

Late-onset hypogonadism nel paziente con diabete mellito tipo 2



E. Cimino, S. Bonfadini, E. Spreafico, S. Frara, P. Gamba, F. Paleari
ciminoelena85@gmail.com

UOS di Diabetologia e Malattie Metaboliche, Ospedale San Gerardo di Monza; Università degli Studi di Milano-Bicocca

Parole chiave: Late-onset hypogonadism, Diabete mellito tipo 2, Testosteronemia, Stile di vita
Key words: Late onset hypogonadism, Type 2 diabetes, Testosteronemia, Lifestyle

Il Giornale di AMD, 2013; 16:315-320

Riassunto

Scopo del lavoro. Valutare la prevalenza di late-onset hypogonadism (LOH) in una popolazione di pazienti diabetici e l'eventuale modifica dei valori di testosterone dopo correzione dello stile di vita.

Materiali e metodi. Studio su 100 pazienti di età compresa fra i 40-70 anni affetti da diabete mellito tipo 2 da almeno un anno; tutti i pazienti sono stati prelevati per testosterone totale e sottoposti all'Aging Male Symptoms rating scale (AMS). 45 soggetti con valori di testosterone totale <12 nmol/L, dopo un prelievo di conferma con valutazione della testosterone libera, hanno effettuato una correzione dello stile di vita e una rivalutazione a 4 mesi.

Risultati. I valori medi basali di testosterone totale sono risultati 12.49 ± 4.62 nmol/L. Il 50% presentava testosterone <12 nmol/L, il 15% una carenza patologica (6.38 ± 1.84 nmol/L).

Dopo 4 mesi di trattamento non farmacologico si è assistito ad un aumento della testosterone (9.98 ± 1.38 nmol/L) con normalizzazione in 8 pazienti e passaggio da una condizione di deficit a una borderline in 3 soggetti. La prevalenza di LOH si è ridotta dal 30.95% al 23.81%.

Si è osservato dopo 4 mesi una riduzione statisticamente significativa del BMI ($p < 0.01$), della circonferenza vita ($p < 0.01$) ma non dell'HbA_{1c} ($p = 0.86$). Dall'analisi lineare emerge che il delta di testosterone correla con il delta del BMI ($p < 0.001$; $r = -0.63$) e della circonferenza vita ($p = 0.03$; $r = -0.33$).

Conclusioni. La correzione dello stile di vita nei diabetici ipogonadici, modifica almeno in parte la testosterone e la prevalenza di LOH già dopo 4 mesi.

Summary

Objective. To evaluate the prevalence of late-onset hypogonadism (LOH) in a population of diabetic patients and the possible modification of the values of serum testosterone after adjustment of lifestyle.

Materials and methods. Study of 100 patients aged 40-70 years with type 2 diabetes mellitus for at least a year; all patients were taken for total serum testosterone level and subjected all'Aging Male Symptoms rating scale (AMS). 45 subjects with total testosterone <12 nmol/L, after execution of a withdrawal confirmation with assessment of free testosterone levels, have carried out a correction of the lifestyle with reevaluation to 4 months.

Results. The mean baseline values of total testosterone were 12.49 ± 4.62 nmol/L. 50% had testosterone levels <12 nmol/L, 15% a pathological deficiency (6.38 ± 1.84 nmol/L).

We observed a reduction in the serum testosterone in patients with more advanced age ($p = 0.06$).

After 4 months of non-pharmacological treatment: an increase in the serum testosterone (9.98 ± 1.38 nmol/L) in 8 patients with normalization and transition from a state of deficit as a borderline in 3 subjects. The prevalence of LOH has shrunk from 30.95% to 23.81%.

It is observed after 4 months a statistically significant reduction of BMI ($p < 0.01$), waist circumference ($p < 0.01$) but not HbA_{1c} ($p = 0.86$). Linear analysis shows that the delta of testosterone correlates with the delta BMI ($p < 0.001$, $r = -0.63$) and waist circumference ($p = 0.03$, $r = -0.33$).

Conclusions. The correction of the lifestyle in diabetic hypogonadal, change at least in part, the serum testosterone level and the prevalence of LOH already after 4 months.

Introduzione

Il Late Onset Hypogonadism (LOH) è il risultato di complesse alterazioni dell'intero asse ipotalamo-ipofisi-gonade con connotazioni proprie sia dell'ipogonadismo centrale sia della forma periferica⁽¹⁾. L'interesse scientifico verso questa forma d'ipogonadismo ha subito una crescita esponenziale negli ultimi anni portando alla stesura di raccomandazioni e linee guida per la diagnosi e il trattamento del LOH e la realizzazione di studi epidemiologici, trial clinici e d'intervento^(2,3).

Basato sul contributo presentato al XIX Congresso Nazionale AMD, svoltosi a Roma dal 29 maggio al 1 giugno 2013.

Per la diagnosi di LOH è necessario il riscontro di bassi livelli circolanti di testosterone in presenza di sintomi clinici suggestivi per ipogonadismo⁽²⁾.

In base alla Consensus Conference delle principali Società Scientifiche di andrologia e medicina della sessualità⁽⁴⁾ sono considerati pienamente normali valori di testosterone totale >12nmol/L (346 ng/dl) e francamente patologici valori <8 nmol/L (230 ng/dL). In presenza di valori ormonali borderline, ossia compresi fra 8-12 nmol/L (230-346 ng/dL), è raccomandato il calcolo della quota di testosterone libero o free⁽⁴⁾, considerata patologica se < 225 pmol/L (65 pg/mL)⁽²⁾.

La sintomatologia legata alla carenza di testosterone, può essere valutata mediante alcuni questionari strutturati: l'Androgen Deficiency in Aging Males (ADAM), l'Aging Male Symptoms (AMS), il questionario Massachusetts Male Aging Study (MMAS) e l'ANDROTEST^(5,6).

La presenza di ridotti livelli di testosterone in presenza di sintomatologia clinica correlata, oltre a definire la presenza di LOH, giustifica l'attuazione di un trattamento sostitutivo⁽⁴⁾.

Scopo del lavoro

Abbiamo voluto verificare nella nostra popolazione la prevalenza di LOH per confermare i dati della letteratura che correlano questa condizione a fattori quali età anagrafica e presenza di diabete mellito.

Obiettivo secondario dello studio è stato valutare, nel sottogruppo di pazienti con testosterone ridotto al basale, se l'aderenza per 4 mesi ad uno stile di vita corretto (dieta ipocalorica ed attività aerobica) potesse influenzare i livelli ormonali.

Infine, si è voluto verificare se la modifica dello stile di vita e l'eventuale nuova distribuzione dei livelli di testosterone circolante, potessero determinare una differente prevalenza di LOH nella nostra popolazione.

Metodologia e descrizione della casistica

Studio su 100 pazienti maschi di età compresa fra i 40-70 anni affetti da diabete mellito tipo 2.

In tutti i pazienti è stato eseguito un prelievo di sangue nelle prime ore del mattino (ore 8-11) per la valutazione della testosterone totale in accordo con il ritmo circadiano tipico della secrezione androgenica⁽²⁾. Inoltre sono stati tutti sottoposti all'Aging Male Symptoms rating scale (AMS).

I criteri di inclusione erano: presenza di diabete mellito di tipo 2 da almeno un anno, sesso maschile, età anagrafica compresa tra 40-70, qualsiasi terapia ipoglicemizzante tranne insulina, HbA1c < 9%.

Sono stati esclusi dall'arruolamento i pazienti: con diabete mellito di tipo 1; in trattamento farmacologico con insulina, farmaci chemioterapici o interferenti i livelli di SHBG (antiepilettici, steroidi anabolizzanti, oppioidi, glucocorticoidi, GH); con distiroidismi noti (iper/ipotiroidismi) o con patologie sistemiche quali l'insufficienza epatica o renale, lo scompenso cardiocircolatorio severo, la sindrome delle apnee ostruttive notturne gravi e non trattate; con storia anamnestica pregressa o attuale di neoplasia prostatica e/o con IPB severa e sintomatica o in terapia specifica; con ipogonadismo noto o in trattamento.

In tutti i pazienti con valori di testosterone <12 nmol/L è stata richiesta la valutazione della quota di testosterone libero, calcolato sulla base dei livelli di testosterone totale, albumina e SHBG, in accordo con l'equazione di Vermeulen⁽⁷⁾ e disponibile al sito internet "<http://www.issam.ch/freetesto.htm>".

In accordo con le vigenti Consensus⁽²⁾, sono stati considerati patologici valori di testosterone libero < 225 pmol/L (65 pg/ml).

Abbiamo considerato come ipogonadici borderline i pazienti sintomatici con valori di testosterone 8-12 nmol/L.

Abbiamo definito affetti da LOH i pazienti con valori di testosterone confermati a due controlli a distanza < 8 nmol/L e/o con livelli di testosterone free < 225 pmol/L in presenza di sintomatologia clinica associata (punteggio AMS \geq 27).

In tutti i pazienti ipogonadici è stato eseguito un approfondimento con la valutazione della funzionalità ipofisaria e il dosaggio delle gonadotropine.

I pazienti con valori di testosterone <12 nmol/L sono stati educati ad una modifica del loro stile di vita, promuovendo una regolare attività fisica aerobica (cadenza tre volte alla settimana per almeno 30 minuti consecutivi) e proponendo, dove necessario, una dieta ipocalorica volta al calo ponderale.

È stata programmata una visita di controllo a distanza di 4 mesi con nuovo prelievo ematico della testosterone e rivalutazione del compenso glicometabolico, dei parametri antropometrici e pressori.

Durante i 4 mesi, l'abituale terapia farmacologica antiipertensiva, ipocolesterolemica e antidiabetica è stata mantenuta invariata.

La popolazione individuata è costituita da 100 pazienti maschi con età anagrafica media di 58.8 ± 7.4 anni, una durata del diabete di 7.3 ± 5.9 anni, prevalentemente in sovrappeso o obesa con un BMI medio di 30.35 ± 5.55 kg/m²

Le caratteristiche principali della nostra popolazione al basale sono indicate in tabella 1.

I valori medi di testosterone totale sono risultati di 12.49 ± 4.62 nmol/L.

Tabella 1. Caratteristiche dei pazienti al basale (n°=100).

Parametri	Media	DS	Caratteristiche	Media	DS
Età (aa)	58.87	7.46	Colesterolo tot (mg/dL)	179.47	31.85
Durata diabete (aa)	7.27	5.93	Colesterolo LDL (mg/dL)	109.27	29.02
BMI (kg/m ²)	30.35	5.55	Colesterolo HDL (mg/dL)	43.38	11.07
Circ. vita (cm)	102.12	14.96	Trigliceridi (mg/dL)	136.41	56.58
HbA _{1c} (mmol/mol)	51	10	PAD (mmHg)	81.55	8.55
Glicemia (mg/dL)	146.41	37.88	Microalbuminuria (µg/l)	10.57	23.36
Insulina (µU/l)	17.12	17.84	Testosterone (nmol/L)	12.49	4.62
HOMA-IR	6.42	7.21	Testosterone (ng/dL)	360	133
PAS (mmHg)	133.55	14.79			

Le analisi statistiche sono state condotte usando il programma SAS system per Windows versione 9.1. Un'analisi descrittiva (media, deviazione standard, frequenze e percentuali) è stata condotta per tutte le variabili cliniche e demografiche. Per la comparazione fra gruppi sono stati utilizzati test Chi-Square, di Fisher o Anova.

È stato considerato come statisticamente significativo un valore di p-value <0.05.

Risultati

Il 50% dei pazienti presenta valori di testosterone <12 nmol/L, di cui il 70% con valori ormonali borderline (8-12 nmol/L), il 15% dei pazienti una carenza patologica di testosterone, con valori ormonali medi di 6.38 ± 1.84 nmol/L.

Valutando la distribuzione del testosterone al basale in funzione dell'età anagrafica possiamo notare che i valori ormonali medi si riducono con l'avanzare della stessa mediante una relazione lineare inversa ai

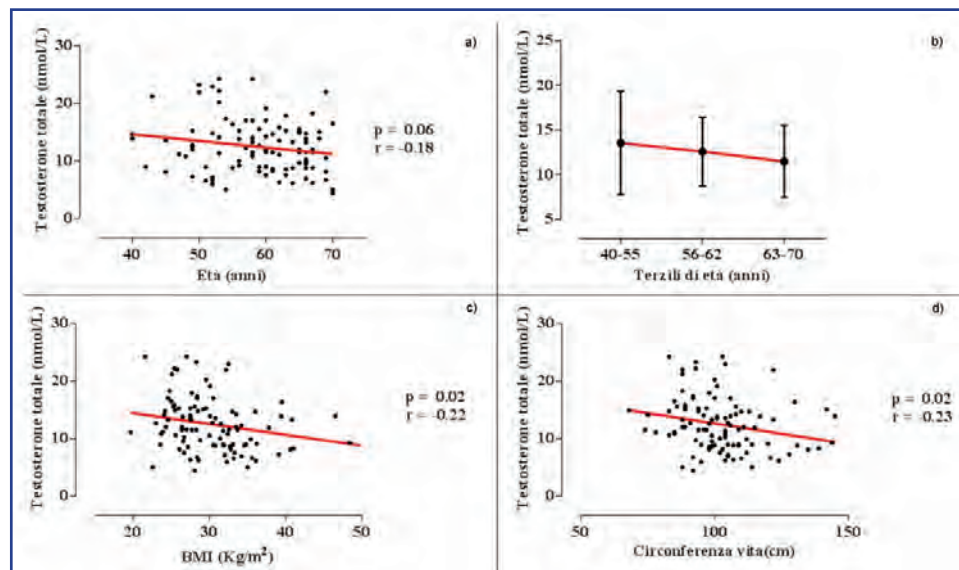
limiti della significatività statistica ($p = 0.06$, $r = -0.18$) (Figura 1a). Valutando l'età suddivisa in terzili (1°=40-53 anni, 2°=54-62 anni, 3°=63-70 anni) si osservano livelli medi di testosterone più alti nei pazienti del 1° terzile con una progressiva riduzione nei due terzili successivi (valori ormonali medi di 13.56 nmol/L, 12.61 nmol/L e 11.49 nmol/L rispettivamente) (Figura 1b).

I livelli di testosterone al basale correlano in modo statisticamente significativo e lineare sia con il BMI ($p = 0.02$, $r = -0.22$) sia con la circonferenza vita ($p = 0.02$, $r = -0.23$) (Figure 1c e 1d).

Sebbene nell'analisi per categorie di BMI venga meno la significatività statistica, appare interessante notare che più del 60% dei pazienti con valori di testosterone < 12 nmol/L sono obesi, percentuale che si riduce al 36% nei soggetti normogonadici.

Il 67% dei pazienti ipogonadici presenta un valore di circonferenza vita > 102 cm, percentuale che si riduce al 48% e al 36% nelle due categorie di testosterone più alta.

Figura 1. Correlazione lineare fra testosterone totale ed età (a); distribuzione del testosterone totale nei terzili di età (b); correlazione lineare fra testosterone totale e BMI (c); correlazione lineare fra testosterone totale e circonferenza vita (d).



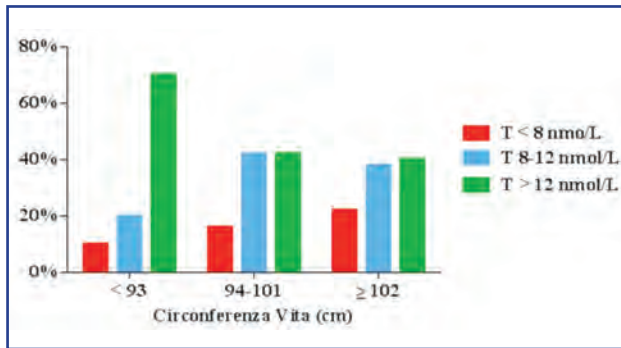


Figura 2. Livelli di testosterone totale nelle classi di circonferenza vita.

I pazienti con circonferenza vita < 94 cm sono risultati per il 70% normogonadici e solo per il 10% con valori < 8 nmol/L (p= 0.07) (Figura 2).

Tutti i pazienti hanno completato il questionario AMS consegnato alla visita basale: l'80% dei soggetti ha ottenuto un punteggio complessivo ≥ 27, positivo per quadro clinico compatibile con ipogonadismo.

La maggior parte dei pazienti presenta sintomi di grado lieve (61%), il restante di entità moderata o severa (rispettivamente 30% e 9%). Analizzando la distribuzione per sfere di sintomatologia, possiamo notare come l'area maggiormente interessata, indipendentemente dai livelli di testosterone, sia quella sessuale (44%), seguita da quella somatica (39%) e psicologica (35%).

Nella nostra casistica di pazienti diabetici la prevalenza di LOH è risultata essere del 17% (Figura 3a).

Dopo approfondimento diagnostico per la valutazione della funzionalità ipofisaria, la maggior parte dei pazienti presentava una forma d'ipogonadismo ipogonadotropo; in solo 2 casi si è osservato un assetto ormonale compatibile con una forma primitiva o gonadica.

A tutti i pazienti con valori di testosterone ridotto (< 12 nmol/L) è stata posta indicazione a dieta ed incremento dell'attività fisica di tipo strutturato, volti all'ottenimento di un calo ponderale. Dei 45 pazienti at-

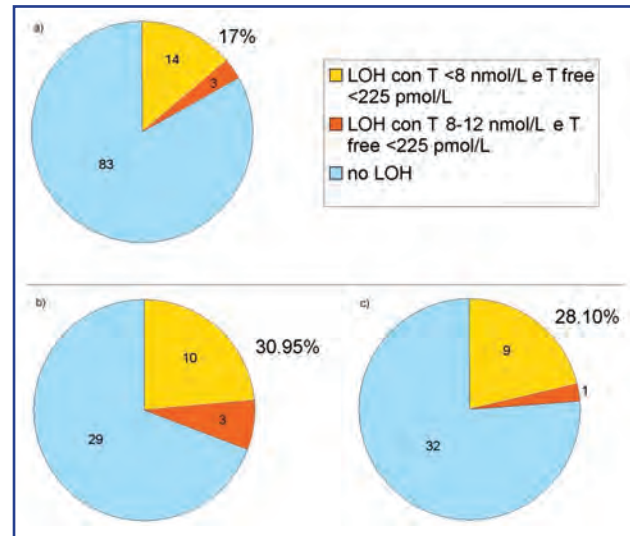


Figura 3. Prevalenza di LOH nella popolazione di studio (n° 100) (a); prevalenza di LOH nel sottogruppo di pazienti (n° 42) sottoposti a correzione dello stile di vita al basale (b) e al follow-up (c).

tesi (10 con testosterone < 8 nmol/L e 35 con valori fra 8-12 nmol/L), 42 hanno eseguito la valutazione di controllo programmata a 4 mesi.

I parametri valutati al follow-up di questi 42 pazienti studiati sono indicati in tabella 2.

In particolare abbiamo registrato una riduzione significativa rispetto al basale del BMI (p < 0.01), della circonferenza vita (p < 0.01) e della pressione arteriosa sistolica (p = 0.01), mentre non si è osservata un differenza significativa per l'HbA1c (p = 0.86), la glicemia basale (p = 0.07) e la pressione arteriosa diastolica (p = 0.21).

Dall'analisi lineare emerge che il delta di testosterone correla significativamente con il delta del BMI (p < 0.001, r = - 0.63) e della circonferenza vita (p = 0.03, r = - 0.33).

Mediante analisi di regressione multivariata, la significatività con il delta della circonferenza vita viene meno (p = 0.08), permane invece la correlazione con il delta del BMI (p < 0.01).

Tabella 2. Caratteristiche dei pazienti al basale e al follow-up (n°=42).

Parametri	Media t 0	Media t 4	ΔM*	DS	p-value
BMI (kg/m ²)	31.14	30.54	0.6	1.08	<0.01
Circonferenza (cm)	104.74	103.57	1.17	1.80	<0.01
PAS (mmHg)	135.71	125.24	10.48	25.75	0.01
PAD (mmHg)	82.26	80.00	2.26	8.51	0.21
HbA _{1c} (%)	6.94	6.93	0.01	0.43	0.86
Glicemia (mg/dL)	145.52	134.64	10.88	38.33	0.07
Testosterone (nmol/L)	9.09	9.98	-0.89	1.38	<0.01

*ΔM = differenza fra le medie al tempo 0 e a 4 mesi.

Infine abbiamo osservato una significatività fra il valore di BMI al basale e il delta di testosterone ($p=0.03$), ad indicare che i pazienti più obesi hanno avuto un maggior rialzo dei valori ormonali dopo la modifica dello stile di vita. Analoga significatività si è osservata fra i valori di circonferenza vita al basale e il delta di testosterone ($p=0.03$).

Alla visita del 4° mese, 8 pazienti borderline al basale hanno mostrato una normalizzazione dei livelli ormonali con raggiungimento di valori > 12 nmol/L. Inoltre, 3 pazienti con diagnosi di LOH alla valutazione basale, hanno avuto un miglioramento dei valori di testosterone con passaggio alla categoria di testosterone intermedia, non rientrando più nei criteri diagnostici di LOH.

Va segnalato inoltre che 10 pazienti nell'area borderline hanno mostrato un peggioramento dei livelli di testosterone rispetto al basale con riduzione fino a valori < 8 nmol/L in due casi.

Nel sottogruppo di approfondimento quindi la prevalenza di LOH al basale è risultata del 30.95% (13/42 pazienti con ipogonadismo sintomatico), riducendosi al 23.81% dopo correzione dello stile di vita (10/42 con ipogonadismo sintomatico) (Figure 3b-c; 4).

Conclusioni

Questo studio ha confermato il dato di letteratura di una tendenza alla riduzione dei livelli di testosterone circolante con l'avanzare dell'età. La prevalenza di LOH nella nostra popolazione diabetica è risultata pari al 17%, lievemente inferiore a quanto segnalato in letteratura. Questa discrepanza può essere attribuita all'età relativamente più giovane della popolazione da noi studiata (età media 58.87 ± 7.46 anni).

Nei pazienti sottoposti a correzione strutturata dello stile di vita, dopo solo 4 mesi abbiamo osservato una riduzione della pressione arteriosa sistolica e dei parametri antropometrici. Questo miglioramento può essere spiegato sia dal maggior stimolo motivazionale a seguire uno stile di vita più corretto sia dallo stretto follow-up, che, come dimostrato da numerosi studi educazionali nel diabetico, sembrerebbe migliorare la compliance del paziente e complessivamente il suo stato di salute. Il controllo ravvicinato a soli 4 mesi, potrebbe anche spiegare l'assenza di cambiamenti nell'emoglobina glicata, che peraltro si è mantenuta su valori medi ottimali ($< 7\%$ o 53 mmol/mol).

Nel nostro studio la correzione dello stile di vita ha portato in 4 mesi ad un miglioramento della testosteroneemia nella maggior parte dei pazienti, con normalizzazione della testosteroneemia in ben 8 pazienti e passaggio da una condizione basale di deficit grave a quella borderline in 3 soggetti.

Le correlazioni inverse fra il delta del testosterone e le variazioni del BMI e della circonferenza vita, con-

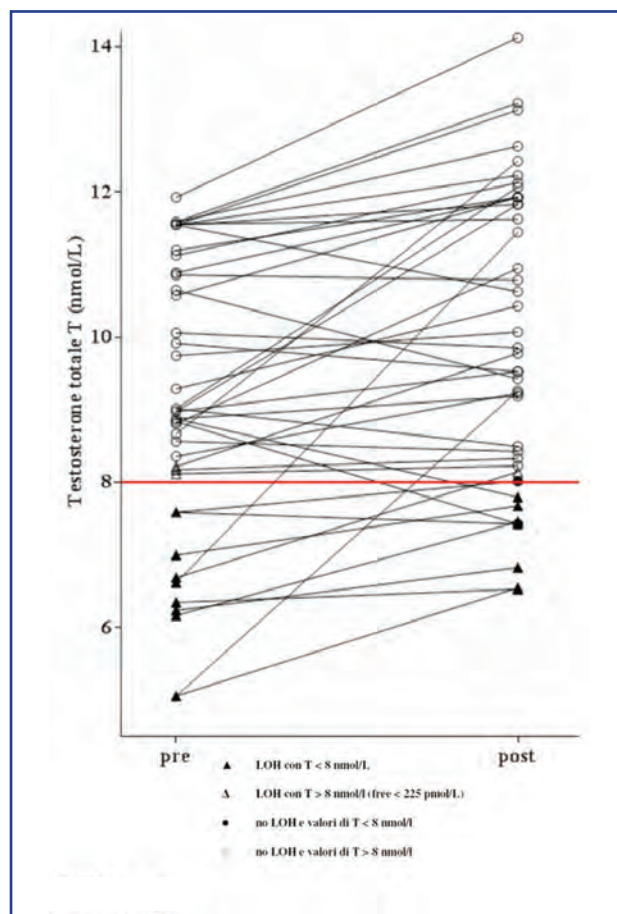


Figura 4. Testosteronemia e LOH al basale e al follow-up.

fermano come il miglioramento dei parametri antropometrici sia in grado di determinare un rialzo dei livelli di testosterone.

La correlazione significativa fra i valori di BMI al basale e il delta di testosterone parrebbe giustificare una maggiore attenzione all'intervento educativo proprio nei pazienti con più alto BMI, di per sé a maggior rischio d'ipogonadismo.

La prevalenza di LOH nel sottogruppo di pazienti sottoposti a trattamento non farmacologico si è ridotta dal 30.95% al 23.81%: al follow-up, infatti, 3 pazienti non hanno più soddisfatto i criteri diagnostici di LOH, confermando pertanto il positivo impatto anche clinico della modifica sullo stile di vita.

In una popolazione sempre più longeva, l'ipogonadismo dell'età adulta risulta essere una problematica di grande rilevanza ed impatto in quanto importante fattore di rischio cardiovascolare.

I risultati osservati nel nostro studio, e i dati di letteratura, ci suggeriscono che la correzione dello stile di vita dovrebbe essere il primo trattamento nei soggetti diabetici con ridotti livelli di testosterone, soprattutto se obesi ed in età avanzata. L'intervento non farmacologico si è dimostrato infatti non dispendioso, privo di

effetti collaterali e di per sé in grado di modificare almeno in parte la testosteronemia e la prevalenza di LOH già dopo soli 4 mesi. Solo in caso di persistenza dello stato di LOH, si potrà prendere in considerazione il trattamento ormonale sostitutivo.

La ridotta numerosità del nostro campione non sempre ha permesso il raggiungimento della significatività statistica: appare pertanto importante ampliare la casistica di studio per confermare i risultati osservati ed individuare nuove correlazioni.

Conflitto di interessi: nessuno.

BIBLIOGRAFIA

1. Tajar A, Forti G, O'Neill TW, et al. EMAS Group. Characteristics of secondary, primary, and compensated hypogonadism in aging men: evidence from the European Male Ageing Study. *J Clin Endocrinol Metab* 95(4): 1810-8, 2010.
2. Buvat J, Maggi M, Guay A, et al. Testosterone Deficiency in Men: Systematic Review and Standard Operating Procedures for Diagnosis and Treatment. *J Sex Med* 10: 245-284, 2013.
3. Frederick C.W. Wu, et al. Identification of Late-Onset Hypogonadism in Middle-Aged and Elderly Men. *N Engl J Med* 363: 123-135, 2010.
4. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, et al. Task Force, Endocrine Society. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 95(6): 2536-59, 2010.
5. Morley JE, Perry HM 3rd, Kevorkian RT, et al. Comparison of screening questionnaires for the diagnosis of hypogonadism. *Maturitas* 53(4): 424-9, 2006.
6. Morley JE, Charlton E, Patrick P et al. Validation of a screening questionnaire for androgen deficiency in aging males. *Metabolism* 49(9): 1239-42, 2000.
7. Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *J Clin Endocrinol Metab* 84: 3666-3672, 1999.