

EFFICACIA DELLA TERAPIA SOSTITUTIVA CON TESTOSTERONE IN UOMINI CON OBESITÀ

Coordinatori
Vincenzo Toscano & Renato Cozzi
Editor
Vincenzo Di Donna & Cecilia Motta

Una recente **revisione sistematica** della letteratura ha valutato gli effetti della terapia sostitutiva con testosterone (TST) negli uomini con obesità e bassi livelli di testosterone. Sono stati inclusi **16 studi randomizzati controllati**. I partecipanti erano uomini con obesità ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ o $BMI < 30 \text{ kg/m}^2$ ma con obesità centrale), di età > 18 anni e con testosterone totale $\leq 350 \text{ ng/dL}$ (12.1 nmol/L). La TST veniva somministrata in varie formulazioni (intra-muscolo o gel); i gruppi di controllo non ricevevano nulla o *placebo*; il tempo **medio di follow-up** era di **39 settimane**.

Gli **outcome primari** erano perdita di peso, qualità di vita (QoL), sicurezza della terapia (in termini di modifiche dell'ematocrito e del PSA rispetto al basale), controllo delle complicanze dell'obesità (in termini di miglior controllo di diabete, pressione arteriosa, dislipidemia, OSAS, stato psichico), frequenza di eventi cardio-vascolari (CV) e di quelli che portavano a morte. Gli **outcome secondari** erano aumento della massa magra, miglioramento dei sintomi di ipogonadismo, perdita di peso mantenuta nel tempo, normalizzazione dei livelli di testosterone e incremento dei livelli di PSA.

Metanalisi sull'effetto della TST:

- non chiaro su eventi CV, QoL e controllo del diabete;
- **efficace per perdita di peso e aumento del colesterolo HDL (ma tale effetto era più evidente negli uomini sotto i 50 anni e non per quelli che si avvicinavano o superavano i 60);**
- rispetto al *placebo*, tendeva a **migliorare la massa magra e i livelli di colesterolo LDL.**

Il confronto di questo studio con analoghe meta-analisi precedenti evidenziava una **notevole eterogeneità** dei risultati ottenuti con la TST, rendendoli poco confrontabili tra loro.

Commento

L'obesità, in particolare viscerale, è un fattore di rischio indipendente per mortalità e malattie CV ed è stata trovata una relazione inversa tra circonferenza vita e testosteronemia, che risulta inferiore alla norma in molti, ma non tutti, i pazienti obesi. Mentre alcuni studi attribuiscono maggior importanza all'obesità di per sé nella riduzione del testosterone, altri danno maggior peso all'invecchiamento cosiddetto "sarcopenico", come quello obesiogeno, che determinerebbe una riduzione del testosterone più intensa e accelerata rispetto alle condizioni di invecchiamento fisiologico.

Nell'obeso i fattori responsabili della riduzione dei livelli di testosterone sono stati prevalentemente collegati all'aumentata produzione di citochine infiammatorie da parte del tessuto adiposo, espressione di uno stato infiammatorio cronico di basso grado, in grado di determinare una "**ipofisite metabolica**", che comporta una riduzione della produzione di gonadotropine e quindi di testosterone, con conseguente stato di **ipogonadismo ipogonadotropo**. Inoltre, l'insulino-resistenza, influenzata dall'infiammazione cronica legata al tessuto adiposo e a sua volta causa stessa di infiammazione, reitererebbe il circolo vizioso, aggravandolo a causa di una minor produzione di SHBG, con conseguente riduzione del testosterone totale. La leptino-resistenza dell'obeso sarebbe un altro attore in grado di portare a riduzione della produzione di GnRH, conseguente a minor produzione della kiss-peptina, stimolante il GnRH.

Negli anni, i tentativi di TST negli obesi con deficit di testosterone sono risultati un modo attraente per cercare di aumentare la massa magra e ridurre quella grassa, migliorare il metabolismo energetico, le *performance* sessuali e il vigore muscolare, ma purtroppo i risultati evidenziati dai vari studi sono stati molto contrastanti; al contrario, sono molto omogenei nel dimostrare notevoli miglioramenti quando il calo di peso è ottenuto dalla modifica dello stile di vita.

Si torna, quindi, al concetto primordiale che considera il **calo del testosterone negli uomini obesi un meccanismo compensatorio-funzionale**, una spia di cattivo stato di salute, che non può essere compensato *tout-court* con la sua somministrazione, ma con la modifica delle condizioni che lo hanno generato.



Bibliografia

1. Mangolim AS, Brito LAR, Nunes-Nogueira VDS. Effectiveness of testosterone replacement in men with obesity: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol* [2021, 186: 123-35](#).
2. Lapauw B, Kaufman JM. Rationale and current evidence for testosterone therapy in the management of obesity and its complications. *Eur J Endocrinol* [2020, 183: R167-83](#).
3. Ng Tang Fui M, Prendergast LA, Dupuis P, et al. Effects of testosterone treatment on body fat and lean mass in obese men on a hypocaloric diet: a randomised controlled trial. *BMC Med* [2016, 14: 153](#).
4. Veldhuis J, Yang R, Roelfsema F, Takahashi P. Proinflammatory cytokine infusion attenuates LH's feedforward on testosterone secretion: modulation by age. *J Clin Endocrinol Metab* [2016, 101: 539-49](#).
5. Saboor Aftab SA, Kumar S, Barber TM. The role of obesity and type 2 diabetes mellitus in the development of male obesity-associated secondary hypogonadism. *Clin Endocrinol (Oxf)* [2013, 78: 330-7](#).