siano compresi in un *range* intermedio. In tali casi è opportuno procedere a una rivalutazione diagnostica, sintetizzata nella Figura 2, i cui esiti derivano dal *matching* tra la sintomatologia e i dati biochimici.

La terapia dell'ipogonadismo a insorgenza tardiva

La terapia è indirizzata alla rimozione di eventuali cause predisponenti o determinanti e/o al trattamento sostitutivo con testosterone (*Androgen Replacement Therapy* [ART]).

Nelle forme secondarie, il primo obiettivo è l'adozione di modificazioni comportamentali (alimentazione normocalorica, ricca di alimenti con componenti ad attività antiossidante, normalizzazione del peso corporeo, eliminazione del fumo di tabacco e di sostanze di abuso, attività fisica, ecc.) e terapeutiche utili a interferire positivamente con le condizioni elencate in Tabella II.

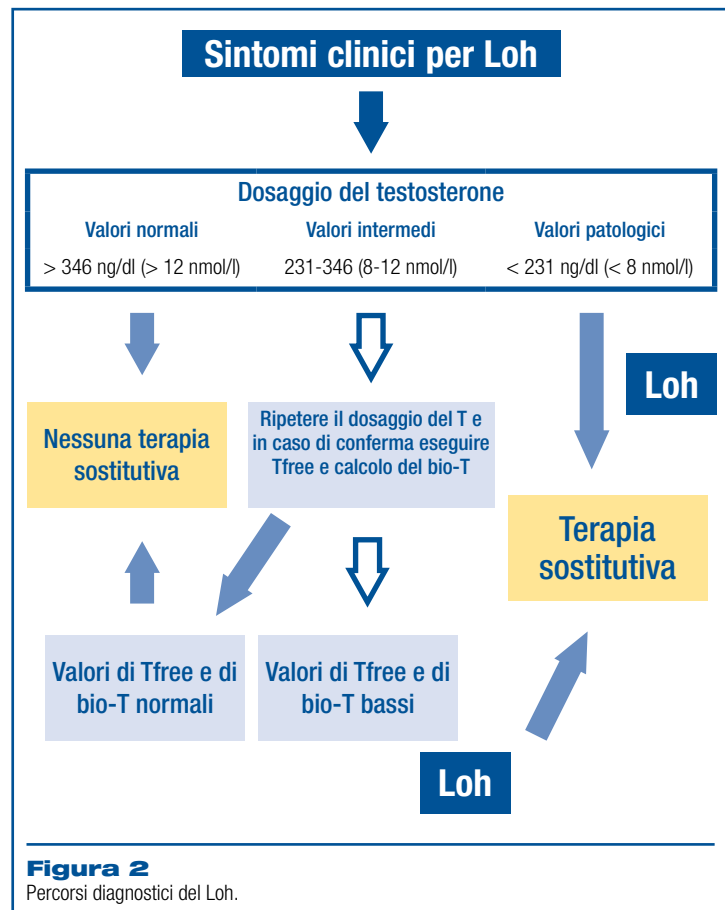
Il precursore dell'ART è stato sicuramente C.E. Brown-Sequard, che alla fine dell'Ottocento intuì che la terapia androgenica poteva contrastare i segni dell'invecchiamento, tanto da indurlo ad autoiniettarsi estratti testicolari animali.

In commercio esistono diversi preparati a base di testosterone; la scelta deve tener conto dei costi, delle preferenze del paziente, delle caratteristiche farmacologiche dei prodotti e, quindi, privilegiare:

- un trattamento efficace con un farmaco quanto più vicino possibile al testosterone naturale, per composizione, farmacocinetica e farmacodinamica;
- trattamenti che non portano a concentrazioni troppo alte o basse rispetto ai livelli fisiologici del testosterone;
- formulazioni ad attività non prolungata, requisito utile per un migliore controllo di eventi avversi, in caso di loro presentazione.

Nella Tabella III sono riportati i prodotti a base di testosterone disponibili in commercio in Italia, con le relative caratteristiche.

Prima di iniziare l'ART è necessario eseguire un'esplorazione rettale insieme a indagini ematochimiche per valutare l'antigene prostatico specifico (PSA), la funzione epatica, l'esame emocromocitometrico e l'assetto lipidico. Bisogna tener conto dei possibili effetti indesiderati sul tono dell'umore (irascibilità, aggres-



sività, ecc.), delle interazioni (anticoagulanti orali, corticosteroidi, indagini di laboratorio sugli ormoni tiroidei) e delle controindicazioni (poliglobulia, grave insufficienza epatica, grave insufficienza cardiaca, sindrome da apnea notturna, carcinoma della prostata, carcinoma mammario, severa ostruzione delle basse vie urinarie da ipertrofia prostatica benigna [IPB]).

In merito al possibile rischio oncologico della terapia con T, se da una parte l'osservazione della regressione del cancro della prostata (CaP) dopo castrazione chirurgica o farmacologica suggerisce un'associazione tra CaP e T, d'altra parte l'osservazione di un rischio non aumentato in pazienti trattati con T in trial clinici e in studi osservazionali di popolazioni ci sollevano dalle perplessità sulla somministrazione di testosterone in pazienti ipogonadici, non neoplastici¹⁴.

Il paziente deve essere adeguatamente informato in merito ai fini della terapia proposta, dei benefici attesi e dei possibili eventi avversi legati alla terapia.

La titolazione della dose terapeutica deve essere effettuata a 2-4 settimane rispetto all'inizio dell'ART, tenendo conto del prodotto usato, dei livelli serici del T mattutino, dei benefici e dell'eventuale persistenza dei segni clinici e biochimici della carenza androgenica. È opportuno un follow-up, con una valutazione clinica e biochimica, a 3, 6 e 12 mesi. La verifica dell'efficacia della terapia, a parte il riscontro della normalizzazione biochimica, è soprattutto

TABELLA III
Caratteristiche dei prodotti a base di testosterone disponibili in Italia.

Preparazione	Nome commerciale	Per via	Vita media	Aspetti positivi	Aspetti negativi
Mesterolone	Proviron cpr 50 mg 2-3 x die 20 cpr € 15,75	Os	6-7 h	Assenza di epatotossicità; limitata soppressione gonadotropinica	Non è aromatizzabile in estradiolo e non controlla tutti i sintomi del Loh
T undecaonato	Andriol cps 40 mg 3-4 x die 60 cps € 20,25	Os	3-4 h	Flessibilità della dose. Mantiene il T in range fisiologico	Variabilità dell'assorbimento; costo
	Nebid f 1000 mg 4 ml 1 f € 147,00	i.m.	Steady-state in qualche settimana	Ogni 10-14 settimane, mantiene livelli sufficienti di T, senza causare accumulo	Costo; somministrato ogni 10-14 settimane
T propionato	Testovis f 100 mg ogni 1-2 gg 2 f 100 mg € 2,17	i.m.	24 h	Basso costo	Ampie fluttuazioni dei livelli di T; sovralfisiologici nelle prime ore e sottofisiologici poi
T enantato	Sustanon 1 f € 9,95 Testo enant 1 f € 2,22 Testoviron 1f € 9,15 1 f 250 mg ogni 2-3 settimane	i.m.	12 gg.	Basso costo. Comodità di somministrazione. In uso da oltre 40 anni	Ampie fluttuazioni dei livelli di T; sovralfisiologici nei primi 2-3 gg. e sottofisiologici dopo 10-12 gg.
T cerotto	Androderm cer 1 cer x 2 die 10 cer 12,2 mg € 15,44 Intrinsa cer 1 cer ogni 3-4 gg. 8 cer transd € 55,00 Testopatch cer 1,2-1,8-3,4 mg/24 ore 2 cer x 48 ore 30 cer transd € 67,00	Transd.	24 h	Buona farmacocinetica; buona efficacia clinica	Frequenti reazioni cutanee; costi; applicazione 2 x die Reazioni cutanee; costi Reazioni cutanee; costi
T Gel	Androgel e Testogel bust 50 mg 1 die 30 bust € 65,75 Testim tubi 50 mg 1-2 die Gel 30 tubi € 73,75 Tostrex gel 3 gr die Gel 60 g 2% € 57,76	Transd.	24 h	Livelli fisiologici di T nelle 24 ore; buona efficacia clinica e tollerabilità	Costi; applicazione quotidiana
T compresse buccali	Striant cpr 30 mg 1 x 2 die 60 cpr buccali € 20,31	Cpr buccali	24 h	Livelli fisiologici di T nelle 24 ore; buona efficacia clinica e tollerabilità	Applicazione quotidiana

Da Turchi e Pescatori, 2005, mod.¹³

clinica e mirata a cogliere i miglioramenti sintomatologici consistenti essenzialmente in un risveglio della libido, nella migliorata funzione erettile, nella diminuzione della massa grassa e nel senso di benessere fisico e psichico. La valutazione della densità minerale ossea si esegue nel caso in cui una sua diminuzione fosse emersa nel corso della valutazione diagnostica del Loh¹⁵. La durata della terapia dipende dal tipo di risposta al trattamento. La mancata risposta clinica pone l'indicazione a rivedere l'inquadramento clinico e indirizza alla ricerca di altre possibili cause della sintomatologia.

Anche in relazione alla fisiopatologia del Loh, nella prima fase dell'ART può essere vantaggioso, per il paziente, associare l'assunzione degli inibitori della PDE5.

Conclusioni

L'ipogonadismo a insorgenza tardiva è un'entità nosografica autonoma riscontrabile nella popolazione generale e come tale richiede da parte del MMG, oltre alla conoscenza delle basi eziopatogenetiche, una competenza nell'individuare il profilo clinico

e biochimico. La corretta valutazione passa anche dalla capacità e dall'abilità del medico nel ricondurre i sintomi e i segni in una visione socio-sanitaria unitaria che, andando oltre il concetto di malattia d'organo o apparato, sappia indirizzare le azioni nella direzione del benessere del paziente.

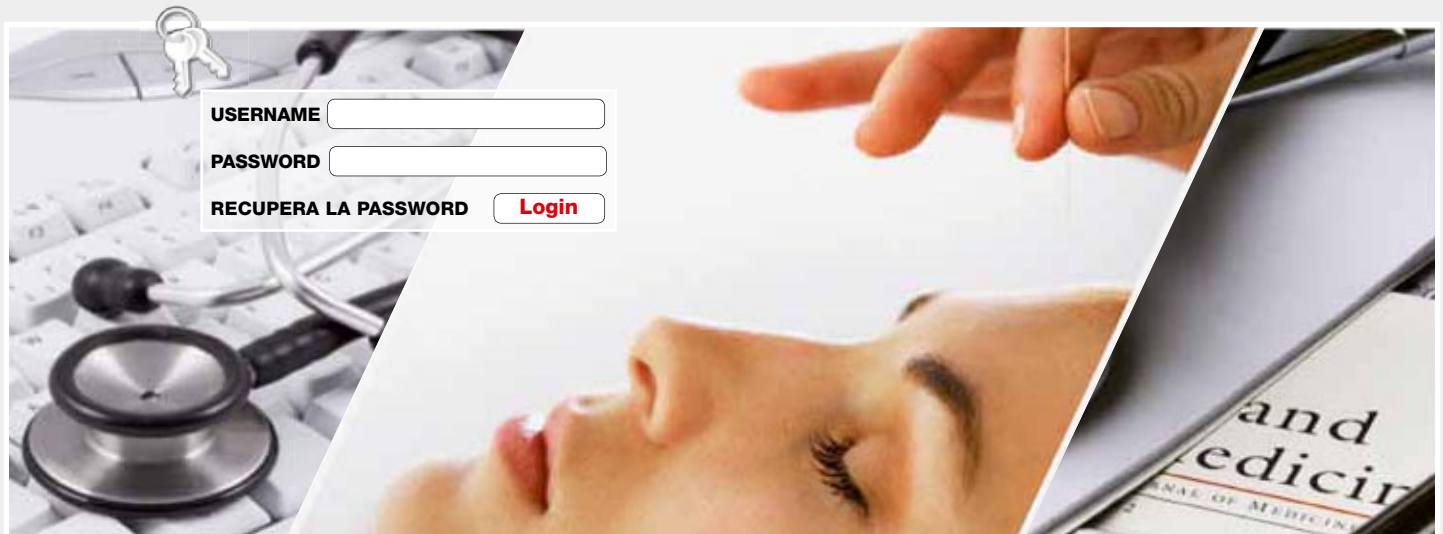
Se da un lato le caratteristiche dell'*aging* sono parte integrante di un disegno finalistico codificato nel DNA, dall'altro sani stili di vita sin dall'infanzia, una dieta ricca di nutrienti ad attività antiossidante o protettiva sui biosistemi, l'assenza di malattie o insulti fisici evitabili rappresentano gli strumenti per rendere la vecchiaia una stagione gradevolmente armonica da vivere.

Bibliografia

- Morales A, Lunenfeld B. *Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. Official recommendations of ISSAM. International Society for the Study of the Aging Male.* Aging Male 2002;5:74-86.
- Morales A, Buvat J, Gooren LJ, et al. *Endocrine aspects of sexual dysfunction in men.* J Sex Med 2004;1:69-81.
- Vermeulen A. *Hormonal cut-offs of partial androgen deficiency: a survey of androgen assays.* J Endocrinol Invest 2005;28(Suppl.3):28-31.
- Dabbs JM, Mohammed S. *Male and female salivary testosterone concentrations before and after sexual activity.* Physiol Behav 1992;52:195-7.
- Carosa E, Benvegna S, Trimarchi F, et al. *Sexual inactivity results in reversible reduction of LH bioavailability.* Int J Impot Res 2002;14:93-9.
- Morley JE, Kaiser FE, Perry HM 3rd, et al. *Longitudinal changes in testosterone, luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone in healthy older men.* Metabolism 1997;46:410-3.
- Feldman HA, Longcope C, Derby CA, et al. *Age trends in the level of serum testosterone and other hormones in middle-aged men. Longitudinal results from Massachusetts male aging study.* J Clin Endocrinol Metab 2002;87:589-98.
- Nettlehip JE, Jones RD, Channer KS, et al. *Testosterone and coronary artery disease.* Front Horm Res 2009;37:91-107.
- Wranicz JK, Cygankiewicz I, Rosiak M, et al. *The relationship between sex hormones and lipid profile in men with coronary artery disease.* Int J Cardiol 2005;101:105-10.
- Eckardstein A, Wu FC. *Testosterone and atherosclerosis.* Growth Horm IGF Res 2003;13(Suppl.A):S72-84.
- Rosano GMC, Cornoldi A, Fini M. *Effects of androgens on the cardiovascular system.* J Endocrinol Invest 2005;28(Suppl.3):32-8.
- Vignozzi L, Corona G, Petrone L, et al. *Testosterone and sexual activity.* J Endocrinol Invest 2005;28(Suppl.3):39-44.
- Turchi P, Pescatori ES. *Le linee guida nell'ipogonadismo maschile ad esordio tardivo.* GIMSer 2005;12(Suppl.2):19-25.
- Morgentaler A. *Testosterone replacement therapy and prostate risks: where's the beef?* Can J Urol 2006;13(Suppl.1):40-3.
- Wang C, Swerdloff RS. *Practical aspect of testosterone substitution.* J Endocrinol Invest 2005;28(Suppl.3):109-11.



XXXVII CORSO DI AGOPUNTURA E MEDICINA TRADIZIONALE CINESE



Sedi di Milano - Bologna - Roma - L'Aquila - Napoli - Bari - Palermo
Formazione d'aula - E-learning - Tutoring - Pratica clinica assistita

Lezioni teorico-pratiche svolte nei fine settimana, da Novembre 2010 a Giugno 2011, formazione a distanza senza vincoli di tempo e/o di spazio. ECM richiesti. Monte ore quadriennale minimo: 600 ore (480 ore di teoria - minimo 120 ore di pratica). Programma di studio personalizzabile. Esami di merito annuali. Al termine del quadriennio, dopo la discussione di una tesi finale, viene rilasciato un Attestato di Agopuntura che soddisfa i requisiti di cui alla deliberazione FNOMCeO.

Centro Studi So Wen Milano: Tel 0240098180 – info@sowen.it - www.sowen.it

Accademia di MTC Bologna: Tel. 0512551111 – segreteria@accademia-mtc.eu - www.accademia-mtc.eu