

Grasso Viscerale, Testosterone e Rischio Cardiovascolare

Rosita A. Condorelli
Sandro La Vignera
Laura M. Mongioì
Maurizio di Mauro
Aldo Eugenio Calogero

*UOC Andrologia ed Endocrinologia,
AOU Policlinico Vittorio Emanuele,
Dipartimento di Medicina Clinica
e Sperimentale, Università di Catania*

Parole chiave

Obesità
Ipogonadismo
Cardiopatìa

Indirizzo per la corrispondenza

ROSITA A. CONDORELLI
rositacondorelli@email.it

Riassunto

La carenza di testosterone (T) rappresenta un fattore di rischio per lo sviluppo di obesità viscerale. Il grasso viscerale correla con la sindrome da resistenza insulinica, e dunque con lo sviluppo della sindrome metabolica (SM). Tutte le condizioni cliniche caratterizzate da una riduzione delle concentrazioni sieriche di T espongono il paziente a un aumento del rischio di sviluppare una patologia metabolica, in quanto contribuiscono ad accrescere il numero di adipociti a livello viscerale. Con l'invecchiamento si realizza una sovrapposizione epidemiologica tra l'aumentata prevalenza di patologie dismetaboliche (obesità, diabete mellito tipo 2, ipertensione arteriosa, dislipidemia) e riduzione delle concentrazioni sieriche di T totale e biodisponibile (ipogonadismo dell'età adulta a insorgenza tardiva). Pertanto, nella gestione clinica dei pazienti con patologia dismetabolica risulta fondamentale gestire questo aspetto, che in apparenza secondario, rappresenta un elemento patogenetico amplificatore della stessa SM. A questo aspetto va aggiunto che il T esercita un'azione diretta sull'aumento della biodisponibilità di ossido di azoto, nel sistema endoteliale, essendo, ormai da tanti anni, dimostrata la presenza del recettore per gli androgeni a livello endoteliale. Dunque, l'ipogonadismo oltre a predisporre all'insorgenza di obesità viscerale, rappresenta un elemento di rischio cardiovascolare indipendente, come dimostrato da numerosi studi clinici osservazionali e di intervento.

Introduzione

L'incidenza di diabete mellito tipo 2 (DM2) e della sindrome metabolica (SM) sta aumentando drasticamente nel mondo occidentale. Le conseguenze che ne derivano sono un aumento dei tassi di mortalità e morbilità per patologia vascolare. La caratteristica patologica primaria di queste condizioni è l'insulino-resistenza (IR), ossia una condizione in cui le normali quantità di insulina producono una risposta biologica subottimale. Inizialmente, l'iperinsulinemia compensatoria permette di mantenere una normale tolleranza al glucosio, ma non appena il grado di IR peggiora, si verifica una ridotta tolleranza al glucosio, con conseguente insorgenza della patologia diabetica.

Esiste un ampio range di sensibilità all'insulina negli individui apparentemente sani. Circa il 25% della popolazione presenta una condizione di IR non diagnosticata di grado simile a quella dei pazienti con nota intolleranza al glucosio e DM2. La condizione di IR descritta più frequentemente è la SM, definita come uno stato di intolleranza al glucosio associata ad almeno due dei seguenti fattori: ipertensione, dislipidemia e obesità

viscerale. Questa sindrome è altamente associata a un rischio aumentato di coronaropatia. Il DM2 è più frequente negli uomini rispetto alle donne e una possibile interpretazione di questo dato è verosimilmente attribuibile alle differenze ormonali fra i due sessi. Bassi livelli di androgeni sono associati a un incremento della prevalenza di SM e più in generale di coronaropatia, dislipidemia, obesità viscerale, ipertensione e attivazione dello stato pro-trombotico^{1,2}.

Lo scopo di questo articolo è di fornire una visione generale della relazione tra l'IR, i livelli di testosterone (T) e la prevalenza di patologia vascolare negli uomini e di comprendere il ruolo che gli androgeni possono svolgere nella predisposizione maschile allo sviluppo di patologia dismetabolica.

Obesità viscerale

L'obesità viscerale è la causa più frequente di IR e dunque di SM. Inoltre, essa correla con lo sviluppo di alterata tolleranza al glucosio. Tale forma di obesità è caratterizzata fenotipicamente da un aumento della circonferenza vita che supera i 94 cm. Viene definito "grasso viscerale" la componente adiposa localizzata nello spazio tra gli organi interni come fegato, intestino e reni. L'indicatore tradizionalmente utilizzato per la valutazione dell'obesità è l'indice di massa corporea (BMI). Tuttavia, talvolta, tale indicatore può non essere soddisfacente, in quanto non tiene conto della sede di deposito dell'adipe. Per tale motivo, la misurazione della circonferenza vita risulta essere di fondamentale importanza, in quanto alcuni schemi di distribuzione dell'adipe sono strettamente correlati alla maggiore prevalenza di diabete e di patologie cardiovascolari.

L'obesità viscerale, che costituisce una proporzione significativa dell'adipe intra-addominale, possiede alcuni aspetti metabolici e anatomici caratteristici. Il tessuto adiposo viscerale è più attivo metabolicamente rispetto agli altri tessuti adiposi nel corpo. Inoltre, l'adipe viscerale viene drenato attraverso la vena porta nel fegato, al contrario dell'adipe periferico, che è drenato dalla circolazione sistemica. I due processi sopra descritti si concludono nel fegato, essendo questo esposto a concentrazioni più elevate di acidi grassi liberi prodotti dagli adipociti rispetto che in qualsiasi altro organo. Gli acidi grassi liberi diminuiscono l'estrazione e il legame epatico dell'insulina, aumentano la gluconeogenesi epatica e la IR epatica. Questi effetti contribuiscono in maniera sostanziale all'istaurarsi dell'iperinsulinemia periferica e quindi all'IR sistemica².

Determinazione dell'insulino-resistenza

Per la determinazione del grado di IR vengono utilizzati vari dei test come il clamp euglicemico e la valutazione di un modello omeostatico, definito HOMA (*homeostatic model assessment*). Il clamp euglicemico iperinsulinemico, che coinvolge le infusio-

ni simultanee di insulina e glucosio, è ritenuto il gold standard. Questa tecnica si basa sul principio per cui la produzione di glucosio da parte del fegato è soppressa da un'infusione endovenosa d'insulina. Quindi, la quantità di glucosio esogeno necessario per mantenere una condizione di euglicemia fornisce una stima della sensibilità insulinica dei tessuti bersaglio (principalmente i muscoli scheletrici). Questo test è utile per studi fisiologici approfonditi su un esiguo numero di pazienti.

L'HOMA è un test più semplice e risulta più appropriato per grandi studi epidemiologici. È un modello matematico attraverso il quale i valori della sensibilità insulinica possono essere calcolati se si conoscono le concentrazioni simultanee del glucosio plasmatico e quelle di insulina a digiuno. Questo test fornisce una stima dell'IR basale, al contrario delle altre tecniche, che misurano l'IR stimolata³.

Misurazione del T e correlazione con l'obesità

Il T ha un ritmo diurno, con livelli ematici massimi durante la mattina (06:00-08:00) e un nadir alla sera (18:00-20:00). Il T ha anche un ritmo circannuale, con livelli più elevati in estate inoltrata e primo autunno e livelli più bassi alla fine dell'inverno e inizio primavera. Nella circolazione, il T è presente in tre frazioni maggiori: la quota legata alla proteina circolante legante gli steroidi, ossia la SHBG (*Sex Hormone Binding Globulin*), quella legata all'albumina e il T libero. Il T non legato alla SHBG è chiamato T "biodisponibile", poiché sia la frazione di T libero che quella di T legata all'albumina sono facilmente disponibili per i tessuti, mentre il T legato alla SHBG è strettamente legato e quindi ritenuto inattivo⁴.

Livelli normali di T circolante, infatti, sono importanti nel processo di differenziazione delle cellule adipocitarie in sede viscerale. Pertanto, tutte le condizioni cliniche caratterizzate da una riduzione delle concentrazioni sieriche di T espongono il paziente a un rischio aumentato di patologia metabolica, in quanto favoriscono la differenziazione dei pre-adipociti in adipociti.

Negli uomini esiste una relazione inversa tra i livelli sierici di T e la massa grassa viscerale. Gli uomini ipogonadici mostrano un'inversione della massa corporea con aumento della massa grassa e riduzione della massa magra. Le variazioni nelle concentrazioni di T libero e totale sono reversibili con la perdita di peso. Gli aumenti nei livelli plasmatici di T libero e totale e SHBG sono anche proporzionali al grado di perdita di peso. La riduzione del T libero osservabile nell'obesità massiva non è accompagnata da un aumento di LH, suggerendo una forma di ipogonadismo ipogonadotropo. Un altro possibile meccanismo per spiegare l'eziologia di bassi livelli di T e dell'IR che ne consegue negli uomini obesi è l'iperestrogenismo. Studi precedenti hanno riscontrato negli uomini obesi un aumento dei livelli sierici di estradiolo ed estrone. Questo accade primariamente come

conseguenza di un'aumentata conversione degli androgeni in estrogeni attraverso l'azione dell'enzima aromatasi, che è presente in livelli superiori nel tessuto adiposo rispetto agli altri tessuti. Questo aumento nella concentrazione sierica di estrogeno non è, tuttavia, accompagnata da segni evidenti di femminilizzazione. A livello cellulare, gli adipociti esprimono il recettore per gli androgeni. Il T inibisce l'attività della lipoproteina lipasi, il principale regolatore enzimatico dell'assorbimento dei trigliceridi nel tessuto adiposo. Questo porta all'inibizione dell'assorbimento dei trigliceridi, aumento nella mobilizzazione lipidica e una seguente diminuzione nella massa tissutale adiposa viscerale. I livelli di leptina sierica sono correlati positivamente all'età, BMI, insulina sierica e massa grassa mentre sono inversamente collegati con il T ⁵.

La SHBG viene prodotta dal fegato e lega il T con elevata affinità. È un importante regolatore dell'omeostasi androgenica. Il legame tra il T totale e l'IR è dovuto alla relazione negativa tra la SHBG e l'insulina, con bassi livelli di SHBG che portano a un basso T totale. L'insulina è un importante regolatore della produzione della SHBG da parte del fegato. Studi *in vitro* hanno dimostrato che l'insulina in concentrazioni fisiologiche è un potente inibitore della produzione di SHBG da parte di epatociti coltivati. Il rischio di DM2 tra i pazienti con livelli di SHBG nel quartile più alto è stato dimostrato essere solo 1/10 del rischio dei pazienti con livelli di SHBG nel quartile più basso. I polimorfismi della SHBG rs6257 e rs6259 sono risultati associati in maniera consistente ai livelli plasmatici della proteina e sono risultati predittivi del rischio di DM2 in relazione al loro effetto sui livelli plasmatici della SHBG. L'SHBG potrebbe giocare un ruolo importante nella patogenesi del DM2, modulando gli effetti biologici degli ormoni sessuali a livello dei tessuti periferici (fegato, muscolo e tessuto adiposo). Gli studi suggeriscono che gli ormoni sessuali legati alla SHBG potrebbero anche essere biologicamente attivi, amplificando il loro segnale, l'endocitosi o soprattutto le azioni biologiche ⁶.

Effetto dell'invecchiamento

L'invecchiamento nei maschi è accompagnato da un progressivo declino della funzione gonadale che si manifesta con una forte diminuzione nei livelli plasmatici di T libero, biodisponibile e totale. I livelli di T biodisponibile e quello libero diminuiscono più marcatamente rispetto a quelli di T totale, a causa dell'aumento del livello della SHBG associato all'età. L'invecchiamento è anche associato a una maggior prevalenza del diabete tipo 2. L'*European Group for the Study of Insulin Resistance* ha mostrato che l'azione dell'insulina diminuisce con il passare degli anni. Il *Massachusetts Male Aging Study* (studio di vaste dimensioni basato su una popolazione di 1156 uomini tra i 40-70 anni seguiti con follow-up di 7-10 anni) ha evidenziato che i livelli medi di SHBG e di T libero e totale erano significativamente inferiori tra gli uomini che hanno in seguito sviluppato DM2. Un'analisi

retrospettiva di partecipanti arruolati nel *Multiple Risk Factor Intervention Trial* (MRFIT) ha mostrato che gli uomini non diabetici non sviluppavano la malattia durante i 5 anni di follow-up e presentavano livelli notevolmente inferiori di T libero e di SHBG rispetto a quelli che non la sviluppavano. Un'ulteriore prova che esiste un'associazione prospettica tra bassi livelli di T endogeno e il futuro sviluppo del DM2 è stata riscontrata negli uomini più anziani che hanno preso parte allo studio Rancho Bernardo. Questo studio ha evidenziato un'importante relazione inversa tra i livelli di T totale bassi e i livelli durante il follow-up (8 anni dopo) della glicemia a digiuno e dei livelli d'insulina, come anche dell'indice HOMA negli uomini valutati.

Insulino-resistenza, patologia vascolare e T negli uomini

La frequenza di patologia coronarica è più frequente negli uomini rispetto alle donne, sebbene la differenza tra i due sessi si riduca con l'età. Vi sono sempre più prove a sostegno che una deficienza relativa di T negli uomini sia responsabile di questa maggiore predisposizione di genere. Sono stati condotti diversi studi trasversali e alcuni longitudinali che hanno documentato la correlazione con i livelli sierici di T. In particolare in evidenze cliniche condotte su uomini con coronaropatia angiograficamente provata, una percentuale significativamente elevata di uomini presenta una condizione di ipogonadismo evidente e un'ulteriore percentuale di livelli borderline di T. È stato anche documentato come il T agisca da vasodilatatore sistemico, migliorando notevolmente l'indice cardiaco e la capacità funzionale negli uomini con insufficienza cardiaca cronica, nonché i parametri ischemici nei pazienti con angina cronica ⁷. L'interpretazione di questi dati risiede nel fatto che il T è in grado di determinare una potente azione vasodilatante su arterie coronarie, aorta e arteria brachiale attraverso un meccanismo di tipo endotelio dipendente (modulazione del sistema funzionale NO-cGMP) ed endotelio indipendente (azione diretta sulla concentrazione di Ca⁺⁺ intracellulare nelle cellule della muscolatura liscia vasale). Sebbene questo sia un effetto diretto del T, non si può tuttavia escludere un ulteriore effetto degli estrogeni attraverso la conversione da T ⁸.

Gli androgeni possono esercitare azioni sia migliorative che negative su diversi fattori implicati nei meccanismi patogenetici dell'aterosclerosi e della patologia coronarica. In particolare, gli androgeni e il loro recettore possono modulare la funzione vascolare sia per via genomica, così come attraverso meccanismi non genomici in modelli animali e in studi sperimentali *in vitro*. La diversità e la complessità delle azioni del T sul sistema vascolare riflettono le molteplici azioni cellulari che si realizzano nella parete del vaso, le diverse malattie concomitanti e, cosa più importante, il livello di esposizione. Allo stato attuale, non è possibile determinare l'effetto netto dell'azione androgenica

Tabella I. Note pratiche per la gestione del paziente con quadro di ipogonadismo di verosimile natura metabolica.

Sintomi da indagare	Segni documentabili	Esami di I livello da richiedere
Deficit erettile	Riduzione volume testicolare (< 12 ml)	Testosterone totale
Calo di libido	Riduzione consistenza testicolare	LH*
Perdita di erezioni al mattino	Aumento circonferenza vita	Prolattina
Perdita di erezioni spontanee notturne	Rarefazione pilifera	PSA totale
Riduzione volume eiaculato	Riduzione ritmo crescita della barba	PSA ratio
Astenia	Deminerizzazione ossea	Emocromo
Dolori articolari diffusi	Riduzione concentrazioni sieriche 25OH vitamina D	25OH vitamina D**
Difficoltà a concentrarsi	Possibile aumentato fabbisogno insulinico	IIEF-5 (<i>International Index of Erectile Function-5 Items</i>)
Riduzione del tono dell'umore		

* L'ipogonadismo di natura metabolica in genere si presenta in forma di ipogonadismo ipo- o normogonadotropo. Non è infrequente tuttavia la presentazione clinica in forma di ipogonadismo ipergonadotropo per la contestuale presenza di più meccanismi patogenetici che agiscono in maniera sincrona (ad es. iperleptinemia associata ad alterata pulsatilità del tono di GnRH oppure disfunzione primaria delle cellule di Leydig); ** Il riscontro di basse concentrazioni sieriche di 25OH vitamina D è di frequente riscontro nei pazienti con ipogonadismo acquisito, poiché il testicolo è coinvolto sul piano funzionale nei processi di idrossilazione della vitamina D.

riguardo la patologia coronarica in relazione ad aspetti patogenetici e risultati clinici. Mentre gli studi clinici osservazionali hanno mostrato un'associazione coerente tra bassi livelli di T e patologia coronarica (fattori di rischio, eventi e mortalità) e alcuni studi sperimentali possono suggerire effetti positivi degli androgeni sui fattori di rischio per la stessa patologia coronarica e la composizione corporea, risulta prematuro suggerire che la modulazione androgenica comporta benefici clinici in una condizione multifattoriale complessa come la patologia coronarica. Questa incertezza sottolinea anche le recenti preoccupazioni per quanto riguarda la possibilità di effetti collaterali cardiovascolari avversi, che possono realizzarsi in corso di terapia androgenica sostitutiva per la cura di condizioni endocrine ed extra-endocrine, condizionando i potenziali benefici terapeutici del T per gli uomini nel trattamento di condizioni quali: osteoporosi, sarcopenia, malattia debilitante cronica e ipogonadismo-obesità correlato. Allo stato attuale delle conoscenze urge il bisogno di studi prospettici randomizzati controllati con placebo su larga scala, di dimensioni e durata sufficienti per valutare non solo i benefici in termini di benefici clinici significativi, ma anche importante per documentare i rischi di eventi avversi gravi che possono realizzarsi in corso di terapia con T⁹. Al momento per i pazienti con diagnosi di ipogonadismo è necessario, in termini di management clinico, attuare le raccomandazioni che le linee guida riguardanti il trattamento ormonale sostitutivo prevedono, in particolare attenersi alla necessità di trattare pazienti con concentrazioni sieriche di T totale < 231 ng/dl, oppure concentrazioni sieriche comprese tra 231-346 ng/dl in presenza di sintomi correlati alla condizioni di ipogonadismo⁴. La Tabella I riporta una serie di indi-

cazioni pratiche operative per la pratica clinica. In presenza di concentrazioni sieriche di T totale comprese tra 231 e 346 ng/dl utile ricorrere al calcolo derivato delle concentrazioni di T libero, avvalendosi anche di albumina e SHBG, secondo la formula di Vermeulen. Per le forme di ipogonadismo primario, con rialzo delle concentrazioni sieriche di LH, il trattamento di elezione è rappresentato dal T (presenti preparati in commercio in

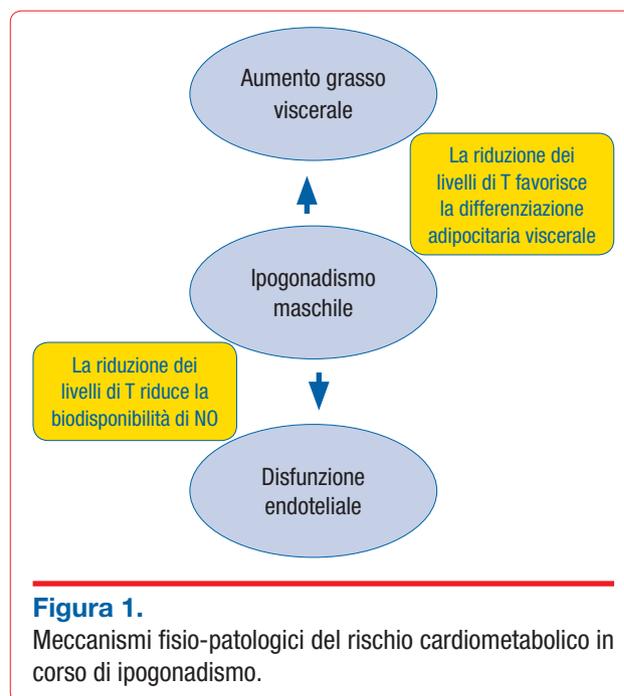


Figura 1. Meccanismi fisiopatologici del rischio cardiometabolico in corso di ipogonadismo.

formulazione transdermica, orale e intramuscolare). Controindicazioni al trattamento con T le seguenti: ematocrito maggiore del 52%, sospetto carcinoma della prostata, sintomatologia urinaria ostruttiva in atto associata a diagnosi di iperplasia prostatica, sindrome da apnea ostruttiva notturna. Non rappresenta una controindicazione la presenza di patologia infiammatoria o iperplasia prostatica ben controllata. Per le forme di ipogonadismo a patogenesi prevalentemente di tipo centrale (normali o basse concentrazioni sieriche di LH), possibile il trattamento farmacologico con preparati simil-LH (gonadotropina corionica), che presenta le stesse controindicazioni del trattamento con T ma che tuttavia esprime una opzione farmacologica più razionale in questi casi, correggendo in maniera più marcata l'aspetto legato alla condizione di ipovitaminosi D di questi pazienti.

In conclusione, l'ipogonadismo maschile predispone a un aumento del rischio cardiovascolare nel paziente con patologia metabolica, agendo sull'adiposità viscerale e sulla disfunzione endoteliale come mostrato in Figura 1.

Bibliografia di riferimento

- ¹ Traish AM, Saad F, Guay A. *The dark side of testosterone deficiency: II. Type 2 diabetes and insulin resistance*. J Androl 2009;30:23-32.
- ² Tchernof A, Després JP. *Pathophysiology of human visceral obesity: an update*. Physiol Rev 2013;93:359-404.
- ³ Muniyappa R, Lee S, Chen H, et al. *Current approaches for as-*

sessing insulin sensitivity and resistance in vivo: advantages, limitations, and appropriate usage. Am J Physiol Endocrinol Metab 2008;294:E15-26.

- ⁴ Lunenfeld B, Mskhalaya G, Zitzmann M, et al. *Recommendations on the diagnosis, treatment and monitoring of hypogonadism in men*. Aging Male: 2015;18:5-15.
- ⁵ Saad F, Aversa A, Isidori AM, et al. *Testosterone as potential effective therapy in treatment of obesity in men with testosterone deficiency: a review*. Curr Diabetes Rev 2012;8:131-43.
- ⁶ Ding EL, Song Y, Manson JE, et al. *Sex hormone-binding globulin and risk of type 2 diabetes in women and men*. N Engl J Med 2009;361:1152-63.
- ⁷ Kloner RA, Carson C 3rd, Dobs A, et al. *Testosterone and cardiovascular disease*. J Am Coll Cardiol 2016;67:545-57.
- ⁸ Yildiz O, Seyrek M. *Vasodilating mechanisms of testosterone*. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2007;115:1-6.
- ⁹ Dixit KCS, Wu J, Smith LB, et al. *Androgens and coronary artery disease*. In: De Groot LJ, Beck-Peccoz P, Chrousos G, et al., editors. *Endotext [Internet]*. South Dartmouth, MA: MDText.com, Inc. 2000-2015 Jul 15.

Siti web suggeriti

<http://www.issam.ch>

<http://www.siams.info>

<http://www.societaitalianadiendocrinologia.it>

SEZIONE DI AUTO VALUTAZIONE



Bassi livelli di androgeni sono associati a vari componenti della sindrome metabolica, in particolare:

- la coronaropatia, la dislipidemia, l'obesità viscerale, l'ipertensione e lo stato pro-trombotico
- la coronaropatia, la dislipidemia, l'obesità viscerale e lo stato pro-trombotico
- l'ipertensione e lo stato pro-trombotico
- lo stato pro-trombotico

Il T ha un ritmo diurno, con:

- livelli ematici massimi durante la mattina (06:00-08:00) e un nadir alla sera (18:00-20:00)
- livelli ematici massimi durante la notte (02:00-04:00) e un nadir alla sera (18:00-20:00)
- livelli ematici massimi durante il pomeriggio (14:00-16:00) e un nadir alla sera (18:00-20:00)
- livelli massimi alla sera (18:00-20:00) e un nadir al mattino (06:00-08:00)

L'invecchiamento nei maschi è accompagnato da:

- forte diminuzione nei livelli plasmatici di T libero, biodisponibile e totale, aumento del livello della SHBG
- forte diminuzione nei livelli plasmatici di T libero, aumento del livello della SHBG
- forte diminuzione nei livelli plasmatici di T biodisponibile e diminuzione del livello della SHBG
- forte diminuzione nei livelli plasmatici di T libero, biodisponibile e totale, diminuzione del livello della SHBG

La riduzione del T libero osservabile nell'obesità massiva non è accompagnata da un aumento reciproco nel LH, suggerendo:

- una forma di ipogonadismo ipogonadotropo
- una forma di ipogonadismo transitorio
- una forma di ipogonadismo apparente
- tutte le precedenti

Verifica subito le risposte on line www.diabete-rivistamedia.it



PACINI
EDITORE
MEDICINA