

## UPDATE SULLE MAGGIORI ALTERAZIONI DELLA FUNZIONE SESSUALE MASCHILE

Responsabile Editoriale  
**Renato Cozzi**

### DISFUNZIONE ERETTILE

#### Definizione ed epidemiologia

La DE non include i disturbi del desiderio, dell'eiaculazione e dell'orgasmo, può essere un significativo sintomo di patologia organica (diabete, ipogonadismo, dislipidemia, ipertensione, ecc) o psichica (ansia, depressione, psicosi croniche, ecc) o di problematiche di relazione nell'ambito della coppia. Queste tre componenti si intrecciano, spesso potenziandosi a vicenda.

La prevalenza della DE è tra il 40% e il 70% nei paesi occidentali. La sua entità è funzione dell'età: solo il 5% dei soggetti di 40 anni soffre di una forma severa, più del 25% all'età di 70 anni presenta la forma grave. Vi è una stretta relazione tra diabete mellito, ipertensione, dislipidemia, sindrome metabolica, depressione e disturbi del basso tratto urinario e DE. La DE è correlata in modo significativo e indipendente non solo con il rischio cardiovascolare (CV) ma anche con malattia coronarica, ictus e tutte le cause di mortalità. Fattori ambientali e cattivi stili di vita, come fumo, obesità e inattività fisica, sono importanti fattori predittivi di DE, mentre le loro modificazioni ne determinano un significativo miglioramento.

In passato si riteneva che la DE avesse quasi esclusivamente un'origine psicogena; recenti studi hanno dimostrato che numerose cause (vascolari, neurogene, ormonali, metaboliche e farmacologiche) ne sono alla base (tab 1).

Tabella 1 Principali cause di disfunzione erettile	
Neurologiche	Centrali: insulti cerebrali o spinali, sclerosi multipla, epilessia, ecc
	Periferiche (afferente ed efferente): traumi o interventi sulla pelvi, neuropatie metaboliche, carenziali e tossiche
Endocrinologiche	Diabete mellito, sindrome metabolica, ipogonadismo primario o secondario, ipotiroidismo, ipertiroidismo, iperprolattinemie, ecc
Vascolari	Arteriose: macro- e micro-angiopatie (es aterosclerosi e trauma), insufficienza renale
	Venose: fallimento del sistema venoso occlusivo del pene
	Sinusoidale: fallimento della fase di rilassamento (es. fibrosi)
Farmacologiche	Anti-epilettici, finasteride, anti-depressivi, tranquillanti maggiori e minori, diuretici tiazidici, alcol, eroina, marijuana, fumo di sigaretta
Malattie sistemiche	Epatopatie, nefropatie, cardiopatie acute e croniche, HIV
Psicologiche	Ansia, depressione, psicosi croniche

#### Valutazione clinica

La DE può precedere un'importante patologia CV, metabolica o neurologica (come spesso avviene nel soggetto giovane in apparente buona salute) o far parte della sintomatologia di una malattia cronica. Il punteggio di buona salute CV (CVH), validato dalla Società Americana di Cardiologia, si associa alla futura comparsa di DE, associazione evidente in tutte le età (soprattutto nei soggetti tra i 40 e 50 anni), anche quando corretta dalla funzione endoteliale misurata tramite il flusso arterioso dell'arteria brachiale. I determinanti del punteggio CVH sono pressione arteriosa, BMI, colesterolo totale, dieta, attività fisica e fumo.

Tuttavia, quando la DE è una sequela di malattia cronica può presentare risvolti psicologici e sociali che compromettono la qualità della vita del paziente. Durante le cronicità non va dimenticata la componente iatrogena dei farmaci somministrati, come diuretici tiazidici, spironolattone,  $\beta$  bloccanti e anti-depressivi. Alcune forme di DE (soprattutto quelle in giovane età) sostenute da malattie neurologiche degenerative, psichiatriche o malformative primitive degli organi genitali (per es ipospadia) devono essere affidate agli specialisti di settore (neurologo, psichiatra, ecc).



Vito Angelo Giagulli<sup>1</sup> ([vitogiagulli@alice.it](mailto:vitogiagulli@alice.it)) & Mauro Schiesaro<sup>2</sup> ([mauroschiesaro@libero.it](mailto:mauroschiesaro@libero.it))

<sup>1</sup>Unità Territoriale di Endocrinologia e Malattie Metaboliche, Presidio di Assistenza Territoriale "F Jaia", Conversano AUL/BA

<sup>2</sup>Ospedale Classificato Villa Salus, Mestre (VE)

### Esame obiettivo

L'esame obiettivo generale e dei genitali è indispensabile. Bisogna rilevare parametri antropometrici (altezza, peso), sviluppo dei vari segmenti del corpo (rapporto tra lunghezza del tronco e quella degli arti superiori e inferiori), caratteri sessuali secondari, obiettività tiroidea e polmonare, pressione arteriosa e polsi periferici (soprattutto nei diabetici), caratteri dell'asta (dimensioni, consistenza e orifizio ureterale esterno), dei didimi (dimensione e consistenza), della prostata tramite esplorazione rettale (sede, dimensioni, consistenza).

### Il ruolo dei questionari

A disposizione del clinico ci sono alcuni questionari strutturati e validati per la conferma della DE e la valutazione delle tre componenti (organica, relazionale e intra-psichica), che servono a proporre un orientamento diagnostico della DE o per l'identificazione della condizione di ipogonadismo.

1. *International Index of Erectile Dysfunction (IIEF 15)*: 15 domande esplorano i cinque campi della sessualità, ogni domanda prevede la possibilità di 6 risposte. La DE può essere classificata in grave (punteggio 6-10), moderata (11-16), lieve (17-25) o assente (26-30).
2. *SIEDY (Structured Interview on Erectile Dysfunction)*: intervista breve, strutturata semplicemente, validata per fornire un orientamento diagnostico nel paziente con DE. L'intervista consiste in 15 domande e ogni domanda prevede risposte con punteggio precodificato (0-3). La scala 1 (domande 4,13,15) identifica la componente organica della DE, la scala 2 (domande 7-10) valuta la componente relazionale, la scala 3 (domande 2,3,6,11) esplora quella intra-psichica.
3. *Androtest*: intervista strutturata e semplice, validata per l'identificazione della condizione di ipogonadismo. Per ogni domanda è previsto un punteggio precodificato (0-3). Un punteggio finale  $\geq 8.5$  è suggestivo per la condizione di ipogonadismo.

### Esami di laboratorio

In caso di DE devono essere sempre eseguite le determinazioni della glicemia a digiuno e del testosterone totale.

La scelta degli esami di secondo livello è in funzione dei risultati dei primi e della storia clinica del paziente. Se il paziente è obeso, con o senza diabete conclamato, in presenza di valori di testosterone totale normali-bassi, è obbligatoria la determinazione della SHBG per il calcolo dell'indice di testosterone libero, al fine di identificare la condizione di ipogonadismo subclinico dell'adulto. Indipendentemente dalla possibile malattia metabolica conclamata, è essenziale la determinazione dell'assetto lipidico completo (colesterolo totale, HDL e trigliceridi). Quando il testosterone totale è francamente basso ( $< 250$  ng/dL), è necessario dosare gonadotropine e PRL.

### Ruolo dell'ecodoppler arterioso penieno (P-ECD)

Sebbene P-ECD non sia ritenuto obbligatorio per la diagnosi di DE in tutti i pazienti, rappresenta una procedura essenziale per la stretta relazione tra disfunzione endoteliale, malattia CV e DE. L'esame presenta due importanti limitazioni: il tempo richiesto per l'esame stesso e la dipendenza dall'operatore che lo effettua.

L'esame si esegue misurando velocità di picco sistolico, accelerazione basale e velocità diastolica in condizione basale (flaccido) o dopo iniezione di prostaglandina (PGE-1 10  $\mu$ g). Dato che l'accelerazione basale a pene flaccido (ABF) riflette la velocità dinamica di picco sistolico, l'ABF correla con l'indice di testosterone libero, con i disturbi metabolici e sessuali, e con gli eventi CV maggiori incidenti.

In conclusione, lo studio basale (pene flaccido) del picco di velocità sistolica ( $v_n > 13$  cm/sec) e l'ABF ( $v_n > 1.2$  m/sec<sup>2</sup>) sono i due parametri essenziali che possono aiutare il clinico a identificare una compromissione del flusso arterioso penieno.

### **Ruolo delle differenti figure professionali nell'inquadramento clinico della DE**

Per l'inquadramento clinico e terapeutico appropriato, è necessaria una stretta collaborazione tra diversi specialisti. Le principali figure sono l'andrologo/urologo, l'endocrinologo/diabetologo e il cardiologo. Il ruolo preponderante di ogni specialista dipende dal contesto clinico in cui si verifica la DE.

L'andrologo/urologo ha le competenze per confermare e quantificare la DE, con l'esame P-ECD identifica le caratteristiche del flusso arterioso a livello delle cavernose, richiede la collaborazione dell'endocrinologo/diabetologo in caso di dismetabolismi subclinici o conclamati o di endocrinopatie o del cardiologo in caso di malattie cardiache primitive o sequele di cronicità. Infatti, il trattamento farmacologico specifico della DE con gli inibitori delle fosfodiesterasi-5 (PDE5) può essere meno efficace o del tutto inefficace se non si provvede contemporaneamente al trattamento della malattia cronica sottostante.

Il cardiologo in caso di DE assume un ruolo significativamente importante: se si considera la DE come parametro sentinella di evento ischemico CV o come possibile "trigger" di eventi ischemici in caso di instabilità di compenso cardio-circolatorio, ben si comprende come il trattamento farmacologico specifico della DE possa essere rimandato o persino sconsigliato in attesa di un adeguato inquadramento diagnostico e di adeguata terapia, al fine di stabilizzare la cardiopatia e migliorare il compenso cardiocircolatorio. Infatti, in accordo alle raccomandazioni divulgate da "Second Princeton Consensus Conference on Sexual Dysfunction and Cardiac Risk", i pazienti con cardiopatie devono essere suddivisi in tre categorie di rischio di eventi CV acuti:

- rischio basso: appartengono alla classe I NYHA di scompenso cardiaco e hanno meno di 3 fattori di rischio CV, angina stabile, ipertensione arteriosa ed eventuale fibrillazione atriale ben controllati, con eventuale infarto che si è verificato da oltre 6 settimane. Questi soggetti presentano basso rischio di un evento acuto durante l'attività sessuale e non richiedono ulteriori indagini prima di iniziare terapia specifica per la DE;
- rischio alto: soffrono di scompenso cardiaco di classe III-IV NYHA, con presenza di oltre 3 fattori di rischio CV con possibili valvulopatie gravi (per es stenosi aortica), angina instabile ed eventuale fibrillazione atriale non controllata e hanno patito un evento ischemico recente (da 2-6 settimane). Questi pazienti devono essere obbligati a evitare l'attività sessuale;
- rischio intermedio: il gruppo deve essere accuratamente valutato sia clinicamente che con ulteriori indagini strumentali, per essere riclassificato tra i soggetti a basso rischio o ad alto rischio.

### **Trattamento della DE**

Il corrente approccio per il trattamento per la DE è quasi esclusivamente farmacologico. In accordo alle raccomandazioni della 4° Conferenza Internazionale della *International Society for Sexual Medicine* (ISSM), il trattamento della DE prevede un approccio progressivo a gradini successivi, in base al fallimento terapeutico dei più bassi livelli:

1. prima linea di farmaci: inibitori delle PDE5;
2. seconda linea: iniezioni intra-cavernose e uso locale di PGE-1 (alprostadil) o di *vacuum devices*;
3. terza linea: intervento di figure specialistiche (urologi o chirurghi vascolari) per l'impianto di protesi o rivascolarizzazione chirurgica. Queste pratiche chirurgiche sono riservate a quelle forme di DE in cui la terapia farmacologica non ha avuto successo e che presentano una genesi vascolare preponderante, come in alcuni pazienti con vasculopatie arteriose gravi (per es diabetici).

È opinione comune che tutti i farmaci contraffatti, in particolare quelli procurati da fonti non autorizzate quali l'acquisto *on line*, siano potenzialmente pericolosi e che quindi sia obbligatorio educare i pazienti a evitare tale pratica (evidenza di livello 2 e grado di raccomandazione A).

### **Inibitori delle PDE5**

L'effetto pro-erettogeno di questa classe di farmaci potenzia l'effetto dell'NO, grazie alla sua capacità di inibire la fosfo-diesterasi del tipo 5 che, a sua volta, causa la degradazione del cGMP, mediatore essenziale del rilascio delle cellule muscolari lisce dei corpi cavernosi del pene.

La tabella 2 riassume caratteristiche farmacocinetiche, dosi, effetti collaterali e controindicazioni dei farmaci di questa classe in commercio in Italia.

In accordo alle raccomandazioni della 4° Conferenza Internazionale della ISSM, gli inibitori delle PDE5 sono efficaci, sicuri e ben tollerati (evidenza di livello 1 e grado di raccomandazione A); sono considerati come prima linea di terapia per la gran parte dei pazienti con DE senza gravi complicanze cardio-circolatorie (evidenza di livello 3 e grado di raccomandazione C). Le differenti molecole della classe non mostrano significative differenze di efficacia, sicurezza e tollerabilità (evidenza di livello 1 e grado di raccomandazione C). La dose degli inibitori delle PDE5 va titolata sino alla massima dose tollerata, visto che l'efficacia e la soddisfazione del trattamento sono dose-dipendenti (evidenza di livello 2 e grado di raccomandazione A).

<b>Tabella 2</b>				
<b>Caratteristiche dei PDE-5 inibitori in commercio in Italia</b>				
<b>Molecola</b>	<b>Sildenafil</b>	<b>Vardenafil</b>	<b>Tadalafil</b>	<b>Avanafil</b>
<b>Dose</b>	25-50 e 100 mg (dose max). Iniziare con 50 mg	5, 10 e 20 mg (dose max). Iniziare con 10 mg	5, 10 e 20 mg (dose max). Iniziare con 10 mg	50, 100 e 200 mg (dose max) Iniziare con 100 mg
Inizio d'azione	30-60 min	30 min	45 min	30-45 min
Durata d'azione	4-8 ore	4-8 ore	sino a 36 ore	4-8 ore
Effetti indesiderati	Cefalea, <i>flushing</i> e dispepsia	Cefalea, <i>flushing</i> e dispepsia	<i>Flushing</i> , dolore alla schiena e mialgia	Cefalea, <i>flushing</i>
Controindicazioni	Farmaci contenenti nitrati, $\alpha$ -bloccanti, neuropatia e recenti eventi ischemici cardiaci o scompenso cardiaco	Simili al sildenafil, ma anche anti-aritmici di classe I e III o prolungamento congenito del tratto QT	Farmaci contenenti nitrati, $\alpha$ -bloccanti, neuropatia e recenti eventi ischemici cardiaci o scompenso cardiaco	Farmaci contenenti nitrati e inibitori di CYP3A4 (per es. ketoconazolo), neuropatia e recenti eventi ischemici cardiaci o scompenso cardiaco
Interazione con cibo e alcol	Interagisce con il cibo ma non con l'alcol. Somministrare a digiuno	Interagisce con il cibo ma non con l'alcol. Somministrare a digiuno	Non interagisce né con cibo né con alcol	Interagisce con il cibo. Somministrare a digiuno

### Prostaglandine E1

La PGE-1 rilascia il tessuto muscolare del corpo cavernoso umano. L'unica PGE-1 approvata in tutto il mondo per migliorare l'erezione è l'alprostadil. Il meccanismo d'azione è differente da quello degli inibitori delle PDE5. Un meccanismo aggiuntivo consiste nell'inibizione del recettore  $\alpha$ , che induce riduzione del rilascio di adrenalina, con ulteriore rilasciamento muscolare e azione veno-occlusiva.

L'iniezione intra-cavernosa di alprostadil (10-20  $\mu$ g) è efficace e ben tollerata (evidenza di livello 1 e raccomandazione di grado A), viene consigliata come terapia di secondo livello così come quella intra-uretrale o topica (evidenza di livello 3 e raccomandazione di grado C).

In alcuni casi, allo scopo di ottimizzare l'efficacia della terapia, si ricorre all'iniezione di una combinazione di farmaci vasoattivi (in duplice o in triplice): PGE-1, papaverina e fentolamina.

### Ruolo del testosterone per il trattamento della DE

Sebbene il T abbia una rilevante azione nel mantenere un'adeguata erezione, il suo ruolo nell'indurre erezione è limitato. Nella DE la terapia con T risulta necessaria solo in presenza di ipogonadismo conclamato e può essere somministrato in associazione agli inibitori delle PDE5 che, in presenza di ipotestosteronemia, spesso falliscono.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Glina S, Sharlip ID, Hellstrom WJG. Modifying risk factors to prevent and treat erectile dysfunction. *J Sex Med* [2013, 10: 115-9](#).
2. Giagulli VA, Moghetti P, Kaufman JM, et al. Managing erectile dysfunction in heart failure. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* [2013, 13: 125-34](#).
3. Rastrelli G, Corona G, Lotti F, et al. Flaccid penile acceleration as a marker of cardiovascular risk in men without classical risk factors. *J Sex Med* [2014, 11: 173-86](#).
4. Giagulli VA, Carbone MD, Ramunni MI, et al. Adding liraglutide to lifestyle changes, metformin and testosterone therapy boots erectile function in diabetic obese men with overt hypogonadism. *Andrology* [2015, 3: 1094-103](#).
5. Hatzimouratidis K, Solonia A, Adaikan G, et al. Pharmacotherapy for erectile dysfunction: recommendations from the Fourth International Consultation for Sexual Medicine (ICSM 2015). *J Sex Med* [2016, 13: 465-88](#).
6. Foresta C, Ferlin A, Lenzi A, Montorsi P, and Italian Study Group on Cardiometabolic Andrology. The great opportunity of the andrological patient: cardiovascular and metabolic risk assessment and prevention. *Andrology* [2017, 5: 408-13](#).
7. Lane-Cordova AD, Keshaw K, Liu K, et al. Association between cardiovascular health and endothelial function with future erectile dysfunction: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Am J Hypertens* [2017, DOI: 10.1093/ajh/hpx060](#).
8. Corona G. Disfunzione erettile. [Endowiki](#).