

TERAPIA SOSTITUTIVA CON TESTOSTERONE NELL'UOMO IPOGONADICO ED EVENTI CARDIOVASCOLARI

Responsabile Editoriale
Vincenzo Toscano

Introduzione

La **terapia sostitutiva con testosterone (TRT) comporta diversi benefici negli uomini con deficit androgenico conclamato**: aumenta la massa magra e la sensibilità insulinica, migliora il profilo lipidico e riduce non solo la massa grassa ma anche la pressione arteriosa, grazie agli effetti vasodilatatori del testosterone. Inoltre, la TRT riduce lo spessore dell'intima-media carotidea, grazie alle proprietà anti-infiammatorie e anti-coagulanti del testosterone.

Nonostante queste evidenze "favorenti" la prevenzione del rischio cardiovascolare nell'anziano con *late onset hypogonadism* (LOH) (1), un *caveat* lanciato su *PLoS One* (2) in merito a un possibile effetto deleterio della TRT ha recentemente indotto l'*Endocrine Society* (ES) a prendere posizione, richiamando tutti i medici ad attenersi alle linee guida (LG) da essa stessa emanate nel 2010 (3) e a selezionare accuratamente i pazienti da sottoporre a TRT.

Analisi critica del lavoro di Finkle e coll.

Gli autori (2) hanno analizzato i registri sanitari relativi a 55.593 uomini trattati con testosterone, valutando il rischio di infarto (o reinfarto) del miocardio (IMA) nei 90 giorni successivi all'inizio della terapia ormonale (post-tp) rispetto all'anno precedente il trattamento (pre-tp). È stato riscontrato un **raddoppio del rischio relativo di IMA nel periodo post-tp rispetto al periodo pre-tp**, specialmente negli ultra-65enni senza pregressa patologia cardiovascolare e nei cardiopatici più giovani.

Il lavoro tuttavia presenta numerose **criticità**:

- manca il dato clinico relativo alla reale presenza di ipogonadismo nei soggetti trattati;
- mancano dettagli clinico-diagnostici ed ematochimici, come il livello di testosterone di base e in corso di terapia nei pazienti sottoposti a TRT;
- è stata considerata solo la diagnosi di IMA non fatale, rappresentativa del 75% circa degli eventi infartuali, senza rispecchiare la totalità dei casi;
- la diagnosi di IMA è stata posta dal medico curante ma non certificata da una struttura di riferimento;
- in un altrettanto ampio gruppo di controllo trattato con inibitori di 5-fosfo-diesterasi non risulta alcuna associazione fra utilizzo di tali farmaci e rischio di IMA, dato che suggerisce che il rischio di IMA possa essere legato alla TRT.

Non si può escludere poi un *bias* di selezione. Fino a pochi anni fa, infatti, gli studi davano quasi per scontato il fatto che il T fosse pericoloso ai fini del rischio cardiovascolare (4) e solo recentemente sono comparsi numerosi lavori che hanno portato a conclusioni opposte.

I dati della letteratura sulla TRT

La critica maggiore alla letteratura sulla TRT deriva dal fatto che sono state **estremamente variabili formulazioni e dosi di T utilizzate** negli studi randomizzati e controllati (RCT).

Una meta-analisi di 19 RCT del 2005 non rilevava differenze significative nell'incidenza di eventi cardiovascolari fra soggetti trattati e non trattati (5), dato confermato in due successive revisioni critiche (6,7); al contrario, suggerisce minore ottimismo l'interruzione per marcato eccesso di eventi cardiovascolari di un RCT, condotto su anziani fragili con mobilità limitata e sindrome metabolica (8).

Un gruppo di pazienti con LOH non conclamato ($T < 10.4$ nmol/L) ha mostrato mortalità per tutte le cause circa doppia (17.2 vs 9.0%, $p < 0.01$) rispetto a un gruppo di controllo di soggetti normo-androgenici con diabete mellito tipo 2; inoltre, la TRT nei pazienti con LOH ha dimezzato la mortalità rispetto ai pazienti non trattati (8.4 vs 19.2%, $p < 0.005$) (9).

Del resto la TRT ha effetti positivi in uomini anziani con scompenso cardiaco cronico, di cui migliora la capacità aerobica e l'efficienza ventilatoria (10).



In conclusione, solo studi più ampi, escludendo l'influenza di fattori confondenti, potranno chiarire il dubbio di fondo sul possibile effetto diretto – sia esso positivo o negativo - della TRT sugli eventi cardiovascolari. Negli Stati Uniti l'NIH promuove il "T trial", RCT sull'uomo anziano, che produrrà risultati utili fra circa un anno; tuttavia la numerosità campionaria prescelta (circa 800 persone) consentirà di trarre conclusioni solo sui benefici e non sui rischi della terapia. L'11/4/2014 l'EMA ha anticipato che a breve emanerà una raccomandazione sui criteri di autorizzazione dei prodotti a base di T in ambito europeo.

La posizione dell'Endocrine Society

L'ES ha preso posizione, invitando i medici a **selezionare con cura i pazienti da candidare alla TRT** e ad **attenersi alle ultime LG (3)**, che restringono le indicazioni alla TRT, per contenere il rischio neoplastico a carico della prostata e per evitare un incongruo aumento dell'ematocrito - in presenza o meno di insufficienza respiratoria - e la possibile accentuazione di uno scompenso cardiaco mal controllato dalla terapia. Queste LG non pongono limiti alle modalità di somministrazione della TRT in caso di reale carenza ormonale, ma suggeriscono di controllare regolarmente sia i livelli plasmatici dello steroide (da portare entro la parte media del *range* di normalità) sia che non compaiano nel tempo eventi avversi meritevoli di ulteriore approfondimento.

Conclusioni

Dal lavoro di Finkle e coll risulta un aumento del rischio di IMA nei pazienti trattati con testosterone nei soggetti > 65 anni e in quelli cardiopatici < di 65 anni; questi dati si affiancano agli altri presenti in letteratura, numerosi e discordanti, in merito agli effetti a livello cardiovascolare della TRT.

In assenza di dati conclusivi sull'argomento e nell'attesa dell'esito di RCT strutturati in modo inoppugnabile, l'ES invita ad attenersi strettamente alle sue LG.

Bibliografia

1. Hackett G. Testosterone and the heart. *Int J Clin Pract* [2012, 66: 648–55.](#)
2. Finkle WD, et al. Increased risk of non-fatal myocardial infarction following testosterone therapy prescription in men. *PLoS One* [2014, 9: e85805.](#)
3. Bhasin S, et al. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* [2010, 95: 2536–59.](#)
4. Jones TH. Testosterone deficiency: a risk factor for cardiovascular disease? *Trends Endocrinol Metab* [2010, 21: 496–503.](#)
5. Calof OM, et al. Adverse events associated with testosterone replacement in middleaged and older men: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* [2005, 60: 1451–7.](#)
6. Fernandez-Balsells MM, et al. Adverse effects of testosterone therapy in adult men: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* [2010, 95: 2560–75.](#)
7. Corona G, et al. Testosterone, cardiovascular disease and the metabolic syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* [2011, 25: 337–53.](#)
8. Basaria S, et al. Adverse events associated with testosterone administration. *N Engl J Med* [2010, 363: 109–22.](#)
9. Muraleedharan V, et al. Testosterone deficiency is associated with increased risk of mortality and testosterone replacement improves survival in men with type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol* [2013, 169: 725–33.](#)
10. Caminiti G, et al. Effect of long-acting testosterone treatment on functional exercise capacity, skeletal muscle performance, insulin resistance, and baroreflex sensitivity in elderly patients with chronic heart failure: a double-blind, placebo-controlled, randomized study. *J Am Coll Cardiol* [2009, 54: 919–27.](#)