

ESISTE ASSOCIAZIONE TRA TESTOSTERONE ED EVENTI CARDIO-VASCOLARI?

Coordinatori

Vincenzo Toscano & Renato Cozzi

Editor

Vincenzo Di Donna & Cecilia Motta

Premessa

Nell'uomo dopo i 30 anni i livelli plasmatici di testosterone (T) si riducono dell'1%/anno, mentre a partire dai 40 anni gli eventi cardio-vascolari (CV) aumentano con il progredire dell'età. Resta tuttavia da dimostrare se i valori bassi di T abbiano un ruolo causale nel determinismo di detti eventi, oppure debbano semplicemente essere considerati un indicatore di rischio (1).

Lo studio

Un recente **studio di coorte** (2) ha valutato l'associazione tra livelli basali di T, testosterone libero (fT) e SHBG (*sex-hormone binding globulin*) e l'incidenza nel tempo di eventi CV. Sono stati studiati **210 700 maschi** di età compresa tra 40 e 69 anni, provenienti da 22 centri del Regno Unito e reclutati nel periodo compreso tra il 2006 e il 2010.

Il **follow-up** medio era di **9 anni**, durante il quale sono stati registrati gli eventi CV maggiori (MACE: infarto acuto del miocardio — IMA —, *ictus* ischemico, *ictus* emorragico, insufficienza cardiaca) che comportavano il ricovero o il decesso dei soggetti, estraendo i dati dal *database* di UK Biobank.

Dopo aggiustamento per età e per altri fattori confondenti:

- **testosterone: non sono emerse associazioni significative** tra bassi valori di T e aumento del rischio CV, sia cumulativo che per ogni singolo esito;
- **fT**: minori livelli (sia se fT era calcolato con la formula di Vermeulen sia quando veniva utilizzato un altro metodo empirico) si associavano con marginale riduzione del rischio di MACE;
- **SHBG**: livelli ridotti risultavano associati con maggiore incidenza di IMA, ma minor incidenza di *ictus* ischemico e di insufficienza cardiaca. SHBG potrebbe quindi essere proposto come marcatore di rischio CV indipendente da T, sebbene la relazione causale debba essere oggetto di migliore definizione.

COMMENTO

Se dovessimo seguire quanto emerge dal lavoro in questione, dovremmo accettare che minori livelli di T non si associno con l'incremento età-correlato degli eventi CV, nei maschi < 70 anni. Questo metterebbe quindi in discussione la riduzione del rischio CV quale razionale della terapia sostitutiva con testosterone (TRT), come invece proposto in precedenza da altri lavori.

In realtà comparare questi risultati con quelli ottenuti da altri studi osservazionali è decisamente complicato, a causa dell'eterogeneità delle metodologie seguite e della popolazione in esame.

Una metanalisi del 2010 (3), che prendeva in considerazione solamente studi di popolazione, concludeva per una debole associazione tra riduzione dei livelli di T e aumento degli eventi CV, ma solo nei soggetti con età > 70 anni, mentre tale associazione non veniva riportata nei soggetti al di sotto di questa soglia (in coerenza con quanto recentemente riportato nello studio preso qui in analisi).

Altri lavori, che hanno utilizzato lo stesso *database* dello studio in oggetto (UK Biobank), analizzando invece il ruolo della genetica tramite randomizzazione mendeliana dei partecipanti, hanno fornito risultati contrastanti, dal momento che a seconda della presenza di varianti geniche o polimorfismi, l'associazione tra T (il cui valore è in parte geneticamente determinato) e il rischio di eventi CV è risultata in un caso diretta mentre in un altro studio inversa, con una correlazione decisamente complessa anche con SHBG (4-5). Questo dimostra che l'azione degli androgeni è legata ad una modulazione estremamente articolata sia su base genetica che biologica, che dipende anche dall'interazione con farmaci, altri ormoni e presenza di eventuali fattori di rischio.

Ulteriori informazioni sul ruolo del T possono essere dedotte dagli studi randomizzati riguardanti la TRT negli ipogonadici. In una recente metanalisi di RCT emergeva come con la TRT il rischio di patologia CV fosse immutato o leggermente aumentato (6). In realtà le evidenze sono di difficile interpretazione per una serie di variabili, quali ridotto numero di partecipanti, scarsa durata del periodo di osservazione, livelli di T basali non omogenei ed esiti considerati differenti.



Mauro Schiesaro (mauroschiesaro@libero.it)
Ospedale Classificato Villa Salus, Mestre (VE)

In ogni caso, le linee guida dell'*Endocrine Society* del 2018 (7) **sconsigliano la TRT nei maschi con insufficienza cardiaca non controllata, IMA o ictus nei 6 mesi precedenti.**

Resta quindi ancora sospeso il giudizio sul ruolo del T in rapporto agli eventi CV nel soggetto ipogonadico e si sente a tutt'oggi la necessità di chiarirlo adeguatamente, in modo poi da poter analizzare anche la sicurezza CV della TRT, tramite studi condotti su larga scala e che comprendano soggetti di diverse età e portatori di patologia CV, reclutati dopo aver posto correttamente la diagnosi di ipogonadismo (cosa purtroppo non sempre presente in alcuni lavori pubblicati). Inoltre, poiché permangono alcune incertezze riguardanti la sicurezza CV di TRT, è auspicabile una **valutazione sartoriale del profilo di rischio individuale prima di iniziare il trattamento sostitutivo.**

Bibliografia

1. Shores MM, Matsumoto AM. Testosterone, aging and survival: biomarker or deficiency. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* [2014, 21: 209-16](#).
2. Yeap BB, Marriott RJ, Antonio L, et al. Associations of serum testosterone and sex hormone-binding globulin with incident cardiovascular events in middle-aged to older men. *Ann Intern Med* [2022, 175: 159-70](#).
3. Ruige JB, Mahmoud AM, De Bacquer D, et al. Endogenous testosterone and cardiovascular disease in healthy men: a meta-analysis. *Heart* [2011, 97: 870-5](#).
4. Luo S, Au Yeung SL, Zhao JV, et al. Association of genetically predicted testosterone with thromboembolism, heart failure, and myocardial infarction: Mendelian randomisation study in UK Biobank. *BMJ* [2019, 364: 1476](#).
5. Li Y, Si S, Hou L, et al. Causal effect of sex hormone-binding globulin and testosterone on coronary heart disease: a multivariable and network Mendelian randomization analysis. *Int J Cardiol* [2021, 339: 179-84](#).
6. Onasanya O, Iyer G, Lucas E, et al. Association between exogenous testosterone and cardiovascular events: an overview of systematic reviews. *Lancet Diabetes Endocrinol* [2016, 4: 943-56](#).
7. Bhasin S, Brito JP, Cunningham GR, et al. Testosterone therapy in men with hypogonadism: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* [2018, 103: 1715-44](#).