

Effect of testosterone treatment on cardiac biomarkers in a randomized controlled trial of men with type 2 diabetes

Emily J. Gianatti, Rudolf Hoermann, Que Lam, Philippe Dupuis, Jeffrey D. Zajac, and Mathis Grossmann

Clinical Endocrinology (2016) 84, 55–62

RIASSUNTO

To assess the effect of testosterone treatment on cardiac biomarkers in men with type 2 diabetes (T2D). Design Randomized double-blind, parallel, placebo-controlled trial. Patients Men aged 35–70 years with T2D and a total testosterone level ≤ 12.0 nmol/l (346 ng/dl) at high risk of cardiovascular events, median 10-year United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) coronary heart disease (CHD) risk 21% (IQR 16%, 27%). Eighty-eight participants were randomly assigned to 40 weeks of intramuscular testosterone undecanoate (n = 45) or matching placebo (n = 43). Main Outcome Measures N-terminal pro B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) and high-sensitivity cardiac troponin T (hs-cTnT). Result Testosterone treatment reduced NT-proBNP (mean adjusted difference (MAD) in change over 40 weeks across the testosterone and placebo groups, -17.9 ng/l [95% CI -32.4 , -3.5], $P = 0.047$), but did not change hs-cTnT (MAD, 0.41 ng/l (95% CI -0.56 , 1.39), $P = 0.62$). Six men, three in each group experienced an adverse cardiac event, displaying already higher baseline NT-proBNP ($P < 0.01$) and hs-cTnT levels ($P = 0.01$). At baseline, 10-year UKPDS CHD risk was associated positively with NT-proBNP ($s = 0.21$, $P = 0.004$) and hs-cTnT ($s = 0.23$, $P = 0.003$) and inversely with testosterone (total testosterone $s = -0.18$, $P = 0.02$, calculated free testosterone $s = -0.19$, $P = 0.01$), but there was no significant association between testosterone and cardiac biomarkers ($P > 0.05$). Conclusions In this trial of men with T2D and high cardiovascular risk, testosterone treatment reduced NT-proBNP and did not change hs-cTnT. Further studies should determine whether men with increased cardiac biomarkers prior to testosterone therapy are at higher risk of testosterone treatment-associated adverse cardiac events.

COMMENTO

In questo trial a doppio cieco, controllato con placebo, gli Autori hanno studiato l'effetto della terapia testosteroneica su alcuni biomarkers cardiaci, quali l'N-terminal pro B-type peptide natriuretico (NT-proBNP) e la troponina T cardiaca (hs-cTnT) in 88 diabetici tipo 2 (età:35-70 anni) ad alto rischio cardiovascolare e con valori basali di testosterone totale ≤ 12 nmol/l. Gli autori concludono che la terapia con testosterone riduce i livelli di peptide natriuretico ma non modifica quelli di troponina e che ulteriori studi dovranno accertare se i pazienti con alti livelli basali di biomarkers cardiaci siano a più alto rischio di eventi cardiaci avversi associati a terapia testosteroneica. Gli effetti del testosterone sul sistema cardiovascolare maschile sono tuttora oggetto di dibattito, anche se i dati presenti in letteratura sembrano a favore di un ruolo positivo della terapia androgenica sostitutiva in pazienti con accertato ipogonadismo. Questo interessante lavoro ha studiato per la prima volta il comportamento di 2 biomarkers cardiaci in corso di terapia sostitutiva con testosterone in diabetici tipo 2 ad alto rischio cardiovascolare. I risultati sono

parzialmente conclusivi, perché mentre depongono per la riduzione di uno dei 2 markers cardiaci (l'NT-proBNP) non sono in grado di accertare l'effetto positivo o negativo del testosterone nei pazienti con più alti livelli basali di biomarkers cardiaci. Tuttavia il fatto che i 3 pazienti che hanno presentato eventi cardiovascolari durante il trattamento con testosterone avessero valori basali significativamente più elevati dei 2 biomarkers rispetto agli altri pazienti, dovrebbe spingere ad individuare un cut-off di sicurezza e suggerire molta prudenza nell'intraprendere una terapia con testosterone nei diabetici con valori particolarmente elevati di biomarkers cardiaci. Inoltre, una limitazione dello studio (come ammesso dagli stessi Autori) è costituita dal fatto che l'analisi dei livelli di biomarkers sia stata programmata in solo 3 tempi prestabiliti durante le 40 settimane del protocollo di studio. Ciò non consente di escludere che nei tempi intermedi non investigati i pazienti possano aver presentato un incremento o una riduzione dei livelli dei biomarkers cardiaci con conseguente positiva o negativa variazione dei livelli di rischio cardiovascolare. L'integrazione con lo studio di altri markers di rischio cardiovascolare, l'accorciamento dei tempi di verifica dei vari livelli dei markers e l'uso di un preparato di testosterone che ne mimino le variazioni circadiane potrebbero contribuire a chiarire ulteriormente alcuni aspetti del problema.

Giuseppe Bellastella

Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche,

Neurologiche, Metaboliche e dell'Invecchiamento

U.O.C. di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo

Seconda Università di Napoli

Piazza L. Miraglia 2

80138, Napoli

giuseppe.bellastella@unina2.it