

POSITION STATEMENT AACE-ACE SU TESTOSTERONE E RISCHIO CARDIO-VASCOLARE

Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

L'American Association of Clinical Endocrinologist (AACE) e l'American College of Endocrinology (ACE) hanno recentemente pubblicato un *Position Statement* (1), prendendo le mosse dalla decisione della FDA statunitense (marzo 2015) di:

1. approvare la terapia sostitutiva con testosterone (TRT) solo per uomini con ipogonadismo legato a patologia testicolare, ipofisaria o cerebrale, ma non per trattare una "sintomatologia legata a bassi livelli di T senza cause diverse dall'invecchiamento";
2. richiedere alle aziende farmaceutiche distributrici di precisare nel foglietto illustrativo i potenziali rischi cardio-vascolari associati alla TRT;
3. raccomandare al medico di iniziare la terapia solo dopo appropriato *iter* diagnostico e di valutare con il paziente – opportunamente informato sui possibili rischi cardio-vascolari (RCV) connessi – l'inizio del trattamento o l'eventualità della sospensione della terapia intrapresa.

Il primo punto risulta tutt'altro che chiaro; in particolare, AACE e ACE indicano le seguenti difficoltà applicative:

- manca una definizione di invecchiamento; in questa luce potremmo ricomprendere nella casistica anche uomini 40-50enni, dato che è noto dalla letteratura che già dai 30 anni inizia un progressivo declino dei livelli periferici di testosterone (2);
- nell'invecchiamento un concomitante *deficit* di sensibilità testicolare all'LH può dare ipogonadismo ipergonadotropo non associato a danno organico clinicamente evidente dell'ipofisi o del testicolo;
- gran parte degli ipogonadismi età-correlati sono riconducibili a comorbidità (obesità, diabete mellito, insufficienza renale o altre patologie croniche), che possono essere presenti anche nel giovane (3);
- come faranno i medici a convincere i loro pazienti a sospendere la terapia se questa si è rivelata efficace sia sulla sintomatologia sia sulla qualità della vita?

Una commissione di esperti ha cercato di rispondere a tali punti, attraverso un'attenta analisi della letteratura sull'argomento e prendendo in esame due quesiti fondamentali:

- la TRT è in grado di ridurre i fattori di RCV nei soggetti ipogonadici?
- la TRT è realmente in grado di modificare il RCV?

Le valutazioni relative sono state che:

- gli studi epidemiologici dimostrano ampiamente che l'**ipogonadismo maschile** è fortemente **associato a eventi cardio-vascolari e a mortalità** da tutte le cause, ma non dirimono il dubbio se le basse concentrazioni di T siano causa o marcatore della malattia alla base dell'evento;
- la **TRT migliora significativamente molti fattori di RCV**, in quanto aumenta la massa magra e riduce la massa grassa e l'insulino-resistenza;
- tuttavia, nessun RCT ha finora dimostrato di possedere la potenza sufficiente a valutare l'effetto della TRT sugli eventi cardio-vascolari o sulla mortalità;
- le stesse meta-analisi finora pubblicate non possono risultare conclusive, proprio in quanto hanno preso le basi da studi inadatti a dimostrare l'esito cardio-vascolare in esame;
- i rapporti retrospettivi finora pubblicati pro o contro la TRT hanno sempre mostrato difetti di fondo, che non hanno reso estensibile alla generalità dei casi le loro conclusioni e comunque, proprio per il loro carattere retrospettivo, necessitano di approfondimento con RCT dedicati.

Ai fini pratici, poi, il *Position Statement* sottolinea che:

- **i benefici della TRT sono più evidenti in chi ha livelli di T molto bassi;**
- è fondamentale che il paziente sia informato sui potenziali rischi cardio-vascolari;
- **esistono chiare contro-indicazioni** (tabella).



Felice Strollo (felix.strollo@gmail.com)

Corso di Perfezionamento in Nutrizione e Benessere, Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università di Milano

Contro-indicazioni alla TRT	
Absolute	Cancro della prostata non trattato o metastatico Cancro della mammella
Relative	OSAS grave non trattata Ematocrito > 50% Sintomi gravi di patologia dell'apparato genito-urinario (LUTS) con punteggio IPPS (<i>International Prostate Symptom Score</i>) > 19 Scompenso cardiaco non trattato Recente (< 6 mesi) infarto del miocardio o accidente cerebro-vascolare Anamnesi personale o familiare di ipercoagulabilità o personale di trombo-embolismo

Le **raccomandazioni della commissione** sono le seguenti:

- sono necessari RCT prospettici su larga scala, mirati a valutare benefici e rischi della TRT;
- la TRT dovrebbe essere presa in considerazione per uomini che presentino sintomi di ipogonadismo con riscontro in almeno due occasioni di livelli di testosterone decisamente bassi al mattino (entro le h 10);
- è consigliabile che il curante mostri particolare prudenza e attenzione quando un caso del genere intervenga in soggetti anziani e soprattutto eviti di trattare un anziano fragile finché non saranno stati pubblicati risultati di RCT mirati che offrano elementi più chiari in materia;
- come di fronte a tutte le scelte terapeutiche, si raccomanda comunque di far sempre ricorso a buon senso, esperienza, capacità di individualizzare il trattamento.

Commento

Ricordiamo che l'inaffidabilità e il costo del dosaggio del testosterone libero ai fini clinici suggeriscono l'**utilizzo diagnostico del testosterone totale**.

Il *Position Statement* non si prefigge in alcun modo di sostituirsi alla valutazione clinica del singolo medico e in tal senso ha il pregio sia di collocarsi cronologicamente a valle di altre pubblicazioni dedicate al tema (4-6) sia di voler fornire esplicitamente un sostegno utile al medico curante **senza** per questo **assumere il ruolo prescrittivo di una linea guida**.

Tale affermazione, chiaramente espressa nel documento, da un lato **restituisce al curante il giusto ruolo** e dall'altro appare particolarmente opportuna oggi nel nostro contesto socio-sanitario, per l'autorevolezza con cui può inserirsi nella discussione sulle linee guida in atto presso il nostro Ministero della Salute, fornendo ai decisori un elemento a favore del **clinico consapevole**.

Bibliografia

1. Goodman N, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology position statement on the association of testosterone and cardiovascular risk. *Endocr Pract* **2015, 21: 1066-73**.
2. Bhasin S, Pencina M, Jasuja GK, et al. Reference ranges for testosterone in men generated using liquid chromatography tandem mass spectrometry in a community-based sample of healthy non obese young men in the Framingham Heart Study and applied to three geographically distinct cohorts. *J Clin Endocrinol Metab* **2011, 96: 2430-9**.
3. Travison TG, Araujo AB, Kupelian V, et al. The relative contributions of aging, health, and lifestyle factors to serum testosterone decline in men. *J Clin Endocrinol Metab* **2007, 92: 549-55**.
4. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, et al. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* **2010, 95: 2536-59**.
5. Wang C, Nieschlag E, Swerdloff RS, et al. ISA, ISSAM, EAU, EAA and ASA recommendations: investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. *Aging Male* **2009, 12: 5-12**.
6. Petak SM, Nankin HR, Spark RF, et al. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hypogonadism in adult male patients--2002 update. *Endocr Pract* **2002, 8: 440-56**.