

## Stili di vita e disfunzione erettile



**K. Esposito<sup>1</sup>, M.I. Maiorino<sup>2</sup>**  
katherine.esposito@unina2.it

<sup>1</sup> Dipartimento di Scienze Cardiotoraciche e Respiratorie, <sup>2</sup> Dipartimento di Geriatria e Malattie del Metabolismo, Seconda Università di Napoli

**Parole chiave:** stile di vita, disfunzione erettile, pattern alimentari, perdita di peso  
**Key words:** lifestyle, erectile dysfunction, dietary patterns, weight loss

Il Giornale di AMD, 2012;15:69-74

### Riassunto

La Disfunzione erettile rappresenta un'importante causa di riduzione di qualità di vita nel sesso maschile. La DE può rappresentare la prima manifestazione di una malattia sistemica, come l'aterosclerosi, oppure di una patologia metabolica o neurologica. Le malattie cardiovascolari (malattia coronaria, infarto miocardico, arteriopatia periferica), in particolare, risultano essere strettamente correlate alla DE, con la quale condividono numerosi fattori di rischio. L'anello di congiunzione tra DE e danno vascolare sistemico potrebbe essere rappresentato dalla disfunzione dell'endotelio, interessato dall'azione flogistica di numerose citochine infiammatorie prodotte dal tessuto adiposo viscerale, e dalla conseguente ridotta disponibilità biologica di monossido d'azoto (NO) di derivazione endoteliale. Modifiche salutari dello stile di vita, tra cui riduzione del peso corporeo, scelta di modelli alimentari salutari ed incremento dell'attività fisica, possono costituire un'utile strategia per la diminuzione del rischio di disfunzione erettile e di aterosclerosi sistemica. La possibilità di migliorare significativamente la funzione erettile con la perdita di peso e l'esercizio fisico suggerisce che un corretto stile di vita rappresenta un presidio indispensabile per prevenire e combattere molte malattie croniche, inclusa la disfunzione erettile.

### Summary

Erectile dysfunction (ED) is an important cause of decreased quality of life in men. It may be the first sign of a systemic illness and a possible signal of an atherosclerotic, metabolic or neurological condition. Particularly, cardiovascular diseases (coronary heart disease, myocardial infarction, hyperlipidemia, diabetes, peripheral arterial diseases) are closely associated with ED, having in common many risk factors. The link between ED and systemic vascular injury may be represented by the damage of endothelium, affected by different inflammatory cytokines released by adipose tissue, causing reduced bioavailability of endothelial nitric oxide (NO). Lifestyle changes, such as weight loss, healthy dietary patterns, physical exercise, could be a useful strategy in order to reduce the risk of erectile dysfunction as well as systemic atherosclerosis. Therefore, the possibility to improve the erectile function through weight loss and physical exercise suggests that a healthy lifestyle represents an essential strategy for the prevention and the fight against many chronic diseases, including the erectile dysfunction.

### Introduzione

La disfunzione erettile (DE) è stata definita dalla Consensus Conference dei National Institutes of Health (NIH) come l'incapacità a raggiungere e/o a mantenere un'erezione sufficiente a condurre un rapporto sessuale soddisfacente. Il termine "disfunzione erettile" è migliore del termine "impotenza" perché definisce più precisamente la natu-

ra di questa disfunzione sessuale<sup>(1)</sup>. Numerosi fattori fisici e psicologici sono coinvolti nella normale funzione erettile, compresi i fattori neurologici, vascolari, ormonali e cavernosi. Alterazioni di uno o più di questi fattori possono provocare DE. Per semplicità, la DE frequentemente è classificata come: organica, dovuta ad alterazioni o a lesioni vascolari, neurologiche, ormonali o cavernose; psicogena, dovuta ad un'inibizione centrale dei meccanismi dell'erezione in assenza di una causa organica rilevabile; mista (organica più psicogena), dovuta a una combinazione di fattori organici e psicogeni.

Molteplici sono le cause di DE che deve essere considerata il sintomo spia di numerosissimi disordini di natura organica o relazionale: la DE può rappresentare la prima manifestazione di una malattia sistemica, come l'aterosclerosi, od una patologia metabolica o neurologica, che spesso non viene diagnosticata. Le malattie cardiovascolari (malattia coronaria, infarto miocardico, arteriopatia periferica), in particolare, risultano essere strettamente correlate alla DE<sup>(2)</sup>. Attualmente le malattie cardiovascolari rappresentano la prima causa di morte per patologia nel mondo in entrambi i sessi<sup>(3)</sup>, in conseguenza dei profondi mutamenti dello stile di vita degli ultimi decenni che hanno diffuso comportamenti poco salutari, soprattutto nel mondo occidentale. Tutto questo ha determinato, tra l'altro, un drammatico incremento dell'incidenza di diabete nel mondo. Tale aumento è stato principalmente appannaggio del diabete di tipo 2, con la complicità della coeva epidemia di obesità, che rappresenta il fattore predittivo più importante per lo sviluppo di questa forma di diabete nell'uomo.

Molta luce è stata fatta nel recente passato sul ruolo protettivo svolto dall'endotelio in presenza di fattori di rischio cardiovascolare, rendendo chiaro, in tal modo, il legame tra deficit erettile e le differenti affezioni metaboliche accomunate dalla cosiddetta "disfunzione endoteliale". Numerosissime indagini epidemiologiche hanno messo in luce la maggior prevalenza di disfunzione erettile in uomini affetti da disordini del metabolismo quali il diabete, l'obesità, le dislipidemie<sup>(4-5)</sup>. Dunque, l'esposizione ai principali fattori di rischio cardiovascolari che agiscono come fattori stressanti per l'endotelio vascolare, limitando la disponibilità di NO, diviene essa stessa condizione predisponente al deficit erettile, oltre che alle principali patologie metaboliche, inclusa la sindrome metabolica<sup>(6)</sup>. Le numerose evidenze scientifiche testimonianti il lega-

me tra la DE e le patologie metaboliche e cardiovascolari vengono a costituirsi come il razionale di strategie di intervento basate su modifiche dello stile di vita, che comprendano l'allontanamento dei fattori di rischio cardiovascolari, un'alimentazione congrua basata sul modello alimentare di tipo Mediterraneo e lo svolgimento regolare di attività fisica. Nessuna possibilità di trattamento della DE oggi disponibile offre una risposta completa in tutti i pazienti. Così come avviene per le patologie cardiovascolari e metaboliche, la prevenzione può rappresentare l'approccio più efficace per alleviare le conseguenze della DE.

## Epidemiologia e fattori di rischio

La Disfunzione erettile rappresenta un'importante causa di riduzione di qualità di vita nel sesso maschile<sup>(7)</sup>. Secondo statistiche recenti, si stima che il numero di soggetti affetti da deficit erettile salirà a 322 milioni entro il 2025<sup>(8)</sup>. I problemi sessuali sembrano, inoltre, essere maggiormente diffusi negli anziani<sup>(4)</sup> e associati con una peggiore qualità di vita. I fattori di rischio per la DE si possono distinguere in modificabili (fumo, obesità, sedentarietà, uso di farmaci interferenti con la funzione erettile) e non modificabili (età, diabete mellito, cardiopatia ischemica, dislipidemia, patologie neurologiche). Tra i fattori non modificabili il più importante è il diabete mellito che, quando associato a DE, comporta un rischio 7 volte superiore di avere una concomitante patologia coronarica misconosciuta<sup>(9)</sup>. Il mondo della ricerca negli ultimi anni ha catalizzato la propria attenzione sui fattori vascolari, neurologici e metabolici in grado di condizionare la genesi dei disturbi della sfera sessuale. Nello studio prospettico "Health Professional Follow up Study"<sup>(10)</sup> svariati fattori modificabili dello stile di vita, inclusa l'attività fisica e la perdita di peso venivano correlati con il mantenimento di una buona funzione erettile. Esposito et al<sup>(11)</sup> hanno studiato 110 pazienti obesi (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>) scelti tra coloro che avevano totalizzato un punteggio inferiore a 21 nella compilazione dell'IIEF (International Index of Erectile Function), questionario composto di 5 domande correntemente utilizzato nella diagnosi di questo disturbo. La disfunzione erettile appariva significativamente correlata al peso corporeo, alla circonferenza della vita, oltre che ai marcatori di infiammazione e di insulto vascolare, suggerendo un nesso importante tra peso corporeo, grasso viscerale e funzione erettile nell'uomo.

Anche in soggetti affetti da sindrome metabolica è stato possibile evidenziare una più larga prevalenza di DE. La sindrome metabolica rappresenta una costellazione di fattori di rischio per lo sviluppo di diabete, malattia coronaria ed altre complicanze vascolari. Per la sua diagnosi è necessaria la coesistenza di almeno tre dei criteri codificati inizialmente dall'ATPIII (circonferenza vita  $\geq 102$  cm nell'uomo,  $\geq 88$  cm nella donna; trigliceridi  $\geq 150$  mg/dl; colesterolo-HDL  $< 40$  mg/dl nell'uomo,  $< 50$  mg/dl nella donna; pressione arteriosa  $\geq 130/85$  mmHg; glicemia  $\geq 110$  mg/dl). Nello studio di Esposito et al<sup>(6)</sup>, la prevalenza della disfunzione erettile risultava significativamente più alta in 90 pazienti con sindrome metabolica (26.7%) rispetto ai soggetti senza sindrome metabolica (13%).

## Stili di vita e Disfunzione Erettile

La disfunzione erettile e quella endoteliale potrebbero condividere alcune vie metaboliche, attraverso un difetto nell'attività di NO, che potrebbe essere inibita da invecchiamento, malattie organiche e meccanismi legati allo stile di vita. Modifiche salutari dello stile di vita, in particolare la riduzione del peso corporeo e l'incremento dell'attività fisica, potrebbero in teoria costituire un'utile strategia per la diminuzione del rischio di disfunzione erettile e di disfunzione endoteliale.

## Attività fisica

Fra tutti i fattori contribuenti ad uno stile di vita salutare, quello che maggiormente influenza la DE è l'attività fisica. Quest'ultima è causa di un'intensa produzione di NO da parte dell'endotelio in risposta allo stress di parete che viene generato dall'incremento del flusso sanguigno<sup>(12)</sup>. Con l'erezione, l'incremento del flusso sanguigno a livello penieno è maggiore rispetto a quello che viene prodotto in corso di esercizio fisico.

Nello studio Health Professionals Follow-up Study<sup>(10)</sup>, diversi fattori modificabili dello stile di vita, inclusa l'attività fisica, risultavano associati al mantenimento di una buona funzione erettile. Per esempio, in soggetti appartenenti al quintile più alto di attività fisica, il rischio di DE era più basso del 30% rispetto ai sedentari. Il legame tra attività fisica e DE sembra sussistere anche per uomini diabetici. Informazioni sulla funzione erettile sono state ottenute da 1040 diabetici selezionati tra i pazienti di sesso maschile (età > 18 anni) trattati in 26 cliniche in Israele<sup>(13)</sup>: l'attività fisica ed il consumo di piccole quantità di alcol erano fattori protettivi per DE, con un OR di 0,51 (0,36-0,72) e 0,70 (0,51-0,97), rispettivamente. Dati provenienti da altre indagini indicano anche una maggiore prevalenza di DE negli uomini obesi e sedentari<sup>(14,15)</sup>. Uno stile di vita sedentario aumenta il rischio di DE di 2-10 volte<sup>(16,16)</sup> mentre un'attività fisica moderata ed intensa sembra ridurre il rischio di DE di due terzi e di circa l'80% rispettivamente<sup>(18)</sup>. Il principale meccanismo attraverso cui l'attività fisica sarebbe capace di migliorare la DE consisterebbe nel pronunciato rilascio di NO a livello sistemico con conseguenze favorevoli sul deposito di glucosio a livello muscolare e sull'insulino-resistenza. Questo meccanismo limiterebbe, pertanto, lo stress ossidativo prodotto dall'iperlipidemia sull'endotelio vascolare<sup>(19)</sup>. Inoltre, l'attività fisica aumenta i livelli circolanti di progenitori delle cellule endoteliali (EPCs)<sup>(20)</sup>, cellule staminali richiamate dal midollo osseo in presenza di danno endoteliale per presiedere ai fenomeni di rivascolarizzazione, il cui numero è significativamente ridotto in soggetti affetti da disfunzione erettile rispetto a controlli sani di pari età<sup>(21)</sup>. Infine l'esercizio fisico sarebbe in grado di aumentare l'attività di PON-1<sup>(22)</sup>, un enzima anti-ossidante associato alle HDL circolanti i cui livelli sembrano essere ridotti in presenza di deficit erettile<sup>(23)</sup>.

## Obesità, sindrome metabolica e perdita di peso

Oltre ad essere un fattore di rischio indipendente per malattie cardiovascolari, l'obesità aumenta l'incidenza di altri fattori di rischio, quali diabete, dislipidemia, iperten-

sione e stato protrombotico<sup>(24)</sup>, presumibilmente a causa dell'espressione di numerosi markers di infiammazione, quali citochine pro-infiammatorie e tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). Inoltre, individui obesi richiedono un maggiore introito energetico per il mantenimento del peso corporeo e dalla combustione dell'eccesso calorico vengono prodotti radicali liberi, specie reattive dell'ossigeno che si configurano come i principali agenti dello stress ossidativo. L'associazione tra obesità e DE è confortata da numerose evidenze scientifiche.

Nello studio Health Professionals Follow-up Study<sup>(10)</sup>, soggetti con un indice di massa corporea (IMC, calcolato come peso in chilogrammi diviso per il quadrato dell'altezza in metri) superiore a 28,7 Kg/m<sup>2</sup>, presentavano un rischio di sviluppare DE superiore del 30% rispetto ai soggetti normopeso (IMC  $\leq$ 25Kg/m<sup>2</sup>). Studi prospettici, come ad esempio lo studio MMAS della durata di 9 anni<sup>(4)</sup>, e il follow-up di 25 anni del Rancho Bernardo Study<sup>(25)</sup>, hanno evidenziato come il peso corporeo costituisca un fattore di rischio indipendente per DE, con un rischio aggiuntivo del 90% rispetto ai controlli (OR tra 1.93 e 1.96 rispettivamente). In generale, in soggetti con DE, il peso corporeo e la circonferenza vita sono maggiori rispetto a soggetti senza DE; inoltre, tali individui sono più frequentemente ipertesi ed ipercolesterolemici<sup>(26)</sup>.

Anche se la relazione tra obesità e DE può essere non immediatamente evidente, un crescente numero di studi mostra che l'adiposità centrale è strettamente associata ad infiammazione cronica<sup>(27)</sup>. Tra le varie adipochine rilasciate dal grasso viscerale, sia TNF- $\alpha$  che interleuchina-6 (IL-6) sembrano giocare un ruolo importante in quanto possono deprimere la funzione endoteliale<sup>(28)</sup>. Alla luce di tali evidenze, è stato ipotizzato che un intervento mirato alla perdita di peso possa migliorare la funzione erettile in ragione dell'attenuazione dello stato di infiammazione vascolare sub-clinica associata all'obesità viscerale. Tale ipotesi è stata oggetto di studi clinici che ne hanno dimostrato la validità. In 110 soggetti obesi, la DE risultava fortemente correlata al rapporto vita-fianchi (WHR) e significativamente migliorata dalla perdita di peso e dall'incremento dell'attività fisica, fattori in grado di determinare una riduzione dei livelli glicemici ed insulinemici, una diminuzione della pressione arteriosa e dei livelli di trigliceridi ed incremento del rilascio di NO da parte dell'endotelio<sup>(11)</sup>. In un altro studio, il miglioramento dell'insulino-resistenza indotto dalla dieta e dall'attività fisica, risultava strettamente correlato con un'aumentata produzione di NO da parte dell'endotelio vascolare<sup>(29)</sup>.

La sindrome metabolica, costituita da un cluster di fattori di rischio caratterizzati da insulino-resistenza e obesità viscerale, è associata ad un aumento del rischio di malattia coronarica e mortalità cardiovascolare. Molti dei parametri clinico-laboratoristici che definiscono la sindrome metabolica, secondo le indicazioni dell'ATP III, costituiscono fattori di rischio per la DE. Questo assunto ha rappresentato la base scientifica di partenza di studi che hanno valutato l'associazione tra sindrome metabolica e DE. In un lavoro di Esposito et al<sup>(6)</sup>, pazienti con sindrome metabolica avevano una maggior prevalenza di

disfunzione erettile (26.7% vs 13% p=0.03) confrontati ad un gruppo di controllo appaiato per età e peso corporeo; inoltre, la prevalenza di DE (IIEF <21) aumentava in relazione al numero delle componenti della sindrome metabolica coesistenti nello stesso soggetto, suggerendo che il peso cumulativo del rischio cardiovascolare possa avere un ruolo centrale nella patogenesi della DE. In studi prospettici, il 43% degli uomini con DE erano affetti da sindrome metabolica<sup>(30)</sup>.

L'invecchiamento, la sindrome metabolica e l'obesità, parametri strettamente correlati con una funzione sessuale non soddisfacente, hanno, inoltre, un ruolo significativo nella riduzione del livello totale di testosterone nell'uomo, soprattutto se il confronto viene effettuato con uomini metabolicamente sani<sup>(31)</sup>. La terapia con testosterone può ridurre l'obesità centrale e migliorare l'insulino-resistenza<sup>(32)</sup>, con conseguenti effetti benefici sulla produzione endoteliale di NO e sulla funzione erettile.

In uno studio volto a valutare gli effetti di una strategia d'intervento basata su una dieta di tipo Mediterraneo sulla funzione erettile in soggetti con sindrome metabolica, nei soggetti del gruppo di intervento si produceva un significativo miglioramento delle funzioni erettile ed endoteliale, insieme con una notevole riduzione della flogosi vascolare sistemica, come indicato dai ridotti livelli di CRP<sup>(33)</sup>. Nell'insieme, questi risultati suggeriscono che una dieta di tipo mediterraneo possa rappresentare una strategia per la preservazione della salute dell'endoteliale del miglioramento delle funzioni vascolari, inclusa la funzione erettile. Questi risultati hanno aperto la strada a numerosi filoni di ricerca indirizzati allo studio dei legami tra dieta e deficit erettile, creando interessanti prospettive di speculazione sulle proprietà dei modelli alimentari e i loro rapporti con le patologie cardio-vascolari e la disfunzione erettile.

## Fattori dietetici e DE

È opinione comune che nei soggetti con DE sia operativo qualche meccanismo di danno vascolare simile a quello ritrovato nell'aterosclerosi<sup>(34)</sup>; la diagnosi di DE può essere considerata come un evento sentinella che dovrebbe richiedere una pronta valutazione del rischio di malattia coronarica anche in uomini asintomatici<sup>(35)</sup>.

Poiché la DE e l'aterosclerosi condividono alcuni percorsi patogenetici<sup>(36)</sup>, sembra ragionevole presumere che fattori dietetici, che sono così importanti per ridurre il peso della malattia CHD<sup>(37)</sup>, possono anche svolgere un ruolo nella riduzione della comparsa di DE. Diversi studi osservazionali, per esempio, sono concordi nel ritenere che l'adesione ad una dieta di tipo mediterraneo si associ con un minor rischio di morbilità e di mortalità per malattia coronarica<sup>(38)</sup>. Inoltre, alcuni studi clinici d'intervento hanno mostrato un effetto benefico di questo modello alimentare sulla prevenzione secondaria della malattia coronarica<sup>(39)</sup>. L'effetto della dieta mediterranea sul rischio di CHD può utilizzare molteplici percorsi, compresa la riduzione dello stress ossidativo e dell'infiammazione sub-clinica, il miglioramento della disfunzione endoteliale e della sensibilità all'insulina, l'attenuazione della pressione arteriosa e della tendenza trombotica<sup>(40)</sup>.

In un recente studio, è stato dimostrato che l'assunzione di alcuni cibi era meno frequente in soggetti con DE<sup>(26)</sup>; in particolare, l'assunzione di verdure, frutta e noci, e il rapporto tra grassi monoinsaturi e saturi erano significativamente più basse negli uomini con DE. È abbastanza interessante notare come il consumo di questi cibi è associato con un ridotto rischio di malattia coronarica, per un effetto di miglioramento della disfunzione endoteliale e dell'infiammazione<sup>(41)</sup>. In generale, l'assunzione di alimenti che hanno più probabilità di essere associati con un aumento del rischio di malattia coronarica era più elevato negli uomini con DE, mentre l'assunzione di alimenti associati con una diminuzione del rischio era ridotto.

Il concetto di "modelli alimentari" ha recentemente suscitato notevole interesse nel campo dell'epidemiologia nutrizionale. Nel famoso studio noto come Health Professionals Follow-up Study, Fung et al<sup>(10)</sup> hanno messo in luce due modelli dietetici dominanti: quello prudente, caratterizzato da una più elevata assunzione di frutta, verdura, cereali integrali, e di pollame; e quello di tipo occidentale, caratterizzato da una più elevata assunzione di carne rossa, di prodotti lattiero-caseari ad alto tenore di grassi, ed di cereali raffinati. Una buona correlazione è stata segnalata tra il modello alimentare di tipo occidentale e biomarcatori plasmatici di obesità e malattie cardiovascolari, come ad esempio le concentrazioni plasmatiche di marcatori di infiammazione (PCR) e disfunzione endoteliale (ICAM-1, VCAM-1, selectina P)<sup>(42)</sup>. Inoltre, un modello alimentare ad alto tenore di bibite zuccherate, cereali raffinati e carni manipolate, del tipo hamburger e hot dog, ma a basso contenuto di vino, caffè, verdure ed ortaggi, era associato con un aumentato rischio di diabete e marker infiammatori nelle donne che partecipavano all'altrettanto famoso studio delle infermiere americane (Nurses' Health Study)<sup>(43)</sup>. Un pasto ad alto contenuto di grassi aumenta lo stress ossidativo e riduce la vasodilatazione endotelio-dipendente flusso-mediata (FMD)<sup>(44)</sup>. Lo stress ossidativo e l'aumento dei livelli circolanti dei markers di infiammazione riducono la biodisponibilità di NO, interferendo con l'azione insulinica ed aumentando l'espressione di molecole di adesione a livello endoteliale, che ulteriormente contribuiscono alla patogenesi dell'aterosclerosi. Inoltre, l'iperglicemia determina l'innalzamento dei livelli circolanti di TNF- $\alpha$  e di IL-18 in soggetti sani ed in individui con ridotta tolleranza ai carboidrati<sup>(45)</sup>. L'assunzione di agenti anti-ossidanti insieme al carico di lipidi e di zuccheri potrebbe pertanto limitare i loro effetti dannosi sulla salute vascolare<sup>(19)</sup>. Poiché l'infiammazione può svolgere un ruolo nella DE<sup>(5)</sup>, la ridotta prevalenza di DE in soggetti con un maggiore consumo di cibi tipici della dieta mediterranea potrebbe essere ricondotta alla riduzione dell'infiammazione associata con questo modello alimentare.

Nello studio di Esposito et al<sup>(26)</sup>, il modello alimentare ad elevato tenore di frutta fresca o secca, verdure, cereali integrali e pesce, e con basso consumo di carni rosse o manipolate e cereali raffinati, era più frequente in soggetti senza DE rispetto a quelli con ED. Questo modello alimentare è molto simile a quello della tradizionale die-

ta mediterranea, caratterizzata da un elevato consumo di verdure, legumi, frutta, noci e cereali, un elevato introito d'olio d'oliva, una moderata assunzione di pesce, un basso apporto di grassi saturi, di prodotti caseari, un basso apporto di carne e pollame, e un regolare ma moderata assunzione di etanolo, principalmente sotto forma di vino durante i pasti<sup>(46)</sup>.

## Dieta Mediterranea e DE

Il termine dieta mediterranea abbraccia la tradizione alimentare di un'ampia regione geografica, includente almeno 16 diversi paesi bagnati dal Mar Mediterraneo. Per gli addetti ai lavori, la dieta mediterranea esprime le abitudini alimentari tipiche degli abitanti dell'isola di Creta, di parte della Grecia e dell'Italia meridionale nei primi anni 60. Questa precisa caratterizzazione geografica e temporale trova le sue ragioni nel fatto che l'aspettativa di vita in queste aree geografiche era tra le più alte del mondo per la bassissima incidenza di malattie cardiovascolari e di cancro. Inoltre, le abitudini alimentari basate su queste comuni caratteristiche, in altre parti del mondo, si associavano ad una bassa frequenza di malattie cardiovascolari e ad un'elevata aspettativa di vita. Il termine "dieta mediterranea", si riferisce, dunque, ed in modo abbastanza generico, ad un regime dietetico basato in larga parte su prodotti vegetali quelli prodotti dalle terre bagnate da questo mare: frutta, verdura, legumi e pane, olio, noci e semi; prodotti caseari consentiti ogni giorno in quantità limitate, pesce e carne con estrema moderazione, vino ai pasti con oculatezza. Benché possano sussistere alcune differenze nella composizione della dieta rispetto alle diverse aree geografiche, il rapporto tra acidi grassi monoinsaturi/saturi è alto. Questo tipo di regime alimentare è da tempo riconosciuto come un pattern dietetico dalle comprovate proprietà cardioprotettive, alla luce della notevole mole di studi, principalmente prospettici, nei quali è stato studiato il rapporto fra l'adesione a questo modello alimentare e la mortalità cardiovascolare e per tutte le cause<sup>(38)</sup>.

La disfunzione erettile e quella endoteliale potrebbero condividere alcune vie molecolari, attraverso un difetto nell'attività di NO, amplificato da invecchiamento, malattie organiche e meccanismi legati allo stile di vita. Modifiche salutari dello stile di vita, in particolare l'adesione ad un regime alimentare salutare del tipo di quello Mediterraneo, la riduzione del peso corporeo e l'incremento dell'attività fisica, potrebbero in teoria costituire quindi un'utile strategia per ridurre tanto la disfunzione erettile quanto la disfunzione endoteliale. Nei 555 uomini afferenti al Campanian Post-prandial Hyperglycemia Study, la maggior adesione ad un regime alimentare di tipo Mediterraneo, valutato attraverso il Mediterranean diet score, correlava con una minore prevalenza di DE<sup>(47)</sup>; inoltre, i soggetti affetti da obesità, sindrome metabolica ed altre comorbidità riportavano un ridotto punteggio dell'International Index of Erectile Function (IIEF), strumento utilizzato per diagnosticare la DE. Esposito et al<sup>(11)</sup> hanno condotto uno studio randomizzato controllato coinvolgendo 110 uomini obesi con DE: per gli uomini assegnati al gruppo d'intervento era previsto un programma intensivo per la perdita del peso, comprensivo

di una consulenza dietologica personalizzata, oltre a regolari incontri con un nutrizionista ed un personal trainer. I soggetti assegnati al gruppo di controllo ricevevano soltanto una guida generica per la perdita di peso ad ogni visita. Dopo 2 anni, gli uomini del gruppo d'intervento avevano perso significativamente più peso ed aumentato la loro attività fisica, con notevoli miglioramenti dell'indice della funzione endoteliale e un aumento del punteggio medio totalizzato all'IIEF rispetto ai soggetti del gruppo di controllo. Questo studio fornisce prove a favore dell'ipotesi che i cambiamenti dello stile di vita possono parzialmente migliorare la funzione erettile negli uomini obesi. Il ruolo specifico della dieta rispetto a quello dell'attività fisica è stato studiato in un lavoro nel quale sono stati valutati gli effetti di una dieta di tipo Mediterraneo sulla funzione erettile in soggetti con sindrome metabolica<sup>(33)</sup>. La composizione del regime alimentare raccomandato era: carboidrati dal 50 al 60%, proteine dal 15 al 20%, consumo totale di grassi <30%, grassi saturi <10%, e meno di 300 mg di colesterolo al giorno. Inoltre, i soggetti del gruppo d'intervento ricevevano istruzioni di consumare ogni giorno almeno 250-300 g di frutta, 125-150 g di verdura, e 25-50 g di noci, 400 g di cereali integrali (legumi, riso, mais e frumento) e di aumentare il consumo di olio d'oliva. Dopo 2 anni, gli uomini del gruppo dieta mediterranea consumavano una maggiore percentuale di calorie da grassi monoinsaturi e polinsaturi, una maggiore quantità di acidi grassi omega-3 e una quantità inferiore di grassi saturi rispetto ai soggetti del gruppo di controllo. Il consumo giornaliero di frutta, ortaggi, noci e cereali integrali, nonché il consumo di olio d'oliva erano inoltre significativamente maggiori nel gruppo di intervento. Inoltre, a 2 anni dall'inizio dello studio il numero di soggetti che avevano recuperato una soddisfacente funzione erettile era significativamente superiore nei soggetti del gruppo di intervento rispetto ai controlli. Nel gruppo d'intervento, infine, i cambiamenti nello score IIEF erano associati ad una maggiore assunzione di frutta, verdura, frutta secca, legumi e al rapporto tra i lipidi polinsaturi a saturi.

## Conclusioni

I fattori metabolici che possono favorire lo sviluppo di disfunzione endoteliale nell'uomo sono numerosi. Purtroppo questi fattori sono in costante aumento nella popolazione e sempre più spesso associati alla presenza di problemi erettivi. In un recente studio osservazionale comprendente quasi 300.000 pazienti affetti da DE negli Stati Uniti<sup>(48)</sup>, gli autori hanno dimostrato l'importante presenza di comorbidità costituite da ipertensione arteriosa (41,6%), dislipidemia (42,4%) e diabete (20,2%). Poiché alcune componenti modificabili dello stile di vita sono associate alla DE nell'uomo, il mantenimento di uno stile di vita salutare può prevenire lo sviluppo di problemi erettivi. Uno studio randomizzato e controllato ha valutato gli effetti di modifiche dello stile di vita sulla funzione erettile in 209 soggetti con DE<sup>(49)</sup>. I 104 soggetti del gruppo di intervento venivano istruiti su come perdere peso, migliorare la qualità della dieta ed implementare il livello di attività fisica, mentre ai soggetti del gruppo di

controllo venivano somministrate informazioni generali su scelte alimentari salutari e sull'aumento del tempo dedicato all'attività fisica. A 2 anni dall'inizio dello studio la funzione erettile era migliorata significativamente nel gruppo di intervento dove 58 soggetti recuperavano una funzione erettile soddisfacente rispetto ai 40 del gruppo di controllo. I vantaggiosi effetti di modifiche dello stile di vita sulla DE sono stati confermati da una recentissima meta-analisi includente studi randomizzati controllati, caratterizzati da un follow up di almeno 6 settimane<sup>(50)</sup>. Fra i 597 individui afferenti ai 4 trials clinici selezionati si osservava un significativo miglioramento della funzione erettile espressa da un cambiamento del punteggio IIEF-5. Dunque, la possibilità di migliorare significativamente la funzione erettile con la perdita di peso e l'esercizio fisico suggerisce che un corretto stile di vita rappresenta un presidio indispensabile per prevenire e combattere molte malattie croniche, inclusa la DE. La promozione di stili di vita salutari, tra cui il modello alimentare di tipo mediterraneo e l'esercizio fisico, per la prevenzione primaria tra gli individui di tutte le età, reca grandi benefici e riduce il peso delle malattie croniche, e, si spera, l'onere della DE.

## BIBLIOGRAFIA

1. NIH Consensus Conference. Impotence. NIH Consensus Development Panel on Impotence JAMA. 270:83-90. 1993
2. Lindau ST, Schumm LP, Laumann EO, Levinson W, O'Muirheartaigh CA, Waite LJ. A study of sexuality and health among older adults in the United States. N Engl J Med. Aug 23;357(8):762-74. 2007
3. American Heart Association Statistics Committee and Stroke statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics 2011 update: a report from the American Heart Association. Circulation. Oct 18;124(16):e426. 2011
4. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ, McKinlay JB. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. J Urol. Jan;151(1):54-61. 1994
5. Esposito K, Giugliano D. Obesity, the metabolic syndrome, and sexual dysfunction in men. Clin Pharmacol Ther. Jul;90(1): 169-173; 2011
6. Esposito K, Giugliano F, Martedì E, Feola G, Marfella R, D'Armiento M, Giugliano D High proportions of erectile dysfunction in men with the metabolic syndrome. Diabetes Care. May;28(5):1201-3. 2005
7. Laumann EO, Paik A, Rosen RC. Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors. JAMA 281: 537-44; 1999
8. Ayta IA, McKinlay JB, Krane RJ. The likely worldwide increase in erectile dysfunction between 1995 and 2025 and some possible policy consequences. BJU Int. Jul;84(1):50-6. 1999
9. García-Malpartida K, Mármol R, Jover A, Gómez-Martínez MJ, Solá-Izquierdo E, Victor VM, Rocha M, Sanmiguel D, Hernández-Mijares A. Relationship between erectile dysfunction and silent myocardial ischemia in type 2 diabetic patients with no known macrovascular complications. J Sex Med. Sep;8(9):2606-16; 2011
10. Bacon CG, Mittleman MA, Kawachi I, et al. Sexual function in men older than 50 years of age: results from the health professionals follow-up study. Ann Intern Med;139:161-8; 2003
11. Esposito K, Giugliano F, Di Palo C, et al. Effect of lifestyle

- changes on erectile dysfunction in obese men: a randomized trial. *JAMA*; 291: 2978-84. 2004
12. Meldrum DR, Gambone JC, Morris MA, Meldrum DAN, Esposito K, Ignarro LJ. The link between erectile and cardiovascular health: the canary in the coal mine. *Am J Cardiol*; 108: 599-606. 2011
  13. Kalter-Leibovici O, Wainstein J, Ziv A, et al. Clinical, socio-economic, and lifestyle parameters associated with erectile dysfunction among diabetic men. *Diabetes Care*;28:1739-44; 2005
  14. Pinnock CB, Stapleton AM, Marshall VR. Erectile dysfunction in the community: a prevalence study. *Med J Aust* 1999; 171: 353-7
  15. Chung WS, Sohn JH, Park YY. Is obesity an underlying factor in erectile dysfunction? *Eur Urol* 1999; 36: 68-70
  16. Selvin E, Burnett AL, Platz EA. Prevalence and risk factors for erectile dysfunction in the US. *Am J Med*; 120: 151-157. 2007
  17. Agostini LCM, Netto JMB, Miranda MV, Figueiredo AA. Erectile dysfunction association with physical activity level and physical fitness in men aged 40-75 years. *Int J Impot Res*; 23: 115-121. 2011
  18. Akkus E, Kadioglu A, Esen A, Doran S, Ergen A, Anafarta K, et al. (Turkish Erectile Dysfunction Prevalence Study Group). Prevalence and correlates of erectile dysfunction in Turkey: a population-based study. *Eur Urol*; 41: 298-304, 2002
  19. Meldrum DR, Gambone JC, Morris MA, Esposito K, Giugliano D, Ignarro LJ. Lifestyle and metabolic approaches to maximizing erectile and vascular health. *Int J Impot Res*. Nov 10; 2011
  20. Van Craenenbroeck EM, Conraads VM Endothelial progenitor cells in vascular health: focus on lifestyle. *Microvasc Res*. May;79(3):184-92; 2010
  21. Esposito K, Ciotola M, Maiorino MI, Giugliano F, Autorino R, De Sio M, Jannini E, Lenzi A, Giugliano D. Circulating CD34+ KDR+ endothelial progenitor cells correlate with erectile function and endothelial function in overweight men. *J Sex Med*. Jan;6(1):107-14. 2009
  22. Senti M, Tomas M, Anglada R, Elosua R, Marrugat J, Covas MI et al. Interrelationship of smoking, paraoxinase activity, and leisure time physical activity: a population-based study. *Eur J Intern Med*; 14: 178-184. 2003
  23. Ciftci H, Yeni E, Savas M, Verit A, Celik H. Paraoxinase activity in patients with erectile dysfunction. *Int J Impot Res*; 19: 517-520. 2007
  24. Kopelman PG. Obesity as a medical problem. *Nature*; 404:635-643; 2000
  25. Fung MM, Bettencourt R, Barrett-Connor H. Heart disease risk factors predict erectile dysfunction 25 years later. *J Am Coll Cardiol*; 43:1405-11. 2004
  26. Esposito K, Giugliano F, De Sio M, et al. Dietary factors in erectile dysfunction. *Int J Impot Res*;18:370-4; 2006
  27. Esposito K, Giugliano D. The metabolic syndrome and inflammation: association or causation? *Nutr Metab Cardiovasc Dis*;14:228-32; 2004
  28. Bhagat K, Balance P. Inflammatory cytokines impair endothelium dependent dilatation in human veins in vivo. *Circulation*;96:3042-7; 1997
  29. Roberts CK, Nosratola D, Vaziri MD, Barnard J. Effect of diet and exercise intervention on blood pressure, insulin, oxidative stress, and nitric oxide availability. *Circulation*; 106: 2530-2532. 2002
  30. Bansal TC, Guay AT, Jacobson J, Woods BO, Nesto RW. Incidence of metabolic syndrome and insulin resistance in a population with organic erectile dysfunction. *J Sex Med* 2005; 2: 96-103.
  31. Corona G, Mannucci E, Fisher AD, Lotti F, Petrone L, Balercia G, Bandini E, Forti G, Maggi M Low levels of androgens in men with erectile dysfunction and obesity.. *J Sex Med*. Oct;5(10):2454-63; 2008
  32. Stanworth RD, Jones TH. Testosterone for the aging male: current evidence and recommended practice. *Clin Interv Aging*; 3: 25-44. 2008
  33. Esposito K, Ciotola M, Giugliano F, De Sio M, Giugliano G, D'armiento M, Giugliano D. Mediterranean diet improves erectile function in subjects with the metabolic syndrome. *Int J Impot Res*. Jul-Aug;18(4):405-10; 2006
  34. Cheitlin MD. Erectile dysfunction. The earliest sign of generalized vascular disease? *J Am Coll Cardiol*;43:185-6; 2004
  35. Blumentals WA, Gomez-Caminero A, Joo S, et al. Should erectile dysfunction be considered as a marker for acute myocardial infarction? *Int J Imp Res*;16:350-3; 2004
  36. Sullivan ME, Thompson CS, Dashwood MR, et al. Nitric oxide and penile erections: is erectile dysfunction another manifestation of vascular disease? *Cardiovasc Res* 43:658-65; 1999
  37. Hu FB, Willett WC. Optimal diets for prevention of coronary heart disease. *JAMA*; 288:2569-78. 2002
  38. Thricoupoulou A, Costacou T, Bamia C, et al. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N Engl J Med*;348:2599-608; 2003
  39. Chrysohoou C, Panagiotakos DB, Pitsavos C, et al. Adherence to the Mediterranean diet attenuates inflammation and coagulation process in healthy adults. The ATTICA Study. *J Am Coll Cardiol*;44:152-8; 2004
  40. Esposito K, Marfella R, Ciotola M, et al. Effect of a Mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial. *JAMA*;292:1440-6; 2004
  41. Esposito K, Giugliano D. Diet and inflammation: a link to metabolic and cardiovascular disease. *Eur Heart J*; 27:15-20; 2006
  42. Lopez-Garcia E, Schulze MB, Fung TT, et al. Major dietary patterns are related to plasma concentrations of inflammatory and endothelial dysfunction markers. *Am J Clin Nutr*;80:1029-35; 2004
  43. Schulze MB, Hoffman K, Manson JE, et al. Dietary pattern, inflammation, and incidence of type 2 diabetes in women. *Am J Clin Nutr*; 82:675-84; 2005
  44. Esposito K, Ciotola M, Sasso FC, Cozzolino D, Saccomanno F, Assaloni R et al. Effect of a single high-fat meal on endothelial function in patients with the metabolic syndrome: role of tumor necrosis factor-alpha. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2007; 17: 274-279.
  45. Esposito K, Nappo F, Marfella R, Giugliano G, Giugliano F, Ciotola M et al. Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans: role of oxidative stress. *Circulation*; 106: 2067-2072; 2002
  46. Willett WC, Sacks F, Trichopoulou A, et al. Mediterranean diet pyramid: a cultural model for healthy eating. *Am J Clin Nutr*;61(Suppl 6):S1402-6; 1995
  47. Giugliano F, Maiorino MI, Bellastella G, Autorino R, De Sio M, Giugliano D, Esposito K. Adherence to Mediterranean diet and erectile dysfunction in men with type 2 diabetes. *J Sex Med*. May;7(5):1911-7; 2010
  48. Seftel AD, Sun P, Swindle R. The prevalence of hypertension, hyperlipidemia, diabetes mellitus and depression in men with erectile dysfunction. *J Urol*. Jun;171(6 Pt 1):2341-5. 2004
  49. Esposito K, Ciotola M, Giugliano F, Maiorino MI, Autorino R, De Sio M, Giugliano G, Nicoletti G, D'Andrea F, Giugliano D. Effects of intensive lifestyle changes on erectile dysfunction in men. *J Sex Med*. 2009 Jan;6(1):243-50.
  50. Gupta BP, Murad MH, Clifton MM, Prokop L, Nehra A, Kopecky SL. The effect of lifestyle modification and cardiovascular risk factor reduction on erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med*. Nov 14;171(20):1797-803; 2011