

I LIVELLI DI TESTOSTERONE NELL'ANZIANO DETERMINANO LA MORTALITÀ CARDIOVASCOLARE?

Responsabile Editoriale
Vincenzo Toscano

Commento all'articolo: Yeap BB, et al. In older men an optimal plasma testosterone is associated with reduced all-cause mortality and higher dihydrotestosterone with reduced ischemic heart disease mortality, while estradiol levels do not predict mortality. *J Clin Endocrin Metab* [2014, 99: E9-E18](#).

L'articolo indaga il **rapporto fra livelli circolanti di testosterone, diidro-testosterone (DHT), estradiolo (E₂) e mortalità nell'uomo anziano**. Il lavoro tenta di fare definitivamente chiarezza su di un tema che la letteratura ha affrontato più volte, traendo solo conclusioni contraddittorie o equivocate (1).

Gli autori hanno preso in esame 3690 soggetti di 70-89 anni, non in trattamento con androgeni o anti-androgeni, né sottoposti a orchietomia o prostatectomia per neoplasia maligna. Questi sono stati selezionati dai 4248 inizialmente sottoposti a prelievo di sangue per parametri ematochimici di *routine*, dopo essere stati arruolati alcuni anni prima nello HIMS (*Health In Men Study*), studio di coorte che nell'area di Perth, Australia Occidentale, ha arruolato fra il 1996 e il 1999 12203 uomini di 65-83 anni non ricoverati, per operare uno *screening* dell'aneurisma aortico addominale. Inizialmente i partecipanti avevano risposto a un questionario sul proprio stato di salute ed erano stati sottoposti a visita medica. Successivamente, fra il 2001 e il 2004, avevano ripetuto questionario e visita medica e avevano fornito un campione di sangue del mattino a digiuno per vari parametri ematochimici di *routine*, tra i quali *sex-hormone-binding globulin* (SHBG), LH, testosterone totale (TT), DHT, E₂, con metodica ad alta specificità. La metodica di dosaggio utilizzata per TT, DHT ed E₂, la **cromatografia liquida-spettrometria di massa**, garantisce risultati estremamente affidabili in termini di accuratezza e ripetibilità, maggiore di quelle immunometriche cui fa ricorso la maggior parte degli studi realizzati finora. A garanzia di una minore dispersione dei dati di correlazione, poi, il testosterone libero calcolato (cFT) è stato ottenuto in base a una formula (2) più precisa di quella comunemente utilizzata (3). L'analisi statistica è stata eseguita **tenendo presenti molte possibili cause di confondimento, come comorbilità quali ipertensione, dislipidemia e diabete mellito**, e si è riferita per la mortalità al WADLS (*Western Australian Data Linkage System*), sistema elettronico di allineamento con i registri ospedalieri, di cancro e di morte dell'intera area.

Risultati

Gli autori hanno suddiviso la casistica in quartili di valori ormonali, per verificare l'andamento lineare della relazione fra mortalità e concentrazioni dei tre steroidi (TT, DHT ed E₂). Hanno così potuto identificare un atteggiamento bimodale della mortalità per tutte le cause in rapporto ai livelli di TT: nell'ambito di una curva ad andamento iperbolico (*J-like*), **la mortalità è minima intorno ai 14 nmol/L (= 4 ng/mL)**. Analogo andamento veniva rilevato per il cFT, con valori ottimali nell'ambito dei 190 pmol/L (= 54.8 pg/mL), mentre, al contrario, i più bassi livelli di mortalità per cardiopatia ischemica si associavano ai livelli di DHT inquadabili nel quartile più alto. Tale relazione è rimasta valida **anche dopo l'esclusione dei valori estremi di TT** ($\leq 1^\circ$ e $\geq 99^\circ$ percentile), dopo correzione per i valori di SHBG e dopo ulteriore scrematura per i 57 casi deceduti entro un anno dalla data del prelievo (per i quali non si poteva escludere a priori che la mortalità potesse essere stata influenzata da cause indeterminate già attive al momento del prelievo). È estremamente interessante, comunque, notare che la **SHBG non influenza il rapporto fra TT o cFT e mortalità**: la SHBG, infatti, è ormai considerata come un vero e proprio ormone ad attività metabolica intrinseca e non solo come una proteina vettrice ad alta affinità per T, DHT ed E₂.

I risultati si possono riassumere così:

- **la mortalità per tutte le cause è minima in presenza di livelli medi di TT e DHT e, al contrario, è massima per valori bassi e intermedia per valori elevati;**
- la mortalità per cardiopatia ischemica è minima in presenza dei livelli più alti (seppure nei limiti della norma) di DHT, anche se, dai dati in loro possesso, gli autori non si sentono di poter suggerire un dosaggio sistematico del DHT agli uomini anziani per un orientamento prognostico in tal senso;



- non è stata dimostrata **alcuna relazione fra livelli circolanti di E₂ e mortalità**. Sebbene alcuni lavori su transessuali da uomo a donna avessero fatto sospettare un possibile aumento del rischio cardiovascolare in rapporto all'apporto esogeno di estrogeni, il presente lavoro risulta in linea con una recente meta-analisi e sgombra il campo dai dubbi legati ai risultati di precedenti lavori (4).

Limiti dello studio

Gli stessi autori riconoscono che la pressoché totale composizione caucasica del campione studiato esclude la possibilità di generalizzare i risultati alla popolazione generale.

Lo **studio**, di tipo **osservazionale, non consente** di trarre **conclusioni sugli effetti della terapia sostitutiva con testosterone negli uomini con ipogonadismo tardivo** (*late onset hypogonadism, LOH*).

Inoltre la natura stessa dello studio non ha reso possibile:

- distinguere fra gli effetti delle comorbidità presenti (ipertensione, dislipidemia e diabete) e quelli del trattamento di queste ultime;
- escludere a priori la presenza di un "effetto sopravvivenza", in quanto la casistica comprende solo gli anziani sopravvissuti fra il 1996 e il 2004 e offre informazioni utili solo all'inquadramento prognostico della popolazione anziana in condizioni di salute globalmente migliori, mentre non permette di estendere le conclusioni ad anziani potenzialmente più fragili.

Infine, l'intera valutazione si fonda su un singolo prelievo al mattino, a fronte delle note fluttuazioni spontanee dei livelli ormonali, anche se un lavoro di circa venti anni fa suggeriva la possibilità di riferirsi a un singolo prelievo mattutino nel caso di ormoni relativamente stabili, come gli steroidi sessuali (5).

Conclusioni

Questo lavoro rappresenta un punto fermo da cui muovere per i futuri approcci terapeutici in una popolazione maschile anziana. Esistono linee guida in tal senso, peraltro basate più sul parere degli esperti in materia (*consensus*) che su un'impostazione EBM ineccepibile. Un recente articolo ha, infatti, evidenziato da una parte un aumento di circa il 90% delle prescrizioni e del 267% dei costi collegati (maggiore utilizzo delle formulazioni trans-dermiche, più costose; aumento del 137% dei dosaggi), dall'altra la relativa costanza nel tempo del numero di pazienti francamente ipogonadici (TT < 6 nmol/L = 1.7 ng/mL). Il dubbio che troppi uomini siano stati trattati con testosterone in assenza di chiari segni clinico-ematochimici di ipogonadismo sicuramente induce a riflettere su scelte terapeutiche a volte affrettate e potrebbe richiedere la revisione delle attuali linee guida nazionali e internazionali sulla terapia sostitutiva, per evitare comportamenti prescrittivi potenzialmente inappropriati (6).

Allo stesso modo, le associazioni riscontrate nel presente lavoro fra concentrazioni ormonali periferiche e mortalità non possono essere considerate conclusive, ma anzi offrono lo spunto per studi controllati e randomizzati con terapia sostitutiva in grado di **verificare**, in base ad una titolazione della curva dose-risposta e a un lungo *follow-up*, **se quanto osservato** nel gruppo australiano **sia valido nel lungo termine in qualsiasi etnia e soprattutto nel trattamento dell'anziano ipogonadico, notoriamente gravato da un maggior rischio cardiovascolare**.

Bibliografia

1. Araujo B. et al. Sex steroids and all-cause and cause-specific mortality in men. Arch Intern Med [2007, 167: 1252-60](#).
2. Ly LP, et al. Accuracy of calculated free testosterone formulae in men. Clin Endocrinol (Oxf) [2010, 73: 382-8](#).
3. Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. J Clin Endocrinol Metab [1999, 84: 3666-72](#).
4. Vandenplas G, et al. Endogenous oestradiol and cardiovascular disease in healthy men: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. Heart [2012, 98: 1478-82](#).
5. Vermeulen A, Verdonck G. Representativeness of a single point plasma testosterone level for the long term hormonal milieu in men. J Clin Endocrinol Metab [1992, 74: 939-42](#).
6. Gan EH, et al. A UK epidemic of testosterone prescribing, 2001-2010. ClinEndocrinol [2013, 79: 564-70](#).