

Disfunzione erettile: il punto attuale



K. Esposito¹, G. Bellastella², M.I. Maiorino²
katherine.esposito@unina2.it

¹ Dipartimento di Scienze Cardio-Toraciche e Respiratorie, Seconda Università di Napoli

² Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche, Neurologiche, Metaboliche e dell'Invecchiamento, Seconda Università di Napoli

Parole chiave: Disfunzione erettile, Disfunzione endoteliale, Stile di vita, Rischio cardiovascolare
Key words: Erectile Dysfunction, Endothelial Dysfunction, Lifestyle, Cardiovascular Risk

Il Giornale di AMD, 2013;16:21-24

Riassunto

Dal 1972, la letteratura internazionale ha prestato ai disturbi della sfera sessuale maschile, ed in particolare alla disfunzione erettile (DE), un'attenzione sempre maggiore. Oggi si può affermare che la DE sia riconducibile più frequentemente a cause organiche: in particolare, l'etiologia vascolare viene considerata come la causa più comune di deficit erettile. 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, e dalla conseguente ridotta disponibilità biologica di ossido nitrico (NO) di derivazione endoteliale, principale mediatore di vasodilatazione a livello penieno. Le malattie cardiovascolari risultano essere strettamente correlate alla DE, con la quale condividono numerosi fattori di rischio. Pertanto, il deficit erettile può essere considerato un marker precoce di malattia cardiovascolare, rappresentando un'occasione per lo screening dei fattori di rischio e, se necessario, per modifiche dello stile di vita basate su un regime dietetico salutare e lo svolgimento regolare di attività fisica. In particolare la riduzione del peso corporeo, la scelta di modelli alimentari salutari e l'incremento dell'attività fisica, possono costituire una utile strategia per la diminuzione del rischio di disfunzione erettile e di aterosclerosi sistemica.

Summary

since 1972, there has been a worldwide increasing interest in sexual disorders in men, specifically on erectile dysfunction (ED). Up to now, we know that ED is caused more frequently by a vascular damage. The link between ED and systemic vascular injury may be represented by endothelial dysfunction, produced by the influence of inflammatory cytokines with a reduction of nitric oxide (NO), the main endothelial-derived vasodilator agent. Cardiovascular diseases are often associated with ED, sharing with it many risk factors. Therefore, ED may be considered an early marker of cardiovascular diseases, providing an important warning for the screening of risk factor and for lifestyle changes based on a healthy diet and physical activity, if necessary. 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 vascular chronic diseases, including the erectile dysfunction.

Dal 1972, epoca in cui l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha dichiarato per la prima volta che "la salute sessuale è parte integrante della salute dell'individuo", è stata enorme l'attenzione che la letteratura internazionale ha prestato ai disturbi della sfera sessuale maschile, ed in particolare alla disfunzione erettile (DE). La NIH Consensus Conference del 1993 ha definito la DE come "la persistente incapacità, per almeno tre mesi, a ottenere e/o mantenere un'erezione in grado di realizzare un rapporto sessuale soddisfacente"⁽¹⁾. Soltanto nel 1997, è stata avanzata l'ipotesi secondo cui la regolazione del fenomeno erezione fosse basata sulla cooperazione di diversi sistemi dell'organismo. In particolare, l'erezione è stata definita come un evento neuro-endocrino-vascolare che risulta dall'interazione del sistema nervoso centrale con le fibrocellule muscolari lisce presenti in periferia, a livello dei corpi cavernosi, in presenza di normali livelli di testosterone⁽²⁾. Stimoli uditivi, visivi, tattili e olfattivi, ma anche fantasie o ricordi piacevoli vengono elaborati a livello dell'ipotalamo ed in varie regioni dell'encefalo, generando segnali che discendono attraverso il midollo spinale, raggiungono il nervo pudendo e confluiscono nell'area genitale. È ormai accertato che il rilasciamento delle cellule muscolari lisce, che permette ai corpi cavernosi di riempirsi di sangue e, conseguentemente, il verificarsi dell'erezione, è sostenuto dall'azione di neurotrasmettitori rilasciati dal sistema non-adrenergico-non-colinergico (NANC) e dall'endotelio. Mentre il sistema nervoso simpatico esercita un'azione di contrazione sulla muscolatura liscia, i mediatori NANC hanno un effetto di rilasciamento e il sistema parasimpatico un ruolo regolatorio⁽³⁾. L'ossido nitrico (NO) rappresenta il principale mediatore fisiologico dell'erezione derivato dall'endotelio. Viene prodotto dalle cellule endoteliali e dalle terminazioni nervose del sistema NANC a partire dall'arginina, grazie all'azione dell'enzima NO sintetasi⁽⁴⁾. È molto difficile stabilire la reale incidenza della DE perchè spesso è sottostimata. I risultati del Massachusetts

Questo lavoro è basato su una relazione presentata al VI Congresso Nazionale del Centro Studi e Ricerche di AMD, tenutosi a Napoli dal 18 al 20 ottobre 2012.

Male Aging Study (MMAS)⁽⁵⁾ hanno evidenziato che la prevalenza di DE complessivamente nella popolazione generale americana di età compresa tra i 40 e i 70 anni è del 52%. In Italia uno studio epidemiologico su oltre 2000 soggetti ha evidenziato una prevalenza del 13% con un aumento progressivo con l'avanzare dell'età fino a raggiungere il 50% dopo i 70 anni⁽⁶⁾. Mentre in passato si è ritenuto che il 95% dei casi di DE avessero un'origine psicogena/relazionale, oggi si può affermare che la DE sia riconducibile più frequentemente a cause organiche: in particolare, l'etiologia vascolare viene considerata come la causa più comune di deficit erettile⁽⁷⁾. 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, e nella conseguente ridotta disponibilità biologica di NO di derivazione endoteliale⁽⁸⁾. In questo quadro di sofferenza globale, l'endotelio è indotto a modificare il suo assetto antigenico in senso pro-trombotico e pro-aterogeno, esprimendo molecole di adesione leucocitaria, promuovendo l'azione di mediatori di vasocostrizione, prima fra tutte l'endotelina 1 (ET-1), facilitando l'aggregazione piastrinica. Il comune denominatore fra aterosclerosi e DE, costituito dal danno endoteliale, assimila, dunque, il letto vascolare penieno a quello coronario e la disfunzione erettile alla cardiopatia ischemica, entrambe manifestazioni del mancato incremento del flusso ematico locale in condizioni di stress e di aumento della richiesta, rendendo proponibile la valutazione dell'eventuale presenza del disturbo erettile quale sintomo sentinella di malattia coronaria silente in pazienti diabetici. A sostegno di ciò è il dato secondo cui i principali determinanti etiologici della DE di natura vascolare coincidano con i fattori di rischio dell'aterosclerosi (ipertensione, diabete mellito, ipercolesterolemia, abitudine al fumo, obesità viscerale)⁽⁹⁻¹²⁾. Se, dunque, la DE e le malattie cardiovascolari condividono molti fattori di rischio, il deficit erettile può essere considerato un marker precoce di malattia cardiovascolare⁽¹³⁾? La DE è sicuramente una delle espressioni della malattia aterosclerotica in fase iniziale, dal momento che l'ostruzione delle arteriole peniene, che presentano un calibro di 1-2 mm, si rende manifesta clinicamente circa 2-3 anni prima dell'ostruzione delle coronarie, che invece mostrano un diametro lievemente superiore (3-4 mm)⁽¹⁴⁾. Pertanto l'esordio della DE deve rappresentare un'occasione per lo screening dei fattori di rischio e le modifiche dello stile di vita. Per quanto concerne il primo punto, ovvero lo screening dei possibili fattori di rischio cardiovascolare, la recentissima Consensus di Princeton⁽¹⁵⁾ dell'agosto 2012 (The Princeton III Consensus) ha ribadito che il deficit erettile si manifesta spesso quando è già presente una malattia cardiovascolare silente, proponendosi come il momento di verifica della presenza di tutti i potenziali fattori di rischio cardiovascolare. La Consensus raccomanda, inoltre, di calcolare il Framingham Risk Score (FRS), un prezioso strumento per una iniziale valutazio-

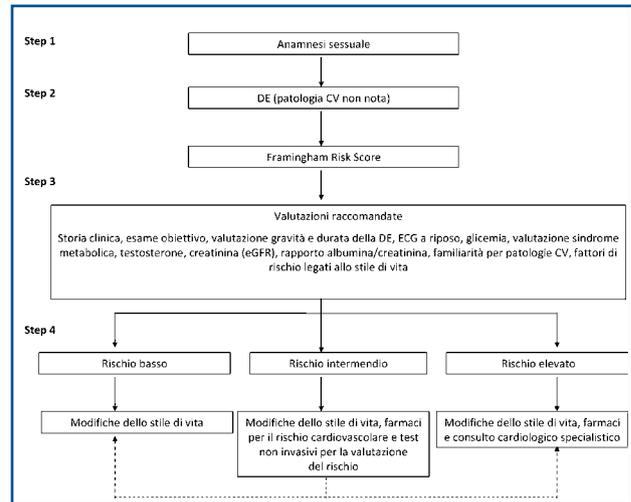


Figura 1. Panel's recommendations per la valutazione e gestione del RCV nel soggetto con DE e patologia cardiovascolare non nota - The Princeton III Consensus recommendations for the management of erectile dysfunction and cardiovascular disease.

ne del rischio cardiovascolare a 10 anni in tutti i soggetti con DE e patologia cardiovascolare non documentata. Il calcolo dell'FRS implica la conoscenza di parametri quali età, sesso, colesterolo totale, HDL-colesterolo, abitudine al fumo, pressione arteriosa, uso di farmaci antipertensivi. Successivamente al calcolo del FRS, gli Autori ritengono opportuno un approfondimento clinico-laboratorio, come rappresentato in figura 1, che tenga conto della determinazione di alcuni importanti elementi clinici come la creatinina sierica, la valutazione del filtrato glomerulare, il rapporto albumina/creatinina urinaria ed il testosterone plasmatico. In base a questa serie di valutazioni, ciascun paziente potrebbe essere ricollocato in una categoria di rischio cardiovascolare più elevato.

Il trattamento della DE è sia etiologico che sintomatico. Gli inibitori delle fosfodiesterasi tipo 5 sono i farmaci più utilizzati per il trattamento della DE; sono disponibili numerose e valide opzioni terapeutiche ma il loro successo non può prescindere dall'eliminazione dei fattori di rischio e dalla correzione delle errate abitudini di vita.

La disfunzione erettile e quella endoteliale potrebbero condividere alcuni pathway molecolari, attraverso un difetto nell'attività dell'ossido nitrico, che potrebbe essere inibita 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 tipo quello Mediterraneo, la riduzione del peso corporeo e l'incremento dell'attività fisica, potrebbero in teoria costituire un'utile strategia per ridurre tanto la disfunzione erettile quanto la disfunzione endoteliale. Esposito e collaboratori hanno condotto uno studio randomizzato controllato coinvolgendo 110 uomini obesi con DE⁽¹⁶⁾. Per gli uomini assegnati al gruppo d'intervento era previsto un programma intensivo

per la perdita del peso, comprensivo di una consulenza dietologica personalizzata. Dopo 2 anni, gli uomini del gruppo d'intervento erano andati incontro ad una significativa perdita di peso ed aumentato il loro livello di attività fisica, con notevoli miglioramenti dell'indice della funzione endoteliale e un aumento del punteggio medio totalizzato all'International Index of Erectile Function (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⁽¹⁷⁾. 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, ai soggetti del gruppo d'intervento veniva raccomandato 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 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 nel gruppo di intervento rispetto a quello di controllo. 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 e saturi.

In un ulteriore studio randomizzato controllato, Esposito et al. hanno valutato gli effetti di modifiche dello stile di vita sulla funzione erettile in 209 soggetti con DE⁽¹⁸⁾. 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⁽¹⁹⁾. 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 la DE.

In una interessante review del 2011⁽²⁰⁾, Meldrum et al. paragonano il link erezione-salute cardiovascolare ad un canarino in una miniera di carbone; sacrificandosi, in caso di fuga di gas, proteggeva la salute dei minatori. La comparsa della DE deve, dunque, rappresentare un campanello d'allarme per la messa in atto di interventi volti a migliorare lo stile di vita ed evitare il manifestarsi di complicanze cardiovascolari⁽²¹⁾. 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, potrebbe rendersi responsabile di grandi benefici dal punto di vista del rischio cardiovascolare e ridurre il peso delle malattie croniche, compreso l'onere della disfunzione sessuale.

Conflitto di interessi: nessuno.

BIBLIOGRAFIA

1. NIH Consensus Conference. Impotence. NIH Consensus Development Panel on Impotence. *JAMA* 270: 83-90, 1993.
2. Wood AJJ, Lue TF. Erectile dysfunction. *N Engl J Med* 342: 1802-1813, 2000.
3. Vignozzi L, Morelli A, Filippi S, Mancina R. Fisiologia dell'erezione. *Sessuologia medica. Trattato di psicosessuologia e medicina della sessualità*, Elsevier-Masson 2007.
4. Toda N, Ayajiki K, Okamura T. Nitric oxide and penile erectile function. *Pharmacol Ther.* May;106(2):233-66, 2005.
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. *J Urol.* Jan;151(1):54-61, 1994.
6. Fedele D, Coscelli C, Santeusano F, Bortolotti A, Chatenoud L, Colli E, Landoni M, Parazzini F. Erectile dysfunction in diabetic subjects in Italy. Gruppo Italiano Studio Deficit Erettile nei Diabetici. *Diabetes Care.* Nov;21(11):1973-7, 1998.
7. Corona G, Mannucci E, Mansani R, Petrone L, Bartolini M, Giommi R, Forti G, Maggi M. Organic, relational and psychological factors in erectile dysfunction in men with diabetes mellitus. *Eur Urol.* Aug;46(2):222-8, 2004.
8. M.Bhagat K, Vallance P. Inflammatory cytokines impair endothelium-dependent dilatation in human veins in vivo. *Circulation.* Nov 4;96(9):3042-7, 1997.
9. Laumann EO, Paik A, Rosen RC. Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors. *JAMA.* Feb 10;281(6):537-44, 1999.
10. Romeo JH, Seftel AD, Madhun ZT, Aron DC. Sexual function in men with diabetes type 2: association with glycaemic control. *J Urol.* Mar;163(3):788-91, 2000.
11. Wei M, Macera CA, Davis DR, Hornung CA, Nankin HR, Blair SN. Total cholesterol and high density lipoprotein cholesterol as important predictors of erectile dysfunction. *Am J Epidemiol.* Nov 15;140(10):930-7, 1994.

12. Grimm RH Jr, Grandits GA, Prineas RJ, McDonald RH, Lewis CE, Flack JM, Yunis C, Svendsen K, Liebson PR, Elmer PJ. Long-term effects on sexual function of five antihypertensive drugs and nutritional hygienic treatment in hypertensive men and women. Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS). *Hypertension*. Jan;29(1 Pt 1):8-14, 1997.
13. Böhm M, Baumhäkel M, Teo K, Sleight P, Probstfield J, Gao P, Mann JF, Diaz R, Dagenais GR, Jennings GL, Liu L, Jansky P, Yusuf S; ONTARGET/TRANSCEND Erectile Dysfunction Substudy Investigators. Erectile dysfunction predicts cardiovascular events in high-risk patients receiving telmisartan, ramipril, or both: The ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE intolerant subjects with cardiovascular Disease (ONTARGET/TRANSCEND) Trials. *Circulation*. Mar 30;121(12):1439-46, 2010.
14. Rastrelli G, Corona G, Maggi M. Disfunzione erettile: patogenesi. Guida allo studio dell'andrologia. Società Editrice Universo, 2012.
15. Nehra A, Jackson G, Miner M, Billups KL, Burnett AL, Buvat J, Carson CC, Cunningham GR, Ganz P, Goldstein I, Guay AT, Hackett G, Kloner RA, Kostis J, Montorsi P, Ramsey M, Rosen R, Sadovsky R, Seftel AD, Shabsigh R, Vlachopoulos C, Wu FC. The Princeton III Consensus recommendations for the management of erectile dysfunction and cardiovascular disease. *Mayo Clin Proc*. Aug;87(8):766-78, 2012.
16. Esposito K, Giugliano F, Di Palo C, Giugliano G, Marfella R, D'Andrea F, D'Armiento M, Giugliano D. Effect of lifestyle changes on erectile dysfunction in obese men: a randomized controlled trial. *JAMA*. Jun 23;291(24):2978-84, 2004.
17. 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 .
18. 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*. Jan;6(1):243-50, 2009.
19. 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.
20. Meldrum DR, Gambone JC, Morris MA, Meldrum DA, Esposito K, Ignarro LJ. The link between erectile and cardiovascular health: the canary in the coal mine. *Am J Cardiol*. Aug 15;108(4):599-606, 2011.
21. 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*. Mar-Apr;24(2):61-8, 2012.

