

IL TESTOSTERONE MIGLIORA LA SALUTE OSSEA NEI PAZIENTI CON DM2 E IPOGONADISMO

Coordinatori

Vincenzo Toscano & Renato Cozzi

Editor

Vincenzo Di Donna & Cecilia Motta

Introduzione

Sia l'ipogonadismo (IPOG) che il diabete mellito di tipo 2 (DM2) rappresentano fattori di rischio per fratture ossee. L'IPOG è responsabile di una riduzione della massa ossea secondaria alla minore disponibilità di estradiolo (E2) circolante, che nel maschio deriva dall'aromatizzazione degli androgeni e che sembra responsabile in maniera diretta della salute ossea, mentre il DM2 rappresenta un fattore di rischio indipendente per le fratture, probabilmente a causa dell'aumento del rimaneggiamento e della porosità dell'osso, e della conseguente minore resistenza scheletrica (1).

I pazienti con DM2 possono anche soffrire di IPOG e d'altra parte valori ridotti di testosterone (T) si associano a ridotta tolleranza glicidica; è altresì noto che la terapia sostitutiva con T può migliorare il compenso glicometabolico del paziente con DM2 (2).

Precedenti studi hanno evidenziato come pazienti ipogonadici con DM2 abbiano *turn-over* osseo soppresso (3). Per questa ragione, l'uso di farmaci anti-riassorbitivi potrebbe condurre a ulteriore soppressione eccessiva del *turn-over* osseo stesso quando il paziente diabetico sia anche ipogonadico. Inoltre, la terapia con solo T, attraverso la sua conversione in E2 e la conseguente inibizione del riassorbimento osseo, potrebbe anch'esso ulteriormente sopprimere il *turn-over* osseo dei pazienti ipogonadici.

Lo studio

Disegno: studio **prospettico non controllato in aperto** (4) per valutare l'effetto della terapia con T nei pazienti ipogonadici con DM2, nell'ipotesi che questo gruppo di pazienti possa trarre maggiori benefici - soprattutto anabolici diretti sugli osteoblasti - quando trattati anche con T.

Pazienti: sono stati valutati **105 uomini ipogonadici** (40-74 anni, **49 con DM2** e 56 senza DM2), con T medio del mattino < 300 ng/dL in almeno 2 misurazioni. I pazienti con DM2 avevano età maggiore (mediana 63 vs 57 anni, $p < 0.001$) e BMI maggiore (mediana 33 vs 31 kg/m², $p = 0.07$). Sono stati esclusi i pazienti con storia di osteoporosi che avessero già assunto terapia anti-riassorbitiva o che stessero assumendo farmaci interferenti sul metabolismo osseo.

Intervento: è stato **somministrato T cipionato 200 mg ogni 2 settimane per 18 mesi**, posologia poi aggiustata nel tempo al fine di ottenere la normalizzazione del T plasmatico.

Valutazioni: parametri ormonali (FSH, LH, T totale, estradiolo — E2), metabolici (HbA1c), di *turn-over* osseo (telo peptide C-terminale, CTX; osteocalcina, OC; sclerostina, SS), DEXA lombo-femorale e architettura ossea (corticale e trabecolare) mediante TC quantitativa a livello tibiale. L'OC è prodotta dagli osteoblasti e lega direttamente il calcio inibendone la deposizione sotto forma di cristalli, concentrandolo nell'osso durante il processo di sua formazione, e viene utilizzata come paramento biochimico indiretto di attivazione della funzione osteoblastica. Il CTX deriva dalla degradazione del collagene di tipo I, che costituisce circa il 90% della matrice organica dell'osso; durante il processo di *turn-over* osseo, quando aumenta la degradazione del collagene di tipo I, i valori di CTX tendono ad aumentare nel sangue. La SS viene prodotta dagli osteociti ed esercita una funzione prevalentemente inibitoria sugli osteoblasti, favorendo la fase riassorbitiva del *turn-over* osseo.

Risultati: rispetto ai pazienti senza DM2, quelli con DM2:

- non avevano differenze significative di T, FSH, LH, E2;
- al basale, presentavano valori di CTX significativamente minori, BMD maggiore a livello dell'anca e spessore osseo minore a livello tibiale;
- in terapia con T mostravano un incremento statisticamente significativo di OC e SS ai 12 e 18 mesi (nei pazienti senza DM2 si evidenziava una soppressione di OC a partire dai 6 mesi) e un miglioramento dell'apposizione ossea sia a livello endostale che periostale, suggerendo quindi un miglioramento generale della salute dell'osso e dello stato architetturale.

Gli autori hanno ipotizzato che l'effetto anabolico del T sull'osso sia maggiore nei pazienti con DM2.



In **conclusione**, nei pazienti con DM2 e ipogonadismo il trattamento con T produce un incremento della funzione degli osteoblasti (aumento della OC), come probabile effetto anabolico della terapia ormonale sostitutiva, e un miglioramento dell'architettura ossea (indicativa di reale neoformazione ossea). Nei pazienti senza DM2, la terapia con T sembrerebbe portare a un effetto anti-riassorbitivo (dal momento che il T viene convertito in E2, che a sua volta aumenta la neoformazione ossea), cosa che spiegherebbe la soppressione dei marcatori di *turn-over* osseo nei soggetti con IPOG senza DM.

Commento

Alcuni **elementi** di questo studio rimangono **controversi**: il campione non è numeroso, il periodo di osservazione non è particolarmente lungo, i due gruppi non sono omogenei per età, è stato registrato un *drop-out* relativamente elevato (28%) e non è stato valutato il T libero, poiché SHBG e albumina non rientravano fra gli accertamenti biochimici in sede di progettazione dello studio.

Rimane comunque interessante la sempre più stringente correlazione fra DM2 e IPOG, in questo caso in termini di salute ossea, da tenere in considerazione anche nella pratica clinica quotidiana, al fine di inquadrare il paziente con DM2/ipogonadico in uno spettro gestionale endocrinologico più ampio e completo.

Bibliografia

1. Kurra S, et al. Osteoporosis-associated fracture and diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am* [2014, 43: 233-43](#).
2. Corona G, et al. Type 2 diabetes mellitus and testosterone: a meta-analysis study. *Int J Androl* [2011, 36: 528-40](#).
3. Colleluori G, et al. Hypogonadal men with type 2 diabetes mellitus have smaller bone size and lower bone turnover. *Bone* [2017, 99: 14-9](#).
4. Colleluori G, et al. Testosterone therapy effects on bone mass and turnover in hypogonadal men with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* [2021, 106: e3058-68](#).