

TESTOSTERONE, IPOGONADISMO E DIABETE MELLITO TIPO 2

Responsabile Editoriale
Vincenzo Toscano

Introduzione

Nei soggetti sani esiste una correlazione inversa tra testosterone totale (TT) e insulina (Ins), così come, per ogni decade di età, alla riduzione di TT corrisponde aumento di Ins. Vari studi hanno però evidenziato che la significatività della correlazione inversa tra TT e Ins in soggetti obesi è indipendente dall'età e non si modifica dopo correzione per altri parametri (consumo di alcol, fumo di sigaretta e glicemia).

L'iperinsulinismo e l'insulino-resistenza (IR) rappresentano il difetto biochimico presente nei pazienti affetti da diabete tipo 2 (DM2). L'obesità centrale, la steatosi epatica e la presenza di grasso intracellulare nelle cellule muscolari, la mancanza di esercizio e la presenza di alcuni fattori genetici peggiorano l'IR, che a sua volta favorisce lo sviluppo di intolleranza glucidica, ipertrigliceridemia, bassi livelli di colesterolo HDL, ipertensione arteriosa, disfunzione endoteliale e promuove i processi di aterosclerosi. Gli uomini sviluppano malattia coronarica e vanno incontro a eventi coronarici prima delle donne e in essi il rischio di mortalità per malattia cardiovascolare (CV) è 2 volte maggiore. Questo porta a credere che **bassi livelli di T inducano un'influenza negativa sul sistema CV**, ed è noto che i livelli di TT e biologicamente libero diminuiscono con l'età e questa diminuzione sarebbe associata all'aumentata prevalenza di malattia CV e delle sue comorbilità.

Nel paziente in deprivazione androgenica per la terapia del carcinoma prostatico, a fronte di riduzione della crescita tumorale e metastatica e di aumento della sopravvivenza da malattia, si osserva anche incremento del rischio CV, del DM2 e della morte per accidente cardiovascolare. Questo dato sembra a favore del ruolo protettivo del T nei confronti dell'aterosclerosi, essendo questo l'unico caso in cui si possono studiare gli effetti diretti della sua mancanza. La terapia sostitutiva con T in maschi con carenza androgenica viene oggi sempre più presa in considerazione per il suo potenziale terapeutico nel trattamento del DM2, così come per i suoi benefici sulla qualità di vita e sulla salute sessuale. Alcuni studi hanno dimostrato che la terapia sostitutiva con T in pazienti ipogonadici con DM2 ha portato a un significativo incremento della sopravvivenza (1). I dati risultano comunque controversi.

Circa il 30% dei soggetti affetti da DM2 risulterebbe affetto da deficit di T. Dhindsa e coll (2) hanno misurato TT, T libero (FT), SHBG, LH, FSH e prolattina in 103 pazienti di sesso maschile affetti da DM2. La correlazione dei dati ottenuti, anche con parametri antropometrici come peso e BMI, ha dimostrato che **i pazienti diabetici presentano ipogonadismo ipogonadotropo con una prevalenza molto maggiore dei soggetti normali**, indipendentemente dal controllo glico-metabolico, dalla durata di malattia e dalla presenza di complicanze legata al DM2 o all'obesità. Barrett e Connor nel *Rancho Bernardo Study* dimostrarono che i 44 maschi con DM2 più anziani (età media 72 anni) presentavano valori di T inferiori a soggetti non diabetici confrontati per età e BMI. Cohen già nel 1999 (3) ipotizzava il "ciclo ipogonadismo-obesità", per cui l'obesità riduce i livelli di T mentre livelli ridotti di T si accompagnano ad incremento del grasso viscerale.

T viene convertito dall'aromatasi a livello del tessuto adiposo in 17β -estradiolo ($17\beta E2$). La maggior parte del *feed-back* negativo del T sull'asse ipotalamo-ipofisi avviene attraverso la sua aromatizzazione a $17\beta E2$, sia in periferia sia centralmente. Quando il tessuto adiposo è abbondante, l'attività aromatasica è maggiormente espressa, causando ulteriore riduzione del T circolante, aumento conseguente del numero di adipociti e di grasso, con ulteriore riduzione di T circolante. Quindi l'aumento di attività aromatasica causata dall'eccesso di adipociti nei pazienti obesi riduce le gonadotropine e sopprime la secrezione di T, causando un vero e proprio ipogonadismo ipogonadotropo (4).

Anche l'aumento dei livelli di leptina, presente in eccesso di massa grassa, riduce il T.



Anche l'IR sembra essere associata a una ridotta secrezione di T a livello testicolare. Pur essendo noto che la biosintesi di T da parte delle cellule di Leydig è regolata in primo luogo dalla secrezione pulsatile dell'LH, è altrettanto noto che tali cellule presentano recettori per l'Ins ed è stato ipotizzato che, in condizioni di IR, la produzione di citochine da parte del tessuto adiposo indurrebbe un'alterata steroidogenesi da parte delle cellule di Leydig (5).

Ipogonadismo e diabete

L'ipogonadismo è una condizione clinica caratterizzata da sintomi specifici e da ridotti valori di T. I segni e sintomi di ipogonadismo sono principalmente riduzione della libido, disfunzione erettile (DE), ipotrofia muscolare, vampate, osteoporosi, riduzione della forza muscolare, insonnia, depressione, alterazioni metaboliche (obesità centripeta, iperglicemia, iperlipemia mista e intolleranza glucidica). In particolare, la DE è comune nei maschi diabetici, anche se la sua eziologia può essere multifattoriale (vascolare o secondaria a neuropatia autonoma).

Il T è presente in tre forme principali: libero (2-3%) e legato alle proteine di trasporto, principalmente albumina (20-40%) e *sex hormone-binding globulin* (SHBG 60-80%). Il T non legato alle SHBG è quello comunemente chiamato biodisponibile, facilmente utilizzabile dai tessuti, mentre quello legato alle SHBG viene considerato una forma inattiva a causa del forte legame con le proteine di trasporto. Pur essendo riconosciuto che valori bassi di T si accompagnano a segni clinici di ipogonadismo, il paziente diabetico viene definito ipogonadico solo in base ai valori di T. Si ritiene che **nel diabetico i bassi livelli di T dipendano da una ridotta produzione epatica di SHBG, a causa di IR**, come accade anche nel soggetto obeso.

Non esiste un chiaro consenso su quale sia il **limite inferiore di normalità del T**: valori di T < 8 nmol/L (230 ng/dL) identificano un paziente sicuramente ipogonadico, in cui viene posta indicazione al trattamento sostitutivo con T, ma esiste una "zona grigia" per valori di T tra 8 e 12 nmol/L (230-350 ng/dL), in cui i soggetti presentano sintomi di ipogonadismo e per i quali può essere indicato un tentativo di terapia con T. In uno studio su soggetti maschi diabetici con DE non responsivi al trattamento con inibitori delle fosfodiesterasi, Aversa et al hanno dimostrato che questi pazienti presentavano valori ridotti di T e che la terapia sostitutiva con T ripristinava la risposta agli inibitori delle fosfodiesterasi.

Gli studi di intervento sono ancora limitati. In uno studio su maschi sani con valori ridotti di T (< 11.8 nmol/L), il trattamento con T o diidroT per tre mesi ha migliorato la sensibilità insulinica e ridotto i livelli di Ins. La terapia sostitutiva con T riduce l'IR in soggetti obesi e migliora i valori di colesterolo totale in soggetti ipogonadici con malattia cardiovascolare, anche in quelli già in terapia con statine. In uno studio su 48 maschi affetti da DM2, obesità viscerale e sintomi di ipogonadismo, la terapia sostitutiva con T per 3 mesi ha migliorato il controllo metabolico nei soggetti trattati, con riduzione di glicemia e HbA1c, i sintomi legati all'ipogonadismo, inclusa la DE, e la composizione corporea (riduzione del peso corporeo, del grasso corporeo e miglioramento del rapporto vita-fianchi), risultati non riscontrati in quelli che non avevano ricevuto il trattamento. Questo risultato è stato confermato da Kapoor e colleghi (6) in 27 pazienti ipogonadici affetti da DM2 (di cui 10 in terapia insulinica), nei quali è stata osservata riduzione dell'IR, miglioramento del controllo glico-metabolico, dei valori di colesterolo e dell'obesità viscerale, elementi a favore di una riduzione del rischio CV.

Riportiamo infine una recente presentazione al *meeting* AACE del dott. Sandeep Dhinsa della *State University* di New York a Buffalo che ha dimostrato che **l'IR in maschi diabetici con ridotti ormoni sessuali veniva migliorata dopo trattamento con T**. Lo studio comprendeva 39 pazienti con concentrazioni ridotte di FT (< 5 ng/dL) e 42 pazienti con valori normali. I pazienti ipogonadici venivano randomizzati ad eseguire terapia con testosterone intramuscolare 250 mg/mese o placebo per 24 settimane. L'insulino-sensibilità era calcolata dall'infusione di glucosio (*glucose infusion rate*, GIR) durante gli ultimi 30 minuti di un *clamp* euglicemico iperinsulinemico (80 mU/mL) della durata di 4 ore. Il BMI era decisamente superiore nei pazienti ipogonadici (P = 0.002), mentre le concentrazioni di FT (P = 0.001), TT (P < 0.001), SHBG (P = 0.008) ed LH (P = 0.02) erano significativamente superiori nel gruppo eugonadico. Nei pazienti con ipogonadismo ipogonadotropo che ricevevano terapia sostitutiva, dopo 24 settimane di trattamento si osservava un significativo miglioramento della sensibilità all'insulina (incremento del 25%, p = 0.01), mentre nel gruppo trattato con placebo si osservava un peggioramento, così come GIR era incrementato del 30% nel gruppo in terapia con testosterone, ma non cambiava nel gruppo placebo. I cambiamenti di GIR non correlavano con l'incremento di FT (r = 0.16, P = 0.68) e con l'incremento di massa magra (r = 0.13, P = 0.73) nel gruppo in trattamento. Infine, dopo 24 settimane, i partecipanti che avevano ricevuto terapia dimostravano concentrazioni significativamente superiori di TT (P = 0.001) e di FT (P < 0.001), ed il volume testicolare aumentava in maniera significativa (18 mL vs 14 mL, P = 0.02); mentre non erano presenti modificazioni significative di SHBG, BMI e PSA. Nei pazienti trattati con placebo non si osservava alcuna modificazione significativa.

Nonostante questi risultati favorevoli, **per definire** in maniera esaustiva **i rischi e i benefici della terapia sostitutiva con T in pazienti ipogonadici affetti da DMT2** sono comunque **necessari studi di maggiore durata e su popolazioni più ampie**.

Bibliografia

1. Shores MM, Smith NL, Forsberg CW, et al. Testosterone treatment and mortality in men with low testosterone levels. *J Clin Endocrinol Metab* [2012, 97: 2050-8](#).
2. Dhindsa S, Prabhakar S, Sethi M, et al. Frequent occurrence of hypogonadotropic hypogonadism in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* [2004, 89: 5462-8](#).
3. Cohen PG. The hypogonadal-obesity cycle: role of aromatase in modulating the testosterone-estradiol shunt--a major factor in the genesis of morbid obesity. *Med Hypotheses* [1999, 52: 49-51](#).
4. Hayes FJ, Seminara SB, Decruz S, et al. Aromatase inhibition in the human male reveals a hypothalamic site of estrogen feedback. *J Clin Endocrinol Metab* [2000, 85: 3027-35](#).
5. Pitteloud N, Hardin M, Dwyer AA, et al. Increasing insulin resistance is associated with a decrease in Leydig cell testosterone secretion in men. *J Clin Endocrinol Metab* [2005, 90: 2636-41](#).
6. Kapoor D, Goodwin E, Channer KS, Jones TH. Testosterone replacement therapy improves insulin resistance, glycaemic control, visceral adiposity and hypercholesterolaemia in hypogonadal men with type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol* [2006, 154: 899-906](#).