

Epidemiologia e impatto dell'ipogonadismo maschile

Prof. Siegfried Meryn

Definizione di ipogonadismo

L'ipogonadismo maschile è una sindrome clinica provocata dall'incapacità dei testicoli di produrre una quantità fisiologica di testosterone (deficienza di ormone androgeno) e un numero normale di spermatozoi dovuta all'interruzione in uno o più livelli del funzionamento dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi

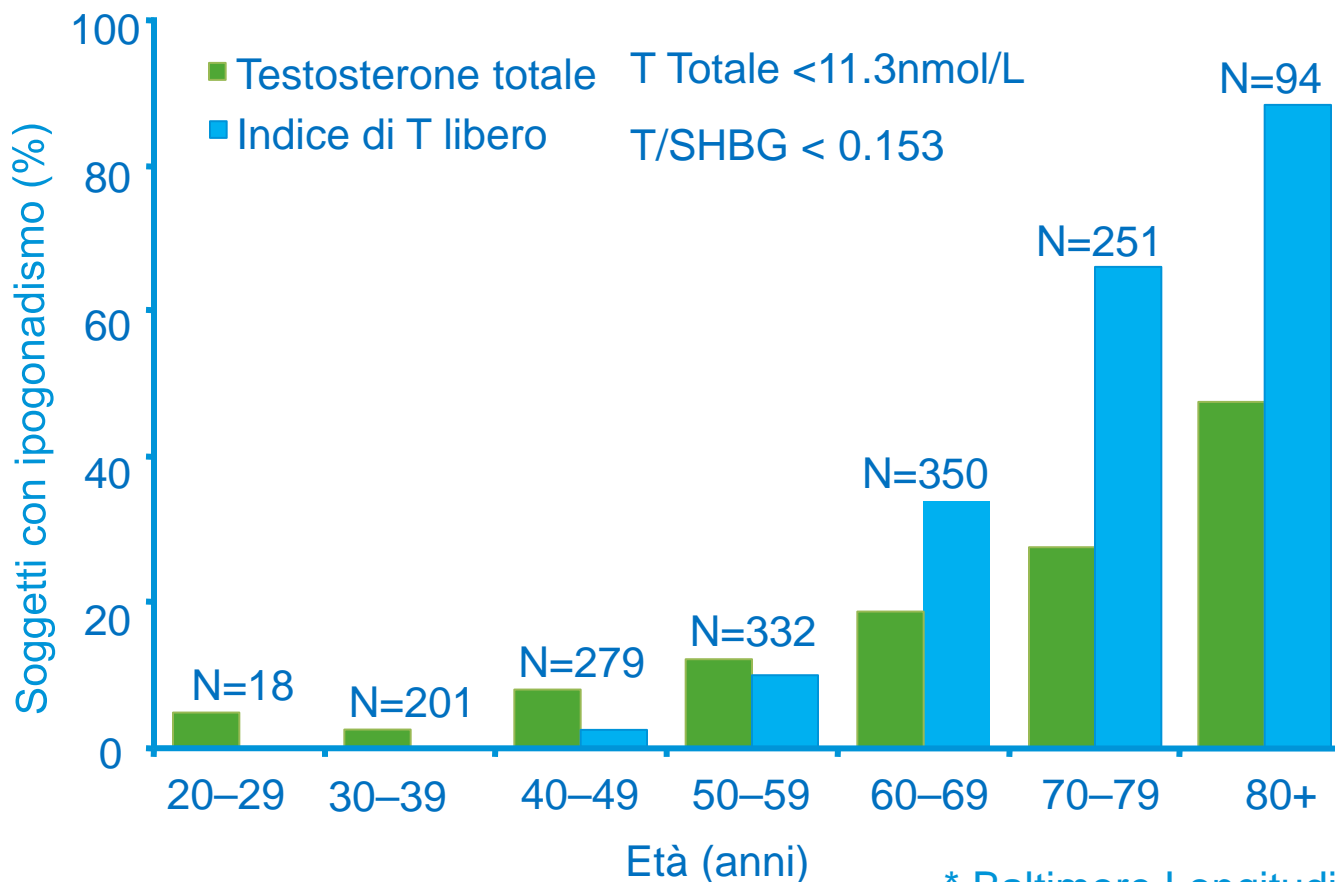
Linee guida per la pratica clinica della Endocrine Society

L'ipogonadismo a insorgenza tardiva (LOH, Late Onset Hypogonadism, anche noto come TDS, sindrome da deficienza di testosterone, associata all'età) è una sindrome clinica e biochimica associata all'avanzamento dell'età, caratterizzata da sintomi e ridotti livelli sierici di testosterone (al di sotto del range di riferimento nei maschi giovani sani)

Raccomandazioni da: ISA, ISSAM, EAU, EAA, e ASA (2009)

Prevalenza dell'ipogonadismo

Incidenza dell'ipogonadismo negli uomini in funzione dell'età secondo lo studio BLSA*

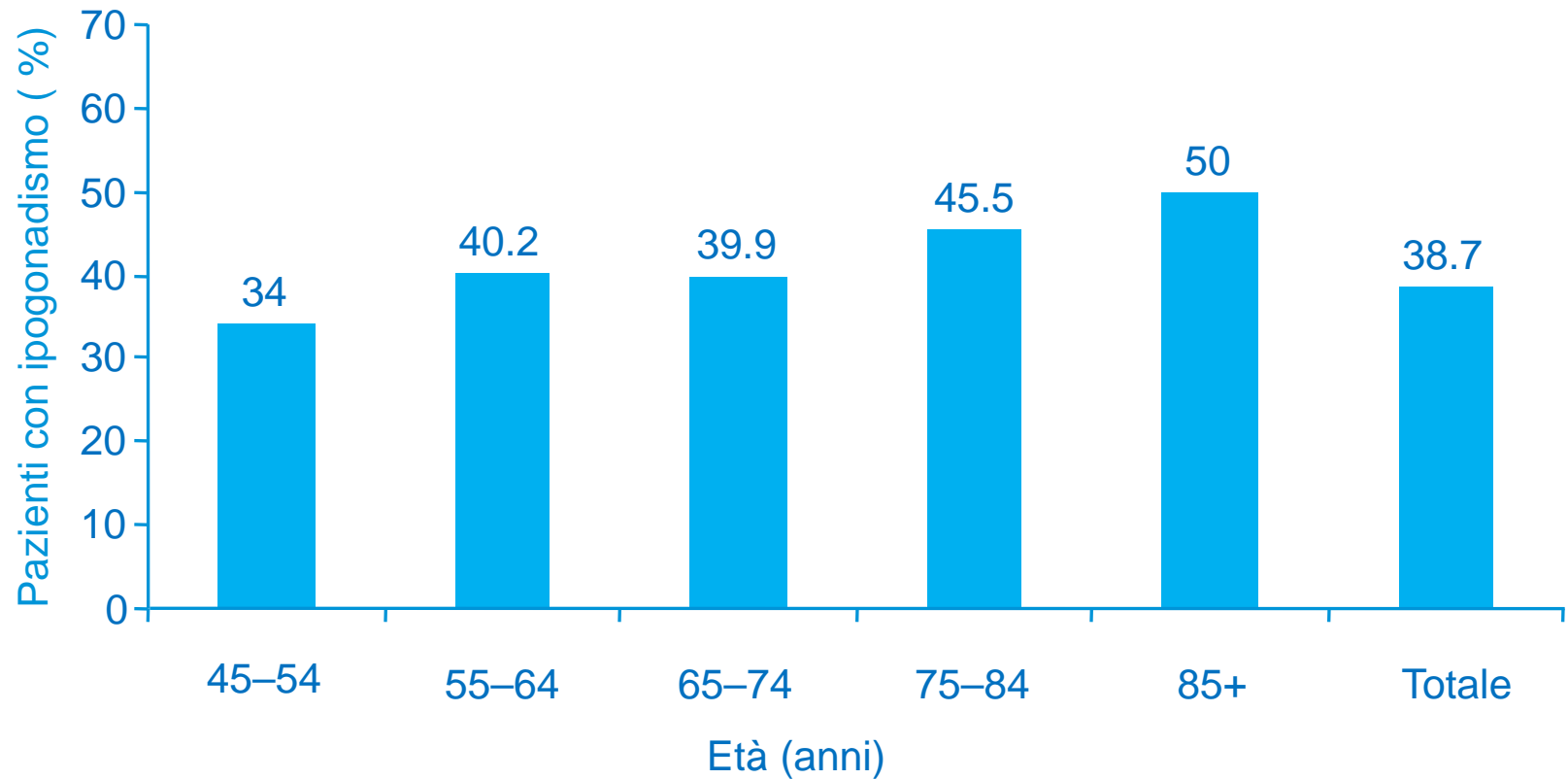


* Baltimore Longitudinal Study of Aging

Epidemiologia dell'ipogonadismo/TDS

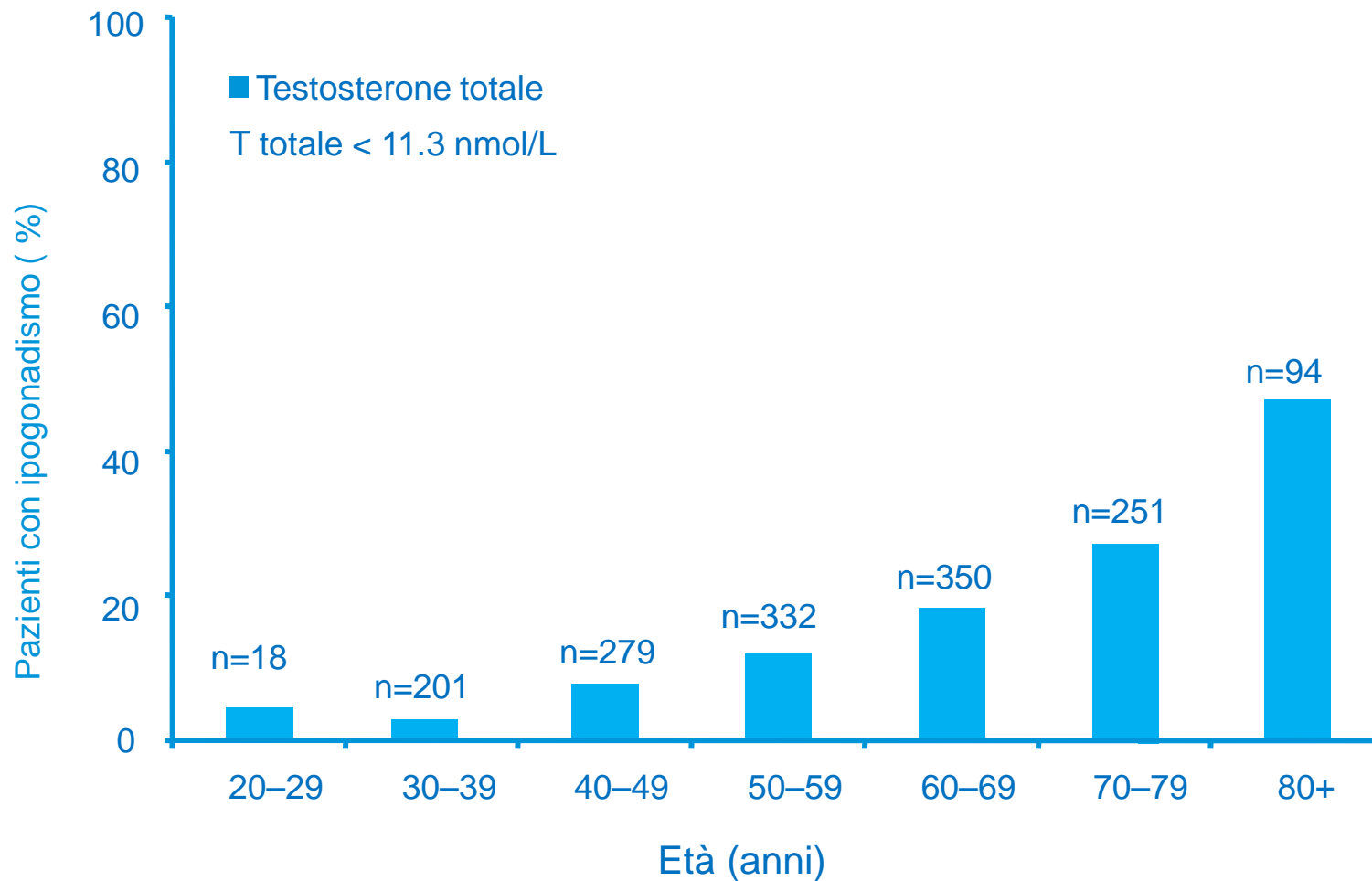
- La prevalenza dell'ipogonadismo è alta, tuttavia essa varia a seconda del modo in cui la si indaga:
 - Hypogonadism in Males Study (HIM)** (N=2126): **prevalenza netta del 38,7%** negli uomini di età ≥ 45 anni (testosterone totale: $< 300\text{ng/mL}$)
 - BLSA** (N=890): tassi di prevalenza di $tT < 325\text{ng/dL}$ erano **12%, 19%, 28% e 49%** rispettivamente negli uomini di **50, 60, 70, 80 anni**.
 - Boston Area Community Health (BACH)** : incidenza di deficit androgenico sintomatica del **5,6%** fra gli uomini di età compresa fra i **30 e i 79 anni**.
 - Massachusetts Male Aging Study (MMAS)** (N=1709): prevalenza di ipogonadismo del **12,3%** negli uomini di età compresa fra i **40 e i 70 anni** con un $tT < 200\text{ng/dL}$ e segni clinici di deficit androgenico (≥ 3).
 - Un'analisi di studi di sette paesi europei ha evidenziato una **prevalenza del 20%** sia di sintomi moderati che di sintomi gravi di ipogonadismo (secondo la scala AMS, *Aging Male Symptoms*).

Prevalenza dell'ipogonadismo secondo l'Hypogonadism in Males Study* (HIM)



*in pazienti giunti all'osservazione del medico N= 2,165

Prevalenza dell'ipogonadismo negli uomini in funzione dell'età nella popolazione generale nel BLSA



Ipogonadismo e invecchiamento

- Con l'età i livelli di testosterone diminuiscono e c'è molta più resistenza alla sua azione; ciò in parte è dovuto ad un aumento dei livelli delle globuline leganti gli ormoni sessuali (*Sex Hormone Binding Globulin*, SHBG) che causa una più marcata diminuzione di testosterone biodisponibile e libero.
- Esiste una varietà di termini per riferirsi alle condizioni cliniche associate a bassi livelli di T (testosterone) negli uomini adulti:
 - Sindrome da deficit di testosterone (**TDS**)
 - Ipogonadismo a insorgenza tardiva (**LOH**)
 - Andropausa
 - Deficit androgenico dell'uomo adulto durante l'invecchiamento (**ADAM**)
 - Deficit androgenico parziale dell'uomo adulto durante l'invecchiamento (**PADAM**)
- **TDS e LOH sono considerati i termini più appropriati**
- Comunque il termine **ipogonadismo** è usato correntemente correlato al trattamento ormonale sostitutivo.

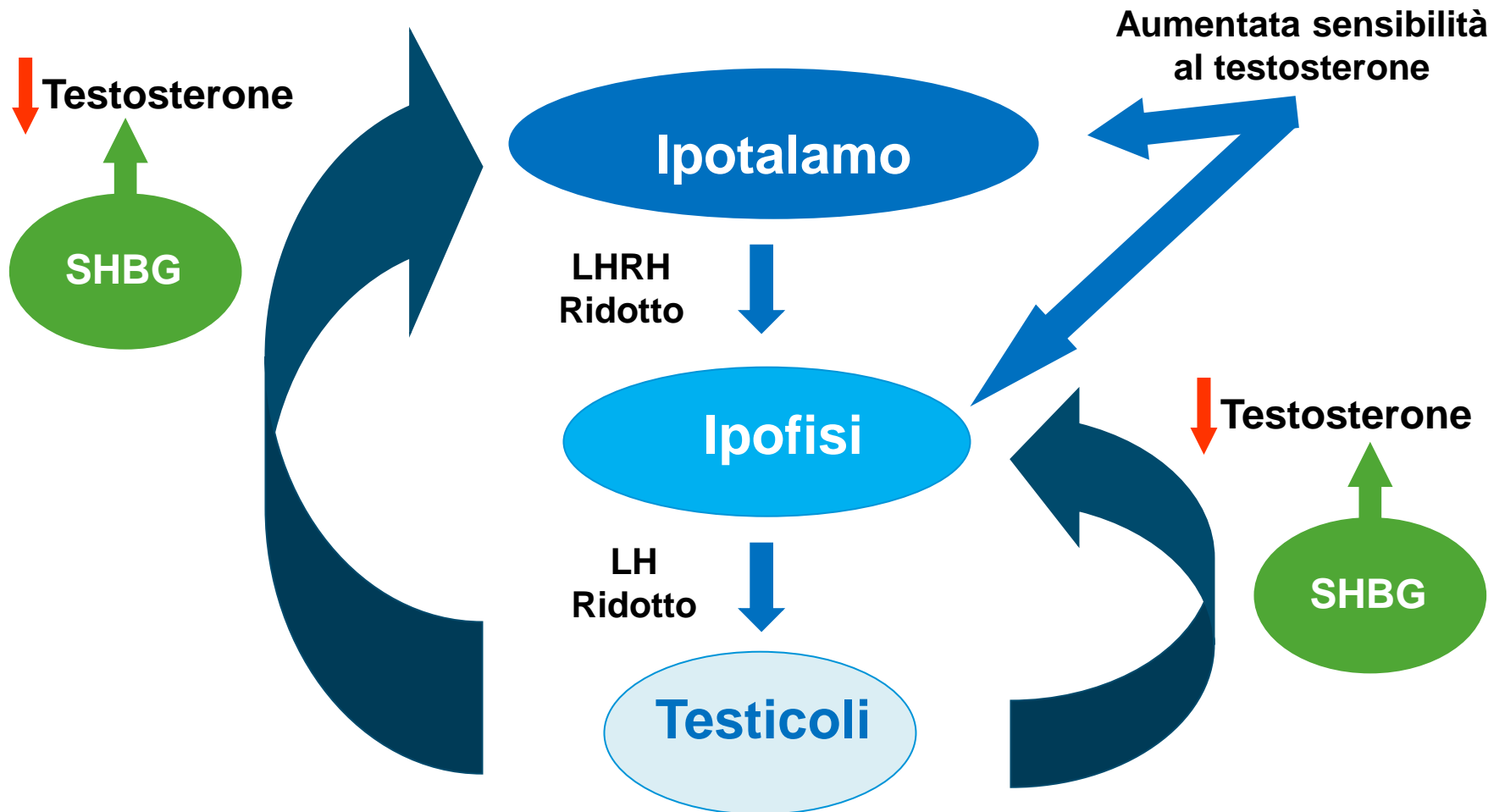
Ipogonadismo a insorgenza tardiva (LOH)

“L’ipogonadismo a insorgenza tardiva (LOH, anche noto come TDS) è una sindrome clinica e biochimica associata all’avanzamento dell’età, caratterizzata da sintomi e ridotti livelli sierici di testosterone (al di sotto del range di riferimento nei maschi giovani sani)”

“Questa condizione può causare un peggioramento significativo della qualità della vita ed influire negativamente sulle funzioni di vari organi”

Raccomandazioni da: ISA, ISSAM, EAU, EAA e ASA (2009)

La downregulation nel LOH



L'impatto dell'ipogonadismo su pazienti e operatori sanitari

Impatto sui pazienti

Sintomi del TDS:

- disfunzione sessuale
- alterazione cognitiva
- diminuzione dell'energia
- depressione
- aumento della massa grassa
- perdita della massa muscolare e della forza
- ridotta densità minerale ossea

Impatto sulle funzioni:

- fisiche
- sociali
- emotive
- cognitive
- sessuali

Ridotta qualità di vita



L'ipogonadismo aumenta il rischio di morbilità e mortalità

Bassi livelli di ormone androgeno negli uomini sono connessi a:

- depressione
- osteoporosi
- malattia cardiovascolare
- sindrome metabolica/diabete di tipo 2



Aspettativa di vita ridotta

- Uno studio americano condotto su uomini di età superiore a 40 anni ha messo in evidenza che gli uomini con livelli di testosterone normali presentavano un tasso di mortalità del 20% rispetto al 35% riscontrato negli uomini con un basso livello di testosterone (>250 ng/dL [>8.7 nmol/L]); follow-up 4 anni e 3 mesi
- Livelli bassi di testosterone aumentano il rischio di mortalità dell'88%
- Livelli bassi di testosterone sono associati a morte per tutte le cause e per eventi cardiovascolari (CV)

Ipogonadismo (TDS) e qualità della vita (QoI)

- Pochi studi specifici su qualità di vita e ipogonadismo

Uno studio ha confrontato 24 uomini di età superiore a 50 anni affetti da iperplasia prostatica benigna con livello di testosterone libero <200 pmol/L verso un gruppo di controllo costituito da 24 uomini di pari età

Qualità della vita connessa allo stato di salute valutata utilizzando il questionario SF12 e le scale del benessere psicologico del questionario SF36

I punteggi di vitalità e i punteggi dei sintomi fisici erano significativamente peggiori nei soggetti con TD ($p < 0,05$)

Non è stata rilevata alcuna differenza nell'indice della salute mentale

- Lo Studio Europeo dell'Invecchiamento Maschile (EMAS) è uno studio prospettico che valuta l'invecchiamento in 3369 uomini europei.
- È stato dimostrato che la disfunzione erettile è un fattore predittivo indipendente di bassa qualità di vita.
- La depressione è stata significativamente associata in tutti gli studi ai parametri della funzione sessuale.

L'ipogonadismo è associato ad un aumentato rischio di depressione (1)

- Studio di coorte retrospettivo (livello di evidenza 2b)
- Ipogonadismo definito come testosterone totale <200ng/dL
- Età media di 62 anni e 6 mesi
- Rischio relativo di depressione per gli uomini con un ipogonadismo pari a: 3,079.

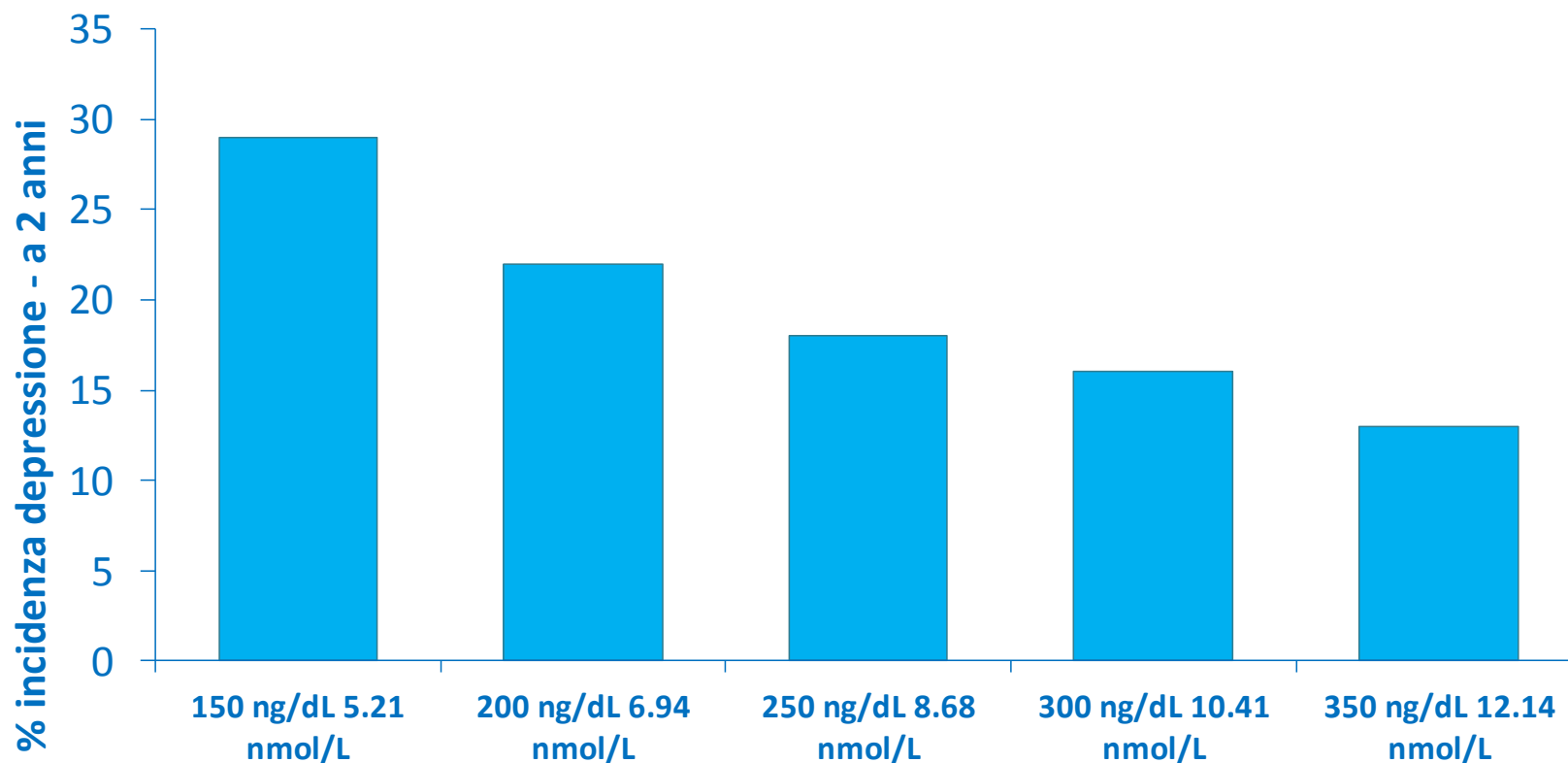
	Depressione (+)	Depressione (-)	Totale	Incidenza depressione a 2 anni
Ipogonadismo (+)	5	18	23	21,74%
Ipogonadismo (-)	18	237	255	7,08%
Totale	23	255	278	8,27%

L'ipogonadismo è associato ad un aumentato rischio di depressione (2)

- Studio di coorte retrospettivo (livello di evidenza 2b)
- Età media: 67 anni e un mese
- Ipogonadismo definito come testosterone totale <250ng/dL
- Rischio relativo di depressione per gli uomini con un ipogonadismo pari a: 1,784

	Depressione (+)	Depressione (-)	Totale	Incidenza depressione a 2 anni
Ipogonadismo (+)	28	123	151	18,54%
Ipogonadismo (-)	62	535	597	10,39%
Totale	90	658	748	12,03%

Correlazione bassi livelli di testosterone e incidenza della depressione: studio su 278 uomini anziani (età media 62,4 anni)



Ipogonadismo associato ad un aumentato rischio di diabete di tipo 2 (T2D)/sindrome metabolica

- Studio di coorte prospettico (livello di evidenze 1b)
- Età media: 51 anni e tre mesi
- Testosterone basso definito come: $<317\text{ng/dL}$ ($< 11 \text{ nmol/L}$)
- Rischio relativo di diabete di tipo 2 nei pazienti con un basso livello di testosterone: 2,242

	T2D (+)	T2D (-)	Totale	Incidenza T2D a 11 anni
Testosterone basso	6	29	35	17,14%
Testosterone normale	51	616	667	7,64%
Totale	57	645	702	8,11%

Ipogonadismo associato ad un aumentato rischio di diabete di tipo 2 (T2D)/sindrome metabolica

- Studio di coorte prospettico (livello di evidenze 1b)
- Età media 54 anni
- Basso testosterone definito come: <250ng/dL
- Rischio relativo di diabete di tipo 2 nei pazienti con un livello basso di testosterone: 4,255

	T2D (+)	T2D (-)	Totale	Incidenza T2D a 9 anni
Testosterone basso	8	32	40	20,00%
Testosterone normale	46	944	990	4,70%
Totale	54	976	1030	5,20%

Costi correlati all'ipogonadismo (TDS)

Depressione

- È la malattia del sistema nervoso centrale più costosa in Europa : nel 2004 il costo totale della depressione è stato approssimativamente di 118 miliardi di euro.
- Per ogni persona depressa i costi diretti di trattamento sono stati intorno ai 2000 euro all'anno e i costi indiretti dovuti alla morbilità e alla mortalità sono stati stimati intorno a 3500 euro all'anno.

Disfunzione sessuale

- Secondo uno studio inglese i costi sanitari per paziente sono di 160 sterline all'anno (253 euro) (1998)
- I costi erano più alti per i pazienti diabetici con DE (disfunzione erettile) laddove un primo trattamento con inibitori della PDE5 (fosfodiesterasi di tipo 5) era fallito a causa di un ipogonadismo non rilevato rendendo quindi necessarie forme di cura più costose.

Osteoporosi

- Il costo medio stimato di una frattura è stato di 8500 euro (Francia,1999)
- Perdita di giorni lavorativi sia per i pazienti che per chi si occupa del paziente (familiari, ecc)

Sindrome Metabolica

- Il diabete negli Stati Uniti costa 110 miliardi di dollari

RIASSUNTO

- Esiste una chiara definizione di ipogonadismo
- Si dovrebbe usare soltanto il termine "ipogonadismo"
- L'incidenza varia dal 5,6 % al 49% a seconda dell'età
- L'ipogonadismo ha un impatto dimostrabile sulla qualità di vita
- Esistono chiari sintomi clinici di ipogonadismo
- L'ipogonadismo non curato è un onere economico per il sistema sanitario