



**“Lello Volpe
Il Sognatore”**

Endo AME Quiz



Perché agli anziani crescono più peli rispetto ai giovani in alcune zone del corpo(Orecchie, Naso e Sopracciglia)?

AME Video Quiz:



Perché Ed(sul più bello) ha bisogno di andare in bagno?

- 1) Perché si è accorto che la sua erezione è scarsa come il tono muscolare dei suoi glutei;
- 2) Perché ha la prostata ingrossata e soffre di LUTS con sintomi irritativi e deve andare a urinare;
- 3) Perché si è accorto che la dentiera gli penzolava (da un po' di tempo non aderisce più bene perché la mandibola si è ristretta a causa di parodontite e osteoporosi);
- 4) Perché Ed ha il Testosterone basso e manifesta tutte le problematiche precedenti.

Il Testosterone: Ammirazione e Paura “Il Diavolo e l’Acqua Santa”



La Prostata: “Ti visito e.....ti Sodomizzo!”



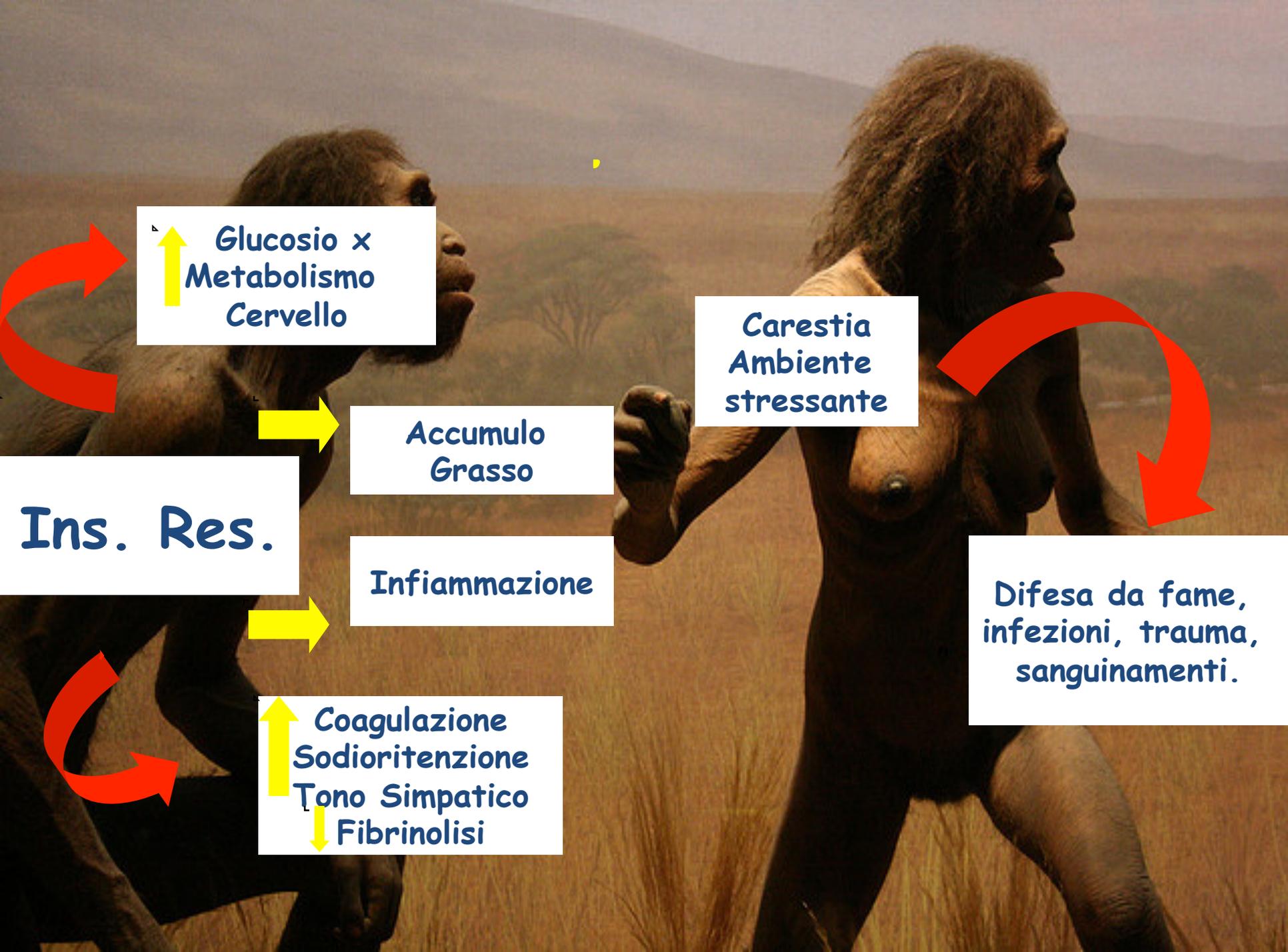


Insulino-Resistenza?

O.....

Insulino-Sopravvivenza?





↑
Glucosio x
Metabolismo
Cervello

Carestia
Ambiente
stressante

Ins. Res.

→
Accumulo
Grasso

→
Infiammazione

Difesa da fame,
infezioni, trauma,
sanguinamenti.

↑
Coagulazione
Sodioritenzione
Tono Simpatico
↓
Fibrinolisi



↑
**Glucosio x
Metabolismo
Cervello**

**Accumulo
Grasso**

**Abbondanza
No Traumi
No Infezioni**

Ins. Res.

Infiammazione

**Ipertensione
Disf. Endoteliale
Diabete
Dislipidemia**

↑
**Coagulazione
Sodioritenzione
Tono Simpatico**
↓
Fibrinolisi



Accumulo di grasso

Resistenza

Aumento dimensione adipociti

Carenza ossigeno per compressione e minor diffusione O₂

Sofferenza, segnalata da produzione citochine infiammatorie, TNF, IL8

Inondazione dei macrofagi

sulina



Ipossia e stress ossidativo

Sindrome Metabolica
↓
Obesità Viscerale
↕
Insulino Resistenza
↕
Alti Trigliceridi
↕
Basso Col HDL
↕
Iperensione
↕
Iperattività SNA

Incremento E e rapporto E/T

Neuropatia(alterata conduzione nervosa) e Cistopatia

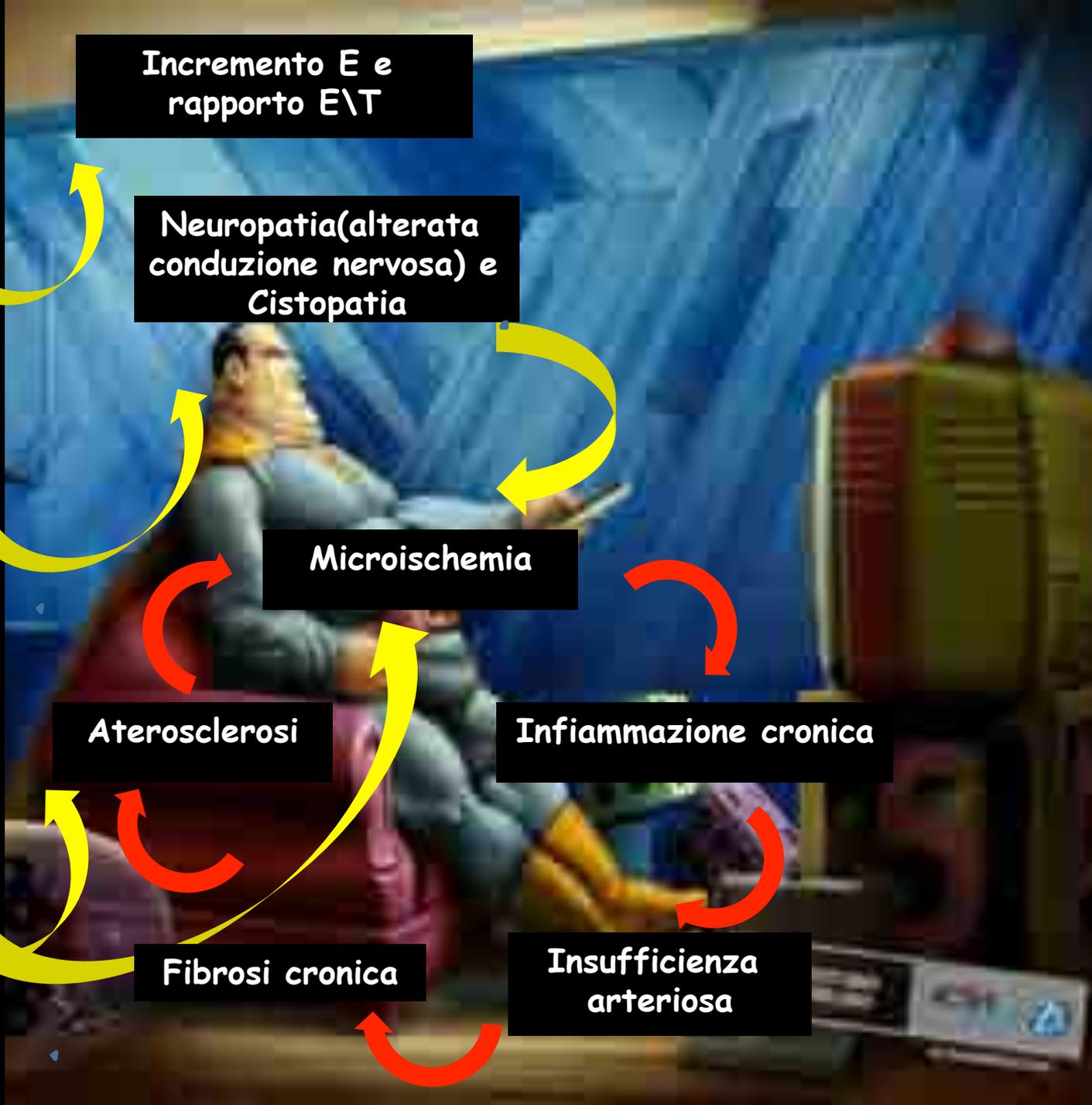
Microischemia

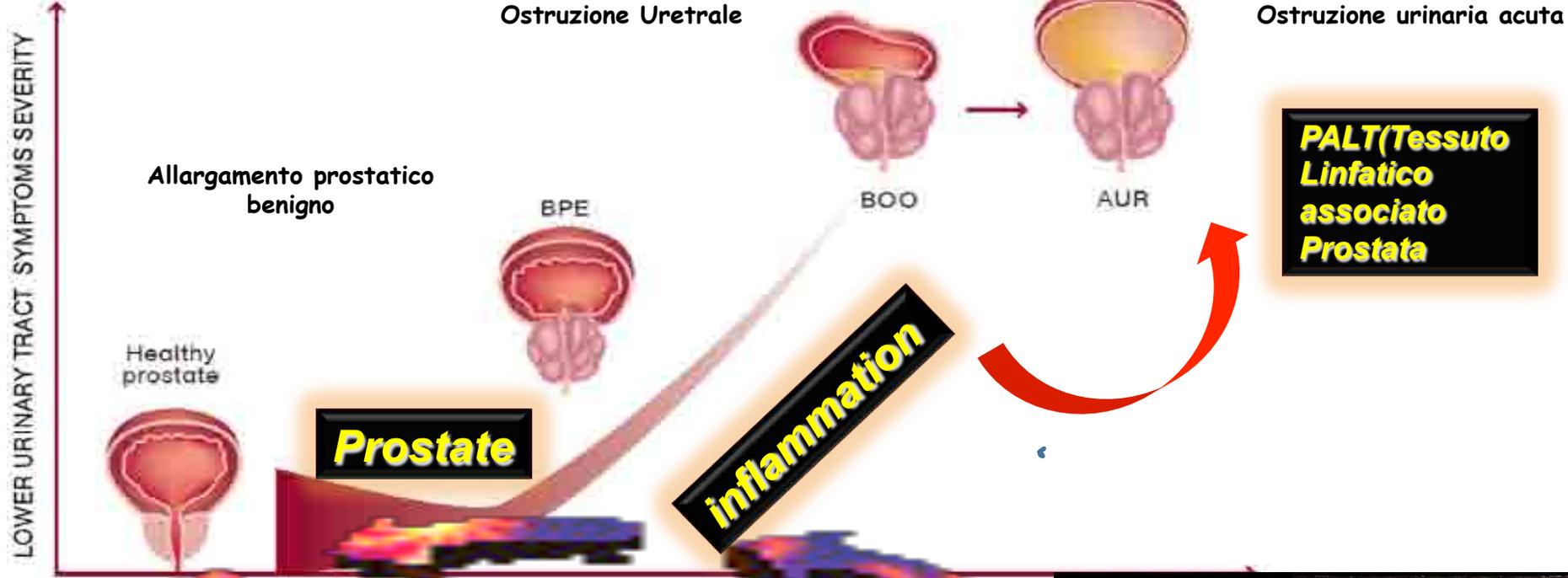
Aterosclerosi

Infiammazione cronica

Fibrosi cronica

Insufficienza arteriosa





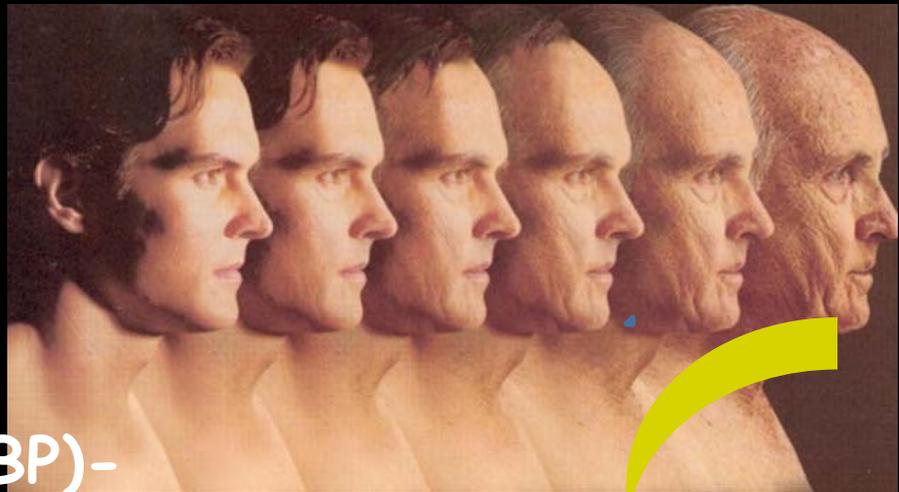
BP...Hyperplasia 0.....

BP...Aging?: "Fattori di Crescita e\o di Invecchiamento Metabolico?"

Insulina-Citochine



T-DHT-AR (intraprostatici)



IGF(IGFBP)-
FGF -TGF

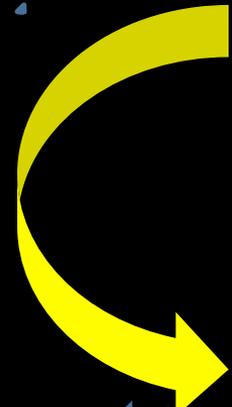


Estrogeni



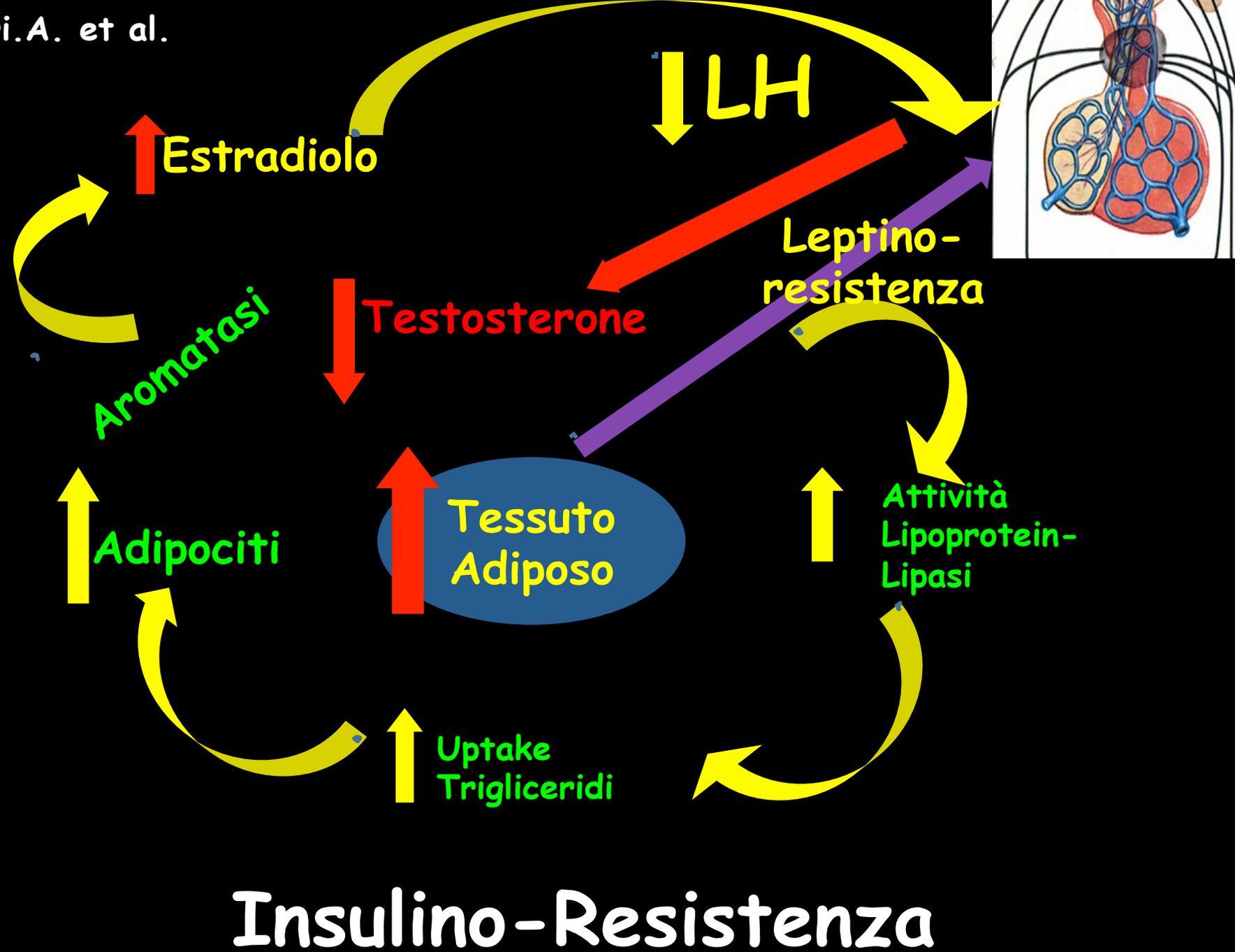
LUTS\BPH

DE



I livelli di Testosterone diminuiscono in funzione del numero delle componenti della SM





Un po' di conti...

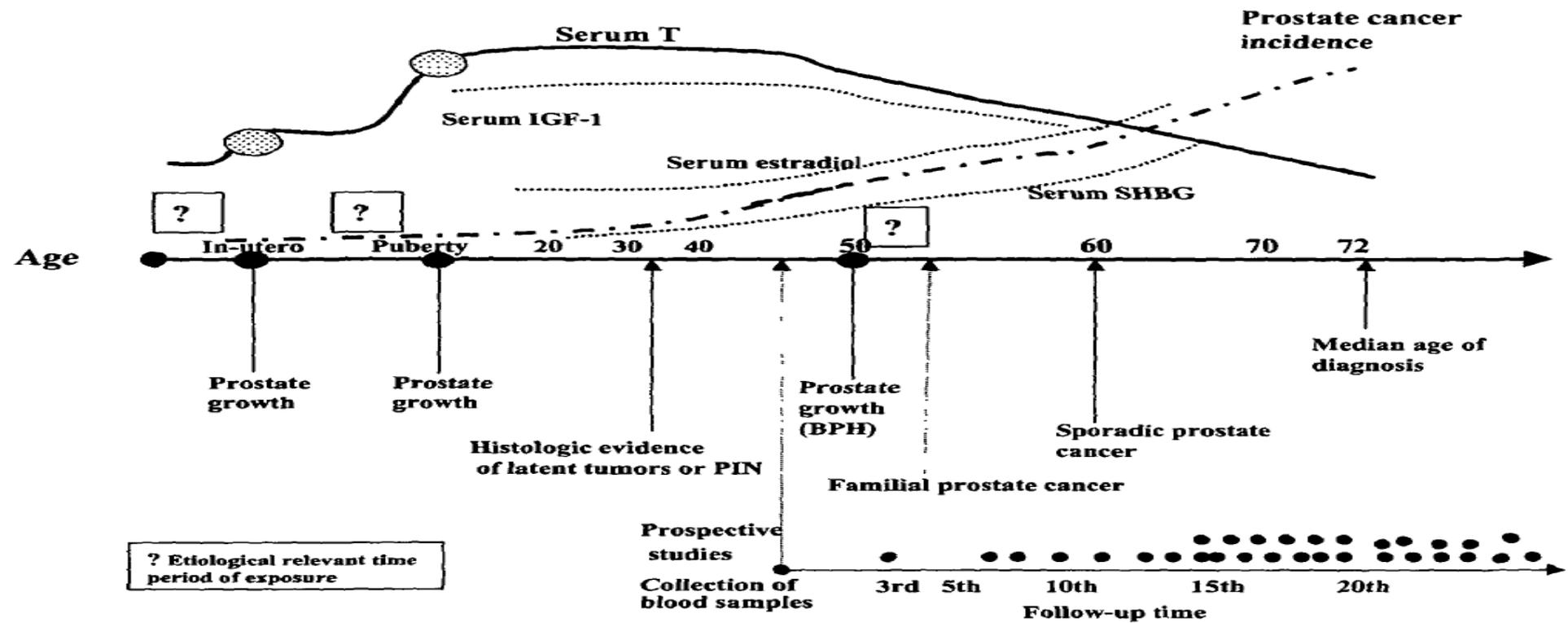


- Uomini con sindrome metabolica hanno un rischio aumentato dell' 80% per LUTS e hanno prostate significativamente più grandi rispetto agli uomini senza sindrome metabolica;
- Gli uomini con un BMI > 35 kg/m² hanno un rischio aumentato di 3.5 volte di BPH;
- Per ogni punto di aumento di BMI vi è un aumento delle dimensioni prostatiche di 0,41 mL misurato alla RMN e di 0.45 gr in peso;
- **Uomini con sindrome metabolica, hanno il Testosterone basso!**

IPB e Testosterone: I conti non tornano!



- **A) Gli Androgeni svolgono un ruolo cruciale nel differenziamento e nella crescita prostatica nella vita fetale e alla pubertà ma, nell'adulto, sembrano svolgere un ruolo "permissivo" e non "induttivo";**
- 1) BPH non si sviluppa mai in uomini castrati prima della pubertà o in ipogonadici ad insorgenza prepuberale;
- 2) Uomini con carenza congenita dell'enzima 5ARI tipo 2, hanno prostate con ridotte dimensioni;
- 3) La terapia con inibitori 5ARI(Duta e Finasteride) è in grado di ridurre significativamente le dimensioni della prostata in paz. Con BPH;
- 4) Le linee guida EAU(società europea andrologia), stabiliscono che TRT è controindicata in uomini con LUTS gravi;
- 5) I bugiardini delle preparazioni a base di T, lo controindicano in BPH e Cr. P.



- 1) TRT porta effettivamente a crescita prostatica e aumento PSA in giovani uomini ipogonadici;
- 2) Nessun effetto di TRT su volume prostatico e PSA in anziani ipogonadici;
- 3) TRT, aumenta valori ematici di T ma non di DHT o T intraprostatico;
- 4) La BPH si manifesta dopo i 50 anni, allorquando i valori di Testosterone vanno a decrescere nel tempo;

Proinfiammatorio



- 1) Diminuzione dei livelli di NO;
- 2) Ischemia;
- 3) Attivazione del sistema Rho \Rho-a-chinasi;
- 4) Iperattività del Sistema nervoso autonomo.

Testosterone



Antinfiammatorio



Reattività vascolare;
Infiammazione;
Produzione Citochine;
Espress. Molecole Adesione;
Livelli lipidi sierici;
Fattori coagulazione;

Saturazione...

basta un “pizzico” per
“riempirle” al
massimo!

Variazioni di T sotto il punto di saturazione, provocano grossi cambiamenti (Volume prostatico, PSA ecc..).

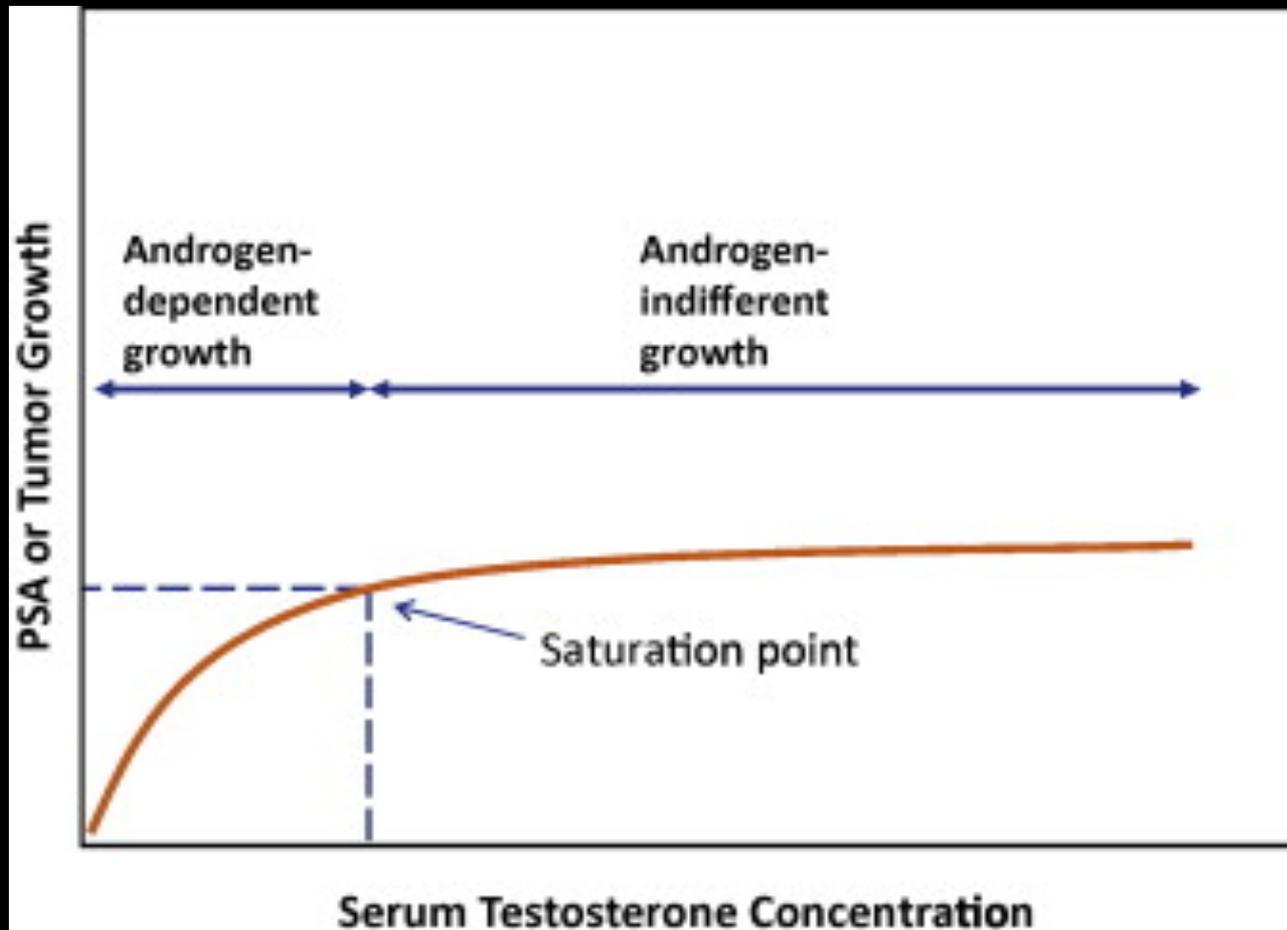
Variazioni sopra il punto di saturazione produrrebbero pochi o nessun cambiamento.



Shifting the Paradigm of Testosterone and Prostate Cancer: The **Saturation Model** and the Limits of Androgen-Dependent Growth

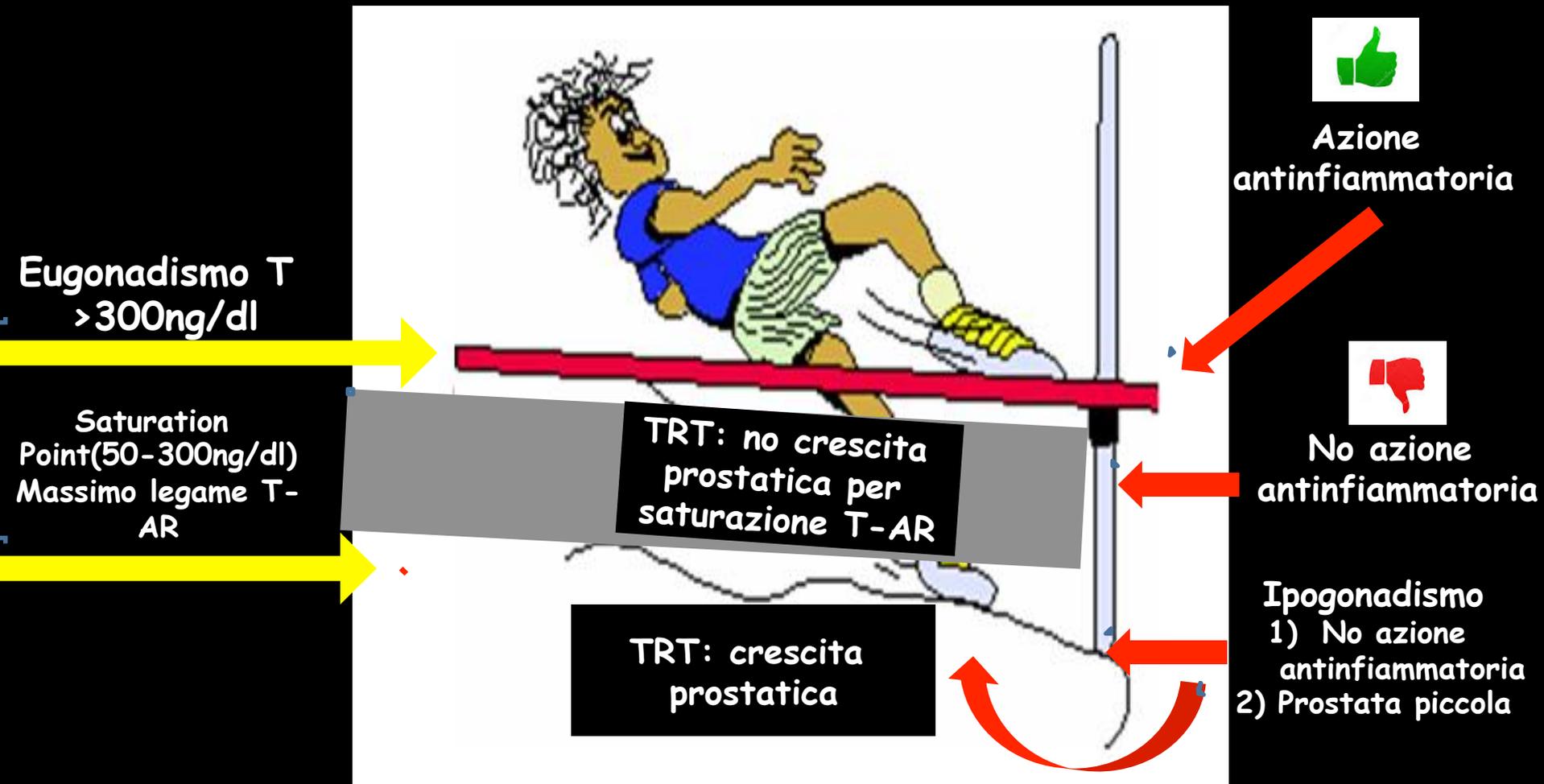
Morgentaler et al: European Urology, vol 55 issue 2, February 2009

La crescita della prostata è estremamente sensibile alle variazioni delle concentrazioni di androgeni a concentrazioni molto basse (50ng\dl), ma diventa insensibile alle variazioni di concentrazione di androgeni a livelli elevati: la massima attività di legame T-AR avviene a concentrazioni di T ben sotto il range fisiologico.

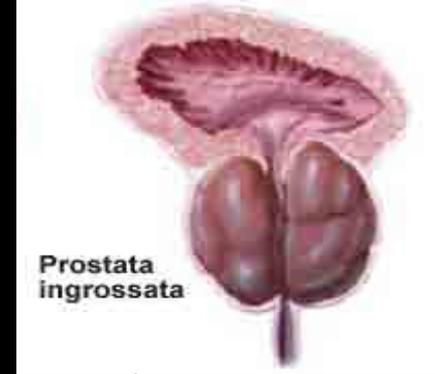


"T" come Antinfiammatorio

- Livelli di T tra 50 e 300 ng/dl, sopra il punto di saturazione per la prostata ma sotto l'eugonadismo, promuovono la patologia prostatica in quanto mancherebbe l'azione antinfiammatoria e/o soppressiva della risposta esercitata da T.



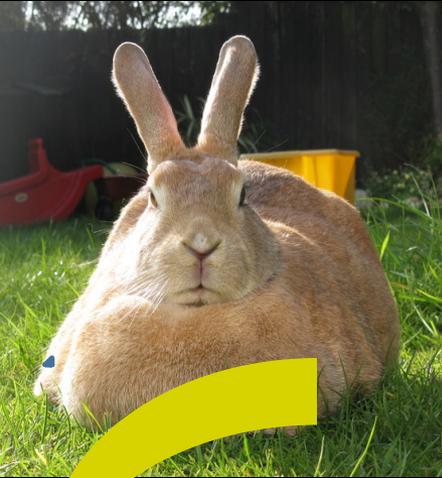
"T" come Antinfiammatorio



Chi ha incastrato Roger Rabbit?



HFD

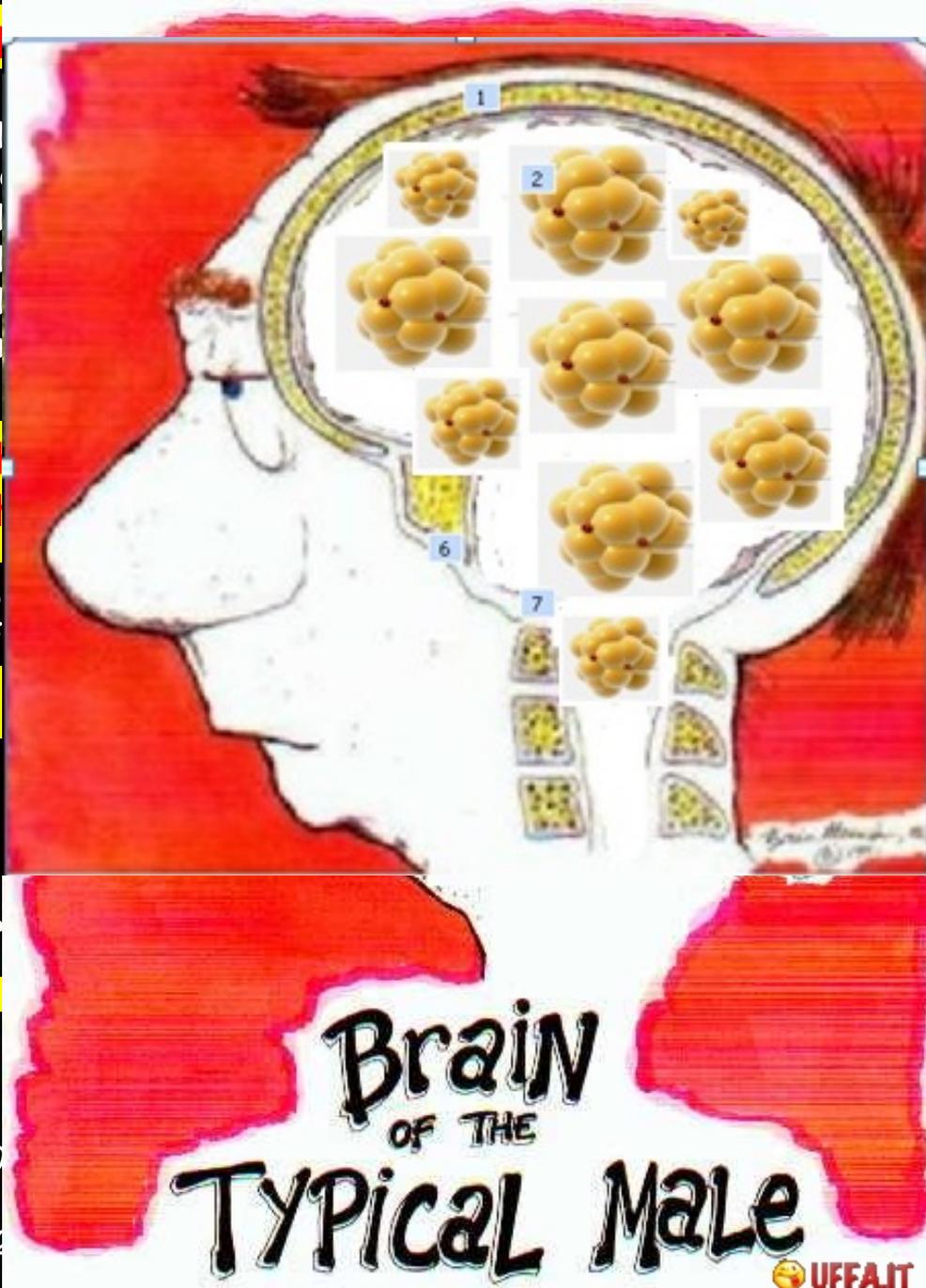


- ✓H
- ✓R
- ✓H
- ✓H
- ✓H
- ✓I



Testoster

o
F



(danno
otalamico
à GLUT-4

nto IL-6)

S-1

male

ostata e

l. DE.



ità GLUT-4 e

escica:

, fibrosi e



Filippi S et al., J Sex Med 200

Vignozzi L et al., J Sex Med. 2

UFFAIT

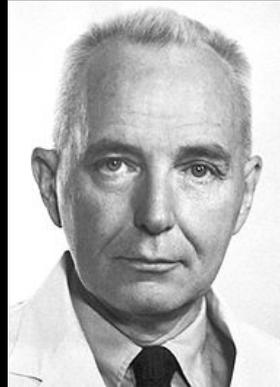
Testosterone e prostata: Il Patto col Diavolo

**Sesso e
prestanza fisica**

**Tumore alla
prostata**



- Huggins, Stevens, Hodges, 1941: The effects of castration on advanced carcinoma of the prostate gland. Archives of Surgery 43:209



- Uomini con cancro prostatico metastatizzato alle ossa, furono castrati e trattati con estrogeni; Repentino abbassamento della Fosfatasi Acida Prostatica(Elevata nel Cr. Prostata).
- Se si somministrava Testosterone, Rapido incremento della PAP.
- **Conclusioni:** la diminuzione dei livelli di Testosterone riduceva il cr. Prostatico, mentre l' aumento determinava una "crescita esaltata"

Il Testosterone per il Cancro Prostatico: necessario.....come il “Sangue per i Vampiri”

- Uomini castrati precocemente non sviluppano mai Cr. Prostata:
- Pezzi di Cr.P trasferiti sotto la pelle di cavia maschio, proliferano;
- Se impiantati in cavie femmine, Cr.P.regrediscono;
- Se si somministrava T alle cavie femmine, Cr.P.cresceva.
- T. “condizio sine qua non” per Cr.P.

Cr.Prostata



Testosterone

New England Journal Medicine: Terapia con Testosterone in uomini ad alto rischio di Cr. Prostata versus uomini a basso rischio.



12 Uomini ad **alto rischio** per ▶
presenza alla biopsia di
PIN(Neoplasia Prostatica
Intraepiteliale)



55 Uomini senza riscontro PIN

Risultato: **nessuna evidenza**
di maggior incremento di
Cr.P. in uomini ad alto
rischio versus quelli a basso
rischio

Rhoden, Morgentaler: 2003.

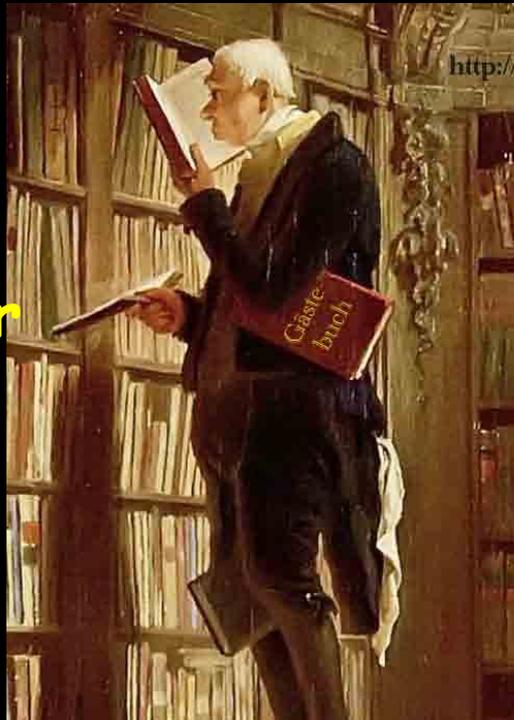
Risk of testosterone replacement therapy and recommendation for monitoring. *New England Journal of Medicine* 350: 482-92

- Tasso di Cr, in uomini sottoposti a terapia con T: => a 1% (inferiore a quello di uomini sottoposti a screening per Cr.P. che non erano in trattamento con T).



Studi longitudinali: Dosando il T nel corso di 10-20 anni in uomini che sviluppavano o non sviluppavano Cr.P., non c'era nessuna differenza sostanziale.

Morgentaler



Huggins aveva basato la sua conclusione sulla "esaltata crescita di Cr.P." su un singolo paziente e basandosi solo sul test per la fosfatasi acida!

Tassi di Cr. Prostatico maggiori in Ipogonadici.

Morgentaler et al 1996: Incidence of occult prostate cancer among men with low total or free serum testosterone, JAMA 276:1904-6





*Dünnunni di che Morite
vuoi Morire???*

Le "Raccomandazioni" di Morgentaler



- 1) Bassi livelli di T non sono protettivi verso il Cr.P., potendo addirittura aumentarne il rischio;
- 2) alti livelli ematici di T non incrementano il rischio di Cr.P. anche in uomini ad alto rischio;
- 3) Il trattamento con T non incrementa il rischio di sviluppare Cr.P. persino tra chi è effettivamente ad alto rischio;
- 4) Uomini con Cr.P. metastatico e trattati con farmaci "castranti", se cominciano una terapia con T o interrompono i farmaci castranti, possono avere un rischio aumentato che un "cancro residuo" ricominci a crescere.

**Outcomes of androgen replacement therapy in adult male hypogonadism:
recommendations from the Italian Society of Endocrinology**

A. M. Isidori, G. Balercia, A. E. Calogero, G. Corona, A. Ferlin, S. Francavilla, D. Santi, and M. Maggi

- 1) Non limitare uso di T in Ipogonadici al solo scopo di evitare Cr.P.
- 2) Si sconsiglia l'uso di T **in Ipogonadici:**
 - A)** con Cr.P;
 - B)** se PSA alto o in presenza di alterazioni prostatiche a DRE(nodulo palpabile);
- 3) L'utilizzo di T in uomini ipogonadici prostatectomizzati per Cr.P. va considerato dopo almeno 12 mesi di cura e controlli clinici e biochimici e sotto stretto monitoraggio.



È Nudo?

Non bastava la vergogna della chierica, pure la prostata ci voleva.

Alopecia androgenetica maschile, SM, BPH e correlati con PCOS:

Ipo "T"
Leptino/Insulino mediato (determinati geneticamente)

Iperandrogenismo da conversione periferica di androgeni deboli surrenalici da stimolo insulinico

