

# EPIDEMIOLOGIA DELLE MALATTIE ENDOCRINE E METABOLICHE

1

Giulia Leanza, Niccolò Pellegrini

Le malattie endocrine e metaboliche costituiscono un coacervo eterogeneo di stati patologici la cui epidemiologia risulta strettamente connessa alla demografia – sia dell'Italia che di qualsiasi altro Paese nel mondo (Tab. 1.I). Per riflettere sull'eterogeneità di questa categoria di patologie, basti pensare che tra di esse si annoverano le sindromi da neoplasie endocrine multiple (*multiple endocrine neoplasia*, MEN), gli squilibri elettrolitici e i disturbi dell'ipofisi e della tiroide.

## DIABETE

Il diabete è una malattia la cui eziologia multifattoriale e le cui ripercussioni sociosanitarie spiegano l'impatto che tale patologia cronica ha sul contesto sociale contemporaneo. Le stime di incidenza e prevalenza provenienti dai principali organi governativi come la *World Health Organization (WHO)* riportano numeri impressionanti in costante crescita. Il diabete è stato definito una vera e propria "emergenza globale", sia per l'elevato tasso di soggetti affetti sia per le complicanze da esso derivate, i costi sanitari e il tasso di mortalità.

Il diabete mellito di tipo 2 rappresenta la maggior parte dei casi, circa il 90%; esso insorge prevalentemente in età adulta ed è pertanto destinato ad aumentare anche solo per l'effetto dell'aumento della vita media precedentemente citato. Secondo le stime della WHO, nel 2014 le persone affette da diabete risultavano essere circa 422 milioni, ben più dei 108 milioni registrati nel 1980. La prevalenza globale del diabete è quindi quasi raddoppiata, passando dal 4,7% della popolazione adulta nel 1980 all'8,5% nel 2014. Secondo le più recenti stime riportate dall'*International Diabetes Federation (IDF)*, che raccoglie dati provenienti da 221 fonti distribuite in 131 paesi, nel 2021 erano 536,6 milioni i soggetti di età compresa fra i 20 e i 79 anni con diagnosi di diabete ossia circa il 10,5% della popolazione adulta globale. I casi di diabete di tipo 1 registrati nel 2022 sono 1,52 milioni e si stima che annualmente vengano diagnosticati 201.000 nuovi casi di diabete giovanile (popolazione 0-19 anni). Il numero di soggetti affetti da patologia diabetica è destinato a crescere, raggiungendo i 783 milioni nel 2045. La prevalenza della patologia diabetica risulta essere maggiore nelle aree urbane rispetto alle aree rurali, dove nel 2021 si è registrata una prevalenza del 12,1,2% (360,0 milioni) rispetto al 8,3% (176,6 milioni) riscontrato nella popolazione residente in aree rurali. La distribuzione dei tassi di prevalenza mette in luce una certa disparità geografica fra i casi conclamati di diabete. Infatti, le regioni del mondo in cui si registra un maggior tasso di prevalenza sono il Medio Oriente e il Nord America (MENA), dove si raggiunge il 16,2% (tasso standardizzato per età), mentre il tasso più basso di prevalenza si registra in Africa – nel 2021 si è attestato al 4,5%. Le motivazioni per questo divario possono essere imputabili ad un ridotto livello di urbanizzazione, ridotto tasso di sovrappeso e obesità, denutrizione ed elevato tasso di prevalenza di altre patologie diverse dal diabete. Comunque sia, il tasso di prevalenza della patologia sembra essere soggetto ad una sorta di redistribuzione secondo le previsioni dell'IDF. Infatti, sebbene nel 2021 il più alto numero di soggetti diabetici sia stato registrato in Cina (140,94 milioni), seguito dall'India, dal Pakistan e dagli Stati Uniti (rispettivamente 74,2; 33,2 e 32,2 milioni di persone), è previsto un aumento considerevole dei casi di diabete. L'India e il Pakistan rappresentano dei casi considerevoli, dato che si stima che nel 2045 i soggetti affetti da questa patologia saranno rispettivamente 124,9 e 62,2 milioni ossia quasi il doppio

rispetto al 2021, seguiti da 174,4 milioni di diabetici in Cina. Secondo la WHO, nel 2012 il diabete ha causato 1,5 milioni di decessi, ai quali si aggiungono altri 2,2 milioni di decessi causati dalle complicanze della patologia (prevalentemente cardiovascolari), giungendo a 3,7 milioni di morti per diabete come causa diretta o concausa. Solo nel 2021, il diabete e le complicate ad esso associate è stima abbiano causato la morte di circa 6,7 milioni di persone di età compresa fra i 20 e i 79 anni. I costi sanitari per il trattamento di pazienti affetti da patologia diabetica (20-79 anni) hanno raggiunto, solo nell'anno 2021, i 966 miliardi di dollari ossia circa il 7,5% in più rispetto ai costi registrati per il trattamento della stessa patologia nell'anno 2017. Si stima che i costi del diabete, come è facile dedurre dalla previsione dell'aumento dell'incidenza della patologia, siano destinati ad aumentare sino a 1,05 trilioni di dollari nel 2045 per la popolazione adulta (20-79 anni).

Relativamente al nostro Paese, i dati di incidenza e prevalenza del diabete derivano principalmente da fonti informative amministrative. In Italia, le fonti ufficiali del Ministero della Salute sono rappresentate dal sistema di monitoraggio annuale dello stato di salute della popolazione condotto dall'ISTAT e dal sistema di sorveglianza PASSI (Progressi delle Aziende Sanitarie per la Salute in Italia), nato nel 2006 e gestito in ogni sua forma dalle Aziende Sanitarie Locali capillarmente diffuse a livello nazionale.

Secondo le stime ISTAT, le persone affette da diabete in Italia sono circa 3 milioni e 500.000 ossia il 5,6% della popolazione residente. Sebbene l'Italia abbia una prevalenza più bassa rispetto ad altri grandi paesi europei come la Germania (6,2 milioni) e la Spagna (5,1 milioni), è comunque importante tenere presente che, rispetto al 2000, le persone con diabete sono aumentate (in numero assoluto) di oltre 2 milioni e questo incremento non sembra essere dovuto all'invecchiamento della popolazione. Infatti, i dati ISTAT standardizzati per età dimostrano un incremento dello 0,8% dei casi di diabete dal 2000 al 2016 (4,1% rispetto a 4,9%). Fra le ragioni che possono spiegare questo aumento della diffusione della patologia diabetica possono essere identificate l'aumento della sopravvivenza media dei soggetti affetti oppure l'anticipazione della capacità diagnostica.

La diffusione del diabete risulta essere particolarmente correlata all'età: in Italia, su 100 soggetti affetti da diabete mellito 70 hanno più di 65 anni e 40 più di 75 anni. È comunque interessante considerare che i livelli di prevalenza tendono ad aumentare da una generazione all'altra: differenze importanti sono state registrate fra soggetti di età >70 anni nati prima degli anni '30 ed i loro coetanei delle generazioni successive, i quali presentano una prevalenza della patologia diabetica di circa 5 punti percentuali più alta rispetto ai primi, in particolar modo nella popolazione maschile.

In Italia, come nel resto del mondo, la stragrande maggioranza dei casi di diabete è di tipo 2, rappresentando circa 3,5 milioni di persone. Il diabete di tipo 1 rappresenta circa il 10% dei casi, per un totale di circa 300.000 casi registrati nel nostro Paese. Negli ultimi anni l'incidenza del diabete di tipo 1 in Italia è stimata a 9,3 casi ogni 100.000 abitanti, risultando più elevata in età pediatrica che fra i giovani adulti. La prevalenza del diabete autoimmune dell'adulto (*Latent Autoimmune Diabetes of the Adult*, LADA) risulta invece pari al 4,5% della popolazione residente.

Nel mondo si stima che circa il 14% delle gravidanze sia complicato da diabete (diabete mellito gestazionale, GDM) e la prevalenza di questa alterazione metabolica nelle donne in gravidanza risulta essere variabile fra le diverse popolazioni, con una più elevata frequenza nelle donne di origine asiatica (9,7%) e ispanica (8,3%) rispetto alle donne bianche non ispaniche (5,7%). Secondo le ultime stime, la prevalenza di diabete gestazionale in Italia è del 10,9%.

## OBESITÀ

L'obesità rappresenta una condizione caratterizzata da un eccesso di tessuto adiposo che conduce ad aumento ponderale. Tuttavia, malgrado vi sia una componente emotiva non trascurabile nell'insorgenza/mantenimento della patologia, l'obesità non figura nel manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali (DSM-5).

Lo status ponderale viene comunemente illustrato dall'indice di massa corporea (*Body Mass Index*, BMI). Tale valore, ottenuto dividendo il peso in chilogrammi per il quadrato della statura in metri (kg/m<sup>2</sup>), descrive uno stato di normopeso in individui adulti di etnia caucasica se si colloca tra 18,5 e 24,99; sovrappeso se tra 25 e 29,99; obesità di grado 1 se tra 30 e 34,99; obesità di grado 2 se tra 35 e 39,99; obesità di grado 3 con valori uguali o superiori a 40.

La semplicità della misurazione del BMI trova una forte limitazione nella sua praticità d'uso; categorie spesso erroneamente classificate sono rappresentate dagli atleti, dagli anziani e dalla popolazione pediatrica. Per ulteriori dettagli si rimanda al capitolo dedicato.

Dal punto di vista epidemiologico, la gravità di tale condizione è riassumibile nel fatto che ad oggi, circa 2 miliardi di persone nel mondo sono sovrappeso o obese, rappresentando una vera e propria pandemia. Peraltro, tali soggetti sono maggiormente suscettibili di insorgenza di quadri patologici come il diabete di tipo 2, malattie cardiovascolari e neoplasie. Dati recenti descrivono come la prevalenza mondiale si attesti a circa l'11% della popolazione maschile e il 15% di quella femminile, con un incremento di circa il 100% degli ultimi 30 anni e uno stato di sovrappeso per più di 42 milioni di bambini con età inferiore ai 5 anni. Nel nostro Paese, il programma di sorveglianza PASSI (Progressi delle Aziende Sanitarie per la Salute in Italia), iniziato nel 2006 per fornire un monitoraggio ad ampio spettro della condizione sociosanitaria in Italia, stima che il 32,6% della popolazione adulta sia in sovrappeso e che il 10,4% sia affetto da obesità. Tali numeri possono essere confrontati con quelli meno recenti ma altrettanto autorevoli dello studio EPIC (*European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition*) condotto in 5 Paesi europei (Danimarca, Germania, Italia, Olanda, Regno Unito), il quale mostra come dal 1992 al 2005 vi sia stato un aumento generalizzato ma modesto della prevalenza di obesità, passando dal 13% al 17%, con proiezioni che già per il 2015 si attestavano al 30%.

## PATOLOGIE DEL TESSUTO OSSEO

### OSTEOPOROSI

L'osteoporosi è una patologia caratterizzata da una ridotta massa ossea e dalla distruzione della fisiologica architettura del tessuto che risulta in una incrementata fragilità ossea. È stata definita dall'Istituto Superiore di Sanità come una "malattia sociale" per il gran numero di soggetti affetti.

L'osteoporosi causa nel mondo quasi 9 milioni di fratture ogni anno, risultando in una frattura ogni 3 secondi. La prevalenza stimata è di 200 milioni di donne nel mondo, di cui circa 1/10 fra le donne di 60 anni, 1/5 delle donne di 70 anni, 2/5 delle donne di 80 anni e 2/3 delle donne di 90 anni.

Secondo i dati dell'*International Osteoporosis Foundation* (IOF), complessivamente in Europa, circa 25,5 milioni di donne e 6,5 milioni di uomini di età compresa fra i 50 e gli 84 anni sono affetti da osteoporosi, rappresentando rispettivamente il 22,1% della popolazione femminile e il 6,6% di quella maschile in questa determinata fascia di età. Dati del 2019 mostrano come prevalenza di osteoporosi in Europa fosse di 32 milioni, sebbene la frequenza di questa patologia sia destinata ad aumentare nei prossimi decenni a causa del generale invecchiamento della popolazione. Infatti, sebbene la popolazione in numero assoluto in Europa non sembri essere destinata ad aumentare nei prossimi 25 anni, è comunque prevista una crescita del 56% della popolazione anziana di genere maschile e del 41% della popolazione anziana femminile, con conseguente impatto sull'epidemiologia delle patologie strettamente correlate all'età o all'invecchiamento. Sulla base del numero di fratture calcolato in base all'incidenza specifica per età e sesso e alle dimensioni della popolazione in intervalli di 5 anni per il 2019 e il 2034, si stima che il numero annuale di fratture osteoporotiche in EU aumenterà di 1,06 milioni, passando da 4,28 milioni nel 2019 a 5,34 milioni nel 2034.

Le persone affette da osteoporosi nel nostro Paese sono circa il 4,7% della popolazione totale residente ed interessa il 17,5% della popolazione al di sopra dei 65 anni. Secondo lo studio epidemiologico multicentrico nazionale sull'osteoporosi ESOPPO, il 23% delle donne di età superiore a 40 anni e il 14% degli uomini con più di 60 anni è affetto da osteoporosi.

## PREVALENZA DELLE PATOLOGIE IPOTALAMO-IPOFISARIE

Le patologie ipotalamo-ipofisarie rappresentano una classe eterogenea di condizioni cliniche rare la cui epidemiologia risulta essere ancora non ben definita. Ad oggi, non sono disponibili studi recenti su prevalenza ed incidenza di tali malattie. Alle patologie ipotalamo-ipofisarie appartengono i disordini dell'ipofisi anteriore o insufficienze ipofisarie e i disordini dell'ipofisi posteriore, fra cui il diabete insipido è il più rappresentato. A questi si aggiungono adenomi pituitari e lesioni della sella turcica. L'ipopituitarismo, o in-

sufficienza pituitaria, può essere di natura congenita o acquisita ed è responsabile della completa o parziale insufficienza nella produzione di ormoni pituitari. Tale condizione, quando non congenita, può essere secondaria a tumori ipotalamici e/o ipofisari o al trattamento degli stessi (ad es. chirurgia, radioterapia), a traumi cerebrali o malattie autoimmuni. La prevalenza stimata per l'ipopituitarismo secondario è di 47,5 ogni 100.000 abitanti nei paesi sviluppati. Il diabete insipido centrale (*central diabetes insipidus*, CDI) è la più comune delle patologie dell'ipofisi anteriore. Tale condizione si caratterizza per la mancata secrezione di ormone antidiuretico (*antidiuretic hormone*, ADH) e può essere di natura congenita o secondaria a germiomi e craniofaringiomi, metastasi, malformazioni, nonché traumi cranici o post-chirurgici. La prevalenza del diabete insipido è stimata ad 1 ogni 25.000 ed interessa prevalentemente bambini e anziani (> 80 anni di età). Nella pratica clinica, le forme congenite di diabete insipido costituiscono meno del 10% dei casi. In alcuni casi il diabete insipido può causare iponatremia – l'iponatremia secondaria a diabete insipido ha una prevalenza del 6,25%. Gli adenomi pituitari sono una classe di tumori a carico della ghiandola pituitaria e si distinguono in adenomi funzionali e non funzionali. Gli adenomi ipofisari funzionali sono responsabili dell'anormale secrezione di ormoni pituitari, distruggendo l'omeostasi e la funzione fisiologica della ghiandola stessa. Fra questi annoverano l'acromegalia (eccesso di GH), l'iperprolattinemia (eccesso di prolattina) e l'ipertiroidismo (eccesso di TSH). L'acromegalia è una condizione rara con una prevalenza che oscilla fra 2,8 e 13,7 casi ogni 100.000 abitanti e con una incidenza di 0,2-1,1 casi ogni 100.000 abitanti. Mediamente, l'acromegalia viene diagnosticata nella quinta decade di vita. Circa il 40% degli adenomi pituitari è rappresentata dai prolattinomi. La prevalenza media dei prolattinomi è stimata a 10 casi ogni 100.000 nella popolazione maschile e 30 casi ogni 100.000 nella popolazione femminile con un picco di prevalenza nelle donne di età compresa fra i 25 e i 34 anni. Circa lo 0,50-3% degli adenomi pituitari è invece rappresentato da un eccesso di TSH, che sono responsabili di meno dell'1% di tutti i casi di ipertiroidismo.

## PATOLOGIE DELLA TIROIDE

Sebbene le disfunzioni tiroidee rappresentino il 30-40% delle patologie endocrine, si assiste a una elevata percentuale di disfunzioni tiroidee che non vengono diagnosticate e pertanto questa percentuale potrebbe potenzialmente essere ben più consistente. Le patologie tiroidee, sia subcliniche che conclamate, aumentano con l'avanzare dell'età e sono generalmente più frequenti nella popolazione femminile. Da una metanalisi condotta su 17 studi europei, è emerso che la prevalenza media di disfunzioni tiroidee non diagnosticate al momento dell'arruolamento è del 6,71% in Europa; mentre la prevalenza di ipotiroidismo e ipertiroidismo non diagnosticato è rispettivamente del 4,94% e 1,72%. L'80,1% dei casi non diagnosticati risulta essere di natura subclinica, con una prevalenza per il genere femminile rispetto a quello maschile (8,12% *vs.* 5,19%), specialmente per il disturbo di natura ipotiroidica. La media della prevalenza della totalità delle patologie tiroidee diagnosticate in Europa è del 3,82%, di cui l'85,2% è di forma subclinica.

### GOZZO

Il gozzo rappresenta la patologia tiroidea più diffusa al mondo, interessando oltre 200 milioni di persone nel mondo, delle circa 800 milioni di persone che risultano avere una dieta carente in iodio. Nel mondo, la prevalenza del gozzo nella popolazione generale è stimata al 15,8%, con una variazione tra il 4,7% in America e il 28,3% in Africa. Sebbene sia diffuso maggiormente nei paesi in via di sviluppo, dati dell'Istituto Superiore di Sanità riportano che tale condizione affligge circa 6 milioni di persone in Italia (il 10% della popolazione), di cui il 20% giovani, rendendo dunque il gozzo una condizione endemica nel nostro Paese – la WHO definisce endemica una condizione patologica la cui prevalenza sia al di sopra del 5% della popolazione. L'impegno economico è altrettanto importante: solo in Italia, la spesa sanitaria si aggira attorno ai 150 milioni di euro l'anno. Inoltre, l'ISTAT stima un numero di circa 50 ricoveri ospedalieri su 100.000 abitanti.

### IPOTIROIDISMO

L'ipotiroidismo è una condizione caratterizzata da un deficit della produzione degli ormoni tiroidei T3 e T4 prodotti dalla tiroide, i cui effetti sono riassumibili in una riduzione del metabolismo corporeo. Occorre fa-

re una distinzione tra le varie forme: la forma primitiva è legata a una disfunzione ghiandola e principalmente relata a malattie autoimmuni come la tiroidite di Hashimoto o a carenze di iodio nella dieta, nonché alla rimozione parziale/totale della tiroide; forme secondarie e terziarie interessano rispettivamente un'alterazione della funzione ipofisaria e ipotalamica. I dati più recenti riportano una prevalenza del 3,54% ogni >10.000 abitanti in Europa. Tale patologia si riscontra maggiormente nella popolazione femminile (4,83%) che in quella maschile (2,67%) e soprattutto nella fascia >65 anni di età (6,60% vs. 4,16%). *La prevalenza di casi di ipotiroidismo subclinico risulta essere superiore rispetto ai casi di ipotiroidismo conclamato, (3,85% vs. 0,39% per >10.000 abitanti). Geograficamente, in Europa, tale disfunzione tiroidea si riscontra maggiormente nell'Europa dell'Est e al Sud dove la prevalenza risulta essere rispettivamente del 6,43% e del 4,78%. La prevalenza dell'ipotiroidismo spontaneo si aggira attorno al 5% della popolazione in Italia, più frequentemente nel genere femminile (rapporto F:M pari a 10:1) e negli anziani.*

## IPERTIROIDISMO

Opposto all'ipotiroidismo, l'ipertiroidismo presenta livelli di TSH nella norma e livelli elevati degli ormoni tiroidei, principalmente a causa di gozzo diffuso tossico (morbo di Graves), gozzo multinodulare tossico e gozzo uninodulare tossico (morbo di Plummer). Dal punto di vista epidemiologico, la prevalenza di ipertiroidismo oscilla fra lo 0,2% e l'1,3% nelle aree geografiche considerate iodio-sufficienti. Negli Stati Uniti, l'ipertiroidismo conclamato interessa lo 0,5% della popolazione generale mentre la forma subclinica ha una prevalenza dell'1,3%. Tali dati risultano essere in linea con i dati registrati in Europa.

Il morbo di Graves rappresenta circa il 60-80% di tutte le forme di ipertiroidismo, la cui prevalenza si aggira attorno all'1,8% (dato riferito al Regno Unito), sebbene alcuni studi riportino valori compresi tra lo 0,5% e il 3%, ed è anche in questo caso più diffuso nelle donne che negli uomini (rapporto F/M pari a 10:1), nonché favorito da carenza di iodio. I dati relativi a studi di coorte relativi all'incidenza di ipertiroidismo si attestano a 0,4 casi ogni 1000 donne/anno e 0,1 casi ogni 1000 uomini/anno, sebbene il valore sia considerevolmente influenzato dall'età (valori massimi tra 40-60 anni).

## TIROIDITI

I processi flogistici a carico della tiroide (le tiroiditi) variano in funzione della prevalenza e del decorso clinico, nonché della componente istologica. Pertanto, si distingue tra forma acuta (caratterizzata da un coinvolgimento flogistico granulocitario), forma subacuta (di tipo granulomatoso, anche nota come tiroidite di De Quervain) e forma cronica (di tipo linfocitario). Inoltre, mentre la forma acuta è caratterizzata da infezione batterica/parassitaria e la forma subacuta da infezione virale, la forma cronica ha eziologia idiopatica e patogenesi autoimmune.

Considerata la struttura anatomica della ghiandola tiroidea e la disponibilità di antibiotici ad ampio spettro, la forma acuta è un evento oggi rarissimo; la tiroidite sub-acuta è più frequente nelle donne (rapporto F:M pari a 3-6:1) e, considerata l'eziologia virale e la natura transitoria, tende ad avere andamento stagionale (maggiore frequenza in estate-autunno), con un'incidenza limitata a circa 5 casi/100.000 persone/anno; tra le forme di tiroidite cronica, la tiroidite di Hashimoto è certamente la più diffusa: essa riguarda infatti l'1-5% della popolazione maschile e il 5-15% della popolazione femminile, aumentando con il progredire dell'età. Inoltre, vi è una forma *post partum* che interessa il 5-9% dei casi. L'incidenza si aggira attorno ai 3,5 casi/100.000 persone/anno per le donne e 0,8 casi/100.000 persone/anno per gli uomini. La presenza di anticorpi anti-tireoperossidasi (Ab anti-TPO) si manifesta in circa il 95% dei casi, mentre quella degli anticorpi anti-tireoglobulina (Ab anti-Tg) si attesta al 50-60%. Carattere patognomonico della patologia è una cronica infiltrazione di linfociti che conduce a ipofunzione della ghiandola tiroidea in maniera progressiva e irreversibile.

## MALATTIE DELLE PARATIROIDI IPERPARATIROIDISMO

L'iperparatiroidismo è la causa più frequente di ipercalcemia. In uno studio condotto negli Stati Uniti su una popolazione di più di 3 milioni di individui, è emerso che l'87% dei soggetti con ipercalcemia cronica

sono affetti da iperparatiroidismo. La media della prevalenza del disturbo oscilla fra 34 e 120 nuovi casi su 100.000 donne e 13-36 nuovi casi su 100.000 uomini l'anno. Si stima che circa lo 0,5-1% della popolazione generale sia affetta da iperparatiroidismo e che l'incidenza di iperparatiroidismo nella popolazione generale sia di 20 casi ogni 100.000 abitanti all'anno.

Con l'aumentare dell'età, si registra un incremento dei valori di incidenza contestuale a un aumento della disparità nella distribuzione del quadro patologico fra i generi, con una maggior frequenza per la popolazione femminile, soprattutto in età post-menopausale. Secondo le più recenti stime, la prevalenza di ipertiroidismo nelle donne rispetto agli uomini è di 3-4:1. È bene precisare che, nella popolazione generale, l'adenoma paratiroideo è associato all'80% dei casi di iperparatiroidismo mentre il 10% dei casi è rappresentato da iperparatiroidismo familiare.

### IPOPARTIROIDISMO

Negli Stati Uniti, il tasso di prevalenza di ipoparatiroidismo si aggira intorno ai 24-37 nuovi casi per ogni 100.000 abitanti ogni anno, con una stima totale di 60.000-80.000 soggetti affetti. In generale, tale condizione interessa principalmente la popolazione femminile, che rappresenta difatti il 71% dei casi registrati. Circa il 75% dei casi di ipoparatiroidismo interessa la fascia di età >45 anni e il 75% dei casi registrati è imputabile ad intervento chirurgico. La comparsa di ipoparatiroidismo a seguito di intervento chirurgico può essere transitoria (durata <6 mesi) o cronica (>6 mesi). Nella stragrande maggioranza dei casi la comparsa di ipoparatiroidismo è di natura transitoria e, solo nell'1-5% dei casi, cronicizza. La seconda causa di ipoparatiroidismo è dovuta a patologie autoimmuni che interessano le ghiandole paratiroidi, mentre i rimanenti casi secondari a rare condizioni infiltrative come ad esempio, la presenza di metastasi o l'esposizione a radiazioni ionizzanti. L'epidemiologia di questa patologia in Europa è stata scarsamente indagata e pertanto non è possibile disporre di un quadro generale della distribuzione dell'ipoparatiroidismo nella popolazione europea. In ogni caso, uno studio italiano di indagine retrospettiva che ha preso in esame la popolazione italiana ospedalizzata dal 2006 al 2013 ha fornito i primi dati sul tasso di prevalenza dell'ipoparatiroidismo nel nostro Paese. Da questo studio è emerso che nell'arco di tempo considerato si sono registrati 27.692 ospedalizzazioni per ipoparatiroidismo, il 72,2% dei pazienti erano di genere femminile. L'incidenza di ospedalizzazione per ipoparatiroidismo è stimata a 5,9 nuovi casi ogni 100.000 abitanti all'anno, sebbene sia stato registrato una significativa riduzione dei casi nell'arco temporale considerato. Fra questi, poco più di un caso su 100.000 era imputabile a intervento chirurgico. La media del tasso di incidenza di ipoparatiroidismo nei pazienti ricoverati è di circa 5,3 casi ogni 100.000.

### PATOLOGIE DEL SURRENE IPERCORTICOSURRENALISMO

L'ipercorticosurrenalismo, nota anche come sindrome di Cushing, è una condizione molto rara che si caratterizza per una produzione incontrollata di cortisolo da parte della ghiandola surrenalica. I dati disponibili relativi al tasso di incidenza e prevalenza di questo quadro morboso sono scarsi e fanno riferimento ad un ristretto numero di studi. Il tasso di incidenza della Sindrome di Cushing oscilla fra 0,7 e 2,4 casi per milione di abitanti l'anno. Si ritiene che circa l'80-85% dei casi di sindrome di Cushing siano ACTH-dipendenti; di questi, il 70-75% è dovuto ad adenoma ipofisario, il 15-20% è dovuto ad un eccesso di ACTH secondario a adenoma non ipofisario (*ectopic ACTH syndrome*) e <1% è dovuto a tumori CRH-secernenti.

### IPOCORTICOSURRENALISMO PRIMARIO

Il morbo di Addison, anche noto come ipocorticosurrenalismo primario, è una patologia che si caratterizza per una progressiva distruzione della corteccia surrenale che si accompagna ad una carente produzione surrenalica di glucocorticoidi. La maggior parte dei casi è di forma autoimmune, sebbene nel passato lo sviluppo di questa patologia fosse più spesso secondario a forme infettive, in particolare la tubercolosi. A tal proposito, uno studio condotto in Italia ha evidenziato una riduzione dell'incidenza delle forme del morbo di Addison secondarie ad infezione da tubercolosi, la cui percentuale è passata dal 9% nel 1967 al 3% ne-

gli anni 2000. La maggior parte delle forme di questo quadro patologico sono quindi di tipo autoimmune (circa l'84% dei casi registrati) e solo una piccola percentuale è dovuta a forme ereditarie, post-chirurgiche o iatrogena.

In Europa, la prevalenza di questo quadro morboso sembra essere in aumento, passando da 50-70 casi per milione di abitanti negli anni '60 a circa 82-144 casi per milione negli anni 2000. L'incidenza della patologia risulta essere più elevata nel genere femminile (che rappresenta circa il 60% dei casi di questa patologia), con un picco di incidenza per la fascia di età 30-50 anni; l'incidenza del morbo di Addison nella sua forma autoimmune nella popolazione adulta è di circa 4,4-6,2 casi ogni milione di abitanti all'anno.

### IPOCORTICOSURRENALISMO SECONDARIO E TERZIARIO

L'ipocorticosurrenalismo secondario deriva da malattie che colpiscono l'ipofisi, con conseguente riduzione della secrezione di ormone adrenocorticotropo (ACTH); l'ipocorticosurrenalismo secondario è invece associato a malattie che colpiscono l'ipotalamo, con conseguente riduzione della secrezione di ormone di rilascio della corticotropina (CRH). La prevalenza di ipocorticosurrenalismo secondario è maggiore rispetto alla prevalenza del morbo di Addison; è stata stimata una prevalenza di circa 150-280 casi per milione ed interessa maggiormente il genere femminile rispetto a quello maschile. Generalmente, il picco di diagnosi interessa la popolazione nella sesta decade di età. Si stima che la prevalenza puntuale di ipocorticosurrenalismo secondario è di 0,66 (95% CI 0,55-0,76) mentre la prevalenza di ipocorticosurrenalismo terziario è di 0,22 (0,15-0,30).

### PATOLOGIE DELLE GONADI GONADE MASCHILE

L'ipogonadismo maschile è una sindrome che si sviluppa a seguito della distruzione, a qualunque livello, della funzionalità dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonade. Nell'ipogonadismo primario, le concentrazioni sieriche di testosterone sono sostanzialmente ridotte, la spermatogenesi è compromessa e la concentrazione di gonadotropine è aumentata (ipogonadismo ipergonadotropo). L'ipogonadismo secondario è caratterizzato da bassi livelli di testosterone, spermatogenesi ridotta e bassi livelli di gonadotropine (ipogonadismo ipogonadotropo).

L'ipogonadismo primario può essere congenito oppure acquisito. Fra le cause ereditarie o congenite di ipogonadismo primario annoverano la sindrome di Klinefelter, micro-delezioni del cromosoma Y, mutazioni nei recettori LH o FSH, distrofia miotonica e criptorchidismo. Fra le cause acquisite di ipogonadismo primario si riscontrano invece i traumi testicolari o torsioni testicolari, radiazioni, orchite, chemioterapia con agenti alchilanti, trattamento con ketoconazolo, malattie infiltrative come l'emocromatosi, varicocele, cirrosi ed eccessivo consumo di alcol.

La sindrome di Klinefelter è una sindrome che si caratterizza per una condizione di aneuploidia ossia la presenza di cromosomi soprannumerari, in questo caso due o più cromosomi X nel fenotipo maschile. La prevalenza stimata per questa sindrome è di circa 1:500/1:1000 maschi e si stima che circa il 3% degli uomini affetti da infertilità abbiano questa sindrome. Il cariotipo 47, XXY si riscontra nel 90% dei casi sebbene siano stati descritti mosaicismi come 46, XY/47, XXY e aneuploidie come 48, XXXY e 49 XXXXY. Un'altra causa congenita di ipogonadismo è dovuta alla sindrome del maschio XX, condizione dovuta al passaggio sulla X di parte del cromosoma Y contenente la SRY. Questa condizione ha una frequenza pari a 1 ogni 20.000 nati di genere maschile. Anche l'anorchia bilaterale è una condizione che si accompagna a bassi livelli di testosterone e alti livelli di gonadotropine e pertanto può essere considerata come una causa congenita di ipogonadismo primario. Viene riscontrata in un caso su 20.000 maschi ed è causata dalla distruzione della gonade durante la sedicesima settimana di gestazione per traumi, torsione testicolare bilaterale precoce o infezioni a carico del tessuto testicolare.

Fra le cause di ipogonadismo primario acquisito, l'orchite risulta essere la causa più frequente di atrofia testicolare, in particolar modo ad eziologia virale. Infatti, il 20-30% degli uomini colpiti da infezioni parotitiche sviluppa orchite, che nel 10-30% dei casi è bilaterale e nel 30-50% si sviluppa atrofia testicolare.