

The Dark Side of Testosterone Deficiency: III. Cardiovascular Disease

J Androl 2009;30:477–494; DOI: 10.2164/jandrol.108.007245

ABDULMAGED M. TRAISH (1), FARID SAAD (2,3), ROBERT J. FEELEY (1), AND ANDRE GUAY (4)

(1) Department of Biochemistry and Urology, Boston University School of Medicine, Boston, Massachusetts; (2) Bayer-Schering Pharma, Men's Healthcare, Berlin, Germany; (3) Gulf Medical College School of Medicine, Ajman, UAE; (4) Department of Endocrinology, Center for Sexual Function, Lahey Clinic, Peabody, Massachusetts.

Correspondence to: Dr Abdulmaged M. Traish, Professor of Biochemistry and Urology, Director, Laboratories for Sexual Medicine, Institute for Sexual Medicine, Boston University School of Medicine, Center for Advanced Biomedical Research, 700 Albany St, W607, Boston, MA 02118 (e-mail: atraish@bu.edu).

A considerable body of evidence exists suggesting that androgen deficiency contributes to the onset, progression, or both of cardiovascular disease (CVD). The aim of this review is to evaluate the relationships between testosterone (T) deficiency and risk factors of CVD and to discuss the implications of androgen deficiency in men with cardiovascular risk factors. The relationship between androgen deficiency and endothelial function, lipid profiles, inflammatory responses, altered vascular smooth muscle reactivity, and hypertension are discussed with regard to CVD. A comprehensive literature search was carried out with the use of Pub Med from 1980 through 2009, and relevant articles pertinent to androgen deficiency and vascular disease were evaluated and discussed. Low T, whether attributed to hypogonadism or androgen deprivation therapy, in men with prostate carcinoma, produces adverse effects on cardiovascular health. Androgen deficiency is associated with increased levels of total cholesterol, low-density lipoprotein, increased production of proinflammatory factors, and increased thickness of the arterial wall and contributes to endothelial dysfunction. Testosterone supplementation restores arterial vasoreactivity; reduces proinflammatory cytokines, total cholesterol, and triglyceride levels; and improves endothelial function but also might reduce high-density lipoprotein levels. Testosterone is an anabolic hormone with a wide range of beneficial effects on men's health. The therapeutic role of T in men's health, however, remains a hotly debated issue for a number of reasons, including the purported risk of prostate cancer. In view of the emerging evidence suggesting that androgen deficiency is a risk factor for CVD, androgen replacement therapy could potentially reduce CVD risk in hypogonadal men. It should be emphasized, however, that androgen replacement therapy should be done with very thorough and careful monitoring for prostate diseases.

Il lato oscuro del deficit di testosterone: III. La malattia cardiovascolare

Esiste un considerevole numero di evidenze che suggerisce che il deficit degli androgeni contribuisce all'insorgenza, alla progressione o a entrambe della malattia cardiovascolare (CVD). Lo scopo di questa revisione è di valutare la correlazione tra i deficit di testosterone (T) e i fattori di rischio della CVD e di discutere le implicazioni del deficit di androgeni negli uomini con fattori di rischio cardiovascolare. Sono discussi rispetto alla CVD la relazione tra il deficit di androgeni e la funzione endoteliale, il profilo lipidico, le risposte infiammatorie, l'alterazione della reattività della muscolatura liscia vascolare e l'ipertensione. E' stata svolta un'ampia ricerca della vasta letteratura impiegando Pub Med dal 1980 al 2009, cosicché sono stati discussi e valutati gli articoli di rilievo con pertinenza al deficit androgenico e alla malattia vascolare. Il basso livello di T, sia se attribuito a ipogonadismo, sia alla terapia di deprivazione androgenica negli uomini con carcinoma prostatico, produce effetti negativi sulla salute cardiovascolare. Il deficit androgenico è associato con l'aumento dei livelli di colesterolo totale, delle lipoproteine a bassa densità, all'aumento della produzione dei fattori proinfiammatori, all'incremento dello spessore della parete arteriosa e contribuisce alla disfunzione endoteliale. La somministrazione di testosterone ripristina la vasoreattività delle arterie e riduce i livelli delle citochine proinfiammatorie, del colesterolo totale e dei trigliceridi; migliora la funzione endoteliale ma può anche ridurre i livelli delle lipoproteine ad alta densità. Il testosterone è un ormone anabolico con un ampio spettro di effetti benefici sulla salute degli uomini. Il ruolo terapeutico del T sulla salute degli uomini, tuttavia, rimane in un dibattito molto forte sostenuto da un certo numero di ragioni, compreso l'inclusione del rischio per il cancro prostatico. In ragione delle emergenti evidenze che suggeriscono che il deficit androgenico sia un fattore di rischio per la CVD, la terapia di ricostituzione androgenica potrebbe potenzialmente ridurre il rischio di CVD negli uomini ipogonadici. Si potrebbe tuttavia sottolineare che la terapia di ricostituzione androgenica potrebbe essere effettuata tramite un monitoraggio per le malattie prostatiche veramente completo e attento.

Il commento - Ed infine la terza parte della revisione della letteratura relativa al ruolo del testosterone, meglio degli androgeni poiché non si deve assolutamente dimenticare la sua forma ad alta attività che è il DHT, nello stato di salute dell'uomo. Nelle precedenti gli autori hanno analizzato il rapporto con il metabolismo e con il diabete ed ora con le malattie cardiovascolari. Come in altri articoli da noi presentati di

questa e delle altre riviste, è ormai forte la relazione individuata tra il testosterone e lo stato di salute, in particolare quello cardiovascolare. Un dato emerge tuttavia forte ora e nelle precedenti: non è questione di avere alti livelli di testosterone (cosiddetti soprafisiologici) che rischiano di dare effetti negativi anche importanti, ma di avere livelli corretti e fisiologici (diciamo intorno ai 4 ng/ml per il testosterone e intorno ai 750 pg/ml di DHT): sono questi i livelli utili ad uno stato di salute buono e equilibrato e quindi in queste condizioni nessuna integrazione deve essere mai attivata. Diversa la questione per i livelli minori e in particolare quando i livelli sono minori di 2.5 ng/ml (400 pg/ml di DHT) poiché si entra nella fascia in cui il rischio delle patologie, in particolare per le malattie cardiovascolari (oltre alla malattia metabolica e al diabete) diventa progressivamente maggiore. In queste condizioni si pone la questione della integrazione del testosterone nelle diverse forme farmacologiche, integrazione che sempre e comunque deve solo riportare ai livelli fisiologici nel modo più stabile possibile e che va attuata solo qualora non sia stato possibile ripristinare tali livelli con il riequilibrio funzionale. Rimane aperta la questione della deprivazione da androgeni dettata dalla necessità della terapia per il cancro prostatico, ma anche in questo settore arrivano molte osservazioni che mettono in discussione nel medio termine l'efficacia della deprivazione soprattutto in relazione alla trasformazione dei tumori in androgeno-indipendenti e nella non certezza che la deprivazione sia realmente protettiva anche in termini preventivi, mentre sempre tale deprivazione è induttrice anche di consistenti patologie metaboliche e cardiovascolari, oltre alla inibizione della attività sessuale. Gli autori, con cui concordiamo, affermano che sempre i livelli di androgeni siano da monitorare con cura insieme agli altri dati sia che si affrontino le terapie per i soggetti a bassa produzione di testosterone e di DHT (soggetti ipogonadici), sia che si affrontino le terapie per il cancro prostatico e che sempre debba essere attivata una scelta equilibrata e ben informata nel rapporto rischi e benefici complessivi.