



## **UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA**

Scuola di Medicina e Chirurgia

Corso di Laurea magistrale in Medicina e Chirurgia

Dipartimento di Medicina – DIMED

UOC di Andrologia e Medicina della riproduzione

Direttore: Ch.mo Prof. Alberto Ferlin

### **TESI DI LAUREA**

Associazione tra parametri dell'ecocolordoppler penieno  
dinamico e rischio cardiovascolare

**Relatore:** Ch.mo Prof. Alberto Ferlin

**Correlatore:** Dott. Andrea Graziani

**Laureando:** Marco Gazzetta

**Anno Accademico:** 2023-2024



# INDICE

<b>RIASSUNTO .....</b>	<b>1</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>3</b>
<b>INTRODUZIONE .....</b>	<b>5</b>
<b>1. DISFUNZIONE ERETTILE .....</b>	<b>5</b>
1.1. INTRODUZIONE.....	5
1.2. EPIDEMIOLOGIA .....	6
1.3. FISIOLOGIA DELL'EREZIONE .....	8
1.4. EZIOLOGIA E FATTORI DI RISCHIO.....	10
1.5. FISIOPATOLOGIA .....	12
1.5.1. Cause cardiovascolari.....	12
1.5.2. Cause neurologiche .....	13
1.5.3. Cause endocrinologiche.....	13
1.5.4. Cause psicogene .....	14
1.6. DIAGNOSI .....	15
1.6.1. Anamnesi.....	15
1.6.2. Esame obiettivo .....	16
1.6.3. Valutazione metabolico-ormonale .....	16
1.6.4. Esami strumentali .....	17
1.6.5. Valutazione psichiatrica e psicosociale.....	17
1.7. TRATTAMENTO .....	18
1.7.1. Terapie eziologiche .....	18
1.7.1.1. Stile di vita .....	18
1.7.1.2. Patologie endocrinologiche.....	18
1.7.2. Terapie sintomatiche.....	19
1.7.2.1. Terapia orale .....	19
1.7.2.2. Terapia topica .....	21
1.7.2.3. Terapia intracavernosa .....	21

1.7.2.4. Terapia fisica .....	21
1.7.2.5. Psicoterapia .....	22
<b>2. ECOCOLORDOPPLER PENIENO DINAMICO.....</b>	<b>23</b>
2.1. INTRODUZIONE .....	23
2.2. TECNICA E MODALITÀ DI ESECUZIONE .....	23
2.2.1. Tecnica diagnostica .....	23
2.2.2. Modalità di esecuzione .....	24
2.3. ANALISI DEL VELOCITOGRAMMA ARTERIOSO .....	26
2.3.1. Fasi del velocitogramma .....	26
2.3.2. Parametri misurati e valori normali e patologici .....	27
2.4. QUADRO NORMALE ALL'ECOCOLORDOPPLER .....	29
2.4.1. Ecografia.....	29
2.4.2. Color-Doppler .....	29
2.4.3. Power Doppler.....	29
2.4.4. Doppler Pulsato .....	30
2.5. RUOLO DELL'ECOCOLORDOPPLER PENIENO DINAMICO .....	31
<b>3. RISCHIO CARDIOVASCOLARE E METABOLICO .....</b>	<b>32</b>
3.1. SINDROME METABOLICA E DISFUNZIONE ERETTILE.....	32
3.1.1. THR.....	33
3.2. RISCHIO CARDIOVASCOLARE E DISFUNZIONE ERETTILE .....	34
3.2.1. Valutazione del rischio cardiovascolare.....	35
3.2.1.1. QRISK3 come indice di rischio cardiovascolare .....	36
<b>SCOPO DELLO STUDIO .....</b>	<b>37</b>
<b>MATERIALI E METODI .....</b>	<b>38</b>
1. PAZIENTI .....	38
2. METODI .....	38
2.1. ANTROPOMETRIA.....	39
2.2. ESAMI EMATOCHIMICI E ORMONALI .....	39
2.3. INDICI DI RISCHIO CARDIOVASCOLARE E METABOLICO .....	40

2.4. ECOCOLORDOPPLER PENIENO DINAMICO .....	41
<b>ANALISI STATISTICA .....</b>	<b>42</b>
<b>RISULTATI .....</b>	<b>43</b>
<b>DISCUSSIONE.....</b>	<b>56</b>
<b>CONCLUSIONE .....</b>	<b>62</b>
<b>BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>63</b>

## RIASSUNTO

**Presupposti dello studio:** La Disfunzione Erettile (DE) è una disfunzione sessuale maschile molto comune, la cui patogenesi dipende da diversi fattori di rischio, principalmente di origine vascolare, ormonale o nervosa.

In particolare, le patologie cardiovascolari vengono attualmente considerate la prima causa di DE su base organica, al punto che la DE può essere considerata un fattore predittivo di eventi cardiovascolari maggiori. L'ecocolordoppler penieno dinamico (ECD penieno dinamico) è un esame chiave per la diagnosi di DE su base vascolare ma non è ancora chiaro se i parametri che si ottengono da esso siano correlati o meno anche al rischio cardiovascolare del paziente esaminato.

**Scopo dello studio:** Il nostro studio si pone come obiettivo principale la valutazione della velocità di picco sistolico (PSV) delle arterie cavernose valutata durante l'esame ECD penieno dinamico, come parametro predittivo di rischio cardiovascolare. Inoltre, abbiamo valutato anche se la % di risposta alla somministrazione di alprostadil intracavernoso, sempre nel contesto dell'esame ECD penieno dinamico, potesse essere utilizzato come fattore predittivo cardiovascolare.

Altri obiettivi secondari sono: valutare una possibile correlazione tra i parametri metabolico-ormonali dei pazienti e il PSV e ricercare una possibile correlazione del PSV con le patologie riscontrate all'anamnesi nei pazienti dello studio.

**Materiali e metodi:** In questo studio retrospettivo sono stati valutati 269 pazienti affetti da DE sottoposti all'ECD penieno dinamico. È stata presa in considerazione l'anamnesi fisiologica, farmacologica e patologica di ogni paziente; inoltre, si sono considerati i dati raccolti attraverso l'ECD penieno dinamico in particolare PSV e % di risposta all'alprostadil e i dati relativi agli esami ematochimici. Per ogni paziente senza eventi cardiovascolari pregressi si è calcolato il rischio cardiovascolare a 10 anni attraverso lo score QRISK3, espresso in % di rischio.

**Risultati:** È stata riscontrata una correlazione negativa ( $r=-0,232$ ) statisticamente significativa ( $p<0,0001$ ) tra il valore del QRISK3 e il valore del PSV indicando che all'aumentare del rischio cardiovascolare sono più bassi i valori di PSV.

Anche la % di risposta erettiva alla somministrazione di alprostadil intracavernoso è correlata negativamente ( $r=-0,285$ ) con il QRISK3 in maniera statisticamente significativa ( $p<0,0001$ ).

È stata riscontrata un'associazione statisticamente significativa tra PSV patologico e presenza di diabete mellito con una significatività di 0,033 secondo test chi quadro di Pearson. Inoltre, è stata riscontrata un'associazione con la presenza di dislipidemia ( $p= 0,001$ ).

Per i pazienti con eventi cardiovascolari pregressi, per i quali non si è calcolato il rischio cardiovascolare a 10 anni con lo score QRISK3, è stata riscontrata una forte correlazione con il valore di PSV indicando che esiste un'associazione tra patologie cardiovascolari pregresse e velocità di picco sistolico con  $p=0,008$ .

**Conclusioni:** È stato dimostrato che il PSV è un parametro utilizzabile come fattore predittivo di rischio cardiovascolare, come anche il valore di % di risposta alla somministrazione di alprostadil intracavernoso. È stata inoltre dimostrata un'associazione tra presenza di valore alterato di PSV e presenza di alcune patologie all'anamnesi: Dislipidemia, Diabete mellito, eventi cardiovascolari maggiori pregressi.

## ABSTRACT

**Background:** Erectile Dysfunction (ED) is a very common male sexual dysfunction, whose pathogenesis depends on various risk factors, mainly of vascular, hormonal, or nervous origin. In particular, cardiovascular diseases are currently considered the primary cause of organic ED, to the extent that ED might be considered a predictive factor for major cardiovascular events. Dynamic penile color Doppler ultrasound is a key evaluation for the diagnosis of vascular-based ED, but it is still unclear whether the parameters obtained from it are correlated with the cardiovascular risk of the patient.

**Aim of the Study:** The main objective of our study is to evaluate the peak systolic velocity (PSV) of the cavernous arteries evaluated during the dynamic penile ECD examination, as a predictive parameter of cardiovascular risk. Additionally, we evaluated whether the percentage response to intracavernosal alprostadil administration, within the context of dynamic penile color Doppler ultrasound, could also be used as a cardiovascular predictive factor. Other secondary objectives include assessing a possible correlation between the patients' metabolic-hormonal parameters and PSV, and investigating a possible correlation of PSV with the pathologies found in the patients' diseases.

**Materials and Methods:** In this retrospective study, 269 patients with ED who underwent dynamic penile color Doppler ultrasound were evaluated. The physiological, pharmacological, and pathological histories of each patient were considered. Moreover, data collected through dynamic penile color Doppler ultrasound, particularly PSV and the percentage response to alprostadil, and data related to blood tests were considered. For each patient without previous cardiovascular events, the 10-year cardiovascular risk was calculated using the QRISK3 score, expressed as a percentage of risk.

**Results:** A statistically significant negative correlation ( $r=-0,232$ ) ( $p<0.0001$ ) was found between the QRISK3 value and the PSV value, indicating that higher cardiovascular risk is associated with lower PSV values. The percentage erectile response to intracavernosal alprostadil administration is also negatively correlated



( $r=-0,285$ ) with QRISK3 in a statistically significant manner ( $p<0.0001$ ). The correlation between vitamin D value and PSV was significant ( $p=0,011$ ), demonstrating a positive association ( $r=0,272$ ). A statistically significant association was found between pathological PSV and the presence of diabetes mellitus with a significance of 0,033 according to Pearson's chi-square test. Additionally, an association with the presence of dyslipidemia ( $p=0,001$ ) was found. For patients with previous cardiovascular events, for whom the 10-year cardiovascular risk was not calculated with the QRISK3 score, a strong correlation with the PSV value was found, indicating an association between previous cardiovascular diseases and peak systolic velocity with  $p=0,008$ .

**Conclusions:** It has been demonstrated that PSV is a parameter which might be used as a predictive factor for cardiovascular risk, as well as the percentage response to intracavernosal alprostadil administration. Furthermore, an association was demonstrated between the presence of altered PSV values and the presence of several conditions in the medical history, such as dyslipidemia, diabetes mellitus, previous major cardiovascular events.

## INTRODUZIONE

### 1. DISFUNZIONE ERETTILE

#### 1.1 INTRODUZIONE

La disfunzione erettile (DE) si definisce come l'incapacità di raggiungere o di mantenere un'adeguata erezione del pene, tale da garantire rapporti sessuali soddisfacenti per almeno sei mesi (1).

La DE può essere una conseguenza di numerose patologie sottostanti, tant'è vero che qualsiasi processo patologico che colpisca arterie e nervi del pene, livelli ormonali, tessuto muscolare liscio, endotelio, o tonaca albuginea può causarla (2).

È una condizione che può quindi essere correlata sia a malattie cardiovascolari come ipertensione e ipercolesterolemia, ma anche a diabete mellito e sindrome metabolica. Di recente sono state riscontrate correlazioni significative anche tra pazienti affetti da depressione o LUTS (sintomi del tratto urinario inferiore) e DE. Infine, anche lo stile di vita assume un ruolo rilevante, in particolare l'esercizio fisico, il fumo e l'obesità, sono fattori significativi nel predire l'insorgenza della DE (3).

Nonostante nella maggior parte dei pazienti la DE dipenda da cause organiche, alcuni possono presentare un problema psicologico primario (DE non organica), soprattutto quando si manifesta nei giovani (2).

La gravità della DE viene definita in base al questionario dell'indice internazionale della funzione erettile (IIEF-5), in particolare: grave da 1 a 7 punti; moderata 8-11 punti, lieve-moderata 12-16 punti; lieve 17-21 punti, funzione conservata 22-25 punti (9).

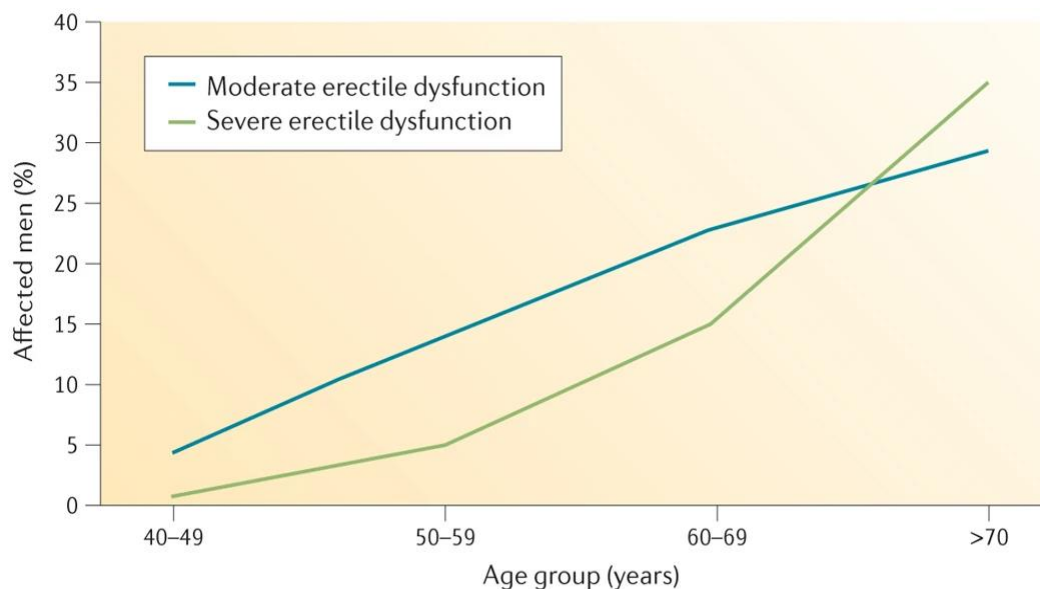
## 1.2 EPIDEMIOLOGIA

La DE è una patologia comune negli uomini e con una prevalenza che aumenta in concomitanza con l'età, il peggioramento delle condizioni di salute generali e l'insorgenza di comorbidità (4).

Per quanto riguarda l'incidenza, questa varia in base agli studi e alle coorti considerate da 4 a 66 casi per 1000 uomini /anno (4).

Analogamente, la prevalenza varia in base all'età dei soggetti considerati. Il Massachusetts Male Aging Study (MMAS) ha mostrato una prevalenza combinata di DE da lieve a moderata del 52% negli uomini tra i 40 e i 70 anni e relativa correlazione con età, stato di salute e fattori emotivi (5).

Al contrario, l'European Male Aging Study (EMAS), il più vasto studio multicentrico europeo sulla popolazione di età compresa tra 40 e 79 anni, ha riscontrato una prevalenza di DE tra 6 e 64 % in funzione dell'età, con una media del 30 % (6).



Nature Reviews | **Disease Primers**

**Figura 1:** Prevalenza della disfunzione erettile: secondo i dati dello European Male Aging Study la prevalenza della disfunzione erettile aumenta con l'età (9).

La prevalenza varia anche in base all'origine etnica. Gli uomini ispanici mostrano una maggior tendenza a sviluppare DE di grado moderato o grave, mentre gli uomini di colore presentano una minor frequenza di questa condizione. Queste differenze possono essere attribuite a una serie di fattori, quali, condizioni socioeconomiche, demografiche, culturali e stile di vita (7).

Considerando invece i più giovani è stato recentemente elaborato uno studio sulla frequenza di DE in soggetti tra i 18 e i 31 anni, che ha rilevato una prevalenza del 2,9% di DE moderata o grave; e del 11,3% di DE lieve (8).

È probabile che la maggior parte dei casi di DE nei più giovani insorga su base psicogena. Gli indizi a favore di questa tesi includono: insorgenza improvvisa, erezioni spontanee o autostimolate di buona qualità e precedenti problemi psicologici (9).

### 1.3 FISILOGIA DELL'EREZIONE

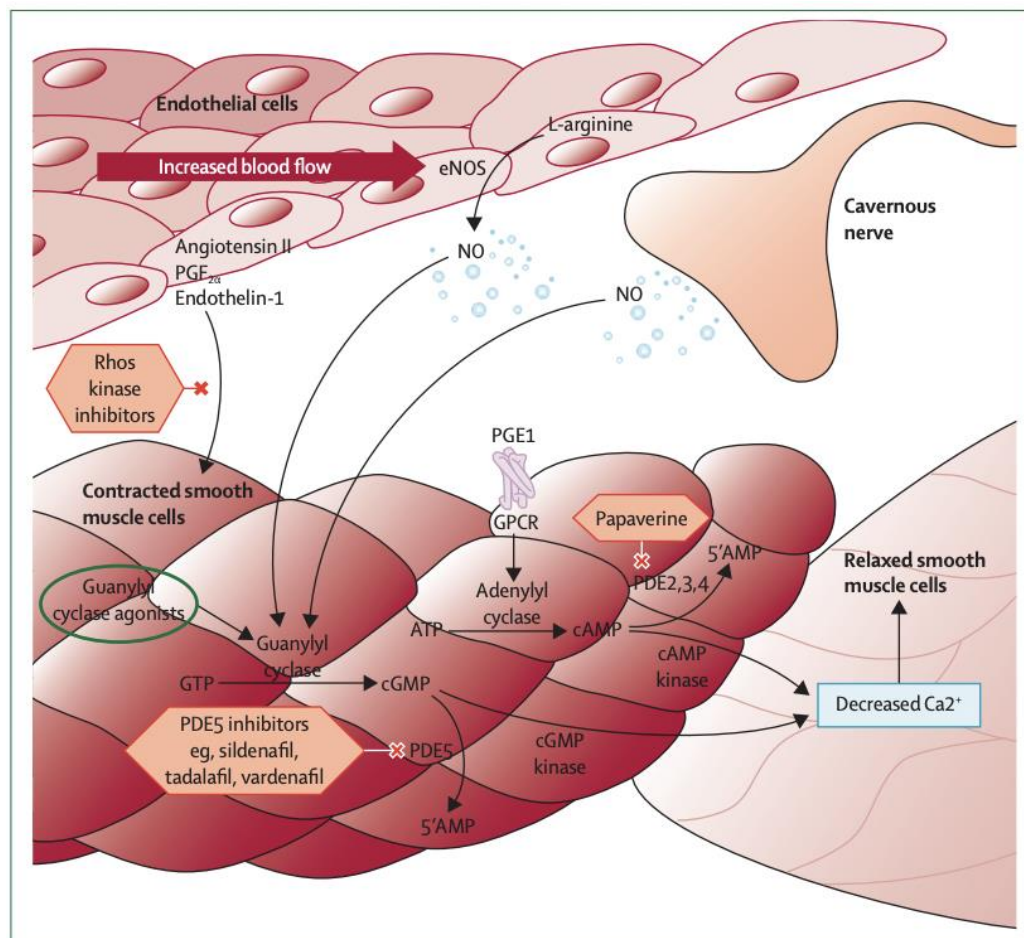
L'erezione del pene è un fenomeno neurovascolare regolato da fattori sia psicologici che ormonali, finalizzato al rilassamento della muscolatura liscia cavernosa del pene. Perciò, quando la muscolatura è rilassata il pene rimane in erezione; mentre quando la muscolatura è contratta rimane nello stato flaccido. Questo fenomeno, per avvenire, necessita di una complessa interazione tra il sistema nervoso centrale e gli stimoli locali. In particolare, è mediato da una compenetrazione tra riflessi spinali, elaborazione di informazioni nell'ipotalamo e integrazione di stimoli tattili, visivi, olfattivi, uditivi e immaginari.

In risposta ad una stimolazione sessuale vengono attivate sia le fibre NANC (non adrenergiche non colinergiche) che portano al rilascio di NO (ossido nitrico) sia dalle stesse che dall'endotelio; sia le fibre nervose colinergiche parasimpatiche che agiscono tramite acetilcolina. L'endotelio rilascia inoltre prostanoidei rilassanti come la prostaciclina PGI<sub>2</sub> e le prostaglandine PG<sub>1</sub> e PGE<sub>2</sub>.

Tutte queste sostanze prendono parte al rilasciamento della muscolatura liscia, in particolare l'NO, che diffonde nelle cellule muscolari lisce cavernose attivando il recettore solubile della Guanilil Ciclasi (cGC); questo converte il GTP in guanosina monofosfato ciclico (cGMP). L'aumento di cGMP comporta l'attivazione della chinasi cGMP dipendente (PKG) che porterà al rilassamento dei muscoli cavernosi attraverso la fosforilazione di diversi substrati che portano a una diminuzione della concentrazione di calcio a livello intracellulare.

Conseguentemente al rilassamento della muscolatura liscia, il sangue afferente ai corpi cavernosi va ad insinuarsi negli spazi lacunari dei corpi cavernosi stessi, e successivamente porterà alla compressione delle venule situate sotto la tonaca albuginea, bloccando così il deflusso venoso (veno-occlusione) e determinando l'inizio dell'erezione.

Il processo inverso, che riporta alla flaccidità peniena, è promosso invece dalla fosfodiesterasi di tipo 5 (PDE5) che è in grado di idrolizzare il cGMP. La riduzione di quest'ultimo comporterà un aumento della concentrazione di calcio intracellulare e una conseguente contrazione della muscolatura liscia dei corpi cavernosi a cui fa seguito una riduzione dell'afflusso arterioso. La conseguente decompressione dei vasi venosi consente il drenaggio dei corpi cavernosi e la risoluzione dell'erezione (9), (10), (11).



**Figura 2:** meccanismo dell'erezione: dopo gli stimoli sessuali aumenta la concentrazione di NO rilasciato dalle fibre non noradrenergiche non colinergiche e dall'endotelio. Attraverso la via GTP/cGMP porta alla riduzione del calcio intracellulare facendo rilassare la muscolatura trabecolare. L'enzima PDE5 regola l'erezione stimolando l'idrolisi del cGMP; i farmaci che agiscono a questo livello per migliorare l'erezione inibiscono la PDE5 (11).

## 1.4 EZIOLOGIA E FATTORI DI RISCHIO

L'insorgenza della DE è spesso su base multifattoriale, difatti si parla più di fattori di rischio che di cause vere e proprie; di queste fanno parte sia condizioni organiche che psicogene. Spesso sussiste una causa principale a cui successivamente se ne associano altre, è quindi fondamentale evincere se alla base vi sia un'eziologia di tipo organico o psicologico (2).

Cause di tipo organico-sistemico:

- Cardiovascolari: rappresentano la causa principale di DE su base organica (9). Numerosi studi hanno dimostrato che la DE è una comorbidity frequente in pazienti con malattie cardiovascolari dato che le due condizioni sottendono gli stessi fattori di rischio, inoltre è stato evidenziato come la DE potrebbe essere considerato un fattore predittivo per futuri eventi cardiovascolari maggiori (12).
- Neurologiche: ad esempio secondarie a traumi del midollo spinale, malattia di Parkinson, ernie del disco lombari, sclerosi multipla, trauma cerebrale, fratture pelviche, diabete (9).
- Endocrino-metaboliche: in primis l'obesità, per la quale è stato dimostrato un aumento di incidenza di DE proporzionale al grado dell'obesità stessa; il diabete mellito, la dislipidemia, la gotta e alterazioni ormonali tra cui le principali sono quelle del testosterone e della prolattina (12).
- Polmonari: nei pazienti con broncopneumopatia cronico ostruttiva (BPCO) si riscontra una prevalenza di DE tra il 72 e l'87% (13).
- Urologiche: tra cui i LUTS (14), prostatite cronica e sindrome del dolore pelvico cronico (15), malattia di la Peyronie (16).

- Iatrogene e tossicologiche: la principale è la chirurgia pelvica, eseguita per rimozione di neoplasie (17); esistono poi delle associazioni tra uso di sostanze quali cannabis, anfetamine, oppioidi, metanfetamine (4) e insorgenza di DE. Infine, numerosi farmaci possono causare DE; tra cui i principali sono gli antiandrogeni, che contrastano l'azione del testosterone; (18) antipsicotici e antidepressivi, che agiscono sulla trasmissione serotoninergica e dopaminergica (19); e alcuni antipertensivi (principalmente tiazidici e  $\beta$ -bloccanti) (20).

#### Cause di tipo psicogeno:

- Disturbi psichiatrici: ansia, depressione, soprattutto nei giovani (21).
- Desiderio sessuale ipoattivo (22).
- Eiaculazione precoce (23).
- Disturbi sessuali del partner e "pausa di coppia" (24).
- Orientamento sessuale (25).
- Infertilità (26).

Systemic risk factors	Organ failure: end-stage renal diseases; liver cirrhosis Rheumatic and/or autoimmune diseases Life expectancy malignancies: some lymphomas and testis cancers Systemic inflammation: HIV, long-term COVID-19 infection
Cardiovascular and respiratory risk factors	Arterial hypertension Cardiovascular diseases Chronic obstructive pulmonary disease and sleep apneas
Metabolic risk factors	Obesity Diabetes mellitus Dyslipidemia and Gout
Hormonal risk factors	Hypogonadism Hyperprolactinemia Hyperthyroidism Addison's disease Cushing's Syndrome
Neurological risk factors	Spinal cord injury System atrophy Parkinson's Diseases Multiple Sclerosis Epilepsy Peripheral nervous system disorders involving pelvic plexus
Urological risk factors	Lower Urinary Tract Symptoms Chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome Induratio Penis Plastica Congenital or acquired penile anatomical abnormalities
Toxicological and iatrogenic risk factors	Substances/Drugs Abuse Iatrogenic medical -Drugs interfering with Testosterone activity/metabolism -Drugs reducing dopamine or increasing serotonin pathway (antipsychotic, antidepressants) -Non selective $\beta$ -blockers; thiazide diuretics Iatrogenic surgical: pelvic surgery for malignancy
Psychiatric, psychological and relational risk factors	Some psychiatric disorders: schizophrenia, depressive and anxiety disorders, bipolar disorders, post-traumatic stress disorder Relational problems and couple fitness impairment
Sexual risk factors	Hypoactive Sexual desire Premature ejaculation Partner sexual disorders Infertility (Infertosex syndrome)

**Tabella 1:** Principali fattori di rischio associati a disfunzione erettile (4).



## 1.5 FISIOPATOLOGIA

### 1.5.1 Cause cardiovascolari

L'arteriopatia su base aterosclerotica colpisce il distretto arterioso che comprende l'asse ipogastrico-cavernoso-elicoideale, causando una diminuzione di flusso ematico verso gli spazi sinusoidali; questo porta a una diminuzione della rigidità peniena e ad un allungamento del tempo necessario per arrivare all'erezione stessa (27).

L'ipertensione invece contribuisce alla genesi della DE perché porta a una diminuzione dell'elasticità di parete, impattando prevalentemente sulla deposizione di fibre elastiche (9).

Per quanto riguarda il fumo di sigaretta, questo comporta un'alterazione della produzione dell'ossido nitrico (NO), e quindi della vasodilatazione, responsabile del processo di erezione (28).

Un altro meccanismo importante che porta a DE su base vascolare è la riduzione di tensione d'ossigeno nel sangue causata dall'insufficienza arteriosa. Alla sua insorgenza contribuiscono sia l'ipertensione che le dislipidemie, il fumo di sigaretta, il diabete mellito. La minor concentrazione di ossigeno a livello dei corpi cavernosi comporterà una ridotta produzione di prostaglandine (PGE1e PGE2) rendendo più difficoltoso il processo di vasodilatazione. L'espressione delle prostaglandine infatti è ossigeno-dipendente. Inoltre, vi è un'aumentata produzione di collagene promossa da TGF $\beta$ 1 che comporta una minor elasticità del pene (29).

### 1.5.2 Cause neurologiche

Dato che l'erezione è un evento neuro-vascolare, qualsiasi patologia che coinvolga il cervello, il midollo spinale, il plesso pudendo o l'innervazione cavernosa può dare impotenza (27).

Patologie come l'ictus, la malattia di Parkinson, l'encefalite, possono portare alla degenerazione dell'area preottica mediale del nucleo paraventricolare dell'ipotalamo, o dell'ippocampo che sono sede dell'integrazione del segnale di pulsione sessuale ed erezione del pene (27).

Parlando del midollo spinale invece, ci sono una serie di condizioni che possono portare a una lesione delle vie afferenti ed efferenti neuronali, tra cui ernia del disco, neoplasie, mielite trasversa, sclerosi multipla, traumi (27).

Considerando invece il plesso pudendo e in generale l'anatomia della pelvi, è facile intuire come numerosi interventi chirurgici in questa sede possano causare DE (17).

### 1.5.3 Cause endocrinologiche

Il testosterone riveste un ruolo fondamentale nelle funzioni sessuali maschili, in particolare è responsabile dell'aumento dell'interesse sessuale (eccitazione e pensieri sessuali), del numero di rapporti sessuali e della frequenza di erezioni associate al sonno (30). A riprova di questo, numerosi pazienti in terapia con anti-androgeni per tumore prostatico riscontravano una scarsa libido e DE (27).

Anche l'iperprolattinemia può rappresentare un fattore di rischio per la DE, sia attraverso un meccanismo indiretto che comporta la diminuzione dei livelli di GnRH e di conseguenza di testosterone, sia per una modulazione di neuroni dopaminergici ipotalamici (31).

L'associazione tra livelli di ormoni tiroidei e DE è meno chiara, in particolare l'ipertiroidismo è correlato a una diminuzione della libido, mentre l'ipotiroidismo a una riduzione di testosterone e iperprolattinemia (4).

#### 1.5.4 Cause psicogene

Esistono due principali meccanismi: il primo è un'inibizione diretta mediata dal cervello nei confronti del centro di erezione spinale; l'altro si basa sulla presenza di elevati livelli di catecolamine circolanti, tali da impedire la vasodilatazione e quindi l'erezione del pene. Entrambi sono promossi da stati di depressione, ansia e stress (27).

## 1.6 DIAGNOSI

### 1.6.1 Anamnesi

Gli obiettivi della diagnosi di disfunzione erettile sono, in primis, valutare la gravità del quadro patologico (subclinico, lieve, moderato, grave); successivamente verificare se sono presenti altre disfunzioni sessuali; e infine identificare i vari fattori di rischio e il loro impatto nella genesi della DE. Il tutto è possibile grazie ad un'attenta anamnesi, un esame obiettivo mirato, esami di laboratorio e strumentali (4).

L'anamnesi si può suddividere in tre parti fondamentali.

L'anamnesi medica è volta a raccogliere le informazioni sulla storia clinica del paziente e quindi su eventuali condizioni già presenti che possono essere fattori di rischio della DE, come ad esempio diabete, ipertensione, dislipidemie, patologie neurologiche ed endocrinologiche. Inoltre, si valutano i farmaci assunti, gli interventi chirurgici effettuati in precedenza e le abitudini del paziente e infine l'anamnesi familiare.

L'anamnesi sessuale, data la delicatezza della condizione, può essere facilitata attraverso l'utilizzo di questionari, in particolare il più utilizzato attualmente è l'IIEF (indice internazionale della funzione erettile). È composto da 15 domande che valutano le funzioni sessuali in cinque ambiti: funzione erettile, funzione orgasmica, desiderio sessuale, soddisfazione nei rapporti sessuali e soddisfazione generale. In base al punteggio viene poi definita la gravità della patologia (32)

Infine, l'anamnesi psicosociale è fondamentale per distinguere una DE su base organica da una su base psicogena; o meglio, i fattori psicogeni che contribuiscono alla sua genesi dato che, come detto in precedenza, spesso non vi è solo una causa, bensì è spesso una sovrapposizione di più fattori.

Si valutano quindi, la vita familiare del paziente, la condizione lavorativa e finanziaria, se sono presenti situazioni che causano stress, le relazioni interpersonali ed eventuali sintomi o condizioni come ansia e depressione (32).

### 1.6.2 Esame obiettivo

L'esame obiettivo generale è atto a rilevare segni di patologie organiche predisponenti la DE, in particolare si valutano ad esempio la pressione arteriosa, l'altezza, il peso, la circonferenza vita, la presenza di ginecomastia (4).

L'esame obiettivo specifico invece si basa sulla valutazione andrologica, che comprende: valutazione del volume testicolare (33), valutazione del volume prostatico, e valutazione del pene per rilevare eventuali incurvamenti o placche che possono indicare la presenza di malattia di la Peyronie (16).

### 1.6.3 Valutazione metabolico-ormonale

Data la correlazione con patologie cardiovascolari e diabete, gli esami ematochimici consigliati comprendono la glicemia a digiuno, l'emoglobina glicata (HbA1c), il profilo lipidico (livelli plasmatici di HDL, LDL, colesterolo totale e Trigliceridi) (34).

Dal punto di vista ormonale invece, il testosterone (T) riveste un ruolo fondamentale come detto in precedenza, pertanto è opportuno rilevare il T totale e l'SHBG (sexual hormon binding globulin) per poter calcolare il CFT (testosterone libero calcolato mediante formula di Vermeulen) il cui cut-off per definire una condizione di ipogonadismo si attesta a 220 pmol/l. Inoltre, si può indagare il tipo di ipogonadismo con la determinazione di LH (ormone luteinizzante) e FSH (ormone follicolo-stimolante) (35).

Infine, si possono valutare, in presenza di sintomi specifici, altri ormoni come TSH (ormone tireotropo) e prolattina, per i fattori di rischio precedentemente citati (4).

#### 1.6.4 Esami strumentali

L'esame diagnostico strumentale maggiormente consigliato è l'ECD penieno dinamico (ecocolordoppler penieno associato a iniezione di un farmaco vasoattivo), che misura la funzionalità vascolare del pene e valuta eventuali anomalie di struttura (vedi capitolo successivo).

Un altro test è l'NPTR (test notturno della rigidità di tumescenza), che valuta il numero, la rigidità e la durata delle erezioni durante il sonno; attualmente viene poco utilizzato (36).

Infine, vi sono una serie di esami che si possono effettuare in specifiche condizioni; ad esempio, in caso di anomalie vascolari congenite o acquisite si può ricorrere alla DICC (cavernometria e cavernosografia a infusione dinamica), alla CTA (angiografia con tomografia computerizzata), alla PA (arteriografia selettiva del pene) e all'arteriografia con risonanza magnetica (MRN).

Oppure, in caso di patologie neurologiche sottostanti, si può ricorrere alla valutazione neurofisiologica (NPT) (37).

#### 1.6.5 Valutazione psichiatrica e psicosociale

È consigliata una valutazione psicologica anche nei pazienti con cause organiche di DE, dato che come detto precedentemente, l'eziologia deriva spesso da una sovrapposizione di più fattori (38).

Per quanto riguarda le condizioni psichiatriche maggiormente correlate a DE, quali ansia e depressione, esistono diversi questionari per la loro valutazione; in particolare il General Anxiety Disorder-7 (GAD-7) per l'ansia (39); e il Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) per la depressione (40).

## 1.7 TRATTAMENTO

### 1.7.1 Terapie eziologiche

Per terapie eziologiche si intendono tutte le terapie atte a far fronte ai fattori di rischio precedentemente citati.

#### 1.7.1.1 Stile di vita

Numerosi studi hanno dimostrato che una dieta sana, ad alto contenuto di frutta, verdura, cereali integrali, pesce e grassi monoinsaturi è associata ad una prevalenza minore di DE (41), grazie alla riduzione del grado di disfunzione endoteliale e di infiammazione (42).

Allo stesso modo, l'attività fisica migliora la funzione endoteliale favorendo il rilascio di ossido nitrico (NO) e favorisce la perdita di peso; agisce quindi sia da fattore protettivo, che curativo, nei confronti della DE (42).

Il fumo di tabacco è un altro fattore importante da eliminare per ridurre la DE, in particolare è stato stimato che il fumo raddoppia il rischio di sviluppare disfunzione erettile (43).

#### 1.7.1.2 Patologie endocrinologiche

Parlando di ipogonadismo, è stato dimostrato, servendosi dell'IIEF, che la terapia con testosterone migliora significativamente la funzione erettile e in generale le funzioni sessuali nell'uomo ipogonadico; inoltre è stato riscontrato come il supplemento di testosterone possa essere una terapia completa per la DE nel soggetto con ipogonadismo, in particolare se DE di grado lieve (44).

Per quanto riguarda l'iperprolattinemia, è consigliato l'uso degli agonisti della dopamina come Cabregolina o Bromocriptina o in alternativa se la causa è farmacologica, sospendere il farmaco in questione.

Infine, la terapia con ormoni tiroidei in pazienti affetti da ipotiroidismo ha dimostrato un miglioramento delle funzioni sessuali (45).

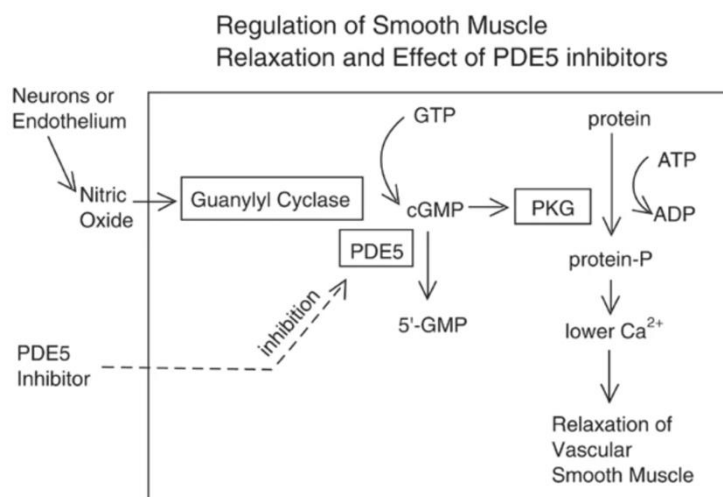
## 1.7.2 Terapie sintomatiche

Comprendono tutte le terapie atte a contrastare il sintomo, quindi l'incapacità di ottenere/mantenere un'erezione, indipendentemente dalla causa.

### 1.7.2.1 Terapia orale

La prima linea di trattamento per i pazienti affetti da DE è rappresentata dagli inibitori della fosfodiesterasi 5 (PDE5i) (46).

Il loro meccanismo d'azione si basa sul potenziamento dell'effetto del NO endogeno, rilasciato in seguito alla stimolazione sessuale. In particolare, questi farmaci inibiscono la PDE-5, responsabile dell'idrolisi del cGMP (la cui produzione è promossa dal NO); in questo modo, i livelli di cGMP rimangono elevati, portando al rilassamento della muscolatura liscia attraverso l'attivazione della PKG e la modulazione del calcio intracellulare. Il tutto porterà quindi a un maggior afflusso di sangue al pene, facilitandone l'erezione (47).



**Figura 3:** meccanismo d'azione dei PDE5i nella DE (47)

Attualmente sono disponibili in Europa quattro PDE5i: Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil, Avanafil. Questi differiscono per caratteristiche farmacodinamiche e farmacocinetiche com'è stato riassunto nella tabella seguente (4).



	Avanafil	Sildenafil	Vardenafil	Tadalafil
Available doses (mg)	50,100, 200	25, 50, 75, 100	5, 10, 20	5, 10, 20
Available formulation	FCT	FCT, ODT, ODF	FCT, ODT	FCT
Pharmacokinetic proprieties				
Oral bioavailability	–	40%	15%	36%
t <sub>max</sub> , minutes	30–45	60	60	120
Duration of action (hours)	6	12	12	36
C <sub>max</sub> , ng/ml (fasting)	871 (100 mg)	327	20.9 (20 mg)	378 (20 mg)
Food effect (high-fat-meal)	t <sub>max</sub> , increased 1.25 h	t <sub>max</sub> , increased 1 h	t <sub>max</sub> , increased 1 h	No significant
t 1/2 (hours)	3–5	3–5	4	17.5
Renal excretion %	21%	< 1	1	< 0.3
CYP isoenzymes	3A4 and minor contribution of 2C9	3A4 (79%), 2C9 (20%), 2C19 and 2D6 (< 2%)	3A4 (major) 3A5 and 2C9 (minor)	3A4
Effect on exposure/clearance, of				
Age	None	Reduced clearance	Reduced clearance	Reduced clearance
Mild renal impairment	None	None	None	Increased exposure
Moderate renal impairment	None	None	None	Increased exposure
Severe renal impairment	No data	Increased exposure	Increased exposure	Increased exposure
Mild hepatic impairment	None	Increased exposure	Increased exposure	None
Moderate hepatic impairment	Reduced exposure	Increased exposure	Increased exposure	None
Severe hepatic impairment	Not studied	Not studied	Not studied	Limited data

FCT film coated tablet, ODT oral dispersible tablet, ODF oral dispersible film

**Tabella 2:** farmacocinetica dei diversi inibitori di PDE5 (4)

Tutti e quattro condividono un rapido assorbimento post assunzione orale, con un effetto efficace entro 30 minuti; inoltre, il Tadalafil presenta l'emivita media maggiore (17,5 ore).

È stato poi riscontrato che un pasto ricco di grassi (910 kcal, di cui il 57% di grassi) comporta la riduzione della velocità di assorbimento di Sildenafil e Vardenafil, influenzandone quindi l'insorgenza dell'efficacia.

Nonostante i PDE5i siano nati come terapia al bisogno, nel 2008 il Tadalafil è stato approvato come terapia in cronico in dosi da 2,5 o 5 mg (46).

Parlando di controindicazioni, la più importante risulta essere l'associazione dei PDE5i con i nitrati (nitroglicerina, isosorbide dinitrato, isosorbide mononitrato, nitrato di amile) a causa del rischio di ipotensione; inoltre, si devono prescrivere con particolare attenzione se il paziente assume alfabloccanti (46).

Nei pazienti con insufficienza renale o insufficienza epatica deve essere aggiustata la dose di Vardenafil e Sildenafil; mentre l'Avanafil è controindicato (4).

Infine, i PDE5i sono stati definiti sicuri anche per pazienti con patologie cardiovascolari, anzi, sono stati anche riscontrati degli effetti cardiovascolari positivi (46).

#### 1.7.2.2 Terapia topica

Un'altra possibile terapia è l'agente vasoattivo alprostadil, che può essere somministrato per via uretrale in due formulazioni diverse. Il primo consiste in una crema topica che va posta nel meato uretrale (300 µg di alprostadil a cui viene aggiunto un agente che ne facilita l'assorbimento); il secondo invece, prevede l'inserimento di un pellet medicato (da 500 a 1000 µg) (37).

L'alprostadil consiste in un analogo della PGE1, responsabile dell'attivazione del secondo messaggero cAMP nelle cellule muscolari lisce dei corpi cavernosi, portando all'erezione. La rigidità completa viene ottenuta in circa 10-12 minuti, e l'effetto dura più di 60 minuti (48).

#### 1.7.2.3 Terapia intracavernosa

Questa terapia si basa sull'introduzione nel meato uretrale di una dose di alprostadil direttamente a contatto con la mucosa utilizzando un piccolo applicatore. Per un'erezione adeguata è stata identificata la concentrazione di 500µg come dose soglia (48).

#### 1.7.2.4 Terapia fisica

Nei pazienti che non rispondono a terapie farmacologiche, si può ricorrere a pompe vacuum, onde d'urto, o alla chirurgia.

Le pompe vacuum (VED: vacuum erection devices) sono formate da un cilindro a estremità chiusa, una pompa e un anello costringente; sono in grado di generare una pressione negativa che porta all'espansione dei corpi cavernosi e successivamente trattengono il sangue all'interno degli stessi permettendo il mantenimento dell'erezione. Questi dispositivi hanno tuttavia subito una riduzione del loro utilizzo dopo l'avvento dei PDE5i; sono comunque una buona alternativa quando vi sono delle specifiche controindicazioni a questi ultimi (49).

Un'altra alternativa è la terapia con onde d'urto a bassa intensità (LI-SWT), che si basa su onde acustiche in grado di generare un'alternanza di pressione positiva e negativa che comporta un rilascio di fattori angiogenici in risposta allo stress e quindi ad un aumento della muscolatura liscia e dell'endotelio. È utile nel trattamento delle ferite croniche e delle malattie muscolo-scheletriche (4).

Infine, si può ricorrere alla chirurgia, in particolare la chirurgia vascolare nel caso di trauma pelvico, si occupa della rivascolarizzazione del pene; mentre la chirurgia protesica prevede l'impianto di una protesi peniena nel caso il paziente preferisca una terapia definitiva e non rispondano a diverse opzioni farmacologiche (37).

#### 1.7.2.5 Psicoterapia

La terapia cognitivo-comportamentale (CBT) è stato dimostrato essere efficace nel trattamento della DE sia non-organica che in quella organica se in presenza di patologie cognitive o disturbi comportamentali (50).

## 2. ECOCOLORDOPPLER PENIENO DINAMICO

### 2.1 INTRODUZIONE

L'eco-color-doppler penieno dinamico (ECD penieno dinamico) è attualmente considerato il gold standard per la diagnosi di DE su base vascolare; in particolare il vantaggio di questa tecnica è rappresentato dalla minima invasività e dall'elevata sensibilità e quindi dalla possibilità di indagare facilmente pazienti con sospetta DE vasculogenica, valutando la risposta arteriosa delle loro arterie cavernose (51).

### 2.2 TECNICA E MODALITÀ D'ESECUZIONE

#### 2.2.1 Tecnica diagnostica

Il Doppler classico è in grado di codificare la velocità di un fluido in funzione del tempo, ottenendo una rappresentazione grafica. Per rappresentare adeguatamente il flusso ematico è stata sviluppata l'analisi spettrale; in particolare, essendo presenti più componenti corpuscolate con diverse velocità, queste vengono rappresentate graficamente grazie a un procedimento matematico che tiene conto di un dato volume del campione in un dato periodo di tempo.

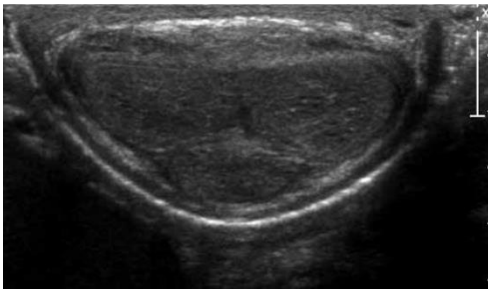
La sua evoluzione di questa tecnica è l'eco-color-doppler, che converte in un determinato colore la componente direzionale del sangue, attraverso un'elaborazione dell'analisi spettrale. In particolare, il sangue in avvicinamento alla sonda risulterà rosso, mentre il flusso in allontanamento sarà blu.

Infine, si è arrivati al Power Doppler, la cui immagine deriva dall'integrale dello spettro del doppler; in particolare, l'ampiezza del segnale, a sua volta derivante dal numero delle emazie che danno l'effetto doppler; sarà tradotta in un segnale cromatico con più o meno brillantezza e tonalità. Questa tecnica permette di ridurre il rumore di fondo ottenendo un'immagine più definita dei piccoli vasi (52).

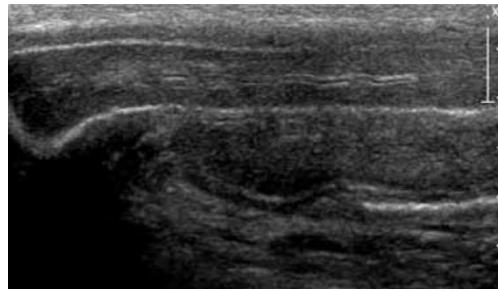
### 2.2.2 Modalità d'esecuzione

L'esame viene eseguito in ambiente riservato per far sì che il paziente sia nelle migliori condizioni psichiche; viene messo in posizione supina e invitato a mantenere il pene fermo sul pube in posizione mediana.

Si procede quindi con lo studio del tessuto erettile e degli involucri penieni in scala di grigi, per verificare o escludere la presenza di lesioni (53).



**Figura 4:** scansione coronale di tessuto penieno normale (53).



**Figura 5:** scansione longitudinale di tessuto penieno normale (53).

La fase successiva prevede l'introduzione intracavernosa di alprostadil (al dosaggio medio standard di 10 µg, da modificare eventualmente in base al singolo paziente) per stimolare l'erezione. A questo punto si osserva nei successivi cinque minuti, mediante il color Doppler, come si dilatano le arterie cavernose, valutando la simmetria di calibro e di flusso.

A questo punto si utilizza il Power Doppler per studiare il rilasciamento delle arterie cavernose e la morfologia dei rami emergenti, che in alcuni casi possono presentare varianti anatomiche (53).

Se il paziente non supera la tumescenza sono state suggerite alcune strategie, tra cui la Video Sexual Stimulation (VSS) o meglio ancora l'utilizzo di alprostadil in associazione a Papaverina e Fentolamina. Ad ogni modo, se dopo 10-15 minuti non ha ancora risolto l'ipertono adrenergico, si può procedere con un'altra somministrazione di alprostadil 10 µg, associata a Fentolamina o Clorpromazina (54).

Successivamente si procede con le analisi velocitometriche mediante il Doppler pulsato, alternando le due arterie cavernose; se risultano essere simmetriche da un punto di vista perfusionale si può proseguire campionandone solo una.

È importante che la valutazione sia fatta a livello dell'origine dell'arteria cavernosa per evitare di riscontrare una velocità di flusso ridotta, tipica delle sedi più distali; e perché a quel livello i vasi sono meno compressi.

Infine, quando il paziente ha raggiunto lo stato di massima erezione si conclude lo studio in scala di grigi dei rivestimenti e del tessuto erettile andando ad evidenziare ad esempio, eventuali placche di Induratio Penis Plastica (53).



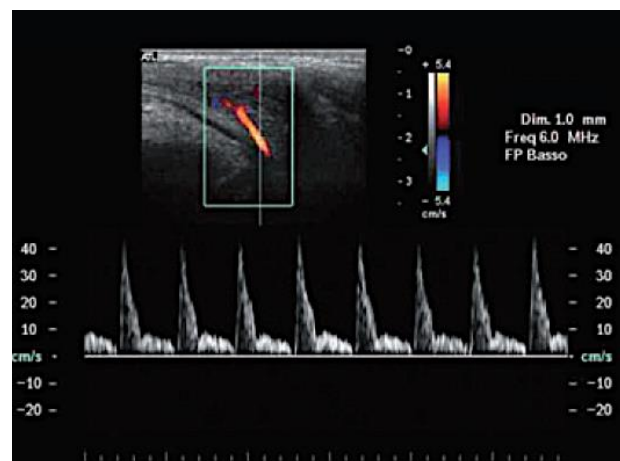
**Figura 6:** placca di Induratio Penis Plastica (53).

## 2.3 ANALISI DEL VELOCITOGRAMMA ARTERIOSO

### 2.3.1 Fasi del velocitogramma

L'onda generata dal Doppler assume una forma che cambia dalla fase sistolica alla fase diastolica, rendendo ben riconoscibili questi due periodi. In particolare, analizzando flussi a basse resistenze periferiche, durante la fase sistolica si assiste a una risalita rapida dell'onda fino al raggiungimento del picco; da qui ridiscende più lentamente terminando in alcuni casi con un'incisura. Da qui inizia la fase diastolica, che scende più lievemente fino ad arrivare alla linea di base.

Se si è in presenza di resistenze elevate invece, la discesa in fase di sistole è più drastica e finisce con una deflessione negativa, da cui parte la fase diastolica, in cui il tracciato si riporterà alla linea basale (53).



**Figura 7:** Tracciato color Doppler di arteria cavernosa in fase di erezione (51).

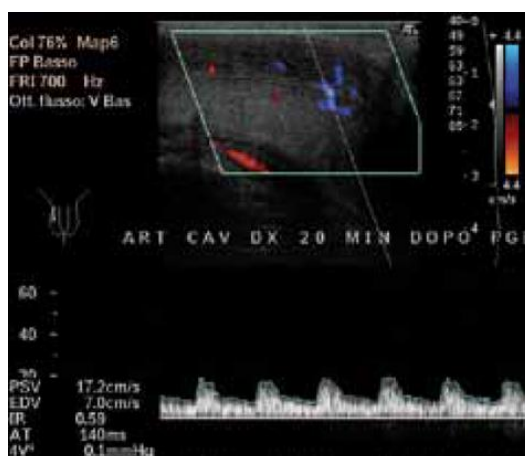
### 2.3.2 Parametri misurati e valori normali e patologici

I parametri utilizzati sono 4: la velocità di picco sistolico (PSV), il tempo di accelerazione (AT), la velocità di fine diastole (EDV) e l'indice di resistenza (RI) (51).

Per quanto riguarda il PSV, questo esprime la velocità massima raggiunta dal flusso sanguigno nell'arteria cavernosa durante la sistole, espressa in centimetri/secondo.

Si deve prestare attenzione ad alcuni accorgimenti per avere un parametro adeguato; nello specifico si consiglia di misurare il flusso a livello della giunzione peno-scrotale, di tenere un angolo di insonazione tra 0 e 60° e di monitorare per almeno 20 minuti, dato che l'alprostadil può avere un tempo di latenza di risposta più ampio in alcuni soggetti (51).

A seconda delle velocità registrate si ottiene il grado di alterazione arteriosa; in particolare, un valore normale di PSV è considerato da 35 cm/s in su. Per velocità <35 cm/s si considera un lieve ipoafflusso arterioso, tra 25 e 29 cm/s un ipoafflusso medio e grave se minore di 25 cm/s (55).



**Figura 8:** velocitogramma arterioso che mostra un PSV < 20 cm/s (53).



Per quanto riguarda il possibile deficit di veno-occlusione del pene, i due parametri che possono definirlo sono EDV e RI. In particolare, l'EDV rappresenta la quantità di sangue presente in un vaso dopo la fase di diastole (53); se risulta essere pari o superiore a 5 cm/s con un normale afflusso arterioso è indicativo di una perdita venosa (51).

L'RI, invece, indica il grado di resistenza periferica al flusso, e si calcola con la formula  $(PSV-EDV)/PSV$ . Viene definito normale se  $>90$ , indicativo di fuga venosa se  $<75$ , e non diagnostico se compreso fra 75 e 90.

In realtà, anche l'analisi morfologica della curva velocitometrica è ottima per valutare la veno-occlusione, oltre che più semplice (53). Infine, l'AT, espresso in millisecondi, descrive il periodo di tempo che va dall'inizio della sistole al picco sistolico; è un parametro indicativo di arteriopatia obliterante, dove si riduce la velocità di flusso e aumenta quindi il tempo di ascesa al picco sistolico. Un possibile valore soglia del tempo di accelerazione è stato definito di 110 msec, anche se ha una grande variabilità durante l'esame quindi dev'essere valutato in maniera estremamente critica (53).

## 2.4 QUADRO NORMALE ALL'ECO-COLOR-DOPPLER

### 2.4.1 Ecografia

Nella fase di tumescenza si valuta l'anatomia del pene; in particolare dall'esterno all'interno si trovano: cute, sottocute, dartos, una sottile linea iperecogena che indica la fascia del pene; poi si ha il connettivo vascolare dove passano le vene circonfllesse e sotto, la tonaca albuginea che avvolge i corpi cavernosi che appare ipoecogena; infine, i corpi cavernosi che hanno una struttura con media ecogenicità (Figura 4, Figura 5).

Nella fase di erezione, l'albuginea si assottiglia, mentre in sezione sagittale si nota come le arterie cavernose si vedono come sottili linee iperecogene parasettali (56).

### 2.4.2 Color-Doppler

Le arterie cavernose iniziano a dilatarsi in seguito alla somministrazione di alprostadil, e sono quindi evidenziabili in tutto il loro decorso. Inizialmente appaiono rosse, in quanto il flusso sanguigno va in direzione della sonda. Successivamente, con la progressiva riduzione del flusso diastolico, il tempo di diastole risulterà essere maggiore del tempo di sistole e quindi il segnale dominante sarà quello del reflusso diastolico, in allontanamento rispetto alla sonda, e dunque apparirà blu. Successivamente saranno visibili anche affluenti secondari e vasi comunicanti normali, come le arterie trans-settali e anastomosi caverno-spongiose (56).

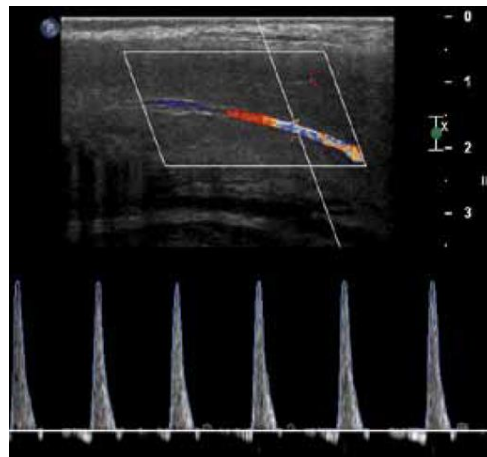
### 2.4.3 Power Doppler

È possibile valutare il calibro e il decorso delle cavernose con una sorta di "eco-angiografia" (56).

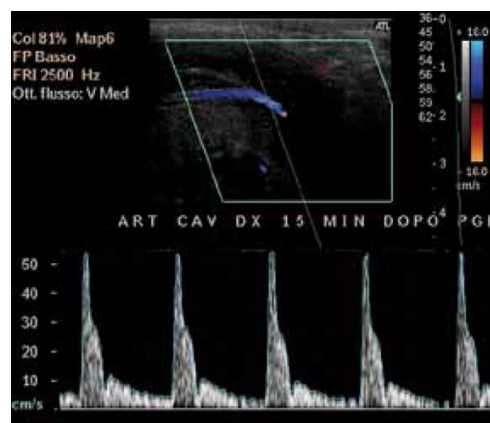
#### 2.4.4 Doppler Pulsato

In condizioni normali, nella fase di flaccidità si ha una curva velocitometrica tipica dei flussi ad alte resistenze periferiche(Figura 9): con picco sistolico acuminato seguito da netta deflessione negativa a inizio diastole.

Dopo l'iniezione del farmaco, il picco sistolico si alza, per raggiungere il suo massimo entro 5-7 minuti; contemporaneamente si assiste alla diminuzione della velocità di flusso diastolico, che comporta la comparsa di un'onda dicrota all'inizio della diastole. Fra i 5 e i 10 minuti si ha prima l'azzeramento e poi il sottoslivellamento della curva diastolica (Figura 10) (56).



**Figura 9:** curva velocitometrica in condizioni di flaccidità (53).



**Figura 10:** curva velocitometrica dopo stimolazione con alprostadil (53).

## 2.5 RUOLO DELL'ECOCOLORDOPPLER PENIENO DINAMICO

L'ECD penieno dinamico può essere utile in primis per rilevare la presenza di alterazioni anatomiche a livello dei corpi cavernosi, come fibrosi, fratture o tumori o a livello della tonaca albuginea come il morbo di La Peyronie. Risulta poi fondamentale per determinare la presenza di un deficit veno-occlusivo o di afflusso arterioso.

Inoltre, nel giovane assume un ruolo fondamentale per escludere una DE primaria, ovvero causata da traumi pelvici, del perineo, o del pene; che può essere trattata con un intervento di rivascolarizzazione. Nell'anziano invece, può essere utile per predire l'efficacia dei PDE5i; nello specifico, infatti, una severa disfunzione veno-occlusiva è correlata ad una minore risposta terapeutica a questi ultimi.

Infine, dato che la DE può essere un marker iniziale che indica il possibile sviluppo di patologie cardiovascolari, al riscontro di arteriopatia all'ECD penieno dinamico è consigliato un controllo ecocolordoppler dell'aorta, dei vasi iliaci, delle femorali e delle biforcazioni carotidiche per ricercare possibili condizioni patologiche non ancora rilevate (53).

### 3. RISCHIO CARDIOVASCOLARE E METABOLICO

#### 3.1 SINDROME METABOLICA E DISFUNZIONE ERETTILE

Per sindrome metabolica (SMet) si intende un insieme di segni clinici riscontrati contemporaneamente; in particolare la SMet comprende le condizioni di obesità addominale, dislipidemia, aumento della pressione sanguigna arteriosa, intolleranza al glucosio. Più nello specifico, secondo definizione proposta dal NCEP AT III (Programma Nazionale di Educazione al Colesterolo – Terzo Pannello per il Trattamento degli Adulti) la Smet si definisce se in presenza di almeno 3 dei seguenti 5 valori: glicemia a digiuno  $\geq 100$  mg/dl; pressione arteriosa  $\geq 130/\geq 85$  mmHg; colesterolo HDL  $< 40$  mg/dl negli uomini e  $< 50$  mg/dl nelle donne; circonferenza addominale  $> 102$  cm negli uomini e  $> 88$  cm nelle donne.

La patogenesi della sindrome metabolica comprende diversi meccanismi; i principali sono l'insulino-resistenza e l'obesità centrale a cui si aggiungono fattori genetici, inattività fisica, invecchiamento e alterazioni ormonali.

In particolare, la resistenza insulinica promuove lo stato dislipidemico e la conseguente formazione della placca aterosclerotica e contribuisce a creare uno stato pro-infiammatorio sistemico e in parte all'aumento pressorio e allo stato pro-trombotico; tanto è vero che di per sé rappresenta un importante fattore di rischio cardiovascolare (57).

Anche per quanto riguarda la DE è stata riscontrata un'associazione positiva con la sindrome metabolica; nello specifico, sono diversi i meccanismi fisiopatogenetici che possono generare una condizione di DE a partire dalla SMet.

Innanzitutto, la formazione di placche aterosclerotiche può portare ad alterazioni strutturali i vasi penieni e nuocere in generale ai tessuti del pene. Inoltre, la SMet comporta disfunzione endoteliale che causa una diminuzione dei livelli vascolari di ossido nitrico (NO) compromettendo la vasodilatazione, necessaria per raggiungere l'erezione.

Allo stesso modo anche l'iperglicemia può portare ad inattivazione del NO, induce infatti la formazione di anione superossido che inattiva l'ossido nitrico; e inoltre, aumentando la concentrazione di radicali liberi dell'ossigeno partecipa al danno vascolare e alla formazione della placca aterosclerotica.

Infine, l'iperglicemia può portare a fenomeni di glicazione a livello dei corpi cavernosi del pene, compromettendo il turnover del collagene che può a sua volta portare a DE.

Un'altra conseguenza possibile della sindrome metabolica è l'ipogonadismo, e come detto precedentemente, livelli più bassi di testosterone possono causare DE. Al momento non è ancora ben chiaro quale componente della Smet sia più rilevante nella genesi della DE, ma è sicuro che l'identificazione di individui asintomatici con alterazioni metaboliche può portare a un miglior trattamento della DE o addirittura alla sua prevenzione (58).

### 3.1.1 THR

L'indice trigliceridi/HDL è stato proposto recentemente come nuovo biomarcatore predittivo di sindrome metabolica e patologie cardiovascolari, dato che va a considerare l'elevato quantitativo di trigliceridi plasmatici e la riduzione di HDL, e quindi la conseguente dislipidemia che può portare ad esempio alla formazione di placche aterosclerotiche.

In particolare, si è visto in numerosi studi come un alto indice THR possa essere indicativo non solo di sindrome metabolica ma anche di malattia coronarica, causata dall'accumulo di lipidi sotto la tonaca intimale delle arterie coronariche; di arteriopatia periferica; e di malattia cerebrovascolare.

Questo indice si calcola facendo il rapporto fra trigliceridi plasmatici (mg/dl) e lipoproteine plasmatiche ad alta densità (mg/dl).

Sono stati proposti diversi valori di cut-off per considerare il THR valore predittivo; secondo la società europea di cardiologia, ad esempio, un valore maggiore di 2,75 sarebbe altamente predittivo di sindrome metabolica, nonché di un primo evento coronarico (59).

### 3.2 RISCHIO CARDIOVASCOLARE E DISFUNZIONE ERETTILE

Come detto in precedenza, il meccanismo fisiologico dell'erezione è promosso dall'endotelio vascolare; quindi, qualsiasi causa di alterazione endoteliale può esitare in DE. La maggior parte dei fattori che possono contribuire allo sviluppo della patologia sono quindi fattori di rischio cardiovascolari, quali, diabete, fumo, dislipidemia, ipertensione; che contribuiscono al danneggiamento dei vasi e in particolare possono promuovere lo sviluppo di una placca aterosclerotica.

Parlando di dislipidemia, è noto come un elevato quantitativo di LDL e un basso quantitativo di HDL siano dei fattori chiave per lo sviluppo della malattia aterosclerotica, e dato che l'aterosclerosi risulta essere una malattia sistemica, ovvero che non coinvolge solo le arterie maggiori ma anche quelle periferiche, può manifestarsi in primis con un evento periferico come la DE e solo successivamente con un evento centrale come un infarto miocardico o un ictus ischemico.

Parlando del diabete, invece, questo influisce negativamente sia da un punto di vista vascolare che da un punto di vista nervoso.

Risulta quindi molto importante indagare sulla possibile presenza di fattori di rischio cardiovascolare nei pazienti con DE e nel caso di riscontro, trattarli (60).

Nello specifico è stata studiata anche l'associazione tra coronaropatia e DE, da cui è emerso che entrambe dipendono dallo stesso meccanismo patogenetico vascolare; inoltre, quando la DE si manifesta nell'uomo più giovane, si associa ad un considerevole aumento del rischio di futuri eventi cardiaci; per tale motivo, si ribadisce, i giovani con DE dovrebbero sempre essere sottoposti a screening cardiovascolare, per verificare l'eventuale presenza di fattori di rischio (60).

### 3.2.1 Valutazione del rischio cardiovascolare

Per valutare il rischio cardiovascolare esistono diversi score; uno dei più utilizzati è quello di Framingham, sviluppato negli Stati Uniti (4). È emerso però, che questo score sovrastima il rischio cardiovascolare degli Europei (61); quindi, per la popolazione italiana, ad esempio, è consigliato l'utilizzo delle carte SCORE2 e SCORE2-OP (Systematic Coronary Risk Estimation2- older person). In realtà l'uso di questi ultimi è riservato a persone apparentemente sane, quindi ad esempio, non per diabetici, ipercolesterolemici, o con malattia renale cronica; e prevedono l'utilizzo di parametri quali: età, sesso, abitudine al fumo, pressione sistolica, colesterolo non HDL (62).

Volendo ricercare uno score che tenga conto anche dell'anamnesi patologica e soprattutto anche della presenza di DE valutata come fattore di rischio, si può ricorrere al QRISK3, sviluppato in Inghilterra a partire dal 2007.



### 3.2.1.1 QRISK3 come indice di rischio cardiovascolare

Il QRISK3 è l'ultima versione del QRISK, uno score sviluppato nel 2007 nel Regno Unito per stimare il rischio di malattie cardiovascolari a 10 anni. Questo score prende in considerazione i seguenti fattori: età, sesso, fumo, pressione arteriosa sistolica, rapporto tra colesterolo sierico totale e HDL, ipertrofia ventricolare sinistra, indice di massa corporea, storia familiare di malattie cardiovascolari in un parente di primo grado di età inferiore a 60 anni, attuale terapia antipertensiva e alcuni dati geografici.

Nel 2008 è stato poi aggiornato con il QRISK 2, dove si sono aggiunte alcune variabili: etnia, diabete, artrite reumatoide, fibrillazione atriale e malattia renale cronica.

Infine, il QRISK3 ha introdotto altri fattori che hanno aiutato nella definizione del rischio cardiovascolare: trattamento con farmaci antipertensivi, misura della variabilità della pressione sistolica, emicrania, uso di corticosteroidi, lupus eritematoso sistemico, uso di antipsicotici atipici di seconda generazione, diagnosi di grave malattia mentale (come schizofrenia o psicosi), diagnosi di AIDS, e diagnosi di DE o DE in trattamento.

Quest'ultimo score è applicabile a persone da 25 a 84 anni senza una diagnosi pregressa di malattia cardiovascolare.

Secondo uno studio dell'Università di Nottingham, che ha preso in considerazione più di 50 milioni di persone, è stato riscontrato un rischio cardiovascolare medio a 10 anni per le donne del 5,8%, mentre era stato previsto un rischio del 4,7%. Per gli uomini è stato rilevato un rischio cardiovascolare a 10 anni medio del 7,5 %; mentre l'atteso era del 6,4%. Da questi dati si è potuto affermare una stretta corrispondenza tra rischi medi osservati e previsti, portando alla conclusione che il QRISK3 è un ottimo algoritmo per stimare il rischio di eventi cardiovascolari (63), (64).

## **SCOPO DELLO STUDIO**

Il nostro studio si pone come obiettivo principale la valutazione del PSV come parametro predittivo di rischio cardiovascolare.

Obiettivi secondari sono valutare una possibile correlazione dei parametri metabolico-ormonali dei pazienti e valori del PSV, trovare una possibile correlazione tra % di risposta all'alprostadil intracavernoso e rischio cardiovascolare, e valutare una possibile correlazione del PSV con le patologie riscontrate all'anamnesi nei pazienti dello studio.

## **MATERIALI E METODI**

### **1. PAZIENTI**

In questo studio retrospettivo sono stati valutati i parametri clinici e biochimici di 269 pazienti affetti da DE sottoposti a ECD penieno dinamico afferenti alla UOC Andrologia e Medicina della Riproduzione dell'Azienda Ospedale-Università di Padova tra gennaio 2021 e febbraio 2024.

Sono stati valutati in maniera retrospettiva sia dati anamnestici, quali età del soggetto al momento dell'esecuzione dell'ECD penieno dinamico, presenza di patologie all'anamnesi, abitudine al fumo; sia dati clinici, in particolare quelli correlati al metabolismo glicolipidico e alla funzione gonadica e ormonale in generale.

Sono stati inclusi nello studio soggetti di età compresa tra 19 e 84 anni.

### **2. METODI**

Per ogni paziente sono stati raccolti i dati tramite la consultazione dei referti dell'UOC di Andrologia e Medicina della Riproduzione dell'Azienda Ospedale-Università di Padova.

Di ogni paziente sono stati raccolti i dati relativi all'anamnesi: età, patologie pregresse e attive, farmaci utilizzati attualmente al bisogno e in cronico.

In particolare, sono stati poi valutati per l'analisi statistica le seguenti informazioni clinico-anamnestiche: diabete mellito (DM), ipertensione arteriosa (IPA), dislipidemia, obesità, ipogonadismo, ipertrofia prostatica benigna (IPB), ipotiroidismo, sindrome metabolica (MetS) e pregresso evento cardiovascolare (CVD) ovvero ictus o infarto miocardico acuto.

## 2.1 ANTROPOMETRIA

Per ogni paziente di cui era disponibile il peso (espresso in kg) e l'altezza (espressa in cm) è stato calcolato il BMI (indice di massa corporea:  $\text{kg}/\text{m}^2$ ) e sono stati poi suddivisi in categorie: BMI <18,5: sottopeso; BMI tra 18 e 25: normopeso; BMI tra 25 e 30 sovrappeso, BMI >30: obeso.

## 2.2 ESAMI EMATOCHIMICI E ORMONALI

Per quanto riguarda gli esami ematici sono stati valutati diversi parametri metabolico-ormonali ai fini dello studio.

Per la funzionalità gonadica e in generale l'asse ipotalamo-ipofisi-testicolo, si sono prese in considerazione le concentrazioni sieriche di Testosterone Totale (T tot nmol/L) per il quale un riscontro di valori inferiori a 12 è stato considerato ipogonadismo; le concentrazioni sieriche di albumina (g/dl); di Sex Hormone Binding Globulin (SHBG nmol/L), considerando normale un valore compreso tra 15 e 65. Tramite la formula di Vermeulen si è poi calcolato il testosterone libero (CFT nmol/L), considerando come valore minimo per escludere l'ipogonadismo 0,220 nmol/L.

Si sono poi prese in considerazione le concentrazioni sieriche di ormone luteinizzante (LH UI/L) considerando normale un valore compreso tra 1 e 9,4; e il valore dell'ormone follicolostimolante (FSH UI/L) considerando normale un valore tra 1 e 8.

Per quanto riguarda la funzione tiroidea si è preso in considerazione il valore dell'ormone tireostimolante (TSH UI/L) considerando valori normali compresi tra 0,4 e 4.

Per il metabolismo lipidico sono state prese in considerazione le concentrazioni sieriche di: Trigliceridi (TG mg/dl) considerando normale un valore <150; di colesterolo totale (mg/dl) considerando normale un valore <200; di colesterolo HDL (mg/dl) considerando normale un valore >40; di colesterolo LDL (mg/dl) considerando normale un valore <116.

Per il metabolismo glucidico è stata considerata la glicemia, in particolare è stato considerato normale un valore di glucosio plasmatico <100 mg/dl e alterato  $\geq 100$  mg/dl.

### 2.3 INDICI DI RISCHIO CARDIOVASCOLARE E METABOLICO

Sono stati calcolati due indici per valutare il rischio cardiovascolare e metabolico dei pazienti.

In particolare, il QRISK3 è stato calcolato per stimare il rischio di evento cardiovascolare a 10 anni per ogni paziente di età compresa tra 25 e 84 anni senza eventi cardiovascolari pregressi.

Per il QRISK3 è stato usato il seguente calcolatore:  
<https://www.qrisk.org/lifetime/>.

In particolare, si sono inseriti i dati relativi all'età, al sesso, all'anamnesi patologica e farmacologica, all'abitudine al fumo e ad alcuni parametri clinico-biochimici quali Pressione Arteriosa Sistolica, rapporto tra colesterolo totale e HDL, peso e altezza.

Per valutare lo stato metabolico e in particolare il rischio di sindrome metabolica si è calcolato invece il THR (indice trigliceridi/HDL) attraverso la formula  $[TG \text{ (mg/dl)} / HDL \text{ (mg/dl)}]$ .

## 2.4 ECOCOLORDOPPLER PENIENO DINAMICO

Sono stati presi in considerazione i parametri valutati attraverso l'esame ECD del pene dopo somministrazione di alprostadil intracavernosa (da 2 a 20  $\mu\text{g}$ ). In particolare, è stata valutata in primis la risposta erettiva alla farmaco-stimolazione espressa in %, e suddivisa in 4 categorie: 1: (0-10%), 2 (11-50%), 3 (51-75%), 4 (76-100%).

Successivamente si è preso in considerazione il valore della velocità di picco sistolico (PSV cm/s) misurata sia a livello dell'arteria cavernosa destra che sinistra, in particolare si è fatta una media dei due risultati per definire un unico valore di PSV e successivamente si sono suddivisi i valori in patologico e normale.

Per considerare patologico il valore di PSV si è tenuto conto dell'età del paziente; in particolare si è utilizzata la formula  $[6,73+0,7*\text{età}]$  approssimata e suddivisa in categorie, considerando quindi patologico un valore  $<25$  cm/s in pazienti di età fino a 29 anni;  $<30$  cm/s di età compresa tra 30 e 39 anni;  $<35$  di età compresa tra 40 e 49 anni;  $<40$  di età compresa tra 50 e 59 anni;  $<45$  di età compresa tra 60 e 69 anni;  $<50$  di età superiore a 69 anni.

## ANALISI STATISTICA

Le variabili continue sono state descritte come medie e deviazione standard, mentre le variabili nominali come percentuali. Prima di effettuare l'analisi statistica, è stato effettuato il test di Kolmogorov–Smirnov per valutare la normalità della distribuzione delle variabili continue. Le variabili con distribuzione non normale sono state trasformate nel loro logaritmo base 10 prima di essere analizzate con test parametrici.

Le correlazioni sono state ottenute mediante test parametrico di Pearson. Successivamente, le variabili significativamente correlate con il QRISK3 sono state poi inserite in un modello di regressione lineare semplice per valutare i principali predittori di questo parametro.

Le differenze tra variabili nominali sono state analizzate con il test del Chi-quadrato, o con test di Fisher laddove la frequenza attesa era pari a 0.

L'analisi statistica è stata effettuata con software SPSS 23.0. I valori sono stati considerati statisticamente significativi quando  $p < 0,05$ .

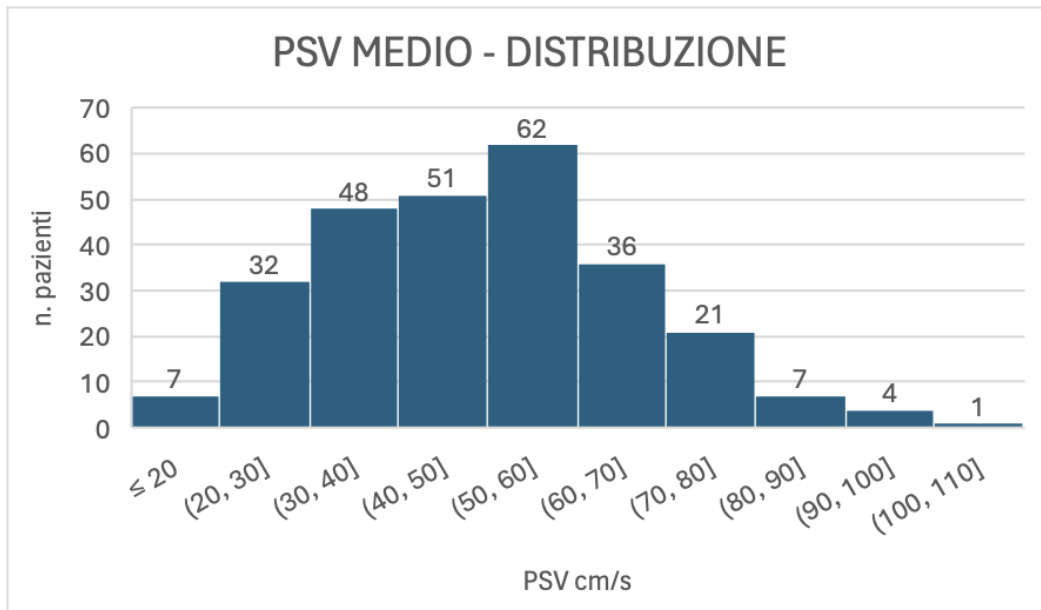
## RISULTATI

Le caratteristiche clinico-metaboliche dei 269 pazienti sono state riportate nella Tabella 3, esprimendo media e deviazione standard di ogni variabile continua.

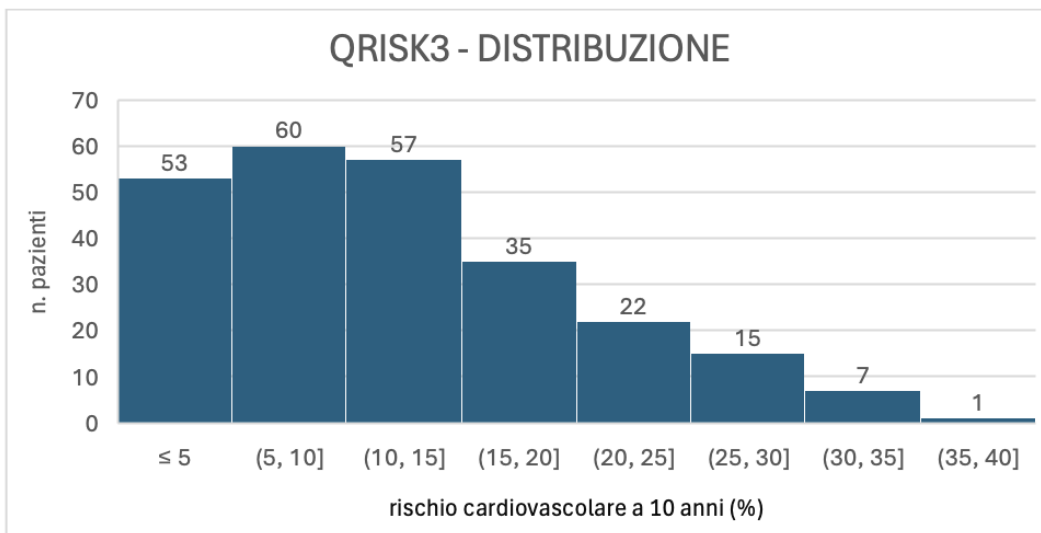
Variabile	N	Media	Deviazione standard	Valori normali
Età (anni)	269	55,87	11,94	
QRISK3 10 years (%)	250	12,33	8,21	
PSV medio	269	49,75	17,46	
% risposta alprostadil	269	78,97	20,49	
T tot nmol/L	137	13,64	6,25	≥12
SHBG nmol/L	105	40,61	21,57	15-65
CFT nmol/L	102	0,24	0,11	≥0,220
TSH UI/L	114	2,04	1,42	0,4-4
LH UI/L	131	6,68	7,74	1-9,4
FSH UI/L	83	11,87	17,22	1-8
TG mg/dl	117	116,51	59,75	<150
Colesterolo tot mg/dl	122	200,86	42,33	<200
HDL mg/dl	118	50,75	11,92	>40
LDL mg/dl	116	128,12	41,04	<116
THR	113	2,58	1,88	
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	78	29,06	5,12	18,5-25
Glicemia mg/dl	119	101,55	20,58	<100

**Tabella 3:** variabili continue con numero, media, deviazione standard e valori normali. T tot= Testosterone totale. SHBG= Sex Hormone-Binding Globulin. CFT= Calculated Free Testosteron. TSH= Thyroid Stimulating Hormone. LH= Luteinizing Hormone. FSH= Follicle Stimulating Hormone. TG= Triglycerides. HDL= High Density Lipoprotein. LDL= Low Density Lipoprotein. THR= Triglycerdes/HDL ratio. BMI= Body Mass Index.

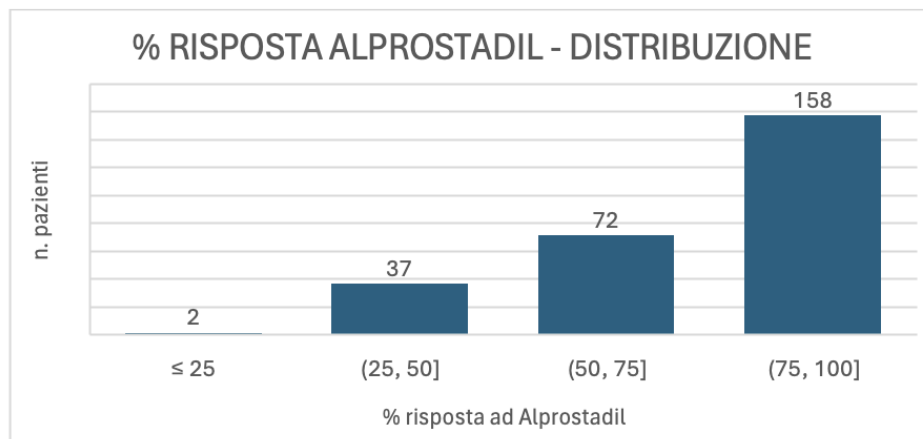




**Grafico 1:** distribuzione dei valori di PSV rilevati all'ECD penieno dinamico.



**Grafico 2:** distribuzione del rischio cardiovascolare a 10 anni espresso in % stimata con score QRISK3.



**Grafico 3:** distribuzione dei valori di risposta all'alprostadil (%) rilevati all'ECD penieno dinamico.

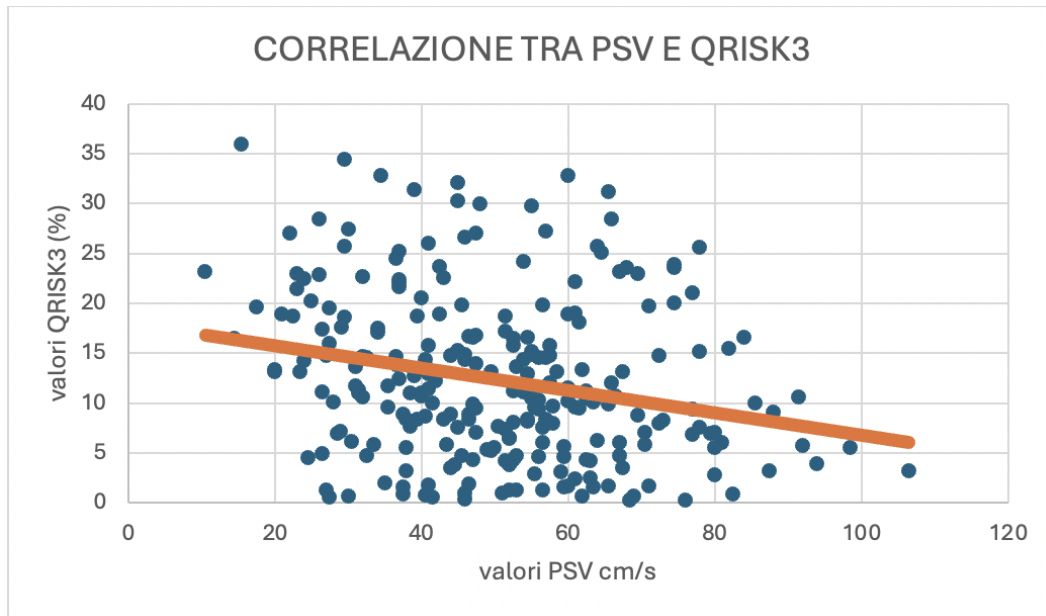
L'obiettivo primario dello studio era valutare se esistesse una correlazione tra il valore del PSV e il rischio cardiovascolare a 10 anni calcolato con lo score QRISK3 e quindi definire se il valore del PSV fosse rappresentativo dello stato di salute cardiovascolare dei pazienti.

Utilizzando il coefficiente di correlazione Pearson's (r) è stata quindi misurata la correlazione tra le variabili della tabella precedente; che sono state riassunte in Tabella 4; in grassetto sono riportate le correlazioni significative, con un  $p < 0,05$ .

	<b>QRISK3</b>	<b>PSV medio</b>	<b>% risp alprostadil</b>
<b>Età</b>	<b>r: 0,901 <math>p &lt; 0,0001</math></b>	<b>r: -0,210 <math>p = 0,001</math></b>	<b>r: -0,351 <math>p &lt; 0,0001</math></b>
<b>QRISK3</b>		<b>r: -0,232 <math>p &lt; 0,0001</math></b>	<b>r: -0,285 <math>p &lt; 0,0001</math></b>
<b>% risposta alprostadil</b>	<b>r: -0,285 <math>p &lt; 0,0001</math></b>	r: 0,434 $p < 0,0001$	
<b>PSV medio</b>	<b>r: -0,232 <math>p &lt; 0,0001</math></b>		r: 0,434 $p < 0,0001$
<b>T tot</b>	r: -0,038 $p = 0,675$	r: -0,093 $p = 0,277$	r: -0,074 $p = 0,390$
<b>SHBG</b>	<b>r: 0,262 <math>p = 0,010</math></b>	r: -0,046 $p = 0,639$	r: -0,115 $p = 0,241$
<b>CFT</b>	r: -0,133 $p = 0,200$	r: -0,043 $p = 0,668$	r: -0,154 $p = 0,123$
<b>TSH</b>	r: -0,115 $p = 0,243$	r: -0,017 $p = 0,853$	r: 0,079 $p = 0,405$
<b>LH</b>	r: 0,149 $p = 0,104$	r: 0,034 $p = 0,702$	r: -0,073 $p = 0,408$
<b>FSH</b>	<b>r: 0,281 <math>p = 0,015</math></b>	r: 0,028 $p = 0,801$	r: -0,161 $p = 0,146$
<b>TG</b>	r: 0,094 $p = 0,350$	r: -0,079 $p = 0,394$	r: 0,048 $p = 0,604$
<b>Col TOT</b>	r: 0,175 $p = 0,075$	r: -0,071 $p = 0,435$	r: 0,028 $p = 0,761$
<b>HDL</b>	r: -0,053 $p = 0,596$	r: 0,043 $p = 0,644$	r: -0,088 $p = 0,342$
<b>LDL</b>	<b>r: 0,211 <math>p = 0,036</math></b>	r: -0,131 $p = 0,160$	r: -0,034 $p = 0,714$
<b>THR</b>	r: -0,051 $p = 0,889$	r: -0,144 $p = 0,640$	r: 0,121 $p = 0,695$
<b>BMI</b>	r: 0,119 $p = 0,319$	r: -0,209 $p = 0,066$	r: -0,051 $p = 0,659$
<b>Glicemia</b>	<b>r: 0,280 <math>p = 0,004</math></b>	r: -0,159 $p = 0,085$	r: -0,091 $p = 0,323$

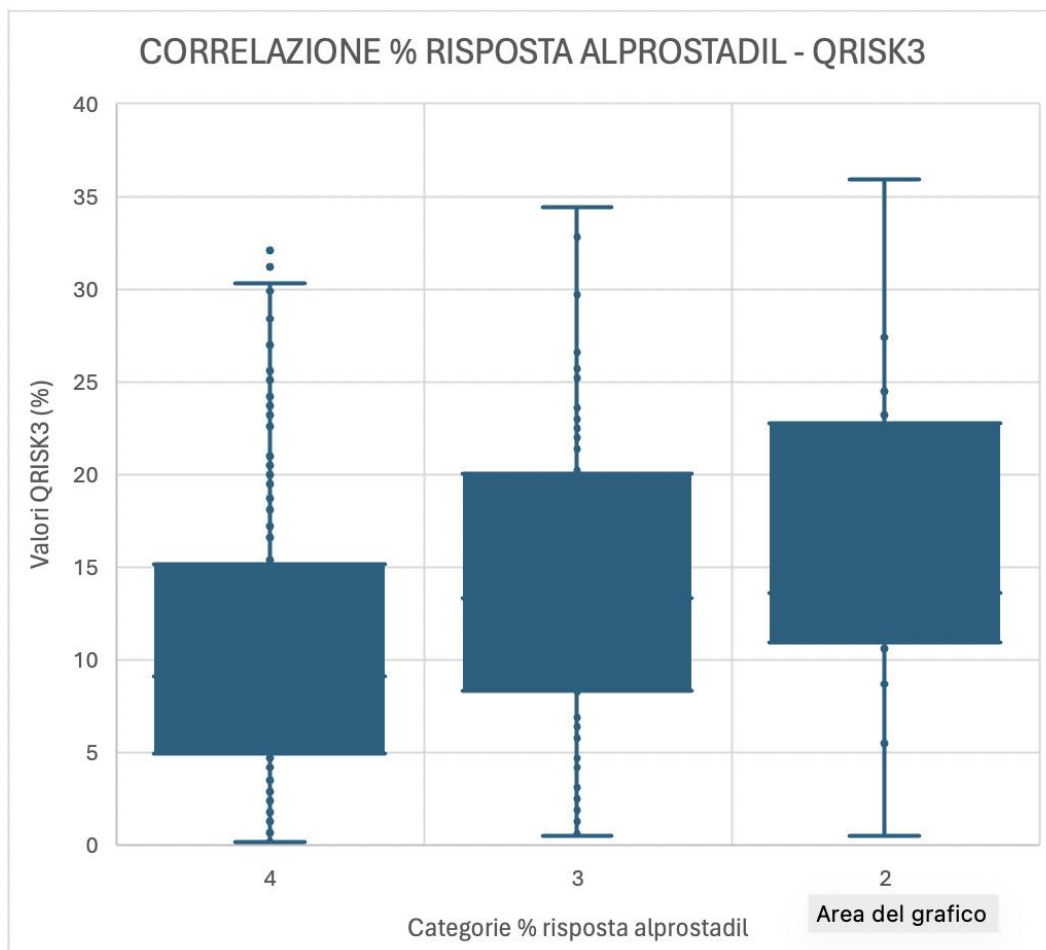
**Tabella 4:** correlazioni bivariate (r: coefficiente di correlazione; p: significatività statistica). T tot= Testosterone totale. SHBG= Sex Hormone-Binding Globulin. CFT= Calculated Free Testosteron. TSH= Thyroid Stimulating Hormone. LH= Luteinizing Hormone. FSH= Follicle Stimulating Hormone. TG= Triglycerides. HDL= High Density Lipoprotein. LDL= Low Density Lipoprotein. THR= Triglycerdes/HDL ratio. BMI= Body Mass Index.

È stata riscontrata una correlazione negativa ( $r = -0,232$ ) statisticamente significativa ( $p < 0,0001$ ) tra il valore del QRISK3 e il valore del PSV indicando che a un rischio cardiovascolare a 10 anni più elevato, corrispondono valori più bassi di velocità di picco sistolico misurata all'ECD pieno dinamico (Grafico 4).



**Grafico 4:** correlazione tra PSV e rischio cardiovascolare a 10 anni calcolato con QRISK3 ( $p < 0,0001$ ).

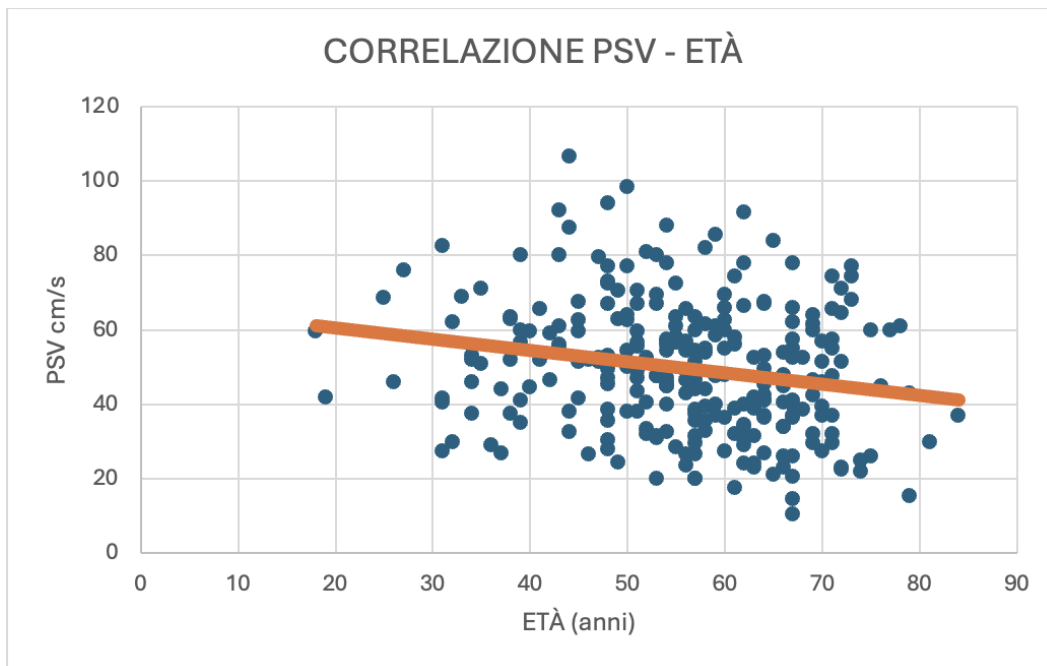
Allo stesso modo, anche la % di risposta erettiva alla somministrazione di alprostadil intracavernoso ha una correlazione negativa ( $r: -0,285$ ) con il QRISK3 in maniera statisticamente significativa ( $p < 0,0001$ ). Nel Grafico 5 è ripotato il valore di QRISK in base alla categoria di risposta all'alprostadil intracavernoso.



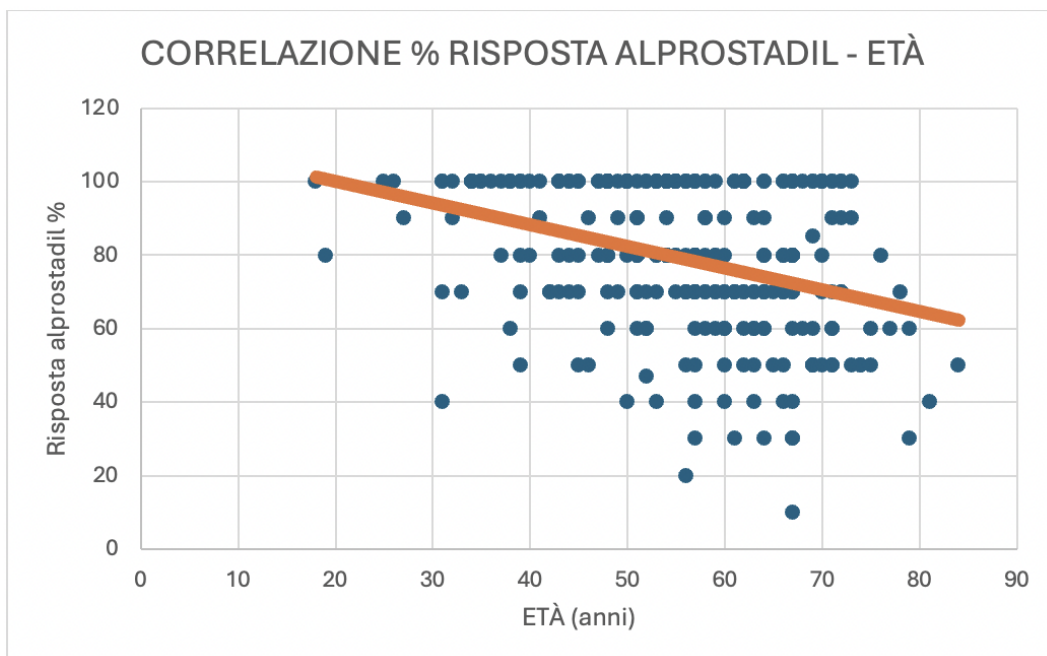
**Grafico 5:** boxplot che indica come varia il rischio cardiovascolare a 10 anni calcolato con QRISK3 nelle categorie di risposta % all'alprostadil. Categorie: **1:** 0-10%, **2:** 11-50%, **3:** 51-75%, **4:** 76-100% ( $p < 0,0001$ ).

Viene inoltre segnalata una correlazione positiva statisticamente significativa tra QRISK3 e SHBG, FSH, LDL, e glicemia (Tabella 4).

Per quanto riguarda l'età, è un fattore che incide negativamente sui parametri PSV (r: -0,210) (Grafico 6) e % di risposta all'alprostadil (r: -0,351) (Grafico 7).

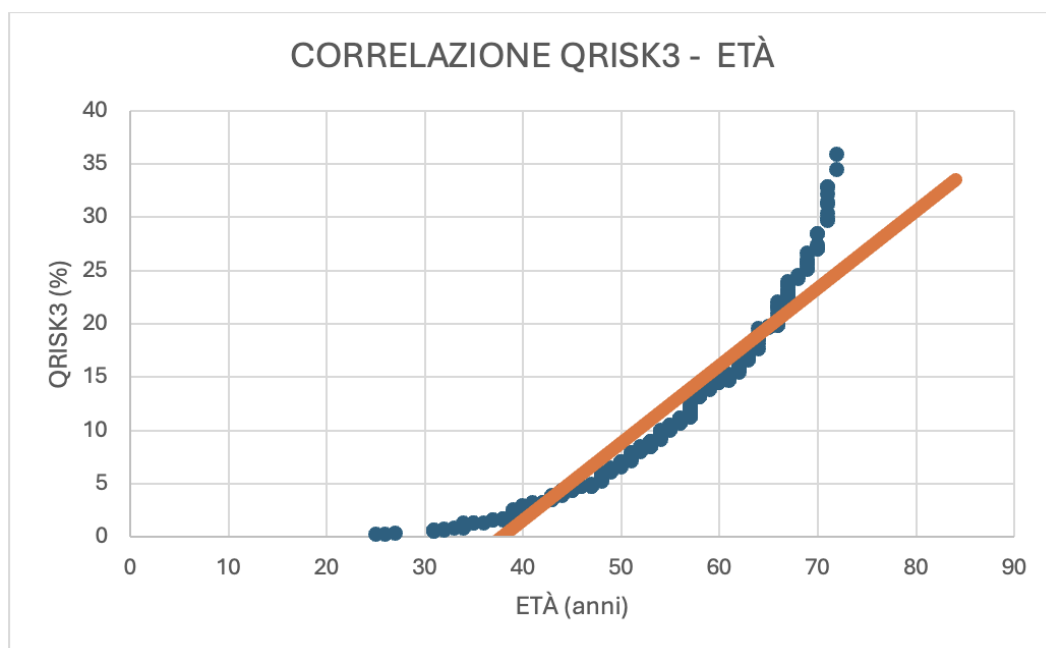


**Grafico 6:** correlazione tra valori di PSV ed età dei pazienti ( $p=0,001$ ).

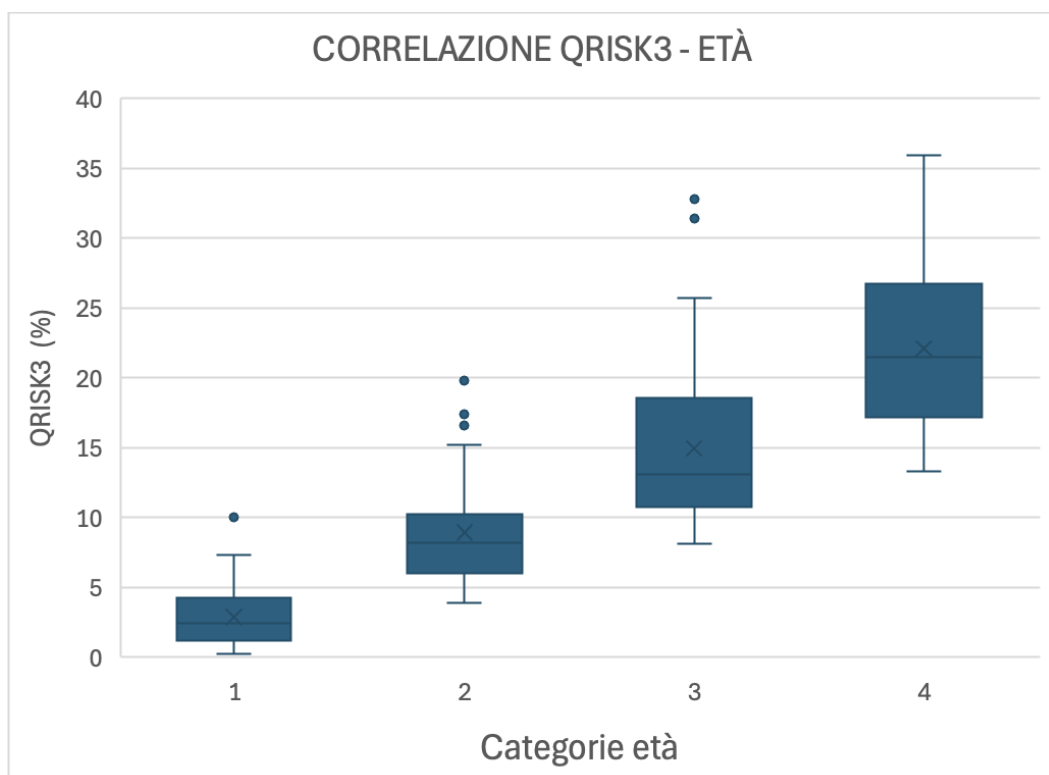


**Grafico 7:** correlazione tra % risposta all'alprostadil ed età dei pazienti ( $p<0,0001$ ).

Esiste inoltre una correlazione positiva ( $r: 0,901$ ) statisticamente significativa ( $p < 0,0001$ ) tra QRISK3 ed età indicando che all'aumentare dell'età aumenta il rischio cardiovascolare a 10 anni (Grafico 8).



**Grafico 8:** correlazione tra rischio cardiovascolare a 10 anni calcolato con QRISK3 ed età dei pazienti.



**Grafico 9:** rischio cardiovascolare a 10 anni (QRISK3) per gruppi di pazienti suddivisi in base all'età (utilizzando i quartili). **Gruppo 1:** <48 anni; **gruppo 2:** 48 - 56 anni; **gruppo 3:** 57-65 anni; **gruppo 4:** >65 anni.

Infine, si è visto come tutti gli altri valori rilevati agli esami ematochimici non siano correlati al valore di PSV, quindi apparentemente non incidono su questo parametro in maniera statisticamente significativa.

Successivamente, le variabili significativamente correlate con il QRISK3 sono state poi inserite in un modello di regressione lineare semplice per valutare i principali predittori di questo parametro.

Tenendo come variabile dipendente il valore di QRISK3 a 10 anni si sono ottenuti i seguenti risultati riportati in Tabella 5.

Coefficienti					
Variabile indipendente	Coefficienti non standardizzati		Coefficienti standardizzati	t	p
	B	Errore standard	Beta		
<b>Età</b>	0,597	0,025	0,848	24,318	<b>&lt;0,0001</b>
<b>PSV</b>	-0,046	0,018	-0,098	-2,605	<b>0,010</b>
<b>% risposta alprostadil</b>	0,020	0,016	0,049	1,254	0,211

**Tabella 5:** regressione lineare semplice per valutare il fattore maggiormente predittivo di rischio cardiovascolare a 10 anni calcolato con QRISK3. Variabile dipendente: QRISK3 a 10 anni.

Il valore di PSV resta quindi un significativo predittore del QRISK3 ( $p=0,01$ ) anche dopo correzione per età, mentre la % di risposta all'alprostadil perde di significatività statistica ( $p=0,211$ ).

In seguito, data la stretta correlazione tra QRISK3 ed età e tra PSV ed età, si è proceduto andando a verificare se la correlazione tra QRISK3 e PSV esiste anche suddividendo in quartili in base all'età la popolazione oggetto dello studio. Si è valutato quindi per ognuno dei quattro gruppi se esiste una correlazione tra il loro rischio cardiovascolare a 10 anni calcolato con QRISK3 e il valore di PSV, sempre utilizzando il coefficiente di correlazione di Pearson's ( $r$ ). I risultati sono stati riportati in Tabella 6.

<b>Gruppi di pazienti (numero di pazienti)</b>	<b>Correlazione QRISK3 – PSV</b>	
	<b><math>r</math></b>	<b><math>p</math></b>
<b>&lt;48 anni (53)</b>	0,043	0,761
<b>48-56 anni (71)</b>	-0,232	0,052
<b>57-65 anni (66)</b>	-0,103	0,411
<b>&gt;65 anni (60)</b>	-0,129	0,326

**Tabella 6:** correlazione tra QRISK3 e PSV in gruppi di pazienti suddivisi per età.

In questo caso non è stata rilevata nessuna correlazione statisticamente significativa ( $p < 0,05$ ).



Le variabili nominali, che in questo caso fanno riferimento alle patologie all'anamnesi, sono state riportate in Tabella 7 esprimendo un valore % in base a patologici e non patologici.

<b>Variabile nominale</b>	<b>% sani (numero pz)</b>	<b>% patologici (numero pz)</b>
<b>Diabete Mellito (DM)</b>	90,3 (243)	9,7 (26)
<b>Ipertensione arteriosa (IPA)</b>	71 (191)	29 (78)
<b>Dislipidemia</b>	79,2 (213)	20,8 (56)
<b>Obesità</b>	88,1 (237)	11,9 (32)
<b>Ipogonadismo</b>	89,2 (240)	10,8 (29)
<b>Ipertrofia prostatica benigna (IPB)</b>	90 (242)	10 (27)
<b>Ipotiroidismo</b>	94,8 (255)	5,2 (14)
<b>Sindrome metabolica (MetS)</b>	91,8 (247)	8,2 (22)
<b>Patologie cardiovascolari pregresse (CVD)</b>	93,7 (252)	6,3 (17)

**Tabella 7:** variabili nominali (patologie all'anamnesi) suddivise in pazienti sani (non affetti da tale patologia) e patologici (affetti da tale patologia).

Un altro obiettivo dello studio era capire quanto influissero le patologie presenti all'anamnesi sul PSV medio registrato durante l'esecuzione dell'ECD penieno dinamico. Si è proceduto quindi con un'analisi attraverso il test del chi quadro per verificare l'associazione tra le variabili riportate in tabella 5 e il valore normale o patologico del PSV secondo i cut-off per età.

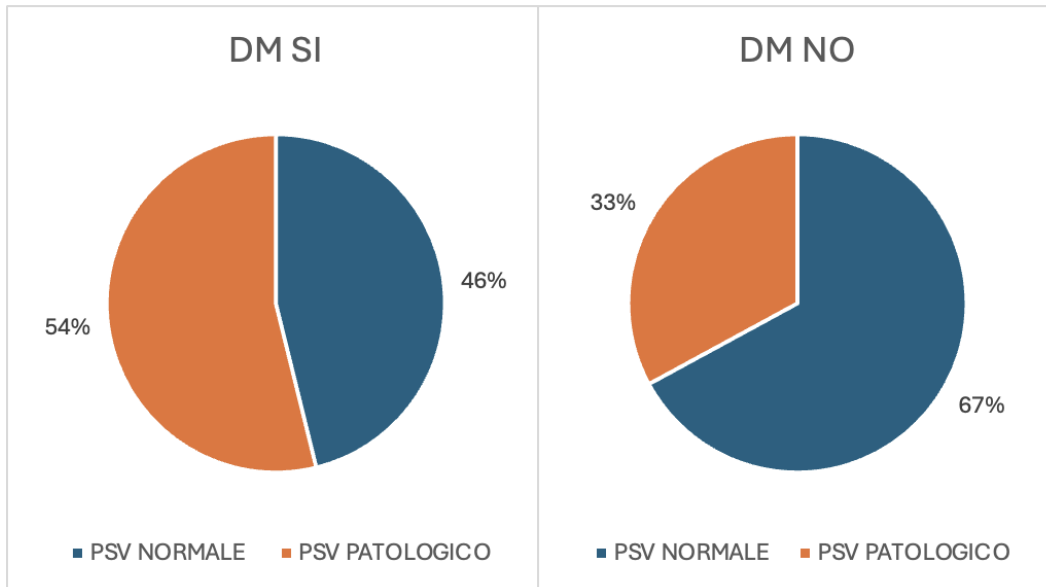
I pazienti patologici, quindi con un valore di PSV inferiore al cut-off, sono risultati 94, mentre i pazienti sani sono risultati 175.

I risultati sono stati riportati in Tabella 8.

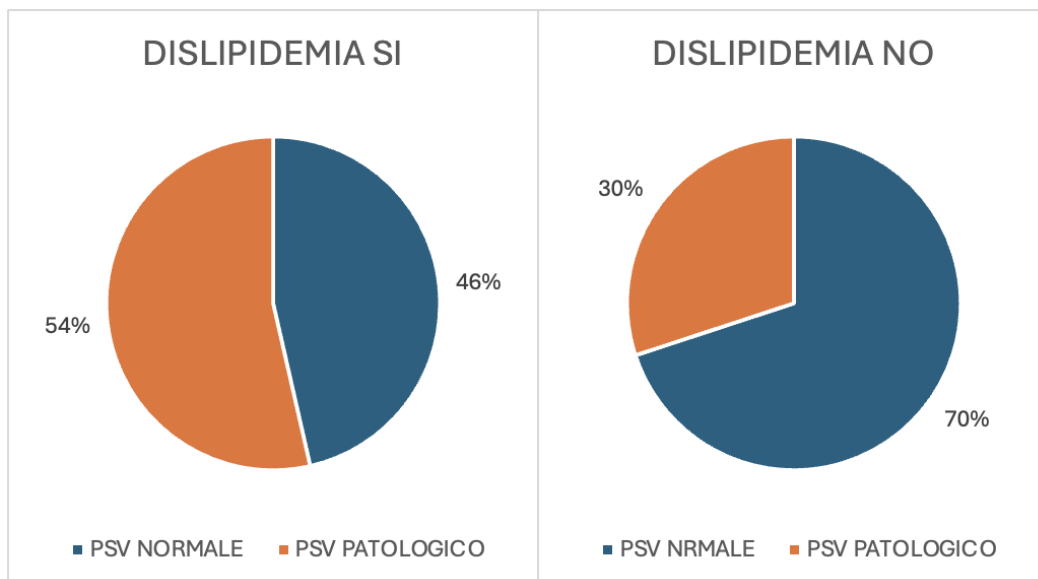
		PSV normale	PSV patologico	Totale	<i>p</i>
<b>DM</b>	no	163 (93,1%)	80 (85,1%)	243 (90,3%)	<b>0,033</b>
	si	12 (6,9%)	14 (14,9%)	26 (9,7%)	
	Tot	175	94	269	
<b>IPA</b>	no	129 (73,7%)	62 (66%)	191 (71%)	0,181
	si	46 (26,3%)	32 (34%)	78 29%)	
	tot	175	94	269	
<b>Dislipidemia</b>	no	149 (85,1%)	64 (68,1%)	213 (79,2%)	<b>0,001</b>
	si	26 (14,9%)	30 (31,9%)	56 (20,8%)	
	Tot	175	94	269	
<b>Obesità</b>	no	158 (90,3%)	79 (84%)	237 (88,1%)	0,132
	si	17 (9,7%)	15 (16%)	32 (11,9%)	
	Tot	175	94	269	
<b>Ipogonadismo</b>	no	154 (88%)	86 (91,5%)	240 (89,2%)	0,379
	si	21 (12%)	8 (8,5%)	29 (10,8%)	
	Tot	175	94	269	
<b>IPB</b>	no	161 (92%)	81 (86,2%)	242 (90%)	0,129
	si	14 (8%)	13 (13,8%)	27 (10%)	
	Tot	175	94	269	
<b>Ipotiroidismo</b>	no	164 (93,7%)	91 (96,8%)	255 (94,8%)	0,276
	si	11 (6,3%)	3 (3,2%)	14 (5,2%)	
	Tot	175	94	269	
<b>MetS</b>	no	163 (93,1%)	84 (89,4%)	247 (91,8%)	0,281
	si	12 (6,9%)	10 (10,6%)	22 (8,2%)	
	Tot	175	94	269	
<b>CVD</b>	no	169 (96,6%)	83 (88,3%)	252 (93,7%)	<b>0,008</b>
	si	6 (3,4%)	11 (11,7%)	17 (6,3%)	
	Tot	175	94	269	

**Tabella 8:** associazioni tra patologie all'anamnesi e valori di PSV normali e patologici. DM= diabete mellito. IPA= ipertensione arteriosa. IPB= ipertrofia prostatica benigna. MetS= sindrome metabolica. CVD= Cardiovascular disease.

È stata riscontrata una differenza statisticamente significativa tra PSV patologico e presenza di diabete mellito con una significatività di 0,033 secondo test chi quadro di Pearson (Figura 11). Inoltre, è stata riscontrata un'associazione con la presenza di dislipidemia ( $p= 0,001$ ) (Figura 12).

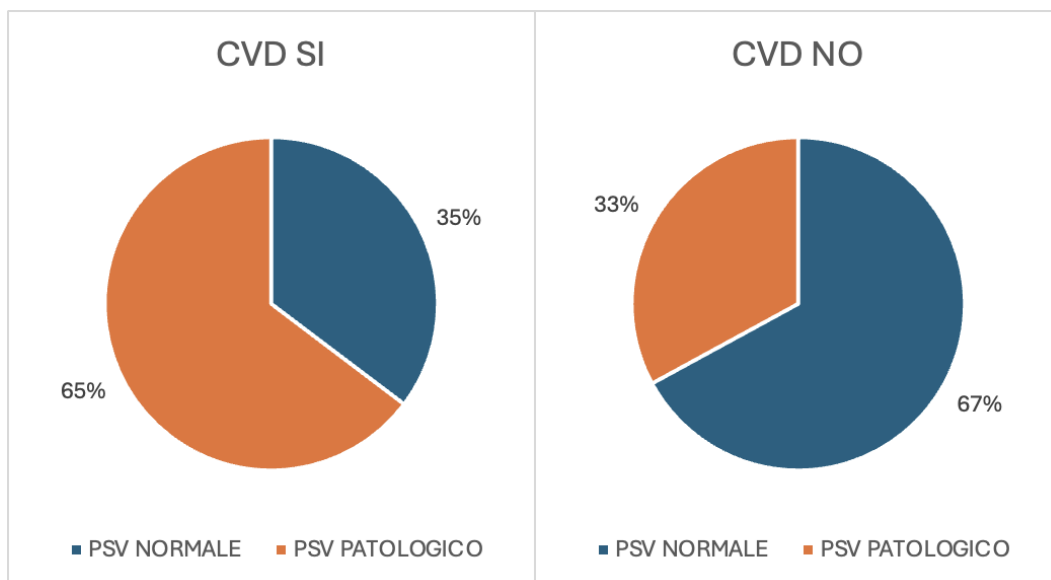


**Figura 11:** Grafici a torta che indicano la % di pazienti con PSV alterato (patologico) nei diabetici (DM SI) e non diabetici (DM NO) ( $p= 0,033$ ).



**Figura 12:** Grafici a torta che indicano la % di pazienti con PSV alterato (patologico) nei soggetti con dislipidemia (DISLIPIDEMIA SI) e senza dislipidemia (DISLIPIDEMIA NO) ( $P= 0,001$ ).

Per i pazienti con eventi cardiovascolari pregressi, per i quali non si è calcolato il rischio cardiovascolare a 10 anni con lo score QRISK3, è stata riscontrata una forte correlazione con il valore di PSV indicando che esiste un'associazione tra patologie cardiovascolari pregresse e velocità di picco sistolico con  $p=0,008$  (Figura 13).



**Figura 13:** Grafici a torta che indicano la % di pazienti con PSV alterato (patologico) nei soggetti con eventi cardiovascolari pregressi (CVD SI) e non (CVD NO) ( $p=0,008$ ).

## DISCUSSIONE

La DE è una disfunzione sessuale maschile molto comune, che può essere causata da numerosi fattori di rischio, tanto è vero che alla sua genesi contribuiscono sia problemi ormonali sia un'alterazione della componente vascolare, o della componente nervosa (2).

In particolare, le patologie cardiovascolari vengono attualmente considerate la prima causa di DE su base organica<sup>9</sup>, al punto che la DE potrebbe essere considerata un fattore predittivo di eventi cardiovascolari maggiori (12).

Al fine di valutare questa associazione, nel nostro studio abbiamo calcolato il rischio cardiovascolare a 10 anni mediante il QRISK3 espresso in % ed è stata valutata una possibile correlazione con il parametro dell'ECD penieno dinamico PSV, che potrebbe rappresentare un possibile indice di salute cardiovascolare del paziente.

Inoltre, abbiamo valutato se le patologie presenti all'anamnesi dei pazienti fossero correlate a un valore di PSV patologico, ricercando quindi una possibile associazione tra genesi di DE su base vascolare e patologie cardiovascolari o metaboliche presenti nei pazienti.

Infine, abbiamo valutato la correlazione tra salute cardiovascolare espressa sempre dal QRISK3 e % di risposta alla somministrazione di alprostadil intracavernosa nel corso dell'esame ECD penieno dinamico, in quanto un'alterazione dell'erezione in seguito a stimolazione farmacologica potrebbe essere segno di una disfunzione vascolare nelle arterie cavernose e quindi una spia per future arteriopatie maggiori o comunque di eventi cardiovascolari futuri.

Dai dati emersi abbiamo constatato che il parametro PSV registrato durante l'esame ECD penieno dinamico potrebbe essere utilizzato come parametro predittivo di rischio cardiovascolare in quanto è stata registrata una correlazione negativa ( $r = -0,232$ ) con elevata significatività statistica ( $p < 0,0001$ ) indicando che al diminuire della velocità di picco sistolico, aumenta il rischio cardiovascolare a 10 anni del paziente considerato (Grafico 4).

Da questo possiamo dedurre che analizzando con l'ECD penieno dinamico un paziente con DE o sospetto di DE è possibile stimare anche il rischio di futuri eventi cardiovascolari maggiori.

Inoltre, secondo la regressione lineare (Tabella 5), il fattore che è risultato maggiormente correlato al QRISK3 risulta essere proprio il valore di PSV, secondo solo all'età, come si poteva facilmente intuire dato che la prevalenza di patologie cardiovascolari aumenta con l'età in qualsiasi tipo di soggetto, rappresentandone il maggior fattore di rischio (65).

Questi risultati sono in accordo con diversi studi riportati in letteratura, in particolare viene riscontrata una correlazione negativa, come nel nostro studio, tra valore di PSV e rischio cardiovascolare (66, 67). In altre parole, pazienti che presentavano un esame ECD normale avevano un rischio di malattia coronarica improbabile, mentre pazienti con ECD con risposta anormale presentavano una patologia coronarica ostruttiva nel 30% dei casi (67).

Ci sono però dei fattori da considerare, in particolare l'ECD penieno dinamico è un esame diagnostico operatore dipendente, oltre che costoso e che richiede tempo, per questi motivi potrebbe non essere un parametro ottimale per effettuare uno screening cardiovascolare su larga scala.

Inoltre, in alcuni casi è stato concluso che il test ECD penieno dinamico come predittore di rischio cardiovascolare presenta alta specificità ma bassa sensibilità, anche se in questo caso veniva utilizzato un cut-off unico per il PSV (67). Nel nostro studio invece avendo normalizzato questo parametro in base all'età del paziente dovrebbe esserci una maggior accuratezza predittiva.

In conclusione, per avere una conferma più solida e accurata della correlazione tra PSV e patologie cardiovascolari si dovrebbero effettuare degli studi prospettici di lunga durata che vadano a valutare come cambia negli anni il parametro PSV e in quali soggetti si manifestano eventi cardiovascolari maggiori.

Allo stesso modo, è stato riscontrato che anche la % di risposta alla somministrazione di alprostadil intracavernoso è correlata negativamente al valore del QRISK3 ( $r=-0,285$ ), con significatività statistica elevata ( $p<0,0001$ ) dimostrando che in un paziente che ha una risposta erettiva minore si ha un rischio cardiovascolare maggiore a 10 anni (Grafico 5).

Non sono presenti studi specifici a riguardo, quindi potrebbe essere un primo riscontro di un parametro da tenere in considerazione nella valutazione della salute cardiovascolare globale del paziente, da approfondire con ulteriori studi. Inoltre, la quantità di farmaco somministrato nel corso della procedura non è standardizzata in quanto, come detto in precedenza, è mediamente di 10  $\mu\text{g}$  ma con un intervallo da 2 a 20  $\mu\text{g}$ .

Parlando invece di rischio cardiovascolare e fattori metabolici è stata rilevata una correlazione positiva tra QRISK3 e valori di LDL e glicemia (Tabella 4), come ci si poteva aspettare dato che, come detto in precedenza (60), la salute metabolica e quindi i livelli di LDL e glucosio nel sangue sono fattori importanti per il benessere cardiovascolare.

Un'altra correlazione interessante riscontrata è quella tra FSH e rischio cardiovascolare (Tabella 4), confermata anche dalla letteratura, in quanto questo ormone influisce sullo sviluppo di tessuto adiposo e produzione di citochine infiammatorie, che contribuiscono allo sviluppo della malattia aterosclerotica (68).

Non si è invece riscontrata alcuna correlazione significativa tra il valore di PSV e parametri metabolico-ormonali, indicando che il valore di PSV non è un buon fattore predittivo di salute metabolica.

Parlando della correlazione tra PSV e QRISK3 effettuata sulla popolazione suddivisa in quartili (Tabella 6), non si è riscontrato nessun valore statisticamente significativo; probabilmente a causa della bassa numerosità campionaria. Si mantiene comunque la correlazione negativa in 3 gruppi su 4 ( $r$ : -0,232 nel gruppo 2;  $r$ : -0,103 nel gruppo 3 e  $r$ : -0,129 nel gruppo 4) dimostrando che c'è comunque una tendenza alla diminuzione del valore di PSV all'aumentare del rischio cardiovascolare calcolato con QRISK3. Potrebbe essere confermata tale correlazione con uno studio su una popolazione più ampia.

Per quanto riguarda la correlazione tra patologie all'anamnesi e valori patologici di PSV (Tabella 8) è emerso che in pazienti affetti da diabete mellito è più frequente osservare un valore di PSV alterato, confermando il fatto che il diabete possa avere un ruolo nella genesi dell'alterazione endoteliale a livello cavernoso e quindi di una successiva DE come già riportato in letteratura (9).

Allo stesso tempo, è emersa una correlazione tra dislipidemia e valore di PSV patologico, indicando che un metabolismo lipidico mal controllato può comportare un'alterazione del flusso sanguigno per fenomeni aterosclerotici e di disfunzione endoteliale e quindi contribuire alla genesi di DE (69).

Il fatto che né la glicemia né il profilo lipidico (HDL, LDL, Colesterolo totale, Trigliceridi) fossero significativamente correlati al parametro PSV è da imputare probabilmente al fatto che i pazienti sono attualmente in trattamento per queste patologie, quindi, la maggior parte pur essendo diabetici o dislipidemici non hanno valori estremamente elevati di glicemia, colesterolo totale o trigliceridi.

Infine, i pazienti che presentavano già all'anamnesi eventi cardiovascolari maggiori quali ictus o infarto miocardico presentano una correlazione significativa con un valore di PSV patologico (Figura 13), indicando ancora una volta come salute cardiovascolare e PSV possano essere strettamente correlati e come quindi la DE possa essere sia un fattore predittivo sia una conseguenza di una compromissione cardiovascolare (9, 12).



Non si è riscontrata invece una correlazione statisticamente significativa con obesità e sindrome metabolica al contrario di come ci si aspettava dagli studi presenti in letteratura (12).

Allo stesso modo anche la presenza di ipertensione arteriosa all'anamnesi è risultato non essere correlata a un valore alterato di PSV al contrario di ciò che ci si potrebbe aspettare tenendo conto che l'ipertensione è un fattore chiave per la salute cardiovascolare (9).

Come per diabete e dislipidemia la spiegazione è da ricercare nel fatto che i pazienti nonostante abbiano diagnosi di ipertensione sono in corso di trattamento farmacologico con antipertensivi quindi probabilmente per questo motivo non è risultata l'associazione tra ipertensione e alterazione di PSV.

Infine, anche la presenza di IPB e ipogonadismo non è stata associata a valori patologici di PSV, il che potrebbe essere dovuto sia al fatto che queste due patologie non contribuiscono tanto quanto le precedenti alla salute vascolare sia al fatto che numerosi pazienti sono in corso di trattamento con testosterone che annulla gli effetti dell'ipogonadismo sulla funzione erettiva.

Al contrario, il fatto di non aver riscontrato una correlazione tra PSV e ipotiroidismo conferma che la genesi di DE associata a tireopatie non è del tutto confermata come da letteratura (4).

Alla luce dei risultati emersi si può definire raggiunto l'obiettivo principale dello studio che consisteva nel valutare se il valore di PSV fosse un possibile fattore predittivo di rischio cardiovascolare; sia per la sua stretta correlazione negativa con il rischio cardiovascolare a 10 anni calcolato con il QRISK3, sia per la sua correlazione con la presenza di patologie cardiovascolari all'anamnesi nei pazienti considerati.

I limiti del nostro studio includono: il fatto che l'esame ecocolordoppler penieno dinamico risulta tuttora operatore-dipendente, quindi, rimane difficile la rilevazione di parametri oggettivi e standardizzati; la mancanza di parametri biochimici e antropometrici di alcuni pazienti; la natura retrospettiva dello studio che non permette di trarre conclusioni definitive sul rapporto di causalità tra le associazioni osservate; il fatto che i cut-off per età del parametro PSV non siano scientificamente validati.

L'utilizzo dell'ecocolordoppler penieno dinamico come test di screening per patologie cardiovascolari potrebbe essere utile data la sua predittività in tal senso, ma probabilmente non effettuabile su tutta la popolazione maschile data la sua dispendiosità in termini di tempo e costo, tuttavia, potrebbe essere riservato a soggetti affetti da DE o altre disfunzioni sessuali maschili per le quali è utile a priori una valutazione con tale esame diagnostico.

## **CONCLUSIONI**

In questo studio abbiamo dimostrato che il valore di PSV riscontrato durante l'esame ecocolordoppler penieno dinamico è correlato negativamente con il rischio cardiovascolare a 10 anni, come anche il valore % di risposta alla somministrazione di alprostadil intracavernoso.

È stato inoltre dimostrato che c'è un'associazione tra pazienti diabetici o con eventi cardiovascolari passati o dislipidemici e valore patologico di PSV.

## BIBLIOGRAFIA

1. Muneer A, Kalsi J, Nazareth I, Arya M. Erectile Dysfunction. *BMJ* 2014; 348: g129.
2. Leslie SW, Sooriyamoorthy T. Erectile Dysfunction. In StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024.
3. Rosen R C, Wing R, Schneider S, Gendrano E. Epidemiology of Erectile Dysfunction: the Role of Medical Comorbidities and Lifestyle Factors. *Urologic Clinics of North America, Erectile Dysfunction*, 32, fasc. 4 (1 Novembre 2005): 403–17.
4. Corona G, Cucinotta D, Di Lorenzo G, Ferlin A, Giagulli VA, Gnessi L, Isidori AM, Maiorino MI, Miserendino P, Murrone A, Pivonello R, Rochira V, Sangiorgi GM, Stagno G, Foresta C, Lenzi A, Maggi M, Jannini EA. The Italian Society of Andrology and Sexual Medicine (SIAMS), along with Ten Other Italian Scientific Societies, Guidelines on the Diagnosis and Management of Erectile Dysfunction. *Journal of Endocrinological Investigation* 46, fasc. 6 (giugno 2023): 1241–74.
5. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ, McKinlay JB. Impotence and Its Medical and Psychosocial Correlates: Results of the Massachusetts Male Aging Study. *Journal of Urology* 151, fasc. 1 (gennaio 1994): 54–61.
6. Corona G, Lee DM, Forti G, O'Connor DB, Maggi M, O'Neill TW, Pendleton N, Bartfai G, Boonen S, Casanueva FF, Finn JD, Giwercman A, Han TS, Huhtaniemi IT, Kula K, Lean ME, Punab M, Silman AJ, Vanderschueren D, Wu FC; EMAS Study Group. Age-Related Changes in General and Sexual Health in Middle-Aged and Older Men: Results from the European Male Ageing Study (EMAS). *J Sex Med.* 2010 Apr;7(4 Pt 1):1362-80.
7. McCabe MP, Sharlip ID, Lewis R, Atalla E, Balon R, Fisher AD, Laumann E, Lee SW, Segraves RT. Incidence and Prevalence of Sexual Dysfunction in Women and Men: A Consensus Statement from the Fourth International Consultation on Sexual Medicine 2015. *J Sex Med.* 2016 Feb;13(2):144-52.
8. Calzo JP, Austin SB, Charlton BM, Missmer SA, Kathrins M, Gaskins AJ, Chavarro JE. Erectile Dysfunction in a Sample of Sexually Active Young Adult Men from a U.S. Cohort: Demographic, Metabolic and Mental Health Correlates. *J Urol.* 2021 Feb;205(2):539-544.
9. Yafi FA, Jenkins L, Albersen M, Corona G, Isidori AM, Goldfarb S, Maggi M, Nelson CJ, Parish S, Salonia A, Tan R, Mulhall JP, Hellstrom WJ. Erectile dysfunction. *Nat Rev Dis Primers.* 2016 Feb 4;2:16003.

10. de Souza ILL, Ferreira EDS, Vasconcelos LHC, Cavalcante FA, da Silva BA. Erectile Dysfunction: Key Role of Cavernous Smooth Muscle Cells. *Front Pharmacol*. 2022 Jul 5;13:895044.
11. Shamloul R, Ghanem H. Erectile dysfunction. *Lancet*. 2013 Jan 12;381(9861):153-65.
12. Corona G, Rastrelli G, Isidori AM, Pivonello R, Bettocchi C, Reisman Y, Sforza A, Maggi M. Erectile dysfunction and cardiovascular risk: a review of current findings. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2020 Mar;18(3):155-164.
13. Marinelli L, Lanfranco F, Motta G, Zavattaro M. Erectile Dysfunction in Men with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J Clin Med*. 2021 Jun 21;10(12):2730.
14. Rosen R, Altwein J, Boyle P, Kirby RS, Lukacs B, Meuleman E, O'Leary MP, Puppò P, Robertson C, Giuliano F. Lower urinary tract symptoms and male sexual dysfunction: the multinational survey of the aging male (MSAM-7). *Eur Urol*. 2003 Dec;44(6):637-49.
15. Li HJ, Kang DY. Prevalence of sexual dysfunction in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a meta-analysis. *World J Urol*. 2016 Jul;34(7):1009-17.
16. Gonzalez-Cadavid NF, Rajfer J. Treatment of Peyronie's disease with PDE5 inhibitors: an antifibrotic strategy. *Nat Rev Urol*. 2010 Apr;7(4):215-21.
17. Limoncin E, Gravina GL, Corona G, Maggi M, Ciocca G, Lenzi A, Jannini EA. Erectile function recovery in men treated with phosphodiesterase type 5 inhibitor administration after bilateral nerve-sparing radical prostatectomy: a systematic review of placebo-controlled randomized trials with trial sequential analysis. *Andrology*. 2017 Sep;5(5):863-872.
18. Corona G, Filippi S, Comelio P, Bianchi N, Frizza F, Dicuio M, Rastrelli G, Concetti S, Sforza A, Vignozzi L, Maggi M. Sexual function in men undergoing androgen deprivation therapy. *Int J Impot Res*. 2021 May;33(4):439-447.
19. Montejo AL, Montejo L, Navarro-Cremades F. Sexual side-effects of antidepressant and antipsychotic drugs. *Curr Opin Psychiatry*. 2015 Nov;28(6):418-23.
20. Farmakis IT, Pyrgidis N, Doundoulakis I, Mykoniatis I, Akrivos E, Giannakoulas G. Effects of Major Antihypertensive Drug Classes on Erectile Function: a Network Meta-analysis. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2022 Oct;36(5):903-914.

21. Corona G, Ricca V, Bandini E, Rastrelli G, Casale H, Jannini EA, Sforza A, Forti G, Mannucci E, Maggi M. SIEDY scale 3, a new instrument to detect psychological component in subjects with erectile dysfunction. *J Sex Med.* 2012 Aug;9(8):2017-26.
22. Corona G, Rastrelli G, Ricca V, Jannini EA, Vignozzi L, Monami M, Sforza A, Forti G, Mannucci E, Maggi M. Risk factors associated with primary and secondary reduced libido in male patients with sexual dysfunction. *J Sex Med.* 2013 Apr;10(4):1074-89.
23. Corona G, Rastrelli G, Limoncin E, Sforza A, Jannini EA, Maggi M. Interplay Between Premature Ejaculation and Erectile Dysfunction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Sex Med.* 2015 Dec;12(12):2291-300.
24. Jannini EA, Nappi RE. Couplepause: A New Paradigm in Treating Sexual Dysfunction During Menopause and Andropause. *Sex Med Rev.* 2018 Jul;6(3):384-395.
25. Barbonetti A, D'Andrea S, Cavallo F, Martorella A, Francavilla S, Francavilla F. Erectile Dysfunction and Premature Ejaculation in Homosexual and Heterosexual Men: A Systematic Review and Meta-Analysis of Comparative Studies. *J Sex Med.* 2019 May;16(5):624-632.
26. Capogrosso P, Jensen CFS, Rastrelli G, Torremade J, Russo GI, Raheem AA, Frey A, Fode M, Maggi M, Reisman Y, Bettocchi C, Corona G. Male Sexual Dysfunctions in the Infertile Couple-Recommendations From the European Society of Sexual Medicine (ESSM). *Sex Med.* 2021 Jun;9(3):100377.
27. Dean RC, Lue TF. Physiology of penile erection and pathophysiology of erectile dysfunction. *Urol Clin North Am.* 2005 Nov;32(4):379-95.
28. Kovac JR, Labbate C, Ramasamy R, Tang D, Lipshultz LI. Effects of cigarette smoking on erectile dysfunction. *Andrologia.* 2015 Dec;47(10):1087-92.
29. Moreland RB, Traish A, McMillin MA, Smith B, Goldstein I, Saenz de Tejada I. PGE1 suppresses the induction of collagen synthesis by transforming growth factor-beta 1 in human corpus cavernosum smooth muscle. *J Urol.* 1995 Mar;153(3 Pt 1):826-34.
30. Mulligan T, Schmitt B. Testosterone for erectile failure. *J Gen Intern Med.* 1993 Sep;8(9):517-21.
31. Rastrelli G, Corona G, Maggi M. The role of prolactin in andrology: what is new? *Rev Endocr Metab Disord.* 2015 Sep;16(3):233-48.

32. Rosen RC. Evaluation of the patient with erectile dysfunction: history, questionnaires, and physical examination. *Endocrine*. 2004 Mar-Apr;23(2-3):107-11.
33. Corona G, Goulis DG, Huhtaniemi I, Zitzmann M, Toppari J, Forti G, Vanderschueren D, Wu FC. European Academy of Andrology (EAA) guidelines on investigation, treatment and monitoring of functional hypogonadism in males: Endorsing organization: European Society of Endocrinology. *Andrology*. 2020 Sep;8(5):970-987.
34. Montorsi F, Adairan G, Becher E, Giuliano F, Khoury S, Lue TF, Sharlip I, Althof SE, Andersson KE, Brock G, Broderick G, Burnett A, Buvat J, Dean J, Donatucci C, Eardley I, Fugl-Meyer KS, Goldstein I, Hackett G, Hatzichristou D, Hellstrom W, Incrocci L, Jackson G, Kadioglu A, Levine L, Lewis RW, Maggi M, McCabe M, McMahon CG, Montague D, Montorsi P, Mulhall J, Pfaus J, Porst H, Ralph D, Rosen R, Rowland D, Sadeghi-Nejad H, Shabsigh R, Stief C, Vardi Y, Wallen K, Wasserman M. Summary of the recommendations on sexual dysfunctions in men. *J Sex Med*. 2010 Nov;7(11):3572-88.
35. Isidori AM, Aversa A, Calogero A, Ferlin A, Francavilla S, Lanfranco F, Pivonello R, Rochira V, Corona G, Maggi M. Adult- and late-onset male hypogonadism: the clinical practice guidelines of the Italian Society of Andrology and Sexual Medicine (SIAMS) and the Italian Society of Endocrinology (SIE). *J Endocrinol Invest*. 2022 Dec;45(12):2385-2403.
36. Mulhall JP, Giraldi A, Hackett G, Hellstrom WJG, Jannini EA, Rubio-Aurioles E, Trost L, Hassan TA. The 2018 Revision to the Process of Care Model for Evaluation of Erectile Dysfunction. *J Sex Med*. 2018 Sep;15(9):1280-1292.
37. Salonia A, Bettocchi C, Boeri L, Capogrosso P, Carvalho J, Cilesiz NC, Cocci A, Corona G, Dimitropoulos K, Gül M, Hatzichristodoulou G, Jones TH, Kadioglu A, Martínez Salamanca JI, Milenkovic U, Modgil V, Russo GI, Serefoglu EC, Tharakan T, Verze P, Minhas S; EAU Working Group on Male Sexual and Reproductive Health. European Association of Urology Guidelines on Sexual and Reproductive Health-2021 Update: Male Sexual Dysfunction. *Eur Urol*. 2021 Sep;80(3):333-357.
38. Jannini EA, McCabe MP, Salonia A, Montorsi F, Sachs BD. Organic vs. psychogenic? The Manichean diagnosis in sexual medicine. *J Sex Med*. 2010 May;7(5):1726-33.
39. Plummer F, Manea L, Trepel D, McMillan D. Screening for anxiety disorders with the GAD-7 and GAD-2: a systematic review and diagnostic metaanalysis. *Gen Hosp Psychiatry*. 2016 Mar-Apr;39:24-31.

40. Levis B, Sun Y, He C, Wu Y, Krishnan A, Bhandari PM, Neupane D, Imran M, Brehaut E, Negeri Z, Fischer FH, Benedetti A, Thombs BD; Depression Screening Data (DEPRESSD) PHQ Collaboration; Che L, Levis A, Riehm K, Saadat N, Azar M, Rice D, Boruff J, Kloda L, Cuijpers P, Gilbody S, Ioannidis J, McMillan D, Patten S, Shrier I, Ziegelstein R, Moore A, Akena D, Amtmann D, Arroll B, Ayalon L, Baradaran H, Beraldi A, Bernstein C, Bhana A, Bombardier C, Buji RI, Butterworth P, Carter G, Chagas M, Chan J, Chan LF, Chibanda D, Cholera R, Clover K, Conway A, Conwell Y, Daray F, de Man-van Ginkel J, Delgadillo J, Diez-Quevedo C, Fann J, Field S, Fisher J, Fung D, Garman E, Gelaye B, Gholizadeh L, Gibson L, Goodyear-Smith F, Green E, Greeno C, Hall B, Hampel P, Hantsoo L, Haroz E, Harter M, Hegerl U, Hides L, Hobfoll S, Honikman S, Hudson M, Hyphantis T, Inagaki M, Ismail K, Jeon HJ, Jetté N, Khamseh M, Kiely K, Kohler S, Kohrt B, Kwan Y, Lamers F, Asunción Lara M, Levin-Aspensson H, Lino V, Liu SI, Lotrakul M, Loureiro S, Löwe B, Luitel N, Lund C, Marrie RA, Marsh L, Marx B, McGuire A, Mohd Sidik S, Munhoz T, Muramatsu K, Nakku J, Navarrete L, Osório F, Patel V, Pence B, Persoons P, Petersen I, Picardi A, Pugh S, Quinn T, Rancans E, Rathod S, Reuter K, Roch S, Rooney A, Rowe H, Santos I, Schram M, Shaaban J, Shinn E, Sidebottom A, Simning A, Spangenberg L, Stafford L, Sung S, Suzuki K, Swartz R, Tan PLL, Taylor-Rowan M, Tran T, Turner A, van der Feltz-Cornelis C, van Heyningen T, van Weert H, Wagner L, Li Wang J, White J, Winkley K, Wynter K, Yamada M, Zhi Zeng Q, Zhang Y. Accuracy of the PHQ-2 Alone and in Combination With the PHQ-9 for Screening to Detect Major Depression: Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2020 Jun 9;323(22):2290-2300.
41. Esposito K, Giugliano F, Maiorino MI, Giugliano D. Dietary factors, Mediterranean diet and erectile dysfunction. *J Sex Med*. 2010 Jul;7(7):2338-45.
42. Sivaratnam L, Selimin DS, Abd Ghani SR, Nawi HM, Nawi AM. Behavior-Related Erectile Dysfunction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Sex Med*. 2021 Jan;18(1):121-143.
43. Sivaratnam L, Selimin DS, Abd Ghani SR, Nawi HM, Nawi AM. Behavior-Related Erectile Dysfunction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Sex Med*. 2021 Jan;18(1):121-143.
44. Corona G, Rastrelli G, Morgentaler A, Sforza A, Mannucci E, Maggi M. Meta-analysis of Results of Testosterone Therapy on Sexual Function Based on International Index of Erectile Function Scores. *Eur Urol*. 2017 Dec;72(6):1000-1011.
45. Corona G, Isidori AM, Aversa A, Burnett AL, Maggi M. Endocrinologic Control of Men's Sexual Desire and Arousal/Erection. *J Sex Med*. 2016 Mar;13(3):317-37.



46. Corona G, Mondaini N, Ungar A, Razzoli E, Rossi A, Fusco F. Phosphodiesterase type 5 (PDE5) inhibitors in erectile dysfunction: the proper drug for the proper patient. *J Sex Med.* 2011 Dec;8(12):3418-32.
47. Corbin JD. Mechanisms of action of PDE5 inhibition in erectile dysfunction. *Int J Impot Res.* 2004 Jun;16 Suppl 1:S4-7.
48. Hatzimouratidis K, Salonia A, Adaikan G, Buvat J, Carrier S, El-Meliegy A, McCullough A, Torres LO, Khera M. Pharmacotherapy for Erectile Dysfunction: Recommendations From the Fourth International Consultation for Sexual Medicine (ICSM 2015). *J Sex Med.* 2016 Apr;13(4):465-88.
49. Trost LW, Munarriz R, Wang R, Morey A, Levine L. External Mechanical Devices and Vascular Surgery for Erectile Dysfunction. *J Sex Med.* 2016 Nov;13(11):1579-1617.
50. Khan S, Amjad A, Rowland D. Potential for Long-Term Benefit of Cognitive Behavioral Therapy as an Adjunct Treatment for Men with Erectile Dysfunction. *J Sex Med.* 2019 Feb;16(2):300-306.
51. Aversa A, Sarteschi LM. The role of penile color-duplex ultrasound for the evaluation of erectile dysfunction. *J Sex Med.* 2007 Sep;4(5):1437-47.
52. Montorsi F, Sarteschi M, Maga T, Guazzoni G, Fabris GF, Rigatti P, Pizzini G, Miani A. Functional anatomy of cavernous helicine arterioles in potent subjects. *J Urol.* 1998 Mar;159(3):808-10.
53. Associazione Medici Endocrinologi (AME). 04\_MANUALE PER VALUTAZIONE E INQUADRAMENTO DELLE PATOLOGIE GONADICHE (2009). [https://www.associazionemediciendocrinologi.it/materiali/manuali/2009/download\\_file\\_133004908.pdf](https://www.associazionemediciendocrinologi.it/materiali/manuali/2009/download_file_133004908.pdf)
54. Aversa A, Bonifacio V, Moretti C, Frajese G, Fabbri A. Re-dosing of prostaglandin-E1 versus prostaglandin-E1 plus phentolamine in male erectile dysfunction: a dynamic color power Doppler study. *Int J Impot Res.* 2000 Feb;12(1):33-40.
55. Benson CB, Aruny JE, Vickers MA Jr. Correlation of duplex sonography with arteriography in patients with erectile dysfunction. *AJR Am J Roentgenol.* 1993 Jan;160(1):71-3.
56. Aversa A, Crafa A, Greco EA, Chiefari E, Brunetti A, La Vignera S. The penile duplex ultrasound: How and when to perform it? *Andrology.* 2021 Sep;9(5):1457-1466.

57. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome--a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med.* 2006 May;23(5):469-80.
58. Sanjay S, Bharti GS, Manish G, Rajeev P, Pankaj A, Puspallata A, Keshavkumar G. Metabolic syndrome: An independent risk factor for erectile dysfunction. *Indian J Endocrinol Metab.* 2015 Mar-Apr;19(2):277-82.
59. Kosmas CE, Rodriguez Polanco S, Bousvarou MD, Papakonstantinou EJ, Peña Genao E, Guzman E, Kostara CE. The Triglyceride/High-Density Lipoprotein Cholesterol (TG/HDL-C) Ratio as a Risk Marker for Metabolic Syndrome and Cardiovascular Disease. *Diagnostics (Basel).* 2023 Mar 1;13(5):929.
60. Kloner RA, Speakman M. Erectile dysfunction and atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep.* 2002 Sep;4(5):397-401.
61. Marrugat J, D'Agostino R, Sullivan L, Elosua R, Wilson P, Ordovas J, Solanas P, Cerdán F, Ramos R, Sala J, Masiá R, Kannel WB. An adaptation of the Framingham coronary heart disease risk function to European Mediterranean areas. *J Epidemiol Community Health.* 2003 Aug;57(8):634-8.
62. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Böck M, Benetos A, Biffi A, Boavida JM, Capodanno D, Cosyns B, Crawford C, Davos CH, Desormais I, Angelantonio ED, Franco OH, Halvorsen S, Richard Hobbs FD, Hollander M, Jankowska EA, Michal M, Sacco S, Sattar N, Tokgozoglu L, Tonstad S, Tsioufis KP, van Dis I, van Gelder IC, Wannan C, Williams B; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2022 May;75(5):429.
63. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, Robson J, May M, Brindle P. Derivation and validation of QRISK, a new cardiovascular disease risk score for the United Kingdom: prospective open cohort study. *BMJ.* 2007 Jul 21;335(7611):136.
64. Hippisley-Cox J, Coupland C, Brindle P. Development and validation of QRISK3 risk prediction algorithms to estimate future risk of cardiovascular disease: prospective cohort study. *BMJ.* 2017 May 23;357:j2099.
65. Costantino S, Paneni F, Cosentino F. Ageing, metabolism and cardiovascular disease. *J Physiol.* 2016 Apr 15;594(8):2061-73.

66. Corona G, Fagioli G, Mannucci E, Romeo A, Rossi M, Lotti F, Sforza A, Morittu S, Chiarini V, Casella G, Di Pasquale G, Bandini E, Forti G, Maggi M. 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.* 2008 Nov;5(11):2623-34.
67. Montorsi P, Ravagnani PM, Galli S, Salonia A, Briganti A, Werba JP, Montorsi F. Association between erectile dysfunction and coronary artery disease: Matching the right target with the right test in the right patient. *Eur Urol.* 2006 Oct;50(4):721-31.
68. Crawford ED, Schally AV, Pinthus JH, Block NL, Rick FG, Garnick MB, Eckel RH, Keane TE, Shore ND, Dahdal DN, Beveridge TJR, Marshall DC. The potential role of follicle-stimulating hormone in the cardiovascular, metabolic, skeletal, and cognitive effects associated with androgen deprivation therapy. *Urol Oncol.* 2017 May;35(5):183-191.
69. Li M, Ma Z, Zhang XL, Guo LQ, Yuan MZ. Significance of blood lipid parameters as effective markers for arteriogenic erectile dysfunction. *Andrology.* 2020 Sep;8(5):1086-1094.