

## **Weight loss more than glycaemic control may improve testosterone in obese type 2 diabetes mellitus men with hypogonadism**

**Andrology 2020;8:654-662; DOI: 10.1111/andr.12754**

VITO ANGELO GIAGULLI (1,2), MARCO CASTELLANA (3), MATTEO DOMENICO CARBONE (4), CARLA PELUSI (5), MARIA ISABELLA RAMUNNI (2), GIOVANNI DE PERGOLA (6), EDOARDO GUASTAMACCHIA (1), VINCENZO TRIGGIANI (1)

(1) Section of Internal Medicine, Geriatrics, Endocrinology and Rare Disease, Interdisciplinary Department of Medicine, School of Medicine, University of Bari, Bari, Italy, (2) Outpatients Clinic of Endocrinology and Metabolic Disease, Conversano Hospital, Bari, Italy, (3) National Institute of Gastroenterology "S. De Bellis", Castellana Grotte, Bari, Italy, (4) Institute of Clinical and Hormonal Research, Foggia, Italy, (5) Division of Endocrinology and Center for Applied Biomedical Research, Department of Medical and Surgical Sciences, Alma Mater Studiorum, S. Orsola-Malpighi Hospital, University of Bologna, Bologna, Italy, (6) Department of Biomedical Science and Human Oncology, University of Bari, Bari, Italy

Correspondence to: Vito Angelo Giagulli, Outpatients Clinic of Endocrinology and Metabolic Disease, Conversano Hospital, Bari, Italy. Email: [vitogiagulli58@gmail.com](mailto:vitogiagulli58@gmail.com)

Functional hypogonadism is a common disorder among patients with obesity and type 2 diabetes mellitus and could be managed by first treating the underlying causes. The present study was undertaken to investigate the contribution of body weight and glycaemic control to the reversibility of hypogonadism to eugonadism in a real-life setting. Adult obese male patients with uncontrolled type 2 diabetes mellitus, complaining of mild to moderate erectile dysfunction and suspected of functional hypogonadism evaluated at our institution from 2015 to 2017, were retrospectively included. The gonadal status 3 and 12 months after the glucose-lowering medication prescription was assessed. Seventy-one consecutive patients were enrolled, with 24 (34%) of them achieving total testosterone  $\geq 300$  ng/dl (10.4 nM/l) at the end of the study. When they were stratified according to HbA1c and body weight loss, a direct correlation was found for the latter only. Particularly, 94% of patients achieving a body weight loss  $>10\%$  presented with total testosterone  $\geq 300$  ng/dl. An inverse correlation was found for HbA1c, with no higher prevalence of total testosterone  $\geq 300$  ng/dl in patients with HbA1c  $<6.5\%$ . The findings are strengthened by the rigorous study design. However, a limited number of patients and glucose-lowering medications could be included. In conclusions, the present study supports the hypothesis that in obese patients with uncontrolled type 2 diabetes mellitus losing weight may have a greater impact on androgens compared to improving glycaemic control. Further prospective studies are needed to corroborate this finding.

### **La perdita di peso piuttosto che il controllo glicemico può migliorare il testosterone negli uomini obesi con diabete mellito di tipo 2 e ipogonadismo**

L'ipogonadismo funzionale è un disordine comune tra i pazienti con obesità e diabete mellito di tipo 2 e dovrebbe essere trattato per primo nel trattamento delle cause sottostanti. Il presente studio fu intrapreso per analizzare il contributo del peso corporeo e del controllo glicemico nella reversibilità dell'ipogonadismo in eugonadismo nelle condizioni di vita reale. Furono inclusi retrospettivamente i pazienti maschi adulti obesi con il diabete mellito di tipo 2 non controllato, sofferenti di disfunzione erettile da lieve a moderata e con il sospetto di ipogonadismo funzionale valutati nel nostro istituto dal 2015 al 2017. Fu determinato lo stato delle gonadi a 3 e 12 mesi dalla prescrizione farmaceutica per ridurre il glucosio. Furono reclutati settantuno pazienti consecutivi, di cui 24 (34%) con il testosterone  $\geq 300$  ng/dl (10.4 nM/l) al termine dello studio. Quando furono stratificati in relazione alla HbA1c e alla perdita di peso corporeo, fu rilevata una diretta correlazione solo per quest'ultima. In particolare, il 94% dei pazienti che conseguì una perdita di peso corporeo  $>10\%$  presentò un testosterone totale  $\geq 300$  ng/dl. Fu rilevata una correlazione inversa per la HbA1c, senza una maggiore prevalenza per il testosterone  $\geq 300$  ng/dl nei pazienti con HbA1c  $<6.5\%$ . Le rilevazioni sono rafforzate dal rigoroso disegno dello studio. Tuttavia, potrebbe essere incluso un limitato numero di pazienti e di farmaci per ridurre il glucosio. In conclusione, il presente studio supporta l'ipotesi che i pazienti obesi con il diabete mellito di tipo 2 non controllato e che perdono peso possono avere un maggiore impatto sugli androgeni rispetto al miglioramento del controllo glicemico. Ulteriori studi prospettici sono necessari per sostenere queste rilevazioni.

**Il commento** - Negli uomini viene spesso, anche dagli andrologi, sottovalutata la condizione fisica complessiva, soprattutto lo stato della massa adiposa e la sua collocazione addominale. E' capitato anche a noi verificare la mancata soluzione dei problemi presentati in soggetti discretamente o marcatamente con sovrappeso adiposo o decisamente obesi. La verifica del processo diagnostico ha sempre dimostrato la carenza o peggio l'assenza della valutazione del quadro metabolico-nutrizionale e comportamentale, con la tendenza a cercare di sostituire o compensare le disfunzioni genitali senza mai intervenire sullo stato metabolico-ossidativo, nutrizionale e comportamentale. Gli Autori di questo studio rimettono nel mirino e

focalizzano invece proprio la necessità di agire in soggetti obesi o con sovrappeso adiposo, che spesso hanno anche diabete di 2<sup>o</sup> tipo a gradi variabili di consistenza, in primo luogo sulla attenta valutazione del profilo metabolico-ossidativo, nutrizionale e comportamentale, in secondo luogo correggendo in modo significativo tali aspetti del paziente. Il problema, come verificano gli Autori, non è tanto il riportare la glicemia ad un livello accettabile, ma riequilibrare il peso complessivo facendo ridurre la massa adiposa presente... in altre parole agendo al fine di far ritrovare un adeguato equilibrio corporeo complessivo. Non possiamo fare altro che concordare con questa prospettiva che, sola, può far recuperare gli squilibri ormonali e metabolico-ossidativi che in tali pazienti sottostanno alle diverse disfunzioni genitali, sia che queste siano le congestioni infiammatorie pelvico-prostatiche, le disfunzioni testicolari seminali e ormonali, la disfunzione erettile. Ci è ben noto che questo modo di agire implichi un lavoro molto più consistente, soprattutto nella relazione con il paziente, ma è l'unico che consente di dare adeguate ed utili risposte al paziente.