

IPOGONADISMO: IL TESTOSTERONE PREVIENE LA PROGRESSIONE DA PRE-DIABETE A DM2

Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

Questo studio (1) ha valutato 316 uomini con sintomi riferibili a carenza androgenica, con pre-diabete (HbA1c tra 39 e 48 mmol/mol) e livelli di testosterone totale (TT) < 12.1 nmol/L (350 ng/dL): 229 (gruppo 1) sono stati trattati con testosterone undecanoato 1000 mg im ogni 12 settimane, mentre i restanti 87 (gruppo 2) non sono stati trattati.

Lo studio è durato circa **8 anni**, durante i quali sono stati monitorati semestralmente parametri antropometrici e metabolici.

Alla valutazione basale, rispetto al gruppo 2 i soggetti del gruppo 1 erano significativamente più giovani, con livelli significativamente più bassi di TT; contestualmente avevano un peggior profilo metabolico (glicemia, quadro lipidico, *TyG index*-marcatore di insulino-resistenza), mentre non differivano per BMI e HbA1c.

Nel gruppo 1 i livelli di TT si sono normalizzati già dopo la prima somministrazione.

La tabella sottostante riporta i dati più significativi al termine del periodo di osservazione.

	Gruppo 1	Gruppo 2
Glicemia a digiuno (mmol/mol)	↓ 0.4 mmol/L	↑ 0.8 mmol/L
HbA1c (mmol/mol)	< 39 nel 90% > 48 nello 0%	< 39 nell'1% > 48 nel 40.2%
Peso (kg)	↓ 9.2 (-8.8%)	↑ 8 (+9.1%)
BMI (kg/m ²)	↓ 3	↑ 2.5
Circonferenza vita (cm)	↓ 6.8	↑ 7.4
<i>TyG Index</i>	↓ 0.2	↑ 0.3
TT (nmol/L)	↑ 8.5	↓ 0.9
Mortalità	7.4%	16.1%
IMA	0.4% (1)	5.7 % (5)

Secondo gli autori, quindi, **la terapia sostitutiva con testosterone undecanoato, nel maschio affetto dalla condizione di pre-diabete e da ipogonadismo, è in grado di prevenire** nella pressoché totalità dei casi **la progressione della patologia metabolica verso il DM2**, coerentemente con quanto già osservato in precedenza, cioè la remissione del DM2 nel 12% dei soggetti diabetici e ipogonadici trattati con terapia sostitutiva con testosterone (2). Gli autori attribuiscono questo risultato in modo preminente alla riduzione del peso corporeo, del BMI e della circonferenza vita indotti dal trattamento androgenico, confermando quanto già affermato dalle linee guida AACE/ACE sull'obesità. Queste ultime, infatti, raccomandano un calo ponderale del 10% per ridurre dell'80% il rischio di sviluppare DM2, sebbene persista un rischio di sviluppare la sindrome metabolica che è indipendente dal peso stesso (3). Ulteriori fattori che possono contribuire alla prevenzione dell'evoluzione da pre-diabete in DM2 sono rappresentati dall'incremento della massa magra e dal miglioramento della sensibilità insulinica (4), entrambi effetti indotti dal trattamento androgenico sostitutivo. Gli autori concludono magnificando il grande potenziale della terapia sostitutiva androgenica nella prevenzione dell'evoluzione delle patologie metaboliche ed evidenziandone la maneggevolezza, in contrasto con i numerosi fallimenti degli interventi basati sulle modifiche dello stile di vita.

Commento

È sicuramente intrigante pensare di trattare con testosterone l'obeso/diabetico o pre-diabetico e ipogonadico, soprattutto per evitare tutta la serie di ben noti fallimenti degli interventi *standard* che vengono quotidianamente proposti a questi pazienti. Ritengo però che, a oggi, siamo ben lungi dal poter proporre diffusamente e routinariamente un intervento farmacologico androgenico nella citata situazione patologica. In *primis* perché non abbiamo ancora certezza del rapporto eziopatogenetico che esiste tra *diabetes* e ipogonadismo; è ben nota, infatti, la loro associazione, ma stabilire quale delle due patologie sia causa dell'altra è ancora paragonabile al tentativo di dipanare il dilemma se sia nato prima l'uovo o la gallina (5). In realtà, pazienti motivati e trattati con interventi *standard* o anche con chirurgia bariatrica raggiungono risultati sovrapponibili o addirittura migliori rispetto a quelli citati nello studio (6), il cui limite principale è



rappresentato dal non aver istituito alcun intervento sullo stile di vita dei soggetti non trattati con testosterone, che quindi hanno subito una prevedibile evoluzione negativa non solo dei parametri antropometrici, ma anche della malattia metabolica. È comunque dimostrato che i risultati positivi su parametri antropometrici e metabolici raggiunti con le modifiche dello stile di vita nel pre-diabetico/obeso ipogonadico sono migliorabili attraverso l'introduzione in terapia del trattamento sostitutivo androgenico (7), ma questo non autorizza a considerare, almeno fino a nuove osservazioni, il testosterone come trattamento di prima scelta; il trattamento è da riservare a gruppi selezionati di pazienti (es. quelli affetti anche da disfunzione erettile o con percentuale di massa magra particolarmente ridotta). Non da ultimo, in una fase storica nel corso della quale stiamo finalmente diventando attenti al criterio di "appropriatezza", per consentire una corretta e più sostenibile allocazione delle risorse, proporre come indispensabile per una delle nuove epidemie del terzo millennio, la *diabesity*, un tipo di terapia farmacologica che ha costi considerevoli e non ha ancora evidenze di superiorità rispetto all'agevolare i malati verso uno stile di vita consono, rischia di indurre un aumento ingiustificato della spesa sanitaria, sottraendo risorse a terapie già basate su evidenze concrete e già oggi di difficile accessibilità, nonostante siano mirate a patologie anche gravi (es epatite C, malattie neoplastiche, ecc).

Bibliografia

1. Yassin A, Haider A, Haider KS, et al. Testosterone therapy in men with hypogonadism prevents progression from prediabetes to type 2 diabetes: eight-year data from a registry study. *Diabetes Care* [2019, 42: 1104-11](#).
2. Saad F, Yassin D, Dorsos G, Yassin A. Most hypogonadal men with type 2 diabetes mellitus (T2DM) achieve HbA1c targets when treated with testosterone undecanoate injections (TU) for up to 12 years. *Diabetes* 2017, 66 suppl 1: A 305.
3. Garvey WT, Mechanick JI, 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 suppl 3: 1-203](#).
4. Corona G, Giagulli VA, Maseroli E, et al. Therapy of endocrine disease: testosterone supplementation and body composition: results from a meta-analysis study. *Eur J Endocrinol* [2016, 174: R99-116](#).
5. Giagulli VA, Schiesaro M. Testosterone e diabete nel maschio adulto, quale relazione? *AME News* [20/2018](#).
6. Liu F, Tu Y, Zhang P, et al. Decreased visceral fat area correlates with improved total testosterone levels after Roux-en-Y gastric bypass in obese Chinese males with type 2 diabetes: a 12-month follow-up. *Surg Obes Relat Dis* [2018, 14: 462-8](#).
7. 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: 131-43](#).