



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia

Dipartimento di Medicina – DIMED

Direttore: Prof. Roberto Vettor

U.O.C. di Andrologia e Medicina della Riproduzione

Direttore: Prof. Alberto Ferlin

TESI DI LAUREA

**Diabete Mellito tipo 2:
indici cardiometabolici e rischio di ipogonadismo**

Relatore:

Ch.mo Prof. Alberto Ferlin

Correlatore:

Dott. Nicola Caretta

Laureanda: **Annalisa Ortile**

Anno Accademico 2021-2022

Sommario

RIASSUNTO	1
ABSTRACT	5
INTRODUZIONE	9
1.1 DIABETE MELLITO	9
1.1.1 DEFINIZIONE	9
1.1.2 EPIDEMIOLOGIA	9
1.1.3 FISIOPATOLOGIA	10
1.1.4 DIAGNOSI	14
1.1.5 DIABETE MELLITO DI TIPO 2	15
1.1.6 COMPLICANZE	18
1.2 IPOGONADISMO	19
1.2.1 DEFINIZIONE	19
1.2.2 FISIOPATOLOGIA	21
1.2.3 DIAGNOSI	25
1.2.4 IPOGONADISMO IPOGONADOTROPO	27
1.2.5 IPOGONADISMO IPERGONADOTROPO	30
1.3 DIABETE MELLITO TIPO 2 E IPOGONADISMO	32
2 OBIETTIVI	38
3 MATERIALI E METODI	39
3.1 POPOLAZIONE OGGETTO DELLO STUDIO	39
3.2 VALUTAZIONE CLINICA	39
3.3 INDICATORI METABOLICI	42
3.4 ANALISI STATISTICA	45
4 RISULTATI	46
4.1 CARATTERISTICHE DEI PARTECIPANTI	46
4.2 CONFRONTO TRA LE CARATTERISTICHE CLINICHE E I VALORI INDICE	47
4.3 CORRELAZIONE TRA PARAMETRI CLINICI E INDICATORI CARDIOMETABOLICI	55
4.4 ACCURATEZZA DEI VALORI INDICE	60
5 DISCUSSIONE	64
6 CONCLUSIONI	68
7 BIBLIOGRAFIA	69

RIASSUNTO

INTRODUZIONE

Il diabete mellito di tipo 2 è una malattia cronica caratterizzata da una ridotta sensibilità insulinica da parte dei tessuti periferici (fegato, muscolo e tessuto adiposo) alla quale nel tempo si associa una diminuzione della secrezione pancreatica di questo ormone, con conseguente insorgenza di iperglicemia. La resistenza insulinica riveste un ruolo centrale nella patogenesi della malattia e può essere correlata a fattori ereditari e acquisiti tra cui il più importante è rappresentato dall'obesità viscerale. Le principali complicanze del DM di tipo 2 interessano il distretto vascolare e sono direttamente correlate all'entità e alla durata dell'iperglicemia; tuttavia, in questa categoria di pazienti si possono riscontrare anche problematiche andrologiche secondarie allo squilibrio metabolico che caratterizza la patologia di base. L'ipogonadismo, descritto come un deficit di testosterone (TT < 12 nmol/l) associato a segni e sintomi di ipotestosteronemia, interessa una quota rilevante di maschi diabetici e contribuisce al peggioramento del quadro clinico e della qualità della vita. L'eccessivo accumulo di grasso viscerale in questi pazienti è alla base della disregolazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi che comporta una riduzione della secrezione di gonadotropine e dunque di testosterone. L'ipotestosteronemia a sua volta alimenta il deposito di tessuto adiposo e l'insulino resistenza, generando così un circolo vizioso che si automantiene. È evidente l'importanza di interrompere questa spirale tramite approcci terapeutici mirati che permettono di migliorare il contesto metabolico e ripristinare il setting ormonale: in questi pazienti l'obiettivo primario è rappresentato dal calo ponderale, accompagnato eventualmente dalla terapia sostitutiva con testosterone.

SCOPO DELLO STUDIO

Lo scopo del presente studio consiste nella valutazione della relazione tra l'alterazione di alcuni indici cardiometabolici (Visceral Adiposity Index, Triglyceride Glucose Index, Lipid Accumulation Product) e la presenza di ipogonadismo in una coorte di pazienti affetti da diabete di tipo 2 afferenti all'Ambulatorio di Androlo-

gia e Medicina della Riproduzione dell'Azienda Ospedaliera di Padova, con l'obiettivo di individuare un cut-off che possa consigliare il dosaggio di testosterone in tali pazienti. I suddetti indicatori si fondano su parametri antropometrici e bioumorali che rientrano nell'inquadramento ordinario dei pazienti con diabete insulino resistente e sindrome metabolica, per cui una correlazione tra questi indicatori e una possibile alterazione ormonale permetterebbe di inviare i pazienti a controllo andrologico senza necessità di eseguire anticipatamente ulteriori esami.

MATERIALI E METODI

Questo lavoro si configura come uno studio trasversale che ha come oggetto di interesse una coorte di 265 pazienti maschi, di età compresa tra i 51 e 64 anni, affetti da diabete mellito di tipo 2. I pazienti sono stati sottoposti a visita medica completa, comprensiva di anamnesi, esame obiettivo, esami biochimici e strumentali. Ci si è soffermati particolarmente sui parametri antropometrici e bioumorali che permettono di caratterizzare il quadro metabolico di tali pazienti (BMI, circonferenza vita, glicemia, colesterolo totale, colesterolo HDL e trigliceridi), nonché quello ormonale (testosterone, estradiolo, LH), e si sono calcolati gli indicatori cardiometabolici oggetto di interesse.

Nell'analisi dei dati si è considerato statisticamente significativo il valore del p-value < 0.05.

RISULTATI

I risultati ottenuti hanno evidenziato un'associazione significativa tra alcuni indici cardiometabolici (Visceral Adiposity Index, Triglyceride Glucose Index, Lipid Accumulation Product) e una condizione di ipotestosteronemia. In particolare, si è osservata una correlazione negativa tra i livelli di testosterone e i valori indice; per cui in questi pazienti il diminuire della testosteronemia è associato ad un incremento degli indicatori.

La solidità dei risultati è supportata dall'analisi multivariata che riconosce in VAI, TyG e LAP fattori che correlano in maniera significativa con $TT < 12$ nmol/l indipendentemente da tutti gli altri parametri. Inoltre, tramite le curve ROC, si è osservato come questi indicatori abbiano un'accuratezza diagnostica nei confronti dell'ipogonadismo superiore rispetto a quella dei parametri standard e è stato ricavato, per ciascun indicatore, un cut-off ideale nel predire l'ipotestosteronemia.

CONCLUSIONI

L'impiego di VAI, TyG e LAP nella valutazione clinica dei soggetti con DM di tipo 2 rappresenta un sistema semplice ed economico per valutare la presenza di ipogonadismo, basandosi soltanto su valori che caratterizzano il normale inquadramento metabolico di tali pazienti. In particolare, il riscontro di valori indice superiori ai cut-off emersi da questa indagine suggerisce la necessità di inviare i pazienti a controllo andrologico al fine di valutare la severità dell'ipotestosteronemia e pianificare un eventuale programma terapeutico.

ABSTRACT

BACKGROUND

Type 2 diabetes is a chronic disease characterized by a reduced insulin sensitivity in the peripheral tissues (liver, muscle and adipose tissue) followed by a decrease in the pancreatic insulin secretion and finally by the onset of hyperglycemia. Insulin resistance has a crucial role in the diabetes development and could be caused by hereditary or acquired factors such as visceral obesity. The main type 2 diabetes complications involve the vascular district as a result of the severity and duration of hyperglycemia, however diabetic patients also suffer from andrological problems which are due to metabolic imbalance of the disease. Hypogonadism is a clinical condition comprising both symptoms and biochemical evidence of testosterone deficiency (TT < 12 nmol/l). This problem hits a high percentage of diabetic patients causing a deterioration of both the clinical status and the quality of life. The excessive amount of visceral fat in these men causes a dysregulation of the hypothalamic-pituitary-testicular axis which brings to a decrease in gonadotropin and testosterone secretion. Then, low testosterone levels lead to increased adiposity and insulin resistance. This bidirectional relationship between obesity and hypogonadism can easily become a vicious cycle, and it's necessary to establish a proper therapeutic approach to stop it: weigh loss should be the primary strategy aiming to reverse this condition, followed by testosterone replacement therapy.

AIM

Aim of the study is to evaluate the ability of known cardiometabolic indices (*Visceral Adiposity Index, Triglyceride Glucose Index, Lipid Accumulation Product*) in identifying hypogonadism in a cohort of diabetic patients from Padua University Andrology Clinic. The purpose is to find cutoff value predicting the presence of low testosterone levels. These markers result from the combination of anthropometrical e biochemical parameters that are part of the basic evaluation of patients with insulin resistance and metabolic syndrome. Their association with low blood testosterone level should allow them to receive an andrological evaluation.

MATERIAL AND METHODS

This is a cross-sectional study involving 265 male subjects aged 51-64 years who suffer from type 2 diabetes. We made these patients undergo a complete medical examination including anamnesis, biochemical and instrumental exams with a special focus on metabolic and hormonal parameters and finally the cardiometabolic indices have been calculated.

RESULTS

The findings of the study revealed a significant association between cardiometabolic indices (*Visceral Adiposity Index, Triglyceride Glucose Index, Lipid Accumulation Product*) and the presence of hypogonadism. We found a negative correlation between testosterone levels and index values that confirm androgen decrease along with index growth. We observed good predictive value of VAI, TyG and LAP for hypogonadism, better than the classical parameters' one, and we obtained for each index cutoff value for hypogonadism risk assessment.

CONCLUSIONS

VAI, TyG and LAP represent a simple and economical way to evaluate the presence of hypogonadism in diabetic subjects. The finding of index values higher than the cutoff revealed by this study suggests making these patients undergo an andrological examination to set up the proper therapeutic approach.

ABBREVIAZIONI E ACRONIMI

DM	Diabetes Mellitus
OGTT	Oral Glucose Tolerance Test
BMI	Body Mass Index
AGEs	Advanced Glycation End Products
PCK	Phosphocreatin Kinase
TGF β	Transforming Growth Factor β
PAI-1	Plasminogen Activator Inhibitor 1
AR	Androgen Receptor
TT	Total Testosterone
SHBG	Sex Hormone Binding Globulin
DHT	Dihydrotestosterone
LH	Luteinizing Hormone
FSH	Follicle Stimulating Hormone
GnRH	Gonadotropin Releasing Hormone
IGF-1	Insulin Growth Factor 1
TRT	Testosterone Replacement Therapy
ABI	Ankle Brachial Index
TIA	Transitory Ischemic Attack
IMT	Intima-Media Thickness
VAI	Visceral Adiposity Index
TyG	Triglyceride Glucose Index
LAP	Lipid Accumulation Product
IIEF-5	International Index of Erectile Function
IPSS	International Prostatic Symptoms Score
AMSS	Aging Male Symptoms Scale

1 INTRODUZIONE

1.1 DIABETE MELLITO

1.1.1 DEFINIZIONE

Il diabete mellito comprende un gruppo di disordini metabolici a diversa eziologia che influenzano il metabolismo glucidico, lipidico e proteico, accomunati tra loro dal fenotipo dell'iperglicemia.

Le due più importanti categorie comprendono il diabete mellito di tipo 1 e di tipo 2, entrambi preceduti da una fase di alterata omeostasi del glucosio a mano a mano che il processo patologico progredisce.

Il DM di tipo 1 è la conseguenza di una carenza insulinica totale o pressoché tale; mentre il DM di tipo 2 è caratterizzato da gradi variabili di insulino-resistenza, alterata secrezione insulinica e aumentata produzione di glucosio nella cui patogenesi si possono riconoscere diversi difetti genetici o metabolici riguardanti l'azione e/o la secrezione dell'insulina.

1.1.2 EPIDEMIOLOGIA

Il diabete mellito è una delle patologie con la più alta prevalenza in tutto il mondo. La International Diabetes Federation ha stimato che nel 2021 circa 537 milioni di adulti (20-79 anni), equivalenti a 1 adulto su 10, convivono con il diabete. Ci si aspetta che entro il 2030 il numero di soggetti affetti tocchi quota 643 milioni, per salire a 783 milioni entro il 2045, come sottolineato in Fig. 1. Il diabete è inoltre causa di circa 7 milioni di decessi ogni anno, classificandosi così al nono posto tra le cause di morte¹.

Sebbene l'aumento di prevalenza riguardi entrambe le forme della malattia, la distribuzione del tipo 2 è elevata e in crescita in tutto il mondo: circa il 90% dei soggetti diabetici soffre di DM di tipo 2, con un picco di incidenza attorno ai 55 anni e una distribuzione tra i due sessi pressoché identica.

Questa tendenza negativa è sostenuta dall'invecchiamento della popolazione, dallo sviluppo economico e dall'urbanizzazione che conducono ad uno stile di vita più sedentario e un'alimentazione poco salutare, i quali a loro volta favoriscono l'instaurarsi di un fenotipo sovrappeso/obeso.

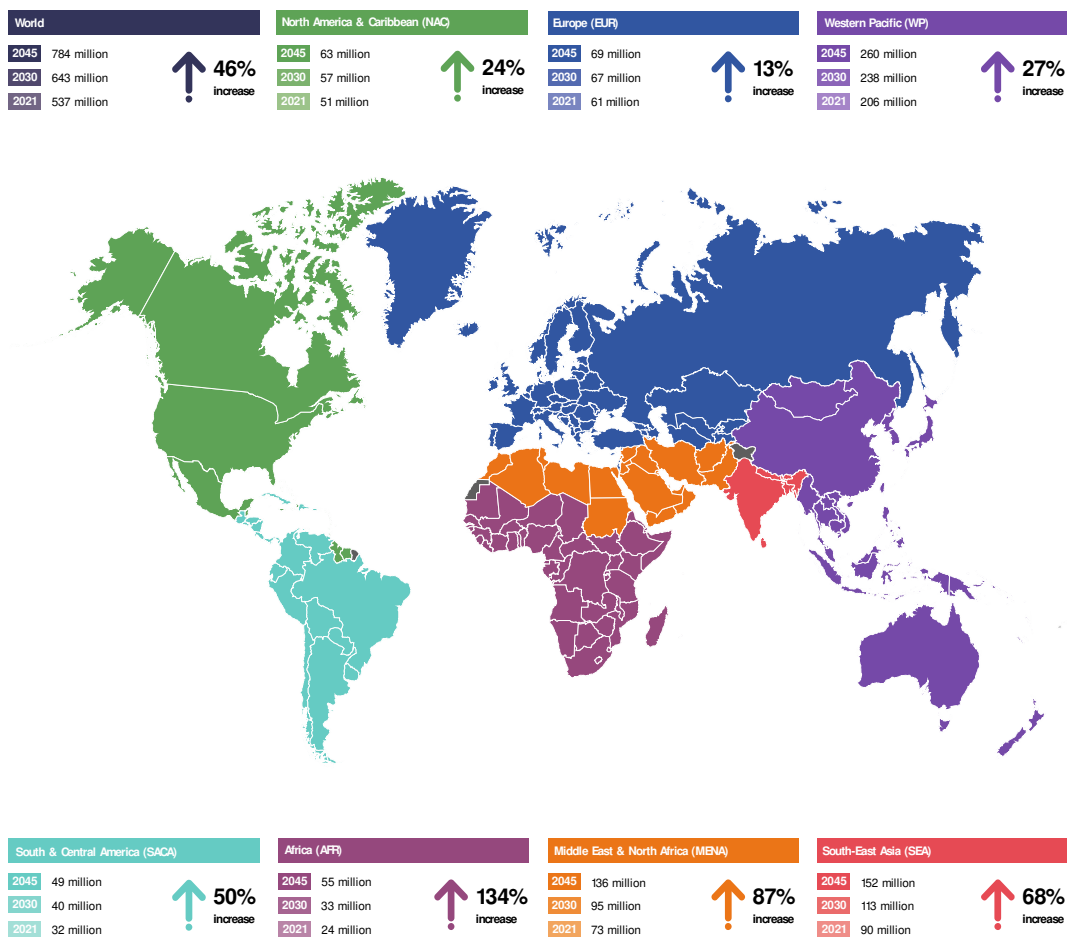


Figura 1. Numero di casi di diabete mellito nel mondo nel 2021-2045 (20-79 anni), stimati dalla IDF.

1.1.3 FISIOPATOLOGIA

L'insulina è un ormone prodotto dalle cellule β delle isole pancreatiche. Inizialmente sintetizzata come precursore polipeptidico di 86 aminoacidi, la preproinsulina, viene successivamente sottoposta a taglio proteolitico con rimozione del peptide aminoterminale e formazione della proinsulina. Quest'ultima, strutturalmente simile ai fattori di crescita insulino-simili I e II che interagiscono debolmente con

il recettore insulinico, viene infine sottoposta a rimozione di un peptide di 33 aminoacidi chiamato Peptide C, con formazione dell'insulina matura costituita da due catene A e B unite da ponti disolfuro. I prodotti finali vengono quindi immagazzinati insieme nei granuli secretori delle cellule β e rilasciati contemporaneamente. Poiché il peptide C viene rimosso più lentamente dal sangue rispetto all'insulina, esso rappresenta un indicatore affidabile della secrezione insulinica e permette di distinguere le fonti endogene ed esogene dell'ormone nella ricerca delle cause dell'ipoglicemia. Un ruolo chiave nella regolazione della via dell'insulina è ricoperto dal glucosio: valori di glicemia superiori a 70 mg/dl incrementano la sintesi e il rilascio dell'ormone da parte delle cellule pancreatiche nel circolo portale epatico. Il trasportatore specifico glucosio-indipendente GLUT2 permette l'ingresso nella cellula β del monosaccaride, la cui successiva fosforilazione ad opera della glucocinasi rappresenta la tappa limitante della reazione. Il glucosio 6-fosfato così ottenuto viene ulteriormente metabolizzato all'interno della via glicolitica con produzione di ATP, la quale inibisce l'attività di un canale ionico del potassio ATP-dipendente, con conseguente depolarizzazione della membrana della cellula e apertura dei canali del calcio voltaggio-dipendenti. L'afflusso di calcio all'interno della cellula β è responsabile in ultima istanza della secrezione insulinica, la cui concentrazione ematica presenta un profilo di tipo pulsatile, con piccoli picchi secretori ogni 10 minuti, sovrapposti a oscillazioni di maggiore ampiezza di 80-150 minuti. Altre molecole che collaborano con il glucosio nel processo sopra descritto comprendono le incretine, immesse in circolo dalle cellule neuroendocrine del tratto gastrointestinale in seguito all'ingestione di cibo [Fig. 2].

Una volta nel circolo sistemico l'insulina si lega ai suoi recettori di membrana espressi nei tessuti bersaglio innescando così l'attività tirosin-chinasica intrinseca dei recettori e determinandone l'autofosforilazione. In tal modo ha inizio una cascata di reazioni intracellulari che conducono all'esplicazione degli effetti mitogenici e metabolici propri del ligando. A tal proposito si cita l'attivazione della via del fosfatidil-inositolo 3 chinasi (PI-3 chinasi) che induce la traslocazione verso la superficie cellulare dei trasportatori del glucosio come GLUT4, evento cruciale per l'utilizzo dello zucchero nei muscoli scheletrici e nel tessuto adiposo. Altre vie di segnale attivate dall'insulina riguardano la regolazione della glicogenosintesi, della sintesi proteica, della lipogenesi e della proliferazione cellulare [Fig.3].

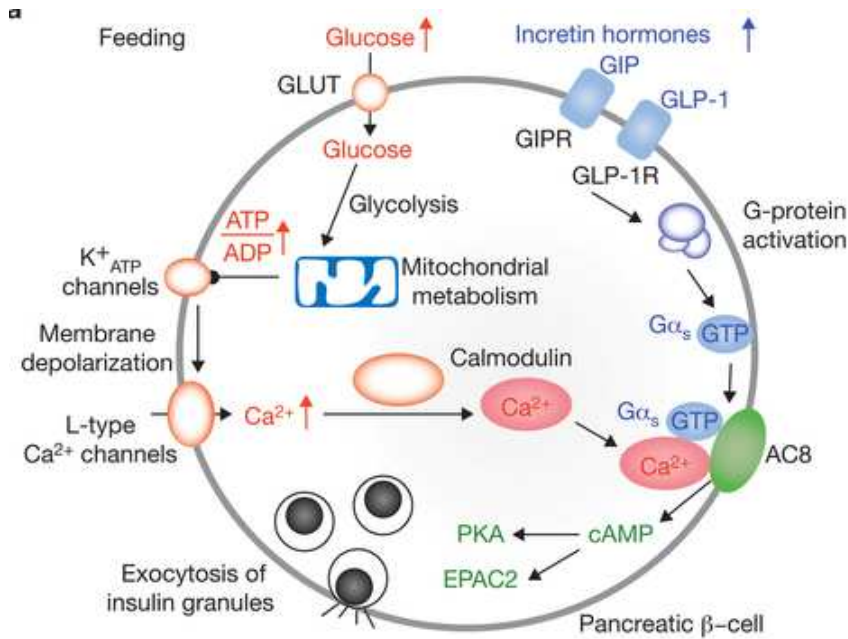


Fig.2 Secrezione insulinica da parte della cellula β pancreatica regolata dal glucosio. Il trasporto del glucosio all'interno della cellula e il successivo metabolismo comportano modifiche nell'attività dei canali ionici con conseguente rilascio di insulina.

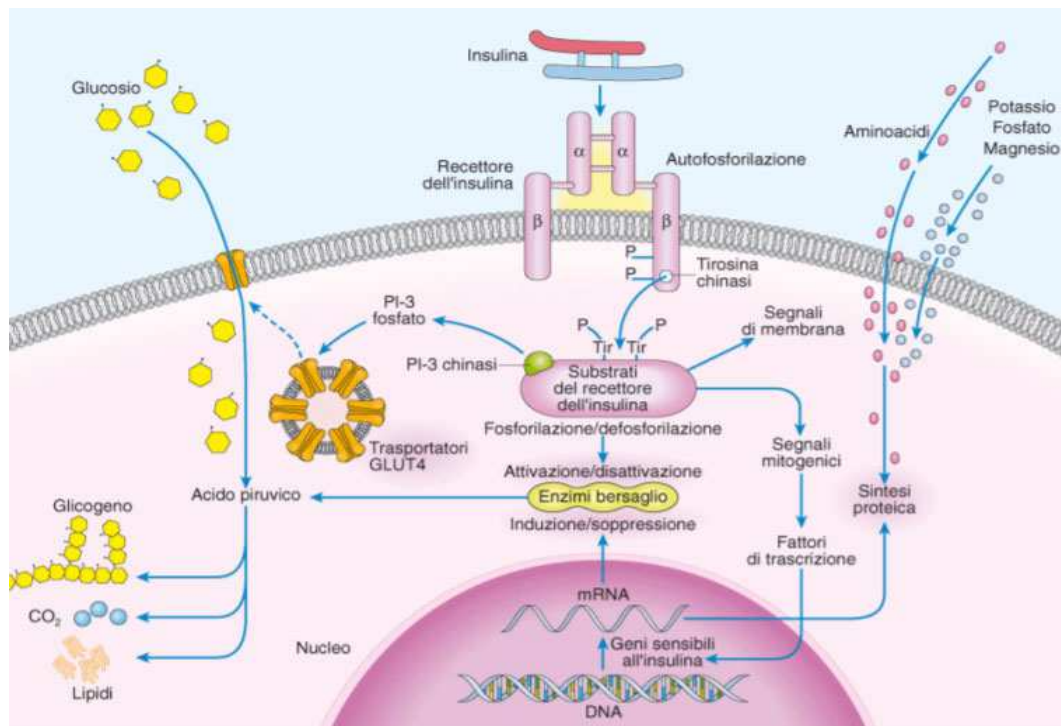


Fig. 3 Vie di trasduzione del segnale insulinico nel muscolo scheletrico. Il recettore possiede un'attività tirosin-chinasi e interagisce con le proteine substrato Shc e IRS alle quali si legano diverse proteine di ancoraggio responsabili dell'innescio delle azioni metaboliche e mitogeniche dell'insulina. La via di PI 3-chinasi promuove la traslocazione intracellulare di vescicole contenenti il trasportatore del glucosio GLUT4 verso la membrana plasmatica.

L'insulina si configura dunque come un ormone ad azione anabolizzante, essenziale per il corretto equilibrio del metabolismo glucidico, lipidico e proteico [Tab.1].

Ne consegue che una sua carenza o una ridotta sensibilità delle cellule bersaglio alla sua azione comportano una perdita dell'omeostasi e l'insorgenza di molteplici manifestazioni, tra cui l'iperglicemia, che caratterizza il quadro clinico del diabete.

AZIONI METABOLICHE DELL'INSULINA

<i>METABOLISMO GLUCIDICO</i>	Inibizione delle glicogenolisi e della gluconeogenesi nel fegato
	Stimolazione della glicogenosintesi
	Aumento dell'ingresso di glucosio del tessuto adiposo e muscolare
	Aumento della glicolisi nel tessuto adiposo e muscolare
<i>METABOLISMO LIPIDICO</i>	Inibizione della lipolisi nel tessuto adiposo, diminuzione della concentrazione di acidi grassi liberi nel plasma
	Stimolazione della sintesi di acidi grassi liberi e trigliceridi nel tessuto adiposo e nel fegato
	Aumento dell'attività della lipoprotein lipasi nel tessuto adiposo, aumento della captazione dei trigliceridi in esso
	Diminuzione dell'ossidazione degli acidi grassi nel tessuto muscolare e nel fegato
	Aumento della sintesi di VLDL nel fegato
<i>METABOLISMO PROTEICO</i>	Aumento del trasporto di aminoacidi nel tessuto muscolare, adiposo, epatico e altri
	Aumento della sintesi di proteine nel tessuto muscolare, adiposo, epatico e altri
	Diminuzione della proteolisi nel tessuto muscolare
	Diminuzione della sintesi di urea

Tab. 1 Effetti dell'insulina sul metabolismo glucidico, lipidico e proteico

1.1.4 DIAGNOSI

La diagnosi di diabete si basa sulla valutazione dei valori glicemici random (privi di relazione temporale con l'ultimo pasto), a digiuno (inteso come assenza di apporto calorico da almeno 8 ore) o a seguito di un carico orale di glucosio (75 gr di glucosio anidro disciolti in acqua) al fine di valutare la capacità di mantenimento dell'omeostasi glucidica [Tab.2].

CRITERI PER LA DIAGNOSI DI DIABETE MELLITO

Sintomi del diabete associati ad una glicemia random ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l)
Glicemia a digiuno ≥ 126 mg/dl (7 mmol/l)
Glicemia a 2 ore dal carico di glucosio ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l)

Tab.2 Criteri diagnostici per diabete mellito secondo l'OMS

La valutazione della glicemia a digiuno è considerata il test più efficace e conveniente per la diagnosi di DM nei pazienti asintomatici, mentre in coloro che presentano sintomi tipici del diabete, secondari all'iperglicemia stessa (poliuria, polidipsia e calo ponderale), è ritenuta sufficiente anche una glicemia random ≥ 200 mg/dl. Al contrario il test da carico di glucosio non è raccomandato per la diagnosi di routine. Un ulteriore strumento utile per la diagnosi, ma soprattutto per il monitoraggio del diabete, è la misurazione dell'emoglobina glicata (HbA1c) la quale normalmente si mantiene su un valore di circa 5% mentre nei diabetici, soprattutto in presenza di scarso controllo glicemico, ci attendiamo valori superiori a 6-6,5% come conseguenza dell'iperglicemia prolungata².

Sulla base della glicemia a digiuno viene valutata la cosiddetta tolleranza glucidica:

- Glicemia a digiuno < 100 mg/dl è normale.
- Glicemia a digiuno ≥ 100 mg/dl ma < 126 mg/dl è classificata come alterata glicemia a digiuno.
- Glicemia a digiuno ≥ 126 mg/dl conferma la diagnosi di diabete.

In aggiunta si può monitorare la glicemia a distanza di 2 ore da un carico di glucosio (Orale Glucose Tolerance Test OGTT):

- Glicemia < 140 mg/dl è normale.

- Glicemia ≥ 140 mg/dl ma < 200 è classificata come alterata glicemia a digiuno.
- Glicemia ≥ 200 mg/dl conferma la diagnosi di diabete.

L'alterata glicemia a digiuno rappresenta una condizione definita come prediabete, la quale fa parte della progressiva perdita dell'omeostasi glucidica che conduce infine alla manifestazione di un diabete conclamato di tipo 2, con un rischio del 50% che tale patologia insorga entro dieci anni dalla prima diagnosi.

1.1.5 DIABETE MELLITO DI TIPO 2

Il diabete di tipo 2 fa parte delle manifestazioni della Sindrome Metabolica (chiamata anche Sindrome X o Sindrome da insulino-resistenza) la quale consiste in una costellazione di alterazioni metaboliche, riguardanti principalmente l'assetto glucidico e lipidico, responsabili dell'aumentato rischio cardiovascolare riscontrabile nei pazienti affetti.

La diagnosi viene posta in coloro che soddisfano almeno tre dei criteri del National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel III (NCEP: ATP III)

- Obesità centrale (circonferenza addominale ≥ 102 cm negli uomini e ≥ 88 cm nelle donne)
- Ipertensione (sistolica ≥ 130 mmHg e/o diastolica ≥ 85 mmHg)
- Ipertrigliceridemia (trigliceridi ≥ 150 mg/dl)
- Ridotti livelli di colesterolo HDL (HDL < 40 mg/dl negli uomini e < 50 mg/dl nelle donne)
- Glicemia plasmatica a digiuno ≥ 100 mg/dl o precedente diagnosi di DM di tipo 2

Gli elementi centrali nello sviluppo del DM di tipo 2 sono l'insulino resistenza e l'alterata secrezione di insulina; è nel momento in cui quest'ultima diventa inadeguata che insorge un diabete franco accompagnato da un'eccessiva produzione di glucosio epatico e un alterato metabolismo dei grassi.

L'insulino resistenza, definita come la ridotta capacità dell'insulina di agire efficacemente sui tessuti bersaglio in periferia (in prima istanza muscolo scheletrico e fegato) è la risultante di una combinazione di elementi genetici e individuali che concorrono a definire i fattori di rischio per lo sviluppo della malattia [Tab. 3].

FATTORI DI RISCHIO PER DIABETE MELLITO DI TIPO 2

Familiarità per diabete (genitori o fratelli affetti)
Obesità (BMI ≥ 27 kg/m ²)
Sedentarietà
Etnia (afroamericani, ispanoamericani, nativi americani, isolani del Pacifico)
Precedente riscontro di alterata glicemia a digiuno
Colesterolo HDL < 35 mg/dl o trigliceridi ≥ 250 mg/dl
Iperensione (valori $\geq 140/90$ mmHg)
Anamnesi positiva per malattie cardiovascolari
Sindrome dell'ovaio policistico
Pregresso DM gestazionale

Tab.3 Fattori di rischio per DM2 secondo American Diabetes Association, 2021

Tra i fattori responsabili dell'insulino resistenza ricopre un ruolo preponderante l'obesità viscerale.

L'aumentata massa adipocitica che caratterizza questa condizione è responsabile di un aumento dei livelli circolanti di acidi grassi liberi e di prodotti delle cellule adipose noti come adipochine (TNF α , leptina, adiponectina, resistina, etc.) le quali svolgono molteplici funzioni nell'organismo: regolano il peso corporeo, l'appetito e la spesa energetica ma modulano anche la sensibilità all'insulina.

Questo pattern secretivo alterato contribuisce all'instaurarsi della resistenza insulinica nei tessuti periferici: gli acidi grassi liberi, ad esempio, riducono l'utilizzo del glucosio nel muscolo scheletrico e promuovono la gluconeogenesi epatica; mentre la ridotta produzione di adiponectina, peptide insulino sensibilizzante il cui rilascio da parte degli adipociti diminuisce in condizioni di grave obesità, può concorrere all'insorgenza dell'insulino resistenza nel fegato.

Queste alterazioni del metabolismo glucidico, minor consumo periferico di glucosio e aumentata sintesi epatica, sono responsabili dell'iperglicemia (rispettivamente post-prandiale e a digiuno) che caratterizza il diabete.

La sensibilità all'insulina e la secrezione insulinica sono strettamente correlate. Nella patogenesi del DM2, in un primo momento le cellule β del pancreas rispondono all'insulino resistenza attuando un compenso e aumentando il rilascio di insulina, il che consente di mantenere, perlomeno inizialmente, la tolleranza glucidica nella norma.

Successivamente, via via che l'insulino resistenza e l'iperinsulinismo progrediscono, le isole pancreatiche diventano incapaci di sostenere lo stato iperinsulinemico. Il difetto di secrezione che si instaura inizialmente è modesto e interessa soltanto il rilascio di insulina indotto dal glucosio: compare, dunque, intolleranza glucidica che si manifesta sotto forma di iperglicemia post-prandiale.

Il quadro culmina con una secrezione insulinica francamente insufficiente che conduce a un diabete conclamato con iperglicemia a digiuno [Fig. 5].

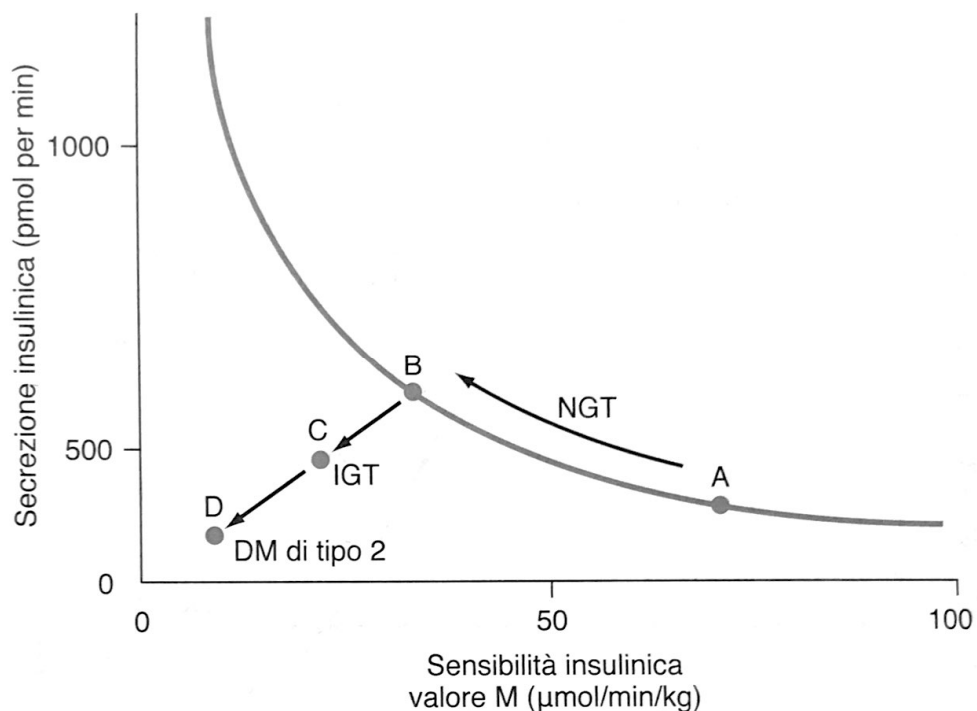


Figura 5. Alterazioni metaboliche durante lo sviluppo di DM di tipo 2. All'aumentare dell'insulino resistenza (dal punto A al punto B) la secrezione insulinica aumenta. Il mancato compenso mediante aumento della secrezione insulinica causa inizialmente una riduzione della tolleranza glucidica (punto C) e infine diabete (punto D).

NGT (normal glucose tolerance); IGT (impaired glucose tolerance); D (Diabetes)

Nel tempo si assiste dunque ad una progressiva insufficienza insulare, alla quale partecipa anche lo stato metabolico del diabete stesso: l'iperglicemia cronica e i livelli elevati di acidi grassi liberi contribuiscono alla disfunzione e alla degenerazione delle cellule β determinando un peggioramento dell'iperglicemia stessa e un circolo vizioso che si autoalimenta. La massa delle cellule β è quindi ridotta nei soggetti con diabete di tipo 2 di lunga durata³.

1.1.6 COMPLICANZE

Le complicanze del diabete si suddividono in non vascolari (infezioni, alterazioni cutanee, gastroparesi) e vascolari, le quali a loro volta comprendono forme microvascolari (retinopatia, nefropatia, neuropatia) e macrovascolari (coronaropatia, arteriopatia periferica, malattia cerebrovascolare).

Il rischio di complicanze aumenta in maniera proporzionale alla durata dell'iperglicemia, motivo per cui esse solitamente si manifestano a partire della seconda decade di malattia.

Si riconoscono 4 teorie principali per spiegare come l'iperglicemia possa condurre alle complicanze croniche del diabete:

1) Una prima ipotesi suggerisce che l'aumento dei livelli di glucosio intracellulare determina la formazione di prodotti terminali di glicosilazione avanzata (AGE) conseguente all'interazione del glucosio con i gruppi amminici presenti sulle proteine intra ed extra cellulari. Gli AGE possono formare legami crociati tra proteine, accelerare l'aterosclerosi, promuovere la disfunzione glomerulare, ridurre la sintesi di ossido nitrico endoteliale, indurre disfunzione endoteliale, alterare la composizione e la struttura della matrice extracellulare.

2) La seconda ipotesi è fondata sull'osservazione che l'iperglicemia aumenta il metabolismo glucidico attraverso la via del sorbitolo. Il glucosio intracellulare è prevalentemente metabolizzato attraverso fosforilazione e glicolisi, ma quando è in eccesso una certa quota viene convertita dall'aldolo reduttasi a sorbitolo, il quale è in grado di alterare i potenziali redox aumentando l'osmolarità cellulare e generando composti reattivi dell'ossigeno.

3) Una terza ipotesi si basa sull'assunto che l'iperglicemia concorre all'incremento della produzione di diacilglicerolo con conseguente attivazione della fosfocreatin chinasi. La PCK altera la trascrizione di diversi geni, tra cui quelli per la fibronectina, il collagene IV, le proteine contrattili e le proteine della matrice extracellulare nelle cellule endoteliali e nei neuroni.

4) Infine, un'ultima ipotesi sostiene che elevati livelli di glucosio ematico aumentano il flusso della via delle esosoamine la quale genera fruttosio 6-fosfato, substrato per la produzione di proteoglicani e per la glicosilazione. La via delle esosoamine può quindi alterare la funzione cellulare tramite la glicosilazione di proteine come l'ossido nitrico sintasi endoteliale, o attraverso la modifica dell'espressione genica di TGF β o di PAI-1.

Un possibile meccanismo unificante le sopracitate ipotesi è che l'iperglicemia aumenti la produzione di ROS e anioni superossido nei mitocondri, i quali possono essere responsabili dell'attivazione di tutte le vie descritte.

Tra le complicanze croniche del diabete possiamo annoverare anche delle manifestazioni andrologiche. La prevalenza elevata di disfunzioni sessuali tra gli uomini diabetici è ampiamente documentata in letteratura, e in particolare l'ipogonadismo risulta essere molto frequente in questa categoria di pazienti, causando un peggioramento del quadro clinico globale e una riduzione della qualità della vita⁴⁻⁶.

1.2 IPOGONADISMO

1.2.1 DEFINIZIONE

L'ipogonadismo è definito come un deficit di testosterone e/o nella produzione di spermatozoi, associato a sintomi o segni di ipotestosteronemia, causato da un'alterazione a uno o più livelli dell'asse ipotalamo-ipofisi-testicolo.

I sintomi sono strettamente dipendenti dall'età in cui si instaura la carenza di testosterone [Tab. 4].

Durante la vita fetale la gravità del quadro clinico è correlata alla severità della carenza di testosterone e all'epoca gestazionale di esordio. L'insorgenza di ipogonadismo nel primo trimestre esita in una differenziazione sessuale in senso maschile inadeguata, con manifestazioni che vanno da genitali esterni di aspetto ambiguo e ipospadia per deficit parziale di testosterone, fino alla presenza di genitali esterni femminili in caso di deficit assoluto. Quando incorre nel secondo o nel terzo trimestre invece, la carenza di testosterone determina microfallia e criptorchidismo.

L'ipogonadismo infantile ha conseguenze lievi, generalmente misconosciute fin tanto che non comporta un ritardo della pubertà. Se non trattato compromette lo sviluppo dei caratteri sessuali secondari con ridotto sviluppo di pene e testicoli, mancato abbassamento del tono di voce, scarsa crescita muscolare, peluria rada e ginecomastia.

L'esordio in età adulta si manifesta in vario modo a seconda del grado e della durata del deficit stesso, sintomi comuni sono il calo della libido, la disfunzione erettile, disturbi del sonno e cambiamenti dell'umore come la depressione; mentre l'atrofia testicolare, l'osteopenia, la ginecomastia, la riduzione della massa magra con aumento del grasso viscerale impiegano generalmente anni per instaurarsi.

Secondo lo studio EMAS (European Male Aging Study), studio multicentrico che ha coinvolto 4000 uomini estratti dalla popolazione generale europea, la compresenza di tre sintomi sessuali caratteristici (riduzione della libido, disfunzione erettile e riduzione delle erezioni mattutine spontanee) rappresenta l'aggregato sintomatologico che più si associa a bassi livelli di testosterone nell'adulto⁷.

EPOCA FETALE	EPOCA PUBERALE	ETA' ADULTA
Differenziazione sessuale inadeguata	Timbro di voce di tonalità elevata	Calo della libido
Ipospadi	Scarso sviluppo muscolare	Disfunzione erettile
Genitali femminili	Crescita inadeguata di pene e testicoli	Riduzione delle erezioni mattutine spontanee
Microfallia	Peluria rada	Disturbi del sonno
Criptorchidismo	Ginecomastia	Umore depresso
	Proporzioni corporee eunucoide	Riduzione della massa magra e aumento del grasso viscerale
		Osteopenia
		Ginecomastia

Tab 4. Segni e sintomi di ipogonadismi a seconda dell'epoca di insorgenza

1.2.2 FISIOPATOLOGIA

La produzione di testosterone nel maschio è regolata dall'asse ipotalamo-ipofis-testicolare [Fig. 6].

Il rilascio ipotalamico di GnRH è regolato dalle kisspeptine, una famiglia di proteine coespresse nell'ipotalamo, e a sua volta stimola la produzione ipofisaria di gonadotropine, LH e FSH.

L'LH agisce sulle cellule di Leydig inducendo la sintesi di testosterone, il quale successivamente esercita un controllo a feedback negativo sulle strutture centrali regolando così la produzione delle gonadotropine.

L'FSH invece agisce sulle cellule del Sertoli inducendo la spermatogenesi e la produzione di Inibina B, la quale a sua volta agisce esclusivamente sull'ipofisi sopprimendo la secrezione dell'FSH.

La funzione testicolare appare quindi integrata a più livelli: il GnRH ipofisario regola entrambe le gonadotropine, alti livelli di testosterone permettono la spermatogenesi e numerose interazioni paracrine tra le cellule di Leydig e del Sertoli sottintendono il normale funzionamento testicolare.

La secrezione di gonadotropine ha un profilo pulsatile: i picchi di LH si verificano con intervalli variabili da 1 a 3 ore negli uomini sani, mentre l'FSH presenta intervalli maggiori in quanto possiede emivita più lunga. A sua volta il rilascio di testosterone è soggetto a fluttuazioni in risposta ai picchi di LH e segue il ritmo circadiano: il massimo valore ematico viene raggiunto nelle primissime ore del mattino per poi ridursi nel tardo pomeriggio e raggiungere il nadir la sera.

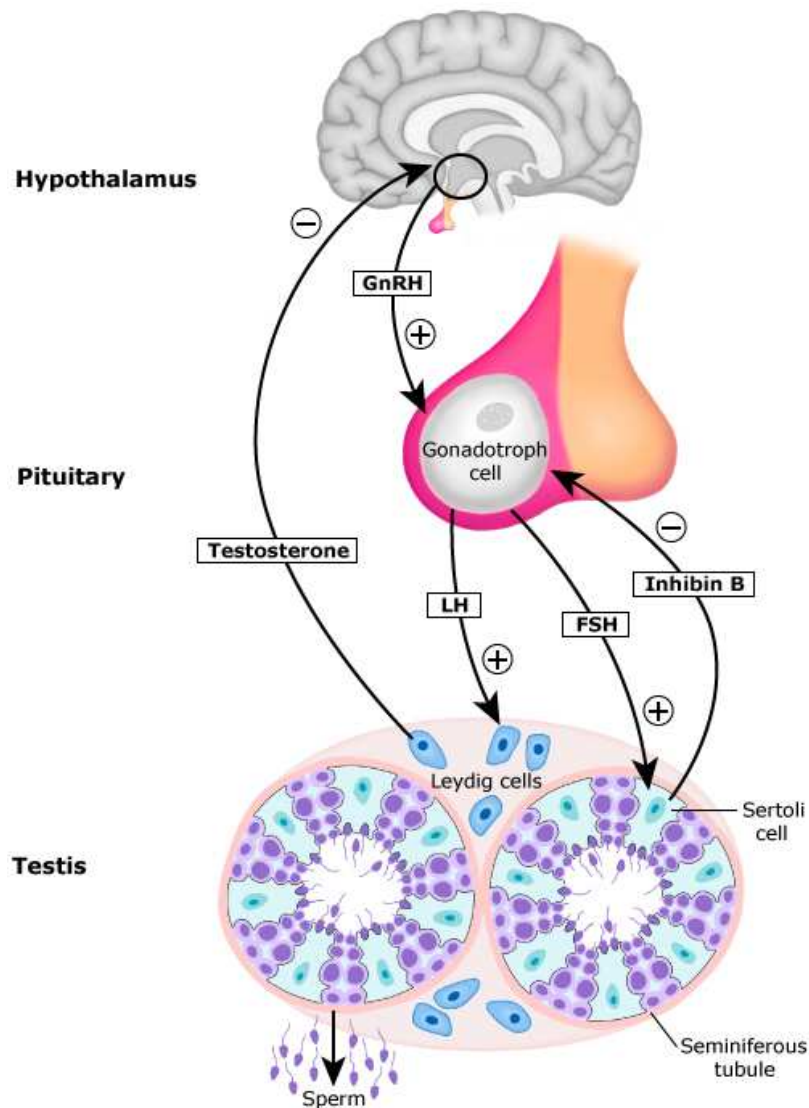


Fig.6 Asse ipotalamo-ipofisi-gonadi

La produzione del testosterone è innescata dal legame dell'LH al proprio recettore specifico, costituito da 7 porzioni transmembrana e collegato a proteine G che attivano la via dell'adenilato ciclasi con conseguente aumento dei livelli di cAMP. La stimolazione del recettore comporta l'induzione delle proteine di regolazione acuta degli steroidi (StAR) che attivano enzimi steroidogenici a loro volta coinvolti nelle

diverse fasi della sintesi degli androgeni. Il trasporto del colesterolo all'interno della membrana mitocondriale interna ad opera delle proteine StAR costituisce la tappa limitante di tale reazione di sintesi.

Il testosterone successivamente può venire convertito dalla 5 α -reduttasi in deidrotestosterone, oppure aromatizzato a estradiolo dall'aromatasi CYP19 [Fig. 7].

Viene dunque metabolizzato prevalentemente nel fegato e in parte nei tessuti periferici, come prostata e cute, ad opera di diversi enzimi. I composti che ne derivano vanno incontro a glucuronazione o solforilazione per essere infine escreti dal rene.

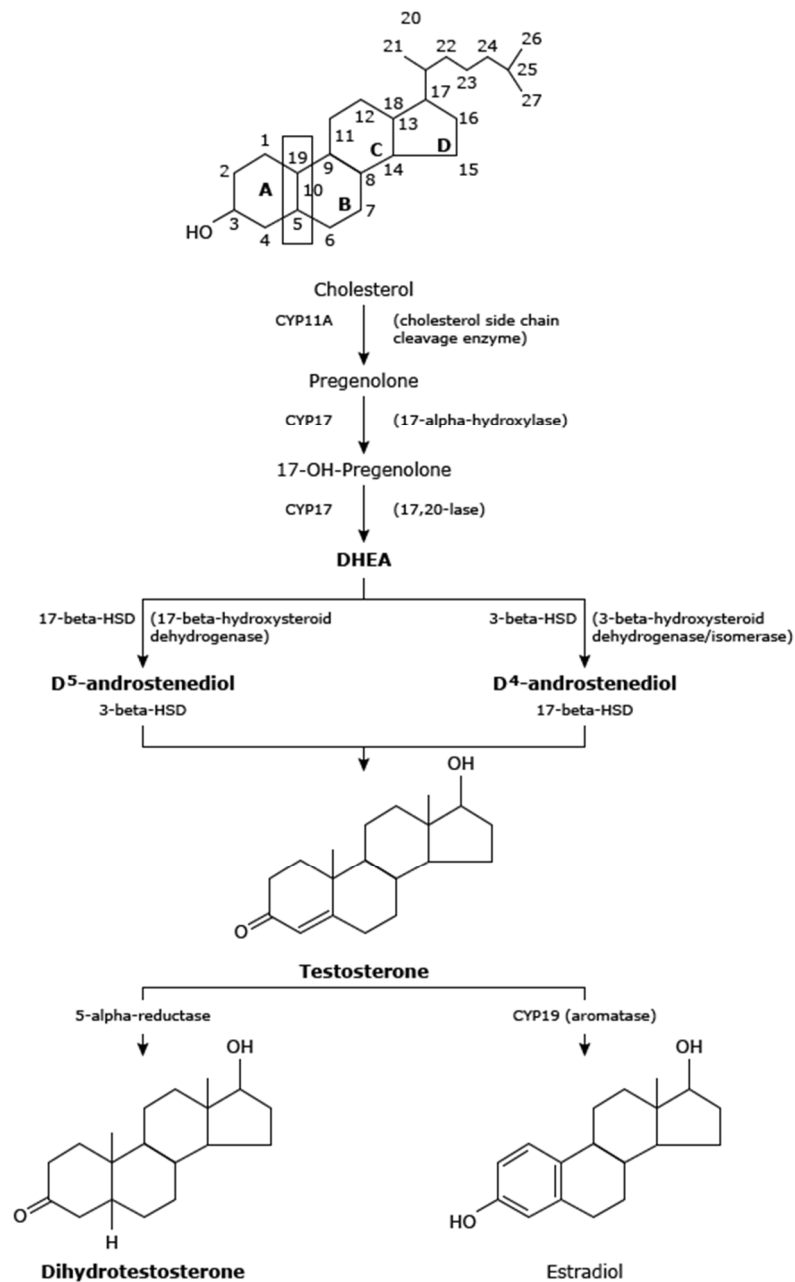


Figura 7. Conversione del colesterolo e sintesi del testosterone

Nel maschio il 95% del testosterone circolante proviene dalla produzione testicolare (3-10 mg/die), mentre secrezione surrenalica di testosterone e la conversione periferica dell'androstenedione a testosterone sono responsabili di altri 0,5 mg/die. Il deidrotestosterone è secreto solo in piccola parte (70 µg/die) dal testicolo, mentre la maggior parte deriva dalla conversione periferica del testosterone a DHT.

La produzione giornaliera di estradiolo (circa 45 µg/die) nei maschi è conseguenza della conversione del testosterone e dell'androstenedione che avviene in periferia ad opera dell'aromatasi.

Il testosterone circolante è legato a due proteine: la SHBG (sex hormon binding globulin) per il 60-80% e l'albumina per il 20-40%. Solo lo 0,5-3% del testosterone è libero. La frazione di testosterone considerata biologicamente attiva comprende quella libera e quella legata all'albumina, dalla quale l'ormone è in grado di dissociarsi molto velocemente diventando biodisponibile; mentre la componente legata alla SHBG è ritenuta inattiva a causa del forte legame con la proteina di trasporto⁸.

Il recettore degli androgeni (AR) si trova sia nel citoplasma che nel nucleo delle cellule bersaglio. Il legame degli ormoni al proprio recettore induce la traslocazione dello stesso nel nucleo dove il complesso ormone-recettore lega il DNA e i fattori trascrizionali ad esso associati inducendo la trascrizione dei geni bersaglio. Gli effetti mediati dal testosterone sono molteplici, principalmente di tipo anabolico e sessuale: esso è responsabile della differenziazione dei genitali in senso maschile, dell'acquisizione dei caratteri sessuali secondari, dello scatto di crescita puberale, del cambiamento del tono di voce e della libido. Il testosterone rientra tra i principali ormoni anabolizzanti, insieme all'insulina e all'IGF-1 (insulin growth factor-1), è essenziale per la crescita ossea e soprattutto per sviluppo della massa muscolare e della forza, inoltre induce la differenziazione delle cellule mesenchimali multipotenti in senso miogenico piuttosto che lipogenico favorendo l'espansione dei miociti piuttosto che degli adipociti⁹. Gli androgeni sono inoltre implicati nel metabolismo lipidico attraverso la trasmissione di un segnale pro-lipolitico negli adipociti, mentre contemporaneamente riducono l'uptake di lipidi e incrementano la β -ossidazione degli acidi grassi¹⁰ [Tab.5].

EFFETTI DEL TESTOSTERONE

Differenziazione dei genitali in senso maschile
Sviluppo dei genitali esterni
Maturazione dei caratteri sessuali secondari (peluria, barba, abbassamento del tono di voce)
Modifiche comportamentali (diminuisce il rischio di depressione e demenza)
Aumento della libidine
Stimolazione della sintesi proteica (aumento della massa e della forza muscolare)
Stimolazione dell'osteopoiesi (diminuisce il rischio di osteoporosi)
Stimolazione della lipolisi
Stimolazione dell'eritropoiesi (aumento della sintesi di eritropoietina)
Aumento della tolleranza glucidica

Tab.5 Effetti del testosterone

1.2.3 DIAGNOSI

La diagnosi di ipogonadismo si fonda, oltre che sul riscontro all'esame obiettivo di segni e sintomi legati alla carenza di androgeni, sul dosaggio del testosterone sierico totale e, talvolta, di quello libero. Il testosterone totale (TT) viene rilevato tramite prelievo venoso eseguito preferibilmente la mattina tra le 8.00 e le 11.00, in corrispondenza del picco fisiologico; e a digiuno, poiché l'aumento della glicemia può alterare i valori della testosteronemia¹¹. Si considerano come normali, nei maschi adulti, valori che rientrano nell'intervallo 300-1000 ng/dl (10,5-35 nmol/l).

I livelli circolanti di ormone funzionale sono meglio rappresentati dal testosterone libero; tuttavia, la sua misurazione richiede una dialisi all'equilibrio, tecnicamente più complessa e non disponibile ovunque, motivo per cui viene presa in considerazione solo nelle situazioni in cui il dosaggio del TT è meno attendibile a causa di un'alterazione dei livelli di SHBG. Condizioni che si associano ad un aumento delle sue concentrazioni comprendono l'invecchiamento, l'ipertiroidismo, le malattie epatiche e l'HIV; mentre l'obesità, l'insulino resistenza, il diabete di tipo 2, l'ipotiroidismo, la sindrome nefrosica o le terapie con glucocorticoidi possono causarne una diminuzione. In alternativa il testosterone libero può essere calcolato in maniera

indiretta, sebbene meno precisa, tramite delle formule che comprendono valori di SHBG, albumina e testosterone totale^{12,13}.

I valori di cut-off al di sotto dei quali si pone diagnosi di ipogonadismo non sono ancora standardizzati e si discostano leggermente a seconda che si prendano in considerazione le linee guida della Società di Endocrinologia¹⁴ oppure delle Società di Andrologia e Urologia¹⁵⁻¹⁷. Generalmente, valori di TT > 12 nmol/l rientrano nella normalità e permettono di escludere la diagnosi di ipogonadismo, mentre valori < 8 nmol/l la confermano; in queste situazioni non è quindi necessario procedere al dosaggio del testosterone libero a meno che non siano presenti le condizioni di cui sopra. Quando invece i livelli sierici di testosterone totale sono compresi tra 8 e 12 nmol/l ci si trova in una zona grigia nella quale si pone diagnosi in presenza di testosterone libero < 225 pmol/l accompagnato da sintomatologia caratteristica.

Se il sospetto di ipogonadismo è confermato con il riscontro di ipotestosteronemia in almeno due prelievi ematici l'iter diagnostico procede con il dosaggio dell'LH al fine di distinguere tra forme primitive, da cause testicolari e secondarie, di tipo centrale. Nell'ipogonadismo primitivo la riduzione del testosterone è accompagnata da un aumento dei livelli delle gonadotropine; le quali risultano invece al di sotto dei limiti di norma in presenza di alterazioni a carico dell'asse ipotalamo-ipofisi.

Nonostante non vi siano ancora intervalli di riferimento chiari per l'LH, in letteratura viene suggerito un range di 1-7 IU/l¹⁸⁻²⁰. In presenza di valori superiori a 7-8 IU/l è raccomandato un attento follow up endocrino-testicolare anche in presenza di una testosteronemia normale poiché vi sono delle forme di ipogonadismo primitivo subclinico, detto anche compensato, che potrebbe in futuro evolvere in una forma conclamata²¹ [Fig.8].

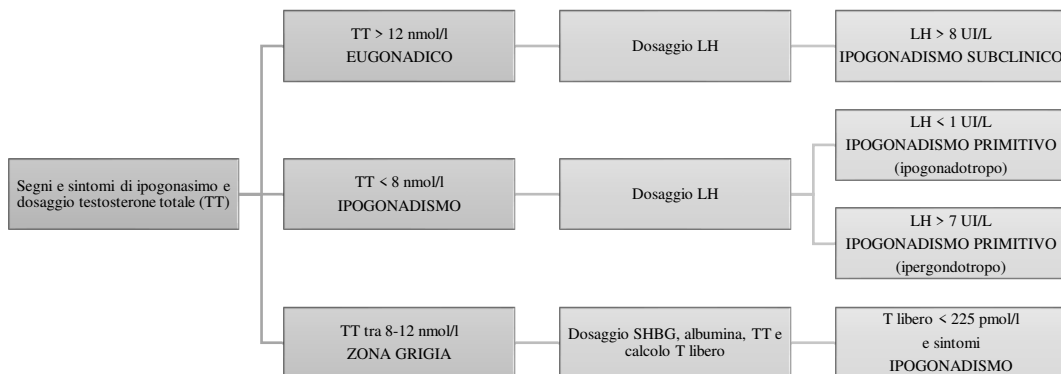


Fig.8 Iter diagnostico dell'ipogonadismo

1.2.4 IPOGONADISMO IPOGONADOTROPO

L'ipogonadismo ipogonadotropo è una forma di ipogonadismo caratterizzato da bassi livelli di testosterone accompagnati da bassi livelli di LH e FSH. Le cause scatenanti sono a carico delle strutture centrali, ipotalamo e ipofisi, e sono responsabili di una riduzione della secrezione delle suddette gonadotropine. I pazienti affetti presentano un profilo secretorio nelle 24 ore dell'LH eterogeneo e nei casi più gravi i livelli basali di LH sono perennemente bassi e i picchi assenti.

L'ipogonadismo ipogonadotropo può a sua volta la conseguenza di alterazioni congenite o acquisite. La forma congenita è, nella maggior parte dei casi, la conseguenza di un deficit di GnRH che a sua volta è responsabile della carenza di gonadotropine. Le forme acquisite, più frequenti, possono essere secondarie a molteplici fattori quali malattie intercorrenti, esercizio fisico intenso, stress, malnutrizione, obesità o masse sellari.

L'ipogonadismo ipogonadotropo familiare può essere ereditato con diverse modalità, tra cui si distinguono principalmente condizioni con trasmissione mendeliana di tipo autosomico dominante (50%) o recessivo (30%), e altre legate al cromosoma X (20%)²² [Tab. 6].

Tra le forme congenite più frequenti ricordiamo la sindrome di Kallmann legata alla mutazione del gene KAL 1 situato nel cromosoma X. Tale gene codifica per l'anosmina, proteina responsabile della migrazione dei progenitori neuronali dei bulbi olfattivi e dei neuroni che producono il GnRH. Le manifestazioni comprendono deficit di GnRH, anosmia, iposmia, agenesia renale, labio palatoschisi e alterazioni neurologiche quali sincinesie e deficit oculomotori.

Mutazioni del gene FGFR1 (cromosoma 8) sono responsabili di una forma di ipogonadismo ipogonadotropo autosomico dominante caratterizzato da un fenotipo del tutto simile alla sindrome di Kallmann, giustificato dal fatto che il prodotto di tale gene è che il recettore dell'anosmina.

Anche la prokinectina 2, codificata da PROK2 nel cromosoma 20, è responsabile della migrazione e dello sviluppo dei neuroni olfattivi e GnRH-secernenti, con conseguente ipogonadismo e anosmia secondari a mutazioni recessive.

L'ipoplasia surrenale congenita è associata a una forma X-linked di ipogonadismo ipogonadotropo. Tale malattia è secondaria alla mutazione del gene *DAX1* che codifica per un recettore nucleare nella ghiandola surrenale e nell'asse riproduttivo. Il fenotipo corrispondente è caratterizzato da mancato sviluppo della corticale surrenale, responsabile di ipogonadismo neonatale, e assenza o arresto della pubertà.

Mutazioni del recettore di GnRH rendono conto di circa il 40% dei casi di ipogonadismo ipogonadotropo autosomico recessivo e del 10% delle forme sporadiche con quadri caratterizzati da deficit di gonadotropine senza anosmia.

In rari casi si sono osservate mutazioni recessive dei geni che codificano per FSH β e per LH β con conseguente carenza selettiva di tali gonadotropine.

Non sono note mutazioni o delezioni del gene che codifica per GnRH in pazienti con ipogonadismo ipogonadotropo.

Mutazioni di PROP1 nel cromosoma 5 sono associate a una combinazione di deficit di ormoni ipofisari che comprendono l'ormone della crescita, la prolattina, la tireotropina, FSH e LH ma non ACTH. Quadri simili sono associati a mutazioni di LHX3 e HESX1 le quali, oltre ai deficit ipofisari, si associano rispettivamente a rigidità della colonna cervicale e displasia setto-ottica.

La sindrome di Prader-Willi è una condizione genetica secondaria alla delezione prossimale del cromosoma 15 di origine paterna o alla disomia uniparentale degli alleli materni. Il quadro clinico corrispondente è caratterizzato da obesità, ipogonadismo, ipotonia muscolare, bassa statura, mani e piedi di piccole dimensioni.

Mutazioni a carico della leptina o del suo recettore causano obesità grave e arresto puberale secondarie ad una ridotta secrezione di GnRH da parte dell'ipotalamo.

CAUSE DI IPOGONADISMO IPOGONADOTROPO CONGENITO

Sindrome di Kallmann (mutazione dell'anosmina)
Mutazione di FGFR1
Mutazione della prokinectina 2 (PROK 2)
Ipoplasia surrenale congenita (mutazione di DAX 1)
Mutazione del recettore di GnRH
Mutazione di FSH β e LH β
Mutazione di PROP1
Mutazioni di LHX3 e HESX1
Sindrome di Prader-Willi
Mutazione della leptina e del suo recettore

Tab. 6 Cause di ipogonadismo ipogonadotropo congenito

Le forme acquisite riconoscono diversi eventi causali²³ [Tab. 7]

Malattie gravi intercorrenti sono associate a riduzione dei livelli di testosterone, i quali tendono successivamente a normalizzarsi durante la convalescenza. La fisiopatologia alla base di questo ipogonadismo transitorio non è nota con precisione; tuttavia, la causa è probabilmente da ricercarsi in una combinazione di effetti mediati da citochine infiammatorie e glucocorticoidi.

Anche in alcune malattie croniche quali l'AIDS, la BPCO e i tumori maligni si riscontra spesso una riduzione della testosteronemia, riconducibile nella maggior parte dei casi ad una disfunzione centrale ipotalamo-ipofisaria oppure ad un difetto che riguarda sia le strutture centrali che il testicolo.

Tra i farmaci potenzialmente responsabili di ipogonadismo si ricordano gli oppioidi, i quali riducono il rilascio di GnRH e alterano la sensibilità al feedback inibitorio da parte degli steroidi gonadici.

L'obesità moderata o grave si associa ad una riduzione proporzionale dei livelli di SHBG, la cui sintesi viene inibita dagli elevati valori di insulina circolante. Questa condizione comporta una diminuzione dei valori totali di testosterone, mentre la componente libera rimane generalmente nei limiti di norma. La riduzione del testosterone all'interno di un tale quadro metabolico viene ulteriormente favorita dalla conversione periferica ad opera dell'aromatasi, particolarmente espressa nel contesto dell'adiposità viscerale. In questi pazienti, inoltre, i bassi livelli di gonadotropine oltre che di testosterone lasciano intendere un difetto dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi secondario ai fenomeni di insulino resistenza e leptino resistenza, nonché al quadro infiammatorio cronico che caratterizza la sindrome metabolica.

Masse tumorali localizzate in corrispondenza della sella turcica possono essere responsabili di un'alterazione della funzione gonadotropa. Gli adenomi ipofisari alterano la secrezione delle gonadotropine e di altri ormoni da parte della ghiandola pituitaria. Inoltre, il tumore può distruggere le cellule ipofisarie contigue o dislocare il peduncolo ipofisario con conseguente riduzione del tono dopaminergico e iperprolattinemia indiretta. L'eccesso di questo ormone inibisce il rilascio ipotalamico di GnRH, per cui in presenza di prolattinoma si assiste all'insorgenza di ipogonadismo ipogonadotropo.

L'eccessivo accumulo di ferro che caratterizza l'emocromatosi si ripercuote anche a livello dell'ipofisi e del testicolo, sebbene il danno a livello ipofisario risulti prevalente nella maggior parte dei pazienti. Il quadro clinico si contraddistingue per la

compresenza di ipogonadismo, cute bronzea, epatomegalia e disfunzione epatica, diabete mellito, artrite e difetti di conduzione cardiaca.

CAUSE DI IPOGONADISMO IPOGONADOTROPO ACQUISITO

Malattie gravi intercorrenti
Malattie croniche (BPCO, AIDS, neoplasie)
Farmaci (oppioidi)
Obesità moderata o grave
Masse sellari
Iperprolattinemia
Emocromatosi

Tab. 7 Cause di ipogonadismo ipogonadotropo acquisito

1.2.5 IPOGONADISMO IPERGONADOTROPO

L'ipogonadismo ipergonadotropo è una forma di ipogonadismo primitivo conseguente a disfunzioni testicolari di varia natura, caratterizzato da una riduzione della testosteronemia accompagnata da un aumento dei livelli di gonadotropine.

Anche in questo caso distinguiamo forme congenite [Tab. 8] e acquisite [Tab. 9]. Tra le cause congenite più comuni si annovera la sindrome di Klinefelter, malattia genetica contraddistinta da aneuploidia a carico del cromosoma X con cariotipo 47, XXY. Tale condizione si configura come la più frequente causa di alterazione cromosomica associata a disfunzione testicolare e infertilità maschile. Nei pazienti si riscontra una diminuzione del testosterone e un aumento dell'estradiolo, responsabili di un fenotipo caratterizzato da ridotta virilizzazione e ginecomastia.

Altre mutazioni, meno frequenti, responsabili di ipogonadismo primitivo riguardano i geni che codificano per i recettori di LH e FSH e gli enzimi implicati nella sintesi degli androgeni.

L'ipogonadismo è una conseguenza frequente del criptorchidismo non sottoposto a correzione. Questa condizione interessa circa il 3% dei maschi nati a termine e il 30% dei prematuri e consiste nell'incompleta discesa del testicolo dalla cavità addominale nello scroto, che tende tuttavia a risolversi nelle prime settimane di vita. In una piccola percentuale dei casi la discesa non viene portata a termine e, se non

corretta tramite terapia farmacologica o chirurgica, comporta atrofia testicolare con oligo/azoospermia e conseguente infertilità e aumento del rischio di cancro.

CAUSE DI IPOGONADISMO PRIMITIVO CONGENITO

Sindrome di Klinefelter
Mutazione del recettore di LH e FSH
Mutazione degli enzimi steroidogenici
Criptorchidismo

Tab. 8 Cause di ipogonadismo primitivo congenito

I difetti testicolari acquisiti includono in prima istanza *orchiti virali*, causate da agenti quali il virus della parotite, e i traumi, compresa la torsione.

Le gonadi sono particolarmente sensibili al danno indotto dall'esposizione a radiazioni, ne consegue che i pazienti sottoposti a terapie radianti possono sviluppare infertilità con livelli di testosterone perennemente ridotti. Allo stesso modo la chemioterapia può alterare la funzione delle cellule di Leydig con un grado di disfunzione gonadica variabile in base al tipo di agente chemioterapico, alla dose e alla durata della terapia. Per le suddette motivazioni prima di intraprendere percorsi terapeutici di questa natura è opportuno prendere in considerazione con il paziente l'eventuale crioconservazione dello sperma.

Altri farmaci di uso comune che possono alterare la funzione testicolare comprendono il ketoconazolo (inibizione della sintesi di testosterone), lo spironolattone (blocco dell'azione androgenica) e la digitale (aumento dei livelli di estradiolo e riduzione della testosteronemia).

Le gonadi possono inoltre essere compromesse nell'ambito di malattie autoimmuni come le sindromi poliendocrine, oppure nel corso di patologie croniche come la cirrosi epatica e l'insufficienza renale cronica.

Si ricorda infine che un consumo eccessivo e prolungato di alcol si associa a calo del testosterone, mentre agenti chimici di varia natura possono avere un effetto tossico nei confronti della spermatogenesi²⁴.

CAUSE DI IPOGONADISMO PRIMITIVO ACQUISITO

Orchiti virali (parotite endemica)
Traumi testicolari
Esposizione a radiazioni
Chemioterapia
Farmaci (ketoconazolo, spironolattone, digitale)
Patologie autoimmuni
Malattie croniche (cirrosi epatica, insufficienza renale cronica, AIDS)
Abuso di alcol
Agenti chimici
Idiopatico

Tab. 9 Cause di ipogonadismo primitivo acquisito

1.3 DIABETE MELLITO TIPO 2 E IPOGONADISMO

Negli uomini con diabete mellito di tipo 2 la sindrome metabolica, l'obesità generale e soprattutto l'obesità viscerale impattano direttamente sui livelli di testosterone.

Si riconoscono diversi meccanismi che concorrono a definire la patogenesi dell'ipogonadismo in questa categoria di pazienti:

1) Nel tessuto adiposo viscerale si riscontra una maggiore espressione dell'aromatasi che catalizza la reazione di conversione del testosterone in estradiolo, con conseguente riduzione dei livelli di androgeni circolanti²⁵. Inoltre, l'estradiolo partecipa al meccanismo di feedback negativo a livello ipotalamo-ipofisario determinando un'inibizione della secrezione di GnRH e quindi di gonadotropine con conseguente soppressione della produzione di testosterone da parte delle gonadi²⁶. Questo quadro ormonale si traduce in un incremento dell'attività della lipoprotein-lipasi che promuove l'uptake di acidi grassi liberi negli adipociti e la proliferazione degli stessi: si instaura in tal modo un circolo vizioso con cui l'obesità viscerale si autoalimenta^{27,28}.

2) I livelli elevati di insulina che caratterizzano i suddetti stati metabolici sono responsabili di una diminuzione della produzione epatica di SHBG, principale carrier del testosterone, cui consegue un calo della testosteronemia totale²⁹.

3) L'insulino resistenza sembra inoltre ripercuotersi anche livello ipotalamo ipofisario determinando una minor secrezione di gonadotropine (GnRH e LH)³⁰. Uno studio condotto da *Pitteloud et al.* ha inoltre dimostrato che il rilascio di testosterone da parte delle cellule di Leydig è ridotto in presenza di livelli elevati di insulina circolante³¹.

4) Nel pattern ormonale dei pazienti obesi si riscontrano inoltre alti livelli di leptina, la quale viene secreta in grande quantità dagli adipociti bianchi. Si tratta di un ormone implicato nella regolazione dell'omeostasi energetica e in particolare nell'induzione del senso di sazietà, che tuttavia agisce indirettamente anche a livello ipotalamico stimolando la secrezione di GnRH. Sebbene infatti i recettori per la leptina non siano direttamente espressi dai neuroni ipotalamici GnRH secernenti il suo segnale viene mediato dai neuroni che producono kisspeptine³². I valori elevati di leptina che si riscontrano nel contesto dell'obesità conducono all'insorgenza di leptino resistenza con conseguente disfunzione dell'asse ipotalamo-ipofisi; inoltre, quando presente in eccesso questo ormone agisce anche sulle cellule di Leydig sopprimendo il rilascio di testosterone^{33,34}.

5) Infine, le adipochine pro-infiammatorie (TNF α e IL-6) rilasciate in quantità dalle stesse cellule adipose contribuiscono a loro volta alla down-regulation della funzione ipotalamica³⁵.

6) È necessario poi tenere in considerazione, essendo il diabete una malattia cronica, che anche l'avanzare si associa ad una riduzione della secrezione di GnRH e una minor efficacia della produzione di testosterone LH-mediata cui consegue una fisiologica diminuzione dei livelli di androgeni^{36,37}.

I meccanismi sopraelencati rendono ragione dei ridotti livelli di testosterone che si riscontrano nei pazienti diabetici di tipo 2, nei quali l'elevata prevalenza di ipogonadismo è ampiamente documentata in letteratura^{38,39}. In particolar modo, circa l'80% dei soggetti diabetici e ipogonadici soffre di una forma di ipogonadismo ipogonadotropo; mentre nel 20% dei casi l'ipotestosteronemia è dovuta ad alterazioni che interessano direttamente il testicolo^{40,41}.

La patogenesi dell'ipogonadismo rende evidente la stretta correlazione tra quest'ultimo e l'alterazione del profilo metabolico che caratterizza il diabete, come è possibile riscontrare in molteplici studi.

Barrett-Connor et al. nel Rancho Bernardo Study, suggeriscono che gli uomini diabetici hanno livelli di testosterone totale e di SHBG inferiori rispetto ai controlli sani, e mettono in evidenza la relazione inversa esistente tra testosterone totale e iperglicemia⁴².

In uno studio condotto da *Herrero et al.* su 267 uomini, tra i 32 e 91 anni, con diabete mellito di tipo 2 è emerso che i livelli di testosterone sono inversamente correlati al BMI, all'ipertrigliceridemia, alla glicemia e all'insulino resistenza⁴¹; vale a dire tutti i principali parametri che concorrono a definire il quadro clinico del diabete e della sindrome metabolica di cui esso fa parte.

I dati provenienti dallo *studio Tromsø*, che ha coinvolto 1548 uomini tra i 25 e gli 84 anni, mostrano come la circonferenza della vita, indicatore indiretto dell'obesità viscerale, sia inversamente proporzionali ai livelli di TT e SHBG⁴³. *Dhindsa et al.* nella loro valutazione di 138 pazienti diabetici di tipo 2 hanno riscontrato la presenza di una correlazione inversa tra il testosterone circolante e l'accumulo di grasso a livello del tronco⁴⁴; dati analoghi sono forniti da *Couillard et al.* che hanno messo in evidenza come l'abbondanza di grasso addominale, soprattutto se viscerale, si associ a ipotestosteronemia⁴⁵. Anche i livelli di testosterone libero risultano alterati in presenza di un simile quadro metabolico: *Vermeleun et al.*, in seguito a valutazione di 35 uomini obesi (BMI > 30 kg/m²) comparati con controlli non obesi, mostra come all'aumentare del BMI si accompagni una diminuzione del testosterone libero e un aumento dell'estradiolo, e come anche i valori di LH risultino significativamente ridotti negli obesi⁴⁶.

L'obesità quindi si configura come uno degli attori principale nella patogenesi dell'ipogonadismo, causando una soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi e un'alterazione dell'assetto ormonale [Tab.10].

OBESITA'	OBESITA' PATOLOGICA
↑ Estrone	↑Estrone
↑Estradiolo	↑Estradiolo
↓SHBG	↓SHBG
↓Testosterone Totale	↓Testosterone Totale
Testosterone libero normale o ↓	↓Testosterone libero
LH normale	↓ LH

Tab. 10 Effetti dell'obesità sull'asse ipotalamo-ipofisi-testicolo

Le evidenze, tuttavia, mettono in guardia in merito alla sussistenza di una relazione bidirezionale tra ipogonadismo e alterazioni del profilo metabolico, come obesità e diabete mellito.

Una diminuzione nella sintesi di ormoni sessuali esita in un incremento dell'accumulo di grasso sia sottocutaneo che viscerale (*Hamilton et al.*⁴⁷) e in un contemporaneo aumento dell'insulino resistenza (*Cheung et al.*⁴⁸); inoltre, quando ridotti, i livelli di testosterone totale appaiono inversamente correlati al rischio di sviluppare diabete negli anni successivi (*Barrett-Connor et al.*⁴⁹).

L'aumento dell'adiposità a cui si assiste nei pazienti ipogonadici è secondario all'assenza di segnale inibitorio nei confronti della lipogenesi e dell'uptake lipidico normalmente mediato dal testosterone; processi che risultano, in questo contesto, implementati.

A sua volta l'obesità, una volta instauratasi, compromette l'asse ipotalamo-ipofisi e la produzione del testosterone stesso, instaurando così un circolo vizioso che si auto mantiene [Fig. 9].

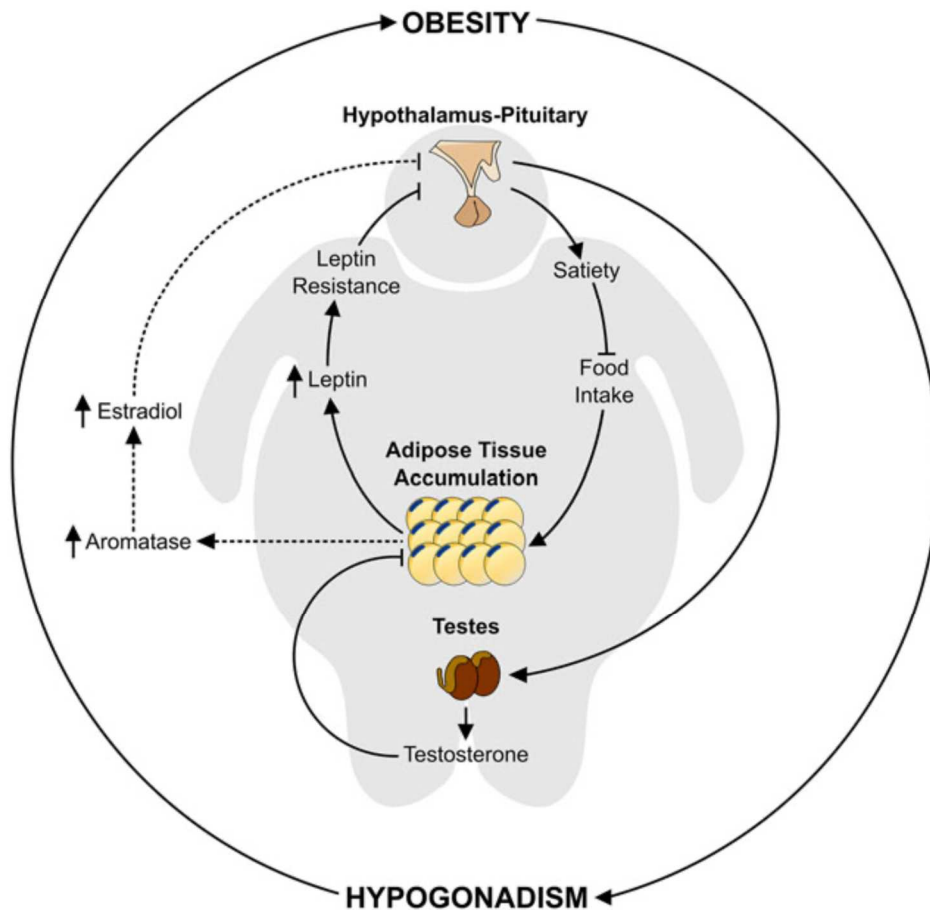


Fig.9 Circolo vizioso Obesità-Ipogonadismo

Stante queste premesse si delinea chiaramente la necessità di interrompere tale circolo vizioso facendo ricorso alle opzioni terapeutiche disponibili.

Nei pazienti obesi il calo ponderale dovrebbe rientrare tra gli obiettivi primari: la perdita di peso conseguente al miglioramento delle abitudini alimentari e dello stile di vita si associa ad un ripristino dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi e ad un miglioramento del profilo ormonale con aumento dei livelli di LH, testosterone totale e libero e SHBG, oltre che ad una riduzione dell'estradiolo^{50,51}. In coloro i quali non riescono ad ottenere una perdita di peso sufficiente o duratura è possibile prendere in considerazione la chirurgia bariatrica ottenendo i medesimi risultati positivi sul versante ormonale⁵²⁻⁵⁴.

La terapia sostitutiva con testosterone (*Testosterone Replacement Therapy TRT*) è indicata in presenza di ipotestosteronemia confermata e accompagnata da un quadro

clinico suggestivo di ipogonadismo, al fine di indurre e/o mantenere i caratteri sessuali secondari e migliorare i sintomi correlati alla carenza di testosterone⁵⁵.

La TRT è inoltre in grado di indurre modifiche nella composizione corporea dei pazienti determinando una riduzione della massa grassa^{56,57} e un aumento della massa magra⁵⁸ le quali si accompagnano ad una significativa diminuzione della circonferenza vita e dunque, indirettamente, dei depositi di grasso viscerale. A questi cambiamenti si affianca inoltre un miglioramento dell'insulino resistenza e del controllo glicemico, come è possibile rilevare dallo studio condotto da *Marin et al.* in cui 31 uomini obesi sono stati trattati per 9 mesi con testosterone, riscontrando un significativo miglioramento nella distribuzione del grasso e nell'omeostasi glucidica⁵⁹. L'effetto positivo della TRT nei confronti dell'insulino resistenza è da ricondurre probabilmente alla riduzione del tessuto adiposo viscerale tramite l'inibizione da parte del testosterone della lipoprotein lipasi con conseguente arresto dell'uptake di trigliceridi negli adipociti⁶⁰. Inoltre, la terapia sostitutiva si associa anche alla riduzione delle citochine pro-infiammatorie come TNF α , IL-1 β , IL-10, le quali sono implicate nell'insorgenza e nel mantenimento dell'insulino resistenza, a favore della controparte antinfiammatoria⁶¹. Infine, tra i miglioramenti che si possono ottenere con la TRT si annovera una riduzione del colesterolo totale senza che vi siano alterazioni significative della componente HDL⁶⁰.

Risulta quindi evidente che la terapia con testosterone nei pazienti con ipogonadismo obesità correlato oltre a ripristinare il normale setting ormonale migliora anche il contesto metabolico, normalizzando parametri glicemici e lipidici con conseguente potenziale riduzione del rischio micro e macrovascolare ad esso correlato.

In conclusione, possiamo affermare che l'ipogonadismo e la sindrome metabolica con le sue manifestazioni, quali l'obesità e il diabete, sono entità patologiche intrecciate tra di esse, sia da un punto di vista fisiopatologico che terapeutico, e che quindi devono essere affrontate congiuntamente.

2 OBIETTIVI

Lo scopo del presente studio consiste nella valutazione della relazione tra l'alterazione di alcuni indici cardiometabolici (*Visceral Adiposity Index*, *Triglyceride Glucose Index*, *Lipid Accumulation Product*) e la presenza di ipogonadismo in una coorte di pazienti affetti da diabete di tipo 2 afferenti all'Ambulatorio di Andrologia e Medicina della Riproduzione dell'Azienda Ospedaliera di Padova, con l'obiettivo di individuare un valore di cut-off che possa consigliare il dosaggio di testosterone in tali pazienti.

I suddetti indicatori si fondano su parametri antropometrici e bioumoralmente che rientrano nell'inquadramento ordinario dei pazienti con diabete insulino-resistente in un contesto di sindrome metabolica; pertanto, la loro valutazione risulta pratica e immediata. In tal senso, la presenza di una correlazione tra questi indicatori e una possibile alterazione ormonale permetterebbe di inviare i pazienti a controllo andrologico senza necessità di eseguire anticipatamente ulteriori esami.

3 MATERIALI E METODI

3.1 POPOLAZIONE OGGETTO DELLO STUDIO

Questo lavoro si configura come uno studio trasversale che ha come oggetto di interesse una coorte di 265 pazienti maschi, di età compresa tra i 51 e i 64 anni, affetti da diabete mellito di tipo 2, i quali sono stati indirizzati dall'UOC di Diabetologia presso gli ambulatori di Andrologia e Medicina della Riproduzione dell'Università di Padova.

I criteri di inclusione comprendono:

- Età < 70 anni
- Riscontro di almeno un segno di vasculopatia in fase iniziale (retinopatia background e/o proliferante; micro-macroalbuminemia con eGFR < 30 ml/min; IMT carotideo > 1,2 mm; ABI < 0,5)

I criteri di esclusione invece includono:

- Pregressa o già diagnosticata malattia cardiovascolare (infarto miocardico acuto, insufficienza cardiaca, NYHA 3-4, ictus, TIA, arteriopatia periferica)
- Insufficienza renale o dialisi
- Altre patologie con ridotta aspettanza di vita

3.2 VALUTAZIONE CLINICA

I pazienti sono stati sottoposti a visita medica completa, comprensiva di anamnesi personale, farmacologica, patologica prossima e remota, esame obiettivo ed esami biochimici e strumentali.

All'*anamnesi* personale si è indagata la presenza di patologie concomitanti e di segni o sintomi riferibili a disfunzioni andrologiche preesistenti (disfunzione erettile, calo della libido, ginecomastia, infertilità etc). A tal proposito sono stati somministrati ai partecipanti dei questionari specifici:

-IIEF-5 (*International Index of Erectile Function*): è un questionario composto da cinque domande volte a indagare in maniera semplice e specifica la funzione erettile degli ultimi sei mesi. Ogni domanda ha sei possibili risposte, con un punteggio da 0 a 5 laddove 0 indica assenza di attività sessuale. Un punteggio complessivo da 22 a 25 indica attività sessuale normale; da 17 a 21 siamo in presenza di disfunzione erettile lieve; da 12 a 16 si manifesta una disfunzione lieve-moderata; da 8 a 11 disfunzione moderata; da 5 a 7 si tratta di disfunzione erettile grave⁶².

-IPSS (*International Prostatic Symptoms Score*): è un questionario utilizzato come strumento di valutazione oggettiva dei disturbi urinari conseguenti a ingrossamento della prostata. Consta di sette domande, le quali indagano condizioni di svuotamento incompleto, frequenza, intermittenza, urgenza, flusso urinario debole, sforzo e nicturia. Ogni domanda prevede sei possibili risposte a con punteggi da 0 a 5, secondo un criterio di gravità crescente. In base al punteggio si classifica la sintomatologia come lieve (da 0 a 7), moderata (da 8 a 19) o grave (da 20 a 35). Vi è infine un'ulteriore domanda che riguarda la qualità della vita percepita la cui risposta può variare da "Bene" a "Molto male"⁶³.

-AMSS (*Aging Male Symptoms Scale*): è un questionario volto a indagare la presenza di manifestazioni riconducibili a una riduzione dei livelli di testosterone, la quale può essere compatibile con l'invecchiamento. Vengono indicati 17 sintomi a cui il paziente deve attribuire un punteggio da 1 a 5 secondo un criterio di severità crescente. A seconda del risultato possiamo trovarci di fronte a sintomi assenti (<26), lievi (27-36), moderati (37-49) o gravi (>50)⁶⁴.

È stata infine raccolta l'anamnesi farmacologica, prestando particolare attenzione all'assunzione di farmaci antiipertensivi, per il controllo dell'iperglicemia e dell'ipercolesterolemia.

L'esame obiettivo si è soffermato sui parametri antropometrici caratterizzanti la sindrome metabolica e su elementi di interesse andrologico:

- Sono stati misurati peso e altezza ed è stato calcolato il *Body Mass Index* suddividendo il peso espresso in Kg per l'altezza al quadrato espressa in metri (Kg/m²).

I criteri per l'interpretazione del BMI sono forniti dall' Organizzazione Mondiale della Sanità e permettono di suddividere i risultati in quattro categorie principali (sottopeso, normopeso, sovrappeso, obesità) all'interno delle quali si possono riscontrare delle sottocategorie:

- Sottopeso severo < 16,5
- Sottopeso da 16,5 a 18,4
- Normopeso da 18,5 a 24,9
- Sovrappeso da 25 a 30
- Obesità di I grado da 30,1 a 34,9
- Obesità di II grado da 35 a 40
- Obesità di III > 40

L' Indice di Massa Corporea fornisce dunque una prima interpretazione dello stato metabolico del paziente, sebbene si debba prestare attenzione ai limiti applicativi di tale misura in quanto essa non fornisce indicazioni circa la distribuzione del grasso corporeo e la distinzione tra massa grassa e massa magra, configurandosi quindi come inadeguato per la valutazione di particolari soggetti quali atleti e bambini.

- È stata rilevata la *circonferenza della vita* espressa in cm.

Tale parametro deve essere misurato nel punto medio tra l'ultima costola e la cresta iliaca, al termine di un'espirazione normale. Esso è espressione diretta della presenza di tessuto adiposo addominale, il quale è associato ad un aumento del rischio di malattie metaboliche e cardiovascolari. I risultati ottenuti assumono un significato leggermente diverso in relazione al sesso dell'individuo:

- valori superiori a 94 cm nell'uomo e ad 80 cm nella donna sono associati ad un rischio moderato,
- valori maggiori di 102 cm nell'uomo e ad 88 cm nella donna si associano ad un rischio notevolmente aumentato.

- Si è registrato il *volume testicolare bilaterale* considerando come range di normalità in età adulta un risultato compreso tra 12 e 25 ml. A tal proposito

è opportuno tenere presente che le dimensioni delle gonadi correlano in maniera direttamente proporzionale con la quantità di tessuto seminifero in esse presente e dunque con la fertilità del paziente.

Sono stati successivamente eseguiti *esami ematochimici* volti a indagare il profilo lipidico, glucidico e ormonale dei partecipanti al fine di definire al meglio le alterazioni biochimiche che sottendono le problematiche metaboliche e andrologiche di interesse.

Per quanto concerne l'assetto lipidico esso si compone di Colesterolo Totale (mg/dl), Colesterolo HDL (mg/dl), Colesterolo non-HDL (mg/dl) e Trigliceridi (mg/dl).

Si è misurata la Glicemia a digiuno espressa in mg/dl e l'Emoglobina Glicata HbA1c.

Nella valutazione ormonale sono stati inclusi LH (UI/l), Testosterone Totale (nmol/l) ed Estradiolo (ng/l).

Per quanto concerne gli *esami strumentali*, i pazienti sono stati sottoposti ecografia prostatica transrettale con misurazione del volume della prostata (cut-off 30 ml).

3.3 INDICATORI METABOLICI

Sulla base dei dati antropometrici e bioumorali raccolti sono stati calcolati alcuni indicatori specifici. Essi sono correlati alla sindrome metabolica e alle condizioni ad essa associate come l'insulino resistenza, il diabete mellito di tipo 2, le malattie cardiovascolari e l'ipogonadismo.

Le formule utilizzate per il loro calcolo conducono ad un numero intero senza unità di misura.

A livello internazionale non sono stati individuati valori di cut-off univoci per questi indicatori e tale mancanza è da imputare alle differenze nella composizione corporea e nei parametri biochimici che caratterizzano le diverse popolazioni sulle quali sono stati condotti gli studi^{65,66}.

VISCERAL ADIPOSITY INDEX (VAI)

Si tratta di un indicatore sesso specifico basato su parametri antropometrici come circonferenza della vita, BMI, trigliceridi e HDL.

$$\text{Males: VAI} = \frac{\text{circonferenza vita (WC)}}{39.68 + (1.88 \times \text{BMI})} \times \frac{\text{Trigliceridi (TG)}}{1.03} \times \frac{1.31}{\text{colesterolo HDL}}$$

$$\text{Females: VAI} = \frac{\text{circonferenza vita (WC)}}{36.58 + (1.89 \times \text{BMI})} \times \frac{\text{Trigliceridi (TG)}}{0.81} \times \frac{1.52}{\text{colesterolo HDL}}$$

Il VAI, riunendo parametri sia fisici che metabolici, si configura come un marker della distribuzione e della disfunzione del tessuto adiposo e riflette indirettamente altri fattori di rischio come l'alterata produzione di adipochine, l'aumento della lipolisi e degli acidi grassi liberi.

La circonferenza della vita è il principale parametro utilizzato per la valutazione indiretta dell'adiposità viscerale-addominale; tuttavia, questo dato isolato non permette di distinguere la componente sottocutanea da quella viscerale, la quale gioca un ruolo cruciale nel determinare le complicanze cardiovascolari. Ipertrigliceridemia e riduzione del colesterolo HDL sono componenti caratteristici della sindrome metabolica, nonché fattori di rischio per lo sviluppo di malattia coronarica⁶⁷. Nel VAI essi vengono indagati tramite il rapporto TG/HDL-C, che pertanto si presta ad essere utilizzato come marcatore per aterosclerosi e insulino resistenza^{68,69}.

L'associazione tra VAI e sindrome metabolica è stata documentata a più riprese^{66,70,71}; e, pur non essendoci unanimità a livello internazionale nella determinazione di un valore di cut-off, *Amato et al.* hanno individuato come predittivo nella popolazione caucasica un VAI pari o superiore a 1.9⁷². Si tratta dunque di un indice che può essere utilizzato per valutare la presenza di sindrome metabolica e il rischio cardio e cerebrovascolare ad essa correlato^{73,74}. Il VAI mostra anche un'importante correlazione inversa con la sensibilità all'insulina: bastano valori superiori a 1.4 per suggerire un quadro di insulino resistenza⁷⁵, motivo per cui tale indice risulta utile anche nell'identificazione di condizioni di prediabete/diabete⁷⁶. Valori alterati di VAI sono stati riscontrati da *Haymana et al.* anche nei pazienti affetti da ipogonadismo, come conseguenza dello squilibrio metabolico che frequentemente accompagna il quadro di ipotestosteronemia⁷⁷.

TRIGLYCERIDE-GLUCOSE INDEX (TyG)

Il TyG è un indicatore semplice ed economico per valutare in maniera indiretta l'insulino resistenza, calcolato sulla base dei valori di glicemia e trigliceridi^{78,79}.

$$TyG = \ln [\text{trigliceridi (mg/dl)} \times \text{glicemia (mg/dl)} / 2]$$

Rispetto al VAI, TyG presenta un minore valore predittivo per sindrome metabolica, perché non include parametri antropometrici come BMI e circonferenza vita. Per questo indice consideriamo un valore compreso tra 8.5 e 8.8 come cut-off, con lievi differenze a seconda della popolazione oggetto di indagine^{65,66,80}. Va sottolineato che TyG risulta un indicatore migliore rispetto a VAI e LAP per quanto riguarda la correlazione con l'insulino resistenza; infatti, la sua capacità di predire lo sviluppo di diabete di tipo 2 è ben documentata in letteratura⁸¹. *Lee et al.* hanno condotto uno studio prospettico su 5354 soggetti non diabetici, evidenziando, dopo un follow up di 4.6 anni, che i 420 pazienti che avevano sviluppato malattia presentavano all'inizio del lavoro valori di TyG significativamente maggiori rispetto ai pazienti rimasti sani⁸². L'indice TyG può rivelarsi altresì utile nella valutazione di pazienti con diabete conclamato, nei quali il riscontro di valori elevati è associato ad un aumentato rischio di complicanze cardiovascolari^{83,84}. Da queste premesse, consegue anche l'esistenza di una correlazione tra ipogonadismo e alterati valori di TyG, che risultano inversamente proporzionali ai livelli di testosterone totale, SHBG e LH⁸⁵.

LIPID ACCUMULATION PRODUCT (LAP)

Il LAP è un indicatore sesso-specifico dell'accumulo eccessivo di grasso viscerale e della conseguente lipotossicità sistemica, calcolato a partire dalla circonferenza vita e dai trigliceridi.

$$\text{Males: LAP} = (\text{circonferenza vita (WC)} - 65) \times \text{trigliceridi (TG)}$$

$$\text{Females: LAP} = (\text{circonferenza vita (WC)} - 58) \times \text{trigliceridi (TG)}$$

Rispetto ai parametri tradizionali, il LAP risulta più affidabile nel valutare il profilo metabolico e il rischio cardiovascolare ad esso associato^{86,87}. Esso presenta un valore soglia predittivo per la sindrome metabolica di 31, con moderata variabilità popolazione dipendente^{65,66}.

L'accumulo eccessivo di grasso viscerale, di cui il Lipid Accumulation Product è sinonimo, è responsabile della disfunzione degli adipociti con conseguente sviluppo di infiammazione cronica, insulino resistenza e infine diabete mellito di tipo 2. L'associazione tra diabete e valori aumentati di questo indicatore è stata documentata in più occasioni^{76,88}. Al pari degli altri indici precedentemente descritti anche il LAP è correlato alla resistenza insulinica, come è stato recentemente suggerito nello studio pubblicato da *Huang et al.* condotto su 569 partecipanti con insulino resistenza documentata, nei quali sono stati riscontrati valori di LAP significativamente maggiori rispetto ai controlli sani⁸⁹. Un'ulteriore applicazione del LAP trova un ruolo nella valutazione del paziente ipogonadico, in cui obesità viscerale e ipotestosteronemia si autosostengono⁹⁰.

3.4 ANALISI STATISTICA

I dati sono stati espressi come mediane per le variabili di tipo continuo, e come frequenze e percentuali per le variabili di tipo categoriale. L'associazione tra variabili continue è stata analizzata mediante l'indice di correlazione di Pearson, mentre quella tra variabili dicotomiche mediante coefficiente di correlazione biseriale. Il confronto tra variabili continue è stato realizzato tramite test di Mann-Whitney, mentre tra variabili categoriali tramite test del Chi-Quadrato. Si è considerato statisticamente significativo il valore del p-value < 0.05.

4 RISULTATI

4.1 CARATTERISTICHE DEI PARTECIPANTI

Lo studio ha incluso un totale di 265 uomini di età compresa tra 51 e 64 anni (media 58) affetti da diabete mellito di tipo 2. La tabella sottostante riporta i parametri clinici e biumorali dei pazienti arruolati. Tutti i soggetti sono sovrappeso, con BMI > 25 kg/m² (media 28.4 kg/m²), e hanno una circonferenza della vita ≥ 94 cm (media 101 cm) che si associa ad un rischio cardiovascolare moderato. I questionari somministrati hanno raccolto risultati che riflettono sintomi di intensità lieve-moderata in relazione alla funzione erettile, all'ipertrofia prostatica e all'ipotestosteronemia. In tutti i pazienti si riscontra una glicemia > 126 mg/dl in accordo con la diagnosi di diabete mellito, l'assetto lipidico è in media nella norma. In merito al profilo ormonale si osservano valori di testosterone ai limiti inferiori di norma (media 12.9 nmol/l) ed estradiolo aumentato (media 82 pmol/l).

Età (anni)	58.0 (51.0-64.0)
BMI (kg/m ²)	28.4 (25.8-31.1)
Circonferenza vita (cm)	101.0 (94.0-109.2)
DE (%)	68.1 %
IIEF-5 (index value)	17.0 (8.0-22.0)
IPSS (index value)	6.0 (2.0-11.0)
AMSS (index value)	31.0 (24.0-40.0)
Pazienti in terapia anti-ipercolesterolemia (%)	59.9%
Pazienti in terapia anti-ipertensiva (%)	65.8%
Pazienti in terapia anti-iperglicemica (%)	88.9%
Glicemia (mg/dl)	142.0 (122.0-175.0)
HbA1c (%)	7.2 (6.6-8.1)
Colesterolo totale (mg/dl)	174.0 (154.0-197.0)
Colesterolo HDL (mg/dl)	44.0 (38.0-54.0)
Colesterolo non-HDL (mg/dl)	113.0 (87.8-131.0)
Trigliceridi (mg/dl)	121.0 (87.0-187.0)
Creatinina (mg/dl)	0.8 (0.7-0.9)

LH (UI/l)	5.0 (3.8-6.9)
TT (nmol/l)	12.9 (10.2-16.6)
E2 (pmol/l)	82.0 (55.2-105.0)
PSA (ng/ml)	0.9 (0.5-1.6)
Volume testicolo dx (ml)	14.0 (12.0-16.7)
Volume testicolo sx (ml)	14.0 (12.0-16.0)
VAI (index value)	3.7 (2.4-6.4)
TyG (index value)	4.9 (4.7-5.1)
LAP (index value)	50.3 (33.5-83.0)

Tab. 11 Parametri clinici e biochimici dei 265 soggetti con DMT2 arruolati nello studio

4.2 CONFRONTO TRA LE CARATTERISTICHE CLINICHE E I VALORI INDICE

Il testosterone è stato dosato in 190 dei 265 pazienti iniziali; di questi, 77 presentavano testosteronemia ridotta ($<12\text{nmol/l}$), mentre i livelli di ormone risultavano nella norma ($\geq 12\text{ nmol/l}$) nei restanti 113 pazienti. Il confronto tra i parametri clinici e bioumorali dei due gruppi sopraccitati ha prodotto i risultati presentati nella tabella sottostante [Tab.12].

Possiamo osservare che i pazienti con $\text{TT} < 12\text{ nmol/l}$, rispetto a coloro che hanno testosterone nella norma, presentano livelli significativamente più bassi di colesterolo HDL ($p < 0.001$) e più alti di BMI ($p = 0.001$), circonferenza vita e trigliceridi ($p < 0.001$), glicemia e HbA1c ($p = 0.005$). Anche il punteggio conseguito all'AMSS e i valori degli indici cardiometabolici sono significativamente superiori nel primo gruppo rispetto al secondo ($p < 0.001$).

	TT < 12 (n=77)	TT ≥ 12 (n=113)	p value
Età (anni)	58.0 (51.0-65.0)	58.0 (51.0-65.0)	0.505
BMI (Kg/m ²)	29.8 (27.0-33.9)	27.9 (25.0-30.7)	0.001
Circonferenza vita (cm)	105.0 (100.0-118.0)	99.0 (92.7-107.2)	<0.001
Glicemia (mg/dl)	155.0 (129.0-184.0)	137.0 (120.0-164.0)	0.005
HbA1c (%)	7.3 (6.7-8.6)	6.9 (6.5-7.8)	0.005
Colesterolo Totale(mg/dl)	176.0 (160.0-208.0)	173.0 (157.0-192.0)	0.138
Colesterolo HDL (mg/dl)	41.0 (35.0-45.0)	46.0 (40.0-56.0)	<0.001
Colesterolo non-HDL (mg/dl)	122.0 (96.4-148.0)	112.0 (89.8-129.0)	0.035
Trigliceridi (mg/dl)	171.0 (118.0-231.0)	101.0 (82.0-132.0)	<0.001
Creatinina (mg/dl)	0.9 (0.8-1.0)	0.8 (0.7-0.9)	0.008
LH (UI/l)	5.5 (4.0-8.0)	5.0 (3.8-6.2)	0.114
E2 (pmol/l)	78.0 (47.2-96.7)	86.5 (59.2-109.0)	0.107
PSA (ng/ml)	0.8 (0.4-1.5)	1.0 (0.6-1.9)	0.121
Volume testicolo dx (ml)	14.0 (12.0-18.0)	14.0 (12.0-18.0)	0.681
Volume testicolo sx (ml)	14.0 (11.5-16.2)	14.0 (12.0-17.0)	0.904
Ipotrofia testicolare (<12 ml) (%)	28.0%	22.9%	0.436
Volume Prostata (ml)	33.0 (29.0-41.0)	33.0 (26.7-41.0)	0.296
DE (%)	78.6%	74.1%	0.494
IIEF-5 (valore indice)	11.0 (7.0-20.0)	17.0 (9.0-22.0)	0.063
IPSS (valore indice)	7.0 (3.0-13.0)	5.0 (2.0-10.0)	0.218
AMSS (valore indice)	34.0 (29.0-42.0)	29.0 (22.0-38.0)	0.001
VAI (valore indice)	6.2 (3.8-9.2)	3.0 (2.2-4.3)	<0.001
TyG (valore indice)	5.1 (4.9-5.3)	4.8 (4.6-4.9)	<0.001
LAP (valore indice)	75.8 (52.3-124.7)	39.5 (26.5-54.3)	<0.001
Terapia ipocolesterolemizzante(%)	60.5%	54.9%	0.441
Terapia antipertensiva (%)	67.6%	65.5%	0.768
Terapia ipoglicemizzante (%)	86.8%	89.6%	0.627

Tab. 12 Confronto tra i parametri clinici e biochimici nei pazienti con TT normale vs TT < 12 nmol/l

Se si confrontano gli indicatori cardiometabolici con i parametri andrologici si osserva che al diminuire della testosteronemia si verifica un aumento significativo dei risultati indice.

A livelli di $TT \geq 12$ nmol/l corrispondono valori medi di $VAI=3.0$, $TyG=4.8$ e $LAP=39.5$ ($p < 0.001$ per tutti); $8 \leq TT < 12$ nmol/l si associa a $VAI=6.0$, $TyG=5.0$ e $LAP=67.2$ ($p < 0.001$ per tutti); mentre per $TT < 8$ nmol/l i corrispondenti valori indice sono $VAI=6.5$ ($p=0.200$), $TyG=5.1$ ($p=0.381$) e $LAP=90.6$ ($p=0.031$).

Dall'analisi emerge inoltre un'associazione positiva tra il punteggio all'AMSS e i valori indice, per cui il peggiorare dei sintomi secondari all'ipotestosteronemia è accompagnato da un aumento dei risultati ottenuti calcolando gli indicatori cardiometabolici.

	VAI	p value	TyG	p value	LAP	p value
TT < 8 (n=25)	6.5 (3.9-10.8)	0.200;	5.1 (5.0-5.3)	0.381;	90.6 (69.9-151.2)	0.031;
8 < TT < 12 (n=52)	6.0 (3.8-8.9)	<0.001;	5.0 (4.8-5.3)	<0.001;	67.2 (49.4-109.6)	<0.001;
TT \geq 12 (n=113)	3.0 (2.2-4.3)	<0.001	4.8 (4.6-4.9)		39.5 (26.5-54.3)	<0.001
LH \leq 9.4 UI/l	3.6 (2.3-6.4)	0.243	4.9 (4.7-5.1)	0.145	48.4 (33.4-77.7)	0.427
LH > 9.4 UI/l	4.5 (3.4-7.2)		5.0 (4.7-5.2)		58.8 (34.7-96.6)	
Testicular hypotrophy	3.6 (2.4-8.0)	0.787	4.9 (4.7-5.1)	0.756	44.4 (28.2-77.1)	0.151
No testis hypotrophy	3.8 (2.4-6.3)		4.9 (4.7-5.1)		51.7 (36.7-83.6)	
AMSS \leq 26	3.1 (2.3-4.4)	0.027;	4.8 (4.6-4.9)	0.016;	44.1 (30.3-63.7)	0.007;
27 \leq AMSS \leq 36	4.2 (2.4-7.2)	0.049;	4.9 (4.7-5.2)	0.033;	55.2 (35.7-96.5)	0.018;
37 \leq AMSS \leq 49	4.0 (2.4-7.8)	0.070;	4.9 (4.7-5.1)	0.013;	55.5 (36.5-87.3)	0.003;
AMSS \geq 50	4.9 (3.6-5.6)	0.923;	5.1 (4.9-5.3)	0.885;	70.3 (65.9-83.9)	0.825;
		0.684;		0.265;		0.176;
		0.717		0.262		0.111

Tab. 13 Confronto tra i valori indice di VAI, TyG e LAP con i parametri correlati a ipogonadismo

In seguito, le caratteristiche dei soggetti arruolati sono state analizzate relativamente a ciascun indice cardiometabolico e sono state suddivise in quattro gruppi in base ai corrispondenti quartili.

Per quanto riguarda il VAI, i pazienti che rientrano nel terzo e quarto quartile presentano, rispetto a quelli di primo e secondo quartile, valori maggiori di BMI, circonferenza vita, HbA1c, colesterolo totale e non-HDL, trigliceridi e punteggio

all'AMSS; al contrario, i valori di colesterolo HDL e il punteggio all'IIEF-5 risultano minori ($p < 0.05$ in tutti i casi considerati). Inoltre, la tabella mostra come la prevalenza di ipotestosteronemia ($TT < 12$ nmol/l) aumenti in maniera significativa dai quartili inferiori a quelli superiori, in accordo con la riduzione dei valori di testosterone totale ($p < 0.001$) [Tab. 14].

Analogamente per l'indice TyG osserviamo valori statisticamente superiori nei quartili più alti rispetto a quelli più bassi per quanto riguarda BMI, circonferenza vita, glicemia, HbA1c, colesterolo totale e non-HDL ($p < 0.05$). Anche in questo caso terzo e quarto quartile si contraddistinguono per una maggior prevalenza di ipogonadismo e valori significativamente più bassi di testosterone ($p < 0.001$) [Tab.15].

Se si analizzano i parametri in relazione ai quartili di LAP si riscontrano risultati sovrapponibili ai precedenti, con valori di BMI, circonferenza vita, glicemia, HbA1c, colesterolo totale e non-HDL, trigliceridi e punteggio all'AMSS significativamente maggiori nei quartili più alti e valori di colesterolo HDL inferiori negli stessi ($p < 0.05$). Come nei casi precedenti nei quartili superiori si osserva una prevalenza di ipotestosteronemia significativamente maggiore e i livelli di testosterone significativamente ridotti ($p < 0.001$) [Tab.16].

	VAI < 2.37	2.37 ≤ VAI < 3.68	3.68 ≤ VAI ≤ 6.45	VAI > 6.45	p for trend
Età (anni)	60.5 (53.0-65.0)	58.0 (51.0-64.7)	58.0 (52.0-64.0)	57.0 (51.0-62.0)	0.502
BMI (Kg/m ²)	26.9 (24.7-29.7)	28.0 (25.9-30.8)	29.2 (27.1-31.8)	29.8 (26.9-33.1)	0.001
Circonf. vita (cm)	98.5 (90.0-104.0)	100.5 (94.0-106.0)	104.0 (99.0-110.0)	105.0 (96.0-116.0)	<0.001
Glicemia (mg/dl)	139.0 (117.7-167.0)	137.0 (119.2-162.0)	153.0 (122.5-184.0)	148.0 (126.0-195.0)	0.053
HbA1c (%)	7.1 (6.5-7.8)	6.8 (6.4-7.5)	7.3 (6.7-8.3)	7.6 (6.7-8.6)	0.010
Col Tot(mg/dl)	168.0 (154.0-185.2)	174.5 (146.2-198.0)	174.0 (157.5-191.5)	181.0 (163.0-228.0)	0.025
Col HDL (mg/dl)	56.0 (49.2-63.7)	46.0 (41.2-54.0)	42.0 (37.5-46.0)	36.0 (29.0-40.0)	<0.001
Col non-HDL (mg/dl)	103.2 (87.5-117.0)	116.2 (94.3-129.7)	121.0 (89.1-136.0)	121.0 (88.0-148.0)	0.034
Trigliceridi (mg/dl)	76.0 (60.2-84.7)	101.5 (89.0-117.2)	143.0 (119.5-172.5)	240.0 (194.0-321.0)	<0.001
Creat (mg/dl)	0.8 (0.7-0.9)	0.8 (0.7-0.9)	0.9 (0.7-0.9)	0.9 (0.8-1.0)	0.180
LH (UI/l)	4.9 (3.7-5.7)	5.0 (3.8-5.9)	5.4 (4.3-7.1)	5.4 (4.3-7.1)	0.276
E2 /pmol/l)	90.0 (59.0-115.0)	84.0 (56.7-105.0)	86.0 (43.0-103.0)	86.0 (43.0-103.0)	0.622
PSA (ng/ml)	0.8 (0.5-1.8)	1.0 (0.7-1.5)	0.8 (0.4-1.1)	0.8 (0.4-1.1)	0.433
TT (nmol/l)	14.9 (12.2-18.3)	13.8 (12.2-18.1)	12.0 (10.4-15.1)	10.1 (8.3-12.6)	<0.001
TT<12 nmol/l (%)	17.0%	20.4%	47.1%	75.0%	<0.001
TT < 8 nmol/l (%)	4.2%	9.1%	13.7%	25.0%	0.024
Vol test. dx(ml)	14.0 (12.0-16.0)	14.0 (12.0-18.0)	14.0 (12.0-16.0)	14.0 (12.0-17.0)	0.909
Vol test. sx (ml)	14.0 (12.0-16.0)	14.0 (12.0-18.0)	14.0 (12.0-16.0)	14.0 (11.0-16.0)	0.932
Vol.prostata (ml)	30.0 (25.2-37.5)	35.0 (27.7-43.2)	33.0 (29.0-41.0)	35.0 (30.0-47.0)	0.054
DE (%)	65.0%	58.6%	73.3%	75.0%	0.192
IIEF-5 (valore indice)	18.0 (8.0-22.2)	19.5 (11.0-23.0)	13.0 (7.0-22.0)	16.0 (7.0-21.2)	0.043
IPSS (valore indice)	5.0 (2.0-9.0)	4.5 (2.0-9.0)	7.0 (2.0-14.2)	6.0 (3.0-12.0)	0.244
AMSS (valore indice)	31.0 (23.0-40.0)	26.5 (21.0-36.0)	33.5 (26.2-38.7)	33.0 (29.0-41.0)	0.018
Terapia ipocolesterolemizzante. (%)	52.4%	57.4%	63.5%	68.8%	0.270
Terapia antipertensiva (%)	60.6%	60.0%	69.3%	73.3%	0.324
Terapia ipoglicemizzante (%)	81.5%	87.5%	88.0%	95.6%	0.504

Tab. 14 Confronto dei parametri della popolazione oggetto di studio con i quartili di VAI

	TyG < 4.68	4.68 ≤ TyG < 4.9	4.9 ≤ TyG ≤ 5.11	TyG > 5.11	p for trend
Età (anni)	58.0 (51.0-63.0)	60.0 (53.0-66.0)	58.0 (52.7-63.2)	55.0 (48.0-63.0)	0.162
BMI (Kg/m ²)	27.9 (25.0-30.0)	27.5 (25.2-30.8)	28.4 (25.9-30.7)	30.3 (27.0-33.4)	0.004
Circonf vita (cm)	100.0 (93.0-106.0)	100.5 (93.0-107.0)	101.0 (94.5-108.5)	104.5 (97.2-118.0)	0.009
Glicemia (mg/dl)	121.0 (102.0-138.0)	137.0 (122.0-153.0)	152.0 (126.7-181.2)	187.0 (143.0-220.0)	<0.001
HbA1c (%)	7.0 (6.4-7.5)	6.9 (6.6-7.6)	7.1 (6.6-8.0)	8.0 (7.0-9.0)	<0.001
Col Tot (mg/dl)	161.0 (141.0-174.5)	172.0 (154.0-192.0)	181.0 (160.0-203.0)	186.0 (167.0-225.0)	<0.001
Col HDL (mg/dl)	51.0 (42.0-59.0)	46.0 (40.0-56.0)	42.5 (35.7-48.0)	38.0 (32.0-45.0)	<0.001
Col non-HDL (mg/dl)	101.0 (80.0-117.3)	111.8 (95.0-137.8)	121.0 (95.6-137.0)	120.0 (81.0-141.0)	0.003
Trigliceridi (mg/dl)	73.0 (59.0-82.0)	102.0 (89.0-118.0)	148.5 (122.5-174.2)	244.0 (194.0-323.0)	<0.001
Creat (mg/dl)	0.8 (0.7-0.9)	0.9 (0.8-1.0)	0.9 (0.7-0.9)	0.9 (0.7-1.0)	0.034
LH (UI/l)	4.9 (3.9-6.0)	4.9 (3.5-6.8)	5.7 (4.0-7.8)	5.4 (4.5-7.1)	0.382
E2 (pmol/l)	91.0 (57.5-123.0)	86.5 (59.7-103.5)	76.0 (50.5-101.7)	82.0 (54.0-100.0)	0.662
PSA (ng/ml)	0.9 (0.5-1.6)	1.0 (0.6-1.6)	0.9 (0.6-1.6)	0.7 (0.4-1.4)	0.522
TT (nmol/l)	15.6 (12.7-18.7)	13.3 (12.0-16.9)	12.0 (10.0-16.5)	9.5 (7.4-11.9)	<0.001
TT < 12 nmol/l (%)	16.3%	23.6%	50.0%	75.0%	<0.001
TT < 8 nmol/l (%)	4.6%	3.6%	16.7%	29.5%	0.004
Vol test dx (ml)	14.0 (12.0-17.0)	14.0 (12.0-16.4)	14.0 (12.0-16.0)	16.0 (14.0-18.0)	0.239
Vol test sx (ml)	14.0 (11.0-16.0)	14.0 (12.0-17.0)	14.0 (12.0-16.4)	14.0 (12.0-16.0)	0.921
Vol prostata (ml)	29.0 (25.0-40.0)	33.5 (27.0-41.2)	35.0 (29.0-45.0)	33.0 (30-38.5)	0.485
DE (%)	61.7%	66.7%	65.6%	78.1%	0.226
IIEF-5 (valore indice)	19.0 (9.0-23.0)	18.0 (7.2-22.0)	13.5 (6.7-22.0)	15.5 (7.0-20.2)	0.212
IPSS (valore indice)	4.0 (2.0-9.0)	6.0 (2.0-10.0)	7.0 (2.0-12.0)	5.0 (2.0-13.0)	0.671
AMSS (valore indice)	29.0 (23.0-38.7)	30.5 (22.0-38.0)	31.0 (25.0-39.0)	34.0 (29.0-43.5)	0.033
Terapia ipocolesterolemizzante (%)	45.2%	65.2%	54.4%	74.6%	0.005
Terapia antipertensiva (%)	59.0%	64.7%	66.1%	72.6%	0.467
Terapia ipoglicemizzante (%)	85.0%	89.6%	83.3%	100.0%	0.590

Tab. 15 Confronto dei parametri della popolazione oggetto di studio con i quartili di TyG

	LAP < 33.54	33.54 ≤ LAP < 50.35	50.35 ≤ LAP ≤ 83.00	LAP > 83.00	p for trend
Età (anni)	59.5 (53.0-63.0)	57.5 (51.0-65.0)	60.0 (52.2-66.0)	57.0 (49.2-62.0)	0.212
BMI (Kg/m ²)	24.9 (23.9-27.5)	27.9 (26.3-30.5)	29.2 (27.2-31.6)	31.2 (29.2-34.5)	<0.001
Circonf. vita (cm)	93.0 (88.0-99.0)	100.5 (96.0-106.0)	104.0 (100.0-110.0)	111.0 (103.0-118.7)	<0.001
Glicemia (mg/dl)	139.0 (115.5-171.0)	138.5 (121.5-164.0)	140.5 (122.0-167.0)	153.0 (127.2-197.5)	0.042
HbA1c (%)	6.8 (6.4-7.5)	7.0 (6.6-7.8)	6.9 (6.5-8.1)	7.8 (7.0-8.9)	<0.001
Col tot (mg/dl)	163.0 (144.7-177.0)	172.5 (151.2-186.7)	186.0 (165.0-210.0)	177.5 (163.0-223.5)	<0.001
Col HDL (mg/dl)	50.5 (45.0-57.7)	45.5 (38.2-55.5)	43.0 (38.0-51.5)	38.0 (32.0-44.7)	<0.001
Col non-HDL (mg/dl)	103.5 (88.3-118.7)	109.0 (91.5-130.0)	126.8 (100.6-140.7)	114.5 (81.0-144.7)	0.009
Trigliceridi (mg/dl)	77.0 (60.0-92.0)	101.5 (87.5-116.5)	142.0 (116.5-173.2)	244.5 (194.5-321.0)	<0.001
Creat (mg/dl)	0.8 (0.7-0.9)	0.8 (0.7-0.9)	0.9 (0.7-1.0)	0.9 (0.8-1.0)	0.064
LH (UI/l)	5.0 (4.0-6.8)	5.0 (3.7-6.8)	5.1 (3.7-6.7)	5.0 (4.1-7.0)	0.981
E2 (pmol/l)	91.0 (68.0-107.5)	81.5 (55.0-112.7)	75.5 (49.0-101.5)	75.0 (45.5-95.0)	0.179
PSA (ng/ml)	1.0 (0.5-1.9)	0.9 (0.5-1.5)	1.0 (0.6-1.6)	0.8 (0.4-1.4)	0.492
TT (nmol/l)	15.1 (12.8-18.6)	14.5 (12.0-19.3)	11.8 (9.9-13.6)	9.9 (7.6-12.9)	<0.001
TT < 12 nmol/l (%)	10.6%	22.9%	57.8%	69.6%	<0.001
TT < 8 nmol/l (%)	2.1%	4.2%	15.5%	30.4%	0.001
Vol test dx (ml)	14.0 (12.0-17.0)	14.0 (12.0-16.0)	14.0 (12.0-16.0)	14.0 (12.0-18.0)	0.750
Vol test sx (ml)	14.0 (10.0-16.0)	14.0 (10.0-17.2)	14.0 (12.0-16.0)	14.0 (12.0-16.0)	0.751
Prostate volume (ml)	30.0 (25.0-42.0)	33.0 (28.5-38.0)	33.0 (28.0-44.0)	35.0 (30.0-42.7)	0.499
DE (%)	58.3%	64.4%	76.3%	73.3%	0.134
IIEF-5 (valore indice)	20.0 (9.0-23.0)	19.0 (8.5-22.5)	12.0 (7.5-20.0)	17.0 (7.0-22.0)	0.073
IPSS (valore indice)	5.0 (2.0-9.0)	6.5 (2.0-11.0)	5.0 (2.0-11.0)	6.0 (2.0-13.0)	0.866
AMSS (valore indice)	28.0 (22.2-36.0)	28.0 (21.7-37.2)	33.5 (27.0-40.7)	34.0 (29.0-41.0)	0.007
Terapia ipocolesterolemizzante (%)	44.3%	66.1%	52.5%	79.0%	0.004
Terapia antipertensiva (%)	53.3%	62.3%	73.3%	74.2%	0.047
Terapia ipoglicemizzante (%)	83.3%	95.2%	84.6%	95.2%	0.376

Tab. 16 Confronto dei parametri della popolazione oggetto di studio con i quartili di LAP

La figura 10 mostra la prevalenza di ipotestosteronemia (TT < 12 nmol/l) nei singoli quartili dei tre indici cardiometabolici.

Per quanto riguarda VAI, la prevalenza di pazienti con TT < 12 nmol/l è rispettivamente del 17%; 20,4%; 47,1% e 75% per i quartili da 1 a 4.

In relazione a TyG, i valori di prevalenza che si osservano nei quartili da 1 a 4 sono 16,3%; 23,6%; 50% e 75%.

Infine, se si considera LAP, la prevalenza di ipotestosteronemia nei diversi quartili è 10,6%; 22,9%; 57,8% e 69,6%.

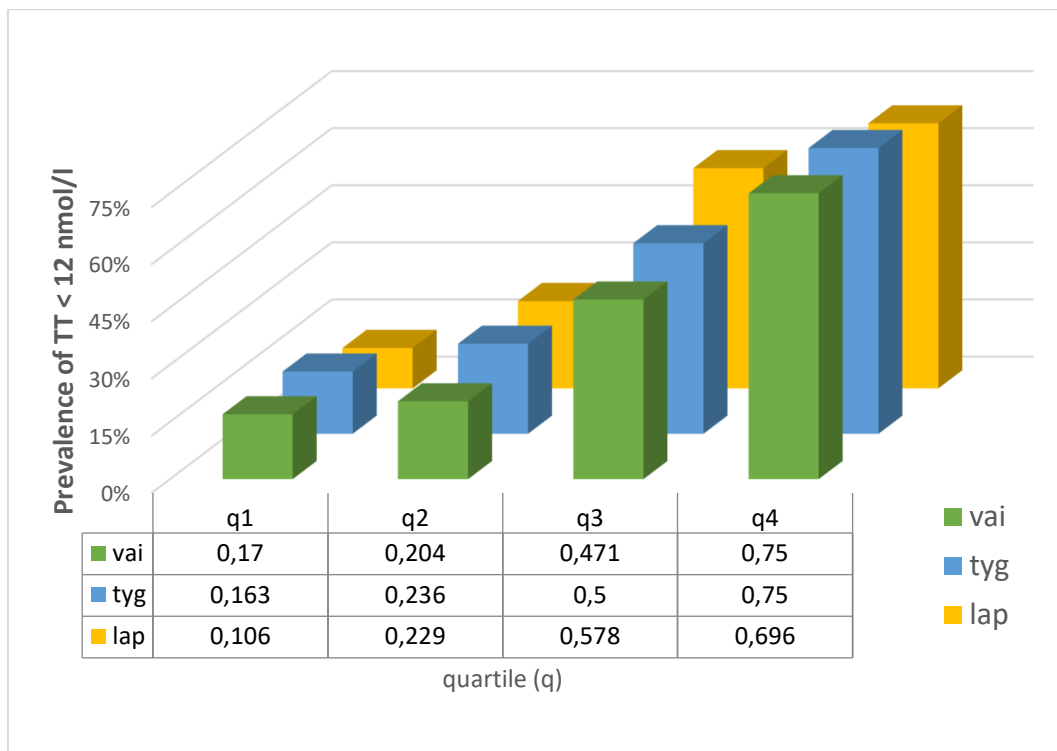
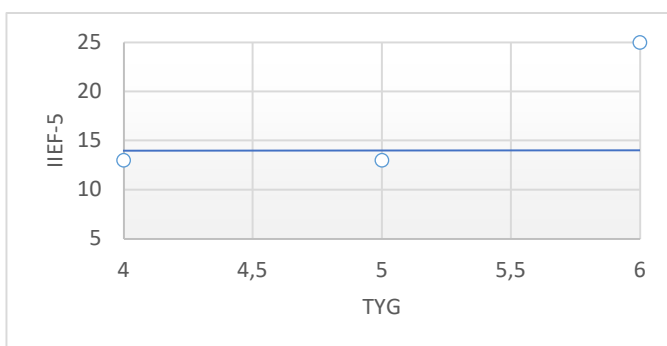


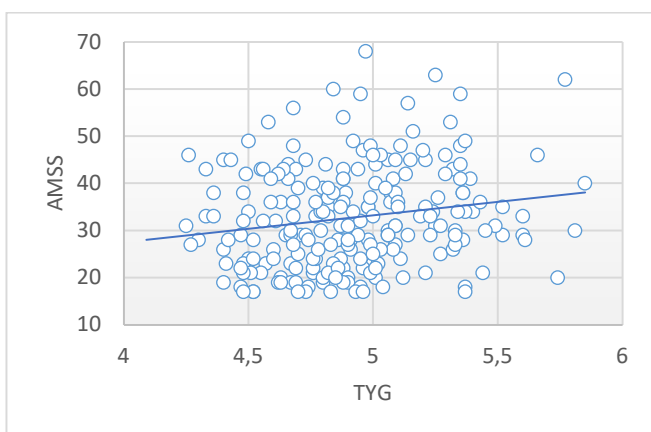
Fig. 10 Prevalenza di TT < 12 nmol/L secondo i quartili di VAI, TyG e LAP

4.3 CORRELAZIONE TRA PARAMETRI CLINICI E INDICATORI CARDIOMETABOLICI

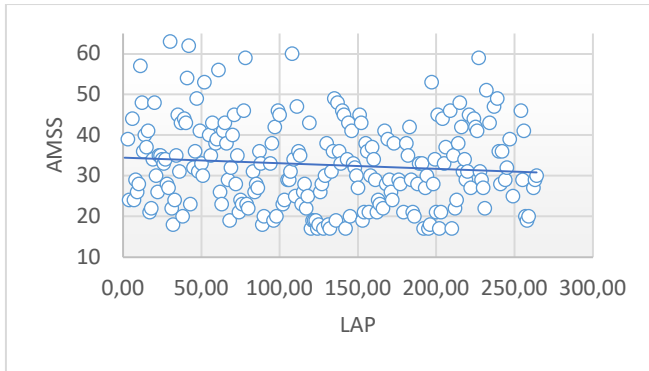
È stato calcolato l'indice di Pearson per valutare la relazione lineare tra i risultati ottenuti nei questionari somministrati ai pazienti (*IIEF-5*, *AMSS*, *IPSS*) e gli indicatori cardiometabolici (*VAI*, *TyG* e *LAP*). Si è riscontrata la presenza di una correlazione debolmente negativa tra il punteggio dell'*International Index of Erectile Function* e i valori di *TyG* ($R=-0,12$; $p=0.048$); e una correlazione debolmente positiva tra il punteggio all'*Ageing Male Symptoms Scale* e i valori di *TyG* ($R=0.18$; $p=0.007$) e di *LAP* ($R=0.16$; $p=0.014$).



$R= -0.12$ ($p= 0.048$)

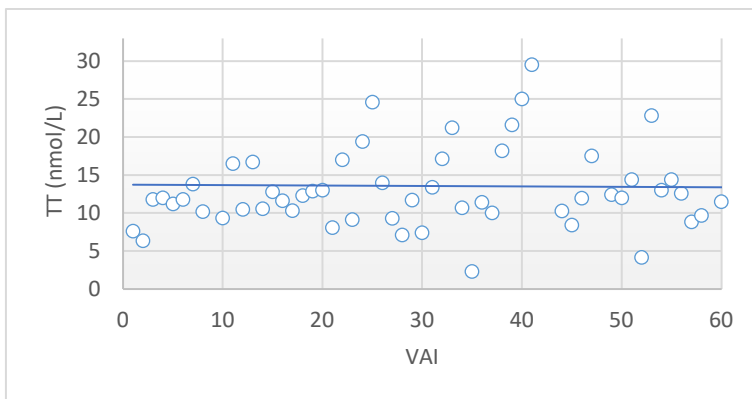


$R= 0.18$ ($p=0.007$)

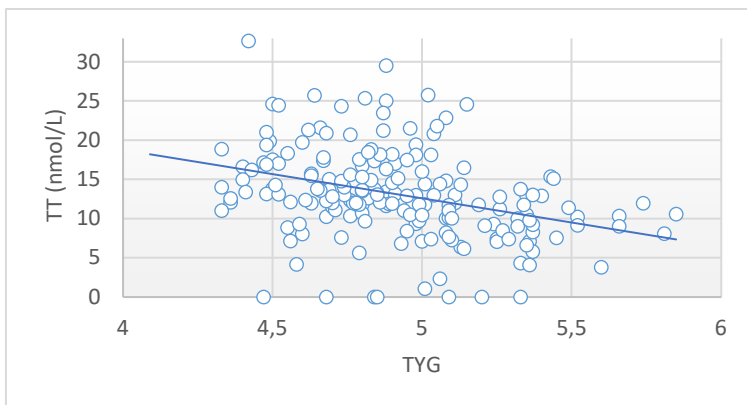


R= 0.16 (p=0.014)

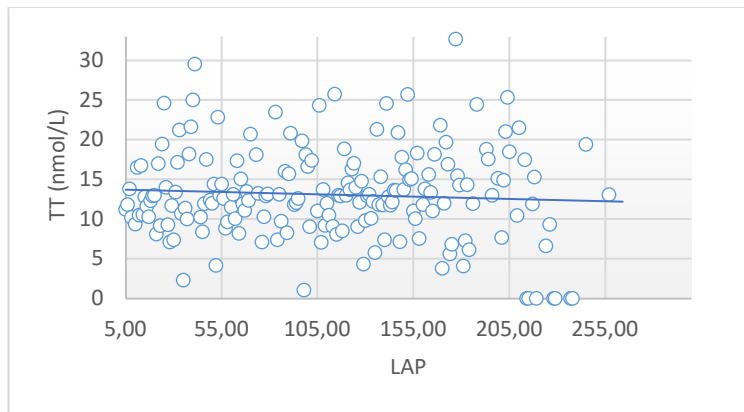
Il coefficiente di correlazione lineare è stato poi applicato al confronto dei suddetti indicatori con i valori ormonali, da cui è emersa una correlazione negativa, statisticamente significativa ($p < 0.001$), tra il livello di testosterone totale (TT) e gli indici stessi. La diminuzione della testosteronemia risulta dunque moderatamente correlata all'aumento dei valori indice.



R= -0.27 (p<0.001)



R= -0.37 (p<0.001)



R= -0.36 (p<0.001)

Nella tabella 17 abbiamo indagato la correlazione dei parametri clinici e bioumorali dei pazienti con la testosteronemia totale e l'ipotestosteronemia (TT < 12 nmol/l). Il livello di testosterone totale mostra una correlazione positiva con il colesterolo HDL e i livelli di estradiolo; mentre si osserva una correlazione negativa con i valori di BMI, circonferenza vita, HbA1c, colesterolo totale e non-HDL, trigliceridi e volume della prostata (p<0.05 in tutti i casi considerati). Anche i valori indice di VAI, TyG e LAP mostrano una moderata associazione negativa con la testosteronemia totale (VAI r=-0.271; TyG r=-0.368; LAP r=-0.356; p<0.001).

La diminuzione dei livelli di ormone al di sotto delle 12 nmol/l è invece caratterizzata da correlazioni opposte. L'incremento della riduzione della testosteronemia è accompagnato da una diminuzione dei valori di colesterolo HDL (correlazione negativa, r=0.213; p<0.001) e da un aumento dei valori che mostrano una correlazione positiva come BMI, circonferenza vita, HbA1c, colesterolo totale e non-HDL, trigliceridi e punteggio all'AMSS. Per quanto concerne gli indicatori metabolici anch'essi aumentano linearmente al peggiorare dell'ipotestosteronemia (VAI r=0.361; TyG r=0.464; LAP r=0.426; p< 0.001).

	TT		TT < 12 nmol/l	
	r	p value	r	p value
Age	0.032	0.665	-0.044	0.549
BMI	- 0.302	<0.001	0.271	<0.001
Waist circumference	-0.322	<0.001	0.317	<0.001
Glycemia	-0.128	0.082	0.197	0.006
HbA1c	-0.192	0.009	0.234	0.001
Total cholesterol	-0.187	0.011	0.173	0.017
HDL cholesterol	0.213	0.004	-0.278	<0.001
Non-HDL cholesterol	-0.178	0.015	0.212	0.003
Triglycerides	-0.338	<0.001	0.418	<0.001
Creatinine	-0.141	0.087	0.205	0.012
LH	-0.056	0.452	0.138	0.063
E2	0.235	0.002	-0.085	0.261
PSA	-0.013	0.382	0.122	0.345
Right testicular volume	0.038	0.610	0.023	0.759
Left testicular volume	0.085	0.256	-0.027	0.714
Prostate volume	-0.181	0.028	0.102	0.221
ED	-0.005	0.943	0.051	0.496
IIEF-5	0.108	0.094	-0.143	0.053
IPSS	-0.109	0.151	0.079	0.296
AMSS	-0.075	0.327	0.226	0.003
VAI	-0.271	<0.001	0.361	<0.001
TyG	-0.368	<0.001	0.464	<0.001
LAP	-0.356	<0.001	0.426	<0.001
Anti-hypercholesterolemia therapy	-0.117	0.093	0.056	0.443
Antihypertensive therapy	-0.055	0.449	0.022	0.770
Anti-hyperglycemic drugs	-0.104	0.257	0.039	0.723

Table 17. Correlations of TT values and TT <12 nmol/l with different variables

L'analisi di regressione logistica ha evidenziato come i singoli indicatori cardiometabolici correlino con l'ipogonadismo in maniera significativa ($p < 0.001$) indipendentemente dalle altre variabili.

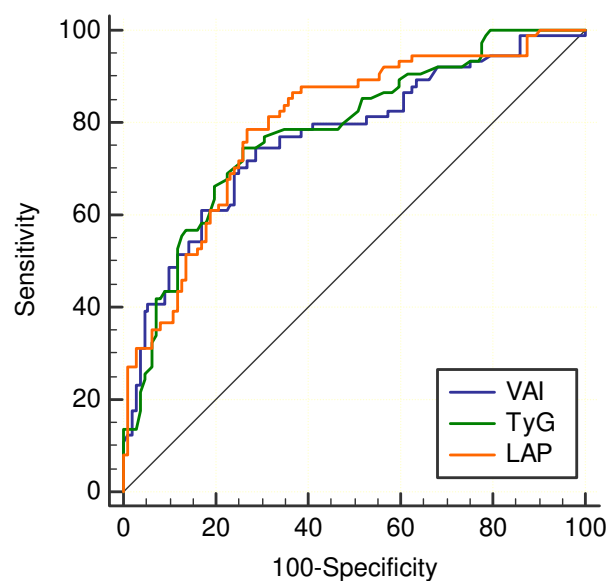
Considerando come cut-off del valore di testosterone 12 nmol/l l'OR è 1.439 (CI 95% 1.215-1.703) per VAI; 1.501 (CI 95% 1.156-1.949) per TyG e 1.037 (CI 95% 1.016-1.059) per LAP [Tab. 18].

	TT < 12 nmol/l	
	OR (CI)	p value
VAI	1.439 (1.215-1.703)	<0.001
Glycemia	1.004 (0.992-1.016)	0.507
HbA1c	0.905 (0.565-1.449)	0.678
Total cholesterol	0.996 (0.977-1.016)	0.690
Non-HDL cholesterol	1.008 (0.989-1.027)	0.411
Creatinine	4.161 (0.505-34.315)	0.185
AMSS	1.056 (1.009-1.106)	0.020
TyG	1.501 (1.156-1.949)	<0.001
BMI	0.840 (0.670-1.054)	0.132
Waist circumference	1.127 (1.023-1.243)	0.016
HbA1c	0.698 (0.457-1.065)	0.096
Total cholesterol	0.985 (0.959-1.012)	0.267
HDL cholesterol	0.985 (0.940-1.033)	0.537
Non-HDL cholesterol	1.014 (0.991-1.038)	0.243
Creatinine	2.079 (0.203-21.321)	0.538
AMSS	1.058 (1.006-1.112)	0.029
LAP	1.037 (1.016-1.059)	0.001
BMI	0.954 (0.857-1.062)	0.390
Glycemia	1.004 (0.992-1.016)	0.487
HbA1c	0.889 (0.562-1.404)	0.613
Total cholesterol	0.982 (0.951-1.013)	0.258
HDL cholesterol	0.988 (0.942-1.038)	0.639
Non-HDL cholesterol	1.018 (0.989-1.047)	0.225
Creatinine	2.602 (0.280-24.173)	0.401
AMSS	1.056 (1.006-1.107)	0.026

Tab. 18 Regressione lineare logistica dei fattori associati a TT < 12 nmol/l

4.4 ACCURATEZZA DEI VALORI INDICE

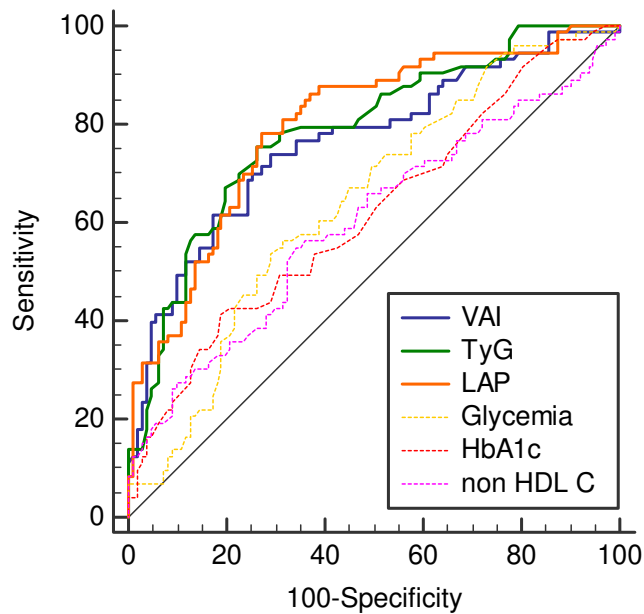
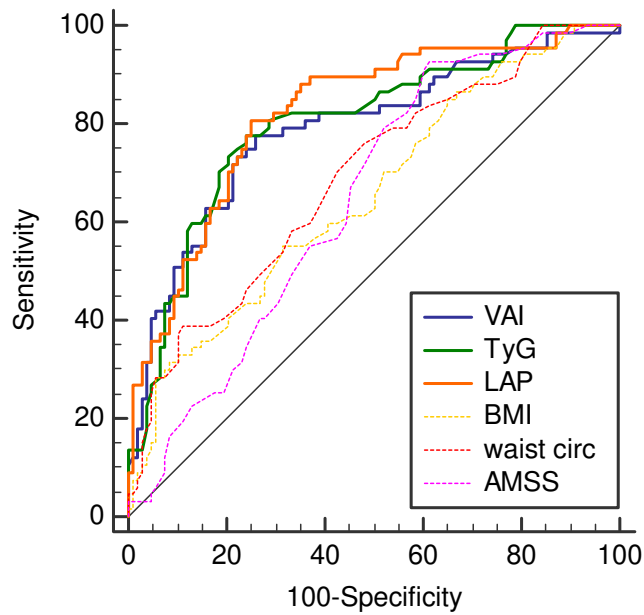
La capacità degli indici cardiometabolici di individuare pazienti con bassi livelli di testosterone (TT < 12 nmol/l) è indagata dal grafico in figura 11. L'area sotto la curva (AUC), superiore a 0,7 in tutti e tre i casi considerati, mostra che tali indicatori possiedono una buona accuratezza diagnostica nei confronti dell'ipogonadismo; in particolare, il valore predittivo di LAP risulta superiore a quello di TyG e VAI (AUC=0.798; CI 95% 0.732-0.863).

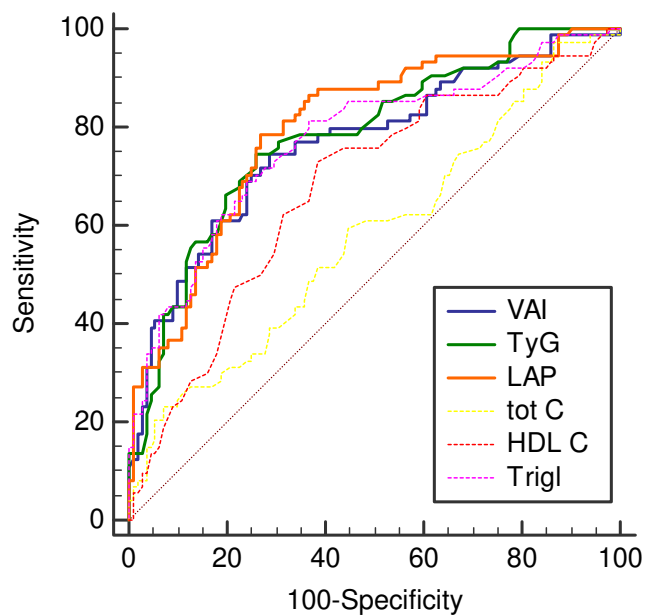


	AUC (CI)	p value	Cut-off	sensitivity	specificity
VAI	0.767 (0.695-0.838)	<0.001	≥ 3.985	0.743	0.714
TyG	0.781 (0.715-0.839)	<0.001	≥ 4.925	0.747	0.735
LAP	0.798 (0.732-0.863)	<0.001	≥ 51.645	0.784	0.732
difference, p value					
VAI-TyG: z=0.598, p=0.549					
VAI-LAP: z=1.245, p=0.213					
TyG-LAP: z=0.593, p=0.553					

Fig. 11 Curva ROC per TT < 12 nmol/l: confronto tra l'accuratezza diagnostica di VAI, TyG e LAP

L'accuratezza diagnostica degli indici cardiometabolici è stata infine confrontata con quella di altri parametri predittivi di ipotestosteronemia come BMI, circonferenza vita, punteggio all' AMSS, glicemia, colesterolo totale e non-HDL, trigliceridi e colesterolo HDL. Dal confronto osserviamo come l'area sotto la curva dei parametri standard appaia inferiore rispetto a quella degli indicatori cardiometabolici che quindi si confermano dei predittori superiori nei confronti dell'ipogonadismo [Fig. 12].





	AUC (CI)	p value ¹
VAI	0.767 (0.695-0.838)	<0.001
TyG	0.781 (0.715-0.839)	<0.001
LAP	0.798 (0.732-0.863)	<0.001
BMI	0.648 (0.579-0.725)	<0.001
Circonferenza vita	0.679 (0.615-0.757)	<0.001
AMSS	0.648 (0.572-0.718)	<0.001
Glycemia	0.623 (0.569-0.702)	0.004
HbA1c	0.620 (0.545-0.690)	0.003
Col non-HDL	0.591 (0.526-0.662)	0.037
Col Tot	0.564 (0.506-0.642)	0.141
Col HDL	0.677 (0.605-0.744)	<0.001
Trigliceridi	0.773 (0.706-0.831)	<0.001

difference, p value²

VAI-BMI: z=2.584, p=0.009; VAI-waist circ: z=1.943, p=0.052;

VAI-AMSS: z=2.496, p= 0.012; VAI-glycemia: z=2.262, p=0.023;

VAI-HbA1c: z=3.010, p=0.003; VAI-nonHDL C: z=3.038, p=0.024;

VAI-Tot C: z=3.661, p<0.001; VAI-HDL C: z=2.699, p=0.007;

VAI-Trigl: z=0.397, p=0.691

TyG-BMI: z=2.794, p=0.005; TyG-waist circ: z=2.175, p=0.029;

TyG-AMSS: z=2.854, p=0.004; TyG-glycemia: z=3.683, p<0.001;

TyG-HbA1c: z=3.941, p<0.001; TyG-nonHDL C: z=3.677, p<0.001;

TyG-Tot C: z=4.490, p<0.001; TyG-HDL C: z=2.276, p=0.023;

TyG-Trigl: z=0.412, p=0.680

LAP-BMI: z=4.455, p<0.001; LAP-waist circ: z=3.725, p=0.002;

LAP-AMSS: z= 3.337, p<0.001; LAP-glycemia: z=2.916, p=0.003;

LAP-HbA1c: z=4.012, p<0.001; LAP-nonHDL C: z=3.833, p<0.001;

LAP-Tot C: z=4.770, p<0.001; LAP-HDL C: z=2.681, p=0.007;

LAP-Trigl: z=1.227, p=0.219

Fig. 12 Curve ROC per TT < 12 nmol/l: confronto tra l'accuratezza diagnostica di VAI, TyG, LAP e altri parametri standard

5 DISCUSSIONE

La relazione bidirezionale che unisce diabete mellito di tipo 2 e ipogonadismo è stata ampiamente approfondita in letteratura^{41,91,92}.

Questo studio si è posto l'obiettivo di indagare in modo più dettagliato questa relazione e di individuare uno strumento semplice e pratico per predire la presenza di ipogonadismo e le sue diverse caratteristiche nella popolazione diabetica.

I risultati ottenuti hanno evidenziato un'associazione significativa tra alcuni indici cardiometabolici di uso comune nei pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2 (*Visceral Adiposity Index*, *Triglyceride Glucose Index* e *Lipid Accumulation Product*), e una condizione di ipotestosteronemia. I suddetti indicatori si configurano come variabili continue calcolate a partire da parametri antropometrici e biochimici che rientrano nella valutazione dello stato metabolico, il quale appare spesso alterato nei soggetti affetti da ipotestosteronemia.

I dati ottenuti mostrano come i pazienti con bassi livelli di testosterone presentino valori di VAI, TyG e LAP significativamente superiori rispetto ai soggetti con TT normale (≥ 12 nmol/l). Questo risultato è coerente con il riscontro nella stessa categoria di pazienti di valori maggiori di tutti i parametri che concorrono a definire gli indicatori stessi, come BMI, circonferenza vita, glicemia e trigliceridi.

Viene inoltre evidenziata una correlazione lineare negativa, calcolata tramite indice di Pearson, vigente tra i livelli di testosterone e i valori indice; per cui, come atteso, il diminuire della testosteronemia in questi pazienti è accompagnato da un incremento degli indicatori.

Questo dato viene confermato da ciò che si osserva suddividendo i valori indice in quartili: risalendo dal primo al quarto si assiste ad una progressiva riduzione del livello di testosterone totale mentre, al contrario la prevalenza di ipotestosteronemia aumenta, raggiungendo valori del 75% per quanto concerne VAI e TyG, e del 69.6% per LAP.

La solidità di questi risultati è supportata dall'analisi multivariata che riconosce in VAI, TyG e LAP fattori che correlano in maniera significativa con livelli di TT < 12 nmol/l, indipendentemente da tutti gli altri parametri.

In aggiunta, l'analisi tramite curve ROC ha evidenziato come questi indicatori abbiano una buona accuratezza diagnostica nei confronti dell'ipogonadismo, superiore, seppur in minima misura, rispetto a quella dei parametri standard come BMI, circonferenza vita, glicemia, HbA1c, colesterolo totale e trigliceridi. Dunque, possiamo affermare che nei pazienti con quadro dismetabolico il calcolo degli indicatori VAI, TyG e LAP, permetta di predire condizioni di ipotestosteronemia con una precisione maggiore rispetto alla sola considerazione dei classici valori antropometrici e bioumorali.

Inoltre, nel confronto tra i singoli indicatori, LAP sembra possedere un valore predittivo lievemente migliore rispetto agli altri due.

Infine, lo studio ha ricavato per ciascun indicatore un cut-off ideale nel predire l'ipotestosteronemia: valori di VAI ≥ 3.985 , di TyG ≥ 4.925 e di LAP ≥ 51.645 individuano un quadro ormonale con TT < 12 nmol/l con una sensibilità e una specificità entrambe superiori al 70%, permettendo così di sospettare una condizione di ipogonadismo anche in assenza di esami biochimici specifici.

I risultati ottenuti confermano in parte quanto già noto in letteratura, ma questo studio è il primo a considerare in modo dettagliato l'ipogonadismo e le sue componenti in un ampio gruppo di pazienti con diabete di tipo 2.

Diversi lavori hanno riconosciuto il valore predittivo di VAI, TyG e LAP nei confronti della sindrome metabolica^{65,66} e dell'insulino resistenza^{75,89}, nonché la capacità di questi indicatori di discriminare condizioni di prediabete e diabete⁷⁶. L'associazione di VAI e ipogonadismo è stata indagata da *Haymana et al.* in uno studio condotto su 112 uomini di età media 21.7 anni affetti da ipogonadismo ipogonadotropo congenito, confrontati con un gruppo di 124 individui sani, riscontrando nei primi valori indice significativamente elevati rispetto al controllo⁷⁷. Per quanto concerne TyG, *Zhang et al.* evidenziano l'esistenza di una correlazione negativa tra questo indicatore e i livelli di testosterone totale dosati in 4299 uomini cinesi adulti, ribadendo il valore predittivo di tale indice nei confronti dell'ipogonadismo⁸⁵. Un'indagine svolta da *Sun et al.* nei confronti di quasi 1000 uomini con età media di 60 anni ha invece documentato l'associazione positiva di LAP con la prevalenza di ipotestosteronemia nella popolazione oggetto di studio⁹⁰.

Nessuno degli studi ad oggi pubblicati ha tuttavia indagato la specifica correlazione tra gli indicatori metabolici in questione e la prevalenza di ipogonadismo nella popolazione con diabete di tipo 2, né tantomeno è stata verificata l'accuratezza diagnostica di VAI, TyG e LAP in tale contesto, individuandone i relativi cut-off.

I risultati ottenuti in questa indagine riflettono la fisiopatologia che sottende la correlazione esistente tra ipogonadismo e obesità. I soggetti affetti da diabete mellito di tipo 2 sono per definizione afflitti da un quadro metabolico alterato, caratterizzato da accumulo di tessuto adiposo addominale e viscerale e fenomeni di insulino e leptino resistenza, nonché da un aumento dei fattori pro-infiammatori. La perdita dell'omeostasi glucidica e lipidica e l'infiammazione cronica sono responsabili a loro volta di una disregolazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi e di una compromissione della funzionalità testicolare. Tra i meccanismi implicati si ricorda la riduzione della secrezione di GnRH conseguente al feedback negativo esercitato dagli estrogeni, i cui livelli aumentati sono conseguenza della conversione periferica operata dall'aromatasi. La down-regulation ipotalamo-ipofisaria è inoltre incrementata dalle concentrazioni elevate di insulina e leptina che sono responsabili rispettivamente della riduzione della sintesi epatica di SHBG e dell'inibizione diretta delle cellule di Leydig. Infine, anche il contesto infiammatorio cronico concorre a inibire la secrezione di gonadotropine⁹³⁻⁹⁶.

In ultima analisi, in questa categoria di pazienti si assiste, nel tempo, ad una riduzione dei livelli di testosterone totale e libero e al successivo instaurarsi di un quadro di ipogonadismo.

Il deterioramento del profilo ormonale comporta tuttavia un aggravamento del quadro metabolico, con un accrescimento dell'obesità centrale, conseguente alla mancata inibizione della lipogenesi e dell'uptake lipidico normalmente mediati dal testosterone, un peggioramento dell'insulino resistenza e del diabete stesso^{47,48}.

Il riscontro nei nostri pazienti diabetici di una prevalenza elevata di ipogonadismo in accordo con la presenza di alti valori degli indicatori metabolici conferma il processo fisiopatologico di cui sopra.

VAI, TyG e LAP elevati riflettono infatti condizioni di obesità centrale, iperglicemia e dislipidemia che, come appena descritto, sono i diretti responsabili del sovvertimento ormonale.

L'utilizzo di questi indicatori rappresenta un sistema semplice, immediato ed economico per valutare la presenza di ipogonadismo nei soggetti affetti da diabete di tipo 2 ricorrendo ai parametri antropometrici e bioumorali che caratterizzano il normale inquadramento di tali pazienti. In particolare, il riscontro di valori di VAI, TyG e LAP superiori ai cut-off emersi dalla nostra indagine suggerisce la necessità di sottoporre i suddetti pazienti a controllo andrologico, al fine di verificare la severità dell'ipotestosteronemia e di pianificare un eventuale programma terapeutico di cui gioverebbero sia l'aspetto metabolico che quello ormonale.

6 CONCLUSIONI

Sulla base dei dati raccolti da una popolazione di 265 maschi affetti da diabete mellito di tipo 2 tra i 51 e i 64 anni questo studio ha individuato un'associazione significativa tra alcuni indicatori cardiometabolici (*Visceral Adiposity Index*, *Triglyceride Glucose Index* e *Lipid Accumulation Product*) e una condizione di ipogonadismo. I risultati suggeriscono di prestare maggiore attenzione alla presenza di sintomi correlati a bassi livelli di testosterone nei maschi diabetici e di inviarli a controllo andrologico qualora si riscontrassero valori indice superiori ai cut-off calcolati nella presente indagine.

7 BIBLIOGRAFIA

1. *IDF Diabetes Atlas 10th edition*. www.diabetesatlas.org.
2. Fauci, B. K. H. L. J. L. *Harrison, Principi di Medicina Interna*. vol. 2 (McGraw Hill, 2009).
3. Fauci, B. K. H. L. J. L. *Harrison, Principi di Medicina Interna*. vol. 2 (McGraw-Hill, 2009).
4. Corona, G. *et al.* Association of hypogonadism and type II diabetes in men attending an outpatient erectile dysfunction clinic. *International Journal of Impotence Research* **18**, 190–197 (2006).
5. Corona, G. *et al.* Male and female sexual dysfunction in diabetic subjects: Focus on new antihyperglycemic drugs. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders* vol. 21 57–65 (2020).
6. Dhindsa, S. *et al.* Frequent occurrence of hypogonadotropic hypogonadism in type 2 diabetes. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* **89**, 5462–5468 (2004).
7. Wu, F. C. W. *et al.* Identification of Late-Onset Hypogonadism in Middle-Aged and Elderly Men. *New England Journal of Medicine* **363**, 123–135 (2010).
8. Fauci, B. K. H. L. J. L. *Harrison, Principi di Medicina Interna*. vol. 2 (McGraw Hill, 2009).
9. Singh, R., Artaza, J. N., Taylor, W. E., Gonzalez-Cadavid, N. F. & Bhasin, S. Androgens stimulate myogenic differentiation and inhibit adipogenesis in C3H 10T1/2 pluripotent cells through an androgen receptor-mediated pathway. *Endocrinology* **144**, 5081–5088 (2003).
10. Xu, X., de Pergola, G. & Björntorp, P. Testosterone increases lipolysis and the number of beta-adrenoceptors in male rat adipocytes. *Endocrinology* **128**, 379–382 (1991).

11. Khera, M. *et al.* Diagnosis and Treatment of Testosterone Deficiency: Recommendations From the Fourth International Consultation for Sexual Medicine (ICSM 2015). *Journal of Sexual Medicine* **13**, 1787–1804 (2016).
12. de Ronde, W. *et al.* Calculation of bioavailable and free testosterone in men: A comparison of 5 published algorithms. *Clinical Chemistry* **52**, 1777–1784 (2006).
13. Vermeulen, A., Verdonck, L. & Kaufman, J. M. *A Critical Evaluation of Simple Methods for the Estimation of Free Testosterone in Serum*. <https://academic.oup.com/jcem/article/84/10/3666/2660660> (1999).
14. Bhasin, S. *et al.* Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: An endocrine society clinical practice guideline. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* vol. 95 2536–2559 (2010).
15. Lunenfeld, B., Saad, F. & Hoesl, C. E. ISA, ISSAM and EAU recommendations for the investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males: Scientific background and rationale. *Aging Male* vol. 8 59–74 (2005).
16. Wang, C. *et al.* Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, EAU, EAA and ASA recommendations. *European Journal of Endocrinology* **159**, 507–514 (2008).
17. Educazionale, L. *A cura del comitato SIU Linee Guida Linee Guida EAU sulle Disfunzioni riproduttive e sessuali maschili*.
18. Wong. *Reversible male hypogonadotropic hypogonadism due to energy deficit*. (2019).
19. Samipoor, F., Pakseresht, S., Rezasoltani, P. & Mehrdad, M. The association between hypogonadism symptoms with serum testosterone, FSH and LH in men. *Aging Male* **21**, 1–8 (2018).
20. Foresta, C., Calogero, A. E., Lombardo, F., Lenzi, A. & Ferlin, A. Late-onset hypogonadism: Beyond testosterone. *Asian Journal of Andrology* **17**, 236–238 (2015).
21. Tajar, A. *et al.* Characteristics of secondary, primary, and compensated hypogonadism in aging men: Evidence from the European male ageing study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* **95**, 1810–1818 (2010).

22. Roze, C., Touraine, P., Leger, J. & de Roux, N. Hypogonadisme hypogonadotrope congénital. *Annales d'Endocrinologie* vol. 70 2–13 (2009).
23. Trabado, S., Maione, L., Brailly-Tabard, S. & Young, J. Male acquired hypogonadotropic hypogonadism: Diagnosis and treatment. *Annales d'Endocrinologie* **73**, 141–146 (2012).
24. Fauci, B. K. H. L. J. L. Harrison, Principi di Medicina Interna. in vol. 2 2239–2242 (McGraw Hill, 2009).
25. Schneider, G., Kirschner, M. A., Berkowitz, R. & Ertel, N. H. Increased estrogen production in obese men. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* **48**, 633–638 (1979).
26. Schulster, M., Bernie, A. M. & Ramasamy, R. The role of estradiol in male reproductive function. *Asian Journal of Andrology* **18**, 435 (2016).
27. G, C. P. *The hypogonadal–obesity cycle: role of aromatase in modulating the testosterone–estradiol shunt – a major factor in the genesis of morbid obesity*. (1999).
28. Rubinow, K. B. Estrogens and Body Weight Regulation in Men. *Advances in experimental medicine and biology* **1043**, 285–313 (2017).
29. Plymate, S. R., Matej, L. A., Jones, R. E. & Friedl, K. E. Inhibition of sex hormone-binding globulin production in the human hepatoma (Hep G2) cell line by insulin and prolactin. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* **67**, 460–464 (1988).
30. Role of Brain Insulin Receptor in Control of Body Weight and Reproduction.
31. Pitteloud, N. *et al.* Increasing insulin resistance is associated with a decrease in Leydig cell testosterone secretion in men. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* **90**, 2636–2641 (2005).
32. Quennell, J. H. *et al.* Leptin indirectly regulates gonadotropin-releasing hormone neuronal function. *Endocrinology* **150**, 2805–2812 (2009).
33. Isidori, A. M. *et al.* *Leptin and Androgens in Male Obesity: Evidence for Leptin Contribution to Reduced Androgen Levels**. *J Clin Endocrinol Metab* vol. 84 <https://academic.oup.com/jcem/article/84/10/3673/2660662> (1999).

34. Giovambattista, A. *et al.* Modulatory effects of leptin on leydig cell function of normal and hyperleptinemic rats. *Neuroendocrinology* **78**, 270–279 (2003).
35. Gautier, A. *et al.* Associations between visceral adipose tissue, inflammation and sex steroid concentrations in men. *Clinical Endocrinology* **78**, 373–378 (2013).
36. Veldhuis, J. D. *et al.* The aging male hypothalamic-pituitary-gonadal axis: pulsatility and feedback. *Molecular and cellular endocrinology* **299**, 14–22 (2009).
37. Feldman, H. A. *et al.* Age trends in the level of serum testosterone and other hormones in middle-aged men: longitudinal results from the Massachusetts male aging study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* **87**, 589–598 (2002).
38. Kapoor, D., Aldred, H., Clark, S., Channer, K. S. & Jones, T. H. Clinical and biochemical assessment of hypogonadism in men with type 2 diabetes: Correlations with bioavailable testosterone and visceral adiposity. *Diabetes Care* **30**, 911–917 (2007).
39. Kapoor, D., Clarke, S., Channer, K. S. & Jones, T. H. Erectile dysfunction is associated with low bioactive testosterone levels and visceral adiposity in men with type 2 diabetes. *International Journal of Andrology* **30**, 500–507 (2007).
40. al Hayek, A. *et al.* Prevalence of low testosterone levels in men with type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional study. *Journal of Family and Community Medicine* **20**, 179 (2013).
41. Herrero, A., Marcos, M., Galindo, P., Miralles, J. M. & Corrales, J. J. Clinical and biochemical correlates of male hypogonadism in type 2 diabetes. *Andrology* **6**, 58–63 (2018).
42. Barrett-connor, E., Khaw, K. T. & Yen, S. S. C. Endogenous sex hormone levels in older adult men with diabetes mellitus. *American journal of epidemiology* **132**, 895–901 (1990).
43. Svartberg, J., von Mühlen, D., Sundsfjord, J. & Jorde, R. Waist circumference and testosterone levels in community dwelling men. The Tromsø study. *European journal of epidemiology* **19**, 657–663 (2004).
44. Dhindsa, S. *et al.* The effects of hypogonadism on body composition and bone mineral density in type 2 diabetic patients. *Diabetes care* **30**, 1860–1861 (2007).

45. Couillard, C. *et al.* Contribution of body fatness and adipose tissue distribution to the age variation in plasma steroid hormone concentrations in men: the HERITAGE Family Study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* **85**, 1026–1031 (2000).
46. Vermeulen, A., Kaufman, J. M., Deslypere, J. P. & Thomas, G. Attenuated luteinizing hormone (LH) pulse amplitude but normal LH pulse frequency, and its relation to plasma androgens in hypogonadism of obese men. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* **76**, 1140–1146 (1993).
47. Hamilton, E. J. *et al.* Increase in visceral and subcutaneous abdominal fat in men with prostate cancer treated with androgen deprivation therapy. *Clinical endocrinology* **74**, 377–383 (2011).
48. Cheung, A. S. *et al.* Relationships between insulin resistance and frailty with body composition and testosterone in men undergoing androgen deprivation therapy for prostate cancer. *European journal of endocrinology* **175**, 229–237 (2016).
49. Oh, J. Y., Barrett-Connor, E., Wedick, N. M. & Wingard, D. L. Endogenous sex hormones and the development of type 2 diabetes in older men and women: the Rancho Bernardo study. *Diabetes care* **25**, 55–60 (2002).
50. Strain, G. W. *et al.* Effect of massive weight loss on hypothalamic-pituitary-gonadal function in obese men. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* **66**, 1019–1023 (1988).
51. Corona, G. *et al.* Body weight loss reverts obesity-associated hypogonadotropic hypogonadism: a systematic review and meta-analysis. *European journal of endocrinology* **168**, 829–843 (2013).
52. Pellitero, S. *et al.* Hypogonadotropic hypogonadism in morbidly obese males is reversed after bariatric surgery. *Obesity surgery* **22**, 1835–1842 (2012).
53. Calderón, B. *et al.* Effects of bariatric surgery on male obesity-associated secondary hypogonadism: comparison of laparoscopic gastric bypass with restrictive procedures. *Obesity surgery* **24**, 1686–1692 (2014).
54. Samavat, J. *et al.* Hypogonadism as an additional indication for bariatric surgery in male morbid obesity? *European journal of endocrinology* **171**, 555–560 (2014).

55. Bhasin, S. *et al.* Testosterone Therapy in Men with Hypogonadism: An Endocrine Society. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* vol. 103 1715–1744 (2018).
56. Rolf, C., von Eckardstein, S., Koken, U. & Nieschlag, E. Testosterone substitution of hypogonadal men prevents the age-dependent increases in body mass index, body fat and leptin seen in healthy ageing men: results of a cross-sectional study. *European journal of endocrinology* **146**, 505–511 (2002).
57. Snyder, P. J. *et al.* Effect of testosterone treatment on body composition and muscle strength in men over 65 years of age. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* **84**, 2647–2653 (1999).
58. Bhasin, S. *et al.* Effects of testosterone replacement with a nongenital, transdermal system, Androderm, in human immunodeficiency virus-infected men with low testosterone levels. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* **83**, 3155–3162 (1998).
59. Mårin, P. *et al.* Androgen treatment of abdominally obese men. *Obesity research* **1**, 245–251 (1993).
60. Kapoor, D., Goodwin, E., Channer, K. S. & Jones, T. H. Testosterone replacement therapy improves insulin resistance, glycaemic control, visceral adiposity and hypercholesterolaemia in hypogonadal men with type 2 diabetes. *European Journal of Endocrinology* **154**, 899–906 (2006).
61. Malkin, C. J. *et al.* The effect of testosterone replacement on endogenous inflammatory cytokines and lipid profiles in hypogonadal men. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* **89**, 3313–3318 (2004).
62. Rosen, R., Cappelleri, J., Lipsky, J. & Pen Å, B. *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.* <http://www.stockton-press.co.uk/ijjr>.
63. Rodrigues, P., Meller, A., Campagnari, J. C., Alcântara, D. & D'Império, M. International Prostate Symptom Score--IPSS-AUA as discriminat scale in 400 male patients with lower urinary tract symptoms (LUTS). *International braz.j urol : official journal of the Brazilian Society of Urology* **30**, 135–141 (2004).
- ù
64. Zengerling, F. *et al.* The “Aging Males” Symptoms” Scale (AMS): predictive value for lowered circulating androgens.” *The aging male : the official journal of the International Society for the Study of the Aging Male* **15**, 253–257 (2012).

65. Shin, K. A. & Kim, Y. J. Usefulness of surrogate markers of body fat distribution for predicting metabolic syndrome in middle-aged and older Korean populations. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy* **12**, 2251–2259 (2019).
66. Li, R. *et al.* Clinical surrogate markers for predicting metabolic syndrome in middle-aged and elderly Chinese. *Journal of Diabetes Investigation* **9**, 411–418 (2018).
67. Carey, V. J. *et al.* Contribution of high plasma triglycerides and low high-density lipoprotein cholesterol to residual risk of coronary heart disease after establishment of low-density lipoprotein cholesterol control. *The American journal of cardiology* **106**, 757–763 (2010).
68. Dobiášová, M. & Frohlich, J. The plasma parameter log (TG/HDL-C) as an atherogenic index: correlation with lipoprotein particle size and esterification rate in apoB-lipoprotein-depleted plasma (FER(HDL)). *Clinical biochemistry* **34**, 583–588 (2001).
69. McLaughlin, T. *et al.* Is there a simple way to identify insulin-resistant individuals at increased risk of cardiovascular disease? *The American journal of cardiology* **96**, 399–404 (2005).
70. Chen, G. P. *et al.* Applicability of visceral adiposity index in predicting metabolic syndrome in adults with obstructive sleep apnea: a cross-sectional study. *BMC pulmonary medicine* **16**, (2016).
71. Goldani, H. *et al.* APPLICABILITY OF THE VISCERAL ADIPOSITY INDEX (VAI) IN THE PREDICTION OF THE COMPONENTS OF THE METABOLIC SYNDROME IN ELDERLY. *Nutricion hospitalaria* **32**, 1609–1615 (2015).
72. Amato, M. C. *et al.* Visceral adiposity index: A reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk. *Diabetes Care* **33**, 920–922 (2010).
73. Jabłonowska-Lietz, B., Wrzosek, M., Włodarczyk, M. & Nowicka, G. New indexes of body fat distribution, visceral adiposity index, body adiposity index, waist-to-height ratio, and metabolic disturbances in the obese. *Kardiologia Polska* **75**, 1185–1191 (2017).
74. Amato, M. C., Giordano, C., Pitrone, M. & Galluzzo, A. Cut-off points of the visceral adiposity index (VAI) identifying a visceral adipose dysfunction associated with cardiometabolic risk in a Caucasian Sicilian population. *Lipids in Health and Disease* **10**, (2011).

75. Lee, J. *et al.* Lipid indices as simple and clinically useful surrogate markers for insulin resistance in the U.S. population. *Scientific Reports* **11**, (2021).
76. Ahn, N. *et al.* Visceral adiposity index (VAI), lipid accumulation product (LAP), and product of triglycerides and glucose (TyG) to discriminate prediabetes and diabetes. *Scientific Reports* **9**, (2019).
77. Haymana, C. *et al.* Visceral adiposity index and triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol ratio in hypogonadism. *Arch Endocrinol Metab* **61**, (2017).
78. Guerrero-Romero, F. *et al.* The product of triglycerides and glucose, a simple measure of insulin sensitivity. Comparison with the euglycemic-hyperinsulinemic clamp. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* **95**, 3347–3351 (2010).
79. Simental-Mendía, L. E., Rodríguez-Morán, M. & Guerrero-Romero, F. The product of fasting glucose and triglycerides as surrogate for identifying insulin resistance in apparently healthy subjects. *Metabolic syndrome and related disorders* **6**, 299–304 (2008).
80. Moon, S., Park, J. S. & Ahn, Y. The Cut-off Values of Triglycerides and Glucose Index for Metabolic Syndrome in American and Korean Adolescents. *Journal of Korean medical science* **32**, 427–433 (2017).
81. Chamroonkiadtikun, P., Ananchaisarp, T. & Wanichanon, W. The triglyceride-glucose index, a predictor of type 2 diabetes development: A retrospective cohort study. *Primary Care Diabetes* **14**, 161–167 (2020).
82. Lee, S. H. *et al.* Predicting the development of diabetes using the product of triglycerides and glucose: the Chungju Metabolic Disease Cohort (CMC) study. *PloS one* **9**, (2014).
83. Wang, L. *et al.* Triglyceride-glucose index predicts adverse cardiovascular events in patients with diabetes and acute coronary syndrome. *Cardiovascular Diabetology* **19**, (2020).
84. Lee, E. Y. *et al.* Triglyceride glucose index, a marker of insulin resistance, is associated with coronary artery stenosis in asymptomatic subjects with type 2 diabetes. *Lipids in Health and Disease* **15**, (2016).
85. Zhang, K. *et al.* The Triglycerides and Glucose Index rather than HOMA-IR is more associated with Hypogonadism in Chinese men. *Scientific Reports* **7**, (2017).

86. Taverna, M. J., Martínez-Larrad, M. T., Frechtel, G. D. & Serrano-Ríos, M. Lipid accumulation product: a powerful marker of metabolic syndrome in healthy population. *European journal of endocrinology* **164**, 559–567 (2011).
87. Kahn, H. S. The “lipid accumulation product” performs better than the body mass index for recognizing cardiovascular risk: a population-based comparison. *BMC cardiovascular disorders* **5**, (2005).
88. Ayundini, G., Astrella, C., Tahapary, D. & Soewondo, P. A systematic review on the association between lipid accumulation product index and type 2 diabetes mellitus. *Journal of the ASEAN Federation of Endocrine Societies* vol. 34 16–20 (2019).
89. Huang, R. *et al.* Usefulness of four surrogate indexes of insulin resistance in middle-aged population in Hefei, China. *Annals of Medicine* **54**, 622–632 (2022).
90. Sun, K. *et al.* Lipid accumulation product and late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men: Results from a cross-sectional study in China. *BMJ Open* **10**, (2020).
91. Betancourt-Albrecht, M. & Cunningham, G. R. Hypogonadism and diabetes. *International Journal of Impotence Research* vol. 15 (2003).
92. Carrageta, D. F., Oliveira, P. F., Alves, M. G. & Monteiro, M. P. Obesity and male hypogonadism: Tales of a vicious cycle. *Obesity Reviews* vol. 20 1148–1158 (2019).
93. Mah, P. M. & Wittert, G. A. Obesity and testicular function. *Molecular and Cellular Endocrinology* vol. 316 180–186 (2010).
94. Lainez, N. M. & Coss, D. Obesity, Neuroinflammation, and Reproductive Function. *Endocrinology* vol. 160 2719–2736 (2019).
95. Khodamoradi, K. *et al.* The role of leptin and obesity on male infertility. *Current opinion in urology* vol. 30 334–339 (2020).
96. Takahashi, P. Y., Liu, P. Y. & Veldhuis, J. D. Distinct roles of age and abdominal visceral fat in reducing androgen receptor-dependent negative feedback on LH secretion in healthy men. *Andrology* **2**, 588–595 (2014).