



## **Testosterone: fontana di giovinezza o sconsiderato abuso?**

Domenico Canale

Specialista in Andrologia e Endocrinologia – Docente Università di Pisa – Direttore Osp. Misericordia di Navacchio per le Cure Intermedie

L'incremento dell'età media e la pressione sociale per un fisico sempre "performante" hanno indotto varie persone alla ricerca della fontana (= farmaco promotore) dell'eterna giovinezza. Anche a livello scientifico vi è stato ed è tuttora presente un interesse per capire come migliorare la qualità della vita andando in là con gli anni.

Qual è l'aspetto caratteristico dell'aging – come dicono gli Anglosassoni – o dell'invecchiamento? Il perdere tono e massa muscolare, l'essere immunitariamente più fragili, la riduzione della "potenza sessuale".

E qual è la caratteristica ormonale più eclatante dell'aging? La riduzione del testosterone (T) circolante.

In realtà, come l'articolo di Turchi in questo stesso numero della rivista indica molto bene, sulla riduzione delle concentrazioni di T con l'età sono stati scritti migliaia di articoli, anche in contraddizione tra di loro. Secondo Alcuni Autori nell'uomo anziano "sano" questo declino sarebbe molto limitato. Esso sarebbe estremamente legato allo stile di vita ed alle condizioni psicofisiche, in particolare all'obesità e al cosiddetto "girovita" e alla sedentarietà. Quindi un dato "funzionale", non legato primitivamente a un malfunzionamento ipofisario e/o testicolare.

Secondo Altri, soprattutto in USA e Canada, superata "una certa età" (non è ben chiaro quale ....) più o meno tutti dovremmo assumere il T.

Questo ha comportato negli ultimi 10-20 anni nei Paesi suddetti a un incremento mostruoso delle vendite di preparati di T. Vendite non sempre supportate da idonee prescrizioni. Nel senso, effettuate senza alcun controllo dei valori endogeni di T o di patologie causanti o di condizioni cliniche favorenti.

LA FDA ha cercato di porre un freno a questa "esuberanza" prescrittiva ed autoprescrittiva con diversi warning sulle confezioni di T, tipo quelli presenti sui pacchetti di sigarette. Queste raccomandazioni hanno di poco frenato le vendite ed hanno terrorizzato i pazienti che avrebbero bisogno di una idonea terapia con T.



Ma esiste un'andropausa analoga alla menopausa? ed è vero che la terapia sostitutiva steroidea sia negli uomini che nelle donne fornisce benefici che sovrastano di gran lunga i rischi?

Un recente articolo di Zitzmann et al (2024) del famoso Centro di Andrologia di Munster (fondato da Nieschlag) ha rivisto la loro casistica (2008-2020) di 650 ipogonadici (sia funzionali che classici) (equivalenti a 4362 anni cumulativi di trattamento) trattati unicamente con T im (undecanoato) selezionati su oltre 3000 seguiti presso il Centro, escludendo quelli che avevano effettuato altre terapie, quelli con HIV, insufficienza renale cronica, terapie con oppiacei o similari. Tra i pazienti con ipogonadismo funzionale (IF), il 51% erano obesi (vs. il 39% di quelli affetti da ipogonadismo primitivo e il 33% di quelli affetti da ipogonadismo secondario). L'analisi finale su tutti i pazienti aveva dimostrato una riduzione significativa del peso e della circonferenza addominale, ma questa riduzione era molto più significativa nei pazienti con ipogonadismo funzionale vs. quelli con ipogonadismo classico. Tra gli altri parametri modificati in senso positivo significativamente i livelli di colesterolo totale e LDL, la pressione arteriosa sia sistolica che diastolica. Anche i sintomi di ipogonadismo individuati dall'AMS score mostravano un significativo miglioramento.

Un altro articolo fondamentale in questo senso è quello di Lincoff et al (2023) concernente uno studio, specificamente richiesto dalla FDA alle Industrie Americane Produttrici di T gel, dopo il warning pubblicato sulle confezioni di T riguardo i rischi di eventi cardiovascolari rilevanti (MACE) e di elevazione della pressione arteriosa: si tratta dello studio TRAVERSE (multicentrico, randomizzato, doppio cieco, controllato con placebo, non-inferiority trial), condotto su 5246 uomini affetti da ipogonadismo (cutoff 300 ng/dl), di età 45-80 anni, con fattori di rischio cardiovascolari già presenti. Lo studio ha evidenziato che non vi è alcun aumento dei MACE in paz trattati con T rispetto a quelli trattati con placebo.

Gli altrettanto noti articoli di Snyder et al (NEJM 2016; Endocr Rev 2018) del decennio scorso sulla somministrazione di T a uomini di oltre 65 aa di età avevano ampiamente dimostrato che la somministrazione di T a pazienti ipogonadici per periodi prolungati era in grado di migliorare la massa ossea, la forza muscolare e altri parametri. L'effetto era minimo o non evidente in coloro che avevano valori di T circolante superiore al cutoff indicato (300 ng/dl).

Allora è veramente una fontana di giovinezza la terapia con T! Sì, ma solo negli ipogonadici veri !

Tanto è vero che il famoso articolo di Basaria, pubblicato sul New England Journal of Medicine nel 2010, che tanto scalpore e critiche ha suscitato (soprattutto per il demenziale e fuorviante progetto dello studio e anche per le estrapolazioni), ha dimostrato che somministrare T a pazienti anziani per curare la cosiddetta “frailty”, che potremmo tradurre in fragilità, ossea, muscolare, psichica, neurologica (p.es. di equilibrio) combina solo guai!



Viceversa, una idonea terapia sostitutiva con T nel paziente veramente ipogonadico non solo migliora la qualità della vita, ma riduce la mortalità, per tutte le cause

Possiamo in conclusione dire che il T non è l'ormone che ridà la giovinezza e la vigoria tipica del giovane ai soggetti anziani (oltre 65 aa, oltre 70?) senza patologie riconosciute che possano aver causato un declino dei livelli circolanti di T. Gli effetti a livello di libido, massa ossea, forza muscolare, equilibrio sono presenti SOLO in coloro che presentano livelli di T circolanti al di sotto di un determinato cut-off (verosimilmente 300 ng/dL). A coloro che ci assillano quotidianamente nella ns pratica clinica per avere prescrizioni di T in qualunque forma, “perché in America lo fanno”, “perché mi fa star bene”, dobbiamo opporre un fermo diniego: innanzitutto in Italia tali prescrizioni potrebbero avere risvolti penali, secondo non sono di provata efficacia, terzo potrebbero avere effetti collaterali rilevanti (epatopatia, eritrocitosi, azoospermia, riduzione del volume testicolare e altri); quarto alla loro sospensione si potrebbe rimanere in uno stato di “ipogonadismo vero”, con tutti i sintomi ad esso correlati, per periodi anche prolungati, fino a un anno.

#### BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

Basaria S, Coviello AD, Travison TG, et al. Adverse events associated with testosterone administration. *N Engl J Med* . 2010;363:109-22.

Lincoff AM, Bhasin S, Flevaris P, et al. TRAVERSE Study Investigators. Cardiovascular safety of testosterone-replacement therapy. *N Engl J Med*. 2023;389:107-117.

Snyder PJ, Bhasin S, Cunningham GR, et al. Effects of Testosterone treatment in older men. *N Engl J Med* 2016;374:611-24.

Snyder PJ, Bhasin S, Cunningham GR, et al. Lessons from the testosterone trials. *Endocr Rev*. 2018;39:369-386.

Zitzmann M, Cremers JF, Krallmann C, Soave A, Kliesch S. Testosterone therapy in men with classical versus functional hypogonadism: results from a controlled 9-years, real-world registry study. *Andrology*. 2024;1-22