

JOURNAL OF THE ENDOCRINE SOCIETY · 2026

REVISIONE NARRATIVA AGGIORNATA

Testosterone e Fibrillazione Atriale: una Relazione a "U"

Maligireddy AR, Barua ST, Barua RS — *J Endocrine Soc.* 2026;10(9):bvag180
Testosterone, TRT e rischio aritmico: sintesi per l'urologo

1

Paradigma storico

2

Trial TRAVERSE

3

Relazione a "U"

4

Meta-analisi & real-world

5

Gestione clinica

Fonte: Journal of the Endocrine Society, Volume 10, Issue 9, bvag180
(pubblicato il 1 settembre 2026)

[Sintesi per la pratica andrologica/urologica italiana](#)

STEP 1 — PERCHÉ RIGUARDA L'UROLOGO

Il paradigma storico: ipogonadismo come stato proaritmico

CONTESTO CLINICO

- La FA è l'aritmia più comune al mondo; incidenza e prevalenza aumentano con l'età e sono più alte negli uomini.
- L'aumento della FA con l'età sembra correlare con il declino fisiologico del testosterone (T) sierico — la TRT è ampiamente gestita dall'urologo.

IPOTESI STORICA (fino al 2023)

- Framingham Heart Study: T nel quartile più basso → HR più alto per FA, soprattutto ≥80 anni.
- Sharma et al. 2017 — coorte VA di 76.639 veterani: normalizzazione del T con TRT → minore incidenza di FA.
- Ipotesi: l'ipogonadismo è il principale stato aritmogeno.

→ Ripristinare il T riduce il rischio di FA

SFIDATA DAL 2023 IN POI

- TRAVERSE (2023): eccesso statisticamente significativo di FA con la TRT.
- UK Biobank e ASPREE: relazione non lineare tra T endogeno e FA.
- Meccanismi cellulari 2025: due vie aritmogene distinte ai due estremi del T.

→ Il modello "più T è meglio" va rivisto

COSA CAMBIA NELLA PRATICA

- Non basta normalizzare un T basso: anche livelli sovrafisiologici possono aumentare il rischio di FA.
- La valutazione del rischio aritmico deve accompagnare, non seguire, la decisione di iniziare la TRT.
- Le prossime slide ripercorrono TRAVERSE, la relazione a "U" e le implicazioni pratiche.

**Take
home
message**

L'ipotesi storica (T basso = rischio di FA) resta valida ma incompleta: dal 2023 le evidenze mostrano che anche il T sovrafisiologico aumenta il rischio, attraverso meccanismi distinti. (Sharma et al. 2017; Lincoff et al. 2023)

STEP 2 — LO STUDIO TRAVERSE (2023)

Il primo grande RCT di sicurezza cardiovascolare della TRT

DISEGNO DELLO STUDIO

POPOLAZIONE	INTERVENTO	ENDPOINT
5.246 uomini, 45–80 anni - Ipogonadismo sintomatico (T <300 ng/dL ×2) 316 centri clinici USA	- Gel transdermico T 1.62% vs placebo 1 applicazione/die - Durata media 22 mesi, follow-up 33 mesi	- Primario: MACE (morte CV, IM, ictus) - Sicurezza: FA, danno renale acuto, embolia polmonare, fratture

RISULTATI PRINCIPALI

ESITO	TESTOSTERONE	PLACEBO	INTERPRETAZIONE
MACE (morte CV, IM, ictus)	7.0% (182)	7.3% (190)	Non-inferiore
FA incidente	3.5% (91)	2.4% (63)	↑ con T (P=.02)
Aritmie non fatali	5.2%	3.3%	Eccesso signif.

+50% eccesso relativo di FA con TRT — non aggiustato per molteplicità; nessuna analisi covariata-aggiustata riportata.

**Take
home
message**

TRAVERSE conferma la non-inferiorità cardiovascolare della TRT ma rivela un eccesso di FA (+50%) — segnale robusto per popolazione a rischio, da confermare in coorti più ampie. (Lincoff et al., NEJM 2023)

STEP 3 — LA RELAZIONE A "U"

Evidenze di popolazione e meccanismi cellulari distinti

EVIDENZE DI POPOLAZIONE

UK Biobank — Xu et al., 2024

T basso e alto entrambi ↑ rischio di FA; T high-normal → ↑ FA e flutter atriale.

ASPREE post hoc — Tran et al., 2024

4.570 uomini anziani: FA quasi raddoppiata nei quintili più alti di T (HR 1.91 e 1.98).

Mendelian randomization — Cho et al., ESC 2024

Il T inciderebbe sul rischio di FA anche via rimodellamento strutturale dell'atrio sinistro.

MECCANISMI CELLULARI: DUE VIE DISTINTE

TESTOSTERONE BASSO

- ↑ NCX, RyR2, INa,L → più "sparks" di Ca^{2+} dal reticolo sarcoplasmatico.
- → post-depolarizzazioni ritardate (DAD) e attività triggerata.
- Riflette la perdita dell'omeostasi atriale androgeno-mediata e il milieu proinfiammatorio dell'ipogonadismo.

→ Extrasistolia atriale, innesco di FA

TESTOSTERONE ALTO

- ↑ IK1, IKs, Ito, IKr (HERG) → accelerazione della ripolarizzazione.
- → accorciamento dell'APD e del periodo refrattario efficace.
- L'estrogeno ha l'effetto opposto (prolunga l'APD): spiega la maggiore incidenza di FA negli uomini.

→ Substrato per il reentry atriale

**Take
home
message**

Sia il T basso sia il T sovrafisiologico aumentano il rischio di FA, attraverso vie ioniche opposte ma convergenti sul rischio aritmico. (Giammarino et al. 2025; Mason et al. 2025; Xu et al. 2024; Tran et al. 2024)

STEP 4 — UN QUADRO DISCORDANTE

Meta-analisi aggiornate, dati real-world e scelta della formulazione

META-ANALISI AGGIORNATE

Corona et al., 2024 — 106 RCT (8.126 TRT vs 7.310 placebo)

OR aggregato per FA 1.44 (IC95% 0.46–4.46), non significativo; nessuna correlazione T–FA dopo aggiustamento.

Braga et al., 2025 — meta-analisi RCT a lungo termine

Nessun eccesso di mortalità, ictus o IM con la TRT, ma associazione confermata con ↑ tasso di aritmie cardiache.

DATI REAL-WORLD E POPOLAZIONI SPECIALI

- Replica TriNetX (Blackwell 2024, criteri TRAVERSE-like): a 3 anni, nessuna riproduzione del segnale di FA.
- Coorte transgender in T (Bonnet 2025, TriNetX/Rennes, 6.251 uomini): nessun aumento significativo di FA; ↑ rischio di IMA (HR 2.82).
- TRAVERSE ha selezionato una popolazione ad alto rischio (~età ≥65 anni, cardiopatia nota): il segnale potrebbe non generalizzarsi.

LA FORMULAZIONE MODULA IL RISCHIO

GEL TRANSDERMICO — PREFERITO

- Esposizione giornaliera stabile
- in un range ristretto
- Testato in TRAVERSE
- 1^a linea a rischio CV

INIEZIONI IM — CAUTELA

- Picchi sovrafisiologici a
- 24–72h dalla somministrazione
- Rischio IMA/ictus nella
- finestra dei 7gg post-iniezione

PELLET / ORALI — ATTENZIONE

- Pellet: stabili 3–4 mesi ma
- non rimovibili se serve
- Orali: warning pressorio,
- monitoraggio PA richiesto

Nota: TRAVERSE ha testato una sola formulazione (gel 1.62%) — il confronto diretto tra formulazioni sul rischio di FA non è ancora stabilito da dati randomizzati.

Take
home
message

Il quadro resta discordante: TRAVERSE mostra un segnale di FA che le meta-analisi aggregate non confermano. In attesa di dati definitivi, preferire formulazioni a farmacocinetica stabile. (Corona et al. 2024; Braga et al. 2025)

STEP 5 — GESTIONE CLINICA

Stratificazione del rischio pre-terapia e target terapeutico

STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO DI FA PRIMA DELLA TRT

STAGE A — Rischio modificabile	STAGE B — Rischio strutturale	STAGE C — FA già presente
▪ Obesità, apnee ostruttive, ipertensione severa, alcol ▪ → Ottimizzare prima di iniziare	▪ Dilatazione atriale sn, PAC ▪ frequenti, episodi parossistici ▪ → Counseling + ECG periodico	▪ FA instabile, oppure stabile e controllata ▪ → Evitare se instabile; se stabile, decisione condivisa

TARGET TERAPEUTICO E MONITORAGGIO

- Target aspirazionale: T totale 350–550 ng/dL (range medio-fisiologico) — non un valore assoluto.
- Priorità di sicurezza assoluta: mantenere l'ematocrito entro il limite superiore (~50–54%).
- T libero calcolato quando SHBG è alterato (obesità, diabete, epatopatia, età avanzata).
- Formulazioni a farmacocinetica stabile preferite nei pazienti a rischio CV/aritmico.

MONITORAGGIO STRUTTURATO

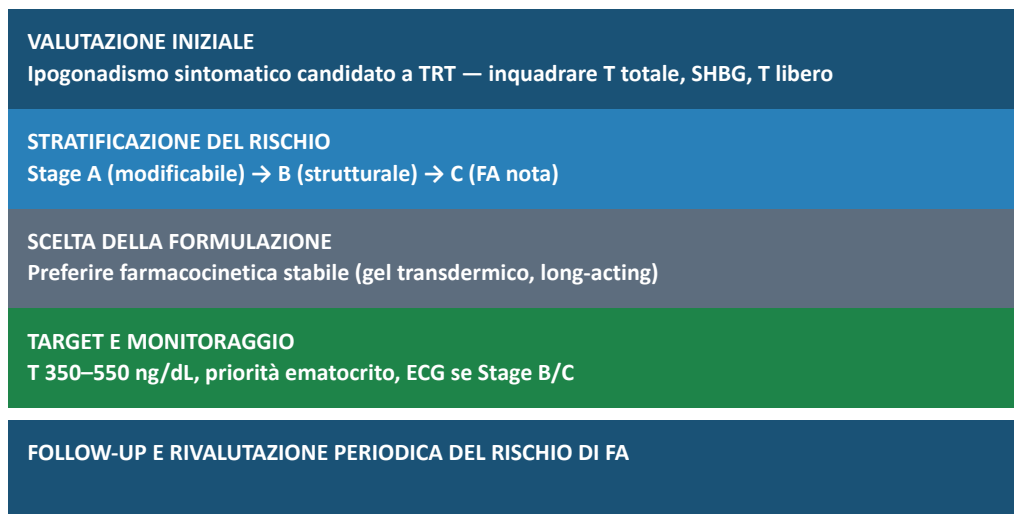
- Ematocrito e pressione arteriosa a ogni controllo
- Funzione renale ed epatica periodica
- Valutazione del ritmo cardiaco (ECG) nei pazienti Stage B/C

**Take
home
message**

Stratificare il rischio prima di iniziare la TRT, puntare al range medio-fisiologico (350–550 ng/dL) e dare priorità assoluta al controllo dell'ematocrito: sono le basi di una prescrizione sicura. (Jayasena et al. 2022)

PERCORSO CLINICO INTEGRATO — TESTOSTERONE E FA

Sintesi del percorso decisionale secondo la revisione di Maligireddy et al. (2026)



NUMERI CHIAVE DELLA REVISIONE



LIMITI DELL'EVIDENZA E DIREZIONI FUTURE

- Range ottimale di T per l'elettrofisiologia atriale non definito prospetticamente; ECG/QTc non raccolti nei trial pivotali (incluso TRAVERSE).
- Quota di rischio attribuibile a obesità/comorbidità vs T di per sé non pienamente separabile dai dati attuali.
- Servono trial prospettici dose-risposta, stratificati per substrato cardiovascolare basale, con ECG e T libero sistematici.

**Take
home
message**

La revisione propone un percorso di gestione del rischio di FA nel paziente in TRT: stratificare prima di iniziare, puntare al range medio-fisiologico, monitorare in modo strutturato. Servono trial dose-risposta prospettici per definire la finestra terapeutica ottimale.