

ENDOCRINOPATIE DA OPIOIDI

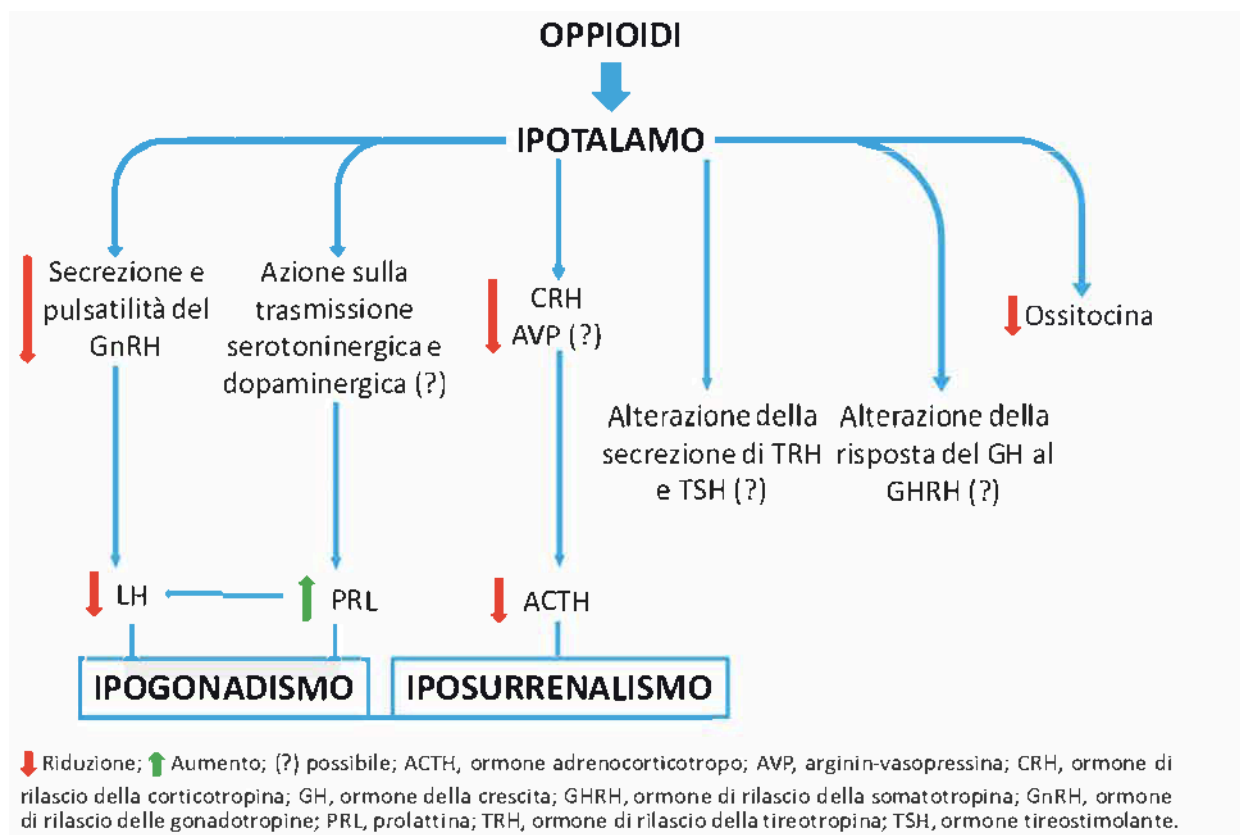
Fin dal 1800 è noto come il consumo di oppioidi si associ spesso a endocrinopatie, in particolar modo ipogonadismo: nei carteggi di un esploratore britannico impegnato in India, dove era molto comune l'uso di oppio, emerge che "le donne avevano meno figli rispetto a quelle di altri Stati" e che i fumatori d'oppio erano "deboli" e "più effeminati delle donne" (1).

Al giorno d'oggi il problema è estremamente attuale, essendo le endocrinopatie indotte da oppioidi di riscontro sempre più frequente. Infatti, il numero di utilizzatori di oppioidi e di morti da *overdose* da oppioidi è aumentato in maniera costante: solo negli Stati Uniti, si stima che 11 milioni di persone ricevano prescrizioni inappropriate di analgesici oppioidi e che il numero di decessi legati all'uso di oppioidi sia più che quadruplicato nell'arco degli ultimi 20 anni (2).

Le endocrinopatie più frequentemente associate all'uso cronico di oppioidi sono ipogonadismo e, in misura minore, iposurrenalismo. La disfunzione degli assi gonadico e surrenalico può causare sintomi significativi e invalidanti, che vanno ad associarsi agli altri eventi avversi che si osservano tipicamente negli utilizzatori di oppioidi (in particolar modo stipsi, nausea e dispepsia).

Fisiopatologia degli effetti endocrini degli oppioidi

Gli oppioidi hanno effetti multipli sul sistema endocrino, soprattutto a causa dell'azione sull'asse ipotalamo-ipofisario (figura) (3).



Gli oppioidi modulano la **funzione gonadica**, in primo luogo legandosi ai recettori ipotalamici ϵ (determinando riduzione della secrezione e pulsatilità del GnRH) e potenzialmente agendo sui recettori μ , κ e δ (con aumento della secrezione di PRL). Essi possono inoltre agire direttamente a livello gonadico, determinando una riduzione della conta spermatica e della produzione testicolare di testosterone (3).

La **funzione cortico-surrenalica** può essere influenzata dall'azione degli oppioidi sui recettori κ , δ e μ a livello ipotalamico e ipofisario; inoltre, è stato suggerito che tali molecole possano anche agire a livello della ghiandola bersaglio, causando direttamente una riduzione della secrezione surrenalica di cortisolo (3).

Gli oppioidi possono influenzare anche la secrezione di GH, TSH, AVP e ossitocina, ma le possibili conseguenze cliniche non sono state studiate in maniera sistematica (3).

Oppioidi e ipogonadismo

In una recente revisione sistematica e meta-analisi della letteratura (53 studi su 18.428 soggetti trattati con oppioidi per dolore cronico o come terapia di mantenimento per dipendenza da oppioidi), la **prevalenza** di ipogonadismo è risultata **del 63%** (95% CI: 55-70%) (4). È importante notare che il 99.5% dei pazienti testati per ipogonadismo erano maschi; pertanto, le evidenze riguardo il sesso femminile sono molto limitate. Lo stesso lavoro ha anche evidenziato che **l'ipogonadismo è associato a tutte le modalità di somministrazione** (orale, trans-dermica o intra-tecale). Inoltre, gli effetti sull'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi sono risultati immediati, **dose-dipendenti** e più pronunciati negli utilizzatori di fentanil e di oppioidi con più lunga durata d'azione (4,5). In generale, la riduzione della dose o la sospensione dell'oppioide si associano al ristabilimento di una normale funzione gonadica, anche se modalità e tempistiche di recupero non sono state studiate in maniera sistematica (3).

È opportuno sottolineare che altri fattori possono contribuire all'ipogonadismo nei soggetti che assumono analgesici oppioidi, quali il dolore stesso, le comorbidità e l'età anagrafica; ciò va tenuto in considerazione nell'indagare la funzionalità gonadica.

Infine, i pazienti che assumono cronicamente oppioidi presentano un **aumentato rischio di osteoporosi e fratture da fragilità** (3,6): l'ipogonadismo è probabilmente il fattore di rischio principale, anche se gli oppioidi possono avere anche un impatto negativo sulla salute dell'osso agendo direttamente sugli osteoblasti (3). Bisogna inoltre considerare che gli utilizzatori di oppioidi sono a maggior rischio di cadute (a causa degli effetti di questi farmaci sul sistema nervoso centrale) e hanno spesso ridotta mobilità (a causa del dolore cronico, ad esempio); tali fattori possono contribuire all'aumento del rischio di fratture.

Oppioidi e iposurrenalismo

La revisione sistematica e meta-analisi della letteratura citata in precedenza ha trovato una **prevalenza** di iposurrenalismo nel **15%** di tutti i pazienti trattati con oppioidi (IC95% 6-28%), ma la prevalenza saliva al 24% se venivano inclusi solo gli studi che utilizzavano il test di tolleranza all'insulina, *gold standard* per la diagnosi di insufficienza cortico-surrenalica (4).

Sono stati pubblicati diversi casi di insufficienza cortico-surrenalica indotta da oppioidi orali, trans-dermici e intra-tecali, inclusi pazienti con crisi surrenaliche (7) o sintomi talmente severi da portare a ricovero ospedaliero (5). Come per la funzione gonadica, la riduzione della dose o la sospensione dell'oppioide determinano in genere il ripristino di un'adeguata produzione endogena di cortisolo (3).

Approccio diagnostico e gestione terapeutica

Non vi sono linee guida specifiche per la valutazione e gestione degli effetti endocrinologici legati all'uso cronico di oppioidi. Un approccio pragmatico nel paziente che viene avviato a terapia con analgesici oppioidi può essere il seguente (3,8):

1. prima di iniziare la terapia indagare su sintomi/segni di ipogonadismo e iposurrenalismo;
2. istruire il paziente riguardo le possibili disfunzioni endocrine e i loro sintomi;
3. valutare periodicamente la funzionalità gonadica e surrenalica durante il trattamento (anche in caso di cambio di dose o formulazione analgesica):
 - a. sintomi/segni di ipogonadismo (incluse le irregolarità mestruali in pre-menopausa) e iposurrenalismo;
 - b. prelievi ematici: in tutti LH, FSH, PRL, cortisolo mattutino, negli uomini testosterone totale mattutino e SHBG (se disponibile), nelle donne in pre-menopausa estradiolo. I risultati andranno interpretati nell'ambito delle comorbidità, dell'età anagrafica e degli altri farmaci assunti dal paziente. L'eventuale ricorso a test dinamici per la conferma diagnostica di iposurrenalismo (quali l'ACTH test) andrebbe basato sui valori di cortisolemia e sulla presenza di sintomi/segni tipici;

- c. in caso di ipogonadismo e/o ulteriori fattori di rischio per osteoporosi, valutare il monitoraggio della densitometria ossea.
4. In caso di riscontro di endocrinopatia:
 - a. **ipogonadismo**: valutare la sospensione o riduzione di dose del farmaco oppioide. La buprenorfina sembra avere un effetto minimo sull'asse gonadico e potrebbe essere valutata in sostituzione. Qualora la terapia con oppioidi non possa essere modificata, bisogna valutare l'inizio di una terapia ormonale sostitutiva;
 - b. **iposurrenalismo**: iniziare terapia sostitutiva con glucocorticoidi. Valutare la sospensione o riduzione di dose del farmaco oppioide (con l'uso eventuale di altre forme di analgesia). In caso di sospetto clinico di iposurrenalismo acuto (crisi surrenalica), il paziente va trattato con idrocortisone ad alte dosi.

Conclusioni

A causa dell'utilizzo crescente degli oppioidi, è di fondamentale importanza aumentare la consapevolezza dei loro potenziali effetti collaterali endocrini tra tutti i professionisti sanitari coinvolti nella prescrizione e gestione di questi farmaci, in modo che indirizzino correttamente i pazienti.

L'ipogonadismo si riscontra in più della metà degli uomini che assumono oppioidi, mentre fino a un quinto dei pazienti di entrambi i sessi sviluppa iposurrenalismo. Anche se la letteratura riguardante la prevalenza di ipogonadismo nelle donne trattate con oppioidi è molto limitata, è plausibile ipotizzare un effetto di soppressione dell'asse gonadico sulla base dei meccanismi fisiopatologici descritti in precedenza.

Fino a quando non saranno disponibili linee guida per la valutazione e gestione delle endocrinopatie causate da terapia cronica con oppioidi, è consigliabile una valutazione periodica della funzione gonadica e corticosurrenalica, soprattutto nel caso siano presenti manifestazioni cliniche compatibili con ipogonadismo e iposurrenalismo.

Bibliografia

1. Adattato da: Bruce CA. An account of the manufacture of the black tea, as now practised at Sudeya in Upper Assam, by the Chinamen sent thither for that purpose: with some observations on the culture of the plant in China, and its growth in Assam. Calcutta: GH Huttman, Bengal Military Orphan Press, 1838.
2. Blendon RJ, Benson JM. The public and the opioid-abuse epidemic. *N Engl J Med* [2018, 378: 407-11](#).
3. Fountas A, Chai ST, Kourkouti C, Karavitaki N. Mechanisms in endocrinology: Endocrinology of opioids. *Eur J Endocrinol* [2018, 179: R183-96](#).
4. de Vries F, Bruin M, Lobatto DJ, et al. Opioids and their endocrine effects: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* [DOI: 10.1210/jcemdgz022](#).
5. Debono M, Chan S, Rolfe C, Jones TH. Tramadol-induced adrenal insufficiency. *Eur J Clin Pharmacol* [2011, 67: 865-7](#).
6. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Fracture risk associated with the use of morphine and opiates. *J Intern Med* [2006, 260: 76-87](#).
7. Abs R, Verhelst J, Maeyaert J, et al. Endocrine consequences of long-term intrathecal administration of opioids. *J Clin Endocrinol Metab* [2000, 85: 2215-22](#).
8. Fountas A, Van Uum S, Karavitaki N. Opioid-induced endocrinopathies. *Lancet Diabetes Endocrinol* [2020, 8: 68-80](#).