

## LINEE GUIDA ESE SU ASPETTI ENDOCRINOLOGICI NELL'OBESITÀ

**Coordinatore**

Vincenzo Toscano

**Editors**

Marco Caputo &amp; Renato Cozzi

### Introduzione e scopi principali

L'obesità è una patologia cronica dell'organo adiposo con forte impatto sulla salute pubblica, considerata la crescente prevalenza a livello mondiale (20% circa nella maggior parte dei Paesi europei) e il carico di complicanze correlate, come diabete di tipo 2, patologie cardio-vascolari e oncologiche.

La diagnosi di obesità si fonda attualmente sul calcolo dell'indice di massa corporea (BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>), anche se si stanno elaborando metodi che tengano conto di altri indicatori di adiposopatia, ovvero la condizione di eccesso di tessuto adiposo patologico (1). Infatti, anche pazienti con valori di BMI che rientrano nel *range* del normopeso potrebbero presentare una **composizione corporea** sfavorevole, caratterizzata da una prevalenza di tessuto adiposo disfunzionante e quindi manifestare le stesse comorbidità dei pazienti con BMI più elevato.

Per quanto riguarda l'aspetto endocrinologico, la **relazione tra obesità e alterazioni ormonali** risulta biunivoca: da una parte l'eccesso di peso induce alterazioni ormonali e dall'altra patologie endocrinologiche comportano un aumento ponderale. In questo ambito, risulta quindi fondamentale operare una corretta diagnosi differenziale tra patologie endocrinologiche che insorgono in un paziente affetto anche da obesità e alterazioni endocrinologiche indotte da questa, per il diverso *iter* terapeutico. Nel primo caso il trattamento sarà guidato dagli *standard* di cura della patologia endocrina in questione; nel secondo la terapia consisterà nel calo ponderale secondo le linee guida (LG) per la gestione dell'obesità (2). In quest'ottica le LG dell'*European Society of Endocrinology (ESE)* (3) hanno l'obiettivo di stilare raccomandazioni sull'approccio diagnostico delle patologie endocrinologiche in pazienti affetti da obesità, in modo da operare una corretta diagnosi differenziale.

### Raccomandazioni generali

Il primo fondamentale approccio del paziente in valutazione per un'alterazione endocrina consiste nella **misurazione dei parametri antropometrici** (peso, altezza, circonferenza vita) con calcolo del BMI, in modo da valutare se tale alterazione possa essere direttamente correlata all'eccesso ponderale. È importante sottolineare che l'adiposopatia può manifestarsi non solo come aumento della quantità assoluta di tessuto adiposo, ma anche come distribuzione patologica dello stesso (tessuto adiposo viscerale vs sottocutaneo). Per una stima della composizione corporea la metodica più utilizzata è la bio-impedenziometria, mentre la DXA (*dual energy X-ray absorptiometry*) rappresenta il *gold-standard*.

D'altra parte, nel paziente valutato per una **condizione di sovrappeso/obesità è importante ricercare segni e sintomi specifici delle principali patologie endocrine** (in particolare ipercorticismo e disfunzione gonadica), in modo da inviare precocemente a valutazione endocrinologica specialistica gli individui con sospetto di endocrinopatia.

### Raccomandazioni riguardanti la patologia tiroidea

Il dosaggio del TSH è **raccomandato come esame di primo livello** nel paziente affetto da sovrappeso/obesità (4). Il *range* di normalità è sovrapponibile a quello della popolazione generale.

La prevalenza dell'**ipotiroidismo** è più elevata nell'obesità rispetto alla popolazione generale (ipotiroidismo conclamato 14% vs 0.2-5.3% e ipotiroidismo subclinico 14.6% vs 4-10%). L'eccesso di tessuto adiposo sembra infatti associato ad aumento dei livelli di TSH, interpretato come risposta adattativa, distinta dalle forme di ipotiroidismo subclinico di origine autoimmune. In questo caso, pertanto, il corretto trattamento dell'alterazione endocrina consiste nel calo ponderale, che si è dimostrato in grado di normalizzare i livelli di TSH. La determinazione dei livelli di fT4 (non raccomandato il dosaggio dell'fT3) e degli auto-anticorpi anti-TPO è raccomandata per discriminare l'ipotiroidismo primitivo dal secondario e per la diagnosi di ipotiroidismo autoimmune.



**Trattamento con L-tiroxina:** nel paziente affetto da obesità il trattamento sostitutivo è **raccomandato in caso di ipotiroidismo conclamato o con TSH > 10 mIU/L**, indipendentemente dall'assetto anticorpale, in accordo con le LG vigenti (4). Per quanto riguarda il *follow-up*, il monitoraggio del TSH deve essere eseguito con maggiore frequenza dopo chirurgia bariatrica, quando il calo ponderale può essere rapido e consistente, tanto da richiedere un adeguamento della posologia di L-tiroxina. È da sottolineare che la terapia deve essere adeguata unicamente in base all'obiettivo di TSH (0.45-4.12 mIU/L) e non con l'obiettivo di ottenere un maggior calo di peso.

**Indicazioni all'ecografia tiroidea:** nonostante nei pazienti affetti da obesità sia stata rilevata una maggiore prevalenza di alterazioni morfologiche e neoplasie della tiroide, non vi sono dati sufficienti a supporto dello *screening* ecografico sistematico in questa popolazione. Tale esame può essere utile nella diagnosi differenziale tra ipotiroidismo su base autoimmune e elevazione del TSH obesità-correlata.

### Raccomandazioni riguardanti l'ipercorticismo

L'obesità, in particolare quella viscerale, è caratterizzata da segni e sintomi che spesso pongono tale condizione in diagnosi differenziale con la sindrome di Cushing, tanto che nella valutazione iniziale del paziente affetto da obesità è spesso preso in considerazione uno *screening* per l'ipercortisolismo. Così come nella popolazione generale, anche in questa popolazione la sindrome di Cushing è considerata patologia rara (prevalenza cumulativa 0.9%, IC95% 0.3-1.6), pertanto al momento attuale vi è la raccomandazione di **eseguire i test diagnostici** per l'ipercorticismo **solo in presenza di segni tipici** oltre all'obesità viscerale. Le manifestazioni cliniche che più devono essere tenute in considerazione sono quelle legate agli effetti catabolici del cortisolo, come strie *rubrae*, miopatia prossimale, osteoporosi severa, atrofia cutanea, tendenza alle ecchimosi, ma anche alcune tipiche redistribuzioni del tessuto adiposo come *facies* lunare e gibbo. Inoltre, è da tenere in considerazione nella raccolta anamnestica l'eventuale assunzione di corticosteroidi, che sono la causa più comune di ipercorticismo. Una particolare attenzione deve essere posta ai pazienti candidati a chirurgia bariatrica, poiché la mancata diagnosi potrebbe portare a errato trattamento e aumentato rischio operatorio.

**Test di primo livello:** è raccomandato il test di soppressione notturna con desametasone 1 mg, utilizzando lo stesso *cut-off* stabilito per la popolazione generale ( $\leq 50$  nmol/L o 1.8  $\mu\text{g/dL}$ ). Infatti, come dimostrato anche in un recente lavoro (5), tale test mantiene un'adeguata specificità (92%) anche nella popolazione con obesità, dove risulta aumentato il rischio di falsi positivi. Altri studi hanno evidenziato che la specificità del test non migliora aumentando la dose di desametasone a 2 mg o calcolandola in base al peso del paziente.

**Test di secondo livello:** in caso di positività del test al desametasone, le LG ESE raccomandano come conferma il dosaggio del cortisolo salivare notturno o del cortisolo libero urinario delle 24 ore, anche se l'obesità è una frequente causa di falsa positività per quest'ultimo.

In caso di conferma, l'*iter* diagnostico e terapeutico dell'ipercortisolismo nel paziente affetto da obesità non differisce da quello raccomandato per la popolazione generale (6).

È importante sottolineare che spesso la regressione dell'ipercorticismo non comporta la remissione dell'eventuale condizione di obesità associata, che deve essere riconosciuta come patologia a sé stante, da trattare con specifico percorso di calo ponderale.

### Raccomandazioni riguardanti l'ipogonadismo maschile

Anche i **test di screening** per l'ipogonadismo (testosterone totale e libero, SHBG, FSH e LH) vengono consigliati **solo in caso di sospetto clinico** e non come parte della valutazione routinaria del paziente con obesità. Alla luce comunque dell'alta prevalenza dell'ipogonadismo in questa popolazione, gli eventuali segni e sintomi sono da ricercare con accuratezza in tutti i pazienti (disfunzione erettile, calo della *libido*, astenia muscolare, osteoporosi, vampate di calore, ginecomastia). L'ipogonadismo maschile obesità-correlato è di tipo ipogonadotropo, spesso con una predominanza di FSH su LH. In questo caso è importante escludere le altre cause di ipogonadismo secondario, in particolare l'iperprolattinemia. Anche nella popolazione affetta da obesità si raccomanda l'utilizzo di *range* di riferimento per il testosterone specifici per età. È importante tenere in considerazione la variabilità dei metodi analitici, in particolare del testosterone libero, tanto che molte LG ne consigliano il calcolo mediante formula (es. equazione di Vermeulen).

In casi selezionati (es esordio precoce dell'obesità) dovranno essere **escluse cause genetiche**, che spesso sono associate a ipogonadismo (es. obesità monogeniche come deficit congenito di leptina e mutazione del gene del recettore della leptina; obesità sindromiche come sindrome di Prader-Willi e di Bardet-Biedl).

**Il trattamento cardine dell'ipogonadismo obesità-correlato si fonda sul calo ponderale.** In assenza di controindicazioni, può essere presa in considerazione la terapia sostitutiva con testosterone nel caso di mancata regressione dell'ipogonadismo dopo calo di peso significativo. L'obiettivo terapeutico consiste nella normalizzazione dei livelli plasmatici di testosterone, considerando i *range* di riferimento età-specifici. È consigliabile la sospensione della terapia sostitutiva in caso di mancata regressione dei sintomi dopo 6-12 mesi di trattamento.

#### **Raccomandazioni riguardanti la disfunzione gonadica nella popolazione femminile**

È fondamentale **indagare la presenza di segni** (disturbi del ciclo mestruale, infertilità, iperandrogenismo) **per porre l'indicazione ai test specifici**. La patologia più frequente è la sindrome dell'ovaio policistico (PCOS), la cui prevalenza nell'obesità si attesta dal 29% al 36% (prevalenza nella popolazione generale tra il 9 e il 25% a seconda delle casistiche). La diagnosi di PCOS si basa sui criteri di Rotterdam (7), tuttavia si raccomanda di valutare la presenza di insulino-resistenza (glicemia a digiuno, insulina basale, OGTT per glicemia e insulina per diagnosticare anche la presenza di iperinsulinemia reattiva).

**Valutazione delle irregolarità mestruali:** si raccomanda il dosaggio di LH, FSH, testosterone totale, SHBG,  $\Delta$ -4-androstenedione, estradiolo, 17-idrossiprogesterone (diagnosi differenziale con l'iperplasia surrenalica congenita a esordio tardivo) e prolattina (meglio pulsatilità). Nei casi in cui il ciclo sia irregolare ma ancora presente, è preferibile eseguire tali determinazioni nei primi giorni della fase follicolare (1-5 giorni). A completamento della valutazione è fondamentale l'ecografia ovarica, preferibilmente trans-vaginale.

**Valutazione del ciclo anovulatorio:** per la diagnosi differenziale tra insufficienza ovarica e ipogonadismo centrale si raccomanda la determinazione di gonadotropine, estradiolo, progesterone e prolattina. In particolare, risulta particolarmente importante il dosaggio di FSH: elevato nell'ipogonadismo primitivo e basso nella PCOS e nell'ipogonadismo centrale. Si ricordi che nel caso venga diagnosticato un ipogonadismo centrale, bisogna escludere la presenza di ipopituitarismo, da cui la necessità di indagare gli altri assi ormonali ed effettuare indagini di diagnostica per immagini (RM alla ricerca di neoplasie).

**Valutazione dell'iperandrogenismo:** si raccomanda la determinazione di testosterone totale e libero, SHBG,  $\Delta$ -4-androstenedione, la valutazione dell'assetto glicemico e della sensibilità insulinica con OGTT (per glicemia e insulina) ed ecografia per lo studio della morfologia ovarica.

**Il trattamento** con metformina deve essere associato alle norme dietetico-comportamentali e rivolto unicamente alle pazienti affette da PCOS con segni di sindrome metabolica, in particolare insulino-resistenza. La terapia estrogenica utilizzata al solo scopo di promuovere il calo ponderale non è raccomandata nelle donne obese in post-menopausa, popolazione già ad aumentato rischio di trombo-embolismo venoso.

#### **Raccomandazioni riguardanti altri ormoni**

In assenza di segni o sintomi specifici di alterazione ormonale, non sono raccomandate come *screening* la valutazione dell'asse GH/IGF-1, né la determinazione di vitamina D, PTH, leptina, ghrelina.

Per quanto riguarda la ricerca delle cause secondarie di **ipertensione arteriosa**, le indicazioni risultano sovrapponibili a quelle della popolazione generale (ipertensione farmaco-resistente, insorgenza in giovane età). Nella valutazione del paziente con ipertensione arteriosa e obesità, è fondamentale la ricerca di segni e sintomi della sindrome delle apnee ostruttive del sonno, diagnosticabile con lo studio polisonnografico, che può essere la causa dello scarso controllo pressorio (8).

#### **Gravidanza ed età avanzata**

L'obesità è un fattore di rischio per molte complicanze della gravidanza, ma al momento poco è noto riguardo il suo effetto specifico sulle modificazioni ormonali che hanno luogo durante questo periodo. Si pensa che l'alterazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone nell'obesità sia alla base della fisiopatologia della pre-eclampsia, maggiormente prevalente in questa popolazione. In merito alle alterazioni della funzione tiroidea in gravidanza, non vi sono al momento indicazioni a una diversa gestione nelle pazienti affette da obesità (4).

Infine, per quanto riguarda le modificazioni ormonali età-correlate, non vi sono ancora evidenze su quale ruolo svolga l'obesità in tale ambito.

### Conclusioni

Le LG ESE forniscono indicazioni pratiche sulla gestione delle patologie endocrine nel paziente affetto da obesità, con importanti ripercussioni sia dal punto di vista diagnostico (diagnosi differenziale tra malattia endocrina e alterazioni ormonali obesità-correlate), sia dal punto di vista terapeutico (terapia specifica dell'alterazione endocrina *versus* calo ponderale) nell'ottica di un approccio al paziente razionale e multi-disciplinare.

### Bibliografia

1. Sharma AM, Kushner RF. A proposed clinical staging system for obesity. *Int J Obes* [2009, 33: 289–95](#).
2. Yumuk V, Tsigos C, Fried M, et al. Obesity Management Task Force of the European Association for the Study of Obesity. European guidelines for obesity management in adults. *Obes Facts* [2015, 8: 402-24](#).
3. Pasquali R, Casanueva F, Haluzik M, et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline: endocrine work-up in obesity. *Eur J Endocrinol* [2020, 182: G1-G32](#).
4. LeFevre ML on behalf of U.S. Preventive Services Task Force. Screening for thyroid dysfunction: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* [2015, 162: 641–50](#).
5. Lammert A, Nittka S, Otto M, et al. Performance of the 1 mg dexamethasone suppression test in patients with severe obesity. *Obesity* [2016, 24: 850–5](#).
6. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* [2008, 93: 1526-40](#).
7. Rotterdam ESHRE/ASRM sponsored PCOS consensus workshop group; Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* [2004, 19: 41–7](#).
8. Parati G, Ochoa JE, Bilo G, et al. Obstructive sleep apnea syndrome as a cause of resistant hypertension. *Hypertens Res* [2014, 37: 601-13](#).
9. Garvey WT, Mechanick JL, Brett EM, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology comprehensive clinical practice guidelines for medical care of patients with obesity. *Endocr Pract* [2016, 22: 842-84](#).