



Problematiche Andrologiche negli adolescenti: cosa c'è da sapere e da fare

Antonio Aversa, Leonardo Meduri

Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Università degli Studi Magna Graecia, Catanzaro

Si stima che circa un uomo su tre sia affetto da disordini sessuali e riproduttivi, con percentuali variabili a seconda dell'età e dei paesi. Molte delle problematiche andrologiche che si verificano in età adulta hanno origine prima dei 18 anni e talvolta anche durante la gestazione e l'età neonatale.

Una corretta integrazione fra prevenzione, diagnosi e trattamento precoce dei disturbi andrologici risulta fondamentale, soprattutto perché alcune condizioni si presentano in età pediatrica e se non vengono prontamente riconosciute, sono gestite con maggiore difficoltà dall'endocrinologo dell'adulto o dall'andrologo.¹

La prevenzione di questo tipo di disturbi dovrebbe iniziare presto, durante l'infanzia e anche in gravidanza. È di estrema importanza l'identificazione dei più comuni fattori di rischio coinvolti nel corretto sviluppo dell'apparato riproduttivo maschile, estremamente sensibile agli insulti esterni durante il periodo gestazionale, dopo la nascita e fino alla pubertà.

I fattori di rischio che incidono, in maniera più o meno diretta, sullo stato di salute e di benessere andrologico, riguardano principalmente la alimentazione (aumento del consumo di grassi saturi), le abitudini voluttuarie (fumo e oppiacei), i fattori occupazionali ed ambientali a cui è esposta la madre, ed i tossici ambientali in età adolescenziale (plastiche e distruttori endocrini),² sui quali è necessaria una corretta informazione e sensibilizzazione per far sì che l'andrologo possa garantire una diagnosi precoce ed evitare l'instaurarsi di condizioni di difficile gestione e trattamento. Di seguito verranno trattate le principali problematiche andrologiche che insorgono durante l'adolescenza la cui identificazione può determinare una prevenzione essenziale in questa fascia di età.

Disturbi dello sviluppo puberale: dal ritardo costituzionale di crescita all'ipogonadismo ipogonadotropo

Lo sviluppo puberale è regolato dall'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi (HPG) che si attiva già durante la gestazione e permette, tramite la secrezione di GnRH, FSH ed LH, la sintesi di testosterone testicolare, la spermatogenesi e lo sviluppo dei caratteri sessuali secondari. La pubertà dovrebbe iniziare tra i 9 anni ed i 14 anni, periodo oltre il quale si parla di pubertà ritardata. La variante più comune di pubertà ritardata è il ritardo costituzionale di crescita che rappresenta circa il 60 % dei casi



di pubertà ritardata. Si tratta di una diagnosi di esclusione, in quanto l'asse HPG è intatto ma rimane silente e ritarda la sua attivazione.

Ad eccezione del ritardo costituzionale di crescita, i disturbi dello sviluppo puberale, quali la pubertà incompleta o assente e la pubertà precoce, sono indotti da alterazioni dell'asse HPG.

La ridotta funzionalità dell'asse HPG può causare una ridotta funzionalità delle gonadi, condizione definita ipogonadismo ipogonadotropo o secondario, da distinguere dall'ipogonadismo ipergonadotropo o primario, dovuto ad alterazioni primitive delle gonadi.

Nel ritardo costituzionale di crescita, non è di solito necessario alcun trattamento, mentre nei casi di ipogonadismo ipogonadotropo, il trattamento risulta necessario per indurre la pubertà.

L'ipogonadismo ipogonadotropo, caratterizzato da una ridotta produzione di FSH ed LH, può essere: funzionale, indotto da disturbi o stress cronici quali problematiche psicosociali, disturbi alimentari e malnutrizione; congenito, dovuto a sindromi quali la "Kallmann" con o senza anosmia, o la "Prader-Willi"; acquisito, dovuto a neoplasie (craniofaringioma, adenoma ipofisario), utilizzo di farmaci (steroidi anabolizzanti) e droghe (oppiacei, marijuana).

La strategia terapeutica deve essere discussa in relazione alle specifiche cause, considerando che le opzioni terapeutiche attualmente disponibili sono la somministrazione di testosterone o di gonadotropine.

Gestione clinica e trattamento del varicocele nell'adolescenza

Il varicocele è definito come la tortuosità e dilatazione anormale del plesso pampiniforme che drena il testicolo con presenza di reflusso significativo dalle vene spermatiche. La prevalenza globale è del 15 % in età adulta, e questo dato è confermato anche durante l'adolescenza.

Sono state formulate diverse teorie per spiegare i meccanismi attraverso i quali il varicocele può impattare sulla funzione testicolare. Fra questi, l'ipertermia scrotale e l'aumento del volume scrotale potrebbero alterare il processo di spermatogenesi tramite meccanismi di induzione di stress ossidativo ed apoptosi. La diagnosi precoce è fondamentale poiché il varicocele risulta, nella maggior parte dei casi, asintomatico. Insorge nel 90% dei casi a carico del testicolo sinistro e solo nel 3 % dei casi è bilaterale. La diagnosi avviene tramite l'esame fisico, quindi la palpazione, la valutazione del volume testicolare tramite orchidometro e l'ecocolordoppler scrotale che permette di differenziare il varicocele in quattro stadi. Inoltre, risulta di fondamentale importanza la valutazione ormonale, in



particolare LH, FSH, Testosterone totale, AMH, inibina B, associata alla valutazione del liquido seminale tramite spermioγραμμα.

La gestione del varicocele è ancora oggi controversa. L'approccio conservativo, inteso come periodico follow-up, può essere raccomandato nei pazienti che presentano un basso flusso di picco retrogrado, ridotta asimmetria testicolare, e che non presentano alterazioni ormonali o del liquido seminale. Negli altri casi, in particolare in presenza di sintomatologia dolorosa, dovrebbe essere proposto l'approccio interventistico, chirurgico o radiologico interventistico.

Cause congenite di ipogonadismo ipergonadotropo: anorchia e sindrome di Klinefelter

L'anorchia può essere definita come l'assenza di tessuto testicolare funzionale in un ragazzo normalmente virilizzato con un cariotipo normale. L'incidenza è di circa 1 su 20.000 nati vivi e in 1 su 177 casi di criptorchidismo bilaterale. La condizione può essere congenita o acquisita.

L'eziologia dell'anorchia congenita non è del tutto chiara, si ipotizza che fattori genetici associati alla ridotta crescita fetale e sviluppo intrauterino, possano essere alla base di tale condizione.

Nei soggetti con testicoli non palpabili alla nascita, la valutazione diagnostica include: il cariotipo, l'assetto ormonale e l'utilizzo di tecniche di imaging addominale, quali ecografia e risonanza magnetica. La valutazione dei livelli di AMH, inibina-B, FSH ed LH può differenziare i soggetti con criptorchidismo bilaterale dai soggetti con anorchia.

La sindrome di Klinefelter è caratterizzata dalla presenza sovranumeraria di un cromosoma X, per cui i soggetti presentano un cariotipo 47,XXY nell'80-90% dei casi, aneuploidie o mosaicismi nei restanti. I soggetti con mosaicismi presentano una sintomatologia sfumata, mentre la presenza di un cromosoma X sovranumerario è associata ad un fenotipo caratteristico, ovvero: ipotrofia/atrofia testicolare, infertilità, alta statura e aumentato rischio di comorbidità quali osteoporosi, sindrome metabolica, e disturbi psicosociali. Può essere diagnosticata in età prenatale tramite analisi del cariotipo. In età puberale, la diagnosi è maggiormente difficoltosa a causa della sintomatologia sfumata, che evidenzia esclusivamente la presenza di un ridotto volume testicolare e/o ginecomastia. In questi casi, risulta necessario effettuare una valutazione ormonale, che nei soggetti con KS, si caratterizza per la presenza di alti livelli di FSH ed LH associati o meno a bassi livelli di testosterone. In età adulta, ai sintomi precedentemente descritti, si associa una condizione di infertilità, in particolare di una azoospermia non ostruttiva.



La gestione di tali pazienti prevede la somministrazione della terapia sostitutiva con testosterone e la valutazione delle comorbidità tramite l'esecuzione di indagini quali: MOC-DEXA, assetto glicometabolico e lipidico, valutazione cardiologica ed ecografia addominale.

Disordini testicolari acquisiti

I traumi testicolari rappresentano il 10% dei casi di scroto acuto. Quasi il 91,0% dei traumi genitourinari si verificano in pazienti di età compresa tra i 18 e i 64 anni, con un'età media di 26 anni. Clinicamente, il trauma testicolare provoca dolore, spesso associato a nausea e vomito. Il testicolo affetto può essere sensibile ed edematoso, con abrasioni, ecchimosi ed ematoma sub-cutaneo.

La diagnosi si basa sull'esame obiettivo e sull'ecocolordoppler scrotale, che rappresenta la metodica di scelta per la diagnosi e il follow-up. Il trattamento è variabile in relazione al tipo di trauma. Nel sospetto di rottura testicolare, è necessario un trattamento chirurgico entro 72 ore dal trauma, finalizzato alla risoluzione dell'ematoma, il debridging dei tubuli seminiferi e la sutura della tunica albuginea. Sebbene i tessuti testicolari potenzialmente vitali debbano essere conservati per preservare la funzione endocrina, l'orchietomia è obbligatoria quando il testicolo non può essere salvato.

La torsione testicolare è una condizione causata da un'improvvisa rotazione del cordone spermatico attorno al suo asse longitudinale nello scroto. Determina la riduzione/interruzione del flusso sanguigno testicolare verso il testicolo interessato e conseguenti danni ischemici e rappresenta quindi un'emergenza chirurgica che richiede una diagnosi e un trattamento tempestivi a causa delle sue complicanze dannose e talvolta irreversibili. La distribuzione è bimodale con un primo picco di incidenza durante il periodo perinatale e un secondo picco durante la pubertà. Si presenta con un improvviso inizio di dolore scrotale acuto unilaterale unito con nausea e vomito. Febbre e frequenza urinaria possono a volte essere presenti. Anche se l'assenza di dolore scrotale può escludere la torsione testicolare acuta, la specificità è scarsa (27%) in quanto il dolore è presente in numerose condizioni cliniche (es infezioni). La diagnosi si basa sull'esame clinico ed ecocolordoppler scrotale. La complicanza più temibile è l'atrofia testicolare, pertanto è una condizione che necessita di un trattamento tempestivo.

Le malattie sessualmente trasmissibili sono le principali cause di infertilità nei giovani, mentre le infezioni delle vie urinarie sono più frequenti in età adulta o avanzata. Altri fattori di rischio includono anomalie anatomiche, procedure mediche o chirurgiche del tratto prostatico/urinario, attività fisica vigorosa. Clinicamente, si presentano con dolore e rigonfiamento e spesso, si associano febbre,



disuria, urgenza minzionale. Spesso sono causa di epididimiti e orchiti complicate che possono determinare esiti permanenti se non riconosciute e trattate con adeguata tempestività.

Ai fini diagnostici, sono necessari un'accurata anamnesi, esame obiettivo unito a valutazione ecografica, ed una spermiocoltura. Altre cause di danno testicolare sono: l'utilizzo di farmaci, radio e chemioterapia, interventi chirurgici.

Fattori di rischio che influenzano la pubertà: ambiente, obesità e stile di vita

I disturbi associati alla pubertà sono classificati in base all'esordio in due tipi principali: pubertà precoce e pubertà ritardata. La pubertà precoce, nei ragazzi, è definita come l'inizio del primo segno di pubertà e/o l'aspetto delle caratteristiche sessuali secondarie prima dei 9 anni di età, e potrebbe essere determinata dall'attivazione prematura dell'asse HPG o a disordini primitivi dei testicoli o dei surreni (pseudopubertà precoce). La pubertà ritardata è definita come la mancanza del primo segno di pubertà e/o di caratteri sessuali secondari entro i 16 anni.

I fattori che influenzano lo sviluppo puberale sono numerosi, ed includono fattori genetici, endocrini, ambientali e nutrizionali. In particolare, l'esposizione prenatale e postnatale a sostanze che alterano il sistema endocrino, derivanti da inquinanti ambientali o da sostanze chimiche e composti industriali, nonché stili di vita non sani prima o durante la pubertà possono influenzare la normale pubertà nei ragazzi.³

Si stima che l'obesità abbia una prevalenza del 19% nei bambini ed adolescenti. È associata a numerose comorbidità che possono alterare l'asse HPG. Può causare ipogonadismo funzionale secondario da aumentata attività dell'aromatasi, che esita in uno stato infiammatorio cronico, insulino-resistenza, ipotestosteronemia ed aumento degli estrogeni circolanti. Fra i meccanismi che causano l'alterazione dell'asse HPG, vi sono: l'aumentata produzione di adipochine e citochine, prodotte dagli adipociti; la resistenza alla leptina, che determina un'alterazione a carico delle cellule di Leydig, caratterizzata da una ridotta responsività allo stimolo dell'LH; una deficitaria conversione del 17-OH-progesterone in testosterone.⁴ Inoltre, l'obesità è responsabile dell'alterazione del sistema GH/IGF-1, con aumentata responsività dell'IGF-1 al GH, e dell'aumento degli androgeni surrenalici. Fra le complicanze a lungo termine, vi è l'alterazione del processo di spermatogenesi, che nei soggetti obesi si caratterizza per la riduzione del volume seminale, concentrazione e numero totale di spermatozoi.⁵

IOL in salute

Infezioni sessualmente trasmissibili e comportamenti a rischio nell'adolescenza

Le infezioni sessualmente trasmissibili coinvolgono principalmente i giovani con un aumento dell'incidenza dovuta ad una prematurità dell'inizio dell'attività sessuale (prima dei 16 anni) e comportamenti a rischio quali promiscuità, uso di alcol e droghe, mancato utilizzo dei profilattici.

Risulta fondamentale eseguire un'attenta indagine sull'attività sessuale degli adolescenti associata all'esame clinico, in quanto molte di queste patologie presentano manifestazioni cutanee, che spesso non vengono attenzionate.⁶ Le principali infezioni che insorgono in età adolescenziale sono: HIV, HPV, Clamidia Trachomatis, HSV, HBV, Treponema Pallidum. L'aumento dell'incidenza di tali patologie è inoltre correlato a fattori biologici, in quanto le donne, in età adolescenziale, sono maggiormente vulnerabili a causa di determinate caratteristiche del tratto genitale, quali il ridotto sviluppo dell'epitelio e la ridotta secrezione del muco cervico-vaginale.

Pertanto, la prevenzione rappresenta la principale strategia per evitare la trasmissione di tali patogeni associata ad un'accurata informazione e sensibilizzazione.

Disturbi sessuali negli adolescenti e giovani adulti

Lo sviluppo della sessualità è un processo che coinvolge l'uomo durante tutte le fasi della vita, ed è caratterizzato dalla interazione tra diversi sistemi bio-psico-sociali con fattori relazionali. Il tema della salute sessuale negli adolescenti è stato raramente affrontato dalla letteratura scientifica, e anche nei giovani adulti, la ricerca è stata estremamente limitata nel campo, indagando solo piccole parti della sessualità e concentrandosi principalmente sui fattori psicologici coinvolti nelle disfunzioni sessuali. La maggior parte delle evidenze suggeriscono che le disfunzioni sessuali insorgano in età tarda a causa della crescente coesistenza di patologie ed uso di farmaci.

Tuttavia, la disfunzione erettile può verificarsi anche negli adolescenti, così come l'eiaculazione precoce. Tali disturbi sono spesso conseguenti a fattori psicologici quali l'ansia di prestazione, bensì l'alta prevalenza di fattori di rischio psico-relazionali ha portato a trascurare altre possibili cause organiche delle disfunzioni sessuali. Fra questi, si riconoscono disturbi endocrini e metabolici, che non dovrebbero essere mai trascurati in quanto è noto che la disfunzione erettile di natura organica sia un predittore di malattia cardiovascolare. Un'altra frequente causa deriva dal sempre più frequente utilizzo in età adolescenziale di droghe leggere (hashish e marijuana), che sono comunemente consumate senza conoscerne il reale impatto sulla vita sessuale e riproduttiva.⁷ A questi, si



aggiungono le patologie onco-ematologiche che agiscono con duplice meccanismo, organico e funzionale.

Nei giovani adulti, la causa organica maggiormente impattante è rappresentata dalle neoplasie testicolari. Tali soggetti possono presentare spesso la riduzione del desiderio sessuale e la disfunzione erettile, a causa della comparsa di disturbi depressivi ed a causa delle terapie antitumorali che alterano la funzionalità testicolare.

Il trattamento delle disfunzioni sessuali negli adolescenti deve partire dall'identificazione e rimozione di eventuali fattori di rischio o comportamenti a rischio per la salute, come il fumo, il consumo di alcol e l'abuso di droghe. Una volta esclusi i fattori di rischio, si deve ricorrere all'utilizzo di nutraceutici in prima battuta, che possono fornire un notevole aiuto e liberare il ragazzo dalla dipendenza psicologica dai farmaci ed aiutare la fertilità.⁸ L'uso di PDE5i, di cui è ormai nota la sicurezza anche in età adolescenziale, è però consigliato solo in casi in cui si accerti la presenza di disfunzione endoteliale precoce.⁹ Spesso si consiglia di integrare un approccio psicologico. Per quanto riguarda l'eiaculazione precoce, l'unico trattamento orale approvato è la dapoxetina, un SSRI utile per la sua breve emivita e rapido assorbimento, ma poco raccomandato nei giovani a causa dei suoi effetti collaterali (vertigini, sincope, divieto concomitante di assumere alcolici).

Pertanto, le variabili organiche e non organiche generano un circolo vizioso che può invalidare e rendere difficoltoso il trattamento di tali condizioni, che necessitano di maggiore attenzione da parte delle istituzioni al fine di educare e informare i giovani.

Diagnosi e gestione dei tumori testicolari nei bambini e adolescenti

I tumori testicolari insorgono più frequentemente in età giovanile e gli effetti sulla funzione riproduttiva ed endocrina assumono notevole importanza, pertanto, il risulta essenziale il contributo degli andrologi pediatri in quanto sono spesso il primo filtro del paziente.

I tumori a cellule germinali (TGCT) sono i tumori più comuni nel testicolo e possono verificarsi a qualsiasi età. Durante l'infanzia e l'adolescenza, dalla nascita ai 18 anni di età, la distribuzione dei TGCT è bimodale, con un iniziale picco nei neonati, poi un periodo quiescente, seguito da un forte aumento dell'incidenza in coincidenza con la pubertà.

In età pediatrica, il più comune TGCT è il teratoma maturo, incluse le cisti dermoidi ed epidermoidi, seguiti dal tumore del sacco vitellino. Non sono stati identificati specifici fattori di rischio, ma si presume che vi sia un gene deficitario alla base dell'alterata differenziazione delle cellule germinali

loUJ in s amu te

primordiali, anche se i meccanismi non sono noti. Istologicamente, presentano caratteristiche simili alle forme che insorgono in età adolescenziale ed adulta.

In età adolescenziale, i tumori testicolari sono associati alle sindromi di disgenesia testicolare, che comprendono vari disordini dello sviluppo gonadico. Un alto rischio di malignità si osserva nei soggetti affetti da Sindrome Klinefelter (46,XXY), sindrome di resistenza agli androgeni e in particolare nei soggetti affetti da criptorchidismo, che rappresenta il fattore di rischio principale. A questi, si associano fattori ambientali, genetici e familiari.

I tumori testicolari degli adolescenti e giovani adulti si dividono in due gruppi principali: seminomi e non-seminomi. Questi ultimi comprendono un gruppo eterogeneo di neoplasie, quali il carcinoma embrionale, teratoma, tumore del sacco vitellino e coriocarcinoma e possono essere puri o misti.

I tumori testicolari non germinali comprendono vari istotipi, di cui: i tumori a cellule stromali, di cui i più frequenti sono i tumori a cellule di Leydig e di Sertoli, gonadoblastoma, neoplasie mesenchimali e linfomi.

Le neoplasie stromali rappresentano, in età prepuberale, circa l'8-15 % di tutti i tumori testicolari, secondi per frequenza ai tumori a cellule germinali.

La diagnosi delle neoplasie testicolari si basa su un'attenta anamnesi, l'esame obiettivo, l'ecografia scrotale, la valutazione del profilo ormonale e il dosaggio dei markers sierici. L'ecografia è la tecnica più utilizzata per la valutazione delle lesioni testicolari, avendo circa il 98-100% di accuratezza. I markers di neoplasia testicolare sono: β -hCG, AFP e LDH.

Il profilo ormonale deve essere valutato poiché, nella maggior parte dei casi, si osserva un quadro di aumento degli ormoni sessuali, a causa dello stimolo della hCG. Tale quadro può essere responsabile dell'instaurarsi di condizioni quali pubertà precoce, accelerata crescita, ginecomastia.

La stadiazione della neoplasia si basa sulle caratteristiche istopatologiche e sui livelli dei markers, in relazione ai quali viene stabilita la prognosi.

Il trattamento di prima scelta è rappresentato dall'orchietomia (preceduto sempre dalla crioconservazione), che nella maggior parte dei casi è risolutivo, seguito un follow-up periodico, comprendente la valutazione del profilo ormonale e dei markers neoplastici. Nei casi di malattia non circoscritta al testicolo o di istotipi ad alto di rischio di recidiva, deve essere valutato il trattamento neoadiuvante.



Fra le conseguenze dei tumori testicolari, vi è anche l'ipogonadismo, che si osserva in circa il 13-33% dei pazienti, che dovrebbero essere valutati per intraprendere la terapia sostitutiva con testosterone.

Preservazione della fertilità negli adolescenti

Le condizioni che più frequentemente inducono un'alterazione del processo di spermatogenesi in età adolescenziale sono: le terapie antineoplastiche e di riassegnazione di genere, le patologie ematologiche e i disturbi metabolici.

I trattamenti antineoplastici hanno effetto dannoso sulla spermatogenesi e il recupero di tale funzione dipende dal tipo di trattamento utilizzato. Il 97% dei soggetti trattati con chemioterapici presenta un recupero della spermatogenesi dopo 24 mesi, mentre nei soggetti trattati con radioterapia il recupero si aggira intorno al 94%.

Non vi sono parametri predittivi di recupero, pertanto la valutazione della fertilità deve essere attenzionata prima dell'inizio dei trattamenti.

La terapia di riassegnazione di genere porta a cambiamenti che possono essere almeno parzialmente reversibili quando si interrompe il trattamento, seppur non vi siano certezze sul recupero. Ciò è dovuto all'uso di farmaci che inibiscono l'asse HPG e conseguentemente la sintesi degli ormoni sessuali.

Fra le patologie che possono causare alterare il processo di spermatogenesi, vi sono: anemia falciforme, anemia di Fanconi, aplasia midollare, sindromi da immunodeficienza congenite, disturbi metabolici quali adrenoleucodistrofia o mucopolisaccaridosi.

Considerato quanto sopra, la crioconservazione del liquido seminale è uno strumento fondamentale per preservare la fertilità ed è l'unico metodo che può garantire l'accesso alle tecniche di procreazione assistita.

In conclusione, la fertilità è un aspetto che deve essere attenzionato, in quanto spesso la necessità di una diagnosi rapida e l'avvio del trattamento per le comuni patologie adolescenziali mette spesso in secondo piano tale aspetto. Pertanto, dovrebbe essere offerta ai pazienti e ai familiari una corretta informazione in modo che la decisione di crioconservare possa essere presa con piena consapevolezza dei fatti.



BIBLIOGRAFIA

- ¹ Pediatric and Adolescent Andrology (C Foresta – D Gianfrilli Eds). Springer Editor (Svizzera), 2021 (282 pagine).
- ² Barbagallo F, et al. Effects of Bisphenols on Testicular Steroidogenesis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 Jun 30;11:373.
- ³ Guarnotta V, et al. Impact of Chemical Endocrine Disruptors and Hormone Modulators on the Endocrine System. *Int J Mol Sci*. 2022 May 20;23(10):5710.
- ⁴ Cannarella R, et al. Predictive role of 17 α -hydroxy-progesterone serum levels of response to follicle-stimulating hormone in patients with abnormal sperm parameters. *Fertil Steril*. 2023 Dec;120(6):1193-1202.
- ⁵ Cannarella R, et al. Molecular insights into Sertoli cell function: how do metabolic disorders in childhood and adolescence affect spermatogonial fate? *Nat Commun*. 2024 Jul 3;15(1):5582.
- ⁶ Cimino L, et al. Lifestyle and sexual habits of students in a Southern Italian region. *Minerva Endocrinol (Torino)*. 2024 Mar;49(1):47-59.
- ⁷ Perri A, et al. The Risky Health Behaviours of Male Adolescents in the Southern Italian Region: Implications for Sexual and Reproductive Disease. *J Clin Med*. 2019 Sep 8;8(9):1414.
- ⁸ Cai T, et al. Can nutraceuticals counteract the detrimental effects of the environment on male fertility? A parallel systematic review and expert opinion. *Minerva Endocrinol (Torino)*. 2024 Sep 11.
- ⁹ Aversa A, et al. Early endothelial dysfunction as a marker of vasculogenic erectile dysfunction in young habitual cannabis users. *Int J Impot Res*. 2008 Nov-Dec;20(6):566-73.