

## Testosterone treatment and sexual function in older men with low testosterone levels

Cunningham GR, Stephens-Shields AJ, Rosen RC, Wang C, Bhasin S, Matsumoto AM, Parsons JK, Gill TM, Molitch ME, Farrar JT, Cella D, Barrett-Connor E, Cauley JA, Cifelli D, Crandall JP, Ensrud KE, Gallagher L, Zeldow B, Lewis CE, Pahor M, Swerdloff RS, Hou X, Anton S, Basaria S, Diem SJ, Tabatabaie V, Ellenberg SS, Snyder PJ.

*J Clin Endocrinol Metab.* 2016 Jun 29;jc20161645. [Epub ahead of print]

### RIASSUNTO

**CONTEXT:** The Testosterone Trials are a coordinated set of seven trials to determine the efficacy of T in symptomatic men  $\geq 65$  years old with unequivocally low T levels. Initial results of the Sexual Function Trial showed that T improved sexual activity, sexual desire, and erectile function. **OBJECTIVE:** To assess the responsiveness of specific sexual activities to T treatment; to relate hormone changes to changes in sexual function; and to determine predictive baseline characteristics and T threshold for sexual outcomes. **DESIGN:** A placebo-controlled trial. **SETTING:** Twelve academic medical centers in the United States. **PARTICIPANTS:** A total of 470 men  $\geq 65$  years of age with low libido, average T  $< 275$  ng/dL, and a partner willing to have sexual intercourse at least twice a month. **METHODS:** Men were assigned to take T gel or placebo for 1 year. Sexual function was assessed by three questionnaires every 3 months: the Psychosexual Daily Questionnaire, the Derogatis Interview for Sexual Function, and the International Index of Erectile Function. **RESULTS:** Compared with placebo, T administration significantly improved 10 of 12 measures of sexual activity. Incremental increases in total and free T and estradiol levels were associated with improvements in sexual activity and desire, but not erectile function. No threshold T level was observed for any outcome, and none of the 27 baseline characteristics predicted responsiveness to T. **CONCLUSIONS:** In older men with low libido and low T levels, improvements in sexual desire and activity in response to T treatment were related to the magnitude of increases in T and estradiol levels, but there was no clear evidence of a threshold effect.

### COMMENTO

Il lavoro di Cunningham e colleghi descrive i risultati ottenuti da uno studio effettuato in dodici istituti accademici statunitensi, nell'ambito dell'ambizioso progetto dei *Testosterone Trials*. Nel lavoro citato, obiettivo della ricerca è stata la valutazione della risposta individuale in termini di funzione sessuale nei soggetti ipogonadici in trattamento con testosterone gel.

Lo studio ha giovato di un rigoroso doppio-cieco e di una adeguata numerosità campionaria: 470 uomini di età pari o superiore a 65 anni, con valori di testosterone mediamente inferiori a 275 ng/dl e con disfunzione sessuale accertata mediante questionari validati ed interviste strutturate. Nei soggetti sottoposti a trattamento, il target ematochimico desiderato per la testosteronemia è stato di 500 – 800 ng/dL. Nelle parole degli Autori, si tratta della più grande sperimentazione clinica placebo-controllata nell'ambito della valutazione dell'efficacia della terapia con testosterone sulla salute sessuale maschile. La popolazione in esame presentava alcune particolari caratteristiche, quali un'elevata prevalenza di obesità (più del 60% dei partecipanti), di diabete (circa un terzo) e di ipertensione arteriosa (più del 70%).

I risultati dello studio hanno mostrato chiari vantaggi della terapia con gel nei soggetti ipogonadici di età superiore ai 65 anni. L'aumento della testosteronemia è stato associato in particolare ad un significativo miglioramento del desiderio sessuale e dell'attività sessuale, sebbene non siano emersi benefici statisticamente rilevanti in termini di funzione erettile. L'aumento della concentrazione di

estradiolo, al contempo, è risultato principale fattore predittivo per una migliore funzionalità orgasmica. Questi riscontri sono stati confermati tanto nella popolazione generale, quanto nei soggetti diabetici.

Esistono tuttavia alcuni aspetti cui prestare particolare attenzione nell'interpretazione delle conclusioni dello studio. Innanzitutto, è opportuno segnalare che non è possibile generalizzare i risultati ed estenderli alla popolazione generale: è possibile, difatti, che in popolazioni più giovani o con differenti caratteristiche demografiche la risposta alla terapia sia diversa. Le cause di ipogonadismo non sembrano essere state adeguatamente studiate: gli autori riportano che nei Testosterone Trials non sono stati inclusi uomini con cause organiche di ipogonadismo, ma la definizione è alquanto aperta ad interpretazioni e non considera cause funzionali. Lo scarso uso di farmaci proerettivi nella popolazione in esame non ha permesso di valutare l'influenza della terapia con testosterone sulla risposta agli inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5: pertanto, è stato impossibile fornire ulteriori prove scientifiche a favore o contrarie alla teoria che vuole l'eugonadismo come *conditio sine qua non* per il raggiungimento di un'adeguata erezione.

In conclusione, i dati derivanti dallo studio di Cunningham e colleghi confermano come nei soggetti ipogonadici la funzione sessuale possa parzialmente essere migliorata dalla terapia sostitutiva con testosterone. A confronto con placebo, i soggetti trattati hanno mostrato i più evidenti miglioramenti in termini di desiderio ed attività sessuale, pur senza particolari miglioramenti a carico delle problematiche erettile. Tuttavia, quanto queste osservazioni siano applicabili a tutte le forme di ipogonadismo e a tutti i soggetti senza distinzione di età e comorbidità resta un interrogativo ancora aperto.

*Prof. Francesco Romanelli, Dott. Andrea Sansone  
Dipartimento di Medicina Sperimentale, Sezione di Fisiopatologia Medica, Scienza  
dell'Alimentazione ed Endocrinologia  
Sapienza – Università di Roma  
Viale Regina Elena 324, 00161 Roma  
email: francesco.romanelli@uniroma1.it*