

Progetto per la diagnosi e cura dell'ipogonadismo nell'obesità



Caro Collega,

Il progetto **OBIPO** (Obesità e Ipogonadismo) ha lo scopo di fornire allo specialista esperto in obesità uno strumento di facile utilizzo che possa aiutare nello screening di ipogonadismo nel paziente obeso. **OBIPO** è pertanto da intendere come un mezzo che permetta il corretto inquadramento clinico e diagnostico dell'ipogonadismo, facilitando quindi le scelte terapeutiche.

La relazione tra obesità e deficit patologico di testosterone (ipogonadismo) è ben nota e documentata da ampi studi clinici su popolazione generale. In particolare, l'European Male Ageing Study, uno studio multicentrico che ha coinvolto circa 4000 soggetti oltre i 40 anni di età estratti in maniera random dalla popolazione generale di 8 diversi Paesi Europei, ha dimostrato che i livelli di testosterone si riducono con l'età, ma che l'obesità è in grado di anticipare di circa 15 anni la riduzione età-correlata dei livelli di testosterone. I meccanismi fisiopatologici alla base di questa associazione sono ancora solo parzialmente noti, ma è si ritiene che il tessuto adiposo, tramite la produzione di citochine pro-infiammatorie, quali TNF α ed IL-6, e di adipochine, quali la leptina e l'adiponectina, possa modulare l'espressione del GnRH e delle gonadotropine, portando ad una down-regolazione dell'attività dell'asse ipotalamo-ipofisario e di conseguenza riducendo l'attività testicolare. È stato inoltre dimostrato che l'obesità ed i disturbi metabolici ad essa associati, sono in grado di indurre uno stato infiammatorio a livello dell'ipotalamo, riducendo il quantitativo di cellule secernenti GnRH. Questi meccanismi sono quindi in grado di spiegare l'ipogonadismo ipogonadotropo (bassi livelli di testosterone associati a bassi livelli di gonadotropine) che si associa frequentemente all'obesità. È stato inoltre dimostrato che la relazione tra deficit di testosterone ed obesità è bidirezionale. Infatti non solo l'obesità è in grado di down-regolare l'asse ipotalamo-ipofisi-testicolo, ma i bassi livelli di testosterone si associano ad un accumulo di tessuto adiposo con prevalenza a livello viscerale, come dimostrato sia su modelli animali con ipogonadismo indotto sperimentalmente che su uomini trattati con analoghi del GnRH per tumore della prostata. Questi meccanismi fisiopatologici creano un circolo vizioso in cui l'obesità determina ipogonadismo che a sua volta determina accumulo di tessuto adiposo. Questo circolo vizioso può essere interrotto sia trattando l'obesità, come dimostrato da una recente meta-analisi in cui la riduzione di peso ottenuta tramite regime dietetico oppure tramite chirurgia bariatrica si associava ad un incremento dei livelli di testosterone e di gonadotropine, sia correggendo l'ipogonadismo tramite terapia supplementiva con testosterone, come dimostrato da una meta-analisi in cui la terapia con testosterone rispetto al placebo era in grado di ridurre significativamente la circonferenza della vita in soggetti ipogonadici con sindrome metabolica. Appare quindi evidente che nell'inquadramento e nella gestione clinica del paziente obeso, il riconoscimento dei soggetti ipogonadici che possono beneficiare di una terapia con testosterone può fornire uno strumento terapeutico aggiuntivo utile alla cura dell'obesità. La diagnosi di ipogonadismo non è comunque semplice. Essa si basa sia sul rilievo biochimico di bassi livelli di testosterone, che sul riscontro di sintomi tipici. La sintomatologia associata ad ipogonadismo è però talvolta sfumata e si può confondere con i normali sintomi dell'invecchiamento. Inoltre, è stato osservato che numerosi sintomi ritenuti tipici di ipogonadismo (disturbi sessuali, depressione, ansia, riduzione della forza muscolare e facile affaticamento) si associano all'obesità indipendentemente dai livelli di testosterone. Per questo motivo è necessario un percorso di indagine clinica finalizzata a porre diagnosi di ipogonadismo che, analizzando i vari segni e sintomi di ipogonadismo, porti ad aumentare la probabilità di correttezza della diagnosi e ad identificare quei soggetti che potrebbero quindi beneficiare di una terapia supplementiva. A questo scopo nasce la flow-chart **OBIPO**, una cartella elettronica che, in modo semplice, può aiutare a indirizzare il medico in un percorso di indagine clinica finalizzata a porre diagnosi di ipogonadismo. L'iter proposto è approvato da SIO e risponde alle Linee Guida Internazionali.

Potete provare ad usare la chart che trovate nel nostro sito SIO, scaricarla e salvarla.

Ricordo a tutti che la compilazione non è finalizzata a scopi di ricerca o studio, ma esclusivamente a scopo didattico. Inoltre nel nostro sito potete accedere a un programma di aggiornamento sul tema realizzato dalla Intern Soc Mens Health (ISMH) e messo a nostra disposizione da Bayer, cui vanno sinceri ringraziamenti per il sostegno incondizionato a questo progetto.

Mi auguro un forte impegno di tutti noi in questo importante aspetto che riguarda la salute e la qualità di vita dei nostri pazienti e per avere un riscontro concreto di questo programma didattico, vi preghiamo di inviare periodicamente alla Segreteria SIO (oggetto: PROGETTO **OBIPO**; mail: info@sio-obesita.org) le chart compilate.

Buon lavoro!

Il Presidente
Paolo Sbraccia

La Commissione Scientifica
Luca Bosetto (Il Coordinatore)

EBIR Chart: algoritmo suggerito per iter diagnostico per Ipogonadismo

Questa chart è parte di un progetto educativo che SIO sta implementando in tema di deficit di testosterone e obesità: ha il solo scopo di dare un aiuto al medico nel seguire un iter clinico-diagnostico che possa permettergli di individuare un deficit di testosterone patologico, definire un quadro clinico e approssimare un trattamento. La compilazione pertanto non è finalizzata a raccolta dati o elaborazione per studi, quindi la trascrizione del nome è facoltativa, come pure non è obbligatoria la completa compilazione. È possibile inserire i dati in momenti successivi. Avendo scopo comunque didattico la più dettagliata compilazione permetterà di comprendere i determinanti critici per una diagnosi di ipogonadismo.

La chart può essere compilata elettronicamente e salvata.

Vi preghiamo di conservare le chart compilate e inviarle periodicamente alla Segreteria SIO (info@sio-obesita.org).

Al termine del progetto sarà messo a disposizione un report.

Nome e cognome compilatore (facoltativo) _____

Socio SIO no sì

Specializzazione _____ **Struttura clinica** _____

Data di compilazione
gg/mm/aa

Anagrafica e anamnesi familiare

Età paziente maschio (anni) _____

Figli no sì (se sì) Quanti? ____ Età ____

Partner fissa? no sì (se sì) Età ____

Il paziente ha familiarità per:

Diabete mellito	no	sì
Malattie cardio-vascolari	no	sì
Carcinoma prostatico	no	sì

Per familiarità si intendono i parenti di I e II grado.

Anamnesi fisiologica e stili di vita

Pubertà

9-14 anni (normale)
> 14 anni (ritardata)
Non ricorda

Pubertà chiedere a che età il paziente ricorda la comparsa di peli, l'aumento di volume dei testicoli e del pene. Se il paziente non riesce a ricordare, clicca su casella "Non ricordo".

Fumo no

sì (se sì) Sigaro o pipa
< 20 sigarette al giorno
> 20 sigarette al giorno

Ha fumato in passato

Alcolici

no
 sì (se sì) uso moderato (< 4 drink/die)
 uso elevato (> 5 drink/die)

Un drink è l'equivalente di un bicchiere di vino che a sua volta equivale ad una birra (di quantità 33 cc) o ad un superalcolico.

Stupefacenti

no sì

Attività fisica

no
 sì (se sì) Ore spese in media per l'attività fisica alla settimana _____

Anamnesi patologica

Patologie cardio-cerebrovascolari	no	sì	
Patologie croniche respiratorie (BPCO)	no	sì	
HIV	no	sì	
Insufficienza renale cronica	no	sì	
Epatopatia cronica	no	sì	
Patologie neurologiche	no	sì	
Patologie psichiatriche	no	sì	
Patologie urologiche:			
Criptorchidismo			
no sì (se sì)	monolaterale	bilaterale	
Carcinoma testicolare			
no sì (se sì)	monolaterale	bilaterale	
Carcinoma prostatico			
no sì (se sì)	intervento chirurgico		
	intervento <i>Nerve sparing</i>		
	radioterapia		
	terapia ormonale		
Iperplasia prostatica benigna	no	sì	Disturbi della minzione (<i>LUTS</i>) no sì

Al termine dell'elenco patologie è disponibile un campo libero definito "Altro" dove potete inserire informazioni note su altre patologie diagnosticate non presenti nell'elenco di rilevanza nella storia del paziente per porre diagnosi di ipogonadismo.

Patologie endocrinologiche

Patologie tiroidee
 no sì (se sì) quali _____

Patologie surrenaliche
 no sì (se sì) quali _____

Patologie ipofisarie no sì (se sì) quali _____

Osteopenia no sì

Osteoporosi no sì

Patologie neoplastiche no sì (se sì) quali _____

Interventi chirurgici pregressi

no sì (se sì) quali tra i seguenti:

Orchiectomia

Linfoadenectomia retro peritoneale

Varicocele

Orchidopessi

Interventi patologia pelvica

Radioterapia pelvica

Precedenti chemioterapia

Altro tipo di intervento _____

Ipogonadismo (già noto)

no sì (se sì) tipo di diagnosi _____

Da: <12 mesi

>12 mesi

Altre patologie _____

Disturbi sessuali

Desiderio sessuale ipoattivo (riduzione del desiderio sessuale):

Ha avuto più o meno desiderio di fare l'amore nel corso degli ultimi tre mesi? no sì

Ha notato una riduzione del numero delle erezioni notturne e mattutine? no sì

Di notte o al mattino Le è mai capitato di svegliarsi con un'erezione, negli ultimi 3 mesi? no sì

Disfunzione erettile (negli ultimi 3 mesi)

no sì (se sì) difetto nel raggiungimento dell'erezione

difetto nel mantenimento dell'erezione

Numero dei rapporti sessuali (periodo):

mese _____

anno _____

Disturbi eiaculatori

Ha notato una riduzione (volume)

della quantità di sperma (eiaculato)

negli ultimi 3 mesi?

no sì un po' ridotto

sì molto ridotto

assente

Le capita di venire troppo alla svelta?

no sì (se sì) da sempre

mesi _____

anni _____

EP lieve se si verifica entro 60 sec. o 10 spinte coitali; EP media è l'eiaculazione che si verifica entro trenta secondi o dopo 8 spinte coitali; EP grave se l'eiaculazione si verifica entro 15 secondi o prima della penetrazione (ante portam).

Ha difficoltà a raggiungere l'orgasmo durante il rapporto sessuale (eiaculazione ritardata)?

no sì

Eiaculazione ritardata: chiedi al paziente se negli ultimi 3 mesi ha avuto difficoltà a raggiungere l'orgasmo durante il rapporto sessuale; attenzione, se il paziente dice di sì riferendo tempi un po' lunghi, ma questo non genera distress non è ER.

Ridotta frequenza rasatura barba

no sì

Astenia

no sì

Depressione

no sì

Ridotta capacità di compiere esercizi fisici intensi

no sì

Ridotta capacità di concentrazione

no sì

Ridotta frequenza della rasatura della barba: chiedere se si rade meno frequentemente rispetto al passato.

Anamnesi farmacologica

Terapie in atto per qualsiasi patologia _____

Terapia per disfunzione erettile (PDE5I) no sì (se sì) quale PDE5I _____

Terapie specifiche per ipogonadismo (già noto):

In corso no sì (se sì) < 12 mesi > 12 mesi

Pregresse no sì (se sì) Da anno _____ a anno _____
 gonadotropine _____
 testosterone _____
 altro _____

Esame obiettivo

Peso kg _____

Altezza m _____

Circonferenza vita cm _____

Frequenza cardiaca bpm _____

Pressione arteriosa sistolica mmHg _____

Pressione arteriosa diastolica mmHg _____

Testicoli

destro in sede no sì (se no assente)

criptorchide no sì (se sì) volume ml _____

sinistro in sede no sì (e no assente)

criptorchide no sì (se sì) volume ml _____

L'esplorazione rettale è fondamentale: ci fornisce una valida indicazione alla possibilità o meno di trattare il paziente con testosterone, in considerazione della controindicazione assoluta in caso di carcinoma prostatico. Inoltre un'importante ostruzione delle vie urinarie associata a significativo incremento volumetrico della prostata costituisce una controindicazione relativa alla terapia con testosterone.

Prostata

Volume normale
 Volume aumentato
 Volume ridotto
 Noduli no sì
 Consistenza normale aumentata ridotta
 Dolore no sì

Ematochimica

Testosterone totale _____ unità di misura _____
Ematocrito _____ %
PSA totale _____ ng/ml
LH _____ UI/L
FSH _____ UI/L
Prolattina _____ unità di misura _____
Sex hormone binding globulin (SHBG) _____ nmol/L
Glicemia basale _____ unità di misura _____
Insulina basale _____ mU/L
HbA1c (emoglobina glicosilata) _____ unità di misura _____
Colesterolo totale _____ unità di misura _____
HDL _____ unità di misura _____

Esito diagnostico

Viene confermata pregressa diagnosi di ipogonadismo

no sì (se sì) viene modificata la terapia? no sì (se sì) come _____

Nuova diagnosi di ipogonadismo

no sì
 (se sì)

Viene instaurata la terapia

no sì
 (se sì)

Quale terapia viene prescritta? _____

Il percorso è terminato: indica adesso se le informazioni che hai raccolto indirizzano a porre una nuova diagnosi di ipogonadismo o a confermare una pregressa diagnosi. Nel caso si tratti di nuova diagnosi, indica se decidi di instaurare una terapia appropriata, o decidi di demandarla ad altro specialista.

Il paziente viene inviato a ulteriore specialista? no sì (se sì) quale _____

Grazie, buon lavoro

Recenti Linee Guida Italiane della Società di Endocrinologia ¹, in assonanza con quelle della Società Europea di Endocrinologia (2010) ², sono state pubblicate nel 2014 e hanno definito l'Ipogonadismo come sindrome che presenta bassi livelli di testosterone (< 12 nmol/L, 350 ng/dl) e presenza di segni e sintomi rilevati come ridotta massa muscolare e aumento della massa grassa, metabolismo glicidico alterato, ridotta densità ossea, ridotto desiderio sessuale, disfunzione erettile, depressione, deperimento muscolare HIV-correlato, alterata capacità all'esercizio, anemia.

La diagnosi non si pone se il valore del testosterone è > 12 nmol/L.

Nel 2008 è stata pubblicata una Consensus di Società Scientifiche (EAU, ISA, ISSAM, EAA, ASA) ³ che ha definito la sindrome LOH (Late Onset of Hypogonadism) come una entità patologica caratterizzata da sintomi clinici e deficit di testosterone. Vi è consenso che livelli > 12 nmol/L non necessitano di terapia con testosterone, mentre livelli < 8 nmol/L usualmente beneficiano del trattamento; livelli intermedi tra 8 e 12 nmol/L necessitano approfondimenti biochimici.

1. Isidori AMI, Balercia G, Calogero AE, et al. Outcomes of androgen replacement therapy in adult male hypogonadism: recommendations from the Italian Society of Endocrinology. *J Endocrinol Invest.* 2014 Nov 11. [Epub ahead of print]

2. Bhasin SI, Cunningham GR, Hayes FJ, et al. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95(6):2536-59. doi: 10.1210/jc.2009-2354.

3. Wang CI, Nieschlag E, Swerdloff R, et al. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, EAU, EAA and ASA recommendations. *Eur J Endocrinol.* 2008; 159(5):507-14. doi: 10.1530/EJE-08-0601.

Bayer, in collaborazione con la International Society of Men's Health, ha il piacere di mettere a disposizione di SIO questo Programma Educazionale, orientato in particolare all'Ipogonadismo. SIO suggerisce di prenderne visione nel caso si intenda verificare o approfondire alcuni aspetti di patologia e terapia.

Il materiale didattico può essere utilizzato anche per lezioni o relazioni: infatti comprende raccolte di diapositive sia in italiano che in inglese, ed è completato con alcuni video in lingua originale tratti da interventi di Opinion Leader Internazionali sull'argomento.

