Sex hormones and ischemic stroke: a prospective cohort study and meta-analyses.

Holmegard HN, Nordestgaard BG, Jensen GB, Tybjærg-Hansen A, Benn M.
J Clin Endocrinol Metab. 2015 Oct 28:jc20152687. [Epub ahead of print]

RIASSUNTO

CONTEXT AND OBJECTIVE: Whether endogenous sex hormones are associated with ischemic stroke(IS) is unclear. We tested the hypothesis that extreme concentrations of endogenous sex hormones are associated with risk of IS in the general population. **DESIGN, SETTING, AND PARTICIPANTS:** Adult men(n=4,615) and women(n=4,724) with measurements of endogenous sex hormones during the 1981-83 examination of the Copenhagen City Heart Study, Denmark, were followed for up to 29 years for incident IS, with no loss to follow-up. Mediation analyses assessed whether risk of IS was mediated through potential mediators. Present and previous findings were summarized in meta-analyses. **MAIN OUTCOME MEASURES:** Plasma total testosterone and total estradiol were measured by competitive immunoassays. Diagnosis of IS was ascertained from the national Danish Patient Registry and the national Danish Causes of Death Registry and verified by experienced neurologists. **RESULTS:** During follow-up, 524 men and 563 women developed IS. Men with testosterone concentrations ≤10th percentile compared to the 11-90th percentiles had a hazard ratio for IS of 1.34(95% confidence interval: 1.05-1.72); 21% of this risk was mediated by body mass index(p=0.002) and 14% by hypertension(p=0.02). In accordance with this, the corresponding hazard ratio was 1.46(1.09-1.95) in overweight/obese and hypertensive men. The corresponding hazard ratio in the meta-analysis was 1.43(1.21-1.70). Other extreme concentrations of testosterone or estradiol were not associated with risk of IS in men or women. **CONCLUSIONS:** Extreme low endogenous testosterone concentrations were associated with high risk of IS in men, a risk mediated in part by body mass index and hypertension. Whether or not low testosterone is a causal factor for IS or merely a biomarker of poor metabolic health is still not known.

COMMENTO

Il ruolo del testosterone nell'insorgenza di patologie cardiovascolari è un argomento molto dibattuto nella letteratura scientifica degli ultimi anni. La pubblicazione di alcuni studi che ponevano in dubbio gli effetti positivi sulla salute cardiovascolare della terapia sostitutiva con testosterone (TRT) è stata accolta con scetticismo da parte della comunità scientifica; nonostante ciò, la Food and Drug Administration statunitense ha rilasciato un "*warning*" atto a regolamentare la prescrizione di testosterone, una manovra che per certi versi si è dimostrata fin troppo cautelativa, raccomandando di non utilizzare la TRT per la terapia dell'ipogonadismo senile.

Lo studio di Holmegard e colleghi, apparso online sul Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, ha raccolto i dati di 4615 uomini e 4724 donne al fine di evidenziare il rischio di sviluppare ictus ischemico in relazione alla concentrazione di testosterone totale ed estradiolo. I soggetti in esame appartenevano al *Copenhagen City Heart Study*: i dosaggi ormonali, conservati da quasi 30 anni (1981-1983), sono stati confrontati con i Registi Nazionali Danesi per valutare l'incidenza di ictus ischemico.

Lo studio ha dimostrato come nei soggetti appartenenti al genere maschile valori di testosterone totale pari o inferiori al 10° percentile siano risultati significativamente associati alla comparsa di ictus ischemico, mentre non sembra essere stata identificata un'associazione statisticamente significativa fra tale evento e valori elevati (>90° percentile) di testosterone; tale risultato non è stato osservato nelle donne, e similmente non sono stati identificati rischi derivanti da valori estremamente elevati o ridotti di estradiolo. Il rischio relativo di sviluppare ictus ischemico per gli uomini con testosterone inferiore al 10° percentile è risultato pari a 1.34 (intervallo di confidenza al 95%: 1.05-1.72): analisi statistiche più complesse hanno consentito di identificare più precisamente il rischio relativo nei soggetti ipertesi (1.39, 1.09-1.77) e obesi o sovrappeso (1.41, 1.10-1.79), con

un rischio relativo di 1.46(1.09–1.95) nei soggetti che presentino entrambe le comorbidità. Nei soggetti con valori di testosterone oltre il 90° percentile non è emersa una maggiore prevalenza di ictus ischemici: vale la pena sottolineare come il *cut-off* sia 27 nmol/l, un valore che pertanto potrebbe portare all'inclusione di una quota di soggetti con valori di testosterone ai limiti alti di norma, ma pur sempre nel range di normalità. Pertanto, gli autori hanno potuto concludere che valori di testosterone inferiori al 10° percentile, ma non valori di testosterone sopra il 90°, sono da considerare "campanello d'allarme", sebbene non sia possibile identificare dai risultati se l'associazione sia frutto di un nesso causale o se l'ipogonadismo sia a sua volta un marcatore di cattiva salute metabolica.

Lo studio presenta alcuni punti deboli: in prima istanza, l'uso di *immunoassay* per il dosaggio degli ormoni sessuali, peraltro gravata da una modesta percentuale di esami eseguiti in un laboratorio diverso dal principale, rappresenta una metodica imperfetta rispetto alla spettrometria di massa. Peraltro, il dato di laboratorio non è stato confermato, contrariamente a quanto suggerito dalle numerose Società Scientifiche nelle linee guida dell'ipogonadismo. La scelta di utilizzare il cut-off del 10° e del 90° percentile, a fine di identificare più facilmente le conseguenze di concentrazioni "estreme" dei due ormoni sessuali, ha generato un effetto confondente: valori di testosterone totale al 10° percentile corrispondevano a 6 nmol/l, valori francamente patologici, ma nella finestra fra 10° e 90° percentile si colloca la popolazione con valori di testosterone sicuramente più alti, ma comunque compatibili con la definizione di ipogonadismo. Altra scelta forse opinabile è stata quella di limitare gli eventi cardiovascolari al solo ictus ischemico: l'emorragia subaracnoidea, il tromboembolismo retinico, i TIA e gli ictus emorragici o non ulteriormente definiti sono stati esclusi dalla valutazione diagnostica. L'11% dei soggetti appartenenti allo studio ha fatto uso di testosterone esogeno negli anni successivi al prelievo; sebbene gli autori abbiano sottolineato come l'esclusione di questi soggetti non abbia significativamente influenzato i risultati, è parimenti vero che l'analisi di questi soggetti avrebbe potuto contribuire ad ampliare la nostra conoscenza sugli effetti della terapia con testosterone in un follow-up di chiaro impatto.

In conclusione, lo studio di Holmegard e colleghi ha sicuramente contribuito a rafforzare la teoria per cui i soggetti con una franca condizione di ipogonadismo, specie se associati a comorbidità quali ipertensione e elevato BMI, siano più facilmente soggetti ad eventi cardiovascolari maggiori; tuttavia, lo studio non riesce a fornire un dato incontrovertibile in tal senso, né risolve l'annosa questione se l'ipogonadismo sia un fattore causale di tali eventi, o se sia solamente un marcatore di una condizione di cattiva salute generale e metabolica. Il mancato riscontro di ictus emorragici nei soggetti sopra il 90° percentile, al contempo, potrebbe non essere del tutto rappresentativo di stati di eccesso di testosterone.

Prof. Francesco Romanelli, Dott. Andrea Sansone
Dipartimento di Medicina Sperimentale, Sezione di Fisiopatologia Medica, Scienza dell'Alimentazione ed Endocrinologia
Sapienza – Università di Roma
Viale Regina Elena 324, 00161 Roma
email: francesco.romanelli@uniroma1.it