

## TERAPIA DELL'IPOGONADISMO FUNZIONALE: OLTRE IL TESTOSTERONE

Responsabile Editoriale  
**Renato Cozzi**

Sotto la definizione di ipogonadismo sono comprese diverse condizioni cliniche, accomunate dalla ridotta produzione di ormoni sessuali – androgeni nell'uomo ed estrogeni nella donna. L'ipogonadismo "classico", meglio descritto dal termine "organico", deriva dalla soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonade per *noxae* patologiche come i tumori ipofisari, patologie granulomatose, traumi o condizioni congenite, quale la sindrome di Klinefelter nel genere maschile o la sindrome di Turner nel genere femminile.

La **definizione** di ipogonadismo "funzionale" è più elusiva: nel genere maschile, è facile riscontrare soggetti obesi o affetti da altre comorbidità, soprattutto di età > 50 anni, con fenotipi clinici caratteristici dell'ipogonadismo maschile e una documentata carenza androgenica, pur in assenza delle già citate patologie ipotalamo-ipofisarie. In questi soggetti è possibile immaginare che la mancata responsività testicolare allo stimolo ipofisario sia conseguenza delle comorbidità presenti e che la condizione di ipogonadismo funzionale possa essere curata da specifici interventi diretti verso la patologia di base. Fra le **cause** di ipogonadismo funzionale si annoverano alcuni casi di iperprolattinemia o la malattia di Cushing endogena, ossia condizioni per cui l'intervento è principalmente medico o chirurgico; tuttavia, per altre condizioni, quali l'obesità o alcune patologie croniche, il primo intervento è incentrato sugli stili di vita.

Lo studio recentemente pubblicato (1) mira a identificare le possibili terapie "olistiche" per l'ipogonadismo funzionale nel genere maschile tramite un ambizioso progetto di ricerca bibliografica.

Nell'analisi della letteratura degli ultimi 46 anni, dal 1970 all'ottobre 2016, gli autori hanno potuto riscontrare come interventi mirati a facilitare il **calo ponderale** siano associati a un migliore quadro ormonale. Studi di meta-analisi hanno confermato un aumento dei livelli di testosterone sia a seguito di calo ponderale conseguente a restrizione dietetica, sia per quello derivante dalla chirurgia bariatrica; tuttavia, è possibile che anche a fronte di cali ponderali di notevole entità non venga ottenuto un miglioramento del quadro ormonale. È pertanto corretto monitorare il quadro biochimico ormonale durante il periodo di calo ponderale: qualora non siano manifesti cambiamenti, potrebbe essere utile considerare una terapia sostitutiva a base di testosterone nell'ottica di un ipogonadismo "organico". Anche i parametri dell'erezione sembrano risentire del calo ponderale, sebbene debbano essere parimenti tenuti in considerazione meccanismi psicologici strettamente associati alla migliore forma fisica.

L'**esercizio fisico** può contribuire al calo ponderale, portando allo stesso tempo a miglioramenti del quadro clinico, con particolare riferimento a sarcopenia, sindrome metabolica e riduzione della densità minerale ossea – tutte condizioni frequentemente associate all'ipogonadismo.

Patologie croniche come il diabete e la sindrome delle apnee ostruttive notturne (OSAS) rappresentano invece la prova di come il controllo delle comorbidità possa avere effetti positivi sulla secrezione ormonale. Un **miglior controllo glicemico** potrebbe contribuire al raggiungimento di normali livelli di testosterone nei soggetti ipogonadici e diabetici; tuttavia, le evidenze in tale proposito sono scarse e forniscono pochi riscontri di causalità, suggerendo solo un'associazione fra i due fenomeni.

Simili riscontri sono emersi per l'**OSAS** e il relativo trattamento: l'uso della CPAP migliora i parametri erettili e la qualità di vita, ma studi di metanalisi condotti in tal senso non hanno portato a riscontri definitivi in merito a un possibile ruolo nella terapia dell'ipogonadismo.

La somministrazione di **farmaci pro-erettili** (ad esempio il capostipite sildenafil) ha portato a un aumento dei livelli di testosterone nei soggetti trattati; tuttavia, sebbene sia possibile un effetto diretto del farmaco sulla gonade, è verosimile che il miglioramento del parametro biochimico sia conseguente alla ripresa della normale attività sessuale, come documentato in letteratura.



Quando è necessario ricorrere alla terapia sostitutiva, è opportuno ricordare come il **testosterone** abbia delle chiare indicazioni e controindicazioni: l'anamnesi di patologia tumorale della prostata, o l'elevato rischio cardio-vascolare sono controindicazioni da tenere presenti per non aumentare inutilmente i rischi per il paziente. Le linee guida suggeriscono tuttavia un possibile uso della terapia sostitutiva con testosterone in pazienti trattati per tumore prostatico non metastatico, con punteggio di Gleason < 8, PSA pre-operatorio < 10 e stadio pT1-2, sebbene l'ipotesi del trattamento debba essere limitata solo a pazienti selezionati e solo in caso di comprovati sintomi riconducibili a ipogonadismo. In merito all'eventuale **rischio cardio-vascolare**, a tutt'oggi i dati su benefici e rischi della terapia sostitutiva con androgeni a lungo termine non sono valutabili con estrema esattezza e significatività statistica e la letteratura in merito fornisce dati contrastanti: importanti studi di recente pubblicazione suggeriscono che la terapia sostitutiva possa favorire l'insorgenza di patologie cardio-vascolari, mentre studi di meta-analisi concludono invece sottolineando come la supplementazione androgenica possa prevenire lo sviluppo di comorbidità cardio-vascolari.

Molti dei sintomi di ipogonadismo regrediscono con il ritorno a fisiologiche concentrazioni di testosterone. Il ricorso a procedure "olistiche" come il calo ponderale può non fornire significativi miglioramenti in termini di secrezione ormonale; tuttavia, tutti questi interventi possono mostrarsi utili per la salute in senso lato dei soggetti ipogonadici. **Intervenire sui sintomi prescrivendo indiscriminatamente testosterone sulla base di un singolo riscontro biochimico rappresenta un errore medico**, che può avere conseguenze anche serie per la salute del paziente: i cambiamenti dello stile di vita rappresentano in tal senso un possibile approccio alle forme di blando ipogonadismo funzionale, per le quali la supplementazione androgenica non è consigliabile come prima linea terapeutica.

#### **Bibliografia**

1. Grossmann M, Matsumoto AM. A perspective on middle-aged and older men with functional hypogonadism: focus on holistic management. J Clin Endocrinol Metab [2017, 102: 1067-75](#).