

TESTOSTERONE PER PREVENIRE O FAR REGREDIRE IL DM2: LO STUDIO T4DM

Negli ultimi anni, un *corpus* sempre più sostanzioso di studi ha approfondito la relazione fra diabete e ipogonadismo. Dal punto di vista prettamente fisiopatologico, l'obesità, o per meglio dire la diabetosità, cioè l'associazione fra diabete e obesità riconosciuta già dai primi anni '70 (1), rappresenta un tratto comune fra le due condizioni. L'obesità appare di per sé in grado di favorire l'insorgenza di un quadro di ipogonadismo (1), con una possibile *restitutio ad integrum* conseguente alla perdita di peso. Le evidenze disponibili sembrano indicare che intervenire sull'obesità può aumentare le concentrazioni di testosterone, mentre gli effetti di una terapia sostitutiva con testosterone sono meno marcati sull'aspetto ponderale (2). Tuttavia, la terapia sostitutiva con androgeni sembra in grado di migliorare il controllo glico-metabolico nei soggetti ipogonadici.

Lo studio di Wittert e colleghi (3), pubblicato a inizio 2021, ha approfondito ulteriormente questo aspetto. Lo studio – **randomizzato**, controllato con *placebo*, multicentrico, condotto in 6 centri in Australia **in doppio cieco** – ha coinvolto **1007 uomini** tra 50 e 74 anni, con circonferenza vita > 95 cm, testosterone < 14 nmol/L (4.05 ng/mL), escludendo ipogonadismi patologici, come ad esempio da orchietomia, e valori di glicemia dopo OGTT compatibili con intolleranza glucidica o con diabete di tipo 2 (DM2) di nuova insorgenza. I soggetti sono stati **trattati con testosterone undecanoato 1000 mg** secondo la normale posologia (al basale, a 6 settimane, e successivamente ogni 3 mesi) **o placebo per due anni**.

Al termine dello studio, i soggetti trattati con testosterone hanno avuto un **rischio significativamente minore di progressione** a DM2 manifesto (12% vs 21%, $p = 0.0007$), con **significativo abbassamento della glicemia** a 2 h dopo OGTT (differenza media -0.75 mmol/L, $p < 0.0001$), suggerendo l'utilità della terapia nel favorire il controllo glicemico nella popolazione di studio. Nel *follow-up*, più di un quinto dei soggetti trattati ha sviluppato valori di ematocrito > 54%, suggerendo un rischio significativo per la salute cardio-vascolare.

Sono già stati ampiamente discussi in passato gli effetti della terapia con testosterone sulla funzione sessuale e sulla qualità di vita, come anche i potenziali effetti deleteri di una terapia effettuata in maniera inadeguata, in particolare in riferimento al possibile aumento del rischio di eventi trombo-embolici (4,5). Sulla base delle evidenze scientifiche attualmente disponibili, è chiaro come la terapia sostitutiva con testosterone non debba essere considerata un "*elisir di lunga vita*", bensì una terapia con chiare indicazioni e controindicazioni, da somministrare solo dopo un adeguato percorso diagnostico e un *counseling* personalizzato. Tuttavia, questo studio sembra indicare che **la terapia con testosterone**, sebbene necessiti di frequenti controlli clinici ed ematochimici, **può essere un ulteriore strumento per migliorare il controllo della glicemia nei soggetti potenzialmente a rischio**.

Bibliografia

1. Allen MS, Walter EE. Health-related lifestyle factors and sexual dysfunction: a meta-analysis of population-based research. *J Sex Med* [2018, 15: 458-75](#).
2. Grossmann M. Hypogonadism and male obesity: focus on unresolved questions. *Clin Endocrinol (Oxf)* [2018, 89: 11-21](#).
3. Wittert G, Bracken K, Robledo KP, et al. Testosterone treatment to prevent or revert type 2 diabetes in men enrolled in a lifestyle programme (T4DM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, 2-year, phase 3b trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* [2021, 9: 32-45](#).
4. Sansone A, Sansone M, Lenzi A, et al. Testosterone replacement therapy: the emperor's new clothes. *Rejuvenation Res* [2017, 20: 9-14](#).
5. Snyder PJ, Bhasin S, Cunningham GR, et al. Lessons from the Testosterone Trials. *Endocr Rev* [2018, 39: 369-86](#).

Francesco Romanelli (francesco.romanelli@uniroma1.it) & **Andrea Sansone**²

¹Dipartimento di Medicina Sperimentale, Sezione di Fisiopatologia Medica, Scienza dell'Alimentazione, Endocrinologia, Sapienza Università di Roma

²Cattedra di Endocrinologia e Sessuologia Medica (ENDOSEX), Dipartimento di Medicina dei Sistemi, Università degli Studi di Roma Tor Vergata

