

Eseguire o non eseguire lo screening?

Prof. Siegfried Meryn

# L'ipogonadismo maschile è sottotrattato?

Nazione	Uomini di età >50 (milioni)	Sintomi TDS (milioni)	Numero totale di soggetti sottoposti a terapia	Sintomi curati (%)	Sintomi + biochimica (milioni)	Sintomi + biochimica curati (%)
UE intera	81,77	16,35	113.000	0,69	4,09	2,76
Regno Unito	9,48	1,90	19.000	1,00	0,47	4,00
Irlanda	0,54	0,11	1.000	1,10	0,27	4,40
Spagna	7,92	1,58	12.000	0,76	0,40	3,04
Italia	10,86	2,17	11.000	0,51	0,54	2,03
Francia	10,13	2,03	10.000	0,49	0,51	1,97
Germania	13,27	2,65	50.000	1,89	0,66	7,55
America	40,72	8,14	648.000	7,96	2,04	31,84
Russia	17,00	3,40	18.400	0,54	0,85	2,16
Australia	2,93	0,59	9.100	1,54	0,15	6,17

**Numero di uomini sopra 50 anni e di quelli sospettati di essere affetti da deficit androgenico su base di sintomi (20%) o su base di sintomi, basso TT e CFT (5%), rispetto al numero totale dei soggetti sottoposti a terapia in ciascuna nazione (sulla base delle stime 2006).**

**I numeri dei soggetti curati si basano sulle cifre relative al biennio 2006-2007 fornite da Intercontinental Medical Statistics (IMS), Bayer Russia e Medicare Australia.**

## Raccomandazioni per screening per ipogonadismo

ISSM	ISA, ISSAM, EAU, EAA, e ASA	Endocrine Society
<p>Uomini affetti da disfunzione erettile, desiderio sessuale ipoattivo ed eiaculazione ritardata, così come coloro che presentano obesità viscerale e disturbi metabolici, dovrebbero essere sottoposti allo screening per TDS e relativa terapia</p>	<ul style="list-style-type: none"><li>•I livelli di T dovrebbero essere misurati negli uomini affetti da diabete di tipo 2 con sintomi riconducibili a ipogonadismo</li><li>•L'approccio terapeutico iniziale per tutti gli uomini con ED e/o libido ridotta dovrebbe includere la determinazione dei livelli di testosterone sierico</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>•Raccomandazione non a favore di screening per deficit androgenico nella popolazione generale</li><li>•Propone che i medici prendano in considerazione l'individuazione dei casi tramite la misurazione dei livelli di testosterone nei soggetti maschi affetti da conclamati disturbi clinici in cui vi è alta prevalenza di livelli di testosterone bassi o per cui la terapia del testosterone è indicata/raccomandata</li></ul>

# Utilità dello screening

- Alcuni specialisti raccomandano lo screening del testosterone per tutti i nuovi pazienti con disfunzione erettile, specialmente per quelli che non hanno risposto adeguatamente agli inibitori della fosfodiesterasi-5
- Le differenze nelle popolazioni dei pazienti e nelle condizioni di comorbidità possono essere responsabili dei risultati contrastanti.
  - Una difficoltà significativa dello screening del testosterone è rappresentata dal fatto che gli intervalli di normalità per testosterone totale e libero variano anche nei soggetti giovani e sani

# Studio EMAS : criteri basati sull'evidenza per l'identificazione di LOH

- EMAS Study: 3369 soggetti di età compresa tra 40 e 79 anni
- 9 sintomi sono correlati in maniera significativa ai livelli di testosterone libero o totale
- I livelli di testosterone totale <11 nmol/L e i livelli di testosterone libero <220 pmol/L con la presenza di tre sintomi sessuali sono stati definiti come criteri diagnostici di LOH
- La probabilità di presenza di sintomi aumentava con la diminuzione dei livelli di testosterone
- La presenza di tre sintomi sessuali era correlata più strettamente con i livelli bassi di testosterone

Sintomi sessuali	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Erezioni mattutine meno frequenti</li> <li>▪ Calo del desiderio sessuale</li> <li>▪ DE</li> </ul>
Sintomi fisici	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Impossibilità a intraprendere attività fisica</li> <li>▪ Impossibilità a camminare più di 1 km</li> <li>▪ Impossibilità a piegarsi, inginocchiarsi o abbassarsi</li> </ul>
Sintomi psicologici	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Calo di energia</li> <li>▪ Senso di tristezza</li> <li>▪ Affaticamento</li> </ul>

## Screening per comorbidità

- I pazienti con condizioni cliniche associate a insulino resistenza (obesità, diabete di tipo 2 e sindrome metabolica) dovrebbero essere sottoposti allo screening per deficit di testosterone, per comorbidità associate.
  - È importante misurare l'SHBG per stimare il testosterone libero calcolato (cFT)

## Condizioni con alta prevalenza di bassi livelli di testosterone: screening raccomandato

- Massa in regione sellare o patologie della regione sellare, radiazioni in regione sellare
- Terapie con farmaci che influiscono sulla produzione o sul metabolismo del testosterone, ad esempio glucocorticoidi, ketoconazolo e oppioidi
- Calo del peso associato all'HIV
- Nefropatia terminale ed emodialisi in atto
- Broncopneumopatia cronica ostruttiva da moderata a grave
- Infertilità
- Osteoporosi o fratture degli arti inferiori, specialmente negli uomini giovani
- Diabete mellito di tipo 2

# Misure di screening

- **Il livello di testosterone totale sierico al mattino (testosterone libero più testosterone legato a SHBG)**
  - valori di testosterone al mattino  $<300\text{ng/dL}$  ( $10,4\text{ nmol/L}$ ) sono indicativi di ipogonadismo e devono essere confermati da un secondo test
  - la diagnosi dovrebbe essere confermata ripetendo la misurazione del testosterone totale al mattino e, negli uomini il cui livello di testosterone totale è vicino alla fascia inferiore del range normale o in cui si sospettano anomalie di SHBG, tramite la misurazione dei livelli di testosterone biodisponibile libero, utilizzando test validati
- **L'ormone luteinizzante (LH) deve essere misurato per determinare se la causa è primaria o secondaria**
  - livelli di LH  $< 2\text{ng/mL}$  sono indicativi di lesioni ipotalamiche (adenoma ipofisario, trauma, ecc.) mentre livelli di LH  $>10\text{ ng/mL}$  sono indicativi di insufficienza testicolare primaria
  - livelli entro il range normale indicano una diminuzione, correlata all'età, della risposta ipotalamica ai livelli di testosterone in declino
  - inoltre, anche i livelli di prolattina nel siero devono essere misurati per escludere la presenza di un tumore ipofisario

# Questionari

- Sono stati proposti alcuni questionari a supporto dello screening
  - Sensibili ma non specifici
- Nei soggetti affetti da disfunzione sessuale, i colloqui strutturati (ad esempio *Androtest*) si dimostrano abbastanza sensibili/specifici per sospetto ipogonadismo
- La diagnosi non deve essere basata esclusivamente su questionari/colloqui

# Questionario ADAM

- I ricercatori della St. Louis University hanno creato il questionario ADAM ( Androgen Deficiency in the Aging Male), che si è rivelato essere uno strumento altamente sensibile (88%) ma con bassa specificità (66%), principalmente a causa delle domande che identificano i pazienti affetti da depressione
- Tuttavia, poiché molti uomini affetti da ipogonadismo non si rivolgono al medico, gli strumenti come il questionario ADAM possono essere utili per effettuare lo screening dei sintomi clinici di ipogonadismo

# Questionario ADAM

1. Nota una riduzione del desiderio sessuale?
2. Nota una mancanza di energia fisica in generale?
3. Nota una riduzione della forza e/o resistenza fisica?
4. Ha notato una riduzione di statura (altezza)?
5. Nota una riduzione della capacità di “godersi” la vita?
6. Si sente triste o di cattivo umore?
7. Le sue erezioni peniene sono meno valide rispetto al passato?
8. Ha notato di recente un peggioramento della sua capacità di fare attività sportiva?
9. Tende ad addormentarsi subito dopo cena?
10. Ha notato di recente un peggioramento nella sua capacità lavorativa?

- **Il questionario è da considerarsi positivo in presenza di un *Sì* alle risposte 1 o 7 o a 3 domande**

# Riassunto

- È chiaro che l'ipogonadismo non viene curato efficacemente
- Lo screening deve essere effettuato su certe popolazioni in conformità con le raccomandazioni, come ad esempio:
  - Pazienti nuovi con disfunzione erettile
  - Condizioni cliniche associate alla insulino resistenza (obesità, diabete di tipo 2 e sindrome metabolica)
- I questionari possono essere utili per aprire il dialogo col paziente