

Il solito ipogonadismo dell'uomo obeso?

Il signor Alessandro è un paziente di 63 anni con un indice di massa corporea (body mass index, BMI) di 35.96 kg/m², iperteso, ricoverato per scompenso glicometabolico in diabete mellito insulinottrattato complicato da nefropatia e da polineuropatia sensitivo-motoria. Al momento dell'ingresso l'emoglobina glicata è pari a 9.4%, l'eGFR è 64 ml/min/1.73 m², la proteinuria è 1.7 g/24 ore. Si procede all'adeguamento della terapia insulinica, con conseguente miglioramento del profilo glicemico, e all'introduzione di un ACE-inibitore. Dal punto di vista endocrino, si segnala un valore di testosterone totale pari a 3.1 nmol/l (v.n. > 12). Il paziente lamenta deficit erettile e riferisce di non avere avuto figli. Il medico gli parla dei valori francamente bassi di testosterone riscontrati durante la degenza e gli chiede: "E'capitato già in passato che i sanitari le riferissero di aver riscontrato un testosterone basso nel suo sangue? Le è stata data una spiegazione di tale riscontro?" Il paziente riferisce che il dato laboratoristico è stato già documentato in passato e spiegato come una comune conseguenza dell'obesità. In seguito a tale interpretazione, non sono stati eseguiti approfondimenti diagnostici né prescritta alcuna terapia.

Di fronte a questo quadro clinico-laboratoristico, come vi comportereste?

1. *Interpreterei l'ipotestosteronemia come una conseguenza dell'obesità e non procederei ad alcuna indagine ulteriore*
2. *Pianificherei in prima battuta l'esecuzione di una RM della regione ipotalamo-ipofisaria*
3. *Opterei in prima battuta per la determinazione delle gonadotropine*
4. *Propenderei in prima battuta per lo studio del cariotipo*

La risposta esatta è la n3

opterei in prima battuta per la determinazione delle gonadotropine.

Perché:

Vari studi hanno confermato l'esistenza di una correlazione inversa fra valori di BMI e livelli circolanti di testosterone libero nell'uomo normopeso, sovrappeso e obeso. In uomini affetti da obesità moderata-severa, livelli sierici di testosterone compatibili con la diagnosi di ipogonadismo sono stati descritti in una percentuale compresa fra il 15.2 e 78.8% a seconda delle casistiche. In particolare, la prevalenza aggregata di ipogonadismo maschile nell'obesità è risultata pari al 32.7% sulla base del dosaggio del testosterone libero e pari al 42.8% sulla base della determinazione del testosterone totale¹. Nella maggior parte dei casi si tratta di un ipogonadismo normo-ipogonadotropo noto come male obesity-related secondary hypogonadism (MOSH). Dal punto di vista patogenetico, è noto come nell'uomo obeso si verifichi una maggior espressione dell'enzima aromatasi a livello dell'aumentato tessuto adiposo. Viene così incrementata la conversione di androsterone e testosterone rispettivamente ad estrone ed estradiolo. Se da un lato la riduzione del testosterone favorisce ulteriore differenziazione dei precursori in senso adipocitario nonché infiammazione degli adipociti (favorendo lo sviluppo di sindrome metabolica nell'ambito di una sorta di circolo vizioso), l'eccesso di estradiolo determina feedback negativo a livello ipotalamo-ipofisario contribuendo ulteriormente alla riduzione del testosterone. L'obesità è caratterizzata dalla presenza di un tessuto adiposo infiammato e costituisce una condizione di infiammazione sistemica di basso grado. Il rilascio di citochine infiammatorie, così come l'insulinoreistenza e la leptinoreistenza tipiche dell'obesità, sono tutti fattori che contribuiscono ad una ridotta espressione ipotalamica di kisspeptina, con conseguente riduzione della secrezione di GnRH, di LH e, in ultimo, di testosterone².

D'altro canto, non si può escludere a priori l'esistenza di casi di ipogonadismo ipergonadotropo all'interno dell'ampia popolazione di uomini obesi. Per tale ragione la determinazione delle

gonadotropine rimane fondamentale nel work-up diagnostico dell'ipogonadismo maschile anche nella condizione di obesità. Il nostro paziente presentava i seguenti valori: FSH 31.7 U/l, LH 29.7 U/l. A questo punto era giustificato lo studio del cariotipo, che non sarebbe stato appropriato in prima battuta (risposta n° 4 non corretta): di fatto, l'analisi citogenetica mostrava un cariotipo maschile 47,XXY, a conferma della diagnosi di sindrome di Klinefelter. Secondo le indicazioni delle linee guida, il paziente veniva sottoposto a DEXA, con riscontro di osteopenia femorale e lombare. Va considerato il fatto che, indipendentemente dalla presenza o meno di obesità, il fenotipo clinico dei soggetti affetti da tale sindrome, così come veniva descritto nella letteratura classica, è in realtà presente in una minoranza dei pazienti. La manifestazione della sindrome con caratteristiche cliniche lievi porta spesso ad un ritardo della diagnosi e ad una mancata diagnosi addirittura nel 50-75% dei casi. La prevalenza del cariotipo 47,XXY è stimata attorno a 1 su 500-600 nati maschi. Dal punto di vista bioumorale, mentre ridotti livelli di testosterone sono riscontrabili in circa la metà dei pazienti con sindrome di Klinefelter, quasi tutti presentano elevati livelli di LH³.

Nel caso in oggetto l'interpretazione dell'ipotestosteronemia come semplice conseguenza dell'obesità avrebbe impedito la diagnosi di un caso di ipogonadismo maschile non correggibile con il solo calo ponderale e pertanto meritevole di terapia sostitutiva, che il paziente ha poi eseguito (risposta n° 1 non corretta). L'immediata esecuzione di una RM ipotalamo-ipofisaria dopo il riscontro di ipotestosteronemia in un uomo obeso non è giustificata (risposta n° 2 non corretta).

Bibliografia di riferimento

1. Prevalence of endocrine disorders in obese patients: systematic review and meta-analysis. van Hulsteijn et al, Eur J Endocrinol 182:11, 2020
2. Obesity and male hypogonadism: tales of a vicious cycle. Carrageta et al, Obes Rev 20:1148, 2019
3. European Academy of Andrology guidelines on Klinefelter syndrome; endorsing organization European Society of Endocrinology. Zitzmann et al, Andrology 9:145, 2021

Autori

Massimo Scacchi^{1,2}

¹UO Medicina Generale ad indirizzo Endocrino-Metabolico, Auxologico Piancavallo (Verbania)

²Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Università degli Studi di Milano

massimo.scacchi@unimi.it