

PATOLOGIA, DIAGNOSI,
CLINICA E TERAPIA

Consulcesi
Club

LA DISFUNZIONE ERETTILE

a cura di **Vincenzo Toscano**



© Sanità In-Formazione
Tutti i diritti riservati

In collaborazione con



LA DISFUNZIONE ERETTILE

**PATOLOGIA, DIAGNOSI,
CLINICA E TERAPIA**

A cura di Vincenzo Toscano

Indice

Prefazione	VII
Introduzione	1
Capitolo 1. Definizione	3
Capitolo 2. Prevalenza	5
Capitolo 3. Fattori di rischio	9
Capitolo 4. Inquadramento diagnostico	19
Capitolo 5. Questionari e interviste	21
Capitolo 6. Terapia	45
Capitolo 7. Caso clinico	57
Bibliografia	65

Prefazione

Disfunzione erettile: come scegliere il percorso terapeutico adeguato al singolo paziente?

La risposta è in questo e-book messo a punto da Consulcesi Club, in partnership con il Provider Sanità In-Formazione e in collaborazione con AME (Associazione Medici Endocrinologi). Da sempre al fianco dei medici per offrire una formazione ECM all'avanguardia e di altissimo livello, Consulcesi ha voluto realizzare quest'opera rivolta ai professionisti della sanità.

Il volume ha l'intento di delineare e offrire una panoramica completa della disfunzione erettile, patologia tanto diffusa quanto taciuta da parte di chi ne è affetto: attraverso i vari capitoli, partendo dalla definizione di questo disturbo, si giunge fino alla descrizione di un caso clinico esemplare, passando per gli studi di prevalenza, i fattori di rischio, l'inquadramento diagnostico e l'approccio terapeutico al paziente, con un *focus* sui questionari e le interviste normalmente impiegati nella valutazione.

Ad arricchire questo lavoro vi è una serie di tabelle e figure esplicative, nonché rimandi a studi e indagini condotti da ricerca-

tori di prestigiose università e centri in Italia e all'estero: strumenti che, sicuramente, durante la lettura, si riveleranno utili a una miglior comprensione della patologia trattata.

In conclusione, rivolgendosi agli addetti ai lavori – e grazie al prezioso lavoro del professor Vincenzo Toscano e alla collaborazione del dottor Valerio Renzelli e della dottoressa Irene Samperi, membri dell'Associazione Medici Endocrinologi –, questo testo accompagna gli operatori sanitari lungo il percorso appropriato per affrontare in modo corretto e consapevole la disfunzione erettile.

Buona lettura.

Introduzione

La disfunzione erettile rappresenta una patologia molto comune e di facile riscontro nell'ambito sia specialistico sia della medicina generale. Si tratta di una problematica spesso sottovalutata, causa di importante disagio e riduzione della qualità della vita, e in alcuni casi prima spia di problematiche organiche anche gravi, come patologie cardiovascolari all'esordio. È infatti comune, da parte dei pazienti, in caso di disturbi in forma minore, non riferire al medico, rinunciando così al benessere personale e di coppia, per finire col rivolgersi allo specialista o al proprio medico di medicina generale dopo anni di sofferenza.

Il corso si propone di offrire al discente una panoramica sulle principali cause di questo disturbo, partendo dalla definizione della patologia, per poi approfondire le principali modalità diagnostiche, di stadiazione e di terapia. Infine, sarà preso in esame un caso clinico tipico, per unificare quanto già analizzato nei capitoli precedenti. Al termine, il discente sarà in grado di effettuare una valutazione del paziente affetto da disfunzione erettile e di consigliare il percorso diagnostico e terapeutico più appropriato in relazione alle comorbidità del suo assistito.

Capitolo 1

Definizione

La disfunzione erettile (DE) è stata comunemente definita con il nome poco scientifico di “impotenza”, dal latino *impotentia*, ovvero “mancanza di forza”.

Sin dai tempi antichi l’impotenza ha destato interesse nel mondo scientifico e letterario, tanto che nella mitologia – per esempio egizia, greca e latina – si possono trovare fantasiosi racconti sulla sua origine e sul suo trattamento.

Il primo riscontro di questa terminologia risale all’inizio del XV secolo e si trova nel poema *De Regimine Principum* di Thomas Hoccleve. In seguito, è stata utilizzata fino al 1992, quando si è iniziato a parlare più propriamente di “disfunzione erettile”, abbandonando, almeno nell’ambito scientifico, il termine di impotenza (1).

Le definizioni di DE si sono succedute nel tempo, fino a quella del DSM-IV: “Persistente o ricorrente incapacità di ottenere o mantenere un’erezione peniena adeguata per il completamento dell’attività sessuale”, o, come ha poi specificato la *Consensus* del 2015, “un’erezione sufficiente per avere un rapporto sessuale soddisfacente” (2).

Nel più recente DSM-5 (contestato per le possibili influenze da

parte delle industrie farmaceutiche e per le difficoltà di applicazione dei criteri per la definizione nella pratica clinica [3]), i disturbi sessuali non sono più raccolti in una stessa categoria, ma divisi in tre categorie distinte: le disforie di genere, le parafilie e le disfunzioni sessuali. In quest'ultima figura il "disturbo erettile" (4).

Per una corretta definizione di questo disturbo, è necessario che siano presenti tre caratteristiche:

1. marcata difficoltà nell'ottenere o mantenere l'erezione e/o severa riduzione della rigidità peniena in tutti o quasi tutti i rapporti sessuali (**almeno nel 75% dei casi**);
2. durata del disturbo da **almeno 6 mesi**;
3. distress, ovvero presenza di **disagio clinicamente significativo**.

Questa alterazione **non deve essere correlata a un altro disturbo mentale** (a eccezione di quelli della sfera sessuale), né ad altri fattori medici e/o farmacologici. Inoltre, vi sono degli "specificatori" della DE:

- generalizzata o situazionale;
- primaria o secondaria (acquisita);
- lieve, moderata o grave.

Capitolo 2 Prevalenza

I principali studi sulla prevalenza della DE sono il *Massachusetts Male Ageing Study* (MMAS) e lo *European Male Ageing Study* (EMAS). Lo studio americano, condotto alla fine degli anni Ottanta, riporta una prevalenza di DE del 52% negli uomini di età compresa tra 40 e 70 anni, con un incremento della probabilità di DE completa triplicato (dal 5 al 15%) nei pazienti di 70 anni rispetto a quelli di 40, dove l'età è l'unica variabile che possa spiegare tale aumento (Figura 1) (5).

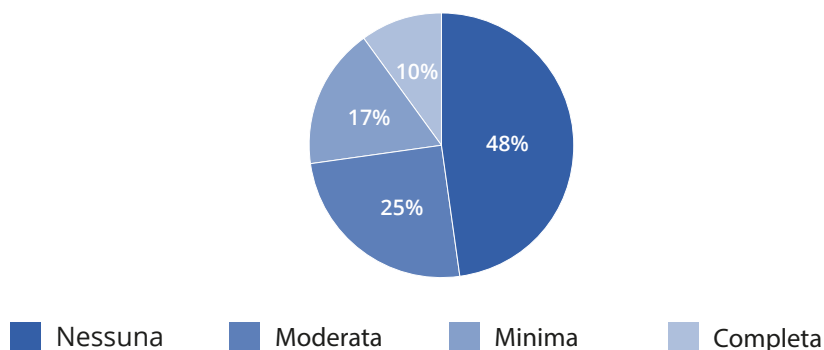


Figura 1. Prevalenza della DE nella popolazione americana (studio MMAS) (modificata da 5).

Lo studio europeo, pubblicato nel 2010, considera una popolazione di uomini dai 40 ai 79 anni, suddivisa in decenni, e ha dimostrato una prevalenza variabile dal 6 al 64% a seconda delle età (Figura 2), con una prevalenza di DE moderata o severa che aumenta con gli anni (6).

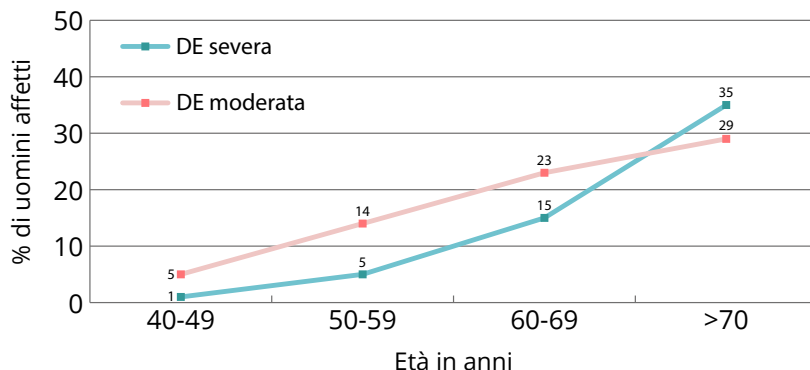


Figura 2. Prevalenza della DE nella popolazione europea (studio EMAS). La prevalenza della DE severa aumenta negli uomini con più di 69 anni (modificata da 7).

L'unico studio di prevalenza italiano risale al 2000. Gli uomini intervistati avevano più di 18 anni e la presenza di DE è stata riscontrata nel 12,8% della popolazione, con un significativo incremento in base all'età: dal 2% in soggetti di 18-39 anni al 48% in pazienti con più di 70 anni (Tabella 1).

È interessante notare come il rischio di DE si riduca all'aumentare degli anni di scolarizzazione e la patologia sia più rara nei pazienti non fumatori, mentre non è stata riscontrata alcuna correlazione con lo stato civile, il consumo di alcol e l'età del primo rapporto sessuale (8).

Tabella 1. Prevalenza della DE nella popolazione italiana divisa per fasce di età (modificata da 8)

Età (anni)	18-29	30-39	40-49	50-59	60-70	>70
% soggetti affetti da DE	2,1	1,9	4,8	15,7	26,8	48,3
% prevalenza totale						12,8%

Un altro studio italiano ha valutato quanto gli uomini affetti da DE discutano della loro problematica con il/la partner o il proprio medico: 12.761 pazienti sono stati suddivisi in base alla durata del disturbo e all'età. La durata del disturbo pare incida significativamente sulla decisione di discutere con il/la partner o il medico (la percentuale di uomini che parla del proprio disturbo è statisticamente maggiore se questo dura da più di 36 mesi, rispetto a una durata minore di 6 mesi: $\chi^2 < 0,05$) (Tabella 2), mentre l'età non influisce su questo dato (Tabella 3). Inoltre, i pazienti che presentano altre comorbidità legate alla DE discutono maggiormente del proprio disturbo rispetto a chi non ne ha (9).

Tabella 2. Percentuale di pazienti affetti da DE che discute del proprio disturbo con il/la partner o il medico, divisi in base alla durata della DE (modificata da 9)

	Durata DE			
	<6 mesi	6-12 mesi	12-36 mesi	>36 mesi
Discussione con il/la partner	47,9	60,4	62,4	59,9
Discussione con il medico	33,6	68,3	57,4	57,9

Tabella 3. Percentuale di pazienti affetti da DE che discute del proprio disturbo con il/la partner o il medico, divisi per età (modificata da 9)

	Età				
	<30	30-39	40-49	50-59	>60
Discussione con il/la partner	53,3	54,7	56	57,1	55,5
Discussione con il medico	49,5	49,6	48,8	52,1	50,5

Capitolo 3

Fattori di rischio

Per esigenze didattiche, la DE viene di solito distinta in base alle cause scatenanti: problemi organici, relazionali, psicologici o misti (ovvero la compresenza di più fattori).

Questa suddivisione è di difficile applicazione nella pratica clinica, perché la DE non coinvolge solo uno di questi ambiti, ma tutti – biologico, relazionale e intrapsichico – allo stesso tempo, anche se in percentuali variabili e in modo graduale.

È possibile, tuttavia, che una di queste componenti sia la causa scatenante, una sorta di *primum movens*, dalla quale originano i disturbi.

Il clinico dovrà quindi identificare le sfere compromesse e in quale misura, al fine di personalizzare l'iter diagnostico e terapeutico (10).

Sulla scorta di quanto appena affermato, possiamo dunque distinguere i fattori di rischio in base alla componente coinvolta (Tabella 4) (11).

Possiamo, inoltre, suddividerli in base alla causa (Tabella 5) (12).

Tabella 4. Fattori di rischio per DE in base alla componente coinvolta (modificata da 11)

Componente organica	Fattori modificabili	Fumo Alcol Obesità Sedentarietà Farmaci
	Fattori non modificabili	Diabete mellito Patologia cardiovascolare Patologia neurologica Interventi pelvici Insufficienza renale Epatopatie Ipogonadismo Età
Componente relazionale		
Componente intrapsichica		Stress Educazione Aspettative Credenze e valori Interazione Ansia e/o depressione Disturbi mentali

Tabella 5. Fattori di rischio per DE in base alla causa (modificata da 12)

Cause di DE	Fattori di rischio
Neurologiche	Centrali: insulti cerebrali o spinali, sclerosi multipla, epilessia eccetera
	Periferiche (afferenti ed efferenti): traumi o interventi sulla pelvi, neuropatie metaboliche, carenziali e tossiche
Endocrinologiche	Diabete mellito, sindrome metabolica, ipogonadismo primario o secondario, ipotiroidismo, ipertiroidismo, iperprolattinemia eccetera

Cause di DE	Fattori di rischio
Vascolari	Arteriose: macro- e microangiopatie (per esempio aterosclerosi e trauma), insufficienza renale
	Venose: fallimento del sistema venoso occlusivo del pene
	Sinusoidale: fallimento della fase di rilassamento (per esempio fibrosi)
Farmacologiche	Antipertensivi Ormoni Psicotropi Antiblastici Alcol, eroina, marijuana, fumo di sigaretta
Malattie sistemiche	Epatopatie, nefropatie, cardiopatie acute e croniche, HIV, malattie dell'apparato respiratorio (BPCO), ipertensione
Psicologiche	Ansia, depressione, psicosi croniche

Componente organica

Fattori di rischio modificabili (11)

- **Fumo di sigaretta:** il danno indotto dal fumo è principalmente a carico dell'endotelio. Vi è una stretta associazione tra quantità e durata del fumo e comparsa della DE. In particolare, il consumo di oltre dieci sigarette al giorno aumenta di circa il 20% il rischio di DE in modo tempo-dipendente e la sospensione del fumo può invece ridurlo (7,13).
- **Consumo di alcol:** il danno indotto dall'alcol è multifattoriale (riduzione della produzione di testosterone, alterazione dello stato di insulino-sensibilità, danno cardiovascolare, epatopatia, malnutrizione). La relazione tra DE e consumo alcolico ha un andamento a J legato verosimilmente alla stes-

sa distribuzione sul danno CV. Il moderato consumo alcolico sembra avere un ruolo protettivo sull'incidenza di DE, mentre l'abuso cronico (più di sei drink al giorno) ha un effetto negativo sulla sessualità e sull'incidenza di eventi cardiovascolari, attraverso meccanismi sia diretti sia secondari, quali epatopatia e malnutrizione (14).

- **Obesità:** il danno indotto dall'obesità è ancora poco chiaro. Sembra essere multifattoriale, probabilmente legato al danno vascolare e all'incremento del rischio cardiovascolare, mentre è poco chiaro il ruolo dell'ipogonadismo. La prevalenza di DE nei soggetti obesi è di due-tre volte maggiore rispetto ai non obesi. Recentemente sono stati introdotti i concetti di *Healthy* e *Unhealthy Obesity*, che permettono di distinguere i pazienti affetti da obesità complicata (ipertensione, ipercolesterolemia, alterazioni del metabolismo glucidico) dai pazienti che non presentano complicanze. In ogni caso, l'aumento della circonferenza della vita si associa alla riduzione del flusso vascolare dell'arteria peniena, con conseguente effetto sulla rigidità (grado di rigidità in pazienti obesi 1,32 vs 1,62 in pazienti non obesi [15]); inoltre, i dati sull'efficacia della chirurgia bariatrica hanno dimostrato un significativo miglioramento della funzione erettile a seguito della perdita di peso (16).
- **Sedentarietà:** uno studio epidemiologico americano su 692 soggetti di età compresa tra 50 e 85 anni ha dimostrato come un'attività fisica intenso-moderata di 30 minuti al giorno riduca del 43% (e fino al 60%) il rischio di DE (17).
- **Farmaci:** diverse classi di farmaci sono state associate alla DE (Tabella 6). Molti medicinali di comune uso in ambito psichia-

trico e internistico possono indurla e/o aggravarla. Per alcune categorie è difficile distinguere il peso della patologia sottostante da quello del farmaco (per esempio per gli antipertensivi può essere presente un danno vascolare da ipertensione). Il medico, tuttavia, deve sempre fare un bilancio fra utilità del farmaco e potenziali effetti dannosi sulla sessualità (2,7).

Tabella 6. Farmaci potenzialmente correlati alla DE (modificata da 7,12)

Diuretici tiazidici, β -bloccanti, spironolattone

Digossina

Inibitori della 5 α -reduttasi

Antiandrogeni (per esempio, leuprolide)

Dopamino-antagonisti (metoclopramide eccetera)

Antidepressivi triciclici, inibitori selettivi del *reuptake* della serotonina (per esempio, paroxetina), benzodiazepine, antipsicotici, fenitoina

Antiepilettici

Istamino-antagonisti (inibitori della H₂-cimetidina)

Opiacei

Antiplastici

Fattori di rischio non modificabili

- **Diabete mellito (DM):** la patogenesi della DE nel DM è multifattoriale: neuropatia diabetica, danno micro- e macrovascolare (stress ossidativo, disfunzione endoteliale, ipertensione, dislipidemia eccetera), ipogonadismo, farmaci e componente psicologica. I dati sulla prevalenza della DE nel DM sono molto vari, dipendendo dalla popolazione (età, tipo di DM) e dai criteri presi in considerazione per effettuare la

diagnosi. Una recente metanalisi dimostra, nonostante un'elevata eterogeneità, una prevalenza del 52,2% (18). Non solo il DM, ma anche le alterazioni glicemiche possono associarsi a DE (19).

- **Malattia cardiovascolare:** la presenza di cardiopatia ischemica, ipertensione arteriosa, livelli elevati di colesterolo totale e bassi di HDL (*High-density Lipoprotein*) è fortemente correlata allo sviluppo di DE. Un soggetto affetto da una patologia cardiovascolare di qualsiasi tipo presenta un rischio più che raddoppiato di sviluppare una DE rispetto a un soggetto sano (2). Inoltre, in presenza di patologia cardiovascolare subclinica, l'elevato punteggio di calcio coronarico (*Coronary Artery Calcium, CAC*) si associa alla presenza di DE (Figura 3) (20).

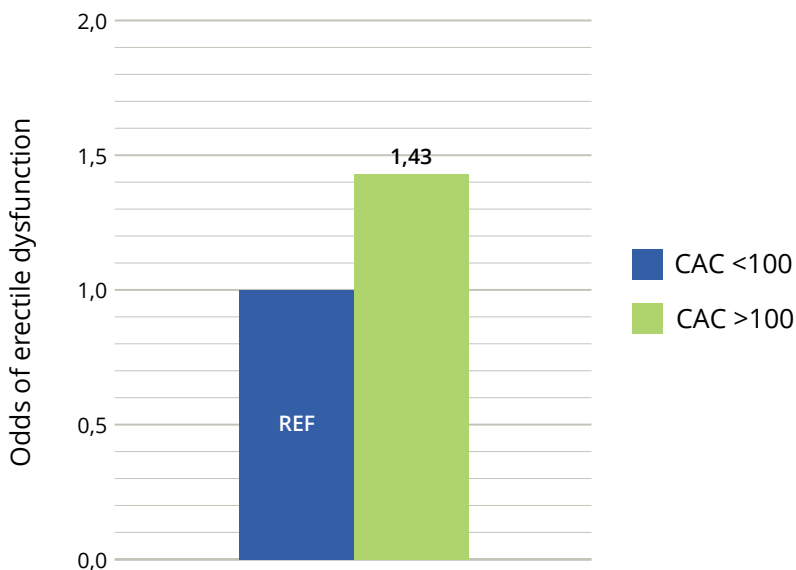


Figura 3. Relazione tra calcio coronarico e DE (modificata da 20).

La DE è stata poi identificata come fattore predittivo di patologia cardiovascolare: i pazienti affetti da DE hanno un rischio tre volte maggiore di incorrere in *stroke*. Infine, è un predittore di morte improvvisa e infarto miocardico. Le linee guida europee per la prevenzione degli eventi cardiovascolari consigliano di considerare lo *screening* per malattie cardiovascolari in tutti i pazienti affetti da DE, mentre ancora non è chiaro il beneficio dello *screening* routinario della DE (21).

- **Patologia neurologica:** le patologie neurologiche più frequentemente implicate nel determinismo della DE sono la sclerosi multipla, che nel 50-80% dei casi si accompagna a DE (22), e le lesioni midollari (traumatiche, infettive eccetera), che hanno conseguenze variabili a seconda della sede della lesione (2). Uno studio italiano ha riportato un'elevata prevalenza di DE in pazienti affetti da patologia neurologica (centrale, periferica e dei nervi periferici) (23).
- **Interventi sulla pelvi** (urologico, pelvico e/o perineale, vascolare, radioterapia): la chirurgia pelvica e la radioterapia (per le lesioni vascolari secondarie) possono spesso determinare DE (2). L'intervento di prostatectomia radicale è la causa più frequente di DE postchirurgica, sia per la possibile lesione al nervo cavernoso sia per la più rara lesione all'arteria pudenda (7). Anche le fratture pelviche possono indurre i medesimi danni. L'introduzione di tecniche di chirurgia più conservativa (*nerve sparing*) ha permesso di ridurre significativamente il rischio di DE postoperatoria, sebbene con risultati variabili nelle diverse casistiche.

- **Insufficienza renale:** le cause possono essere divise in dirette e indirette. Le prime determinano riduzione del flusso dell'arteria peniena, coinvolgono il plesso venoso per la formazione di *shunt*, alterano la muscolatura liscia peniena e determinano alterazioni ormonali (iperprolattinemia, ipotestosteronemia). Le seconde dipendono dall'uso di farmaci potenzialmente coinvolti nella DE e dalla presenza concomitante di altre patologie, come diabete mellito e ipertensione (24).
- **Epatopatie croniche:** le cause sono multifattoriali, indotte dall'aterosclerosi, dalla disfunzione endoteliale e dall'ipogonadismo. Correlano non solo con la disfunzione epatica, ma anche con i fattori a esse associati, come l'insulino-resistenza, l'obesità e soprattutto l'abuso di alcol (25,26).
- **Ipogonadismo (11):** il testosterone gioca un ruolo chiave nella regolazione della funzione sessuale maschile, agendo a livello sia centrale sia periferico. La prevalenza di ipogonadismo è nettamente più elevata nei pazienti affetti da DE quando confrontata con quella della popolazione generale, confermando il ruolo chiave del testosterone (2,27). Una meta-analisi ha dimostrato come la risposta sessuale migliori in modo significativo dopo la terapia con testosterone nei pazienti ipogonadici (testosterone totale <8 nmol/L), sebbene l'effetto sia minore in presenza di comorbidità, per esempio diabete mellito (28).
- **Sintomi delle basse vie urinarie e ipertrofia prostatica (11):** le cause sono verosimilmente legate alla presenza di fattori di rischio comuni, quali obesità, sindrome metabolica e diabete mellito, con conseguente danno vascolare (29).

- **Età:** nell'anziano la frequenza di DE aumenta a causa degli effetti fisiologici dell'invecchiamento. Sono stati riscontrati incremento di erezione ritardata e del tempo refrattario, riduzioni nella frequenza delle erezioni notturne, nella rigidità, nella sensibilità peniena, nella forza e nel volume dell'eiaculato.

Componente relazionale

Quando un componente della coppia è affetto da una disfunzione sessuale questa incide sul rapporto nel suo insieme, causando disagi e sofferenze nel/nella partner, esacerbando le difficoltà originali e amplificando il problema sessuale (30). La sessualità deve essere indagata come punto cruciale nella valutazione delle cause della DE ed eventualmente trattata alla stregua di una patologia organica. Per questa ragione è stato messo a punto il questionario SIEDY (*Structured Interview on Erectile Dysfunction*; si veda il Capitolo 5), tramite il quale è possibile identificare e quantificare la componente relazionale della DE, indipendentemente dagli altri fattori.

Componente intrapsichica (11)

Livelli elevati di stress, educazione restrittiva, aspettative irrealistiche, modalità tipiche di interazione sessuale, credenze e valori, che possono essere il risultato di apprendimenti culturali e di esperienze più o meno positive nei confronti del sesso, sono tutti aspetti che vanno considerati, da un punto di vista psicologico, come fattori predisponenti, precipitanti o di mantenimento della DE e, quindi, cause della stessa. A ciò va ad aggiungersi il ruolo

dell'ansia, che da molti Autori è considerata un fattore chiave nella compromissione dell'eccitazione sessuale, dal momento che può intervenire come elemento distraente, minando la fiducia in sé stessi e riducendo la frequenza dei rapporti. I disturbi d'ansia e depressivi, oltre ai farmaci utilizzati per il loro trattamento, possono essere alla base di una perturbazione della sessualità maschile, oltre che influire sulla qualità della relazione.

Capitolo 4

Inquadramento diagnostico

La diagnostica della disfunzione erettile, oltre che della clinica, beneficia degli esami ematici e strumentali, da implementare in presenza di alcune indicazioni che possano far sospettare un'origine organica, secondaria o potenzialmente risolvibile, della patologia (31). Tra queste troviamo:

- disfunzione erettile primaria, non causata da una patologia acquisita psicogena;
- storia di trauma pelvico o perineale in pazienti giovani, che potrebbero trarre beneficio da angioplastica o rivascolarizzazione;
- patologie psichiatriche o psicosessuali complesse;
- patologie endocrine complesse;
- ragioni medico-legali.

L'approccio richiede un'attenzione specifica non solo al sintomo, ma all'intera sfera psicosessuale dell'individuo, con particolare riguardo a sviluppo psicosessuale, stress della vita quotidiana, aspetti culturali, vissuto del paziente, tempistica e frequenza del

disturbo, presenza o assenza di erezioni mattutine, rapporto con il/la partner.

L'utilizzo dei questionari di valutazione (si veda il Capitolo 5) permette una quantificazione del disturbo e un eventuale confronto successivo per analizzare il successo o il fallimento delle procedure terapeutiche.

L'esame obiettivo dovrebbe essere orientato a valutare la possibile presenza di patologie concomitanti, che potrebbero scatenare o aggravare il problema della disfunzione erettile, con particolare attenzione ai fattori di rischio cardiovascolari e a sospette insufficienze d'organo. Le modalità di approfondimento a disposizione del clinico sono molteplici e permettono di delineare un quadro più accurato della patologia in esame:

- studio della tumescenza e della rigidità peniene notturne utilizzando apparecchiature dedicate;
- studi vascolari:
 - iniezione vasoattiva intracavernosa (farmaco-iniezione cavernosa, FIC);
 - ecocolor-Doppler penieno dinamico;
 - cavernosometria e cavernosografia peniena dinamica infusione;
 - arteriografia dell'arteria pudenda interna;
 - valutazioni psicodiagnostiche specifiche;
 - valutazioni generali della salute dell'individuo (emocromo, glicemia, HbA1c, lipidi, transaminasi, creatinina);
 - valutazioni ematiche endocrine specifiche (LH, FSH, TSH, FT4, testosterone, estradiolo, prolattina).

Capitolo 5

Questionari e interviste

Per la valutazione della disfunzione erettile si utilizzano i seguenti questionari e interviste:

- *International Index of Erectile Function (IIEF-15, IIEF-5);*
- altri test correlati, non ideati per valutare direttamente la funzione erettile: Androtest, AMS (*Aging Males' Symptoms*), SIEDY.

Questionario IIEF-15

Esistono due versioni dell'IIEF, a 5 e 15 domande. La versione a 15 domande investiga diversi aspetti della sessualità (Tabella 7) e i punteggi ottenuti forniscono informazioni riguardo la presenza e la gravità di alterazioni all'interno dei vari ambiti (Tabella 8).

Domande del questionario IIEF-15

1. Nelle ultime 4 settimane quante volte è stato in grado di avere un'**erezione durante l'attività sessuale**?
 - 5 Quasi sempre o sempre.
 - 4 La maggior parte delle volte (molto più della metà delle volte).

- 3 Qualche volta (circa la metà delle volte).
- 2 Poche volte (molto meno della metà delle volte).
- 1 Quasi mai o mai.
- 0 Non ho avuto alcuna attività sessuale.

Tabella 7. Aspetti della sessualità investigati dall'IIEF-15 e relativi domande e punteggi totali

Aspetto della sessualità	Domande	Punteggio totale massimo
Funzione erettile	1-5, 15	30
Orgasmo	9-10	10
Desiderio sessuale	11-12	10
Soddisfazione nel rapporto	6-8	15
Benessere generale	13-14	10

Tabella 8. Valutazione della presenza e della gravità delle alterazioni in base ai punteggi ottenuti nei vari aspetti

Aspetto della sessualità	Grave	Modera	Intermedia	Lieve	Assente
Funzione erettile	0-6	7-12	13-18	19-24	25-30
Orgasmo	0-2	3-4	5-6	7-8	9-10
Desiderio sessuale	0-2	3-4	5-6	7-8	9-10
Soddisfazione nel rapporto	0-3	4-6	7-9	10-12	13-15
Benessere generale	0-2	3-4	5-6	7-8	9-10

2. Nelle ultime 4 settimane quando ha avuto delle erezioni in seguito a stimolazione sessuale, quante volte erano sufficienti a **permettere la penetrazione**?
 - 5 Quasi sempre o sempre.
 - 4 La maggior parte delle volte (molto più della metà delle volte).
 - 3 Qualche volta (circa la metà delle volte).
 - 2 Poche volte (molto meno della metà delle volte).
 - 1 Quasi mai o mai.
 - 0 Non ho avuto alcuna attività sessuale.

3. Nelle ultime 4 settimane quando ha tentato di avere un rapporto sessuale, quante volte è stato in grado di **penetrare la sua partner**?
 - 5 Quasi sempre o sempre.
 - 4 La maggior parte delle volte (molto più della metà delle volte).
 - 3 Qualche volta (circa la metà delle volte).
 - 2 Poche volte (molto meno della metà delle volte).
 - 1 Quasi mai o mai.
 - 0 Non ho avuto alcuna attività sessuale.

4. Nelle ultime 4 settimane durante il rapporto sessuale, quanto spesso è stato in grado di **mantenere l'erezione dopo aver penetrato la sua partner**?
 - 5 Quasi sempre o sempre.
 - 4 La maggior parte delle volte (molto più della metà delle volte).

- 3 Qualche volta (circa la metà delle volte).
 - 2 Poche volte (molto meno della metà delle volte).
 - 1 Quasi mai o mai.
 - 0 Non ho avuto alcuna attività sessuale.
5. Nelle ultime 4 settimane durante il rapporto sessuale, quanto difficile è stato mantenere l'erezione fino al **completamento del rapporto?**
- 5 Per niente difficile.
 - 4 Poco difficile.
 - 3 Difficile.
 - 2 Molto difficile.
 - 1 Estremamente difficile.
 - 0 Non ho avuto alcuna attività sessuale.
6. Nelle ultime 4 settimane quante volte ha **tentato di avere rapporti sessuali?**
- 5 Più di 10 tentativi.
 - 4 7-10 tentativi.
 - 3 5-6 tentativi.
 - 2 3-4 tentativi.
 - 1 1-2 tentativi.
 - 0 Non ho avuto alcuna attività sessuale.
7. Nelle ultime 4 settimane quando ha tentato di avere un rapporto sessuale, quanto spesso è stato **soddisfacente** per lei personalmente?
- 5 Quasi sempre o sempre.

- 4 La maggior parte delle volte (molto più della metà delle volte).
 - 3 Qualche volta (circa la metà delle volte).
 - 2 Poche volte (molto meno della metà delle volte).
 - 1 Quasi mai o mai.
 - 0 Non ho avuto alcuna attività sessuale.
8. Nelle ultime 4 settimane quanto **piacevoli** sono stati per lei i suoi rapporti sessuali?
- 5 Estremamente piacevoli.
 - 4 Molto piacevoli.
 - 3 Abbastanza piacevoli.
 - 2 Non molto piacevoli.
 - 1 Per niente piacevoli.
 - 0 Non ho avuto alcuna attività sessuale.
9. Nelle ultime 4 settimane quando ha avuto una stimolazione oppure un rapporto sessuale, quanto spesso ha **eiaculato**?
- 5 Quasi sempre o sempre.
 - 4 La maggior parte delle volte (molto più della metà delle volte).
 - 3 Qualche volta (circa la metà delle volte).
 - 2 Poche volte (molto meno della metà delle volte).
 - 1 Quasi mai o mai.
 - 0 Non ho avuto alcuna attività sessuale.
10. Nelle ultime 4 settimane quando ha avuto una stimolazione sessuale oppure un rapporto sessuale, quanto spesso

ha provato la sensazione di **orgasmo** con o senza eiaculazione?

- 5 Quasi sempre o sempre.
- 4 La maggior parte delle volte (molto più della metà delle volte).
- 3 Qualche volta (circa la metà delle volte).
- 2 Poche volte (molto meno della metà delle volte).
- 1 Quasi mai o mai.
- 0 Non ho avuto alcuna attività sessuale.

11. Nelle ultime 4 settimane quanto spesso ha provato **desiderio sessuale**?

- 5 Quasi sempre o sempre.
- 4 Spesso (per la maggior parte del tempo).
- 3 Qualche volta (per la maggior parte del tempo).
- 2 Poche volte (per una piccola parte del tempo).
- 1 Quasi mai o mai.

12. Come valuterebbe il suo **livello di desiderio** sessuale nelle ultime 4 settimane?

- 5 Molto alto.
- 4 Alto.
- 3 Moderato.
- 2 Basso.
- 1 Molto basso o del tutto nullo.

13. Nelle ultime 4 settimane in che misura è stato **soddisfatto** della sua **vita sessuale complessiva**?

- 5 Molto soddisfatto.
 - 4 Moderatamente soddisfatto.
 - 3 Più o meno ugualmente soddisfatto e insoddisfatto.
 - 2 Moderatamente insoddisfatto.
 - 1 Molto insoddisfatto.
14. Nelle ultime 4 settimane in che misura è stato **soddisfatto** della sua **relazione sessuale con la partner**?
- 5 Molto soddisfatto.
 - 4 Moderatamente soddisfatto.
 - 3 Più o meno ugualmente soddisfatto e insoddisfatto.
 - 2 Moderatamente insoddisfatto.
 - 1 Molto insoddisfatto.
15. Nelle ultime 4 settimane come valuterebbe il suo **livello di fiducia** nel poter raggiungere e mantenere un'**erezione**?
- 5 Molto alto.
 - 4 Alto.
 - 3 Moderato.
 - 2 Basso.
 - 1 Molto basso.

Questionario IIEF-5

La versione a **5 domande (IIEF-5)** presenta buona specificità e sensibilità nella valutazione della funzione erettile. A differenza dell'IIEF-15, indaga gli ultimi sei mesi di vita, ma non fornisce dati utili su orgasmo, desiderio sessuale, soddisfazione nel rapporto e benessere generale.

I risultati si ottengono sommando il punteggio di ciascuna domanda:

- **22-25:** normale attività sessuale;
- **17-21:** disfunzione erettile lieve;
- **12-16:** disfunzione erettile lieve-moderata;
- **8-11:** disfunzione erettile moderata;
- **5-7:** disfunzione erettile grave.

Domande del questionario IIEF-5

1. Negli ultimi 6 mesi come è stata la sua capacità di **raggiungere e mantenere l'erezione?**
 - 0 Praticamente inesistente.
 - 1 Molto bassa.
 - 2 Bassa.
 - 3 Moderata.
 - 4 Alta.
 - 5 Molto alta.

2. Negli ultimi 6 mesi dopo la stimolazione sessuale quanto spesso ha raggiunto un'**erezione sufficiente alla penetrazione?**
 - 0 Non ho avuto alcuna attività sessuale.
 - 1 Quasi mai o mai.
 - 2 Poche volte (molto meno della metà delle volte).
 - 3 Qualche volta (circa la metà delle volte).
 - 4 La maggior parte delle volte (più della metà delle volte).
 - 5 Quasi sempre o sempre.

3. Negli ultimi 6 mesi durante il rapporto sessuale quanto spesso è riuscito a mantenere l'**erezione dopo la penetrazione**?
- 0 Non ho avuto alcuna attività sessuale.
 - 1 Quasi mai o mai.
 - 2 Poche volte (molto meno della metà delle volte).
 - 3 Qualche volta (circa la metà delle volte).
 - 4 La maggior parte delle volte (più della metà delle volte).
 - 5 Quasi sempre o sempre.
4. Negli ultimi 6 mesi durante il rapporto sessuale quanto è stato difficile mantenere l'**erezione fino alla fine del rapporto**?
- 0 Non ho tentato di avere rapporti sessuali.
 - 1 Estremamente difficile.
 - 2 Molto difficile.
 - 3 Difficile.
 - 4 Abbastanza difficile.
 - 5 Facile.
5. Negli ultimi 6 mesi quando ha avuto un rapporto sessuale quanto spesso ha provato **piacere**?
- 0 Non ho avuto alcuna attività sessuale.
 - 1 Quasi mai o mai.
 - 2 Poche volte (molto meno della metà delle volte).
 - 3 Qualche volta (circa la metà delle volte).
 - 4 La maggior parte delle volte (più della metà delle volte).
 - 5 Quasi sempre o sempre.

Intervista Androtest

È un'intervista strutturata, breve, versatile e semplice da applicare, utile per individuare il paziente affetto da **probabile ipogonadismo** di qualsivoglia natura (testosterone totale inferiore a 8 nmol/L o 230 ng/dL). Il test è applicabile ai soggetti che si rivolgono al medico per un disturbo della sessualità, riferendo almeno un rapporto sessuale negli ultimi tre mesi.

L'intervista è costituita da 12 item che il medico deve ottenere dal paziente. Ogni item prevede un punteggio precodificato (0-3). Le modalità con cui il medico deve attribuire il punteggio sono riportate dopo ogni item. Il test deve essere somministrato nell'ordine riportato. Un punteggio finale **maggiore o uguale a 8** è indicativo per ipotestosteronemia.

Domande dell'intervista Androtest

1. **Età:** si attribuisce un punteggio progressivo in base agli anni compiuti dal paziente, al momento della visita.
 - 0 Meno di 40 anni.
 - 1 Età compresa tra 40 e 49 anni.
 - 2 Età compresa tra 50 e 59 anni.
 - 3 Età maggiore o uguale a 60 anni.
2. A che età ha avuto lo **sviluppo sessuale**? A che età è sviluppato? È sviluppato come tutti gli altri ragazzi della sua età? Ha notato che la comparsa dei peli al pube, l'ingrossamento dei genitali è avvenuto in armonia con i suoi coetanei?
 - 0 9-14 anni (normale).
 - 3 14 anni (ritardato).

3. Ha avuto diagnosi di **patologia ipofisaria**? Ha avuto ricoveri con interventi chirurgici per patologia ipofisaria? Ha fatto terapie mediche per patologia ipofisaria?
 - 0 No.
 - 3 Sì.

4. Ha avuto diagnosi di testicolo ritenuto (**criptorchidismo**)? Ha avuto ricoveri con interventi chirurgici per criptorchidismo? Ha fatto terapie mediche per criptorchidismo?
 - 0 No.
 - 3 Sì.

5. Ci descriva cosa le succede durante il rapporto sessuale: quante volte è capitata un'**assenza completa d'erezione**?
 - 0 Qualche volta (<25% dei casi).
 - 1 Abbastanza spesso (25-50% dei casi).
 - 2 Spesso (50-75% dei casi).
 - 3 Sempre (>75% dei casi).

6. Le capita mai di **svegliarsi con un'erezione**? Quanto spesso negli ultimi 3 mesi? Quanto spesso le succedeva in passato?
 - 0 Sì, come sempre.
 - 1 Sì, ma meno frequenti di prima.
 - 2 Sì, ma molto meno frequenti.
 - 3 Mai.

7. Con quale frequenza ha praticato **autoerotismo** (masturbazione) nel corso degli ultimi 3 mesi?

- 0 >8 volte al mese.
- 1 3-7 volte al mese.
- 2 1-2 volte al mese.
- 3 Mai.

8. Come vive il **rapporto masturbatorio**?

- 0 Bene.
- 1 Con qualche senso di colpa.
- 2 Con molto senso di colpa.
- 3 Con profondo senso di colpa.

9. Ha avuto più o meno **desiderio** di fare l'amore nel corso degli ultimi 3 mesi? Ha avuto più o meno desiderio rispetto a prima?

- 0 Come o più di prima.
- 3 Sì, ma meno rispetto a prima.

10. Ha notato una riduzione della quantità di **eiaculato**?

- 0 No.
- 1 Sì, un po' ridotto.
- 2 Sì, molto ridotto.
- 3 Assente.

11. Ha difficoltà a raggiungere l'**orgasmo** durante il rapporto sessuale?

Riesce a raggiungere l'orgasmo quando fa l'amore con la penetrazione, riesce a raggiungerlo con la stimolazione manuale o orale da parte della partner?

- 0 No.
- 3 Sì.

12. Quanto **pesa**, quanto è **alto**?

- 0 BMI <25 kg/m².
- 1 BMI compreso tra 25-29,9 kg/m².
- 2 BMI compreso tra 30-34,9 kg/m².
- 3 BMI ≥35 kg/m².

Questionario AMS

Il questionario **AMS** investiga i sintomi caratteristici dell'invecchiamento mediante 17 domande a risposta chiusa. Può essere compilato autonomamente dal paziente e non è necessaria la presenza del medico. Indaga tre aree differenti (Tabella 9); i punteggi parziali di ogni sfera rimandano a diversi gradi di alterazione (Tabella 10) e il risultato totale a quattro diverse conclusioni (Tabella 11).

Domande del questionario AMS

1. Calo nella sensazione di **benessere generale** (stato generale di salute, sensazione soggettiva).
 - 5 Molto grave.
 - 4 Grave.
 - 3 Medio.
 - 2 Lieve.
 - 1 Assente.

Tabella 9. Aree investigate dal questionario AMS e relative domande

Area investigata	Domande
Sfera psicologica	6-8, 11, 13
Sfera somatica	1-5, 9-10
Sfera sessuale	12, 14-17

Tabella 10. Risultati parziali delle sfere indagate dal questionario AMS e relativi gradi di alterazione

Alterazione	Sfera psicologica	Sfera somatica	Sfera sessuale
Nessuna	<5	<8	<5
Lieve	6-8	9-12	6-7
Moderata	9-11	13-18	8-10
Grave	>12	>19	>11

Tabella 11. Punteggi realizzati al questionario AMS e relative conclusioni

Punteggio globale	Conclusioni del questionario
<26	Nessun sintomo di andropausa
27-36	Lievi sintomi di andropausa
37-49	Moderati sintomi di andropausa
>50	Gravi sintomi di andropausa

2. **Dolori articolari e muscolari** (lombalgie, dolore articolare, dolore a un arto, mal di schiena).
- 5 Molto gravi.
 - 4 Gravi.

- 3 Medi.
 - 2 Lievi.
 - 1 Assenti.
3. Eccessiva **sudorazione** (episodi improvvisi o inaspettati di sudorazione, vampate di calore indipendenti dalla fatica).
- 5 Molto grave.
 - 4 Grave.
 - 3 Media.
 - 2 Lieve.
 - 1 Assente.
4. Alterazioni del **sonno** (difficoltà a prendere sonno, ripetuti risvegli durante il sonno, risveglio precoce e senso di spossatezza, sonno leggero, insonnia).
- 5 Molto gravi.
 - 4 Gravi.
 - 3 Medie.
 - 2 Lievi.
 - 1 Assenti.
5. Maggiore necessità di dormire, frequente sensazione di **stanchezza**.
- 5 Molto gravi.
 - 4 Gravi.
 - 3 Medie.
 - 2 Lievi.
 - 1 Assenti.

6. **Irritabilità** (aggressività, arrabbiarsi facilmente per piccole cose, sbalzi di umore).
 - 5 Molto grave.
 - 4 Grave.
 - 3 Media.
 - 2 Lieve.
 - 1 Assente.

7. **Nervosismo** (tensione interna, agitazione, senso di irrequietezza).
 - 5 Molto grave.
 - 4 Grave.
 - 3 Medio.
 - 2 Lieve.
 - 1 Assente.

8. **Ansia** (sensazione di panico).
 - 5 Molto grave.
 - 4 Grave.
 - 3 Media.
 - 2 Lieve.
 - 1 Assente.

9. **Esaurimento fisico**/mancanza di vitalità (calo di rendimento generale, riduzione dell'attività fisica, mancanza di interessi nel tempo libero, sensazione di ottenere scarsi risultati, di realizzare pochi obiettivi, doversi forzare per iniziare qualcosa).

- 5 Molto gravi.
 - 4 Gravi.
 - 3 Medi.
 - 2 Lievi.
 - 1 Assenti.
10. Riduzione della **forza muscolare** (senso di debolezza fisica).
- 5 Molto grave.
 - 4 Grave.
 - 3 Media.
 - 2 Lieve.
 - 1 Assente.
11. **Umore depresso** (sentirsi giù, tristi, sul punto di piangere, mancanza di entusiasmo, umore instabile, sentire che tutto è inutile).
- 5 Molto grave.
 - 4 Grave.
 - 3 Medio.
 - 2 Lieve.
 - 1 Assente.
12. Sensazione di avere **oltrepassato la fase migliore** della vita.
- 5 Molto grave.
 - 4 Grave.
 - 3 Media.
 - 2 Lieve.
 - 1 Assente.

13. **Sentirsi spenti**, avere toccato il fondo.
- 5 Molto grave.
 - 4 Grave.
 - 3 Medio.
 - 2 Lieve.
 - 1 Assente.
14. Calo della **crescita della barba**.
- 5 Molto grave.
 - 4 Grave.
 - 3 Medio.
 - 2 Lieve.
 - 1 Assente.
15. Calo di prestazioni o di frequenza nell'**attività sessuale**.
- 5 Molto grave.
 - 4 Grave.
 - 3 Medio.
 - 2 Lieve.
 - 1 Assente.
16. Riduzione nel numero di **erezioni mattutine**.
- 5 Molto grave.
 - 4 Grave.
 - 3 Media.
 - 2 Lieve.
 - 1 Assente.

17. Calo del **desiderio sessuale**/libido (mancanza di piacere durante il rapporto sessuale, mancanza del desiderio di rapporti sessuali).
- 5 Molto grave.
 - 4 Grave.
 - 3 Medio.
 - 2 Lieve.
 - 1 Assente.

Intervista SIEDY

È un'intervista strutturata composta da 13 domande (più 2 accessorie) che il medico deve porre al paziente durante il colloquio. Queste sono raccolte in gruppi definiti "scale" (Tabella 12). Tutte le risposte hanno un punteggio precompilato e la somma dei punteggi di ogni scala va considerata indipendentemente.

Le domande 1 e 5 sono parte dell'intervista, ma non forniscono dati utili per la valutazione di nessuna delle tre scale.

Tabella 12. Scale indagate dall'intervista SIEDY e relative domande

Scale	Domande
Organica	4, 13, 15
Relazionale	7-10
Psicogena	2, 3, 6, 11-12, 14

Domande dell'intervista SIEDY

1. Lavora? Se sì, che **lavoro** fa?

- 0 Pensionato.
 - 1 Studente.
 - 2 Disoccupato.
 - 3 Lavoratore.
2. È **soddisfatto del suo lavoro/delle sue occupazioni?** (NB: anche le persone che non lavorano, come i pensionati, possono avere delle occupazioni.)
- 0 È un lavoro e/o un'occupazione molto gratificante da tanti punti di vista.
 - 1 Gli piace abbastanza.
 - 2 Avrebbe preferito fare qualcos'altro nella vita.
 - 3 Non è assolutamente soddisfatto.
3. **Pensa mai al lavoro/alle sue occupazioni** fuori dall'orario di lavoro? Quanto spesso? (NB: se un soggetto non lavora, lo stress sul lavoro ha un punteggio 0.)
- 0 Mai.
 - 1 Talvolta.
 - 2 Abbastanza spesso.
 - 3 Spesso.
4. Ha avuto **interventi chirurgici**? Quali? Ha avuto ricoveri senza interventi chirurgici? Ha avuto altre **malattie** importanti senza ricovero? Per cosa? (Segnalare solo le patologie sotto specificate. Si attribuisce un punteggio di 0 se il paziente non ne ha nessuna, un punteggio 3 se ne sono presenti una o più.)

- Patologia cardiovascolare.
- Cardiopatia ischemica.
- Ictus.
- Diabete mellito.
- Ipertensione arteriosa.
- Dislipidemia.
- Arteriopatia.
- Radioterapia pelvica (viene chiamata in causa nell'etiologia del disturbo erettivo se il deficit è comparso dopo il trattamento).
- Patologia neurologica.
- Patologie/interventi/traumi del plesso pelvico.
- Patologie/interventi/traumi del midollo spinale.
- Patologie/interventi/traumi del sistema nervoso centrale.

5. Ha una **relazione stabile** con una partner fissa (moglie o compagna/compagno)? Convivete? (Per relazione stabile intendiamo un rapporto affettivo che duri da almeno 2 mesi e all'interno del quale ci sono dei rapporti sessuali.)
- 0 Relazione stabile con convivenza.
 - 1 Relazione stabile con saltuaria convivenza.
 - 2 Relazione stabile senza convivenza.
 - 3 Non relazione stabile.
6. Ha **rapporti conflittuali** con la sua partner? Litigate spesso? Vi evitate? (Sono considerati normali i rapporti in cui c'è una bassa conflittualità e un buon dialogo.)
- 0 No, ho rapporti normali.

- 1 No, litigi occasionali.
 - 2 Sì, litigi frequenti.
 - 3 Sempre.
7. La sua **partner** ha **malattie importanti**? Se sì, quali? Queste malattie incidono sulla qualità della vita della sua partner? Queste malattie rendono più difficile il rapporto sessuale?
- 0 No.
 - 1 Sì, non tali da compromettere l'attività sessuale.
 - 2 Sì, tali da compromettere l'attività sessuale.
 - 3 Sì, tali da rendere impossibile il rapporto sessuale.
8. Rispetto a qualche tempo fa la sua **partner** ha **voglia di fare l'amore**? (1 se il desiderio è soltanto moderatamente ridotto ma non in modo tale da incidere sulla vita sessuale della coppia; 2 se negli ultimi 3 mesi ha mostrato una riduzione del desiderio tale da ridurre in modo sostanziale la frequenza dei rapporti sessuali; 3 se da quando si conoscono la partner non ha mai avuto desiderio reale di fare l'amore.)
- 0 Come o più di prima.
 - 1 Meno di prima.
 - 2 Non ultimamente ma in precedenza sì.
 - 3 No, non ha mai avuto desiderio.
9. La sua **partner** riesce a raggiungere l'**orgasmo**? Quanto spesso?
- 0 Sì, sempre.
 - 1 Sì, la maggior parte delle volte.

- 2 Sì, qualche volta.
 - 3 Mai.
10. La sua partner è in **menopausa**? Se sì, ha problemi relativi alla menopausa? Questi problemi ostacolano il rapporto sessuale? La partner ha secchezza vaginale? Ha dolore durante il rapporto sessuale?
- 0 No.
 - 1 Ha problemi che non ostacolano il rapporto sessuale.
 - 2 Sì, ha problemi che ostacolano lievemente il rapporto.
 - 3 Sì, ha problemi che ostacolano fortemente il rapporto.
11. Ci sono **rapporti conflittuali in casa** (figli o altri conviventi)?
- 0 No, normali.
 - 1 No, si litiga ogni tanto.
 - 2 Si litiga spesso.
 - 3 Non ci si rivolge la parola.
12. Ha una **relazione extra-coppia**?
- 0 No.
 - 1 Sì, stabile.
 - 2 Sì, occasionale.
 - 3 Relazione extraconiugale stabile più altre occasionali.
13. Le capita mai di **svegliarsi con un'erezione**? Quanto spesso negli ultimi 3 mesi? Quanto spesso le succedeva in passato?
- 0 Sì, come sempre.
 - 1 Sì, ma meno frequenti di prima.

- 2 Sì, ma molto meno frequenti.
 - 3 Mai.
14. Ha avuto più o meno **desiderio di fare l'amore** nel corso degli ultimi 3 mesi? Ha avuto più o meno desiderio rispetto a prima?
- 0 Come o più di prima.
 - 1 Sì, ma meno rispetto a prima.
 - 2 Sì, ma molto meno rispetto a prima.
 - 3 Mai.
15. Ha notato una riduzione della **quantità di sperma** (della quantità di eiaculato)?
- 0 No.
 - 1 Sì, un po' ridotto.
 - 2 Sì, molto ridotto.
 - 3 Assente.

Capitolo 6

Terapia

Stabilite le eventuali comorbidità, l'approccio al paziente può essere diviso in due grandi gruppi, in base al riscontro: patologia organica o problematiche di natura psicosessuale (Figura 4).

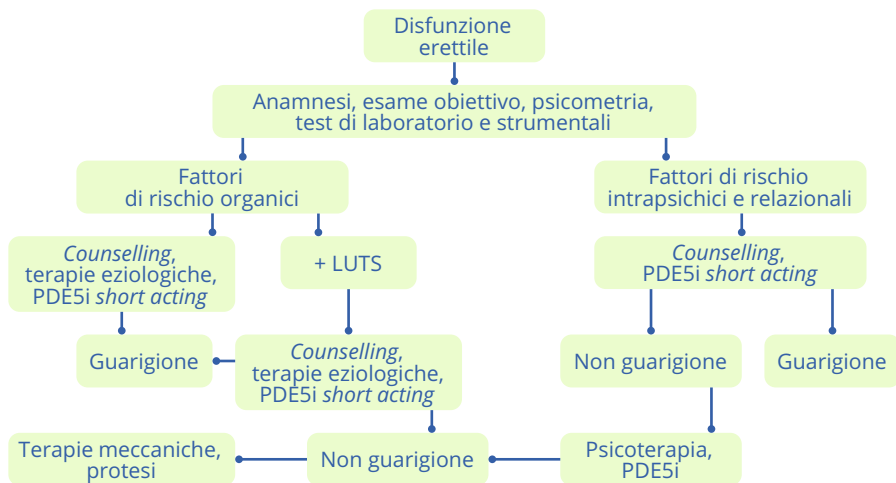


Figura 4. Approccio al paziente in base al riscontro di fattori organici o di natura psicosessuale (modificata da 32).

La valutazione della testosteronemia (Figura 5) dovrebbe essere eseguita al mattino e la diagnosi di ipogonadismo dopo almeno

due riscontri di valori ridotti di testosterone. La zona grigia (230-350 ng/dL) rappresenta un punto di confine dove, in associazione a sintomatologia suggestiva, la terapia con testosterone potrebbe rappresentare un'opzione clinicamente valida.

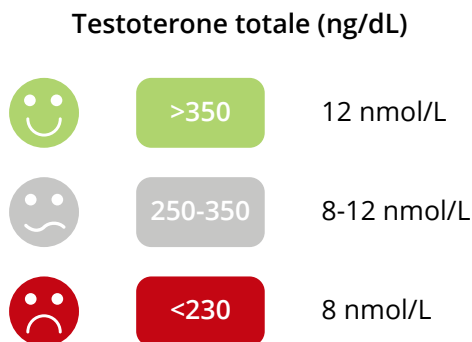


Figura 5. Valutazione della testosteronemia (modificata da 33).

Prima di impostare una terapia con testosterone è necessario valutare il rischio di tumore prostatico mediante esplorazione di-gito-rettale e dosaggio del PSA (*Prostatic Specific Antigen*).

L'eritrocitosi può comparire in seguito a terapia con testosterone, specie in soggetti anziani trattati con preparati somministrati per via iniettiva (fiale im). Si raccomanda, quindi, un attento monitoraggio ematologico.

Non va iniziata la terapia con testosterone senza aver prima trattato le seguenti comorbidità:

- significativa eritrocitosi (ematocrito >52%; raccomandazione di livello 3, grado A);
- apnee ostruttive notturne (raccomandazione di livello 3, grado B);

- grave insufficienza cardiaca congestizia (raccomandazione di livello 3, grado B).

Tutti i soggetti affetti da ipogonadismo, primario o secondario, dipendente da causa organica, specialmente se giovani e con un calo significativo della testosteronemia, meritano come prima linea di trattamento la terapia sostitutiva con testosterone. Gli uomini adulti affetti da LOH (*Late Onset Hypogonadism*), problemi psicologici, comorbidità o ipogonadismo iatrogeno dovrebbero essere trattati inizialmente con PDE5-inibitori (*phosphodiesterase type 5 inhibitor*, inibitori della fosfodiesterasi tipo 5) nella tentativo di ripristinare la normale funzione sessuale; andrebbero inoltre sospesi i farmaci che influenzano la sessualità e andrebbero trattate tutte le patologie latenti. Solo in seguito, qualora il dato di testosteronemia si confermasse basso, andrebbe impostata una terapia combinata (27).

È difficile stabilire la risposta alla domanda su quale sia la cronistoria delle disfunzioni sessuali: intuito, esperienza e qualsivoglia evidenza scientifica devono guidare la scelta del primo trattamento da impiegare. Questa decisione influenzerà grandemente sia il risultato terapeutico, sia l'aderenza al trattamento del paziente e della coppia.

In presenza di un quadro clinico di carenza di testosterone e testosteronemia *borderline*, è attuabile un *trial* terapeutico di breve durata (per esempio di 3 mesi).

- Una mancata risposta clinica suggerisce di sospendere la somministrazione di testosterone.

- In caso di risposta soddisfacente, va comunque ipotizzato l'effetto placebo, per cui, per confermare un trattamento prolungato, è necessario monitorare continuamente il paziente.
- Esistono evidenze scientifiche che suggeriscono un possibile sinergismo terapeutico fra l'uso di testosterone e di PDE5-inibitori in uomini affetti da ipogonadismo franco o *borderline* (livello 1b, grado B).
- Nonostante siano osservazioni meritevoli di ulteriori approfondimenti, il trattamento combinato con PDE5-inibitori e testosterone andrebbe considerato in tutti gli uomini affetti da ipogonadismo e disfunzione erettile per cui un singolo trattamento non si è mostrato risolutivo.
- Il trattamento con testosterone è disponibile in differenti formulazioni e con diverse modalità di somministrazione (Tabella 13).

Tabella 13. Formulazioni, modalità di somministrazione e dosaggi del testosterone

Principio attivo	Somministrazione	Dosaggio
T. enantato 250 mg	Fiale im	1 fiala ogni 3-6 settimane
T. propionato 100 mg	Fiale im	1 fiala a settimana
T. undecanoato 1000 mg	Fiale im	1 fiala ogni 10-14 settimane
T. propionato 30 mg T. undecanoato 100 mg T. fenilpropionato 60 mg T. isocaproato 60 mg	Fiale im	1 fiala ogni 3-4 settimane
T. undecanoato 40 mg	Capsule	2-4 capsule al dì

Principio attivo	Somministrazione	Dosaggio
T. gel 50 mg	Gel transdermico	1 bustina al dì
T. gel 60 mg	Gel transdermico	1 applicazione al dì
T. gel 10 mg/puff	Gel transdermico	1 applicazione al dì (3-4 puff al dì)
T. cerotti 1,2, 1,8 o 2,4 mg ogni 24 ore	Cerotto transdermico	2 cerotti al dì
T. compresse	Compresse buccali	1 compressa 2 volte al dì

La scelta tra le diverse formulazioni deve tenere conto sia delle preferenze del paziente (frequenza giornaliera per i gel e le compresse vs settimanale o mensile per le fiale intramuscolari) sia delle comorbidità (le formulazioni orali sono sconsigliate per il rischio di tossicità epatica). La Figura 6 illustra le raccomandazioni tratte dalle linee guida per l'approccio terapeutico al paziente.

	LE	GR
Modifiche nello stile di vita e nei fattori di rischio devono precedere o accompagnare il trattamento della DE	1a	A
Trattamenti proerettili devono essere prescritti appena possibile dopo prostatectomia radicale	1b	A
Trattare una causa curabile di DE, qualora presente	1b	B
Ricorrere ai PDE5-inibitori come trattamento di prima linea	1a	A
Prescrizioni inadeguate o scorrette e mancata educazione del paziente sono le prime cause di fallimento terapeutico	3	B
Un <i>vacuum device</i> può essere usato in pazienti con relazioni stabili	4	C

	LE	GR
Le iniezioni endocavernose rappresentano una seconda linea di trattamento	1b	B
L'impianto di protesi peniene rappresenta una terza linea di trattamento	4	C

Figura 6. Raccomandazioni per l'approccio terapeutico al paziente con relativi livelli di evidenza (LE) e gradi di raccomandazione (GR) (modificata da 34).

Cause di DE potenzialmente trattabili a scopo curativo (34)

Cause ormonali

La carenza di testosterone può essere secondaria a fattori testicolari o ipotalamo-ipofisari. Un'eventuale terapia deve essere impostata solo dopo aver escluso altre cause endocrine di insufficienza testicolare. Prima di iniziare il trattamento è opportuno effettuare un'esplorazione digito-rettale, il dosaggio del PSA, l'emocromo, il test di funzionalità epatica e il profilo glicolipidico. I pazienti in terapia devono essere monitorati. La terapia con testosterone è controindicata in pazienti affetti da tumore prostatico, tumore mammario, cardiopatia e con ematocrito (*hematocrit*, HTC) superiore alla norma (non iniziare se HCT >52% e sospendere in caso di HCT >54% durante il trattamento).

Patologia vascolare post-traumatica nel paziente giovane

In pazienti giovani che hanno subito trauma pelvico o perineale, la rivascolarizzazione peniena ha successo nel 60-70% dei casi sulla lunga durata. La lesione deve essere identificata con ecogra-

fia peniena e confermata con arteriografia dopo stimolo farmacologico. La presenza di difetti nel meccanismo veno-occlusivo rappresenta una controindicazione alla rivascolarizzazione e deve essere esclusa mediante cavernosometria o cavernosografia dinamica dopo stimolo farmacologico. La chirurgia non risulta indicata per la scarsità di risultati a distanza.

Problematiche psicosessuali

I pazienti che presentano significativi problemi psicologici possono giovare di uno o entrambi i trattamenti sopra citati.

La terapia psicosessuale richiede un *follow-up* prolungato e ha dimostrato risultati non sempre affidabili.

PDE5-inibitori: quale scegliere?

La scelta dei PDE5-inibitori deve tenere conto della frequenza dei rapporti, dell'eventuale presenza di LUTS (*Lower Urinary Tract Symptoms*) e delle preferenze del paziente. Nella Figura 7 sono illustrati la fisiologia dell'erezione e gli effetti di questa tipologia di farmaci.

Breve emivita (pillola occasionale)

- **Sildenafil:** è il più studiato e conosciuto.
- **Vardenafil:** ha maggiori effetti sull'eiaculazione precoce.
- **Avanafil:** è ad assorbimento più rapido, ma ha un'emivita variabile. L'effetto è rapido e la durata d'azione inferiore rispetto ad altri PDE5-inibitori. Raggiunge la massima concentrazione plasmatica in meno di 30 minuti, portando a un miglioramento della funzione erettile in meno di 15 minuti. È efficace per 6 ore e può presentare benefici più duraturi in

alcuni pazienti. La breve emivita (3-5 ore) riduce il rischio di interazione con altri farmaci, pertanto è da preferire negli anziani in trattamento polifarmacologico.

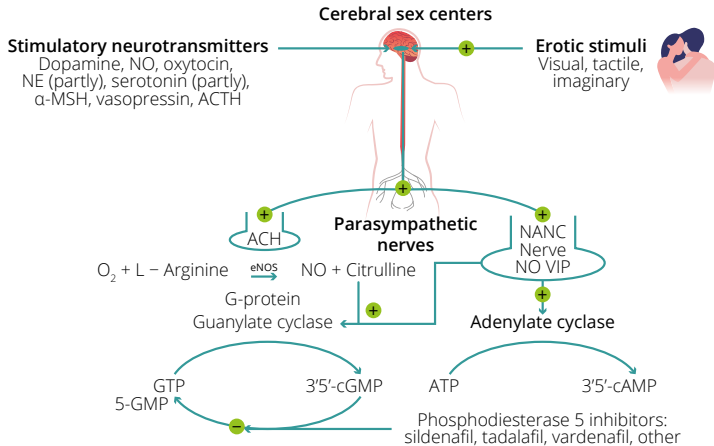


Figura 7. Fisiologia dell'erezione ed effetti dei PDE5-inibitori (modificata da 35).

Lunga emivita (pillola da week-end)

Tadalafil: è considerato “meno a domanda” e dà la possibilità di seguire una terapia in cronico con 5 mg/die, soprattutto se è presente comorbidità con i LUTS.

Controindicazioni all'uso dei PDE5-inibitori (36)

L'utilizzo dei PDE5-inibitori non è scevro da controindicazioni, seppur ridotte.

- Nitrati: l'uso concomitante di PDE5-inibitori e nitrati è assolutamente controindicato, poiché essi potenziano l'effetto ipotensivante dei nitrati.

- Tutti i PDE5-inibitori mostrano qualche grado di interazioni con gli α -bloccanti, con possibile ipotensione ortostatica (34):
 - **sildenafil**: 50 o 100 mg da usare con attenzione in pazienti che assumono α -bloccanti (soprattutto doxazosina). L'ipotensione è più probabile nelle prime 4 ore dall'assunzione dell' α -bloccante. Dose iniziale suggerita: 25 mg. Effetto collaterale tipico: *flushing*;
 - **vardenafil**: il trattamento può essere iniziato solo se la terapia con α -bloccante è consolidata. La cosomministrazione di vardenafil e tamsulosina non è associata a ipotensione clinicamente significativa. Effetto collaterale tipico: rinite;
 - **tadalafil**: non raccomandato in soggetti in trattamento con doxazosina, ma questa misura precauzionale non vale per chi assume tamsulosina. Le interazioni sono più pronunciate in chi non ha storia di assunzione di α -bloccanti. Pertanto, i pazienti dovrebbero essere stabilizzati nella loro terapia prima di valutare un trattamento combinato e la dose iniziale di PDE5-inibitore dovrebbe essere sempre la minore possibile. Effetto collaterale tipico: lombalgia.

Interazioni farmacocinetiche dei PDE5-inibitori

Alcuni farmaci e sostanze richiedono potenzialmente una dose minore di PDE5-inibitore, o una maggiore cautela nell'uso:

- ketoconazolo;
- itroconazolo;
- eritromicina;

- claritromicina;
- inibitori delle HIV-proteasi;
- succo di pompelmo;
- cimetidina;
- antiacidi.

Alcuni farmaci, invece, richiedono potenzialmente una dose maggiore di PDE5-inibitore:

- rifampicina;
- fenobarbitale;
- fenitoina;
- carbamazepina.

Ottimizzare la terapia

La terapia per la DE richiede un approccio multimodale che permetta di esplorare completamente gli aspetti della sfera sessuale e organica dell'individuo. È quindi necessario, ai fini di una buona riuscita terapeutica, andare oltre la semplice prescrizione di una terapia farmacologica, ponendo particolare attenzione al *timing*, all'interazione con altri medicinali e alla posologia corretta, approfondendo inoltre tutti gli aspetti della vita sessuale del paziente, dalla stimolazione sessuale al rapporto con il/la partner. Infine, andrebbero fatti almeno sei-otto tentativi prima di considerare come fallito un approccio terapeutico e non andrebbe mai sottovalutata l'importanza del *follow-up*.

Uno studio finlandese ha mostrato come i rapporti sessuali regolari proteggano gli uomini tra i 55 e i 75 anni dalla DE (37).

Conclusioni

Riassumendo gli **elementi fondamentali**:

- in presenza di **DE**, è indispensabile la **determinazione del testosterone**; è anche suggerito un dosaggio della prolattina;
- in caso di sospetto **ipogonadismo**, per praticità sarebbe indicato includere tra gli esami anche una valutazione dell'emocromo e del **PSA**;
- in caso di sospetta componente vascolare andrebbe eseguito l'**ecocolor-Doppler penieno dinamico**;
- la principale **differenza** tra i **PDE5-inibitori** consiste nell'**emivita**; da segnalare anche la diversa azione sull'**ejaculazione**;
- in terapia sostitutiva con **testosterone** è necessario monitorare sempre **emocromo** e **PSA**;
- proporre al paziente una **terapia adatta** alla sua vita di relazione e alla sua sessualità, ascoltando i suoi bisogni e assecondando le sue necessità;
- sono indispensabili **counselling** e **follow up**.

Capitolo 7

Caso clinico

- **Paziente:** signor CS di 55 anni.
- **Professione:** idraulico.
- **Anamnesi familiare:** negativa per ipertensione; positiva per diabete mellito (nonno) e tireopatia (madre).
- **Anamnesi fisiologica:** abitudine tabagica (circa 10 sigarette/die); non fa uso di alcolici né di droghe; ha due figli; è separato, attualmente convivente.
- **Anamnesi patologica remota:** varicocele sinistra a 20 anni; emorroidi; ipercolesterolemia lieve (nota dal 2009); diabete mellito (noto dal 2011).
- **Terapia in corso:** metformina 2500 mg/die.
- **Esame obiettivo generale:** lucido, vigile e orientato; altezza 178 cm; peso 84 kg; pressione arteriosa 135/85 mmHg; frequenza cardiaca 76 bpm, ritmici.
- **Esame obiettivo andrologico:** pilifero nella norma; asta nella norma; testicoli di consistenza normale, il sinistro di volume lievemente ridotto; presenza di ectasia del plesso pampiniforme a sinistra con assenza di reflusso al Valsalva.

Questionario IIEF-15

Al paziente viene somministrato il questionario IIEF-15, in particolare le domande volte alla valutazione della DE.

Le risposte date dal paziente sono state evidenziate in grassetto.

1. Nelle ultime 4 settimane quante volte è stato in grado di avere un'erezione durante l'attività sessuale?
 - 5 Quasi sempre o sempre.
 - 4 La maggior parte delle volte (molto più della metà delle volte).
 - 3 Qualche volta (circa la metà delle volte).
 - **2 Poche volte (molto meno della metà delle volte).**
 - 1 Quasi mai o mai.
 - 0 Non ho avuto alcuna attività sessuale.

2. Nelle ultime 4 settimane quando ha avuto delle erezioni in seguito a stimolazione sessuale, quante volte erano sufficienti a permettere la penetrazione?
 - 5 Quasi sempre o sempre.
 - 4 La maggior parte delle volte (molto più della metà delle volte).
 - 3 Qualche volta (circa la metà delle volte).
 - **2 Poche volte (molto meno della metà delle volte).**
 - 1 Quasi mai o mai.
 - 0 Non ho avuto alcuna attività sessuale.

3. Nelle ultime 4 settimane quando ha tentato di avere un rapporto sessuale, quante volte è stato in grado di penetrare la sua partner?
 - 5 Quasi sempre o sempre.
 - 4 La maggior parte delle volte (molto più della metà delle volte).
 - **3 Qualche volta (circa la metà delle volte).**
 - 2 Poche volte (molto meno della metà delle volte).
 - 1 Quasi mai o mai.
 - 0 Non ho avuto alcuna attività sessuale.

4. Nelle ultime 4 settimane durante il rapporto sessuale, quanto spesso è stato in grado di mantenere l'erezione dopo aver penetrato la sua partner?
 - 5 Quasi sempre o sempre.
 - 4 La maggior parte delle volte (molto più della metà delle volte).
 - 3 Qualche volta (circa la metà delle volte).
 - **2 Poche volte (molto meno della metà delle volte).**
 - 1 Quasi mai o mai.
 - 0 Non ho avuto alcuna attività sessuale.

5. Nelle ultime 4 settimane durante il rapporto sessuale, quanto difficile è stato mantenere l'erezione fino al completamento del rapporto?
 - 5 Per niente difficile.
 - 4 Poco difficile.
 - 3 Difficile.

- 2 Molto difficile.
- **1 Estremamente difficile.**
- 0 Non ho avuto alcuna attività sessuale.

15. Nelle ultime 4 settimane come valuterebbe il suo livello di fiducia nel poter raggiungere e mantenere un'erezione?

- 5 Molto alto.
- 4 Alto.
- 3 Moderato.
- **2 Basso.**
- 1 Molto basso.

Il paziente ha ottenuto un punteggio totale di **12** nella valutazione della DE, che corrisponde a **funzione erettile moderata** (Tabella 14; per tutti i punteggi del questionario IIEF-15, si veda la Tabella 8 nel Capitolo 5).

Tabella 14. Valutazione della presenza e della gravità di alterazioni della funzione erettile

Aspetto della sessualità	Grave	Moderata	Intermedia	Lieve	Assente
Funzione erettile	0-6	7-12	13-18	19-24	25-30

Esami

Il paziente viene inoltre sottoposto a esami ematochimici ed ematici di terzo livello (SHBG, albuminemia, testosterone libero calcolato) (Tabella 15).

Tabella 15. Risultati degli esami ematochimici ed ematici di terzo livello del paziente

Emocromo	Hb 14,8 g/dL, HCT 43%
PSA	0,947 ng/mL
HbA1c	6,5%
Colesterolo totale	194 mg/dL
HDL	25 mg/dL
LDL	124 mg/dL
TSH	2,91 mU/L
Prolattina	12,3 ng/mL
LH	2,3 U/L
Testosterone totale	217 ng/dL
SHGB	43 nmol/L
Albuminemia	4 g/dL
Testosterone libero calcolato	3,62 ng/dL

- **Ecocolor-Doppler penieno dinamico:** “L’esame ha evidenziato una normale conformazione del pene con aspetto ecograficamente fisiologico delle diverse strutture anatomiche. [...] Le arterie cavernose mostrano normali echi parietali e buona pulsatilità. L’arteria cavernosa destra ha un diametro di mm 1,1 prossimalmente e mm 0,8 distalmente; l’arteria cavernosa sinistra mm 1,2 prossimalmente e mm 0,8 distalmente”.
- **Iniezione vasoattiva intracavernosa di PGE1 10 µg:** diametro arteria cavernosa destra mm 2,3, arteria cavernosa sinistra mm 2,3. Normale incremento dei diametri arteriosi con buona pulsatilità.

- **Ecografia peniena basale e dinamica:** nella prima fase si rileva un normale e progressivo aumento della componente sia sistemica della curva spettrale sia diastolica. Nella seconda fase si evidenziano valori di velocità di picco sistolico normali, con lieve persistenza e mancato azzeramento dell'onda diastolica delle arterie cavernose. Nella norma la fase di accelerazione della curva, con inclinazione superiore a 70°. La pulsatilità arteriosa risulta buona (Tabella 16).

Tabella 16. Risultati dell'ecografia peniena basale e dinamica

	Arteria cavernosa destra	Arteria cavernosa sinistra
VPS	29,8	30,2
VTD	10,4	10,1
IR	0,65	0,66
SRT	108	108

Valori normali:

- **VPS** (velocità di picco sistolico): >30 cm/sec;
- **VTD** (velocità telediastolica): <5 cm/sec;
- **IR** (indice di resistenza): 0,8-1;
- **SRT** (tempo di innalzamento sistolico): <110 msec.

Conclusioni dello studio ecografico

Nella norma lo studio morfostrutturale penieno. La valutazione *color power Doppler* e il tipo di risposta al test farmacologico depongono per un funzionamento nei limiti della norma in merito al distretto arterioso penieno, associato a una lieve insufficienza

del sistema veno-occlusivo cavernoso. La disfunzione vascolare è probabilmente correlata al diabete e alle flebopatie in anamnesi.

Considerazioni diagnostico-terapeutiche

La terapia di primo livello, essendo tra l'altro presente una vasculopatia mista, è l'uso di PDE5-inibitori.

Bibliografia

1. Shah J. Erectile Dysfunction through the Ages. *BJU Int* 2002; 90(4): 433-41. DOI: [10.1046/j.1464-410X.2002.02911.x](https://doi.org/10.1046/j.1464-410X.2002.02911.x).
2. McCabe MP, Sharlip ID, Atalla E, et al. Definitions of Sexual Dysfunctions in Women and Men: A Consensus Statement From the Fourth International Consultation on Sexual Medicine 2015. *J Sex Med* 2016; 13(2): 135-43. DOI: [10.1016/j.jsxm.2015.12.019](https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2015.12.019).
3. Sungur MZ, Gündüz A. A Comparison of DSM-IV-TR and DSM-5 Definitions for Sexual Dysfunctions: Critiques and Challenges. *J Sex Med* 2014; 11(2): 364-73. DOI: [10.1111/jsm.12379](https://doi.org/10.1111/jsm.12379).
4. American Psychiatric Association. DSM-5 Diagnostic Classification. In: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition*. 2013. DOI: [10.1176/appi.books.9780890425596.x00diagnosticclassification](https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596.x00diagnosticclassification).
5. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, et al. Impotence and Its Medical and Psychosocial Correlates: Results of the Massachusetts Male Ageing Study. *J Urol* 1994; 151(1): 54-61. DOI: [10.1016/S0022-5347\(17\)34871-1](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(17)34871-1).

6. Corona G, Lee DM, Forti G, et al. 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; 7(4 pt 1): 1362-80. DOI: [10.1111/j.1743-6109.2009.01601.x](https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2009.01601.x).
7. Yafi FA, Jenkins L, Albersen M, et al. Erectile Dysfunction. *Nat Rev Dis Primers* 2016; 2: 16003. DOI: [10.1038/nrdp.2016.3](https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.3).
8. Parazzini F, Menchini Fabris F, Bortolotti A, et al. Frequency and Determinants of Erectile Dysfunction in Italy. *Eur Urol* 2000; 37(1): 43-9. DOI: [10.1159/000020098](https://doi.org/10.1159/000020098).
9. Mirone V, Gentile V, Zizzo G, et al. Did Men with Erectile Dysfunction Discuss Their Condition with Partner and Physicians? A Survey of Men Attending a Free Call Information Service. *Int J Impot Res* 2002; 14(4): 256-8. DOI: [10.1038/sj.ijir.3900879](https://doi.org/10.1038/sj.ijir.3900879).
10. Jannini EA, McCabe MP, Salonia A, et al. Controversies in Sexual Medicine: Organic vs. Psychogenic? The Manichean Diagnosis in Sexual Medicine. *J Sex Med* 2010; 7(5): 1726-33. DOI: [10.1111/j.1743-6109.2010.01824.x](https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2010.01824.x).
11. Corona G. Classificazione ed epidemiologia della disfunzione erettile. Endowiki.
12. Giagulli VA, Schiesaro M. Update sulle maggiori alterazioni della funzione sessuale maschile. *AME Flash* 2017; 15/2.
13. Cao S, Gan Y, Dong X, et al. Association of Quantity and Duration of Smoking with Erectile Dysfunction: A Dose-response Meta-analysis. *J Sex Med* 2014; 11(10): 2376-84. DOI: [10.1111/jsm.12641](https://doi.org/10.1111/jsm.12641).
14. Wang XM, Bai YJ, Yang YB, et al. Alcohol Intake and Risk of

- Erectile Dysfunction: A Dose-response Meta-analysis of Observational Studies. *Int J Impot Res* 2018; 30(6): 342-51. DOI: [10.1038/s41443-018-0022-x](https://doi.org/10.1038/s41443-018-0022-x).
15. Chung WS, Sohn JH, Park YY. Is Obesity an Underlying Factor in Erectile Dysfunction? *Eur Urol* 1999; 36(1): 68-70. DOI: [10.1159/000019929](https://doi.org/10.1159/000019929).
 16. Rastrelli G, Lotti F, Reisman Y, et al. Metabolically Healthy and Unhealthy Obesity in Erectile Dysfunction and Male Infertility. *Expert Rev Endocrinol Metab* 2019; 14(5): 321-34. DOI: [10.1080/17446651.2019.1657827](https://doi.org/10.1080/17446651.2019.1657827).
 17. Loprinzi PD, Edwards M. Association between Objectively Measured Physical Activity and Erectile Dysfunction among a Nationally Representative Sample of American Men. *J Sex Med* 2015; 12(9): 1862-4. DOI: [10.1111/jsm.12977](https://doi.org/10.1111/jsm.12977).
 18. Kouidrat Y, Pizzol D, Cosco T, et al. High Prevalence of Erectile Dysfunction in Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis of 145 Studies. *Diabet Med* 2017; 34(9): 1185-92. DOI: [10.1111/dme.13403](https://doi.org/10.1111/dme.13403).
 19. Corona G, Rastrelli G, Balercia G, et al. Hormonal Association and Sexual Dysfunction in Patients with Impaired Fasting Glucose: A Cross-sectional and Longitudinal Study. *J Sex Med* 2012; 9(6): 1669-80. DOI: [10.1111/j.1743-6109.2012.02717.x](https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2012.02717.x).
 20. Orimoloye OA, Feldman DI, Blaha MJ. Erectile Dysfunction Links to Cardiovascular Disease—Defining the Clinical Value. *Trends Cardiovasc Med* 2019; 29(8): 458-65. DOI: [10.1016/j.tcm.2019.01.002](https://doi.org/10.1016/j.tcm.2019.01.002).
 21. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Gui-

- delines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by Representatives of 10 Societies and by Invited Experts) Developed with the Special Contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016; 37(29): 2315-81.
22. Lew-Starowicz M, Gianotten WL. Chapter 20—Sexual Dysfunction in Patients with Multiple Sclerosis. *Handb of Clin Neurol* 2015; 130: 357-70. DOI: [10.1016/B978-0-444-63247-0.00020-1](https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63247-0.00020-1).
 23. Calabrò RS, Gervasi G, Naro A, et al. Erectile Dysfunction in Individuals with Neurologic Disability: A Hospital-based Cross-sectional Study. *Innov Clin Neurosci* 2016; 13(1-2): 10-4.
 24. Costa MR, Ponciano VC, Costa TR, et al. Stage Effect of Chronic Kidney Disease in Erectile Function. *Int Braz J Urol* 2018; 44(1): 132-40. DOI: [10.1590/S1677-5538.IBJU.2017.0228](https://doi.org/10.1590/S1677-5538.IBJU.2017.0228).
 25. Maimone S, Saffioti F, Oliva G, et al. Erectile Dysfunction in Compensated Liver Cirrhosis. *Dig Liver Dis* 2019; 51(6): 843-9. DOI: [10.1016/j.dld.2018.10.015](https://doi.org/10.1016/j.dld.2018.10.015).
 26. Hawksworth DJ, Burnett AL. Nonalcoholic Fatty Liver Disease, Male Sexual Dysfunction, and Infertility: Common Links, Common Problems. *Sex Med Rev* 2020; 8(2): 274-85. DOI: [10.1016/j.sxmr.2019.01.002](https://doi.org/10.1016/j.sxmr.2019.01.002).
 27. Isidori AM, Buvat J, Corona G, et al. A Critical Analysis of the Role of Testosterone in Erectile Function: From Pathophy-

- siology to Treatment—A Systematic Review. *Eur Urol* 2014; 65(1): 99-112. DOI: [10.1016/j.eururo.2013.08.048](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2013.08.048).
28. Corona G, Isidori AM, Buvat J, et al. Testosterone Supplementation and Sexual Function: A Meta-analysis Study. *J Sex Med* 2014; 11(6): 1577-92. DOI: [10.1111/jsm.12536](https://doi.org/10.1111/jsm.12536).
 29. Russo GI, Castelli T, Urzì D, et al. Emerging Links Between Non-neurogenic Lower Urinary Tract Symptoms Secondary to Benign Prostatic Obstruction, Metabolic Syndrome and Its Components: A Systematic Review. *Int J Urol* 2015; 22(11): 982-90. DOI: [10.1111/iju.12877](https://doi.org/10.1111/iju.12877).
 30. Henninger S, Höhn C, Leiber C, Berner MM. Treatment Expectations of Men with ED and Their Female Partners: An Exploratory Qualitative Study Based on Grounded Theory. *Int J Impot Res* 2015; 27(5): 167-72. DOI: [10.1038/ijir.2015.9](https://doi.org/10.1038/ijir.2015.9).
 31. Salonia A, Bettocchi C, Carvalho J, et al. EAU Guidelines on Sexual and Reproductive Health. EAU 2020; pp. 10-31.
 32. Jannini EA, Isidori AM, Aversa A, Lenzi A, Althof SE. Which Is First? The Controversial Issue of Precedence in the Treatment of Male Sexual Dysfunctions. *J Sex Med* 2013; 10(10): 2359-69. DOI: [10.1111/jsm.12315](https://doi.org/10.1111/jsm.12315).
 33. Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R, et al. Investigation, Treatment and Monitoring of Late-onset Hypogonadism in Males: ISA, ISSAM, EAU, EAA and ASA Recommendations. *Eur J Endocrinol* 2008; 159(5): 507-14. DOI: [10.1530/EJE-08-0601](https://doi.org/10.1530/EJE-08-0601).
 34. Hatzimouratidis K, Amar E, Eardley I, European Association of Urology, et al. Guidelines on Male Sexual Dysfunction: Erectile Dysfunction and Premature Ejaculation. *Eur Urol* 2010; 57(5): 804-14. DOI: [10.1016/j.eururo.2010.02.020](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2010.02.020).

35. Porst H, Burnett A, Brock G, et al. SOP Conservative (Medical and Mechanical) Treatment of Erectile Dysfunction. *J Sex Med* 2013; 10(1): 130-71. DOI: [10.1111/jsm.12023](https://doi.org/10.1111/jsm.12023).
36. Mehrotra N, Gupta M, Kovar A, Meibohm B. The Role of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Phosphodiesterase-5 Inhibitor Therapy. *Int J Impot Res* 2007; 19(3): 253-64. DOI: [10.1038/sj.ijir.3901522](https://doi.org/10.1038/sj.ijir.3901522).
37. Koskimäki J, Shiri R, Tammela T, et al. Regular Intercourse Protects Against Erectile Dysfunction: Tampere Aging Male Urologic Study. *Am J Med* 2008; 121(7): 592-6. DOI: [10.1016/j.amjmed.2008.02.042](https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2008.02.042).

