

TESTOSTERONE TRIALS: COSA C'È DA SAPERE?

Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

Nelle ultime settimane, la pubblicazione su JAMA e JAMA *Internal Medicine* di una serie di studi sugli effetti del testosterone ha ridestato l'interesse della comunità scientifica endocrinologica nei confronti dell'ormone principe della salute sessuale maschile. Gli articoli sono frutto di un filone di ricerca battezzato con il nome di "Testosterone Trials", coordinato da Peter Snyder della *University of Pennsylvania*. Questi studi, che complessivamente hanno coinvolto 12 centri USA, hanno investigato il ruolo della terapia sostitutiva con testosterone su diversi parametri endocrini e metabolici, nell'ottica di fornire risultati scientificamente attendibili. Le recenti controversie in merito ai supposti rischi cardiovascolari (CV) della terapia sostitutiva con testosterone (T) hanno difatti scoperchiato il proverbiale vaso di Pandora.

Tutti gli studi sono stati eseguiti su un campione di popolazione di età > 65 anni, con valori di T totale < 275 ng/dL (media di due dosaggi) e sintomi clinici ascrivibili a carenza androgenica (evidenza soggettiva e oggettiva di peggioramento della capacità fisica o sessuale e ridotta vitalità). Nel gruppo di studio, la posologia della terapia è stata modificata sulla base del riscontro biochimico, di modo da garantire il raggiungimento e il mantenimento di valori di T totale ottimali per un giovane adulto.

Lo studio sulla densità minerale ossea (BMD) è stato condotto su 211 soggetti: 101 assegnati al gruppo *placebo*, 110 trattati con T gel (1). Al termine dello studio, i **soggetti trattati con T** hanno mostrato un **aumento significativo della BMD**, calcolata sia come BMD volumetrica, che come BMD areale. Questo dato, meritevole di validazione su una popolazione più numerosa, sembra confermare il possibile ruolo della terapia con T nel mantenimento della massa minerale ossea nei soggetti ipogonadici; tuttavia, nei 12 mesi di durata del *follow-up* non è stato possibile calcolare il rischio di frattura, esito di rilevanza clinica reale.

Lo studio sugli effetti ematopoietici del T si è svolto analogamente al precedente, seppure con più "bracci" d'intervento (2). Dei 783 partecipanti, solo 126 sono stati considerati anemici (secondo i criteri degli autori, Hb < 12.7 g/dL ma > 10.0 g/dL); per 62 soggetti la causa dell'anemia non è stata identificata, mentre per i rimanenti 64 è stato possibile risalire a una verosimile causa tramite valutazione clinica ed ematochimica. Per ognuno dei 3 gruppi (sani, anemici per causa nota, anemici per causa ignota) è stato previsto un braccio di intervento e uno di controllo. Si sono verificati, come prevedibile, alcuni casi di eritrocitosi nei soggetti non-anemici **trattati con T**; in compenso, sono stati osservati **significativi miglioramenti nei valori di Hb per tutti i soggetti anemici**, indipendentemente dalla causa. Concentrazioni maggiori di Hb hanno avuto anche una rilevanza clinica, dal momento che alcuni parametri come la capacità di deambulazione, la sensazione di benessere o le facoltà mnemoniche sono risultati significativamente associati all'incremento di Hb. Lo scarso numero di soggetti coinvolti e la mancata correzione per fattori confondenti rendono i risultati meritevoli di un'ulteriore validazione; tuttavia, i dati emersi dallo studio sembrano indicare che la terapia con T possa essere d'ausilio nel migliorare i parametri ematici nei soggetti ipogonadici affetti da una qualunque forma di anemia.

Lo studio sulla funzione cognitiva ha coinvolto 788 uomini (3), di cui 493 con un deficit della memoria età-correlato. Sia in questo gruppo che in quello dei soggetti esenti da tale disturbo, la metà dei soggetti è stata trattata con T, mentre la rimanente metà ha ricevuto solo *placebo*. Sono stati presi in esame numerosi parametri per la valutazione delle capacità cognitive, tra cui il principale è stato la capacità di ricordare un paragrafo a distanza di tempo, e sono stati necessari diversi strumenti validati, fra cui la *Derogatis Interview for Sexual Functioning* e il *Modified Mini-Mental State Examination*. Contrariamente a quanto mostrato nei due precedenti studi, **la terapia con T non sembra aver determinato miglioramenti in termini di salute mentale**: infatti, dopo 12 mesi di terapia, non sono emerse differenze significative in merito agli esiti analizzati. I risultati, tuttavia, meritano una cauta interpretazione: gli autori stessi sottolineano come non sia possibile generalizzare i risultati ed espanderli alla popolazione generale, dal momento che gli effetti sono stati valutati solo in un ristretto campione di soggetti con peculiari caratteristiche funzionali, anagrafiche e cliniche.



L'ultimo dei quattro studi, il più controverso, affronta il tema del **rischio CV** nei soggetti trattati – in particolare, l'associazione fra la terapia con T e lo sviluppo di placche coronariche (4). Da una popolazione iniziale di 790 soggetti, solo 170 sono stati arruolati nello studio CV e solo 138 di questi hanno portato a termine il *follow-up*, di cui 65 nel gruppo di controllo con *placebo*. Molti dei soggetti arruolati presentavano **aterosclerosi severa già al basale**; la prevalenza di diabete, obesità e comorbidità affini risultava significativamente elevata sia nel gruppo dei trattati che nei controlli. Nessuno dei soggetti arruolati, indipendentemente dal trattamento, ha sviluppato eventi avversi fatali durante lo studio. In merito al volume delle **placche non-calcifiche**, esito primario dello studio, è stato osservato un **più marcato aumento del volume nei soggetti trattati con T** rispetto ai non-trattati; tuttavia, il volume basale era leggermente più basso (sebbene non sia nota la significatività della differenza) per il gruppo dei soggetti in terapia con T. Simile ragionamento può essere applicato al volume complessivo delle placche, esito secondario dello studio: nei soggetti in terapia si è evidenziato un aumento da 272 mm³ a 318 mm³, mentre nel gruppo *placebo* l'aumento è stato minore, ma partendo da un basale sensibilmente superiore, da 499 mm³ a 541 mm³. **La terapia con T, inoltre, non ha modificato il grado di calcificazione delle placche** a confronto con il gruppo *placebo*. Il riscontro dell'aumento di volume delle placche è quantomeno curioso, se non sospetto: tuttavia, come anche gli stessi autori evidenziano, l'aumento delle dimensioni della placca non consente di trarre conclusioni sul piano clinico. Prima di arrivare a conclusioni affrettate, sarebbe opportuno capire, mediante analisi su popolazioni più numerose, quali siano esattamente i componenti della placca su cui agisce la terapia con T, e quali siano i correlati clinici di tale fenomeno. In assenza di questi dati, la lunga diatriba sul ruolo CV della terapia sostitutiva con T è ancora lontana da giungere a una conclusione.

Bibliografia

1. Snyder PJ, Kopperdahl DL, Stephens-Shields AJ, et al. Effect of testosterone treatment on volumetric bone density and strength in older men with low testosterone: a controlled clinical trial. *JAMA Intern Med* [2017](#), DOI: [10.1001/jamainternmed.2016.9539](#).
2. Roy CN, Snyder PJ, Stephens-Shields AJ, et al. Association of testosterone levels with anemia in older men: a controlled clinical trial. *JAMA Intern Med* [2017](#), DOI: [10.1001/jamainternmed.2016.9540](#).
3. Resnick SM, Matsumoto AM, Stephens-Shields AJ, et al. Testosterone treatment and cognitive function in older men with low testosterone and age-associated memory impairment. *JAMA* [2017](#), **317**: [717-27](#).
4. Budoff MJ, Ellenberg SS, Lewis CE, et al. Testosterone treatment and coronary artery plaque volume in older men with low testosterone. *JAMA* [2017](#), **317**: [708-16](#).