

Do androgens play any role in the physical frailty of ageing men?

Int J Andrology 2011; 34:195-211; DOI:10.1111/j.1365-2605.2010.01093.x

M. D. L. O'CONNELL (1), A. TAJAR (2), S. A. ROBERTS (3) AND F. C. W. WU (1)

(1) Andrology Research Unit, Developmental & Regenerative Biomedicine Research Group, (2) Arthritis Research UK Epidemiology Unit, and (3) Health Sciences Methodology, Manchester Academic Health Sciences Centre, University of Manchester, Manchester Royal Infirmary, Manchester, UK

Correspondence to: Frederick C. W. Wu, Andrology Research Unit, Department of Medicine and Endocrinology, University of Manchester, Manchester Royal Infirmary, Grafton Street, Manchester M13 9WL, UK. E-mail: frederick.wu@manchester.ac.uk

The term frailty describes an age-related state of vulnerable health. The aetiology of this condition is not well understood. A number of mechanisms may contribute to frailty. Amongst these is the possible influence of age-related perturbations of sex hormones, particularly, the fall in testosterone in ageing men. This declining androgenic function has been thought to contribute to the loss of muscle mass (sarcopaenia) and strength that occurs with ageing and thereby underpin the development of frailty. Testosterone replacement has therefore been suggested as a possible intervention to treat frailty. This review summarizes evidence from observational and interventional studies on the effects of testosterone on frailty and its key components including body composition, muscle strength and physical function. Evidence from these studies is considered against study design, methodological issues and in the context of the current understanding of frailty. The role of androgens in the development of frailty and their utility in treating this condition are evaluated. Future research directions for the use of androgens in the treatment of frailty are suggested. The potential interaction between testosterone and other frailty mechanisms and the possibility that secondary components of the sex hormone system may be appropriate frailty biomarkers are also discussed.

Gli androgeni giocano un ruolo nella fragilità fisica degli uomini maturi o anziani?

Il termine fragilità descrive uno stato di vulnerabilità della salute correlato all'età. L'etiologia di questa condizione non è ben compresa. Una certa quantità di meccanismi può contribuire alla fragilità. Il principale di questi è la possibile influenza delle perturbazioni degli ormoni sessuali correlate all'età, in particolare la caduta del testosterone negli uomini maturi o anziani. Si ritiene che il declino della funzione androgenica contribuisca alla perdita della massa (sarcopenia) e della forza muscolare che interviene con l'età e pertanto supporta lo sviluppo della fragilità. Si è talvolta suggerita la ricostituzione del testosterone come possibile intervento per trattare la fragilità. Questa revisione raccoglie le prove degli effetti del testosterone sulla fragilità dagli studi di osservazione e di trattamento e le loro componenti chiave che comprendono la composizione corporea, la forza muscolare e la funzione fisica. Le prove di questi studi sono state analizzate rispetto al progetto dello studio, ai fattori metodologici e al contesto della attuale comprensione della fragilità. È stato valutato il ruolo degli androgeni nello sviluppo della fragilità e del loro impiego nel trattamento di questa condizione. Sono state suggerite le future direzioni di ricerca per l'uso degli androgeni nel trattamento della fragilità. Sono anche state discusse la potenziale interazione tra il testosterone e gli altri meccanismi della fragilità e la possibilità che le componenti secondarie del sistema sessuale ormonale possano essere gli appropriati biomarcatori della fragilità.

Il commento - L'uomo con il passare degli anni si indebolisce e diventa più vulnerabile... un concetto che è alla attenzione dei ricercatori da circa una decina di anni e che se da un lato mette in forte crisi la invulnerabilità e la perenne supposta prestanza maschile, dall'altro finalmente consente di affrontare seriamente la questione e se possibile consentirà di dare ad essa delle soluzioni reali e utili. Gli autori marciano subito cosa si intenda ormai per fragilità maschile. Uno stato in cui sono presenti in varia combinazione e quantità cinque condizioni: la lentezza reattiva, la debolezza (soprattutto muscolare), la sarcopenia (perdita di massa muscolare), l'esaurimento e la bassa attività. Si ha la pre-fragilità quando siano presenti almeno uno o due di tali condizioni e la fragilità quando ne siano presenti almeno tre. Numerosi sono i fattori in gioco nello sviluppare queste condizioni, dalle disfunzioni cardiovascolari allo squilibrio nutrizionale o endocrino o metabolico, allo stress comportamentale o bio-ossidativo, alla carenza di attività fisica... ed altro. Bene marciano gli autori il fatto che il coinvolgimento nella produzione della fragilità dei diversi fattori è spesso complesso e di difficile definizione e che richiede molta attenzione per poter rilevare i segnali che l'organismo produce e che siano rilevabili nelle azioni diagnostiche. Troppo spesso si è imputato un grande ruolo alla riduzione della presenza del testosterone o delle sue frazioni, ma tutti gli studi analizzati non riportano una relazione certa o comunque una relazione significativa, per quanto sia vero che tutti gli studi sinora svolti siano carenti di un disegno ben organizzato e ben strutturato per la definizione dei parametri per la loro rilevazione... tale fatto pone la sollecitazione ai ricercatori di una comune e ben definita metodologia di analisi per rendere utili e omogenee le osservazioni e gli esiti delle possibili terapie proposte. In ogni caso allo stato attuale nessuno studio è in grado di far affermare che la terapia di ricostituzione dei

livelli del testosterone, sia essa con dosi fisiologiche che con dosi forzate, sia efficace e che non favorisca lo sviluppo delle patologie androgeno-dipendenti quali frequentemente anche se non sempre il cancro prostatico, anche se diversi lavori recenti stanno dimostrando che è peggiore l'effetto della privazione androgenica rispetto all'equilibrato mantenimento dei livelli. Altrettanto vale per la correzione degli altri fattori in gioco, ma certamente possiamo affermare che l'uomo maturo o anziano potrà mantenere un adeguato stato di salute con una adeguata corrispondente efficienza fisica e sessuale solo se nel corso della sua vita, in particolare nelle fasi dalla maturità in poi, manterrà un buon equilibrio dei fattori fondamentali quali sono l'equilibrio nutrizionale e metabolico, l'attività fisica costante, il controllo e il riequilibrio dello stress comportamentale ed emozionale (che non significa privarsi delle avventure e delle emozioni anche forti, ma significa saperle gestire), la non assunzione dei vari prodotti tossici (fumo e alcool in primo luogo), l'uso attento dei farmaci solo quando questi servano realmente. In altre parole non si può ragionevolmente pensare di ottenere recuperi, magari rapidi e stabili, a colpi di farmaci dopo aver distrutto o minato le capacità riequilibrative e riparative del proprio organismo per lungo tempo... spesso per una vita avendo iniziato a farlo sin dall'adolescenza.