

Il quadro clinico dell'ipogonadismo maschile

Prof. Myles Spar

Ipogonadismo: segni e sintomi tipici

Definizioni

“L’ipogonadismo a insorgenza tardiva (LOH, Late Onset Hypogonadism, anche noto come TDS, sindrome da deficit di testosterone associata all’età) è una sindrome clinica e biochimica, associata all’avanzamento dell’età e 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 diversi organi”

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

“La TDS (Sindrome da deficit di testosterone) è una sindrome clinica e biochimica frequentemente associata all’età e comorbidità, caratterizzata da una riduzione di testosterone con presenza di sintomi clinicamente rilevanti”

Può influire sul funzionamento di diversi organi e sistemi e causare un significativo peggioramento della qualità della vita, incluse alterazioni della funzione sessuale.”

International Society for Sexual Medicine (ISSM) -2010

Sintomi e segni di ipogonadismo maschile

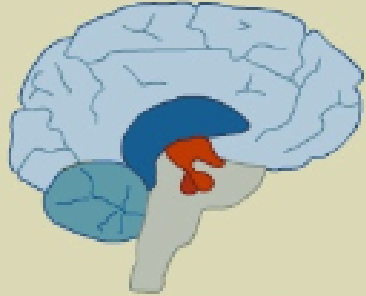
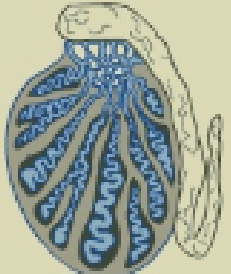
Sintomi e segni più specifici

- Sviluppo sessuale incompleto o ritardato, eunucoidismo
- **Riduzione del desiderio sessuale (libido) e dell'attività sessuale**
- **Diminuzione delle erezioni spontanee**
- Tensione mammaria, ginecomastia
- Caduta dei peli ascellari e pubici, minore bisogno di radersi
- Testicoli molto piccoli (< 5mL) o ridotti
- Impossibilità ad avere figli, conta degli spermatozoi bassa o uguale a zero
- Diminuzione dell'altezza, fratture traumatiche basse, densità minerale ossea bassa
- Vampate di calore, sudorazione

Altri sintomi e segni meno specifici

- **Calo di: energia, motivazione, iniziativa e sicurezza di sé**
- **Tristezza, umore depresso, distimia**
- Difficoltà di concentrazione e peggioramento della memoria
- Disturbi del sonno, aumento della sonnolenza
- Anemia lieve (normocromica, normocitica, nel range femminile)
- **Calo della massa muscolare e della forza**
- Aumento del grasso corporeo e dell'indice di massa corporea
- Riduzione della performance fisica e lavorativa

Classificazione dell'ipogonadismo maschile

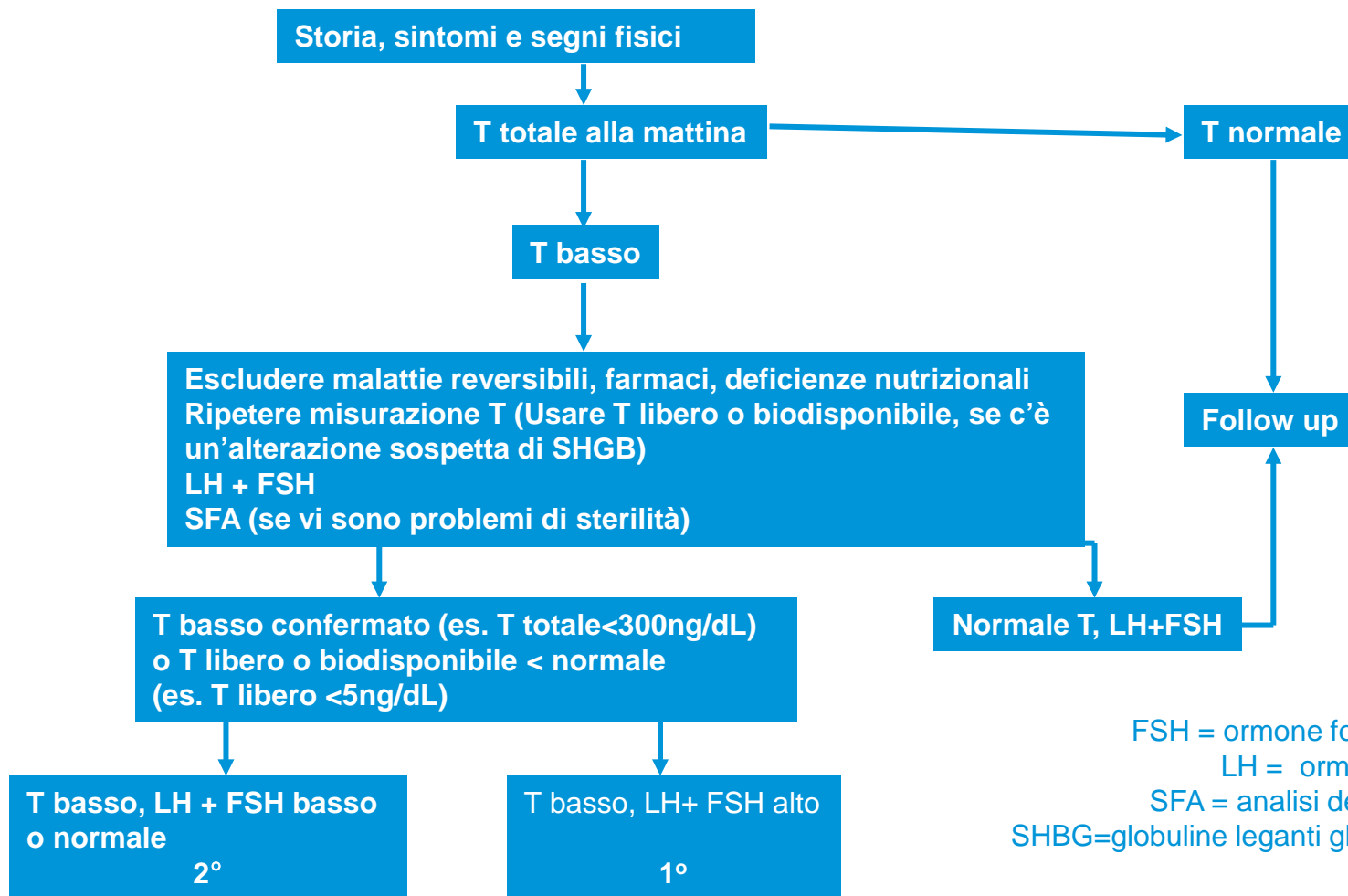
<p>Ipogonadismo secondario</p>		<p>Ipotalamo Ipofisi</p>
<p>Ipogonadismo primario</p>		<p>Testicoli</p>
<p>Resistenza organo target</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Difetto dei recettori androgenici ● Deficienza 5 alfa-reduttasi ● Deficienza aromatasi 	<p>Tessuti target per testosterone, estradiolo, DHT</p>

La presentazione tipica: l'uomo con ipogonadismo

Diagnosi dell'ipogonadismo maschile

- Le difficoltà nell'effettuare la diagnosi dei casi borderline sono acute dalla non specificità dei sintomi dell'ipogonadismo
- Non è stato raggiunto il consenso riguardo al livello di testosterone da ritenersi come coerente con la diagnosi, né quale frazione del testosterone debba essere testata

Valutazione diagnostica degli uomini adulti con sospetto ipogonadismo



FSH = ormone follicolo stimolante
LH = ormone luteinizzante
SFA = analisi del fluido seminale
SHBG = globuline leganti gli ormoni sessuali
T = testosterone

Caratteristiche di soggetto ipogonadico

- Paziente maschio: età 42 anni
- Il paziente riporta aumento del peso che non risponde in maniera significativa alla dieta e all'esercizio fisico
- Lamenta apnee notturne, calo della libido, disfunzione erettile, affaticamento, depressione e ipertensione (fino a 165/100 mmHg)
- Non assume farmaci per il problema
- Esame fisico:
 - Genitali esterni normali
 - Peli pubici di tipo femminile e lipomastia
- Questionario della scala AMS (AgingMales' Symptoms Scale): 50 punti – sintomi di una grave deficienza androgenica
- Punteggio IIEF (International Index of Erectile Function): 12 punti (disfunzione erettile moderata)
- Inventario della depressione di Beck: 20 punti – soddisfa i criteri di depressione grave
- L'ecografia transrettale ha rivelato un volume della prostata normale (20 ml) senza alcun segno patologico

Caratteristica	Valore	Range normale
Testosterone Totale (nmol/L)	5.0	13–33.5
SHBG	33.9	12.9–61.7
Leptina (ng/mL)	16.8	<12.0
Insulina (mU/L)	17.5	4.1
Estradiolo	164	20–240
Peso (kg)	152.0	NA
BMI (kg/m ²)	44.4	29.8
Circonferenza addominale (cm)	141	96.0
Pressione sanguigna (mmHg)	140/90	–
Colesterolo (mmol/L)	5.5	3.3–5.2
HDL (mmol/L)	1.3	0.9–2.6
LDL (mmol/L)	3.4	0.0–3.7
Trigliceridi (mmol/L)	2.3	0.1–2.2
Glucosio (mmol/L)	5.0	3.05–6.38
PSA Totale (ngml/L)	0.4	0.0 – 4.0

Esame fisico di uomini adulti con sospetto ipogonadismo

- Storia clinica dettagliata
- Esami generali e pressione sanguigna
- Caratteristiche sessuali secondarie: virilizzazione (diminuzione dei peli corporei e della crescita della barba)
- Esame testicolare, annotando dimensioni e consistenza (range approssimativi dei testicoli normali nell'adulto)
- Indice di massa corporea (BMI)
- Circonferenza addominale
- Proporzioni corporee (ad es., distribuzione femminile del grasso corporeo)
- Peli pubici (densità, distribuzione)
- Pene (dimensioni)
- Scroto (pigmentazione, ecc.) e testicoli (masse, volumi, ecc.)
- Funicolo spermatico (varicocele)
- Ginecomastia

Diagnosi ormonale

- La diagnosi di base nell'ipogonadismo maschile include sempre una valutazione dei livelli di testosterone, FSH e LH
 - Il testosterone rivela l'attività endocrina del testicolo (assicurarsi di aver tenuto conto dei ritmi circadiani)
 - LH e FSH sono indicatori delle funzioni ipofisarie e permettono la valutazione eziologica dell'ipogonadismo
- Un aumento delle gonadotropine è indice di ipogonadismo primario, una diminuzione delle gonadotropine in associazione con una diminuzione del testosterone è indice di ipogonadismo secondario.

Questionari

- I sintomi clinici dell'ipogonadismo non sono facilmente identificabili negli uomini più anziani a causa dei cambiamenti dovuti all'età
- I questionari associano la valutazione dei sintomi prevalenti a valori di basso testosterone
- I questionari includono: il questionario di St.Louis e la scala AMS (Aging Males' Symptoms Scale)

La pubblicazione recente di due importanti linee guida ha portato chiarezza nel processo di diagnosi

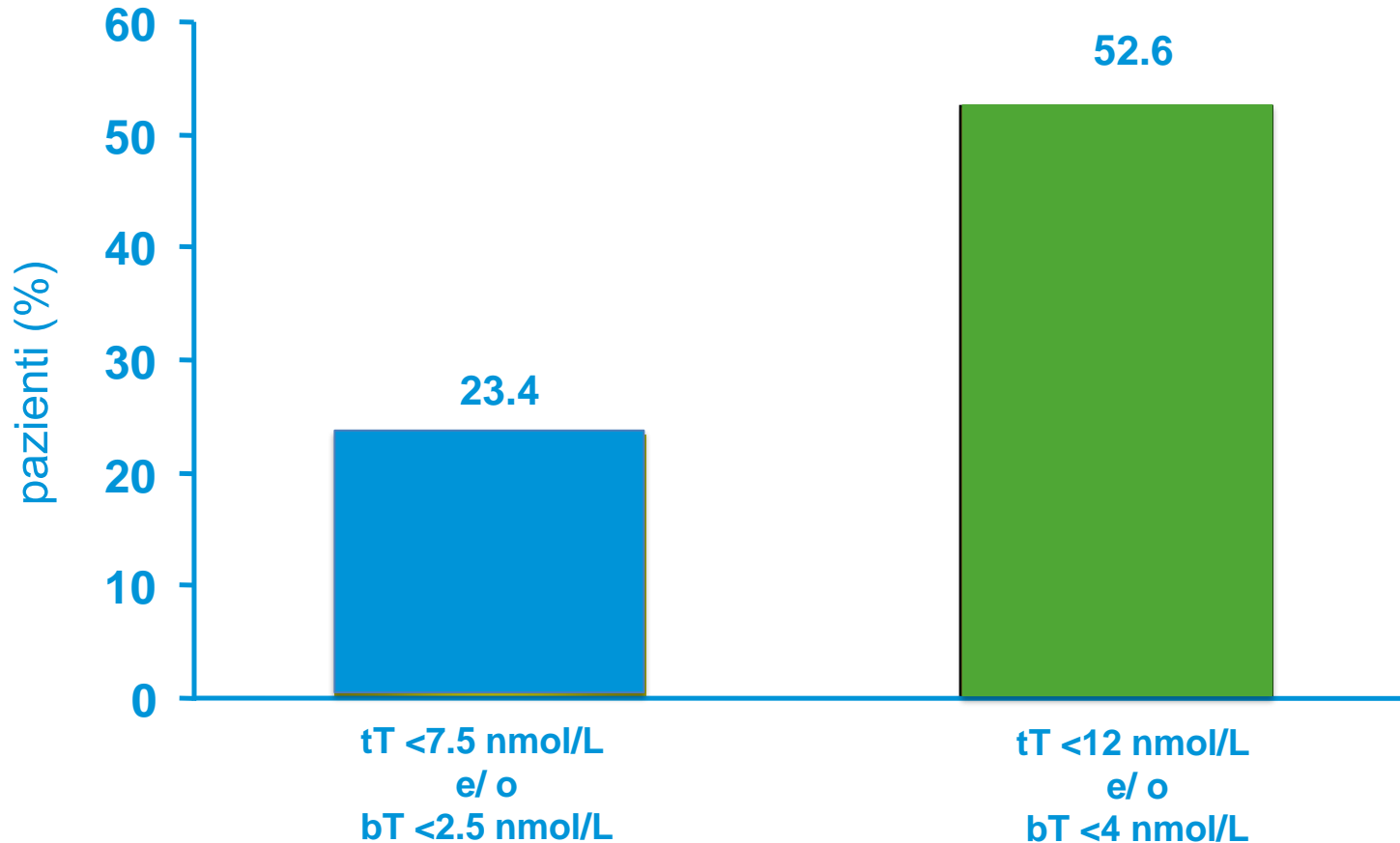
- Non esiste un valore soglia inferiore generalmente riconosciuto che delimiti la normalità e non è chiaro se le differenze a livello geografico siano dovute a differenze etniche o a percezioni diverse dei medici
- Tuttavia, vi è un accordo generale su:
 - TT (T totale) oltre 12 nmol/L (346 ng/dL) o T libero sopra 250 pmol/L (7.2 ng/dL) non necessita terapia sostitutiva
 - TT sotto 8 nmol/L (231ng/dL) o T libero sotto 180 pmol/L (5.2 ng/dL) necessita terapia sostitutiva
- Nei soggetti sintomatici con livelli di TT tra 8 e 12 nmol/L, la terapia sostitutiva con testosterone può essere presa in considerazione.

Comorbilità nei pazienti con ipogonadismo maschile

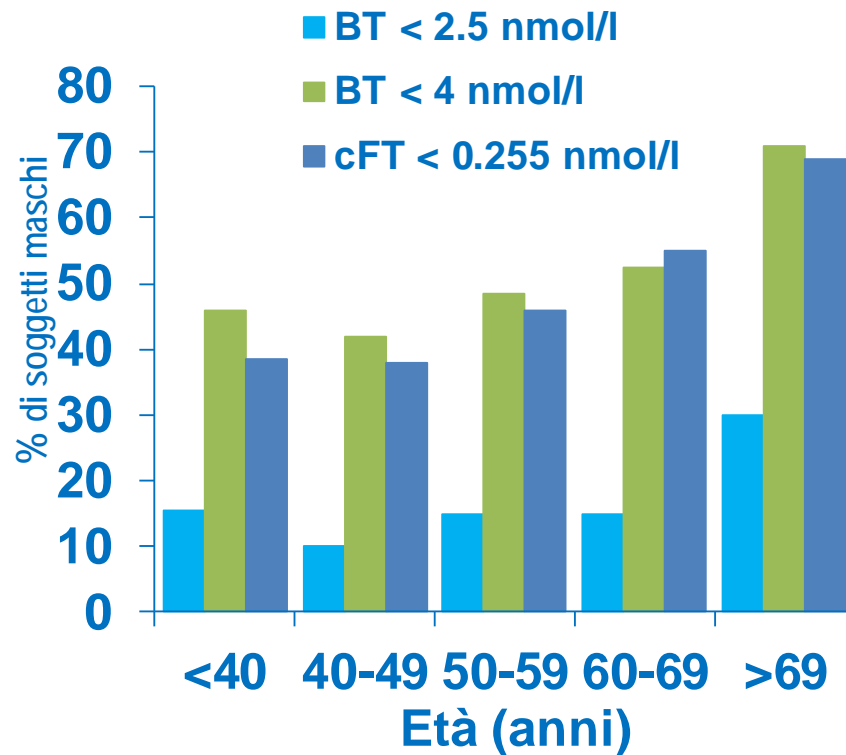
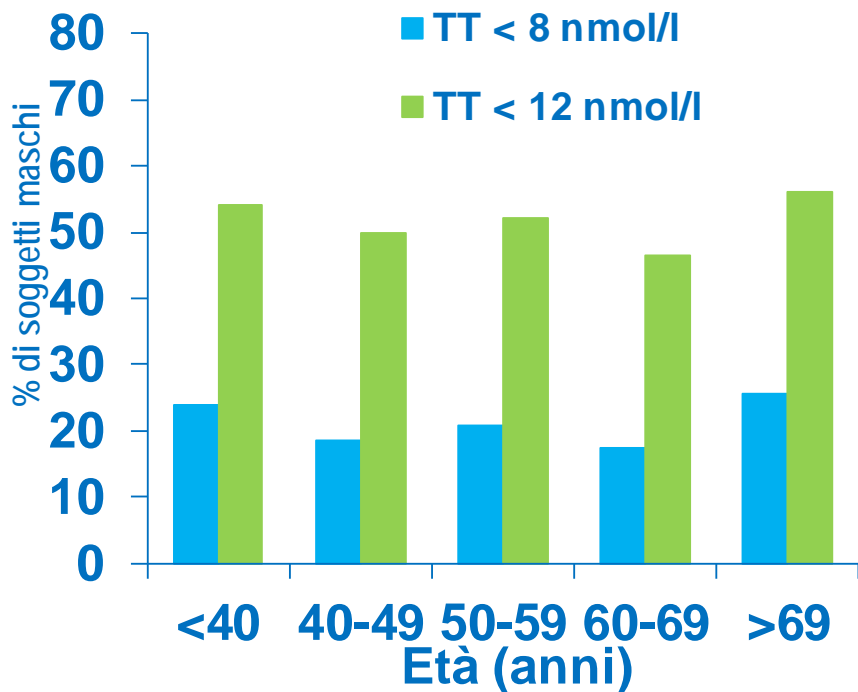
Comorbidità comuni

- Malattie cardiovascolari
- Diabete
- Obesità e sindrome metabolica
- Osteoporosi

Prevalenza dell'ipogonadismo in 831 uomini con coronaropatia – South Yorkshire Study



Percentuale di uomini affetti da diabete di tipo 2 con livelli di testosterone bassi e borderline suddivisi per fasce di età



Testosterone Totale (TT)
Testosterone Biodisponibile (BT)
Testosterone libero calcolato (cFT)

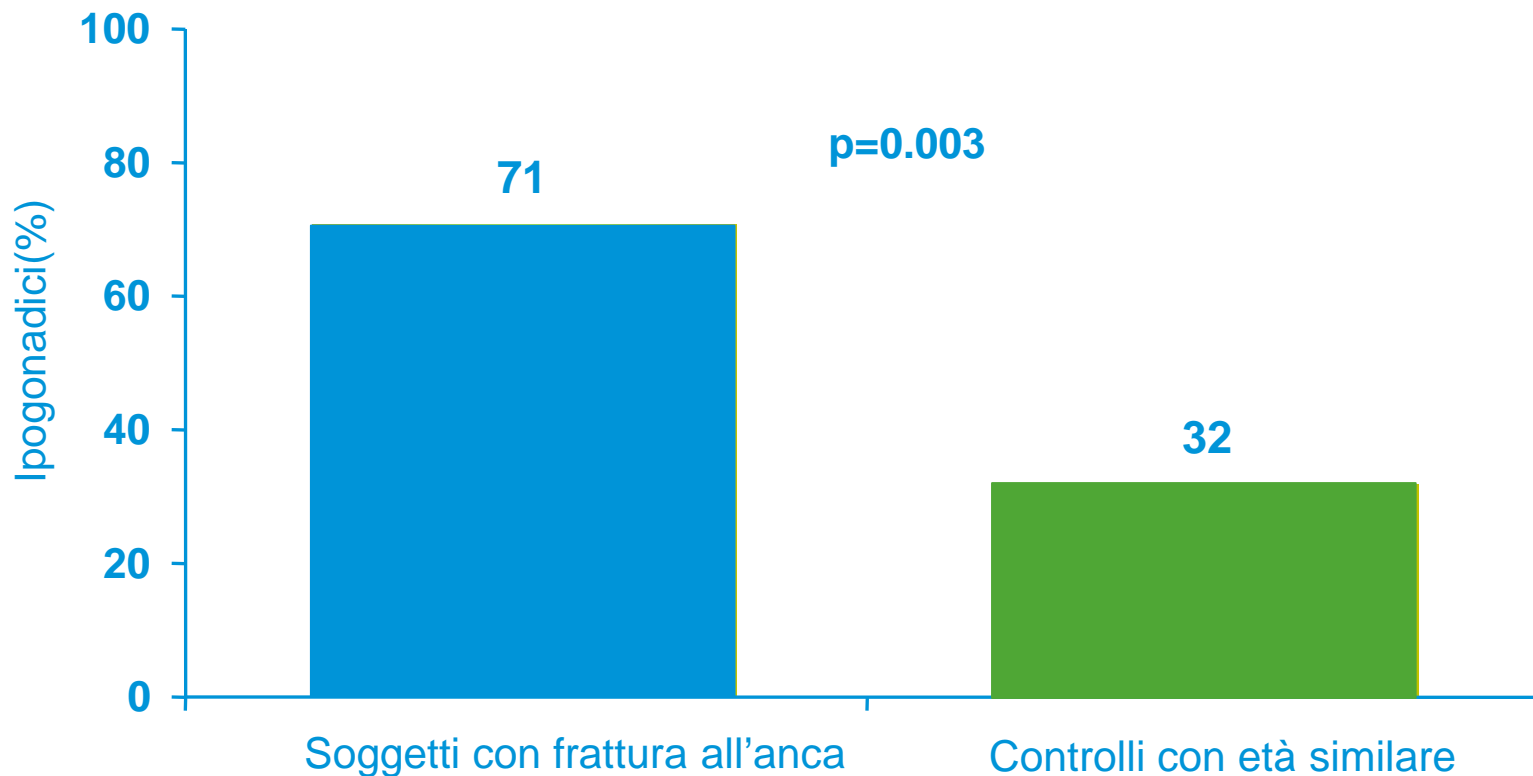
Osteoporosi

- Nel 50% dei casi o più, l'osteoporosi maschile è secondaria ad un'altra patologia
- Le principali cause di osteoporosi negli uomini sono:
 - Uso di corticosteroidi
 - Ipogonadismo
- Ciascuno dei due è causa di circa il 20% dell'incidenza totale dell'osteoporosi maschile

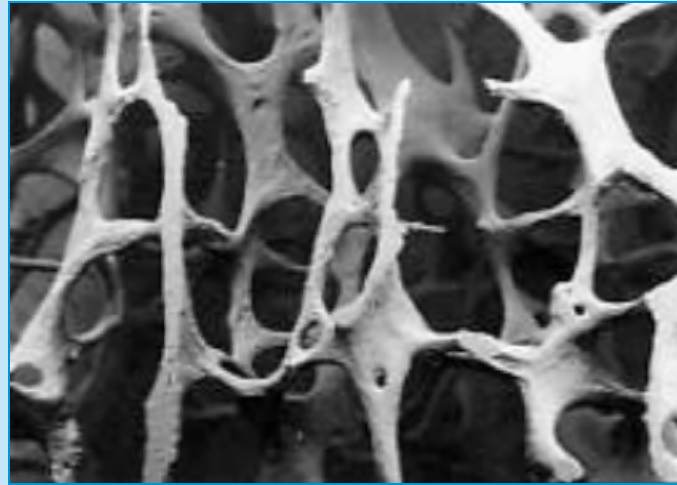
L'osteoporosi: un patologia non solo femminile!

- Il 25-30% delle fratture all'anca avviene nell'uomo
- Il 25% muore nel breve termine e il 25% muore nel lungo termine
- Solo il 20% torna ad avere la stessa qualità della vita che aveva in precedenza; molti necessitano di aiuto nello svolgere le attività della vita quotidiana
- Il 51% soffre di depressione (Coolsaet, Aging Male Congress 2002)

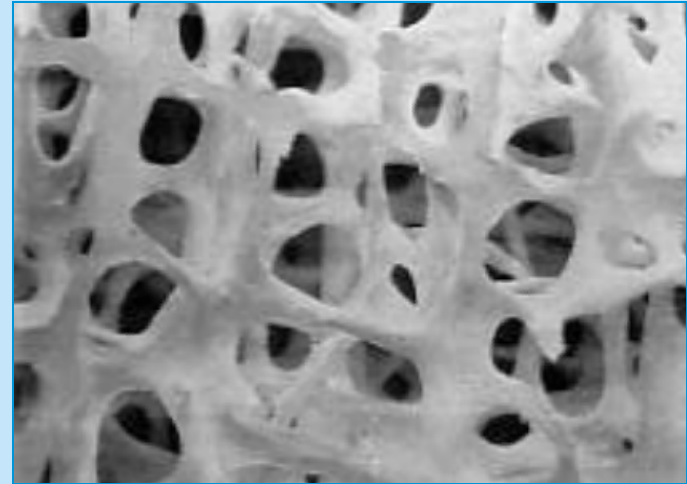
Percentuale di ipogonadismo in pazienti con frattura all'anca



Densità minerale ossea (BMD)



**Osteoporosi in un
cinquantenne maschio dopo
terapia glucocorticoide**



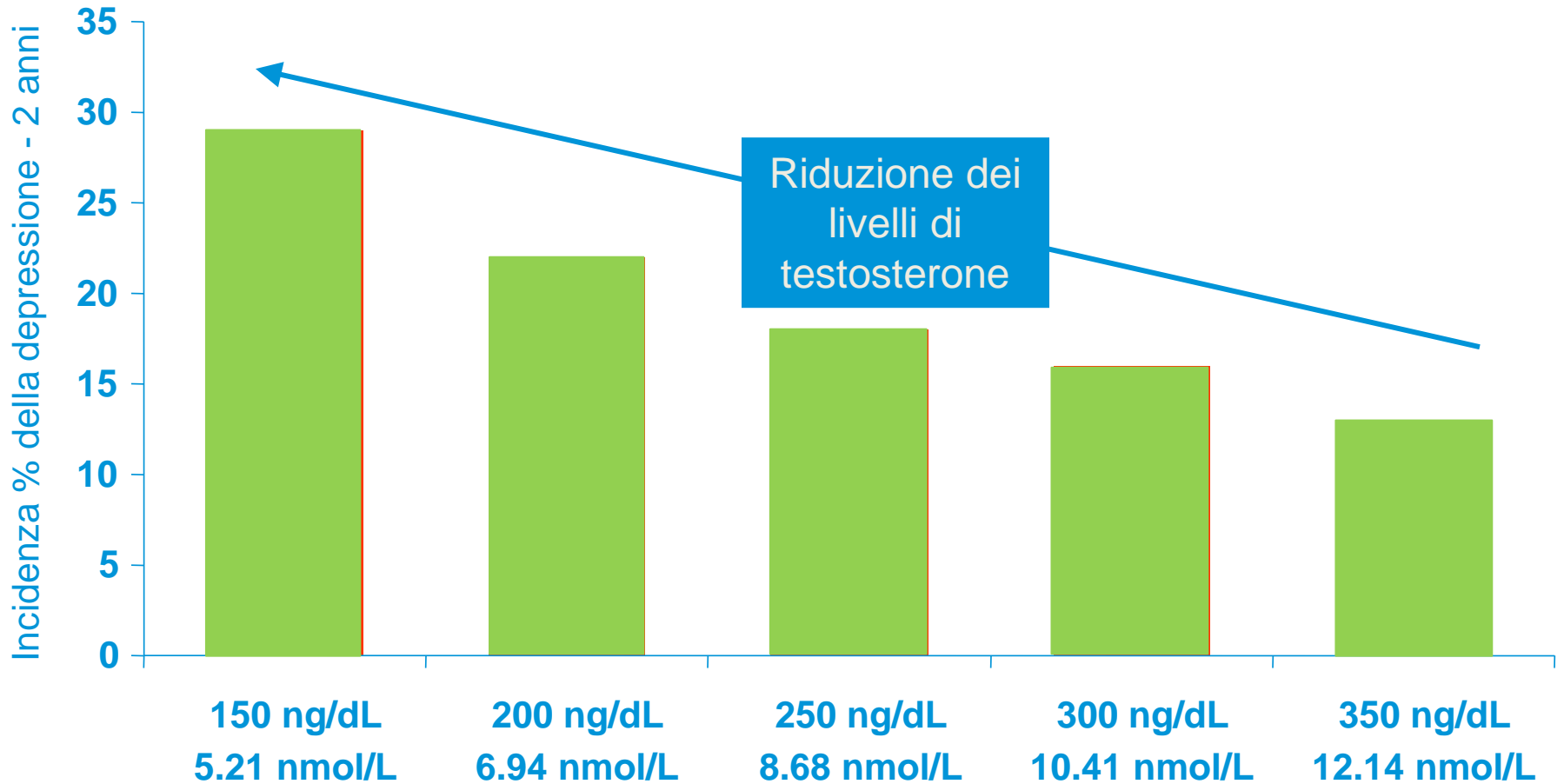
Osso normale

I pazienti con ipogonadismo in terapia androgenica mostrano regolarmente un aumento di BMD

Il testosterone agisce in due modi diversi:

1. Stimola direttamente gli osteoblasti che producono il tessuto osseo
2. Inibisce indirettamente l'attività di riassorbimento osseo degli osteoclasti attraverso il suo metabolita estradiolo

Relazione longitudinale tra ipogonadismo e incidenza della depressione negli anziani maschi*



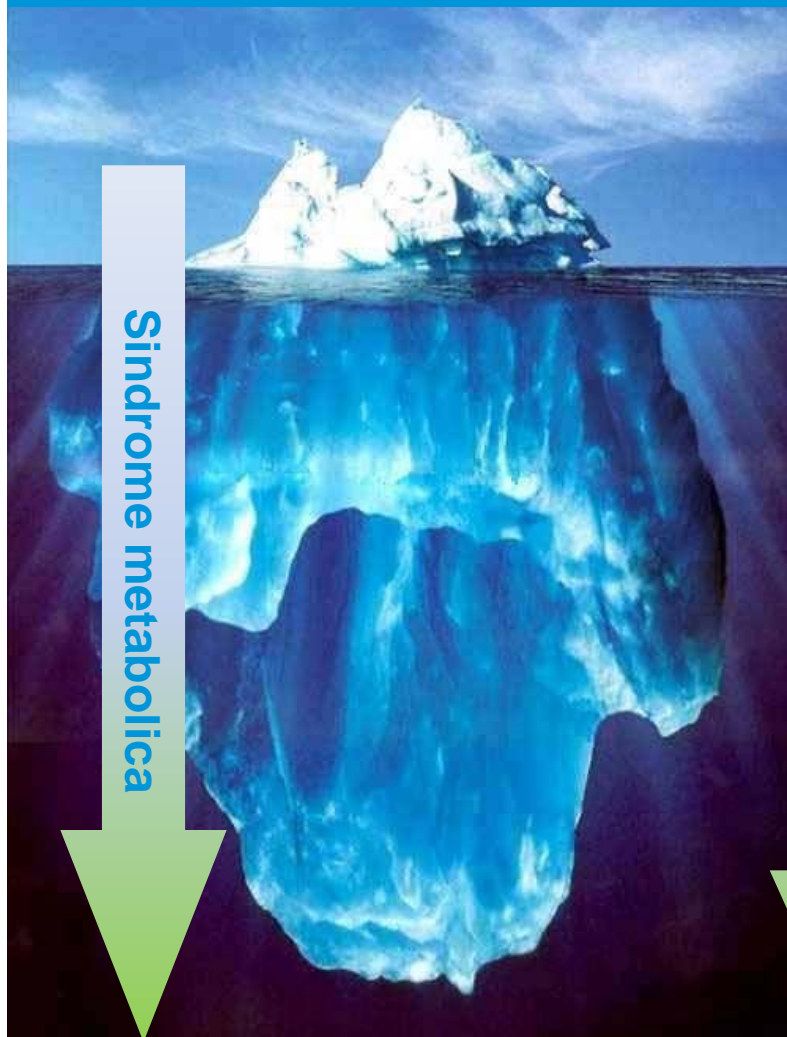
*Età media 62.4 anni; n=278

Sindrome metabolica: evidenze e correlati

Cosa è la sindrome metabolica?

- La sindrome metabolica è il nome dato ad un gruppo di fattori di rischio presenti contemporaneamente e che aumentano significativamente il rischio che un individuo vada incontro a coronaropatia, ictus o diabete di tipo 2
- I componenti della sindrome metabolica includono:
 - Obesità addominale
 - Dislipidemia
 - Particolarmente ipertrigliceridemia e basso colesterolo-HDL*
 - Iperglicemia
 - Iperensione
 - Resistenza all'insulina

EFFETTO ICEBERG



Diabete di tipo 2

- Aterosclerosi
- Proinfiammazione
- Protrombosi
- Ipertensione
- Dislipidemia
- Intolleranza al glucosio
- Iperinsulinemia
- Resistenza all'insulina
- Obesità addominale

10-15 anni

Definizione di sindrome metabolica

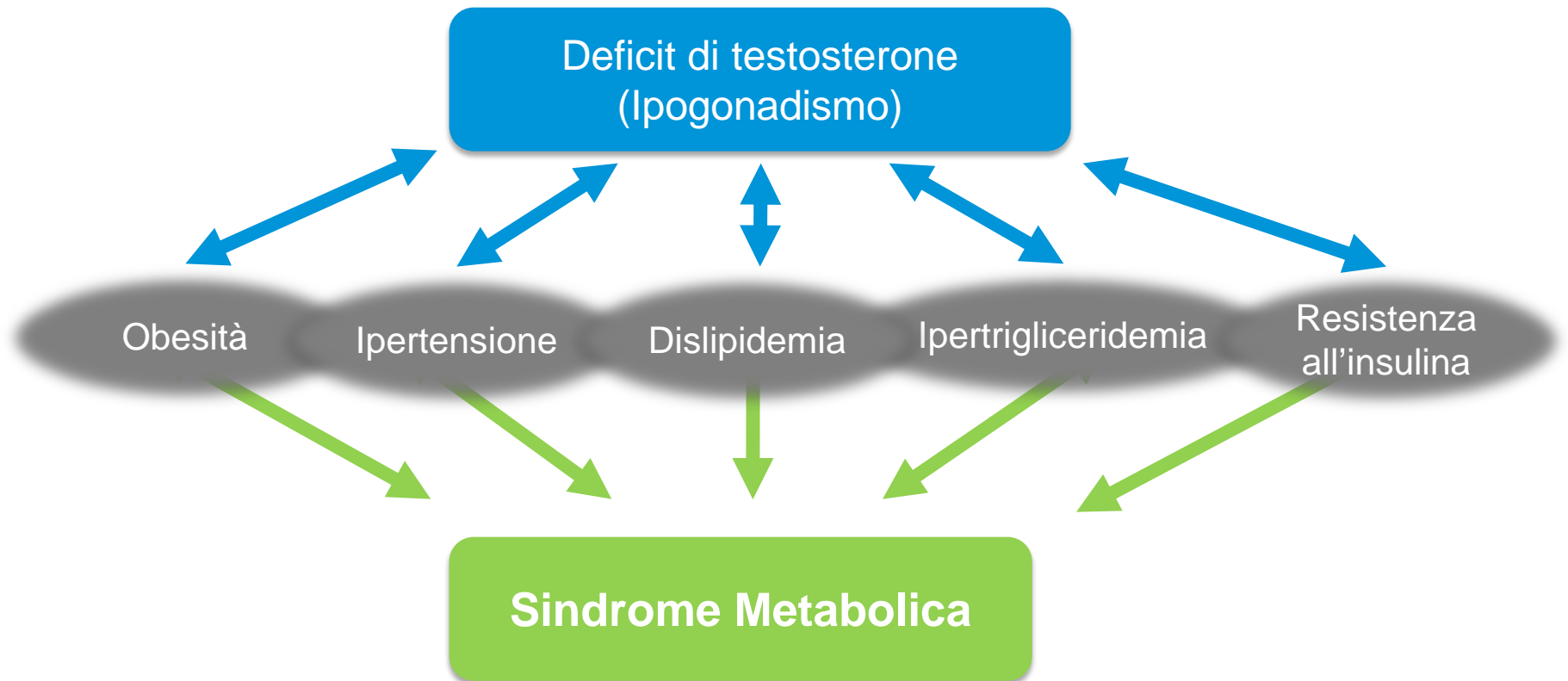
Un soggetto si definisce affetto da sindrome metabolica quando presenta:

Alterata tolleranza al glucosio, alterata glicemia a digiuno, resistenza all'insulina o diabete di tipo 2, associati a due o più dei seguenti fattori:

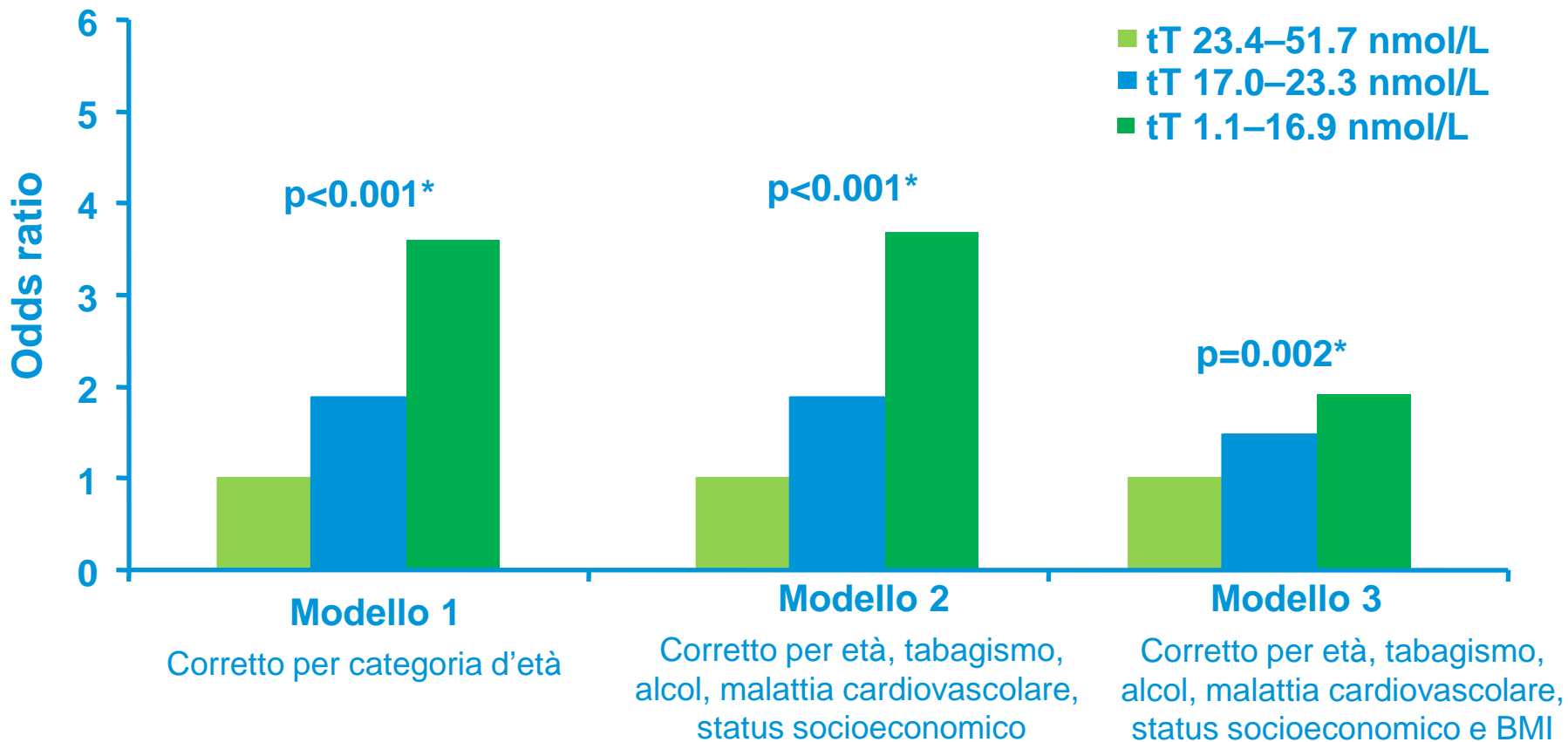
Obesità addominale	Circonferenza addominale: uomini > 102 cm ; donne >88 cm
Trigliceridi alti	≥150 mg/dL
Colesterolo HDL ridotto	Uomini <40 mg/dL; donne <50 mg/dL
Pressione sanguigna alta	Pressione sanguigna ≥130 e/o ≥85 mmHg
FPG	≥110 mg

FPG = Fasting Plasma Glucose - glicemia a digiuno

Relazione tra la sindrome metabolica (MetS) e la deficienza di testosterone (TD)



Rischio di sviluppo della sindrome metabolica in funzione del livello di testosterone in 1865 uomini non diabetici



*Per andamento lineare

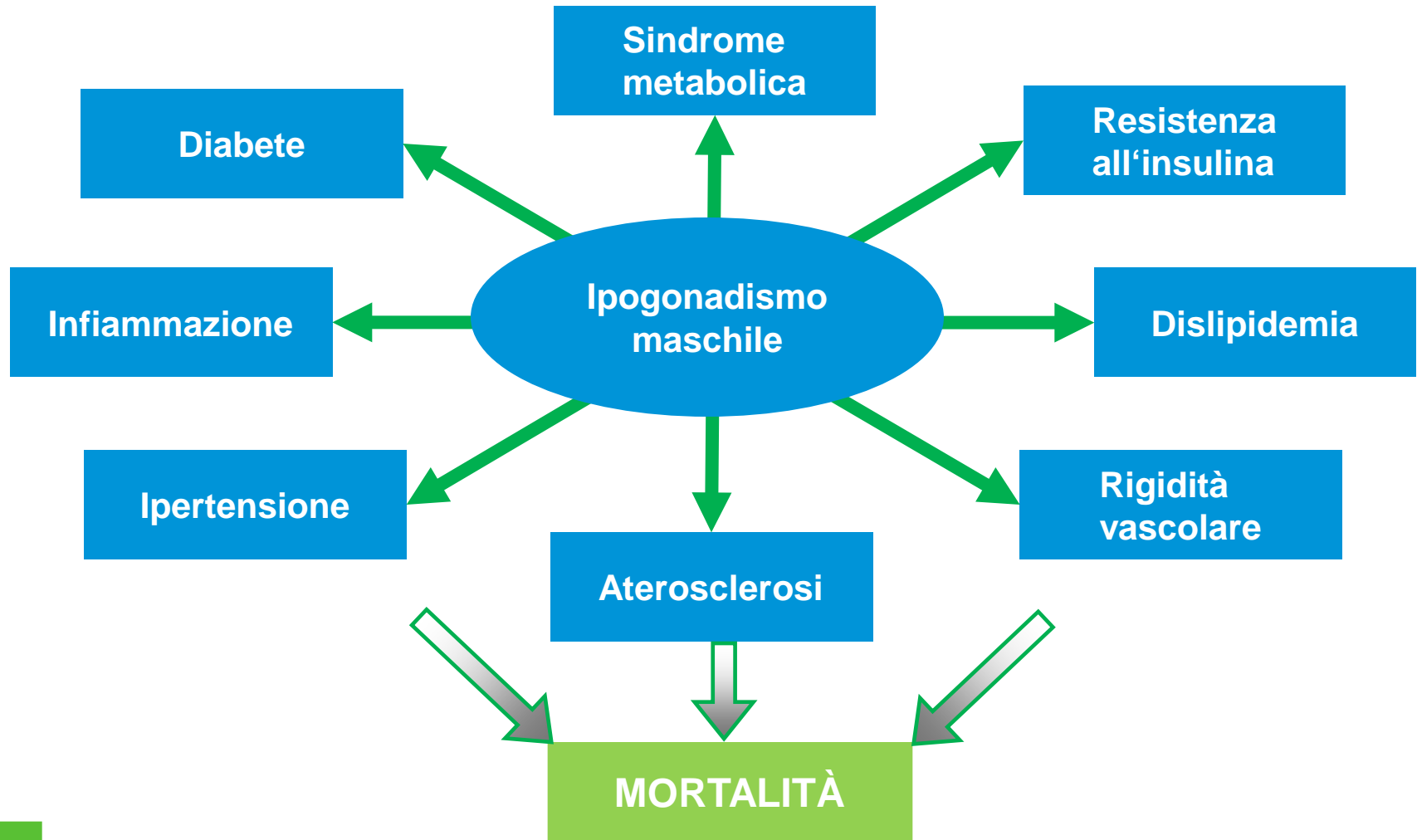
È probabile che l'ipogonadismo sia una componente fondamentale della sindrome metabolica. La terapia con testosterone non solo può curare l'ipogonadismo, ma può anche avere una rilevante azione nel rallentare o fermare la progressione della sindrome metabolica a diabete conclamato o a malattia cardiovascolare.

Rischio cardiovascolare: Evidenze in aumento

Affrontare il mito

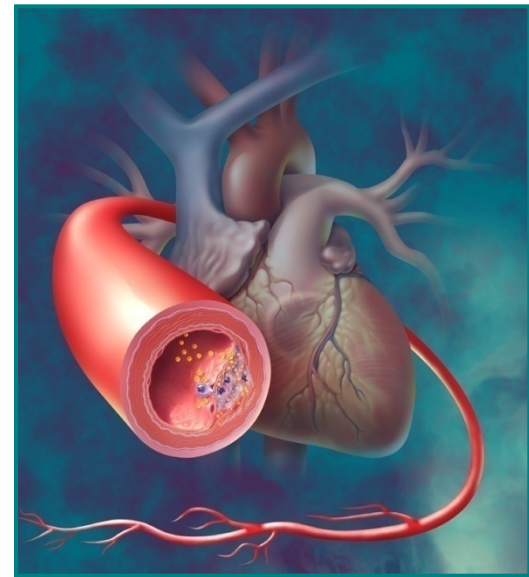
- Per lungo tempo si è pensato che il testosterone fosse associato a scompensi cardiovascolari
- Ciò non è supportato da studi epidemiologici: in più di 40 studi trasversali non è stata riscontrata alcuna associazione fra la terapia con testosterone e malattia cardiovascolare
- Al contrario, circa metà degli studi che valutavano la relazione tra i livelli di testosterone e coronaropatia ha riscontrato livelli più bassi in questi pazienti

Complicazioni cardiovascolari e bassi livelli di testosterone

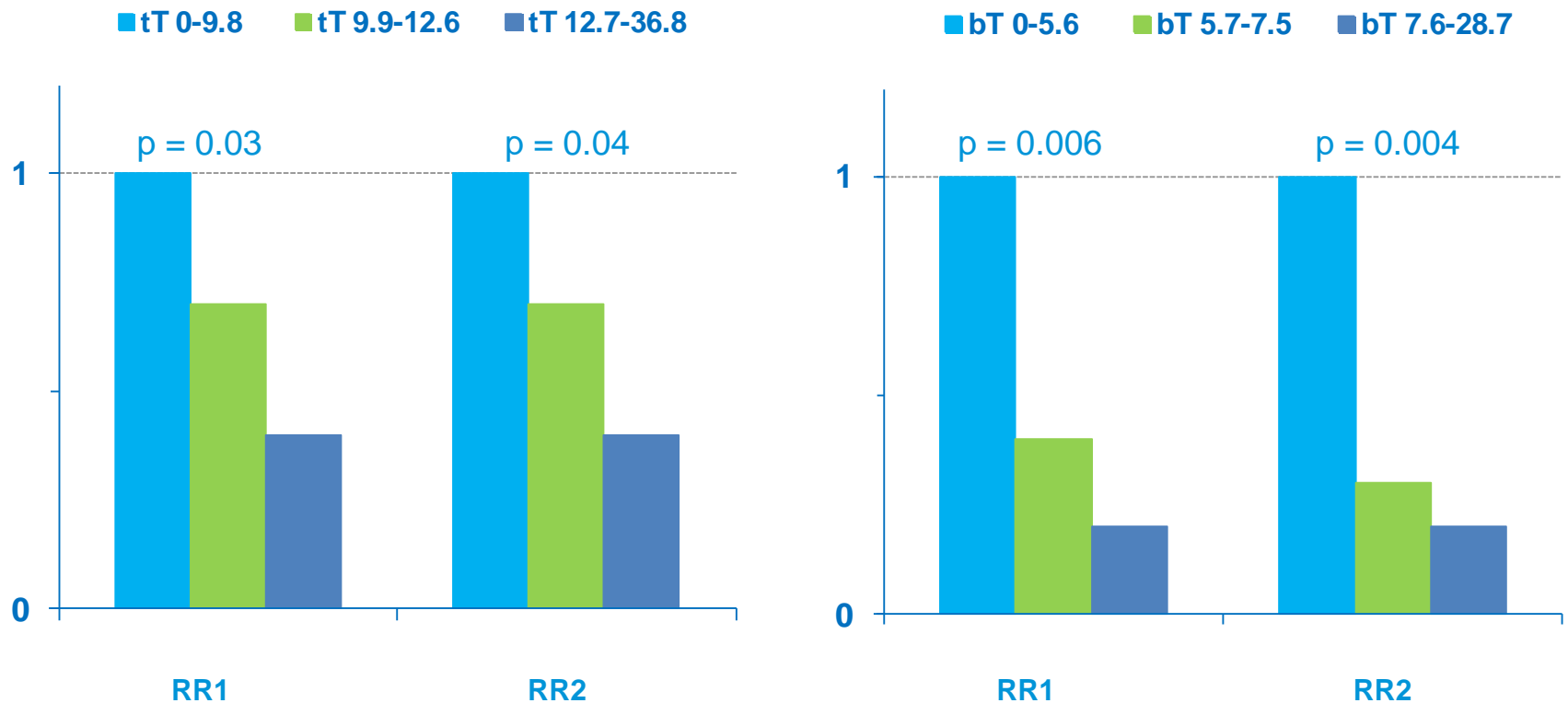


Fattori di rischio cardiovascolare potenzialmente modificabili dal testosterone

- Obesità viscerale
- Resistenza all'insulina/diabete
- Ipercolesterolemia
- Ipertensione
- Coagulazione
- Infiammazione



Bassi livelli di testosterone aumentano il rischio di aterosclerosi in 504 uomini anziani: The Rotterdam Study

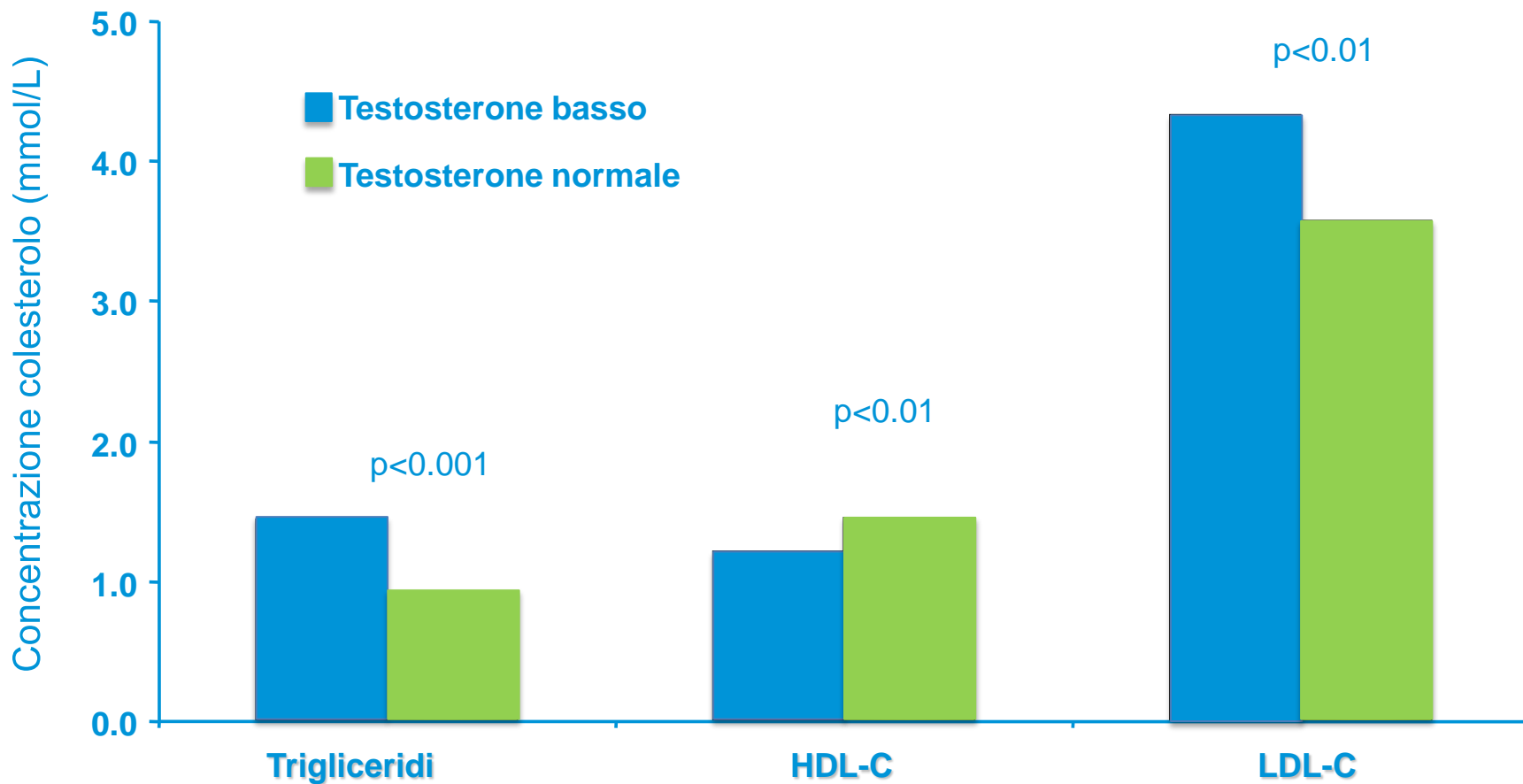


RR1 = Rischio relativo per aterosclerosi aortica grave corretto per l'età
 RR2= Rischio relativo per aterosclerosi aortica grave corretto per l'età, BMI, SBP), TC , HDL-C, DM (Diabete mellito) [sì/no], tabagismo [sì/no] e consumo di alcol (4 cat.)

Testosterone e coronaropatia (CAD, *Coronary Artery Disease*)

- Livelli di testosterone biodisponibile (BT) ridotti in maniera significativa in uomini affetti da coronaropatia
 - Circa 1 uomo su 4 (23.4%) con coronaropatia ha livelli di testosterone sierico entro il range clinico dell'ipogonadismo (questionario ADAM positivo 93.5%)
- La terapia sostitutiva del testosterone migliora i sintomi dell'angina e dell'ischemia cardiaca

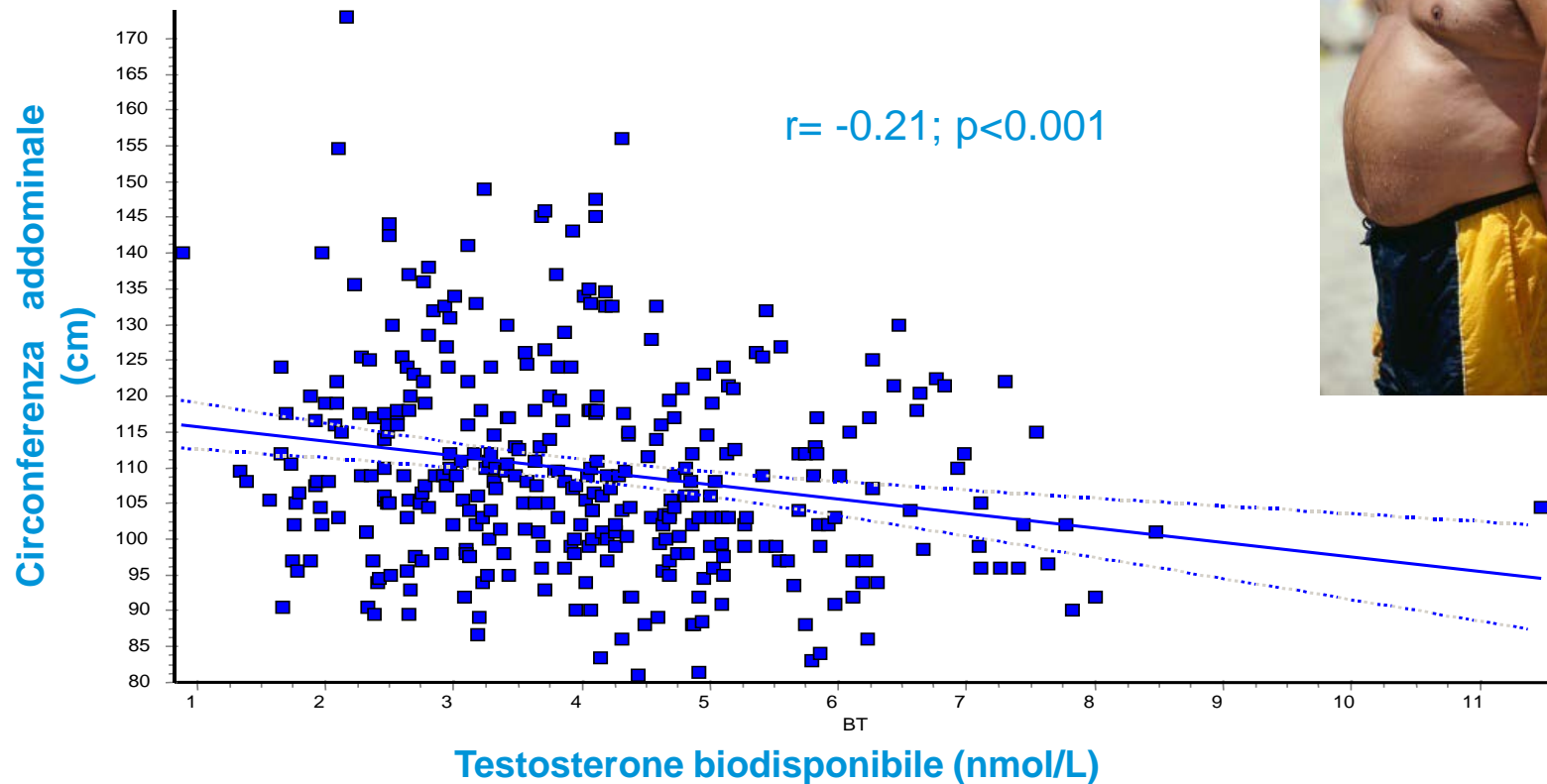
Associazione tra il testosterone e i fattori di rischio cardiovascolare negli uomini adulti sani: The Telecom Study



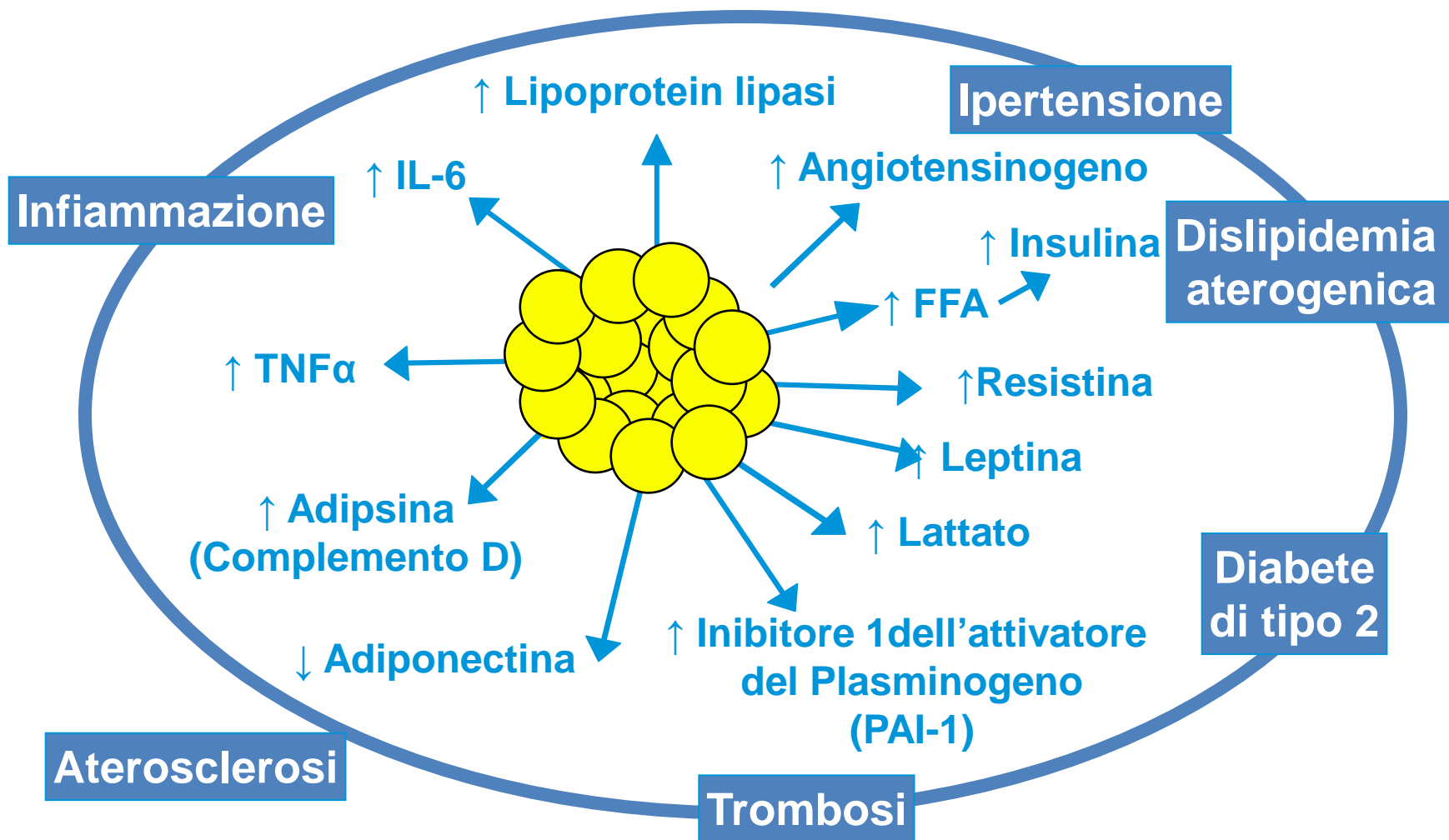
Androgeni e rischio cardiovascolare

- Sia la carenza che l'eccesso androgenico sono associati a profili lipidici sfavorevoli e ad un maggiore rischio cardiovascolare
- Il mantenimento dei livelli androgenici nel range fisiologico si associa a profilo lipidico favorevole
- I primi studi condotti su uomini affetti da ipogonadismo, angina e insufficienza cardiaca cronica mostrano i vantaggi di una normalizzazione dei livelli di testosterone
- Occorrono ulteriori ricerche sul rischio cardiovascolare

Correlazione tra testosterone biodisponibile e circonferenza addominale



Il grasso viscerale è un organo endocrino attivo



L'ipotesi ipogonadico-obesità-adipocitochina

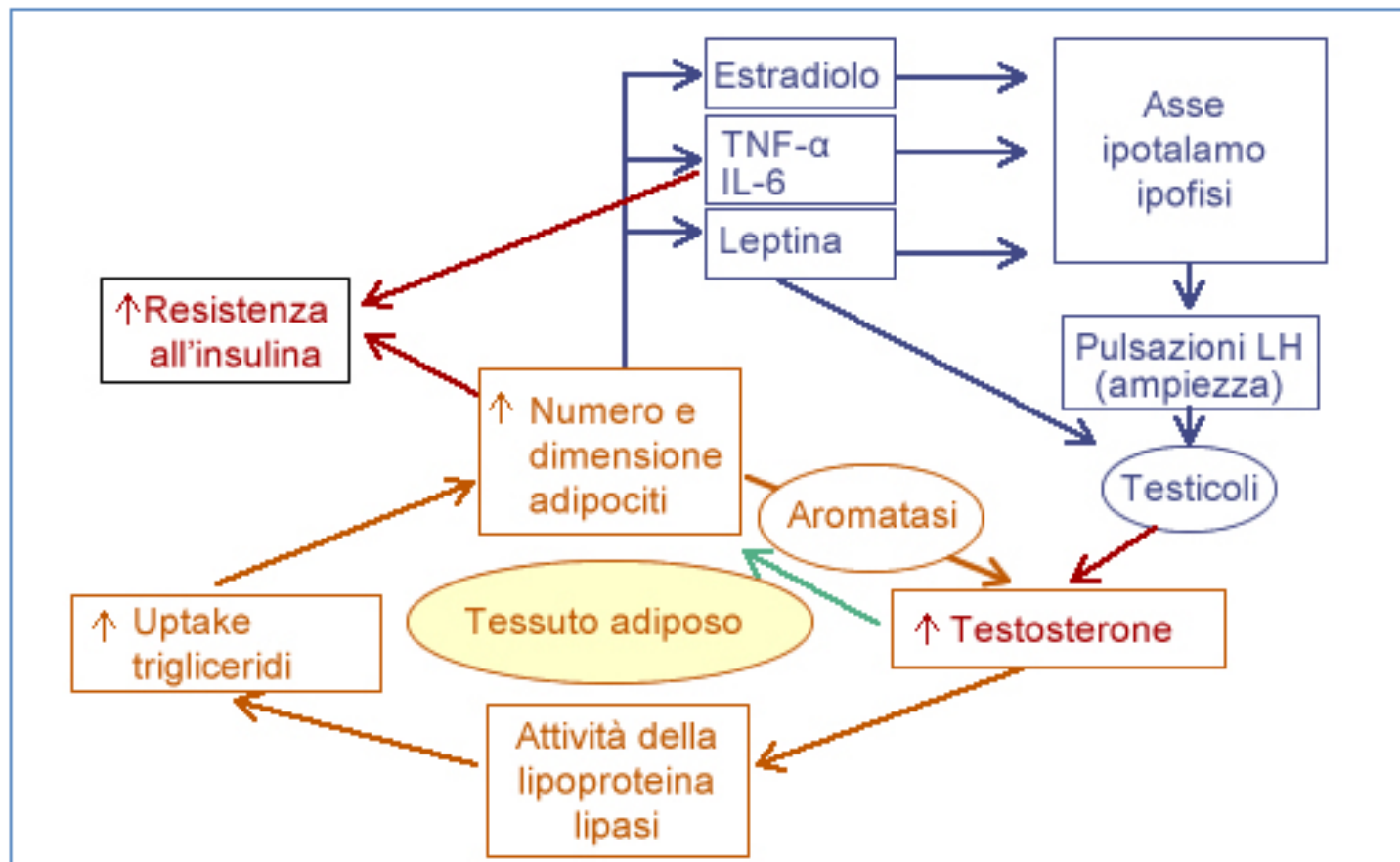


Figure 1. The Hypogonadal-Obesity-Adipocytokine hypothesis. (i) High aromatase activity in adipocytes converts testosterone to estradiol. Reduced tissue testosterone facilitates triglyceride storage in adipocytes by allowing (ii) increased lipoprotein lipase activity and stimulating pluripotent stem cells to mature into adipocytes. (iii) Increased adipocyte mass is associated with greater insulin resistance. (iv) Estradiol and adipocytokines TNF- α , IL-6 and leptin (as a result of leptin resistance in human obesity) inhibit the hypothalamic-pituitary-testicular axis response to decreasing androgen levels (blue arrows). Orange arrows depict the hypogonadal-obesity cycle [38]; Green arrow, low testosterone promotes the formation of adipocytes from pluripotent stem cells [49]. +, positive effect; -, negative effect.

Riassunto

- L'ipogonadismo deve essere preso in considerazione negli uomini che presentano una varietà di sintomi, inclusa la depressione
- L'ipogonadismo è associato ad un maggior rischio di malattia CV e osteoporosi
- L'ipogonadismo contribuisce alla sindrome metabolica
- Vi è un'alta prevalenza di ipogonadismo tra i pazienti affetti da diabete di tipo 2
- Un livello basso di testosterone è associato a livelli innalzati di biomarcatori e citochine infiammatorie