

Terapia con Testosterone: ricadute osteo-cardio-metaboliche

Antonio Aversa

*Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica
Università di Catanzaro Magna Graecia, Catanzaro, Italia*

Autore Corrispondente :

Prof. Antonio Aversa, Viale Europa, Campus Biomedico Salvatore Venuta, Germaneto (CZ)

Mail: aversa@unicz.it

L'ipogonadismo maschile è caratterizzato dalla ridotta produzione di testosterone e da un'alterata spermatogenesi da parte del testicolo. Si distinguono forme ipogonadismo primitivo da forme secondarie, ed una forma subclinica (in cui alterazioni biochimiche si associano o meno ai classici segni/sintomi) sul cui approccio terapeutico non vi è al momento un consenso univoco internazionale.

Vi è poi una forma denominata ad esordio tardivo, che può esordire tra i 50-75 anni laddove una frequente comorbidità (es. diabete, sindrome metabolica, sintomi della bassa via urinaria, ecc.) è in grado di determinare un rapido calo dei livelli circolanti di testosterone (T). Le linee guida raccomandano di fare una diagnosi solo negli uomini con sintomi e segni coerenti con carenza di T sierico misurandolo al mattino a digiuno, usando una metodica affidabile ed ottenere una ripetizione per conferma.

Non è suggerita la prescrizione di testosterone sopra i 65 anni ma, laddove coesistano sintomi o condizioni suggestive di una carenza (come basso desiderio o anemia inspiegabile) e coerentemente con bassi livelli di T totale o libero (calcolato secondo la formula di Vermeulen) si può optare per una terapia con T su base personalizzata previa esplicita discussione dei potenziali rischi e benefici.

I pazienti ipogonadici sono generalmente considerati ad aumentato rischio cardiovascolare (CVR) e presentano rischio di eventi maggiori cardiovascolari avversi e morte cardiaca improvvisa.

Gli studi di coorte non mostrano evidenti correlazioni tra mortalità cardiovascolare e livelli endogeni di T nella popolazione generale; tuttavia, nei pazienti dismetabolici con disfunzione erettile (che di per sé può rappresentare un sintomo sentinella di malattia cardiovascolare) i bassi livelli di T sembrano essere correlati con un aumento del rischio cardiovascolare (CVR), con occorrenza di eventi cardiovascolari maggiori ed ad una alterazione della composizione corporea. Prima di iniziare la terapia con T (Figura1), bisognerebbe fare precedere una consulenza cardiologica approfondita per evitare possibili eventi avversi ventricolari (QT) correlati all'azione del testosterone sulla fase di ripolarizzazione, specie in presenza di fattori di rischio di tromboembolismo venoso

È noto anche che la perdita ossea accelera negli ipogonadici portando ad un aumento del rischio di fratture, ed il trattamento con T esercita un chiaro effetto diretto sulla salute ossea attraverso un'azione di stimolo sugli osteoblasti a formare

l'osso trabecolare. Il ruolo del T sulla salute ossea degli uomini anziani è meno chiaro ma probabilmente esso riduce il rischio di frattura e può potenzialmente contribuire alla BMD tramite aromatizzazione periferica, in quanto gli estrogeni sono chiaramente associati sia il rischio di fratture che la BMD negli uomini anziani. Il rischio di osteoporosi e di fratture ossee a qualunque livello è circa doppio in pazienti con carcinoma della prostata trattati farmacologicamente con blocco androgenico rispetto a quelli non trattati; nei primi, la terapia di scelta è rappresentata da denosumab. I bisfosfonati dovrebbero essere la terapia di prima linea nel trattamento del maschio ipogonadico con osteoporosi, con l'aggiunta della terapia sostitutiva con T che, oltre alla qualità ossea, è in grado di migliorare la massa magra e ridurre la massa grassa⁴. La terapia profilattica con calcio e vitamina D è auspicabile in tutti i pazienti, come anche una valutazione periodica degli indici biochimici del metabolismo osseo e della densità minerale ossea.

Le controindicazioni assolute al trattamento sono rappresentate da presenza di: carcinoma mammario o prostatico, o di nodulo prostatico palpabile, valori di PSA > 4 ng/mL, valori di PSA > 3 ng/ml combinato con alto rischio di cancro prostatico, ematocrito > 52%, trombofilia, LUTS severi, scompenso cardiaco classe NYHA 3-4, o desiderio di paternità a breve termine.

KEY POINTS SULLA TERAPIA CON TESTOSTERONE

- non dovrebbe essere iniziata senza un corretto iter diagnostico per valutare le cause ed i rischi (cardiovascolari) connessi con essa
- non dovrebbe essere intrapresa negli uomini anziani, obesi e paucisintomatici; dove, il primo approccio dovrebbe essere rappresentato dalla ottimizzazione delle terapie concomitanti assieme ad una significativa perdita di peso corporeo (>10%)
- riduce il rischio cardiovascolare (studi farmaco epidemiologici) e non si associa ad aumento del CVR (studi randomizzati)
- necessita attenzione per gli effetti sulla ripolarizzazione miocardica (intervallo QT)
- è da consigliare in caso di ipogonadismo “metabolico” sia per l’effetto positivo sulla qualità ossea (in associazione con farmaci antiriassorbitivi) che sulla composizione corporea (aumento massa magra, riduzione massa grassa), sull’assetto glico-metabolico, e sul rallentamento della progressione dell’aterosclerosi
- la sospensione determina spesso una ricomparsa dei disturbi cardiometabolici
- sono necessari accorgimenti personalizzati nel follow-up del paziente con comorbilità

- non dovrebbe essere iniziata senza un corretto iter diagnostico per valutare le cause ed i rischi (cardiovascolari) connessi con essa;
- non dovrebbe essere intrapresa negli uomini anziani, obesi e paucisintomatici; dove, il primo approccio dovrebbe essere rappresentato dalla ottimizzazione delle terapie concomitanti assieme ad una significativa perdita di peso corporeo (>10%);
- riduce il rischio cardiovascolare (studi farmaco epidemiologici) e non si associa ad aumento del CVR (studi randomizzati);
- necessita attenzione per gli effetti sulla ripolarizzazione miocardica (intervallo QT);
- è da consigliare in caso di ipogonadismo 'metabolico' sia per l'effetto positivo sulla qualità ossea (in associazione con farmaci antiassorbitivi) che sulla composizione corporea (aumento massa magra, riduzione massa grassa), sull'assetto glico-metabolico, e sul rallentamento della progressione dell'aterosclerosi;
- la sospensione determina spesso una ricomparsa dei disturbi cardiometabolici;
- sono necessari accorgimenti personalizzati nel follow-up del paziente con comorbidità .

Conflitti di interesse L'autore dichiara di non avere conflitti di interesse

Consenso informato Lo studio presentato in questo articolo non ha richiesto sperimentazione umana

Studi sugli animali L'autore non ha eseguito studi sugli animali

Lettere consigliate

1. Aversa A, Duca Y, Condorelli RA, Calogero AE, La Vignera S. (2019) Androgen deficiency and phosphodiesterase type 5 expression changes in aging male: therapeutic implications. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 11; 10:225.
2. Bhasin S, Brito JP, Cunningham GR, Hayes FJ, Hodis HN, Matsumoto AM, Snyder PJ, Swerdloff RS, Wu FC, Yialamas MA. (2018) Testosterone therapy in men with hypogonadism: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 103:1715-1744.
3. Corona G, Rastrelli G, Monami M, Guay A, Buvat J, Sforza A, Forti G, Mannucci E, Maggi M. (2011) Hypogonadism as a risk factor for cardiovascular mortality in men: a meta-analytic study. *Eur J Endocrinol*. 165:687-701.
4. Corona G, Giagulli VA, Maseroli E, Vignozzi L, Aversa A, Zitzmann M, Saad F, Mannucci E, Maggi M. (2016) Testosterone supplementation and body composition: results from a meta-analysis of observational studies. *J Endocrinol Invest*. 39:967-81.
5. Piccirillo G, Moscucci F, Pofi R, D'Alessandro G, Minnetti M, Isidori AM, Francomano D, Lenzi A, Puddu PE, Alexandre J, Magri D, Aversa A. (2019) Changes in left ventricular repolarization after short-term testosterone replacement therapy in hypogonadal males. *J Endocrinol Invest*. 42:1051-1065.