Pochi vantaggi clinici dalla supplementazione con testosterone in uomini anziani

Data 28 agosto 2008
Categoria andrologia

La supplementazione con bassi dosaggi di testosterone in uomini anziani sani con bassi livelli di ormone circolante non determina un netto effetto benefico sugli indicatori di salute e di performance.

L'invecchiamento negli uomini è associato ad una graduale ma progressiva, diminuzione dei livelli sierici di testosterone, correlata a sua volta all'insorgenza di molti sintomi e segni di invecchiamento quali diminuzione della massa e della forza muscolare, declino cognitivo, diminuzione della densità minerale ossea e aumento del grasso addominale.
Nonostante il rapido incremento della popolazione di età =60 anni, poche ricerche sono state effettuate su come prevenire le disabilità correlate all'invecchiamento e, solo negli ultimi anni, si è posta l'attenzione sul potenziale effetto anti-età degli ormoni sessuali, testosterone compreso.

Questo studio randomizzato, controllato versus placebo e in doppio cieco, della durata di 6 mesi si propone di verificare gli effetti di una supplementazione con testosterone sulla mobilità funzionale e abilità fisiche, sulle capacità cognitive, la densità minerale ossea, la composizione corporea, la qualità della vita, l'assetto lipidico e su parametri di sicurezza in uomini anziani olandesi con livelli di testosterone ai limiti inferiori del range di normalità.

I soggetti inclusi nello studio avevano un'età compresa tra i 60 e 80 anni e livelli di testosterone <13,7 nM. I criteri di esclusione comprendevano ipertrofia prostatica, infarto del miocardio, livelli di testosterone >13,7 nM, anormalità nei parametri ematologici, gravi patologie renali o epatiche, epilessia o uso di antiepilettici, emicrania, diabete mellito, uso di corticosteroidi e testosterone, iperplasia prostatica.

Lo studio è stato condotto su 237 soggetti randomizzati alla somministrazione 2 volte/die (a colazione e a cena) di 40 mg/cps di testosterone undecanoato (equivalenti ad una dose giornaliera totale di 160 mg/die) o a placebo.
L'aderenza alla terapia è stata monitorata attraverso la conta delle capsule residue ad ogni visita. Le visite sono state effettuate al tempo zero (analisi basale), dopo 3 mesi di terapia e al termine dello studio (6 mesi di terapia).

La mobilità e abilità fisiche sono state valutate attraverso diversi test come la misura della forza della stretta isometrica, della forza massima volontaria del ginocchio, il "get up and go test".
Le capacità cognitive sono state valutate al mattino attraverso test psicoattitudinali (Rey Auditory-Verbal Learning Test per valutare la memoria verbale; il Digit symbol substitution test per misurare la velocità cognitiva, il Trail-making test per l'attenzione e la flessibilità mentale, Bentos Judgment of Line Orientation test per la percezione spaziale e il 3 dimensional Shepard Mental Rotation Test per le performance visuospaziali).
La densità minerale ossea è stata misurata a livello vertebrale (L1-L4 singolarmente e insieme) e a livello femorale mediante tecniche di misurazione dell'assorbimento di raggi X da parte dell'osso (Dual Energy X-ray Absorptiometry).
Altri parametri misurati sono stati: peso, indice di massa corporea, composizione corporea totale, massa grassa e magra, livelli sierici di testosterone e delle globulina leganti l'ormone, livelli di glucosio a digiuno, assetto lipidico (colesterolo totale, colesterolo HDL e trigliceridi), sensibilità e resistenza all'insulina, sindrome metabolica, pressione sistolica e diastolica e valutazione della qualità della vita (Short form 36 Health Survey).

La sicurezza della terapia sostitutiva è stata valutata mediante la misurazione dei livelli sierici di PSA (antigene prostatico specifico), della funzionalità epatica, renale e di parametri ematologici nonché la comparsa di eventuali reazioni avverse di grado moderato o gravi.

Un totale di 207 soggetti hanno completato lo studio rispetto ai 237 reclutati, nel periodo Gennaio 2004-Ottobre 2004.
L'aderenza alla terapia è risultata molto buona in entrambi i gruppi: >90% dei soggetti ha assunto almeno l'80% delle capsule.
Nel braccio randomizzato al trattamento attivo, al sesto mese, il livello di testosterone totale è risultato invariato rispetto al basale rispetto ad un leggero incremento nel gruppo placebo, mentre i livelli di globulina legante l'ormone è risultato diminuito nei trattati rispetto al placebo.

In entrambi i gruppi non sono stati rilevati significativi cambiamenti per quanto riguarda la misura della forza della stretta isometrica e della forza massima volontaria del ginocchio, così come il "get up and go test" non è risultato essere influenzato dalla terapia sostitutiva.
Entrambi i gruppi hanno mostrato un miglioramento delle capacità cognitive, ma la differenza tra i bracci è risultata modesta.
Non sono state osservate variazioni nella densità ossea in nessuno dei due gruppi; la massa grassa totale è diminuita significativamente nei soggetti che avevano ricevuto testosterone rispetto al placebo. Al termine dello studio sia il colesterolo totale che HDL è diminuito significativamente nel gruppo testosterone, al contrario dei trigliceridi e LDL che non hanno subito variazioni rispetto ai valori basali.
Le concentrazioni di glucosio e insulina sono, invece, risultate aumentate nel gruppo placebo, mentre è stata riportata una diminuzione della sensibilità all'insulina e un aumento dell'insulino resistenza nel medesimo gruppo.
Nei trattati con testosterone l'incidenza di sindrome metabolica era maggiore a causa della diminuzione dei livelli di

colesterolo-HDL.
Per quanto riguarda la qualità della vita, l'analisi dei risultati del test Short form 36 Health Survey non ha mostrato differenze tra i due gruppi.

Non sono stati riportati cambiamenti significativi nella funzionalità prostatica (livelli di PSA invariati; solo 8 soggetti in totale hanno riportato livelli di PSA aumentati); a livello epatico è stato riscontrato un aumento dei livelli di creatina nel gruppo testosterone (p=0,05).

In totale nel 54,3% dei soggetti è stata riportata =1 reazione avversa, le più frequenti erano gastointestinali, cardiovascolari e urologiche, ma senza nessuna differenza di incidenza tra i due gruppi. Sono state riportate un totale di 15 reazioni avverse serie, 5 nel gruppo randomizzato a testosterone e 10 con placebo (10 ospedalizzazioni ritenute non correlate alla terapia in studio e 2 carcinomi prostatici nel gruppo placebo).

Alla luce di tali risultati, gli autori stessi fanno alcune considerazioni:

1. i livelli di testosterone nei soggetti reclutati erano bassi (il 71% dei partecipanti aveva livelli inferiori a 12 nM); gli uomini sono stati scelti sulla base del loro stato androgenico e non del loro stato di salute o di sintomi che potessero indicare livelli ridotti di testosterone (la maggior parte dei partecipanti erano sani e non avevano problemi di salute preesistenti);
2. 6 mesi sono un periodo relativamente breve per valutare gli effetti della somministrazione della supplementazione anche se, in funzione degli end point scelti, gli effetti dovrebbero essere stati raggiunti in tale periodo, eccetto che per la densità ossea per la quale potrebbero essere necessari trattamenti a più lungo termine;
3. la dose scelta di testosterone (160 mg/die per os) è stata utilizzata anche in altri studi e nella pratica clinica; il mancato aumento dei livelli sierici dell'ormone sono attribuibili alla sua farmacocinetica. Infatti a causa del profilo farmacocinetico della somministrazione orale, i livelli misurati in seguito ad un singolo prelievo di sangue sono strettamente dipendenti dal campionamento relativo al tempo della ingestione delle capsule (vari studi sul profilo farmacologico del testosterone undecanoato hanno riportato aumentati livelli durante le 24 ore così che i livelli di ormone circolante variano e determinano significative alterazioni fisiologiche); in questo studio non è stato possibile misurare i livelli post-dose, che sarebbero stati più elevati. L'aumento dei livelli nel gruppo placebo può quindi essere dovuto al fatto di aver misurato l'ormone solo una volta e ciò ha determinato una forte regressione dalla media.

Lo studio risulta essere uno dei più ampi sugli effetti della supplementazione con testosterone, misurati da un grande numero di end point.
I risultati hanno evidenziato delle variazioni nella composizione corporea accompagnate a differenti effetti sui fattori di rischio metabolici ma non sulla mobilità, densità minerale ossea, capacità cognitive.
I risultati, quindi, non supportano le evidenze che il testosterone, a bassi dosaggi determini un netto effetto benefico su parecchi indicatori di salute e di performance funzionali e cognitive in uomini sani con bassi livelli di ormone circolante.

Fonte:
Emmelot-Vonk MH et al. Effect of testosterone supplementation on functional mobility, cognition, and other parameters in older men. JAMA 2008; 299: 39-50.

Dottoressa Ilaria Campesi

Contributo gentilmente concesso dal Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia - [url]http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php/[/url]