

PREVALENZA DEI DISORDINI ENDOCRINI NEI PAZIENTI OBESI

La prevalenza dell'obesità è rapidamente in crescita e in accordo con il WHO il 10-30% degli adulti europei è obeso (1).

Nella maggioranza dei casi l'obesità è legata all'interazione tra geni sfavorevoli, stile di vita sedentario e aumentata introduzione calorica; in una minoranza di casi possono essere identificate cause secondarie, come ipotiroidismo, ipercortisolismo, ipogonadismo nel maschio o iperandrogenismo nella donna; per questo motivo le linee guida (LG) europee dell'obesità nell'adulto consigliano di indagare la presenza di patologie endocrine in tutti i pazienti obesi (2). Le LG AACE/ACE (3) propongono invece un approccio meno aggressivo, suggerendo di eseguire esami di laboratorio per lo studio della funzione tiroidea e surrenalica solo in presenza di fenotipo suggestivo per tali patologie.

Nello studio "Prevalence of endocrine disorders in obese patients: systematic review and meta-analysis" (4) è stata eseguita una **revisione sistematica e meta-analisi sulla prevalenza dei disturbi endocrini in pazienti con obesità**. La revisione è stata effettuata nell'ambito dell'*Endocrine Work-up for the Obesity Guideline della European Society of Endocrinology*.

Selezione degli studi

Sono state ritenute valide 68 pubblicazioni su 3819 estratte.

I pazienti valutati nell'ambito dei vari studi dovevano avere una condizione di obesità definita da BMI ≥ 30 kg/m² e/o circonferenza vita diagnostica secondo i valori di *cut-off* specifici per regione ed etnia.

Sono stati considerati validi solo gli studi in cui venivano riportati *cut-off* di riferimento per i diversi esami, anche se questi non presentano *range* di riferimento sempre sovrapponibili; in linea generale sono stati ritenuti validi gli studi in cui la diagnosi era così definita:

- ipotiroidismo: aumento del TSH non meglio definito;
- ipercortisolismo: valori elevati di almeno 2 dei seguenti parametri: cortisolo libero urinario, cortisolo salivare notturno, cortisolemia dopo test di soppressione con desametasone (notturno con 1 mg o 2 mg/die per 48 ore);
- ipogonadismo maschile: basso livello di testosterone totale (TT) o libero (FT), misurato a digiuno in due giorni diversi;
- iperandrogenismo femminile: alto TT o FT (misurato in qualsiasi momento durante il ciclo mestruale).

Ipotiroidismo

La **prevalenza** di ipotiroidismo subclinico e manifesto (di nuova diagnosi o già trattato) nei pazienti obesi era rispettivamente del 14.6% e del 14.0%, **nettamente maggiore rispetto** ai dati nella **popolazione generale** (4.3% e 0.3% in America, 3.8% e 0.4% in Europa, rispettivamente per le forme subcliniche e manifeste).

Il rapporto M:F 1:4 riscontrato in questa metanalisi è in linea con la maggior prevalenza di ipotiroidismo nella popolazione femminile. Le percentuali indicate nei diversi studi presi in considerazione sono variegata, anche in rapporto alle caratteristiche cliniche delle popolazioni incluse.

Nell'obesità è stata mostrata una correlazione positiva tra misure di adiposità e TSH, e inversa con FT4 bassa/normale. Una possibile spiegazione è l'aumentato tasso di eliminazione dell'ormone tiroideo nell'obeso, proporzionale alle dimensioni corporee. L'aumentato *turn-over* favorirebbe l'attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide, mirato a mantenere gli ormoni tiroidei sierici all'interno dell'intervallo eutiroideo: il risultato netto sarebbe l'ipotiroidismo subclinico. Questa relazione inversa tra obesità e ipotiroidismo è anche sostenuta dall'osservazione di una riduzione significativa dei livelli di TSH dopo la perdita di peso derivante dalla chirurgia bariatrica. A conferma di ciò va sottolineato che il trattamento dei pazienti ipotiroidei con tiroxina non ne modifica il BMI.



Ipercortisolismo

I risultati dello studio hanno rivelato una **bassa prevalenza** di ipercortisolismo nei pazienti con obesità (< 1%). Non sono noti numeri esatti di prevalenza di ipercortisolismo nella popolazione generale, ma l'incidenza della sindrome di Cushing causata dall'ipercortisolismo endogeno è di 2-3 per milione. È importante notare che la metà degli studi inclusi riguardava pazienti con DM2 e una recente meta-analisi ha mostrato una prevalenza del 3.4% di ipercortisolismo nei pazienti con DM2. Molti dei pazienti con *screening* positivo, presentavano *imaging* surrenalico/ipofisario negativo. Ciò ha portato gli autori a ipotizzare che l'ipercortisolismo in questi potrebbe riflettere una componente infiammatoria sottostante del DM2, con attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, o che vi sia un incremento dei valori di cortisolo come risposta neuroendocrina contro-regolatoria all'ipoglicemia (5).

Ipogonadismo maschile

La prevalenza dell'ipogonadismo variava dal 22.9% al 78.8% oppure dallo 0 al 51.5%, in relazione alla diagnosi basata, rispettivamente, su TT o FT, quindi **relativamente alta** (prevalenza aggregata del 33%).

La correlazione negativa tra testosterone e BMI negli uomini è ben nota e bassi livelli di testosterone promuovono l'accumulo di massa grassa totale e viscerale. È importante considerare che l'ipogonadismo può essere causa ma anche conseguenza dell'obesità.

A causa della diminuzione di SHBG, indotta dall'insulino-resistenza, e dei conseguenti livelli alterati di TT, l'*Endocrine Society* raccomanda di misurare nell'obesità i livelli di FT e non di TT.

Gli studi hanno mostrato un aumento della prevalenza di ipogonadismo all'aumentare del BMI. È stato osservato un miglioramento dei livelli di TT/FT dopo calo ponderale derivante da chirurgia bariatrica.

Altri studi hanno dimostrato un effetto positivo della terapia sostitutiva con testosterone su BMI, massa corporea magra e massa grassa negli uomini ipogonadici, sebbene l'effetto sia modesto (6-8).

Iperandrogenismo e sindrome dell'ovaio policistico (PCOS)

La prevalenza della PCOS variava dal 9.1 al 25%.

Nel sesso femminile, la ridotta produzione di SHBG mediata dall'insulino-resistenza aumenta la frazione FT e causa quindi iperandrogenismo relativo, amplificato dall'aumento del tasso di produzione di testosterone, DHEA e Δ 4-androstenedione osservati nell'obesità addominale. Inoltre, la produzione ovarica di androgeni è aumentata perché l'insulina stimola la steroidogenesi LH-mediata da parte delle cellule della teca. Tuttavia, la massa grassa viscerale quantificata mediante *imaging* non differiva nelle donne con PCOS rispetto a donne sane di pari BMI; in effetti, la **prevalenza della PCOS nelle donne obese è simile alla quella della popolazione generale femminile in età riproduttiva** (9.1–25% vs 6–20%, a seconda dei criteri usati per definire la PCOS) (9).

Conclusione

È emersa una bassa prevalenza di ipercortisolismo (< 1%) e più considerevole di ipotiroidismo e ipogonadismo. Dato il disegno trasversale degli studi inclusi, non è stato possibile fare una distinzione formale tra cause e conseguenze endocrine dell'obesità.

Le LG dell'*European Society of Endocrinology* rappresentano un'ottima guida per l'approccio a diagnosi e trattamento dei disturbi endocrini nei pazienti obesi.

Bibliografia

1. WHO. Obesity: [data and statistics](#).
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. *Obesity Facts* **2015**, *8*: 402–24.
3. Garvey WT, 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* (suppl 3): 1-203.
4. van Hulsteijn LT, Pasquali R, Casanueva F, et al. Prevalence of endocrine disorders in obese patients: systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol* **2020**, *182*: 11-21.
5. Abraham SB, Rubino D, Sinaii N, et al. Cortisol, obesity, and the metabolic syndrome: a cross-sectional study of obese subjects and review of the literature. *Obesity* **2013**, *21*: E105–17.

6. Chandel A, Dhindsa S, Topiwala S, et al. Testosterone concentration in young patients with diabetes. *Diabetes Care* [2008, 31: 2013–7](#).
7. Kapoor D, Aldred H, Clark S, et al. Clinical and biochemical assessment of hypogonadism in men with type 2 diabetes: correlations with bioavailable testosterone and visceral adiposity. *Diabetes Care* [2007, 30: 911–7](#).
8. Isidori AM, Giannetta E, Greco EA, et al. Effects of testosterone on body composition, bone metabolism and serum lipid profile in middle-aged men: a meta-analysis. *Clin Endocrinol* [2005, 63: 280–93](#).
9. Pasquali R, Gambineri A, Pagotto U. The impact of obesity on reproduction in women with polycystic ovary syndrome. *BJOG* [2006, 113: 1148–59](#).