

55°
CONGRESSO
NAZIONALE

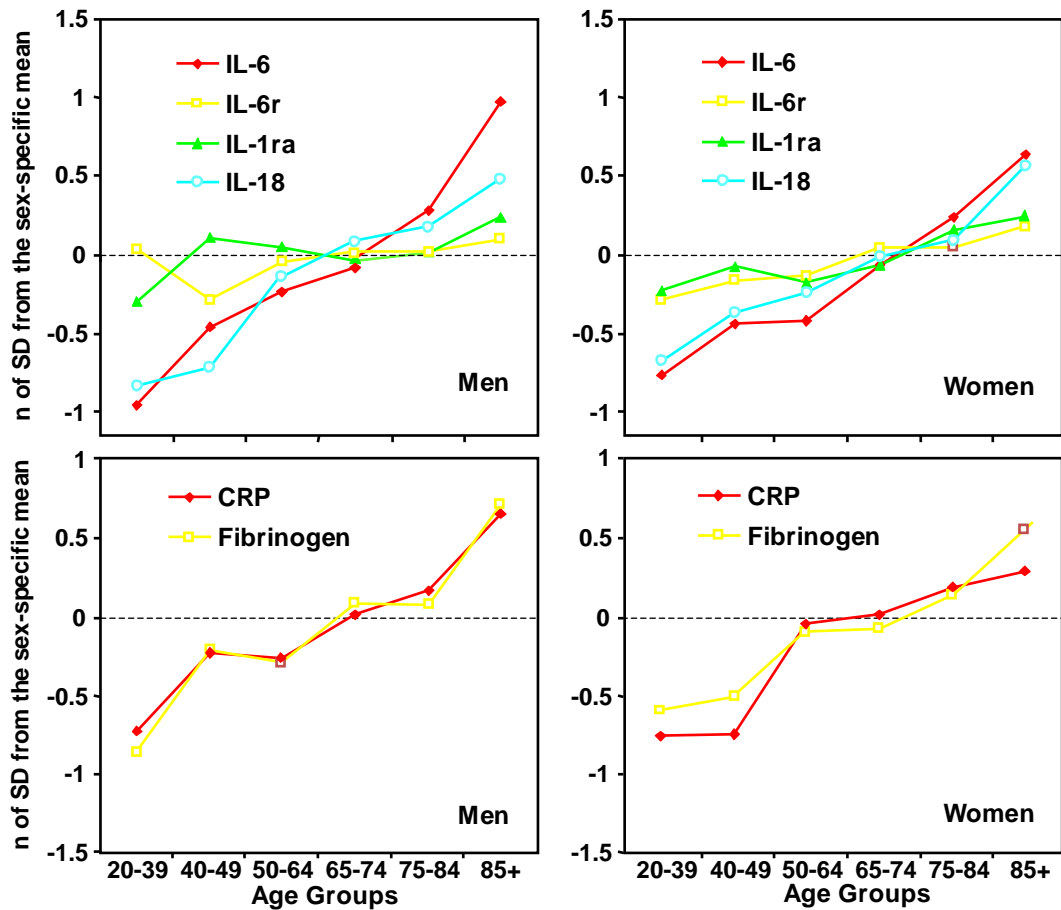
Mercoledì 1° dicembre 2010
Palazzo dei Congressi – Auditorium
Comunicazioni Orali Premiate

Effetti della somministrazione di testosterone sui markers infiammatori in soggetti anziani di sesso maschile

Gatti E., Milaneschi Y., Snyder P.J., Cattabiani C., Lauretani F., Ferrucci L., Ceda G.P., Maggio M.

**Dipartimento di Medicina Interna e Scienze Biomediche Sezione di Geriatria
Università di Parma**

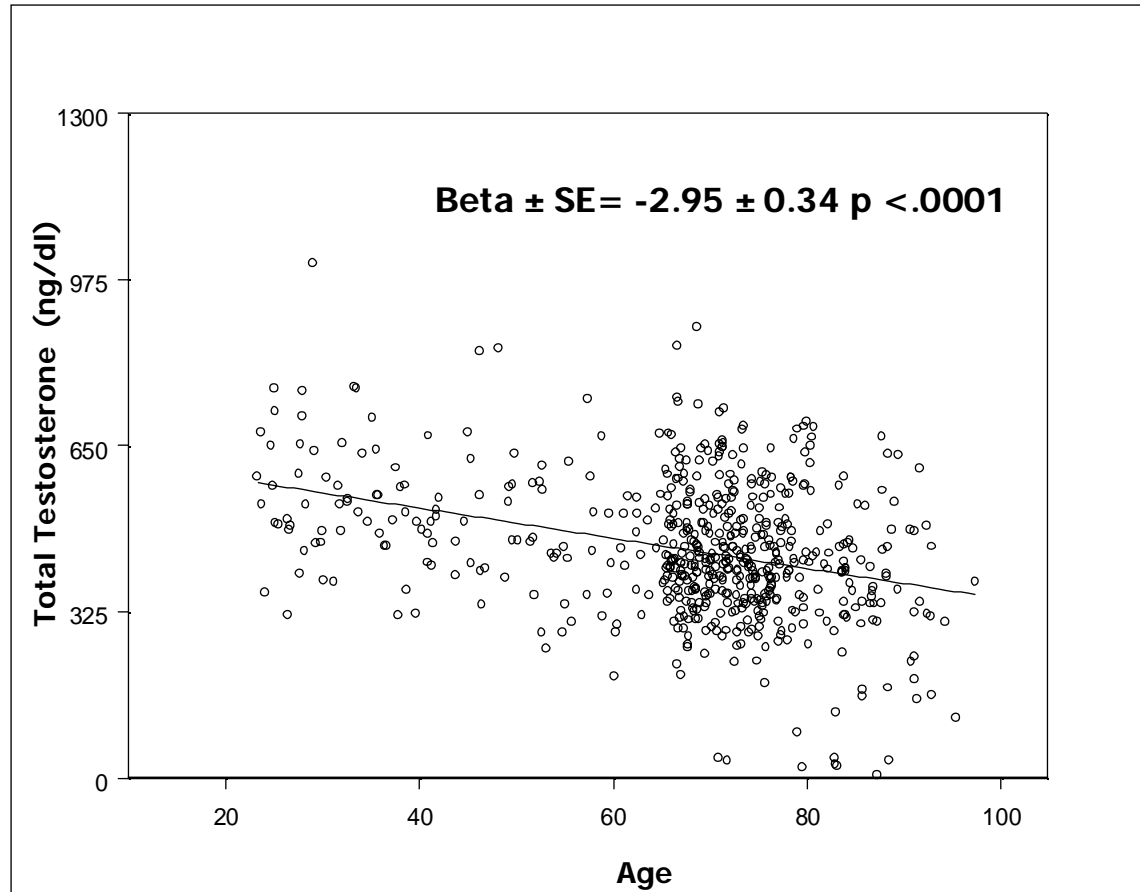
The origins of age-related proinflammatory state



Ferrucci et al. Blood 2005; 105 (6): 2294



Relationship between Testosterone and age in men



Maggio M et al. 2010 unpublished

Andamento di testosterone, markers infiammatori e PCR nei diversi gruppi d'età

Age group (yr)	Age group (yr)					P value ^a	P for trend ^b
	65-70 (n = 140)	70-75 (n = 133)	75-80 (n = 95)	80-85 (n = 46)	85+ (n = 53)		
T (ng/dl)	455 ± 121	438 ± 121	430 ± 124	397 ± 158	356 ± 150	0.003	<0.001
Bio-T (ng/dl) median (IQR)	98.9 (53.9)	96.83 (43.2)	87.09 ± 39.9	55.7 ± 43.1	49.4 ± 40.8	<0.001	<0.001
IL-6 (pg/dl) median (IQR)	1.3 (1.2)	1.4 (1.1)	1.7 (1.4)	2.1 (1.8)	2.7 (4.7)	<0.001	<0.001
s-IL-6r (ng/ml) median (IQR)	91.6 (70.4)	98.0 (72.1)	86.4 (52.8)	92.5 (43.0)	83.7 (54.8)	0.828	0.561
TNF- α (pg/ml) median (IQR)	0.3 (1.6)	0 (1.5)	0.9 (2.8)	0.4 (2.3)	0 (1.0)	0.025	0.004
IL-1 β (pg/ml) median (IQR)	0 (0.3)	0 (0.1)	0 (1.9)	0.01 (1.1)	0 (0.3)	0.045	0.158
CRP (mg/liter) median (IQR)	2.4 (3.7)	3.0 (4.7)	2.9 (3.7)	3.4 (6.9)	4.9 (8.4)	0.033	0.003

IQR, Interquartile range.

^a By Kruskal-Wallis ranking test.

^b From linear regression models fitted on log-transformed values.





Sex hormones and inflammation in older men

Physiological and accelerated aging

Physiological model of aging

Catabolic Hormones
Inflammatory cytokines

Anabolic Hormones
Anti-inflammatory cytokines

HOMEOSTASIS

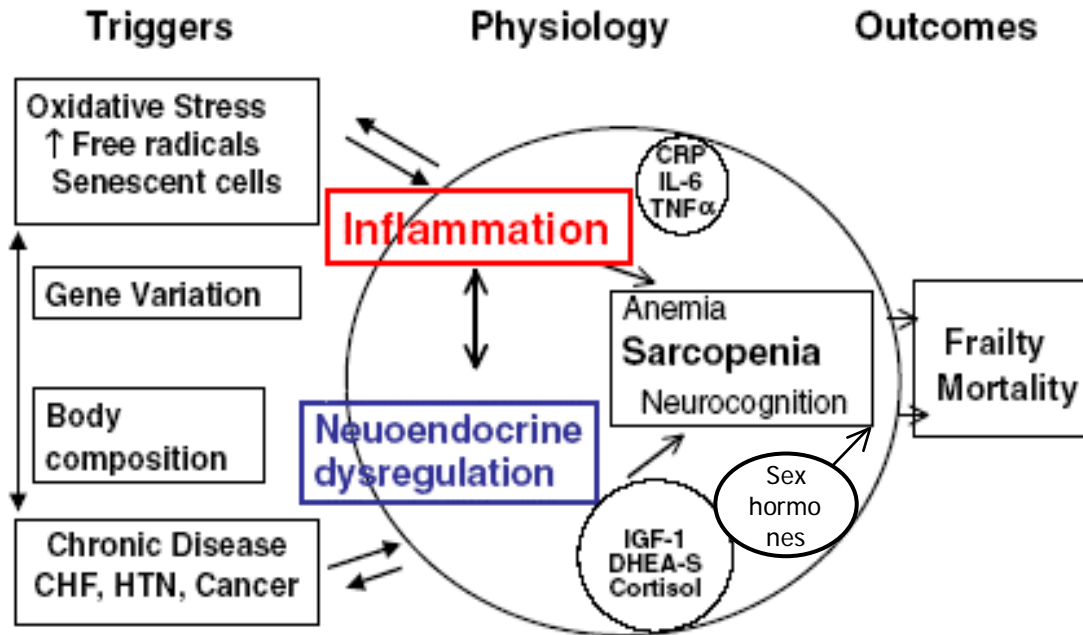
Accelerated aging

Catabolic hormones
Inflammatory cytokines

Anabolic hormones
Anti-inflammatory cytokines

IMBALANCE

Inside the pathophysiology of Accelerated Aging (Sarcopenia and frailty)



Mod from Bauer JM, Sieber CC. Exp Gerontol. 2008 Jul;43(7):674-8.

The relationship between sex hormones and molecular markers of inflammation in men

- ✓ **Higher incidence and prevalence of autoimmune diseases in women and androgen deficient men suggesting that androgens may exert immunosuppressive role.**

D'Agostino P et al 1999 Ann NY Acad Sci 876:426–429

- ✓ **Many experimental studies that IL-6, TNF-alpha and IL-1beta inhibit T secretion by their influence on central (hypothalamic-pituitary) and peripheral (testicular) components of the gonadal axis.**

- ✓ **Studies suggest a close relationship between the development of a pro-inflammatory state and the decline in Testosterone levels, two trends that are often observed in aging men.**

**Maggio M, et al. J Endocrinol Invest. 2005;28(11 Suppl Proceedings):116-9.
Review**

STUDI OSSERVAZIONALI

BRIEF REPORT

Correlation between Testosterone and the Inflammatory Marker Soluble Interleukin-6 Receptor in Older Men

Marcello Maggio, Shehzad Basaria, Alessandro Ble, Fulvio Lauretani, Stefania Bandinelli, Gian Paolo Ceda, Giorgio Valenti, Shari M. Ling, and Luigi Ferrucci

Longitudinal Studies Section (M.M., S.Bas., A.B., L.F.) and Translational Research and Medical Support Section (S.Bas., S.M.L.), Clinical Research Branch, National Institute on Aging, Intramural Research Program, National Institutes of Health, Baltimore, Maryland 21225; Department of Medicine, Division of Endocrinology, Johns Hopkins University School of Medicine, Bayview Medical Center (S.Bas.), Baltimore, Maryland; Tuscany Regional Health Agency (F.L.), 50134 Florence, Italy; Geriatric Rehabilitation, Azienda Sanitaria di Firenze (S.Ban.), 50125 Florence, Italy; and Department of Internal Medicine and Biomedical Sciences, Section of Geriatrics, University of Parma (G.P.C., G.V.), 43100 Parma, Italy



TABLE 2. Partial correlation coefficients evaluating the independent relationship of T to IL-6, sIL-6r, TNF- α , IL-1 β , and CRP

	<i>r</i>	<i>P</i>
IL-6 (pg/dl)		
Total T (ng/dl)	-0.01	0.708
Bio-T (ng/dl)	-0.02	0.610
→ sIL6-r (ng/ml)		
Total T (ng/dl)	-0.20	<0.001
Bio-T (ng/dl)	-0.12	<0.05
TNF- α (pg/ml)		
Total T (ng/dl)	-0.01	0.736
Bio-T (ng/dl)	-0.06	0.170
IL-1 β (pg/ml)		
Total T (ng/dl)	0.02	0.696
Bio-T (ng/dl)	-0.03	0.487
CRP (mg/liter)		
Total T (ng/dl)	-0.02	0.624
Bio-T (ng/dl)	0.07	0.137

Each line refers to the result of a separate model adjusted for multiple covariates. Values were adjusted for age, body mass index, physical activity, smoking, alcohol consumption, activities of daily living disability, history of acute myocardial infarction, angina pectoris, diabetes, cancer, and chronic obstructive pulmonary disease.



STUDI D' INTERVENTO

The Effect of Testosterone Replacement on Endogenous Inflammatory Cytokines and Lipid Profiles in Hypogonadal Men

CHRIS J. MALKIN, PETER J. PUGH, RICHARD D. JONES, DHEERAJ KAPOOR, KEVIN S. CHANNER, AND T. HUGH JONES

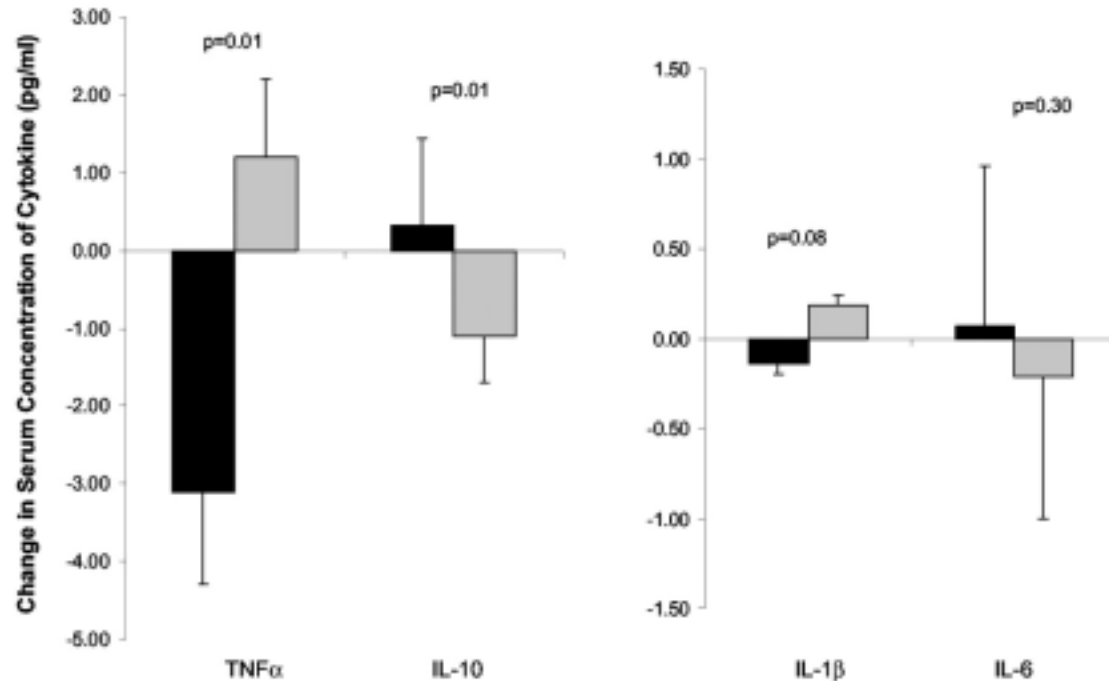
Department of Cardiology, Royal Hallamshire Hospital (C.J.M., P.J.P., K.S.C.), Sheffield, United Kingdom S10 2JF; Academic Unit of Endocrinology, Division of Genomic Medicine, University of Sheffield (R.D.J., D.K., T.H.J.), Sheffield, United Kingdom S10 2RX; and Center for Diabetes and Endocrinology, Barnsley District General Hospital (D.K., T.H.J.), Barnsley, United Kingdom S75 2EP

Testosterone has immune-modulating properties, and current *in vitro* evidence suggests that testosterone may suppress the expression of the proinflammatory cytokines TNF α , IL-1 β , and IL-6 and potentiate the expression of the antiinflammatory cytokine IL-10. We report a randomized, single-blind, placebo-controlled, crossover study of testosterone replacement (Sustanon 100) vs. placebo in 27 men (age, 62 \pm 9 yr) with symptomatic androgen deficiency (total testosterone, 4.4 \pm 1.2 nmol/liter; bioavailable testosterone, 2.4 \pm 1.1 nmol/liter). Compared with placebo, testosterone induced reductions in TNF α (-3.1 \pm 8.3 vs. 1.3 \pm 5.2 pg/ml; $P = 0.01$) and IL-1 β (-0.14 \pm 0.32 vs. 0.18 \pm 0.55 pg/ml; $P = 0.08$) and an increase in IL-10 (0.38 \pm 1.8 vs. -1.1 \pm 3.0 pg/ml; $P = 0.01$); the reductions of TNF α

and IL-1 β were positively correlated ($r_s = 0.588$; $P = 0.003$). In addition, a significant reduction in total cholesterol was recorded with testosterone therapy (-0.25 \pm 0.4 vs. -0.004 \pm 0.4 mmol/liter; $P = 0.04$). In conclusion, testosterone replacement shifts the cytokine balance in a state of reduced inflammation and lowers total cholesterol. Twenty of these men had established coronary disease, and because total cholesterol is a cardiovascular risk factor, and proinflammatory cytokines mediate the development and complications associated with atheromatous plaque, these properties may have particular relevance in men with overt vascular disease. (*J Clin Endocrinol Metab* 89: 3313-3318, 2004)

Randomized single blind placebo controlled cross over trial of 1 month injectable testosterone depot

Change in serum cytokines caused by treatment



Malkin, C. J. et al. J Clin Endocrinol Metab 2004;
89:3313-3318

First International Journal of Andrology

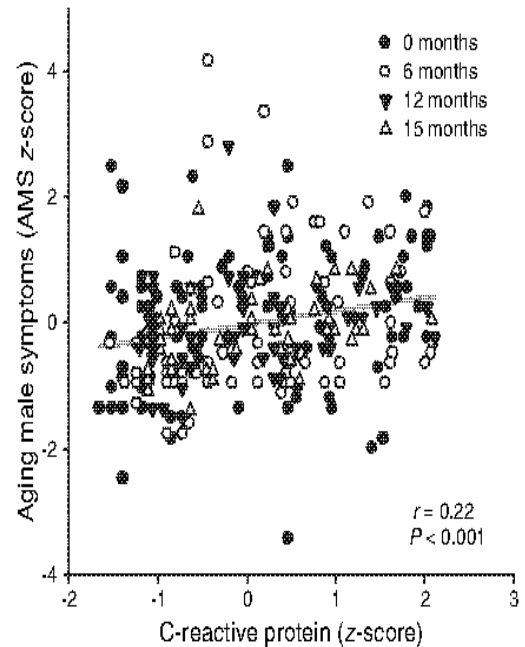
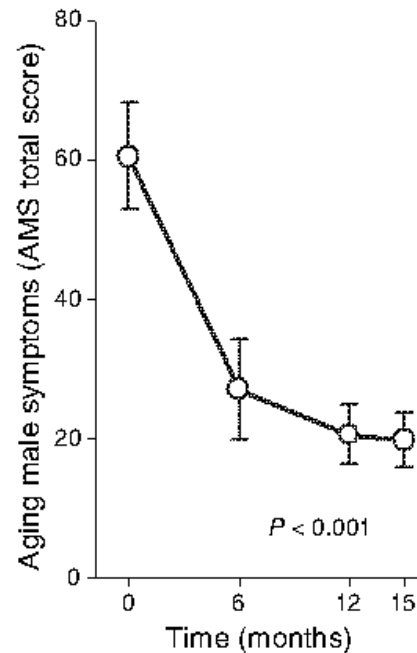
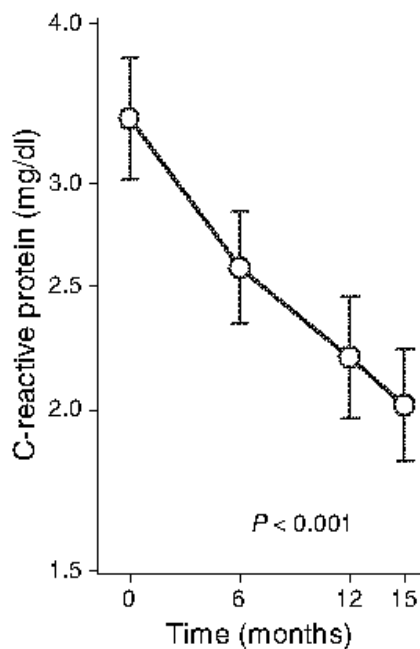
andrologia

SHORT COMMUNICATION

C-reactive protein levels and ageing male symptoms in hypogonadal men treated with testosterone supplementation

E. J. Giltay¹, A. Haider², F. Saad^{3,4} & L. J. Gooren⁵

Effects of testosterone parenteral supplementation in hypogonadal men



Giltay EJ, et al. Andrologia. 2008 Dec;40(6):398-400.

Limiti dei precedenti studi d'intervento



Dati provenienti da studi preliminari d'intervento suggeriscono effetti antinfiammatori del testosterone.



Importanti Limiti:

- piccolo numero di partecipanti adulti (<100)
- design non ottimale (**single-blind, non placebo-controlled, crossover or open non randomised trials**)



Ipotesi dello studio

Testare gli effetti della somministrazione di testosterone per via trans dermica sui marcatori infiammatori tradizionali come la PCR ed alcune citochine pro ed antiinfiammatorie in soggetti ultrasessantacinquenni di sesso maschile con bassi livelli di testosterone.

Metodi:

Popolazione e Criteri di inclusione



Popolazione: Soggetti di sesso maschile ultrasessantacinquenni dell'University of Pennsylvania and Temple University con livelli di testosterone di 1 sd o più al di sotto della media dei livelli considerati normali in soggetti giovani sani (475 ng/dL).



Esclusi: soggetti con patologie o che stavano assumendo farmaci in grado di causare ipogonadismo e con cancro prostatico ed ipertrofia prostatica benigna severa.



Inclusi: 108 soggetti rispettavano i criteri e davano il consenso informato e 70 con dati completi su testosterone, SHBG, marker infiammatori (tra cui proteina C reattiva, Interleuchina-6, recettori solubili dell'interleuchina 6 [sIL6r ed sgp130], recettore 1 del tumor necrosis factor alpha), leptina e composizione corporea.



Durata dello Studio: 36 mesi

Metodi

- ✓ I soggetti venivano randomizzati a ricevere testosterone o placebo in doppio cieco fino a quando il placebo completava l'intero periodo di 36 mesi di studio.
- ✓ Testosterone veniva somministrato attraverso un patch scrotale (Testoderm, Alza Corp., Palo Alto, CA) con rilascio iniziale di 6 mg/day durante tutto il periodo di osservazione eccetto che durante il bagno, da cambiare una volta al giorno e di radere lo scroto una volta alla settimana.
- ✓ La concentrazione è stata blindata e monitorata ogni 3 mesi. Il data manager ha stabilito che la dose doveva essere ridotta a 4 mg/die se il testosterone era >1000 ng/dL (34.7 nmol/L) e che il soggetto doveva essere rieducato nella tecnica dell'applicazione del patch se il testosterone era <250 ng/dL (8.7 nmol/L).

Metodi: Analisi Statistica



Le variabili a distribuzione non lineare sono state presentate come mediana o range di interquartili e sono state trasformate in logaritmo per l'analisi. Le altre variabili sono state presentate come media \pm deviazione standard.



Sono stati utilizzati modelli statistici lineari misti. Gli outcome sono stati esaminati utilizzando analisi di regressione con effetto random modellando una matrice di covarianza non strutturata con slope ed intercept come effetti random.

Caratteristiche della popolazione dello studio al baseline

Characteristics	Total sample (n = 70)	Treatment (n = 42)	Placebo (n = 28)	<i>p</i> *
<i>Inflammatory markers</i>				
Interleukin-6 (pg/mL)	2.68 (1.91)	2.63 (1.92)	3.03 (2.01)	0.85
C-reactive protein (µg/mL)	1.48 (3.03)	1.58 (3.33)	1.48 (2.75)	0.40
IL-6 soluble receptors (pg/mL)	42222.0 (13181)	40359.7 (13934)	43464.2 (12447)	0.48
TNF-α (pg/mL)	5.33 (3.02)	5.26 (3.10)	5.54 (2.93)	0.68
TNF_R1 (pg/mL)	2136.0 (711.1)	2087.6 (687.0)	2147.9 (823.3)	0.33
sGP130 (ng/mL)	373.8 (66.3)	376.4 (61.7)	363.5 (73.7)	0.54
<i>Covariates</i>				
Age (years)	71.8 ± 4.9	71.9 ± 4.7	71.5 ± 5.3	0.75
BMI (kg/m ²)	26.5 ± 2.9	27.0 ± 3.2	25.7 ± 2.3	0.07
Body fat mass (kg)	24.5 ± 5.8	25.1 ± 6.1	23.4 ± 5.2	0.23
Lean body mass (kg)	54.8 ± 5.2	54.9 ± 5.2	54.5 ± 5.4	0.74
Testosterone (ng/dL)	387.8 (211.1)	396.7(245.6)	372.1 (83.0)	0.06
Leptin (pg/mL)	5014.8 (4477)	4863.1 (3734)	5097.3 (6185)	0.34

Variables with a skewed distributions are presented as median and interquartile range, and were log-transformed for the analysis. Other variables are presented as means±standard deviation.

*Based on t-test

Random Effects Regression Outcome Results

	Treatment-by-time					
	Model 1*			Model 2**		
	β (SE)	F	p	β (SE)	F	p
C-reactive protein	-0.12 (0.06)	4.48	0.03	-0.13 (0.06)	5.30	0.02
Interleukin-6	-0.01 (0.01)	0.65	0.42	-0.01 (0.01)	0.99	0.32
IL-6 soluble receptors	15.15 (52.92)	0.08	0.77	33.83 (53.54)	0.40	0.53
TNF- α	0.03 (0.03)	1.16	0.28	0.03 (0.03)	0.83	0.36
TNF-R1	-4.88 (2.02)	5.82	0.02	-5.15 (2.09)	6.04	0.01
sGP130	-0.42 (0.23)	3.48	0.06	-0.48 (0.23)	4.22	0.04

* unadjusted

** adjusted for baseline (log)testosterone and body fat



Risultati

- ✓ **Nell'analisi non aggiustata il trattamento sostitutivo con testosterone per 36 mesi ha indotto una significativa riduzione dei livelli di PCR ($p=0.03$) e TNFR1 ($p=0.02$) rispetto al gruppo placebo.**
- ✓ **Dopo aggiustamento per $\log(\text{testosterone})$ e massa grassa il testosterone induceva anche una riduzione statisticamente significativa dei livelli di sgp130 ($p=0.04$).**



Limiti dello Studio

- ✓ Soggetti non in ipogonadismo franco
- ✓ Analisi preliminare con possibilità di analizzare sottogruppi con bassi livelli di testosterone
- ✓ Preparazione transdermica in patch con compliance spesso scarsa nella popolazione generale



Punti di forza

- ✓ Studio randomizzato di tipo caso-controllo in doppio cieco.
- ✓ Controllo sistematico dei dosaggi di testosterone sierico e conseguente eventuale adattamento della posologia del patch o rieducazione del soggetto all'uso dello stesso.
- ✓ Buona omogeneità della popolazione studiata che non presenta al baseline differenze statisticamente significative né per ciò che riguarda il dosaggio dei markers infiammatori né per ciò che riguarda le covariate in esame.



Conclusioni e Prospettive



Il trattamento con testosterone per via transdermica induce una riduzione significativa dei livelli di PCR e recettore 1 del tumor necrosis factor alpha ma non degli altri markers infiammatori.



Questo meccanismo potrebbe essere alla base della relazione inversa tra testosterone ed eventi cardiovascolari rilevata negli studi osservazionali.