

HOT TOPICS IN CARDIOLOGIA 2023

13 e 14 Novembre 2023

Villa Doria D'Angri - Via F. Petrarca 80,
Napoli



Ormoni sessuali e rischio cardiovascolare

Prof.ssa Annamaria Colao
U.O.C. Di Endocrinologia, Diabetologia e Andrologia
Università degli Studi di Napoli "Federico II"
Cattedra UNESCO "Educazione alla salute e allo
sviluppo sostenibile"



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI NAPOLI
FEDERICO II



Organizzazione
delle Nazioni Unite
per l'Educazione,
la Scienza e la Cultura



Cattedra UNESCO "Educazione alla
salute e allo sviluppo sostenibile",
Università degli Studi di Napoli Federico II,
Napoli (Italia)



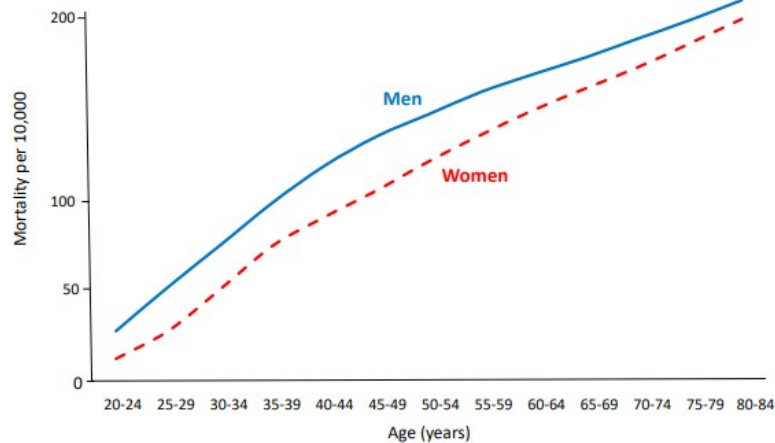
UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI NAPOLI
FEDERICO II



profitabile soluzioni

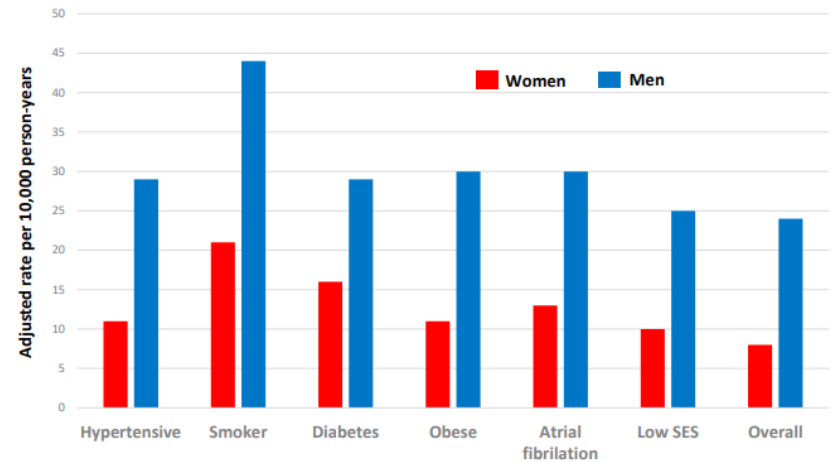
Gender difference nella cardiopatia ischemica

Tasso di mortalità per CAD nei due sessi



Il gap tra i due sessi tende ad appianarsi in età post-menopausale

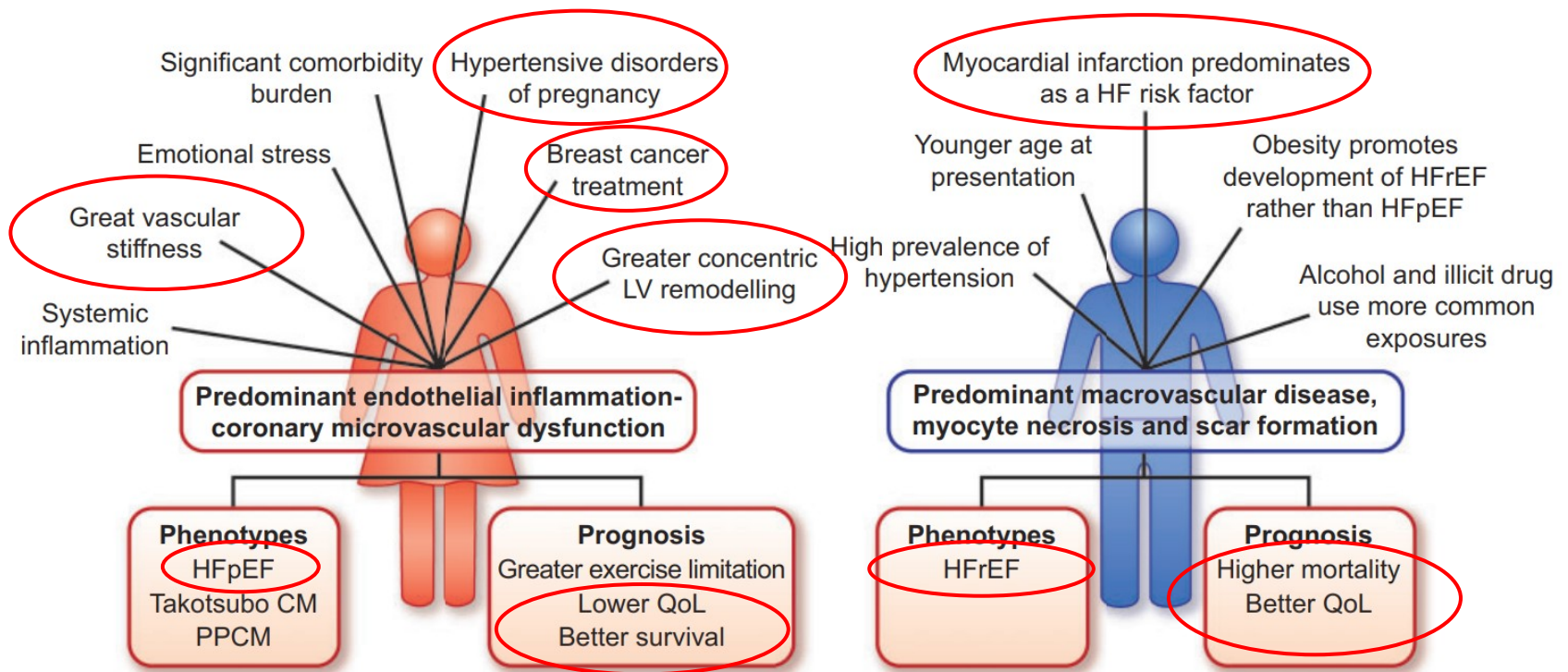
Incidenza di IMA nei due sessi



A parità di fattori di rischio, l'incidenza di IMA è maggiore nel sesso maschile

Woodward et al, Int J Environ Res Public Health 2019

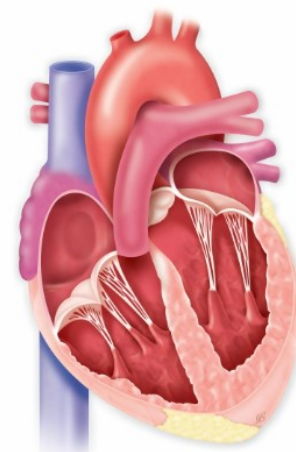
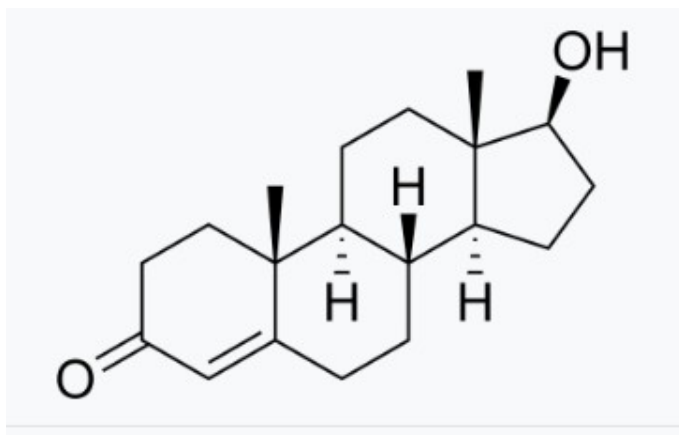
Gender-difference nello scompenso cardiaco



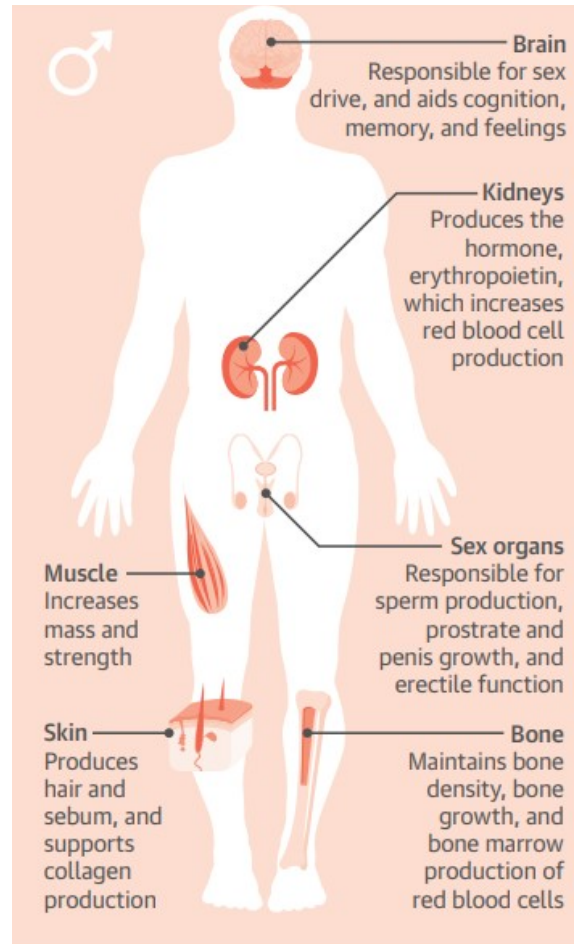
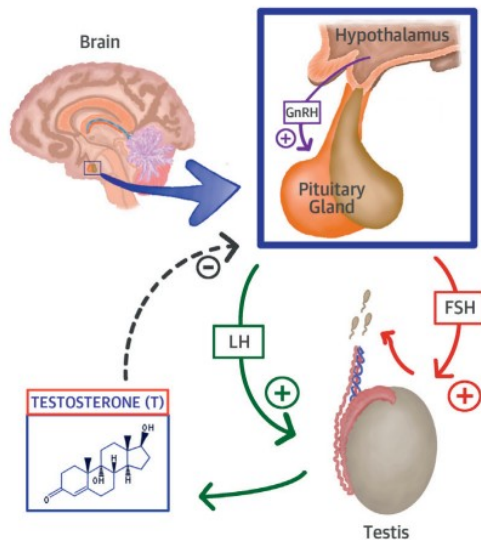
Lam et al, Eur Heart J 2019



Ormoni sessuali maschili e rischio cardiovascolare



Asse gonadotropo e ipogonadismo maschile



Panel 1: Clinical manifestations of male hypogonadism

Prepubertal onset

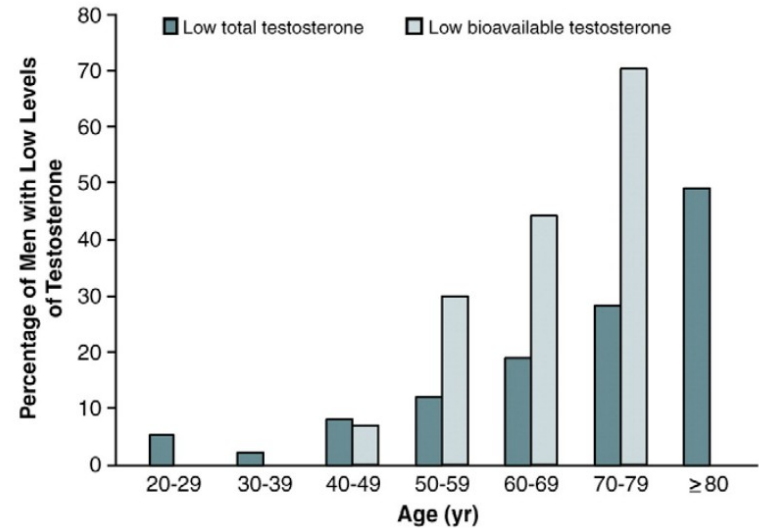
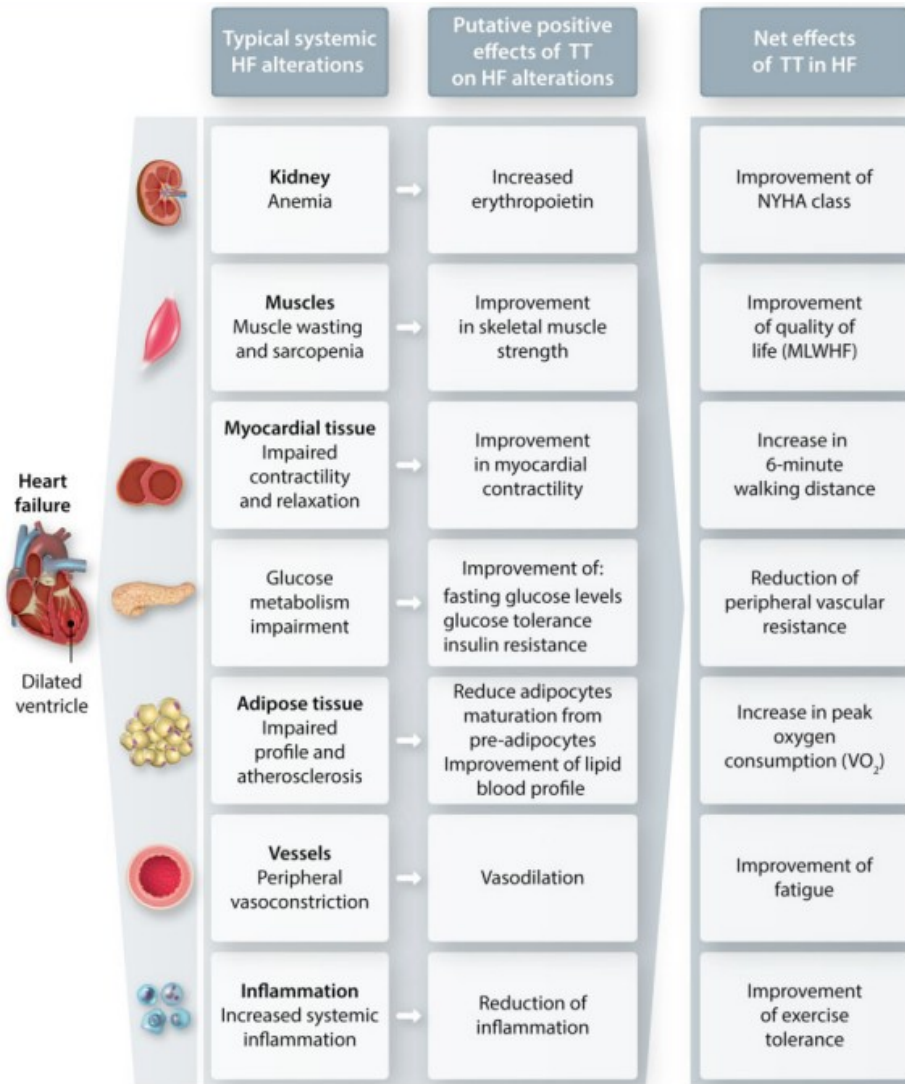
- Testes volume <5 cm³
- Micropenis
- Cryptorchidism
- Anosmia (Kallmann's syndrome)
- Hypopigmented scrotum
- Lack of scrotal rugae
- Gynaecomastia
- Eunuchoidal proportions
- Decreased body hair
- High-pitched voice
- Low hair line
- Decreased libido
- Decreased bone mass
- Decreased muscle mass
- Visual-field defects (pituitary lesion)
- Small prostate

Postpubertal onset*

- Decreased libido
- Decreased spontaneous erections
- Decrease in testicular volume
- Gynaecomastia
- Hot flashes
- Decreased bone mass
- Height loss or minimum-trauma fracture
- Decreased pubic and axillary hair
- Decreased frequency of shaving
- Galactorrhoea (prolactinoma; rare)
- Visual-field defects (pituitary lesion)
- Decreased muscle mass
- Decreased energy and motivation

Kloner et al, J Am Coll Cardiol 2016; Basaria et al, Lancet 2014

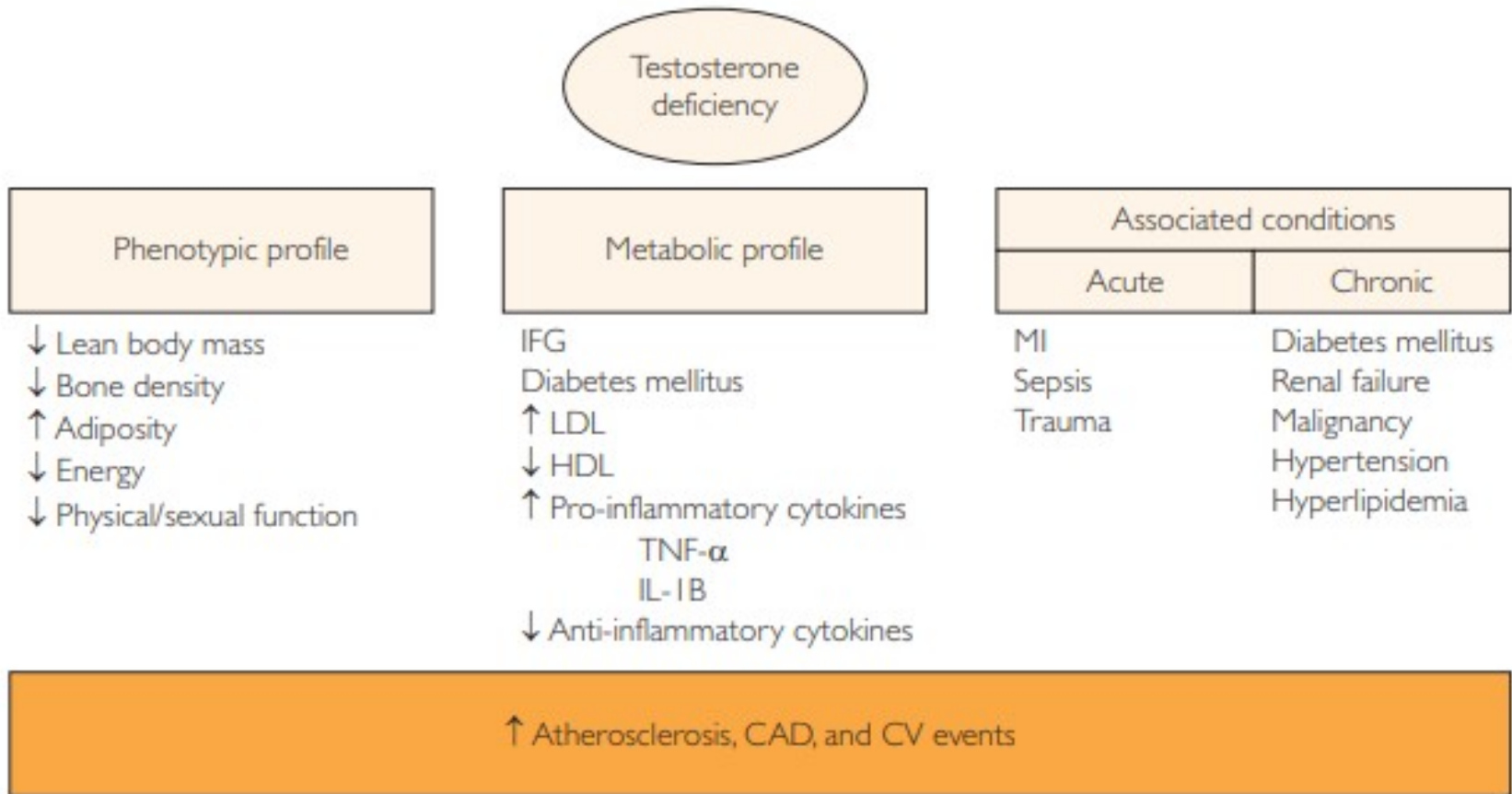
Effetti del testosterone sull'apparato cardiovascolare



Con l'avanzare dell'età si assiste a una progressiva riduzione dei livelli di T totale e T libero

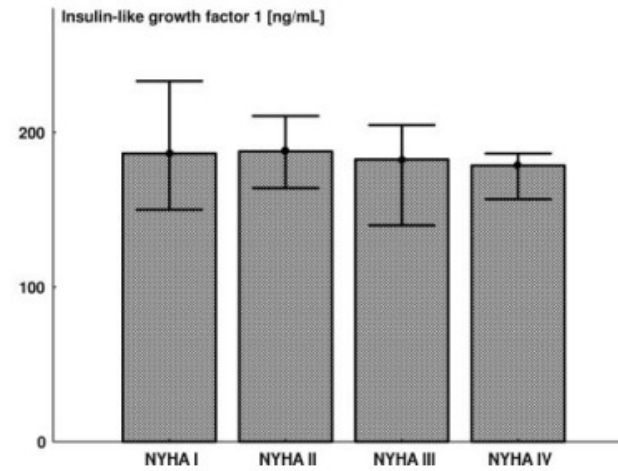
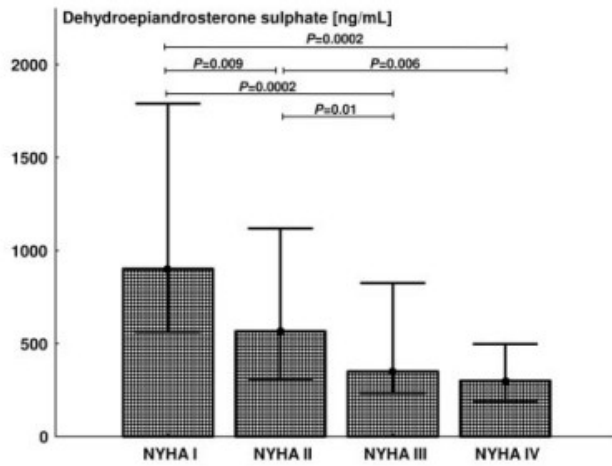
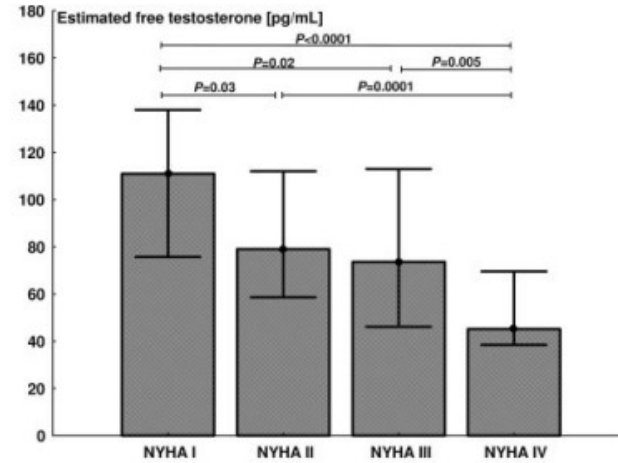
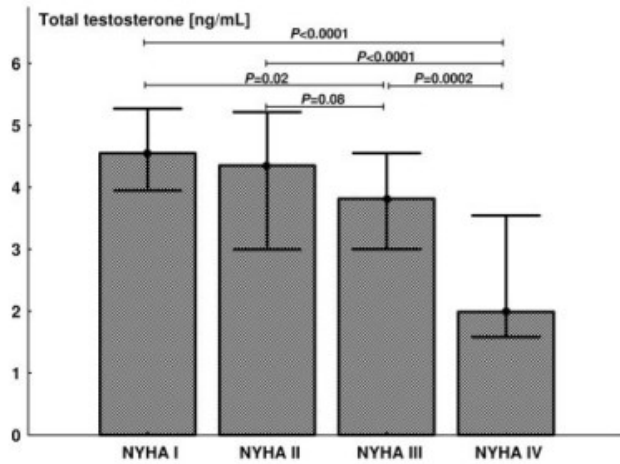
Cittadini et al, Cardiovasc Res 2022; Kaushik et al, Int J Cardiol 2010

Ipogonadismo maschile e rischio cardiovascolare



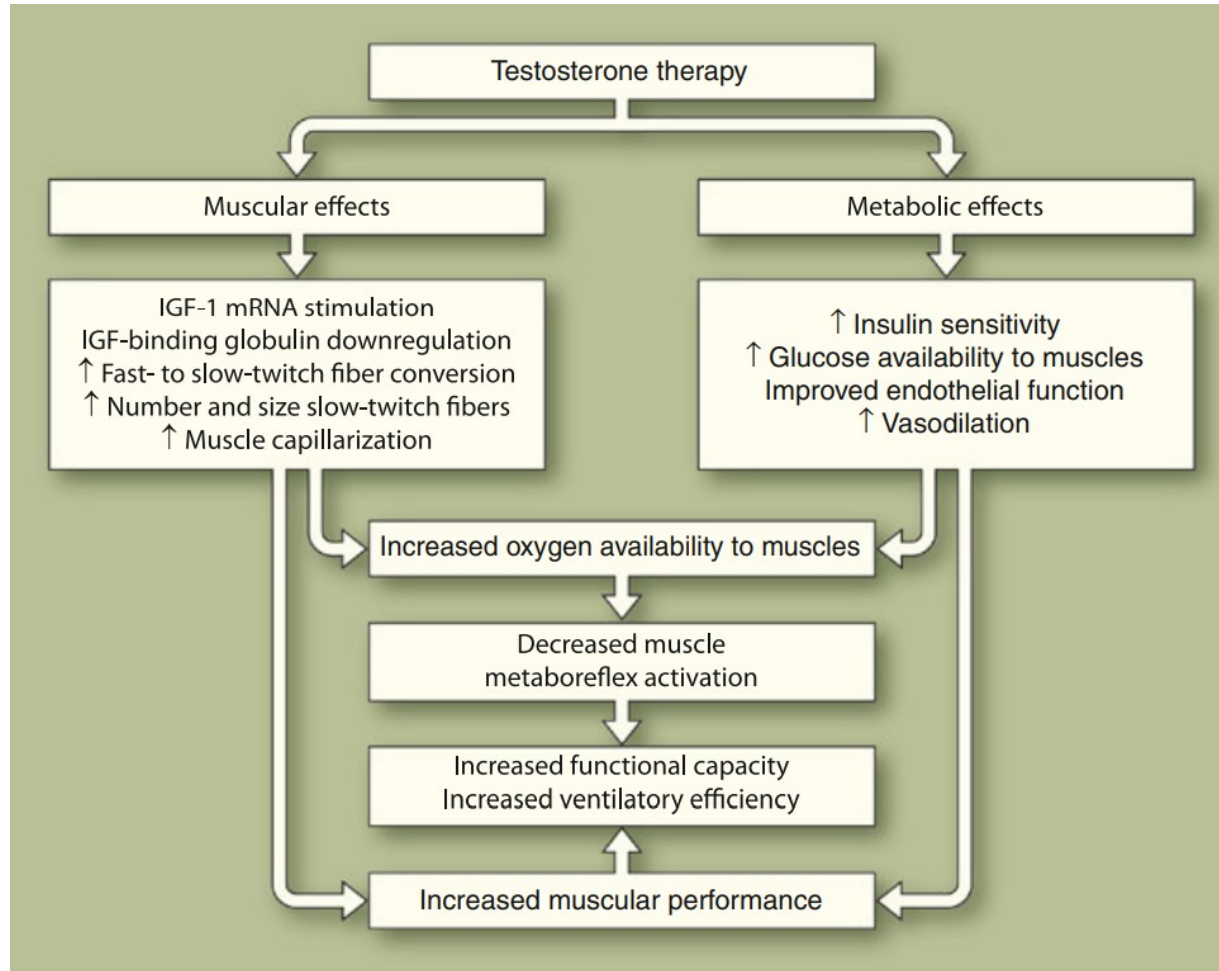
Elagizi et al, Mayo Clin Proc 2018

Ipogonadismo maschile e scompenso cardiaco



Jankowska et al, Circulation 2006

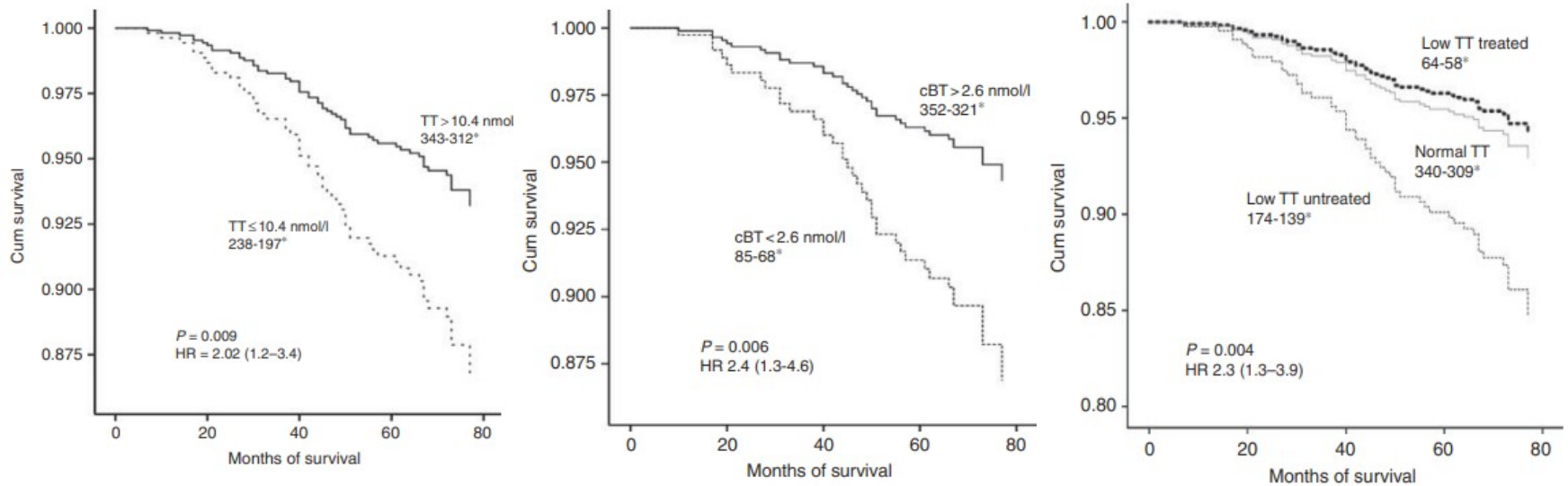
TRT e scompenso cardiaco



Iellamo et al, Curr Heart Fail Rep 2010

Testosterone deficiency is associated with increased risk of mortality and testosterone replacement improves survival in men with type 2 diabetes

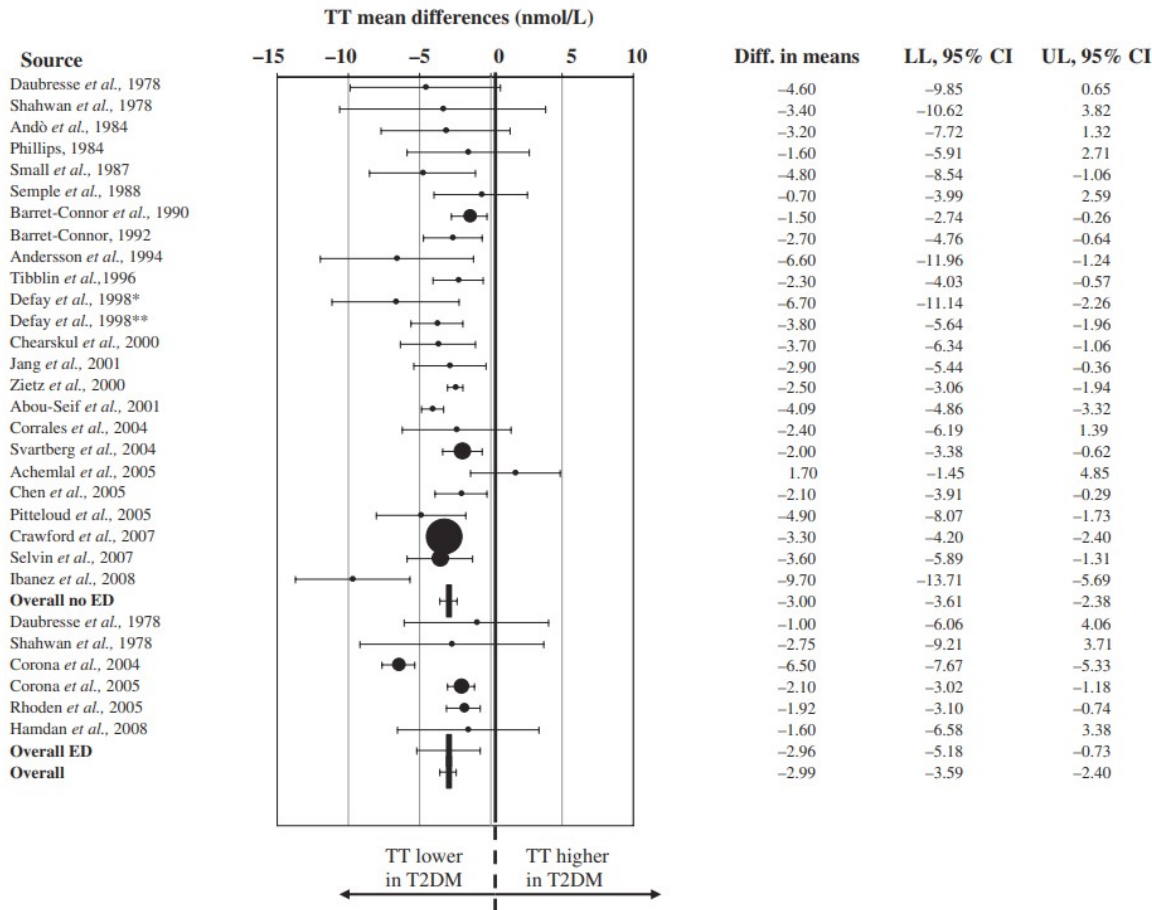
Vakkat Muraleedharan^{1,2}, Hazel Marsh¹, Dheeraj Kapoor¹, Kevin S Channer^{3,4} and T Hugh Jones^{1,2}



- Soggetti diabetici con bassi livelli di testosterone totale e libero presentano una mortalità maggiore rispetto ai soggetti con normali livelli di testosterone
- Il trattamento con testosterone nei pazienti diabetici con ipogonadismo si associa a un miglioramento della sopravvivenza

Type 2 diabetes mellitus and testosterone: a meta-analysis study

G. Corona,*[§] M. Monami,[†] G. Rastrelli,* A. Aversa,[‡] A. Sforza,[§] A. Lenzi,[‡] G. Forti,* E. Mannucci[†] and M. Maggi*



Metanalisi su 37 studi (cross-sectional, prospettici e RCT su effetti metabolici del Testosterone)

DM2 associato a bassi livelli di testosterone totale, **indipendentemente da età e BMI**

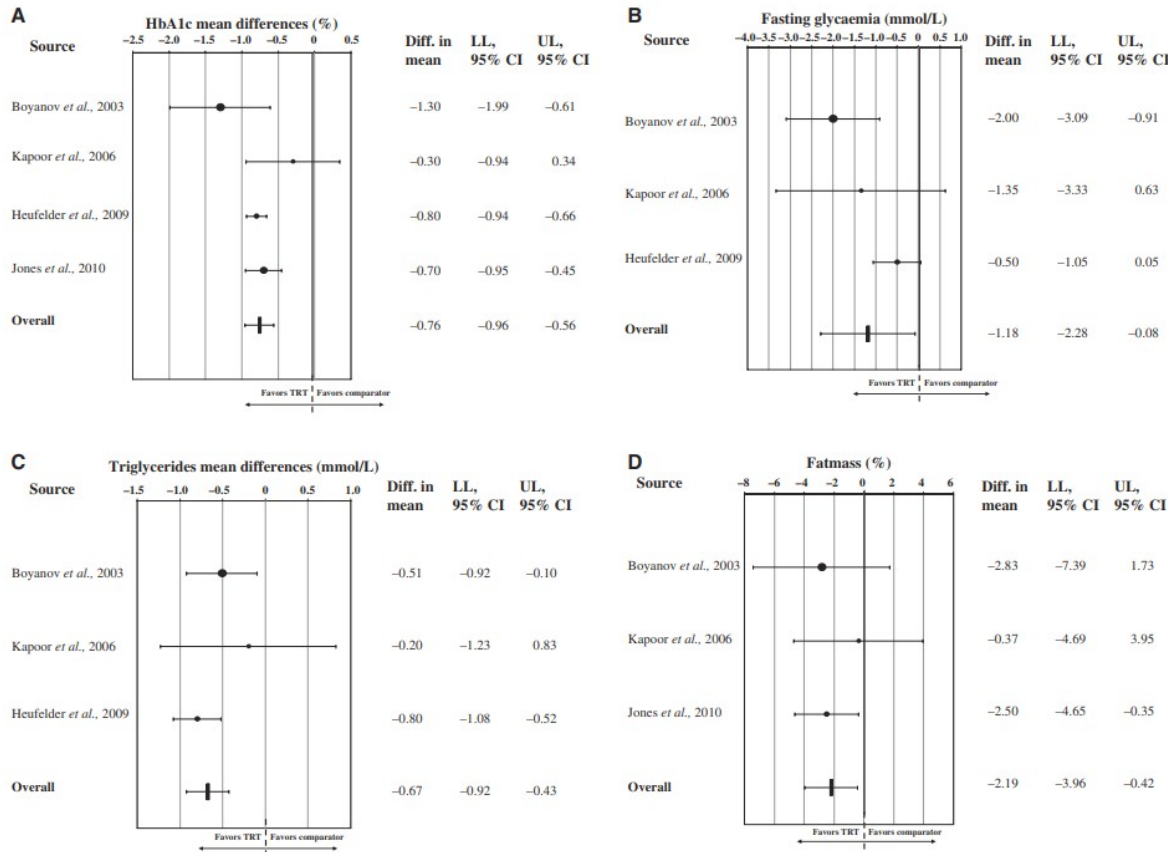
Type 2 diabetes mellitus and testosterone: a meta-analysis study

G. Corona,*[§] M. Monami,[†] G. Rastrelli,* A. Aversa,[‡] A. Sforza,[§] A. Lenzi,[‡] G. Forti,* E. Mannucci[†] and M. Maggi*[‡]

Metanalisi su 37 studi (cross-sectional, prospettici e RCT su effetti metabolici del Testosterone)

TRT associata a riduzione dei livelli medi di HbA1c, glicemia a digiuno, trigliceridi e massa grassa

Scarsa influenza della TRT su colesterolo HDL, pressione arteriosa e BMI



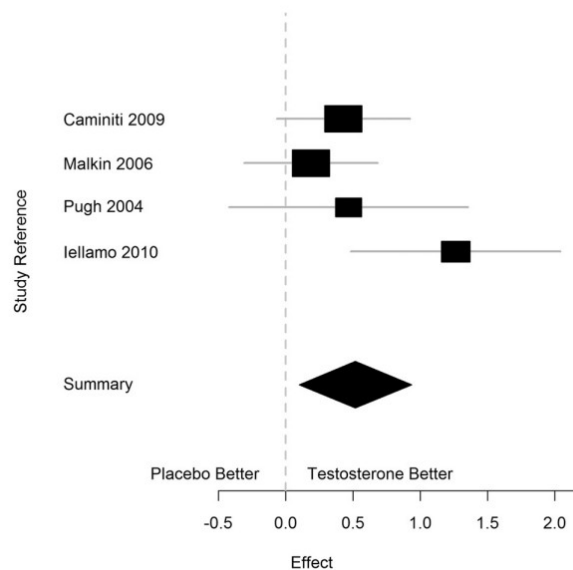
Testosterone Supplementation in Heart Failure

A Meta-Analysis

Mustafa Toma, MD; Finlay A. McAlister, MD; Erin E. Coglianese, MD; Venkatesan Vidi, MD; Samip Vasaiwala, MD; Jeffrey A. Bakal, PhD; Paul W. Armstrong, MD; Justin A. Ezekowitz, MB, BCh

Table 3. Raw Outcomes for Change in Exercise Capacity by Individual Trial

Author, Year	No. Treated	No. Placebo	Measure of Exercise Capacity	Exercise Capacity Testosterone Group		Exercise Capacity Placebo Group		Change in Exercise Capacity in Testosterone Group, m*	Change in Exercise Capacity in Placebo Group, m*	Difference of Mean Change, m†	Cohen D‡
				Before, m*	After, m*	Before, m*	After, m*				
Pugh et al, 2004 ²¹	10	10	ISWT	328±174	419±200	314±92	340±101	91±19.7	26±15.2	65±7.87	0.42±0.26
Malkin et al, 2006 ²⁰	29	34	ISWT	280±162.9	NR	298±158.9	NR	20±8	-10±7	30±1.91	0.19±0.25
Caminiti et al, 2009 ¹⁹	31	33	6MWT	386.6±121	472.8±138.4	390.9±107.4	428.2±112	86.2±14.5	37.3±8.7	48.9±3.01	0.47±0.45
Iellamo et al, 2010 ²²	20	12	6MWT	260.6±52	357.2±43	254.9±39	291.3±22	96.6±14.5	36.4±11.9	60.2±4.72	1.26±0.40

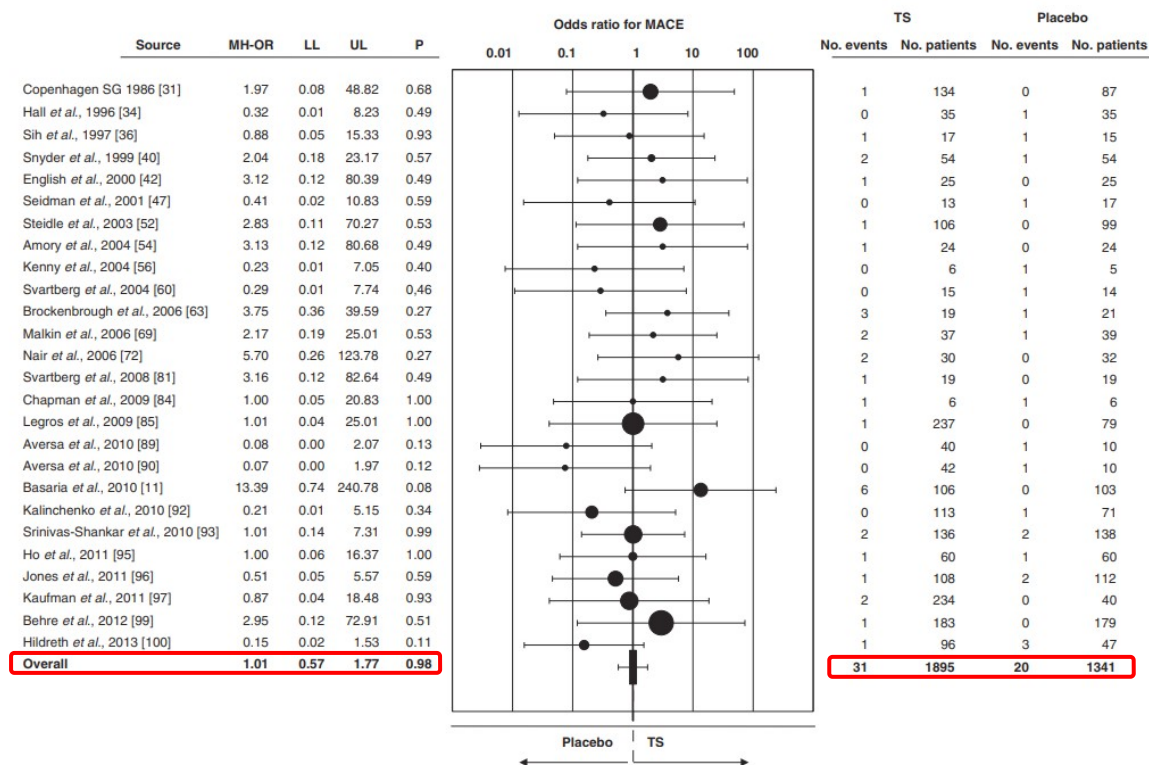


La terapia sostitutiva con Testosterone in pazienti con scompenso cardiaco moderato-severo determina un miglioramento statisticamente significativo della capacità di esercizio in termini di aumento di distanza coperta al 6 Minute Walking Test (6MWT) e all'Incremental Shuttle Walking Test (ISWT)

Cardiovascular risk associated with testosterone-boosting medications: a systematic review and meta-analysis

EXPERT OPINION

Giovanni Corona, Elisa Maseroli, Giulia Rastrelli, Andrea M Isidori, Alessandra Sforza, Edoardo Mannucci & Mario Maggi[†]



Metanalisi condotta su 75 RCT con Testosterone

Nessun nesso di causalità tra terapia sostitutiva con testosterone ed eventi CV avversi

The Effect of Testosterone Replacement on Endogenous Inflammatory Cytokines and Lipid Profiles in Hypogonadal Men

CHRIS J. MALKIN, PETER J. PUGH, RICHARD D. JONES, DHEERAJ KAPOOR, KEVIN S. CHANNER, AND T. HUGH JONES

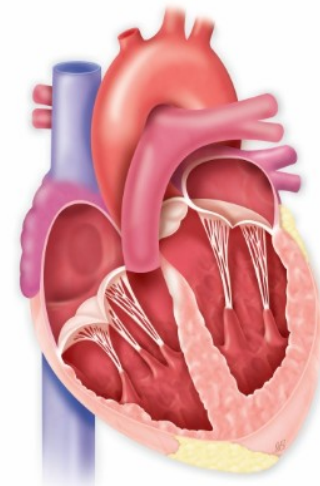
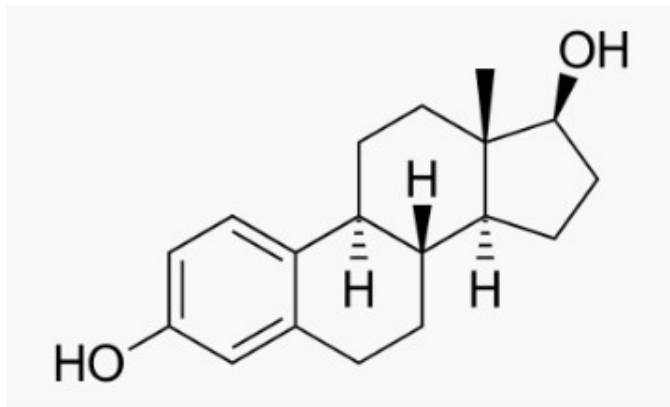
- RCT randomizzato, singolo cieco, in pazienti con ipogonadismo sintomatico
- Testosterone (n=27) vs placebo (n=27)
- Trattamento di 1 mese (somministrazione a 0, 14, 28 giorni)
- Valutazione dei livelli ematici di citochine e profilo lipidico al baseline e a 30 giorni

Variable	Placebo (n = 27)			Testosterone (n = 27)			Baseline comparison (P)
	Baseline	4 wk	P	Baseline	4 wk	P	
TNF α	2.68 \pm 1.76	4.18 \pm 5.0	0.4	5.77 \pm 8.4	2.9 \pm 2.3	0.02	0.17
IL-1 β	0.33 \pm 0.37	0.5 \pm 0.6	0.3	0.41 \pm 0.49	0.26 \pm 0.3	0.05	0.31
IL-6	4.9 \pm 5.89	4.8 \pm 3.5	0.23	4.66 \pm 4.9	4.64 \pm 4.4	0.62	0.78
IL-10	3.23 \pm 3.8	2.1 \pm 2.7	0.2	3.3 \pm 4.3	3.75 \pm 4.5	0.6	0.91
Total cholesterol	4.72 \pm 1.07	4.72 \pm 1.07	0.79	4.87 \pm 1.1	4.6 \pm 1.1	0.007	0.2
LDL	2.67 \pm 1.0	2.81 \pm 1.1	0.78	2.82 \pm 1.1	2.71 \pm 1.1	0.4	0.3
HDL	0.97 \pm 0.22	0.95 \pm 0.2	0.5	0.97 \pm 0.19	0.94 \pm 0.2	0.23	0.99
Cholesterol:HDL ratio	4.98 \pm 1.24	5.09 \pm 1.23	0.65	5.16 \pm 1.4	5.02 \pm 1.5	0.3	0.48
Triglycerides	2.4 \pm 1.4	2.24 \pm 1.2	0.95	2.35 \pm 1.2	2.09 \pm 0.8	0.04	0.96
Total testosterone	6.7 \pm 4.5	8.7 \pm 9.5	0.18	6.7 \pm 4.8	42.6 \pm 36.6	0.0001	0.98
Bioavailable testosterone	3.0 \pm 1.9	3.6 \pm 3.1	0.6	2.4 \pm 1.3	16.5 \pm 13.9	0.0001	0.11

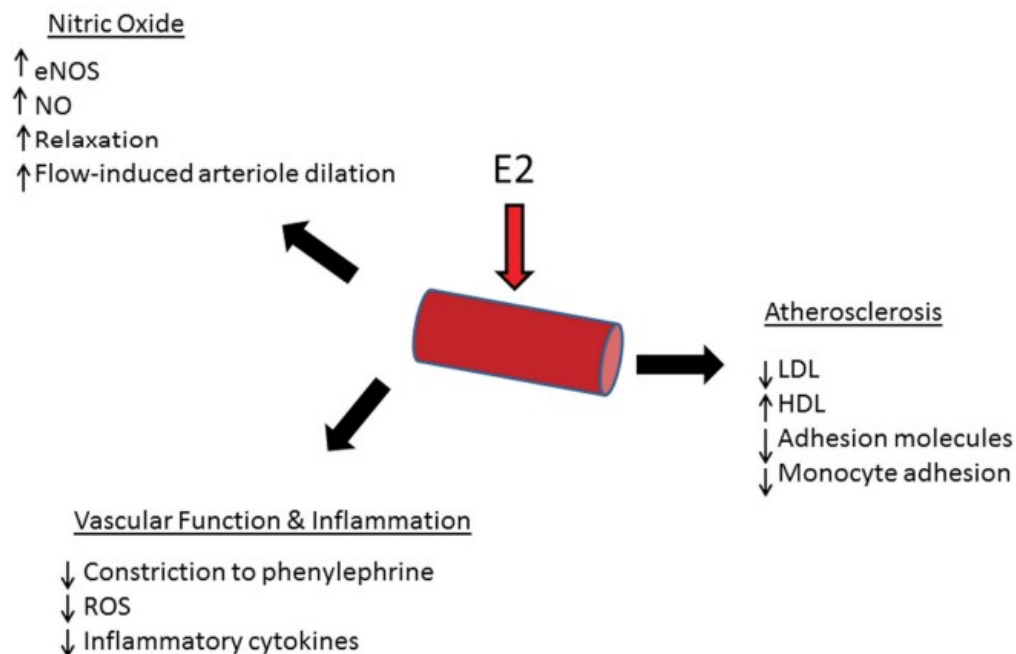
- Riduzione statisticamente significativa di TNF- α e IL-1 β
- Riduzione statisticamente significativa di C-TOT
- Riduzione non statisticamente significativa di C-LDL
- Nessun effetto su C-HDL



Ormoni sessuali femminili e rischio cardiovascolare



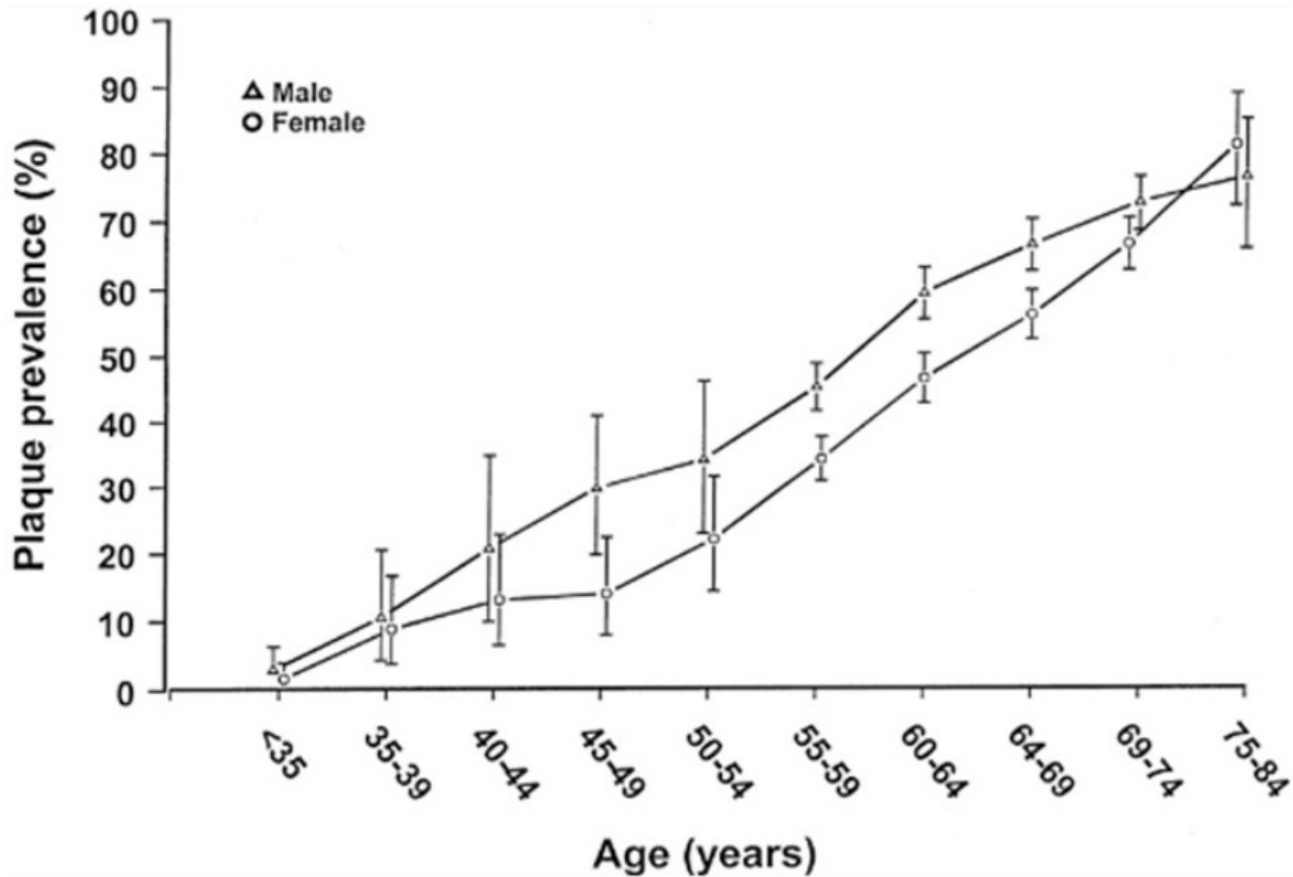
Estrogeni e apparato cardiovascolare



ERα	ERβ
Activates eNOS in adult endothelial cells	Activates eNOS in embryonic cells
Prevents VSMC proliferation	Inhibits anti-proliferative effects of ER α in diabetes
No effect on pathologic cardiac hypertrophy	Reduces pathologic cardiac hypertrophy
Mitochondrial gene expression effect unknown	Regulates mitochondrial gene expression

Knowlton et al, Pharmacol Ther 2012

Menopausa e aterosclerosi



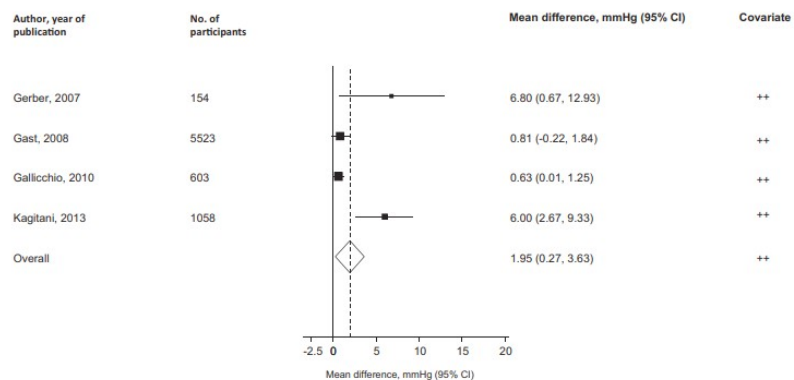
Naftolin et al, F1000Res 2019

Vasomotor symptoms in women and cardiovascular risk markers: Systematic review and meta-analysis

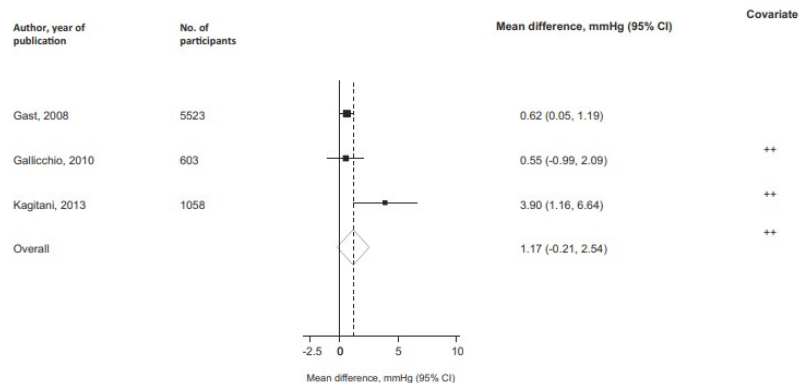
Oscar H. Franco ^{a,1}, Taulant Muka ^{a,*}, Veronica Colpani ^{a,b}, Setor Kunutsor ^c,
Susmita Chowdhury ^c, Rajiv Chowdhury ^c, Maryam Kavousi ^a

Vampate

Systolic Blood Pressure

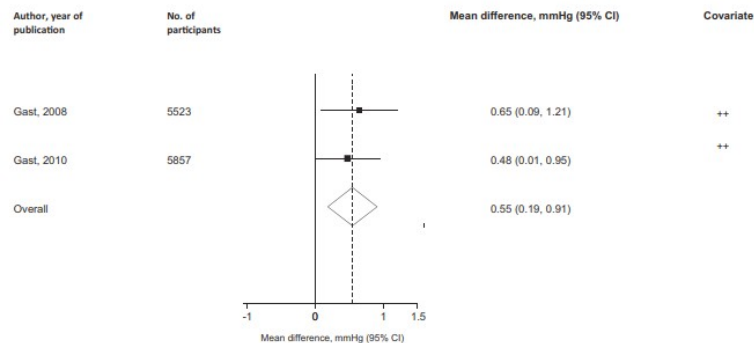


Diastolic Blood Pressure

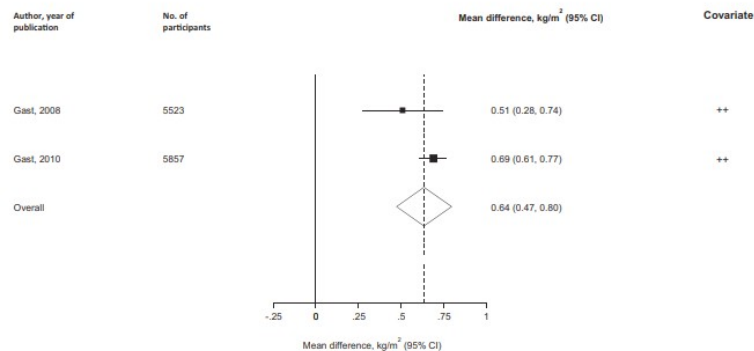


Sudorazioni notturne

Systolic Blood Pressure



Diastolic Blood Pressure

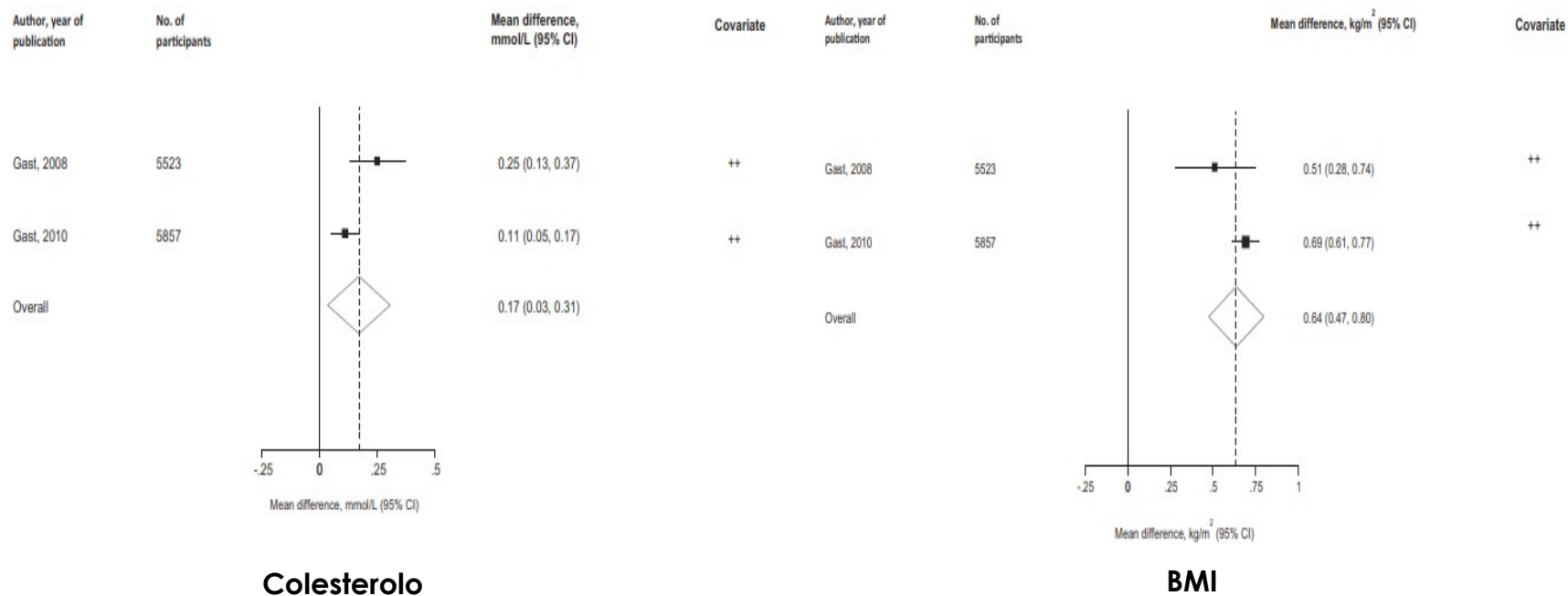


Vampate e sudorazioni notturne correlate ad **aumento di PAS e PAD**

Vasomotor symptoms in women and cardiovascular risk markers: Systematic review and meta-analysis

Oscar H. Franco^{a,1}, Taulant Muka^{a,*,1}, Veronica Colpani^{a,b}, Setor Kunutsor^c,
Susmita Chowdhury^c, Rajiv Chowdhury^c, Maryam Kavousi^a

Sudorazioni notturne

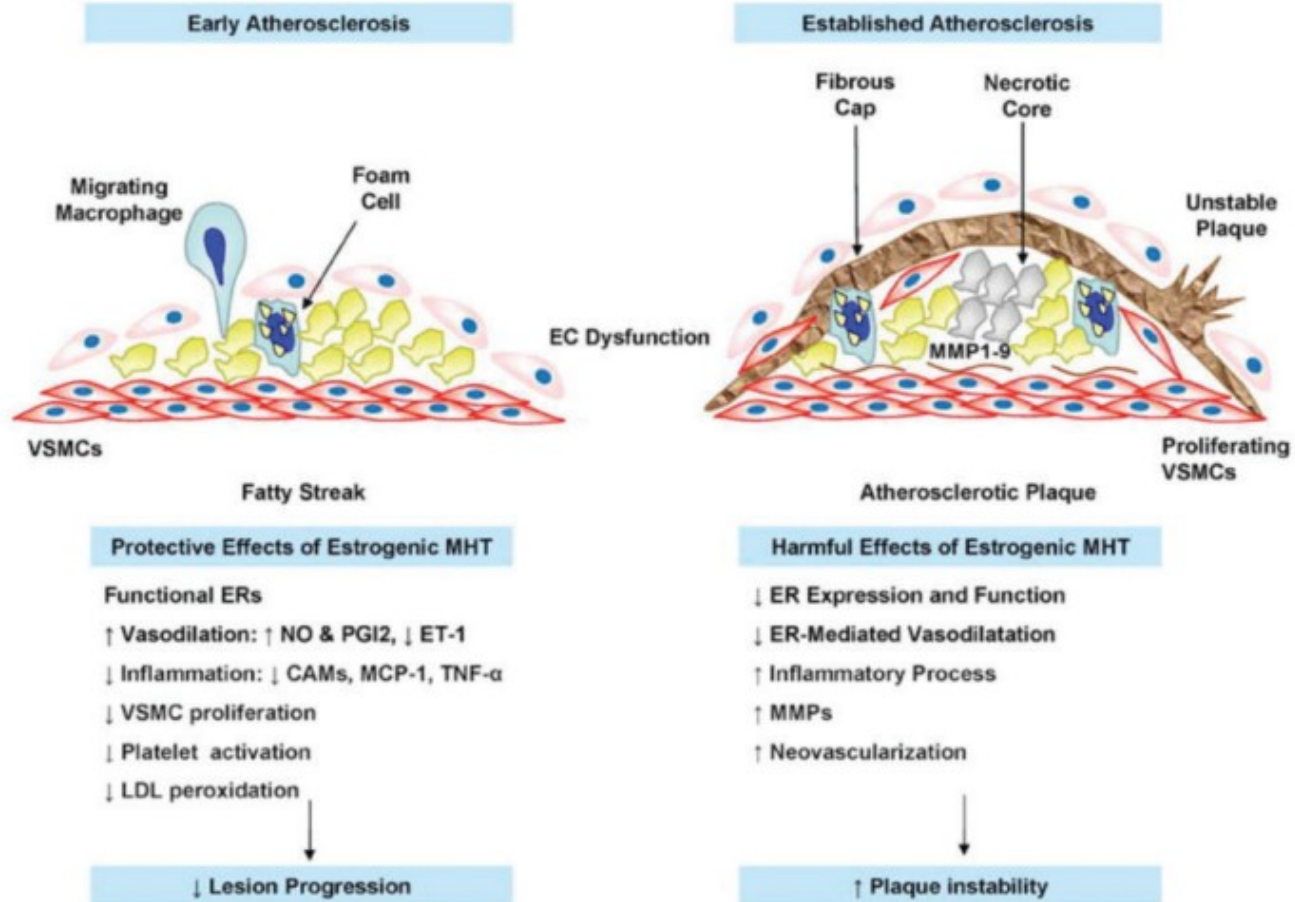


Colesterolo

BMI

Sudorazioni notturne correlate ad **aumento di colesterolo e BMI**

Timing della HRT per la prevenzione cardiovascolare

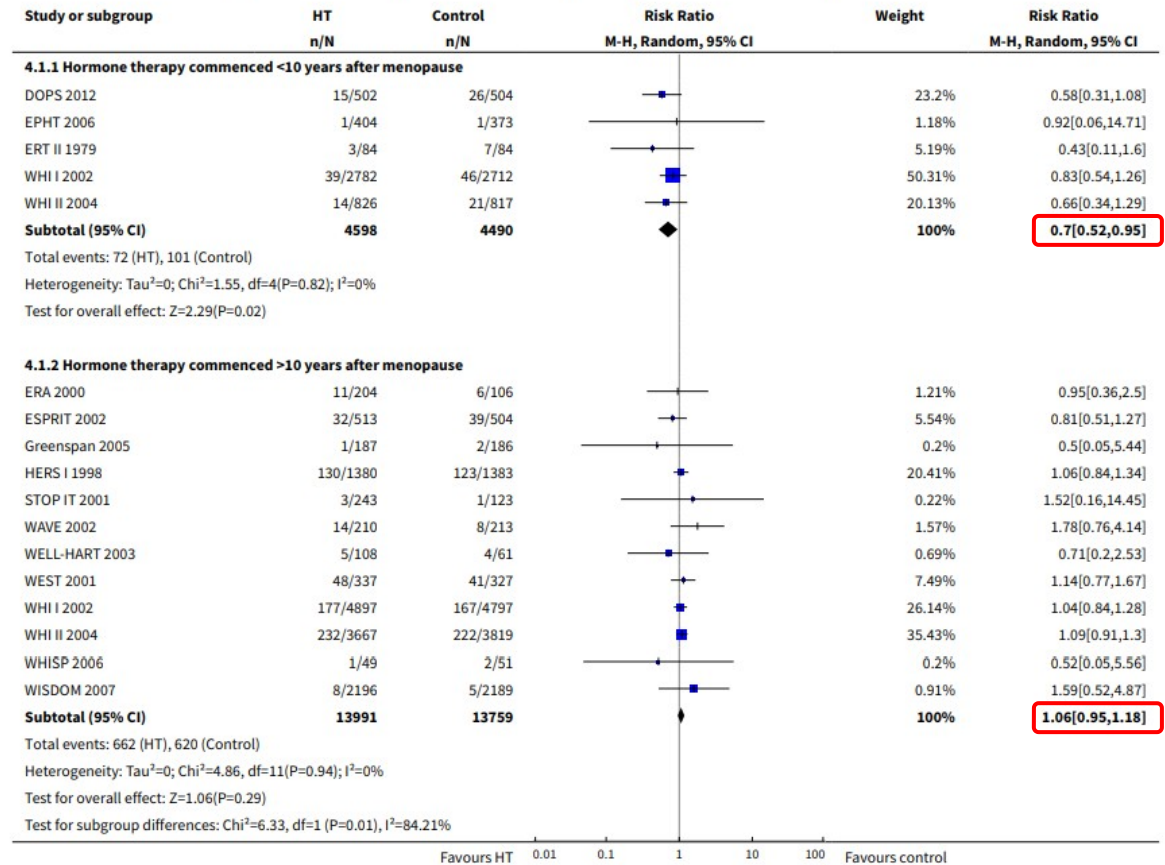


Newson et al, Post Reprod Health 2018

Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women (Review)

Boardman HMP, Hartley L, Eisinga A, Main C, Roqué i Figuls M, Bonfill Cosp X, Gabriel Sanchez R, Knight B

Analysis 4.1. Comparison 4 Subgroup analysis of timing hypothesis (<10 years versus >10 years since menopause), Outcome 1 Death (all-causes).

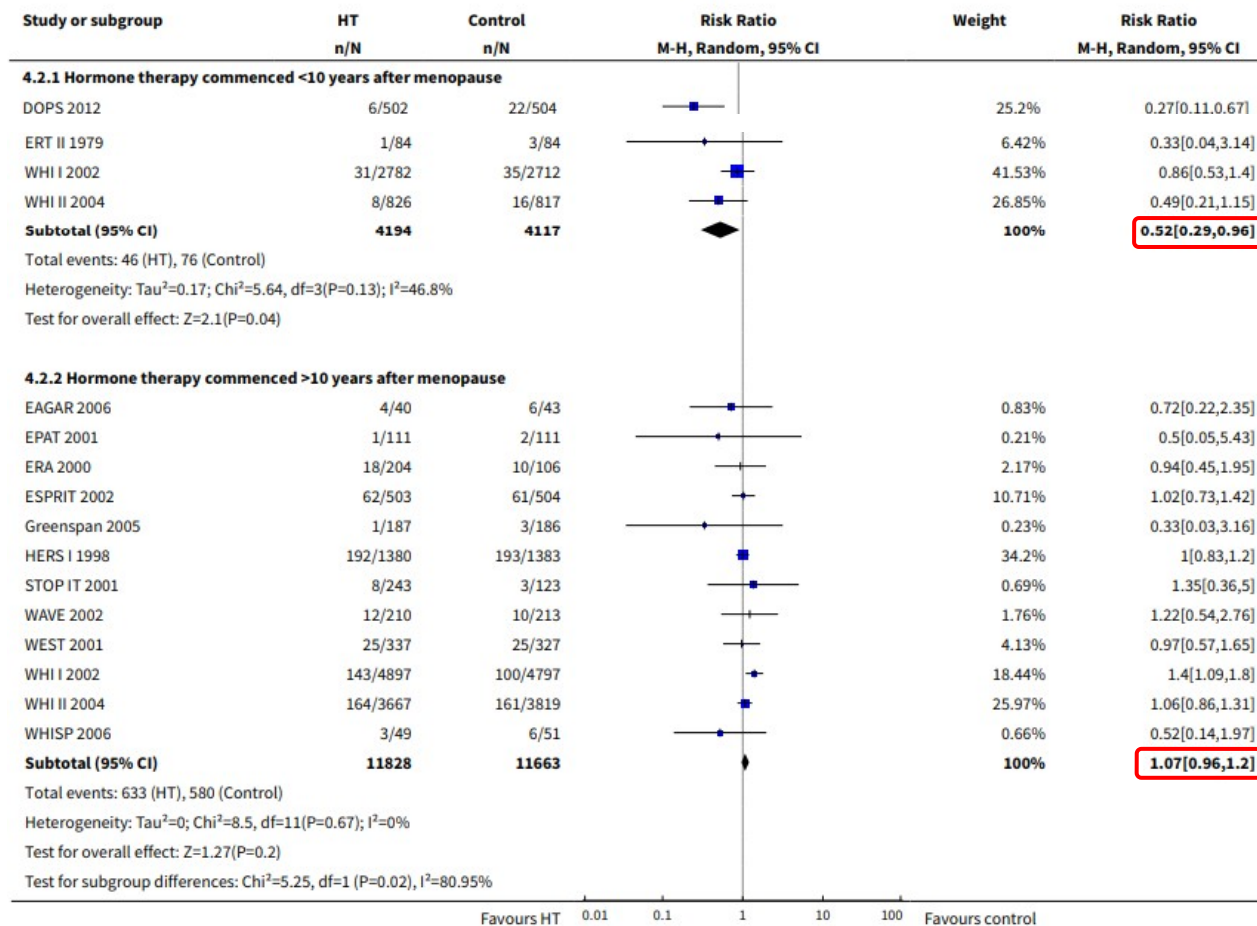


➤ L'inizio precoce della HRT (**entro 10 anni** dall'insorgenza della menopausa) determina una riduzione del 30% della mortalità globale

➤ L'effetto benefico della HRT viene **totalmente perso** se instaurata dopo i 10 anni dall'insorgenza della menopausa

Boardman HMP, Hartley L, Eisinga A, Main C, Roqué i Figuls M, Bonfill Cosp X, Gabriel Sanchez R, Knight B

Analysis 4.2. Comparison 4 Subgroup analysis of timing hypothesis (<10 years versus >10 years since menopause), Outcome 2 Coronary heart disease (death from cardiovascular causes and non-fatal myocardial infarction).

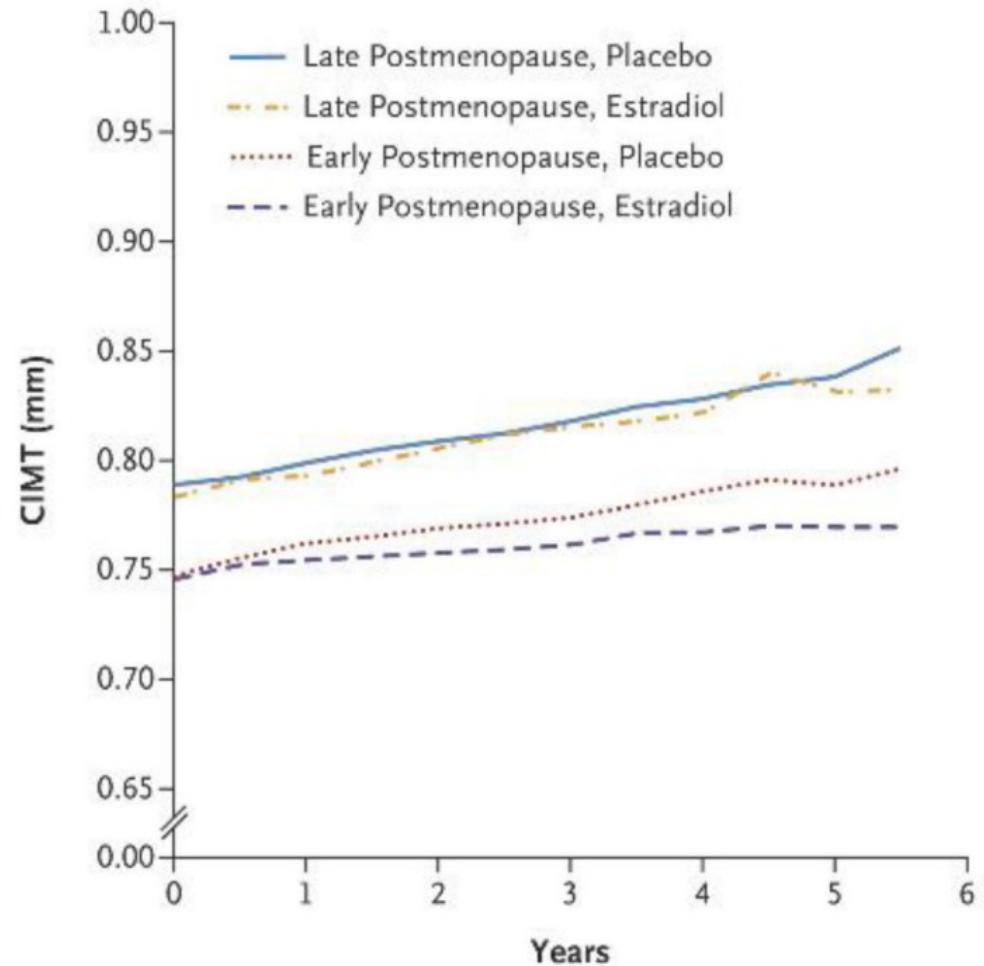


➤ L'inizio precoce della HRT (**entro 10 anni** dall'insorgenza della menopausa) determina una **riduzione del 48%** di CAD

➤ L'effetto benefico della HRT viene **totalmente perso** se instaurata dopo i 10 anni dall'insorgenza della menopausa

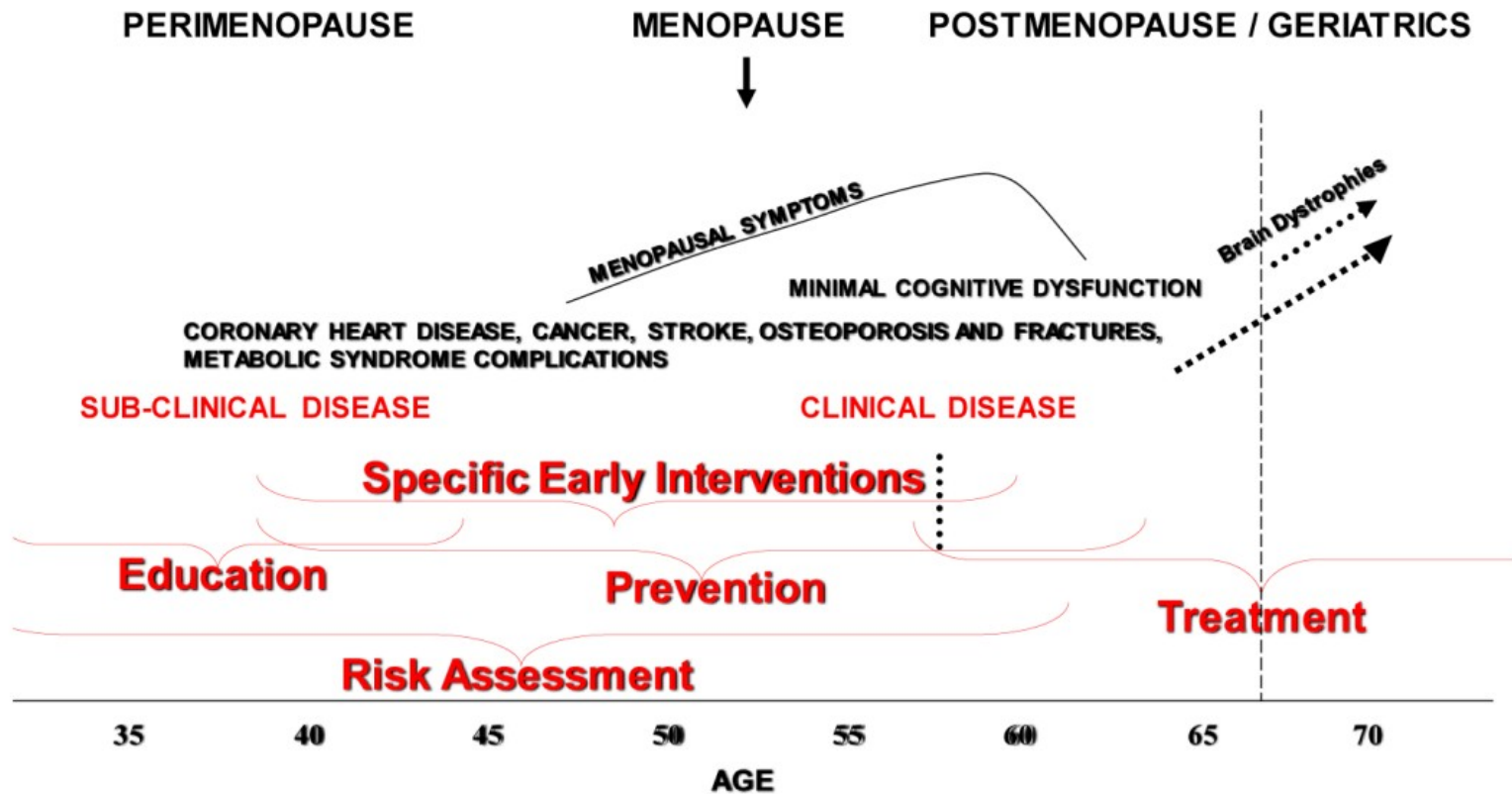
Timing HRT e spessore carotideo medio-intimale

L'inizio della HRT **entro 6 anni** dall'insorgenza di menopausa è associato a un significativo **rallentamento** della crescita dello spessore medio-intimale carotideo (Carotid Intima-Media Thickness, CIMT)



Naftolin et al, F1000Res 2019

Gestione del rischio cardiovascolare in menopausa



Naftolin et al, F1000Res 2019



Take home messages



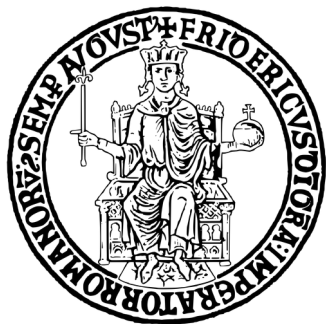
- Esiste una notevole gender difference nell'incidenza, nell'età di insorgenza e nella presentazione delle patologie cardiovascolari, in cui la differente fisiopatologia degli ormoni sessuali gioca un ruolo cruciale
- L'ipogonadismo maschile determina un netto incremento del rischio di aterosclerosi e di nuovi eventi cardiovascolari, influenzando negativamente la composizione corporea, il profilo metabolico e metainfiammatorio
- Esiste una correlazione tra livelli di testosterone totale e libero e gravità di scompenso cardiaco espressa tramite la classificazione NYHA
- La TRT è in grado di determinare un miglioramento del rischio cardiovascolare, attraverso un aumento del rapporto massa magra/massa grassa, una riduzione di insulino-resistenza, glicemia a digiuno e HbA1c e delle citochine infiammatorie
- La TRT in pazienti con scompenso cardiaco moderato-severo è in grado di determinare un netto miglioramento nella capacità di esercizio (aumento della distanza coperta in corso di 6MWT e ISWT)
- Nonostante i vari studi in merito mostrino spesso risultati contrastanti, sembrerebbe non esserci un nesso di causalità tra TRT ed eventi cardiovascolari avversi



Take home messages



- Gli estrogeni esplicano la propria funzione cardioprotettiva tramite una modulazione del tono vasomotorio, dello stress ossidativo, del sistema immuno-infiammatorio e del profilo lipidico
- Il crollo estrogenico susseguente alla menopausa determina un aumento del rischio cardiovascolare, che diventa progressivamente sovrapponibile a quello dei soggetti di sesso maschile
- Esiste una correlazione significativa tra sintomi vasomotori post-menopausali e aumento dei fattori di rischio cardiovascolare (aumento di pressione arteriosa, colesterolo, BMI)
- La HRT presenta un effetto benefico sul rischio cardiovascolare solo in caso di avvio in corso di aterosclerosi precoce; in aterosclerosi avanzata, l'azione sulle metalloproteinasi determina una instabilità di placca che paradossalmente favorisce l'insorgenza di nuovi eventi cardiovascolari
- L'effetto della HRT sul rischio cardiovascolare nella donna in età post-menopausale è tempo-dipendente: il massimo beneficio lo si riscontra in caso di avvio entro i 10 anni dalla data dell'ultima mestruazione; oltre questo termine, i suoi benefici in termini di mortalità globale e cardiovascolare vengono pressochè persi



**Cattedra Unesco Federico II
Educazione alla Salute e
allo Sviluppo Sostenibile**



dreamstime.com