



Il lato oscuro della terapia degli inibitori della 5 α -riduttasi: la disfunzione sessuale, tumore della prostata con alto punteggio di Gleason e depressione

Boston University School of Medicine [Abdulmaged M. Traish, Ashwini Mulgaonkar, N. Giordano](#)

Riassunto

Con l'invecchiamento, l'anormale crescita della prostata provoca l'iperplasia prostatica benigna (BPH) con concomitanti sintomi del tratto urinario inferiore (LUTS). Poiché la prostata è un tessuto bersaglio androgeno e trasforma il testosterone in 5 α -diidrotestosterone (5 α -DHT), un potente androgeno, tramite la 5 α -reduttasi (5 α -R), l'inibizione di questa reazione metabolica chiave è stata identificata come un obiettivo per lo sviluppo di farmaci per trattare i sintomi di BPH. Due farmaci, ovvero finasteride e dutasteride, sono stati sviluppati come inibitori specifici della 5 α -reduttasi (5 α -RI) e sono stati approvati dalla U.S. Food and Drug Administration per il trattamento dei sintomi di BPH. Questi agenti si sono dimostrati utili nella riduzione della ritenzione urinaria e minimizzando l'intervento chirurgico nei pazienti con sintomi BPH ed esiste una letteratura considerevole che descrive i benefici di questi agenti. In questa revisione evidenziamo gli effetti secondari avversi dei 5 α -RI sulla funzione sessuale, l'incidenza del cancro alla prostata di alto grado, sulla funzione del sistema nervoso centrale e sulla depressione. Le isoforme della 5 α -R (tipi 1-3) sono ampiamente distribuite in molti tessuti compreso il sistema nervoso centrale e l'inibizione di questi enzimi produce un blocco di sintesi di diversi ormoni chiave e steroidi neuro-attivi che portano ad una serie di effetti negativi, tra cui la perdita o ridotta libido, disfunzione erettile, disfunzioni dell'orgasmo, aumento dello punteggio Gleason del cancro alla prostata, osservata insufficienza cardiaca ed eventi cardiovascolari negli studi clinici e la depressione. Esistono considerevoli evidenze da studi preclinici e clinici che mostrano effetti negativi significativi e gravi dei 5 α -RI, finasteride e dutasteride, sulla salute sessuale, sulla salute vascolare, sulla salute psicologica e sulla qualità della vita complessiva. I medici devono essere consapevoli di tali potenziali effetti collaterali e comunicare tali informazioni ai loro pazienti prima di iniziare la terapia con gli 5 α -RIs.

Immagini Allegate

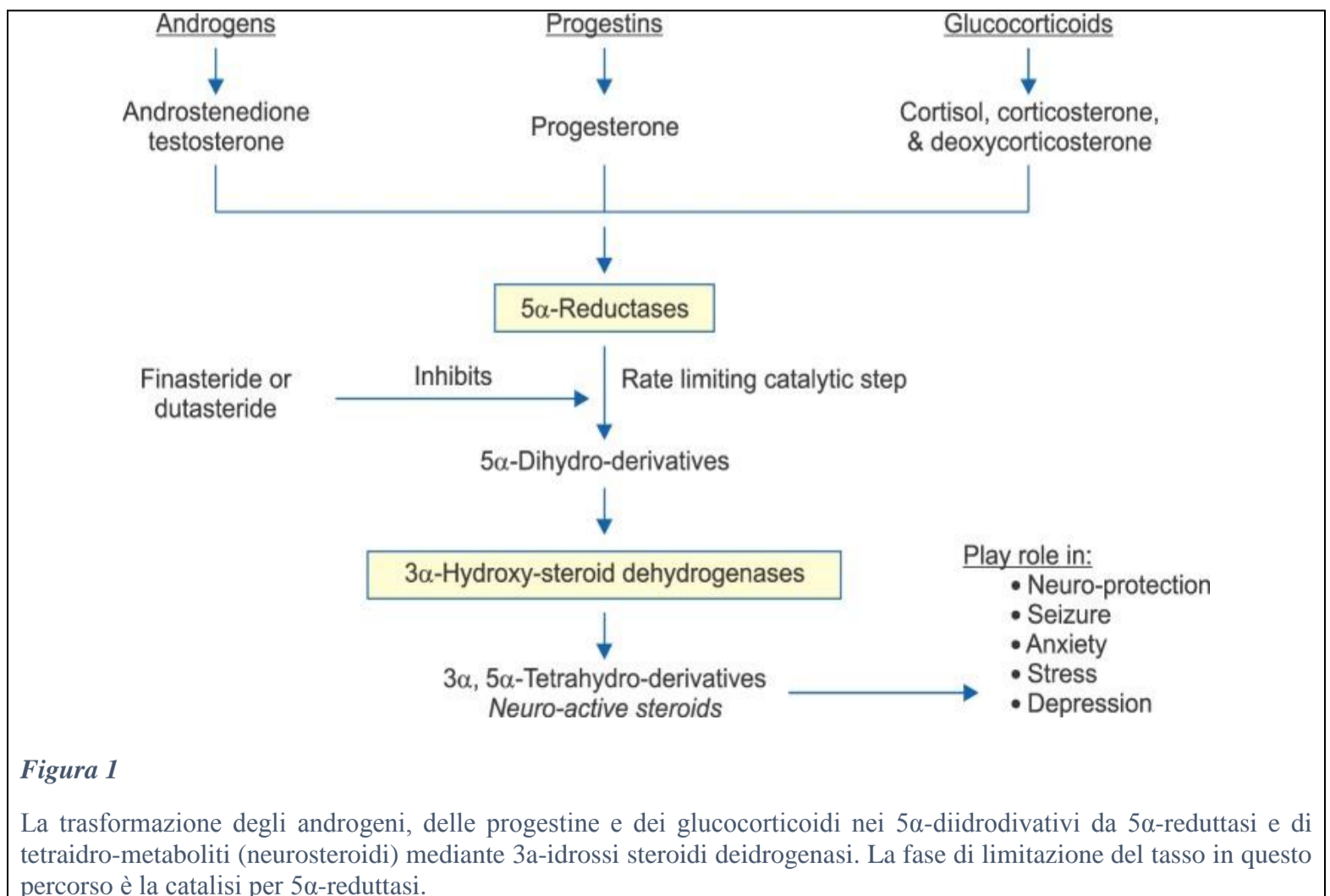


Figura 1

La trasformazione degli androgeni, delle progestine e dei glucocorticoidi nei 5 α -diidroderivati da 5 α -reduttasi e di tetraidro-metaboliti (neurosteroidi) mediante 3 α -idrossi steroidi deidrogenasi. La fase di limitazione del tasso in questo percorso è la catalisi per 5 α -reduttasi.

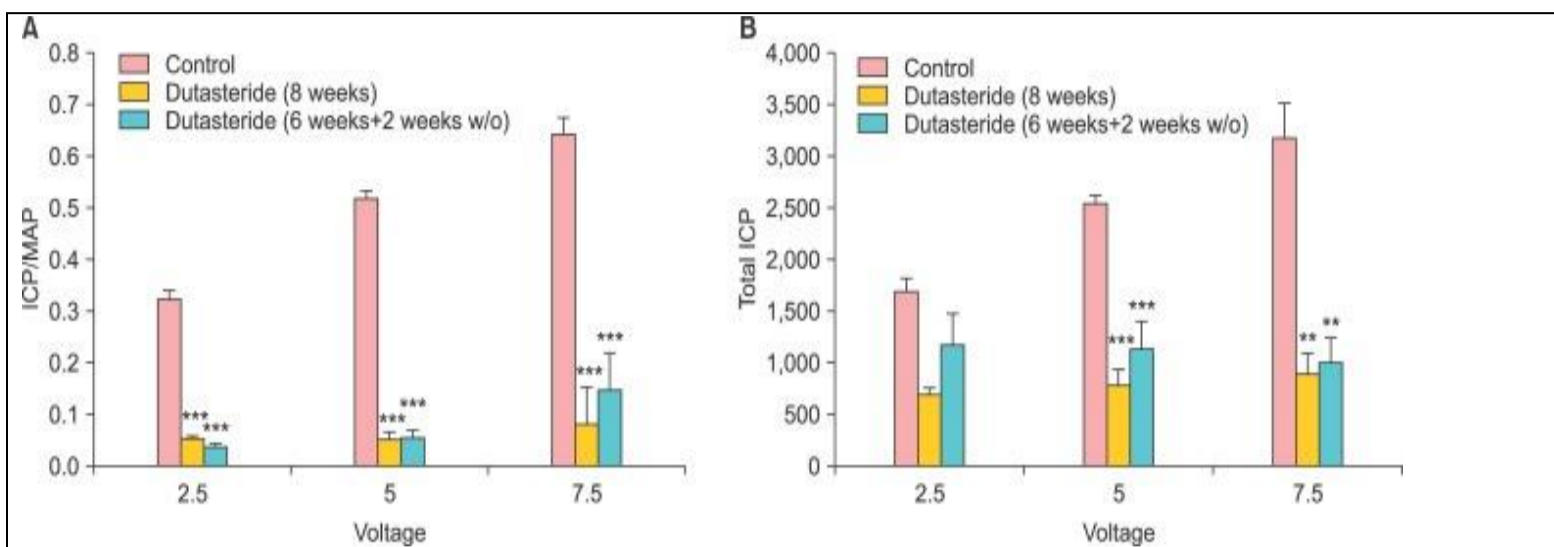


Figura 2

Effetti del dutasteride sulla fisiologia erettile nel modello animale. Grafici che mostrano: (A) pressione intracavernosa (ICP) / pressione arteriosa media (MAP) e (B) ICP totale a 2,5, 5 e 7,5 livelli di tensione nel controllo, dutasteride di 8 settimane e dutasteride di 6 settimane più lavaggio di 2 settimane gruppi. I dati sono l'errore medio \pm della media (n = 8-10). ** p <0.01 e *** p <0.001 rispetto al gruppo di controllo (analisi della varianza, Bonferroni post hoc). Adattato da Oztek in CV, et al. J Sex Med 2012; 9: 1773-81, con permesso di John Wiley & Sons, Inc. [38].

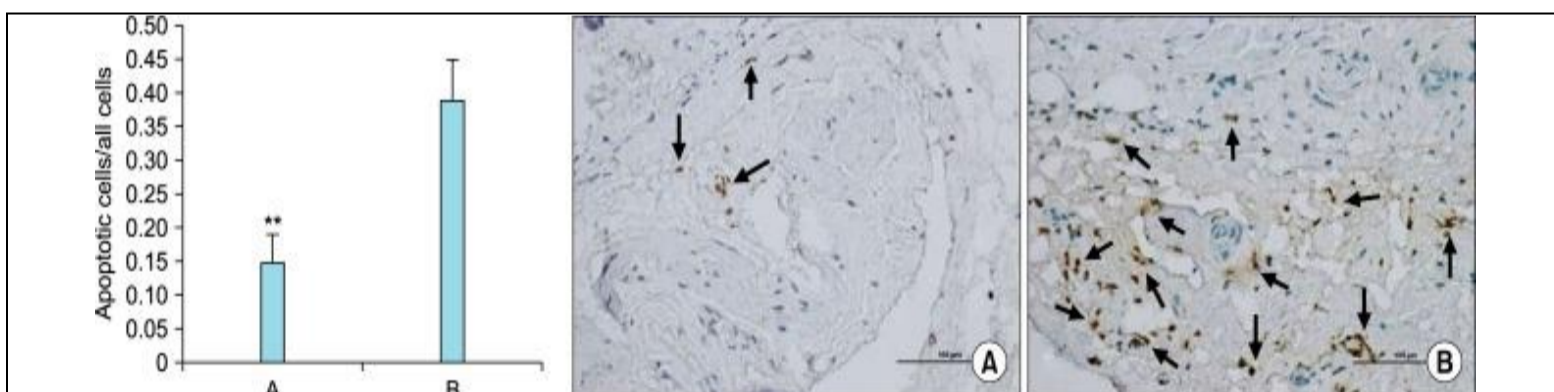


Figura 3

Effetti del trattamento a lungo termine con finasteride sulla morte muscolare liscia corpus cavernosum. Terminale nucleotidil-esotrasferasi mediata deoxyridine triphosphate nick-end l'indice di quantificazione apoptotico di cellule muscolari lisce cavernose nei ratti con o senza trattamento di 5 α -reduccasi (5 α -RI). (Sx) Indici apoptotici (rapporto di cellule apoptotiche a tutte le cellule) di 2 gruppi sono stati valutati. Per ogni campione di corpus cavernosum sono stati selezionati 5 campi ottenuti casualmente e il rapporto medio di cellule apoptotiche a tutte le cellule è stato utilizzato per calcolare l'indice apoptotico. Valori per 5 campioni in ciascun gruppo presentati come rapporto \pm deviazione standard. ** p <0,001 rispetto al gruppo di trattamento 5 α -RI (t-test non accoppiato); (A) e (B) gruppo trattato con 5 α -RI. Le frecce nere indicano le cellule apoptotiche con nuclei colorati bruno scuro: (A) gruppo di controllo e (B) gruppo trattato con 5 α -RI (ApopTag Peroxidase In Situ Apoptosis Detection Kit, barra di scala = 100 μ m, \times 200). Adattato da Zhang MG, et al. Urologia 2013; 82: 743.e9-15, con autorizzazione di Elsevier Inc. [40].

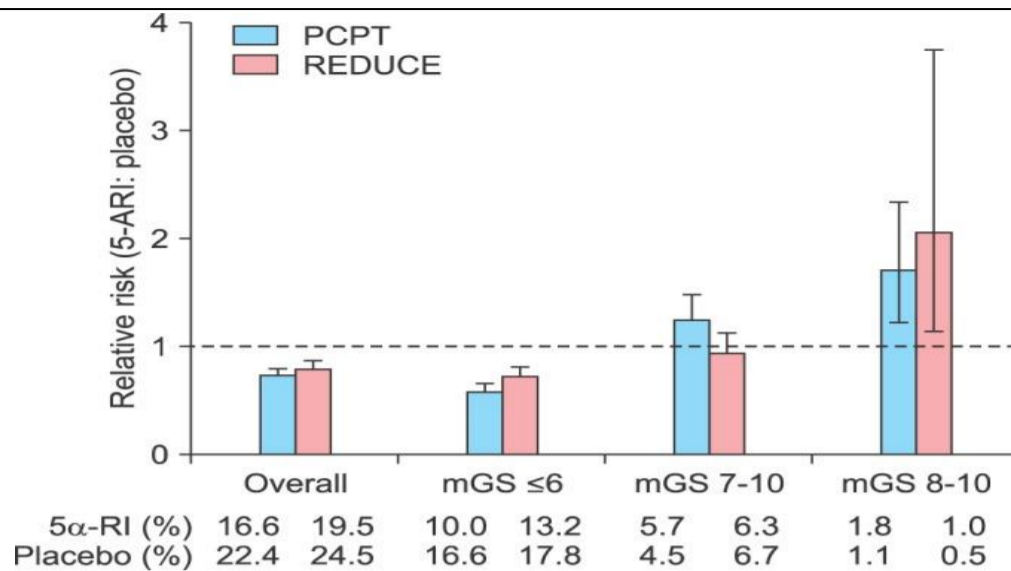


Figura 4

Rischio relativo e assoluto del cancro alla prostata in base al punteggio modificato Gleason (mGS), PCPT e REDUCE. 5α-RI, inibitori della 5a-reduttasi. Le barre I indicano intervalli di confidenza del 95%. Adattato da Theoret MR, et al. N Engl J Med 2011; 365: 97-9, con autorizzazione della Massachusetts Medical Society [15].

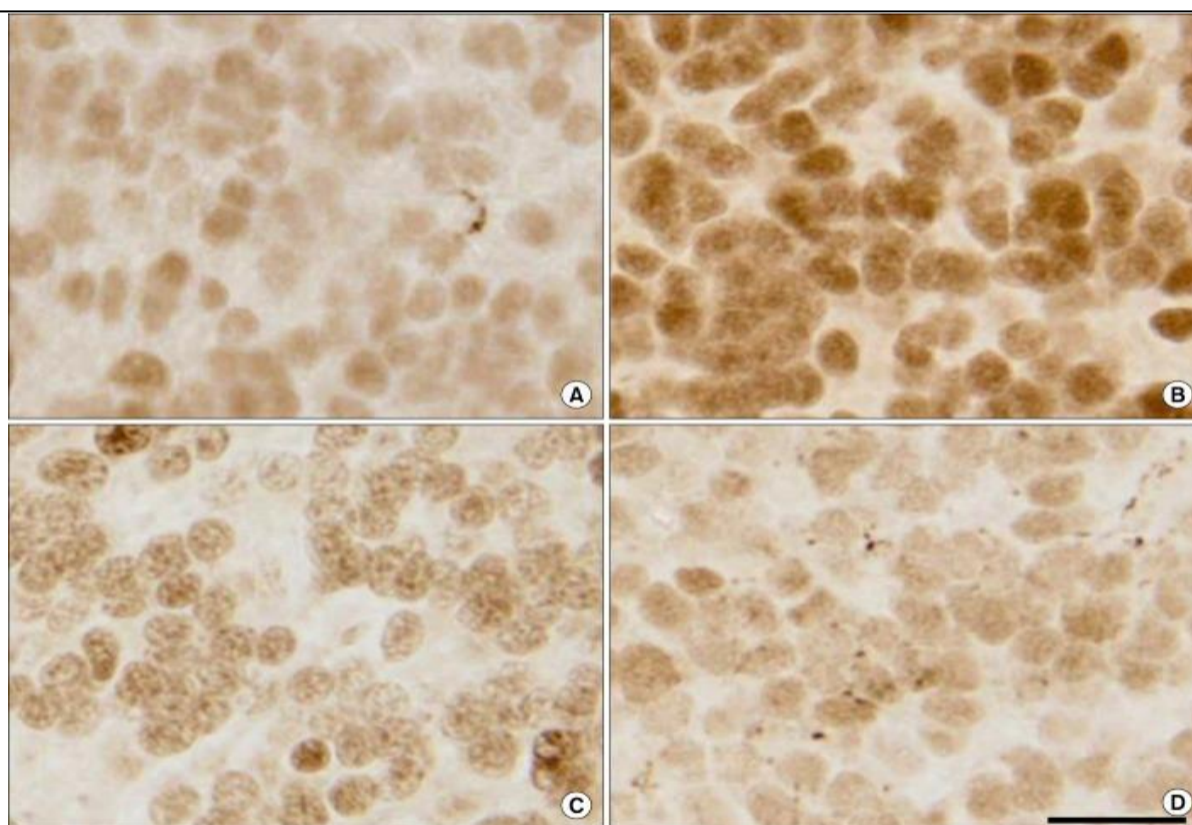


Figura 5

Effetti del finasteride sul numero di cellule positive di caspasi-3 attive presenti negli strati molecolari e granulari cerebellari. Fotomicrografia che mostra l'attivazione immunoreattività di caspasi-3 in uno strato granulare del cervelletto di un feto a 24 ore dopo l'infusione con il veicolo (controllo A), finasteride (B), finasteride + alfaxalone (C) e alfaxalone (D). Tutti i feti erano 131 ± 3 giorni di gestazione al momento dell'autopsia e della raccolta dei tessuti. (A-D: barra di scala, 10 μm). Il colore è stato visualizzato utilizzando streptavidina perossidasi di rafano coniugata a diaminobenzidina. Adottato da Yawno T, et al. Neuroscience 2009; 163: 838-47, con autorizzazione di Elsevier Inc. [82]

— [The Dark Side of 5α-Reductase Inhibitors' Therapy: Sexual Dysfunction, High Gleason Grade Prostate Cancer and Depression. Traish, A.M. Korean J Urol. 2014 Jun;55\(6\):367-79. doi: 10.4111/kju.2014.55.6.367. Epub 2014 Jun 16.](#)