

Giornale Italiano di **MEDICINA SESSUALE e RIPRODUTTIVA** *Italian Journal of Sexual and Reproductive Medicine*

Organo Ufficiale di Educazione Continua in Medicina della Società Italiana di Andrologia
www.andrologiaitaliana.it

Testosterone e salute dell'uomo



Giornale Italiano di MEDICINA SESSUALE e RIPRODUTTIVA *Italian Journal of Sexual and Reproductive Medicine*

Organo Ufficiale di Educazione Continua in Medicina della Società Italiana di Andrologia

Già Giornale Italiano di Andrologia, fondato nel 1994 da F. Menchini Fabris

www.andrologiaitaliana.it

Direttori Scientifici / Editors in Chief

Edoardo S. Pescatori (Modena), Paolo Turchi (Prato)

Direttore Responsabile / Managing Editor

Vincenzo Gentile (Roma)

Board Editoriale / Editorial Board

Antonio Aversa (Roma)

Mauro Costa (Genova)

Ignacio Moncada Ibarren (Madrid)

Furio Pirozzi Farina (Sassari)

Andrea Salonia (Milano)

Collaborazione Editoriale / Editorial Assistant

Paolo Rossi (Pisa)

Consulenza in Medical Writing / Medical Writing Advisor

Giuse Cavallotti (Milano)

Consulenza Statistica / Statistical Advisor

Elena Ricci (Milano)

Copyright

SIAS S.r.l. • via D. Chelini 7 • 00197 Roma

Ufficio Editoriale / Editorial Office

Lucia Castelli • Pacini Editore S.p.A.
Via A. Gherardesca • 56121 Ospedaletto • Pisa
Tel. 050 3130224 • Fax 050 3130300
lcastelli@pacinieditore.it

Editore / Publisher

Pacini Editore S.p.A.
Via A. Gherardesca • 56121 Ospedaletto • Pisa
Tel. 050 313011 • Fax 050 3130300
Pacini.Editore@pacinieditore.it • www.pacinimedicina.it



Informazioni per gli Autori, comprese le norme per la preparazione dei manoscritti

Il Giornale Italiano di Medicina Sessuale e Riproduttiva – *Italian Journal of Sexual and Reproductive Medicine* – è l'organo ufficiale di formazione della Società Italiana di Andrologia, che pubblica, in lingua italiana o inglese, lavori redatti in forma di editoriali, articoli originali, articoli di aggiornamento, articoli finalizzati alla formazione in tema di *evidence-based medicine*, casi clinici, lettere al Direttore. Ogni contributo in linea con le norme editoriali generali e specifiche per le singole rubriche viene sottoposto a processo di *peer-review* in doppio cieco, ed è valutato alla luce delle più recenti linee guida – *Consensus Conferences* internazionali. L'accettazione per pubblicazione è subordinata all'esecuzione di eventuali modifiche richieste dai *reviewers* ed al parere conclusivo dei Direttori.

Le seguenti indicazioni sono state redatte secondo gli *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals* (Br Med J 1988;296:6/2).

Invio dei manoscritti

L'invio può essere effettuato per posta elettronica all'indirizzo icastelli@pacinieditore.it (modalità preferita) o per posta al seguente indirizzo: **Lucia Castelli, redazione del Giornale Italiano di Medicina Sessuale e Riproduttiva, Pacini Editore S.p.A., Via Gherardesca 1, 56121 Ospedaletto (PI)** (Tel. 050 3130224 - Fax 050 3130300). Nella lettera di accompagnamento dell'articolo, firmata da tutti gli Autori, deve essere specificato che i contributi sono inediti, non sottoposti contemporaneamente ad altra rivista, ed il loro contenuto conforme alla legislazione vigente in materia di etica della ricerca.

In caso di sperimentazioni su umani, gli Autori devono attestare che tali sperimentazioni sono state svolte secondo i principi riportati nella Dichiarazione di Helsinki (1983); gli Autori sono tenuti a dichiarare di aver ottenuto il consenso informato per la sperimentazione e per l'eventuale riproduzione di immagini. Per studi su cavie animali, gli Autori sono invitati a dichiarare che sono state rispettate le relative leggi nazionali e le linee guida istituzionali. Inoltre tutti i lavori devono contenere in allegato la seguente dichiarazione sottoscritta dagli Autori: "I sottoscritti autori del lavoro ... trasferiscono, nel caso della pubblicazione nel Giornale Italiano di Medicina Sessuale e Riproduttiva, tutti i diritti d'Autore all'Editore e garantiscono l'originalità del contenuto e la non contemporanea valutazione del lavoro presso altre Riviste".

Conflitto di interessi

Gli Autori devono dichiarare se hanno ricevuto finanziamenti o se hanno in atto contratti o altre forme di finanziamento, personali o istituzionali, con Aziende i cui prodotti sono citati nel testo. *Questa dichiarazione verrà trattata dai Direttori come una informazione riservata*. I lavori accettati verranno pubblicati con l'accompagnamento di una dichiarazione ad hoc, allo scopo di rendere nota la fonte e la natura del finanziamento.

Responsabilità dei testi pubblicati

Gli Autori sono gli unici responsabili delle affermazioni contenute nell'articolo.

Esame dei manoscritti

La Redazione accoglie solo i testi conformi alle norme editoriali generali e specifiche per le singole rubriche. La loro accettazione è subordinata alla revisione critica di esperti, all'esecuzione di eventuali modifiche richieste ed al parere conclusivo dei Direttori scientifici. Gli Autori verranno informati dell'eventuale accettazione o meno dei manoscritti entro 60 giorni, salvo eventuali imprevedibili ritardi. Agli Autori è riservata la correzione ed il rinvio (entro e non oltre 72 ore dal ricevimento) delle sole prime bozze del lavoro. Le eventuali modifiche e correzioni devono essere ridotte al minimo e apportate esclusivamente sulle bozze di stampa. Un

modulo per la richiesta ed il pagamento degli estratti verrà inviato unitamente alle bozze a cura dell'Editore.

Preparazione dei manoscritti

Il testo deve essere scritto preferibilmente con il programma Microsoft Word versione 6.0 o successive oppure salvato in formato .rtf (Rich Text Format) con interlinea 2, margine di 2,5 cm, 25 righe per pagina, carattere Times, corpo 12. Non utilizzare in nessun caso programmi di impaginazione grafica quali Publisher, Aldus Pagemaker o Quark Xpress. Non formattare il testo in alcun modo (evitare stili, bordi, ombreggiature ...).

Le immagini devono essere salvate in uno dei seguenti formati: JPEG-GIF compliant (.jpg); Power Point (.ppt); Tagged Image File (.tif). I supporti devono essere etichettati con il nome del primo autore, il titolo del lavoro, il nome e la versione del programma utilizzato.

Nel caso di invio per posta, gli articoli in versione cartacea devono essere accompagnati dal relativo dischetto (3 1/2" in formato MS-DOS, Windows o Macintosh) o CD su cui è registrata l'ultima versione corretta del testo, corrispondente alla copia dattiloscritta. I dischetti devono riportare sull'apposita etichetta il nome del primo Autore, il titolo abbreviato dell'articolo, il tipo di sistema operativo (Dos o Macintosh), il programma di scrittura e la versione, il nome del/i file/s del/i documento/i. Ogni file deve obbligatoriamente essere accompagnato dalla relativa copia cartacea.

Norme generali per gli Autori

Il testo deve essere in lingua italiana o inglese. Qualora in italiano, gli Autori dovranno comunque fornire traduzione in Inglese di: titolo del lavoro, parole chiave, riassunto, didascalie delle tabelle e delle figure, delle domande di valutazione e delle relative risposte. Nel testo dell'elaborato non deve essere compreso il nome di nessuno degli Autori, né dell'Istituto di appartenenza, per permettere un processo di *peer revision* con modalità che permettano una valutazione da parte dei revisori senza conoscere l'identità degli Autori (revisione in doppio cieco).

Nella *prima pagina* devono comparire: il titolo, in italiano ed inglese; il nome per esteso e il cognome degli Autori e l'istituto o ente di appartenenza; le parole chiave, in italiano ed inglese (una lista di 3-10 parole chiave, conformi alle norme dell'*Index Medicus*) ai fini di un inserimento negli elenchi delle banche dati internazionali; la rubrica cui si intende destinare il lavoro (decisione che è comunque subordinata al giudizio della Direzione); il nome, l'indirizzo, il recapito telefonico e l'e-mail dell'Autore cui sono destinate la corrispondenza e le bozze.

Nella *seconda pagina* comparirà il riassunto (breve, non deve superare le 250 parole, ed adeguato all'estensione del testo) in Italiano ed Inglese (*summary*). Il riassunto, che, non dovrà essere semplicemente descrittivo, bensì indicare con precisione lo scopo dello studio, i principali risultati, riportando, se possibile i dati specifici, ed infine le conclusioni essenziali, secondo il seguente schema: Premessa, Scopo, Metodi, Risultati, Conclusioni. Si richiede di utilizzare solamente le abbreviazioni riconosciute a livello internazionale. Nella sezione Scopo va sintetizzato con chiarezza l'obiettivo (o gli obiettivi) del lavoro, vale a dire l'ipotesi che si è inteso verificare; nei Metodi va riportato il contesto in cui si è svolto lo studio, il numero e il tipo di soggetti analizzati, il disegno dello studio (randomizzato, in doppio cieco ...), il tipo di trattamento e il tipo di analisi statistica impiegata. Nella sezione Risultati vanno riportati i risultati dello studio e dell'analisi statistica. Nella sezione Conclusioni va riportato il significato dei risultati soprattutto in funzione delle implicazioni cliniche.

A seguire il testo che potrà essere scritto in italiano o in inglese e suddiviso nelle seguenti sezioni: Introduzione, Metodi, Risultati e Discussione. Le note esplicative, i ringraziamenti, la bibliografia, le

legende e le tabelle dovranno essere riportate nelle ultime pagine su fogli separati, con i testi dattiloscritti come sopra.

La *bibliografia* va limitata alle voci essenziali identificate nel testo con numeri arabi ed elencate al termine del manoscritto nell'ordine in cui sono state citate. Devono essere riportati tutti gli Autori. Le riviste devono essere citate secondo le abbreviazioni riportate su *Index Medicus*.

Esempi di corretta citazione bibliografica per:

Articoli e riviste:

Bisset WM, Watt JB, Rivers RPA, Milla PJ. *Postprandial motor response of the small intestine to enteral feeds in preterm infants*. Arch Dis Child 1989;64:1356-61.

Libri:

Smith DW. *Recognizable patterns of human malformation*. Third Edition. Philadelphia: WB Saunders Co. 1982.

Capitoli di libri o Atti di Congressi:

Milla PJ. *Electrogastrography in childhood: an Overview*. In: Chen JDZ, McCallum RW, eds. *Electrogastrography Principles and Applications*. New York: Raven Press Ltd, 1994:379-96.

- Le *unità di misura*. Tutte le misurazioni dovranno essere espresse in unità SI (*Système International*), riportando eventualmente di seguito, tra parentesi i medesimi dati in unità convenzionali.
- Le *abbreviazioni*. Ad eccezione che per le unità di misura riconosciute, le abbreviazioni sono sconsigliate. La prima comparsa di una abbreviazione deve sempre essere preceduta dal termine completo che la stessa sostituisce.
- I *nomi di farmaci*. Si deve impiegare il nome generico. Se gli autori lo desiderano il nome commerciale può essere indicato in calce.
- I *permessi*. Il materiale desunto da altre fonti dovrà sempre essere accompagnato dal permesso scritto sia dell'Autore che dell'Editore per la riproduzione sulla rivista.
- I *Copyright*. La rivista è protetta da copyright. Una dichiarazione per il trasferimento alla rivista dei diritti d'autore, verrà apposta tramite timbro, sulle prime bozze di stampa e dovrà essere firmata dall'autore.
- I *ringraziamenti, indicazioni di grants o borse di studio*, vanno citati al termine della bibliografia.
- Le *note*, contraddistinte da asterischi o simboli equivalenti, compariranno nel testo, a piè di pagina.
- I *termini matematici*, formule, abbreviazioni, unità e misure devono conformarsi agli standards riportati in Science 1954;120:1078.
- Le *Tabelle* devono essere pienamente comprensibili e completare il testo, evitando ripetizioni dello stesso. Devono essere contenute nel numero (evitando di presentare lo stesso dato in più forme), dattiloscritte una per pagina e numerate progressivamente con numerazione romana e contraddistinte da una didascalia precisa (in italiano e in inglese) riprodotte con interlinea 2 su figli separati. Si consiglia di compilare le tabelle con un numero di colonne compreso fra 6 e 12. Nel testo della tabella e nella legenda utilizzare, nell'ordine di seguito riportato, i seguenti simboli: *, †, ‡, §, ¶, **, ††, ‡‡, ¶¶ ...
- Le *Figure*, per gli invii per posta, vanno riprodotte in foto. I grafici e i disegni possono essere in fotocopia purché di buona qualità. Le figure devono essere numerate e devono riportare sul retro, su un'apposita etichetta, il nome dell'Autore, il titolo dell'articolo, il verso (alto). Ogni figura dovrà essere corredata da didascalia in italiano e inglese. Gli Autori sono invitati ad inviare le illustrazioni su dischetto, secondo le seguenti norme: salvare le immagini in files separati dal testo e dalle tabelle. È possibile utilizzare dischetti da 31/2", Iomega Zip o CD. Inviare immagini esclusivamente in formato TIFF o EPS, oppure in formato JPEG. Inserire nel nome del file un'estensione che identifichi il formato del file (esempio: .tif; .eps; .jpeg; .ppt).
- Le *domande*: per il numero di domande da allegare si faccia riferimento alla sezione delle norme specifiche per le singole rubriche.

Norme specifiche per le singole rubriche

1. *Editoriali*: sono intesi come brevi considerazioni generali e pratiche su temi d'attualità o di commento ad articoli originali, in lingua italiana o inglese, sollecitati dai Direttori o dai componenti il Comitato di redazione. È omesso il riassunto.

2. *Articoli originali*: comprendono lavori che offrono un contributo nuovo o frutto di una consistente esperienza, anche se non del tutto originale, in un determinato settore. Nell'ottica del carattere educativo della rivista, anche gli articoli originali devono dedicare una parte significativa delle sezioni "Introduzione" e "Discussione" allo stato dell'arte dell'argomento. Devono anche essere allegate 3-5 domande a scelta multipla (ognuna con almeno 3 possibili risposte, e quella corretta evidenziata in grassetto). È prevista la seguente strutturazione: introduzione, materiale e metodi, risultati, discussione e conclusioni. Il testo non dovrebbe superare le 15 pagine dattiloscritte comprese iconografia, bibliografia e riassunto (max. 200 parole). Legenda di tabelle e figure a parte.
3. *Articoli di aggiornamento*: possono anche essere commissionate dai Direttori. Di regola non devono superare le 20 pagine dattiloscritte, comprese tabelle, figure e voci bibliografiche. Legenda di tabelle e figure sono a parte. È omesso il riassunto. Devono essere allegati 3 gruppi di 3-5 domande a scelta multipla (ognuna con almeno 3 possibili risposte, e quella corretta evidenziata in grassetto): il primo gruppo ad 1/3 del manoscritto, il secondo a metà, ed il terzo alla fine.
4. *Articoli finalizzati alla formazione in tema di Evidence-Based Medicine*: in genere vengono commissionati dai Direttori. Sono da allegare 3 gruppi di 3-5 domande a scelta multipla (ognuna con almeno 3 possibili risposte, e quella corretta evidenziata in grassetto): il primo gruppo ad 1/3 del manoscritto, il secondo a metà, ed il terzo alla fine.
5. *Casi clinici*: il caso clinico dovrebbe essere di interesse generale ed illustrare l'applicazione di recenti Linee Guida internazionali al caso in esame tenendo conto delle indicazioni riportate nella letteratura scientifica per quanto attiene diagnosi, prognosi e terapia. Sono desiderabili casi clinici che descrivono le principali difficoltà che si incontrano nella pratica clinica o che hanno come oggetto problemi ancora irrisolti o inusuali nei processi decisionali che riguardano le patologie più comuni. Il caso clinico dovrebbe avere una lunghezza di circa tre pagine. Devono essere allegate 3-5 domande a scelta multipla (ognuna con almeno 3 possibili risposte, e quella corretta evidenziata in grassetto).
6. *Lettere al Direttore*: possono far riferimento anche ad articoli già pubblicati. In questo caso la lettera verrà preventivamente inviata agli Autori dell'articolo e l'eventuale risposta degli stessi pubblicata in contemporanea. La loro estensione non dovrebbe superare le due pagine dattiloscritte, precedute dal titolo.

Promemoria per gli Autori

Lettera di accompagnamento dell'articolo con dichiarazione di originalità e di cessione dei diritti all'editore e, se del caso, che gli Autori sono in possesso del consenso informato dei pazienti alla sperimentazione e/o alla riproduzione delle immagini.

Titolo, parole chiave, riassunto e didascalie in italiano e in inglese.

Invio preferenziale per e-mail all'indirizzo Pacini.Editore@pacineditore.it

Gli **estratti** sono addebitati agli Autori a prezzo di costo. Assegni e vaglia vanno inviati a:

Giornale Italiano di Medicina Sessuale e Riproduttiva
Pacini Editore S.p.A., via Gherardesca, 56121 Ospedaletto (PI).

Abbonamenti

Il Giornale Italiano di Medicina Sessuale e Riproduttiva è trimestrale. I prezzi degli abbonamenti annuali per i non Soci sono i seguenti: Italia € 60; estero € 70. Questo fascicolo € 20.

Le richieste di abbonamento e ogni altra corrispondenza relativa agli abbonamenti vanno indirizzate a:

Giornale Italiano di Medicina Sessuale e Riproduttiva
Pacini Editore S.p.A., via Gherardesca, 56121 Ospedaletto (PI)
Tel. 050 313011 – Fax 050 3130300
abbonamenti@pacineditore.it • <http://www.pacineditore.it>

In copertina: A. Pollaiolo, Nudo virile visto di fronte, di lato e di spalle.

Finito di stampare presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore S.p.A. - Dicembre 2005

Informations for authors including editorial standards for the preparation of manuscripts

The *Giornale Italiano di Medicina Sessuale e Riproduttiva* – *Italian Journal of Sexual and Reproductive Medicine* – is the official journal of the Italian Society of Andrology in the field of Medical Education. It publishes both in Italian and English, contributions in the form of editorials, updates, original articles, Evidence-based Medicine articles, case reports, letters to the Editor.

Each contribution undergoes a double-blind peer-reviewing process and is evaluated on the basis of the most recent Guidelines and International Consensus Conferences.

The eventual acceptance of articles for publication is conditional upon the implementation of any changes requested by reviewers, and the final decision of the Editor.

Authors will be informed about acceptance of the manuscript within 60 days; they will be given 72 hours for proof-correction (only a set of proofs will be sent to Authors): corrections should be reduced to the minimum and must be made directly on the received proofs. A form for reprints order and payment will be sent together with the proofs.

Manuscripts submission

The manuscript to be submitted for publication should be sent by regular mail or E-mail (preferred way) to:

Lucia Castelli, Editorial Office – Giornale Italiano di Medicina Sessuale e Riproduttiva, Pacini Editore S.p.A., Via Gherardesca 1, 56121 Ospedaletto (PI) (Tel. 050 3130224 - Fax 050 3130300)

E-mail: lcastelli@pacineditore.it

A separate covering letter, signed by every Author, must state that the material submitted has not been previously published, and is not under consideration (in whole or in part) elsewhere, and that it is conform with the regulations currently in force regarding research ethics. If an experiment on humans is described, a statement must be included that the work was performed in accordance with the principles of the 1983 Declaration of Helsinki. The Authors are solely responsible for the statements made in their paper, and must state that they have obtained the informed consent of patients for their participation in the experiments and for the reproduction of photographs. For studies performed on laboratory animals, the authors must state that the relevant national laws or institutional guidelines have been adhered to.

All papers should also include a separate covering letter undersigned by all Authors stating that, if and when the manuscript is accepted for publication, the authors hand over the transferable copyrights of the accepted manuscript to the publisher; and that the manuscript or parts thereof will thus not be published elsewhere, in any language, without the consent of the copyright holder. Copyrights include, without spatial or time limitation, the mechanical, electronic and visual reproduction and distribution; electronic storage and retrieval; and all other forms of electronic publication or any other types of publication including all subsidiary rights.

Conflict of Interests

In the letter accompanying the article, Authors must declare if they got funds, or other forms of personal or institutional financing – or even if they are under contract – from Companies whose products are mentioned in the article. *This declaration will be treated by the Editor as confidential, and will not be sent to the referees.* Accepted works will be published accompanied by a suitable declaration, stating the source and nature of the financing.

The following indications are based on the *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals* (Br Med J 1988;296:6/2).

Manuscript preparation

The text must be typewritten in either Italian or English. Word 6.0 or following versions are preferred (save files in DOC or .RTF format, 25 lines per page, double line spacing and 2,5 cm margins, font Times 12). Do not use desktop publishing programmes such as Aldus Pagemaker, Quark X-Press or Publisher. Retain from complex formatting.

Picture should be submitted as separate files from text files, on separate diskettes or cartridges. 3 1/2 diskettes, Iomega Zip, and CDs can be submitted. Submit only TIFF, JPEG or PPT files, with a minimum resolution of 300 dpi and 10 x 15 cm format.

Figures in the form of photographs must be provided in 3 original copies, labelled and numbered on the back, with the indication of the Author, of the title of the article and of the top of the picture.

Diskettes/CDs containing texts and/or figures should be labelled with the last name of the first author, an abbreviated title of the manuscript, computer type, word processing programme and version, and file name(s) of the document(s).

A typewritten copy must always be included.

General instructions for Authors

Text must be written in Italian or English. If the text is in Italian, Authors should provide the English translation of:

- title;
- key words;
- an abstract;
- captions and legends for all tables and figures;
- questions and answers for the education section.

No name of Authors or Institutions should appear in the text in order to have a full double-blind peer-reviewing process.

On the *first page* of the manuscript should appear:

- title (in Italian and English);
- full name of Authors;
- institute or organisation to which each author is affiliated;
- a set of key-words (from 3 to 10, conforming to the *Index Medicus* rules);
- the category under which the authors intend the work to be published (although the final decision here rests with the Editor);
- the *name, mailing address, and telephone and fax numbers* of the author to whom correspondence and the galley proofs should be sent.

The *second page* should contain the abstract (concise, less than 250 words) in Italian and English: the abstract must be subdivided into the following sections: Background, Objective(s), Method(s), Results, Conclusion(s). In the Aim section, the aim (or the aims) of the work must be clearly summarised (i.e., the hypothesis the Authors want to verify); in the Method(s) section, the Authors must report the context of the study, the number and the kind of subjects under analysis, the kind of treatment and of statistical analysis used. In the Results section are reported the results of the study and of the statistical analysis. In the Conclusions section is reported the significance of the results with regard to clinical implications.

Authors are asked to use only abbreviations internationally accepted.

The following pages should contain the text written in Italian or English: the text must be subdivided into the following sections: Introduction, Method(s), Results, Discussion.

At the end of the text should appear the *bibliography*, the legends to the tables and figures.

The bibliography must be limited to the most essential and relevant references, identified in the text by Arabic numbers and listed at the end of the manuscript in the order in which they are cited. The format of the

references in the bibliography section should conform with the examples provided in N Engl J Med 1997;336:309-15. The first six Authors must be indicated, followed by et al. Journals should be cited according to the abbreviations reported on Index Medicus.

Examples of the correct format for bibliographic citations:

Journal/articles:

Bisset WM, Watt JB, Rivers RPA, Milla PJ. *Postprandial motor response of the small intestine to enteral feeds in preterm infants*. Arch Dis Child 1989;64:1356-61.

Books:

Smith DW. *Recognizable patterns of human malformation*. Third Edition. Philadelphia: WB Saunders Co. 1982.

Chapters from books or material from conference proceedings:

Milla PJ. *Electrogastrography in childhood: an Overview*. In: Chen JDZ, McCallum RW, eds. *Electrogastrography Principles and Applications*. New York: Raven Press Ltd, 1994:379-96.

- All *units of measurement* should be reported in the metric system in the terms of the International System of Units (SI), reporting in parentheses, if necessary, the same data in conventional units.
 - *Abbreviations* should be avoided unless they are standard units of measurement. The full term for which an abbreviation stands should precede its first use in the text.
 - *Drugs* should be referred to by their chemical name; the commercial name should be used only when absolutely unavoidable (capitalizing the first letter of the product name).
 - If a figure or a text has been published, acknowledge the original source and submit written permission from the copyright holder to reproduce the material. *Permissions* are required irrespective of authorship or publisher, except for documents in public domain.
 - A statement for *copyright assignment* to the journal will be included in the proofs and must be signed by the Author.
 - *Acknowledgements* and the citation of any grants or other forms of financial support should be provided after the bibliography.
- Notes to the text, indicated by an asterisks or similar symbols, should appear at the bottom of the relevant page.
- *Mathematical terms* and formulae, abbreviations, and units of measure should conform to the standards set out in *Science* 1954;120:1078.
 - *Tables* (in 3 copies) must be limited in number (the same data should not be presented twice, in both the text and tables), typewritten one to a page, and numbered consecutively with Roman numbers. In the text and legend of the tables, Authors must use, in the exact order, the following symbols: *, †, ‡, §, ¶, **, ††, ‡‡ ...
 - *Figures* in the form of photographs must be provided in 3 original copies, labelled and numbered on the back, with the indication of the Author, of the title of the article and of the top of the picture.
 - Please check the section devoted to specific instructions for the number of *questions* to provide.

Specific instructions for the various categories of papers

1. *Editorials* (written on the invitation of the Editor or a member of the Editorial Board) are brief discussions of the general and practical aspects of topics of current interest. They should be written in Italian or English; no abstract is necessary.
2. *Original articles* represent reports of new and original work, or descriptions of a consolidated body of experience (even if not entirely original) in a given field. Due to the educational mission of the journal, original article should devote part of the Introduction and Discussion sections to the state-of-the-art on the subject. 3 multiple-choice questions should be included (each of them with 3 different answers, the right one in bold). The text must be sub-divided into the following sections: Introduction, Materials and methods, Results, Discussion, and Conclusions. The text must not exceed 15 typewritten pages, pictures, bibliography and summary included (legend of figures and tables apart). The abstract, must be less than 200 words

and must be subdivided into the following sections: *Objective(s), Method(s), Results, Conclusion(s)*.

3. *Update articles* may be submitted for consideration by authors, or may be written on the invitation of the Editor. They should not exceed 20 typewritten pages, including the bibliography, tables, and figures (but not including the legends). No abstract is necessary. 3 groups of 3-5 multiple-choice questions should be included (each of them with 3 different answers, the right one in bold). The first group after 1/3 of the article; the second at the half of the article, the last at the end of the article.
4. *Evidence-based-medicine education articles*: written on the invitation of the Editor or a member of the Editorial Board. 3 groups of 3-5 multiple-choice questions should be included (each of them with 3 different answers, the right one in bold). The first group after 1/3 of the article; the second at the half of the article, the last at the end of the article.
5. *Case reports* will be considered for publication only if they describe very rare cases or are of particular didactic interest. The presentation should include a clear exposition of the case and a discussion of the differential diagnosis. The text must be concise (less than three pages), and furnished with no more than 1 or 2 figures or tables, and with a few essential bibliographic references. 3-5 multiple-choice questions should be included (each of them with 3 different answers, the right one in bold).
7. *Letters to the Editor* may address problems of current interest in the area of andrology, or may comment on articles that have recently appeared in the journal. In the latter case, the letter will be sent to the authors of the article in question and their eventual reply will be published together with the letter. Letters to the editor should be written in Italian, must not exceed 2 typewritten pages, and must be furnished with a title.
8. *Reviews of books*. The journal reserves the right to publish reviews (either unsolicited or written on the invitation of the Editor) of books. The text should be in Italian, and should not exceed 1 to 2 typewritten pages.

Memorandum for Authors

The Authors should send a letter accompanying their article containing a declaration to the effect that the work being submitted is original and that copyright is transferred to the publisher; moreover, if necessary, the Authors should state that informed consent on the part of the patients has been obtained for their participation in the experiments and/or for publication of photographs.

Title, key-words, summary, captions in Italian and English.

Preferably send article by e-mail to pacini.editore@pacineditore.it

Authors are charged cost price for **off-prints**. Cheques and money orders should be sent to:

**Giornale Italiano di Medicina Sessuale e Riproduttiva
Pacini Editore S.p.A., via Gherardesca, 56121 Ospedaletto (PI), Italy.**

Subscriptions

The Giornale Italiano di Medicina Sessuale e Riproduttiva is published every three months. Subscriptions rates for non-members are the following: Italy 60; Abroad 70; Single issue 20
Subscriptions form should be addressed to:

**Giornale Italiano di Medicina Sessuale e Riproduttiva
Pacini Editore S.p.A., via Gherardesca, 56121 Ospedaletto (PI), Italy – Tel. +39 050 313011 – Fax +39 050 3130300**

Indice

Introduzione <i>Introduction</i> V. Gentile	1
Implicazioni cliniche dell'ipogonadismo nell'Aging Male <i>Clinical Implications of Late Onset Hypogonadism</i> B. Giammusso	10
Vantaggi e rischi della terapia con il testosterone nel <i>Late Onset Hypogonadism</i> : il commento dell'Urologo <i>Advantages and Risks of the Therapy with Testosterone in the Late Onset Hypogonadism: the comment of the Urologist</i> F. Di Silverio, V. Gentile	13
Le linee guida nell'ipogonadismo maschile ad esordio tardivo (<i>Late Onset Hypogonadism</i>) <i>The Guidelines in the Male Late Onset Hypogonadism</i> P. Turchi, E.S. Pescatori	19

Introduzione

Introduction

V. GENTILE

Dipartimento di Urologia, Università la Sapienza di Roma

Introduzione

Negli ultimi tempi si è riscontrato un crescente interesse nello studio del declino età-correlato dei livelli plasmatici di testosterone nel maschio; tale periodo era precedentemente noto come “andropausa” ed è il risultato di un progressivo (ma lento) calo nella produzione androgenica testicolare che interessa un significativo segmento della popolazione maschile. Tale sindrome ha richiesto un impegno trasversale da parte della comunità scientifica, interessante differenti specialità quali l’urologia, l’endocrinologia e la geriatria, ed ha portato alla nascita in poco tempo di Società Scientifiche dedicate a questo campo, come la “International Society for the Study of the Aging Male” (ISSAM), nonché di riviste scientifiche internazionali specifiche quale ad esempio “The Aging Male”. A riprova del fatto che si sta assistendo ad un forte richiamo dell’attenzione nei confronti delle problematiche maschili in questione stanno i dati a proposito del significativo aumento delle prescrizioni mediche di preparazioni a base di testosterone, conseguenza di un crescente interesse per la senescenza maschile da parte della classe medica ma anche della popolazione generale. Ulteriore conferma è il risultato della digitazione del termine “andropause” come parola chiave in un famoso motore di ricerca su internet: si ottengono più di 350.000 risultati!

Il motivo di questo “entusiasmo” è semplice: la popolazione mondiale sta invecchiando! Negli Stati Uniti il numero di individui di età pari o superiore ai 65 anni ammontava nel 2000 a circa 35 milioni ed è destinato a salire a 71 milioni nel 2030: nei prossimi 50 anni gli uomini “over-60” cresceranno sia in numero assoluto che in percentuale, e dunque sarà sempre più importante tutelare e promuovere il benessere psico-fisico dell’anziano. Dall’analisi di campioni ematici di 890 uomini partecipanti al Baltimore Longitudinal Study on Aging, è risultato che l’incidenza di soggetti con livelli ipogonadici di testosterone era di circa il 20% nella fascia di età superiore ai 60 anni, e di circa il 50% nella fascia

over-80. Secondo un recente studio sulla popolazione maschile statunitense (Araujo et al., 2004) si stima che circa 2.4 milioni di soggetti di età compresa tra i 40 ed i 69 anni presentino al momento attuale deficienza androgenica.

Tuttavia l’andropausa, intesa come brusca e totale interruzione dell’attività testicolare di produzione di ormoni sessuali, nonché di cellule germinali, si verifica solo in rarissimi casi, ad esempio nei soggetti affetti da carcinoma della prostata in stadio avanzato sottoposti a terapia ormonale soppressiva. In tal senso si preferisce oggi parlare di “Partial Androgen Deficiency of the Aging Male” (PADAM), o di “Late Onset Hypogonadism” (LOH), sindromi dunque caratterizzate da un declino delle concentrazioni ematiche di androgeni biologicamente attivi che, sebbene non in maniera così brusca come descritto per i livelli di estrogeni nelle donne che si avvicinano alla menopausa, sembra verificarsi in una considerevole quota di uomini nella tarda età.

Ispirandoci alle più recenti raccomandazioni della “International Society of Andrology” (ISA), dell’ISSAM e della “European Association of Urology” (EAU), riportate integralmente, a seguire, in questo supplemento del Giornale Italiano di Medicina Sessuale e Riproduttiva, l’ipogonadismo a esordio tardivo potrebbe esser definito come una sindrome clinica e biochimica associata all’avanzamento dell’età, caratterizzata da sintomi tipici e da una diminuzione dei livelli circolanti di testosterone, che può portare ad un significativo decadimento della qualità della vita e compromettere la funzione di molti organi e sistemi.

Il testosterone

Il testosterone è il più importante androgeno nell’uomo; circola per il 98% legato a proteine, di cui circa il 44%, con bassa affinità, principalmente all’albumina e, circa il 54%, con alta affinità, alla *sex hormone binding globulin* (SHBG), con solo il 2% circolante in forma libe-

ra. Analogamente a ciò che accade per altri ormoni steroidei, soltanto la quota di testosterone legata all'albumina più quella in forma libera sono prontamente disponibili per i tessuti periferici bersaglio, e dunque responsabili dell'azione biologica, molto più della quota legata alla SHBG.

Numerosi studi hanno dimostrato che i livelli circolanti di testosterone totale, a partire dai 30 anni di età, si abbassano ogni anno dell'1%, mentre la SHBG aumenta con l'invecchiamento; ciò comporta un graduale declino della quota di testosterone libero e di testosterone biodisponibile, pari al 2-3% per anno. Infatti, mentre nel giovane la quota di ormone legato alla SHBG ammonta approssimativamente al 50-60%, negli anziani risulta essere pari all'80%. Per questa ragione è essenziale nei soggetti di età superiore ai 50 anni dosare non solo il testosterone totale, ma anche e soprattutto la quota libera e quella biodisponibile (equivalente alla porzione libera più quella trasportata dall'albumina).

Questo declino età-correlato della sintesi di androgeni si ipotizza sia causato principalmente dal progressivo deterioramento della quota secernente di tessuto testicolare, con "esaurimento" delle cellule di Leydig e riduzione del loro numero (con conseguente tendenza all'aumento dei livelli circolanti di LH e ridotta risposta incretoria del testicolo in seguito a stimolo con hCG), nonché da una modificazione della pulsilità dei centri di controllo superiori, posti a monte nell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi, che diventa meno "vigorosa", caratterizzata da una minore frequenza di scarica del GnRH ed una minor ampiezza dei picchi secretori di LH; inoltre si verifica un aumento della sensibilità al feed-back negativo del testosterone a livello ipotalamo-ipofisario, configurandosi una sorta di decadimento del meccanismo di controllo neuroendocrino, nonché infine una sorta di "sordità recettoriale" dei tessuti, sempre meno sensibili ai livelli circolanti di androgeni.

Il quadro clinico

I sintomi dell'ipogonadismo sono in parte sovrapponibili a quelli tipici dell'invecchiamento, o che si ritrovano in soggetti affetti da disturbi dell'umore, come la depressione, o ancora presenti in comuni endocrinopatie, quali ad esempio l'ipotiroidismo: compito del medico è riconoscere tra questi gli individui ipogonadici, che possono beneficiare eventualmente di una terapia ormonale sostitutiva ("testosterone replacement therapy").

Al primo posto è riferita la diminuzione del desiderio sessuale (calo della libido), associata in maniera più o meno marcata a disturbi dell'erezione, sia in termini qualitativi (difficoltà nel raggiungimento e/o nel mantenimento dell'erezione, detumescenza precoce, aumento della latenza tra un rapporto ed il successivo), che di frequenza (erezioni spontanee notturne). Seguono le altre manifestazioni della sindrome, le quali non necessariamente è detto che siano tutte presenti contemporaneamente: disturbi dell'umore, con concomitante deterioramento delle attività intellettuali, delle funzioni cognitive, dell'abilità all'orientamento nello spazio, fatica, depressione ed irritabilità; disturbi del sonno; diminuzione di massa corporea magra, volume muscolare e forza; aumento del grasso viscerale; diminuzione dei peli corporei ed alterazioni della cute; diminuzione della densità minerale ossea con conseguente osteopenia, osteoporosi ed aumento del rischio di fratture ossee. Bisogna tuttavia tenere in considerazione quanto spesso i segni e i sintomi sopraelencati possano comparire in maniera talmente lenta e subdola attraverso gli anni, che il paziente stesso potrebbe non dare loro il giusto peso, e considerarli come parte di un inevitabile processo di invecchiamento, ritardando così il momento della diagnosi. Per tali motivi, è importante dedicare tempo ed attenzione alla raccolta dei dati anamnestici, anche con l'ausilio di opportuni questionari (come per esempio l'"Aging Male Symptoms rating scale" – AMS ed il "Saint Louis University Androgen Deficiency in Aging Male"), ed all'esame obiettivo.

Ciò che ci si chiede è tuttavia quale sia l'esatto ruolo degli androgeni nei processi di invecchiamento: i sintomi descritti sono casualmente legati alla diminuzione dei livelli circolanti di androgeni o essi sono meramente una serie di sintomi non correlati che poco o niente hanno a che vedere con i cambiamenti nei livelli ematici di ormoni sessuali? E ancora, può la terapia ormonale sostitutiva avere un effetto benefico su tali organi e funzioni nell'invecchiamento maschile? E soprattutto quanto è sicuro prescrivere androgeni nell'invecchiamento maschile?

La diagnosi

Nel paziente a rischio o nel sospetto di ipogonadismo, è fondamentale il dosaggio di testosterone totale ed SHBG su campione di sangue prelevato preferibilmente nelle prime ore del mattino (07.00-11.00), nonostante spesso nel soggetto anziano sia meno pronunciata la circadianità tipica della secrezione an-

drogenica. Il maggior parametro, più ampiamente accettato, per stabilire la presenza di ipogonadismo è la misurazione di testosterone totale e testosterone libero. Quest'ultimo, in particolare, utile nella valutazione dei soggetti obesi (nei quali si osserva tipicamente una riduzione dell'SHBG), o nei soggetti che mostrano testosterone nella norma ma con i classici sintomi di deficienza androgenica, può essere misurato attraverso *equilibrium dialysis* (metodica di elezione, ma dispendiosa e quindi poco diffusa), o più facilmente calcolato dai valori di testosterone totale, SHBG ed albumina: utile strumento per calcolare testosterone libero e biodisponibile può esser trovato sul sito ISSAM al www.issam.ch. Interessante inoltre la possibilità di dosare le concentrazioni salivari di testosterone, che ben correlano con i livelli circolanti di testosterone libero; tale metodica, non ancora standardizzata e poco diffusa, lascia intravedere tuttavia nuove, pratiche e più affidabili strategie di laboratorio.

Una delle questioni di più difficile risoluzione è trovare un generale accordo riguardo a quali valori di

testosteronemia siano inequivocabilmente segno di LOH (*Late Onset Hypogonadism*). Non esiste ad oggi un valore soglia universalmente accettato, e non è escluso che esistano geograficamente delle differenze etniche da tenere in considerazione; tuttavia l'orientamento attuale è di ritenere decisamente patologici i valori di testosterone totale inferiori a 8 nmol/L (231 ng/dL) o di testosterone libero inferiori a 180 pmol/L (52 pg/mL), normali quelli superiori a 12 nmol/L (346 ng/dL) o 250 pmol/L (72 pg/mL) rispettivamente: la zona intermedia indica un "luogo" di riflessione, nel quale la decisione tra il prescrivere o meno terapia sostitutiva deve esser presa a seconda della presenza e gravità dei sintomi riferiti e dei segni clinici raccolti (Fig. 1).

Qualora i livelli sierici di testosterone risultassero al di sotto o ai limiti inferiori della norma, è consigliabile confermare i risultati con un secondo dosaggio, insieme alla misurazione della concentrazione plasmatica delle gonadotropine ipofisarie (LH e FSH) e della prolattina.

È noto che con l'avanzare dell'età si verificano

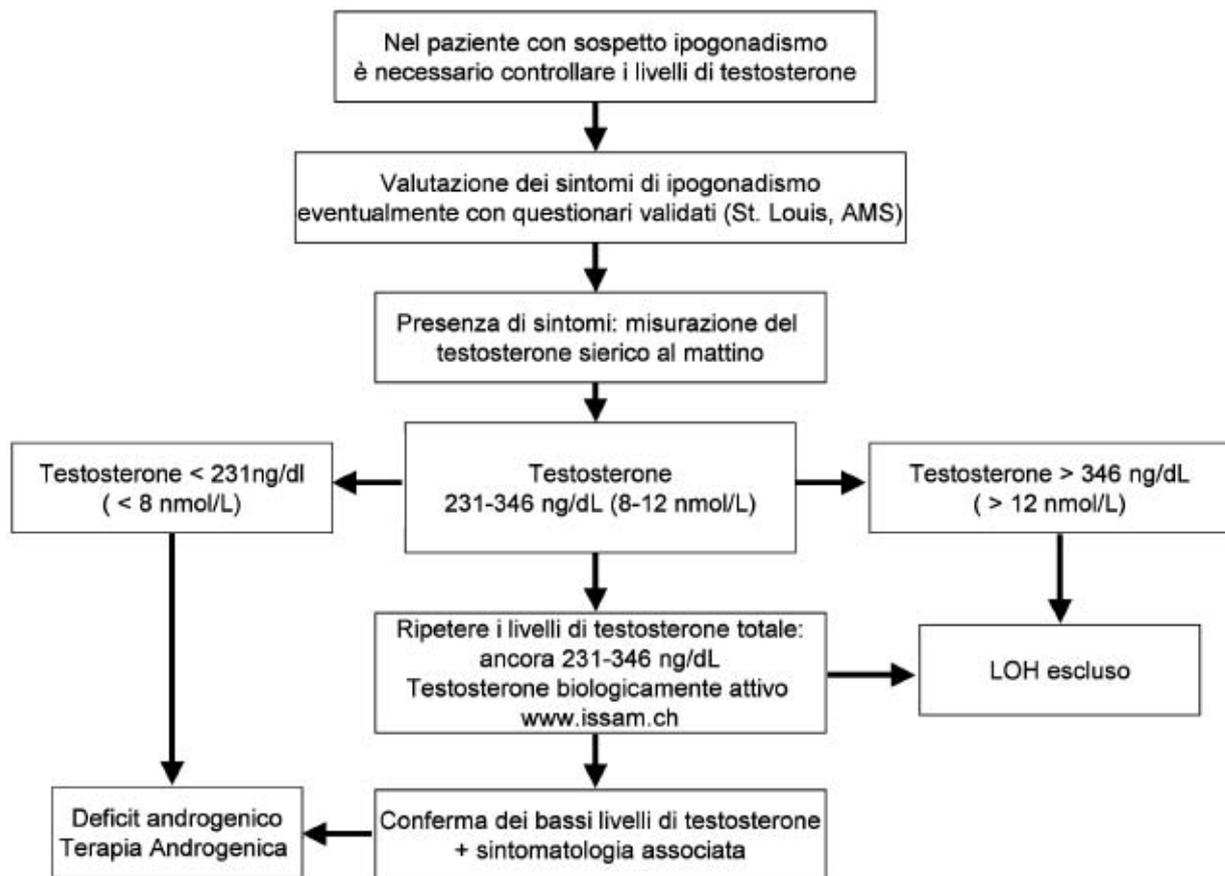


Fig. 1. Algoritmo diagnostico nel LOH. *Diagnostic algorithm in LOH.*

profonde modificazioni dell'intero sistema endocrino; in particolare, a 70 anni la secrezione spontanea di GH ed IGF-1, come quella di DHEA e del suo ormone solfato DHEAS, si riducono significativamente rispetto a ciò che si osserva nel giovane. Il significato di tali alterazioni deve essere ancora chiarito. In linea generale, nello studio dell'ipogonadismo ad esordio tardivo, devono considerarsi non necessari, a meno di specifiche indicazioni, i dosaggi basali e/o dinamici di ormoni tiroidei, cortisolo, DHEA, DHEAS, melatonina, GH ed IGF-I, mentre i test dinamici (GnRH, hCG, Clomifene ecc.), concernenti l'asse riproduttivo maschile, rappresentano indagini di secondo livello.

Potenziali effetti benefici della terapia sostitutiva a base di testosterone

METABOLISMO GLUCIDICO

La ridotta tolleranza al glucosio e l'iperinsulinismo, entrambe condizioni predisponenti al diabete, sono importanti fattori di rischio per lo sviluppo di malattie cardio-vascolari. Pochi studi sperimentali hanno indagato sugli effetti della terapia androgenica sostitutiva su insulina e metabolismo glucidico. Uno in particolare condotto su ratti maschi castrati, ha dimostrato che dosi fisiologiche di testosterone miglioravano significativamente la sensibilità all'insulina, mentre alte dosi dell'ormone negavano questo benefico effetto. Altri dati hanno indicato che la terapia sostitutiva con testosterone aumenta la sensibilità insulinica, riducendo la quota di adiposità viscerale. Dunque è possibile che la terapia sostitutiva con testosterone in uomini con basse concentrazioni di tale androgeno possa prevenire lo sviluppo di diabete non insulino dipendente (NIDDM) e delle sue complicanze a lungo termine; tuttavia in attesa di chiare delucidazioni in merito, il diabete dovrebbe essere valutato e trattato prima o simultaneamente alla terapia sostitutiva con testosterone.

Osso

La resistenza dell'osso diminuisce con l'età. Gli uomini sono esposti ad una graduale perdita di massa ossea a cominciare dalla terza decade di vita. Si stima che negli Stati Uniti 2 milioni di uomini siano affetti da osteoporosi e che 1 uomo su 8 a partire dall'età di 50 anni rischia di essere colpito da fratture correlate all'osteoporosi. Tra i fattori di rischio dell'osteoporosi sono inclusi, a parte la familiarità,

il fumo, l'eccessivo introito di alcool, la sedentarietà, la dieta sbilanciata, un deficit di vitamina D, l'inadeguato introito di calcio, l'ipogonadismo e l'uso di particolari farmaci (glucocorticoidi, anti-convulsivanti, ecc.). Osteopenia ed osteoporosi sono comuni negli uomini affetti da ipogonadismo congenito. È chiaro come una carenza severa di testosterone in tarda età possa portare a perdita di tessuto osseo. Basti pensare alle devastanti ripercussioni sullo scheletro della terapia di deprivazione androgenica per tumore prostatico, in termini di perdita di massa ossea. Sebbene anche meno severi deficit di androgeni in uomini in età avanzata si associno ad aumento di incidenza di osteopenia ed osteoporosi, studi di popolazione sembrano indicare gli estrogeni come i principali responsabili della perdita di densità ossea nell'uomo. Gli estrogeni sono estremamente importanti per lo sviluppo osseo nel maschio, come si deduce dall'osservazione di individui con deficit di aromatasi, ovvero di quegli enzimi responsabili della conversione, in gran parte periferica, del testosterone e dell'androstenedione (altro steroide con significato, benché inferiore, potere androgenizzante) rispettivamente in estradiolo (E2) ed estrone (E1): uomini nati con questo difetto genico, sviluppano precocemente osteopenia ed osteoporosi, che migliorano in seguito a terapia a base di estrogeni. In effetti vari ricercatori hanno dedotto che gli effetti benefici sull'osso della terapia sostitutiva con testosterone nell'invecchiamento maschile, siano da ricondurre in maniera predominante all'azione estrogenica.

FUNZIONI COGNITIVE

Le funzioni cognitive si deteriorano con l'invecchiamento. La maggior parte delle modificazioni cognitive correlate all'età sono associate a malattie vascolari o degenerative, responsabili di alterazioni anatomiche a livello del sistema nervoso centrale. La possibilità che la caduta in testosterone correlata all'età causi cambiamenti nelle funzioni cognitive è di grande interesse. Numerosi studi hanno mostrato una correlazione diretta tra livelli di testosterone e bassi punteggi ottenuti da uomini ipogonadici in test di valutazione mnemonica: adeguati livelli di testosterone contribuirebbero a garantire nel tempo il mantenimento di una buona memoria spaziale.

Questi ed altri dati lasciano intravedere la possibilità di una capacità protettiva della terapia sostitutiva con testosterone nei confronti di malattie degenerative del SNC, in particolar modo il morbo di Alzheimer.

COMPOSIZIONE CORPOREA E FORZA

L'invecchiamento è associato ad aumento della massa grassa, anche se il peso corporeo si mantiene intorno ai livelli raggiunti nella seconda decade di vita, e ad una perdita di massa corporea magra e di forza muscolare. Si stima che la massa muscolare scheletrica diminuisca del 35% circa tra i 20 e gli 80 anni di età. Ciò conduce gradualmente a perdita di mobilità, cadute a terra e fratture, perdita di indipendenza e depressione.

In studi nei quali la composizione corporea (ed in particolar modo il grasso corporeo) è stata messa in relazione alle concentrazioni degli ormoni sessuali in uomini, normali livelli circolanti di testosterone totale e libero correlavano significativamente ed in maniera inversamente proporzionale con l'entità degli accumuli di grasso viscerale, determinando un incremento di forza e volumi muscolari. La terapia sostitutiva con testosterone ha mostrato inoltre la capacità di ridurre i grassi corporei in uomini ipogonadici ed eugonadici del 5-15%, a seconda della dose, durata del trattamento, utilizzo di esteri del testosterone e modalità di somministrazione, ed inoltre di aumentare il rapporto massa magra/massa grassa in uomini di mezza età, in parte attraverso un probabile meccanismo di inibizione della lipoprotein-lipasi. Tuttavia i meccanismi di azione degli androgeni sulla massa corporea rimangono largamente sconosciuti, ma probabilmente riconducibili all'interazione con specifici recettori presenti a livello della muscolatura scheletrica.

SESSUALITÀ

Il testosterone ed il suo metabolita deidrotestosterone (DHT) sono necessari per lo sviluppo dei genitali esterni, della prostata, delle vescicole seminali, dei vasi deferenti e per la spermatogenesi. Essi inoltre sembrano essere ugualmente necessari per lo sviluppo ed il mantenimento della libido (o desiderio sessuale), e probabilmente hanno un effetto diretto sulle erezioni peniene. Alcuni ricercatori hanno condotto uno studio sugli effetti della terapia sostitutiva con testosterone sul sintomo disfunzione erettile, mostrando una risposta positiva nel 57% dei soggetti, nonostante non tutti fossero ipogonadici.

La terapia sostitutiva con testosterone ripristina le erezioni notturne e la rigidità peniena nei maschi ipogonadici. Sebbene le erezioni possano essere indotte in uomini ipogonadici in risposta a stimoli sessuali visivi, l'integrazione di testosterone aumenta la rigidità peniena. Inoltre normalizza le erezioni ottenute dalla stimolazione dei nervi cavernosi in ratti castra-

ti; questo effetto è ridotto dal concomitante trattamento con inibitori della 5 α -reduttasi, indicando che l'effetto è mediato dal DHT. Testosterone e DHT aumentano l'attività della ossido nitrico sintetasi neuronale ed endoteliale, e ciò è dimostrato dall'aumento dell'ossido nitrico, il più potente rilassante della muscolatura liscia dei corpi cavernosi. In un recente studio su esseri umani, il T appare avere un effetto vascolare diretto sui corpi cavernosi, mediato dalla capacità dell'ossido nitrico di rilassare i tessuti cavernosi, ottenendo un incremento dell'afflusso sanguigno. Le concentrazioni sieriche di testosterone necessarie per mantenere una normale attività sessuale sembrano essere vicino ai limiti bassi di normalità, possibilmente intorno ai 300 ng/dL nel giovane maschio sano. Dati scientifici ottenuti da numerosi studi clinici che hanno valutato la funzione sessuale in uomini sottoposti a trattamento con testosterone, sembrano mostrare che il testosterone ha un effetto benefico soprattutto nei soggetti con testosteronemia di base ai limiti bassi.

La disfunzione erettile, definita come persistente incapacità nel raggiungere e/o mantenere l'erezione durante i rapporti, rappresenta uno dei sintomi principali per i quali gli uomini di età superiore ai 55 anni si rivolgono al medico specialista. Il sildenafil citrato, un inibitore selettivo della fosfodiesterasi-5 (PDE-5), comunemente utilizzato nel trattamento orale della disfunzione erettile, comporta un incremento dei livelli di guanosina monofosfato ciclica (cGMP) che determinano il rilassamento muscolare e la tumescenza peniena. Nonostante la sua efficacia, circa il 30-50% dei soggetti che assumono sildenafil non rispondono adeguatamente alla terapia.

Basandosi sulla osservata correlazione tra bassi livelli sierici di testosterone libero ed alterata vasodilatazione nei corpi cavernosi negli uomini affetti da disfunzione erettile, è stato ipotizzato che la terapia sostitutiva a base di androgeni potesse essere una efficace terapia di supporto al sildenafil negli uomini ipogonadici con disfunzione erettile che non rispondevano adeguatamente al solo sildenafil. Gli studi pubblicati in tal senso confermano l'ipotesi, dimostrando come androgeni somministrati allo scopo di ripristinare i normali livelli circolanti di testosterone, siano necessari per permettere una risposta ottimale agli inibitori della PDE-5 nel trattamento orale della disfunzione erettile.

Calo della libido e riduzione dell'attività sessuale sono frequentemente riferiti dagli uomini in età avanzata, benché la misura con cui questi sintomi correlino con i livelli sierici di testosterone non è ben definita.

È pur vero che il declino dei livelli plasmatici di testosterone può aver poco a che vedere clinicamente con un buon soddisfacimento sessuale; infatti nel maschio adulto, che abbia avuto un normale sviluppo puberale ed una normale attività sessuale, questa può essere mantenuta pur in presenza di concentrazioni ridotte di testosterone circolante.

Assai più importanti sembrano essere le modificazioni neuro-endocrine cui va incontro l'uomo adulto col passare del tempo, intese sia come perdita o modificazione dell'attività secretoria (la pulsatilità a cui si accennava precedentemente, assenza di picco notturno), che come diminuzione dei neurotrasmettitori cerebrali, cioè delle sostanze di tipo aminergico (dopamina, ecc.), che regolano in senso eccitatorio il comportamento sessuale. La disfunzione erettile, quale sintomo principe che affligge l'uomo in LOH, avrebbe dunque una doppia origine: centrale (neuro-ormonale) e periferica (deficit vascolare).

Potenziali rischi della terapia sostitutiva a base di testosterone

Non ci si stancherà mai di ripetere come sia irrazionale la incongrua ed aprioristica somministrazione di testosterone (spesso a dosi elevate) in soggetti che molto spesso hanno normali livelli sierici dell'androgeno e altrettanto spesso hanno una situazione prostatica a rischio.

Controindicazione assoluta all'assunzione di terapia a base di testosterone è la presenza di carcinoma della prostata e della mammella; poiché la possibile insorgenza di controindicazioni durante il trattamento sostitutivo richiede un'immediata sospensione del farmaco, dovrebbero essere preferite le preparazioni "short-acting" (gel, cerotti, compresse orali) rispetto alle "long-acting" depot (fiale intramuscolari, pellets) nei pazienti affetti da ipogonadismo ad esordio tardivo.

Dati insufficienti sono disponibili per determinare il livello sierico di testosterone ottimale per efficacia e sicurezza. Obiettivo della terapia sostitutiva con testosterone, al momento attuale, sembra essere il ripristino di valori medio-bassi del range di normalità di un giovane maschio adulto sano. Livelli sopra-fisiologici devono essere evitati. Sebbene possa apparire desiderabile, non esistono dati a favore o contro la necessità di rispettare il fisiologico ritmo circadiano dei livelli di testosterone sierico. Per quanto riguarda gli studi sulla sicurezza della terapia sostitutiva con testosterone sulla prostata l'argo-

mento è ampiamente affrontato in una successiva sezione di questo supplemento. Vale un'unica considerazione: al momento attuale non vi è alcuna evidenza che la terapia con testosterone possa indurre il cancro della prostata nei soggetti in età avanzata, ma la presenza di una neoplasia a carico della prostata è una controindicazione assoluta per la terapia androgenica.

Il testosterone normalmente comporta un miglioramento nell'umore e nella sensazione di benessere; lo sviluppo di comportamenti negativi durante il trattamento richiede una modifica della posologia o la sospensione del farmaco.

La policitemia occasionalmente insorge durante la terapia sostitutiva con testosterone; sono indicati perciò periodici esami emocitometrici di routine prima dell'inizio e durante la terapia ogni 3 mesi il primo anno ed annualmente in seguito (aggiustamenti di dose possono essere necessari anche in questo caso). Anche la densità ossea, come già accennato, può subire modificazioni durante il trattamento, e la frequenza di fratture patologiche può ridursi; si consiglia quindi di eseguire gli esami specialistici ogni due anni.

Alcuni soggetti affetti da disfunzione erettile e bassa testosteronemia possono non rispondere adeguatamente al trattamento con soli androgeni; in questi casi l'aggiunta di inibitori della fosfodiesterasi tipo V può essere indicata. Allo stesso modo uomini con disfunzione erettile trattati con inibitori della fosfodiesterasi tipo V possono avere bassi livelli sierici di testosterone e dunque beneficiare di un trattamento sostitutivo.

Citando infine la "International Society for the Study of the Aging Male", in assenza di definite controindicazioni ed in presenza di chiare indicazioni (quadro clinico e biochimico), l'età non rappresenta un fattore limitante per iniziare la terapia sostitutiva a base di androgeni nei soggetti anziani.

Prevenzione e criteri di impostazione della terapia sostitutiva con testosterone

È chiaro come il LOH non possa essere affrontato con un unico farmaco. La cura migliore, come sempre in medicina, dovrebbe essere la prevenzione, intesa come minimizzazione dei fattori di rischio, e dunque limitazione dell'abitudine tabagica, dell'abuso di alcool, il seguire una sana alimentazione ed un regolare esercizio fisico, contattare lo specialista andrologo al fine di operare una diagnosi precoce e un idoneo trat-

tamento. Appare importante sottolineare che spesso l'approccio al soggetto ipogonadico è multidisciplinare a causa dell'interferenza di più patologie sull'insorgenza della sintomatologia prettamente andrologica. A tale proposito, per esempio, risulta svantaggioso cercare di curare il sintomo "disfunzione erettile" se prima non si corregge l'eventuale dislipidemia, l'ipertensione arteriosa o il diabete di base.

L'approccio migliore, come sempre, è quello razionale, che adatta la terapia alla diagnosi. Il primo provvedimento, il più ovvio e banale ma di sovente trascurato, consiste nell'accertarsi che il paziente non assuma uno dei numerosi farmaci che possono influenzare negativamente l'attività sessuale. Si tratta di farmaci che molto spesso vengono assunti in queste fasce d'età, per patologie intercorrenti tipiche dell'età avanzata. Ricorderemo in primo luogo gli antiipertensivi (specialmente i betabloccanti e i diuretici), digossina ed antiaritmici (disopiramide, propafenone), tranquillanti maggiori e minori, antidepressivi (triciclici, anti-MAO), antiparkinsoniani (anticolinergici), anti H2 (cimetidina), antiemetici (metoclopramide, ecc.), ormoni (estrogeni, antiandrogeni, LHRH analoghi). Si passerà poi alla diagnosi etiologica. Se è in causa un ipogonadismo primitivo si utilizzino pure gli androgeni, ma dopo aver attentamente controllato le condizioni della prostata e della funzionalità epatica. Invece, nel caso di ipogonadismo ipogonadotropo più che gli ormoni periferici appare più conveniente utilizzare la gonadotropina corionica (hCG), dotata di azione LH simile a livello testicolare.

È comune buon senso clinico ottenere una sicura diagnosi prima di iniziare una terapia: ciò riguarda anche il trattamento del maschio ipogonadico. L'obiettivo del trattamento include più comunemente il ripristino della funzione sessuale, della libido e della sensazione di benessere. Parimenti importante, l'integrazione di testosterone può prevenire o migliorare, laddove già clinicamente manifesta, l'osteoporosi, ed ottimizzare la densità ossea, incrementare la forza muscolare, migliorare l'acuità mentale e normalizzare i livelli di GH, specialmente negli uomini più anziani. La terapia sostitutiva dovrebbe mantenere all'interno dei valori di normalità non solo i livelli di testosterone sierico, ma anche dei suoi metaboliti, includendo l'estradiolo, al fine di favorire il mantenimento della massa ossea e muscolare, della libido, della virilizzazione e della funzione sessuale. Poiché, come già accennato in precedenza, alcune delle manifestazioni del "Late Onset Hypogonadism" sono sovrapponibili a quelle riscontrabili in con-

dizioni del tutto indipendenti dallo stato androgenico, sarebbe desiderabile ottenere una appropriata conferma biochimica di ipogonadismo prima di iniziare qualsiasi terapia.

Il testosterone e i suoi derivati sono disponibili in commercio in preparazioni iniettabili, orali, buccali, transdermiche e subdermiche, ognuna con caratteristiche proprie, soprattutto in termini di farmacocinetica, e dunque di posologia. Per questo la scelta della formulazione più idonea dovrebbe spettare *in primis* al paziente, dopo aver stabilito un giusto feedback con il medico prescrivente.

La terapia a base di testosterone orale (testosterone undecanoato) o iniettabile è stata usata per lungo tempo con minimi effetti collaterali. I cerotti transdermici determinano frequentemente dermatiti anche gravi e sono tuttora comunemente meno usati. I gel cutanei sono divenuti presto molto popolari, poiché assicurano fisiologici livelli circolanti di testosterone, ricalcando la fisiologica secrezione ormonale circadiana, con minimi inconvenienti, e solo raramente irritazioni cutanee di piccola gravità. Formulazioni sublinguali ed inalatorie sono sotto sviluppo. Interessante lo sviluppo di molecole selettive per i recettori androgenici (selective androgen receptor molecules, SARMS) che potrebbero non avere effetti sulla prostata. Per informazioni più dettagliate sulle singole preparazioni in commercio in Italia si rimanda al capitolo conclusivo di questo Supplemento.

Monitoraggio

La terapia sostitutiva con testosterone richiede un regolare monitoraggio. Questa necessità deve essere bene esplicitata al paziente, prima di iniziare la terapia. Le modalità e i tempi di effettuazione del monitoraggio sono ben espone nelle linee guida ISA / ISSAM / EAU, che, schematicamente, si possono così riassumere:

BASALE

Obbligatoria una attenta valutazione dei sintomi urinari, eventualmente con la somministrazione del questionario IPSS, e un'indagine su eventuale presenza di apnee notturne o sintomi ostruttivi respiratori. L'esame obiettivo deve comprendere una palpazione della prostata mediante esplorazione rettale (DRE). Tra i test ematici, oltre ai livelli di testosterone totale, il PSA e l'ematocrito (hb). Opzionale la somministrazione di un questionario validato (AMS o St Louis), un profilo lipidico e le transaminasi.

CONTROLLI SUCCESSIVI (DOPO 1 MESE, 3 MESI, 6 MESI E POI UNA VOLTA L'ANNO)

Deve essere valutata l'efficacia del trattamento, sulla base della risposta soggettiva, e dei livelli di testosterone raggiunti, aggiustando la dose o cambiando farmaco e modalità di somministrazione. Devono essere indagati i sintomi urinari eventualmente risomministrando il questionario IPSS, deve essere valutata l'eventuale insorgenza di sleep apnea. L'esame obiettivo per valutazione della prostata (DRE) deve essere ripetuta ogni volta. Tra i test ematici, obbligatori un dosaggio del testosterone, del PSA e l'ematocrito. I livelli di testosterone devono risultare nel midnormal range che per il giovane sono di 500-700 ng/dl mentre per l'anziano devono stare tra 300-450 ng/dl. La biopsia prostatica va considerata solo in caso di DRE anormale o PSA che supera i 4,0 ng/ml. L'atteggiamento di maggior prudenza è quello racco-

mandato dalla Endocrine Society che stabilisce il livello soglia minimo per indicare la biopsia in un PSA che cresce oltre 1,0 ng/ml nei primi 6 mesi di terapia sostitutiva o per un PSA che cresce oltre 0,4 ng/ml per anno nel periodo successivo di monitoraggio.

Conclusioni

In questi ultimi 15-20 anni è migliorata notevolmente la conoscenza della terapia sostitutiva a base di testosterone applicata all'invecchiamento maschile, sebbene dati riguardanti plurimi aspetti rimangano ancora controversi. Corretti studi clinici randomizzati, in doppio cieco, con controllo placebo sono ancora essenziali. Vi è dunque la necessità di accumulare dati che permettano di verificare l'effetto a lungo termine (più di tre anni) della terapia sostitutiva androgenica.

Bibliografia essenziale

- 1 Alexandersen P, Christiansen C. *The aging male: testosterone deficiency and testosterone replacement. An up-date.* *Atherosclerosis* 2004;173:157-69.
- 2 Allan CA, McLachlan RI. *Age-related changes in testosterone and the role of replacement therapy in older men.* *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004;60:653-70.
- 3 Anawalt BD, Merriam GR. *Neuroendocrine ageing men. Andropause and somatopause.* *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2001;30:647-69.
- 4 Araujo AB, Mohr BA, McKinlay JB. *Changes in sexual function in middle-aged and older men: longitudinal data from the Massachusetts Male Aging Study.* *J Am Geriatr Soc* 2004;52:1502-9.
- 5 Araujo AB, O'Donnell AB, Brambilla DJ, Simpson WB, Longcope C, Matsumoto AM, et al. *Prevalence and incidence of androgen deficiency in middle-aged and older men: estimates from the Massachusetts Male Aging Study.* *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:5920-6.
- 6 Aversa A, Isidori AM, Spera G, Lenzi A, Fabbri A. *Androgens improve cavernous vasodilation and response to sildenafil in patients with erectile dysfunction.* *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003;58:632-8.
- 7 Barqawi AB, Crawford ED. *Testosterone replacement therapy and the risk of prostate cancer: a perspective view.* *Int J Impot Res* 2005;17:462-3.
- 8 Barrett-Connor E. *Andropause and intima media thickness.* *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1609-10.
- 9 Barrett-Connor E. *Male testosterone: what is normal?* *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;62:263-4.
- 10 Basaria S, Dobs AS. *Hypogonadism and androgen replacement therapy in elderly men.* *Am J Med* 2001;110:563-72.
- 11 Bhasin S, Woodhouse L, Casaburi R, Singh AB, Mac RP, Lee M, et al. *Older men are as responsive as young men to the anabolic effects of graded doses of testosterone on the skeletal muscle.* *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:678-88.
- 12 Comhaire FH. *Andropause: replacement therapy in the ageing male.* *Eur Urol* 2000;38:655-62.
- 13 Ebert T, Jockenhovel F, Morales A, Shabsigh R. *The current status of therapy for symptomatic late-onset hypogonadism with transdermal testosterone gel.* *Eur Urol* 2005;47:137-46.
- 14 Greenstein A, Mubjeesh NJ, Sofer M, Kaver I, Matzkin H, Chen J. *Does sildenafil combined with testosterone gel improve erectile dysfunction in hypogonadal men in whom testosterone supplement therapy alone failed?* *J Urol* 2005;173:530-2.
- 15 Handelsman DJ, Liu PY. *Andropause: invention, prevention, rejuvenation.* *Trends Endocrinol Metab.* 2005;16:39-45.
- 16 Harman SM. *Testosterone in older men after the Institute of Medicine Report: where do we go from here?* *Climacteric* 2005;8:124-35.
- 17 Hijazi RA, Cunningham GR. *Andropause: is androgen replacement therapy indicated for the aging male?* *Annu Rev Med* 2005;56:117-37.
- 18 Kirby R, Gould D. *Testosterone replacement therapy in hypogonadal men and prostate cancer risk.* *BJU Int* 2005;96:471-2.
- 19 Krause W, Mueller U, Mazur A. *Testosterone supplementation in the aging male: which questions have been answered?* *Aging Male* 2005;8:31-8.
- 20 Kuhnert B, Nieschlag E. *Reproductive functions of the ageing male.* *Hum Reprod Update* 2004;10:327-39.
- 21 Lessov-Schlaggar CN, Reed T, Swan GE, Krasnow RE, DeCarli C, Marcus R, et al. *Association of sex steroid hormones with brain morphology and cognition in healthy elderly men.* *Neurology* 2005;65:1591-6.
- 22 Liu PY, Swerdloff RS, Veldhuis JD. *Clinical review 171: The rationale, efficacy and safety of androgen therapy in older men: future research and current practice recommendations.* *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:4789-96.

- ²³ Lunenfeld B, Saad F, Hoesl CE. *ISA, ISSAM and EAU recommendations for the investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males: scientific background and rationale*. *Aging Male* 2005;8:59-74.
- ²⁴ Makhsida N, Shah J, Yan G, Fisch H, Shabsigh R. *Hypogonadism and metabolic syndrome: implications for testosterone therapy*. *J Urol* 2005;174:827-34.
- ²⁵ Makinen J, Jarvisalo MJ, Pollanen P, Perheentupa A, Irjala K, Koskenvuo M, et al. *Increased carotid atherosclerosis in andropausal middle-aged men*. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1603-8.
- ²⁶ Mirone V, Ricci E, Gentile V, Basile Fasolo C, Parazzini F. *Determinants of erectile dysfunction risk in a large series of Italian men attending andrology clinics*. *Eur Urol* 2004;45:87-91.
- ²⁷ Moffat SD, Zonderman AB, Metter EJ, Kawas C, Blackman MR, Harman SM, et al. *Free testosterone and risk for Alzheimer disease in older men*. *Neurology* 2004;62:188-93.
- ²⁸ Morales A, Heaton JP, Carson CC 3rd. *Andropause: a misnomer for a true clinical entity*. *J Urol* 2000;163:705-12.
- ²⁹ Morales A, Lunenfeld B. *International Society for the Study of the Aging Male. 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.
- ³⁰ Morales A. *Andropause (or symptomatic late-onset hypogonadism): facts, fiction and controversies*. *Aging Male* 2004;7:297-303.
- ³¹ Morelli A, Filippi S, Mancina R, Luconi M, Vignozzi L, Marini M, et al. *Androgens regulate phosphodiesterase type 5 expression and functional activity in corpora cavernosa*. *Endocrinology* 2004;145:2253-63.
- ³² Morley JE. *Andropause: is it time for the geriatrician to treat it?* *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001;56:M263-5.
- ³³ Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, Gooren LJ, Kaufman JM, Legros JJ, et al. *Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. ISA, ISSAM, and EAU recommendations*. *Eur Urol* 2005;48:1-4.
- ³⁴ Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, Gooren LJ, Kaufman JM, Legros JJ, et al. *Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males*. *Aging Male* 2005;8:56-8.
- ³⁵ Page ST, Amory JK, Bowman FD, Anawalt BD, Matsumoto AM, Bremner WJ, et al. *Exogenous testosterone (T) alone or with finasteride increases physical performance, grip strength, and lean body mass in older men with low serum T*. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1502-10.
- ³⁶ Sciarra A, Monti S, Gentile V, Saliccia S, Gomez AM, Panunzi LP, et al. *Chromogranin A expression in familial versus sporadic prostate cancer*. *Urology* 2005;6:1010-4.
- ³⁷ Seftel AD. *From aspiration to achievement: assessment and noninvasive treatment of erectile dysfunction in aging men*. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:119-30.
- ³⁸ Shabsigh R, Kaufman JM, Steidle C, Padma-Nathan H. *Randomized study of testosterone gel as adjunctive therapy to sildenafil in hypogonadal men with erectile dysfunction who do not respond to sildenafil alone*. *J Urol* 2004;172:658-63.
- ³⁹ Snyder PJ. *Effects of age on testicular function and consequences of testosterone treatment*. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:2369-72.
- ⁴⁰ Swerdloff RS, Wang C. *Dihydrotestosterone: a rationale for its use as a non-aromatizable androgen replacement therapeutic agent*. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1998;12:501-6.
- ⁴¹ Tariq SH, Haren MT, Kim MJ, Morley JE. *Andropause: is the emperor wearing any clothes?* *Rev Endocr Metab Disord* 2005;6:77-84.
- ⁴² Tenover JL. *Testosterone replacement therapy in older adult men*. *Int J Androl* 1999;22:300-6.
- ⁴³ Valenti G, Bossoni S, Giustina A, Maugeri D, Motta M, Vigna GB, et al., *Italian Study Group on Geriatric Endocrinology. Consensus Document on substitution therapy with testosterone in hypoandrogenic elderly men*. *Aging Clin Exp Res* 2002;14:439-64.
- ⁴⁴ Veldhuis JD. *Recent neuroendocrine facets of male reproductive aging*. *Exp Gerontol* 2000;35:1281-308.
- ⁴⁵ Vermeulen A. *Androgen replacement therapy in the aging male—a critical evaluation*. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:2380-90.
- ⁴⁶ Vermeulen A. *Andropause*. *Maturitas* 2000;34:5-15.
- ⁴⁷ Wang X, Stocco DM. *The decline in testosterone biosynthesis during male aging: a consequence of multiple alterations*. *Mol Cell Endocrinol* 2005;238:1-7.

Implicazioni cliniche dell'ipogonadismo nell'Aging Male

Clinical Implications of Late Onset Hypogonadism

B. GIAMMUSO

Responsabile Unità Operativa di Andrologia Urologica, Clinica Urologica, Università di Catania

Introduzione

Il *Late Onset Hypogonadism* (LOH) definisce una sindrome clinica e biochimica caratterizzata da una riduzione dei livelli circolanti di testosterone (T) con caratteristica insorgenza in età adulta, e prevalenza crescente dalla sesta decade di vita dei soggetti maschi. I processi para-fisiologici connessi all'invecchiamento interessano diversi sistemi ad attività endocrina, con ridotta increzione, oltre che di T, anche di precursori surrenalici, quale il deidroepiandrosterone (DHEA), di ormoni tiroidei, di ormone della crescita e di insulin-like growth hormone. I meccanismi fisiopatologici che sostengono il LOH consistono nella ridotta attività steroidogenetica delle cellule di Leydig, nella ridotta increzione pulsatile dell'asse ipotalamo-ipofisario, e nell'incremento dei livelli circolanti di *sex hormone binding globulin* (SHBG).

Quadro clinico

I sintomi caratterizzanti il quadro clinico del LOH rispecchiano le diverse azioni biologiche del T nell'organismo adulto. Il quadro clinico che ne origina può essere significativamente influenzato da condizioni accessorie, quali comorbidità ad alta prevalenza nell'età avanzata (diabete, vasculopatie, patologie neurologiche, epatopatie, ecc.), e da fattori disendocrini collaterali. Gli aspetti sintomatologici più tipicamente associati al LOH sono le turbe della funzione sessuale, le alterazioni muscolo-scheletriche, l'anemia, i sintomi neurovegetativi, e le manifestazioni clinico-metaboliche a carico del sistema cardiovascolare.

Funzione sessuale

Le azioni biologiche del T sulla funzione sessuale sono tradizionalmente identificate con il mantenimento del

tono della libido, e la presenza di recettori androgenici nella corteccia limbica e nell'ipotalamo ne costituisce valido supporto scientifico. Numerose evidenze sperimentali e cliniche hanno tuttavia dimostrato un ruolo sostanziale del T anche nel meccanismo fisiologico dell'erezione¹. Il dato di maggior rilievo a tal proposito risiede nella dimostrata attività regolatoria che il T esercita sulla nitrossido sintetasi neuronale (nNOS), enzima responsabile della sintesi di monossido di azoto (NO), primo mediatore del fenomeno erettivo. Studi sperimentali dimostrano una marcata riduzione di espressione di nNOS nell'animale sottoposto a orchietomia, e la reversibilità del fenomeno dopo terapia androgenica sostitutiva. Gli effetti della deprivazione androgenica si manifestano anche come alterazioni strutturali del tessuto erettile, consistenti nella riduzione numerica delle fibrocellule muscolari lisce, in favore della componente stromale. Tali dinamiche fisiopatologiche si rendono responsabili di condizioni disfunzionali di tipo emodinamico, quali la ridotta vasodilatazione cavernosa sotto stimolo, e la disfunzione venocclusiva cavernosa.

Apparato muscolo-scheletrico

La ben nota attività anabolizzante del T si traduce, nel tessuto muscolare, nell'induzione della sintesi proteica da parte della fibrocellula muscolare striata. L'evidenza clinica di un incremento di massa muscolare risulta legato esclusivamente a fenomeni di ipertrofia, mentre non risultano evidenze di fenomeni iperplastici. È opportuno ricordare come tali effetti non richiedano la riduzione dell'ormone a diidrotestosterone (DHT), giustificando così l'assenza di ipotrofia muscolare nei soggetti trattati con inibitori della 5 α -reduttasi, quale la finasteride. Sulla base di tali presupposti fisiopatologici, trova spiegazione il dato clinico della sarcopenia nel paziente con LOH, consistente in una riduzione di circa il 35-40% della massa muscolare complessiva². Le ricadute funzionali della sarcopenia consistono nella ridu-

zione di forza ed elasticità muscolare, che si traduce nel dato sintomatologico di stanchezza e affaticabilità³. La ridotta attività fisica conseguente a tali sintomi costituisce a sua volta un ulteriore fattore causale di ipotonia muscolare, e innesca un circolo vizioso in grado di condizionare negativamente l'autosufficienza dell'anziano⁴.

Le azioni biologiche del T sul tessuto osseo, riassumibili nella saldatura epifisaria in età puberale e nella induzione dei processi di mineralizzazione ossea nell'età adulta, sono prevalentemente mediati dall'estradiolo. La conversione del T in estradiolo avviene in situ, ad opera dell'aromatasi osteoblastica⁵, giustificando quadri di osteoporosi severa rilevabili in soggetti normogonadici con deficit di aromatasi o patologie del recettore estrogenico⁶. È inoltre descritta un'azione diretta del T sul tessuto osseo, consistente in una inibizione dell'attività osteoclastica e in un'attivazione dell'attività osteoblastica, confermata dal rilievo di recettori androgenici osteoblastici⁷. Il deficit androgenico dell'adulto determina pertanto ridotta mineralizzazione ossea e conseguente osteoporosi, che, sul piano sintomatologico, determinano manifestazioni quali il dolore lombare, la riduzione in altezza e le fratture osteoporotiche. Numerosi dati clinici confermano, a tal proposito, una prevalenza di ipogonadismo nettamente superiore nella popolazione anziana con pregressi episodi di frattura d'anca rispetto alla popolazione generale⁸.

Emopoiesi

Una ben documentata attività biologica del T consiste nel promuovere l'eritropoiesi, con azione in parte mediata dal DHT. Tale attività, che giustifica i differenti parametri ematologici nei due sessi, si realizza per stimolo incretino sulla eritropoietina renale ed extrarenale, ed anche per azione diretta dell'ormone sul midollo osseo. Le manifestazioni cliniche del LOH sul quadro ematologico consistono nel decremento della conta eritrocitaria e nel calo della concentrazione di emoglobina, con manifestazioni sintomatologiche quali il pallore e l'affaticabilità.

Sistema nervoso centrale

Un'attività biologica del T sul sistema nervoso centrale è dimostrata dalla presenza di recettori androgenici a livello di diverse regioni encefaliche, e dalla

localizzazione pressochè ubiquitaria di aromatasi e 5 α -reduttasi. Al di là dei ben noti effetti endocrini sull'asse ipotalamo-ipofisario (feed-back negativo su GnRh, LH, FSH), sono stati descritti numerosi e rilevanti azioni psicotrope del T, quali il migliorato senso di benessere generale, la migliorata efficienza mentale, il migliorato tono dell'umore e l'accentuata aggressività^{9 10}. Le manifestazioni sintomatologiche più tipiche del LOH in ambito psiconeuroendocrino sono riassumibili in sintomi neurovegetativi (vertigini, alterazioni spazio-temporali), sintomi psico-affettivi (depressione) e sintomi cognitivi (turbe della memoria).

Sindrome metabolica

Una recente metanalisi condotta su oltre 60 studi clinici pubblicati ha avanzato la proposta di includere il LOH tra le condizioni comprese nella definizione di sindrome metabolica¹¹. Tale proposta trae il suo razionale dalle intime correlazioni individuate fra livelli androgenici e diverse variabili metaboliche e cliniche. L'obesità viscerale, che costituisce un importante fattore di rischio cardiovascolare, risulta significativamente incrementata nei pazienti con LOH, in virtù di una precisa attività biologica del T sull'adipocita. Un aumentato uptake di trigliceridi, associato a una riduzione dei fenomeni di lipolisi, caratterizza l'attività adipocitaria in presenza di bassi livelli androgenici, e giustifica il dato clinico di un incremento della massa grassa del 20-35% nei soggetti ipogonadici¹². L'obesità è d'altra parte responsabile di una incrementata attività aromatasica, che, riducendo ulteriormente i livelli circolanti di T, realizza quello che PG Cohen definisce *the hypogonadal-obesity cycle*¹³. Anche la leptina, i cui livelli circolanti aumentano con il crescere della massa grassa, è in grado di inibire l'increzione di T¹⁴. È d'altra parte dimostrato come la terapia sostitutiva androgenica nell'ipogonadico riduca l'obesità viscerale, e come il calo ponderale possa condurre a un proporzionale aumento dei livelli di T.

Anche l'insulinoresistenza sembra rispondere positivamente, nei soggetti ipogonadici, alla supplementazione androgenica, a conferma dell'evidenza sperimentale di una condizione di insulinoresistenza indotta da orchietomia nell'animale da esperimento¹⁵.

Un'attività biologica diretta del T sul sistema circolatorio trova numerose conferme cliniche e sperimentali. Il T è in grado di produrre una vasodilatazio-

ne delle arterie coronarie, aorta e brachiale con meccanismo endotelio-dipendente (NO-cGMP), endotelio-indipendente (azione diretta sulla concentrazione intracellulare di Ca^{++} della cellula muscolare liscia), ed estrogeno-mediato ¹⁶. Tale attività biologica supporta una serie di rilievi clinici relativi alle manifestazioni cardiocircolatorie del LOH. Decisivo nel dimostrare una correlazione fra LOH e rischio cardiovascolare è il riscontro di livelli circolanti di T costantemente più bassi nei soggetti con malattia cardiovascolare rispetto a controlli sani. La terapia androgenica sostitutiva nei soggetti con LOH si associa a riduzione del rischio di eventi cardiovascolari e a inibizione del processo di aterosclerosi, mentre in soggetti ipogonadici con angina cronica instabile la terapia sostitutiva con T riduce significativamente la severità e il tempo di ischemia ¹⁷. Una valutazione complessiva degli effetti biologici della terapia sostitutiva con T sui fattori di rischio cardiovascolare consente di confermare un impatto favorevole su tut-

ti i parametri alterati nella sindrome metabolica, la cui progressione risulta rallentata dopo normalizzazione dei livelli ormonali.

Conclusioni

Il LOH costituisce una sindrome clinica e biochimica caratterizzata da un quadro sintomatologico ascrivibile a ridotti livelli circolanti di T biologicamente attivo. Il quadro clinico, tradizionalmente descritto in termini di alterata funzione sessuale, ha registrato negli ultimi anni una crescente attenzione per gli aspetti legati alla qualità di vita, quali la ridotta efficienza fisica e mentale. Le recenti acquisizioni sperimentali sul ruolo del LOH quale fattore di rischio cardiovascolare arricchiscono oggi il valore clinico della terapia androgenica sostitutiva quale strumento di prevenzione delle patologie cardiovascolari e di espansione dell'aspettativa di vita.

Bibliografia

- ¹ Aversa A, Isidori AM, Greco EA, Giannetta E, Gianfrilli D, Spera E, et al. *Hormonal supplementation and erectile dysfunction*. Eur Urol 2004;45:535-8.
- ² Bross R, Javanbakhit M, Bhasin S. *Anabolic interventions for age-associated sarcopenia*. J Clin Endocrinol Metab 1996;84:3420-30.
- ³ Short KR, Nair KS. *Mechanisms of sarcopenia of aging*. J Endocrinol Invest 1999;22:95-105.
- ⁴ Lamberts SWJ, van den Beld AW, van der Lely AJ. *The endocrinology of aging*. Science 1998;278:419-24.
- ⁵ Tanaka S, Haji M, Nishi Y, Yanase T, Takayanagi R, Nawata H. *Aromatase activity in human osteoblast-like osteosarcoma cells*. Calcif Tissue 1993; 52: 107-9.
- ⁶ Carani C, Qin K, Simoni M, Faustini-Fustini M, Serpente S, Boyd J, et al. *Effect of testosterone and estradiol in a man with aromatase deficiency*. N Engl J Med 1997;337:91-5.
- ⁷ Colvard DS, Eriksen EF, Keeting PE, Wilson EM, Lubahn DB, French FS, et al. *Identification of androgen receptors in normal human osteoblast-like cells*. Proc Natl Acad Sci USA 1989;86:854-7.
- ⁸ Jackson JA, Riggs MW, Spiekerman M. *Testosterone deficiency as a risk factor for hip fractures in men: a case-control study*. Am J Med Sci 1992;304:4-8.
- ⁹ Hajjar RR, Kaiser FE, Morley JE. *Outcome of long term testosterone replacement in older hypogonadal males: a retrospective analysis*. J Clin Endocrinol Metab 1997;82:3793-6.
- ¹⁰ Tenover JS. *Effects of testosterone supplementation in the aging male*. J Clin Endocrinol Metab 1992;75:1092-8.
- ¹¹ Makhida N, Shah J, Grace Y, Yan G, Fisch H, Shabsigh R. *Hypogonadism and metabolic syndrome: implications for testosterone therapy*. J Urol 2005;174:827-34.
- ¹² Rolf C, von Eckardstein S, Koken U, Nieschlag E. *Testosterone substitution of hypogonadal men prevents the age-dependent increases in body mass index, body fat and leptin seen in healthy ageing men: results of a cross-sectional study*. Eur J Endocrinol 2002;146:505-11.
- ¹³ Cohen PG. *The hypogonadal-obesity cycle*. Medical Hypotheses 1999;52:49-51.
- ¹⁴ Isidori AM, Caprio M, Strollo F, Moretti C, Frajese G, Isidori A, et al. *Leptin and androgens in male obesity: evidence for leptin contribution to reduced androgen levels*. J Clin Endocrinol Metab 1999;84:3673-80.
- ¹⁵ Kapoor D, Malkin CJ, Channer KS, Jones TH. *Androgens, Insulin resistance and vascular disease in men*. Clin Endocrinol 2005;63:239-50.
- ¹⁶ Aversa A, Bruzziches R, Pili M, Spera G. *Role of testosterone in the regulation of erectile and cardiovascular function*. Italian Journal of Sexual and Reproductive Medicine 2005;12:102-13.
- ¹⁷ Rosano GM. *Androgens and coronary artery disease. A sex specific effect of sex hormones?* Eur Heart J 2000;21:868-71.

Vantaggi e rischi della terapia con il testosterone nel *Late Onset Hypogonadism*: il commento dell'Urologo

Advantages and Risks of the Therapy with Testosterone in the Late Onset Hypogonadism: the comment of the Urologist

F. DI SILVERIO, V. GENTILE

Dipartimento di Urologia, Università la Sapienza di Roma

Introduzione

L'ipogonadismo è una condizione clinica in cui bassi livelli di testosterone (T) si associano a segni e sintomi quali calo della libido, disfunzione erettile, riduzione della massa e della forza muscolare, della densità ossea e della vitalità, depressione e anemia. Quando l'ipogonadismo si verifica nell'uomo anziano questo quadro clinico viene detto *Ipogonadismo a insorgenza tardiva*, o *Late Onset Hypogonadism* (LOH) ¹. Il limite tra un declino fisiologico della produzione di T, che avviene con elevata frequenza nel maschio anziano e il quadro patologico, è molto sfumato pertanto risultano particolarmente utili le recenti raccomandazioni della ISA, ISSAM e EAU, riportate integralmente in questo supplemento. Infatti vi è un accordo pressoché generale nel ritenere che i valori di testosterone totale inferiori a 8 nmoli/L siano decisamente patologici e richiedano la terapia androgenica sostitutiva, i valori sopra le 12 nmoli/L siano normali e per i pazienti compresi nel range 8-12 nmoli/L che riferiscono segni e sintomi di ipogonadismo un ragionevole rapporto tra vantaggi e rischi della terapia deve essere valutato di volta in volta (Tabb. I, II).

Numerosi studi, in particolare *trials* placebo-controllati condotti in uomini anziani, dimostrano i benefici potenziali dalla terapia con T, in specifiche aree della salute maschile. Queste aree sono, in particolare, la composizione corporea, la forza muscolare, la densità ossea, le funzioni cognitive, l'umore, la funzione sessuale e, più in generale, la qualità della vita ²⁻⁵.

Sul versante del rischio sappiamo che il trattamento con il T aumenta l'ematocrito, ma non ci sono evidenze di altre alterazioni potenzialmente rischiose per l'uomo. Tuttavia la preoccupazione maggiore è ancora oggi quella che la terapia sostitutiva con T, o *Androgen Replacement Therapy* (ART) possa peggiorare la sintoma-

tologia ostruttiva nella ipertrofia prostatica o che possa indurre il cancro della prostata (CaP).

Ad oggi sappiamo che quantificare questi rischi richiederebbe *trials* randomizzati che includano una vasta popolazione di uomini seguiti per molti anni. Le ricerche cliniche effettuate fino ad oggi sulla ART in uomini anziani hanno prodotto evidenze di molti benefici e ridotti rischi, ma con grande variabilità negli uni e negli altri, in base all'età, allo stato di salute generale del soggetto, ai risultati attesi e ai livelli di T di partenza.

Ad oggi vi è una richiesta elevata di intervento specialistico per disturbi della sessualità dell'uomo anziano e spesso lo specialista che si attiene all'iter diagnostico raccomandato dalla linee guida più accreditate effettua una valutazione dei livelli sierici del T. Il frequente riscontro di bassi livelli pertanto ci pone spesso di fronte alla opportunità di fare terapia sostitutiva con T in uomini con potenziali patologie prostatiche. È utile pertanto fare chiarezza, sulla base delle attuali conoscenze, sui reali vantaggi e, soprattutto, sui potenziali rischi cui esponiamo il paziente anziano sottoposto a ART.

TERAPIA SOSTITUTIVA E PATOLOGIA PROSTATICA

Lo sviluppo, la morfologia e la funzionalità della prostata sono androgeno dipendenti. Quale sia il ruolo del testosterone su IPB, Cancro e PSA è argomento di discussione in ambito urologico. L'uso del T nel paziente anziano ha sempre indotto quantomeno un atteggiamento di prudenza nello specialista, fin da quanto è stato dimostrato che la soppressione del T è in grado di far regredire un CaP ⁶.

Flogosi

Il Testosterone può avere un effetto antinfiammatorio

Tab. I. Potenziali vantaggi associati alla terapia sostitutiva con testosterone. *Potential advantages associated with the testosterone replacement therapy.*

Vantaggi	Commenti
– Ripristino dei parametri metabolici dello stato eugonadico	Questo obiettivo è ottenibile con tutti i preparati attualmente in commercio
– Aumento della massa, forza e funzione muscolare	Diverse evidenze di efficacia della ART
– Mantenimento della BMD e riduzione del rischio di fratture	Efficacia della ART evidenziata da diversi studi placebo controllati
– Aumento della funzione neuropsicologica (cognitiva e umore)	Insufficiente documentazione
– Miglioramento della funzione sessuale <ul style="list-style-type: none"> - Erezione - Libido - Eiaculazione 	<ul style="list-style-type: none"> - In particolare notturna. Anche in associazione con i PDE5i - Quasi sempre efficace - Insufficiente documentazione
– Miglioramento della funzione cardiovascolare	Riduce il rischio ischemico cardiaco e le complicazioni associate all'ateromatosi
– Miglioramento della qualità della vita	Miglioramenti degli indici nella maggior parte degli studi

sulla prostata. Negli ipogonadici, la supplementazione con androgeni riduce le citochine sieriche infiammatorie ⁷ e in modello animale di prostatite cronica non batterica, la castrazione o il trattamento con estrogeni peggiora l'infiammazione, mentre la somministrazione con testosterone la migliora ⁸.

Ipertrofia Prostatica Benigna

L'insorgenza della Ipertrofia Prostatica Benigna (IPB) è associata all'età. Anche fattori genetici ed ambientali sembrano coinvolti nello sviluppo dell'IPB. Il ruolo degli androgeni in questo processo non è del tutto chiaro. È noto che lo sviluppo dell'IPB richiede la presenza di androgeni e che una ri-

duzione del T (nella castrazione chimica o chirurgica, ma anche nell'ipogonadismo con deficit parziale di androgeni) porta ad una riduzione del volume della prostata. Quest'ultimo, valutato con TRUS, aumenta significativamente durante terapia con T, in particolare nei primi sei mesi di trattamento, ma non oltre i valori di normalità rispetto ai controlli eugonadici ⁹⁻¹¹ Questo aumento del volume prostatico in corso di terapia con T non ha mostrato di avere un significato clinico. Numerosi studi clinici hanno dimostrato che, in corso di terapia androgenica sostitutiva, i sintomi da IPB non peggiorano, se valutati con IPSS, con flussometria o con misurazione del volume residuo post-minzionale. La mancanza di una correlazione tra volume prostatico e severità dei sintomi urinari è riconosciuta in tutti i

Tab. II. Potenziali rischi associati alla terapia sostitutiva con testosterone. *Potential risks associated with the testosterone replacement therapy*

Rischi	Commenti
– Patologie cardiovascolari	Evidenze di effetto neutrale o benefico della ART
– Metabolismo lipidico	Nessun cambiamento con ART nella maggior parte degli studi
– Eritropoiesi	Il rischio di eritrocitosi dipende dalla dose e dalla via di somministrazione: 3-18% con la via transdermica; > 44% con la via iniettiva (richiesto monitoraggio)
– Ritenzione di liquidi	Raramente di rilievo clinico
– Ipertrofia Prostatica Benigna	Raramente di rilievo clinico
– Carcinoma della prostata	Ad oggi nessuna evidenza di aumento; richiede un monitoraggio a lungo termine
– Sleep apnea sindrome	Infrequente. Insufficiente letteratura al riguardo
– Ginecomastia	Rara, usualmente reversibile
– Epatotossicità	Limitata agli agenti orali alchilati non in commercio in Italia
– Reazioni cutanee	Alta incidenza con il cerotto (altre 66%), bassa con il gel (5%), rara con le iniezioni
– Acne o pelle grassa	Infrequente
– Atrofia testicolare o infertilità	Comune, specialmente in uomini giovani. Usualmente reversibile con la cessazione

pazienti urologici, e non solo in quelli con LOH in terapia. Pertanto in corso di ART si può verificare un aumento del volume prostatico ma non è giustificato attendersi una comparsa di sintomi urinari *ex novo* in pazienti asintomatici o un peggioramento in pazienti con sintomi lievi. Tuttavia nei pazienti con “equilibrio precario”, con sintomi severi, anche un lieve aumento del volume prostatico va attentamente monitorato ¹².

Carcinoma prostatico

Se la riduzione del T fa regredire un tumore, aumentarne i livelli può indurre o far progredire il tumore? A questa domanda attualmente non c'è una risposta certa ma ad oggi non esiste alcuna evidenza in tal senso.

INDUZIONE

Naturalmente l'esistenza di un Ca della prostata è una controindicazione assoluta per l'ART. Molti uomini però hanno lesioni microscopiche precancerose. La terapia con T potrebbe promuovere il passaggio a CaP conclamato? Questa ipotesi è, ad oggi, contraddetta da alcune importanti evidenze cliniche, basate su un approfondito monitoraggio dei pazienti in ART. Le neoplasie prostatiche intraepiteliali (PIN) sono considerate lesioni prostatiche precancerose (quindi non un CaP subclinico). Sono state valutate le modificazioni prostatiche in maschi ipogonadici con e senza PIN trattati per un anno con T. I pazienti con PIN non hanno avuto un aumento significativo del PSA o un aumento significativo di manifestazione di CaP rispetto ai pazienti senza PIN. Sulla base di tali risultati Rhoden e Morgentaler concludono che la terapia con T non è controindicata in uomini con storia di neoplasie prostatiche intraepiteliali e quindi con lesioni precancerose, poiché queste non paiono evolvere verso il CaP ¹³.

Sull'ipotesi che la terapia con T possa indurre un CaP a partire da una PIN sono stati fatti vari lavori ^{14 16} ma non è stata mai dimostrata alcuna associazione tra ART e CaP in studi prospettici ^{11 17} e possiamo concludere che nonostante decenni di ricerche non c'è alcuna convincente evidenza che il T abbia un ruolo causativo nel CaP ^{18 21}.

Il monitoraggio (PSA e DRE) consente comunque una diagnosi precoce e, quindi, cure precoci, della maggior parte dei CaP smascherati durante la terapia ¹¹.

PROGRESSIONE

È noto come un Ca clinicamente evidente progredisca con T e regredisca senza T. L'interrogativo potrebbe essere: un CaP subclinico durante terapia sostitutiva con testosterone, progredisce? Sono state analizzate le concentrazioni sieriche di testosterone, SHBG e androstenedione quali fattori predittivi del CaP in uno studio longitudinale con un follow-up di 24 anni. Circa 16.500 uomini sono stati seguiti per un massimo di 24 anni durante i quali sono stati rilevati 166 Ca prostatici. Sono stati selezionati 300 casi controllo. L'età media di insorgenza del CaP è stata 59 anni, il livello medio di T sierico, SHBG e androstenedione nei pazienti con CaP non differiva in modo significativo rispetto ai controlli. Pertanto nessun parametro ormonale era predittivo di successivo CaP ²⁰.

L'eziologia del cancro alla prostata è multifattoriale, esistono correlazioni con età, assetto genetico e fattori ambientali. Ciò è evidente poiché, ad esempio, a parità di livelli di T e di incidenza di tumori subclinici (autoptici) l'incidenza del tumore clinicamente evidente è molto diverso tra USA e Giappone ²².

Ad oggi, numerosi studi prospettici hanno dimostrato una bassa frequenza di CaP in associazione con la terapia sostitutiva con testosterone. Gli studi pubblicati, hanno fatto rilevare solo 5 casi di CaP su 461 pazienti trattati, con una prevalenza del 1,1%, pari a quella nota nella popolazione generale ^{23 28}.

Ipogonadismo: un marker per un tumore prostatico più aggressivo?

Questa è un'ipotesi che trova sempre maggiori riscontri negli studi più recenti. I pazienti con punteggio bioptico Gleason superiore o uguale a 8 avevano bassi livelli di testosterone. Il livello basale di testosterone sierico è un fattore predittivo indipendente di patologia extraprostatica nei pazienti con tumore prostatico localizzato ^{29 31}. Un'analisi retrospettiva di 117 pazienti consecutivi con CaP e un basso livello di T libero e totale, definito come minore o uguale a 1,5 e 300 ng/dl, evidenziava come i pazienti con CaP e bassi livelli di T libero avevano una malattia più estesa. Tutti gli uomini con punteggio Gleason ≥ 8 alla biopsia, avevano bassi livelli di testosterone ³². Anche secondo Marberger M et al., suddividendo i pazienti in base ai livelli di T ($< 3,0$ e $> 3,0$) e in base al punteggio Gleason ($7,8 \pm 1,2$ - $6,1 \pm 1,4$) un terzo degli uomini con CaP avevano bassi livelli di T ³³.

Quindi l'ART non sembra aumentare l'incidenza di CaP né indurre progressione di un Ca subclinico a Ca

Managing del paziente in ART**BIOPSIA**

Baseline

Range di riferimento di PSA specifici per età

– Pts. 40 < età < 49: 0,0 - 2,5 ng/ml

– Pts. 50 < età < 59: 0,0 - 3,5 ng/ml

– Pts. 60 < età < 69: 0,0 - 4,5 ng/ml

– Pts. 70 < età < 79: 0,0 - 6,5 ng/ml

Oesterling, 1995

DRE sospetta

e/o

PSA > 4 ng/ml

Follow up: 1-3-6-12 mesi, poi annuale

DRE sospetta

PSA > 4 ng/ml

↑ PSA ≥ 1 ng/ml in 12 mesi

Se PSA ↑ 0,7-0,9 ng/ml in 12 mesi

ripetere dosaggio a 3 e 6 mesi

Qualunque

ulteriore

↑ PSA

Fig. 1. Sintesi del follow up prostatico. *Summary of prostatic follow up* (da Rhoden et al., 2004¹¹; Bashin et al., 2003³⁷).

cl clinicamente evidente. È tuttavia riconosciuto il suo ruolo nella progressione di un preesistente carcinoma clinico e pertanto è importante attuare un accurato monitoraggio prima di iniziare una ART e durante l'ART. Un ruolo chiave nel monitoraggio è svolto dal PSA.

Ruolo del PSA e della biopsia

Il PSA sierico è correlato all'età, al volume prostatico ed alla presenza di un CaP. Pazienti ipogonadici non trattati hanno valori di PSA significativamente ridotti rispetto ai controlli. La terapia con Testosterone determina un aumento del PSA entro il range di normalità. In pratica riporta il PSA nei limiti della norma per fascia di età^{10 11 34}, mentre la somministrazione di testosterone in pazienti eugonadici non aumenta in modo significativo i livelli di PSA³⁴.

Uomini ipogonadici (> 60 anni) con PSA < 4 ng/ml hanno un CaP nascosto nel 29% dei casi: da questo dato è stata avanzata l'ipotesi di effettuare una biopsia a tutti i pazienti con indicazioni alla ART³⁵. Naturalmente l'ipotesi è improponibile, da un punto di vista logistico, economico ma anche scientifico. È stato quindi proposto di abbassare il valore cut-off del PSA portandolo ad esempio a 2,5 ng/ml³⁶. In realtà se consideriamo i pazienti ultrasessantenni, a maggior rischio di LOH, Autori importanti quali lo stesso Oesterling sostengono che il cut-off per lo screening prostatico possa, in generale, essere spostato addirittura a

4,5 ng/ml e a 6,5 ng/ml nell'ultra70enne. Pertanto già mantenere il cut-off a 4 ng/ml anche in queste fasce d'età pone l'urologo in una posizione prudente. Va sottolineato comunque che i Meetings di Consenso sull'ART raccomandano la DRE ed il dosaggio del PSA a 3, 6 e 12 mesi. In aggiunta a queste raccomandazioni il PSA andrebbe controllato anche dopo 1 mese dall'inizio della terapia per individuare i pazienti con CaP non diagnosticato che reagisce rapidamente all'ART. Al basale, prima di iniziare l'ART, la biopsia è raccomandata solo per una DRE sospetta o per valori di PSA maggiori di 4 ng/ml. Anche il monitoraggio durante la terapia è importante, per poter correttamente valutare l'andamento del PSA: incrementi elevati in tempi relativamente brevi, quali +1 ng/ml in un anno richiedono la biopsia, mentre incrementi compresi tra 0,7 e 0,9 ng/ml vanno ricontrollati a 3 e 6 mesi^{11 37} (Fig. 1).

Conclusioni

La terapia androgenica sostitutiva comporta in sostanza un modesto incremento di volume della ghiandola prostatica, un non significativo aumento del PSA totale, nessuna alterazione del flusso urinario. L'Urologo mantiene il suo ruolo centrale nella gestione del paziente con ipogonadismo tardivo, essendo chiamato a fare la corretta diagnosi, ad impostare la terapia più adatta al paziente ed a controllarne efficacia e sicurezza.

Bibliografia

- ¹ Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, Gooren LJ, Kaufman JM, Legros JJ, et al. *Recommendations. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, and EAU recommendations*. *Int J Androl* 2005;28:125-7.
- ² Lazarou S, Morgentaler A. *Hypogonadism in the Man with Erectile Dysfunction: What To Look for and When To Treat*. *Curr Urol Rep* 2005;6:476-81.
- ³ Isidori AM, Giannetta E, Greco EA, Gianfrilli D, Bonifacio V, Isidori A, et al. *Effects of testosterone on body composition, bone metabolism and serum lipid profile in middle-aged men: a meta-analysis*. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;63:280-93.
- ⁴ Morley JE, Haren MT, Kim MJ, Kevorkian R, Perry HM 3rd. *Testosterone, aging and quality of life*. *J Endocrinol Invest* 2005;28:76-80.
- ⁵ Jones RD, Nettleship JE, Kapoor D, Jones HT, Channer KS. *Testosterone and atherosclerosis in aging men: purported association and clinical implications*. *Am J Cardiovasc Drugs* 2005;5:141-54.
- ⁶ Huggins C, Hodges CV. *Studies on prostatic cancer. The effect of castration, estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate*. *Cancer Res* 1941;1:293-7.
- ⁷ Malkin CJ, Pugh PJ, Jones RD, Kapoor D, Channer KS, Jones TH. *The effect of testosterone replacement on endogenous inflammatory cytokines and lipid profiles in hypogonadal men*. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3313-8.
- ⁸ Wilson MJ, Woodson M, Wiehr C, Reddy A, Sinha AA. *Matrix metalloproteinases in the pathogenesis of estradiol-induced nonbacterial prostatitis in the lateral prostate lobe of the Wistar Rat*. *Exp Mol Pathol* 2004;77:7-17.
- ⁹ Rhoden EL, Morgentaler A. *Risks of testosterone - replacement therapy and recommendations for monitoring*. *N Engl J Med* 2004;350:482-92.
- ¹⁰ Stas SN, Anastasladis AG, Fisch H, Benson MC, Shabsigh R. *Urologic aspects of andropause*. *Urology*, 2003; 61: 261-266. Kaplan SA. *Andropause: endocrinology, erectile dysfunction and prostate pathophysiology*. *J Urol* 2005;173: 2058-9.
- ¹¹ Rhoden EL, Morgentaler A. *Risks of testosterone-replacement therapy and recommendations for monitoring*. *N Engl J Med* 2004;350:482-92.
- ¹² Morales A. *Monitoring androgen replacement therapy: testosterone and prostate safety*. *J Endocrinol Invest* 2005;28:122-7.
- ¹³ Rhoden EL, Morgentaler A. *Testosterone replacement therapy in hypogonadal men at high risk for prostate cancer. Results of 1 year of treatment in men with prostatic intraepithelial neoplasia*. *J Urol* 2003;170: 2348-51.
- ¹⁴ Sakr WA, Haas GP, Cassin BF, Pontes JE, Crissman JD. *The frequency of carcinoma and intraepithelial neoplasia of the prostate in young male patients*. *J Urol* 1993;150:379-85.
- ¹⁵ Curran MJ, Bihrl W 3rd. *Dramatic rise in prostate specific antigen after androgen replacement in a hypogonadal man with occult adenocarcinoma of the prostate*. *Urology* 1999;53:423-4.
- ¹⁶ Loughlin KR, Richie JP. *Prostate cancer after exogenous testosterone treatment for impotence*. *J Urol* 1997;157:1845.
- ¹⁷ Singh AB, Hsia S, Alaupovic P, Sinha-Hikim I, Woodhouse L, Buchanan TA, et al. *The effect of varying doses of T on insulin sensitivity, plasma lipids, apolipoproteins and C-reactive protein in healthy young men*. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:136-43.
- ¹⁸ Krieg M, Nass R, Tunn S. *Effect of aging on endogenous level of 5 alpha-dihydrotestosterone, testosterone, estradiol and estrore in epithelium and stroma of normal and hyperplastic human prostate*. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:375-81.
- ¹⁹ Slater S, Oliver RT. *Testosterone: its role in development of prostate cancer and potential risk from use as hormone replacement therapy*. *Drugs Aging* 2000;17:431-9.
- ²⁰ Heikkila R, Aho K, Heliovaara M, Hakama M, Marniemi J, Reunanen A, et al. *Serum testosterone and sex hormone-binding globulin concentration and the risk of prostate carcinoma: a longitudinal study*. *Cancer* 1999;86:312-5.
- ²¹ Hsing AW. *Hormones and prostate cancer: what's next ?* *Epidemiol Rev* 2001;23:42-58.
- ²² Marks LS, Kojima M, Demarco A, Haber D, Bostwick DG, Qian J, et al. *Prostate cancer in native Japanese and Japanese-american men: effects of dietary differences on prostatic tissue*. *Urology* 2004;64:765-71.
- ²³ Haijar RR, Kaiser FE, Morely JE. *Outcomes of long term testosterone replacement in older hypogonadal males: a retrospective analysis*. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:3793-6.
- ²⁴ Sih R, Morely JE, Kaiser FE, Perry HM 3rd, Patrick P, Ross C. *Testosterone replacement in older hypogonadal men: a 12-month randomized controlled trial*. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1661-7.
- ²⁵ Dobs AS, Meikle AW, Arver S, Sanders SW, Caramelli KE, Mazer NA. *Pharmacokinetics, efficiency and safety of a permeation enhanced testosterone transdermal system in comparison with bi-weekly injections of testosterone-enanthatate for the treatment of hypogonadal men*. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3469.
- ²⁶ Snyder PJ, Peachey H, Berlin JA, Hannoush P, Haddad G, Dlewati A. *Effects of testosterone replacement in hypogonadal men*. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2670.
- ²⁷ Wang C, Swedloff RS, Iranmanesh A. *For the testosterone Gel Study Group: Transdermal gel improves sexual function, mood, muscle strength and body composition parameters in hypogonadal men*. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2839-53.
- ²⁹ Kenny AM, Prestwood KM, Gruman CA, Marcello KM, Raisz LG. *Effects of transdermal testosterone on bone and muscle in older men with low bioavailable testosterone levels*. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001;56:M266-72.
- ²⁸ Hoffman MA, De Wolf WC, Morgentaler A. *Is low serum free testosterone a marker for high grade prostate cancer?* *J Urol* 2000;163:824-7.
- ³⁰ Massengill JC, Sun L, Moul JW, Wu H, McLeod DG, Amling C, et al. *Pretreatment total testosterone level predicts pathological stage in patients with localized prostate cancer treated with radical prostatectomy*. *J Urol* 2003;169:1670-5.
- ³¹ Schatzl G, Madersbacher S, Thurridl T, Waldmuller J, Kramer G, Haitel A, Marberger M. *High-grade prostate cancer is as-*

- sociated with low serum testosterone levels. Prostate* 2001;47:52-8.
- ³² Hoffman MA, DeWolf WC, Morgentaler A. *Is low serum free testosterone a marker for high grade prostate cancer?* J Urol 2000;163:824-7.
- ³³ Marberger M, Adolfsson J, Borkowski A, Fitzpatrick J, Kirk D, Prezioso D, et al. *The clinical implications of the prostate cancer prevention trial.* BJU Int 2003;92:667-71.
- ³⁴ Jin B, Turner L, Walters WA, Handelsman DJ. *The effects of chronic high dose androgen or estrogen treatment on the human prostate.* J Clin Endocrinol Metab 1996;81:4290-5.
- ³⁵ Morgentaler A, Bruning CO 3rd, DeWolf WC. *Occult prostate cancer in men with low serum testosterone levels.* JAMA 1996;276:1904-6.
- ³⁶ Oesterling JE, Jacobsen SJ, Cooner WH. *The use of age-specific reference ranges for serum prostate specific antigen in men 60 years old or older.* J Urol 1995;153:1160-3.
- ³⁷ Bashin S, Singh AB, Mac RP, Carter B, Lee MI, Cunningham GR. *Managing the risks of prostate disease during testosterone replacement therapy in older men: recommendations for a standardized monitoring plan.* J Androl 2003;24:299-311.

Le linee guida nell'ipogonadismo maschile ad esordio tardivo (*Late Onset Hypogonadism*)

The Guidelines in the Male Late Onset Hypogonadism

P. TURCHI, E.S. PESCATORI

Negli ultimi anni sono state pubblicate a più riprese decine di raccomandazioni elaborate dalle diverse società scientifiche che si interessano, a livello internazionale ma anche di ciascun singolo Paese, di ipogonadismo maschile. In letteratura compaiono sempre più frequentemente lavori scientifici che, con vario grado di evidenza, integrano e modificano le conoscenze sul tema, rendendo inevitabili aggiornamenti e riesami delle linee guida. Le raccomandazioni maggiormente consultate sono state, in questi ultimi anni, le *Standards, Guidelines and Recommendations of the International Society for the Study of the Aging Male (ISSAM)* pubblicate su *The Aging Male* nel 2002 e, in Italia, le *Raccomandazioni italiane per la diagnosi, il trattamento ed il monitoraggio degli uomini affetti da deficit parziale o completo di androgeni (raccomandazioni pratiche)*. Quelle "Raccomandazioni" erano state redatte, a nome della *Società Italiana di Andrologia*, da un Gruppo di Lavoro che ha utilizzato ogni evidenza emersa dalla letteratura degli ultimi anni. Le bozze del lavoro, elaborate dai membri del Gruppo, erano poi circolate per commenti tra i membri del Comitato Esecutivo e della Commissione Scientifica della SIA. La bozza definitiva, presentata in occasione del *XX Congresso della Società Italiana di Andrologia (Capri, 25-28 ottobre 2003)* era stata in seguito resa disponibile sul sito della SIA e i commenti raccolti erano stati incorporati nella versione finale del documento pubblicato sul *Giornale Italiano di Andrologia* nel 2004.

All'inizio di questo anno, l'ISSAM e la *International Society of Andrology (ISA)*, in collaborazione con la *European Association of Urology (EAU)*, hanno prodotto le raccomandazioni ISA ISSAM e EAU quale risultato della integrazione delle precedenti linee guida con i risultati di una ampia discussione, promossa dall'ISA su quest'argomento, che ha visto coinvolti andrologi, geriatri, endocrinologi e urologi. Queste raccomandazioni hanno il merito di aver uniformato i criteri utilizzati dalle varie società scientifiche, a cominciare dal nome: il consenso ottenuto dal termine *Late Onset Hypogonadism* è stato unanime e questo termi-

ne sostituisce quindi quelli, ormai obsoleti e inadeguati, di andropausa e di sindrome climaterica maschile, ma anche le varie sigle, *Androgen Deficiency in the Aging Male (ADAM)* e *Partial Androgen Deficiency in the Aging Male (PADAM)*, che sono state utilizzate in questi ultimi anni. Anche i criteri diagnostici e di monitoraggio sono stati uniformati, a favorire una gestione più chiara della sindrome. Le "Raccomandazioni" sono state pubblicate contemporaneamente su *International Journal of Andrology*, *Journal of Andrology*, *The Aging Male* e su *European Urology*. Allo scopo di raggiungere una più vasta platea di andrologi italiani, che magari non sempre riescono a leggere quanto propone la letteratura internazionale, riportiamo in questo Supplemento del *Giornale Italiano di Medicina Sessuale e Riproduttiva*, la traduzione delle linee guida ISA ISSAM EAU con integrazioni estratte dalle "Raccomandazioni Italiane".

DIAGNOSI, TERAPIA E MONITORAGGIO DELL'IPOGONADISMO MASCHILE AD ESORDIO TARDIVO. RACCOMANDAZIONI DI ISA, ISSAM E EAU

European Urology 2005;48:1-4

E. Nieschlag^a, R. Swerdloff^b, H.M. Behre^c, L.J. Gooren^d, J.M. Kaufman^e, J.-J. Legros^f, B. Lunenfeld^g, J.E. Morley^h, C. Schulmanⁱ, C. Wang^l, W. Weidner^k, F.C.W. Wu^l

^a Institute of Reproductive Medicine, University of Münster, Germany; ^b Division of Endocrinology, Harbor-UCLA Medical Center, and Los Angeles BioMedical Research Institute, Torrance, CA, USA; ^c Andrology Unit, Department of Urology, Martin-Luther-University, Halle, Germany; ^d Department of Endocrinology/Andrology, Free University Hospital, Amsterdam, The Netherlands; ^e Department of Endocrinology, Academisch Ziekenhuis, Gent, Belgium; ^f Department of Endocrinology, Centre Hospitalier Universitaire, Sart-Tilman, Liège, Belgium; ^g Faculty Life Science, Bar-Ilan University, Israel; ^h Division of Geriatric Medicine, St. Louis University, St. Louis, MO, USA; ⁱ Department of Urology, University Clinic of Brussels, Erasme Hospital, Belgium General Clinical Research Center, Harbor-UCLA Medical Center, and Los Angeles BioMedical Research Institute, Torrance, CA, USA; ^k Department of Urology, Justus-Liebig-University, Giessen, Germany; ^l Central Manchester Healthcare NHS Trust, Manchester, UK

Con integrazioni (riportate in corsivo nel testo) estratte dalla pubblicazione:

RACCOMANDAZIONI ITALIANE PER LA DIAGNOSI, IL TRATTAMENTO ED IL MONITORAGGIO DEGLI UOMINI AFFETTI DA DEFICIT PARZIALE O COMPLETO DI ANDROGENI (RACCOMANDAZIONI PRATICHE)

Giornale Italiano di Andrologia 2004;11:8-16

P. Turchi, L. Cormio*, A. Palmieri**, G. Piubello***, G. Todeschini****, M.A. Bertozzi****, F. Gattuccio****

Gruppo di Lavoro sugli Ipogonadismi della Società Italiana di Andrologia

Servizio di Andrologia Azienda USL 4 Prato; * UO Clinicizzata di Urologia Ospedale di Venere, Bari-Carbonara; ** Clinica Urologia Università "Federico II" di Napoli; *** Medicina D, Università di Verona; **** UO e Scuola di Specializzazione in Andrologia, Università di Pisa; ***** Istituto Materno Infantile, Università di Palermo

Introduzione

Il deficit androgenico nell'uomo che invecchia è divenuto argomento di interesse crescente e di dibattito a livello mondiale. I dati demografici dimostrano chiaramente che una percentuale crescente della popolazione si colloca in una fascia avanzata di età. È inoltre ben documentato che i valori di testosterone diminuiscono progressivamente con l'età e che una quota significativa di uomini oltre i 60 anni di età ha dei livelli sierici di testosterone al di sotto dei limiti inferiori di giovani adulti (20-30 anni). *I livelli medi di testosterone diminuiscono dopo i 50 aa approssimativamente dell'1% all'anno ma un ipogonadismo è riscontrabile solo nel 7% circa degli uomini con meno di 60 anni, mentre la percentuale sale al 20% al di sopra di questa età.*

Le domande principali che sorgono da queste osservazioni è se ipogonadici anziani possano beneficiare di supplementazione con testosterone, e quali siano i rischi associati a tale trattamento. Nell'ultimo decennio si è avuta evidenza dei benefici a livello multidistrettuale della terapia androgenica in soggetti ipogonadici, e studi recenti documentano effetti benefici a breve termine nell'anziano simili a quanto riscontrabile in individui più giovani. Sono pochi i dati relativi agli effetti del trattamento con testosterone nella popolazione anziana, e vi è la necessità di poter disporre di informazioni specifiche in merito ai rischi per prostata e sistema cardiovascolare. Domande chiave su benefici funzionali che possano ritardare la fragilità della terza età non hanno ancora risposta.

Le raccomandazioni espone di seguito sono state prodotte dall'*International Society of Andrology* (ISA) e dall'*International Society for the Study of the Aging Male* (ISSAM), quale risultato della discussione di un *panel*, con attiva partecipazione dell'uditorio, promossa dall'ISA su quest'argomento, nell'ambito del quarto Congresso ISSAM, svoltosi a Praga nel Febbraio 2004. Alle Società membre dell'ISA è stato richiesto di commentare la bozza delle linee guida. Rappresentanti dell'*European Association of Urology* (EAU) hanno partecipato alla stesura della versione finale del testo. Questo documento non ha lo scopo di fornire evidenze scientifiche per ciascuna delle raccomandazioni, in quanto è stata recentemente prodotta una sintesi di un'ampia revisione di studi specifici nel *Clinical Research Directions* su "Testosterone ed Aging", ad opera dell'Institute of Medicine (Washington 2004). Le raccomandazioni saranno sottoposte a revisione allorquando saranno disponibili dati su più ampia scala e con maggior follow-up. Allo scopo di raggiungere un'ampia platea queste raccomandazioni sono pubblicate su *International Journal of Andrology*, *Journal of Andrology*, *The Aging Male* e su *European Urology*.

RACCOMANDAZIONE 1

Definizione di ipogonadismo ad esordio tardivo (*Late Onset Hypogonadism* – ndt – (LOH)): sindrome clinica e biochimica associata ad età avanzata e caratterizzata da sintomatologia caratteristica e da un deficit di testosterone. Può determinare un deterioramento significativo della qualità di vita e può influenzare negativamente la funzione di più apparati.

RACCOMANDAZIONE 2

Il LOH è una sindrome caratterizzata principalmente da:

- sintomi facilmente riconoscibili di diminuito desiderio sessuale (libido) e diminuita qualità e frequenza della funzione erettile, in particolare relativamente alle erezioni notturne;
- variazioni dell'umore con paralleli: decremento dell'attività intellettuale, delle funzioni cognitive, dell'orientamento spaziale; fatica, umore depresso e irritabilità;
- disturbi del sonno;
- diminuzione della massa magra e parallela diminuzione di volume e forza muscolare;
- aumento del grasso viscerale;
- apparato pilifero meno rappresentato e alterazioni cutanee;
- diminuzione della densità ossea con risultanti osteopenia, osteoporosi e aumentato rischio di fratture.

RACCOMANDAZIONE 3

Nei soggetti a rischio o in cui si sospetta ipogonadismo in generale e LOH in particolare è obbligatoria una completa valutazione fisica e biochimica; in particolare vanno eseguite le seguenti indagini biochimiche:

- determinazione di testosterone totale e di *sex hormone binding globulin* (SHBG), effettuata tra le 7.00 e le 11.00 del mattino. I parametri ampiamente accettati per definire la presenza di ipogonadismo sono la testosterone totale e la determinazione del testosterone libero, o calcolato sulla base di testosterone totale e SHBG, oppure ottenuto mediante un metodo dialitico affidabile. *La soluzione migliore, e migliore alternativa al dosaggio del T libero, al momento è ritenuta il calcolo del T biologicamente attivo, rappresentato dalla somma del T libero più quello legato all'albumina. La formula matematica proposta da Vermeulen che utilizza i livelli RIA del T totale e dell'SHBG e la concentrazione dell'albumina sierica, è disponibile sul sito web dell'ISSAM (www.issam.ch);*
- non esistono limiti inferiori di normalità accettati universalmente, e non è chiaro se valori soglia diversi in diverse aree geografiche dipendano da differenze etniche o dalla diversa sensibilità dei sanitari. Vi è comunque un accordo generale che una testosterone totale superiore a 12 nmol/L (346 ng/dL) o una testosterone libera maggiore di 250 pmol/L (72 pg/mL) non richiedano supplementazione androgenica. Similmente, in base a dati ottenuti su uomini più giovani, vi è consenso che una testosterone totale inferiore a 8 nmol/L (231 ng/dL) o una testosterone libera inferiore a 180 pmol/L (52 pg/mL) ponga indicazione a terapia sostitutiva. Poiché i sintomi di deficienza di testosterone diventano manifesti tra 12 e 8 nm/L, si può ritenere di trattare quei soggetti in cui si siano escluse cause alternative per i loro disturbi. (Poiché esistono differenze sia di reagenti sia di intervalli di normalità tra diversi laboratori, si può rendere necessario modulare i valori soglia forniti per testosterone totale e libera, alla luce dei valori di riferimento del laboratorio specifico);
- il dosaggio del testosterone salivare si è dimostrato un'alternativa attendibile alla testosterone libera, ma non può essere attualmente raccomandato poiché la metodologia di analisi non è stata standardizzata e nella maggior parte di ospedali e laboratori di riferimento non esistono valori normativi per l'uomo adulto;
- se la testosterone è bassa o ai limiti inferiori

della norma per l'uomo adulto si raccomanda di eseguire una seconda determinazione, unitamente alla valutazione dei valori sierici di ormone luteinizzante (LH) e prolattina. *Se l'ipogonadismo è ipogonadotropo (di origine secondaria, ipotalamico-ipofisaria) prima di intraprendere ART è necessario completare l'indagine endocrina.*

RACCOMANDAZIONE 4

- È accettato che parallelamente all'invecchiamento vi sono variazioni significative in altri distretti endocrini, ma il loro significato non è pienamente elucidato. In generale nella valutazione dell'ipogonadismo ad esordio tardivo, non complicato, non sono indicate le determinazioni sieriche di ormoni tiroidei, cortisolo, DHEA, DHEA-S, melatonina, GH e IGF-I. Qualora si sospetti una endocrinopatia è indicata la valutazione di questi ed altri ormoni.
- Diabete mellito di tipo 2 è presente frequentemente nell'uomo che invecchia. Non è attualmente chiaro che effetto abbia il testosterone su controllo glicemico e resistenza all'insulina; è pertanto indicata la valutazione ed il trattamento del diabete prima o simultaneamente alla terapia con testosterone, fino a che non vi sia evidenza certa di effetti positivi del testosterone stesso sul controllo glicemico.
- Nell'uomo che invecchia che ha come disturbo principale la disfunzione erettile è indicata la valutazione di profilo lipidico e stato cardiovascolare.

RACCOMANDAZIONE 5

Si intende per trattamento di un LOH (ndt), la somministrazione di una terapia sostitutiva con T (HRT o, più correttamente, androgen replacement therapy o ART). Lo scopo del trattamento è quello di correggere i sintomi e i segni clinici attribuibili al deficit di androgeni: ripristinare normali livelli di desiderio sessuale e capacità erettile, migliorare il senso di benessere, prevenire l'osteoporosi, ripristinare la forza muscolare e la resistenza alla fatica e incrementare l'acuità mentale.

Prima di procedere a terapia con testosterone è necessaria una chiara indicazione basata su quadro clinico ed evidenza laboratoristica di ipotestosteronemia.

RACCOMANDAZIONE 6

- La somministrazione di testosterone è assolutamente controindicata negli uomini in cui si sospetti carcinoma prostatico o mammario.
- non dovrebbero ricevere trattamento con testoste-

rone gli uomini con policitemia significativa, apnea notturna non trattata, grave insufficienza cardiaca, gravi sintomi ostruttivi minzionali evidenziati da punteggio elevato all'*International Prostatic Symptom Score* (IPSS), o evidenza clinica di ostruzione cervicouretrale (aumentato residuo post-minzionale, diminuito picco di flusso urinario, studio pressione/flusso patologico) sostenuta da un aumento volumetrico prostatico, ancorché clinicamente benigno. L'ostruzione moderata costituisce una controindicazione relativa. Qualora l'ostruzione sia efficacemente trattata la controindicazione viene meno.

- In mancanza di precise controindicazioni, l'età di per se non costituisce una controindicazione all'inizio di terapia con testosterone.

RACCOMANDAZIONE 7

- La terapia sostitutiva dovrebbe essere costituita da preparazioni di testosterone naturale. Le preparazioni di testosterone attualmente disponibili a somministrazione intramuscolare, subdermica, transdermica, orale e buccale sono sicure ed efficaci. Il medico curante dovrebbe possedere una adeguata conoscenza e comprensione di farmacocinetiche e di vantaggi/limiti di ogni preparazione. La scelta della preparazione dovrebbe essere il risultato di una decisione condivisa tra paziente e medico.
- Poiché durante la terapia androgenica potrebbe insorgere una controindicazione (in particolare: carcinoma prostatico) che richiede una rapida sospensione del testosterone, nei pazienti con LOH le preparazioni a breve emivita (transdermica, orale, buccale) andrebbero preferite a quelle a lunga emivita (intramuscolare, subdermica) e depot.
- Non sono attualmente disponibili dati conclusivi che consentano di definire il livello ottimale di testosterone per efficacia e sicurezza. Allo stato attuale si ritiene appropriata una testosteronemia ai valori medi e inferiori di normalità per il giovane adulto, che dovrebbe pertanto costituire l'obiettivo terapeutico. Valori sovralfisiologici vanno evitati. Non esiste documentazione a favore o contraria al mantenimento del ritmo fisiologico circadiano dei livelli di testosterone, nonostante ciò possa apparire desiderabile.

RACCOMANDAZIONE 8

- Preparazioni di androgeno alchilato, quali 17 α -metil testosterone, sono obsolete per la loro potenziale epatotossicità, e non dovrebbero pertanto essere più prescritte.

- Non vi è sufficiente evidenza scientifica per sostenere il trattamento con DHT nell'uomo che invecchia, e non vi è parimenti evidenza per raccomandare la terapia con altre preparazioni a base di androgeni, quali DHEA, DHEA-S, androstenediolo o androstenedione.
- L'hCG stimola la produzione di testosterone da parte delle cellule del Leydig, sebbene ad un ritmo inferiore nell'anziano rispetto al giovane. Poiché vi sono informazioni insufficienti su azione ed effetti collaterali della terapia con hCG negli anziani, nel LOH questo approccio terapeutico non è raccomandato.

RACCOMANDAZIONE 9

Nei soggetti in terapia sostitutiva va ricercato un miglioramento dei segni e sintomi della deficienza androgenica; se ciò non si riscontra il trattamento va sospeso. In questi casi è quindi necessario indagare altre possibili cause del quadro clinico.

RACCOMANDAZIONE 10

Negli uomini al di sopra dei 45 anni è imprescindibile la DRE (valutazione prostatica mediante esplorazione rettale) e la determinazione del valore sierico del PSA (antigene prostatico specifico) quali accertamenti: basali preliminari all'inizio di terapia con testosterone, da eseguire ogni tre mesi per il primo anno, da eseguire quindi annualmente. La biopsia prostatica ecoguidata si rende necessaria solo in presenza di DRE o PSA alterati.

RACCOMANDAZIONE 11

Il trattamento con testosterone nel LOH produce normalmente miglioramenti dell'umore e del senso di benessere. Nell'evenienza di atteggiamenti comportamentali negativi in corso di trattamento si rende necessaria una modificazione della posologia o la sospensione della terapia.

RACCOMANDAZIONE 12

In corso di terapia con testosterone si può occasionalmente sviluppare policitemia. È pertanto indicata una valutazione ematologica periodica: pre-trattamento, ogni 3 mesi per il primo anno, indi annualmente. Si possono rendere necessarie modifiche posologiche.

RACCOMANDAZIONE 13

In corso di terapia con testosterone la densità ossea aumenta e l'evenienza di fratture può ridursi. Pertanto una valutazione biennale della densità ossea può essere suggeribile (se disponibile e se costituisce un costo sostenibile).

RACCOMANDAZIONE 14

Alcuni uomini con deficit erettile e bassa testosteronemia possono non rispondere adeguatamente al solo trattamento con testosterone. In questi casi può essere indicata l'aggiunta di inibitori della 5 fosfodiesterasi. Analogamente alcuni soggetti con deficit erettile in trattamento con inibitori della 5 fosfodiesterasi possono avere una bassa testosteronemia e necessitare pertanto di terapia androgenica.

RACCOMANDAZIONE 15

Uomini trattati con successo per neoplasia prostatica e affetti da ipogonadismo sintomatico documentato sono candidati a trattamento con testosterone, dopo un prudente intervallo e se non esiste evidenza di malattia residua. I relativi rischi e benefici devono essere chiaramente compresi dal paziente ed il follow-up deve essere particolarmente vigile. Non esiste evidenza sostanziale a favore o contro questa raccomandazione. I sanitari devono adottare un buon giudizio clinico, e possedere una adeguata conoscenza dei vantaggi e limiti della terapia con testosterone in questa situazione.

Note sulle formulazioni a base di testosterone disponibili in Italia

Esistono numerosi prodotti a base di androgeni in varie formulazioni, quindi la maggior parte dei pazienti potrà trovare il prodotto più appropriato alla sua condizione clinica (Tab. I).

Ad oggi non esistono studi clinici randomizzati che abbiano provato che una preparazione abbia maggiori vantaggi in termini di efficienza sostitutiva, migliori risultati negli obiettivi clinici (anemia, fratture, disturbi sessuali) o in morbilità e mortalità nel lungo termine. Quindi la scelta della preparazione da usare dipende da aspetti pratici, come flessibilità, comportamento farmacocinetico, preferenza del paziente, costi.

ANDROGENI PER VIA ORALE**Mesterolone**

È un derivato del diidrotestosterone, protetto dal metabolismo epatico dal gruppo metile. Una singola assunzione di 30 mg produce un livello sierico di mesterolone che è approssimativamente equivalente alla concentrazione fisiologica di testosterone. Il *maximum blood level* (Tmax) si ottiene circa 3 ore dopo l'assunzione e l'emivita è approssimativamente di 7 ore. La dose necessaria è di circa 150 mg al giorno, suddivisa in 3-4 dosi.

Aspetti positivi: non ha tossicità epatica e ha un'azione di soppressione dell'attività di secrezione gonadotropinica ipofisaria limitata.

Aspetti negativi: non è aromatizzabile e non può essere convertito in estradiolo. Pertanto non copre l'intero spettro di azione del testosterone, venendo a mancare l'azione estrogenica e non è utilizzabile per una completa terapia sostitutiva nell'ipogonadismo maschile. Inoltre ha un'efficacia limitata rispetto ai sintomi causati indirettamente dal deficit di testoste-

Tab. I. Prodotti a base di testosterone disponibili in commercio in Italia. *Commercially available testosterone products in Italy.*

Nome commerciale	Preparazione	Via di somministrazione	Vita media	Dose
Andriol	T undecanoato	Orale	3-4 ore	cps 40 mg 3-4/die
Testo enant Sustanon Testoviron depot	T enantato	Intramuscolare	12 giorni	f 250 mg 1 ogni 14-21 gg
Testovis	T propionato	Intramuscolare	24 ore	f 100 mg 1-2 gg
Androgel Testogel	T gel	Transdermica	24 ore	50 mg gel 50 mg/die
Androderm	T cerotto	Transdermica	24 ore	12,2 mg cerotti 2,5 mg x 2/die
Proviron	Mesterolone	Orale	6-7 ore	cps 50 mg 2-3/die

rone, come l'affaticamento, la perdita di vitalità e il deficit erettile.

Testosterone undecanoato

Quando è somministrato oralmente il testosterone è quasi completamente inattivato dal primo passaggio epatico ma il T undecanoato non è trasportato attraverso il circolo portale al fegato ma raggiunge il sangue in chilomicroni attraverso il dotto toracico e il sistema linfatico intestinale. Il prodotto è commercialmente disponibile in capsule da 40 mg. L'assorbimento intestinale è migliorato assumendo il prodotto con un pasto ricco di grassi. La T_{max} è di 5 ore. Dopo poche ore il livello di T precipita e questo richiede almeno tre somministrazioni quotidiane per un totale di 160-240 mg al giorno.

Aspetti positivi: flessibilità della dose, possibilità di auto somministrazione e di sospensione immediate se necessario. Evita gli effetti del primo passaggio epatico e ottiene un aumento a breve termine dei livelli di T. Buona capacità di mantenere i livelli di T entro un range fisiologico. Da preferire per i pazienti che non tollerano la somministrazione transdermica o intramuscolare.

Aspetti negativi: bassa disponibilità e grande variabilità nell'assorbimento. Meno adatta della terapia parenterale per una terapia sostitutiva a lungo termine. Costi elevati.

ANDROGENI PER VIA PARENTERALE

Il T non modificato ha una vita media di circa 10 minuti e dovrebbe pertanto essere iniettato frequentemente. L'esterificazione della molecola del T in posizione 17, con acido propionico, enantico o cipionico, prolunga l'attività del T in proporzione alla lunghezza della catena molecolare, quando iniettato per via intramuscolare.

Testosterone propionato

Il T raggiunge il suo Massimo livello in range sovralfisiologico (T_{max}) circa 14 ore dopo l'iniezione. I livelli scendono poi al di sotto del range fisiologico 48-58 ore dopo l'iniezione. L'iniezione deve pertanto essere ripetuta circa ogni 2 giorni.

Aspetti positivi: basso costo.

Aspetti negativi: non adatta alla terapia sostitutiva dell'ipogonadismo maschile per la sua cinetica breve che determina ampie fluttuazioni nelle concentrazioni sieriche di T.

Testosterone enantato e cipionato

Gli esteri idrofobici del T a catena lunga in formula-

zione depot in olio per somministrazione intramuscolare sono la forma farmaceutica maggiormente usata, alla dose di 200-250 mg/ogni 2-3 settimane. I livelli massimi sovralfisiologici (T_{max}) sono raggiunti circa 10 ore dopo la singola iniezione e scendono sotto il range normale circa 12 giorni dopo l'iniezione. La dose di 250 mg di T enantato deve essere iniettata ogni 14-21 giorni per garantire un'efficacia della terapia sostitutiva.

Aspetti positivi: basso costo, via intramuscolare e somministrazione dilazionata nel tempo. Sicura e in uso da oltre 40 anni.

Aspetti negativi: farmacocinetica scarsa, ampie fluttuazioni e spiacevoli oscillazioni di performance. I livelli di T sono infatti sovralfisiologici nei primi 2-3 giorni dopo la somministrazione e sono seguiti un declino sotto i livelli fisiologici 10-12 giorni dopo la somministrazione. Queste fluttuazioni sono accompagnate da cambiamenti di umore, energia e desiderio sessuale. I livelli sovralfisiologici possono invece aumentare la frequenza degli effetti collaterali.

Ciò nonostante il T enantato è ancora la preparazione standard per la terapia sostitutiva nell'uomo ipogonadico.

ANDROGENI PER VIA TRANSDERMICA

Testosterone gel

Il T somministrato per via transdermica è una valida alternativa alla somministrazione per via intramuscolare. È un preparato alcolico contenente l'1% di testosterone. Applicato una volta al giorno sull'addome, spalle e braccia, il Testosterone gel ha un profilo farmacocinetico eccellente ed è ben tollerato. Circa il 10% di una dose di 5g di gel (50 mg testosterone) è assorbita e raggiunge il circolo sistemico. Dato che l'assorbimento è cutaneo, vengono evitati gli effetti del primo passaggio epatico e quindi una dose di 5-10 g di gel al giorno riproduce la produzione gonadica quotidiana. Trenta minuti dopo l'applicazione i livelli di T iniziano ad aumentare e dopo 2-4 ore raggiungono il range normale. La pelle agisce da serbatoio e rilascia testosterone continuamente nel circolo sistemico per 24 ore. Dopo 2-3 applicazioni il sistema è saturato e si raggiunge un equilibrio tra assorbimento e eliminazione. Se il gel è applicato quotidianamente il T rimane in equilibrio tra assorbimento e eliminazione. In un recente studio a 42 mesi di terapia continuativa, la funzione sessuale e il tono dell'umore miglioravano rapidamente e si stabilizzavano durante tutto il periodo della terapia. La massa magra aumentava mentre quella grassa si ridu-

ceva senza che questi cambiamenti si accompagnassero ad un incremento della forma muscolare. L'aumento della deposizione di sali di calcio nelle ossa era seguita da un graduale e progressivo aumento della densità ossea. A parte un aumento dell'ematocrito e dell'emoglobina, comunque compresi nei range di normalità, non c'erano cambiamenti significativi nella biochimica ematica. Lo studio concludeva che l'applicazione del testosterone gel determina effetti benefici simili alla via iniettiva o ad altre preparazioni transdermiche.

Aspetti positivi: una singola applicazione quotidiana ripristina livelli fisiologici di testosterone che rimangono stabili per 24 ore, la cessazione del trattamento determina un rapido calo dei livelli di T, che potrebbe essere importante qualora vi fosse la necessità di interrompere il trattamento. Il gel ha la migliore farmacocinetica di tutte le formulazioni disponibili.

Aspetti negativi: costi elevati, necessità di applicazione quotidiana.

Testosterone in cerotto

La terapia transdermica con T rilasciato da un cerotto contenente 12,2 mg di testosterone ha capacità di assicurare un fisiologico apporto di T nelle 24 ore. Inoltre questa modalità di somministrazione minimizza l'eccessiva eritropoiesi e la soppressione gonadotropinica, se confrontata con la terapia iniettiva. Il prodotto è disponibile in cerotti che rilasciano 2,5 mg equivalenti di testosterone. Necessita di applicazione di almeno 2 cerotti ogni 24 ore.

Aspetti positivi: buona farmacocinetica, normalizzazione dei livelli di DHT, buoni risultati in termini di efficacia clinica.

Aspetti negativi: L'impiego del prodotto è limitato, nella formulazione disponibile in Italia, dalle frequenti reazioni cutanee irritative, dalla bassa accettazione da parte del paziente e dai costi elevati.

Traduzione e integrazioni a cura dei Direttori Scientifici