

## **The Dark Side of Testosterone Deficiency: II. Type 2 Diabetes and Insulin Resistance**

**J Androl 2009;30:23-32; DOI: 10.2164/jandrol.108.005751**

ABDULMAGED M. TRAISH (1), FARID SAAD (2,3) AND ANDRE GUAY (4)

(1) Department of Biochemistry and Urology, Boston University School of Medicine, Boston, Massachusetts; (2) Bayer-Schering Pharma, Men's Healthcare, Berlin, Germany; (3) Gulf Medical College School of Medicine, Ajman, United Arab Emirates; (4) Department of Endocrinology, Center for Sexual Function, Lahey Clinic, Peabody, Massachusetts.

Correspondence to: Dr Abdulmaged M. Traish, Professor of Biochemistry & Urology, Director, Laboratories for Sexual Medicine, Institute for Sexual Medicine, Boston University School of Medicine, Center for Advanced Biomedical Research, 700 Albany Street, W607, Boston, MA 02118 (e-mail: [atraish@bu.edu](mailto:atraish@bu.edu)).

A considerable body of evidence exists suggesting a link among reduced testosterone plasma levels, type 2 diabetes (T2D), and insulin resistance (IR). Hypogonadal men are at higher risk for T2D. Here we evaluate the relationships between testosterone, metabolic syndrome (MetS), T2D, and IR and discuss the relationships among androgen deficiency and these factors, especially as it ultimately relates to the development of cardiovascular disease and erectile dysfunction (ED). Thus, a comprehensive literature search was carried out using PubMed, and relevant articles pertinent to androgen deficiency, T2D, IR, MetS, and ED were reviewed and discussed. Low testosterone precedes elevated fasting insulin, glucose, and hemoglobin A1c (HbA1C) values and may even predict the onset of diabetes. Treatment of prostate cancer patients with surgical or medical castration exacerbates IR and glycemic control, strengthening the link between testosterone deficiency and onset of T2D and IR. Androgen therapy of hypogonadal men improves insulin sensitivity, fasting glucose, and HbA1c levels. We suggest that androgen deficiency is associated with IR, T2D, MetS, and with increased deposition of visceral fat, which serves as an endocrine organ, producing inflammatory cytokines and thus promoting endothelial dysfunction and vascular disease.

### **Il lato oscuro del deficit di testosterone: II. Il diabete di tipo 2 e la resistenza insulinica**

Esiste una considerevole quantità di evidenze che supportano un legame tra la riduzione dei livelli plasmatici del testosterone, il diabete di tipo 2 (T2D) e la resistenza insulinica (IR). Gli uomini ipogonadici sono ad alto rischio per il T2D. Qui valutiamo le relazioni tra il testosterone, la sindrome metabolica (MetS), il T2D e la IR e discutiamo le relazioni tra il deficit androgenico e questi fattori, specialmente se in ultima analisi questo correla con lo sviluppo della malattia cardiovascolare e il deficit erettile (ED). Pertanto è stata svolta una completa ricerca nella letteratura impiegando il PubMed così da rivedere e discutere gli articoli di rilievo pertinenti al deficit androgenico, al T2D, alla IR, alla MetS e alla ED. I bassi livelli di testosterone precedono gli elevati livelli dell'insulina e del glucosio a digiuno e dell'emoglobina A1c (HbA1c) e possono anche predire l'insorgenza del diabete. Il trattamento dei pazienti con cancro prostatico tramite la castrazione chirurgica o medica esacerba la IR e il controllo glicemico, rafforzando il legame tra il deficit di testosterone e l'insorgenza di T2D e IR. La terapia androgenica degli uomini ipogonadici migliora la sensibilità insulinica, il glucosio a digiuno e i livelli di HbA1c. Noi suggeriamo che il deficit androgenico è associato alla IR, al T2D, alla MetS e all'aumentato deposito di grasso viscerale, il quale agendo come un organo endocrino, produce le citochine infiammatorie così promuovendo la disfunzione endoteliale e la malattia vascolare.

**Il commento** – Questa è la seconda parte della revisione della letteratura relativa al rapporto tra deficit di testosterone, sindrome metabolica e deficit erettile o più in generale disfunzione genitale con il sottofondo delle patologie cardiovascolari. In questa parte si focalizza l'analisi di quanto evidenziato costantemente dai ricercatori negli ultimi anni non solo per la relazione tra sindrome metabolica e deficit androgenico, ma soprattutto la relazione tra deficit androgenico, naturale o indotto (come accade per la terapia del cancro prostatico, ma anche spesso inutilmente per la terapia della prostatite e peggio per l'alopecia androgenica), e insorgenza e sviluppo del diabete di tipo 2 e della resistenza insulinica. L'analisi della letteratura completa quella svolta nella prima parte e fornisce così un ancora più stretto legame tra la disfunzione androgenica e la disfunzione metabolica pur dovendo rilevare che ancora non sia chiaro se sia la prima a produrre la seconda o viceversa... certo è che in presenza dell'una compare la seconda e che pertanto l'una e l'altra ormai debbano essere definite quando compaiono sintomi andrologici e poi contemporaneamente trattate riportando all'equilibrio le funzioni corporee, soprattutto quelle di controllo. Un aspetto particolarmente importante che emerge da questa revisione è il ruolo endocrino del tessuto adiposo che in elevato accumulo produce elevate quantità di ormoni e citochine che poi agiscono inducendo gli squilibri funzionali e le conseguenti patologie genitali, cardiovascolari e metaboliche. Così come anticipato nel commento della prima parte, questa seconda parte rafforza tutte le osservazioni e le conclusioni svolte nel primo commento.