

Androgen Deprivation Therapy, Insulin Resistance, and Cardiovascular Mortality: An Inconvenient Truth

J Androl 2008;29:534-539; DOI: 10.2164/jandrol.108.005454

SHEHZAD BASARIA

Division of Endocrinology and Metabolism and the Division of Oncology, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland.

Correspondence to: Dr Shehzad Basaria, Division of Endocrinology and Metabolism, Johns Hopkins University School of Medicine, 5200 Eastern Ave, Suite 4300, Baltimore, MD 21224; e-mail: sbasari1@jhmi.edu

Prostate cancer (PCa) is the most common cancer in men. Androgen deprivation therapy (ADT) is used in the treatment of locally advanced and metastatic PCa. Although its use as an adjuvant therapy has resulted in improved survival in some patients, ADT has negative consequences. Complications like osteoporosis, sexual dysfunction, gynecomastia, and adverse body composition are well known. Recent studies have also found metabolic complications in these men. Studies show that short-term ADT (3–6 months) results in development of hyperinsulinemia without causing hyperglycemia. Studies of men undergoing long-term (≥ 12 months) ADT reveal higher prevalence of diabetes and metabolic syndrome compared with controls. In addition, men undergoing ADT also experience higher cardiovascular mortality. Long-term prospective studies of ADT are needed to determine the timing of onset of these complications and to employ strategies to prevent them. In the meantime, baseline and serial screening for fasting glucose and other cardiac risk factors in men receiving ADT is prudent. In selected cases, glucose tolerance testing and cardiac evaluation may be required.

La terapia di deprivazione androgenica, la resistenza insulinica e la mortalità cardiovascolare: una sconveniente verità

Il cancro prostatico (PCa) è il cancro più comune negli uomini. La terapia di deprivazione androgenica (ADT) è impiegata nel trattamento del PCa locale avanzato e metastatico. Sebbene il suo impiego quale terapia adiuvante ha dato luogo al miglioramento della sopravvivenza in alcuni pazienti, l'ADT ha conseguenze negative. Sono ben note le complicazioni quali l'osteoporosi, la disfunzione sessuale, la ginecomastia e l'alterazione della composizione corporea. Gli studi recenti hanno altresì dimostrato complicazioni metaboliche in questi uomini. Gli studi mostrano che l'ADT a breve termine (3-6 mesi) induce lo sviluppo di iperinsulinemia senza dare luogo a iperglicemia. Gli studi su uomini sottoposti all'ADT a lungo termine (≥ 12 mesi) presentano una maggiore prevalenza del diabete e della sindrome metabolica rispetto ai controlli. Inoltre gli uomini sottoposti all'ADT sono anche soggetti a maggiore mortalità cardiovascolare. Sono necessari studi prospettici a lungo termine per determinare il tempo di insorgenza di queste complicazioni e impiegare le strategie per prevenirle. Nel frattempo è prudente eseguire le analisi all'inizio e nel corso della terapia per la determinazione del glucosio a digiuno e per gli altri fattori di rischio cardiaco negli uomini che ricevono l'ADT. In casi selezionati possono essere necessari l'esame di tolleranza del glucosio e la valutazione cardiaca.

Il commento – Il lavoro svolto dall'autore è particolarmente importante poiché mette a fuoco le non poche e non semplici problematiche derivanti dall'impiego della terapia di blocco androgenico, sia essa svolta con il blocco dell'ipofisi nella produzione di LH e FSH, sia essa svolta con il blocco della conversione del testosterone a DHT o con il blocco della produzione di testosterone. Le implicazioni metaboliche in termini di disregolazione e alterazione delle attività metaboliche che si sono evidenziate sia nelle terapie di breve periodo che in quelle di lungo o lunghissimo periodo in buona parte dei soggetti trattati obbligano alla profonda revisione nelle decisioni di scelta del blocco androgenico nel cancro prostatico, come scelta prioritaria in quanto non chirurgica e a basso impatto. E' pur vero che si tratta di dominare lo sviluppo di un tumore maligno, ma si deve considerare che il più delle volte il cancro prostatico è un tumore a lenta progressione, mentre le alterazioni del metabolismo con tutte le problematiche connesse sono a sviluppo abbastanza rapido e con effetti che possono essere devastanti. Inoltre le forme più aggressive del cancro prostatico sono anche quelle non sensibili alla terapia del blocco androgenico, condizione in cui il rischio insito in tale terapia diventa assolutamente spropositato. Ciò implica la riconsiderazione relativa al recupero della soluzione chirurgica di asportazione radicale della prostata attualmente prevalentemente presa in seconda o ultima considerazione, soprattutto quando il cancro prostatico è limitato e tutto all'interno della prostata. L'alternativa a tale intervento è la radioterapia che può essere una alternativa in caso di noduli cancerosi interni alla prostata e ben delimitati. Tre aspetti non presi in considerazione dalla revisione degli autori, ma che a nostro avviso sono pericolosamente attuali, sono dati dall'aumento delle indicazioni del blocco androgenico "preventivo" che in diverse parti viene proposto soprattutto dove esistono predisposizioni familiari, dall'impiego nel trattamento dell'adenoma prostatico o IPB (ipertrofia prostatica benigna) e peggio ancora dall'impiego del blocco della conversione del testosterone a DHT di lunghissimo periodo (nulla vale il

basso dosaggio giornaliero) per l'alopecia androgenetica che interessa la popolazione maschile più giovane. Ancora una volta suonano forti i campanelli di allarme per le terapie che agiscono direttamente sul sistema endocrino e che con troppa facilità, con bassa attenzione al quadro complessivo dell'organismo, sono adottate per quadri patologici o disfunzionali in cui il rapporto rischi/benefici è assolutamente sfavorevole e dannoso. Infatti se per il cancro prostatico in essere la scelta deve essere ponderata e attentamente verificata, ma alla fine può divenire inevitabile, per le altre condizioni e soprattutto per il trattamento dell'alopecia androgenetica tale scelta deve essere assolutamente evitata... troppo alto rischia di essere il prezzo che verrà pagato.