CAPITOLO 1: LA DISFUNZIONE ERETTILE

La disfunzione erettile (DE) è un disturbo medico molto comune, soprattutto negli uomini con più di 40 anni, che influenza la vita sociale e sessuale dell'individuo e del partner, riducendo la qualità della vita della coppia [1]. Negli anni sono state proposte varie definizioni, ma quella che viene più comunemente utilizzata è quella dell'Istituto Nazionale della Salute, che descrive la DE come un'incapacità costante di raggiungere e/o mantenere un'erezione adeguata a portare a termine un rapporto sessuale soddisfacente [2].

Sebbene si possa pensare che questo sia un disturbo relativamente recente, al contrario sono presenti testimonianze storiche anche molto antiche a riguardo, difatti sono state ritrovate scritture egizie di più di 5000 anni fa che descrivevano erezioni poco valide [3]. In epoca più recente, la commercializzazione del sildenafil (Viagra) da parte di Pfizer nel 1998 ha rappresentato una pietra miliare nella terapia della DE. Il farmaco appartiene alla famiglia degli inibitori delle fosfodiesterasi-5 (PDE5i) e originariamente era stato pensato per il trattamento di problemi cardiovascolari tuttavia, durante gli studi clinici condotti i pazienti di sesso maschile, venne riferita la comparsa di erezioni come effetto collaterale. Questa scoperta diede origine non solo a numerosi studi, ma anche a una grandissima domanda del prodotto, evidenziando un numero crescente di pazienti affetti da DE e in cerca di cure. Infatti, sebbene molti pazienti prima di questa data percepivano e accettavano la disfunzione erettile come una naturale conseguenza dell'invecchiamento, la casa produttrice del farmaco sottolinea che la DE andava considerata per ciò che è: una condizione medica risolvibile, indipendente dall'età [4].

1.1 EPIDEMIOLOGIA

Da un punto di vista epidemiologico non è facile stabilire una prevalenza reale del disturbo, poiché molti pazienti sono riluttanti a parlarne e a cercare aiuto medico, tuttavia, secondo i dati più attendibili a disposizione, la DE presenta una prevalenza relativamente bassa, cioè 1-10%, nei soggetti di età inferiore ai 40 anni, che però aumenta progressivamente nelle fasce di età superiori, con una prevalenza del 20-40% nell'intervallo 60-69 anni e del 50-100% sopra i 70 anni [3].

Oltre all'età, che evidentemente rappresenta uno dei fattori di rischio più importanti, dati provenienti da numerosi studi sottolineano che fattori ambientali e stili di vita come fumo, obesità e attività fisica limitata/assente, possono condizionare la comparsa di DE, mentre altri evidenziano una chiara correlazione tra lo sviluppo di DE e diverse condizioni cliniche patologiche, come il diabete mellito (DM), ipertensione arteriosa, iperlipidemia, sindrome metabolica (SMET), depressione e anche sintomi ostruttivi delle basse vie urinarie (LUTS) [3]. Infatti, secondo una recente indagine (The Multinational Survey on the Aging Male - MSAM-7), tra gli uomini con LUTS, la DE ha una prevalenza complessiva del 49%, di cui il 10% riporta una completa assenza di erezioni [5]. Infine, anche molti farmaci possono costituire dei fattori di rischio o essere veri e propri responsabili della DE, come antipertensivi e antidepressivi, diuretici tiazidici, α-bloccanti non selettivi e β2-bloccanti [2].

Ad ogni modo, anche se l'incidenza di DE aumenta significativamente con l'aumentare dell'età, gli studi indicano che tra il 55% e il 70% degli uomini di età compresa tra 77 e 79 anni sono sessualmente attivi. Inoltre, mentre per alcuni uomini questa condizione costituisce una minaccia alla propria mascolinità, per circa il 50% non viene percepito come un problema [2].

1.2 FISIOLOGIA DELL'EREZIONE

Il meccanismo alla base dell'erezione è neurovascolare e prevede:

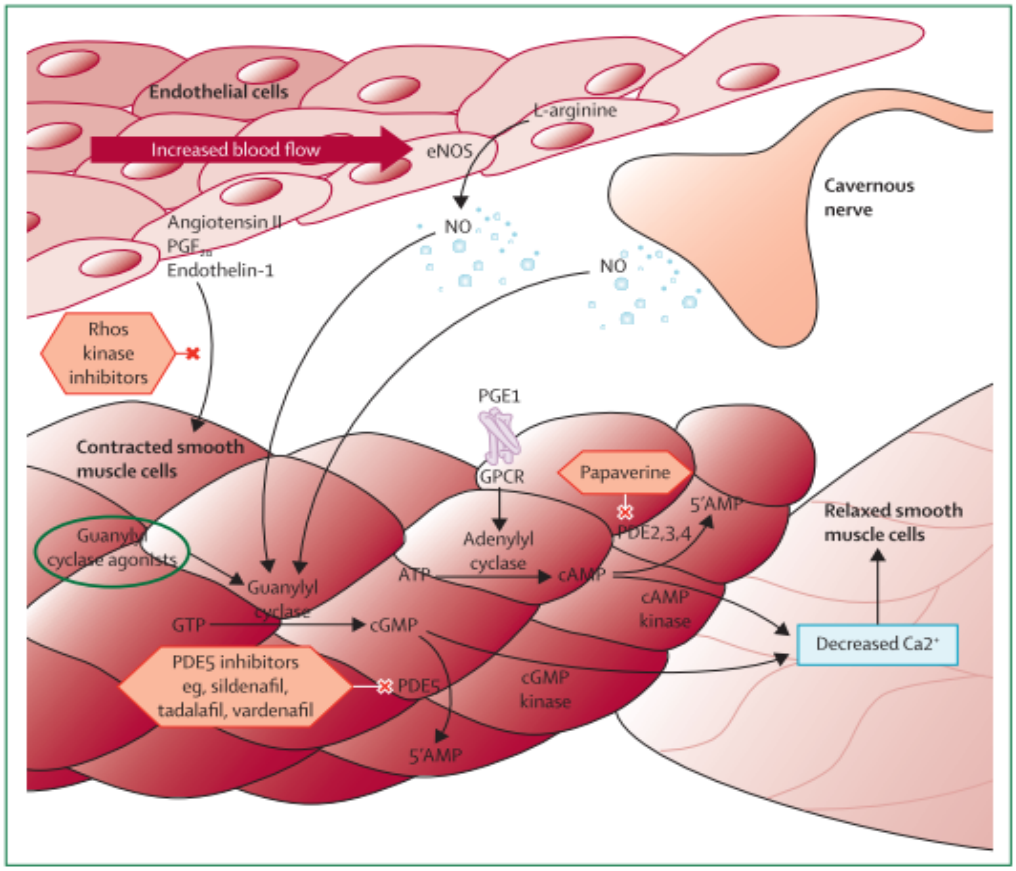
- il rilasciamento della muscolatura liscia dei corpi cavernosi,
- l'iperaffluso di sangue proveniente dalle arterie cavernose,
- la compressione e occlusione del sistema venoso [2].

Il processo è controllato dai nuclei preottici paraventricolari e mediali dell'ipotalamo, da cui origina il segnale che, attraverso il sistema nervoso parasimpatico, arriva ai nervi parasimpatici del plesso sacrale S2-S4 e successivamente viene trasportato al pene tramite i nervi cavernosi.

All'interno di questa dinamica l'ossido nitrico (NO), in parte rilasciato dai terminali assonici parasimpatici e in parte prodotto dalle cellule endoteliali, svolge un ruolo centrale sia nel raggiungimento sia nel mantenimento dell'erezione. Difatti, tramite la produzione di guanosina fosfato ciclica (cGMP), attiva la proteinchinasi G che, aprendo i canali del potassio e chiudendo i canali del calcio, causa una bassa concentrazione di calcio intracellulare e quindi rilassamento del tessuto muscolare liscio dei corpi cavernosi. Questo viene seguito da un incremento del flusso ematico afferente ai corpi cavernosi, che a sua volta determina la compressione dei piccoli efferenti venosi situati al di sotto della tonaca albuginea, ostacolando così il ritorno venoso locale e determinando l'inizio dell'erezione (figura 1).

Al contrario, la fase di detumescenza inizia con la degradazione della cGMP, ad opera delle fosfodiesterasi, che determina un aumento della concentrazione di calcio intracellulare con contrazione della muscolatura liscia dei corpi cavernosi, seguita dalla riduzione dell'afflusso arterioso e dal collasso degli spazi lacunari. Si ha quindi la decompressione dei vasi efferenti che permette il drenaggio dei corpi cavernosi e la risoluzione dell'erezione [3].

Figura 1: il meccanismo dell'erezione (Haderer & Muller Biomedical Art, 2009)



1.3 FISIOPATOLOGIA DELLA DIFUNZIONE ERETTILE

La DE può avere eziologia psicogena, organica o mista.

La forma mista è quella più comune visto, che fattori psicologici possono essere presenti sia in maniera isolata sia in combinazione a fattori organici. Uno dei fattori psicologici più importanti in assoluto è sicuramente l'ansia da prestazione, cioè la fobia di non riuscire a portare a termine il rapporto sessuale [6], ma senza dimenticare anche il ruolo che possono avere lo stress o la depressione.

Al momento, la DE psicogena viene correlata a:

- fattori predisponenti, come pregresse esperienze traumatiche, un'educazione repressiva o un'educazione sessuale inadeguata, condizionamenti religiosi e culturali, problemi fisici e mentali,
- fattori precipitanti, come pressione sociale o familiare, problemi relazionali, eventi significativi (es. gravidanza, nascita di un figlio, perdita del lavoro, …)
- fattori di mantenimento, come problemi fisici o mentali, problemi relazionali, mancata conoscenza sulle possibilità di trattamento.

Al contrario, le principali cause di una DE organica possono essere:

- Neurologiche
  a. Centrali: insulti cerebrali, sclerosi multipla, lesioni del midollo spinale
  b. Periferiche di tipo afferente (neuropatia sensitiva, es. diabete mellito e polineuropatie) o di tipo efferente (neuropatia autonomica o esiti di chirurgia pelvica)

- Endocrine
  a. Diabete Mellito
  b. Ipogonadismo
  c. Iperprolattinemia

- Vascolari
    a. Arteriosa: macro- o micro-angiopatia (es. aterosclerosi e traumi)
    b. Venosa: insufficienza del meccanismo veno-occlusivo cavernoso
    c. Sinusoidale: ostacolo al rilassamento (es. fibrosi)

- Indotta da sostanze
    a. Farmaci (antipertensivi, antiandrogeni, antidepressivi, sedativi)
    b. Fumo di sigaretta, alcol, sostanze ad uso voluttuario (es. marijuana ed eroina)

- Malattie sistemiche
    a. Epatiche
    b. Renali
    c. Respiratorie
    d. Cardiovascolari

- Fattori locali
    a. Fibrosi dei corpi cavernosi post-priapismo
    b. Induratio Penis Plastica
    c. Frattura dei corpi cavernosi

1.3.1 CAUSE NEUROLOGICHE

Tra le patologie neurologiche più frequentemente associate alla DE ricordiamo la sclerosi multipla, l'epilessia del lobo temporale, il morbo di Parkinson, l'ictus, la malattia di Alzheimer e i danni al midollo spinale. Inoltre, tra le cause iatrogene, ci sono i pazienti che vanno incontro a chirurgia pelvica (es. prostatectomia radicale) che hanno un rischio molto elevato di danno ai *nervi erigentes* con conseguente DE neurogena. Fortunatamente, i recenti avanzamenti nelle tecniche chirurgiche hanno ridotto in modo significativo l'incidenza di DE post-chirurgia pelvica [3].

1.3.2 CAUSE ENDOCRINE

Tra le cause di interesse endocrino, il DM di tipo 2 rappresenta il secondo più comune fattore di rischio per DE, dato che questo disturbo si presenta nel 50-75% dei soggetti diabetici e che insorge 3 volte più frequentemente in questa categoria di pazienti, arrivando persino a rappresentare il primo segno di malattia nel 12% dei diabetici [7].

Tuttavia, anche il testosterone e gli androgeni giocano un ruolo importante nella stimolazione del desiderio sessuale e nel mantenimento di adeguate erezioni spontanee notturne, ma hanno un effetto più limitato sulle erezioni indotte da stimoli visivi. In aggiunta, diversi studi dimostrano quanto il testosterone sia importante nel regolare l'espressione di NO sintasi (NOS) e di PDE5 a livello locale penieno, cosa che evidenza la stretta correlazione tra androgeni ed erezione. Il deficit di testosterone, o ipogonadismo, inoltre, è stato recentemente associato anche a mortalità e morbidità cardiovascolari [3].

Anche l'iperprolattinemia è responsabile della DE, dato che l'aumento della concentrazione di prolattina determina l'inibizione degli ormoni rilascianti le gonadotropine, che, a loro volta, riducono la secrezione di ormone luteinizzante (LH), determinando una ridotta secrezione di testosterone da parte delle cellule di Leydig [3].

1.3.3 CAUSE VASCOLARI

Le vasculopatie costituiscono la più frequente causa organica di DE (fino all'80% dei casi). Tutti i fattori di rischio cardiovascolare implicati nella patogenesi dell'aterosclerosi possono determinare la comparsa di DE su base vascolare, difatti DM2, ipertensione, dislipidemia, obesità e fumo di sigaretta sono tutti forti fattori di rischio per arteriopatia coronarica e DE [3]. Inoltre, sono numerosi gli studi che confermano una maggiore prevalenza di DE nei pazienti ipertesi, in cui si arriva al 68% [8].

La correlazione tra DE e vasculopatie viene confermata non solo dalle linee guida della *III Princeton Consensus*, che riconoscono la DE come un forte predittore di rischio cardiovascolare e di arteriopatia coronarica in particolare [9], ma anche dallo studio del 2010 di Bohm e collaboratori, che dimostrava un rischio di infarto del miocardio

aumentato di 2 volte nei pazienti ad alto rischio cardiovascolare con DE [10]. In aggiunta, Montorsi e collaboratori hanno ipotizzato una tempistica di presentazione clinica dell'aterosclerosi che varia in base al calibro dei vasi colpiti: di conseguenza, se le arterie peniene hanno un diametro di 1-2 mm, mentre il tratto prossimale della coronaria sinistra ha un diametro di 3-4 mm, è evidente che una placca aterosclerotica che si sviluppa nelle arterie peniene potrebbe avere un effetto occlusivo più marcato rispetto a una placca delle stesse dimensioni che si sviluppi nel distretto coronarico, andando così a manifestarsi clinicamente dapprima con una DE e anticipando la presentazione di un'angina di circa 3 anni [11].

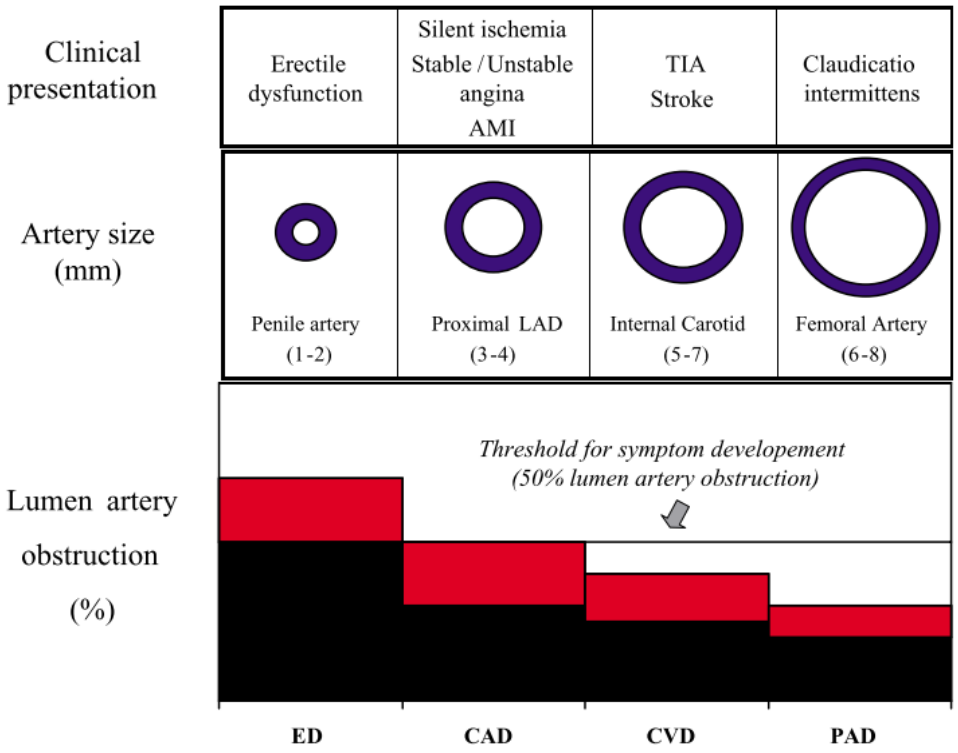


Figura 2: coinvolgimento aterosclerotico dei diversi distretti vascolari. Montorsi et al. 2003

Un'altra causa di DE vascolare è l'inefficacia del meccanismo veno-occlusivo, che può essere collegato a vie di drenaggio anomale dei corpi cavernosi o ad alterazioni acquisite della tonaca albuginea, di natura degenerativa, funzionale o anatomica, come nel caso della *Induratio Penis Plastica* (o Malattia di Peyronie) [12].

1.3.4 CAUSE FARMACOLOGICHE

I farmaci e le sostanze d'abuso associate alla DE sono:

- Antiandrogeni: agonisti del GnRH (leuprolide, goserelina), chemioterapici (ciclofosfamide e busulfano), flutamide, ketoconazolo, spironolattone, cimetidina
- Antipertensivi: tiazidici, β -bloccanti e calcio-antagonisti
- Antiaritmici: digossina, amiodarone, disopiramide
- Statine: atorvastatina
- Psicofarmaci: antidepressivi triciclici, inibitori selettivi del re-uptake della serotonina, fenotiazine, butirrofenoni
- Sostanze d'abuso: marijuana, oppiacei, cocaina, nicotina, alcol

Gli psicofarmaci e gli antipertensivi sono tra le classi di farmaci più frequentemente coinvolte nello sviluppo della DE [13]. Tra questi, gli antidepressivi, inclusi gli inibitori selettivi del reuptake della serotonina, sono gli psicofarmaci più comunemente utilizzati nella popolazione, mentre gli antipsicotici come risperidone e olanzapina, sebbene usati meno frequentemente, sono quelli che si associano con più alta probabilità a DE [14]. I tiazidici, seguiti dai β-bloccanti, sono i gruppi di antipertensivi che con maggiore frequenza si associano a DE, mentre gli α-litici, gli ACE inibitori e i sartani sono quelli con minori effetti collaterali dal punto di vista della funzione sessuale [15].

1.3.5 INVECCHIAMENTO, STILE DI VITA E DE

Da un punto di vista epidemiologico, l'età rappresenta il principale fattore di rischio per DE, sia in termini di prevalenza che di severità. Questa relazione viene confermata non solo dallo studio "The Massachussetts Male Aging Study", in cui negli uomini di età inferiore a 40 anni si aveva una prevalenza di DE del 39%, mentre negli uomini di 70 anni si arrivava fino al 70%, ma anche da altri due ampi studi di popolazione, condotti su 2476 e 1464 soggetti [3].

In aggiunta, il fumo, l'alcol e l'abuso di droghe, lo stile di vita sedentario, l'obesità, la sindrome metabolica e i disturbi del sonno sono notoriamente associati alla DE [3]. Per

quanto riguarda la dieta, invece, una recente *review* di Di Francesco e collaboratori ha analizzato il rapporto tra dieta mediterranea e DE, arrivando alla conclusione che la dieta mediterranea e lo stile di vita possono influenzare positivamente la funzione sessuale. Difatti l'uso dell'olio d'oliva, l'assunzione di vegetali, un moderato consumo di vino e il regolare consumo di cereali integrali, frutta secca, fibre e pesce si associano a una minore prevalenza di DE, soprattutto nei pazienti con DM 2, suggerendo il ruolo protettivo che un'alimentazione sana può svolgere anche in questo ambito. Sono stati ottenuti risultati sovrapponibili anche dallo studio MEDITA (MEditerranean DIet and Type 2 diAbetes), che ha mostrato come la dieta mediterranea nei pazienti diabetici può rallentare il deterioramento dell'attività sessuale e influenzare positivamente le componenti infiammatorie del sistema vascolare [16].

1.4 DIAGNOSI

1.4.1 ANAMNESI

Per una corretta diagnosi di DE è fondamentale condurre un'anamnesi accurata, volta ad indagare innanzitutto lo stato di salute del soggetto, le patologie presenti, pregresse o con cui ha un rapporto di familiarità, i farmaci che assume e lo stile di vita, per poi concentrarsi su aspetti specifici del disturbo: funzione erettile, funzione orgasmica, desiderio sessuale e soddisfazione sessuale.

Un aspetto da non trascurare è la componente psicologica del disturbo, sarà quindi fondamentale durante l'anamnesi distinguere se alla base della DE ci sia una causa organica o psicogena. Ad esempio, l'insorgenza improvvisa della disfunzione erettile (soprattutto se correlata a un nuovo partner o a un importante cambiamento nella vita del paziente), DE situazionale, erezioni normali con masturbazione o con un partner diverso, la presenza di erezioni mattutine ed elevata variabilità giornaliera nella rigidità erettile sono tutti segni che indirizzano la diagnosi verso una DE psicogena, che ovviamente dovrà essere trattata da professionisti di salute mentale [3].

Esclusa la causa psicogena, può essere molto utile l'impiego di questionari standardizzati per confermare la presenza di DE, per valutare la severità e la risposta ai trattamenti, ma anche a scopo di ricerca. Sono disponibili diversi questionari e interviste strutturate, come l'"International Index of Erectile Function" (IIEF-15), cioè un questionario multidimensionale auto-somministrabile costruito per investigare 5 diversi aspetti della vita sessuale maschile (funzione erettile, funzione orgasmica, desiderio sessuale, soddisfazione sessuale e soddisfazione in generale) e che si basa su 15 domande:

1. Nelle ultime quattro settimane quante volte è stato in grado di avere un'erezione durante l'attività sessuale?
2. Nelle ultime 4 settimane quando ha avuto delle erezioni in seguito a stimolazione sessuale, quante volte erano sufficienti da permettere la penetrazione?
3. Nelle ultime 4 settimane, quando ha tentato di avere un rapporto sessuale, quante volte è stato in grado di penetrare la sua partner?

4. Nelle ultime 4 settimane durante il rapporto sessuale, quanto spesso è stato in grado di mantenere l'erezione dopo aver penetrato la partner?
5. Nelle ultime 4 settimane durante il rapporto sessuale quanto difficile è stato mantenere l'erezione fino al completamento del rapporto?
6. Nelle ultime 4 settimane quante volte ha tentato di avere rapporti sessuali?
7. Nelle ultime 4 settimane quando ha tentato di avere un rapporto sessuale, quanto spesso è stato soddisfacente per Lei Personalmente?
8. Nelle ultime 4 settimane quanto piacevoli sono stati per lei i suoi rapporti sessuali?
9. Nelle ultime 4 settimane quando ha avuto una stimolazione oppure un rapporto sessuale, quanto ha eiaculato?
10. Nelle ultime quattro settimane quando ha avuto una stimolazione sessuale oppure un rapporto sessuale, quanto spesso ha provato la sensazione d'orgasmo con o senza eiaculazione?
11. Nelle ultime 4 settimane quanto spesso ha provato desiderio sessuale?
12. Come valuterebbe il suo livello di desiderio sessuale relativo alle ultime 4 settimane?
13. Nelle ultime 4 settimane in che misura è stato soddisfatto della vita sessuale in generale?
14. Nelle ultime 4 settimane in che misura è stato soddisfatto della sua relazione sessuale con la partner?
15. Nelle ultime 4 settimane come valuterebbe il suo livello di fiducia nel poter raggiungere e mantenere una erezione?

Le domande 1, 2, 3, 4, 7, 8, e 10 vengono valutate secondo una scala di Likert con un punteggio da 0 (nessuna attività sessuale nelle 4 settimane precedenti) a 5 (quasi sempre o sempre). Analogamente, le altre domande vengono valutate secondo un punteggio da 1 a 5, dove 1 rappresenta la condizione peggiore, mentre 5 la migliore.

In particolare, le domande 1-5 e 15 esplorano la funzione erettile, che si considera conservata per punteggi compresi tra 26 e 30. La diagnosi di DE si pone con punteggi compresi tra 1 e 25, con la possibilità, inoltre, di classificarla in lieve (17-25), moderata (11-16) e grave (1-10) [17].

Un'altra opzione è utilizzare lo "Structured Interview on Erectile DYsfunction (SIEDY), cioè un'intervista strutturata che utilizza 13 items per fornire al clinico una guida nell'inquadramento della DE e quantificarne la componente organica, psicologica e relazionale [18].

Ad ogni modo, considerato il rapporto tra DE e coronaropatia, al momento della diagnosi i pazienti dovrebbero essere considerati vasculopatici fino a prova contraria e pertanto è opportuno eseguire una visita cardiologica completa, che comprenda la palpazione dei polsi periferici, la misurazione della pressione sanguigna e la considerazione di altri fattori di rischio cardiovascolare, come il DM 2, il BMI, la circonferenza addominale, l'abitudine tabagica, l'assunzione di alcol, farmaci o droghe, al fine di stratificare i pazienti in base alla probabilità futura di eventi cardiovascolari maggiori in alto, medio e basso rischio cardiovascolare (figura 3) [9].

	Recommended treatment
Low risk (asymptomatic after moderate-intensity exercise): asymptomatic and less than three major risk factors—controlled hypertension, mild valvular disease, LVD (NYHA class I), and NYHA class II	Sexual activity can be continued and oral PDE5-Is can be given
Intermediate or indeterminate risk: asymptomatic and at least three coronary artery disease risk factors—mild stable angina pectoris, asymptomatic after MI (>6–8 weeks), moderate stable angina pectoris, MI for over 2 weeks but less than 6 weeks, LVD or CHF (NYHA class III) peripheral arterial disease, history of stroke, or transient ischaemic attack	In-depth cardiovascular assessment to re-categorise the patient is needed before treatment of erectile dysfunction
High risk: unstable or refractory angina, uncontrolled hypertension, CHF (NYHA class IV), recent MI (<2 weeks), high-risk arrhythmias, obstructive hypertrophic cardiomyopathies, or moderate-to-severe valve disease	Sexual activity stopped. Stabilise cardiovascular condition first then proceed to treatment for erectile dysfunction

Figura 3: stratificazione del rischio cardiovascolare negli uomini con disfunzione erettile

Una volta stabilito il livello di rischio, la massima priorità è quella di identificare i casi di coronaropatia silente, soprattutto nei pazienti giovani (<60 anni), a rischio basso o intermedio. In questi soggetti andrebbe effettuato almeno un elettrocardiogramma a riposo, da approfondire con un test da sforzo o con eventuali indagini cardiologiche ulteriori (es. coronarografia) laddove indicato [19-20] (Figura 4).

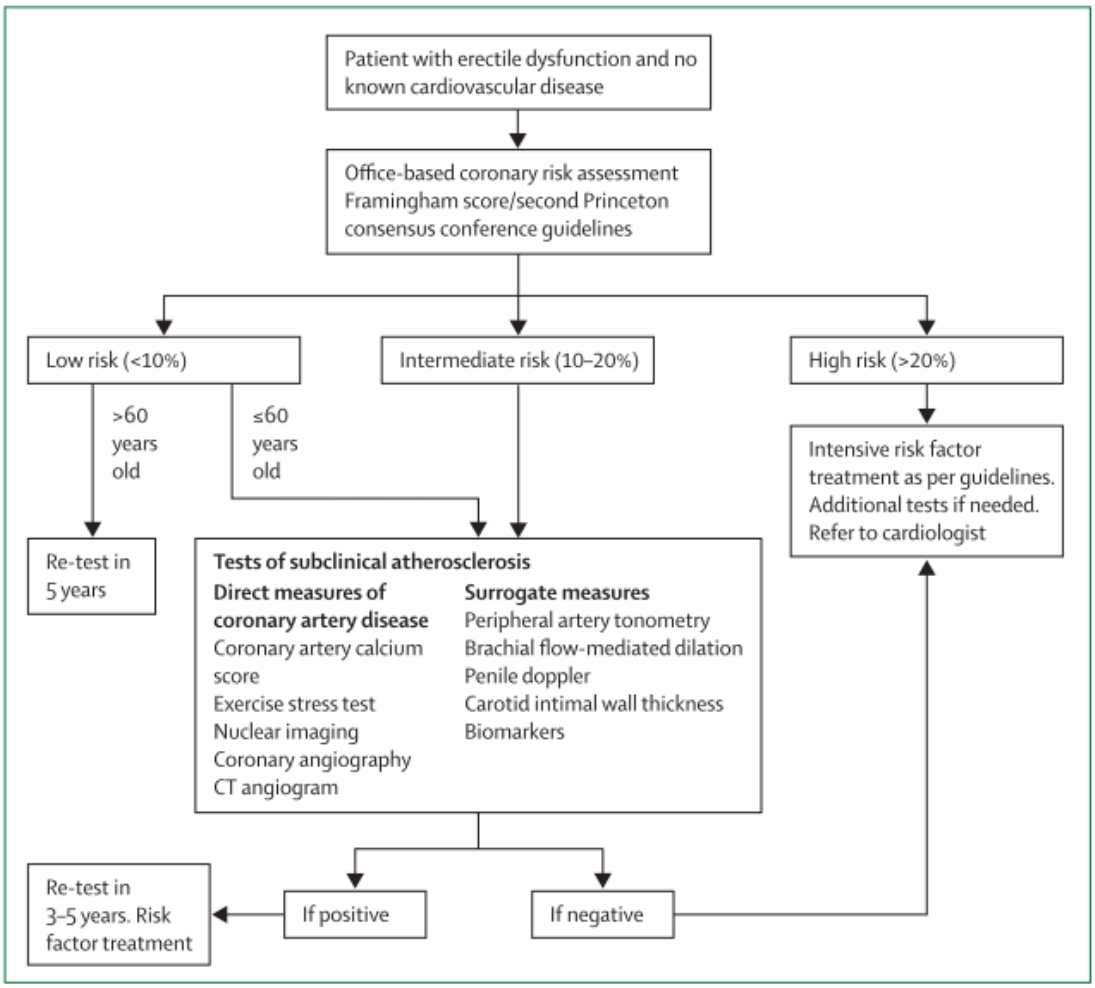


Figura 4: Algoritmo per definizione del rischio di coronaropatia in pazienti con disfunzione erettile

L'identificazione di coronaropatie, laddove silenti, in pazienti con DE è di vitale importanza nell'ottica del trattamento, dato che il rischio cardiologico legato all'attività sessuale nei pazienti con malattie cardiovascolari è minimo se inquadrato in modo adeguato e se il paziente viene educato in modo appropriato. Difatti, la maggior parte degli uomini con coronaropatia, dopo adeguato counseling, può ricominciare tranquillamente l'attività sessuale e iniziare a seguire una terapia per la DE [21], anche perché, al momento, non ci sono evidenze che correlino il trattamento della DE a un livello di rischio cardiovascolare maggiore in pazienti con patologie cardiache note [22].

1.4.2 ESAME OBIETTIVO

Negli uomini con DE l'esame obiettivo e gli esami di laboratorio sono raccomandati, ma non sempre indispensabili (grado C) per la diagnosi, tuttavia l'esecuzione di un esame obiettivo generale e completo può identificare comorbidità e condizioni pericolose per la vita.

È importante iniziare da una ispezione complessiva del soggetto che valuti lo sviluppo dei caratteri sessuali secondari, la disposizione dei peli corporei, la presenza di ginecomastia, la presenza di cicatrici per traumi o interventi chirurgici precedenti. In aggiunta, la misurazione della pressione arteriosa, la palpazione dei polsi periferici, la misurazione della circonferenza vita e il calcolo del BMI possono essere molto utili al fine di individuare comorbidità endocrine e cardiovascolari.

In secondo luogo, bisogna focalizzarsi sulla regione genitale, andando a ispezionare visivamente il pene per valutarne le dimensioni, la posizione del meato, la presenza o assenza di fimosi, segni di infezione, anomalie, lesioni o cicatrici, senza dimenticare la palpazione di eventuali placche fibrose. Infine, vanno valutati la presenza, il volume e la consistenza dei testicoli, andando a completare l'esame con l'esplorazione rettale digitale in tutti gli uomini di età maggiore di 50 anni, negli uomini a rischio aumentato di adenocarcinoma prostatico o in presenza di LUTS [3],[23].

1.4.3 ESAMI DI LABORATORIO

Non ci sono esami specifici assolutamente necessari per una iniziale valutazione di un soggetto con DE, tuttavia la Società Internazionale della Medicina della Sessualità (ISSM) ha proposto la valutazione della glicemia a digiuno, del profilo lipidico e, in casi selezionati, dei livelli di testosterone totale [24], cosa che viene raccomandato anche dalle linee guida dell'Associazione degli Urologi Americani (AUA) 2018 sulla disfunzione erettile [3], in particolare nei soggetti con segni e sintomi di ipogonadismo, come la perdita del desiderio sessuale e l'atrofia testicolare. In aggiunta, l'AUA raccomanda il dosaggio del PSA, associato all'esplorazione rettale digitale, come screening per il cancro alla prostata in tutti i pazienti con DE di età superiore ai 50 anni, nei pazienti con DE di

età inferiore ma con rischio moderato e nei pazienti con DE sintomatici per LUTS indipendentemente dall'età [25].

Gli esami relativi al metabolismo glucidico possono essere molto utili per diagnosticare un DM passato inosservato o per evidenziare uno stato disglicemico occulto. Difatti, il riscontro di valori di emoglobina glicata (HbA1c) superiori a 48 mmol/mol (6,5%), valori glicemici a digiuno superiori a 126 mg/dl in almeno due occasioni o valori di glicemia superiori a 200 mg/dl in associazione a sintomi tipici come astenia, poliuria e polidipsia sono francamente diagnostici per DM. D'altronde, valori borderline, come una glicemia a digiuno compresa tra 100 e 126 mg/dl è indicativa di un'alterata glicemia a digiuno (IFG). Tanto in questi casi, quanto per valori di HbA1c compresi tra 42 e 48 mmol/mol (6-6,5%), è opportuna l'esecuzione anche di un OGTT con 75 g di glucosio poiché distingue i casi di ridotta tolleranza ai carboidrati (IGT), caratterizzati da una glicemia compresa tra 140 e 199 mg/dl a 120 minuti, da casi di DM franco, caratterizzati da una glicemia superiore a 200 mg/dl a 120 minuti [26].

Per quanto riguarda i livelli di testosterone, va tenuto in considerazione che tra gli studi c'è una grande variabilità nella prevalenza di ipogonadismo in soggetti affetti da DE, con un range che varia dal 12,5 al 35% [27], ragione per cui andrebbero valutati i livelli di testosterone in tutti i pazienti che presentano DE associata a ridotta libido, risposta incompleta ai PDE5i, eiaculazione ritardata ed in tutti i diabetici. L'indagine di scelta in questo caso è la misurazione dei livelli di testosterone totale al mattino (ore 8.00-11.00) [2]. In particolare, il testosterone totale è dato dalla somma tra testosterone libero e testosterone legato a proteine di trasporto, come l'albumina e la Sex Hormone-Binding Globulin (SHBG). Grazie alla bassa affinità del legame, il testosterone legato all'albumina, insieme al testosterone libero, costituisce la frazione biodisponibile, cioè il testosterone che può diffondere nei tessuti e svolgere la sua attività biologica. Ad ogni modo, la misurazione diretta di testosterone libero e di testosterone biodisponibile non è molto utile nella pratica clinica quotidiana, a causa delle stime poco affidabili che si ottengono con i comuni metodi di dosaggio. Di conseguenza, qualora il paziente presentasse sintomi da ipogonadismo in presenza di valori di testosterone totale borderline oppure si sospettasse un'alterazione dei livelli di SHBG (come in caso di

diabete, epatopatia ed età avanzata), si potrebbero ottenere stime più attendibili di testosterone libero e testosterone biodisponibile calcolandoli con apposite formule, come la formula di Vermeulen. Tuttavia, il limite di testosteronemia sufficiente per mantenere un'adeguata funzione erettile è piuttosto basso (5,5 nmol/L), quindi una DE può essere ricondotta all'ipogonadismo solo nei suoi casi più gravi, mentre in presenza di valori di testosteronemia superiori a 12 nmol/L (346 ng/dl) può essere esclusa una diagnosi di ipogonadismo [29]. Nell'eventualità in cui ci trovassimo di fronte a un caso di ipogonadismo, è necessario ripetere il prelievo di sangue dopo almeno una settimana e richiedere anche la misurazione dell'ormone luteinizzante (LH) e della prolattina. Infatti, la valutazione dell'LH è fondamentale per differenziare l'ipogonadismo in primario e secondario, dato che aumenta nel primo e si riduce nel secondo, mentre l'iperprolattinemia altera il rilascio di GnRH e in questo modo determina un ipogonadismo ipogonadotropo. Può essere utile valutare anche l'assetto marziale nel sospetto di emocromatosi, perché è una delle possibili cause di ipogonadismo primario acquisito [30].

In aggiunta, in base alla storia clinica, all'esame obiettivo o agli esami preliminari potrebbero essere indicati anche altri esami, come TSH, funzionalità e imaging ipofisario, cariotipo, emocromo ed esame urine [24], [29], [31].

Infine, un altro aspetto da considerare potrebbe essere l'omocisteina, dato che negli ultimi anni è stato considerato come un potenziale fattore di rischio per malattie cardiovascolari e neurodegenerative. L'accumulo di questo aminoacido nella maggior parte dei casi è dovuto a mutazioni a carico dell'enzima metilen-tetraidrofolato reduttasi (MTHFR), ma può derivare anche da carenze di vitamina B6, B12 e acido folico, inoltre i suoi livelli possono aumentare anche con l'avanzare dell'età, a causa del consumo di alcol e in seguito all'abitudine tabagica. Secondo diversi studi, l'iperomocisteinemia rappresenta un fattore di rischio indipendente per ipertensione, malattia cardiovascolare e ictus. Tuttavia, resta ancora poco chiaro se la correzione dei livelli di omocisteina possa tradursi in un effettivo beneficio cardiovascolare [32]. Ad ogni modo, data la stretta correlazione tra DE e patologie cardiovascolari [3], [8], [9] e tenendo presente che l'iperomocisteinemia è considerata un importante fattore di rischio

cardiovascolare, quest'ultima è stata studiata come possibile elemento implicato nella disfunzione sessuale. A questo proposito, nel 2013 uno studio clinico randomizzato controllato condotto su pazienti affetti da DM e DE moderata/grave (IIEF < 17), ha evidenziato che la terapia combinata di PDE5i (tadalafil) e acido folico è decisamente superiore rispetto a una terapia a base di solo tadalafil, seppur somministrato nelle stesse dosi [33].

Inoltre, uno studio prospettico condotto da Lombardo e collaboratori ha rivelato non solo che l'iperomocisteinemia nei pazienti con mutazione in omozigosi di MTHFR può interferire con i meccanismi dell'erezione, ma anche che nei pazienti affetti da DE in cui l'iperomocisteinemia si associa a bassi livelli di acido folico, la terapia con PDE5i potrebbe non essere efficace, se non sono stati corretti precedentemente i valori sia di omocisteina che di acido folico. In particolare, gli Autori hanno suddiviso i pazienti arruolati in base alla mutazione in omozigosi, eterozigosi o wild-type del gene C677T MTHFR e gli hanno somministrato sildenafil per 2 mesi, a seguire hanno trattato i non-responder con sildenafil associato a acido folico e vitamina B6 per altre 6 settimane, rilevando un miglioramento marcato della funzione sessuale soprattutto nei soggetti con mutazione in omozigosi [34]. Di conseguenza, sulla base di questi risultati, è stato proposto il dosaggio routinario dei livelli di omocisteina e acido folico in tutti i pazienti con DE, da associare all'analisi del genotipo MTHFR per i soggetti con iperomocisteinemia.

1.4.4 ECOCOLORDOPPLER PENIENO

Attualmente lo studio del flusso ematico penieno ha un ruolo ben consolidato nell'indagine della DE, dato che le cause vascolari di DE rappresentano dal 60 fino all'80% delle cause complessive del disturbo, ragione per cui l'ecocolordoppler penieno dinamico (D-PCDU) è considerato il gold standard per la diagnosi di DE arteriogenica. La procedura prevede la somministrazione intracavernosa di farmaci vasoattivi, come Alprostadil, seguita dalla misurazione del picco di velocità sistolica (PSV) delle arterie cavernose: un PSV > 35 cm/s permette di escludere, con ragionevole sicurezza, una

problematica di natura vascolare, mentre un PSV < 25 cm/s viene considerato suggestivo di vasculopatia [35], [36].

Tuttavia l'ecocolordoppler penieno basale (B-PCDU) potrebbe essere un'alternativa meno invasiva e più economica, ma non meno valida. Ad esempio Mancini e collaboratori, sfruttando una casistica di oltre 100 pazienti, hanno evidenziato come un PSV basale >12,5 cm/s potesse essere predittivo di un PSV dinamico >30 cm/s nel 92,8% dei soggetti valutati [37]. Uno studio successivo svolto da Corona e collaboratori su 1346 pazienti ha preso in considerazione un cut-off di PSV basale pari a 13 cm/s, che, in caso di valori inferiori, sarebbe in grado di identificare pazienti con PSV dinamico patologico con un'accuratezza dell'80% [38]. Infine un'analisi retrospettiva condotta da Rastrelli e collaboratori su un campione di 1903 pazienti ha mostrato che prendendo in considerazione valori di accelerazione (A) <1,17 m/s2, ottenuti con la formula: (PSV-velocità telediastolica)/tempo di sistole, si potevano identificare i pazienti ad alto rischio cardiovascolare, ovvero soggetti con un rischio di eventi cardiaci aumentato di circa 3 volte rispetto alla popolazione generale [39].

Inoltre, il B-PDCU è una metodica che potrebbe consentire di risparmiare tempo oltre che denaro, dato che per svolgere un B-PDCU sono necessari 100$ e 10 minuti contro i 400$ e 30 minuti che servono per un D-PDCU [38]. Pertanto, si può concludere che l'ecocolordoppler basale rappresenta un ottimo esame di I linea nel percorso di valutazione del paziente affetto da DE.

1.5 TRATTAMENTO

Il trattamento della DE prevede innanzitutto un miglioramento dello stato di salute generale attraverso modifiche dello stile di vita, cosa che migliora non solo la DE, ma anche il rischio cardiovascolare. Inoltre, è necessario esaminare con cura l'anamnesi farmacologica del paziente per modificare le dosi o eliminare completamente i farmaci che potrebbero essere responsabili.

Attualmente, il cardine della terapia per DE è costituito dai farmaci PDE5i, ma vi sono anche opzioni di seconda linea, come la terapia iniettiva, la protesi peniena e le onde d'urto, senza dimenticare però il ruolo della psicoterapia, soprattutto nell'ottica di una DE psicogena [2], [3], [6].

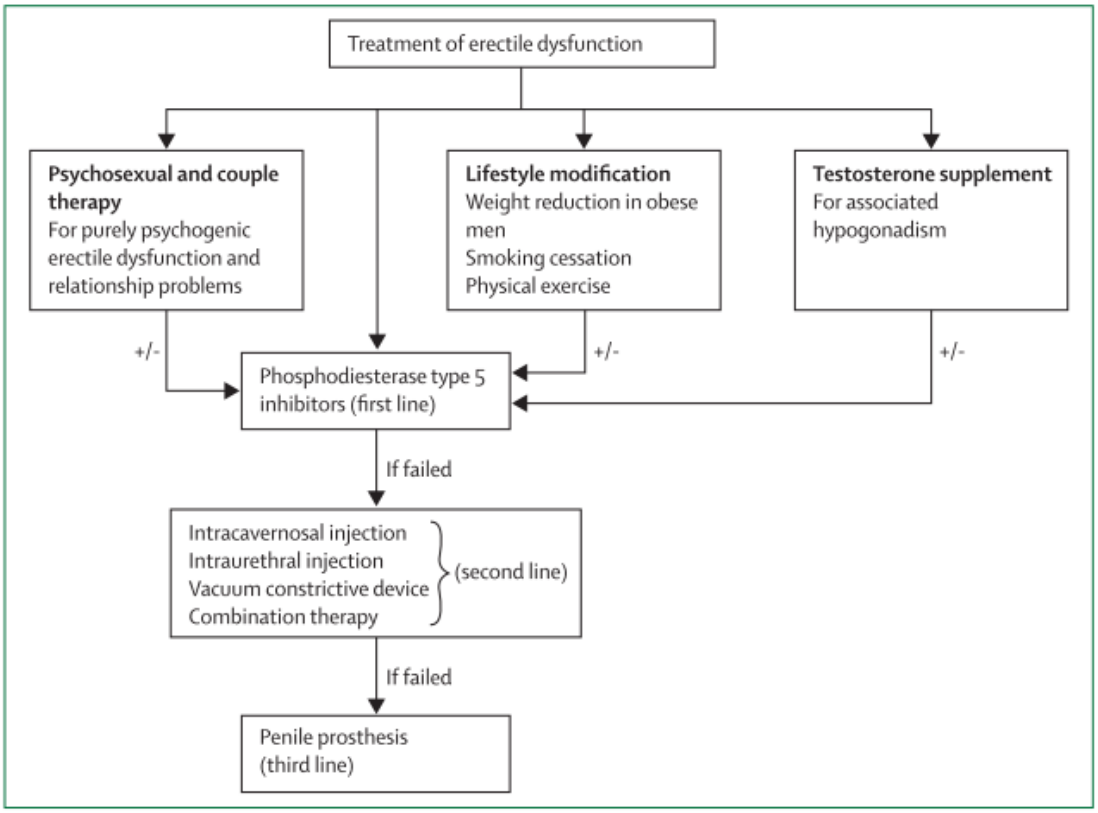


Figure 4: **Algorithm for the treatment of erectile dysfunction**
Lifestyle modification, testosterone supplementation, and psychosexual therapy can all be associated with medical treatment for erectile dysfunction.

1.5.1 TERAPIA PSICO-SESSUALE

La terapia psico-sessuale trova indicazione principale nei pazienti che presentano significativi problemi psicologici e che all'anamnesi sono positivi per una possibile DE psicogena. Tuttavia, anche quando non sono evidenti problematiche psicologiche, il coinvolgimento di esperti di salute mentale potrebbe fornire strumenti utili ad affrontare problemi associati alla DE, come la riduzione dell'ansia da prestazione, la promozione dell'aderenza al trattamento, il miglioramento dei problemi relazionali, l'identificazione dei conflitti interpersonali e la definizione di aspettative realistiche per la coppia.

Le tecniche di psicoterapia includono la focalizzazione sensoriale, l'educazione sessuale e la terapia interpersonale. Ad ogni modo, è giusto sottolineare che i dati relativi alla terapia psico-sessuale sono inconclusivi [3].

1.5.2 INTERVENTI SULLO STILE DI VITA

I dati di diversi studi mostrano come l'adozione di uno stile di vita più sano, caratterizzato da esercizio fisico regolare, perdita di peso, dieta mediterranea, sospensione dell'abitudine tabagica e riduzione del consumo alcolico, può avere effetti significativi nel miglioramento della DE [40].

In particolare, l'obesità è uno stato caratterizzato da stress ossidativo cronico e infiammazione, che determina da un lato l'aumento di radicali liberi e dall'altro una riduzione della disponibilità di NO, che ha un ruolo fondamentale nella fisiologia dell'erezione. Di conseguenza, l'aumentata disponibilità di NO dovuta alla perdita di peso potrebbe essere responsabile del miglioramento nella funzione erettile.

Ad ogni modo, il miglioramento a cui ci si riferisce è graduale e si verifica nell'arco di 2 anni [41], quindi può essere molto più utile associare l'intervento sullo stile di vita all'utilizzo di PDE5i, così che l'azione sinergica delle due strategie terapeutiche consenta al paziente di avere risultati nel giro di pochi mesi [42]. Difatti, è importante tenere conto dell'impatto psicologico che questo disturbo ha nel paziente e nella sua vita di coppia, ragione per cui tempistiche di risoluzione celeri sono di fondamentale importanza.

1.5.3 FARMACI INIBITORI DELLE FOSFODIESTERASI-5

Attualmente il trattamento di prima linea per la DE si basa sull'utilizzo di PDE5i [43], . Questi farmaci agiscono sull'enzima PDE5, inibendolo, così da evitare la degradazione della guanosina monofosfato ciclica (cGMP) e prolungandone l'attività. In questo modo vengono mantenuti bassi livelli di calcio intracellulare più a lungo con rilassamento della muscolatura liscia dei corpi cavernosi e, di conseguenza, con il raggiungimento dell'erezione.

Per il momento in Italia sono disponibili il sildenafil, il tadalafil, il vardenafil e l'avanafil [44]. Questi farmaci sono tutti caratterizzati da una percentuale di successo superiore al 65%, pertanto la scelta del PDE5i più adatto viene stabilita in base alla risposta clinica del paziente a eventuali farmaci assunti in precedenza e alle preferenze sia del paziente che del partner [45]. Infatti, nonostante le singole molecole possano presentare una maggiore o minore affinità verso specifiche isoforme di PDE5, non esiste un farmaco che presenti un'efficacia clinica superiore a un altro in senso assoluto: una meta-analisi di 118 studi clinici condotti su un totale di oltre 31.000 pazienti suggerirebbe una maggiore efficacia di tadalafil e vardenafil rispetto a sildenafil, in termini di IIEF, però tali dati non derivano da studi comparativi diretti e l'entità della differenza non è clinicamente significativa [46].

In aggiunta, diversi studi hanno valutato l'assunzione quotidiana di sildenafil [47-48] e tadalafil [49-50], dimostrandoli efficaci non solo come terapia sintomatica, ma anche come terapia curativa. Difatti, i risultati hanno evidenziato un miglioramento della disfunzione endoteliale alla base della DE, con modificazione della malattia e sviluppo di una funzione sessuale più naturale. L'importanza e le potenzialità di questi studi stanno proprio nel trattamento dei pazienti in cui la somministrazione di PDE5i al bisogno si è rivelata inefficace [3], [51]. In particolare il tadalafil, sebbene presenti un meccanismo d'azione comune agli altri PDE5i, si caratterizza per proprietà farmacocinetiche uniche, con un inizio d'azione più lento, un'emivita molto lunga e un'efficacia mantenuta fino a 36 ore [52], ragione per cui si è ipotizzato un utilizzo quotidiano a dosaggio ridotto, in alternativa alla più comune somministrazione al bisogno. Diversi studi hanno confrontato l'efficacia dei due regimi di trattamento e dai risultati si evince che i pazienti

in trattamento continuo con basse dosi di tadalafil mostravano punteggi IIEF lievemente migliori, ma non clinicamente significativi, associati a ridotti effetti collaterali [53-54]. Inoltre pazienti affetti da LUTS hanno riportato una migliore qualità dell'eiaculazione e un effetto benefico superiore già dopo 4 mesi [55-56].

Tabella 1: caratteristiche degli inibitori delle fosfodiesterasi-5 (da Shamloul 2013 e McMahon 2019)

	Sildenafil	**Vardenafil**	**Tadalafil**	**Avanafil**
Dosaggio	25, 50 e 100 mg. Massimo 100 mg/die	2.5, 5, 10 e 20 mg. Partire con 10 mg; massimo 20 mg/die	2.5, 5, 10 e 20 mg. Partire con 10 mg; massimo 20 mg/die	50, 100 e 200 mg. Massimo 200 mg/die
TMAX	30-120 minuti (media 60)	30-120 minuti (media 60)	30-360 minuti (media 120)	30-45 minuti
Emivita	4 ore	4 ore	17,5 ore	6-17 ore
Efficacia	>65%	>65%	>65%	>65%
Effetti collaterali	Cefalea, flushing, dispesia, congestione nasale, visione dei colori alterata	Cefalea, flushing, dispesia , rinite, sinusite	Fushing, mialgie, congestione nasale	Cefalea, flushing, dispesia , rinite, sinusite
Controidicazioni	Nitroderivati, recenti eventi cardiovascolari severi, neuropatia ischemica non arteritica, α-litici	Nitroderivati, recenti eventi cardiovascolari severi, neuropatia ischemica non arteritica, α-litici, sindrome del QT lungo	Nitroderivati, recenti eventi cardiovascolari severi, neuropatia ischemica non arteritica, α-litici	Nitroderivati, recenti eventi cardiovascolari severi, neuropatia ischemica non arteritica, α-litici
Interazione con alcol e alimenti	Assumere a digiuno. Non influenzato dall'alcol.	Assumere a digiuno (+++). Non influenzato dall'alcol.	Non influenzato da cibo e alcol.	Assumere a digiuno. Non influenzato dall'alcol.

Inoltre, l'utilizzo di questi farmaci in soggetti giovani e non affetti da DE determina un miglioramento della prestazione sessuale, riducendo il periodo refrattario e

consentendo un miglior controllo dell'eiaculazione, senza però aumentare il desiderio sessuale [57]. Tuttavia si sottolinea che sono dei farmaci caratterizzati da un costo elevato, che viene ammortizzato se utilizzati al bisogno, ma che potrebbe diventare impegnativo da sostenere nell'utilizzo quotidiano. Inoltre, non ci sono a disposizione dati sul profilo di sicurezza a lungo termine [51].

Gli effetti collaterali dei PDE5i sono generalmente lievi e ben tollerati. I più comuni sono cefalea e flushing, ma si possono riscontare anche mialgie (tadalafil) [58], visione dei colori alterata (sildenafil) e in alcuni rari casi priapismo [59]. Infine, è importante avvertire i pazienti, soprattutto se in terapia con sildenafil, che potrebbe esserci una correlazione tra il farmaco e la perdita dell'udito, determinata dall'inibizione di PDE5 a livello delle cellule capellute cocleari [60].

Relativamente alle controindicazioni, nei pazienti che assumono nitrati si sconsiglia l'uso concomitante di PDE5i perché aumenta il rischio di grave ipotensione, mentre si consiglia cautela nei pazienti con ipertensione non controllata, angina instabile e nei pazienti che assumono α-bloccanti per il controllo della pressione sanguigna [61]. Inoltre, il vardenafil non è raccomandato nei pazienti con la sindrome del QT lungo e nei pazienti che assumono antiaritmici di tipo 1A (es. chinidina o procainamide) o di tipo 3 (es. sotalolo o amiodarone). Tuttavia, escluse queste circostanze, gli inibitori delle fosfodiesterasi 5 possono essere utilizzati con serenità nei pazienti con patologie cardiovascolari, dato che non c'è stato alcun aumento dei tassi di infarto miocardico acuto o di morte cardiaca e non si sono registrati peggioramenti dell'emodinamica cardiaca associati all'uso di PDE5i nei pazienti con scompenso cardiaco [62].

Un'altra controindicazione è la retinite pigmentosa (RP), una patologia ereditaria della retina dotata di un substrato genetico piuttosto eterogeneo, che in alcuni casi include mutazioni nel gene per la fosfodiesterasi 6 (PDE6) [63]. Negli studi in vitro il sildenafil ha mostrato di possedere la capacità di inibire anche PDE6, con un effetto pari al 10% di quello su PDE5, che però potrebbe essere sufficiente per giustificare gli effetti collaterali osservati in condizioni sperimentali ad alte dosi (visione offuscata, aumentata sensibilità alla luce e percezione alterata dei colori), dovuti all'ulteriore stress metabolico esercitato dal sildenafil sui fotorecettori con la conseguente disfunzione. Pertanto,

soggetti che presentano già una funzione di PDE6 alterata, come quelli affetti da RP, dovrebbero astenersi dall'utilizzo di questa categoria di farmaci [58].

Infine è stato riportato un legame tra PDE5i e neuropatia ottica ischemica non-arteritica (NAION), sebbene non sia stato ancora riconosciuto un rapporto causale. In una popolazione di 4 milioni di soggetti di età superiore ai 50 anni e trattata con PDE5i, non è stato osservato un aumento nel rischio di NAION (rischio assoluto 4,6 casi per 10.000 persone/anno; rischio relativo 1,02; IC 95% 0,92-1,12) [64]. In ogni caso, la perdita della vista o il calo del visus rendono necessaria una valutazione oftalmologica urgente e l'immediata sospensione dei PDE5i.

In conclusione, i PDE5i possono essere considerati complessivamente come un buon trattamento, anche se si stima che nel 35% dei pazienti con DE potrebbero non essere efficaci. Anche se non universalmente condiviso, il fallimento della terapia con PDE5i si può definire come "l'incapacità di ottenere o mantenere un'adeguata erezione durante l'attività sessuale dopo almeno 4 episodi consecutivi, nonostante un dosaggio ottimale" [65]. In queste circostanze si può provare la somministrazione di un altro PDE5i e, se ancora non ci sono risultati, si possono considerare le alternative di seconda linea, come l'iniezione intra-cavernosa di prostaglandine, la terapia combinata, la valutazione da uno specialista e l'impianto di una protesi peniena.

1.5.4 TERAPIA ANDROGENICA

Sebbene il testosterone svolga un ruolo importante per un'adeguata funzione erettile, il suo ruolo nel il trattamento della DE è limitato, dato che i livelli di testosterone necessari per mantenere una adeguata funzione erettile sono piuttosto bassi (5,5 nmol/L) [29].

Ad ogni modo, una meta-analisi condotta su 16 studi ha confrontato i risultati ottenuti da pazienti ipogonadici trattati con testosterone o con placebo, dimostrando un miglioramento significativo della DE nel gruppo sperimentale (57,0%) rispetto al gruppo di controllo (16,7%) [66]. Ragione per cui le ultime linee guida dell'Endocrine Society raccomanda la terapia con testosterone esogeno a scopo sostitutivo nei pazienti affetti

da DE con ridotti livelli di testosterone biodisponibile, confermati da più di un singolo riscontro [67].

Inoltre, in diversi studi, il testosterone è stato utilizzato anche in associazione alla terapia con PDE5i in uomini di 65 anni o più che avevano basse concentrazioni di testosterone e che inizialmente non rispondevano alla terapia con PDE5i [68], ma non è stato rilevato un beneficio effettivo dalla terapia combinata di testosterone e PDE5i rispetto alla monoterapia con PDE5i [69].

1.5.5 INIEZIONI INTRACAVERNOSE E TERAPIA TOPICA TRANSURETRALE

Attualmente, le iniezioni intracavernose costituiscono un trattamento di seconda linea per la DE, che prevede l'iniezione in monoterapia o in combinazione di farmaci, come alprostadil (prostaglandina E1), papaverina, fentolamina e polipeptide intestinale vasoattivo (VIP). Solitamente trova indicazione nei pazienti che non riescono ad ingoiare le compresse di PDE5i, in quelli con lesioni al midollo spinale, nei casi di DE secondaria a prostatectomia radicale e infine anche per i pazienti in cui la terapia con PDE5i non sia risultata efficace [3].

Questa opzione terapeutica richiede educazione del paziente e del partner al fine di riuscire ad eseguire l'iniezione in autonomia, ma garantisce erezioni nell'arco di 10 minuti anche in assenza di desiderio sessuale con un tasso di efficacia del 70% per alprostadil e del 90% per la formulazione combinata trimix. Tuttavia, è una terapia caratterizzata da effetti collaterali, come priapismo e fibrosi del pene, che possono essere evitati con un po' di pratica, ma anche e, soprattutto, da dolore al pene (alprostadil) che è responsabile di un alto tasso di abbandono (>50%) [70].

L'utilizzo di alprostadil è stato proposto anche come gel intrauretrale, con un tasso di efficacia del 43-69% [71], ma associato a dolore penieno, bruciore e dolore uretrale, ipotensione, sincope e priapismo [3].

1.5.6 VACUUM DEVICE

Il vacuum device (VD) è un dispositivo che funziona applicando una tenue pressione negativa all'asta del pene, così da attirare il sangue all'interno dei corpi cavernosi, dove viene trattenuto grazie a una banda elastica posta alla base del pene. Sono indicati per pazienti con relazioni stabili, che non rispondono a PDE5i e che rifiutano opzioni più invasive, come le iniezioni intracavernose e la protesi peniena.

Tuttavia, nonostante sia un'opzione economica e con pochi effetti collaterali (petecchie, intorpidimento del pene ed eiaculazione ritardata), la maggior parte dei pazienti non è soddisfatta perché le erezioni ottenute in questo modo sono caratterizzate da una sensazione di freddo al pene e sono considerate poco naturali [3].

1.5.7 CHIRURGIA PENIENA

Il trattamento di terza linea per la disfunzione erettile prevede l'impianto di una protesi peniena e, considerata l'irreversibilità dell'intervento, è un'alternativa che viene considerata quando i trattamenti di prima e seconda linea hanno fallito o quando il paziente li rifiuta.

L'intervento chirurgico prevede la rimozione dei corpi cavernosi e il posizionamento di una protesi semirigida o gonfiabile. La prima è più semplice da impiantare ed è più duratura, anche se non è in grado di riprodurre un pene completamente eretto ed è difficile da nascondere. Al contrario, la seconda solitamente è composta da uno o due cilindri penieni e una pompa di gonfiaggio a livello scrotale, che quando viene attivata determina lo spostamento di liquidi da un serbatoio retropubico ai cilindri penieni che, riempendosi, consentono l'erezione. In un secondo momento il dispositivo può essere sgonfiato piegando l'asta del pene [3].

Negli USA l'impianto idraulico a tre pezzi è il più comune ed è associato a un tasso di soddisfazione dei pazienti e dei partner compreso tra il 70 e il 90% [72]. La problematica principale è che nel 2-4% dei casi il dispositivo può andare incontro ad infezione [73].

Altri interventi chirurgici per la DE comprendono procedure di bypass arterioso, che sono specificatamente indicate per lesioni traumatiche delle arterie del pene e prevendono un'anastomosi tra l'arteria epigastrica inferiore e l'arteria dorsale del pene e/o la vena dorsale profonda, con un potenziale curativo nei confronti della DE. Infine, nei giovani uomini con disfunzione veno-occlusiva congenita si può intervenire con la legatura venosa. Tuttavia, oggigiorno la chirurgia vascolare viene eseguita raramente e in casi molto selezionati [3].

1.4.8 ONDE D'URTO

Una delle opzioni più innovative è la terapia con onde d'urto extracorporee a bassa intensità (LIESWT). Si tratta di un trattamento non chirurgico che prevede il rilascio locale di fattori di crescita angiogenetici con la conseguente attivazione di sistemi di riparazione tissutale: aumento dell'attività macrofagica, aumentata sintesi di proteine cellulari e reclutamento di cellule progenitrici staminali.

Le evidenze in letteratura a supporto dell'utilizzo di LIESWT sono molto forti, soprattutto nel trattamento della DE di origine vascolare, con dati clinici che mostrano risultati incoraggianti caratterizzati da miglioramento della funzione erettile associato a un buon profilo di sicurezza. L'effetto terapeutico di LIESWT si manterrebbe per almeno 3 mesi e i risultati migliori si osservano nei pazienti con DE di grado lieve-moderato.

Tuttavia non si è ancora stabilito quale sarebbe il protocollo di trattamento ottimale per tempistica, modalità di emissione, frequenza di emissione e livello di energia complessivo, ragione per cui sono necessari studi con follow-up a lungo termine prima di poter considerare le onde d'urto come possibile standard di cura [74].

CAPITOLO 2: LA SINDROME METABOLICA

Una sindrome medica è un raggruppamento di reperti clinici che si verificano insieme più spesso di quanto ci si aspetterebbe per caso. La costellazione di componenti che costituiscono la sindrome metabolica (SMET) ha avuto diverse etichette nel corso degli anni, tra cui l'eponimo sindrome di Reaven, sindrome X, sindrome dismetabolica X, CHAOS, sindrome plurimetabolica, quartetto mortale e sindromi di insulino-resistenza [75].

Sebbene negli ultimi 2-3 decenni ci sia stata una maggiore attenzione e ricerca nei confronti della SMET, sindromi analoghe sono state descritte nella letteratura medica da quasi un secolo. Infatti, nel 1923, il medico svedese Eskil Kylin descrisse la relazione tra ipertensione, iperglicemia e gotta, mentre nel 1956, il dottor Jean Vague di Marsiglia pubblicò l'associazione tra aterosclerosi, diabete, gotta e calcoli renali con obesità centrale. Successivamente fu il dottor Haller a impiegare il termine "sindrome metabolica" per riferirsi a soggetti che presentavano obesità, diabete, iperlipoproteinemia, gotta e fegato grasso, mentre Singer lo utilizzò in pazienti che presentavano anche ipertensione associata agli altri primi 4 componenti. Inoltre il professor Phillips, della Columbia University, evidenziò la coesistenza di un alterato metabolismo del glucosio con iperinsulinemia, iperlipidemia e ipertensione, con conseguente aumento del rischio di infarto del miocardio. Infine, nella conferenza del 1988 per l'American Diabetes Association, il dottor Gerald Reaven discusse l'insieme dei sintomi metabolici della sindrome X e propose che l'insulino-resistenza potesse avere un ruolo centrale nella fisiopatologia della sindrome, nel rischio di diabete e malattie cardiovascolari (CVD) [75].

2.1 DEFINIZIONE DI SINDROME METABOLICA

Nonostante le molteplici etichette utilizzate in passato, il termine SMET è ora usato universalmente. L'espressione è stata dapprima formalizzata in un panel di consultazione sul diabete dell'OMS nel 1998 e poi confermata ufficialmente nel 1999 [76]. I componenti della sindrome sono considerati: (1) obesità e adiposità, (2) alterato metabolismo del glucosio, (3) ipertensione e (4) dislipidemia aterogenica. Tuttavia, la discordanza tra le diverse definizioni in merito ai criteri e ai valori degli stessi ha ostacolato l'utilità clinica della diagnosi. Pertanto nel 2009 è stata stabilita una definizione unificata da parte di International Diabetes Federation (IDF), American Heart Association (AHA), National Heart Lung and Blood Institute (NHLBI), World Heart Federation, International Atherosclerosis Society e International Association for the Study of Obesity (tabella 2) [75].

Tabella 2: criteri della definizione unificata (da S. L. Samson ed A. J. Garber 2014)

N. FATTORI DI RISCHIO	≥3/5		
OBESITA'	CIRCONFERENZA VITA (CV) per etnia	M	F
	Stati Uniti (NCEP/ATPIII)	102	88
	Canada (Health Canada)	102	88
	Europa	94	80
	Società cardiovascolari europee	102	88
	Sud Asia	90	80
	Cina	90	80
	Task Force cooperativa cinese	85	80
	Giappone	85	90
	Centro e Sud America	90	80
	Mediterraneo orientale e Medio Oriente	94	80
	Africa Sub-Sahariana	94	80
DISLIPIDEMIA	HDL <1.0 mmol/L (40 mg/dL) M e <1.3 mmol/L (50 mg/dL) F		
	TG ≥1.7 mmol/L (150 mg/dL)		
IPERGLICEMIA	FPG ≥5.6 mmol/L (100 mg/dL)		
IPERTENSIONE	SBP ≥130 e DBP ≥85		

2.2 EPIDEMIOLOGIA

Da studi pubblicati nell'ultimo decennio si stima che la prevalenza di SMET negli adulti di età superiore ai 20 anni sia compresa tra il 25% e il 34% in diversi background etnici.

Secondo la National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), negli Stati Uniti nel 1999-2000 la prevalenza di SMET negli adulti di età superiore ai 20 anni era del 25,5%, mentre nel 2009-2010 era del 22,9% [77]. In Europa, lo studio DECODE (Diabetes Epidemiology: Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe) ha preso in considerazione dati provenienti da Finlandia, Italia, Paesi Bassi, Polonia, Regno Unito e Svezia e, considerando la circonferenza addominale (CV), ha rilevato che il 41% degli uomini e il 38% delle donne tra i 47 e i 71 anni rientrava nei criteri di SMET [78]. Inoltre, nel Consiglio di cooperazione del Golfo (Kuwait, Oman, Qatar, Bahrain, Arabia Saudita ed Emirati Arabi Uniti) la prevalenza della SMET è compresa tra 21% e 37% negli uomini e tra 32% e 43% nelle donne [79]. Mentre nello studio coreano NHANES condotto dal 1998 al 2008 risulta che la SMET era presente nel 25% della popolazione di età superiore ai 20 anni, considerando però soglie di WC inferiori per la popolazione asiatica [80]. Invece, lo studio giapponese KOPS (Kyushu and Okinawa Population Study) aveva reclutato 25 partecipanti di età compresa tra 30 e 69 anni e mostrava una prevalenza di SMET nel 36% degli uomini e solo nel 10% delle donne, considerando anche in questo caso limiti di WC inferiori per la popolazione giapponese [81]. Infine, in Cina, un'indagine trasversale su soggetti di età compresa tra 30 e 74 anni ha rilevato una prevalenza del 10% negli uomini e del 18% nelle donne, con una differenza importante negli ambienti urbani e rurali [82].

In aggiunta, vari studi condotti negli Stati Uniti, come il Framingham Offspring Study [83] e il Cardiovascular Health Study [84], hanno mostrato un aumento della prevalenza di SMET associata all'invecchiamento (fino al 35% nella popolazione con più di 65 anni). Analogamente, in Europa e nel Regno Unito, lo studio prospettico PROSPER e il British Regional Heart Study hanno rilevato una prevalenza di SMET pari al 27-28% nella popolazione di età superiore a 60 anni [85].

2.3 FISIOPATOLOGIA

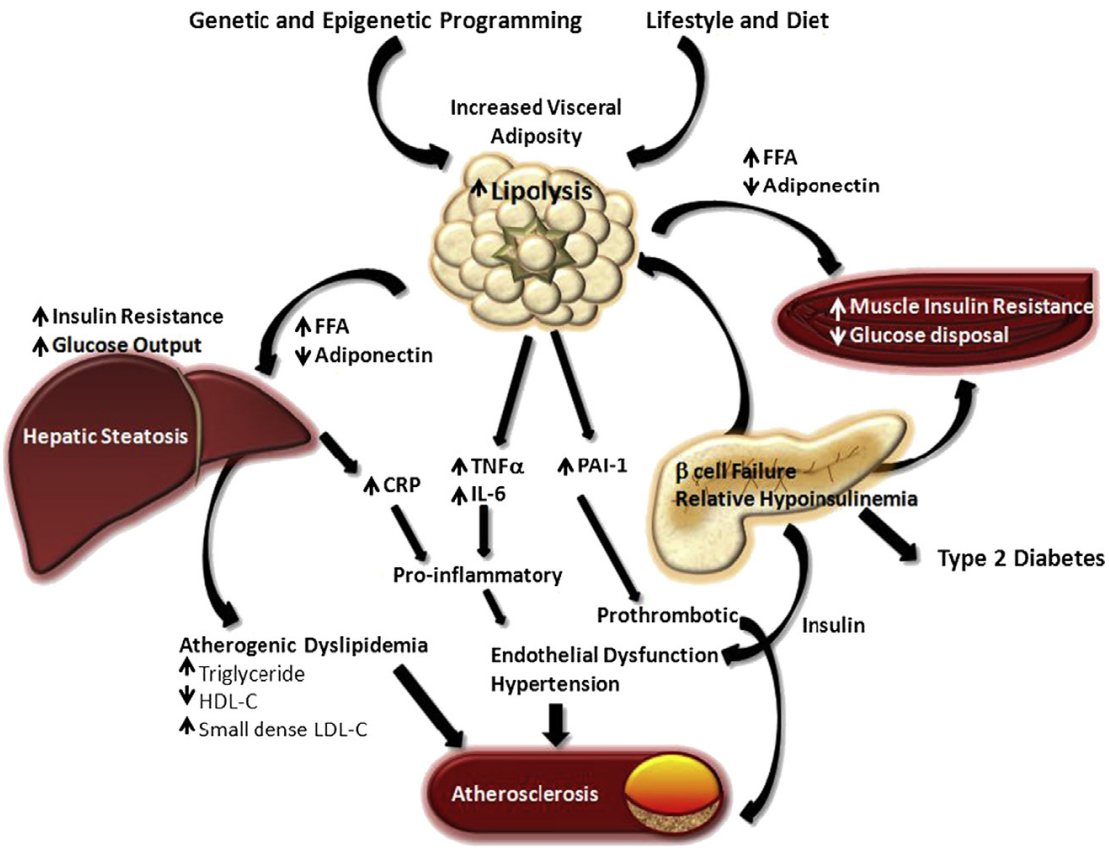
I depositi di tessuto adiposo si formano a causa di un apporto calorico eccessivo associato ad uno stile di vita sedentario, ma questi non sono tutti metabolicamente uguali. Difatti, il grasso viscerale e il grasso sottocutaneo hanno modelli di espressione genica distinti [86]. In particolare, il grasso viscerale si associa a insulino-resistenza maggiore, a particelle di colesterolo LDL e HDL di dimensioni inferiori e a un numero superiore di particelle di colesterolo LDL e di lipoproteine a densità molto bassa (VLDL). In individui predisposti, le cellule β pancreatiche non sono in grado di compensare la resistenza all'insulina con una secrezione superiore dell'ormone, dunque ne deriva uno stato di ipoinsulinemia relativa che promuove un aumento dell'attività delle lipasi sensibili agli ormoni con conseguente lipolisi dei trigliceridi immagazzinati dagli adipociti e rilascio di acidi grassi liberi (FFA) in eccesso. Gli FFA che derivano dal grasso viscerale vengono trasportati al fegato, dove vengono immagazzinati come trigliceridi (figura 6) [87] e dove stimolano la produzione di VLDL con ipertrigliceridemia. I trigliceridi in eccesso vengono ceduti dalle VLDL sia alle HDL, cosa che ne determina una rapida eliminazione, sia alle LDL, che per questo diventano il bersaglio delle lipasi epatiche, con lipolisi dei trigliceridi e formazione di particelle LDL più piccole, dense e, pertanto, più aterogeniche [88]. Per l'appunto, la dislipidemia dell'obesità si caratterizza per ipertrigliceridemia, bassi livelli di colesterolo HDL e aumento del rapporto tra colesterolo totale e HDL (cholesterol ratio).

In aggiunta, i livelli aumentati di FFA circolanti sono responsabili di insulino-resistenza nei tessuti periferici, ma anche nel fegato, dove stimolano la gluconeogenesi, che a sua volta aumenta l'iperglicemia. Quest'ultima induce le cellule β del pancreas ad incrementare la secrezione di insulina con lo scopo di ridurre il glucosio periferico stimolandone l'ingresso all'interno delle cellule, fino all'esaurimento delle capacità endocrine delle cellule β con lo sviluppo di DM2 [75].

Sebbene sia una patologia multifattoriale, anche lo sviluppo dell'ipertensione è associato all'obesità, per via della disfunzione endoteliale causata dalla produzione di specie reattive dell'ossigeno (ROS) da parte di FFA, dall'inibizione dell'ossido nitrico

sintasi e dall'attivazione del sistema nervoso simpatico con iperattività del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) indotta dall'iperinsulinemia [87], [89].

Figura 6: meccanismi alla base della relazione tra SMET, DM2 e CVD (S. L. Samson ed A. J. Garber 2014)



Tuttavia, il grasso non va considerato come un deposito inerte di trigliceridi, ma anzi come un organo endocrino attivo che produce adipochine, come leptina, resistina, visfatina, proteina chemioattrattiva dei monociti 1 (MCP-1), proteina legante il retinolo 4 (RBP-4), proteina legante gli acidi grassi (FABP), inibitore dell'attivatore del plasminogeno 1 (PAI-1) e adiponectina [90]. Inoltre, nel tessuto adiposo degli individui obesi sono presenti macrofagi, che determinano l'aumento di citochine, come l'interleuchina 6 (IL-6) e il fattore di necrosi tumorale α (TNF-α), che aumentano l'infiammazione e la resistenza all'insulina, cosa che conferma il ruolo dell'obesità nell'aumento del rischio di CVD [89].

Ad ogni modo, approssimativamente un terzo degli individui definiti obesi in base al loro BMI, sono metabolicamente sani [91] e difatti non manifestano dislipidemia, ipertensione o iperglicemia. Inoltre, questi individui hanno una minore infiltrazione di macrofagi nel loro tessuto adiposo [90], [92], ridotti livelli di proteina C reattiva (PCR), IL-6, TNF-α, PAI-1 e livelli aumentati di adiponectina [91]. Pertanto, gli individui obesi, per sviluppare una SMET, devono essere predisposti al deterioramento metabolico in risposta all'obesità, predisposizione che può essere causata da una combinazione patologica di fattori genetici ed epigenetici, insieme a influenze dietetiche e ambientali.

Studi sul genoma hanno consentito di individuare quali geni potrebbero predisporre gli individui alla SMET [93-94]. Ad esempio, l'incapacità delle cellule β di compensare l'insulino-resistenza può essere un tratto chiave e, in particolare, la variazione genetica del fattore di trascrizione 7-like 2 (TCF7L2) è altamente associata al rischio di sviluppare DM2 in più background etnici [95-96]. Difatti, questi individui presentano un'alterata secrezione di insulina in risposta alle concentrazioni di glucosio, che prevede la progressione da IGT a DM2 [97]. Tuttavia, sebbene la variazione genetica di TCF7L2 sia associata anche a tratti della SMET, lo stile di vita e la dieta svolgono un ruolo fondamentale per lo sviluppo effettivo della sindrome [98].

2.4 CONSEGUENZE DELLA SINDROME METABOLICA

La sindrome metabolica non è di per sé una malattia, ma può essere considerata un raggruppamento di fattori di rischio individuali cardiometabolici, per cui la rilevazione di uno dei reperti clinici della SMET non deve essere sottovalutato, ma è anzi un campanello d'allarme per la possibile coesistenza presente o futura anche degli altri [99].

2.4.1 PATOLOGIE CARDIOVASCOLARI

Secondo diversi studi, una diagnosi di SMET si associa a un rischio relativo (RR) aggiustato di patologie cardiovascolari (CVD) pari a 2. In particolare, nel Framingham Offspring Study i partecipanti con SMET avevano un RR di CVD aggiustato per età di 2,88 per gli uomini e 2,25 per le donne [83]; nell'Hypertension Heredity in Malmö Evaluation Study, il RR di CVD, aggiustato per età, sesso, storia familiare di infarto miocardico, fumo e colesterolo LDL, era di 2,04 [84]; nello studio DECODE, i pazienti con obesità addominale e almeno altri 2 reperti clinici della SMET mostravano un rapporto di rischio (HR) pari a 2,24 negli uomini e 2,32 nelle donne, inoltre negli uomini senza obesità addominale, ma con almeno 3 reperti clinici della SMET, il rapporto di rischio saliva a 2,44, sottolineando che i pazienti con SMET sono a rischio per CVD anche se non obesi [88].

Inoltre, la presenza di SMET indica un rischio cardiovascolare maggiore rispetto ai suoi componenti se valutati singolarmente. Infatti, il rapporto di rischio diventa significativo solo se si prendono in esame almeno 2 criteri e aumenta ancora quando se ne prendono in considerazione anche altri, ad esempio nel Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) il rapporto di rischio per mortalità cardiovascolare era 2,98 in presenza di tutti e 5 i componenti, che scendeva a 1,53 in presenza di 3 componenti [100]. L'unico criterio che fa eccezione è la glicemia a digiuno: valori ≥ 110 mg/dl costituiscono un rischio vascolare tale da prevedere un futuro infarto miocardico meglio di qualsiasi definizione di SMET utilizzata [101]. Pertanto, in un paziente diabetico la diagnosi di SMET non ha potere predittivo per CVD e mortalità superiore alla sola diagnosi di DM2 [102].

Ad ogni modo, non vanno trascurati i fattori di rischio per CVD che non rientrano nella definizione di SMET perché i dati dello studio NHANES mostrano che pazienti non affetti da SMET possono andare incontro a infarto miocardico con una probabilità compresa tra il 23% e il 42% [101], mentre lo studio Cardiovascular Health Study ha riportato eventi cardiovascolari nel 18% dei pazienti senza diagnosi di SMET [84].

2.4.2 DIABETE MELLITO DI TIPO 2

Oltre a identificare le persone a rischio di CVD, diversi studi si sono occupati di valutare se una diagnosi di SMET potesse predire il DM2. I risultati emersi dal Framingham Heart Study Offspring mostrano un RR di diabete aggiustato per età pari a 7 [83], [103] e, analogamente, gli anziani reclutati nello studio PROSPER e nello studio BRHS, se affetti da SMET, presentavano un rischio maggiore di diabete, con HR pari a 4,4 nel primo e 7,5 nel secondo [85]. Inoltre è stata rilevata una correlazione tra il numero di criteri di SMET presenti e il rischio di DM2: nel West of Scotland Coronary Prevention Study, il rapporto di rischio di DM2 era 7,3 in presenza di 3 reperti clinici e 24,4 in presenza di 4 o più componenti di SMET [104], mentre nel British Regional Heart Study il RR di DM2 passava da 4,6 in presenza di 3 criteri a più di 10,9 in presenza di 4 [105-106].

2.4.3 DISFUNZIONE ERETTILE

L'associazione tra SMET e malattie cardiovascolari è ben nota, ma i dati emergenti mostrano anche una chiara relazione tra SMET e DE [107]. I meccanismi alla base sono molteplici: innanzitutto l'aterosclerosi dovuta alla SMET, colpendo i tessuti vascolari del pene, può causare disfunzione erettile [108]; inoltre anche la disfunzione endoteliale, che è notoriamente la causa fisiopatologica principale della patologia, può essere dovuta alla SMET; infine, si ricorda che l'iperglicemia, che è uno dei criteri della SMET, aumentando la produzione di specie reattive dell'ossigeno, da un lato inattiva l'ossido nitrico e così facendo priva i tessuti vascolari penieni dell'elemento chiave per ottenere l'erezione, dall'altro lato aumenta la concentrazione di radicali liberi che sono responsabili di danni aterosclerotici. In più, sempre l'iperglicemia causa glicazione dei

tessuti cavernosi del pene, con compromissione del turnover del collagene e successivamente DE [109].

La relazione viene confermata da diversi studi. In particolare, Sanjay e collaboratori hanno evidenziato che la presenza dei vari componenti della SMET era associata a una diminuzione del punteggio IIEF-5 in pazienti con DE e questo effetto era maggiore dell'effetto associato a uno qualsiasi dei singoli componenti [107]. Analogamente, Sood e collaboratori ha osservato che la gravità della DE nei pazienti presi in esame era significativamente correlata alla presenza di SMET, mostrando anche correlazioni significative tra DE e circonferenza della vita, trigliceridi sierici e glicemia a digiuno [110]. Invece, considerando la relazione tra DE, SMET e CVD, Sanchez e collaboratori hanno sottolineato che la diagnosi di DE in un paziente va vista come un'opportunità per eseguire uno screening per CVD [111].

2.4.4 STEATOSI EPATICA NON ALCOLICA

In passato, più di una volta la NAFLD (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease) è stata considerata come una SMET del fegato ed è stato molto discusso se andasse inclusa tra i criteri della SMET [112-113]. Tuttavia, i risultati dello studio condotto da Smith e collaboratori su 3846 pazienti hanno mostrato che la NAFLD non può essere considerata un criterio indipendente aggiuntivo della SMET, sebbene si sia confermata una stretta associazione tra queste due condizioni [114]. A questo proposito, uno studio trasversale condotto in Messico ha evidenziato la presenza di NAFLD nell'87% degli uomini e nel 76% delle donne con SMET [115], mentre in uno studio condotto in Spagna la prevalenza di NAFLD nei pazienti con SMET era del 53% [114].

Infine, considerato che la NAFLD è uno dei fattori di rischio principali per l'epatocarcinoma (HCC), la diagnosi di SMET in un paziente costituisce a tutti gli effetti un fattore di rischio per la NAFLD e, indirettamente, per HCC [116]. In aggiunta, la NAFLD non si associa solo a morbilità e mortalità epatiche, ma si associa anche a DM2, aterosclerosi, CVD, sindrome delle apnee ostruttive notturne, sindrome dell'ovaio

policistico, ipotiroidismo, osteoporosi, urolitiasi, parodontite e altre patologie, pertanto dovrebbe essere fornito ai pazienti un ampio screening multidisciplinare [117].

2.4.5 RISCHIO NEOPLASTICO

Diversi studi hanno considerato come la SMET potrebbe associarsi a rischio di malattia, in base alla sua correlazione con l'obesità, tenendo a mente che il 20% di tutti i decessi per cancro nelle donne e il 14% negli uomini possono essere attribuiti all'obesità [118]. In effetti i dati a disposizione sostengono che l'obesità sia associata a un aumentato rischio di cancro del colon, dei reni, della prostata, dell'endometrio e della mammella, e che i pazienti obesi rispondono meno ai trattamenti [119], anche se i meccanismi sono ancora poco noti.

2.5 TRATTAMENTO

Il trattamento dei pazienti con SMET mira a ridurre il rischio di CVD e DM2, pertanto la gestione complessiva prevede innanzitutto una variazione nello stile di vita, con cambiamenti nella dieta e perdita di peso, il trattamento della dislipidemia aterogenica e il trattamento dell'ipertensione [75].

2.5.1 INTERVENTO SULLO STILE DI VITA

Molti dei pazienti affetti da SMET sono in sovrappeso o francamente obesi, ragione per cui la riduzione di peso, tramite restrizione calorica e aumento dell'attività fisica, costituisce la base di ogni terapia [120]. Effettivamente, la revisione sistematica condotta da Yamaoka e Tango su 11 studi randomizzati controllati ha mostrato che, andando ad agire sullo stile di vita per almeno 6 mesi, si possono ottenere valori inferiori di pressione sanguigna, trigliceridi, circonferenza addominale e glucosio a digiuno, con una risoluzione della SMET nel gruppo sperimentale di 2 volte superiore al gruppo di controllo [121]. Analogamente, lo studio "Long-term effects of the Diabetes Prevention Program interventions on cardiovascular risk factors: a report from the DPP Outcomes Study" ha messo a confronto uno stile di vita standard associato a placebo o metformina con un intervento intensivo sullo stile di vita, che prevedeva almeno 150 minuti di attività fisica a settimana associati a una dieta ipocalorica. I risultati hanno evidenziato una riduzione del 41% del rischio di SMET nei pazienti che non ne erano affetti e una risoluzione della SMET nei 38% dei pazienti che ne erano affetti [122].

Le raccomandazioni dietetiche sono state pubblicate da AHA/NHLBI e prevedono un'assunzione di grassi inferiore al 25% delle calorie giornaliere, facendo attenzione a introdurre basse dosi di grassi saturi e trans, colesterolo e zuccheri semplici [120]. Sebbene la dieta mediterranea e DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) siano state utilizzate con successo nei pazienti con SMET, non ci sono indicazioni chiare sul tipo di dieta che potrebbe avere più successo. Inoltre, alternative non farmacologiche o sostanze complementari, come vino rosso, acidi grassi omega-3, cioccolato fondente,

cannella, ginseng, soia, tè verde e melone amaro non sono supportate da evidenze forti [123].

Tuttavia è importante sottolineare che, nonostante i dati incoraggianti, il cambiamento sullo stile di vita del paziente non può prevenire completamente l'insorgenza di DM2 negli individui geneticamente suscettibili [124].

2.5.2 TRATTAMENTO DELLA DISLIPIDEMIA ATEROGENICA

Nonostante la perdita di peso associata a uno stile di vita più attivo e a una dieta equilibrata possano migliorare i singoli aspetti della SMET, la riduzione del rischio cardiovascolare, attraverso il trattamento della dislipidemia aterogenica, rimane l'obiettivo principale. Le statine costituiscono il cardine della terapia farmacologica sia in monoterapia sia in combinazione con inibitori dell'assorbimento del colesterolo (ezetimibe) o con sequestranti degli acidi biliari (colestipolo, colestiramina e colesevelam). Le statine agiscono da inibitori dell'enzima idrossi-metil-glutaril-coA (HMG-CoA) reduttasi, che converte la molecola HMG-CoA in acido mevalonico, un precursore del colesterolo, ostacolandone la produzione endogena con riduzione dei livelli plasmatici di LDL. Secondo i dati dello studio JUPITER (Justification for the Use of Statins in Primary Prevention), la somministrazione di statine in pazienti con almeno un fattore di rischio per DM2 può aumentare il rischio di sviluppo della patologia (HR=1,28), ma i benefici del farmaco nei confronti di CVD e nei confronti della mortalità superano le preoccupazioni in merito al DM2 [125].

L'Adult Treatment Panel III (ATPIII) fornisce raccomandazioni in merito ai livelli di LDL desiderabili nei pazienti in base alla categoria di rischio a 10 anni a cui appartengono, che può essere moderata (10-20%), alta (>20%, come in caso di malattia coronarica cardiaca-CHD) o molto alta (in presenza di CHD associato a fattori di rischio aggiuntivi) [120]. Anche se nei pazienti con SMET, ma senza fattori di rischio equivalente alla CHD, si utilizzano le tabelle di rischio Framingham per stimare il rischio a 10 anni.

Tuttavia, anche dopo la diminuzione dei livelli di LDL, rimane un rischio residuo di CVD [126], che si ipotizza potrebbe essere dovuto a bassi livelli di colesterolo HDL, che sono

inversamente correlati al rischio CVD [127], e ad alti livelli di trigliceridi. Pertanto, diversi studi hanno valutato l'effetto che la niacina potrebbe avere su CVD, dato che aumenta i livelli di HDL e riduce i livelli di trigliceridi, ma lo studio AIM-HIGH (Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome with Low HDL/ High Triglycerides) [128-129] e lo studio HPS2-THRIVE (Heart Protection Study 2) [130] hanno non solo mostrato risultati negativi, ma sono stati anche interrotti precocemente a causa dell'inutilità e delle preoccupazioni in merito agli eventi avversi.

2.5.3 TRATTAMENTO DELL'IPERTENSIONE

Secondo l'indicazione del JNC 7 (Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure) l'ipertensione deve essere trattata con lo scopo di raggiungere valori sistolici ≤140 bpm e diastolici ≤80 bpm [131]. Al fine di raggiungere tali obiettivi può essere molto utile innanzitutto intervenire sulla dieta, incoraggiando un'alimentazione povera di sale, e in secondo luogo intervenire farmacologicamente somministrando antagonisti del recettore dell'angiotensina II (sartani) o ACE inibitori con lo scopo di inibire il RAAS, che al contrario viene stimolato nell'obesità. Altri farmaci molto utilizzati sono i diuretici, ma con attenzione nei confronti dei tiazidici, per via dell'associazione con l'insulino-resistenza, e con particolare menzione nei confronti dello spironolattone, che invece potrebbe essere molto utile per contrastare l'ipokaliemia indotta dall'aldosterone. Infine anche i β bloccanti possono essere sfruttati per il controllo della pressione, ma solo se ci sono indicazioni cardiache, considerato che aumentano l'insulino-resistenza [101].

CAPITOLO 3: PROTOCOLLO DI STUDIO

3.1 INTRODUZIONE

La sindrome metabolica (SMET) è una condizione clinica caratterizzata dalla presenza di obesità e adiposità addominale (CV > 102 cm negli uomini e CV > 88 cm nelle donne), alterato metabolismo del glucosio (glicemia a digiuno > 100 mg/dl), ipertensione (PA > 130/85 mmHg) e dislipidemia aterogenica (trigliceridi > 150 mg/dl e HDL < 40 mg/dl) [75]. Secondo l'Adults Treatment Panel III (ATPIII), la diagnosi richiede la presenza di almeno 3 criteri su 5 e si accompagna a un rischio di malattia cardiovascolare (cardiovascular disease, CVD) da 5 a 10 anni aumentato di 2 volte [132]. Da un punto di vista epidemiologico, si stima che la prevalenza di SMET negli adulti di età superiore ai 20 anni sia compresa tra il 25% e il 34% (a seconda del diverso background etnico), che arriva fino al 35% nella popolazione con più di 65 anni [83-84]. Pertanto, alla luce dell'aumentato rischio di CVD e dell'elevata prevalenza nella popolazione generale, la SMET è attualmente considerata una grave minaccia della salute pubblica [132].

La disfunzione erettile (DE) è la disfunzione sessuale maschile più frequentemente trattata al mondo [133]. Viene definita dall'Istituto Superiore di Sanità come un'incapacità costante di raggiungere e/o mantenere un'erezione adeguata a portare a termine un rapporto sessuale soddisfacente [2] ed è caratterizzata da una prevalenza che va di pari passo con l'invecchiamento: <10% negli uomini con meno di 40 anni, compresa tra 20 e 40% nella fascia di età 60-69 e >50% negli uomini con più di 70 anni. La DE può derivare da numerose cause, sia organiche che non, ma si stima che nella maggior parte dei casi l'origine sia vascolare [3].

Sebbene possano sembrare due condizioni cliniche a sé stanti, la DE e la SMET hanno più punti di contatto di quanto ci si potrebbe aspettare. Ad esempio, lo studio pubblicato da Kupelian e collaboratori ha evidenziato che la presenza di DE ha un valore predittivo per lo sviluppo futuro di SMET anche negli uomini con peso normale [134], mentre un altro studio ha mostrato che all'aumentare del numero e della severità delle componenti

della SMET aumenta anche la severità della DE valutata mediante il questionario International Index of Erectile Function (IIEF) [135]. Una delle chiavi di lettura di queste evidenze è fornita dall'obesità. Attualmente, ci sono più di 400 milioni di persone obese nel mondo e l'aumento della prevalenza di obesità e sovrappeso dell'ultimo decennio riflette i cambiamenti che stanno avvenendo nella società, caratterizzata da uno stile di vita sedentario associato a un'assunzione calorica eccessiva [136-137]. In particolare, è proprio l'adiposità addominale ad avere un ruolo significativo nella fisiopatologia della SMET e della DE per diverse ragioni.

Innanzitutto, l'obesità si accompagna a uno stato di infiammazione cronica, dovuto al fatto che il tessuto adiposo è un organo endocrino che rilascia citochine infiammatorie (adipochine), come TNF-α, IL-6, leptina e PAI-1. Questi mediatori, direttamente correlati al BMI e all'ipertrigliceridemia, agiscono in modo competitivo o sinergico con l'insulina determinando insulino-resistenza e iperinsulinemia. Inoltre, studi recenti hanno osservato che i punteggi del questionario IIEF sono inversamente correlati ai livelli circolanti di citochine infiammatorie, come IL-1 e IL-6 [135]. Di conseguenza, è probabile che le adipochine svolgano un ruolo importante non solo nella patogenesi della SMET, ma anche delle sue comorbidità, come la DE.

In aggiunta, l'obesità si associa ad ipogonadismo, ovvero riduzione dei livelli circolanti di ormoni sessuali, sia perché il tessuto adiposo attiva maggiormente l'aromatasi, che converte il testosterone in estradiolo, sia perché l'insulina compete con il testosterone per il legame con SHBG. Come conseguenza, l'iperinsulinemia aumenta la quota di testosterone libero che, insieme all'aumento degli estrogeni, sopprime la produzione di gonadotropine tramite feedback negativo ipotalamico-ipofisario, con conseguente ipogonadismo centrale o ipogonadotropo. In entrambi i casi la conseguenza è la stessa: DE da ipogonadismo [132].

Infine, la DE è strettamente correlata alla disfunzione endoteliale e una delle cause della disfunzione endoteliale è proprio l'insulino-resistenza, dato che l'insulina regola l'attività dell'ossido nitrico sintasi endoteliale (eNOS), influenzando la produzione di ossido nitrico (NO). Pertanto, situazioni di insulino-resistenza come la SMET alterano la produzione e il rilascio di NO, con aumento dell'aterosclerosi, compromissione vascolare

e di conseguenza DE [138]. In quest'ottica, la DE è stata considerata il primo sintomo di un'aterosclerosi diffusa e può essere considerata come marcatore di una CVD ancora silente [133].

3.2 SCOPO DELLO STUDIO

Lo scopo del presente studio è quello di valutare la prevalenza degli elementi caratteristici della SMET in una popolazione di soggetti affetti da DE e l'impatto di entrambe queste condizioni sul rischio cardiovascolare complessivo.

Outcome primario: descrizione delle caratteristiche cliniche, biochimiche ed ecografiche nei soggetti affetti da DE, con particolare riferimento agli elementi chiave della SMET.

Outcome secondari: valutazione dell'impatto dei vari parametri rilevati nella definizione del rischio di eventi cardiovascolari maggiori.

3.3 PAZIENTI

I dati relativi ai pazienti coinvolti sono stati raccolti utilizzando i registri informatici e le cartelle cliniche dell'Ambulatorio Andrologico della Clinica di Endocrinologia (Dipartimento di scienze cliniche e molecolari) dell'Azienza Ospedaliero-Universitaria Ospedali riuniti di Ancona. I pazienti inclusi erano tutti quelli affetti da DE (diagnosticata con l'ausilio del questionario IIEF-5 in base a un punteggio <22) giunti a visita nel periodo compreso tra aprile 2018 e gennaio 2022. Dei 309 soggetti arruolabili, 102 (33%) sono stati esclusi per mancanza di sufficiente documentazione; sono quindi stati raccolti e analizzati i dati relativi ai 207 soggetti rimanenti.

3.4 MATERIALI E METODI

Il presente studio ha un disegno trasversale. Per ogni paziente sono stati raccolti i dati ottenuti tramite la consultazione dei referti dell'Ambulatorio Andrologico della Clinica di Endocrinologia (Dipartimento di scienze cliniche e molecolari) dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Ospedali Riuniti di Ancona. Dai referti sono stati estrapolati i seguenti dati: età, dati clinici (peso, altezza, BMI, circonferenza vita, pressione arteriosa, abitudine tabagica), parametri ecografici (ecocolordoppler penieno basale: velocità di picco sistolico e accelerazione misurati), parametri ormonali (FSH, LH, Testosterone totale, SHBG, PRL) e parametri metabolici (profilo lipidico completo, glicemia, emoglobina glicata, insulina, HOMA-IR).

3.5 ANALISI STATISTICA DEI DATI

L'analisi statistica è stata effettuata con il software Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 23.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Le variabili continue sono state sottoposte, qualora non risultasse evidente dalla rappresentazione grafica mediante istogramma e/o grafico di normalità, a test di normalità di Shapiro-Wilk. In caso di normalità, le distribuzioni sono state descritte in termini di media e di deviazione standard; altrimenti, sono state utilizzate la mediana e lo scarto interquartile. Il confronto tra gruppi è stato effettuato, in caso di normalità, mediante t-test per campioni indipendenti o ANOVA a una via, a seconda del numero dei gruppi valutati, mentre in caso di distribuzioni non normali sono stati utilizzati il test U di Mann-Whitney e il test di Kruskal-Wallis (per confronti tra 2 o più gruppi, rispettivamente). Il confronto tra variabili dicotomiche è stato effettuato mediante test Chi-quadrato. Infine, le correlazioni bivariate sono state indagate mediante test di Pearson o test di Spearman (scelti sulla base della normalità o meno della distribuzione). Valori di $p<0,05$ sono considerati statisticamente significativi.

CAPITOLO 4: RISULTATI

4.1 STATISTICHE DESCRITTIVE

Sono stato esaminati 207 soggetti affetti DE. I dati clinici sono riassunti in tabella 3.

	Media ± DS, n (%)
ETÀ (anni)	53,4 ± 13,0
BMI (Kg/m²)	26,5 ± 4,7
CV (cm)	101,8 ± 6,9
PAS (mmHg)	128,4 ± 14,5
PAD (mmHg)	81,4 ± 8,1
FUMO	35 (16,9 %)

Tabella 3: caratteristiche cliniche dei soggetti esaminati

I soggetti esaminati erano stati tutti sottoposti ad ecodoppler penieno basale, che era risultato alterato nel 27,5% dei casi (Tabella 4).

	Media ± DS,	**VALORI**
Velocità di picco sistolico (cm/s)	14,1 ± 3,8	> 13,0
Accelerazione (m/s^2)	2,51 ± 0,81	> 1,17

Tabella 4: dati ecografici dei soggetti esaminati

I dati relativi a glicemia, insulina, emoglobina glicata, HOMA-IR, profilo lipidico completo e omocisteina sono riportati in Tabella 5.

	Media ± DS	Valori normali
Glicemia (mg/dl)	101,9 ± 31,1	60-100
Insulina (mcUI/ml)	11,2 ± 5,4	<27
Emoglobina glicata (mmol/mol)	41,3 ± 13,2	<42
HOMA-IR	2,7 ± 1,6	0.23 – 2,50
Colesterolo totale (mg/dl)	189,1 ± 38,7	<200
Colesterolo LDL (calcolato)(mg/dl)	111,4 ± 34,3	<130
Colesterolo HDL (mg/dl)	52,6 ± 11,9	>40
Trigliceridi (mg/dl)	120,1 ± 67,9	<150
Colesterolo non HDL (mg/dl)	136,8 ± 37,3	
Omocisteina (mcmol/l)	15,5 ± 12,0	5,00-15,00

Tabella n.5: parametri metabolici dei soggetti esaminati

In tabella 6, invece, sono presentati i dati ormonali relativi alla popolazione esaminata.

	Media ± DS	Valori normali
FSH (mIU/ml)	6,6 ± 6,3	1,4-16,0
LH (mIU/ml)	4,2 ± 2,9	1,3-9,0
Testosterone totale (ng/ml)	4,7 ± 2,1	2,70-11,0
SHBG (mmol/l)	47,4 ± 24,4	14,5-48,4
Prolattina (ng/ml)	6,6 ± 4,1	2,0-17,0

Tabella n.6: valori ormonali dei soggetti esaminati

Combinando i dati clinici e biochimici, abbiamo rilevato che 24 dei partecipanti, pari all'11,6% della nostra popolazione, risultavano affetti da SMET, in accordo con i criteri ATPIII.

Utilizzando le carte del rischio della Società Europea di Cardiologia (ESC) e facendo riferimento a una popolazione a rischio cardiovascolare intermedio, è stato stimato il rischio di eventi cardiovascolari (fatali e non fatali) a 10 anni secondo l'algoritmo SCORE2 [139] (Grafico 1-2).

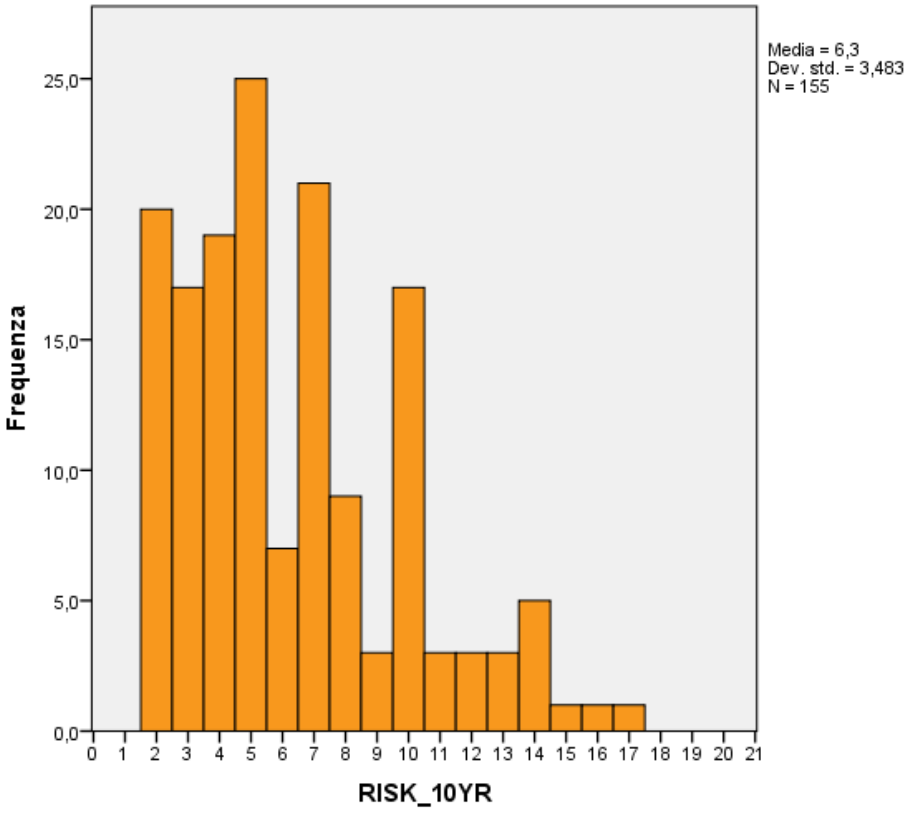


Grafico 1: grafico a barre rischio di eventi cardiovascolari a 10 anni

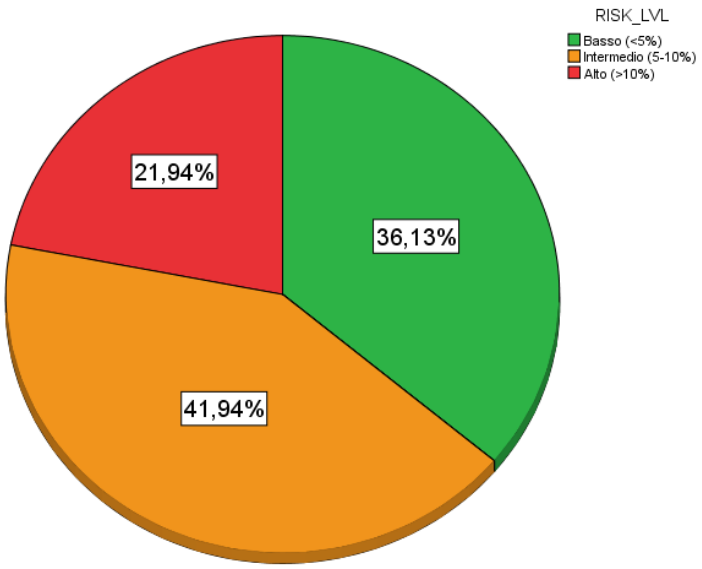


Grafico 2: grafico a torta rischio di eventi cardiovascolari a 10 anni

4.2 ANALISI BIVARIATA

Abbiamo osservato una correlazione positiva tra età e numerosi parametri, quali pressione arteriosa sistolica (r=0,399; p<0.0001), BMI (r=0,225; p=0,018), FSH (r=0,194; p=0,009), SHBG (r=0,241; p=0,001), glicemia (r=0,270; p<0,0001), emoglobina glicata (r=0,200; p=0,015), trigliceridi (r=0,146; p=0,040) e PSA (r=0,244; p=0,003). L'età, inoltre, correla negativamente sia con la velocità di picco sistolico (r=-0,341; p<0,0001) che con l'accelerazione (r=-0,325; p<0,0001) rilevati all'ecocolordoppler e con i livelli ematici di testosterone (r=-0,195; p=0,008).

Per quanto riguarda il rischio cardiovascolare, abbiamo evidenziato una correlazione significativa tra il livello di rischio stimato e i livelli di FSH (r=0,231; p=0,007), LH (r=0,239; p=0,005), SHBG (r=0,277; p=0,001) e omocisteina (r=0,227; p=0,015). Tale relazione sarà discussa più avanti, nel paragrafo relativo all'analisi multivariata.

4.3 ANALISI PER SOTTOGRUPPI

Abbiamo quindi suddiviso la nostra popolazione in base alla presenza o meno della SMET, confrontando tutti i parametri esaminati (Tabella 7).

	Non-SMET	SMET	P
Parametri clinici			
Età (anni)	52,8 ± 13,4	58,0 ± 7,6	p=0.007
BMI (Kg/m²)	25,1 ± 2,8	33,6 ± 5,6	p<0.0001
CV (cm)	98,6 ± 5,3	107,3 ± 5,9	p=0.002
PAS (mmHg)	125,2 ± 13,8	139,4 ± 11,2	p<0.0001
PAD (mmHg)	80,1 ± 7,9	85,8 ± 7,1	p=0.007
Parametri ecografici			
VPS (cm/s)	14,3 ± 3,7	13,2 ± 4,3	n.s.
Accelerazione (m/s²)	2,5 ± 0,8	2,3 ± 0,7	n.s.
Parametri metabolici			
Glicemia (mg/dl)	99,1 ± 29,0	123,7 ± 37,7	p<0.0001
Insulina (mcUI/ml)	11,2 ± 5,5	12,0 ± 0,0	n.s.
Emoglobina glicata	39,8 ± 13	49,1 ± 11,7	p=0.002
HOMA-IR	2,6 ± 1,3	8,1 ± 0,0	p<0.0001
Colesterolo totale	190,1 ± 39,4	180,9 ± 32,2	n.s.
Colesterolo LDL	113,8 ± 33,7	94,1 ± 34,1	p=0.01
Colesterolo HDL	53,4 ± 11,9	46,6 ± 10,2	p=0.009
Trigliceridi (mg/dl)	112,6 ± 58,4	179,9 ± 102,8	p=0.006
Colesterolo non HDL	137,2 ± 38,5	134,3 ± 29,1	n.s.
Omocisteina	15,6 ± 11,9	14,8 ± 13,1	n.s.
Livelli ormonali			
FSH (mIU/ml)	6,8 ± 6,6	4,8 ± 2,4	p=0.008

LH (mIU/ml)	4,4 ± 3,1	3,2 ± 1,5	n.s.
Testosterone totale	4,8 ± 2,1	4,0 ± 2,0	n.s.
SHBG (mmol/l)	47,7 ± 23,8	45,5 ± 29,0	n.s.
Prolattina (ng/ml)	6,5 ± 3,3	7,5 ± 7,8	n.s.
Media ± DS; T-test per campioni indipendenti			

Tabella 7: caratteristiche cliniche dei soggetti suddivisi in base alla presenza di SMET

Abbiamo quindi esaminato il livello di rischio cardiovascolare, rilevando una maggiore prevalenza delle classi di rischio intermedio e alto nei soggetti nei soggetti con SMET rispetto al resto della popolazione (χ^2= 11,312; p=0,003) (Grafico 3).

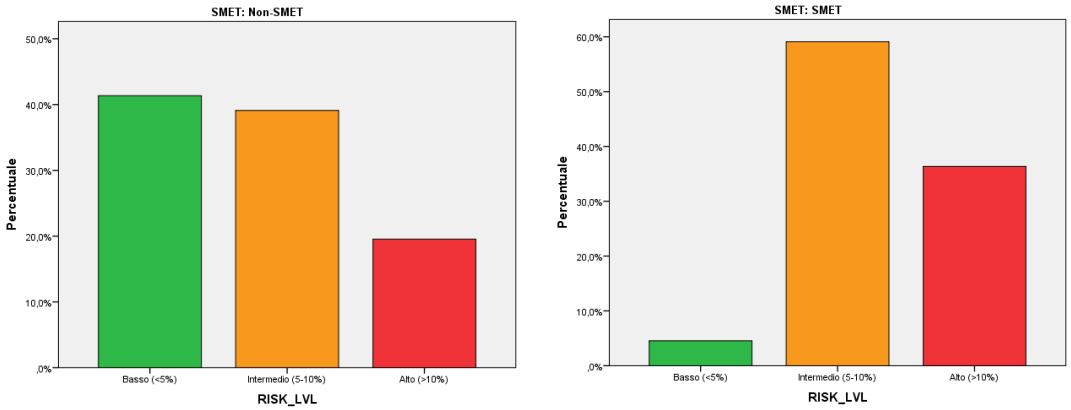


Grafico 3: livello di rischio cardiovascolare nei soggetti non-SMET versus SMET

A tal proposito, i soggetti affetti da SMET presentano un rischio significativamente maggiore di evento cardiovascolare a 10 anni rispetto ai soggetti senza SMET (8,23 ± 3,0% versus 5,98 ± 3,5%; p=0,005).

Sebbene anche la presenza di valori velocimetrici patologici rilevati all'ECD abbia dimostrato un'associazione significativa con le classi di rischio cardiovascolare più elevato (χ^2=7,783; p=0,02), non abbiamo rilevato un'associazione significativa tra prevalenza di SMET e prevalenza di alterazioni all'ECD (χ^2=2,996; p=0,08).

Per caratterizzare quali, tra i parametri ecografici e ormonali, si associno a un aumentato rischio cardiovascolare, abbiamo stratificato la nostra popolazione in base ai tre livelli di rischio e abbiamo confrontato nuovamente i dati raccolti (Tabella 8).

	Rischio <5%	**Rischio 5-10%**	**Rischio >10%**	**P**
Parametri ecografici				
VPS (cm/s)	14,3 ± 3,8	14,4 ± 3,8	12,9 ± 3,6	n.s.
Accelerazione	2,6 ± 0,6	2,6 ± 0,8	2,3 ± 1,0	n.s.
Livelli ormonali				
FSH (mIU/ml)	5,1 ± 4,0*	6,7 ± 5,2	8,3 ± 7,1*	*p=0.035
LH (mIU/ml)	3,3 ± 1,5	4,1 ± 2,4	4,4 ± 2,6	n.s.
Testosterone	5,1 ± 2,5*	4,1 ± 1,5*	4,9 ± 1,6	*p=0,04.
SHBG (mmol/l)	43,5 ± 25,8*	45,2 ± 19,5°	59,4 ± 27,1°*	*p=0,01 °p=0,02
Prolattina	6,2 ± 2,9	7,1 ± 5,4	5,1 ± 2,3	n.s.
Media ± DS; ANOVA a una via				

Tabella 8: caratteristiche cliniche dei soggetti suddivisi in base al livello di rischio

4.4 ANALISI MULTIVARIATA

Sulla base dei dati ottenuti, abbiamo quindi condotto un'analisi multivariata (tabella 9) utilizzando come variabile dipendente la probabilità di un evento cardiovascolare a 10 anni e come variabili indipendenti età, testosterone totale, FSH, SHBG e LH (modello 1) o età, insulina, glicemia, colesterolo totale, HDL, trigliceridi, HOMA-IR e omocisteina (modello 2). Da tali indagini è emerso che, rimosso l'effetto dell'età, la variazione dei livelli di testosterone e gonadotropine non risulta predittivo di futuri eventi cardiovascolari. Al contrario, i livelli ematici di omocisteina rappresentano un fattore di rischio cardiovascolare indipendente.

		RISCHIO CV A 10 ANNI	**P**
Modello 1	**Età**	0,348 (0,305-0,390)	<0.0001
	FSH	-0,009 (-0,092-0,075)	0,838
	LH	0,112 (-0,101-0,326)	0,298
	SHBG	0,007 (-0,011-0,026)	0,437
	TESTOSTERONE TOTALE	0,058 (-0,172-0,288)	0,618
Modello 2	**ETÀ**	0,216 (0,121-0,312)	0,001
	GLICEMIA	-0,066 (-0,209-0,076)	0,306
	INSULINA	-0,790 (-1,982-0,402)	0,161
	HOMA-IR	3,695 (-1,764-9,154)	0,154
	COLESTEROLO TOTALE	0,001 (-0,026-0,029)	0,917
	COLESTEROLO HDL	0,013 (-0,089-0,115)	0,774
	TRIGLICERIDI	-0,009 (-0,043-0,026)	0,579
	OMOCISTEINA	0,239 (0,141-0,336)	0,001

Tabella 9: analisi multivariata

CAPITOLO 5: DISCUSSIONE

La DE è la disfunzione sessuale maschile più comune. Considerato il numero sempre maggiore di evidenze riguardo i fattori di rischio che accomunano la DE a patologie sistemiche, come SMET e CVD, e sulla base della "*The artery size hypothesis*" di Montorsi e collaboratori [11] attualmente la DE viene considerata un precursore di eventi cardiovascolari futuri [10], [133]. Al fine di valutare l'associazione tra SMET e DE e il loro impatto sul rischio cardiovascolare, utilizzando i criteri forniti dall'ATPIII, nel presente studio è stata valutata la prevalenza della SMET in una popolazione di 207 pazienti affetti da DE, che è risultata pari all'11,6%. Inoltre, sono stati divisi i pazienti in due gruppi in base alla presenza o meno della diagnosi di SMET ed è stato esaminato il rischio CVD a 10 anni in entrambi, che, come atteso, è risultato superiore nel gruppo SMET (8,23 ± 3,0% versus 5,98 ± 3,5%; p=0,005). Inoltre, abbiamo costruito un modello di analisi multivariata utilizzando come variabile dipendente il rischio di eventi cardiovascolari (fatali e non fatali) a 10 anni, e come variabili indipendenti le anomalie ormonali e le alterazioni metaboliche tipiche della SMET, rilevando, come unico elemento determinante, l'aumento dei livelli di omocisteinemia.

Da questi risultati possiamo dedurre che:

1. la SMET si conferma come fattore di rischio per CVD nei soggetti con DE
2. il meccanismo principale che associa SMET, DE e rischio CV sembra essere la disfunzione endoteliale, a discapito delle altre alterazioni metaboliche e ormonali tipiche della SMET
3. l'iperomocisteinemia svolge un ruolo di primo piano nella genesi della disfunzione endoteliale

Questi risultati sono per la maggior parte in linea con le evidenze di studi recenti presenti in letteratura. Innanzitutto, la relazione tra SMET, DE e rischio di CVD è stata affrontata da molti autori, tra cui Sanchez e collaboratori [133], che hanno evidenziato come la disfunzione endoteliale e, successivamente, l'aterosclerosi, rappresentino elementi

patogenetici comuni tra ED e CVD. In aggiunta, nello studio "*Erectile dysfunction and its association with metabolic syndrome and endothelial function among patients with type 2 diabetes mellitus"* si conferma il ruolo della disfunzione endoteliale, indotto dall'insulino-resistenza in pazienti affetti da DM2, nella patogenesi della DE [138]. Analogamente, lo studio condotto da Kaya e collaboratori [132] ha confermato il ruolo che la disfunzione endoteliale, indotta dall'obesità e dai mediatori infiammatori rilasciati dall'organo adiposo, ha prima nella genesi della SMET e poi della DE. Tuttavia, a differenza di quanto osservato nel nostro studio, gli autori hanno riportato che la presenza contemporanea di DE e SMET non sembrerebbe conferire un rischio cardiovascolare superiore rispetto alla DE isolata.

In accordo con quanto osservato nel nostro studio, l'iperomocisteinemia è emersa, negli ultimi anni, come fatto di rischio CV indipendente e come elemento chiave nella genesi della disfunzione endoteliale. La correlazione tra livelli di omocisteina e CVD fu ipotizzata per la prima volta negli anni '60, ma fu presa sul serio solo molti anni dopo, quando furono compresi i meccanismi fisiopatologici alla base del danno vascolare indotto dall'iperomocisteinemia. A questo proposito, i livelli elevati di omocisteina sono coinvolti nella riduzione della biodisponibilità di NO, mediano un effetto citotossico diretto tramite lo stress ossidativo e sono responsabili della disregolazione del metabolismo dei folati. Di conseguenza, non solo l'iperomocisteinemia altera la regolazione del tono vascolare, ma favorisce anche l'aterosclerosi, danneggiando i vasi arteriosi: due meccanismi fondamentali nella patogenesi della DE [140]. I dati provenienti dal recente studio "*Homocysteine levels correlate with velocimetric parameters in patients with erectile dysfunction undergoing penile duplex ultrasound"* evidenziano una correlazione sia tra i valori di omocisteina e i parametri velocimetrici misurati all'ecocolordoppler penieno basale che tra iperomocisteinemia e i parametri metabolici coinvolti nella SMET, cioè BMI, glicemia a digiuno, colesterolo LDL e HDL e trigliceridi, [141] confermando il ruolo che la disfunzione endoteliale, indotta anche dall'iperomocisteinemia, ha nella patogenesi della DE e della SMET. Tuttavia, secondo i risultati di una recente revisione sistematica Cochrane, non esistono, al momento,

evidenze sufficienti per sostenere il ruolo delle terapie volte a ridurre i livelli di omocisteina nella prevenzione del rischio cardiovascolare [142].

La principale limitazione del nostro studio risiede nella sua natura trasversale, che non permette di trarre conclusioni definitive sul rapporto di causalità tra le associazioni osservate. Inoltre, benché l'iperomocisteinemia sia ormai riconosciuta come fattore di rischio cardiovascolare, le evidenze attualmente disponibili non sono sufficienti a raccomandarne la correzione.

CAPITOLO 6: CONCLUSIONI

L'analisi dei dati del presente studio, in linea con le evidenze presenti in letteratura, conferma il ruolo chiave svolto dalla disfunzione endoteliale nella patogenesi della SMET e della DE ed evidenzia come l'associazione di entrambe le condizioni mediche costituisca un rischio di CVD superiore rispetto alla DE e alla SMET valutate singolarmente. Infine, si è confermato il ruolo dell'iperomocisteinemia come fattore di rischio di CVD nei soggetti affetti da DE.

BIBLIOGRAFIA

[1] Ming-Che Liu et al. Revisiting the Regenerative Therapeutic Advances Towards Erectile Dysfunction, Cells. 2020 May; 9(5): 1250.

[2] C. G. McMahon, "Current diagnosis and management of erectile dysfunction," *Med. J. Aust.*, vol. 210, no. 10, pp. 469–476, 2019.

[3] R. Shamloul and H. Ghanem, "Erectile dysfunction.," *Lancet (London, England)*, vol. 381, no. 9861, pp. 153–65, 2013.

[4] Annie Potts, Victoria Grace, Nicola Gavey, Tiina Vares. ''Viagra stories'': challenging 'erectile dysfunction'. Social Science & Medicine 59 (2004) 489–499

[5] R. Rosen *et al.*, "Lower Urinary Tract Symptoms and Male Sexual Dysfunction: The Multinational Survey of the Aging Male (MSAM-7)," *Eur. Urol.*, 2003.

[6] C. C. Carson and J. D. Dean, *Management of erectile dysfunction in clinical practice*. 2007.

[7] A. Ponholzer, C. Temml, K. Mock, M. Marszalek, R. Obermayr, and S. Madersbacher, "Prevalence and risk factors for erectile dysfunction in 2869 men using a validated questionnaire," *Eur. Urol.*, 2005.

[8] M. Burchardt *et al.*, "Hypertension is associated with severe erectile dysfunction," *J. Urol.*, 2000.

[9] A. Nehra *et al.*, "The Princeton III Consensus recommendations for the management of erectile dysfunction and cardiovascular disease," *Mayo Clin. Proc.*, 2012.

[10] M. Böhm *et al.*, "Erectile dysfunction predicts cardiovascular events in high-risk patients receiving telmisartan, ramipril, or both: The ongoing telmisartan alone and in combination with ramipril global endpoint trial/telmisartan randomized assessment study in ace intoler," *Circulation*, 2010.

[11] P. Montorsi, F. Montorsi, and C. C. Schulman, "Is erectile dysfunction the 'tip of the Iceberg' of a systemic vascular disorder?," *European Urology*, 2003.

[12] R. C. Dean and T. F. Lue, "Physiology of penile erection and pathophysiology of erectile dysfunction," *Urologic Clinics of North America*. 2005.

[13] A. A. *et al.*, "Early endothelial dysfunction as a marker of vasculogenic erectile dysfunction in young habitual cannabis users," *International Journal of Impotence Research*. 2008.

[14] A. Serretti and A. Chiesa, "A meta-analysis of sexual dysfunction in psychiatric patients taking antipsychotics," *International Clinical Psychopharmacology*. 2011.

[15] A. Thomas, C. Woodard, E. S. Rovner, and A. J. Wein, “Urologic complications of nonurologic medications,” *Urologic Clinics of North America*. 2003.

[16] S. Di Francesco and R. L. Tenaglia, “Mediterranean diet and erectile dysfunction: A current perspective,” *Cent. Eur. J. Urol.*, vol. 70, no. 2, pp. 185–187, 2017.

[17] R. C. Rosen, A. Riley, G. Wagner, I. H. Osterloh, J. Kirkpatrick, and A. Mishra, “The international index of erectile function (IIEF): A multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction,” *Urology*, 1997.

[18] L. Petrone *et al.*, “Structured interview on erectile dysfunction (SIEDY©): A new, multidimensional instrument for quantification of pathogenetic issues on erectile dysfunction,” *Int. J. Impot. Res.*, 2003.

[19] P. Montorsi *et al.*, “Association between Erectile Dysfunction and Coronary Artery Disease: Matching the Right Target with the Right Test in the Right Patient,” *European Urology*. 2006.

[20] M. M. Miner, “Erectile dysfunction: A harbinger or consequence: Does its detection lead to a window of curability?,” *Journal of Andrology*. 2011.

[21] G. Jackson *et al.*, “A systematic approach to erectile dysfunction in the cardiovascular patient: a Consensus Statement--update 2002.,” *Int. J. Clin. Pract.*, 2002.

[22] E. F. Becher, “PDE5i and Cardiac Health: Why Are We Still Worried After So Many Years?,” *J. Sex. Med.*, vol. 15, no. 4, pp. 428–429, 2018.

[23] H. M. Ghanem, A. Salonia, and A. Martin-Morales, “Physical Examination and Laboratory Testing for Men with ED,” *J. Sex. Med.*, 2012.

[24] F. Montorsi *et al.*, “Summary of the recommendations on sexual dysfunctions in men,” *J. Sex. Med.*, 2010.

[25] A. L. Burnett *et al.*, “Erectile Dysfunction: AUA Guideline,” *J. Urol.*, 2018.

[26] “Standard di cura del diabete mellito AMD-SID 2018 – AMD.” [Online]. Available: https://aemmedi.it/amd-sid-standard-di-cura-del-diabete-mellito-2018/. [Accessed: 18-Nov-2019].

[27] A. Qaseem *et al.*, “Hormonal testing and pharmacologic treatment of erectile dysfunction: A clinical practice guideline from the American College of Physicians,” *Annals of Internal Medicine*. 2009.

[28] A. L. Goldman, S. Bhasin, F. C. W. Wu, M. Krishna, A. M. Matsumoto, and R. Jasuja, “A reappraisal of testosterone’s binding in circulation: Physiological and clinical implications,” *Endocrine Reviews*, vol. 38, no. 4. Oxford University Press, pp. 302–324, 2017.

[29] K. Hatzimouratidis *et al.*, “Guidelines on male sexual dysfunction: erectile dysfunction and premature ejaculation.,” *Eur. Urol.*, 2010.

[30] J. D. Dean *et al.*, “The International Society for Sexual Medicine’s Process of Care for the Assessment and Management of Testosterone Deficiency in Adult Men,” *J. Sex. Med.*, 2015.

[31] H. M. Ghanem, A. Salonia, and A. Martin-Morales, “SOP: Physical Examination and Laboratory Testing for Men with Erectile Dysfunction,” *J. Sex. Med.*, 2013.

[32] C. Tinelli, A. Di Pino, E. Ficulle, S. Marcelli, and M. Feligioni, “Hyperhomocysteinemia as a risk factor and potential nutraceutical target for certain pathologies,” *Frontiers in Nutrition*, vol. 6. Frontiers Media S.A., 24-Apr-2019.

[33] A. Hamidi Madani, A. Asadolahzade, G. Mokhtari, R. Shahrokhi Damavand, A. Farzan, and S. Esmaeili, “Assessment of the Efficacy of Combination Therapy with Folic Acid and Tadalafil for the Management of Erectile Dysfunction in Men with Type 2 Diabetes Mellitus,” *J. Sex. Med.*, vol. 10, no. 4, pp. 1146–1150, 2013.

[34] F. Lombardo *et al.*, “Treatment of erectile dysfunction due to C677T mutation of the MTHFR gene with vitamin B6 and folic acid in patients non responders to PDE5i,” *J. Sex. Med.*, vol. 7, no. 1 PART 1, pp. 216–223, 2010.

[35] A. Aversa and L. M. Sarteschi, “The role of penile color-duplex ultrasound for the evaluation of erectile dysfunction,” *J. Sex. Med.*, 2007.

[36] C. J. Wilkins, S. Sriprasad, and P. S. Sidhu, “Colour Doppler ultrasound of the penis,” *Clinical Radiology*. 2003.

[37] M. Mancini, M. Bartolini, M. Maggi, P. Innocenti, N. Villari, and G. Forti, “Duplex ultrasound evaluation of cavernosal peak systolic velocity and waveform acceleration in the penile flaccid state: Clinical significance in the assessment of the arterial supply in patients with erectile dysfunction,” *Int. J. Androl.*, vol. 23, no. 4, pp. 199–204, 2000.

[38] G. Corona *et al.*, “Penile doppler ultrasound in patients with erectile dysfunction (ED): Role of peak systolic velocity measured in the flaccid State in predicting Arteriogenic ED and silent coronary artery disease,” *J. Sex. Med.*, vol. 5, no. 11, pp. 2623–2634, 2008.

[39] G. Rastrelli *et al.*, “Flaccid Penile Acceleration as a Marker of Cardiovascular Risk in Men without Classical Risk Factors,” *J. Sex. Med.*, vol. 11, no. 1, pp. 173–186, 2014.

[40] K. Sairam, E. Kulinskaya, D. Hanbury, G. Boustead, and T. McNicholas, “Oral sildenafil (Viagra™) in male erectile dysfunction: Use,efficacy and safety profile in an unselected cohort presenting to a Britishdistrict general hospital,” *BMC Urol.*, 2002.

[41] K. Esposito *et al.*, “Effect of lifestyle changes on erectile dysfunction in obese men: A randomized controlled trial,” *J. Am. Med. Assoc.*, 2004.

[42] G. Maio, S. Saraeb, and A. Marchiori, “Physical activity and pde5 inhibitors in the treatment of erectile dysfunction: Results of a randomized controlled study,” *J. Sex. Med.*, 2010.

[43] G. Konstantinos and P. Petros, “Phosphodiesterase-5 Inhibitors: Future Perspectives,” *Curr. Pharm. Des.*, 2009.

[44] K. E. Andersson, “Mechanisms of penile erection and basis for pharmacological treatment of erectile dysfunction,” *Pharmacol. Rev.*, 2011.

[45] M. Lee and R. Sharifi, “Non-invasive Management Options for Erectile Dysfunction When a Phosphodiesterase Type 5 Inhibitor Fails,” *Drugs and Aging*, vol. 35, no. 3, pp. 175–187, 2018.

[46] J. Yuan *et al.*, “Comparative effectiveness and safety of oral phosphodiesterase type 5 inhibitors for erectile dysfunction: A systematic review and network meta-analysis,” *European Urology*. 2013.

[47] D. Behr-Roussel *et al.*, “Chronic sildenafil improves erectile function and endothelium-dependent cavernosal relaxations in rats: Lack of tachyphylaxis,” *Eur. Urol.*, 2005.

[48] M. G. Ferrini *et al.*, “Long-Term Continuous Treatment with Sildenafil Ameliorates Aging-Related Erectile Dysfunction and the Underlying Corporal Fibrosis in the Rat1,” *Biol. Reprod.*, 2007.

[49] C. G. McMahon, “Treatment of Erectile Dysfunction with Chronic Dosing of Tadalafil,” *European Urology*. 2006.

[50] H. Porst *et al.*, “Evaluation of the Efficacy and Safety of Once-a-Day Dosing of Tadalafil 5 mg and 10 mg in the Treatment of Erectile Dysfunction: Results of a Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial,” *Eur. Urol.*, 2006.

[51] A. J. Bella, L. X. DeYoung, M. al-Numi, and G. B. Brock, “Daily Administration of Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors for Urological and Nonurological Indications{A figure is presented},” *European Urology*. 2007.

[52] S. T. Forgue *et al.*, “Tadalafil pharmacokinetics in healthy subjects,” *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 2006.

[53] U. K. Bansal, C. Jones, T. W. Fuller, C. Wessel, and S. V. Jackman, “The Efficacy of Tadalafil Daily vs on Demand in the Treatment of Erectile Dysfunction: A Systematic Review and Meta-analysis,” *Urology*, vol. 112, pp. 6–11, 2018.

[54] Z. Zhou *et al.*, “Meta-Analysis of the Long-Term Efficacy and Tolerance of Tadalafil Daily Compared With Tadalafil On-Demand in Treating Men With Erectile Dysfunction,” *Sex. Med.*, 2019.

[55] M. S. Bolat, O. Cinar, E. Akdeniz, and R. Aşcı, “Low dose daily versus on-demand

high dose tadalafil in diabetic patients with erectile and ejaculatory dysfunction," *Int. J. Impot. Res.*, vol. 30, no. 3, pp. 102–107, 2018.

[56] T. Amano, C. Earle, T. Imao, Y. Matsumoto, and T. Kishikage, "Administration of daily 5 mg tadalafil improves endothelial function in patients with benign prostatic hyperplasia," *Aging Male*, vol. 21, no. 1, pp. 77–82, 2018.

[57] I. Gruenwald, R. Leiba, and Y. Vardi, "Effect of Sildenafil on Middle-Aged Sexually Active Males with No Erectile Complaints: A Randomized Placebo-Controlled Double-Blind Study," *Eur. Urol.*, 2009.

[58] G. Kayık, N. Tüzün, and S. Durdagi, "Investigation of PDE5/PDE6 and PDE5/PDE11 selective potent tadalafil-like PDE5 inhibitors using combination of molecular modeling approaches, molecular fingerprint-based virtual screening protocols and structure-based pharmacophore development," *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.*, vol. 32, no. 1, pp. 311–330, 2017.

[59] S. Adhikary, M. Sinha, and K. Chacko, "Sildenafil induced priapism," *Indian J. Urol.*, 2006.

[60] G. McGwin, "Phosphodiesterase type 5 inhibitor use and hearing impairment," *Arch. Otolaryngol. - Head Neck Surg.*, 2010.

[61] I. Eardley *et al.*, "Pharmacotherapy for erectile dysfunction," *J. Sex. Med.*, 2010.

[62] J. Morganroth *et al.*, "Evaluation of Vardenafil and Sildenafil on cardiac repolarization," *Am. J. Cardiol.*, 2004.

[63] D. Behn and M. J. Potter, "Sildenafil-mediated reduction in retinal function in heterozygous mice lacking the gamma-subunit of phosphodiesterase.," *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, vol. 42, no. 2, pp. 523–7, Feb. 2001.

[64] C. E. Margo and D. D. French, "Ischemic Optic Neuropathy in Male Veterans Prescribed Phosphodiesterase-5 Inhibitors," *Am. J. Ophthalmol.*, 2007.

[65] M. Kendirci, O. Tanriverdi, L. Trost, and W. J. G. Hellstrom, "Management of sildenafil treatment failures," *Current Opinion in Urology*. 2006.

[66] P. Jain, A. W. Rademaker, and K. T. Mcvary, "Testosterone supplementation for erectile dysfunction: Results of a meta-analysis," *J. Urol.*, 2000.

[67] S. Bhasin *et al.*, "Testosterone Therapy in Men with Hypogonadism: An Endocrine Society," *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2018.

[68] R. Shabsigh, J. M. Kaufman, C. Steidle, and H. Padma-Nathan, "Randomized study of testosterone gel as adjunctive therapy to sildenafil in hypogonadal men with erectile dysfunction who do not respond to sildenafil alone," *J. Urol.*, 2004.

[69] G. Corona *et al.*, "Testosterone Supplementation and Sexual Function: A Meta-Analysis Study," *J. Sex. Med.*, vol. 11, no. 6, pp. 1577–1592, 2014.

[70] P. Perimenis *et al.*, “Long-term treatment with intracavernosal injections in diabetic men with erectile dysfunction,” *Asian J. Androl.*, 2006.

[71] K. Hatzimouratidis and D. G. Hatzichristou, “A comparative review of the options for treatment of erectile dysfunction: Which treatment for which patient?,” *Drugs*. 2005.

[72] C. Bettocchi *et al.*, “Patient and partner satisfaction after AMS inflatable penile prosthesis implant,” *J. Sex. Med.*, 2010.

[73] J. P. Selph and C. C. Carson, “Penile Prosthesis Infection: Approaches to Prevention and Treatment,” *Urologic Clinics of North America*. 2011.

[74] Chung, “A Review of Current and Emerging Therapeutic Options for Erectile Dysfunction,” *Med. Sci.*, vol. 7, no. 9, p. 91, Aug. 2019.

[75] S. L. Samson and A. J. Garber “Metabolic syndrome”, *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 2014.

[76] Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. Diabet Med 1998;15(7):539–53.

[77] Beltran-Sanchez H, Harhay MO, Harhay MM, et al. Prevalence and trends of metabolic syndrome in the adult US population, 1999–2010. J Am Coll Cardiol 2013;62:697–703.

[78] Gao W. Does the constellation of risk factors with and without abdominal adiposity associate with different cardiovascular mortality risk? Int J Obes (Lond) 2008;32(5):757–62.

[79] Mabry RM, Reeves MM, Eakin EG, et al. Gender differences in prevalence of the metabolic syndrome in Gulf Cooperation Council Countries: a systematic review. Diabet Med 2010;27(5):593–7.

[80] Lee SR, Cha MJ, Kang DY, et al. Increased prevalence of metabolic syndrome among hypertensive population: ten years’ trend of the Korean National Health and Nutrition Examination Survey. Int J Cardiol 2013;166(3):633–9.

[81] Unno M, Furusyo N, Mukae H, et al. The utility of visceral fat level by bioelectrical impedance analysis in the screening of metabolic syndrome–the results of the Kyushu and Okinawa Population Study (KOPS). J Atheroscler Thromb 2012; 19(5):462–70.

[82] Gu D, Reynolds K, Wu X, et al. Prevalence of the metabolic syndrome and overweight among adults in China. Lancet 2005;365(9468):1398–405.

[83] Wilson PW, D'Agostino RB, Parise H, et al. Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. Circulation 2005; 112(20):3066–72.

[84] Scuteri A, Najjar SS, Morrell CH, et al. The metabolic syndrome in older individuals: prevalence and prediction of cardiovascular events: the Cardiovascular Health Study. Diabetes Care 2005;28(4):882–7.

[85] Sattar N, McConnachie A, Shaper AG, et al. Can metabolic syndrome usefully predict cardiovascular disease and diabetes? Outcome data from two prospective studies. Lancet 2008;371(9628):1927–35.

[86] Oda E. The metabolic syndrome as a concept of adipose tissue disease. Hypertens Res 2008;31(7):1283–91.

[87] Bergman RN, Kim SP, Hsu IR, et al. Abdominal obesity: role in the pathophysiology of metabolic disease and cardiovascular risk. Am J Med 2007; 120(2 Suppl 1):S3–8.

[88] Nikolic D, Katsiki N, Montalto G, et al. Lipoprotein subfractions in metabolic syndrome and obesity: clinical significance and therapeutic approaches. Nutrients 2013;5(3):928–48.

[89] Gupta A, Gupta V. Metabolic syndrome: what are the risks for humans? Biosci Trends 2010;4(5):204–12.

[90] O'Connell J, Lynch L, Cawood TJ, et al. The relationship of omental and subcutaneous adipocyte size to metabolic disease in severe obesity. PLoS One 2010; 5(4):e9997.

[91] Phillips CM. Metabolically healthy obesity: definitions, determinants and clinical implications. Rev Endocr Metab Disord 2013;14:219–27.

[92] O'Connell J, Lynch L, Hogan A, et al. Preadipocyte factor-1 is associated with metabolic profile in severe obesity. J Clin Endocrinol Metab 2011;96(4):E680–4.

[93] Lusis AJ, Attie AD, Reue K. Metabolic syndrome: from epidemiology to systems biology. Nat Rev Genet 2008;9(11):819–30.

[94] Povel CM, Boer JM, Reiling E, et al. Genetic variants and the metabolic syndrome: a systematic review. Obes Rev 2011;12(11):952–67.

[95] Jin T. The WNT signalling pathway and diabetes mellitus. Diabetologia 2008; 51(10):1771–80.

[96] Ingelsson E, Langenberg C, Hivert MF, et al. Detailed physiologic characterization reveals diverse mechanisms for novel genetic loci regulating glucose and insulin metabolism in humans. Diabetes 2010;59:1266–75.

[97] Lyssenko V, Lupi R, Marchetti P, et al. Mechanisms by which common variants in the TCF7L2 gene increase risk of type 2 diabetes. J Clin Invest 2007;117(8): 2155–63.

[98] Florez JC, Jablonski KA, Bayley N, et al. TCF7L2 polymorphisms and progression to diabetes in the Diabetes Prevention Program. N Engl J Med 2006;355(3): 241–50.

[99] Kahn R. Metabolic syndrome: is it a syndrome? Does it matter? Circulation 2007; 115(13):1806–10.

[100] Eberly LE, Prineas R, Cohen JD, et al. Metabolic syndrome: risk factor distribution and 18-year mortality in the multiple risk factor intervention trial. Diabetes Care 2006;29(1):123–30.

[101] Eddy DM, Schlessinger L, Heikes K. The metabolic syndrome and cardiovascular risk: implications for clinical practice. Int J Obes (Lond) 2008;32(Suppl 2): S5–10.

[102] Bruno G, Merletti F, Biggeri A, et al. Metabolic syndrome as a predictor of allcause and cardiovascular mortality in type 2 diabetes: the Casale Monferrato Study. Diabetes Care 2004;27(11):2689–94.

[103] Wilson PW, Meigs JB. Cardiometabolic risk: a Framingham perspective. Int J Obes (Lond) 2008;32(Suppl 2):S17–20.

[104] Sattar N, Gaw A, Scherbakova O, et al. Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. Circulation 2003;108(4):414–9.

[105] Ford ES, Schulze MB, Pischon T, et al. Metabolic syndrome and risk of incident diabetes: findings from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition-Potsdam Study. Cardiovasc Diabetol 2008;7:35.

[106] Ford ES, Li C, Sattar N. Metabolic syndrome and incident diabetes: current state of the evidence. Diabetes Care 2008;31(9):1898–904.

[107] Saran Sanjay, Gupta Sona Bharti, Gutch Manish, Philip Rajeev, Agrawal Pankaj, Agroiya Puspalata and Gupta Keshavkumar. Metabolic syndrome: An independent risk factor for erectile dysfunction. Indian J Endocrinol Metab. 2015 Mar-Apr; 19(2): 277–282.

[108] Nehra A, Azadzoi KM, Moreland RB, Pabby A, Siroky MB, Krane RJ, et al. Cavernosal expandability is an erectile tissue mechanical property which predicts trabecular histology in an animal model of vasculogenic erectile dysfunction. J Urol. 1998;159:2229–36.

[109] Beckman JA, Goldfine AB, Gordon MB, Creager MA. Ascorbate restores endothelium-dependent vasodilation impaired by acute hyperglycemia in humans. Circulation. 2001;103:1618–23.

[110] Rajeev Sood, Dushiant Sharma, Hemant Goel, Nikhil Khattar, Bindu Kulshreshtha, and Kunal K. Singha. The correlation between erectile dysfunction and metabolic syndrome in an Indian population: A cross-sectional observational study. Arab J Urol. 2019; 17(3): 221–227.

[111] Edward Sanchez, Alexander W. Pastuszak and Mohit Khera. Erectile dysfunction, metabolic syndrome, and cardiovascular risks: facts and controversies. Transl Androl Urol. 2017 Feb; 6(1): 28–36.

[112] Krawczyk M, Bonfrate L, Portincasa P. Nonalcoholic fatty liver disease. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2010;24(5):695–708.

[113] Starley BQ, Calcagno CJ, Harrison SA. Nonalcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma: a weighty connection. Hepatology 2010;51(5):1820–32.

[114] Smits MM, Ioannou GN, Boyko EJ, et al. Non-alcoholic fatty liver disease as an independent manifestation of the metabolic syndrome: results of a US national survey in three ethnic groups. J Gastroenterol Hepatol 2013;28(4):664–70.

[115] Castro-Martinez MG, Banderas-Lares DZ, Ramirez-Martinez JC, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in subjects with metabolic syndrome. Cir Cir 2012;80(2):128–33.

[116] Anna Michelotti et al. NAFLD-Related Hepatocarcinoma: The Malignant Side of Metabolic Syndrome. Cells. 2021 Aug; 10(8): 2034.

[117] Valerio Rosato et al. NAFLD and Extra-Hepatic Comorbidities: Current Evidence on a Multi-Organ Metabolic Syndrome. Int J Environ Res Public Health. 2019 Sep; 16(18): 3415.

[118] Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, et al. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. N Engl J Med 2003;348(17):1625–38.

[119] Gilbert CA, Slingerland JM. Cytokines, obesity, and cancer: new insights on mechanisms linking obesity to cancer risk and progression. Annu Rev Med 2013;64:45–57.

[120] Grundy SM, Hansen B, Smith SC Jr, et al. Clinical management of metabolic syndrome: report of the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association conference on scientific issues related to management. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2004;24(2):e19–24.

[121] Yamaoka K, Tango T. Effects of lifestyle modification on metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. BMC Med 2012;10:138.

[122] Orchard TJ, Temprosa M, Barrett-Connor E, et al. Long-term effects of the Diabetes Prevention Program interventions on cardiovascular risk factors: a report from the DPP Outcomes Study. Diabet Med 2013;30(1):46–55.

[123] Potenza MV, Mechanick JI. The metabolic syndrome: definition, global impact, and pathophysiology. Nutr Clin Pract 2009;24(5):560–77.

[124] Perreault L, Pan Q, Mather KJ, et al. Effect of regression from prediabetes to normal glucose regulation on long-term reduction in diabetes risk: results from the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. Lancet 2012;379(9833):2243–51.

[125] Ridker PM, Pradhan A, MacFadyen JG, et al. Cardiovascular benefits and diabetes risks of statin therapy in primary prevention: an analysis from the JUPITER trial. Lancet 2012;380(9841):565–71.

[126] Gotto AM Jr, Moon JE. Pharmacotherapies for lipid modification: beyond the statins. Nat Rev Cardiol 2013;10:560–70.

[127] Boekholdt SM, Arsenault BJ, Hovingh GK, et al. Levels and changes of HDL cholesterol and apolipoprotein A-I in relation to risk of cardiovascular events among statin-treated patients: a meta-analysis. Circulation 2013;128: 1504–12.

[128] AIM-HIGH Investigators. The role of niacin in raising high-density lipoprotein cholesterol to reduce cardiovascular events in patients with atherosclerotic cardiovascular disease and optimally treated low-density lipoprotein cholesterol: baseline characteristics of study participants. The Atherothrombosis Intervention in Metabolic syndrome with low HDL/high triglycerides: impact on Global Health outcomes (AIM-HIGH) trial. Am Heart J 2011;161(3):538–43.

[129] Guyton JR, Slee AE, Anderson T, et al. Relationship of lipoproteins to cardiovascular events in the Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome with Low

HDL/High Triglycerides and Impact on Global Health Outcomes (AIMHIGH) Trial. J Am Coll Cardiol 2013. [Epub ahead of print].

[130] HPS2-THRIVE Collaborative Group. HPS2-THRIVE randomized placebocontrolled trial in 25 673 high-risk patients of ER niacin/laropiprant: trial design, pre-specified muscle and liver outcomes, and reasons for stopping study treatment. Eur Heart J 2013;34(17):1279–91.

[131] Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. JAMA 2003;289(19):2560–72.

[132] Kaya E, Sikka SC, and Gur S. A comprehensive review of metabolic syndrome affecting erectile dysfunction. J Sex Med 2015;12:856–875.

[133] Edward Sanchez, Alexander W. Pastuszak, Mohit Khera, Erectile dysfunction, metabolic syndrome, and cardiovascular risks: facts and controversies. Tau 2016

[134] Kupelian V, Shabsigh R, Araujo AB, O'Donnell AB, McKinlay JB. Erectile dysfunction as a predictor of the metabolic syndrome in aging men: Results from the Massachusetts Male Aging Study. J Urol 2006;176:222–6

[135] Demir T, Demir O, Kefi A, Comlekci A, Yesil S, Esen A. Prevalence of erectile dysfunction in patients with metabolic syndrome. Int J Urol 2006;13:385–8.

[136] Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. World Health Organ Tech Rep Ser 2000;894:i–xii, 1-253.

[137] Muller A, Mulhall JP. Cardiovascular disease, metabolic syndrome and erectile dysfunction. Curr Opin Urol 2006; 16:435–43.

[138] John G. Ryan e Jason Gajraj, Erectile dysfunction and its association with metabolic syndrome and endothelial function among patients with type 2 diabetes mellitus. Journal of Diabetes and Its Complications 26 (2012) 141–147.

[139] SCORE2 risk prediction algorithms: newmodels to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. European Heart Journal (2021) 42, 2439–2454

[140] Gianmaria Salvio, Alessandro Ciarloni, Melissa Cutini and Giancarlo Balercia, Hyperhomocysteinemia: Focus on Endothelial Damage as a Cause of Erectile Dysfunction. International Journal of Molecular Sciences

[141] Gianmaria Salvio, Alessandro Ciarloni, Simone Cordoni, Melissa Cutini, Nicola Delli Muti, Federica Finocchi, Francesca Firmani, Lara Giovannini, Michele Perrone and Giancarlo Balercia, Homocysteine levels correlate with velocimetric parameters in

patients with erectile dysfunction undergoing penile duplex ultrasound. Andrology. 2022 Feb 27.

[142] Arturo J, Martí-Carvajal, Ivan Solà, Dimitrios Lathyris, Mark Dayer. Homocysteine-lowering interventions for preventing cardiovascular events. Cochrane Database of Systematic Reviews