

Editoriale

Quanto è rilevante l'associazione fra ipogonadismo maschile e sindrome metabolica?

F. Santeusanio

Dipartimento di Medicina Interna, Sezione di Medicina Interna e Scienze Endocrine e Metaboliche, Università di Perugia, Perugia

Corrispondenza: prof. Fausto Santeusanio, Dipartimento di Medicina Interna, Università di Perugia, via Enrico Dal Pozzo, 06126 Perugia
e-mail: fsant@unipg.it

G It Diabetol Metab 2008;28:1-4

Negli ultimi anni l'attenzione è stata rivolta con crescente interesse alla frequente associazione di ipogonadismo maschile e sindrome metabolica e alle possibili implicazioni di ordine diagnostico e terapeutico che ne possono derivare. Alcuni hanno proposto il termine di "sindrome metabolica ipoandrogenica" per definire tale associazione¹, altri suggeriscono addirittura di aggiungere l'ipogonadismo alle componenti cliniche tipiche della sindrome metabolica². Questa viene considerata come una costellazione di vari fattori di rischio cardiovascolare, quali obesità addominale, insulino-resistenza, intolleranza ai carboidrati o diabete mellito, ipertensione arteriosa, dislipidemia e microalbuminuria. La sindrome metabolica, che riconosce un denominatore comune nella insulino-resistenza, ha una elevata prevalenza nella popolazione maschile soprattutto dopo i 60 anni e la sua incidenza è risultata in forte aumento negli ultimi anni. Parallelamente con l'età diminuisce anche la funzione gonadica maschile. Le concentrazioni di testosterone totale e libero (o bioattivo) si riducono a partire dalla terza decade di vita rispettivamente di circa l'1% e il 2% per anno, e una condizione di ipoandrogenemia si rileva nel 10% della popolazione maschile di età compresa fra i 40 e i 60 anni e nel 30% nella fascia di età fra i 60 e gli 80 anni³. L'ipoandrogenemia a sua volta favorisce un quadro clinico caratterizzato da obesità, riduzione della massa magra corporea, diminuzione del desiderio sessuale, osteoporosi, aumento della patologia cardiovascolare, declino delle funzioni cognitive e quindi compromissione della qualità di vita².

Numerose sono le osservazioni che documentano una riduzione dei valori di testosterone nei soggetti con sindrome metabolica⁴⁻⁹. Questa associazione trova comunque consistenza sulla base non soltanto dei dati osservazionali o epidemiologici, ma anche dei presupposti di ordine fisiopatologico.

I risultati di studi più recenti suggeriscono che il deficit androgenico può svolgere di per sé un ruolo nella patogenesi della

sindrome metabolica nella popolazione maschile, nel senso che bassi livelli di SHBG (*sex hormone binding globulin*) e di testosterone possono associarsi nel tempo a una maggiore incidenza di diabete e di obesità viscerale. Kupelian et al., esaminando i dati dello studio prospettico di popolazione MMAS (*Massachusetts male aging study*), hanno osservato che più bassi livelli plasmatici di SHBG e di testosterone o una condizione clinica di ipogonadismo maschile predicono lo sviluppo della sindrome metabolica¹⁰. Questi dati sono ampiamente confermati dallo studio finlandese condotto da Laaksonen et al.¹¹ che hanno seguito per 11 anni una popolazione maschile di 702 soggetti, non affetta inizialmente né da diabete mellito né da un quadro di sindrome metabolica. Queste due condizioni cliniche si sono manifestate in misura significativamente maggiore nei soggetti che all'inizio dello studio avevano più bassi livelli plasmatici di testosterone e di SHBG.

D'altro canto è ben documentata una maggiore prevalenza di ipogonadismo nei soggetti con sindrome metabolica rispetto alla popolazione maschile che non ha questa patologia^{4-9,12}. Kaplan et al.¹², esaminando 864 soggetti di sesso maschile con età media di 52 anni, arruolati per studi clinici, hanno osservato più bassi livelli di testosterone nei soggetti con sindrome metabolica rispetto ai soggetti senza sindrome metabolica, e una correlazione inversa fra livelli di testosterone, da un lato, e indice di massa corporea e numero delle componenti della sindrome metabolica, dall'altro. Analoga osservazione può essere fatta per il diabete mellito di tipo 2, che è una delle componenti della sindrome metabolica, associandosi spesso a obesità viscerale, ipertensione e dislipidemia. Vari studi epidemiologici condotti su ampie casistiche hanno ben documentato livelli plasmatici di testosterone totale e/o libero consistentemente più bassi nei maschi con diabete di tipo 2 rispetto ai soggetti sani di controllo^{6,7,13}. In particolare Dhindsa et al.¹³ hanno dimostrato nella loro casistica che circa il 30% dei diabetici di tipo 2 ha valori di testosterone libero al disotto dei limiti della normalità. D'altro canto, alcuni studi hanno ben documentato che in soggetti ipogonadici con diabete di tipo 2, la terapia sostitutiva con testosterone ha portato a una riduzione della glicemia a digiuno e della HbA_{1c}, oltre che a un aumento, sia pure non costante, della sensibilità insulinica^{14,15}. Tali modificazioni si sono associate anche a una riduzione della massa grassa e a un incremento della massa magra, come peraltro si osserva bene anche nei soggetti ipogonadici non affetti da sindrome metabolica. Questi risultati sono in linea con altri studi condotti *in vitro*. A contatto con cellule mesenchimali il testosterone è in grado di orientarne la differenziazione verso la linea miogenica, mentre esercita effetti anti-adipogenetici quando viene incubato in presenza di preadipociti¹⁶.

Al contrario, la castrazione farmacologica attuata per la terapia del cancro della prostata può indurre una condizione di insulino-resistenza e la comparsa delle sequele cliniche a essa associate¹⁷.

A sostegno delle interrelazioni fra sindrome metabolica e ipogonadismo maschile stanno anche quegli studi clinici che indicano chiaramente come un programma di stile di vita corretto, basato su una dieta adeguata e un'attività fisica

anche moderata, ma costante e regolare, sia in grado di ridurre il peso corporeo e al tempo stesso di migliorare o correggere una condizione di ipogonadismo associata alla sindrome metabolica o alla obesità viscerale^{18,19}.

Infine è stata trovata anche una correlazione inversa fra bassi livelli di testosterone e altri parametri della sindrome metabolica indipendentemente dalla presenza di diabete e/o di obesità, in particolare i valori di pressione arteriosa, colesterolo totale e LDL, trigliceridi, fibrinogeno e PAI-1²⁰.

In sintesi, appare ben documentata una interrelazione fra sindrome metabolica e ipogonadismo maschile. Più specificamente i rapporti in termini fisiopatologici e patogenetici fra obesità viscerale, insulino-resistenza e ipogonadismo sono tali per cui le tre condizioni vengono oggi proposte come fattori sentinella², nel senso che ciascuna di esse può predisporre o favorire lo sviluppo di una serie di alterazioni che conducono alla sindrome metabolica.

Sono state suggerite alcune interpretazioni patogenetiche per comprendere queste interrelazioni. L'obesità per l'aumento della massa adiposa, soprattutto quella di tipo viscerale, può facilitare la conversione di testosterone in 17-beta-estradiolo grazie all'enzima aromatasi ben rappresentato negli adipociti. L'aumentata produzione di estrogeni determina nel sesso maschile una riduzione della secrezione ipofisaria di LH determinando così una minore disponibilità di testosterone sia totale sia libero e una condizione di ipogonadismo, sia pure parziale. Inoltre l'iperinsulinemia determinata dall'aumento del grasso viscerale e dalla condizione di insulino-resistenza, riduce la produzione epatica di SHBG e di conseguenza anche le concentrazioni plasmatiche di testosterone totale. La diminuita disponibilità di testosterone induce a sua volta un'attivazione della lipoprotein-lipasi che condiziona un maggior flusso di acidi grassi a livello epatico e degli adipociti con espansione ulteriore della massa adiposa⁴. A riprova di queste considerazioni fisiopatologiche, come è stato già anticipato, sta il fatto che la riduzione di peso può avere un effetto favorevole incrementando le concentrazioni plasmatiche di testosterone, riducendo quelle di 17-beta-estradiolo, e correggendo la disfunzione erettile se presente. Una condizione di ipogonadismo d'altro canto, per la minore disponibilità di testosterone, può di per sé indurre una condizione di insulino-resistenza, provocando da un lato la riduzione della massa magra muscolare e inducendo dall'altro un incremento del tessuto adiposo viscerale e della concentrazione degli acidi grassi liberi circolanti.

Come ho ricordato inizialmente, alcuni hanno proposto di inserire l'ipogonadismo maschile fra le componenti della sindrome metabolica. In questo momento appare probabilmente prematuro considerare un deficit della funzione gonadica maschile alla stessa stregua di ipertensione, obesità, diabete, dislipidemia, sia per la mancanza di dati epidemiologici più consistenti sia per la difficoltà di definire con buona affidabilità una condizione di ipogonadismo, soprattutto nelle forme subcliniche.

A questo punto sorgono spontanei alcuni quesiti. La valutazione della funzione testicolare va eseguita in tutti i soggetti con sindrome metabolica? Qual è la soglia di testosterone-mia per diagnosticare una condizione di ipogonadismo

maschile, considerando che la popolazione affetta da sindrome metabolica ha in genere un'età abbastanza avanzata? Quando si richiede un trattamento ormonale sostitutivo?

In accordo con le linee guida della Endocrine Society²¹, uno screening diagnostico nella popolazione maschile con sindrome metabolica al fine di riconoscere un difetto androgenico è raccomandato solo in presenza di elementi clinici compatibili con ipogonadismo. Naturalmente il medico deve essere attento a saper cogliere in questa categoria di soggetti i possibili sintomi e segni di insufficienza testicolare (riduzione della libido, disfunzione erettile ecc.), per poi procedere alla misurazione del testosterone totale e ove possibile della sua frazione libera o biodisponibile. Ci sono poi alcuni aspetti metodologici che vanno tenuti in considerazione per una più affidabile interpretazione dei dati. In genere la misurazione della testosteronemia totale, eseguita con metodo immunometrico è semplice e affidabile. Variazioni delle concentrazioni plasmatiche della SHBG, come si verificano in alcune situazioni cliniche, potrebbero sovra- o sotto-stimare i suoi valori. Pertanto, soprattutto se coesistono queste condizioni, può essere utile anche la determinazione della frazione libera di testosterone, che però è piuttosto indaginosa e richiede particolare esperienza di laboratorio. In alternativa si propone di ricavare un indice di testosterone biodisponibile dai valori combinati di testosterone totale e di SHBG, secondo la formula: FAI (*free androgen index*) = $100 \times T/SHBG$, in cui il testosterone e la SHBG vengono espressi in nmol/L²². Quando si valutano i livelli plasmatici di testosterone, si deve anche tener conto che il testosterone ha un suo ritmo circadiano con picco fra le ore 6.00 e 8.00 del mattino e che le sue concentrazioni possono ridursi in presenza di infezioni intercorrenti e aumentare transitoriamente dopo un rapporto sessuale. Pertanto si raccomanda di eseguire la misurazione della testosteronemia al mattino prima delle ore 11.00, possibilmente in due-tre occasioni distinte, soprattutto quando i valori sono *borderline*.

A questo punto sorge il problema di quando iniziare il trattamento ormonale sostitutivo in soggetti con sindrome metabolica e deficit della funzione androgenica. In accordo con le raccomandazioni proposte dalle società scientifiche internazionali^{21,23}, la terapia ormonale sostitutiva non va attuata in presenza di valori di testosterone superiori a 12 nmol/L (346 ng/dl) o testosterone libero superiore a 250 pmol/L (72 pg/ml). Essa invece va iniziata quando si documentano valori di testosterone inferiori a 8 nmol/L (231 ng/dl) o testosterone libero inferiore a 180 pmol/L (52 pg/ml). Questa è la soglia sotto la quale in genere si è d'accordo per diagnosticare ragionevolmente una condizione di deficit androgenico, considerando anche il declino fisiologico della testosteronemia in rapporto con l'età. I valori compresi tra 8 e 12 nmol/L sono ritenuti *borderline*, per cui l'indicazione al trattamento va considerata solo eccezionalmente e comunque in rapporto alla presenza o meno dei sintomi e segni clinici di ipogonadismo, dell'età del paziente e della sua stessa situazione clinica. Naturalmente la terapia con testosterone deve essere attuata tenendo conto delle controindicazioni ben codificate ed eseguendo periodicamente controlli sia clinici sia di laboratorio per i possibili effetti collaterali^{21,23}. Esistono vari

preparati di testosterone, fra cui la più recente formulazione in gel da assumere per via transdermica sembra offrire il vantaggio di più stabili concentrazioni plasmatiche di testosterone nel corso della giornata²⁴. Dalla terapia sostitutiva, se condotta nel rispetto delle linee guida internazionali, come è stato già ricordato, certamente ci si possono attendere risultati positivi non solo per la correzione di una condizione di ipogonadismo, ma anche per un probabile miglioramento delle manifestazioni della sindrome metabolica. A ogni modo, prima di intraprendere una terapia ormonale sostitutiva nei soggetti ipogonadici con sindrome metabolica, si raccomanda sempre un cambiamento dello stile di vita consistente in una dieta ipocalorica e in una regolare e adeguata attività fisica, perché già la semplice riduzione ponderale può consentire il miglioramento della resistenza insulinica, dei vari parametri metabolici alterati e della stessa sintomatologia eventualmente correlata a un deficit gonadico^{18,19,25}.

In conclusione, la possibile associazione di ipogonadismo e sindrome metabolica è un problema reale, che va attentamente considerato. In rapporto alle incertezze che ancora esistono, soprattutto per gli aspetti diagnostici e terapeutici, il problema deve essere affrontato dalle società scientifiche, in particolare quelle per lo studio di obesità, diabetologia e andrologia. In Italia la Società Italiana di Andrologia Medica ha già affrontato il problema in varie riunioni scientifiche, mentre meno sollecite sono state finora le altre società. È auspicabile la costituzione di un gruppo di studio intersocietario al fine di elaborare linee guida di comportamento meglio codificate sul piano clinico, che tengano conto dei dati della letteratura sempre più consistenti.

Bibliografia

1. Gould DC, Amoroso P, Kirby RS. *Hypoandrogen-metabolic syndrome: a significant issue for men's health*. BJU 2006;98:494-6.
2. Makhsida N, Shah J, Yan G, Fisch H, Shabsigh R. *Hypogonadism and metabolic syndrome: implications for testosterone therapy*. J Urol 2005;174:827-34.
3. Vermeulen A. *The future of hormone replacement treatment in the aging male*. Aging Male 2000;3:210-3.
4. Jones TH. *Hypogonadism in men with type 2 diabetes*. Pract Diab Int 2007;24:5.
5. Seftel AD, Sun P, Swindle R. *The prevalence of hypertension, hyperlipidemia, diabetes mellitus and depression in men with erectile dysfunction*. J Urol 2004;171:2341.
6. Corona G, Mannucci E, Petrone L, Ricca V, Balercia G, Mansani R et al. *Association of hypogonadism and type 2 diabetes in men attending outpatient erectile dysfunction clinic*. Int J Imp Res 2006;18:190-7.
7. Maggi M, Lauretani F, Ceda GP, Bandinelli S, Basarla S, Bele A et al. *Association between hormones and metabolic syndrome in older italian men*. J Am Geriatr Soc 2006;54:1832-8.
8. Lunefeld B. *Testosterone deficiency and metabolic syndrome*. Aging Male 2007;10:53-6.
9. Kapoor D, Aldred H, Clark S, Channer KS, Jones TH. *Clinical and biochemical assessment of hypogonadism in men with type*

- 2 diabetes correlations with bioavailable testosterone and visceral adiposity. *Diabetes Care* 2007;30:911-7.
10. Kupelian V, Page ST, Araujo AB, Travisan TG, Bremner WJ, McKinlay JB. *Low sex hormone-binding globulin, total testosterone, and symptomatic androgen deficiency are associated with development of the metabolic syndrome in nonobese men.* *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:843-50.
 11. Laaksonen DE, Niskanen L, Punnonen K, Nyyssonen K, Tuomainen T-P, Valkonen V-P et al. *Testosterone and sex hormone-binding globulin predict the metabolic syndrome and diabetes in middle-aged men.* *Diabetes Care* 2004;27:1036-41.
 12. Kaplan SA, Meehan AG and Shah A. *The age related decrease in testosterone is significantly exacerbated in obese men with the metabolic syndrome. What are the implications for the relatively high incidence of erectile dysfunction observed in these men?* *J Urol* 2006;176:1524-8.
 13. Dhindsa S, Prahakar S, Sethi M, Bandyopadhyaya A, Chaudhuri A, Dandona P. *Frequent occurrence of hypogonadotropic hypogonadism in type 2 diabetes.* *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:5462-8.
 14. Boyanov MA, Poneva Z, Christov VG. *Testosterone supplementation in men with type 2 diabetes, visceral obesity and partial androgen deficiency.* *Aging Male* 2003;6:1.
 15. Kapoor D, Goodwin E, Chanmer K-S, Jones T-H. *Testosterone replacement therapy improves insulin resistance, glycemic control, visceral adiposity and hypercholesterolaemia in hypogonadal men with type 2 diabetes.* *Eur J Endocrinol* 2006;154:899-906.
 16. Singh R, Artaza JN, Taylor WE, Gonzalez-Cadavid NF, Bhasin S. *Androgens stimulate myogenic differentiation and inhibit adipogenesis in C3H 10T1/2 pluripotent cells through an androgen receptor-mediated pathway.* *Endocrinology* 2003;144:5081-8.
 17. Bararia S, Muller DC, Carducci MA, Egan J, Dobs A-S. *Hyperglycemia and insulin resistance in men with prostate carcinoma who receive androgen-deprivation therapy.* *Cancer* 2006;106:58.
 18. Kaukua J, Pekkarinen T, Sane T, Mustajoki P. *Sex hormones and sexual dysfunction in obese losing weight.* *Obes Res* 2003;11:689.
 19. Lenen R, Van der Kooy K, Seidell JC, Deirenborg P, Koppeschaar HP. *Visceral fat accumulation in relation to sex hormones in obese men and women undergoing weight loss therapy.* *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:1515.
 20. Yang XC, Jing TY, Resnick LM, Phillips GB. *Relation of hemostatic risk factors to other risk factors for coronary disease and to sex hormones in men.* *Arterioscler Thromb* 1993;13:467.
 21. The Endocrine Society's clinical guidelines. *Testosterone therapy in adult men with androgen deficiency syndromes: An Endocrine Society clinical practice guideline.* *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1995-2010.
 22. Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM. *A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in the serum.* *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3666-72.
 23. Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, Gooren LJ, Schulmann JM, Wang C et al. *Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, and EAU.* *Int J Androl* 2005;28:125-7.
 24. Saad F, Gooren LJ, Haider A, Yassin A. *A dose-response study of testosterone on sexual dysfunction and features of the metabolic syndrome using testosterone gel and parenteral testosterone undecanoate.* *J Androl* 2008;29:102-5.
 25. Esposito K, Giugliano F, Di Palo C, Giugliano G, Martella R, D'Andrea F et al. *Effects of lifestyle changes on erectile dysfunction in obese men: a randomized controlled trial.* *JAMA* 2004;291:2978.