



La pancia dell'uomo di mezza età: solo estetica o segnale ormonale?

Antonio Aversa, Marco Leuzzi

Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica

Università degli Studi Magna Graecia di Catanzaro

Introduzione: Oltre la Bilancia

La percezione comune e, per lungo tempo, anche l'approccio clinico hanno considerato l'obesità primariamente come una questione di eccesso ponderale, quantificabile attraverso l'Indice di Massa Corporea (IMC o BMI, kg/m²). Sebbene l'IMC rimanga uno strumento utile per il monitoraggio epidemiologico, la sua utilità clinica è limitata da una fondamentale lacuna: l'incapacità di discernere la distribuzione del tessuto adiposo, un fattore che si è rivelato di importanza prognostica superiore rispetto alla massa grassa totale [1]. L'evidenza clinica ha infatti smantellato il dogma che lega linearmente il peso al rischio metabolico, introducendo i concetti di "obeso metabolicamente sano" (MHO, Metabolically Healthy Obese) e "normopeso metabolicamente obeso" (MONW, Metabolically Obese Normal-Weight). Questi fenotipi dimostrano in modo inequivocabile che il rischio sulla salute è strettamente correlato alla localizzazione dell'adipe [1].

Il fulcro di questa nuova visione fisiopatologica è l'obesità viscerale, definita come un accumulo eccessivo di tessuto adiposo intra-addominale (VAT). La "pancia" dell'uomo di mezza età, quindi, cessa di essere un mero inestetismo per diventare il marcatore clinico di un organo endocrino, il VAT, profondamente disfunzionale e patogeno. L'accumulo di VAT è il risultato di un bilancio energetico cronicamente positivo, la cui origine risiede in una complessa rete di regolazione neuroendocrina che governa l'assunzione di cibo. Il sistema nervoso centrale, in particolare l'ipotalamo, integra segnali ormonali periferici provenienti dal tratto gastrointestinale (es. GLP-1), dal pancreas (es. insulina) e dallo stesso tessuto adiposo (es. leptina) per modulare l'appetito e la sazietà [1, 9]. Nell'ambiente moderno, caratterizzato da aumentata fruibilità di cibi palatabili e ad alta densità energetica, questi circuiti ancestrali, evolutisi per gestire la scarsità, diventano maladattivi, promuovendo un'assunzione calorica che eccede la spesa energetica e che, in individui suscettibili, favorisce la deposizione selettiva di adipe a livello viscerale [1].

Le Comorbilità dell'Adiposità Viscerale: Un Panorama Clinico

L'accumulo di tessuto adiposo viscerale non è un fenomeno isolato, ma l'epicentro di una cascata di disfunzioni multisistemiche. Il VAT agisce come un organo endocrino e pro-infiammatorio, secernendo un'ampia gamma di adipochine, citochine e acidi grassi liberi (FFA) che orchestrano uno stato di malattia sistemica. Diversi studi hanno rafforzato il nesso causale tra l'eccesso di adiposità e oltre 50 condizioni patologiche [2]. Le principali comorbilità includono:

- **Dislipidemia Aterogena:** Il profilo lipidico caratteristico dell'obesità viscerale è definito da ipertrigliceridemia, bassi livelli di colesterolo HDL e una predominanza di particelle LDL piccole e dense, particolarmente aterogene. Questa triade è una conseguenza diretta dell'aumentato flusso di FFA dal VAT iperlipolitico al fegato attraverso la vena porta. Il fegato, sovraccaricato di substrati, risponde con un'aumentata sintesi e secrezione di lipoproteine a bassissima densità (VLDL) [1].
- **Insulino-Resistenza e Diabete Mellito di Tipo 2 (DMT2):** L'eccesso di VAT è un fattore primario nello sviluppo di insulino-resistenza, sia a livello epatico che periferico. L'accumulo di grasso nel fegato (steatosi epatica associata a disfunzione metabolica, MASLD) e il rilascio di citochine pro-



infiammatorie (es. TNF- α , IL-6) dal VAT compromettono la via di segnalazione dell'insulina. Studi prospettici confermano che l'accumulo di VAT precede e predice in modo indipendente lo sviluppo di DMT2 [1, 2].

- **Ipertensione Arteriosa:** Il legame è multifattoriale e complesso. Il VAT stesso possiede un sistema renina-angiotensina-aldosterone locale attivo che contribuisce all'aumento della pressione. A ciò si aggiungono la deposizione di grasso a livello del seno renale, che compromette la funzione escrettrice, e la disfunzione endoteliale indotta dallo stato infiammatorio sistemico [1].
- **Malattie Cardiovascolari:** La circonferenza vita e il rapporto vita-fianchi si sono dimostrati predittori di infarto miocardico e mortalità cardiovascolare più potenti dell'IMC. Il rischio è mediato non solo dai fattori tradizionali (dislipidemia, ipertensione, DMT2), ma anche da uno stato pro-trombotico e pro-infiammatorio direttamente promosso dal VAT [1, 2].
- **Cancro:** L'obesità è un fattore di rischio causale per almeno 13 tipi di neoplasie, tra cui quelle del colon-retto, fegato, pancreas e rene. I meccanismi patogenetici includono l'iperinsulinemia cronica (con conseguente stimolazione dei recettori per l'IGF-1), l'infiammazione cronica di basso grado e le alterazioni ormonali, come l'eccesso di estrogeni derivante dall'aumentata attività dell'aromatasi nel tessuto adiposo [2].

L'Asse Ipogonadismo-Obesità: Un Circolo Vizioso a Due Vie

Nell'uomo di mezza età, la relazione tra bassi livelli di testosterone e obesità viscerale non è una semplice coesistenza, ma un circolo vizioso bidirezionale e auto-perpetuante che rappresenta il motore principale del declino metabolico e della qualità della vita [3].

- **Dall'Ipogonadismo all'Obesità**

Il testosterone è un ormone anabolico fondamentale per il mantenimento di una composizione corporea sana. Agisce a livello delle cellule staminali mesenchimali, promuovendo la differenziazione in linea miogenica (muscolo) e inibendo quella adipogenica (grasso) [3]. Un deficit di testosterone, pertanto, inverte questo equilibrio: la massa magra diminuisce e la massa grassa aumenta, con una spiccata predilezione per l'accumulo a livello viscerale [3]. Il modello clinico più eloquente è rappresentato dalla terapia di deprivazione androgenica (ADT) utilizzata nel trattamento del carcinoma prostatico. I pazienti in ADT sviluppano rapidamente un aumento della massa grassa, una riduzione della massa magra, insulino-resistenza e un'elevata incidenza di sindrome metabolica e DMT2, dimostrando in modo inequivocabile il ruolo causale del deficit androgenico nella genesi di questo fenotipo metabolico avverso [3].

- **Dall'Obesità all'Ipogonadismo**

L'eccesso di adiposità viscerale, a sua volta, sopprime attivamente la produzione di testosterone attraverso meccanismi multipli e sinergici, chiudendo il cerchio. Questi meccanismi comprendono:

1. **Aumento dell'Attività Aromatase:** Il tessuto adiposo, in particolare quello viscerale, è la sede principale dell'enzima aromatasi, che converte irreversibilmente il testosterone in estradiolo. L'aumento della massa grassa porta a un'iper-aromatizzazione, con conseguenti livelli elevati di estradiolo circolante. L'estradiolo esercita un potente feedback negativo sull'asse ipotalamo-ipofisogonadi (HPG), sopprimendo la secrezione di ormone luteinizzante (LH) e, di conseguenza, la produzione testicolare di testosterone [1, 3].

I o l u s a m u t e

2. Iperinsulinemia e Riduzione della SHBG: L'insulino-resistenza indotta dal VAT causa un'iperinsulinemia compensatoria. Livelli cronicamente elevati di insulina sopprimono la sintesi epatica della globulina legante gli ormoni sessuali (SHBG). Poiché una quota significativa del testosterone circolante è legata alla SHBG, una sua riduzione porta a una diminuzione dei livelli di testosterone totale e a un'alterazione della sua biodisponibilità [1, 3].
3. Adipochine e Infiammazione: Il VAT disfunzionale secerne adipochine e citochine in eccesso che interferiscono negativamente con la funzione testicolare. L'iperleptinemia cronica, tipica dell'obesità, esercita un effetto soppressivo sulla steroidogenesi testicolare e altera la pulsatilità della secrezione di LH. Inoltre, lo stato infiammatorio di basso grado, con livelli elevati di citochine come TNF- α e IL-6, è direttamente tossico per le cellule di Leydig e inibisce la produzione di testosterone [3].

Questo circolo vizioso non solo accelera la progressione verso il DMT2 e le malattie cardiovascolari, ma ha anche un impatto devastante sulla qualità della vita (QoL) del paziente, dimostrato dalla fatica, dalla perdita di energia e dalle limitazioni funzionali imposte dall'aumento della massa grassa e dalla perdita di massa muscolare che l'ipogonadismo ha causato [4].

Dissonanze Endocrine Correlate: Gli Altri Assi in Gioco

La tempesta endocrina innescata dall'obesità viscerale non si limita all'asse gonadico, ma si estende ad altri sistemi ormonali cruciali, inducendo uno stato di disfunzione multi-assiale. Il sistema endocrino tenta di compensare lo stress metabolico, ma questi tentativi di adattamento diventano essi stessi parte della patologia.

- **Asse Ipotalamo-Ipofisi-Surrene (HPA)**

L'obesità viscerale è associata a una sottile ma significativa disregolazione dell'asse HPA, spesso legata a stress cronico, sia esso psicologico (es. stress lavorativo) o fisiologico (es. privazione di sonno, tipico degli uomini di mezza età) [5]. Il meccanismo chiave non risiede tanto in un'ipercortisolemia sistemica, quanto in un'aumentata rigenerazione locale di cortisolo attivo all'interno del tessuto adiposo stesso. Questo processo è mediato dall'enzima 11-beta-idrossisteroide-deidrogenasi di tipo 1 (11-beta-HSD1), enzima che media la trasformazione del cortisone inattivo in cortisolo attivo, la cui espressione e attività sono significativamente più elevate nel VAT [1, 5]. Questo ipercortisolismo locale crea una sorta di "sindrome di Cushing localizzata" che promuove l'adipogenesi e l'accumulo lipidico specificamente nel compartimento viscerale, contribuendo direttamente al fenotipo androide e alle sue conseguenze metaboliche [1, 5].

- **Asse dell'Ormone della Crescita (GH)**

L'obesità, e in particolare l'adiposità viscerale, è caratterizzata da una marcata riduzione della secrezione di ormone della crescita (GH) [1, 6]. Questo non è un difetto primario, ma una conseguenza diretta dello stato metabolico alterato. Il principale fattore soppressivo è rappresentato dai livelli cronicamente elevati di FFA circolanti, che esercitano un potente effetto inibitorio sulla secrezione ipofisaria di GH [6]. Si assiste a un paradosso: nonostante i bassi livelli di GH, le concentrazioni sieriche di IGF-1 (il principale mediatore degli effetti anabolici del GH) rimangono normali o persino leggermente aumentate. Questo è spiegato da un meccanismo compensatorio: l'iperinsulinemia tipica dell'obesità stimola direttamente la produzione epatica di IGF-1 e contemporaneamente sopprime la sintesi della sua proteina legante (IGFBP-1), aumentandone la frazione libera e bioattiva. L'IGF-1 bioattivo, a sua volta, contribuisce al feedback negativo sulla secrezione di GH, chiudendo il cerchio [6].

- **Asse Tiroideo**



È comune riscontrare nei soggetti obesi livelli di TSH nel range superiore della norma o lievemente elevati, associati a livelli di FT3 normali o ai limiti alti della norma [7]. Questo quadro, tuttavia, raramente indica un ipotiroidismo primario. Si tratta piuttosto di un'alterazione centrale adattativa e reversibile. Si ipotizza che l'iperleptinemia dell'obesità stimoli la produzione ipotalamica di TRH e, di conseguenza, di TSH, come meccanismo compensatorio volto ad aumentare la spesa energetica e la termogenesi per contrastare il bilancio energetico positivo. Questa ipotesi è supportata dal fatto che la perdita di peso induce una normalizzazione dei livelli di TSH e FT3, dimostrando che l'alterazione è una conseguenza, e non una causa, dello stato di obesità [1, 7].

Obesità e Osso: Il Paradosso della Fragilità Nascosta

La relazione tra obesità e salute scheletrica è complessa e paradossale. Se da un lato l'aumento del peso corporeo esercita un effetto apparentemente protettivo sull'osso, dall'altro lo stato metabolico e infiammatorio associato all'adiposità viscerale ne compromette la qualità, aumentando il rischio di fratture [8].

L'aumento della Densità Minerale Ossea (BMD), frequentemente riscontrato nei soggetti obesi e misurato tramite DEXA, è attribuibile principalmente a due fattori: l'aumentato carico meccanico, che stimola l'attività degli osteoblasti, e l'aumento dei livelli di estrogeni circolanti, derivanti dalla maggiore attività dell'aromatasi nel tessuto adiposo espanso [8]. Tuttavia, questo aumento della BMD è ingannevole. L'obesità è associata a un aumentato, non diminuito, rischio di frattura. Questo fenomeno, noto come "paradosso dell'obesità", indica che la BMD è un indicatore insufficiente della robustezza ossea in questa popolazione e che la qualità dell'osso è deteriorata [8].

Lo scheletro diventa un bersaglio di "danno collaterale" della tempesta infiammatoria che origina dal VAT. Lo stato di infiammazione cronica di basso grado, sostenuto da citochine come TNF- α e IL-6, promuove l'osteoclastogenesi e il riassorbimento osseo. Parallelamente, si verificano alterazioni nel profilo delle adipochine: l'adiponectina, che ha un ruolo protettivo sull'osso, è ridotta, mentre la leptina, in condizioni di iperleptinemia, sembra avere effetti deleteri mediati a livello centrale [8]. Un ulteriore meccanismo è il sequestro della vitamina D, una vitamina liposolubile, nell'abbondante massa grassa. Ciò porta a una riduzione dei suoi livelli circolanti, con possibile sviluppo di un iperparatiroidismo secondario che accelera ulteriormente la perdita di massa ossea [8].

Anche la localizzazione delle fratture è paradossale. I soggetti obesi presentano un rischio ridotto per le tipiche fratture da osteoporosi (anca, vertebre, polso), ma un rischio aumentato per fratture di caviglia, gamba e omero. Questa distribuzione atipica è probabilmente legata a una diversa biomeccanica delle cadute e all'effetto "ammortizzante" (padding) del tessuto adiposo a livello pelvico [8].

Strategie Terapeutiche: Rimodellare la Composizione Corporea e Ricalibrare l'Endocrinologia

Il trattamento dell'uomo di mezza età con obesità viscerale ed endocrinopatie associate richiede un approccio integrato e multifattoriale, mirato a interrompere i circoli viziosi patogenetici. Le strategie terapeutiche non sono mutuamente esclusive, ma agiscono in sinergia per ripristinare l'omeostasi metabolica.

- **Stile di Vita: La Pietra Angolare**

La modifica dello stile di vita, attraverso una dieta equilibrata e un'attività fisica regolare, rimane il cardine insostituibile del trattamento. Gli interventi che inducono un calo ponderale hanno il vantaggio di mobilitare preferenzialmente il grasso viscerale, il compartimento più patogeno [1]. L'esercizio fisico, in particolare, offre un beneficio unico: è in grado di ridurre la circonferenza vita e il VAT anche in assenza di una significativa

Insulino

perdita di peso totale, poiché promuove un aumento della massa magra a discapito di quella grassa. Questo rimodellamento della composizione corporea migliora la sensibilità insulinica e la salute metabolica indipendentemente dal valore indicato sulla bilancia [1].

- **Farmaci di Nuova Generazione: Riprogrammare il Centro**

La farmacoterapia moderna per l'obesità ha compiuto un salto qualitativo, passando da semplici soppressori dell'appetito a modulatori sofisticati dell'omeostasi energetica. Le terapie basate sulle incretine, come gli agonisti del recettore del GLP-1 (es. semaglutide) e i doppi agonisti dei recettori GIP/GLP-1 (es. tirzepatide), hanno dimostrato un'efficacia senza precedenti [9]. Questi farmaci agiscono a livello del sistema nervoso centrale, potenziando i segnali di sazietà, riducendo l'appetito e rallentando lo svuotamento gastrico. I doppi agonisti, sfruttando la sinergia tra GIP e GLP-1, hanno raggiunto riduzioni ponderali medie superiori al 20%, un risultato che si avvicina a quello della chirurgia bariatrica e che permette di affrontare direttamente la disregolazione centrale dell'appetito [9].

- **Terapia con Testosterone: Spezzare il Circolo Vizioso**

Nei pazienti maschi con obesità e ipogonadismo concomitante, la terapia sostitutiva con testosterone (TRT) non deve essere considerata una terapia per la perdita di peso, ma una terapia mirata a spezzare il circolo vizioso ipogonadismo-obesità [3]. Numerosi studi clinici hanno dimostrato che la TRT in uomini ipogonadici migliora significativamente la composizione corporea: induce una riduzione della massa grassa totale, con un calo particolarmente pronunciato del grasso viscerale, e un aumento simultaneo della massa magra [3]. Sebbene il peso totale possa rimanere stabile a causa dell'aumento della massa muscolare, questo spostamento da un fenotipo patogeno a uno metabolicamente più sano è di fondamentale importanza clinica. Inoltre, il miglioramento di umore, energia e vitalità indotto dalla TRT può aumentare la motivazione del paziente e la sua aderenza agli interventi sullo stile di vita, potenziandone l'efficacia [3].

Conclusioni: Un Approccio Integrato alla Salute dell'Uomo

L'accumulo di adipe addominale nell'uomo di mezza età, la cosiddetta "pancia", è inequivocabilmente un segnale ormonale di primaria importanza clinica, non un semplice difetto estetico. Esso rappresenta la manifestazione esterna di un tessuto adiposo viscerale metabolicamente disfunzionale, che agisce come un organo endocrino patogeno, innescando una tempesta ormonale sistemica [1]. Questa condizione è alla base di una cascata di patologie cardiometaboliche [2], compromette l'integrità dello scheletro [8] e deteriora profondamente la qualità della vita sociale e sessuale [4].

Nell'uomo, il circolo vizioso tra ipogonadismo e obesità viscerale costituisce il nucleo patogenetico centrale, un motore che si autoalimenta e accelera il declino della salute [3]. Di conseguenza, la valutazione clinica del paziente obeso deve necessariamente trascendere il semplice calcolo dell'IMC, per includere la misurazione della circonferenza vita e un'attenta valutazione del profilo ormonale, con particolare riguardo ai livelli di testosterone ed LH, al fine di stratificare accuratamente il rischio [1, 3].

Una gestione efficace richiede una strategia terapeutica integrata e personalizzata, che attacchi il problema su più fronti: modificando la composizione corporea e riducendo il VAT attraverso lo stile di vita [1], ricalibrando i segnali centrali di fame e sazietà con le moderne farmacoterapie incretiniche [9] e, nei pazienti eleggibili, spezzando il ciclo ormonale avverso con la terapia sostitutiva con testosterone [3]. Riconoscere e trattare l'obesità viscerale come un segno medico, e non come un destino ineluttabile dell'invecchiamento e della sedentarietà, è un passo fondamentale per la prevenzione andrologica ed endocrinologica e risulta cruciale per migliorare la salute e il benessere a lungo termine del paziente.



Bibliografia

- [1] Tchernof A, Després J-P. Pathophysiology of Human Visceral Obesity: An Update. *Physiol Rev* 2013;93:359-404.
- [2] Lam BCC, Lim AYL, Chan SL, et al. The impact of obesity: a narrative review. *Singapore Med J* 2023;64:163-71.
- [3] Saad F, Aversa A, Isidori AM, Gooren LJ. Testosterone as Potential Effective Therapy in Treatment of Obesity in Men with Testosterone Deficiency: A Review. *Curr Diabetes Rev* 2012;8:131-143.
- [4] Glintborg D, Nielsen TL, Wraae K, et al. The relationship between health-related quality of life, obesity and testosterone levels in older men. *Age Ageing* 2014;43:280-284.
- [5] Bose M, Oliván B, Laferrère B. Stress and obesity: the role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in metabolic disease. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2009;16:340-346.
- [6] Hjelholt A, Høgild M, Bak AM, et al. Growth Hormone and Obesity. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2020;49:239-250.
- [7] Biondi B. Thyroid and Obesity: An Intriguing Relationship. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:3614-3617.
- [8] Greco EA, Fornari R, Rossi F, Santiemma V, Prossomariti G, Annoscia C, Aversa A, Brama M, Marini M, Donini LM, Spera G, Lenzi A, Lubrano C, Migliaccio S. Is obesity protective for osteoporosis? Evaluation of bone mineral density in individuals with high body mass index. *Int J Clin Pract*. 2010;64:817-20.
- [9] Lu J, Liu P, Cai M, et al. Recent progress in the pharmacotherapy for obesity. *Eur J Pharmacol* 2025;1002:177850.