



# **Giornale Italiano di MEDICINA SESSUALE e RIPRODUTTIVA**

*Italian Journal of Sexual and Reproductive Medicine*

*Organo Ufficiale di Educazione Continua in Medicina della Società Italiana di Andrologia*

*Già Giornale Italiano di Andrologia, fondato nel 1994 da F. Menchini Fabris*

*www.andrologiaitaliana.it*

**Direttori Scientifici / Editors in Chief**

Edoardo S. Pescatori (Modena), Paolo Turchi (Prato)

**Direttore Responsabile / Managing Editor**

Vincenzo Gentile (Roma)

**Board Editoriale / Editorial Board**

Antonio Aversa (Roma)

Mauro Costa (Genova)

Ignacio Moncada Ibarren (Madrid)

Furio Pirozzi Farina (Sassari)

Andrea Salonia (Milano)

**Collaborazione Editoriale / Editorial Assistant**

Paolo Rossi (Pisa)

**Consulenza in Medical Writing / Medical Writing Advisor**

Giuse Cavallotti (Milano)

**Consulenza Statistica / Statistical Advisor**

Elena Ricci (Milano)

**Copyright**

SIAS S.r.l. • via D. Chelini 7 • 00197 Roma

**Ufficio Editoriale / Editorial Office**

Lucia Castelli • Pacini Editore S.p.A.  
Via A. Gherardesca • 56121 Ospedaletto • Pisa  
Tel. 050 3130224 • Fax 050 3130300  
lcastelli@pacinieditore.it

**Editore / Publisher**

Pacini Editore S.p.A.  
Via A. Gherardesca • 56121 Ospedaletto • Pisa  
Tel. 050 313011 • Fax 050 3130300  
Pacini.Editore@pacinieditore.it • www.pacinimedica.it



# Indice

La riabilitazione della funzione endoteliale <i>Endothelium rehabilitation</i> E.S. Pescatori, P. Turchi	S1
Effetti del Tadalafil sull'endotelio cavernoso <i>Effects of tadalafil on cavernous endothelium</i> A. Aversa	S4
Farmaci e funzione endoteliale <i>Drugs and endothelial function</i> B. Giammusso	S8
Ruolo dell'ipossia nella disfunzione erettile <i>Role of hypoxia in erectile dysfunction</i> A. Morelli, L. Vignozzi, S. Filippi, M. Maggi	S12
I pazienti neurologici <i>Neurological patients</i> G. Del Popolo, G. Lombardi	S16
Disfunzione erettile e malattia diabetica <i>Erectile dysfunction and diabetes</i> D. Fedele	S19

# La riabilitazione della funzione endoteliale

## ENDOTHELIUM REHABILITATION

E.S. PESCATORI, P. TURCHI

Lo STAR (acronimo di Sexual Therapy And Rehabilitation) è un evento scientifico nato da una convergenza di progettualità tra mondo scientifico, la SIA in particolare, e mondo dell'industria farmaceutica, la Lilly Italia, per la ricerca e l'aggiornamento sulla cosiddetta "riabilitazione della funzione endoteliale" nel trattamento della disfunzione erettile (DE).

La seconda edizione di questo importante appuntamento biennale, si è svolta a Roma nel marzo 2005, dopo l'edizione inaugurale tenutasi nel 2003, sempre nella capitale. Il board scientifico ha disegnato il programma dei lavori definendo le tematiche da trattare sulla base di due ipotesi: che la disfunzione endoteliale sia la via patogenetica comune di condizioni patologiche come l'ipertensione, l'aterosclerosi, l'ipercolesterolemia, il diabete e la DE e che vi sia la possibilità che la somministrazione continuativa di inibitori delle PDE-5 (PDE-5i) possa determinare un miglioramento della funzione erettile, grazie a un miglioramento della funzione endoteliale<sup>1</sup>. Il programma dell'incontro STAR è pertanto diventato naturale campo di interesse oltre che per andrologi, urologi ed endocrinologi, più direttamente coinvolti nella gestione della DE, anche per diabetologi, cardiologi e neurologi.

Questo supplemento del GIMSeR raccoglie alcuni degli interventi più significativi presentati nel secondo incontro STAR aggiornato alla luce delle ultime ricerche, e vuole essere un contributo al dibattito che si sta sviluppando nell'ambito delle varie discipline coinvolte nello studio dei meccanismi disfunzionali e riabilitativi endoteliali.

Ma da dove nasce l'ipotesi di un ruolo terapeutico per i PDE-5i nella disfunzione endoteliale e, quindi, nello specifico andrologico, della disfunzione erettile? Vi è

innanzitutto evidenza che, non solo specifiche terminazioni nervose, ma anche l'endotelio è sede di produzione e rilascio di mediatori chimici dell'erezione, il nitrossido (NO) in particolare, a seguito di stimoli appropriati, quali lo *shear stress*<sup>2</sup>. Numerosi studi sostengono il concetto che una disfunzione endoteliale e la conseguente riduzione del rilascio di NO da parte dell'endotelio, sia un importante fattore patogenetico nella genesi della DE di origine vascolare<sup>3</sup>. Dunque un recupero funzionale dell'endotelio cavernoso potrebbe promuovere la regressione della DE<sup>4</sup>.

Al ruolo chiave dell'endotelio nella fisiologia e fisiopatologia del processo erettile si sono recentemente associate evidenze contenute in pubblicazioni *peer reviewed* che hanno indagato gli effetti di somministrazioni croniche di PDE-5i sulla funzione endoteliale. Una prima segnalazione del 2002 riportava come sildenafil assunto quotidianamente determinasse effetti benefici sull'endotelio di pazienti diabetici<sup>5</sup>. Due diversi studi italiani avevano documentato inoltre come l'impiego giornaliero di sildenafil sia in grado di aumentare il numero di erezioni notturne sia in uomini sani che con DE<sup>6,7</sup>; il meccanismo ipotizzato è duplice: miglioramento della funzione endoteliale e amplificazione dell'ossigenazione tissutale durante le erezioni notturne. Era già stato infatti proposto che nei soggetti con DE la rarefazione delle erezioni, sia indotte da stimolazione sessuale sia come fenomeni spontanei notturni, determini una insufficiente ossigenazione dell'organo erettile, con un conseguente incremento di tessuto fibroso e una riduzione della quantità di fibre muscolari lisce<sup>8</sup>. Un recente studio effettuato su ratti trattati regolarmente con sildenafil dimostra come una somministrazione a lungo termine potenzi la risposta cavernosa

endotelio dipendente acetilcolino-indotta migliorandone la risposta erettiva<sup>9</sup>. Questo studio costituirebbe la prima evidenza di un'efficacia terapeutica degli inibitori delle PDE-5 assunti regolarmente, efficacia che va quindi aldilà degli effetti acuti ottenuti con singola somministrazione.

L'esperienza con i PDE-5i, efficaci e sicuri per la terapia sintomatica della DE, ha portato quindi a formulare l'ipotesi che una terapia proeretile, non più *on demand*, ma programmata e protratta, possa determinare modificazioni endoteliali e microcircolatorie tali da indurre una regressione del danno endoteliale. Questo ha suggerito il termine "terapia di riabilitazione" e questa ipotesi di lavoro ha indotto molti ricercatori a studiare le proprietà riabilitative della classe farmacologica dei PDE-5i e, in particolare, svariati studi si sono basati sull'uso regolare del tadalafil, in quanto la sua lunga emivita costituisce un presupposto particolarmente interessante per questo impiego. Gli studi del gruppo di Roma, di cui vengono pubblicati i risultati in questo supplemento<sup>10</sup> documentano come l'uso regolare del tadalafil migliori la funzione endoteliale in pazienti con fattori di rischio cardiovascolare, costituendo una potenziale strategia terapeutica efficace non solo per la DE ma anche per la patologia cardiovascolare. Altri Autori hanno valutato gli effetti della somministrazione continua e regolare di tadalafil sulla funzione erettile di uomini anziani con DE in assenza di fattori di rischio maggiore, evidenziando come il recupero di una normale funzione erettile sia possibile soprattutto in quei soggetti con assenti o solo minimali alterazioni dello spessore intima-media all'ecocolordoppler, suggerendo che un miglioramento della funzione erettile sia improbabile in caso di danno strutturale della parete arteriosa<sup>11</sup>.

Queste ed altre ricerche in corso indicano che la somministrazione regolare di PDE-5i determinerebbe un

miglioramento duraturo fino alla normalizzazione in certi casi, della funzione erettile. Questi miglioramenti perdurerebbero anche dopo la interruzione della terapia, anche se nessuno studio è in grado di fornire dati relativi agli effetti nel medio e lungo periodo, aprendo le porte a un uso di questa classe di farmaci non più acuto ma cronico e programmato. Interessante notare che i dati ad oggi disponibili suggeriscono come il miglioramento della funzione endoteliale sia proporzionale al recupero della funzione erettile suggerendo come il vero obiettivo della terapia con PDE-5i sia la riabilitazione endoteliale. Ciò amplierebbe naturalmente le possibilità applicative di questo tipo di terapia ad altre condizioni in cui l'endotelio è danneggiato, quali le patologie cardiovascolari e il diabete.

I meccanismi proposti per spiegare l'effetto riabilitativo sull'endotelio sono diversi e uno dei più suggestivi è l'induzione di sintesi di cellule progenitrici delle cellule endoteliali (EPCs) da parte dei PDE-5i vardenafil<sup>12</sup> e, soprattutto, tadalafil<sup>13</sup>. Le cellule progenitrici, sintetizzate dal midollo osseo, dove è stata dimostrata la presenza di PDE-5, entrerebbero nella circolazione periferica sviluppandosi in cellule endoteliali mature che si andrebbero ad aggiungere al processo di neo vascolarizzazione e al continuo ripararsi dell'endotelio. È stato dimostrato come, in uomini con DE e disfunzione endoteliale, sia presente una diminuzione di cellule EPCs circolanti. Questa ipotesi di riparazione endoteliale offrirebbe quindi una nuova prospettiva per quella significativa quota di pazienti con DE di origine organica.

Sono naturalmente necessari ulteriori studi per aumentare il livello di evidenza dell'efficacia di questi modelli di riabilitazione endoteliale: studi di modelli sperimentali, volti a indagare i meccanismi biochimici e le basi fisiopatologiche, ma anche studi clinici, necessari per valutare l'entità e la durata della ripresa delle funzione erettile.

## Bibliografia

- Sommer F, Schulze W. *Treating erectile dysfunction by endothelial rehabilitation with phosphodiesterase 5 inhibitors*. World J Urol 2005;23:385-92.
- Saenz de Tajada I, Gonzales Cadavid N, Heaton JP, Hedlung J, Nehera A, Prickard RS, Simonsen U, et al. *Anatomy physiology and pathophysiology of erectile dysfunction*. In: Jardin A, Wagnes G, Khoury S, Giuliano F, Padma Nathan H, Rosen RC, eds. *Erectile Dysfunction*. Plymouth: Health Publications Ltd 2000;65-102.
- Kim N, Vardi Y, Padma Nathan H, Dale Y, Goldstain I, Sainz de Tejada. *Oxygen tension regulates the nitric oxide pathway physiological in penile erectile*. J Clin Invest 1993;91:437-42.
- Terradas C, Levalle O, Nagelberg A, Mormandi E. *Sildenafil improves nocturnal penile erections in organic impotence*. Int J Impot Res 2000;13:125-9.
- Desouza C, Parulkar A, Lumpkin D, Akers D Fonseca VA. *Acute and prolonged effects of sildenafil on brachial artery flow-mediated dilatation in type 2 diabetes*. Diabetes Care 2002;25:1336-9.
- Montorsi F, Maga T, Strambi LF, Salonia A, Barbieri R, Scattoni V, et al. *Sildenafil taken at bedtime significantly increases nocturnal erections: results of a placebo-controlled study*. Urology 2000;56:906-11.
- Rochira V, Granata AR, Balestreri A, Madeo B, Carani C. *Eff-*

- ffects of sildenafil on nocturnal penile tumescence and rigidity in normal men: randomized, placebo controlled, crossover study.* J Androl 2002;23:566-71.
- <sup>8</sup> Luangkhot R, Rutchik S, Agarwal V, Puglia K, Bhargava G, Melman A. *Collagen alterations in the corpus cavernosum of men with sexual dysfunction.* J Urol 1992;148:467-71.
- <sup>9</sup> Behr-Roussel D, Gorny D, Mevel K, Caisey S, Bernabè J, Burgess G, et al. *Chronic sildenafil improves erectile function and endothelium-dependent cavernosal relaxations in rats: lack of tachyphylaxis.* Eur Urol 2005;47:87-91.
- <sup>10</sup> Rosano GMC, Aversa A, Vitale C, Fabbri A, Fini M, Spera G. *Chronic treatment with tadalafil improves endothelial function in men with increased cardiovascular risk.* Eur Urol 2005;47:214-22.
- <sup>11</sup> Caretta N, Palego P, Ferlin A, Grolla A, Bettella A, Selice R, et al. *Resumption of spontaneous erections in selected patients affected by erectile dysfunction and various degrees of carotid wall alteration: role of tadalafil.* Eur Urol 2005;48:326-32.
- <sup>12</sup> Foresta C, Caretta N, Lana A, Cabrella A, Palu G, Ferlin A. *PDE-5 inhibitor vardenafil increases circulation progenitor cells in humans.* Int J Impot Res 2005;174:377-80.
- <sup>13</sup> Foresta C. *Update internazionale in andrologia.* Comunicazione personale: Potenza, 1 aprile 2006.

# Effetti del Tadalafil sull'endotelio cavernoso

## EFFECTS OF TADALAFIL ON CAVERNOUS ENDOTHELIUM

A. AVERSA

Cattedra di Medicina Interna, Dipartimento Fisiopatologia Medica, Università di Roma "La Sapienza"

### Introduzione

La disfunzione erettile (DE) è definita come l'incapacità a raggiungere e/o a mantenere un'erezione adeguata in grado di consentire una normale e soddisfacente attività sessuale<sup>1</sup>. La prevalenza della DE è difficile da stimare sia perché questa condizione non è pericolosa per la vita, sia perché gli uomini trattati (complessivamente meno del 20%) rappresentano solo la punta di un iceberg<sup>2,3</sup>. La probabilità di presentare DE aumenta con l'aumentare dell'età ed in presenza di patologie quali diabete mellito, ipertensione arteriosa, ipercolesterolemia, cardiopatia ischemica, depressione, ecc. Anche se il fumo di sigaretta non sembra essere una causa diretta di DE, esso può incrementare il rischio correlato a disturbi vascolari ed ipertensione, come anche l'uso di alcuni farmaci e l'abuso di alcol. Secondo una analisi dei nostri dati, più del 70% della popolazione affetta da DE di grado severo presenta patologie concomitanti, pertanto essa è modernamente ritenuta un sintomo e non una malattia di per sé<sup>4</sup>. La probabilità di presentare una DE severa e persistente aumenta di circa due volte allorché concomiti una delle malattie citate, suggerendo che la modificazione dei fattori di rischio associati rappresenta un momento essenziale dell'approccio internistico alla DE<sup>4</sup>.

### Cenni di fisiologia endoteliale

L'endotelio regola il tono vascolare sia sintetizzando che rilasciando sostanze vasoattive, come il nitrossido (NO) e la prostaciclina, che influenzando i livelli di quelle già circolanti, come la bradichinina o l'angioten-

sina II. In condizioni di riposo interagisce in modo minimo con le cellule circolanti poiché forze meccaniche, legate al flusso laminare del sangue, e forze elettrostatiche, dovute all'omologia di carica tra cellule endoteliali e cellule circolanti, impediscono la stabile interazione tra cellule circolanti e monostrato endoteliale. A queste forze "dispersive" si contrappongono delle forze "adesive" rappresentate dalle strutture recettoriali presenti sulla superficie delle cellule endoteliali e degli elementi circolanti, le molecole di adesione. Dall'equilibrio perfetto tra forze dispersive ed adesive dipende il mantenimento delle cellule circolanti a distanza dell'endotelio. In presenza di uno stimolo meccanico e/o biochimico tale equilibrio si rompe in quanto l'endotelio acquisisce capacità di interagire saldamente con le cellule circolanti. Tale fenomeno, noto come "attivazione endoteliale", si articola schematicamente in 5 tappe:

- 1) la cattura dei leucociti circolanti;
- 2) il rotolamento dei leucociti sulla superficie endoteliale, che rappresentano lo stadio iniziale dell'adesione alla parete vasale; le molecole di adesione maggiormente coinvolte sono la *Vascular Cell Adhesion Molecule* (VCAM)-1, P-Selectina ed E-selectina (espresse sulla superficie endoteliale), e la L-selectina (espressa sulla superficie dei neutrofilo). Queste adesine riconoscono specifici ligandi di membrana delle cellule circolanti ed endoteliali permettendo così una salda interazione tra i due tipi di cellule;
- 3) la fase di adesione stabile;
- 4) la fase di diffusione, in cui sono principalmente coinvolte la *Intercellular Cell Adhesion Molecule* (ICAM)-1 e VCAM-1;
- 5) la migrazione transendoteliale, in cui è fondamentale il legame integrine-ICAM-1 ma soprattutto l'inte-

razione omofila tra *Platelet Endothelial Cell Adhesion Molecule* (PECAM)-1 espresso a livello delle giunzioni tra cellule endoteliali contigue e PECAM-1 leucocitario<sup>5-7</sup>. Un'alterazione della funzione endoteliale determina quindi una modificazione della omeostasi biochimica con conseguente attivazione dei meccanismi endoteliali di sviluppo e progressione della aterosclerosi, come l'aggregazione piastrinica, l'infiltrazione linfomonocitaria e la vasocostrizione. È stato dimostrato che l'attivazione endoteliale rende possibile anche l'ingresso delle LDL ossidate nella parete vascolare, provocando la trasformazione dei monociti in macrofagi e successiva formazione di cellule schiumose. Il microambiente infiammatorio di parete determina a sua volta una progressiva migrazione delle cellule muscolari lisce (CML) verso la superficie vasale, mentre molteplici fattori, in parte sconosciuti, determinano la progressione della placca aterosclerotica verso i vari gradi avanzati.

## Endotelio cavernoso ed erezione peniena

La formazione di NO e L-citrullina dal suo substrato L-arginina avviene nella maggior parte dei tessuti umani attraverso una reazione catalizzata da un enzima chiamato nitrossido-sintetasi (NOS). Le forme costitutive dell'enzima, la NOS neuronale (nNOS; NOS1) e quella endoteliale (eNOS), sono accoppiate al calcio-ione ed alla calmodulina e sono le principali isoforme dell'enzima coinvolte nel meccanismo erettivo<sup>8</sup>, mentre l'isoforma inducibile (iNOS; NOS2) è indipendente dal calcio-ione e dalla calmodulina e richiede nuova sintesi proteica<sup>9</sup>. eNOS è principalmente legato alle membrane mentre nNOS è confinato nel citosol dei neuroni centrali e periferici, sebbene il suo mRNA sia anche localizzato nel muscolo scheletrico<sup>10</sup>. Le concentrazioni di NO fluttuano continuamente a livelli molto bassi all'interno del sistema vascolare e sono principalmente controllate da eNOS. L'NO prodotto rispettivamente a partire dall'eNOS derivante dalle cellule endoteliali che giacciono sulle CML cavernose e dalle arterie elicine in risposta allo *shear stress*, dall'attivazione agonista-indotta della acetilcolina rilasciata dai terminali colinergici e quello prodotto dalla attività nNOS nei terminali non-adrenergici non-colinergici (NANC), è coinvolto nei meccanismi di segnale che regolano la neurotrasmissione ed il tono vascolare penieno. Una volta prodotto a livello penieno, l'NO diffonde a livello delle CML adiacenti stimolando la guanilato ci-

clasi. Questa interazione determina una conversione della guanosina trifosfato (GTP) a guanosina monofosfato ciclico (cGMP), che a sua volta determina un netto aumento dei livelli intracellulari di cGMP, causando il rilasciamento delle CML. La sua azione si esercita principalmente attraverso la chinasi-1 cGMP-dipendente (cGKI, PKG), che altera i livelli intracellulari di calcio-ione mediante una riduzione della attività dei canali del calcio e mediante l'apertura dei canali del potassio calcio-dipendenti, che determinano una iperpolarizzazione delle CML<sup>11</sup>. Le azioni fisiologiche del cGMP terminano attraverso una idrolisi del legame 3'5' ad opera della fosfodiesterasi tipo-5. La produzione di NO da nNOS nei terminali NANC che innervano il pene è essenziale per l'inizio del rilasciamento delle CML cavernose e per la conseguente erezione. Recentemente è stata chiarita l'importanza della produzione di NO endoteliale da eNOS nelle cellule endoteliali cavernose e nelle arterie che irrorano il pene ed è stato visto che tale produzione si presenta notevolmente ridotta in presenza di malattie associate quali diabete mellito, ipertensione arteriosa ed ipercolesterolemia<sup>12-14</sup>. Si ritiene che l'erezione peniena sia innescata da segnali neuronali che originano dal midollo spinale, i quali stimolano l'attività nNOS ed aumentano la produzione di NO dai terminali nervosi NANC, causando quindi un aumento dell'afflusso ematico ai corpi cavernosi. eNOS viene quindi attivato da *shear-stress*/stimoli meccanici determinati dall'aumento del flusso ematico arterioso e dalla espansione dei sinusoidi ematici dei corpi cavernosi. La persistenza dello *shear-stress* sul monostrato endoteliale delle CML e delle arterie cavernose continua a produrre NO di derivazione endoteliale, che determina il mantenimento della fase di tumescenza/erezione peniena. Recentemente è stato dimostrato che tale processo è mediato dalla fosfatidil-inositolo-3 chinasi e dalla attivazione della serina/treonina protein-chinasi *Akt*. Questa via fosforila eNOS e determina un aumento della produzione di NO endoteliale<sup>15</sup> responsabile del mantenimento di una erezione massimale.

## La riabilitazione con PDE5-i: quale futuro?

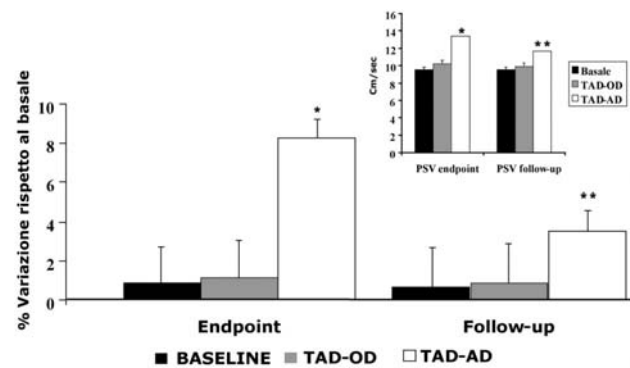
La terapia farmacologica della DE è oggi basata principalmente sull'uso degli inibitori della PDE5 (PDE5-i), enzima largamente espresso nel tessuto dei corpi cavernosi. I PDE5-i agiscono bloccando la degradazione del GMPc, promuovendo così un aumen-



to della disponibilità di NO che rappresenta il principale mediatore dell'erezione e che risulta deficitario nella maggior parte dei soggetti affetti da DE. Tra i PDE5-i, il Tadalafil è una molecola innovativa per alcuni aspetti; ciò che lo differenzia dagli altri PDE5-i è la sua maggiore emivita (17,5 h, con efficacia provata in alcuni pazienti fino a 36 ore)<sup>16</sup> e la sua elevata selettività, in considerazione delle quali è stato suggerito un possibile effetto riabilitativo di questo farmaco sull'endotelio vasale. Recenti studi hanno evidenziato l'esistenza di una stretta correlazione tra disfunzione endoteliale e DE in assenza di patologia cardiovascolare clinicamente evidente, valutata attraverso la determinazione ecografica dello spessore intima-media (IMT) carotidea e la determinazione flussimetrica della velocità di picco sistolico (PSV) delle arterie cavernose dopo stimolo farmacologico con prostaglandina-E1. Altre osservazioni dimostrano che elevati livelli di endotelina (ET-1) e di altri fattori biochimici di attivazione endoteliale precoce (VCAM, ICAM, p-Selectina) sono associati a DE indipendentemente da coesistenti fattori di rischio vascolare (VRF) suggerendo che la DE possa essere interpretata come una sentinella precoce di cardiopatia ischemica subclinica<sup>18</sup>. Questi dati vanno a rafforzare ulteriori evidenze sperimentali che indicano una maggiore prevalenza di DE in quei soggetti affetti da ipertensione arteriosa, diabete mellito, ipercolesterolemia ed altri fattori di rischio cardiovascolare.

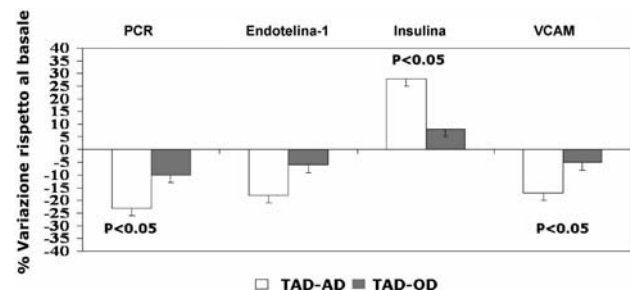
Abbiamo valutato gli effetti della somministrazione cronica di 20 mg a giorni alterni per 30 giorni, in soggetti cardiopatici con elevato rischio cardiovascolare, ed abbiamo dimostrato un significativo miglioramento della funzione endoteliale sistemica che veniva mantenuto fino a 15 giorni dall'interruzione del trattamento<sup>17</sup>. Abbiamo quindi studiato gli effetti della somministrazione cronica di Tadalafil rispetto a quella classica "al bisogno", dimostrando come la prima sia in grado di migliorare significativamente anche la funzione endoteliale cavernosa misurata attraverso la variazione rispetto al basale della *flow-mediated-vasodilatation* (FMD da  $20,0 \pm 10,7$  a  $28,0 \pm 14,0\%$ ,  $p < 0,0001$  vs. basale) (Fig. 1) e dei picchi di velocità sistolica basale (da  $13,4 \pm 3,4$  cm/s,  $p = 0,0001$  rispetto a  $9,5 \pm 2,2$  a  $10,2 \pm 3,1$ , NS) (Fig. 1) rilevati al color-doppler dopo *shear-stress* delle arterie cavernose, nonché di aumentare notevolmente la frequenza e l'intensità delle erezioni mattutine e spontanee. Quest'ultimo dato – valutato secondo una scala di valori compresa tra 0 (erezioni sempre) a 3 (erezioni mai) – faceva riferimento alla domanda Q-13 di un questionario d'intervista

Fig. 1. Effetti della somministrazione di Tadalafil sulla *flow-mediated-dilatation* (FMD) delle arterie cavernose dopo differenti regimi terapeutici. Nell'inserito, si mostrano gli effetti sui parametri di flusso basale rilevati sulle arterie cavernose all'eco-color Doppler (AD = giorni alterni; OD = al bisogno; PSV = velocità di picco sistolico). *Effects of Tadalafil on the FMD of cavernous arteries after different therapies. In the box effects on parameters of baseline flow on cavernous arteries as seen at eco-color Doppler are shown* (AD: alternate days; OD: on demand PSV: peak systolic velocity). \* $p < 0,0001$ ; \*\* $p < 0,005$ .



strutturata per la determinazione dell'origine organica/psicologica della DE (SIEDY<sup>®</sup>) e metteva in evidenza un chiaro miglioramento della funzione erettile nella fase dello studio che prevedeva l'assunzione del farmaco a giorni alterni (da  $2,0 \pm 0,6$  a  $1,8 \pm 0,5$ , NS e a  $0,2 \pm 0,5$ ,  $p < 0,00000001$ ). Abbiamo riscontrato infine una significativa riduzione dei livelli di VCAM ( $801 \pm 75$  vs.  $675 \pm 73$ ,  $p < 0,05$ ) (Fig. 2) ed un incremento dei livelli insulinemici basali ( $6,9 \pm 0,9$  vs.  $9,5 \pm 1,8$ ,  $p < 0,05$ ) (Fig. 2) che dimostrano come il miglioramento della funzione endote-

Fig. 2. Effetti della somministrazione di Tadalafil sui marcatori endoteliali dopo differenti regimi terapeutici (AD = giorni alterni; OD = on demand; CRP = proteina C reattiva). *Effects of Tadalafil on endothelial markers after different therapies* (AD: alternate days; OD: on demand; CRP: C-reactive protein).



liale si realizza attraverso una modificazione dei marcatori di funzione endoteliale ed un miglioramento delle erezioni notturne con conseguente ossigenazione del tessuto cavernoso.

In conclusione, la somministrazione di Tadalafil a

dose fissa in considerazione della prolungata durata d'azione del Tadalafil, potrebbe garantire un effetto riabilitativo permanente sulla funzione erettile, consentendo contestualmente un migliore adattamento del paziente alle esigenze di coppia.

## Bibliografia

- <sup>1</sup> NIH Consensus Development Panel on Impotence. *JAMA* 1993;270:83-90.
- <sup>2</sup> Montorsi P, Montorsi F, Schulam CC. *Is erectile dysfunction the 'tip of the iceberg' of a systemic vascular disease?* *Eur Urol* 2003;44:352-4.
- <sup>3</sup> Parazzini F, Menchini Fabris F, Bortolotti A, Calabro A, Chatenoud L, Colli E, et al. *Frequency and determinants of erectile dysfunction in Italy.* *Eur Urol* 2000;37:43-9.
- <sup>4</sup> Aversa A, Isidori AM, Gianfrilli D, Greco E, Graziottin A, Zizzo G, et al. *Are subjects with erectile dysfunction aware of their condition? Results from a retrospective study based on an Italian free-call service.* *J Endocrinol Invest* 2004;27:548-56.
- <sup>5</sup> O'Brien KD, Allen MD, McDonald TO, Chait A, Harlan JM, Fishbein D, et al. *Vascular cell adhesion molecule-1 is expressed in human coronary atherosclerotic plaques. Implications for the mode of progression of advanced coronary atherosclerosis.* *J Clin Invest* 1993;92:945-51.
- <sup>6</sup> Ross R. *Atherosclerosis – An inflammatory disease.* *N Eng J Med* 1999;340:115-26.
- <sup>7</sup> Pastore L, Tessitore A, Martinotti S, Toniato E, Alesse E, Bravi MC, et al. *Angiotensin II stimulates ICAM-1 expression by human vascular endothelial cells and increases soluble ICAM-1 release in vivo.* *Circulation* 1999;100:1646-52.
- <sup>8</sup> Burnett AL, Lowenstein CJ, Bredt DS, Chang TS, Snyder SH. *Nitric oxide: a physiologic mediator of penile erection.* *Science* 1992;257:401-3.
- <sup>9</sup> Alderton WK, Cooper CE, Knowles RG. *Nitric oxide synthases: structure, function and inhibition.* *Biochem J* 2001;357:593-615.
- <sup>10</sup> Pollock JS, Forstermann U, Mitchell JA, Warner TD, Schmidt HH, Nakanav M, et al. *Purification and characterization of particulate endothelium-derived relaxing factor synthase from cultured and native bovine aortic endothelial cells.* *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88:10480-4.
- <sup>11</sup> Christ GJ, Wang HZ, Venkateswarlu K, Zhao W, Day NS. *Ion channels and gap junctions: their role in erectile physiology, dysfunction, and future therapy.* *Mol Urol* 1999;3:61-73.
- <sup>12</sup> Saenz de Tejada I, Goldstein I, Azadzo K, Krane RJ, Cohen RA. *Impaired neurogenic and endothelium-mediated relaxation of penile smooth muscle from diabetic men with impotence.* *N Engl J Med* 1989;320:1025-30.
- <sup>13</sup> Gur S, Ozturk B, Karahan ST. *Impaired endothelium-dependent and neurogenic relaxation of corpus cavernosum from diabetic rats: improvement with L-arginine.* *Urol Res* 2000;28:14-9.
- <sup>14</sup> Behr-Roussel D, Bernabe J, Compagnie S, Rupin A, Verbeuren TJ, Alexandre L, et al. *Distinct mechanisms implicated in atherosclerosis-induced erectile dysfunction in rabbits.* *Atherosclerosis* 2002;162:355-62.
- <sup>15</sup> Bivalacqua TJ, Usta MF, Champion HC, Kadowitz PJ, Hellstrom WJG. *Endothelial dysfunction in erectile dysfunction: role of the endothelium in erectile physiology and disease.* *J Androl* 2003;24(Suppl 6):S17-S37.
- <sup>16</sup> Porst H, Padma-Nathan H, Giuliano F, Anglin G, Varanese L, Rosen R. *Efficacy of Tadalafil for the treatment of erectile dysfunction at 24 and 36 hours after dosing: a randomized controlled trial.* *Urology* Jul 2003;62:121-5.
- <sup>17</sup> Rosano GMC, Aversa A, Vitale C, Fini M, Fabbri A, Spera G. *Chronic tadalafil improves endothelial function in men with increased cardiovascular risk.* *Eur Urol* 2005;47:214-20.
- <sup>18</sup> Bocchio M, Scarpelli P, Necozone S, Pelliccione F, Mhialca R, Spartera C, et al. *Intima-media thickening of common carotid arteries is a risk factor for severe erectile dysfunction in men with vascular risk factors but no clinical evidence of atherosclerosis.* *J Urol* 2005;173:526-9.

# Farmaci e funzione endoteliale

## DRUGS AND ENDOTHELIAL FUNCTION

B. GIAMMUSSO

Unità Operativa di Andrologia Urologica, Clinica Urologia, Università di Catania

La funzionalità endoteliale rappresenta il meccanismo chiave dei processi di vasoregolazione, con particolare riferimento ai fenomeni adattativi del microcircolo alle richieste funzionali dei tessuti. Tale evidenza giustifica il ruolo centrale dell'endotelio cavernoso nella fisiologia della erezione, e individua nella disfunzione endoteliale il meccanismo patogenetico più rilevante nella genesi della disfunzione erettile (DE) su base organica. Lo studio dei processi patologici che conducono a un alterato rilascio di monossido di azoto (NO) da parte delle cellule endoteliali, e l'individuazione delle classi farmacologiche capaci di intervenire favorevolmente su tali processi, rivestono quindi particolare interesse nella clinica dei disturbi erettivi.

La storia naturale della disfunzione endoteliale è caratterizzata da una fase precoce di attivazione endoteliale, indotta da composti glicosilati o citochine infiammatorie responsabili della produzione di una serie di sostanze attivanti i leucociti e le piastrine, e dell'espressione di molecole di adesione. Gran parte dei meccanismi di danno endoteliale attivano una condizione di stress ossidativo con produzione di radicali liberi dell'ossigeno che agiscono sulla cellula endoteliale <sup>1</sup>.

### Antipertensivi e funzione endoteliale

Diverse classi farmacologiche dimostrano efficacia nel ripristinare la funzione endoteliale. Particolarmente significativi appaiono i dati sperimentali e clinici relativi ad alcune classi di antipertensivi, quali i farmaci attivi sul sistema renina-angiotensina, il nebivololo e i calcio-antagonisti.

Il trattamento con ACE-inibitori e antagonisti del recettore tipo 1 dell'angiotensina II riduce la mortalità cardiovascolare in pazienti con cardiopatia ischemica. Uno studio di Tiefenbacher CP (2004) ha dimostrato come il lisinopril sia in grado di migliorare in acuto la vasodilatazione endotelio-dipendente in segmenti di coronarie umane aterosclerotiche in vitro <sup>2</sup>. Analoghe conclusioni provengono dallo studio TREND (*Trial on Reversing*

*Endothelial Dysfunction* – Mancini, 1996), che dimostra un incremento significativo della vasodilatazione indotta da acetilcolina in soggetti trattati con l'ACE-inibitore quinapril <sup>3</sup>. L'azione farmacologica delle molecole attive sul sistema renina-angiotensina nei confronti della funzione endoteliale trova il suo razionale negli eventi proaterogeni conseguenti alla interazione della angiotensina II con gli AT1 recettori: vasocostrizione, ipertrofia e proliferazione dei miociti, produzione di radicali ossidativi. Tali eventi, clinicamente prevalenti su quelli prodotti dalla attivazione degli AT2 recettori (effetto antiproliferativo, vasodilatazione, formazione di cellule endoteliali), risultano inibiti dalla ridotta disponibilità di angiotensina II (ACE-inibitori), ma in misura più consistente dal blocco recettoriale AT1 (satanici), in grado di rendere incrementare la disponibilità di angiotensina II ai recettori AT2, promuovendone gli effetti antiaterogeni <sup>4</sup>.

Nell'ambito degli antipertensivi, una serie di evidenze cliniche dimostrano una chiara attività di promozione della funzione endoteliale da parte di due molecole beta-bloccanti, nebivololo e carvedilolo. Il nebivololo in particolare è in grado di indurre una vasodilatazione arteriosa endotelio-dipendente con effetto dose-risposta, e di incrementare il rilascio di NO anche attraverso una ridotta in attivazione ossidativa; l'effetto vasodilatatorio risulta bloccato dall'inibizione selettiva dell'enzima NO-sintetasi (NOS). Tali effetti non risultano documentabili in altre molecole betabloccanti, quale l'atenololo <sup>1</sup>. Anche i calcio-antagonisti diidropiridinici dimostrano una serie di proprietà farmacologiche in grado di migliorare la funzione endoteliale. Prove sperimentali di tale attività provengono dalla valutazione di efficacia di lacidipina sulla vasodilatazione endotelio-dipendente dopo infusione intra-arteriosa di acetilcolina. La molecola ha dimostrato di migliorare la funzione endoteliale e di ridurre lo stress ossidativi, come confermato dal decremento dei livelli di idroperossidi e dalla ridotta suscettibilità delle LDL all'ossidazione <sup>5</sup>. Altre proprietà documentate dei farmaci calcio-antagonisti sono la *upregulation* dell'espressione di eNOS, l'incrementata

attività delle superossido-dismutasi, e conseguente degradazione dei radicali liberi di O<sub>2</sub>, la ridotta degradazione di NO, e la modulazione del sistema delle chininasi.

## Statine e funzione endoteliale

Una ricca documentazione scientifica sull'attività farmacologica delle statine offre chiara dimostrazione di effetti migliorativi sulla funzione endoteliale. In particolare, un significativo incremento della vasodilatazione flusso-mediata, indice di funzione endoteliale, è stato dimostrato dopo trattamento con simvastatina, fluvastatina e atorvastatina. I meccanismi dell'azione farmacologica delle statine sulla funzione endoteliale risiedono nell'incrementata espressione dell'enzima eNOS, nella ridotta disponibilità di caveolina-1, fattore in grado di ridurre l'attività enzimatica di eNOS, nella ridotta produzione di ROS, e in una generica attività antinfiammatoria<sup>6</sup>. È stata anche dimostrata un'azione specifica delle statine sull'attivazione delle Rho chinasi; l'attività farmacologica di inibizione del βidrossi-βmetilglutaril-CoA a mevalonato, responsabile della sintesi endogena del colesterolo, inibisce, per via parallela, la sintesi di geranyl-geranylpirofosfato, determinando accumulo di Rho inattivo<sup>7</sup>. La migliorata disponibilità di NO di derivazione endoteliale dopo somministrazione di statine è stata documentata in termini di incrementata risposta vasodilatatoria a Sildenafil dopo trattamento con Atorvastatina<sup>8</sup>.

## Ormoni e funzione endoteliale

I livelli plasmatici di testosterone dimostrano una chiara correlazione con la disponibilità di NO di derivazione endoteliale. Studi sperimentali condotti sull'espressione di eNOS nel tessuto erettile di coniglio dimostrano una marcata riduzione dell'attività enzimatica dopo castrazione dell'animale, e un ripristino completo dopo terapia sostitutiva con testosterone<sup>9</sup>. Tale presupposto sperimentale trova riscontro clinico nel dimostrato miglioramento della funzione endoteliale in soggetti sottoposti a supplementazione con testosterone esogeno. Studi condotti su pazienti con malattia coronarica hanno documentato incremento della vasodilatazione flusso-mediata endotelio-dipendente dopo somministrazione acuta di testosterone<sup>10 11</sup>. Simile attività farmacologica è stata descritta per gli estrogeni, che alcune ricerche speri-

mentali hanno dimostrato in grado di attivare il rilascio endoteliale di NO con un meccanismo di tipo recettoriale<sup>12</sup>, mentre valutazioni in vivo ne hanno dimostrato l'efficacia nel migliorare la funzionalità vascolare<sup>13</sup>. Un recente studio condotto su una popolazione di donne ipertese in fase post-menopausale ha valutato i livelli di nitriti/nitrati nel sangue venoso in corso di terapia estrogenica sostitutiva, rilevandone incrementi significativi rispetto alla popolazione di controllo non trattata<sup>14</sup>. Dati nettamente divergenti provengono dalla valutazione della funzione endoteliale condotta su popolazione di donne in trattamento con associazione estro-progestinica a scopo contraccettivo. Il trattamento ormonale in questo caso determina un significativo decremento dei metabolici plasmatici di NO (nitriti/nitrati), indice di alterata funzione endoteliale, in misura più consistente nel sottogruppo delle fumatrici<sup>15</sup>. Simili proprietà emergono dagli studi di valutazione clinica del tamoxifene, che ha dimostrato di rallentare la progressione dell'aterosclerosi nelle donne in età post-menopausale con tumore mammario, con effetto correlato al miglioramento della funzione endoteliale e alla riduzione dello spessore di intima e media della carotide<sup>16</sup>. Le proprietà farmacologiche degli estrogeni sulla funzione endoteliale, validamente dimostrate nella donna, emergono anche da valutazioni cliniche condotte in soggetti di sesso maschile. Il 17β-estradiolo dimostra effetti vasodilatatori nel sistema cardiovascolare maschile, mediati da meccanismi recettoriali non genomici in grado di attivare la NO sintetasi endoteliale. È ipotizzabile che gli effetti proendoteliali del testosterone nel maschio siano almeno in parte legati all'azione della quota estrogenica prodotta ad opera delle aromatasi<sup>17</sup>.

## Inibitori della fosfodiesterasi tipo V e funzione endoteliale

L'impiego degli inibitori della fosfodiesterasi tipo V (PDE5) nella terapia sintomatica della DE ha dato avvio a una linea di ricerca volta ad analizzare le proprietà farmacologiche di tali molecole sulla funzione endoteliale. L'evidenza sperimentale e clinica di una efficacia significativa nel ripristinare il rilascio di NO in caso di disfunzione endoteliale ha aperto nuove prospettive in tema di approccio riabilitativo alla DE vasculogenica, delineando scenari terapeutici di straordinario interesse clinico. Uno studio di Souza et al. (2002), condotto su pazienti diabetici di tipo II, ha valutato gli effetti di sildenafil a basso dosag-

gio giornaliero sulla dilatazione flusso-mediata dell'arteria brachiale, indotta mediante compressione occlusiva. I risultati dello studio dimostrano un miglioramento in acuto della funzione endoteliale e, dopo somministrazione continuativa del farmaco per due settimane, una persistenza dell'effetto clinico per almeno 24 ore dalla sospensione della terapia<sup>18</sup>. Un'ulteriore dimostrazione di efficacia farmacologica sul *pathway* di attivazione di eNOS da parte di sildenafil proviene da uno studio di Behr-Roussel (2005), che dimostra, su strisce di tessuto erettile cavernoso pre-trattato in cronico con sildenafil, un incrementato rilasciamento in presenza di acetilcolina, ma non in presenza di *donors* di NO (nitroprussiato). Il trattamento cronico con sildenafil sembra quindi intervenire sul *pathway* di attivazione di eNOS, mediante fosforilazione della cascata PI3-chinasi/Akt/eNOS. Lo stesso studio dimostra, nel ratto trattato in cronico con sildenafil, una risposta a sildenafil somministrato in acuto nettamente accentuata rispetto all'animale che riceve sildenafil in assenza di pre-trattamento<sup>19</sup>. L'ipotesi sperimentale di uno stabile miglioramento della funzione endoteliale dopo trattamento in cronico con PDE5 inibitori riceve conferma da una serie di studi clinici condotti mediante somministrazione di Tadalafil in pazienti con patologie cardiovascolari. Rosano et al. (2005) indagarono gli effetti sulla funzione endoteliale di una somministrazione a giorni alterni di Tadalafil 20 mg per 4 settimane in pazienti con fattori di rischio cardiovascolare. I risultati, espressi in termini di variazione della dilatazione flusso-mediata dell'arteria brachiale, e dei livelli plasmatici di nitriti/nitrati ed endotelina-1, dimostrano un miglioramento signifi-

cativo della funzione endoteliale al termine di un ciclo terapeutico di 4 settimane, ed evidenziano la persistenza degli effetti farmacologici dopo 2 settimane di sospensione della terapia<sup>20</sup>. Gli effetti clinici di una migliorata funzione endoteliale dopo somministrazione in cronico di Tadalafil sono stati analizzati da Caretta et al. (2005) in uno studio condotto su popolazione anziana con fattori di rischio cardiovascolare, trattata con Tadalafil 20 mg a giorni alterni per tre mesi consecutivi<sup>21</sup>. La valutazione della funzione vascolare cavernosa, effettuata dopo un mese dalla sospensione del trattamento farmacologico mediante studio rigidometrico notturno ed ecodoppler dinamico delle arterie cavernose, dimostrò un significativo miglioramento di tutti i parametri rispetto ai valori pre-trattamento.

## Conclusioni

La disfunzione endoteliale costituisce l'evento iniziale del processo aterosclerotico e rappresenta per questo il target privilegiato di intervento farmacologico con finalità terapeutiche. Diverse molecole si dimostrano efficaci nel migliorare la funzione della cellula endoteliale, spesso con attività farmacologiche indipendenti rispetto allo specifico rationale di impiego. La dimostrata efficacia riabilitativa di farmaci quali gli inibitori della PDE5 sulla funzione endoteliale suggerisce, nel caso specifico della DE da iniziale danno vascolare, la possibilità di nuovi schemi posologici che, accanto al trattamento sintomatico del deficit di erezione, offrono opportunità di terapia della disfunzione vascolare.

## Bibliografia

- Arosio E. *Farmaci e funzione endoteliale*. Minerva Cardioangiologica 2004;52:17-9.
- Tiefenbacher CP, Friedrich S, Bleeke T, Vahl C, Chen X, Niroomand F. *ACE inhibitors and statins acutely improve endothelial dysfunction on human coronary arteries*. Am J Heart Circ Physiol 2004;286:1425-32.
- Mancini GB, Henry GC, Macaya C, O'Neill BJ, Pucillo AL, Carere RG, et al. *Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. The TREND Study*. Circulation 1996;94:258-65.
- Cheng ZJ, Vapaatalo H, Mervaala E. *Angiotensin II and vascular inflammation*. Med Sci Monit 2005;11:194-205.
- Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, Magagna A, Pasini AF, Garbin U, et al. *Effect of calcium antagonist or beta blockade treatment on nitric oxide-dependent vasodilation and oxidative stress in essential hypertensive patients*. J Hypertens 2001;19:1379-86.
- Von Haeling S, Anker SD, Bassenge E. *Statins and the role of nitric oxide in chronic heart failure*. Heart Fail Rev 2003;8:99-106.
- Takemoto M, Sun J, Hiroki J, Shimokawa H, Liao JK. *Rho-kinase mediates hypoxia-induced downregulation of endothelial nitric oxide synthase*. Circulation 2002;106:57-62.
- Castro MM, Rizzi E, Rascado RR, Nagasaki S, Bendhack LM, Tanus-Santos JE. *Atorvastatin enhances sildenafil-induced vasodilatation through nitric oxide-mediated mechanisms*. Eur J Pharmacol 2004;498:189-94.
- Traish AM, Park K, Dhir V, Kim NN, Moreland RB, Goldstein I. *Effects of castration and androgen replacement on erectile function in a rabbit model*. Endocrinology 1999;140:1861-8.
- Ong PJJ, Patrizi G, Chong WCF. *Testosterone enhances flow-mediated brachial artery reactivity in men with coronary ar-*

- tery disease*. Am J Cardiol 2000;85:269-73.
- <sup>11</sup> Rosano GM, Leonardo F, Pagnotta P, Pelliccia F, Panina G, Cerquetani E, et al. *Acute anti-ischemic effect of testosterone in men with coronary artery disease*. Circulation 1999;99:1666-70.
- <sup>12</sup> Hayashi T. *Estrogen increases endothelial nitric oxide by a receptor-mediated system*. Biochem Biophys Res Commun 1995;214:847-51.
- <sup>13</sup> Sader MA, McCredie RJ, Griffiths KA, Wishart SM, Handelsman DJ, Celmaj DS. *Oestradiol improves arterial function in healthy men receiving testosterone*. Clin Endocrinol 2001;54:175-81.
- <sup>14</sup> Czarnicka D, Kawecka-Jaszcz K, Olszanecka A, Dembinska-Kiec A, Malczewska-Malec M, Zdzienicka A, et al. *The effect of hormone replacement therapy on endothelial function in postmenopausal women with hypertension*. Med Sci Monit 2004;10:55-61.
- <sup>15</sup> Alusik S, Paluch Z, Jedlickova V. *The influence of long-term hormonal contraception and smoking on plasma concentrations of nitrites and nitrates*. Med Sci Monit 2005;11:61-4.
- <sup>16</sup> Stamatelopoulos KS, Lekakis JP, Poulakaki NA, Papamichael CM, Venetsanou K, Aznaouridis K, et al. *Tamoxifen improves endothelial function and reduces carotid intima-media thickness in postmenopausal women*. Am Heart J 2004;147:1093-9.
- <sup>17</sup> Cho JJ, Cadet P, Salamon E, Mantione K, Stefano GB. *The nongenomic protective effects of estrogen on the male cardiovascular system: clinical and therapeutic implications in aging men*. Med Sci Monit 2003;9:63-8.
- <sup>18</sup> Desouza C, Parulkar A, Lumpkin D, Akers D, Fonseca VA. *Acute and prolonged effects of sildenafil on brachial artery flow-mediated dilatation in type 2 diabetes*. Diabetes Care 2002;25:1336-9.
- <sup>19</sup> Behr-Roussel D, Gorny D, Mevel K, Caisey S, Bernabe J, Burgess G, et al. *Chronic sildenafil improves erectile function and endothelium-dependent cavernosal relaxations in rats: lack of tachyphylaxis*. Eur Urol 2005;47:87-91.
- <sup>20</sup> Rosano GM, Aversa A, Vitale C, Fabbri A, Fini M, Spera G. *Chronic treatment with Tadalafil improves endothelial function in men with increased cardiovascular risk*. Eur Urol 2005;47:214-22.
- <sup>21</sup> Caretta N, Palego P, Ferlin A, Garolla A, Bettella A, Selice R, et al. *Resumption of spontaneous erections in selected patients affected by erectile dysfunction and various degrees of carotid wall alteration: role of Tadalafil*. Eur Urol 2005;48:326-32.

# Ruolo dell'ipossia nella disfunzione erettile

## ROLE OF HYPOXIA IN ERECTILE DYSFUNCTION

A. MORELLI, L. VIGNOZZI, S. FILIPPI, M. MAGGI

Unità di Andrologia, Dipartimento di Fisiopatologia Clinica, Università di Firenze

La disfunzione erettile (DE) è una comune conseguenza di diverse procedure chirurgiche urologiche che, nonostante l'introduzione delle recenti tecniche di "nerve sparing", comportano lesioni a carico del fascio neurovascolare pelvico. Un'alta percentuale di pazienti sottoposti ad intervento di prostatectomia radicale per carcinoma della prostata, mostra deficit erettile post-chirurgico<sup>1-3</sup>. Inoltre, nei casi di DE post-prostatectomia (PP-DE) gli inibitori della fosfodiesterasi 5 (PDE5-i), che rappresentano la terapia più ampiamente accettata ed efficace nel trattamento della DE, sono meno efficaci rispetto ai casi di DE di diversa eziologia<sup>4-6</sup>. La degenerazione dei nervi cavernosi svolge, dunque, un ruolo eziologico importante, responsabile anche della ridotta responsività ai PDE5-i. Infatti, i nervi cavernosi conducono gli impulsi del sistema nervoso autonomo inducenti l'erezione. Studi sperimentali nel ratto, in cui l'animale veniva sottoposto a neurotomia cavernosa bilaterale, quindi una sorta di modello sperimentale di PP-DE, hanno evidenziato apoptosi delle cellule muscolari lisce peniene e atrofia peniena persistente in seguito alla neurotomia<sup>7</sup>. Inoltre, come effetto a lungo termine (12-15 settimane), la neurotomia non solo determinava una riduzione del contenuto muscolare a favore del tessuto connettivale-fibroso penieno, ma a questa era anche associata un'aumentata espressione di TGF- $\beta$ 1 e di HIF-1 $\alpha$ , entrambi indotti da ipossia<sup>8,9</sup>. L'ipossia prolungata sembra quindi essere associata al deficit erettile dovuto al danno a carico dei nervi cavernosi.

La condizione di ipossia rappresenta un evento fisiologico nel pene, il quale per la maggior parte del tempo è nello stato di flaccidità, caratterizzato da una tensione di ossigeno pari a circa 25-40 mm Hg. Normalmente l'ipossigenazione peniena viene interrotta per un totale di circa 1,5-3 ore al giorno da episodi erettivi, che grazie all'aumento del flusso sanguigno penieno riossigenano il tessuto (PO<sub>2</sub> = 90-100 mm Hg). Lesioni ai nervi cavernosi, tali da impedire gli episodi erettivi giornalieri, possono essere responsabili dell'atrofia e della fibrosi peniene osservate in seguito a neurotomia. In accordo a tale ipotesi, abbiamo dimostrato che colture di

cellule muscolari lisce peniene umane (hPSMC) mantenute in condizioni di ipossia prolungata (più di 24 ore) mostravano un'aumentata produzione e attività di endotelina-1 (ET-1), un peptide profibrotico la cui sintesi nel pene è TGF- $\beta$ 1-dipendente<sup>10</sup>. Inoltre l'ET-1 è l'agente contratturante più potente per la muscolatura liscia peniena, dove tale effetto è mediato dal sottotipo recettoriale ETA<sup>10,11</sup>. L'ipossia peniena prolungata era, inoltre, associata ad una induzione del sottotipo recettoriale ETB<sup>10,11</sup>, che è noto mediare gli effetti vasorilascianti dell'ET-1, probabilmente come effetto compensatorio al fine di controbilanciare gli effetti contratturanti e favorire quindi la riossigenazione tissutale.

Negli ultimi anni c'è stato un crescente interesse nella riabilitazione del deficit erettile nei pazienti sottoposti a prostatectomia radicale al fine di prevenire, o comunque ridurre, l'incidenza di PPDE, nonché di migliorare la percentuale di pazienti responsivi ai PDE5-i<sup>3</sup>. I primi tentativi si sono basati sull'uso di farmaci che iniettati localmente nel tessuto cavernoso ne stimolassero la tumescenza e la riossigenazione. Ad esempio, sono state impiegate con successo iniezioni intracavernose di alprostadil 2-3 volte a settimana<sup>12</sup>. Successivamente è stato introdotto l'uso dei PDE5-i somministrati giornalmente al fine di indurre vasodilatazione e riossigenazione mediante l'incremento della via di segnalazione mediata dal monossido di azoto (NO). I risultati ottenuti utilizzando 100 mg di sildenafil, sono stati in qualche modo incoraggianti, anche se il recupero della funzione erettile normale era soltanto del 27%<sup>13</sup>. Inoltre, la terapia con 100 mg di sildenafil giornalieri, incominciata il più precocemente possibile dopo l'intervento di prostatectomia, era in grado di prevenire la riduzione di contenuto muscolare liscio che è associata alla patogenesi della DE permanente<sup>13,14</sup>.

Utilizzando un modello sperimentale di PPDE, ovvero ratti sottoposti a neurotomia cavernosa bilaterale (BCN), abbiamo studiato gli effetti, in termini di danno ipossico, nonché l'efficacia dell'uso di un PDE5-i, Tadalafil, sulla funzione erettile. I dati qui di seguito riportati sono in pubblicazione sul *Journal of Sexual Me-*

dicine<sup>15</sup>. Innanzitutto abbiamo confermato che la neurotomia induceva un danno ipossico grave nel tessuto cavernoso. Infatti, la positività all'hypoxiprobe, un marcatore comunemente utilizzato per valutare l'ipossigenazione tissutale mediante immunisto-chimica<sup>16</sup>, risultava ampiamente presente nelle sezioni di tessuto cavernoso dei ratti dopo tre mesi dalla neurotomia, mentre era completamente assente nei ratti di controllo "sham-operated". Inoltre, anche il rapporto tra il contenuto muscolare e quello fibroso, valutato mediante colorazione tricromica di Masson, risultava alterato nei ratti BCN come conseguenza del danno ipossico indotto dalla neurotomia. Per valutare l'effetto della somministrazione cronica di Tadalafil, un PDE5-i a lunga durata d'azione, nel prevenire tali alterazioni del tessuto penieno, un sottogruppo di ratti BCN è stato trattato giornalmente con Tadalafil (2 mg/kg) per tre mesi dal momento della neurotomia. Il trattamento è risultato efficace nel prevenire sia la ipossigenazione che l'alterazione del contenuto muscolare/fibroso del pene (Fig. 1). In accordo con quanto precedentemente riportato in vitro nelle hPSMC e in espianti penieni di coniglio<sup>10,11</sup>, abbiamo osservato che nel tessuto penieno dei ratti BCN si aveva un'aumentata espressione sia genica che proteica del sottotipo recettoriale ETB e che anche la sensibilità ad un agonista selettivo di questo tipo recettoriale (IRL1620) era aumentata. Il significato fisiologico dell'induzione degli ETB è ancora poco chiaro, ma è importante notare che la via di segnalazione mediata dagli ETB è accoppiata positivamente alla formazione di vari effettori ad azione vasodilatante come i prostanoidei<sup>17</sup> o l'NO<sup>11</sup>. Pertanto,

nel pene ipossico, la maggiore espressione di ETB può indicare una risposta compensatoria che mira a controbilanciare l'attività contratturante dell'ET-1 e a limitare quindi il danno ipossico. Il trattamento con Tadalafil, mantenendo ossigenato il tessuto è risultato efficace nel prevenire sia l'aumento degli ETB che la maggiore sensibilità all'IRL1620 (Fig. 2).

Una risposta compensatoria simile può essere ipotizzata anche per l'enzima PDE5, la cui espressione potrebbe essere ridotta in seguito alla neurotomia. La PDE5, enzima abbondantemente espresso nel pene umano<sup>18</sup> e di ratto<sup>19</sup>, idrolizza il cGMP a metabolita lineare inattivo. L'accumulo di cGMP è il principale evento intracellulare sottostante l'erezione e quindi l'ossigenazione peniena. L'inibizione della PDE5 rappresenta, infatti, la strategia migliore per aumentare la sensibilità peniena al NO, l'accumulo di cGMP e quindi l'erezione. Nel tessuto cavernoso dei ratti BCN abbiamo osservato una riduzione dell'espressione della PDE5, suggerendo un effetto di silenziamento naturale della PDE5 indotto dall'ipossia, probabilmente allo scopo di incrementare l'attività vasodilatante NO/cGMP-mediata. Il Tadalafil in cronico ripristinava i livelli di espressione della PDE5 (Fig. 3). Somministrando il Tadalafil in acuto nei ratti BCN non si osservava alcun effetto migliorativo sulla capacità rilasciante peniena, a conferma di quanto dimostrato precedentemente circa l'importanza di adeguati livelli di PDE5 nel pene affinché possa svolgersi l'azione pro-erettile dei PDE5i<sup>18</sup>. Infatti, in condizioni di ipogonadismo, caratterizzato da una ridotta espressione di PDE5, i farmaci inibitori di tale enzima sono inefficaci nel migliorare la ri-

Fig. 1. Immunistoichimica per hypoxiprobe in sezioni di corpo cavernoso di ratto. *Immunohistochemical staining of hypoxiprobe adducts in rat penis.*

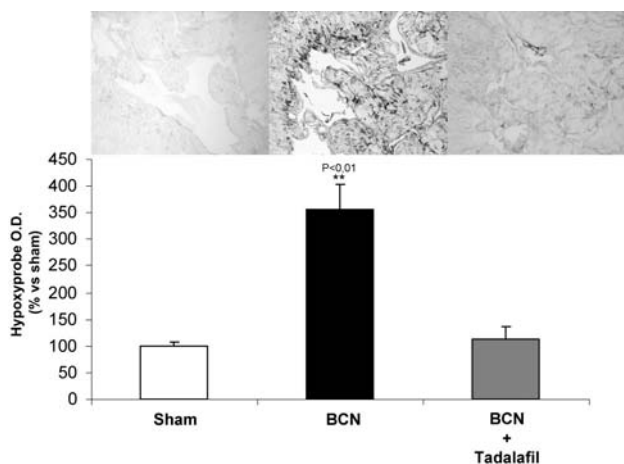
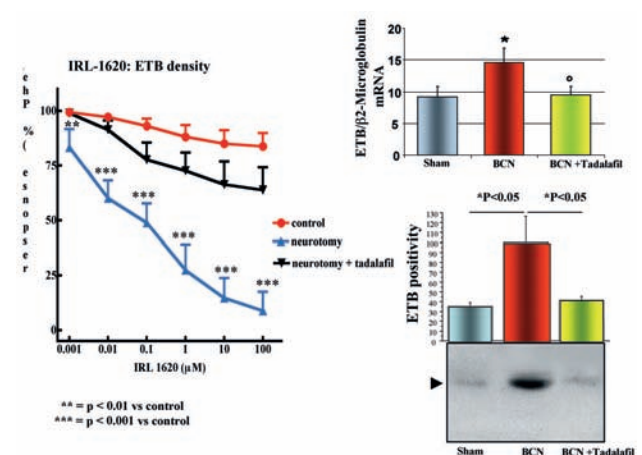
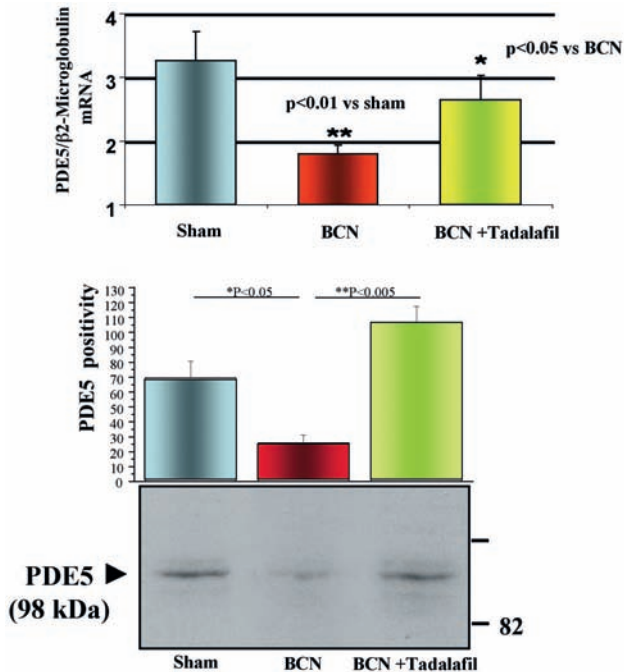


Fig. 2. Effetto del IRL1620 ed espressione di ETB nei corpi cavernosi di ratto. *Effect of IRL1620 and ETB expression on rat corpora cavernosa.*





**Fig. 3.** Effetto della neurotomia e del Tadalafil cronico sulla espressione della PDE5 nei corpi cavernosi di ratto. *Effect of BCN and chronic tadalafil administration on PDE5 expression in rat corpora cavernosa.*



sposta erettile, mentre la terapia ormonale sostitutiva con testosterone, ripristinando l'espressione della PDE5 nel tessuto penieno, ripristina anche l'efficacia dei PDE5i<sup>18-21</sup>. L'efficacia del trattamento cronico con Tadalafil nei ratti BCN nel prevenire tutti gli effetti indotti dall'ipossia (Tab. I), quali l'inefficacia del Tadalafil stesso in acuto, e la ridotta espressione della PDE5, è dovuta probabilmente al mantenimento dell'ossigenazione tissutale. Tali dati sono stati anche confermati nelle hPSMC che già dopo 24 ore di ipossia mostravano livelli di PDE5 ridotti che non

**Tab. I.** Effetti del trattamento cronico con Tadalafil nel pene di ratti sottoposti a neurotomia cavernosa bilaterale. *Effect of chronic tadalafil treatment on corpora cavernosa of BCN rats.*

- previene le alterazioni del contenuto muscolare liscio
- mantiene ossigenato il tessuto
- mantiene l'espressione dei recettori ETB e della PDE5 ai livelli del controllo

venivano però ripristinati dal contemporaneo trattamento con Tadalafil. Pertanto, è possibile speculare che il ripristino dei livelli di PDE5 sia dovuto indirettamente all'ossigenazione peniena indotta dal trattamento prolungato con il Tadalafil e non al Tadalafil di per sé.

Tali evidenze possono avere importanti implicazioni cliniche. Infatti, uno dei motivi per cui pazienti affetti da PPDE non rispondono ai PDE5i può essere ascritto alla ipoespressione della PDE5 indotta dall'ipossia. In tali pazienti una terapia cronica con Tadalafil non solo può migliorare la risposta ai PDE5i ma può anche limitare la fibrosi peniena.

Tuttavia, la somministrazione cronica di Tadalafil non ha mostrato alcun effetto migliorativo sulla risposta alla stimolazione con Acetilcolina, risultata essere ridotta nei preparati di corpo cavernoso dei ratti BCN. Tale evidenza indica probabilmente l'impossibilità del solo trattamento farmacologico di ripristinare un'alterazione nei livelli di espressione degli enzimi chiave per la sintesi di NO, eNOS ed nNOS, dovuta alla procedura chirurgica radicale. L'attenzione massima nel cercare di preservare il fascio neurovascolare pelvico durante l'intervento chirurgico rimane, pertanto, il primo livello preventivo per la PPDE.

## Bibliografia

- Walsh PC, Donker PJ. *Impotence following radical prostatectomy: insight into etiology and prevention.* J Urol 1982;128:492-7.
- Meuleman EJ, Mulders PF. *Erectile function after radical prostatectomy: a review.* Eur Urol 2003;43:95-101.
- Montorsi F, Burnett AL. *Erectile dysfunction after radical prostatectomy.* BJU Int 2004;93:1-2.
- Brock G, Nehra A, Lipshultz LI, Karlin GS, Gleave M, Seger M, et al. *Safety and efficacy of vardenafil for the treatment of men with erectile dysfunction after radical retropubic prostatectomy.* J Urol 2003;170:1278-83.
- Montorsi F, Padma-Nathan H, McCullough A, Brock GB, Bro-

derick G, Ahuja S, et al. *Tadalafil in the treatment of erectile dysfunction following bilateral nerve sparing radical retropubic prostatectomy: a randomized, double-blind, placebo controlled trial.* J Urol 2004;172:1036-41.

6 Montorsi F, McCullough A. *Efficacy of sildenafil citrate in men with erectile dysfunction following radical prostatectomy: a systematic review of clinical data.* J Sex Med 2005;2:658-67.

7 User HM, Hairstone JH, Zelner DJ, McKenna KE, McVary KT. *Penile weight and cell subtype specific changes in a post-radical prostatectomy model of erectile dysfunction.* J Urol 2003;169:1175-9.

8 Leungwattanakij S, Bivalacqua TJ, Usta MF, Yang DY, Hyun JS, Champion HC, et al. *Cavernous neurotomy causes hy-*

- poxia and fibrosis in rat corpus cavernosum.* J Androl 2003;24:239-45.
- <sup>9</sup> Hu WL, Hu LQ, Li SW, Zheng XM, Tian BC. *Expression of transforming growth factor-beta1 in penile tissue from rats with bilateral cavernosal nerve ablation.* BJU Int 2004;94:424-8.
- <sup>10</sup> Granchi S, Vannelli GB, Vignozzi L, Crescioli C, Ferruzzi P, Mancina R, et al. *Expression and regulation of endothelin-1 and its receptors in human penile smooth muscle cells.* Mol Hum Reprod 2002;8:1053-64.
- <sup>11</sup> Filippi S, Marini M, Vannelli GB, Crescioli C, Granchi S, Vignozzi L, et al. *Effects of hypoxia on endothelin-1 sensitivity in the corpus cavernosum.* Mol Hum Reprod 2003;9:765-74.
- <sup>12</sup> Montorsi F, Guazzoni G, Strambi LF, Da Pozzo LF, Nava L, Barbieri L, et al. *Recovery of spontaneous erectile function after nerve-sparing radical retropubic prostatectomy with and without early intracavernous injections of alprostadil: results of a prospective, randomized trial.* J Urol 1997;158:1408-10.
- <sup>13</sup> Padma-Nathan H, McCullough A, Forest C. *Erectile dysfunction secondary to nerve-sparing radical retropubic prostatectomy: comparative phosphodiesterase-5 inhibitor efficacy for therapy and novel prevention strategies.* Curr Urol Rep 2004;5:467-71.
- <sup>14</sup> Schwartz EJ, Wong P, Graydon RJ. *Sildenafil preserves intracorporeal smooth muscle after radical retropubic prostatectomy.* J Urol 2004;171:771-4.
- <sup>15</sup> Vignozzi L, Filippi S, Morelli A, Ambrosini S, Luconi M, Vannelli GB, et al. *Effect of chronic Tadalafil administration on penile hypoxia induced by cavernous neurotomy in the rat.* J Sex Med 2006 (in press).
- <sup>16</sup> Harris AL. *Hypoxia – a key regulatory factor in tumour growth.* Nat Rev Cancer 2002;2:38-47.
- <sup>17</sup> Filep JG, Battistini B, Cote YP, Beaudoin AR, Sirois P. *Endothelin-1 induces prostacyclin release from bovine aortic endothelial cells.* Biochem Biophys Res Commun 1991;177:171-6.
- <sup>18</sup> Morelli A, Filippi S, Mancina R, Luconi M, Vignozzi L, Marini M, et al. *Androgens regulate phosphodiesterase type 5 expression and functional activity in corpora cavernosa.* Endocrinology 2004;145:2253-63.
- <sup>19</sup> Zhang XH, Morelli A, Luconi M, Vignozzi L, Filippi S, Marini M, et al. *Testosterone regulates PDE5 expression and in vivo responsiveness to Tadalafil in rat corpus cavernosum.* Eur Urol 2005;47:409-16.
- <sup>20</sup> Aversa A, Isidori AM, Spera G, Lenzi A, Fabbri A. *Androgens improve cavernous vasodilation and response to sildenafil in patients with erectile dysfunction.* Clin Endocrinol (Oxf) 2003;58:632-8.
- <sup>21</sup> Shabsigh R, Kaufman JM, Steidle C, Padma-Nathan H. *Randomized study of testosterone gel as adjunctive therapy to sildenafil in hypogonadal men with erectile dysfunction who do not respond to sildenafil alone.* J Urol 2004;172:658-63.

# I pazienti neurologici

## NEUROLOGICAL PATIENTS

G. DEL POPOLO, G. LOMBARDI

SOD di Neuro-Urologia e Neuro-Andrologia, A.O.U. Careggi Firenze

### Introduzione

Ogni condizione neurologica presenta dei picchi di massima incidenza in determinate fasce d'età e comunque tutte le età sono rappresentate a partire da malattie neurologiche congenite come nei pazienti con spina bifida (Fig. 1). Una patologia neurologica può presentare un'evoluzione progressiva nel tempo con un'accentuazione del disturbo/sessuale di base o l'insorgenza di un nuovo disturbo sessuale come per esempio si può avere nella Sclerosi Multipla, Parkinson e nella neuropatia periferica in pazienti diabetici. Anche nei casi di patologie neurologiche stazionarie non progressive il quadro funzionale genito-urinario può presentare variazioni nel tempo amplificate dalla condizione neurologica. Un peggioramento progressivo nel tempo sulla funzione sessuale in pazienti neurogeni può essere causato dall'utilizzo cronico o dall'incremento di *farmaci nocivi per la funzione sessuale* come: antidepressivi, anticolinergici, antipertensivi, o da *stili di vita*: fumo, alcolici, squilibri alimentari od infine dal manifestarsi di condizioni negative sulla funzione sessuale comuni all'intera popolazione come la *menopausa e l'invecchiamento*.

### Patologie neurologiche causa di disfunzioni sessuali

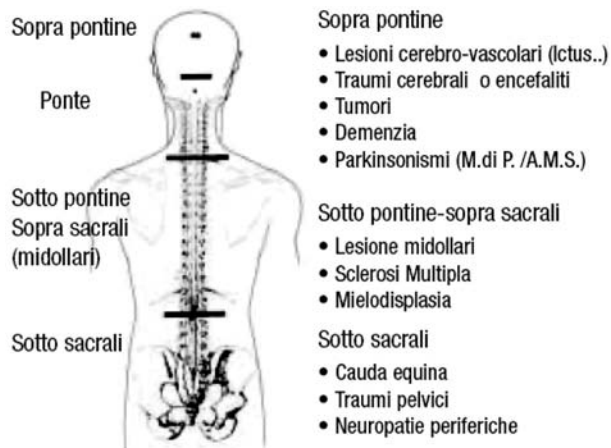
Si definisce deficit erettile neurogeno (DEN) *l'incapacità ad ottenere e mantenere un'erezione peniena sufficiente per il coito associata a diagnosi di malattia neurologica documentabile e correlabile*. La disfunzione sessuale dipende sia dall'en-

tità che dalla sede del danno neurologico. Distinguiamo 2 fasi dell'attività sessuale: la fase di eccitazione, che equivale all'erezione, e quella orgasmica. Tra le malattie neurologiche a sede sovrapontina le più frequenti sono: Parkinson, Ictus, traumi, e demenza. Il deficit che incide maggiormente, su entrambe le fasi, è l'alterazione della sensibilità che determina difficoltà ad ottenere e mantenere l'erezione e inficiare la soddisfazione orgasmica. Le più frequenti malattie a sede midollare pontino-soprasacrale sono la Sclerosi Multipla e le lesioni midollari: traumatiche, vascolari e virali. In questi casi si ha la preservazione dell'*erezione riflessa* indotta da manovre di stimolazione dei genitali, che attivano l'arco riflesso dell'erezione. L'erezione seppur presente, non sempre è finalizzabile ad un coito soddisfacente, per problemi di penetrazione da rigidità insufficiente o inadeguato mantenimento dell'erezione. Le lesioni incomplete sono clinicamente variabili, caratterizzate da una vasta gamma di quadri clinici difficilmente stan-

Fig. 1. Incidenza per età delle patologie neurologiche (range 0-100 anni). *Incidence of neurological pathologies for age (range 0-100 years).*

Alzheimer	<input type="text"/>
Danno periferico iatrogeno	<input type="text"/>
Diabete I	<input type="text"/>
Diabete II	<input type="text"/>
Epilessia	<input type="text"/>
Lesione midollare	<input type="text"/>
Parkinson	<input type="text"/>
Sclerosi multipla	<input type="text"/>
Spina bifida	<input type="text"/>
Stroke	<input type="text"/>

Fig. 2. Principali patologie neurologiche e sedi di lesione. *Main neurological pathologies and lesion seats.*



dardizzabili; tuttavia la prognosi di recupero dell'eiaculazione anterograda e di una valida erezione spontanea è migliore rispetto alle lesioni complete.

Patologie neurologiche a sede sacrale sono: mielomeningocele, sindrome da cauda equina e lesioni midollari acquisite e periferiche le più frequenti sono: diabete mellito, da neuropatia alcolica, da traumi del bacino con lesione del pudendo, dopo chirurgia pelvica come in caso di prostatectomia radicale o dopo intervento di Miles. In caso di lesione completa non è preservata nessun tipo di erezione né psicogena né riflessa.

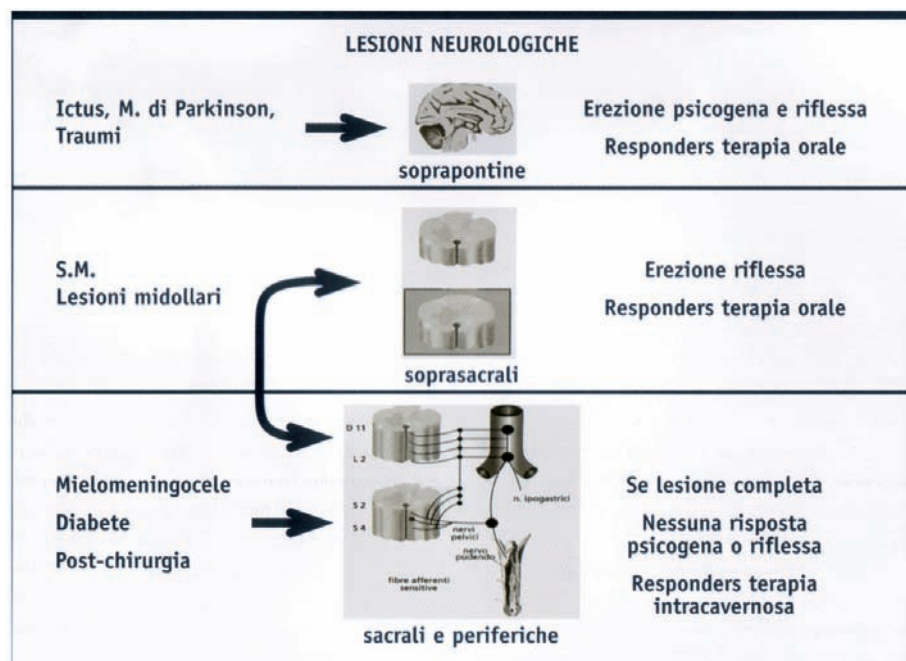
### Approccio diagnostico-terapeutico nel deficit erettile neurogeno

Per la diagnosi di una patologia neurogena sono previsti esami neuroelettrofisiologici specifici per la funzione sessuale quali: studio dei Potenziali Evocati somatosensoriali da stimolazione del nervo dorsale del pene e del riflesso bulbo cavernoso per valutare l'integrità dell'arco sacrale dell'erezione. Le risposte Simpatico-Cutanee (SSR) prevedono la stimolazione del nervo mediano e la registrazione periferica consentendo la valutazione dell'integrità dell'attività simpatica risul-

tante dall'innervazione toraco-lombare. L'iter diagnostico prevede: anamnesi, manovre semeiologiche quali elicitazione del riflesso bulbo cavernoso, valutazione del tono dello sfintere anale e della sensibilità perineo-genitale ed infine la somministrazione dell'*International Index of Erectile Function* sono sufficienti per identificare la presenza ed il grado del deficit erettile ed instaurare una terapia specifica con valenza diagnostico-terapeutica. La farmacodiagnostica assume particolare importanza nel paziente neurologico, che in genere risponde al trattamento per os, con necessità di ricorrere al trattamento iniettivo locale in una bassa percentuale; mentre in caso di fallimento anche con la terapia intracavernosa si impone una diagnosi differenziale con altre potenziali cause di deficit erettile.

Il trattamento di prima scelta sono i farmaci inibitori delle PDE5, Sildenafil, Vardenafil e Tadalafil<sup>1</sup>. Al momento non è riportata una superiorità terapeutica di uno dei farmaci orali su uno specifico disturbo della Vis da causa neurogena. In generale, l'efficacia degli inibitori delle PDE5 è proporzionale al grado di preservazione dell'erezione riflessa, mentre ha scarsi o nessun effetto nei pazienti con lesione neurologica periferica completa. In letteratura non sono stati finora segnalati importanti effetti collaterali acuti con tutti gli inibitori delle PDE5, in particolare episodi di priapismo, e non sono riportati effetti collaterali durante l'utilizzo cronico. L'effetto terapeutico long-

Fig. 3. Livelli di lesione e risposta attività erettile peniena. *Levels of lesion and erectile activity penis response.*



term (> 24 ore) del Tadalafil rappresenta, al momento, la novità più importante rispetto agli altri inibitori delle PDE5 consentendo ai pazienti di avere una valenza terapeutico-riabilitativa, di non pianificare i loro rapporti sessuali e/o di avere rapporti sessuali distanziati con l'utilizzo di una singola somministrazione grazie alla maggiore specificità e selettività verso la PDE5<sup>2</sup>. Nei pazienti non responders alla terapia orale con PDE5, la terapia intracavernosa con PGE1 è l'unica alternativa farmacologia con dimostrata efficacia. Una corretta informazione ed un adeguato training con il paziente per l'apprendimento della tecnica corretta e l'individuazione della dose minima efficace sono indispensabili per limitare il "drop out" che accompagna questo tipo di terapia (30-50%) e i possibili effetti collaterali della terapia: priapismo e fibrosi dei corpi cavernosi. Alcuni studi hanno dimostrato un effetto "curativo" della somministrazione di ICPGE1 con ripresa dell'attività spontanea<sup>3</sup>. Pertanto è possibile la ripresa di erezioni valide spontanee in pazienti con DEN di grado lieve dopo training con ICPGE1, o pazienti neurogeni che diventano "Responders" al trattamento orale solo dopo un training di microiniezioni. In meno del 10% dei casi in cui la terapia intracavernosa con PGE1 fallisce, si può ricorrere all'associazione di farmaci intracavernosi *cocktails* di più sostanze tipo: trimix papaverina, fentolamina e PGE1, bimix il V.I.P. 25 mcg (*vasoactive intestinal polipeptide*), associato alla fentolamina (1-2 mcg) o alla PGE1 (2-20 mcg),

oppure PDE5 orali da assumere circa un'ora prima del rapporto associato all'iniezione di ICPGE1 nell'imminenza del rapporto. In questi pazienti è opportuno l'approfondimento diagnostico per valutare la componente neuro-vascolare con l'ecocolor doppler penino basale e dinamico dopo terapia farmacologia, per documentare un possibile deficit vascolare artero-venoso associato, e test neuroelettrofisiologici mirati per evidenziare un eventuale peggioramento della neuropatia basale. I dosaggi ormonali: FSH, LH, PRL, Testosterone libero e totale, TSH, FT3, FT4 sono indicati quando è presente un concomitante calo della libido e/o ipogonadismo o obesità. Queste indagini sono indispensabili prima di ricorrere ad un impianto chirurgico di protesi peniena. Le complicanze più frequenti, dopo impianto protesico, nei pazienti neurogeni sono: l'erosione del glande, l'infezione, l'incurvamento del pene, flaccidità del glande con effetto "concorde" per il mancato adeguamento della protesi alla parte distale del corpo cavernoso.

## Conclusioni

Il paziente neurologico presenta numerose variabili con un quadro clinico spesso in evoluzione, pertanto si rende necessario un progetto riabilitativo multimodale in cui la riabilitazione non sia trascurata o "emarginata", ma viceversa sia elemento portante dell'iter riabilitativo per ottenere il miglior recupero con la minor invasività terapeutica possibile.

## Bibliografia

<sup>1</sup> Giuliano F, Montorsi F, Mirone V, Rossi D, Sweeney M. *Switching from intracavernous prostaglandin E1 injections to oral sildenafil citrate in patients with erectile dysfunction: results of a multicenter European study.* J Urol 2000;164:708-11.

<sup>2</sup> Del Popolo G, Li Marzi V, Mondaini N, Lombardi G. *Time/duration effectiveness of sildenafil versus Tadalafil in the treatment of erectile dysfunction in male spinal cord-injured patients.* Spinal Cord 2004;42:643-8.

<sup>3</sup> Brock G, Tu LM, Linet OI. *Return of spontaneous erection during long-term intracavernosal alprostadil (Caverject) treatment.* Urology 2001;57:536-41.

# Disfunzione erettile e malattia diabetica

## ERECTILE DYSFUNCTION AND DIABETES

D. FEDELE

### Definizione

In accordo alla *Consensus Conference* promossa dal “National Institute of Health” (NIH)<sup>1</sup>, per Disfunzione Erettile (DE) si deve intendere la “incapacità del soggetto di sesso maschile ad ottenere e a mantenere una erezione peniena tale da consentire un soddisfacente rapporto sessuale”. Il termine di DE sostituisce di fatto quello più generico, ed anche più impegnativo, di impotenza sotto il quale venivano raggruppati disturbi vari della funzione sessuale.

Non c'è alcun dubbio che la DE sia una patologia che, per la sua multiforme eziopatogenesi, possa costituire campo d'interesse delle più varie professionalità. Medici di Medicina Generale (MMG), Sessuologi, Psicologi, Psichiatri, Urologi, Andrologi, Endocrinologi, Cardiologi, Internisti e probabilmente molti altri possono essere motivatamente coinvolti, in prima o in seconda istanza, nell'approccio e nella gestione del problema erettile in rapporto alla natura stessa del deficit. Le molteplici cause (psicogene, psichiatriche, relazionali, chirurgiche, urologiche, andrologiche, ecc.) che possono essere alla base della DE giustificano ampiamente tale interesse multispecialistico ed interprofessionale. Non ci si deve pertanto sorprendere se il soggetto con DE si possa rivolgere ad uno o all'altro di tali professionisti, sempre che la scelta sia stata oculata e non occasionale o guidata da opportunità logistiche.

Non c'è dubbio che il MMG, medico referente per tutti i problemi sanitari, possa essere il primo contatto per i propri pazienti con DE, così come non c'è dubbio che l'approfondimento diagnostico e terapeutico spetti di volta in volta all'Andrologo, al Sessuologo, all'Urologo, ecc., in rapporto alla causa specifica della disfunzione. Non ci si deve meravigliare pertanto che il diabetico con DE si rivolga, o debba essere indirizzato, al pro-

prio Diabetologo e alla struttura diabetologica di afferenza.

Le ragioni per cui debba essere il Diabetologo il medico referente del diabetico anche per i problemi d'erezione sono molteplici e possono essere racchiuse nelle seguenti considerazioni (Tab. I).

### Evidenze epidemiologiche

La DE nel nostro paese, secondo una recente indagine<sup>2</sup>, eseguita, su un campione di circa 1.000 individui, dai MMG in collaborazione con gli Urologi, interessa il 12,8% dei soggetti di sesso maschile, i fattori di rischio più importanti essendo rappresentati dall'età, dal fumo di sigarette e dalla presenza di diabete e di cardiopatia. Tra l'altro la contemporanea presenza di alcuni di questi fattori amplifica di fatto il rischio che, allorquando risultino contemporaneamente presenti fumo, diabete e cardiopatia, arriva ad essere ben 12 volte superiore. Il tasso riscontrato in Italia non è molto diverso dal circa 10% riscontrato dal *Massachusetts Male Aging Study* (MMAS) su 1.290 soggetti dell'area di Boston<sup>3</sup>.

Una indagine analoga, eseguita alcuni anni prima su circa 10.000 diabetici omogeneamente distribuiti su tutto il nostro territorio nazionale, ha confermato di fatto la nozione che la *prevalenza* della DE è, nei diabetici,

**Tab. I.** Motivi per cui il diabetologo deve interessarsi della Disfunzione Erettile. *Reasons why the diabetologist has to take care of ED.*

- Evidenze epidemiologiche
- La DE è una delle complicanze croniche del diabete
- La terapia è prevalentemente di tipo “medico”
- Il follow-up è quello delle altre complicanze del diabete

**Tab. II.** Fattori principali di rischio nella popolazione generale e nei diabetici. *Main risk factors in general population and diabetics.*

Popolazione generale	Diabetici
Età	Età, fumo
Fumo	Tipo e durata di diabete
Patologie varie	Compenso precario
Farmaci	Complicanze d'organo Trattamento

circa tre volte superiore a quella riscontrata nella popolazione generale, evidenziando un tasso di circa il 36%<sup>4</sup>. Anche nei diabetici la prevalenza della DE è correlata a fattori quali l'età, il fumo e l'assunzione di determinati farmaci, in particolare antipertensivi e ansiolitici (Tab. II). I fattori aggiuntivi, nel diabete, che potenziano il rischio sono rappresentati da: durata e tipo del diabete, trattamento insulinico, età più giovane alla diagnosi, precario controllo glicemico e presenza di complicanze croniche, in particolare neuropatia e vasculopatia periferica<sup>5</sup>.

L'incidenza annuale media della DE, valutata su 1.010 diabetici che avevano partecipato allo studio di prevalenza, è risultata del 6,8%, ed in particolare del 4,5% nel diabete tipo 1 e del 7,4% nel tipo 2<sup>6</sup>, tassi in pratica sovrapponibili a quelli riportati dal MMAS<sup>7</sup>, che segnala un 5% in 38 diabetici contro solo il 2% nella popolazione generale. Un dato importante, e da tenere presente per le sue implicazioni, emerso dalla indagine nazionale, è l'estremo interesse dei nostri soggetti diabetici ad affrontare e risolvere la loro disfunzione erettiva, con risposte positive che raggiungono il 93% nei soggetti di età più giovane, ma sono ancora del 67% in quelli di età > 65 anni.<sup>4</sup> Tale elevato interesse dei soggetti impone ai medici una conoscenza sia in generale del problema DE che in particolare dei modi per diagnosticarla e trattarla, ricorrendo eventualmente alla collaborazione specialistica, a seconda dei casi, del Diabetologo, dell'Andrologo, dell'Urologo e, non ultimo, dello Psico-sessuologo.

## DE complicanza cronica del Diabete

Abitualmente la DE può essere legata a cause o psicogene (stati d'ansia, depressione), od organiche (metaboliche, urologiche, endocrine, ecc.), oppure, più frequentemente, miste. Le indagini eseguite nei diabetici ci confermano che la DE in tali soggetti è in maggioranza (> 70%) motivata da cause organiche,

anche se spesso possono coesistere problemi psicologici tipici di tutte le malattie croniche. Indagini sperimentali hanno documentato, quali meccanismi patogenetici di DE, un'alterazione dei meccanismi neurogenici<sup>8</sup>, segnali di disfunzione endoteliale, quali livelli ridotti di Monossido di azoto (NO) e aumentati di endotelina<sup>9</sup>, e una aumentata formazione, a livello dei corpi cavernosi, di prodotti di avanzata glicazione (AGE)<sup>10</sup>. Dal punto di vista clinico spesso alla base della DE dei diabetici vi è una neuropatia, sia somatica sia autonoma, oppure una vasculopatia periferica. Oltre alle complicanze neurologiche e vascolari il diabete si accompagna frequentemente ad ipertensione arteriosa (> 60%), nefropatia cronica ed insufficienza renale, dislipoproteinemia e necessita pertanto di apposita terapia che risulta spesso facilitare la comparsa di DE. In conformità a tutto ciò la storia naturale della DE dei diabetici può essere identificata con quella stessa della malattia diabetica. Sulla base di una predisposizione genetica fattori ambientali, quali l'obesità, la ridotta attività fisica ecc., attraverso un aumento della resistenza periferica all'insulina, determinano dapprima una ridotta tolleranza ai carboidrati (IGT) e poi una iperglicemia a digiuno. Gli aumentati livelli glicemici nel tempo, associati ad altre anomalie, quali l'ipertensione arteriosa e la dislipidemia, determinano un danno sia micro- che macrovascolare con i quadri tipici della retinopatia, nefropatia, neuropatia e cardiovasculopatia. Tali complicanze croniche, se non opportunamente trattate, possono a loro volta essere causa di lesioni debilitanti quali la cecità, l'insufficienza renale cronica, il piede diabetico ed, infine, la DE.

Pertanto di fronte al proprio paziente con problemi erettili quali dovrebbero essere i compiti del Diabetologo? La risposta è piuttosto semplice: gli stessi che egli svolge per le altre complicanze croniche (Tab. III). Una verifica della reale presenza del problema s'impone in considerazione della frequente erronea valutazione, da parte dei pazienti, delle proprie prestazioni sessuali sotto la deleteria influenza di pubblicazioni e filmati devianti. Spetta poi al diabetologo lo

**Tab. III.** Ruolo del diabetologo nel paziente con disfunzione erettile. *Role of diabetologist in an ED patient.*

- Verifica del problema
- Screening e impostazione diagnostica
- Educazione sanitaria
- Coordinamento di eventuali competenze
- Trattamento medico

screening ed almeno un'iniziale impostazione diagnostica, garantendo in seguito sia il coordinamento delle eventuali competenze che ha saputo coinvolgere per un approfondimento della diagnosi, sia il trattamento medico ed il successivo follow-up. Inoltre non c'è dubbio alcuno che spetti al diabetologo un'adeguata informazione ed educazione in profondità, rivolte al paziente ed eventualmente anche alla partner, onde poter garantire il raggiungimento degli obiettivi terapeutici ed il successo dell'intervento diabetologico<sup>11</sup>. Un paziente, che ha potuto risolvere il proprio problema erettile, sarà un diabetico che avrà riacquisito una più soddisfacente qualità di vita, avrà probabilmente risolto la sua ansia e depressione, e sarà pertanto più motivato a rivolgersi, con maggiore convincimento, la propria attenzione alla corretta gestione del suo diabete e delle relative complicanze. Infine, se sarà stato il diabetologo a concorrere alla soluzione del suo problema di natura sessuale, si rafforzerà il legame e la fiducia verso il medico e la struttura diabetologica, con conseguente maggiore collaborazione e ancor maggiore probabilità di successo.

### **Lo screening della DE presso il servizio di Diabetologia**

Già alcuni anni or sono in una Consensus<sup>12</sup>, a cui avevano contribuito colleghi di varie discipline, erano state definite le procedure più semplici da adottare nell'ambito del proprio ambulatorio diabetologico per approssimare il problema. Nel corso della visita annuale rivolta all'approfondimento anamnestico e clinico del diabetico, il Diabetologo dovrebbe porgere al paziente la semplice domanda: "Ha notato negli ultimi sei mesi modifiche importanti nelle sue abitudini sessuali?". Se il diabetico risponde negativamente si rimanderà il quesito all'anno successivo, altrimenti, sempre che il soggetto sia consenziente, si procederà al necessario approfondimento. In considerazione della delicatezza dell'argomento sarebbe opportuno che il paziente fosse indirizzato ad un ambiente apposito ove affrontare con la riservatezza necessaria, eventualmente con la coppia, il problema e prendere le decisioni condivise. Le indagini preliminari consisteranno in: anamnesi fisiologica, sesso-

logica, patologica; obiettività endocrina, urologica, ecc.; ed esami biochimici per escludere la possibile genesi endocrina (testosterone, prolattina, TSH), renale, epatica, metabolica. In un diabetico noto si dovrebbe conoscere l'eventuale presenza di altre complicanze, in particolare neuropatia e vasculopatia. Se no, non dovrebbero esserci problemi per la loro diagnosi, eventualmente ricorrendo alla consulenza dei colleghi specialisti. Nel frattempo il diabetologo avrà cura di eliminare tutti i possibili fattori facilitanti, equilibrando ulteriormente il controllo metabolico, scegliendo in modo accurato la terapia antipertensiva, eliminando il fumo, ecc. Dopo di ciò si concorderà con il diabetico, meglio ancora se con la coppia, la terapia, illustrando accuratamente tutte le possibili scelte, le caratteristiche dei farmaci ed in particolare tutti i possibili effetti collaterali e le interazioni con i farmaci che eventualmente il soggetto sta assumendo.

Una volta che il diabetico dimostra di rispondere positivamente al trattamento si dovrà decidere in che modo eseguire il follow-up. A mio parere, onde evitare i "drop-out", il diabetico dovrebbe essere rinviato presso il normale ambulatorio diabetologico, cioè dal suo Diabetologo abituale, anche per consentire che il follow-up della DE rientri nell'ambito del follow-up delle altre complicanze croniche del diabete.

### **Conclusioni**

La DE del diabetico è un problema che, o in prima o in seconda battuta, deve interessare il Diabetologo, il quale deve dedicare a tale complicanza almeno la stessa attenzione che dedica alle altre complicanze croniche. Ciò non significa che tale interesse debba precludere la doverosa e utile collaborazione con le altre professionalità, siano esse rappresentate dal MMG, primo referente della salute del cittadino, oppure da altre figure professionali, spesso indispensabili nel processo diagnostico decisionale e nelle opportune scelte terapeutiche. In definitiva l'importante non è tanto chi debba affrontare tale delicato problema ma di affrontarlo comunque, anche se per il diabetico sarebbe opportuno ed auspicabile fosse il Diabetologo ad, almeno, intraprendere il percorso diagnostico.



## Bibliografia

- <sup>1</sup> Parazzini F, Menchini Fabris F, Bortolotti A, Calabro A, Chatenoud L, Colli E, et al. *Frequency and determinants of erectile dysfunction in Italy*. Eur J Urology 2000;37:43-9.
- <sup>2</sup> Fedele D, Bortolotti A, Coscelli C, Santeusano F, Chatenoud L, Colli E, et al. *Erectile dysfunction in type 1 and type 2 diabetics in Italy*. Int J Epidemiol 2000;29:524-31.
- <sup>3</sup> Fedele D, Coscelli C, Cucinotta D, Forti G, Santeusano F, Viaggi S, et al. *Incidence of erectile dysfunction in diabetics in Italy*. J Urology 2001;166:1368-71.
- <sup>4</sup> Johannes CB, Araujo AB, Feldman HA, Derby CA, Kleinman KP, McKinlay JB. *Incidence of erectile dysfunction in men 40 to 69 years old: longitudinal results from the Massachusetts Male Aging Study*. J Urology 2000;163:460-3.
- <sup>5</sup> Fedele D, Coscelli C, Santeusano F, Bortolotti A, Chatenoud L, Colli E, et al. *Erectile dysfunction in diabetic subjects in Italy*. Diabetes Care 1998;21:1973-7.
- <sup>6</sup> Associazione Medici Diabetologi: Progetto Aware 2002.
- <sup>7</sup> De Berardis G, Franciosi M, Belfiglio M, Di Nardo B, Greenfield S, Kaplan SH, et al. *Erectile dysfunction and quality of life in type 2 diabetic patients: a serious problem too often overlooked*. Diabetes Care 2002;25:284-91.
- <sup>8</sup> Saenz de Tejada I, Goldstein I, Azadzo K, Krane RJ, Cohen RA. *Impaired neurogenic and endothelium-mediated relaxation of penile smooth muscle from diabetic men with impotence*. New Engl J Med 1989;320:1025-30.
- <sup>9</sup> Francavilla S, Properzi G, Bellini C, Marino G, Ferri C, Santucci A. *Endothelin-1 in diabetic and nondiabetic men with erectile dysfunction*. J Urology 1997;158:1770-4.
- <sup>10</sup> Seftel AD, Vaziri ND, Ni Z, Razmjouei K, Fogarty J, Hampel N, et al. *Advanced glycation end products in human penis: elevation in diabetic tissue, site of deposition, and possible effect through iNOS or eNOS*. Urology 1997;50:1016-26.
- <sup>11</sup> Fedele D, Belgrano E, Forti G. *La Disfunzione Eretille*. Milano: Kurtis ed. 2003.
- <sup>12</sup> *Documento di Consenso: Approccio semplificato alla diagnosi ed al trattamento della disfunzione erettile nel diabetico*. Il Diabete 2000;12:79-83.