

# Ipogonadismo: una malattia metabolica

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

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale,  
Università di Catania

## Obiettivi

Imparare a non sottovalutare l'effetto del diabete e delle problematiche metaboliche sulla funzione gonadica e, viceversa, a inquadrare correttamente i pazienti ipogonadici dal punto di vista metabolico

## Parole chiave

Diabete mellito  
Disfunzione erettile  
Ipogonadismo

## Indirizzo per la corrispondenza

ROSITA A. CONDORELLI  
rositacondorelli@email.it

## Premessa

Ormai da molti anni è nota la relazione biunivoca tra diabete mellito tipo 2 (DM2) e ipogonadismo: il paziente con DM2 o con sindrome metabolica è più frequentemente ipogonadico, ma è anche vero che il soggetto ipogonadico è più spesso affetto da sindrome metabolica e/o DM2 rispetto alla popolazione generale; gli esatti meccanismi sottostanti a tale associazione, tuttavia, non sono stati ancora del tutto compresi.

Molti studi hanno evidenziato che i pazienti con DM2 presentano livelli ematici di testosterone (T) totale significativamente inferiori rispetto a uomini non diabetici; in particolare, nei soggetti affetti da obesità e iperinsulinemia, condizioni secondarie a insulino-resistenza e frequentemente riscontrabili nel DM2, si verifica una riduzione dei livelli sierici di T totale (e quindi un quadro di ipogonadismo), correlabile a più bassi livelli di globulina legante gli ormoni sessuali (*sex hormone-binding globulin*, SHBG), dovuti, a loro volta, a una ridotta sintesi epatica di tale proteina<sup>1</sup>. In soggetti obesi, iperinsulinemici e diabetici, inoltre, si assiste anche a una riduzione del T libero e di quello biodisponibile. A tal proposito, si ricorda che attualmente non è raccomandato il dosaggio del T libero, in quanto a oggi non esiste ancora un metodo di laboratorio ben standardizzato per la sua misurazione, mentre può risultare di grande utilità il calcolo del T biodisponibile, per il quale esistono apposite formule, quali quella di Vermeulen, che prevedono semplicemente il dosaggio del T totale, dell'SHBG e dell'albumina (*Free & Bioavailable Testosterone calculator*: <http://www.issam.ch/freetesto.htm>).

Un'altra ipotesi volta a spiegare il legame tra DM2 e ipogonadismo è quella secondo cui in presenza di obesità e insulino-resistenza si possa verificare una compromissione della steroidogenesi a livello delle cellule di Leydig, sia a causa dell'insulino-resistenza stessa a questo livello, sia per l'azione di ormoni o citochine prodotti dal grasso viscerale. Ricordiamo, inoltre, che DM e obesità aumentano indipendentemente il rischio di disfunzione erettile (DE).

Infine, non si deve dimenticare che, considerata la fascia di età maggiormente colpita da DM2, potremmo trovarci di fronte a quadri di ipogonadismo a insorgenza tardiva (*late onset hypogonadism*, LOH), cioè un progressivo calo dei livelli di T totale e libero, accompagnato ad aumento dell'SHBG, che si verifica con il passare degli anni e non attribuibile a malattie, farmaci e fumo di sigaretta<sup>2</sup>.

## 1° Step

Il signor G.Z. ha 55 anni, pesa 93,7 kg, ha un'altezza di 1,72 m e conseguentemente un indice di massa corporea (BMI) di 30,42 kg/mq (obesi-

tà di I grado). È felicemente sposato da 30 anni, ha avuto due figli, fa l'imprenditore. Ha fumato un pacchetto di sigarette al giorno per 25 anni, ma da 8 anni ha smesso e in atto nega consumo di alcolici e di sostanze stupefacenti. Dislipidemico in trattamento con atorvastatina 20 mg al giorno, riferisce diagnosi di DM2 circa 10 anni addietro, con controllo glicemico discreto (ultima emoglobina glicosilata (HbA<sub>1c</sub>) del settembre 2014: 6,8%) grazie a uno stile di vita sano e al trattamento con ipoglicemizzanti orali (metformina 500 mg due volte al giorno). Nega precedenti chirurgici e familiarità per malattie degne di nota. Fino a quel momento il paziente non si è mai sottoposto a un controllo andrologico.

G.Z. accede per la prima volta ai nostri ambulatori nel giugno del 2015, accompagnato dalla sua signora, raccontando, non senza imbarazzo, che qualche mese prima, durante un rapporto sessuale, ha avvertito una sensazione "strana" all'asta peniena, come di piegamento, e da allora non riesce ad avere rapporti sessuali soddisfacenti. Abbiamo cercato di comprendere meglio la problematica del paziente, domandandogli se la maggiore difficoltà consistesse nel raggiungere un grado di rigidità peniena massimale o nel mantenerla ed è emerso che il problema riguardava principalmente la fase di mantenimento dell'erezione e, talvolta, anche quella di raggiungimento. Alla nostra richiesta riguardante la presenza delle fisiologiche erezioni mattutine, la risposta è stata negativa. Nega invece altri problemi della sfera sessuale, quale eiaculazione precoce (EP). Tuttavia, continuando a porre delle domande al paziente, abbiamo scoperto una lieve, e a suo dire ingiustificata, deflessione del tono dell'umore, una riduzione del desiderio sessuale e un rallentato ritmo di crescita della barba.

Sulla base di questi dati e tenendo in considerazione le comorbidità del paziente (abbiamo detto che il DM rientra tra le cause di DE), ci siamo inizialmente orientati su una forma organica di DE, escludendo in un primo momento le forme a eziopatogenesi psicogena. Le principali cause di DE sono riportate in figura 1.

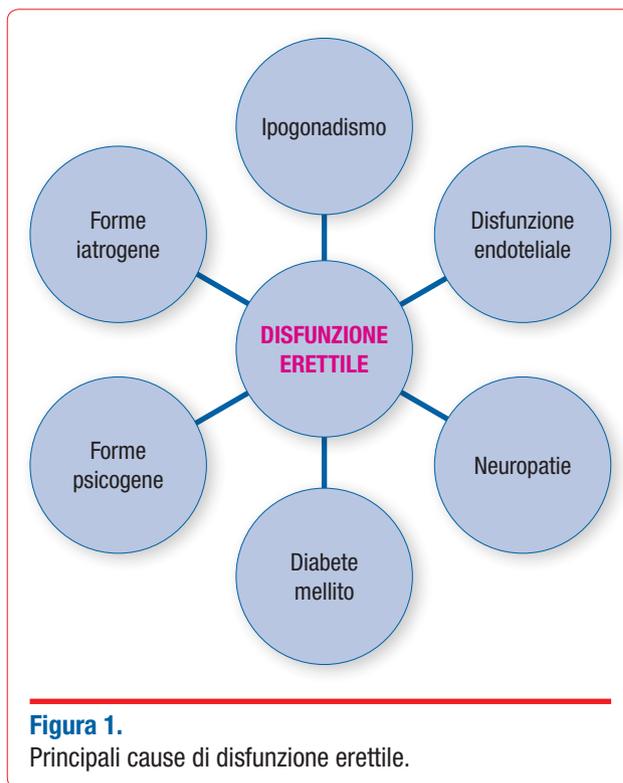
### Domanda n. 1

Esiste uno strumento per l'assegnazione di un "punteggio" di gravità della DE?

### Risposta alla domanda n. 1

Un valido aiuto al clinico per la comprensione della gravità della DE è rappresentato dall'*International Index of Erectile Function* (IIEF), in particolar modo nella sua versione a 5 domande (IIEF-5)<sup>3</sup>, per ognuna delle quali sono previste 5 risposte, a cui viene attribuito un punteggio. A seconda di quest'ultimo, si definiscono le seguenti situazioni:

- punteggio 5-7: DE di grado grave;
- punteggio 8-11: DE di grado moderato;
- punteggio 12-16: DE di grado lieve-moderato;
- punteggio 17-21: DE di grado lieve.



**Figura 1.**  
Principali cause di disfunzione erettile.

## 2° Step

In primo luogo abbiamo richiesto a G.Z. di sottoporsi a un prelievo ematochimico per una valutazione dell'assetto glicometabolico, che il paziente non eseguiva da diversi mesi, e per dosaggio dei seguenti ormoni:

- LH;
- FSH;
- T totale;
- prolattina;

Il paziente dopo poche settimane è ritornato presso il nostro ambulatorio, portando in visione un eco color doppler dei tronchi sovraortici (TSA), eseguito circa 18 mesi prima su prescrizione dello specialista diabetologo, deponente per stenosi non emodinamicamente significativa della carotide esterna bilateralmente. Per quanto concerne gli esami ematochimici da noi richiesti, l'HbA<sub>1c</sub> mostrava un peggioramento rispetto al valore precedente (7,3%), profilo lipidico nella norma e una riduzione dei livelli di T totale (4,3 nmol/L, v.n. 12,15-30,88) in presenza di gonadotropine lievemente superiori alla norma: si tratta quindi di un ipogonadismo primario.

## 3° Step

Nonostante il riscontro di un quadro di ipogonadismo che possa

**Tabella I.** Valori di riferimento per l'interpretazione dell'ECD penieno dinamico.

	Normale	Ipoafflusso arterioso	Deficit del meccanismo veno-occlusivo	Forme miste
Picco di velocità sistolica (PSV)	> 30 cm/sec	< 30 cm/sec	> 30 cm/sec	< 30 cm/sec
Velocità telediastolica (EDV)	< 5 cm/sec	< 5 cm/sec	> 5 cm/sec	> 5 cm/sec

**Tabella II.** Risultati dell'ECD penieno dinamico di G.Z.

Tempo	PSV AC destra	EDV AC destra	PSV AC sinistra	EDV AC sinistra
10'	35	13	35	13
	> 30	< 5	> 30	< 5

già di per sé giustificare la DE lamentata dal paziente, in considerazione della presenza di placche ateromasiche a livello carotideo dimostrate dal doppler TSA, abbiamo reputato opportuno un ulteriore approfondimento diagnostico ed è stato pertanto richiesto un eco color doppler (ECD) penieno dinamico, con studio dei vasi penieni dopo induzione dell'erezione, mediante la somministrazione intracavernosa di 20 mcg di alprostadil (Tab. I). Infatti il DM si accompagna spesso a disfunzione endoteliale e la DE andrebbe indagata in tutti i pazienti diabetici, proprio in quanto spia sentinella di danno a livello dell'endotelio vascolare. Infine, non va dimenticato che il DM può essere causa di DE anche in seguito all'instaurarsi di neuropatia, sebbene non sia il caso del nostro paziente, che ha eseguito i test per la valutazione dell'esistenza di neuropatia diabetica pochi mesi addietro, risultati tutti negativi. L'ECD penieno dinamico di G.Z. ha evidenziato un deficit del meccanismo veno-occlusivo bilateralmente, mentre a livello arterioso non vi sono alterazioni significative (Tab. II).

## Domanda n. 2

Qual è il trattamento indicato in questi pazienti?

## Risposta alla domanda n. 2

In pazienti con DM e ipogonadismo è indicato il trattamento sostitutivo con T. Infatti, la terapia con T oltre a migliorare il quadro clinico correlato all'ipogonadismo in sé, si è dimostrata efficace anche nel migliorare il compenso glico-metabolico di questi pazienti <sup>4</sup>.

## Conclusioni

G.Z. ha iniziato a praticare terapia con T enantato 250 mg, 1 fiala ogni 28 giorni. Al controllo ambulatoriale dopo 3 mesi dall'inizio del trattamento sostitutivo, il paziente ha esibito ottimali livelli ematici di T totale in assenza di movimenti dell'ematocrito e del PSA (che vanno sempre monitorati in soggetti che praticano simili terapie) e un miglioramento del controllo glicemico e dell'HbA<sub>1c</sub> (6,5%) senza alcun aggiustamento della terapia anti-diabetica. Anche la performance sessuale è nettamente migliorata, G.Z. riesce ad avere erezioni valide e durature e la DE in atto si manifesta solo occasionalmente.

## Bibliografia

- Costanzo PR1, Suárez SM, Scaglia HE, et al. *Evaluation of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in eugonadal men with type 2 diabetes mellitus*. *Andrology* 2014;2:117-24.
- Harman SM, Metter EJ, Tobin JD, et al.; Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men*. *Baltimore Longitudinal Study of Aging*. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:724-31.
- Rosen R, Cappelleri J, Smith M, et al. *Development and evaluation of an abridged, 5-item version of the International Index of Erectile Function (IIEF-5) as a diagnostic tool for erectile dysfunction*. *Int J Impot Res* 1999;11:319-26.
- Hackett G, Cole N, Bhartia M, et al.; BLAST Study Group. *Testosterone replacement therapy improves metabolic parameters in hypogonadal men with type 2 diabetes but not in men with coexisting depression: the BLAST study*. *J Sex Med* 2014;11:840-56.