

## TESTOSTERONE E SINDROME METABOLICA: PRIMA L'UOVO O LA GALLINA?

La *vexata quaestio* circa il rapporto tra testosterone (T), obesità, diabete tipo 2 (DMT2) e sindrome metabolica (SMet) è oggetto di una recente **revisione** (1) basata su una ricerca effettuata su *Medline (Pubmed)*, *Google Scholar* e *Web of Science* tra marzo 2018 e luglio 2020. L'**obiettivo** era verificare se bassi valori di T predisponessero all'obesità e alle sue conseguenze metaboliche e se davvero gli uomini obesi con basso T totale fossero ipogonadici. Se, infatti, è ormai chiaro che la condizione di franco ipogonadismo influisce negativamente sulla composizione corporea e sulla salute metabolica, non altrettanto si può dire sul significato biochimico e clinico che ha il riscontro di bassi livelli isolati di T negli uomini obesi e/o con SMet, né tantomeno è chiaro se vi siano effettivi benefici derivati dalla somministrazione di T in questi soggetti, tale da giustificare l'impennata di prescrizioni avvenuta negli ultimi due decenni.

Gli autori del lavoro hanno cercato una risposta alle seguenti domande.

### Bassi livelli di T predicono o predispongono all'obesità e/o alle sue conseguenze metaboliche?

I riscontri della letteratura sono contrastanti: molti lavori rilevano una relazione tra esposizione a bassi valori di T totale e salute cardio-metabolica, mentre altri, nel confronto tra i dati al basale e quelli rilevati durante il *follow-up* dei soggetti cui è stato somministrato T, non evidenziano relazione tra livelli di T e SHBG da una parte e le modifiche degli indici di adiposità o dell'incidenza di DMT2 o SMet o eventi cardio-vascolari (CV) dall'altra. Inoltre, numerosi studi dimostrano che i livelli di T totale diminuiscono al progredire della SMet e aumentano quando i parametri metabolici migliorano in seguito al miglioramento dello stile di vita, dimostrando che chi nasce prima è l'uovo (la sindrome metabolica) e non la gallina (i bassi livelli di T). Tali riscontri suggerirebbero che, in queste categorie di soggetti, i bassi livelli di T probabilmente rappresentino un **biomarcatore specifico di "cattiva salute" piuttosto che un fattore di rischio per l'insorgenza di malattie CV di per sé**.

A condizionare la corretta interpretazione dei dati, va aggiunto che i dati riferibili al T totale non necessariamente rimangono validi per quello libero, che tende a peggiorare significativamente, per lo più nelle forme più gravi di SMet.

Il terzo attore da considerare è la SHBG, prodotta dal fegato sotto il controllo stimolatorio dell'asse GH-IGF-I e dell'insulina, responsabile del 50% del legame forte col T circolante. Nell'obesità e nell'invecchiamento caratterizzato da obesità sarcopenica i livelli di SHBG si riducono; ci aspetteremmo, quindi, di vedere aumentati i livelli di T libero, cosa che spesso non avviene. In questi soggetti lo stato infiammatorio cronico di basso grado, legato all'eccesso di tessuto adiposo, è responsabile di una sorta di "**ipofisite e orchite metabolica**", con ridotta produzione di gonadotropine e T totale, che non viene compensata dalla ridotta produzione di SHBG.

Visti in chiave finalistica, in condizioni di malattia questi meccanismi rispondono alla logica di risparmiare energia da riservare alle funzioni nobili, sacrificando la riproduzione attraverso la riduzione di T e gonadotropine; d'altra parte, vi è il tentativo di preservare gli effetti non riproduttivi del T, estraendo al massimo quello libero dal totale, attraverso la riduzione di SHBG. Sono gli stessi meccanismi che conosciamo bene nella *euthyroid sick syndrome*. Si spiega in quest'ottica anche la correlazione tra bassi livelli di SHBG e rischio metabolico rilevata in molti studi.

### Il riscontro di bassi livelli di T totale negli uomini obesi fa di essi dei "veri ipogonadici"?

Sappiamo che l'ipogonadismo franco porta all'aumento di massa grassa, alla riduzione di quella magra, alla comparsa di sintomi da difetto delle prestazioni sessuali e a riduzione della qualità dello sperma, a difetti dell'eritropoiesi e predispone in maniera incontrovertibile a problematiche cardio-metaboliche, ma non è chiaro se gli uomini obesi in cui c'è una riduzione dei livelli di T totale siano etichettabili come "ipogonadici" *tout-court*. Diversi studi hanno riportato nei soggetti obesi con SMet una maggior prevalenza di disfunzione sessuale e della qualità dello sperma, indipendentemente dalla riduzione dei livelli di T totale, dimostrandosi una relazione più solida solo in quei casi ove anche il T libero era basso; anche in questo caso, quindi, nonostante le associazioni relativamente coerenti tra bassi livelli di T e indici di adiposità e salute metabolica rilevate negli studi trasversali e in alcuni studi longitudinali, appaiono abbastanza **scarse le prove** che suggeriscono una relazione causale.



È importante sottolineare che **nella maggior parte dei casi gli uomini con obesità non possono essere considerati veramente ipogonadici**, poiché hanno livelli di T ancora normali e nessun segno manifesto di ipogonadismo, come indicato anche nelle linee guida dell'*Endocrine Society* sulla terapia dell'ipogonadismo maschile.

#### **Ci sono prove circa eventuali effetti benefici della terapia con T negli uomini con SMet e basso T?**

Riguardo agli effetti della terapia con T, rispetto al *placebo*, su composizione corporea e parametri glicemici negli uomini con obesità, SMet e/o DMT2, i dati appaiono confusi e a volte contraddittori, ma vi sono alcune prove che dimostrano effetti benefici. I dati più coerenti sono riferibili alla diminuzione della massa grassa (apparentemente più nei depositi sottocutanei che viscerali), all'aumento della massa magra e alla diminuzione dei livelli di glicemia a digiuno e HOMA-IR. A fronte di questi **scarsi e dubbi miglioramenti**, è ampiamente dimostrato come sia **basso il profilo di sicurezza** della somministrazione di T, specie negli uomini anziani con ridotta mobilità, che li predispone a maggior rischio di eventi CV e cerebro-vascolari e di morte.

Sono invece molto più robusti i dati che dimostrano netti miglioramenti, sia nei livelli di T che del profilo di rischio cardio-metabolico, conseguenti alla perdita di peso ottenuta sia con le modifiche dello stile di vita che con la chirurgia bariatrica.

#### **In sintesi, gli autori concludono che:**

- gli uomini obesi non devono essere considerati ipogonadici in quanto obesi, se non dopo aver dimostrato che esistono segni clinici e/o biochimici dell'ipogonadismo stesso (non basta il solo T basso);
- l'ipogonadismo correlato a obesità e SMet è prevalentemente una forma funzionale di adattamento, in cui la perdita di peso è spesso in grado di invertire la situazione;
- non è ancora chiaro se il basso T totale sia un reale fattore di rischio cardio-metabolico o più verosimilmente un mero marcatore della condizione di sofferenza dell'organismo;
- allo stato attuale delle conoscenze, non vi è indicazione nelle condizioni sovraesposte **alla terapia con T**, ma **bensi alle modifiche dello stile di vita**, ben più efficaci anche se difficili a realizzarsi, riservando la terapia sostitutiva agli stati di ipogonadismo vero e dimostrato.

#### **Bibliografia**

1. 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](#).
2. Wallace IR, McKinley MC, Bell PM, et al. Sex hormone binding globulin and insulin resistance. *Clin Endocrinol* [2013, 78: 321-9](#).
3. Shin MJ, Jeon YK, Kim IJ. Testosterone and sarcopenia. *World J Mens Health* [2018, 36: 192-8](#).