

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI NAPOLI FEDERICO II



TESI SPERIMENTALE

DOTTORATO DI RICERCA IN

Dottorato di Ricerca in Terapie Avanzate Biomedico-Chirurgiche

XXXVI CICLO

**“LA DISFUNZIONE ERETTILE VASCULOGENICA COME
MODELLO DI DISFUNZIONE ENDOTELIALE E MARCATORE
PRECOCE INDIPENDENTE DI RISCHIO CARDIOVASCOLARE:
POTENZIALI EFFETTI BENEFICI CLINICI E SPERIMENTALI
DEI POLIFENOLI E POSSIBILE SINERGIA MOLECOLARE CON
IL TESTOSTERONE NEL RIPRISTINO DI UNA NORMALE
FUNZIONE ENDOTELIALE ED ERETTILE”**

TUTOR

Prof. ROSARIO PIVONELLO

CANDIDATO

Dott. Davide Menafra

ANNO ACCADEMICO 2021-2022

INDICE

Introduzione.....	p. 2
Disfunzione erettile	p. 2
Work-up diagnostico della disfunzione erettile.....	p. 10
Terapia della disfunzione erettile.....	p. 16
Scopo della ricerca.....	p. 27
Materiale e metodi.....	p. 28
Disegno di studio.....	p. 28
Pazienti.....	p. 29
Questionari	p. 31
EcocolorDoppler penieno basale.....	p. 31
Analisi Statistica.....	p. 32
Risultati.....	p. 33
Caratteristiche basali del gruppo 1.....	p. 33
Caratteristiche basali del gruppo 1.....	p. 33
Effetto della terapia con polifenoli sulla funzione erettile.....	p. 34
Effetto della terapia con testosterone e testosterone+polifenoli sulla funzione erettile	p. 35
Discussione.....	p. 40
Bibliografia.....	p. 47

INTRODUZIONE

1 DISFUNZIONE ERETTILE

L'erezione del pene è un processo vascolare dinamico che comporta il rilassamento della muscolatura liscia arteriosa e trabecolare nel corpo cavernoso, con conseguente aumento del flusso sanguigno arterioso all'interno del pene¹. Il mediatore primario dell'erezione peniena è l'ossido nitrico (NO), prodotto dalla NO sintasi neuronale (nNOS) delle fibre NANC del pene e dalla NOS endoteliale (eNOS) delle cellule endoteliali delle arterie del pene, responsabile del rilassamento delle cellule muscolari lisce delle arterie e del tessuto dei corpi cavernosi; a seguito del rilassamento della muscolatura liscia, il sangue riempie gli spazi lacunari nei corpi cavernosi, portando alla compressione delle venule sub-tuniche, bloccando così il deflusso venoso (veno-occlusione)^{2,3}. Successivamente, il processo viene revertito dall'azione della fosfodiesterasi 5 (PDE-5), che idrolizza il cGMP, prodotto sotto lo stimolo del NO ed effettore diretto dello stimolo di rilasciamento delle cellule muscolari lisce⁴ (Figura 1).

La disfunzione erettile (DE) si verifica dall'interruzione di uno qualsiasi di questi processi strettamente interconnessi ed è una frequente patologia andrologica, definita come l'incapacità di raggiungere o mantenere un'erezione adeguata per un rapporto sessuale soddisfacente¹.

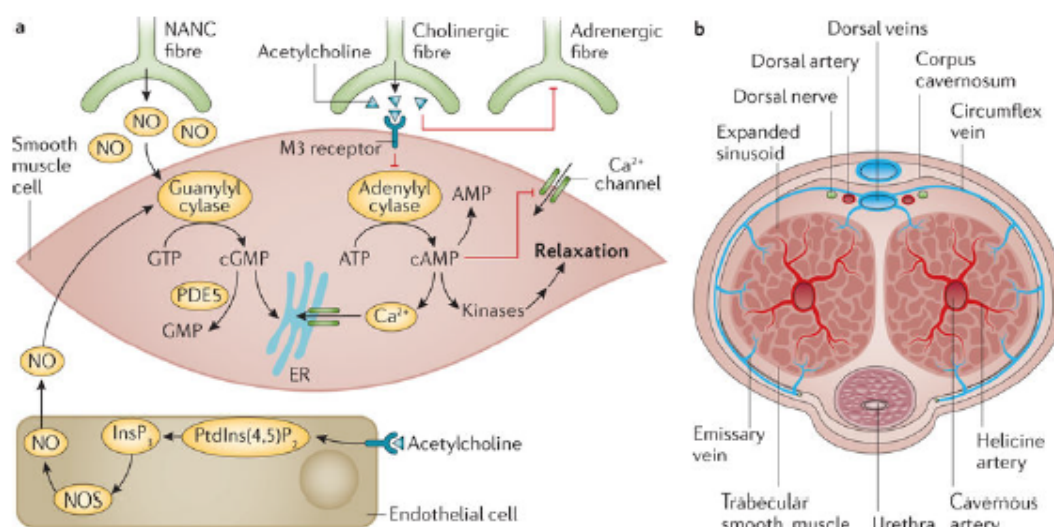


Figura 1: Fisiologia del processo dell'erezione¹.

1.1 EPIDEMIOLOGIA DELLA DISFUNZIONE ERETTILE

Diversi studi hanno esplorato l'epidemiologia della DE considerando diversi contesti e popolazioni. Dato che la DE è considerata una condizione più diffusa negli uomini anziani, due studi fondamentali hanno fornito risultati preziosi in questo contesto: il Massachusetts Male Aging Study (MMAS) e l'European Male Aging Study (EMAS). Il MMAS ha mostrato una prevalenza combinata di DE da lieve a moderata del 52% negli uomini di età compresa tra 40 e 70 anni; la DE era fortemente correlata all'età, allo stato di salute e alla funzione emotiva⁵. Al contrario, l'EMAS, il più grande studio europeo multicentrico basato sulla popolazione di età compresa tra i 40 e i 79 anni, ha riportato una prevalenza della DE che varia dal 6% al 64% a seconda dei diversi sottogruppi di età e aumenta con l'età, con una prevalenza media del 30%⁶ (Figura 2). Pochi studi hanno invece valutato la prevalenza della DE in tutto il mondo; in modo particolare, ciò che emerge da questi studi è una prevalenza sistematicamente più elevata della DE negli Stati Uniti e nei paesi dell'Asia orientale e sud-orientale rispetto all'Europa o al Sud America.

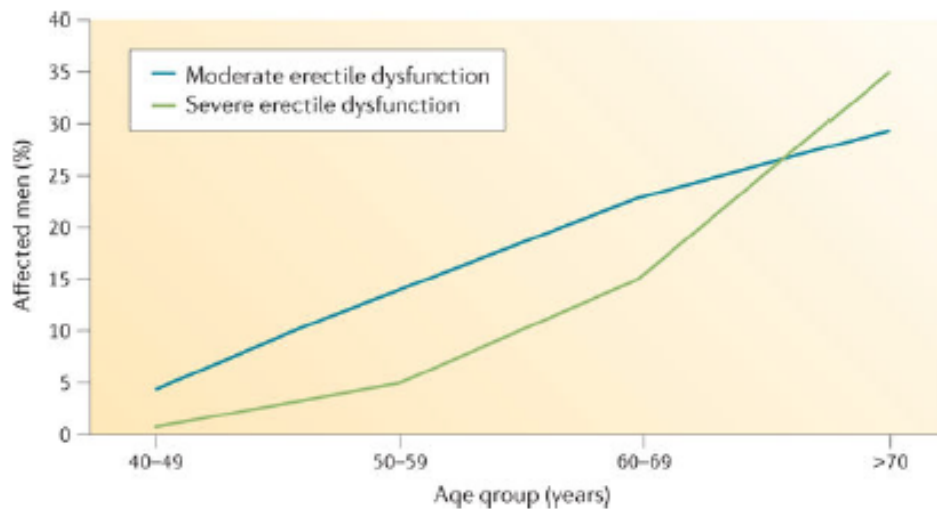


Figura 2: Prevalenza della DE attraverso le varie fasce d'età¹.

1.2 EZIOPATOGENESI DELLA DISFUNZIONE ERETTILE

1.2.1 DISFUNZIONE ERETTILE PSICOGENA

La DE non organica è nota anche come disfunzione erettile psicogena o adrenalina-mediata (disfunzione erettile mediata dalla noradrenalina o mediata dal sistema simpatico)⁷. Stress, depressione e ansia sono generalmente i fattori eziologici della DE psicogena, che contribuiscono all'incapacità di raggiungere e mantenere un'erezione prima o durante i rapporti sessuali⁷.

1.2.2 DISFUNZIONE ERETTILE NEUROGENA

La DE neurogena è causata da un deficit nella trasmissione nervosa ai corpi cavernosi. Tali deficit possono essere secondari, ad esempio, a lesioni del midollo spinale, sclerosi multipla, morbo di Parkinson, malattia del disco lombare, lesioni cerebrali traumatiche, chirurgia pelvica radicale (prostatectomia radicale, cistectomia radicale, resezione addomino-perineale) e diabete. Le lesioni dei motoneuroni superiori (sopra il livello spinale T10) non provocano cambiamenti locali nel pene ma possono inibire il controllo dell'erezione mediato dal sistema nervoso centrale (SNC)⁸.

Dall'altro lato, invece, eventuali lesioni sacrali (S2-S4 sono tipicamente responsabili di erezioni riflesse) causano alterazioni funzionali e strutturali dovute alla ridotta innervazione peniena⁹⁻¹⁰. In modo particolare, il cambiamento funzionale risultante da tali lesioni è la riduzione del carico di NO disponibile per la muscolatura liscia cavernosa⁹; inoltre, i cambiamenti strutturali si traducono nell'apoptosi delle cellule della muscolatura liscia e dell'endotelio delle arterie cavernose, nonché nell'upregolazione di citochine che stimolano la fibrosi della muscolatura liscia¹⁰.

1.2.3 DISFUNZIONE ERETTILE VASCULOGENICA

Nella DE vasculogenica, la forma più comune di DE, il ridotto afflusso di sangue cavernoso è indotto da malattie vascolari e concomitante disfunzione endoteliale, con conseguente riduzione del fondamentale contributo dell'endotelio (rilascio di NO e risposta allo shear stress) nel processo dell'erezione¹¹. A proposito della frequente associazione della DE con un'eziologia di tipo vasculogenico, è importante sottolineare come la DE può rappresentare un predittore precoce e indipendente di eventi cardiovascolari (CV)¹¹. Il rischio di sviluppare DE vasculogenica è aumentato negli uomini con ipertensione, diabete e dislipidemia¹¹⁻¹³. È stato inoltre dimostrato che il fumo di sigaretta aumenta il rischio di DE vasculogenica, sebbene smettere di fumare possa ridurre il rischio¹⁴. Da un punto di vista fisiopatologico, la DE vasculogenica non si sviluppa dall'ipertensione in sé, ma è secondaria ai cambiamenti della parete arteriosa, in modo particolare riduzione dell'elasticità parietale, in risposta all'aumento della pressione sanguigna¹²; inoltre, l'aterosclerosi correlata al diabete, alla dislipidemia e/o al fumo di sigaretta può portare alla stenosi arteriosa e aggravare il danno vascolare¹³⁻¹⁴.

1.2.4 DISFUNZIONE ERETTILE IATROGENA

La causa iatrogena più comune della DE è la chirurgia pelvica radicale. Generalmente, il danno che si verifica durante queste procedure è principalmente di natura neurogena ma può contribuire anche il danno accessorio dell'arteria pudenda¹⁴. Anche le fratture pelviche possono causare DE in modo simile, a causa di lesioni da distrazione nervosa e traumi arteriosi. È stato inoltre dimostrato anche che vari farmaci sono associati allo sviluppo di DE¹³. I farmaci utilizzati per trattare l'ipertensione arteriosa, in modo particolare diuretici tiazidici e β -bloccanti, sono quelli più comunemente associati alla DE (Tabella 1), ma anche altri, tra cui psicofarmaci, antiandrogeni, oppiacei e digossina, sono stati associati a questa condizione¹³.

DRUGS	MECHANISMS OF INDUCED ED	NOTES
Noncardioselective β -blockers	- Inhibition of β_2 adrenergic receptors-mediated vasodilation, with contextual unopposed α-adrenergic stimulation within cavernous arteries.	Cardioselective β -blocker Nebivolol might improve ED through a NO-mediated vasodilatory effect.
Thiazide diuretics	- Direct effect on cavernous vascular smooth muscle cells; - Indirect increase of α-adrenergic activity, through lowering of serum sodium levels and blood pressure; - Decrease of serum zinc levels.	
Potassium-sparing diuretics	- Crossover inhibition of androgen receptor (higher for spironolactone than eplerenone).	

Tabella 1: farmaci antipertensivi associate alla DE e relativi meccanismi.

1.2.5 DISFUNZIONE ERETTILE, IPOGONADISMO MASCHILE ED ALTRE CAUSE ENDOCRINE

Anche i disturbi endocrinologici possono contribuire all'eziopatogenesi della DE e, in particolare, l'ipogonadismo e l'iperprolattinemia sono spesso associati a DE. L'ipogonadismo maschile è definito come una sindrome clinica in cui la presenza di ridotti valori di testosterone totale (TT) o libero (calcolato mediante la formula di Vermeulen che tiene in conto i valori di TT, SHBG ed albuminemia) è associata a segni e/o sintomi quali calo del tono dell'umore, difficoltà di concentrazione, riduzione della forza fisica e della massa muscolare, anemia, ginecomastia, calo della libido, riduzione delle erezioni spontanee e DE ¹⁴; l'associazione tra ipogonadismo maschile e DE è stata ampiamente descritta e trova il suo fondamento fisiopatologico nell'evidenza pre-clinica per cui una condizione di deprivazione androgenica si associa ad atrofia dei tessuti penieni, degenerazione dell'innervazione peniena e significativa riduzione del reclutamento delle cellule progenitrici endoteliali, dell'espressione/attività di molecole fondamentali nel processo dell'erezione quali PDE-5, nNOS, eNOS, ed incremento dei livelli di Dimetil-Argininina-Asimmetrica (ADMA), un inibitore selettivo dell'ossido nitrico sintasi, e conseguente riduzione della produzione di NO, e nell'evidenza clinica per cui in soggetti con ipogonadismo, indipendentemente dall'età, si riscontra una ridotta risposta a farmaci vasodilatatori penieni con ridotto rilassamento dei corpi cavernosi e delle cellule muscolari lisce delle arterie cavernose¹⁵. Da un punto di vista fisiologico, inoltre, il meccanismo di controllo del testosterone sulla funzione erettile è dovuto non soltanto ai suddetti effetti dello stesso ormone a livello penieno, ma anche ad azioni positive a livello delle aree cerebrali coinvolte nell'appetito sessuale ed a livello delle aree spinali pelviche coinvolte nell'impulso nervoso dell'erezione¹ (Figura 3).

Inoltre, l'evidenza derivante da una recente metanalisi includente studi clinici randomizzati che affrontano il ruolo del trattamento con testosterone nella DE conferma effetti benefici significativi di questo trattamento su vari ambiti della

funzione erettile soltanto nei maschi ipogonadici con livelli di partenza di testosterone inferiori a 12 nmol/L (345 ng/dl)¹⁶. Un altro aspetto emergente rilevante è l'andamento temporale degli effetti del testosterone, ovvero la durata del trattamento necessaria per ottenere il massimo risultato); a questo proposito, una recente revisione sistematica ha rivelato che, sebbene gli effetti sulla libido, sull'eiaculazione e sull'attività sessuale siano evidenti entro sole 2-3 settimane dall'inizio del trattamento, gli effetti sulla funzione erettile potrebbero richiedere fino a 6-12 mesi per essere evidenti¹⁷. Dopo il testosterone, la prolattina è l'ormone più comunemente alterato negli uomini con disfunzione sessuale; in questo contesto, il principale effetto fisiopatologico dell'iperprolattinemia è quello di inibire la secrezione di gonadotropine per indurre ipogonadismo¹. Pertanto, la prolattina dovrebbe essere presa in considerazione per lo screening, insieme al testosterone e all'ormone luteinizzante (LH) negli uomini affetti da DE¹.

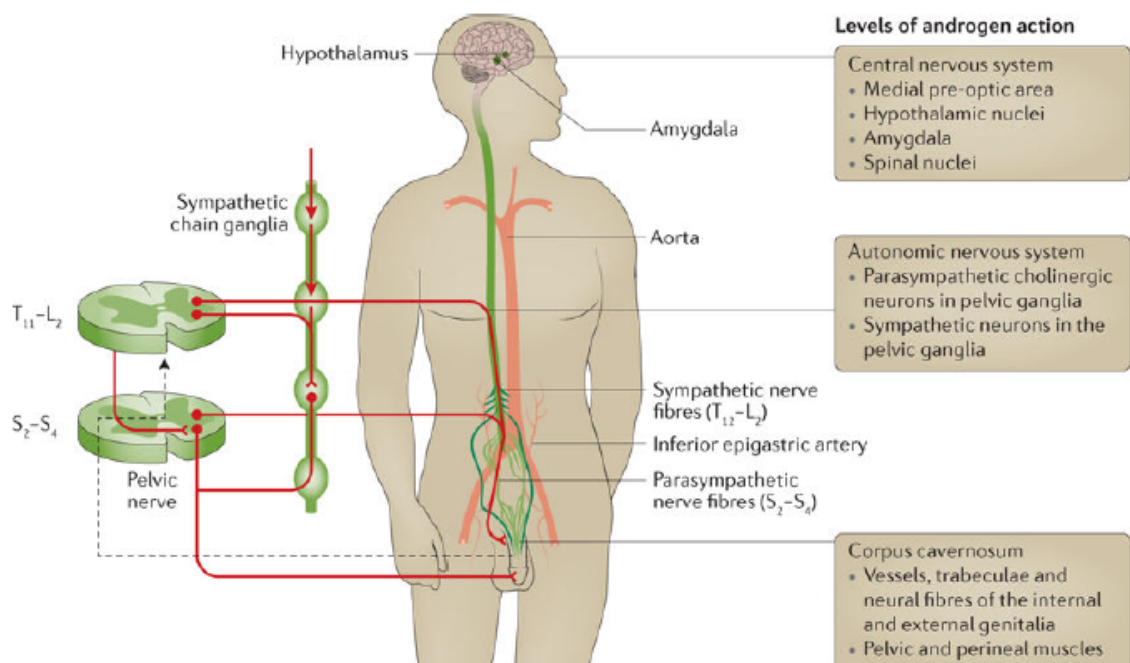


Figura 3: Effetti fisiologici del testosterone nel controllo dell'erezione¹.

2 WORK-UP DIAGNOSTICO DELLA DISFUNZIONE ERETTILE

Un adeguato work-up diagnostic richiede una valutazione multidimensionale integrata di tipo anamnestico, clinico, laboratoristico e strumentale (Figura 4).

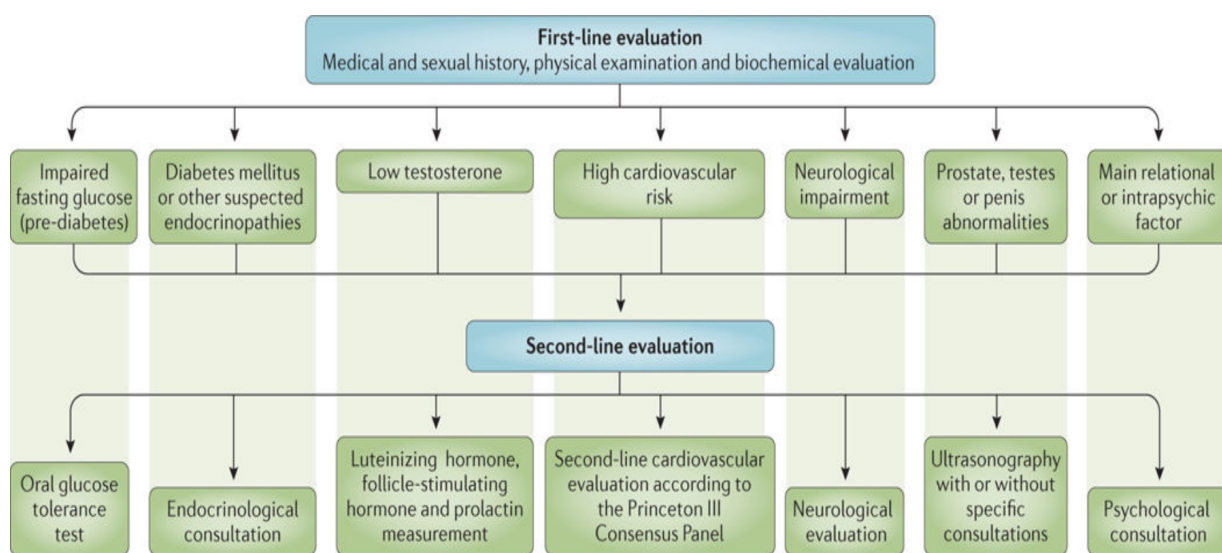


Figura 4: work-up diagnostico della DE.

2.1 ANAMNESI E VALUTAZIONE DEI FATTORI DI RISCHIO

2.1.1 FATTORI DI RISCHIO

L'identificazione dei fattori di rischio e patogenetici coinvolti nella DE è fondamentale per una diagnosi accurata e un trattamento efficace.

L'abitudine tabagica ed all'alcool è stata dimostrata come potenziale fattore di rischio in grado di contribuire alla DE. In modo particolare, le evidenze derivanti da studi osservazionali suggeriscono una lineare associazione dose-risposta tra quantità e durata del fumo e rischio di DE¹⁸ e risultati simili sono stati documentati per l'abuso di alcol¹⁹. Inoltre, anche lo stile di vita in termini

di dieta ed attività fisica può contribuire alla comparsa di DE; nello specifico, pattern dietetici a basso contenuto di cereali integrali, legumi, verdura e frutta e ad alto contenuto di carne rossa, latticini e alimenti e bevande zuccherati sono tutti associati ad un aumento rischio di DE²⁰. D'altra parte, le evidenze disponibili supportano il concetto che un'attività fisica moderata e più frequente sono associate a un ridotto rischio di DE²¹. Inoltre, è stato ampiamente e diffusamente dimostrato che l'obesità e la sindrome metabolica sono associate ad un aumentato rischio di DE²²; a questo proposito, è ipotizzabile che in presenza di obesità si verifichi un significativo incremento del rischio di sviluppare una condizione di ipogonadismo associata a DE, anche se recenti evidenze supportano l'ipotesi che esista una correlazione fisiopatologica tra obesità e DE indipendente dall'ipogonadismo e potenzialmente mediata dall'infiammazione sistemica di basso grado associata all'obesità con un ruolo precipuo di citochine infiammatorie come TNF α ²². Nell'ambito dei fattori di rischio metabolici, sussiste inoltre una nota associazione tra diabete mellito e DE; in modo particolare, questa condizione può favorire la comparsa di alterazioni dell'erezione attraverso diversi meccanismi fisiopatologici come l'ipogonadismo secondario a disordini metabolici, la neuropatia periferica e l'aterosclerosi dei grandi vasi sanguigni che contribuiscono alla disfunzione endoteliale delle arterie cavernose²³⁻²⁵. Nell'ambito dell'associazione ai suddetti disturbi metabolici, è importante evidenziare che la DE vasculogenica e le malattie cardiovascolari sono considerate manifestazioni diverse di un disturbo vascolare sottostante comune e che la DE rappresenta un predittore precoce e silenzioso di potenziali successivi eventi cardiaci, in modo particolare negli uomini di età inferiore ai 55 anni ed anche in chi non ha già sviluppato altre comorbidità²⁶; in questo senso le raccomandazioni della Consensus Princeton III per la gestione della DE e delle malattie cardiovascolari indica che la DE ha un valore predittivo simile, o addirittura maggiore, per le malattie cardiovascolari

rispetto a fattori di rischio tradizionali quali diabete, ipertensione, dislipidemia o fumo²⁶.

Oltre ai fattori organici, anche gli aspetti psicogeni e relazionali devono essere valutati negli uomini con sintomi di DE in quanto questi possono giocare un ruolo dominante o coesistente a fattori organici nel favorire la comparsa di questa disfunzione sessuale; in questo senso, è importante infatti evidenziare che l'ansia da prestazione è un problema comune negli uomini con disfunzioni sessuali, sia di origine organica che psicogena, con conseguente evitamento dei rapporti sessuali, perdita di autostima e depressione²⁷.

2.1.2 ANAMNESI

Date le implicazioni personali, interpersonali e sociali della sessualità, valutare la storia sessuale non è un compito facile. Da questo punto di vista, nell'approccio anamnestico al paziente è importante trovare il modo corretto di indagare la sua storia evitando inizialmente domande dirette e “decodificando” le sue risposte sulla salute e sulle malattie sessuali²⁸.

E' quindi fondamentale il ricorso a questionari strutturati e standardizzati che permettono di stimare la presenza e la gravità della DE, come l'International Index of Erectile Function (IIEF), che permette di indagare la funzione erettile e diversi domini correlati alla sessualità come il desiderio, l'orgasmo e la soddisfazione nei rapporti; inoltre, un'ulteriore intervista strutturata DE è rappresentata dal SIEDY, composto da 13 item composti da tre scale che identificano e quantificano domini importanti negli uomini affetti da DE (organico, scala 1; relazionale, scala 2; e intrapsichico, scala 3)²⁸.

2.2 ESAME OBIETTIVO

L'esame fisico dei pazienti comprende l'esame obiettivo toracico con valutazione cardiaca, del ritmo, della funzione respiratoria e di eventuali segni di ginecomastia, l'esame obiettivo andrologico con valutazione clinica di

pene, prostata e testicoli, e della distribuzione dei peli del corpo²⁹: in modo particolare, il riscontro di ipotrofia testicolare e/o prostatica, a seconda dell'età del paziente, potrebbe implicare un quadro di ipogonadismo sottostante; allo stesso modo, altri possibili segni di ipogonadismo includono ginecomastia e diminuzione della barba e riduzione della distribuzione pilifera corporea²⁹. La valutazione del pene in stato flaccido potrebbe invece mostrare la presenza della malattia di Peyronie (che si traduce nella presenza di placche peniene fibrose palpabili), fimosi (restringimento congenito dell'apertura del prepuzio) o frenulo breve (per cui il tessuto sotto il glande che si collega al prepuzio è troppo corto e limita i movimenti del prepuzio), tutti fattori che potrebbero contribuire alla comparsa di DE²⁹.

Infine, molto importanti sono anche la misurazione della pressione arteriosa, della circonferenza vita e del BMI al fine di stimare e valutare la presenza di comorbidità cardio-metaboliche potenzialmente predisponenti alla DE²⁹.

2.3 VALUTAZIONI BIOCHIMICHE ED ORMONALI

E' fondamentale la valutazione di specifici parametri biochimici e ormonali nei pazienti affetti da DE. In modo particolare, i livelli di colesterolo, trigliceridi, glicemia a digiuno ed emoglobina glicata (HbA1c) sono importanti determinanti del rischio cardiovascolare e metabolico al fine di determinare la presenza di comorbidità cardio-metaboliche associate alla DE²⁹.

Da un punto di vista ormonale, invece, è indispensabile il dosaggio dei livelli di Testosterone totale e SHBG per il calcolo del testosterone libero calcolato al fine di valutare la presenza di un quadro di ipogonadismo; inoltre, In presenza di ridotti livelli di testosterone totale e/o testosterone libero calcolato, un approfondimento con la valutazione dei livelli di prolattina e

gonadotropine (LH e FSH) contribuiscono a stimare l'origine primaria (testicolare) o secondaria (ipotalamo-ipofisaria) dell'ipogonadismo²⁹.

La necessità di eseguire ulteriori e specifici approfondimenti cardiovascolari dovrebbe infine basarsi sui criteri di rischio stabiliti dalla Consensus del Princeton²⁷ (Tabella 2).

Profile	Description	Sexual activity and PDE5 inhibitor use
Low	• Fewer than three risk factors for coronary artery disease [*] (excluding sex)	• Cleared to resume sexual activity
	• Controlled hypertension	• Cleared to take PDE5 inhibitors
	• Class I or II stable angina [‡]	
	• Successful coronary revascularization	
	• History of uncomplicated myocardial infarction	
	• Mild valvular disease, congestive heart failure without left ventricular dysfunction and/or New York Heart Association class I heart failure	
Intermediate	• At least three risk factors for coronary artery disease [*] (excluding sex)	• Cardiac evaluation necessary prior to resuming sexual activity
	• Class I or II stable angina [‡]	• No contraindication to PDE5 inhibitor use
	• Recent myocardial infarction (within 2–6 weeks)	
	• Left ventricular dysfunction and/or New York Heart Association class II congestive heart failure	
	• Noncardiac sequela from atherosclerotic disease (stroke and/or peripheral vascular disease)	
High	• Unstable or refractory angina	Sexual activity delayed until cardiac condition stabilized
	• Uncontrolled hypertension	
	• New York Heart Association class III–IV congestive heart failure	
	• Recent myocardial infarction (within 2 weeks)	
	• High-risk arrhythmias	
	• Severe cardiomyopathy	
	• Moderate to severe vascular disease	

Tabella 2: Raccomandazioni della Consensus Princeton III

2.4 ECOCOLORDOPPLER PENIENO BASALE E DINAMICO

L'ecocolordoppler (ECD) penieno può essere eseguito in condizioni basali con pene in stato flaccido ed in condizioni dinamiche dopo iniezione intracavernosa di Prostaglandina-1 (PGE-1) con pene in stato eretto e rappresenta la metodica diagnostica funzionale a determinare l'eziologia vasculogenica della DE ³⁰.

L'esecuzione dell'ECD penieno in condizioni basali consente di identificare soggetti con indici flussimetrici patologici all'ECD penieno dinamico con

una precisione superiore all'80% e consente di individuare indici arteriosi, come l'accelerazione basale ³⁰, in grado agire come predittori indipendenti di rischio cardiovascolare³¹.

L' ECD penieno dinamico rappresenta tuttavia ancora il gold-standard per determinare la presenza di alterazioni arteriogeniche alla base della DE; questa indagine prevede la valutazione mediante color-doppler penieno 10, 20 e 30 minuti dopo l'inezione intracavernosa di 10 mcg di PGE-1; l'indice che permette di individuare la presenza di un'alterazione vascolare arteriosa cavernosa è la velocità di picco sistolico (PSV) che risulta diagnostica per DE vasculogenica per valori < 35 cm/s e per DE vasculogenica grave è stata definita come $PSV < 25$ cm/s³².

3 TERAPIA DELLA DISFUNZIONE ERETTILE

In assenza di una specifica eziologia modificabile, la gestione terapeutica della DE della DE si basa in prima istanza sulla modifica dello stile di vita seguita dalla terapia farmacologica di prima linea rappresentata dai PDE5-inibitori e quindi da altre strategie di seconda linea, quali i dispositivi Vacuum, l'iniezione intracavernosa di prostaglandina E1 (PGE1) ed infine l'intervento chirurgico.

3.1 MODIFICA DELLO STILE DI VITA

Le modifiche dello stile di vita possono avere un ruolo importante nella gestione della DE soprattutto nei pazienti più giovani.

I dati disponibili supportano la raccomandazione secondo cui gli adulti dovrebbero fare 30 minuti di allenamento attività aerobica di moderata intensità quasi tutti i giorni della settimana³³; inoltre, promuovere il calo ponderale negli uomini affetti da obesità ed il passaggio da una dieta occidentale a una dieta mediterranea, abbinati all'attività fisica, può contribuire a migliorare il quadro della DE³⁴⁻³⁶.

D'altra parte, anche una revisione critica dell'anamnesi farmacologica del paziente può essere utile ai fini di migliorare un quadro di DE, dal momento che esistono farmaci che sono stati associati al peggioramento/comparsa di DE (Tabella 1).

È stato inoltre dimostrato che sussiste una relazione dose-risposta lineare tra fumo di sigaretta e DE, con un rischio maggiore per gli uomini con un maggior numero di pacchetti di sigarette fumati o più anni di fumo^{37,38}, con un conseguente possibile miglioramento della DE a seguito della cessazione dell'abitudine al tabagismo³⁹.

E' stato invece suggerito che un consumo moderato di alcol potrebbe migliorare la funzione erettile riducendo l'ansia, ma dall'altro lato, l'uso cronico o l'abuso di alcol possono avere effetti deteriori sulla funzione epatica contribuendo alla riduzione dei livelli sierici di testosterone ed all'incremento dei livelli sierici di estrogeni che possono entrambi contribuire alla comparsa della DE^{40,41}. Infine pazienti con fattori di stress psicologico (come ansia da prestazione, problemi

relazionali e stress legato alla vita quotidiana) potrebbero trarre beneficio dal ripristino della fiducia mediante consulenza con uno psico-sessuologo^{42,43}. In conclusione, viste le evidenze suddette, l'Associazione Europea di urologia sostiene che “i cambiamenti dello stile di vita e la modifica dei fattori di rischio devono precedere o accompagnare qualsiasi trattamento della DE⁴⁴”.

3.2 TERAPIA FARMACOLOGICA CON PDE5-INIBITORI

Inibitori orali della fosfodiesterasi (sildenafil, vardenafil, tadalafil, avanafil) hanno completamente rivoluzionato la gestione terapeutica della DE^{45,46}.

Da un punto di vista farmacodinamico, questi farmaci inibiscono competitivamente la PDE5, portando ad un persistente accumulo di cGMP, con conseguente aumentato rilascio di NO, avviando una cascata di eventi che portano al rilassamento della muscolatura liscia cavernosa e promozione dell'erezione⁴⁷ (Figura 1). Sildenafil e vardenafil raggiungono la loro Cmax mediana (concentrazione plasmatica massima osservata) circa 1 ora dopo la somministrazione orale ed hanno un'emivita di circa 3–5 ore⁴⁸⁻⁵⁰. In virtù di questi aspetti farmacocinetici, questi farmaci devono essere somministrati con un tempo adeguato prima del rapporto sessuale per consentire il massimo assorbimento ed effetto del farmaco ed i pazienti devono essere istruiti sulle condizioni ottimali affinché i farmaci funzionino efficacemente; è inoltre importante sottolineare che Sildenafil e Vardenafil dovrebbero sempre essere assunti a stomaco vuoto perché i lipidi negli alimenti possono diminuire e ritardare l'assorbimento¹²⁶, mentre questo tipo di accorgimenti non riguardano Avanafil e Tadalafil che non sono così fortemente influenzati dall'eventuale pasto che ne precede l'assunzione e, in aggiunta, il Tadalafil è caratterizzato da un profilo farmacocinetico che ne garantisce una Cmax mediana 3-5 ore dopo l'assunzione orale del farmaco e da un'emivita di 16-18 ore⁴⁸⁻⁵⁰.

E' in ogni caso indispensabile ricordare ai pazienti che assumono PDE5-inibitori che questi farmaci non hanno un'azione meccanica, ma la loro efficacia dipende

sempre dalla contestuale presenza di un'adeguata stimolazione sessuale fisico e mentale, al fine di creare eccitazione e aumentare inizialmente i livelli disponibili a livello cavernoso di NO per un adeguato rilascio della muscolatura liscia cavernosa funzionale al processo di erezione⁵¹.

Al di là dell'efficacia generale diffusamente dimostrata per l'uso dei PDE5-inibitori come terapia della DE, esistono degli specifici setting di pazienti che meritano considerazioni mirate a proposito dell'uso di questi farmaci. In modo particolare, nei pazienti affetti da DE ed ipogonadismo è stato dimostrato che la sola terapia con PDE-5 inibitori può essere parzialmente o totalmente inefficace se non abbinata ad una contestuale terapia ormonale sostitutiva con testosterone finalizzata a ripristinare una condizione di eugonadismo, con conseguente evidenza di miglioramento della DE in questi pazienti solo in caso di terapia combinata con PDE5-inibitori e testosterone⁵¹.

Negli uomini affetto da tumore prostatico sottoposti a prostatectomia radicale con tecnica finalizzata al risparmio dei nervi, si può riscontrare una riduzione della funzione erettile nella fase immediatamente post-chirurgica fintanto che non si ottiene un recupero funzionale dei nervi dopo il trauma dell'intervento chirurgico; in questo contesto, sono stati condotti studi finalizzati ad una strategia di trattamento di riabilitazione peniena con terapia con PDE5-inibitori in pazienti sottoposti a prostatectomia radicale per tumore prostatico e sono stati ottenuti risultati contrastanti, legati anche ai limiti metodologici di questi studi, pertanto, finora nessuno studio ha definito in maniera chiara il ruolo esatto PDE5-inibitori nella riabilitazione del pene in questa popolazione di pazienti⁵¹, sebbene sia da evidenziare uno studio randomizzato controllato con placebo in uomini sottoposti a radioterapia per tumore prostatico che ha dimostrato una maggiore conservazione della funzione erettile nei soggetti trattati con PDE5 inibitori rispetto a un placebo⁵².

Nonostante i dati di comprovata efficacia dimostrati largamente a proposito dell'uso dei PDE5-inibitori nella DE, i pazienti dovrebbero comunque essere informati sui possibili eventi avversi di questi farmaci, che potrebbero

comprendere mal di testa, bruciore di stomaco, rossore al viso, congestione nasale e disturbi visivi (a causa della reattività crociata con la PDE6); la mialgia (dolore muscolare) è più comune con tadalafil rispetto agli altri PDE5-inibitori⁴⁶.

Inoltre, l'uso di un PDE5-inibitore in associazione con farmaci contenenti nitrati (ad esempio quelli usati per trattare l'angina) possono provocare una riduzione della pressione arteriosa importante, per cui è controindicato, mentre gli inibitori della PDE5 e i bloccanti dei recettori α -adrenergici, spesso utilizzati per trattamento dell'IPB, dovrebbero essere assunti ad almeno 4 ore di distanza al fine di evitare un effetto ipotensivo combinato significativo derivante dall'uso ravvicinato di queste due categorie di farmaci⁵³.

Molto raro tra gli effetti collaterali è il priapismo (erezione prolungata >4ore) che può essere preoccupante, ma si verifica raramente con la terapia PDE5-inibitori (circa 0,1% dei pazienti)⁵⁴; va aggiunto poi che alcune condizioni patologiche legate alla vista richiedono maggiori precauzioni, in particolare la degenerazione maculare, la retinite pigmentosa e la neuropatia ottica legata ad ischemia anteriore non arteritica, con una controindicazione selettiva all'uso in quest'ultima condizione patologica legata al fatto che questi farmaci possono esercitare una lieve azione inibitoria contro la PDE6, che è presente esclusivamente nei recettori di bastoncini e coni della retina⁵².

3.3 TERAPIA CON VACUUM ERECTION DEVICES (VED)

Un VED è un dispositivo meccanico cilindrico che viene posizionato sopra il pene e poi pompato creando un vuoto con conseguente pressione negativa per attirare il sangue nel pene, con conseguente riempimento degli spazi lacunari all'interno dei corpi cavernosi, causando tumescenza; nello specifico, questi dispositivi vengono spesso utilizzati insieme a una fascia di costrizione posizionata sulla base del pene dopo aver raggiunto la tumescenza, per impedire il reflusso del sangue⁵⁵.

I pazienti possono trarre beneficio da una sessione di formazione finalizzata ad aiutarli a ottimizzare la comprensione del corretto utilizzo del VED; in questo

senso, al fine di ottenere una perfetta tenuta del cilindro l'uso di lubrificanti e/o il taglio dei peli pubici può essere importante per un impiego efficace del VED e uomini caratterizzati da significativi cuscinetti di grasso pubici e/o un pene parzialmente infossato nell'adipe sovrapubico potrebbero avere difficoltà a posizionare il dispositivo perché hanno un'asta meno disponibile all'utilizzo del VED⁵⁶.

Sono state comunque segnalate diverse reazioni avverse legate all'uso dei VED che dovrebbero essere riportate ai pazienti. Questi effetti avversi includono petecchie (sanguinamento capillare) ed ematomi (tumefazioni legate al sangue coagulato); infine, i pazienti devono essere avvertiti che l'uso della fascia di costrizione per mantenere la tumescenza peniena può conferire al pene un colore grigio-blu e il pene può diventare freddo al tatto, a causa del deflusso venoso ostruito, con conseguente rischio di problematiche ischemiche peniene⁵⁷.

3.4 TERAPIA CON INIEZIONE INTRACAVERNOSA (ICI) DI FARMACI

L'ICI prevede l'uso di sostanze vasoattive iniettate direttamente nei corpi cavernosi tramite un piccolo ago. Questi agenti vasoattivi includono soprattutto la prostaglandina E1, ed in misura minore papaverina e fentolamina e talvolta atropina, che agiscono da sole o in combinazione per suscitare un'erezione.

La prostaglandina E1 è stata approvata dalla FDA terapia con ICI per la DE in virtù della sua capacità di aumentare i livelli intracavernosi di cAMP, la papaverina è invece un inibitore non selettivo della fosfodiesterasi che porta ad un aumento dei livelli di cAMP e cGMP, mentre la fentolamina è un inibitore del recettore $\alpha 1$ -adrenergico che aiuta a prevenire la vasocostrizione mantenere la tumescenza⁵⁸.

La terapia approvata per ICI con PGE-1 prevede dosaggi variabili da 10 a 40 mcg ed è caratterizzata da tassi di soddisfazione iniziale elevati, i tassi di abbandono

con l'ICI sono elevati, con il 46-80% di abbandono del trattamento già nel primo anno per dolore legato all'iniezione che in genere è presente solo dopo le prime iniezioni e nelle successive tende a ridursi, la mancanza di partner, costi elevati, problemi con il concetto di iniezione nel pene e desiderio di una soluzione permanente^{59,60}; va inoltre considerato che una delle principali preoccupazioni legate all'uso dell'ICI è il priapismo per il quale sarebbero necessarie cure mediche urgenti, come l'aspirazione di sangue intrappolato all'interno dei corpi cavernosi o l'uso della fenilefrina per causare vasocostrizione cavernosa e favorire il deflusso di sangue dai corpi cavernosi⁶¹.

3.5 TERAPIE CHIRURGICHE

Sebbene le terapie con PDE-5 inibitori, VED e con ICI siano efficaci come opzioni di gestione di prima e seconda linea per la maggior parte degli uomini con DE, gli interventi chirurgici restano comunque una strategia terapeutica utile ed importante in determinate situazioni. In effetti, la chirurgia può essere indicata soprattutto in pazienti che presentano controindicazioni, manifestano effetti avversi o sono refrattari a terapia medica, pazienti con DE e fibrosi del pene secondaria a malattia di La Peyronie, priapismo prolungato o infezioni gravi, pazienti con patologie strutturali e/o vascolari, difetti del pene dovuti a traumi genitali o pelvici⁶². L'attuale armamentario chirurgico comprende inserimento di una protesi peniena e chirurgia ricostruttiva vascolare e gli impianti penieni comprendono dispositivi malleabili e gonfiabili. Le protesi malleabili sono costituite da cilindri semirigidi che possono essere piegati verso l'alto per il rapporto sessuale e verso il basso per nascondere il pene quando non in uso; questi dispositivi sono facili da maneggiare, hanno un basso rischio di guasto meccanico e sono ottimali per i pazienti con ridotta destrezza manuale⁶², tuttavia, a causa della loro costante rigidità, possono risultare scomodi e causare problemi sociali di imbarazzo e corrono un rischio maggiore di erosione⁶³. Dall'altro lato invece le

protesi peniene gonfiabile sono costituite da due cilindri con una pompa scrotale, che consente il trasferimento del fluido alle camere del cilindro quando si desidera un'erezione; sebbene fornisca una rigidità simile ad a dispositivo malleabile, consente anche una migliore flaccidità quando sgonfia e causa conseguentemente meno disagio sociale⁶⁴. L'indicazione principale di questi ultimi dispositivi è in pazienti in cui il posizionamento di un serbatoio di liquido addominale è controindicato o meno fattibile, mentre per tutti i restanti pazienti, l'impianto di un impianto in tre pezzi è considerato la soluzione migliore; nello specifico, questo sistema è costituito da due cilindri corporali accoppiati, una pompa scrotale e un serbatoio addominale riempito con soluzione salina e garantisce il massimo grado di espansione della circonferenza e rigidità del pene (a causa del suo serbatoio di liquidi più grande) quando si desidera un'erezione e una maggiore flaccidità quando la stessa non è desiderata⁶³.

Basandosi sugli stessi principi della chirurgia di bypass aorto-coronarici per ischemia cardiaca sono state sviluppate tecniche chirurgiche di rivascularizzazione del pene come l'anastomosi dell'arteria epigastrica inferiore con l'arteria dorsale o con la vena dorsale profonda (arterializzazione), con o senza legatura venosa, per migliorare l'afflusso vascolare del pene con contestuale riduzione del deflusso venoso⁶⁵.

Tuttavia, la DE vasculogenica è spesso associata ad una malattia vascolare sistemica multifattoriale, potenzialmente causata da una combinazione di disfunzione cellulare endoteliale e della muscolatura liscia vascolare che si traduce in un calo delle procedure di rivascularizzazione peniena eseguite anche in relazione al riscontro in questi casi di una ridotta soddisfazione sessuale da parte dei pazienti⁶⁵. Per tali motivi, la rivascularizzazione peniena è attualmente raccomandata per gli uomini più giovani (<55 anni) che non sono diabetici, non fumatori e hanno un segmento stenotico isolato documentato dell'arteria pudenda interna senza concomitante deficit del meccanismo veno-occlusivo, in quanto, in questi casi, le percentuali di successo degli interventi risultano molto più elevate^{66,67}. Va comunque sottolineato che questi interventi adoperati come terza

linea terapeutica in pazienti affetta da DE arteriogenica possono essere gravati da complicanze come l'iperemia del glande, la trombosi dello shunt e le ernie inguinali⁶⁸.

4 NUTRACEUTICA E DISFUNZIONE ERETTILE: TRA EVIDENZE E PROSPETTIVE DI RICERCA

I PDE5-inibitori (rappresentano attualmente il trattamento di prima linea per la disfunzione erettile (DE); i

n particolare, Sildenafil, Vardenafil, Tadalafil ed Avanafil sono impiegati in pratica clinica con dosaggi e formulazioni variabili che ne permettono un impiego personalizzato in base alle esigenze dei pazienti⁴⁵. Ad ogni modo, nonostante il dato di consolidata efficacia, esistono alcune limitazioni relative all'impiego di questi farmaci riconducibili principalmente a controindicazioni, potenziali effetti avversi ed alla potenziale interruzione del trattamento; in effetti, le attuali linee guida non raccomandano la somministrazione di PDE5-inibitori a pazienti con angina instabile, grave insufficienza cardiaca congestizia, ipertensione arteriosa incontrollata, gravi aritmie o in terapia con nitrati e inoltre il 7-25% dei pazienti sperimenta eventi avversi dopo il trattamento con PDE5-inibitori, che si traducono in un'interruzione del trattamento nel 3-5% dei pazienti⁴⁵. Nel complesso, queste limitazioni incoraggiano la ricerca di approcci diversi che potrebbero combinare una compliance e una sicurezza più favorevoli con un'efficacia accettabile e con un trattamento più accessibile da un punto di vista economico, potenzialmente più adatto nelle categorie di pazienti che sperimentano uno o più impedimenti al trattamento con PDE5-inibitori⁴⁵.

Tra i nutraceutici più indagati come singoli agenti, la yohimbina è stata utilizzata per diversi decenni come terapia per la DE sulla base del suo meccanismo di azione sul sistema nervoso centrale come simpaticolitico e si è dimostrata efficace in particolare nei pazienti con forme non organiche di DE⁶⁹. Inoltre, è stato suggerito

che il ginseng rosso possa contribuire a migliorare la DE, anche se in questo caso il numero totale di studi randomizzati e controllati con placebo disponibili, la dimensione totale dei campioni valutati e la qualità metodologica degli studi primari sono troppo bassi per trarre conclusioni definitive⁷⁰.

Alcune evidenze, peraltro, supportano anche la possibilità di un ruolo benefico della supplementazione con vitamina D sulla funzione erettile; in modo particolare, uno studio ha dimostrato che la supplementazione con ergocalciferolo in pazienti maschi affetti da ipovitaminosi D produceva un miglioramento significativo della funzione erettile verosimilmente mediato da un effetto benefico sui livelli di testosterone e sulle alterazioni metaboliche, che giocano un ruolo cruciale nella comparsa della DE ⁷¹.

Maggiori e più promettenti evidenze sono disponibili a proposito dell'impiego della L-Arginina (L-Arg) nel trattamento della DE; in particolare, diversi studi clinici randomizzati e controllati hanno dimostrato diversi gradi di efficacia della L-Arg nel miglioramento della funzione erettile valutata sia tramite questionari standardizzati che in termini di indici vascolari cavernosi all'ecodolorDoppler penieno in pazienti affetti da DE ⁷².

Le evidenze citate dimostrano tuttavia dati contrastanti circa la possibile efficacia di L-Arg nella DE e sono sicuramente condizionati dalla notevole eterogeneità nella selezione della casistica, nelle dosi impiegate e negli strumenti utilizzati per valutare la funzione erettile, sebbene suggeriscano che dosi più elevate e una supplementazione di durata maggiore potrebbero essere richieste affinché L-Arg contribuisca al miglioramento della funzione erettile, in particolare in pazienti affetti da DE vasculogenica lieve. E' interessante notare come la combinazione di vari nutraceutici o con i PDE5i ha fornito risultati incoraggianti, che sembrano essere migliori rispetto a quelli disponibili per i composti utilizzati singolarmente; in modo particolare, è stato dimostrato che in pazienti affetti da DE la combinazione di propionil-L-carnitina (PLC), niacina e L-Arg o di PLC + acetil-L-carnitina (ALC) contribuiva significativamente a migliorare la funzione erettile in pazienti affetti da DE^{73,74}. Inoltre, altri studi hanno dimostrato che le

combinazioni di PLC e sildenafil o PLC, ALC e sildenafil risultavano più efficaci del sildenafil come singolo agente. Questo concetto è stato confermato anche per la L-Arg che somministrata in associazione con Tadalafil o Sildenafil nei pazienti affetti da DE contribuiva a determinare un miglioramento della funzione erettile più significativo rispetto ai pazienti trattati con gli stessi composti somministrati singolarmente^{75,76}.

Tra le sostanze con possibili effetti benefici sulla funzione endoteliale e conseguentemente, nella terapia della DE vasculogenica, particolare attenzione meritano i polifenoli⁷⁷. I polifenoli sono gli antiossidanti alimentari più abbondanti e sono componenti comuni di molte alimenti di origine vegetale, tra cui frutta, verdura, semi, noci, cioccolato, vino, caffè e tè; nello specifico, il loro potenziale contributo nel miglioramento della DE vasculogenica è stato ricondotto ad una serie di effetti molecolari associati alla loro azione vascolare, quali attivazione della eNOS e nNOS e dell'enzima SIRT1, con conseguente riduzione dell'apoptosi cellulare muscolare cavernosa e migliore risposta nei confronti dello stress ossidativo, inibizione dell'enzima ACE-I, con conseguente riduzione della produzione del potente vasocostrittore angiotensina-II, dell'enzima RHO-chinasi-II coinvolto nell'induzione di un'incrementata contrazione delle cellule muscolari lisce nei corpi cavernosi, inibizione dell'enzima arginasi responsabile nella DE vasculogenica di una significativa riduzione della disponibilità di NO e, infine, dell'acetilcolinesterasi coinvolta nella riduzione dei livelli di acetilcolina, neurotrasmettitore parasimpatico fondamentale nel meccanismo dell'erezione⁷⁸.

L'ADMA è elevato in molte condizioni patologiche associate a disfunzione erettile (DE), tra cui ipercolesterolemia, aterosclerosi, ipertensione, insufficienza cardiaca cronica, diabete mellito e insufficienza renale cronica, nonché nelle persone con DE stessa. Numerosi studi hanno riportato l'ADMA come un nuovo marcatore di rischio di malattie cardiovascolari; in modo particolare, l'aumento dei livelli di ADMA ha dimostrato di essere il più forte fattore predittivo del rischio, al di là dei tradizionali fattori di rischio, degli eventi cardiovascolari e della mortalità per tutte le cause e cardiovascolari nelle persone con malattia coronarica ed è risultato

associato in modo indipendente con il riscontro di scarso afflusso arterioso penieno documentato al color-Doppler, confermandosi così come marker di danno vascolare penieno e suggerendo quindi un suo ruolo nella fisiopatologia della malattia vascolare generalizzata associata a DE^{79,80}.

Un ruolo emergente per la modulazione del bilancio del metabolismo dell'ADMA/NO viene attribuito ai meccanismi epigenetici, in particolare al miRNA; nello specifico i miRNA sono una classe di piccoli RNA non codificanti che regolano l'espressione genica post-trascrizionale diminuendo la stabilità dell'mRNA o inibendo la traduzione dell'mRNA in proteina e i "miRNA circolanti" sono stati associati a specifiche condizioni patologiche, come il cancro e le malattie cardiovascolari e quindi suggeriti come potenziali biomarcatori di malattia⁸¹. Inoltre, molte evidenze hanno suggerito che i polifenoli potrebbero contribuire a modulare l'espressione genica mediante cambiamenti epigenetici e regolazione dei miRNA, pertanto l'epigenetica dietetica correlata alla somministrazione dei polifenoli è diventata un approccio attraente per la prevenzione e l'intervento delle malattie cardiovascolari⁸².

SCOPO DELLA RICERCA

Valutare il potenziale impatto del trattamento con il solo testosterone o polifenoli, e del trattamento combinato testosterone/polifenoli sulla disfunzione endoteliale e sulla disfunzione erettile vasculogenica.

MATERIALI E METODI

1 DISEGNO DI STUDIO

Allo scopo di valutare il potenziale impatto del trattamento con il solo testosterone o polifenoli, e del trattamento combinato testosterone/polifenoli sulla disfunzione endoteliale e sulla disfunzione erettile vasculogenica, è stata reclutata una coorte di pazienti affetta da DE vasculogenica, escludendo quindi condizioni di DE neurogena e/o iatrogena e/o psicogena e ponendo la diagnosi attraverso il questionario validato IIEF-15 ed i parametri emodinamici (velocità di picco sistolico ed accelerazione basale) valutati all'ecocolorDoppler penieno basale. Inoltre, in tutti i pazienti è stato determinato lo status ormonale androgenico mediante dosaggio sierico di testosterone totale, SHBG ed LH e successivo calcolo del testosterone libero mediante la formula di Vermeulen, al fine di individuare la concomitante presenza di una condizione di ipogonadismo. I pazienti sono altresì stati sottoposti a valutazione antropometrica, misurazione della pressione arteriosa e dosaggi sierici basali di colesterolo totale, colesterolo HDL, trigliceridi, glicemia ed emoglobina glicata, al fine di valutare la contestuale presenza di comorbidità cardio-metaboliche.

La coorte di pazienti è stata quindi suddivisa in pazienti eugonadici (gruppo 1) e pazienti ipogonadici affetti da DE vasculogenica (gruppo 2). In particolare, il gruppo di pazienti eugonadici sarà sottoposto a trattamento orale con nutraceutici polifenolici preparati da estratto di vinacce, e rivalutato a 6-12-18-24 mesi

attraverso l'IIEF, l'ecocolorDoppler penieno basale ed il dosaggio sierico di testosterone totale, SHBG ed LH e successivo calcolo del testosterone libero mediante la formula di Vermeulen, al fine di determinare gli effetti indipendenti dei nutraceutici polifenolici sulla funzione endoteliale ed erettile, in assenza di complicanze dovute al contributo della disfunzione ormonale.

Il gruppo di pazienti ipogonadici è stato suddiviso in due bracci di trattamento mediante randomizzazione, assegnando ad uno il solo trattamento ormonale sostitutivo con testosterone gel transdermico e all'altro il trattamento combinato con nutraceutici polifenolici preparati da estratto di vinacce e testosterone gel transdermico, con una successiva rivalutazione di entrambi i gruppi a 6-12-18-24 mesi attraverso l'IIEF, l'ecocolorDoppler penieno basale ed il dosaggio sierico di testosterone totale, SHBG ed LH e successivo calcolo del testosterone libero mediante la formula di Vermeulen, al fine di individuare effetti indipendenti dei singoli trattamenti sulla funzione endoteliale ed erettile, e la sussistenza di eventuali effetti sinergici su queste funzioni.

La ricerca si è quindi complessivamente articolata per una durata di 3 anni.

2 PAZIENTI

Lo studio ha previsto l'arruolamento di un gruppo di pazienti affetti da DE vasculogenica, in accordo con i criteri di inclusione ed esclusione, nel rispetto della riservatezza e dell'anonimato mediante l'assegnazione ai partecipanti un codice numerico al fine di portare avanti e completare l'analisi dei dati.

I criteri di inclusione erano rappresentati dalla presenza all'ingresso nello studio delle seguenti condizioni: (1) età 20–75 anni; (2) relazione sessuale stabile; (3) presenza di DE valutata mediante il punteggio IIEF-6, non attribuibile a fattori psicologici o neurologici malattie concomitanti o trattamenti farmacologici, che sono stati esclusi dal colloquio clinico e attribuibili esclusivamente ad un'etiologia vasculogenica, che è stata confermata all'ecocolorDoppler penieno basale sulla base del riscontro di una velocità di picco sistolico (VPS) inferiore a 13 cm/s.

I criteri di esclusione erano rappresentati dalla presenza all'ingresso nello studio delle seguenti condizioni: (1) uso di droghe in grado di compromettere potenzialmente la funzione erettile; (2) recente (meno di 6 mesi) evento cardiovascolare (CV) o cerebrovascolare e/o condizioni emodinamiche instabili; (3) gravi malattie sistemiche o d'organo; (4) anamnesi di chirurgia pelvica radicale (5) disturbi e/o trattamenti farmacologici per disturbi psichiatrici; (6) alcolismo o sospetto di abuso di alcool.

Sessantacinque pazienti adulti caucasici con fascia di età compresa tra 20 e 70 anni affetti da DE vasculogenica sono stati reclutati in 2 anni consecutivi, dopo aver firmato un consenso informato alla partecipazione allo studio. Tra i sessantacinque pazienti arruolati nello studio, venticinque pazienti sono stati assegnati al gruppo 1 in trattamento con soli polifenoli in quanto affetti da DE vasculogenica e contestuale stato di eugonadismo, mentre i restanti quaranta sono stati assegnati al gruppo 2, composto dai pazienti affetti da DE vasculogenica ed ipogonadismo e successivamente randomizzati, di cui venti al trattamento con solo testosterone in formulazione gel transdermico e venti al trattamento con testosterone in formulazione gel transdermico e polifenoli.

Considerando la coorte complessiva di cento pazienti, cinque pazienti (due nel gruppo 1, due nel braccio dei pazienti affetti da DE vasculogenica ed ipogonadismo trattati con solo testosterone e uno nel braccio trattato con testosterone e polifenoli) hanno interrotto la terapia prima di raggiungere la valutazione a 12 mesi, cinque pazienti (tre nel braccio dei pazienti affetti da DE vasculogenica ed ipogonadismo trattati con solo testosterone e due nel braccio trattato con testosterone e polifenoli) hanno interrotto la terapia prima di raggiungere la valutazione a 18 mesi, dieci pazienti (cinque nel gruppo 1, cinque nel braccio dei pazienti affetti da DE vasculogenica ed ipogonadismo trattati con solo testosterone) hanno interrotto la terapia prima di raggiungere la valutazione a 24 mesi, determinando un tasso complessivo di drop-out dello studio del 20% al termine dello studio e una coorte di cinquantadue pazienti valutati in tutti i punti temporali.

3 QUESTIONARI

Il questionario IIEF-6 è stato somministrato tramite un'intervista diretta al paziente effettuata da personale formato; ai pazienti è stato chiesto di rispondere a sei domande dal cui punteggio è stato ottenuto il punteggio IIEF-6 compreso tra 1 e 30 punti, che rappresenta il range del sistema di punteggio globale IIEF-6. Secondo questo sistema di punteggio, un punteggio compreso tra 26 e 30 punti indica assenza di DE, mentre un punteggio < 26 punti indica DE; DE lieve è definita da un punteggio compreso tra 22 e 25 punti, DE lieve-moderata da un punteggio compreso tra 17 e 21 punti, DE moderata da un punteggio compreso tra 11 e 16 punti, DE grave da un punteggio ≤ 10 punti.

4 ECOCOLORDOPPLER PENIENO BASALE

L'ecocolorDoppler penieno è stato eseguito da personale appositamente addestrato e medici esperti e, al fine di evitare una variabilità inter-operatore, lo stesso medico ha eseguito le valutazioni a tutti i punti temporali previsti dal disegno di studio.

L'indagine è stata eseguita secondo le procedure standard utilizzando un ecografo dotato di sonda lineare ad alta frequenza (da 7,5 a 14 MHz), con la metodica color Doppler per rilevare flussi a bassa intensità; l'onda flussimetrica è stata quindi campionata mediante un angolo di inclinazione pari a 60° in entrambe le arterie cavernose ed è stata considerata la presenza di DE vasculogenica in caso di VPS inferiore a 13 cm/s, considerando come valore diagnostico quello inferiore tra i due campionati nelle due arterie cavernose.

5 ANALISI STATISTICA

L'analisi statistica è stata effettuata mediante softwares GraphPad Prism 7.0 (La Jolla, CA) e SPSS 22.0 [SPSS, Chicago, IL, USA]. La normalità della distribuzione delle variabili continue è stata saggiata mediante test D'Agostino & Pearson. L'analisi descrittiva delle variabili continue ha incluso il calcolo della media $\pm$ deviazione standard (SD). Il confronto tra gruppi non appaiati è stato effettuato mediante t-test/ANOVA per variabili parametriche e Mann-Whitney/Kruskal-Wallis test per variabili non parametriche. Il confronto intragruppo è stato effettuato mediante t-test/ANOVA per variabili parametriche e Wilcoxon/Friedman test per variabili non parametriche. Le variabili categoriche (prevalenze) sono state analizzate in tabelle di contingenza con applicazione del test Chi-quadro o test esatto di Fisher. Le relazioni lineari tra variabili o ranghi sono state saggiate mediante test di correlazione di Pearson o Spearman. La significatività statistica è stata settata con $p < 0.05$.

RISULTATI

1 CARATTERISTICHE BASALI DEL GRUPPO 1

100 pazienti di età compresa tra 20 e 70 anni sono stati reclutati per l'attuale studio clinico randomizzato, e di questi, 25 pazienti sono stati assegnati al gruppo 1.

Le caratteristiche basali di questo gruppo che sono state valutate, erano le seguenti: età (52 ± 13 anni), altezza (171 ± 7 cm), peso corporeo (75 ± 8 Kg), livelli sierici di testosterone totale ($5,2 \pm 1,7$ ng/ml) e di prolattina ($10,8 \pm 3,6$ ng/ml), che risultavano nell'intervallo di normalità in tutti i pazienti. 15 pazienti (60%) presentavano malattie concomitanti, che includevano diabete, ipertensione, ipotiroidismo, intolleranza al glucosio, ipertrofia prostatica, ipercolesterolemia, angina, diverticolite. Infine, sono stati valutati il punteggio IIEF-6 al basale ($17,8 \pm 5,32$) e VPS all'ecocolorDoppler penieno basale ($10,90 \pm 3,17$).

Le caratteristiche dei pazienti al basale sono mostrate nella Tabella 3.

2 CARATTERISTICHE BASALI DEL GRUPPO 2

Cento pazienti di età compresa tra 20 e 70 anni sono stati reclutati per l'attuale studio clinico randomizzato; 40 pazienti sono stati assegnati al gruppo dei pazienti affetti da DE vasculogenica ed ipogonadismo e successivamente randomizzati ed assegnati 20 al trattamento con solo testosterone in formulazione gel transdermico e 20 al trattamento con testosterone in formulazione gel transdermico e polifenoli.

Non c'erano differenze statisticamente significative al basale, per quanto riguarda età (50 ± 14 anni vs 53 ± 10 anni), altezza (173 ± 6 cm vs 173 ± 5 cm), peso corporeo (77 ± 9 Kg vs 79 ± 9 Kg), né per i livelli sierici di testosterone totale ($2,5 \pm 0,7$ ng/ml vs $2,6 \pm 0,8$ ng/ml) e di prolattina ($11,0 \pm 3,3$ ng/ml vs

10,9 ± 3,2 ng/ml). 24 pazienti presentavano malattie concomitanti, di cui 10 (50%) nel braccio di trattamento con solo testosterone e 14 (70%) nel braccio di trattamento con testosterone e polifenoli, e includevano diabete, ipertensione, ipotiroidismo, intolleranza al glucosio, ipertrofia prostatica, ipercolesterolemia, angina, diverticolite.

I due bracci di trattamento, infine, non differivano per il punteggio IIEF-6 al basale (18,70 ± 4,01 vs 19,70 ± 2,88) e VPS all'ecocolorDoppler penieno basale (11,2 ± 1,57 cm/s vs 11,4 ± 1,49 cm/s).

Le caratteristiche basali dei pazienti del gruppo 2, suddivisi nei due bracci di trattamento, sono mostrate nella Tabella 4.

3 EFFETTO DELLA TERAPIA CON POLIFENOLI SULLA FUNZIONE ERETTILE

Tutti i pazienti del gruppo 1 hanno raggiunto la visita a 6 mesi, 2 pazienti hanno interrotto la terapia prima di raggiungere la valutazione a 12 mesi, 3 pazienti hanno interrotto la terapia prima di raggiungere la valutazione a 24 mesi, determinando un drop-out del 20% al completamento dello studio ed un gruppo finale di 20 pazienti.

Nel gruppo 1 dei pazienti affetti da DE vasculogenica ed eugonadismo trattati con polifenoli, il punteggio IIEF-6 era significativamente aumentato dopo 6 mesi ($p=0,02$) e 12 mesi ($p=0,03$), e il VPS era significativamente aumentato dopo 12 mesi ($p=0,04$) di terapia.

I dati relativi alle variazioni ed ai risultati derivanti dall'analisi intragruppo nel gruppo 1 sono mostrati nella Tabella 5.

4 EFFETTO DELLA TERAPIA CON TESTOSTERONE E TESTOSTERONE+POLIFENOLI SULLA FUNZIONE ERETTILE

Non sono state rilevate differenze significative nella durata media del trattamento e nell'intervallo medio tra le visite tra i due bracci. Tutti i pazienti dei due bracci di trattamento hanno raggiunto la visita a 6 mesi, 2 nel braccio dei pazienti affetti da DE vasculogenica ed ipogonadismo trattati con solo testosterone e 1 nel braccio trattato con testosterone e polifenoli hanno interrotto la terapia prima di raggiungere la valutazione a 12 mesi, 3 nel braccio dei pazienti affetti da DE vasculogenica ed ipogonadismo trattati con solo testosterone e 2 nel braccio trattato con testosterone e polifenoli hanno interrotto la terapia prima di raggiungere la valutazione a 18 mesi, 5 nel braccio dei pazienti affetti da DE vasculogenica ed ipogonadismo trattati con solo testosterone hanno interrotto la terapia prima di raggiungere la valutazione a 24 mesi, determinando un drop-out del 25% al completamento dello studio nel braccio dei pazienti affetti da DE vasculogenica ed ipogonadismo trattati con solo testosterone e un gruppo finale di 15 pazienti, ed un drop-out del 15% al completamento dello studio nel braccio dei pazienti affetti da DE vasculogenica ed ipogonadismo trattati con testosterone e polifenoli con un gruppo finale di 17 pazienti.

Nel braccio dei pazienti affetti da DE vasculogenica ed ipogonadismo trattati con testosterone e polifenoli, il punteggio IIEF-6 era significativamente aumentato dopo 6 mesi ($p<0,001$) e 12 mesi ($p<0,001$), e il VPS era significativamente aumentato dopo 12 mesi ($p<0,001$) di terapia.

Nel braccio dei pazienti affetti da DE vasculogenica ed ipogonadismo trattati con solo testosterone, la terapia ha comportato cambiamenti significativi soltanto nell'IIEF che è risultato significativamente aumentato a 12 mesi ($p=0,04$), mentre non si sono rilevate modifiche significative per quanto riguarda il VPS. I dati relativi alle variazioni ed ai risultati derivanti dall'analisi intragruppo nei due bracci di trattamento sono mostrati nella Tabella 5.

In entrambi i bracci di trattamento si è riscontrata una differenza statisticamente significativa dei livelli di testosterone e testosterone libero calcolato sia dopo 6 mesi ($p<0,001$) che 12 mesi ($p<0,001$).

Le differenze nelle variazioni relative nel punteggio IIEF-6 tra i due bracci di trattamento sono state significative sia dal basale a 6 mesi ($p<0,001$) che dal basale a 12 mesi ($p<0,001$); inoltre, la differenza nella variazione relativa del VPS tra i due bracci di trattamento è stata significativa dal basale a 12 mesi ($p<0,001$). I dati sui cambiamenti relativi ($\Delta\%$) tra i due bracci di trattamento sono mostrati nella Tabella 6.

	<i>Testo+Polifenoli</i> (N=20)	<i>Testo</i> (N=20)	<i>p value</i>	<i>Gruppo 1</i> (N=25)
<i>Età (anni)</i>	50 ± 14 (20-73)	53 ± 10 (27-71)	NS	52 ± 13 (27-72)
<i>Altezza (cm)</i>	173 ± 6	173 ± 5	NS	171 ± 7
<i>Peso (Kg)</i>	77 ± 9	79 ± 9	NS	75 ± 8
<i>Testosterone Totale (ng/ml)</i>	5.2 ± 1.7	5.6 ± 1.3	NS	5.2 ± 1.7
<i>Prolattina (ng/ml)</i>	11.0 ± 3.3	10.9 ± 3.2	NS	10.8 ± 3.6
<i>Diabete</i>	4	5	NS	7
<i>Ipertensione arteriosa</i>	11	7	NS	8
<i>Ipotiroidismo (in terapia)</i>	1	-	NS	-
<i>Alterata glicemia a digiuno</i>	3	2	NS	3
<i>Ipertrofia prostatica</i>	1	1	NS	5
<i>Ipercolesterolemia</i>	3	3	NS	1
<i>Angina</i>	1	-	NS	-
<i>Diverticolite</i>	1	-	NS	-

Tabella 4: Caratteristiche basali nel gruppo 1 (pazienti affetti da DE vasculogenica ed eugonadismo in terapia con soli polifenoli) e nei bracci di pazienti affetti da DE vasculogenica ed ipogonadismo trattati con Testosterone e Polifenoli o con il solo Testosterone. Valori espressi come media ± DS, range o numero di pazienti.

	<i>Gruppo 1 T0</i> (N=25)	<i>Gruppo 1</i> <i>T0 (N=25)</i>	<i>Gruppo 1</i> <i>T0 (N=23)</i>	<i>Testo+</i> <i>Polifenoli</i> <i>T0 (N=20)</i>	<i>Testo+</i> <i>Polifenoli</i> <i>T1 (N=20)</i>	<i>Testo+</i> <i>Polifenoli</i> <i>T2 (N=19)</i>	<i>Testo</i> <i>T0</i> (N=20)	<i>Testo</i> <i>T1</i> (N=20)	<i>Testo</i> <i>T2</i> (N=18)
<i>Punteggio</i>	17,8 ± 5,32	<u>23.5 ± 2.55</u>	<u>25.8 ± 3.20</u>	18.70 ± 4.01	<u>24.60 ±</u> <u>4.56</u>	<u>26.72 ± 3.49</u>	19.70 ± 2.88	21.89 ± 2.88	<u>24.62 ±</u> <u>3.14</u>
<i>IIEF-6</i>									
<i>VPS (cm/s)</i>	10.90 ± 3.17	11.30 ± 3.60	<u>12.80 ± 3.20</u>	11.20 ± 1.57	<u>12.12 ±</u> <u>2.20</u>	<u>13.73 ± 2.67</u>	11.40 ± 1.49	12.30 ± 2.65	11.51 ± 2.72

Tabella 5. Variazioni intragruppo delle variabili dal basale (T0) a 6 mesi (T1) e a 12 mesi (T2) nel gruppo 1 (pazienti affetti da DE vasculogenica ed eugonadismo in terapia con soli polifenoli) e nei bracci di pazienti affetti da DE vasculogenica ed ipogonadismo trattati con Testosterone e Polifenoli o con il solo Testosterone. Valori espressi come media ± DS. Abbreviazioni: VPS, velocità di flusso sistolico di picco delle arterie cavernose.

	$\Delta\%(T1-T0/T0)$ <i>Testo+Polifenoli</i>	$\Delta\%(T1-T0/T0)$ <i>Testo</i>	<i>p-value</i>	$\Delta\%(T2-T0/T0)$ <i>Testo+polifenoli</i>	$\Delta\%(T2-T0/T0)$ <i>Testo</i>	<i>p-value</i>
<i>Punteggio IIEF-6</i>	34.26 ± 25.99	-1.1 ± 16.79	<u><0.001</u>	48.14 ± 29.52	-0.36 ± 7.93	<u><0.001</u>
<i>VPS ECD penieno basale</i>	10.47 ± 14.72	7.20 ± 6.19	NS	15.37 ± 16.72	0.49 ± 6.29	<u><0.001</u>

Tabella 6. Variazioni relative ($\Delta\%$) delle variabili dal basale (T0) a 6 mesi (T1) e a 12 mesi (T2) nei bracci di pazienti affetti da DE vasculogenica ed ipogonadismo trattati con Testosterone e Polifenoli o con il solo Testosterone. Valori espressi come media $\pm$ DS. Abbreviazioni: VPS, velocità di flusso sistolico di picco delle arterie cavernose.

DISCUSSIONE

Storicamente sono stati compiuti sforzi consistenti nella ricerca di alternative farmacologicamente e/o più fisiologicamente accettabili nel trattamento della DE, con un grado variabile di successo per quanto riguarda l'uso di nutraceutici. La Yohimbina è stata prescritta per oltre 70 anni come opzione terapeutica per la DE⁸², riscontrando particolare successo nei pazienti con DE non organica⁸³, e il Ginseng Rosso Coreano è stato suggerito per migliorare la disfunzione erettile, anche se con evidenze meno solide⁸⁴. È stato dimostrato che la combinazione di PLC e ALC migliora significativamente la funzione erettile e l'umore, risultando più efficace del testosterone, in particolare, nel migliorare la tumescenza notturna del pene e il punteggio IIEF-15⁸⁵. Inoltre, la somministrazione di una combinazione di PLC e sildenafil si è rivelata più efficace del sildenafil come agente singolo nel migliorare la funzione erettile nei pazienti diabetici⁸⁶ e la combinazione di PLC, ALC e sildenafil è risultata più efficace del sildenafil come agente singolo. nel migliorare il punteggio IIEF-15 e la risposta all'iniezione intracavernosa di PGE1 dopo prostatectomia radicale⁸⁷.

I risultati del presente studio randomizzato hanno dimostrato che la somministrazione orale di polifenoli per 24 mesi ha migliorato significativamente la funzione erettile valutata dal punteggio IIEF-6 e dal VPS all'ecocolorDoppler penieno basale in una coorte di pazienti maschi affetti da DE vasculogenica, sia in caso di condizione di eugonadismo quando somministrati in monoterapia sia in caso di contestuale condizione di ipogonadismo quando somministrati in combinazione con il testosterone in forma di gel transdermico, suggerendo un effetto diretto sulla funzione endoteliale delle arterie cavernose potenzialmente sinergico con il testosterone in caso di una coesistente condizione di ipogonadismo. In particolare, il punteggio IIEF-6 è risultato significativamente aumentato sia dopo che 6 mesi che dopo 12 mesi nel gruppo di pazienti affetti da DE vasculogenica ed eugonadismo trattati in monoterapia con polifenoli ed anche nel braccio dei pazienti affetti da DE vasculogenica ed ipogonadismo trattati con

polifenoli e testosterone, mentre nel braccio di pazienti affetti da DE vasculogenica ed ipogonadismo in trattamento con solo testosterone si riscontrava un miglioramento del punteggio IIEF-6 solo dopo 12 mesi, e questo miglioramento era comunque significativamente maggiore sia a 6 mesi che a 12 mesi nel braccio trattato con polifenoli e testosterone rispetto al braccio trattato con solo testosterone.

Questi risultati sono supportati da evidenze osservazionali che hanno dimostrato che durante un follow-up di 10 anni di pazienti con DE, i flavonoidi (in particolare flavoni, flavanoni e antociani) erano associati ad una ridotta incidenza di DE, suggerendo quindi che una maggiore assunzione di alimenti specifici ricchi di flavonoidi potrebbe contribuire a ridurre il rischio di DE⁸⁸; inoltre, in linea con questa evidenza, l'acido ellagico, un polifenolo edimerico derivato dell'acido gallico presente in numerosi frutti e verdure, migliora la funzione sessuale nei ratti con DE indotta dal diabete mediante inibizione dei ROS⁸⁹.

Questi dati sono inoltre in linea anche con quelli di un altro studio sperimentale randomizzato, in cieco e controllato con placebo, che ha dimostrato che l'estratto polifenolico naturale, Pycnogenol, è risultato in grado di migliorare la funzione erettile nel in un gruppo di pazienti affetto da DE valutata mediante IIEF-5, sia in caso di assenza sia ancor di più in caso di presenza di diabete mellito, con un contestuale miglioramento del profilo glico-lipidico⁹⁰; tuttavia, in tale studio la valutazione era a breve termine, con una valutazione degli effetti a 3 mesi dall'inizio del trattamento e non era valutata l'eventuale presenza di ipogonadismo e la conseguente potenziale sinergia di effetto tra polifenoli e terapia ormonale sostitutiva con testosterone⁹⁰.

Da un punto di vista fisiopatologico, il potenziale contributo dei polifenoli nel miglioramento della DE vasculogenica è stato ricondotto ad una serie di effetti molecolari associati alla loro azione vascolare, quali attivazione della eNOS e nNOS e dell'enzima SIRT1, con conseguente riduzione dell'apoptosi cellulare muscolare cavernosa e migliore risposta nei confronti dello stress ossidativo, inibizione dell' enzima ACE-I, con conseguente riduzione della produzione del

potente vasocostrittore angiotensina-II, dell'enzima RHO-chinasi-II coinvolto nell'induzione di un'incrementata contrazione delle cellule muscolari lisce nei corpi cavernosi, inibizione dell'enzima arginasi responsabile nella DE vasculogenica di una significativa riduzione della disponibilità di NO e, infine, dell'acetilcolinesterasi coinvolta nella riduzione dei livelli di acetilcolina, neurotrasmettitore parasimpatico fondamentale nel meccanismo dell'erezione⁷⁸.

L'ADMA è elevato in molte condizioni patologiche associate a disfunzione erettile (DE), tra cui ipercolesterolemia, aterosclerosi, ipertensione, insufficienza cardiaca cronica, diabete mellito e insufficienza renale cronica, nonché nelle persone con DE stessa. Numerosi studi hanno riportato l'ADMA come un nuovo marcatore di rischio di malattie cardiovascolari; in modo particolare, l'aumento dei livelli di ADMA ha dimostrato di essere il più forte fattore predittivo del rischio, al di là dei tradizionali fattori di rischio, degli eventi cardiovascolari e della mortalità per tutte le cause e cardiovascolari nelle persone con malattia coronarica ed è risultato associato in modo indipendente con il riscontro di scarso afflusso arterioso penieno documentato al color-Doppler, confermandosi così come marker di danno vascolare penieno e suggerendo quindi un suo ruolo nella fisiopatologia della malattia vascolare generalizzata associata a DE^{79,80}.

Alcuni di questi meccanismi e target molecolari risultano condivisi tra polifenoli e testosterone; infatti, diverse evidenze pubblicate descrivono l'associazione tra deficit di testosterone e disfunzione endoteliale, dimostrando che il deficit di testosterone diminuisce la produzione di NO alterando l'espressione e l'attività della NO sintasi e regolando l'espressione dell'ADMA, e che il testosterone regola anche l'espressione della PDE5⁹¹.

In questo contesto, il presente studio ha il merito di avere per primo dimostrato in ambito clinico l'effettiva sussistenza di una sinergia d'effetto tra polifenoli e testosterone, evidenziando un significativo miglioramento della funzione erettile e della funzione vascolare peniena in pazienti affetti da DE vasculogenica affetti da ipogonadismo, maggiore rispetto a quello ottenuto con la sola terapia ormonale a base di testosterone. A questo proposito, la sola terapia ormonale a base di

testosterone si dimostrava in grado di produrre un miglioramento significativo del punteggio IIEF-6, comunque di entità minore rispetto alla terapia combinata polifenoli e testosterone, e non del PSV misurato all'ecocolorDoppler penieno basale in linea con quanto già largamente riportato in letteratura a proposito della capacità della terapia con testosterone di migliorare alcuni aspetti della funzione sessuale nel maschio ipogonadico, come la libido, le erezioni spontanee e la frequenza dei rapporti, ma non di risolvere da sola in maniera globale il quadro di DE⁹².

Sebbene la DE non sia una malattia pericolosa per la vita, la gestione della DE non dovrebbe comunque essere trascurata poiché potrebbe avere un impatto negativo sulle relazioni di coppia e sulla salute generale, e anche miglioramenti moderati della disfunzione vascolare potrebbero avere un impatto clinico significativo. Infatti, la DE può rappresentare un predittore precoce e indipendente di eventi cardiovascolari (CV)^{93,94,95}. In particolare, la DE vasculogenica e la malattia CV sono considerate manifestazioni diverse di un comune disturbo vascolare sottostante⁹³. Tre meta-analisi indipendenti hanno concluso che la DE può essere considerata un fattore predittivo di future malattie cardiovascolari, in particolare di malattia coronarica ed eventi cardiaci silenti⁹⁶⁻⁹⁸; questa associazione è particolarmente rilevante negli uomini più giovani (<55 anni) con DE e assenza di comorbidità cardiometaboliche, sottolineando l'importanza della diagnosi precoce⁹³. Coerentemente, le Raccomandazioni della Consensus Princeton III per la gestione della DE e della malattia CV, incentrate sulla valutazione e la gestione del rischio cardiovascolare negli uomini con DE e malattia CV sconosciuta, indicano che la comparsa di DE ha un valore predittivo simile, o addirittura maggiore, per la malattia CV rispetto a fattori di rischio tradizionali con un impatto dannoso diretto sulla funzione endoteliale, che rappresenta un'alterazione precoce e cruciale nella progressione verso la malattia CV⁹⁹. Infatti, è stato ampiamente dimostrato che l'endotelio svolge un ruolo chiave nella fisiopatologia cardiovascolare, in particolare regolando l'omeostasi vascolare attraverso la produzione di NO, mediata da eNOS; di conseguenza, la disfunzione nella

vasodilatazione mediata da NO rappresenta il principale segno di disfunzione endoteliale ed è stata considerata un target fondamentale per le strategie interventistiche nella gestione della malattia CV¹⁰⁰⁻¹⁰³. La ridotta disponibilità endoteliale di NO nei sistemi vascolari patologici può essere indotta da un'aumentata produzione di ROS, che inattiva la fonte di NO¹⁰⁴, o da una diretta diminuzione della sintesi di NO, suggerendo quindi un potenziale beneficio dalla somministrazione di nutraceutici come i polifenoli quale strategia terapeutica per aumentare la produzione di NO nell'endotelio disfunzionale correlato alla malattia CV^{100,105}. Coerentemente, alcune evidenze pre-cliniche hanno dimostrato la capacità dei polifenoli di indurre vasodilatazione sia mediante incremento dell'attività enzimatica dell'eNOS a livello endoteliale, con conseguente incremento dei livelli di NO, sia mediante inibizione dell'attività di ACE con conseguente riduzione dei livelli di angiotensina II ed effetto vasodilatatorio che si traduce in una riduzione delle resistenze periferiche e della pressione arteriosa¹⁰⁶. Poiché la DE vasculogenica, analogamente alla malattia CV, è caratterizzata da disfunzione endoteliale come prima e determinante alterazione patogenetica, la supplementazione con polifenoli potrebbe quindi rappresentare un approccio alternativo interessante alla gestione della DE in contesti specifici, sebbene i PDE5 inibitori abbiano un'efficacia consolidata significativamente maggiore e rappresentino attualmente la prima scelta nel trattamento della DE. Ciononostante, il possibile ruolo dei polifenoli come alternativa efficace per la DE vasculogenica si basa su diversi punti: in primo luogo, nella pratica clinica, è stato spesso riportato che nutraceutici come i polifenoli potrebbe avere una compliance più favorevole, poiché sono percepiti come un'opzione "più fisiologica" rispetto ai farmaci. In secondo luogo, i nutraceutici come i polifenoli presentano un profilo di sicurezza relativamente elevato; infatti, una revisione sistematica e una meta-analisi su diversi integratori impiegati che la DE hanno riportato che solo l'8,3% dei pazienti manifestava effetti avversi, consistenti soprattutto in mal di testa, prurito e insonnia, mai di entità grave⁹⁴. Coerentemente, nel presente studio, nessuno dei pazienti in trattamento con polifenoli ha riportato effetti collaterali ad essi

riconducibili clinicamente rilevanti. Queste evidenze implicano una maggiore sicurezza dei polifenoli rispetto ai PDE5 inibitori, che spesso vengono segnalati come associati in una percentuale di pazienti compresa tra il 7% e 25%, a seconda del dosaggio diverso impiegato^{107,108}, ad eventi avversi talvolta di entità moderata o grave, i più frequenti dei quali comprendono vampate di calore, mal di testa, dispepsia, mal di schiena, mialgia, vertigini e rinite senza differenze nei profili degli effetti avversi tra i diversi PDE5i, ad eccezione del tadalafil, che ha causato una maggiore incidenza di mialgia, probabilmente a causa della reattività crociata con PDE11¹⁰⁹. È stato riportato che i tassi di interruzione a causa degli effetti avversi della PDE5i sono generalmente compresi tra il 3% e il 5% dei pazienti¹¹⁰. Infine, è interessante notare che è stato segnalato che alcuni polifenoli possano migliorare l'efficacia di altri farmaci attualmente utilizzati nella gestione della DE; ad esempio, uno studio suggerisce che il floroglucinolo (un derivato del fenolo) può inibire il citocromo P450 3A4 che metabolizza il sildenafil, aumentando quindi i livelli sierici di sildenafil¹¹¹ e, allo stesso modo, il Sildenafil è stato segnalato per non essere efficace in tutte le persone con diabete mellito ma studi preclinici suggeriscono che l'acido ellagico può potenziare il suo effetto sulla disfunzione sessuale indotta dal diabete⁸⁹.

I limiti del presente studio includevano la valutazione della disfunzione erettile mediante il punteggio IIEF-6 piuttosto che tramite il questionario IIEF-15, con una conseguente potenziale sottostima di ulteriori domini della funzione sessuale che avrebbero potuto essere influenzati positivamente dall'integrazione con polifenoli. Inoltre, una dimensione del campione relativamente piccola del campione potrebbe aver impedito di acquisire lievi miglioramenti nel VPS dopo l'integrazione con polifenoli, in particolare nei pazienti con DE vasculogenica non ipogonadici trattati con la sola integrazione a base di polifenoli.

Lo studio attuale ha comunque diversi punti di forza; questo è, per quanto ne sappiamo, il più grande studio clinico randomizzato che valuta gli effetti dell'integrazione con polifenoli come unico agente nella DE vasculogenica ed in maniera combinata con il testosterone nel caso di una DE vasculogenica associata

ad ipogonadismo; inoltre, questo è anche il più grande studio clinico randomizzato, che valuta oggettivamente la funzione erettile mediante ecocolorDoppler penieno basale dimostrando un miglioramento significativo dell'esito del VPS sia nei pazienti trattati con soli polifenoli sia nei pazienti trattati con polifenoli e testosterone, laddove la discrepanza tra il miglioramento della funzione erettile percepita e i più tardivi cambiamenti significativi nella funzione vascolare del pene all'ecocolorDoppler penieno basale in pazienti con DE vasculogenica non associata ad ipogonadismo potrebbe essere spiegata da un potenziale beneficio psicologico derivante dal trattamento, che non si è tradotto in un oggettivo miglioramento della funzione vascolare peniena.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Yafi FA, Jenkins L, Albersen M, Corona G, Isidori AM, Goldfarb S, Maggi M, Nelson CJ, Parish S, Salonia A, Tan R, Mulhall JP, Hellstrom WJ. Erectile dysfunction. *Nat Rev Dis Primers*. 2016 Feb 4;2:16003.
- 2) Lue TF. Erectile dysfunction. *N Engl J Med*. 2000; 342:1802–1813. [PubMed: 10853004]
- 3) Lue TF, Tanagho EA. Physiology of erection and pharmacological management of impotence. *J Urol*. 1987; 137:829–836. [PubMed: 3553617]
- 4) Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ, McKinlay JB. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol*. 1994; 151:54 [PubMed: 8254833]
- 5) Corona 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; 7:1362–1380. [PubMed: 9929914]
- 6) McCabe MP, Althof SE. A systematic review of the psychosocial outcomes associated with erectile dysfunction: does the impact of erectile dysfunction extend beyond a man's inability to have sex? *J Sex Med*. 2014; 11:347–363. [PubMed: 24251371]
- 7) Brackett NL, Lynne CM, Ibrahim E, Ohl DA, Sonksen J. Treatment of infertility in men with spinal cord injury. *Nat Rev Urol*. 2010; 7:162–172. [PubMed: 20157304]
- 8) Ferrini MG, et al. Fibrosis and loss of smooth muscle in the corpora cavernosa precede corporal veno-occlusive dysfunction (CVOD) induced by experimental cavernosal nerve damage in the rat. *J Sex Med*. 2009; 6:415–428. [PubMed: 19138364]

- 9) Mulhall JP, et al. The functional and structural consequences of cavernous nerve injury are ameliorated by sildenafil citrate. *J Sex Med.* 2008; 5:1126–1136. [PubMed: 18331274]
- 10) Kupelian V, Araujo AB, Chiu GR, Rosen RC, McKinlay JB. Relative contributions of modifiable risk factors to erectile dysfunction: results from the Boston Area Community Health (BACH) Survey. *Prev Med.* 2010; 50:19–25. [PubMed: 19944117]
- 11) Bacon CG, et al. A prospective study of risk factors for erectile dysfunction. *J Urol.* 2006; 176:217–221. [PubMed: 16753404]
- 12) Francis ME, Kusek JW, Nyberg LM, Eggers PW. The contribution of common medical conditions and drug exposures to erectile dysfunction in adult males. *J Urol.* 2007; 178:591–596. [PubMed: 17570434]
- 13) McVary KT, Carrier S, Wessells H, Subcommittee on Smoking and Erectile Dysfunction Socioeconomic Committee, Sexual Medicine Society of North America. Smoking and erectile dysfunction: evidence-based analysis. *J Urol.* 2001; 166:1624–1632. This publication examines the negative effects of smoking on erectile dysfunction. [PubMed: 11586190]
- 14) Bhasin S, Brito JP, Cunningham GR, Hayes FJ, Hodis HN, Matsumoto AM, Snyder PJ, Swerdloff RS, Wu FC, Yialamas MA. Testosterone Therapy in Men With Hypogonadism: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018 May 1;103(5):1715-1744.
- 15) Hotta Y, Kataoka T, Kimura K. Testosterone Deficiency and Endothelial Dysfunction: Nitric Oxide, Asymmetric Dimethylarginine, and Endothelial Progenitor Cells. *Sex Med Rev.* 2019 Oct;7(4):661-668.
- 16) Corona G, et al. Testosterone supplementation and sexual function: a meta-analysis study. *J Sex Med.* 2014; 11:1577–1592. Meta-analysis that examines the relationship between testosterone therapy and sexual function. [PubMed: 24697970]

- 17) Saad F, et al. Onset of effects of testosterone treatment and time span until maximum effects are achieved. *Eur J Endocrinol*. 2011; 165:675–685. [PubMed: 21753068]
- 18) Cao S, Gan Y, Dong X, Liu J, Lu Z. Association of quantity and duration of smoking with erectile dysfunction: a dose–response meta-analysis. *J Sex Med*. 2004; 11:2376–2384. [PubMed: 25052869]
- 19) Boddi V, et al. Priapus is happier with Venus than with Bacchus. *J Sex Med*. 2010; 7:2831–2841 [PubMed: 20626605]
- 20) Wang F, Dai S, Wang M, Morrison H. Erectile dysfunction and fruit/vegetable consumption among diabetic Canadian men. *Urology*. 2013; 82:1330–1335. [PubMed: 24295250]
- 21) Cheng JY, Ng EM, Ko JS, Chen RY. Physical activity and erectile dysfunction: meta-analysis of population-based studies. *Int J Impot Res*. 2007; 19:245–252. [PubMed: 16929337]
- 22) Corona G, et al. Erectile dysfunction and central obesity: an Italian perspective. *Asian J Androl* 2014; 16:581–591. [PubMed: 24713832]
- 23) Corona G, et al. The SUBITO-DE study: sexual dysfunction in newly diagnosed type 2 diabetes male patients. *J Endocrinol Invest*. 2013; 36:864–868. [PubMed: 23686080]
- 24) Corona G, et al. Sexual dysfunction at the onset of type 2 diabetes: the interplay of depression, hormonal and cardiovascular factors. *J Sex Med*. 2014; 11:2065–2073. [PubMed: 25041930]
- 25) Corona G, et al. Hormonal association and sexual dysfunction in patients with impaired fasting glucose: a cross-sectional and longitudinal study. *J Sex Med*. 2012; 9:1669–1680. [PubMed: 22489756]
- 26) Yamada T, Hara K, Umematsu H, Suzuki R, Kadowaki T. Erectile dysfunction and cardiovascular events in diabetic men: a meta-analysis of observational studies. *PLoS ONE*. 2012; 7:e4367.

- 27) Nehra A, et al. The Princeton III Consensus recommendations for the management of erectile dysfunction and cardiovascular disease. *Mayo Clin Proc.* 2012; 87:766–778. [PubMed: 22862865]
- 28) Jannini EA, McCabe MP, Salonia A, Montorsi F, Sachs BD. Organic versus psychogenic? The Manichean diagnosis in sexual medicine. *J Sex Med.* 2010; 7:1726–1733. [PubMed: 20537061]
- 29) Buvat J, Maggi M, Guay A, Torres LO. Testosterone deficiency in men: systematic review and standard operating procedures for diagnosis and treatment. *J Sex Med.* 2013; 10:245–284 [PubMed: 22971200]
- 30) Corona G, et al. Penile doppler ultrasound in patients with erectile dysfunction (ED): role of peak systolic velocity measured in the flaccid state in predicting arteriogenic ED and silent coronary artery disease. *J Sex Med.* 2008; 5:2623–2634. [PubMed: 18783349]
- 31) Rastrelli G, et al. Flaccid penile acceleration as a marker of cardiovascular risk in men without classical risk factors. *J Sex Med.* 2014; 11:173–186. [PubMed: 24433560]
- 32) Aversa A, Sarteschi LM. The role of penile colour duplex ultrasound for the evaluation of erectile dysfunction. *J Sex Med* 2007; 4:1437–47.
- 33) Maiorino MI, Bellastella G, Esposito K. Lifestyle modifications and erectile dysfunction: what can be expected? *Asian J Androl.* 2015; 17:5–10. [PubMed: 25248655]
- 34) Esposito K, et al. Dietary factors in erectile dysfunction. *Int J Impot Res.* 2006; 18:370–374. [PubMed: 16395326]
- 35) Hannan JL, Heaton JPW, Adams MA. Recovery of erectile function in aging hypertensive and normotensive rats using exercise and caloric restriction. *J Sex Med.* 2007; 4:886–897. [PubMed: 17627736]
- 36) Kolotkin RL, et al. Improvements in sexual quality of life after moderate weight loss. *Int J Impot Res.* 2008; 20:487–492. [PubMed: 18596703]
- 37) Kupelian V, Link CL, McKinlay JB. Association between smoking, passive smoking, and erectile dysfunction: results from the Boston Area

- Community Health (BACH) Survey. *Eur Urol.* 2007; 52:416–422. [PubMed: 17383811]
- 38) Polsky JY, Aronson KJ, Heaton JP, Adams MA. Smoking and other lifestyle factors in relation to erectile dysfunction. *BJU Int.* 2005; 96:1355–1359. [PubMed: 16287457]
- 39) Pourmand G, Alidaee MR, Rasuli S, Maleki A, Mehrsai A. Do cigarette smokers with erectile dysfunction benefit from stopping ? : a prospective study. *BJU Int.* 2004; 94:1310–1313. [PubMed: 15610111]
- 40) Chew KK. Alcohol consumption and male erectile dysfunction: an unfounded reputation for risk? *J Sex Med.* 2009; 6:2340–2340. [PubMed: 19493284]
- 41) Arackal BS, Benegal V. Prevalence of sexual dysfunction in male subjects with alcohol dependence. *Indian J Psychiatry.* 2007; 49:109–112. [PubMed: 20711392]
- 42) Aghighi A, Grigoryan VH, Delavar A. Psychological determinants of erectile dysfunction among middle-aged men. *Int J Impot Res.* 2014; 27:63–68. [PubMed: 25164317]
- 43) Schmidt HM, Munder T, Gerger H, Fruhauf S, Barth J. Combination of psychological intervention and phosphodiesterase-5 inhibitors for erectile dysfunction: a narrative review and meta-analysis. *J Sex Med.* 2014; 11:1376–1391. [PubMed: 24641632]
- 44) Hatzimouratidis K, et al. Guidelines on male sexual dysfunction: erectile dysfunction and premature ejaculation. *Eur Urol.* 2010; 57:804–814. [PubMed: 20189712]
- 45) Goldstein I, et al. Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. Sildenafil Study Group. *N Engl J Med.* 1998; 338:1397–1404. [PubMed: 9580646]
- 46) Yuan J, et al. Comparative effectiveness and safety of oral phosphodiesterase type 5 inhibitors for erectile dysfunction: a systematic

- review and network meta-analysis. *Eur Urol.* 2013; 63:902-912. [PubMed: 23395275]
- 47)Corbin JD. Mechanisms of action of PDE5 inhibition in erectile dysfunction. *Int J Impot Res.* 2004; 16:S4–S7. [PubMed: 15224127]
- 48)Nichols DJ, Muirhead GJ, Harness JA. Pharmacokinetics of sildenafil after single oral doses in healthy male subjects: absolute bioavailability, food effects and dose proportionality. *Br J Clin Pharmacol.* 2002; 53:S5–S12.
- 49)Curran M, Keating G. Tadalafil. *Drugs.* 2003; 63:2203–2212. discussion 2213–2214. [PubMed:14498756]
- 50)Jung J, et al. Tolerability and pharmacokinetics of avanafil, a phosphodiesterase type 5 inhibitor: a single- and multiple-dose, double-blind, randomized, placebo-controlled, dose-escalation study in healthy Korean male volunteers. *Clin Ther.* 2010; 32:1178–1187. [PubMed: 20637970]
- 51)Padma-Nathan H, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of postoperative nightly sildenafil citrate for the prevention of erectile dysfunction after bilateral nerve-sparing radical prostatectomy. *Int J Impot Res.* 2008; 20:479–486. [PubMed: 18650827]
- 52)Zelevsky MJ, et al. Prophylactic sildenafil citrate improves select aspects of sexual function in men treated with radiotherapy for prostate cancer. *J Urol.* 2014; 192:868–874. [PubMed: 24603102]
- 53)Corona G, Razzoli E, Forti G, Maggi M. The use of phosphodiesterase 5 inhibitors with concomitant medications. *J Endocrinol Invest.* 2008; 31:799–808. [PubMed: 18997493]
- 54)Giuliano F, Jackson G, Montorsi F, Martin-Morales A, Raillard P. Safety of sildenafil citrate: review of 67 double-blind placebo-controlled trials and the postmarketing safety database. *Int J Clin Pract.* 2010; 64:240–255. [PubMed: 19900167]
- 55)Bosshardt RJ, Farwerk R, Sikora R, Sohn M, Jakse G. Objective measurement of the effectiveness, therapeutic success and dynamic

- mechanisms of the vacuum device. *Br J Urol.* 1995; 75:786–791. [PubMed: 7613837]
- 56) Baltaci S, Aydos K, Kosar A, Anafarta K. Treating erectile dysfunction with a vacuum tumescence device: a retrospective analysis of acceptance and satisfaction. *Br J Urol.* 1995; 76:757–760. [PubMed: 8535721]
 - 57) Ganem JP, Lucey DT, Janosko EO, Carson CC. Unusual complications of the vacuum erection device. *Urology.* 1998; 51:627–631. [PubMed: 9586618]
 - 58) Virag R, Shoukry K, Floresco J, Nollet F, Greco E. Intracavernous self-injection of vasoactive drugs in the treatment of impotence: 8-year experience with 615 cases. *J Urol.* 1991; 145:287–292. discussion 292–293. [PubMed: 1671107]
 - 59) Weiss JN, Badlani GH, Ravalli R, Brettschneider N. Reasons for high dropout rate with self-injection therapy for impotence. *Int J Impot Res.* 1994; 6:171–174. [PubMed: 7735362]
 - 60) Mulhall JP, et al. The causes of patient dropout from penile self-injection therapy for impotence. *J Urol.* 1999; 162:1291–1294. [PubMed: 10492182]
 - 61) Linet OI, Ogrinc FG. Efficacy and safety of intracavernosal alprostadil in men with erectile dysfunction. The Alprostadil Study Group. *N Engl J Med.* 1996; 334:873–877. [PubMed: 8596569]
 - 62) Trost LW, McCaslin R, Linder B, Hellstrom WJ. Long-term outcomes of penile prostheses for the treatment of erectile dysfunction. *Expert Rev Med Devices.* 2013; 10:353–366. [PubMed: 23668707]
 - 63) Zermann DH, Kutzenberger J, Sauerwein D, Schubert J, Loeffler U. Penile prosthetic surgery in neurologically impaired patients: long-term follow-up. *J Urol.* 2006; 175:1041–1044. [PubMed: 16469612]
 - 64) Levine LA, Estrada CR, Morgentaler A. Mechanical reliability and safety of, and patient satisfaction with the Ambicor inflatable penile prosthesis: results of a 2 center study. *J Urol.* 2001; 166:932–937. [PubMed: 11490249]

- 65) Hellstrom WJ, et al. Implants, mechanical devices, and vascular surgery for erectile dysfunction. *J Sex Med.* 2010; 7:501–523. [PubMed: 20092450]
- 66) Vardi Y, et al. Evaluation of penile revascularization for erectile dysfunction: a 10-year follow-up. *Int J Impot Res.* 2004; 16:181–186. [PubMed: 15073607]
- 67) Wespes E, Wildschutz T, Roumeguere T, Schulman CC. The place of surgery for vascular impotence in the third millennium. *J Urol.* 2003; 170:1284–1286. [PubMed: 14501742]
- 68) Manning M, et al. Long-term follow up and selection criteria for penile revascularization in erectile failure. *J Urol.* 1998; 160:1680–1684. [PubMed: 9783931]
- 69) Tam SW, Worcel M, Wyllie M (2001) Yohimbine: a clinical review. *Pharmacol Ther* 91(3):215–243 22. Ernst E, Pittler MH (1998).
- 70) Jang DJ, Lee MS, Shin BC et al (2008) Red ginseng for treating erectile dysfunction: a systematic review. *Br J Clin Pharmacol* 66(4):444–450.
- 71) Canguven O, Talib RA, El Ansari W et al (2017) Vitamin D treatment improves levels of sexual hormones, metabolic parameters and erectile function in middle-aged vitamin D deficient men. *Aging Male.* Mar;20(1):9-16.
- 72) Menafrà D, de Angelis C, Garifalos F et al Long-term high-dose L-arginine supplementation in patients with vasculogenic erectile dysfunction: a multicentre, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Endocrinol Invest.* 2022 May;45(5):941-961.
- 73) Gentile V, Vicini P, Prigiotti G, et al. (2004) Preliminary observations on the use of propionyl-L-carnitine in combination with sildenafil in patients with erectile dysfunction and diabetes. *Curr Med Res Opin.* 20 (9):1377-84. doi: 10.1185/030079904X2394.
- 74) Gianfrilli D, Lauretta R, Di Dato C, et al (2012) Propionyl-L-carnitine, L-arginine and niacin in sexual medicine: a nutraceutical approach to erectile

- dysfunction. *Andrologia*. 44 Suppl 1:600-4. doi: 10.1111/j.1439-0272.2011.01234.x.
- 75) Mozaffari, Khosravi H, Fallahi M, et al (2017) Effect of oral supplementation of l-arginine on sexual function in men with type 2 diabetes: a double-blind clinical trial. *J Nutr Food Secur* 2 (2):165–172.
 - 76) Chen J, Wollman Y, Chernichovsky T, et al (1999) Effect of oral administration of high-dose nitric oxide donor l-arginine in men with organic erectile dysfunction: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *BJU Int* 83(3):269–273.
 - 77) Tamler R, Mechanick JI. Dietary supplements and nutraceuticals in the management of andrologic disorders. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2007 Jun;36(2):533-52.
 - 78) Eleazu C, Obianuju N, Eleazu K, Kalu W. The role of dietary polyphenols in the management of erectile dysfunction-Mechanisms of action. *Biomed Pharmacother*. 2017 Apr;88:644-652.
 - 79) Sibal L, Agarwal SC, Home PD, Boger RH. The Role of Asymmetric Dimethylarginine (ADMA) in Endothelial Dysfunction and Cardiovascular Disease. *Curr Cardiol Rev*. 2010 May;6(2):82-90.
 - 80) Ioakeimidis N, Vlachopoulos C, Rokkas K, Aggelis A, Terentes-Printzios D, Samentzas A, Alexopoulos N, Stefanadis C. Relationship of asymmetric dimethylarginine with penile Doppler ultrasound parameters in men with vasculogenic erectile dysfunction. *Eur Urol*. 2011 Jun;59(6):948-55.
 - 81) Shi Q, Yang X. Circulating MicroRNA and Long Noncoding RNA as Biomarkers of Cardiovascular Diseases. *J Cell Physiol*. 2016 Apr;231(4):751-5.
 - 82) Kumar K, Trzybulska D, Tsatsanis C, Giwercman A, Almstrup K. Identification of circulating small non-coding RNAs in relation to male subfertility and reproductive hormones. *Mol Cell Endocrinol*. 2019 Jul 15;492:110443.

- 83) Tam, S.W., M. Worcel, and M. Wyllie, Yohimbine: a clinical review. *Pharmacol Ther*, 2001. 91(3): p. 215-43.
- 84) Ernst, E. and M.H. Pittler, Yohimbine for erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Urol*, 1998. 159(2): p. 433-6.
- 85) Jang, D.J., et al., Red ginseng for treating erectile dysfunction: a systematic review. *Br J Clin Pharmacol*, 2008. 66(4): p. 444-50.
- 86) Cavallini, G., et al., Carnitine versus androgen administration in the treatment of sexual dysfunction, depressed mood, and fatigue associated with male aging. *Urology*, 2004. 63(4): p. 641-6.
- 87) Gentile, V., et al., Preliminary observations on the use of propionyl-L-carnitine in combination with sildenafil in patients with erectile dysfunction and diabetes. *Curr Med Res Opin*, 2004. 20(9): p. 1377-84.
- 88) A. Cassidy, M. Franz, E.B. Rimm, Dietary flavonoid intake and incidence of erectile dysfunction, *Am. J. Clin. Nutr.* 103 (2016) 534–541.
- 89) S.K. Goswami, M. Vishwanath, S.K. Gangadarappa, R. Razdan, M.N. Inamdar, Efficacy of ellagic acid and sildenafil in diabetes-induced sexual dysfunction, *Pharmacogn. Mag.* 10 (2014) S581–7.
- 90) Trebaticky B, Muchova J, Ziaran S, Bujdak P, Breza J, Durackova Z. Natural polyphenols improve erectile function and lipid profile in patients suffering from erectile dysfunction. *Bratisl Lek Listy*. 2019;120(12):941-944.
- 91) Hotta Y, Kataoka T, Kimura K. Testosterone Deficiency and Endothelial Dysfunction: Nitric Oxide, Asymmetric Dimethylarginine, and Endothelial Progenitor Cells. *Sex Med Rev*. 2019 Oct;7(4):661-668.
- 92) Pencina KM, Travison TG, Cunningham GR, Lincoff AM, Nissen SE, Khara M, Miller MG, Flevaris P, Li X, Wannemuehler K, Bhasin S. Effect of Testosterone Replacement Therapy on Sexual Function and Hypogonadal Symptoms in Men with Hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023 Aug 17.

- 93) Yafi, F.A., et al., Erectile dysfunction. *Nat Rev Dis Primers*, 2016. 2: p. 16003.
- 94) Rhim, H.C., et al., The Potential Role of Arginine Supplements on Erectile Dysfunction: A Systemic Review and Meta-Analysis. *J Sex Med*, 2019. 16(2): p. 223-234.
- 95) Zhao, B., et al., Erectile Dysfunction Predicts Cardiovascular Events as an Independent Risk Factor: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Sex Med*, 2019. 16(7): p. 1005-1017.
- 96) Dong, J.Y., Y.H. Zhang, and L.Q. Qin, Erectile dysfunction and risk of cardiovascular disease: meta-analysis of prospective cohort studies. *J Am Coll Cardiol*, 2011. 58(13): p. 1378-85.
- 97) Guo, W., et al., Erectile dysfunction and risk of clinical cardiovascular events: a meta-analysis of seven cohort studies. *J Sex Med*, 2010. 7(8): p. 2805-16.
- 98) Vlachopoulos, C.V., et al., Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2013. 6(1): p. 99-109.
- 99) Nehra, A., et al., The Princeton III Consensus recommendations for the management of erectile dysfunction and cardiovascular disease. *Mayo Clin Proc*, 2012. 87(8): p. 766-78.
- 100) Gambardella, J., et al., Arginine and Endothelial Function. *Biomedicines*, 2020. 8(8).
- 101) Davies, P.F., Hemodynamic shear stress and the endothelium in cardiovascular pathophysiology. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*, 2009. 6(1): p. 16-26.
- 102) Deedwania, P.C., Diabetes is a vascular disease: the role of endothelial dysfunction in pathophysiology of cardiovascular disease in diabetes. *Cardiol Clin*, 2004. 22(4): p. 505-9, v.

- 103) Sellke, F.W., E.M. Boyle, Jr., and E.D. Verrier, Endothelial cell injury in cardiovascular surgery: the pathophysiology of vasomotor dysfunction. *Ann Thorac Surg*, 1996. 62(4): p. 1222-8.
- 104) Ogita, H. and J. Liao, Endothelial function and oxidative stress. *Endothelium*, 2004. 11(2): p. 123-32.
- 105) Skrypnyk, I.M., G.; Lymanets, T.; Gusachenko, I., L-arginine is an effective medication for prevention of endothelial dysfunction, a predictor of anthracycline cardiotoxicity in patients with acute leukemia. *Exp Oncol*, 2017. 39(4): p. 308-311.
- 106) Eleazu C, Obianuju N, Eleazu K, Kalu W. The role of dietary polyphenols in the management of erectile dysfunction-Mechanisms of action. *Biomed Pharmacother*. 2017 Apr;88:644-652.
- 107) Ventimiglia, E., et al., The safety of phosphodiesterase type 5 inhibitors for erectile dysfunction. *Expert Opin Drug Saf*, 2016. 15(2): p. 141-52.
- 108) Fink, H.A., et al., Sildenafil for male erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med*, 2002. 162(12): p. 1349-60.
- 109) Yuan, J., et al., Comparative effectiveness and safety of oral phosphodiesterase type 5 inhibitors for erectile dysfunction: a systematic review and network meta-analysis. *Eur Urol*, 2013. 63(5): p. 902-12.
- 110) Yafi, F.A., I.D. Sharlip, and E.F. Becher, Update on the Safety of Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors for the Treatment of Erectile Dysfunction. *Sex Med Rev*, 2018. 6(2): p. 242-252.
- 111) S.K. Goswami, S.K. Gangadarappa, M. Vishwanath, R. Razdan, R. Jamwal, N. Bhadri, M.N. Inamdar, Antioxidant potential and ability of phloroglucinol to decrease formation of advanced glycation end products increase efficacy of sildenafil in diabetes induced sexual dysfunction of rats, *Sex. Med*. 4 (2016) e104–e112.