

## IL TESTOSTERONE INFLUENZA IL SISTEMA CARDIOVASCOLARE NEL MASCHIO?

Responsabile Editoriale  
Vincenzo Toscano

L'articolo di Ruige e colleghi, recentemente pubblicato sul *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* (1), affronta mediante studio della letteratura i **potenziali rischi e benefici della terapia con testosterone sulla salute cardiovascolare**. Gli autori mettono in luce come la terapia con testosterone non sia del tutto scevra da effetti indesiderati, facendo riferimento alle eventuali interazioni esistenti fra situazioni di carenza o eccesso di androgeni e fattori predisponenti all'insorgenza di patologia cardiovascolare. In considerazione del progressivo invecchiamento della popolazione e del crescente fenomeno del *doping* sportivo, la revisione della letteratura effettuata dagli autori accende i riflettori su un argomento di estrema attualità: tuttavia, al fine di evitare un'alterata interpretazione del rapporto fra rischi e benefici della terapia con testosterone, sarebbe opportuno dedicare la giusta attenzione alle conclusioni tratte dagli autori.

### Introduzione

Un sempre maggior interesse è stato rivolto alla carenza di testosterone correlata all'età, nota come **ipogonadismo a insorgenza tardiva** (LOH, *Late Onset Hypogonadism*)(2,3), quadro clinico e biochimico, associato a età e comorbidità, caratterizzato dal riscontro di carenza di testosterone e da sintomi rilevanti, con significativo peggioramento della qualità di vita e con alterazioni della sfera sessuale. Secondo le più recenti *Standard Operating Procedures* (4), nei soggetti affetti da LOH, la massa muscolare, la densità minerale ossea, il tono dell'umore, le capacità cognitive e i parametri metabolici sembrano tutti giovare della terapia con testosterone. L'articolo di Ruige e coll va in contro-tendenza, in quanto sottolinea come i rischi della terapia con testosterone sussistano e siano meritevoli di approfondimento.

### Problemi di interpretazione

I dati esistenti in letteratura, tuttavia, non sempre sono significativi: Ruige, Ouwens e Kaufman non nascondono che molti degli studi citati nella bibliografia presentano gravi errori di progettazione, fra cui il primo e forse più importante è la difficoltà di escludere situazioni patologiche concomitanti che potrebbero alterare i risultati dei protocolli di studio. Un'ulteriore problematica è la difficoltà intrinseca nel dosaggio della concentrazione di androgeni e del testosterone libero e biodisponibile. L'aromatasi, enzima sito in massima parte nel tessuto adiposo, trasforma il testosterone in estradiolo, rendendo ulteriormente complesso lo studio delle azioni esclusivamente imputabili agli androgeni. Inoltre, le azioni del testosterone si esercitano mediante interazione dell'ormone sul suo recettore, con un notevole grado di variabilità dovuto alla presenza di polimorfismi: **una stessa concentrazione di testosterone può essere sufficiente a determinare un buon tasso di androgenizzazione in un soggetto, e del tutto inadeguata in un altro**. L'espressione delle triplete CAG può influenzare la risposta recettoriale al testosterone, per cui, a parità di livelli di testosterone, i soggetti con maggiore espressione delle triplete presentano un rischio maggiore di sviluppare sintomi "andropausali".

### Fattori di rischio cardiovascolare e androgeni

Gli autori nella loro ricerca bibliografica hanno valutato come i singoli fattori di rischio cardiovascolare possano essere influenzati dalla concentrazione plasmatica di testosterone. I risultati della ricerca di Ruige e colleghi non sembrano confortanti:

- l'ipertensione riscontrata nei soggetti con testosterone basso non pare migliorare in seguito all'introduzione di una terapia sostitutiva adeguata;
- la funzione endoteliale non risulta significativamente modificata dal ripristino di normali livelli di testosterone in tutti i soggetti;
- non sono state riscontrate modifiche del profilo lipidico nei soggetti trattati con testosterone, in particolare in soggetti ipogonadici affetti da diabete mellito di tipo 2;
- il rischio di patologia trombotica aumenta tanto in condizioni di ipogonadismo, quanto nei casi di abuso di androgeni;

- la funzione sistolica del ventricolo sinistro appare inversamente proporzionale ai livelli di testosterone nei soggetti sani, mentre gli estrogeni ed in particolare l'estradiolo sembrano essere direttamente correlati alla funzionalità miocardica;
- una possibile interazione fra il testosterone e la via STAT3/SOCS3 potrebbe portare a una ridotta cardioprotezione dopo ischemia e riperfusione, non solo nei soggetti che assumono testosterone esogeno ma anche in quelli in cui il testosterone "basale" è a livelli più elevati. SOCS3, in modelli animali, è fondamentale per il rimodellamento ventricolare sinistro dopo ischemia acuta, e la soppressione mediata dal testosterone – tanto esogeno quanto endogeno – su questa via di segnale potrebbe ridurre gli effetti cardioprotettivi;
- il testosterone, agendo a livello cellulare sul miocardio, può determinare cambiamenti della ripolarizzazione con eventi aritmici con esiti fatali.

In conclusione, **la terapia sostitutiva con testosterone sembrerebbe essere accompagnata da un non trascurabile numero di effetti collaterali**, che potrebbero giustificare una rinuncia al trattamento, da parte tanto del medico quanto del malato. Tuttavia, gli studi citati presentano in molti casi errori progettuali o interpretativi, che non permettono di trarre conclusioni definitive. In particolare, appare evidente come i soggetti in cui la patologia cardiovascolare si rende manifesta, sono quelli in cui esisteva già una predisposizione. **Gli studi eseguiti in soggetti ipogonadici**, nonostante un grande numero di variabili - quali la durata del *follow-up*, la posologia del farmaco e la via di somministrazione - **hanno dimostrato effetti sulla funzione sessuale, sulla densità minerale ossea e sulla forza muscolare, senza** tuttavia evidenziare **differenze significative nella funzionalità cardiaca**.

### Conclusioni

Lo studio di Ruige e coll suggerisce una **maggior cautela nel prescrivere terapia con testosterone nei soggetti anziani**, ma **non permette di trarre conclusioni definitive** sul ruolo del trattamento nell'eziopatogenesi di complicanze cardiovascolari. Dinanzi a molti studi che mostrano un collegamento fra testosterone e fattori di rischio cardiovascolare, emerge come **non esista un dato "puro" e incontrovertibile che possa mettere in relazione il trattamento sostitutivo e l'insorgenza di patologie cardiovascolari**: molti dei lavori citati dagli autori sono inconclusivi a loro volta, o presentano errori di progettazione tali da rendere dubbi i risultati. A fronte di questo, esiste un altrettanto imponente *corpus* di evidenze scientifiche che mostra **un ruolo positivo della terapia nei soggetti più anziani**; appare curioso come molti di questi lavori, di notevole impatto scientifico e clinico, siano stati ignorati dagli autori nella compilazione della bibliografia.

Vale quindi la pena di domandarsi se sia sensato rinunciare alla terapia sostitutiva con testosterone al fine di evitare un possibile, non confermato rischio cardiovascolare, piuttosto che introdurre un trattamento per cui evidenze scientifiche mostrano una capacità di migliorare massa muscolare, densità minerale ossea, umore, sessualità e funzione cognitiva. **La valutazione di un pre-esistente rischio cardiovascolare potrebbe essere utile per prevenire complicanze in quei soggetti già predisposti**; tuttavia, appare forse esagerato escludere la possibilità di trattare tutti coloro che, dotati di una buona salute cardiologica, possono trovare beneficio dal trattamento con testosterone.

### Bibliografia

1. Ruige JB, Ouwens DM, Kaufman JM. Beneficial and adverse effects of testosterone on the cardiovascular system in men. *J Clin Endocrinol Metab* [2013, 98: 4300-10](#).
2. Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R, et al. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. *Int J Androl* [2009, 32: 1-10](#).
3. Aversa A, Bruziches R, Francomano D, et al. Effects of testosterone undecanoate on cardiovascular risk factors and atherosclerosis in middle-aged men with late-onset hypogonadism and metabolic syndrome: results from a 24-month, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Sex Med* [2010, 7: 3495-503](#).
4. Buvat J, Maggi M, Guay A, Torres LO. Testosterone deficiency in men: systematic review and standard operating procedures for diagnosis and treatment. *J Sex Med* [2013, 10: 245-84](#).