

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 G. Fabrizio 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)

Giorgio Franco (Roma)

Ignacio Moncada Ibarren (Madrid)

Furio Pirozzi Farina (Sassari)

Andrea Salonia (Milano)

Collaborazione Editoriale / Editorial Assistant

Paolo Rossi (Pisa)

Consulenza Statistica / Statistical Advisor

Elena Ricci (Milano)

Copyright

SIAS S.r.l. • via Luigi Bellotti Bon 10 • 00197 Roma

Ufficio Editoriale / Editorial Office

Stefano Fabbri • Pacini Editore S.p.A.

Via A. Gherardesca • 56121 Ospedaletto • Pisa

Tel. 050 3130237 • Fax 050 3130300

sfabbri@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



PACINIeditore
MEDICINA

Informazioni per gli Autori, comprese le norme per la preparazione dei manoscritti

Il Giornale Italiano di Medicina Sessuale e Riproduttiva – *Italian Journal of Sexual and Reproductive Medicine* – è l'organo ufficiale di formazione della Società Italiana di Andrologia, che pubblica, in lingua italiana o inglese, lavori redatti in forma di editoriali, articoli originali, articoli di aggiornamento, articoli finalizzati alla formazione in tema di *evidence-based medicine*, casi clinici, lettere al Direttore. Ogni contributo in linea con le norme editoriali generali e specifiche per le singole rubriche viene sottoposto a processo di *peer-review* in doppio cieco, ed è valutato alla luce delle più recenti linee guida – *Consensus Conferences* internazionali. L'accettazione per pubblicazione è subordinata all'esecuzione di eventuali modifiche richieste dai *reviewers* ed al parere conclusivo dei Direttori.

Le seguenti indicazioni sono state redatte secondo gli *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals* (Br Med J 1988;296:6/2).

Invio dei manoscritti

L'invio può essere effettuato per posta elettronica all'indirizzo icastelli@pacinieditore.it (modalità preferita) o per posta al seguente indirizzo: **Lucia Castelli, redazione del Giornale Italiano di Medicina Sessuale e Riproduttiva, Pacini Editore S.p.A., Via Gherardesca 1, 56121 Ospedaletto (PI)** (Tel. 050 3130224 - Fax 050 3130300). Nella lettera di accompagnamento dell'articolo, firmata da tutti gli Autori, deve essere specificato che i contributi sono inediti, non sottoposti contemporaneamente ad altra rivista, ed il loro contenuto conforme alla legislazione vigente in materia di etica della ricerca.

In caso di sperimentazioni su umani, gli Autori devono attestare che tali sperimentazioni sono state svolte secondo i principi riportati nella Dichiarazione di Helsinki (1983); gli Autori sono tenuti a dichiarare di aver ottenuto il consenso informato per la sperimentazione e per l'eventuale riproduzione di immagini. Per studi su cavie animali, gli Autori sono invitati a dichiarare che sono state rispettate le relative leggi nazionali e le linee guida istituzionali. Inoltre tutti i lavori devono contenere in allegato la seguente dichiarazione sottoscritta dagli Autori: "I sottoscritti autori del lavoro ... trasferiscono, nel caso della pubblicazione nel Giornale Italiano di Medicina Sessuale e Riproduttiva, tutti i diritti d'Autore all'Editore e garantiscono l'originalità del contenuto e la non contemporanea valutazione del lavoro presso altre Riviste".

Conflitto di interessi

Gli Autori devono dichiarare se hanno ricevuto finanziamenti o se hanno in atto contratti o altre forme di finanziamento, personali o istituzionali, con Aziende i cui prodotti sono citati nel testo. *Questa dichiarazione verrà trattata dai Direttori come una informazione riservata.* I lavori accettati verranno pubblicati con l'accompagnamento di una dichiarazione ad hoc, allo scopo di rendere nota la fonte e la natura del finanziamento.

Responsabilità dei testi pubblicati

Gli Autori sono gli unici responsabili delle affermazioni contenute nell'articolo.

Esame dei manoscritti

La Redazione accoglie solo i testi conformi alle norme editoriali generali e specifiche per le singole rubriche. La loro accettazione è subordinata alla revisione critica di esperti, all'esecuzione di eventuali modifiche richieste ed al parere conclusivo dei Direttori scientifici. Gli Autori verranno informati dell'eventuale accettazione o meno dei manoscritti entro 60 giorni, salvo eventuali imprevedibili ritardi. Agli Autori è riservata la correzione ed il rinvio (entro e non oltre 72 ore dal ricevimento) delle sole prime bozze del lavoro. Le eventuali modifiche e correzioni devono essere ridotte al minimo e apportate esclusivamente sulle bozze di stampa. Un

modulo per la richiesta ed il pagamento degli estratti verrà inviato unitamente alle bozze a cura dell'Editore.

Preparazione dei manoscritti

Il testo deve essere scritto preferibilmente con il programma Microsoft Word versione 6.0 o successive oppure salvato in formato .rtf (Rich Text Format) con interlinea 2, margine di 2,5 cm, 25 righe per pagina, carattere Times, corpo 12. Non utilizzare in nessun caso programmi di impaginazione grafica quali Publisher, Aldus Pagemaker o Quark Xpress. Non formattare il testo in alcun modo (evitare stili, bordi, ombreggiature ...).

Le immagini devono essere salvate in uno dei seguenti formati: JPEG-GFIF compliant (.jpg); Power Point (.ppt); Tagged Image File (.tif). I supporti devono essere etichettati con il nome del primo autore, il titolo del lavoro, il nome e la versione del programma utilizzato.

Nel caso di invio per posta, gli articoli in versione cartacea devono essere accompagnati dal relativo dischetto (3 1/2" in formato MS-DOS, Windows o Macintosh) o CD su cui è registrata l'ultima versione corretta del testo, corrispondente alla copia dattiloscritta. I dischetti devono riportare sull'apposita etichetta il nome del primo Autore, il titolo abbreviato dell'articolo, il tipo di sistema operativo (Dos o Macintosh), il programma di scrittura e la versione, il nome del/i file/s del/i documento/i. Ogni file deve obbligatoriamente essere accompagnato dalla relativa copia cartacea.

Norme generali per gli Autori

Il testo deve essere in lingua italiana o inglese. Qualora in italiano, gli Autori dovranno comunque fornire traduzione in Inglese di: titolo del lavoro, parole chiave, riassunto, didascalie delle tabelle e delle figure, delle domande di valutazione e delle relative risposte. Nel testo dell'elaborato non deve essere compreso il nome di nessuno degli Autori, né dell'Istituto di appartenenza, per permettere un processo di *peer revision* con modalità che permettano una valutazione da parte dei revisori senza conoscere l'identità degli Autori (revisione in doppio cieco).

Nella *prima pagina* devono comparire: il titolo, in italiano ed inglese; il nome per esteso e il cognome degli Autori e l'Istituto o ente di appartenenza; le parole chiave, in italiano ed inglese (una lista di 3-10 parole chiave, conformi alle norme dell'*Index Medicus*) ai fini di un inserimento negli elenchi delle banche dati internazionali; la rubrica cui si intende destinare il lavoro (decisione che è comunque subordinata al giudizio della Direzione); il nome, l'indirizzo, il recapito telefonico e l'e-mail dell'Autore cui sono destinate la corrispondenza e le bozze.

Nella *seconda pagina* comparirà il riassunto (breve, non deve superare le 250 parole, ed adeguato all'estensione del testo) in Italiano ed Inglese (*summary*). Il riassunto, che, non dovrà essere semplicemente descrittivo, bensì indicare con precisione lo scopo dello studio, i principali risultati, riportando, se possibile i dati specifici, ed infine le conclusioni essenziali, secondo il seguente schema: Premessa, Scopo, Metodi, Risultati, Conclusioni. Si richiede di utilizzare solamente le abbreviazioni riconosciute a livello internazionale. Nella sezione Scopo va sintetizzato con chiarezza l'obiettivo (o gli obiettivi) del lavoro, vale a dire l'ipotesi che si è inteso verificare; nei Metodi va riportato il contesto in cui si è svolto lo studio, il numero e il tipo di soggetti analizzati, il disegno dello studio (randomizzato, in doppio cieco ...), il tipo di trattamento e il tipo di analisi statistica impiegata. Nella sezione Risultati vanno riportati i risultati dello studio e dell'analisi statistica. Nella sezione Conclusioni va riportato il significato dei risultati soprattutto in funzione delle implicazioni cliniche.

A seguire il testo che potrà essere scritto in italiano o in inglese e suddiviso nelle seguenti sezioni: Introduzione, Metodi, Risultati e Discussione. Le note esplicative, i ringraziamenti, la bibliografia, le

legende e le tabelle dovranno essere riportate nelle ultime pagine su fogli separati, con i testi dattiloscritti come sopra.

La *bibliografia* va limitata alle voci essenziali identificate nel testo con numeri arabi ed elencate al termine del manoscritto nell'ordine in cui sono state citate. Devono essere riportati i primi sei Autori, eventualmente seguiti da et al. Le riviste devono essere citate secondo le abbreviazioni riportate su *Index Medicus*.

Esempi di corretta citazione bibliografica per:

Articoli e riviste:

Bisset WM, Watt JB, Rivers RPA, Milla PJ. *Postprandial motor response of the small intestine to enteral feeds in preterm infants*. Arch Dis Child 1989;64:1356-61.

Libri:

Smith DW. *Recognizable patterns of human malformation*. Third Edition. Philadelphia: WB Saunders Co. 1982.

Capitoli di libri o Atti di Congressi:

Milla PJ. *Electrogastrography in childhood: an Overview*. In: Chen JDZ, McCallum RW, eds. *Electrogastrography Principles and Applications*. New York: Raven Press Ltd 1994, p. 379-96.

- Le *unità di misura*. Tutte le misurazioni dovranno essere espresse in unità SI (*Système International*), riportando eventualmente di seguito, tra parentesi i medesimi dati in unità convenzionali.
- Le *abbreviazioni*. Ad eccezione che per le unità di misura riconosciute, le abbreviazioni sono sconsigliate. La prima comparsa di una abbreviazione deve sempre essere preceduta dal termine completo che la stessa sostituisce.
- I *nomi di farmaci*. Si deve impiegare il nome generico. Se gli autori lo desiderano il nome commerciale può essere indicato in calce.
- I *permessi*. Il materiale desunto da altre fonti dovrà sempre essere accompagnato dal permesso scritto sia dell'Autore che dell'Editore per la riproduzione sulla rivista.
- Il *Copyright*. La rivista è protetta da copyright. Una dichiarazione per il trasferimento alla rivista dei diritti d'autore, verrà apposta tramite timbro, sulle prime bozze di stampa e dovrà essere firmata dall'autore.
- I *ringraziamenti, indicazioni di grants o borse di studio*, vanno citati al termine della bibliografia.
- Le *note*, contraddistinte da asterischi o simboli equivalenti, compariranno nel testo, a piè di pagina.
- I *termini matematici*, formule, abbreviazioni, unità e misure devono conformarsi agli standards riportati in Science 1954;120:1078.
- Le *Tabelle* devono essere pienamente comprensibili e completare il testo, evitando ripetizioni dello stesso. Devono essere contenute nel numero (evitando di presentare lo stesso dato in più forme), dattiloscritte una per pagina e numerate progressivamente con numerazione romana e contraddistinte da una didascalia precisa (in italiano e in inglese) riprodotte con interlinea 2 su fogli separati. Si consiglia di compilare le tabelle con un numero di colonne compreso fra 6 e 12. Nel testo della tabella e nella legenda utilizzare, nell'ordine di seguito riportato, i seguenti simboli: *, †, ‡, §, ¶, **, ††, ‡‡ ...
- Le *Figure*, per gli invii per posta, vanno riprodotte in foto. I grafici e i disegni possono essere in fotocopia purché di buona qualità. Le figure devono essere numerate e devono riportare sul retro, su un'apposita etichetta, il nome dell'Autore, il titolo dell'articolo, il verso (alto). Ogni figura dovrà essere corredata da didascalia in italiano e inglese. Gli Autori sono invitati ad inviare le illustrazioni su dischetto, secondo le seguenti norme: salvare le immagini in files separati dal testo e dalle tabelle. È possibile utilizzare dischetti da 3 1/2", Iomega Zip o CD. Inviare immagini esclusivamente in formato TIFF o EPS, oppure in formato JPEG. Inserire nel nome del file un'estensione che identifichi il formato del file (esempio: .tif; .eps; .jpeg; .ppt).
- Le *domande*: per il numero di domande da allegare si faccia riferimento alla sezione delle norme specifiche per le singole rubriche.

Norme specifiche per le singole rubriche

1. *Editoriali*: sono intesi come brevi considerazioni generali e pratiche su temi d'attualità o di commento ad articoli originali, in lingua ita-

liana o inglese, sollecitati dai Direttori o dai componenti il Comitato di redazione. È omesso il riassunto.

2. *Articoli originali*: comprendono lavori che offrono un contributo nuovo o frutto di una consistente esperienza, anche se non del tutto originale, in un determinato settore. Nell'ottica del carattere educativo della rivista, anche gli articoli originali devono dedicare una parte significativa delle sezioni "Introduzione" e "Discussione" allo stato dell'arte dell'argomento. Devono anche essere allegate 3-5 domande a scelta multipla (ognuna con almeno 3 possibili risposte, e quella corretta evidenziata in grassetto). È prevista la seguente strutturazione: introduzione, materiale e metodi, risultati, discussione e conclusioni. Il testo non dovrebbe superare le 15 pagine dattiloscritte comprese iconografia, bibliografia e riassunto (che deve essere strutturato, max. 250 parole, v. "Norme generali per gli Autori"). Legenda di tabelle e figure a parte.
3. *Articoli di aggiornamento*: possono anche essere commissionate dai Direttori. Di regola non devono superare le 20 pagine dattiloscritte, comprese tabelle, figure e voci bibliografiche. Legenda di tabelle e figure sono a parte. Il riassunto deve essere di max 200 parole. Devono essere allegati 3 gruppi di 3-5 domande a scelta multipla (ognuna con almeno 3 possibili risposte, e quella corretta evidenziata in grassetto): il primo gruppo ad 1/3 del manoscritto, il secondo a metà, ed il terzo alla fine.
4. *Articoli finalizzati alla formazione in tema di Evidence-Based Medicine*: in genere vengono commissionati dai Direttori. Sono da allegare 3 gruppi di 3-5 domande a scelta multipla (ognuna con almeno 3 possibili risposte, e quella corretta evidenziata in grassetto): il primo gruppo ad 1/3 del manoscritto, il secondo a metà, ed il terzo alla fine.
5. *Casi clinici*: il caso clinico dovrebbe essere di interesse generale ed illustrare l'applicazione di recenti Linee Guida internazionali al caso in esame tenendo conto delle indicazioni riportate nella letteratura scientifica per quanto attiene diagnosi, prognosi e terapia. Sono desiderabili casi clinici che descrivono le principali difficoltà che si incontrano nella pratica clinica o che hanno come oggetto problemi ancora irrisolti o inusuali nei processi decisionali che riguardano le patologie più comuni. Il caso clinico dovrebbe avere una lunghezza di circa tre pagine. Devono essere allegate 3-5 domande a scelta multipla (ognuna con almeno 3 possibili risposte, e quella corretta evidenziata in grassetto).
6. *Lettere al Direttore*: possono far riferimento anche ad articoli già pubblicati. In questo caso la lettera verrà preventivamente inviata agli Autori dell'articolo e l'eventuale risposta degli stessi pubblicata in contemporanea. La loro estensione non dovrebbe superare le due pagine dattiloscritte, precedute dal titolo.

Promemoria per gli Autori

Lettera di accompagnamento dell'articolo con dichiarazione di originalità e di cessione dei diritti all'editore e, se del caso, che gli Autori sono in possesso del consenso informato dei pazienti alla sperimentazione e/o alla riproduzione delle immagini.

Titolo, parole chiave, riassunto e didascalie in italiano e in inglese.

Invio preferenziale per e-mail all'indirizzo Pacini.Editore@pacinieditore.it

Gli **estratti** sono addebitati agli Autori a prezzo di costo. Assegni e vaglia vanno inviati a:

Giornale Italiano di Medicina Sessuale e Riproduttiva
Pacini Editore S.p.A., via Gherardesca, 56121 Ospedaletto (PI).

Abbonamenti

Il Giornale Italiano di Medicina Sessuale e Riproduttiva è trimestrale. I prezzi degli abbonamenti annuali per i non Soci sono i seguenti: Italia 61; estero 71. Questo fascicolo 21.

Le richieste di abbonamento e ogni altra corrispondenza relativa agli abbonamenti vanno indirizzate a:

Giornale Italiano di Medicina Sessuale e Riproduttiva
Pacini Editore S.p.A., via Gherardesca, 56121 Ospedaletto (PI)
Tel. 050 313011 – Fax 050 3130300
abbonamenti@pacinieditore.it • <http://www.pacinieditore.it>

Finito di stampare presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore S.p.A. – Febbraio 2007

Informations for authors including editorial standards for the preparation of manuscripts

The *Giornale Italiano di Medicina Sessuale e Riproduttiva* – *Italian Journal of Sexual and Reproductive Medicine* – is the official journal of the Italian Society of Andrology in the field of Medical Education. It publishes both in Italian and English, contributions in the form of editorials, updates, original articles, Evidence-based Medicine articles, case reports, letters to the Editor.

Each contribution undergoes a double-blind peer-reviewing process and is evaluated on the basis of the most recent Guidelines and International Consensus Conferences.

The eventual acceptance of articles for publication is conditional upon the implementation of any changes requested by reviewers, and the final decision of the Editor.

Authors will be informed about acceptance of the manuscript within 60 days; they will be given 72 hours for proof-correction (only a set of proofs will be sent to Authors): corrections should be reduced to the minimum and must be made directly on the received proofs. A form for reprints order and payment will be sent together with the proofs.

Manuscripts submission

The manuscript to be submitted for publication should be sent by regular mail or E-mail (preferred way) to:

Lucia Castelli, Editorial Office – Giornale Italiano di Medicina Sessuale e Riproduttiva, Pacini Editore S.p.A., Via Gherardesca 1, 56121 Ospedaletto (PI) (Tel. 050 3130224 - Fax 050 3130300)

E-mail: lcastelli@pacineditore.it

A separate covering letter, signed by every Author, must state that the material submitted has not been previously published, and is not under consideration (in whole or in part) elsewhere, and that it is conform with the regulations currently in force regarding research ethics. If an experiment on humans is described, a statement must be included that the work was performed in accordance with the principles of the 1983 Declaration of Helsinki. The Authors are solely responsible for the statements made in their paper, and must state that they have obtained the informed consent of patients for their participation in the experiments and for the reproduction of photographs. For studies performed on laboratory animals, the authors must state that the relevant national laws or institutional guidelines have been adhered to.

All papers should also include a separate covering letter undersigned by all Authors stating that, if and when the manuscript is accepted for publication, the authors hand over the transferable copyrights of the accepted manuscript to the publisher; and that the manuscript or parts thereof will thus not be published elsewhere, in any language, without the consent of the copyright holder. Copyrights include, without spatial or time limitation, the mechanical, electronic and visual reproduction and distribution; electronic storage and retrieval; and all other forms of electronic publication or any other types of publication including all subsidiary rights.

Conflict of Interests

In the letter accompanying the article, Authors must declare if they got funds, or other forms of personal or institutional financing – or even if they are under contract – from Companies whose products are mentioned in the article. *This declaration will be treated by the Editor as confidential, and will not be sent to the referees.* Accepted works will be published accompanied by a suitable declaration, stating the source and nature of the financing.

The following indications are based on the *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals* (Br Med J 1988;296:6/2).

Manuscript preparation

The text must be typewritten in either Italian or English. Word 6.0 or following versions are preferred (save files in DOC or .RTF format, 25 lines per page, double line spacing and 2,5 cm margins, font Times 12). Do not use desktop publishing programmes such as Aldus Pagemaker, Quark X-Press or Publisher. Retain from complex formatting.

Picture should be submitted as separate files from text files, on separate diskettes or cartridges. 3 1/2 diskettes, Iomega Zip, and CDs can be submitted. Submit only TIFF, JPEG or PPT files, with a minimum resolution of 300 dpi and 10 x 15 cm format.

Figures in the form of photographs must be provided in 3 original copies, labelled and numbered on the back, with the indication of the Author, of the title of the article and of the top of the picture.

Diskettes/CDs containing texts and/or figures should be labelled with the last name of the first author, an abbreviated title of the manuscript, computer type, word processing programme and version, and file name(s) of the document(s).

A typewritten copy must always be included.

General instructions for Authors

Text must be written in Italian or English. If the text is in Italian, Authors should provide the English translation of:

- title;
- key words;
- an abstract;
- captions and legends for all tables and figures;
- questions and answers for the education section.

No name of Authors or Institutions should appear in the text in order to have a full double-blind peer-reviewing process.

On the *first page* of the manuscript should appear:

- title (in Italian and English);
- full name of Authors;
- institute or organisation to which each author is affiliated;
- a set of key-words (from 3 to 10, conforming to the *Index Medicus* rules);
- the category under which the authors intend the work to be published (although the final decision here rests with the Editor);
- the *name, mailing address, and telephone and fax numbers* of the author to whom correspondence and the galley proofs should be sent.

The *second page* should contain the abstract (concise, less than 250 words) in Italian and English: the abstract must be subdivided into the following sections: Background, Objective(s), Method(s), Results, Conclusion(s). In the Aim section, the aim (or the aims) of the work must be clearly summarised (i.e., the hypothesis the Authors want to verify); in the Method(s) section, the Authors must report the context of the study, the number and the kind of subjects under analysis, the kind of treatment and of statistical analysis used. In the Results section are reported the results of the study and of the statistical analysis. In the Conclusions section is reported the significance of the results with regard to clinical implications.

Authors are asked to use only abbreviations internationally accepted.

The following pages should contain the text written in Italian or English: the text must be subdivided into the following sections: Introduction, Method(s), Results, Discussion.

At the end of the text should appear the *bibliography*, the legends to the tables and figures.

The bibliography must be limited to the most essential and relevant references, identified in the text by Arabic numbers and listed at the end of the manuscript in the order in which they are cited. The format of the

references in the bibliography section should conform with the examples provided in N Engl J Med 1997;336:309-15. The first six Authors must be indicated, followed by et al. Journals should be cited according to the abbreviations reported on Index Medicus.

Examples of the correct format for bibliographic citations:

Journal/articles:

Bisset WM, Watt JB, Rivers RPA, Milla PJ. *Postprandial motor response of the small intestine to enteral feeds in preterm infants*. Arch Dis Child 1989;64:1356-61.

Books:

Smith DW. *Recognizable patterns of human malformation*. Third Edition. Philadelphia: WB Saunders Co. 1982.

Chapters from books or material from conference proceedings:

Milla PJ. *Electrogastrography in childhood: an Overview*. In: Chen JDZ, McCallum RW, eds. *Electrogastrography Principles and Applications*. New York: Raven Press Ltd 1994:379-96.

- All *units of measurement* should be reported in the metric system in the terms of the International System of Units (SI), reporting in parentheses, if necessary, the same data in conventional units.
- *Abbreviations* should be avoided unless they are standard units of measurement. The full term for which an abbreviation stands should precede its first use in the text.
- *Drugs* should be referred to by their chemical name; the commercial name should be used only when absolutely unavoidable (capitalizing the first letter of the product name).
- If a figure or a text has been published, acknowledge the original source and submit written permission from the copyright holder to reproduce the material. *Permissions* are required irrespective of authorship or publisher, except for documents in public domain.
- A statement for *copyright assignment* to the journal will be included in the proofs and must be signed by the Author.
- *Acknowledgements* and the citation of any grants or other forms of financial support should be provided after the bibliography.
- Notes to the text, indicated by asterisks or similar symbols, should appear at the bottom of the relevant page.
- *Mathematical terms* and formulae, abbreviations, and units of measure should conform to the standards set out in *Science* 1954;120:1078.
- *Tables* (in 3 copies) must be limited in number (the same data should not be presented twice, in both the text and tables), typewritten one to a page, and numbered consecutively with Roman numbers. In the text and legend of the tables, Authors must use, in the exact order, the following symbols: *, †, ‡, §, ¶, **, ††, ‡‡ ...
- *Figures* in the form of photographs must be provided in 3 original copies, labelled and numbered on the back, with the indication of the Author, of the title of the article and of the top of the picture.
- Please check the section devoted to specific instructions for the number of *questions* to provide.

Specific instructions for the various categories of papers

1. *Editorials* (written on the invitation of the Editor or a member of the Editorial Board) are brief discussions of the general and practical aspects of topics of current interest. They should be written in Italian or English; no abstract is necessary.
2. *Original articles* represent reports of new and original work, or descriptions of a consolidated body of experience (even if not entirely original) in a given field. Due to the educational mission of the journal, original article should devote part of the Introduction and Discussion sections to the state-of-the-art on the subject. 3 multiple-choice questions should be included (each of them with 3 different answers, the right one in bold). The text must be sub-divided into the following sections: Introduction, Materials and methods, Results, Discussion, and Conclusions. The text must not exceed 15 typewritten

pages, pictures, bibliography and summary included (legend of figures and tables apart). The abstract, must be less than 250 words and must be subdivided into the following sections: *Objective(s), Method(s), Results, Conclusion(s)* (see "General instructions for Authors").

3. *Update articles* may be submitted for consideration by authors, or may be written on the invitation of the Editor. They should not exceed 20 typewritten pages, including the bibliography, tables, and figures (but not including the legends). Abstract must be less than 200 words. 3 groups of 3-5 multiple-choice questions should be included (each of them with 3 different answers, the right one in bold). The first group after 1/3 of the article; the second at the half of the article, the last at the end of the article.
4. *Evidence-based-medicine education articles*: written on the invitation of the Editor or a member of the Editorial Board. 3 groups of 3-5 multiple-choice questions should be included (each of them with 3 different answers, the right one in bold). The first group after 1/3 of the article; the second at the half of the article, the last at the end of the article.
5. *Case reports* will be considered for publication only if they describe very rare cases or are of particular didactic interest. The presentation should include a clear exposition of the case and a discussion of the differential diagnosis. The text must be concise (less than three pages), and furnished with no more than 1 or 2 figures or tables, and with a few essential bibliographic references. 3-5 multiple-choice questions should be included (each of them with 3 different answers, the right one in bold).
7. *Letters to the Editor* may address problems of current interest in the area of andrology, or may comment on articles that have recently appeared in the journal. In the latter case, the letter will be sent to the authors of the article in question and their eventual reply will be published together with the letter. Letters to the editor should be written in Italian, must not exceed 2 typewritten pages, and must be furnished with a title.
8. *Reviews of books*. The journal reserves the right to publish reviews (either unsolicited or written on the invitation of the Editor) of books. The text should be in Italian, and should not exceed 1 to 2 typewritten pages.

Memorandum for Authors

The Authors should send a letter accompanying their article containing a declaration to the effect that the work being submitted is original and that copyright is transferred to the publisher; moreover, if necessary, the Authors should state that informed consent on the part of the patients has been obtained for their participation in the experiments and/or for publication of photographs.

Title, key-words, summary, captions in Italian and English.

Preferably send article by e-mail to pacini.editore@pacinieditore.it

Authors are charged cost price for **off-prints**. Cheques and money orders should be sent to:

Giornale Italiano di Medicina Sessuale e Riproducttiva
Pacini Editore S.p.A., via Gherardesca, 56121 Ospedaletto (PI), Italy.

Subscriptions

The Giornale Italiano di Medicina Sessuale e Riproducttiva is published every three months. Subscriptions rates for non-members are the following: Italy 61; Abroad 71; Single issue 21.

Subscriptions form should be addressed to:

Giornale Italiano di Medicina Sessuale e Riproducttiva
Pacini Editore S.p.A., via Gherardesca, 56121 Ospedaletto (PI), Italy – Tel. +39 050 313011 – Fax +39 050 3130300

Indice

Editoriale

Editorial

La costruzione di una rivista peer-reviewed

History of the peer-reviewed journal

P. Turchi, E.S. Pescatori

183

Articoli originali

Original articles

Lo stile di vita degli andrologi italiani

Lifestyle of Italian Andrologists

P. Turchi, A. Papini

185

Frequenza dei sintomi della sindrome da *aging male* nella popolazione generale italiana sopra i 55 anni e loro relazione con la qualità della vita ed i fattori di rischio cardiovascolare:

i risultati dello studio AMIES

Frequency of the symptoms of the aging male syndrome in the Italian general population

over 55 years and their relation with the quality of life and the cardiovascular risk factors:

results of the AMIES study

M. Capone, A. Castellucci, F. Chiaffarino, G. Forti, M. Grasso, V. Mirone, F. Parazzini, E. Ricci

G. Valenti per conto dell'“Aging Male Italian Epidemiological Study Group”

195

Articoli di aggiornamento

Reviews

Ipogonadismo maschile: una complicanza cronica del diabete mellito tipo 2?

Male Hypogonadism: a Type 2 Diabetes Mellitus Chronic Complication?

M. Vetri, F. Mangiola, R. Vigneri

203

Testosterone e disfunzione erettile dell'anziano

Testosterone and erectile dysfunction in elderly subjects

G. Valenti, M. Luci

218

Appunti di statistica

Notes on Statistics

Appunti di statistica. Il rischio relativo

Notes on statistics. The relative risk

S. Cipriani, E. Ricci

227

Futuri eventi congressuali di interesse andrologico

Future Congresses of Sexual and Reproductive Medicine Interest

a cura di G. Maio

231

Checklist per revisori: come valutare credibilità, originalità, chiarezza e rilevanza di ogni manoscritto

a cura di E.S. Pescatori, P. Turchi

235

Sezione di autovalutazione

Risposte ai precedenti questionari

236

Indici dell'annata 2006

239

La costruzione di una rivista peer-reviewed

History of the peer-reviewed journal

Agli albori del pensiero scientifico moderno distinguere cosa fosse attendibile da cosa non lo fosse, per un editore, era un problema più pratico che scientifico. Individuare quali lavori fossero all'altezza della pubblicazione in una rivista era un problema essenzialmente economico, visti i costi della carta, della stampa e della distribuzione, e il giudizio se pubblicare o meno i risultati di una ricerca era affidato in maniera piuttosto informale alla comunità scientifica. Ben presto gli editori compresero che l'aumentare della produzione scientifica rendeva necessario un filtro per la pubblicazione a stampa. I costi elevati impedivano di pubblicare qualsiasi cosa e ciò portò a una primitiva versione di quello che oggi viene chiamato *peer revision*, il controllo dei pari. In realtà, ciò nacque in modo occasionale a metà dell'Ottocento e venne utilizzato stabilmente solo a partire dalla Seconda guerra mondiale negli Stati Uniti. La decisione di applicarlo fu legata alla necessità di assegnare finanziamenti statali alla ricerca attraverso il *National Advisory Cancer Council*, al fine di stabilire quali progetti avessero i requisiti per poter essere accettati dall'intera comunità scientifica. Solo così la *peer revision* è diventata un indicatore di qualità. Articoli accettati per pubblicazione attraverso un processo di *peer revision* implicitamente si considerano rispondenti agli standard qualitativi.

Una rivista *peer-reviewed* (letteralmente revisionata da pari) è dunque un giornale che pubblica gli articoli pervenuti in redazione solo dopo averli inviati per valutazione ad esperti nel campo specifico. Questo è il metodo con il quale i grandi enti di ricerca pubblici e privati di tutto il mondo valutano i progetti di ricerca. Ed è anche lo stesso metodo che le maggiori riviste scientifiche utilizzano per decidere la pubblicazione dei risultati di una scoperta. L'idea è molto semplice: nessuno meglio di un collega che lavora nello stesso campo può esprimere un giudizio sulla qualità del lavoro proposto. Quindi i progetti vengono giudicati da ricercatori indipendenti, appartenenti però alla stessa area di ricerca. Ai revisori viene affidato il compito di esaminare, per ciascun lavoro che accettano di rivedere, il valore scientifico, l'aderenza alle Linee Guida internazionali, la correttezza formale e l'adeguatezza alle norme editoriali della rivista. I revisori forniscono all'editor consigli di merito in base ai quali l'articolo potrà essere pubblicato, rinviato agli autori per revisione, o respinto. Qua-

lora il lavoro venga rinviato all'autore ad esso possono essere forniti suggerimenti per migliorarne la qualità. Talvolta i pareri dei revisori sono discordanti, e in questi casi una determinazione finale sui manoscritti viene affidata a un revisore accademico o al direttore della rivista. In questi casi il revisore accademico, o il direttore, valuta il manoscritto e le osservazioni di tutti i revisori, utilizzando il loro input nella decisione finale. Questo processo di revisione garantisce che il destino di un manoscritto non sia determinato da una sola persona. Il processo di revisione consente di assicurare che la ricerca pubblicata sul giornale sia di qualità elevata e che fornisca nuove informazioni nel campo. Lo scopo è condividere i risultati della ricerca con il resto del mondo accademico.

Se un manoscritto non è *peer-reviewed*, spesso viene considerato con sospetto e comunque non viene considerato contributo tale da costituire una fonte di conoscenza.

Di norma i manoscritti vengono trasmessi ai revisori, non comunicando agli autori l'identità dei revisori stessi, a tutela della serenità di valutazione da parte dei revisori. Si ha cioè una revisione "in cieco" (*blind revision*). In alcune riviste prima che il manoscritto sia trasmesso ai revisori vengono rimosse tutte quelle informazioni che possono essere utili a identificare gli autori (nomi, istituti di provenienza, informazioni del contatto, ecc.), questa volta a tutela degli autori stessi, consentendo loro una valutazione da parte dei revisori scevra da preconcetti. Si ha cioè una revisione in "doppio cieco" (*double blind revision*). Il Giornale Italiano di Medicina Sessuale e Riproduttiva si avvale di questa seconda opzione, che riteniamo tuteli maggiormente l'indipendenza di giudizio della revisione.

Ma che livello di evidenza esiste riguardo la maggiore credibilità di un lavoro pubblicato su una rivista *peer-reviewed* rispetto a uno che compare su una rivista aperta (cosiddetta *throwaway*), a maggiore diffusione nella classe medica? L'argomento è stato affrontato in diverse ricerche ed è stato oggetto di ampio dibattito e di convegni dedicati, in particolare dopo le polemiche suscitate dalla pubblicazione su una rivista autorevole e certamente *peer-reviewed* come *Science* di due lavori sul cellule staminali embrionali di un ricercatore sudcoreano, che ha poi ammesso di averne falsificato i risultati¹⁻³. I punteggi degli articoli pubblicati in riviste

peer-reviewed mediamente sono risultati sempre più alti rispetto ai lavori comparsi sui giornali *throwaway*. Questi ultimi usano mediamente più tabelle, immagini, colori e font più grandi rispetto alle pubblicazioni *peer-reviewed*. La classe medica in generale trova che la attendibilità sia proporzionale all'*impact factor*, tuttavia i titoli *peer-reviewed* sono giudicati meno rilevanti per la pratica clinica rispetto ai titoli *throwaway*.

In conclusione benché i giornali *throwaway* abbiano caratteristiche in grado di attrarre maggiormente il medico, risultano costantemente inferiori per metodologia e qualità dei contenuti rispetto ai giornali *peer-reviewed*⁴⁻⁷. Appare quindi evidente come un processo sistematico di revisione sia garanzia di qualità e come il ruolo dei revisori sia decisivo per l'autorevolezza di una rivista.

Ma quali sono i criteri che i revisori seguono per la valutazione dei manoscritti loro affidati? Abbiamo

recentemente rivisitato la letteratura più accreditata sull'argomento, e in appendice a questo volume desideriamo proporre ai lettori del GIMSeR una sintesi, in forma di *check-list*, di ciò che ogni revisore dovrebbe considerare nella valutazione di un manoscritto. Quanto troverete è stato presentato al Corso Precongressuale "Strategie per autori e revisori. Come scrivere e valutare un lavoro scientifico", tenuto nell'ambito del XXII Congresso Nazionale S.I.A. di Sassari nel 2005. Con ciò ci auguriamo di contribuire a diffondere i criteri editoriali comunemente impiegati, anche allo scopo di avvicinare alla scrittura di lavori scientifici tutti coloro che, pur avendo dati da comunicare, risultino intimiditi dall'iter di revisione editoriale.

Paolo Turchi, Edoardo S. Pescatori

Direttori Scientifici / *Editors in Chief*

Bibliografia

- ¹ Hwang WS, Ryu YJ, Park JH, Park ES, Lee EG, Koo JM, et al. *Evidence of a Pluripotent Human Embryonic Stem Cell Line Derived from a Cloned Blastocyst*. *Science* 2004;303:1669-74.
- ² Hwang WS, Il Roh S, Lee BC, Kang SK, Kwon DK, Kim SJ, et al. *Patient-specific embryonic stem cells derived from human SCNT blastocysts*. *Science* 2005;308:1777-83.
- ³ Editorial. *Peer review and fraud*. *Nature* 2006;444:971-2.
- ⁴ Gold JL, Rochon PA. *Peer review of articles on global burden of disease*. *CMAJ* 2005;172.

- ⁵ Rochon PA, Mashari A, Cohen A, Misra A, Laxer D, Streiner DL. *Relation between randomized controlled trials published in leading general medical journals and the global burden of disease*. *CMAJ* 2004;170:1673-7.
- ⁶ Jefferson T, Wager E, Davidoff F. *Measuring the Quality of Editorial Peer Review*. *JAMA* 2002;287:2786-90.
- ⁷ Rochon PA, Bero LA, Bay AM, Gold JL, Dergal JM, Binns MA, et al. *Comparison of Review Articles Published in Peer-Reviewed and Throwaway Journals*. *JAMA* 2002;287:2853-6.

Lo stile di vita degli andrologi italiani

Lifestyle of Italian Andrologists

P. TURCHI, A. PAPINI*

Servizio di Andrologia, Azienda USL 4, Prato; * Servizio di Andrologia, Azienda USL 8, Arezzo

Parole chiave: Prevenzione, Stile di vita, Obesità, DE, IMC, Vasculopatie, Fattori di rischio

Key words: Prevention, Lifestyle, Obesity, ED, BMI, Vasculopathy, Risk factors

Riassunto

Obiettivi. Caratterizzare le abitudini sanitarie degli andrologi italiani e la loro propensione a comportamenti e stili di vita di tipo preventivo, rispetto alla popolazione generale. Obiettivo secondario è stato il confronto dei dati ottenuti con quelli emersi da due indipendenti *surveys* in cui veniva indagata l'attitudine preventiva dei cardiologi e dei geriatri americani.

Materiali e Metodi. Acquisizione dei dati mediante un questionario somministrato a un campione random di andrologi italiani nel corso del XXIII Congresso Nazionale della Società Italiana di Andrologia. I dati sono stati confrontati con quelli ISTAT relativi al gruppo di controllo rappresentato dalla popolazione italiana di riferimento.

Risultati. Sono stati distribuiti 200 questionari. Di questi ne sono rientrati 56 correttamente compilati, tutti provenienti da andrologi di sesso maschile con età media di $50,3 \pm 7,6$ (range 34-61) anni. La BMI media è risultata $25,6$ (kg/m^2) con un 46,8% dei soggetti risultati sovrappeso (BMI 25-30 kg/m^2) rispetto al 41,8% della popolazione maschile italiana. Gli obesi (BMI > 30 kg/m^2) sono risultati il 9,3%, dato poco superiore a quello del gruppo di controllo (9,1%). Sovrappeso e obesi erano risultati rispettivamente il 41% e l'8% dei cardiologi e il 44% e il 35,6% della popolazione maschile americana di riferimento (cinquantenni bianchi non ispanici). Sono risultati fumatori il 32,55% degli andrologi, dato ampiamente superiore al 22,5% della popolazione italiana dei maschi laureati nella stessa fascia di età. Nelle due precedenti *surveys* erano risultati fumatori l'1,3% dei cardiologi e l'1% dei geriatri USA rispetto al 23,5% della popolazione maschile negli Stati Uniti. Un esercizio fisico regolare viene svolto dal 62,7% degli andrologi vs. il 22,3% dei laureati italiani e il 59,3% della popolazione maschile, l'89% dei cardiologi e l'88% dei geriatri USA. Il 67,4% riferiva un consumo regolare di alcolici (il 6,9% oltre le 3 volte al giorno) rispetto al 91,2% dei maschi italiani, il 72% dei cardiologi e l'82% dei geriatri americani. La bevanda preferita è risultata il vino rosso (88%). La percentuale di andrologi che assume farmaci con finalità preventiva è risultata 23,2 rispetto all'1,8% del gruppo di controllo, all'88% dei cardiologi, al 90% dei geriatri e al 33,9% dei maschi americani.

Discussione e conclusioni. Pur nella limitatezza del campione dallo studio emerge un ritardo nel recepire l'importanza della prevenzione dei fattori di rischio cardiovascolare in andrologia. Il quadro che emerge è quello di un medico con una non ancora sufficiente propensione ad attuare comportamenti di tipo preventivo come il controllo ponderale, una regolare attività fisica e l'astensione dal fumo. Visto che i medici che hanno abitudini personali salutari sono portati a enfatizzarne l'importanza con i loro pazienti, è verosimile che questa scarsa propensione a comportamenti di tipo preventivo da parte degli andrologi italiani non solo li esponga a maggiori rischi per la loro salute ma si possa anche tradurre in un mancato intervento educativo sui loro pazienti.

Summary

Objectives. To characterize andrologists' health habits and their tendency to put into effect preventive behaviours and lifestyles, vs. the general population. Secondary objective has been the confrontation of data vs. the results of two independent surveys in which preventive attitude of American cardiologists and geriatrics were estimated.

Materials and methods. A questionnaire was administered to a random sample of Italian andrologists during the 23rd National Congress of Italian Society of Andrology. Data were compared with ISTAT data of control group of Italian reference population.

Results. 200 questionnaires have been distributed and 56 have been exactly compiled from male andrologists with an average age of 50.3 ± 7.6 (range 34-61) years. The BMI was 25.6 kg/m^2 with 46.8% of the subjects overweight (BMI 25-30) vs. 41.8% of Italian males. Obese (BMI > 30 kg/m^2) were 9.3%, few higher than control group (9.1%). Overweight and obese were respectively 41% and 8% of cardiologists and 44% and 35.6% of male American population (white non Hispanic quinquagenarian men). 32.5% of the andrologists are smokers, and this data is very higher than the rate of the Italian graduated adult males (22.5%) but even of whole Italian adult male population (28.5%). In the two previous surveys 1.3% of the cardiologists and 1% of the geriatrics were resulted smokers vs. 23.5% of ref. American male population. A regular physical exercise was carried out by 62.7% of the andrologists vs. 22.3% of graduated Italian males and 59.3% of male population, 89% and 88% of USA cardiologists and geriatrics. 67.4% of andrologists report a regular consumption of alcoholics (6.9% over 3 times daily) vs. 91.2% of control group, 72% and 82% of American cardiologist and geriatrics. The favourite drink is red wine (88%). The rate of andrologists using drugs with preventive purpose was 23.2% vs. 1.8% of control group, 88% of cardiologists, 90% of geriatrics and 33.9% of American males.

Discussion and conclusions. Although with a reduced sample, from this study appear a delay to accept the importance of the car-

di vascular risk factors prevention in Andrology. The picture shown by this survey is that one of a specialist with a low leaning to a preventative behaviour, like weight control, regular physical activity and abstention from cigarette smoking. As the doctors who have healthy personal habits are lead to emphasize the importance of that conducts with their patients, it is likely that this low leaning to preventative behaviours of the Italian andrologists not only exposes them to greater risks for their health but it can also be translate in a lacked educational participation on the patients. It is therefore favourable a change and we hope that with study, that reflects the Italian mean lifestyle, we can contribute to this goal.

Introduzione

Negli ultimi anni numerosi lavori scientifici hanno messo in evidenza come semplici cambiamenti nello stile di vita e nei comportamenti dietetici siano in grado di ridurre i fattori di rischio cardiovascolare e migliorare la prognosi a lungo termine nei programmi preventivi primari (tutto ciò che impedisce o rallenta il manifestarsi di una malattia) e secondari (tutto ciò che impedisce o rallenta la progressione di una malattia una volta che questa si è già manifestata)¹. In ambito andrologico fin dalle rilevazioni del *Massachusetts Male Aging Study* (MMAS)^{2,3} è emerso come il rischio di sviluppare una disfunzione erettile (DE) sia direttamente correlato con i fattori di rischio cardiovascolare e in particolare con l'obesità, con la sedentarietà⁴, con il fumo di sigaretta^{5,6} e l'eccessivo consumo di alcolici⁷. Inoltre è noto come il rischio di DE in presenza di malattie croniche quali il diabete, l'ipertensione, la dislipidemia, la malattia coronarica (CAD) e in presenza di una familiarità per CAD, già di per sé elevato, si accresca in maniera esponenziale quando a queste malattie si aggiungano più fattori di rischio contemporaneamente⁸. Queste acquisizioni possiedono una consistenza e un livello di evidenza scientifica tale da far considerare la modificazione dello stile di vita e dei comportamenti a rischio un intervento di primo livello in ogni caso di DE⁹. In sostanza ad un uomo con DE, parallelamente alla prescrizione di un trattamento farmacologico, dovrebbe essere ben esplicitata l'importanza e l'opportunità di smettere di fumare qualora sia un fumatore, di dimagrire se obeso, di intraprendere (o mantenere) una regolare attività fisica, di controllare la dieta per avere un buon bilancio glucidico e lipidico e, infine, di controllarsi e eventualmente trattare uno stato ipertensivo misconosciuto. I benefici di un comportamento quotidiano corretto sono argomento principe di ricerche e congressi in ambito Medicina Generale e, non a caso, soprattutto in ambito geriatrico e cardiologico. Come risultato di questa diffusione di evidenze, molti cardiologi sono diventati fervidi proponenti di comportamenti atti a modificare i fattori di rischio per i loro pazienti e an-

che per se stessi¹⁰. Analogamente, l'andrologo dovrebbe pertanto essere uno specialista molto sensibile a questo approccio di tipo preventivo e curativo e un atteggiamento educativo verso il paziente dovrebbe essere la base della sua attività clinica quotidiana e delle sue personali regole di vita¹¹. Per verificare la correttezza di questo teorema abbiamo valutato le abitudini di un campione di andrologi italiani, prendendo lo spunto da una rilevazione effettuata nel 2005 su un campione di cardiologi americani¹⁰ e, prima ancora, su un campione di geriatri sempre negli Stati Uniti¹². Questi studi avevano evidenziato con chiarezza come i cardiologi e i geriatri americani seguissero uno stile di vita più salutare e in linea con le norme di prevenzione delle patologie cardiovascolari rispetto alla popolazione generale adulta del loro Paese.

Materiali e Metodi

Per fare un confronto con il *Cardiologist's Lifestyle Survey* abbiamo utilizzato lo stesso questionario tradotto in italiano (Fig. 1). Il questionario è stato inserito dal personale della segreteria della Società Italiana di Andrologia (SIA) in modo casuale in un totale di 200 borse contenenti il kit congressuale del XXIII Congresso Nazionale della SIA, svoltosi a Milano da 26 al 29 settembre 2006. Una breve lettera, allegata al questionario, spiegava i presupposti, gli intenti e le modalità operative dell'indagine. L'andrologo avrebbe dovuto compilare anonimamente il questionario e utilizzare la busta anch'essa anonima in cui era contenuto, per riconsegnarlo in una apposita urna presso la segreteria congressuale. Una analoga lettera era stata mandata pochi giorni prima per e-mail a tutti i soci, per sensibilizzarli e prepararli all'indagine.

Il questionario consiste in un'unica pagina contenente 25 *items* suddivisi in 3 sezioni: informazioni di base, malattie e farmaci. In particolare ai partecipanti allo studio sono state chieste informazioni sull'età, altezza e peso, è stato chiesto di specificare se erano o erano stati fumatori e, se sì, se fumavano più o meno di 10 sigarette al giorno. Veniva poi chiesto se

Andrologist's Lifestyle Survey
LO STILE DI VITA
DEGLI ANDROLOGI ITALIANI

Sezione 1: Informazioni di base
 Età: _____
 Sesso: M ; F
 Altezza: _____
 Peso: _____
 Fumo: non fumatore; Ex fumatore; 1-10 sigarette/die; > 10 sigarette /die
 Attività fisica: nessuna; 1-2 volte/settimana; 3-4 volte/settimana; > 5 volte/settimana
 Assunzione di alcolici: nessuno; 1-2 drinks/die; 3-4 drinks/die; > 5 drinks/die
 Tipo di alcolici: vino rosso; vino bianco; superalcolici; birra

Sezione 2: malattie
 Soffri di qualcuna delle seguenti malattie ?

Ipertensione	<input type="checkbox"/> si	<input type="checkbox"/> no
Diabete mellito	<input type="checkbox"/> si	<input type="checkbox"/> no
Dislipidemia	<input type="checkbox"/> si	<input type="checkbox"/> no
CAD (Coronary Artery Disease)	<input type="checkbox"/> si	<input type="checkbox"/> no
Storia familiare di CAD precoce	<input type="checkbox"/> si	<input type="checkbox"/> no

Sezione 3: farmaci
 Attualmente stai assumendo uno dei seguenti farmaci?

ACE-I	<input type="checkbox"/> si	<input type="checkbox"/> no
ARB	<input type="checkbox"/> si	<input type="checkbox"/> no
ASA (se si specifica la dose)	<input type="checkbox"/> si	<input type="checkbox"/> no
81mg <input type="checkbox"/> 325 mg <input type="checkbox"/>		
Beta Bloccanti	<input type="checkbox"/> si	<input type="checkbox"/> no
Niacina	<input type="checkbox"/> si	<input type="checkbox"/> no
Omega 3 (fish oil)	<input type="checkbox"/> si	<input type="checkbox"/> no
Statine (se si specifica dose e tipo)	<input type="checkbox"/> si	<input type="checkbox"/> no
____ mg/die		
simvastatina <input type="checkbox"/> ; pravastatina <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	atorvastatina <input type="checkbox"/> ; lovastatina <input type="checkbox"/>
fluvastatina <input type="checkbox"/> ; rosuvastatina <input type="checkbox"/>		
Vitamina B6/B12/acido folico	<input type="checkbox"/> si	<input type="checkbox"/> no
Vitamina E	<input type="checkbox"/> si	<input type="checkbox"/> no

Andrologists' Lifestyle Survey. ACE-1 = angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB = angiotensin receptor blocker; ASA = aspirina
 X attività fisica si intende un'attività svolta regolarmente nell'arco della settimana, che sia di almeno 200 kcal/giorno, che corrispondono a una camminata svelta per almeno 3 chilometri

Andrologists' Lifestyle Survey. ACE-1 = angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB = angiotensin receptor blocker; ASA = aspirina
 X attività fisica si intende un'attività svolta regolarmente nell'arco della settimana, che sia di almeno 200 kcal/giorno, che corrispondono a una camminata svelta per almeno 3 chilometri

Fig. 1. Il questionario *Andrologist's Lifestyle Survey* è la traduzione del *Cardiologist's Lifestyle Survey* (Abouissa et al.).
The questionnaire Andrologist's Lifestyle Survey is the translation of the Cardiologist's Lifestyle Survey (Abouissa et al.).

praticavano una qualche forma di attività fisica e se sì quante volte per settimana; inoltre: se consumavano sostanze alcoliche e, se sì, che tipo di bevande, e quanto spesso nell'arco della giornata. Infine veniva

chiesto di rispondere sì o no alla domanda relativa alla presenza di malattie croniche e all'uso di farmaci per la cura di esse o per la prevenzione di malattie cardiocircolatorie. I dati sono poi stati inseriti in un

foglio di lavoro realizzato su Microsoft Excel (Microsoft Corporation, Redmond, Washington) e analizzati mediante calcolo automatico dell'indice di massa corporea (*Body Mass Index*, BMI) e calcolo di comuni rilievi statistici. Il BMI viene calcolato come peso in chilogrammi diviso l'altezza in metri, secondo la formula $BMI = \text{kg/m}^2$. I valori del BMI così calcolato danno luogo alla seguente interpretazione: soggetti sottopeso = BMI < 18,5; soggetti normopeso = BMI 18,5-24,9; soggetti sovrappeso = BMI 25-29,9; soggetti obesi = BMI > 30.

I dati ottenuti da questo studio sono stati confrontati con quelli della popolazione italiana sia generale che di riferimento, il "gruppo di controllo", costituita da maschi adulti laureati (dati tratti dall'Indagine multi-scopo sulle famiglie dell'ISTAT: "Condizioni di salute e ricorso ai Servizi sanitari")¹³. Inoltre, un confronto con i risultati della rilevazione originale di Abouissa et al. relativa allo studio sui cardiologi e con quella di Watts et al. sui geriatri, rispetto ai dati della popolazione USA di riferimento, cioè quella dei maschi bianchi non ispanici in fascia di età tra i 40 e i 59 anni (dati tratti dal *National Health and Nutrition Examination Survey*)^{14 15} ci ha offerto lo spunto per alcune riflessioni.

Risultati

I questionari rientrati e correttamente compilati sono stati 56 (28%). Tutti i questionari sono stati compilati da andrologi di sesso maschile. L'età media \pm DS è risultata $50,3 \pm 7,6$ anni con un range di 34-61 anni. La Tabella I riporta una sintesi dei risultati e il confronto con la popolazione di riferimento e con le due precedenti *surveys* statunitensi considerate. La BMI media è risultata $25,6 \text{ kg/m}^2$, di poco inferiore a quella della popolazione italiana, che è 26,2 (la BMI dei cardiologi USA era risultata 25,0), con il 46,5% dei soggetti sovrappeso (BMI > 25 < 30) e il 9,3% obesi (BMI \geq 30) rispetto al 41,8% e al 9,1% del gruppo di controllo. La Figura 2 confronta i risultati con quelli ottenuti dai cardiologi rispetto alla popolazione americana di riferimento. Nella nostra indagine sono risultati fumatori il 32,5% degli andrologi, dato ampiamente superiore al 22,5% della popolazione italiana dei maschi laureati nella stessa fascia di età ma anche al 28,5% relativo alla popolazione adulta maschile italiana. Il 39,5% dei partecipanti allo studio non è fumatore, il 27,9% è un ex fumatore, il 23,2 fuma da 1 a 10 sigarette mentre il 9,3% fuma oltre le 10 sigarette. Nelle due precedenti *surveys* considerate erano

Tab. I. Confronto tra le percentuali dei diversi stili di vita e malattie nella popolazione degli andrologi italiani studiata rispetto ai risultati dell'indagine svolta sui cardiologi e geriatri americani e con i dati della popolazione italiana e americana di riferimento. *Rates of different lifestyle behaviours and medical illnesses in the population of Italian andrologists vs the results of the survey performed on American cardiologists and geriatrics and with the Italian and American population data.*

	Andrologi It	Popolazione It	Cardiologi USA	Geriatri USA	Popolazione USA
BMI (kg/m ²)	25,5	26,2	25,0	ND	26,7
Sovrappeso: BMI 24,9-30	46,5	41,8	41,0	ND	44,0
Obesi: BMI > 30	9,3	9,1	8	ND	35,6
Fumatori	32,5	*22,4	1,3	1,0	23,5
Attività fisica**	62,7	59,3	89	88	51
Consumo alcolici	67,4	91,2	72	82	75,7
Dislipidemic	13,9	26,2	28	ND	31,1
Ipertesi	27,9	33,3	14	ND	25,6
Diabetici	4,6	3,7	0,6	ND	6,1
CAD	4,6	5	4	ND	ND
Uso di farmaci preventivi	23,2	1,8	83	90	33,9

ND: dato non disponibile; * il dato è riferito alla popolazione di riferimento, quella dei laureati maschi di età 30-59 aa, mentre tra i maschi di età superiore ai 14 aa la percentuale dei fumatori è 28,5%; ** il confronto del dato relativo alla prevalenza dell'attività fisica è reso difficile dal concetto stesso del termine. In molti studi fanno riferimento ai livelli raccomandati di attività fisica (almeno 30' al giorno di attività moderata o almeno 2,5 ore di attività moderata alla settimana) diversi da quelli precisati nella nostra scheda di rilevazione dati (attività svolta regolarmente nell'arco della settimana, che sia di almeno 200 kcal/giorno, che corrispondono a una camminata svelta per almeno 3 chilometri) alcuni dei dati citati nella tabella sono consultabili sul sito: www.who.int/dietphysicalactivity/publications/facts/pa/en/

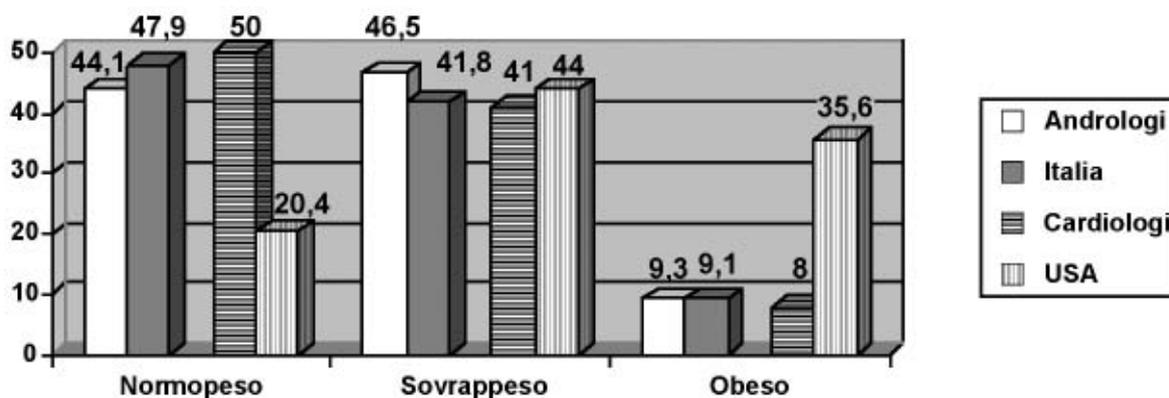


Fig. 2. Confronto tra le percentuali di uomini normopeso, sovrappeso o obesi nei campioni di medici andrologi e cardiologi studiati rispetto alle popolazioni di riferimento italiane e statunitensi. *Comparison among the rates of normal, overweight or obese men in the samples of the studied cardiologists and andrologists and the Italian and American populations.*

risultati fumatori l'1,3% dei cardiologi e l'1% dei geriatri USA rispetto al 23,5% della popolazione degli americani di sesso maschile nella stessa fascia d'età (Fig. 3).

L'esercizio fisico viene svolto con regolarità almeno una volta per settimana dal 62,7% degli andrologi, contro il 59,0 del gruppo di controllo. Solo la metà (il 30,2% vs. 62,7%) di coloro che hanno dichiarato di svolgere attività regolare la effettua più di due volte per settimana. Erano risultati praticanti regolare attività fisica l'89% dei cardiologi e l'88% dei geriatri mentre la popolazione maschile USA (51%) risulta, mediamente, più sedentaria.

Un consumo regolare di alcolici (almeno una volta al

giorno) è stato riportato dal 67,4% degli andrologi (il 6,9% riferiva una assunzione oltre le 3 volte al giorno) contro il 91,2% della popolazione maschile italiana generale, il 72% dei cardiologi, l'82% dei geriatri americani e il 75,7% della popolazione maschile americana generale. La bevanda preferita è il vino rosso nell'88% dei casi e il dato è confrontabile con il solo dato, 71%, del campione dei cardiologi USA. Il dato relativo a ipertensione, dislipidemia e diabete è risultato più basso rispetto alla popolazione italiana ma superiore al dato USA (Tab. I).

Tra gli andrologi l'abitudine all'assunzione di farmaci preventivi o per modificare fattori di rischio cardiovascolare, riguarda il 23,2% del campione contro

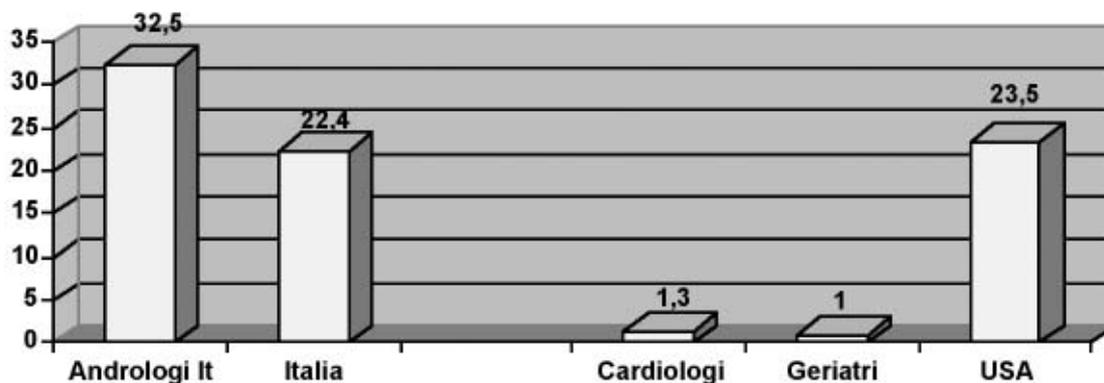


Fig. 3. Percentuale di fumatori nei campioni di andrologi, cardiologi e geriatri rispetto alla popolazione italiana e americana di riferimento. Il 39,53% dei partecipanti allo studio non è fumatore, il 27,9% sono ex fumatori, il 23,2% fuma da 1 a 10 sigarette mentre il 9,3% fuma oltre le 10 sigarette. *Smokers rates among andrologists, cardiologists and geriatrics against Italian and American population. The 39.53% of the participants to the study aren't smoker, the 27.9% are ex smokers, the 23.2% is actually smoker and smokes between 1 to 10 cigarettes while the 9.3% smokes up to 10 cigarettes.*

l'1,8% del dato nazionale, l'83% dei cardiologi e il 90% dei geriatri.

Discussione

Nonostante la bassa percentuale di questionari rientrati il campione esaminato appare sufficientemente rappresentativo della popolazione degli andrologi italiani e ci consente comunque di fare alcune importanti considerazioni di carattere generale ma anche specifiche per ciascun fattore di rischio esaminato. Il campione studiato presenta un BMI globalmente inferiore a quello del gruppo di controllo. Tuttavia la percentuale dei soggetti sovrappeso è più alta essendo risultata 46,5% rispetto al 41,8% della popolazione maschile italiana, e risulta maggiore anche rispetto al 41% dei cardiologi USA e al 44% dei maschi americani della fascia di confronto. Anche la percentuale di obesi, con BMI > 30 kg/m², è risultata, seppure di poco, più alta rispetto della popolazione italiana (9,3% vs. 9,1%). Il confronto tra l'obesità riscontrata tra i cardiologi (8%) e quella dei maschi americani di razza bianca non ispanica (35,6%) evidenzia un netto discostarsi della classe medica dalla popolazione generale americana, dove l'obesità è risultata in continuo progressivo aumento negli ultimi 6 anni ¹⁴.

Anche la percentuale dei fumatori è risultata di gran lunga più elevata tra gli andrologi rispetto alla popolazione di controllo. Nel campione indagato gli andrologi che fumano sono risultati in percentuale superiore (32,5%) sia rispetto alla popolazione maschi-

le di riferimento, quella dei laureati di età compresa tra i 30 e i 59 anni (22,4%), sia rispetto alla popolazione maschile generale (28,5%). Il confronto con i medici americani appare difficile da porre, vista la diversità di background culturale tra queste popolazioni. Tuttavia è evidente come tra i cardiologi e i geriatri americani l'abitudine relativa al fumo di sigarette sia quasi del tutto scomparsa, visto che è stata dichiarata, rispettivamente, dall'1,3% e dall'1% degli intervistati. Che il messaggio relativo al rischio specifico sia stato ben recepito da queste due popolazioni di medici e che questo sia stato un efficace deterrente all'abitudine al fumo è solo un'ipotesi naturalmente ma è da sottolineare come questa consapevolezza sarebbe specifica e non riguardi la popolazione generale, dove l'abitudine al fumo è presente ancora nel 23,5% dei maschi.

L'esercizio fisico svolto con regolarità è un fattore critico della salute generale e cardiocircolatoria in particolare ¹⁶. Uno studio recente mostra come un esercizio fisico ridotto o assente sia il più importante fattore di rischio singolo per la malattia cardiovascolare ¹⁷ e anche se uno studio che dimostri una analoga correlazione con la DE non è ancora stato condotto, appare evidente come l'esercizio fisico svolto con regolarità possa avere un ruolo, in parte riconosciuto, nella prevenzione della DE ², mentre la sedentarietà ne eleva invece il rischio di manifestazione ⁴. Si può ipotizzare che questa consapevolezza sia all'origine della elevata percentuale di andrologi italiani che praticano esercizio fisico con regolarità? Naturalmente anche questa rimane solo una ipotesi, ma il 62,7% emerso dall'indagine è da considerarsi com-

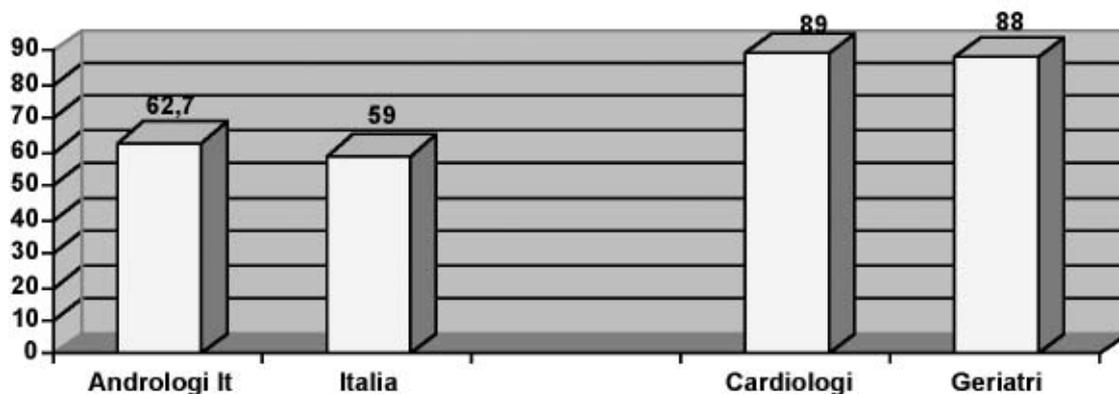


Fig. 4. Dato relativo all'abitudine di svolgere attività fisica regolarità almeno una volta per settimana. Solo la metà (il 30,2% vs 62,7%) di coloro che hanno dichiarato di svolgere attività regolare la effettua più di due volte per settimana. *Habits to exercise at least once a week. Only half (the 30.2 vs 62.7%) of those who has declared to carry out regular activity carries out it more than two times for week.*

plessimamente un dato positivo, visto che nel 2000 la percentuale di maschi italiani che ha svolto attività sportiva con continuità è stata pari al 22,3%, e che lo svolgimento di un esercizio fisico regolare è dichiarato dal 59% dei maschi. Inoltre, a rafforzare ulteriormente la positività del dato, viene segnalato un rapporto di proporzionalità inversa tra titolo di studio e pratica sportiva¹³. Quindi il campione indagato mostra di muoversi di più rispetto alla popolazione di riferimento e, anche se il dato è inferiore a quello emerso dall'indagine svolta su cardiologi e su geriatri USA, rivela come questo fattore di rischio venga tenuto in maggiore considerazione rispetto ad altri, in particolare rispetto al rischio legato al peso o al fumo di sigaretta (Fig. 5).

La percentuale di uomini che consuma regolarmente almeno una dose di alcol al giorno è risultata più bassa (67,4%) rispetto al 91,2% della popolazione italiana dei maschi con età compresa tra i 45 e i 60 anni.



Fig. 5. L'esercizio fisico viene svolto con regolarità almeno una volta per settimana dal 62,7% degli andrologi. È questo l'atteggiamento preventivo che maggiormente si discosta dal dato nazionale (il 59% dei maschi italiani svolge esercizio fisico almeno una volta per settimana mentre il 22,3%, secondo i dati ISTAT, svolge attività sportiva con continuità). Nell'immagine un gruppo di andrologi si prepara a una seduta di podismo in una pausa del congresso AUA di Atlanta (30 maggio 2006). *Exercise at least once a week is carried out regularly by 62.7% of the Italian andrologists. This is the preventive attitude that mainly diversifies itself from national data (59% of the Italian males carry out physical exercise at least once for week, while 22.3% carry out sport activity with continuity according to ISTAT data) 59% of male Italians 22.3% according to ISTAT). In the image a group of andrologists is ready for a race training in one pause of the AUA conference 2006 in Atlanta (May 30, 2006).*

Un moderato e regolare consumo di alcolici mostra effetti benefici (il dato è riferito al vino rosso più che al vino bianco e non ai superalcolici) mentre una astinenza assoluta è considerato un fattore di rischio cardiovascolare¹⁸. Verosimilmente una adeguata considerazione di questo concetto determina la maggiore percentuale di consumatori di alcol tra i cardiologi e i geriatri americani. Una valutazione del dato è però difficile in quanto è noto come il consumo eccessivo sia viceversa un problema maggiore negli USA rispetto all'Italia. Un recente studio indica come l'eccessivo consumo di alcol sia insieme al fumo di sigaretta la causa più comune di morte precoce negli Stati Uniti¹⁹. È quindi evidente come sia cruciale che il consumo sia regolare ma moderato. Solo il 6,9% degli andrologi che ha risposto al questionario dichiara di bere 3 volte o più al giorno.

Negli ultimi anni anche in Italia si è diffuso, nella popolazione generale ma anche in quella medica, il concetto della integrazione alimentare²⁰. Con questo termine si intende l'aggiunta alla dieta quotidiana di prodotti essenziali, non sintetizzabili dall'organismo, che sarebbero in grado di migliorare le difese contro i radicali liberi dell'ossigeno, rallentare i processi di invecchiamento cellulare e l'insorgenza di malattie degenerative e che, infine, sarebbero in grado di migliorare la microcircolazione periferica e le difese immunitarie. Si tratta essenzialmente delle vitamine C, E, B, di sostanze minerali, aminoacidi essenziali e prodotti vegetali, come ad esempio l'estratto del Ginkgo Biloba. Benché l'azione di queste sostanze sia ampiamente documentata²¹⁻²³, il livello di evidenza scientifica sulla reale efficacia, quando queste sostanze sono assunte con finalità di prevenzione, è ancora basso^{24,25}. Tuttavia, negli Stati Uniti l'assunzione regolare di queste sostanze è da anni un'abitudine consolidata e generalizzata, tanto che l'83% dei cardiologi e il 90% dei geriatri ne fa regolare uso. Tra gli andrologi italiani l'attenzione verso gli integratori appare in aumento visto che riguarda il 23,2% degli intervistati rispetto a un dato nazionale di circa l'1,8% di consumatori regolari. In Italia, tuttavia, il mercato è in costante aumento e coinvolge oggi circa 3 milioni e mezzo di italiani adulti, secondo i dati di *FederSalus*, e tra i consumatori il segmento in maggiore crescita appare quello dei salutisti, cioè proprio di coloro che assumono gli integratori non per scopo sportivo ma solo per motivi di completamento nutrizionale²⁶.

Il quadro che emerge dall'indagine evidenzia come il concetto della prevenzione primaria sia ancora poco penetrato nella cultura generale e nelle abitudini de-

gli andrologi italiani. I dati indicano infatti che il sovrappeso e l'abitudine al fumo sono addirittura superiori a quelli della popolazione italiana di riferimento. Nonostante le difficoltà di confrontare popolazioni diverse esaminate in studi condotti con differenti criteri e campioni, la differenza di stile di vita rispetto alle popolazioni dei colleghi cardiologi e dei geriatri americani appare evidente. Verosimilmente le conoscenze circa i comportamenti a rischio e, soprattutto, l'abitudine a trattare il tema della prevenzione, hanno indotto in queste categorie un effettivo adeguamento delle abitudini di vita rispetto alla popolazione generale. L'*HALE project*¹ ha dimostrato come soggetti che fanno regolare esercizio fisico, assumono alcol con moderazione, evitano il fumo e seguono una dieta mediterranea, hanno il 66% di probabilità in meno di morire durante i 12 anni successivi rispetto a chi ha solo una di queste abitudini. Inoltre già venticinque anni fa era stato dimostrato come i medici che hanno abitudini personali salutari sono portati a enfatizzare l'importanza dello stile di vita e della dieta nei colloqui con i loro pazienti²⁷. Dal momento che la DE presenta gli stessi fattori di rischio della CAD, l'opportunità di usare la DE come un'occasione per raccomandare una riduzione decisa dei fattori di rischio a chi ne è portatore è, e dovrà essere, sempre di più sfruttata. La DE è infatti un potenziale *marker* di una CAD silente e il concetto di riduzione di rischio per prevenire, ritardare o modificare

il manifestarsi della CAD è oggi una realtà²⁸. Se ammettiamo che rischi simili dovrebbero determinare simili interventi, dobbiamo ammettere anche che la DE offre un'opportunità per prevenire malattie vascolari o modificarne il decorso²⁹.

Conclusioni

Si può pertanto ritenere che i risultati dello studio indichino un ritardo nel recepire l'importanza della prevenzione dei fattori di rischio cardiovascolare in andrologia e una insufficiente propensione ad adeguare coerentemente il proprio comportamento. Questo potrebbe esporre gli andrologi italiani non solo al rischio di un peggior stato di salute e una minore longevità ma, verosimilmente, potrebbe determinare anche il rischio di un mancato intervento educativo sui loro pazienti. Ci auguriamo che questa indagine possa costituire uno spunto utile per un cambiamento.

Ringraziamenti

Lo studio è stato realizzato anche grazie alla disponibilità e all'aiuto offerti da Simona Santopadre e da tutto il personale della Segreteria della SIA, in fase di pianificazione e di realizzazione del lavoro.

Bibliografia

- 1 Knoop KT, de Groot LC, Kromhout D, Perrin AE, Morieras-Varela O, Menotti A, et al. *Mediterranean diet, lifestyle factors and 10-year mortality in elderly European men and women: the HALE project*. JAMA 2004;292:1433-9.
- 2 Derby CA, Mohr BA, Goldstein I, Feldman HA, Johannes CB, McKinlay JB. *Modifiable risk factors and erectile dysfunction: can lifestyle changes modify risk?* Urology 2000;56:302-6.
- 3 Johannes CB, Araujo AB, Feldman HA, Derby CA, Kleinman KP, McKinlay JB. *Incidence of erectile dysfunction in men 40 to 60 years old: longitudinal results from the Massachusetts Male Aging Study*. J Urol 2000;163:460-3.
- 4 Bacon CG, Mittleman MA, Kawachi I, Giovannucci E, Glasser DB, Rimm EB. *Sexual Function in Men Older Than 50 Years of Age: Results from the Health Professionals Follow-up Study*. Ann Intern Med 2003;139:161-8.
- 5 McVary KT, Carrier S, Wessells H. *Smoking and erectile dysfunction: evidence based analysis*. J Urol 2001;166:1624-32.
- 6 Austoni E, Mirone V, Parazzini F, Basile Fasolo C, Turchi P, Pescatori ES, et al. *Smoking as a risk factor for erectile dysfunction: data from the andrology Prevention week 2001-2002. A study of the Italian Society of Andrology (SIA)*. Eur Urol 2005;48:810-7.
- 7 Rosen RC. *Alcohol and drug effect on sexual response: human experimental and clinical studies*. Ann Rev Sex Res 1991;2:119.
- 8 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.
- 9 Lue T, Bassons R, Giuliano F, Montorsi F, Rosen R. *Treatment strategy of erectile dysfunction*. In: Lue TF, Bassons R, Rosen R, Giuliano F, Khoury S, Montorsi F. *Sexual Medicine. Sexual dysfunctions in men and women*. Paris: Editions 21 2004, p. 614.
- 10 Abouissa H, Lavie SL, Spertus J, O'Keefe J. *Personal habitus of American cardiologists*. Am J Cardiol 2006;97:1093-6.
- 11 Hatzichristou D, Tsimtsiou Z. *Prevention and management of cardiovascular disease and erectile dysfunction. Toward a common patient-centred, care model*. Am J Cardiol 2005;96:80-4.
- 12 Watts D, Damasco-Ty E, Ryan F, Goodman B. *Geriatricians health survey 2000*. J Am Geriatr Soc 2001;49:1535-8.
- 13 Istat: Condizioni di salute e ricorso ai Servizi sanitari. Indagine multiscope sulle famiglie. Disponibile presso: www.Istat.it/societa/comportamenti.

- ¹⁴ Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, McDowell MA, Tabak CJ, Flegal KM. *Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004*. JAMA 2006;295:1549-55.
- ¹⁵ National Center for Risk Factor Surveillance System. 2003 Available at: www.cdc.gov/bffss.
- ¹⁶ Meyers J, Prakash M, Froelicher V, Do D, Partington S, Atwood JE. *Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing*. N Engl J Med 2002;346:793-801.
- ¹⁷ Laukkanen JA, Kurl S, Salonen R, Rauramaa R, Salonen JT. *The predictive value of cardiorespiratory fitness for cardiovascular events in men with various risk profiles: a prospective population-based cohort study*. Eur Heart J 2004;25:1428-37.
- ¹⁸ Knuops KT, Rimm EB, Giovannucci EL, Willett WC, Colditz GA, Ascherio A, et al. *Prospective study of alcohol consumption and risk of coronary disease in men*. Lancet 1991;338:464-8.
- ¹⁹ Room R, Babor T, Rehm J. *Alcohol and public health*. Lancet 2005;365:519-30.
- ²⁰ Hankin J. *Keeping up with the increasing popularity of nonvitamin, nonmineral supplementations*. J Am Diet Assoc 2000;100:419-20.
- ²¹ Sener G, Sener E, Sehirli O, Ogunc AV, Cetinel S, Gedik N, et al. *Ginkgo biloba extract ameliorates ischemia reperfusion-induced renal injury in rats*. Pharmacol Res 2005;52:216-22.
- ²² Oka K, Yasuhara M, Suzumura K, Tanaka K, Sawamura T. *Antioxidants suppress plasma levels of lectinlike oxidized low-density lipoprotein receptor-ligands and reduce atherosclerosis in watanabe heritable hyperlipidemic rabbits*. J Cardiovasc Pharmacol 2006;48:177-83.
- ²³ Millen AE, Dodd KW, Subar AF. *Use of vitamin, mineral, nonvitamin, and nonmineral supplements in the United States: the 1987, 1992, and 2000 National Health Interview Survey results*. J Am Diet Assoc 2004;104:942-50.
- ²⁴ Bleyers J, Miller ER 3rd, Pastor-Barriuso R, Appel LJ, Guallar E. *Vitamin-mineral supplementation and the progression of atherosclerosis: a meta-analysis of randomized controlled trials*. Am J Clin Nutr 2006;84:880-7.
- ²⁵ Hercberg S, Galan P, Preziosi P, Rousset AM, Arnaud J, Richard MJ, et al. *Background and rationale behind the SU.VI.MAX Study, a prevention trial using nutritional doses of a combination of antioxidant vitamins and minerals to reduce cardiovascular diseases and cancers. Supplementation en Vitamines et Mineraux Antioxydants Study*. Int J Vitam Nutr Res 1998;68:3-20.
- ²⁶ ACNielsen Global Consumer Confidence 2005. consultabile presso: www.acnielsen.org.
- ²⁷ Schwartz JS, Lewis CE, Clancy C, Kinoshioan MS, Radano MH, Koplan JP. *Internists' practices in health promotion and disease prevention. A survey*. Ann Intern Med 1991;114:46-53.
- ²⁸ Kostis JB, Jackson G, Rosen R, Barrett-Connor E, Billups K, Burnett AL, et al. *Sexual dysfunction and cardiac risk (the Second Princeton Consensus Conference)*. Am J Cardiol 2005;96:313-21.
- ²⁹ Jackson G. *Erectile dysfunction: a window of opportunity for preventing vascular disease?* Int J Clin Pract 2003;57:747.

Domanda 1: Si intende per sovrappeso, un valore di BMI di:

- a) 29
- b) 26
- c) 25
- d) tutte le precedenti

Domanda 2: È considerato fattore di rischio cardiovascolare:

- a) dieta povera di vitamine
- b) lavoro sedentario
- c) attività fisica ridotta (meno di 30' al giorno)
- d) scarso consumo di alcolici

Domanda 3: La percentuale di fumatori nella popolazione dei maschi italiani laureati è:

- a) 1,3%
- b) 16%
- c) 22,5%
- d) 51%

Domanda 4: In uomini che non seguono le raccomandazioni WHO sull'attività fisica minima quotidiana il rischio di malattia cardiovascolare aumenta di:

- a) 1,5 volte
- b) 2 volte
- c) 3,8 volte
- d) 13 volte

Domanda 5: Un uomo normopeso che svolge un'attività fisica regolare di almeno 30' al giorno ha un rischio di DE, rispetto a un uomo obeso sedentario, inferiore di:

- a) 1,5 volte
- b) 2,2 volte
- c) 3,8 volte
- d) 4 volte

Commento editoriale

Muoversi di più, mangiare meno, bere mezzo bicchiere di vino rosso a tavola e non fumare. È ormai certo che questi semplici consigli, che sono da tempo regola ferrea in ambito cardiologico, possano diventare anche in Andrologia un mezzo per prevenire e per curare. Che bastassero queste poche regole per allontanare il rischio di una disfunzione erettile (DE) nell'uomo di mezza età era una ragionevole deduzione che poteva venire dalle decine di studi che associano il rischio DE con i classici fattori di rischio cardiovascolare. Adesso un ampio studio prospettico effettuato negli Stati Uniti presso la *Harvard School of Public Health* (HSPH) conferma che l'obesità e il fumo di sigarette sono fortemente associate a un rischio più alto di DE mentre una regolare attività fisica ha un impatto significativo nel ridurre il rischio. Il dato potrebbe apparire scontato ma questo è il primo studio prospettico condotto su ampia scala (22.086 uomini seguiti dal 1986 al 2005), che esamina i legami tra DE e fumo, obesità, alcool e sedentarietà¹. La ricerca è importante perché costituisce l'anello di congiunzione che mancava tra ipotesi e dato di fatto, tra quanto oggi evidente in ambito cardiovascolare ma non ancora sufficientemente assodato in ambito andrologico. Non vivere secondo regole sane comporta, secondo Bacon et al.¹, un rischio di DE più elevato di 2,5 volte se l'età è maggiore di 55 anni e di ben 4 volte per età inferiori.

Questi dati confermano che DE e malattia coronarica condividono gli stessi fattori di rischio. Se cardiologi e geriatri tendono a uniformare il proprio comportamento alle regole per la riduzione del rischio CAD, anche gli andrologi dovrebbero essere incoraggiati a seguire uno stile di vita più salutare. Molti uomini verosimilmente scelgono di non cambiare il proprio stile di vita – escludere il fumo e

dedicarsi all'esercizio fisico e a una dieta prudente – perché percepiscono la malattia cardiaca come qualcosa di lontano e perché pensano che avranno tempo e sintomi premonitori per future correzioni di rotta. La DE viceversa potrebbe essere vista come un rischio più immediato e la consapevolezza del rischio sarebbe auspicabile motivasse gli uomini ad adottare uno stile di vita più attivo. Parimenti l'andrologo dovrebbe fare sue queste considerazioni. Lo studio di Turchi e Papini ha il merito di affrontare il problema in quest'ottica, dandoci peraltro l'immagine di uno specialista non ancora pronto ad affrontare la questione. La stessa scarsa partecipazione al questionario è verosimilmente un indice della non sufficiente attenzione ai fattori preventivi, che pure dovrebbero essere protagonisti della nostra giornata di ambulatorio.

Di prevenzione in Andrologia, non solo in ambito riproduttivo ma anche in quello sessuale, in Italia si parla infatti da almeno sei anni (primo congresso sulla Prevenzione in Andrologia, Arezzo, maggio 2000, prima Settimana della Prevenzione Andrologica, novembre 2000); auspico che la pubblicazione dello studio sullo stile di vita degli andrologi italiani sull'organo ufficiale della nostra Società sia lo spunto per una presa di coscienza per l'attuazione dei principi della prevenzione primaria, così dettagliatamente affrontati nello studio, e per la diffusione dei quali la Società Italiana di Andrologia ha messo in campo, da tempo, le sue forze migliori, organizzando progetti di formazione ed informazione, basti pensare alla Settimana della Prevenzione Andrologica.

Vincenzo Gentile

Direttore Responsabile / Managing Editor

Bibliografia

¹ Bacon CG, Mittleman MA, Kawachi I, Giovannucci E, Glas-

ser DB, Rimm EB. *A prospective study of risk factors for erectile dysfunction.* J Urol 2006;176:217-21.

Frequenza dei sintomi della sindrome da *aging male* nella popolazione generale italiana sopra i 55 anni e loro relazione con la qualità della vita ed i fattori di rischio cardiovascolare: i risultati dello studio AMIES

Frequency of the symptoms of the aging male syndrome in the Italian general population over 55 years and their relation with the quality of life and the cardiovascular risk factors: results of the AMIES study

M. CAPONE, A. CASTELLUCCI¹, F. CHIAFFARINO², G. FORTI³, M. GRASSO⁴, V. MIRONE⁵, F. PARAZZINI⁶, E. RICCI², G. VALENTI⁷ PER CONTO DELL'“AGING MALE ITALIAN EPIDEMIOLOGICAL STUDY GROUP”

A.O. Gorizia, Gorizia; ¹ Shering Italia, Milano; ² Epi@2004, Milano; ³ Università di Firenze; ⁴ A.O. Desio, Desio; ⁵ Università “Federico II” di Napoli; ⁶ Università di Milano; ⁷ Università di Parma

Parole chiave: Aging male, Fattori di rischio, Qualità della vita

Key words: Aging male, Risk factors, Quality of life

Riassunto

Razionale. Pochi dati italiani sono disponibili sulla epidemiologia della sindrome dell'*aging male* e sul suo impatto sulla qualità di vita. **Scopo.** In questo articolo vengono presentati i risultati di uno studio epidemiologico osservazionale trasversale condotto in cinque aree italiane sulla frequenza dei sintomi dell'*aging male* e la loro relazione con la qualità della vita e l'associazione con la patologia cardiovascolare.

Metodi. Uomini di età pari a 55 anni o più sono stati identificati in modo casuale tra le liste degli assistiti di 56 Medici di Medicina Generale con sede a Desio, Palmanova/Gorizia, Parma, Firenze e Napoli. Sono state raccolte, utilizzando un questionario, informazioni relative a: caratteristiche generali ed abitudini di vita; il questionario AMS ed un questionario per la qualità di vita (SF12).

Risultati. Sul totale di 1.927 soggetti intervistati, 1.806 hanno compilato correttamente il questionario AMS ed il questionario SF-12. I valori dello *score* SF-12 diminuivano con il crescere dello *score* AMS: il valore medio dello SF-12 per l'indice mentale era pari rispettivamente a 55,9 negli uomini con uno *score* AMS che indicava nessun impatto dei sintomi dell'*aging male* sulla vita quotidiana, 50,9 negli uomini con un AMS *score* che indicava un impatto moderato e 32,8 in quelli con uno *score* che indicava un impatto grave. I valori corrispondenti per l'indice fisico dell'SF-12 erano rispettivamente 51,2, 46,7 e 32,3. Il rischio di riportare sintomi medi/gravi era maggiore nei soggetti con una storia di diabete ed infarto del miocardio. Una storia di diabete era associata con un aumentato rischio di riportare un impatto moderato o severo dei sintomi: considerando lo *score* AMS totale l'*odd ratio* (OR) era pari a 1,6 (Limiti di confidenza, LC, al 95% 1,2-2,1). Similmente una storia di infarto del miocardio aumentava il rischio (OR 1,4, LC al 95% 1,1-1,8).

Conclusioni. Questo studio sottolinea come i sintomi dell'*aging male* abbiano un impatto negativo sulla qualità della vita e possano essere associati ad un aumentato rischio cardiovascolare.

Summary

Background. Few data are available on the frequency of symptoms of aging in men, and their impact on quality of life.

Objectives. To evaluate in the general population the relation between the frequency of symptoms associated with the aging male syndrome, the quality of life and cardiovascular risk factors or diseases.

Methods. Men aged 55-85 years were randomly identified by 56 general practitioners placed in 5 Italian areas among their registered patients. Data were obtained about the general characteristics and habits of study subjects. During the interview the men were also asked to fill the AMS scale and the SF-12 questionnaire.

Results. Out of the 1927 interviewed men, 1806 men (93.7%) filled correctly the AMS scale and the SF-12. The mean SF-12 mental index was respectively 55.9 in men with a total AMS score indicating no impairment, 50.9 in men with a total AMS score indicating mild impairment, 42.8 indicating moderate impairment and 32.8 severe impairment. The corresponding values for the physical index were 51.2, 46.7, 40.8 and 32.3. A history of diabetes was associated with an increased risk of reporting moderate/severe impairment:

considering the total AMS score the odds ratio (OR) was 1.6 (95% Confidence Interval, CI, 1.2-2.1). A history of myocardial infarction increased the risk (OR 1.4, 95% CI 1.1-1.8).

Conclusions. This cross-sectional study shows that higher AMS scores are associated with lower SF-12 indexes and suggests that elevated values to the AMS score are associated with cardiovascular risk factors or diseases.

Introduzione

I sintomi dell'*aging male*¹⁻⁵ sono comuni negli uomini sopra i 55 anni, ma pochi dati sono disponibili per lo specifico della situazione italiana. Se infatti alcuni studi condotti nel nord Europa suggeriscono che la sindrome dell'*aging male* possa interessare fino al 30% degli uomini sopra i 60 anni di età^{6,7}, non vi sono dati che valutino la prevalenza della condizione in un ampio campione nella popolazione italiana.

Inoltre, sebbene gli studi epidemiologici abbiano suggerito come la sintomatologia sessuale sia la più frequente, anche i sintomi fisici e psicologici rappresentano una condizione comune.

Alcuni studi condotti hanno mostrato come la presenza dei sintomi dell'*aging male* abbia un impatto negativo sulla qualità della vita misurata con il questionario *Short Form* (SF) 36 o SF-12⁶.

In considerazione del potenziale ruolo dei determinanti socio culturali nella percezione dei sintomi dell'*aging male* e del loro impatto sulla qualità della vita è importante condurre studi in popolazioni differenti.

In questo articolo vengono presentati i risultati dello studio AMIES, un vasto studio epidemiologico condotto in cinque aree italiane sulla relazione tra frequenza dei sintomi dell'*aging male*, la qualità della vita e l'associazione con la patologia cardiovascolare.

Nella conduzione dello studio è stato utilizzato il questionario *Aging Male Symptoms* (AMS), un questionario validato in più di 15 lingue, tra cui l'italiano⁷⁻¹².

Il questionario AMS (Tab. I) è stato approntato al fine di individuare e soprattutto quantificare la presenza dei segni clinici della carenza androgenica nell'uomo che invecchia. Esso è stato proposto da Heine mann et al.⁸ e successivamente validato in numerose nazioni tra cui la nostra¹². Esso si compone di 17 item che hanno il compito di esplorare in modo stratificato gli aspetti dei settori somatico, psichico e sessuale del complesso quadro sindromico individuando cinque gradi progressivi di severità per ciascun sintomo (assente, lieve, medio, grave, molto grave). È così possibile definire il soggetto con uno *score* totale oltre che con tre *score* distinti per ciascun settore. Con riferimento allo *score* totale un valore ≤ 26 viene interpretato come sintomatologia assente o lieve, 27-36 moderata, 37-49 grave e ≥ 50 molto grave.

Tab. I. Sintomi della sindrome dell'*aging male* indagati nel questionario *Aging Male Symptoms*. *Symptoms included in the Aging Male Symptoms questionnaire.*

Sintomo
1. Calo della sensazione di benessere generale +
2. Dolori articolari e muscolari +
3. Sudorazione eccessiva +
4. Alterazioni del sonno +
5. Maggiore necessità di dormire, frequente sensazione di stanchezza +
6. Irritabilità*
7. Nervosismo*
8. Ansia*
9. Esaurimento fisico, mancanza di vitalità +
10. Riduzione della forza muscolare +
11. Umore depresso*
12. Sensazione di aver oltrepassato la fase migliore della vita°
13. Sentirsi spenti*
14. Calo della crescita della barba°
15. Calo di prestazioni o di frequenza nell'attività sessuale°
16. Riduzione nel numero di erezioni mattutine°
17. Calo del desiderio sessuale°

+ = sintomo incluso nella sfera somatica; * = sintomo incluso nella sfera psicologica; ° = sintomo incluso nella sfera sessuale.

I risultati del presente studio relativi alla frequenza dei sintomi indagati dal questionario sono stati precedentemente pubblicati¹³.

Materiali e metodi

La ricerca è uno studio osservazionale trasversale. Soggetti di sesso maschile di età pari a 55 anni o più sono stati identificati nel periodo maggio 2005-marzo 2006 in modo casuale tra le liste degli assistiti di 56 Medici di Medicina Generale (MMG).

I MMG esercitavano la propria professione nelle seguenti aree: Desio, Palmanova/Gorizia (24 MMG), Parma e Firenze (21 MMG) e Napoli (11 MMG).

Ogni medico che ha aderito allo studio ha partecipato ad un incontro durante il quale è stato istruito riguardo il razionale, gli obbiettivi e le modalità operative dello studio.

I MMG dovevano identificare nell'elenco dei propri assistiti maschi, sulla base di liste di numeri casuali, un campione di 40 soggetti con età ≥ 55 anni. Lo studio non prevedeva criteri di esclusione se si eccettua l'impossibilità, giudicata dal MMG, di rispondere adeguatamente alle domande del questionario.

Ogni soggetto identificato è stato invitato a presentarsi presso l'ambulatorio del proprio MMG in un giorno prefissato: in tale occasione è stato intervistato utilizzando una modulistica comune a tutto lo studio.

La scheda di raccolta dati includeva informazioni relative a: caratteristiche generali ed abitudini di vita, un'anamnesi generale orientata, il questionario AMS, un questionario generalista autosomministrato per la valutazione della qualità di vita (questionario SF-12).

L'SF-12 è un questionario basato su 12 domande, che valuta la qualità della vita fisica e mentale nelle 4 settimane precedenti l'intervista. Gli *score* variano da 0 a 100 per ciascuna dimensione, ove 100 indica un'ottima qualità di vita^{14 15}.

Il protocollo non prevedeva l'effettuazione di nessuna indagine clinica o strumentale/di laboratorio.

Sono entrati nello studio 1.927 soggetti.

Il numero medio per MMG è stato pari a 34 (range 10-49).

Dei 1.927 soggetti intervistati, 1.806 (93,7%) hanno compilato correttamente il questionario AMS. Ogni analisi successiva è basata su tale gruppo di soggetti. I soggetti eleggibili per la ricerca sono stati informati sugli obiettivi e le modalità operative dello studio ed è stato richiesto un consenso informato scritto.

La ricerca è stata autorizzata dai Comitati Etici delle ASL dei medici partecipanti alla ricerca.

ANALISI DATI

È stato calcolato il tasso dei singoli sintomi indagati nel questionario AMS ed i relativi limiti di confidenza (LC) al 95% sul totale della popolazione studiata ed in strati di età sulla base della approssimazione di Poisson.

Sono stati inoltre calcolati gli *Odd Ratio* (OR) come stime del rischio relativo (ed i relativi LC al 95%) di riportare un impatto moderato/severo dei sintomi (sulla base dello score del questionario AMS) rispetto a riportare un impatto assente/lieve per i fattori indagati nella scheda di raccolta dati.

Va osservato come in alcuni casi la somma dei soggetti presentati in Tabella non corrisponde al totale degli intervistati per alcuni dati mancanti.

Risultati

Le caratteristiche generali dei soggetti in studio sono presentate in Tabella II.

L'età media era pari a 67 anni (DS 7,2.)

Un'istruzione corrispondente ad un diploma elementare o della scuola media inferiore è stata riportata da 1.112 soggetti (62,0%), un diploma della scuola media superiore da 482 (26,9%) soggetti e una laurea da 200 (11,2%). L'indice di massa corporea (kg m^{-2}) era pari a < 25 in 596 soggetti (33,2%), 25-30 in 949 (52,8%) e > 30 in 253 (14,0%).

Fra i sintomi sessuali indagati nel questionario, il sintomo più frequentemente riportato con intensità media/grave/molto grave è stato "calo di prestazioni o di frequenza nell'attività sessuale" (44,7% dei soggetti, LC al 95% 41,7-48,0), seguito da "riduzione nel numero di erezioni mattutine" (40,8%, LC al 95% 37,5-43,2). Tra i sintomi somatici, la presenza di dolori articolari e muscolari è stato quello più frequentemente riportato con severità media/grave/molto grave (36,8%, LC al 95% 34,0-38,7). Tra quelli psicologici l'irritabilità è stato il sintomo più frequentemente riportato come medio/grave/molto grave (23,2% LC al 95% 21,0-25,7).

La Tabella III mostra i risultati medi dello *score* AMS. Con riferimento allo *score* totale il valore me-

Tab. II. Caratteristiche dei soggetti in studio. *Characteristics of study subjects**.

	No. (%)
Area di residenza	
Nord	784 (43,4)
Centro	638 (35,3)
Sud	384 (22,3)
Età (anni)	
55-60	455 (25,2)
61-65	395 (21,9)
66-70	422 (23,4)
≥ 71	534 (29,6)
Istruzione	
Elementare	611 (34,1)
Medie inferiori	501 (27,9)
Medie superiori	482 (26,9)
Università	200 (11,2)
Indice di massa corporea (kg m^{-2})	
< 25	596 (33,2)
25-30	949 (52,8)
> 30	253 (14,1)

* = in alcuni casi la somma non raggiunge il totale dei soggetti in studio per alcuni dati mancanti.

Tab. III. Risultati (valori medi) del questionario Aging Male Symptoms. *Results of the Aging Male Symptoms questionnaire.*

	Popolazione totale No. (%)	Età (anni)		
		≤ 62 No. (%)	63-70 No. (%)	≥ 71 No. (%)
Sfera psicologica				
Media (DS)	29,8 (9,1)	27,7 (7,9)	29,9 (9,1)	32,0 (9,6)
Sfera somatica				
Media (DS)	8,0 (3,0)	7,9 (3,0)	8,0 (3,1)	8,2 (3,2)
Sfera sessuale				
Media (DS)	12,0 (4,0)	11,4 (3,5)	12,1 (4,1)	12,7 (4,2)
Score totale				
Media (DS)	9,7(3,6)	8,5 (2,9)	9,8 (3,5)	11,1 (4,1)

dio era pari a 29,8 (DS 9,1) considerando il totale della popolazione ed aumentava con l'età essendo 27,7 (DS 7,9) negli uomini di età 55-62 anni, 29,9 (DS 9,1) in quelli di età 63-70 anni e 32,0 (DS 9,6) in quelli di età superiore od uguale a 71 anni.

Analizzando i dati dello *score* AMS in termini di gravità dei sintomi, un impatto grave/molto grave è stato riportato dal 3,5% dei soggetti intervistati e moderato dal 17,8% (LC al 95% 15,9-20,0) (dati non presentati in Tabella).

I valori medi dello score SF-12 fisico e mentale in strati di *score* AMS sono presentati in Tabella IV. I valori dello *score* SF-12 diminuivano con il crescere dello *score* AMS. I valori dello *score* SF-12 per l'indice mentale erano pari a rispettivamente 55,9, 50,9, 42,8, e 32,8 per i soggetti che riportavano uno *score* AMS corrispondente ad un impatto assente o lieve, moderato, grave e molto grave. I valori corrispondenti per l'indice fisico erano 51,2, 46,7, 40,8, 32,3. I valori di OR riportati in Tabella V rappresentano gli OR come stime del rischio relativo di riportare da parte di un soggetto un *score* corrispondente ad un impatto moderato/grave/molto grave dei sintomi se-

paratamente per i sintomi psicologici, fisici e sessuali rispetto a riportare un impatto assente o lieve. Il rischio di riportare un impatto moderato/grave/molto grave era maggiore nei soggetti con un'anamnesi di diabete mellito ed infarto del miocardio. L'associazione con una storia di ipertensione arteriosa era statisticamente significativa solo per i sintomi psicologici e fisici. Infine non si è osservata alcuna associazione statisticamente significativa tra l'istruzione, l'abitudine al fumo, il consumo di bevande alcoliche o di caffè e severità dello *score* AMS.

Discussione

Questo vasto studio condotto nel *setting* della Medicina Generale offre un quadro della frequenza ed impatto dei sintomi associati all'*aging male* nella popolazione italiana.

In questo studio il sintomo più frequentemente riportato con intensità media/grave/molto grave è stato "calo di prestazioni o di frequenza nell'attività sessuale", seguito da "riduzione nel numero di erezioni

Tab. IV. Punteggio del questionario Short Form-12 in relazione ai risultati del questionario Aging Male Symptoms. *SF-12 score in relation to the results of the Aging Male Symptoms questionnaire.*

	Punteggio AMS			
	≤ 26 (impatto assente o lieve)	27-36 (impatto moderato)	37-49 (impatto grave)	≥ 50 (impatto molto grave)
SF-12				
Indice mentale	55,9 ± 5,9	50,9 ± 8,0	42,8 ± 9,7	32,8 ± 9,9
Indice fisico	51,2 ± 5,5	46,7 ± 8,3	40,8 ± 10,0	32,3 ± 9,6

AMS = Aging Male Symptoms; SF = Short Form

Tab. V. Fattori di rischio di riportare un Aging Male Symptoms score corrispondente ad un impatto moderato/grave/molto grave vs. nessun impatto, separatamente per la sfera psicologica, somatica e sessuale. *Risk factors of moderate/severe impairment according to selected factors.*

	Sfera psicologica N. (%) di soggetti con AMS score corrispondente ad un impatto moderato/grave/ molto grave	OR (LC al 95%)	Sfera somatica N. (%) di soggetti con AMS score corrispondente ad un impatto moderato/grave/ molto grave	OR (LC al 95%)	Sfera sessuale N. (%) di soggetti con AMS score corrispondente ad un impatto moderato/grave/ molto grave	OR (LC al 95%)
Età (anni)						
55-62	198 (31,2)	1 +	187 (27,4)	1 +	355 (28,4)	1 +
63-70	227 (35,8)	1,1 (0,9-1,4)	268 (39,2)	1,5 (1,2-1,9)	468 (37,4)	1,7 (1,4-2,2)
≥ 71	209 (33,0)	1,3 (1,0-1,7)	228 (33,4)	1,7 (1,3-2,2)	427 (34,2)	2,9 (2,2-3,7)
Indice di massa corporea (kg/m²)						
< 25	223 (35,2)	1 +	218 (32,0)	1 +	391 (31,4)	1 +
25-30	316 (49,9)	0,9 (0,7-1,1)	358 (52,5)	1,0 (0,8-1,3)	673 (54,1)	1,3 (1,0-1,6)
> 30	94 (14,9)	0,8 (0,6-1,2)	106 (15,5)	1,2 (1,0-1,6)	180 (14,5)	1,3 (1,0-1,7)
Istruzione						
Elementari	230 (36,6)	1 +	240 (35,5)	1 +	436 (35,2)	1 +
Medie inferiori	164 (26,1)	0,8 (0,7-1,1)	185 (27,4)	1,0 (0,8-1,3)	334 (26,9)	1,0 (0,8-1,3)
Medie superiori	168 (26,8)	0,9 (0,7-1,2)	177 (26,2)	1,0 (0,8-1,2)	328 (26,5)	1,0 (0,8-1,3)
Università	66 (10,5)	0,8 (0,6-1,2)	74 (11,0)	1,0 (0,7-1,4)	142 (11,5)	1,2 (0,8-1,7)
Abitudine al fumo						
Mai fumatore	166 (26,3)	1 +	200 (29,4)	1 +	377 (30,3)	1 +
Fumatore attuale	21 (19,2)	1,4 (1,0-1,8)	126 (18,5)	1,1 (0,8-1,5)	226 (18,1)	1,2 (0,8-1,5)
Ex-fumatore	344 (54,5)	1,3 (1,1-1,7)	355 (52,1)	1,0 (0,8-1,3)	643 (51,6)	1,0 (0,8-1,2)
Consumo di						
Bevande alcoliche*	481 (76,2)	1,0 (0,8-1,2)	509 (74,5)	0,9 (0,7-1,1)	943 (75,4)	0,8 (0,6-1,0)
Consumo di caffè*	570 (89,9)	0,8 (0,5-1,1)	622 (91,1)	1,0 (0,7-1,3)	1147 (91,8)	1,2 (0,8-1,7)

(Continua)

(segue Tab. V)

Storia di						
Patologia Tiroidea (sì)* §	45	1,6 (87,2)	53 (1,0-2,4)	1,9 (7,9)	70 (5,7) (1,3-2,9)	1,0 (0,7-1,6)
Diabete mellito (sì)*	107 (17,0)	1,2 (1,0-1,6)	123 (18,1)	1,4 (1,1-1,9)	215 (17,3)	1,8 (1,3-2,5)
Ipertensione arteriosa (sì)*	326 (51,8)	1,4 (1,1-1,7)	350 (51,6)	1,4 (1,1-1,6)	590 (47,5)	1,1 (0,9-1,3)
Infarto del miocardio (sì)*	75 (11,9)	1,5 (1,0-2,1)	78 (11,5)	1,4 (1,0-1,9)	135 (10,8)	1,7 (1,1-2,5)

+ = categoria di riferimento; AMS = *Aging Male Symptoms*; OR = odds ratio soggetti con *Aging Male Symptoms score* corrispondente ad un impatto moderato/grave/molto grave vs. assente lieve. Analisi multivariata includente le variabili sopra elencate: LC = limite di confidenza; * = OR sì vs. no; § = solo patologie benigne.

mattutine". Tra i sintomi somatici, la presenza di dolori articolari e muscolari è stato quello più frequentemente riportato con intensità media/grave/molto grave. Similmente l'irritabilità è risultato il sintomo psicologico più frequentemente riportato con intensità media/grave/molto grave. La frequenza di tutti i sintomi aumentava con l'età, ma per alcuni sintomi fisici e psicologici si è osservato un *plateau* nella frequenza nel gruppo di età 63-70 anni. Tale osservazione indica come la sindrome interessi "precocemente" la popolazione maschile.

Risultati simili sono stati riportati in un precedente studio italiano¹⁶ ed in studi condotti in altre Nazioni⁷. Valori dello *score* AMS riferiti alla popolazione generale sono stati descritti in letteratura per gli uomini francesi e tedeschi^{6,7}. I dati pubblicati mostrano complessivamente, dopo aver tenuto in conto delle diverse età delle popolazioni studiate, valori complessivamente coerenti nelle varie popolazioni.

Nella ricerca qui riportata la proporzione di soggetti che hanno riportato in accordo ai risultati del questionario AMS un impatto moderato/grave/molto grave/severo dei sintomi elencati nel questionario è stata pari a circa il 20% se si considera lo *score* totale ed al 35%, 38% e 70%, considerando rispettivamente lo score psicologico, somatico e sessuale.

Un risultato interessante dello studio è l'analisi della relazione tra presenza ed intensità dei sintomi dell'*aging male* e qualità di vita. Lo studio indica in modo evidente un impatto negativo dei sintomi. Tale risultato è ben in accordo con i dati riportati in letteratura.

Un recente lavoro condotto in Francia ha mostrato una relazione tra i risultati del questionario AMS e quelli ottenuti con il questionario SF-12. In particolare il dominio fisico del questionario SF-12 ben cor-

relava con il dominio somatico del questionario AMS⁷. Simili conclusioni sono emerse anche in uno studio condotto in Germania.

Infine i risultati del presente studio indicano come la presenza di una storia di diabete mellito, infarto del miocardio, ipertensione arteriosa aumentino il rischio di riportare sintomi moderati/severi. Questi dati suggeriscono come i sintomi dell'*aging male* possano essere più comunemente osservati in soggetti con un profilo di rischio cardiovascolare elevato. Nell'interpretazione dei risultati dello studio bisogna considerarne i limiti ed i punti di forza.

La popolazione valutata include uomini identificati casualmente nella liste di un gruppo di MMG. Tuttavia i MMG non sono stati identificati casualmente, ma sulla base dell'area ove svolgono la propria attività ed un loro interesse nei confronti dello studio.

Tuttavia non vi è motivo di pensare che soggetti con maggior o minor frequenza dei sintomi dell'*aging male* afferiscano in modo differente ad un MMG rispetto ad un'altro, inoltre la frequenza dei sintomi considerati era coerente quando l'analisi è stata effettuata separatamente per le aree geografiche ed i singoli medici (dati non presentati).

Le caratteristiche generali dei soggetti in studio, come l'età o l'istruzione, sono ben sovrapponibili a quelle della popolazione generale italiana di pari fascia di età¹⁷. Infine la partecipazione allo studio è stata complessivamente elevata.

I punti di forza di questo studio sono il fatto di aver valutato un ampio campione e di aver usato un questionario validato in italiano ed utilizzato in ambito internazionale. Inoltre va osservato come la percentuale di soggetti eleggibili che non hanno partecipato allo studio è complessivamente contenuta (inferiore al 10%, dato basato su un campione di 20 MMG).

Conclusioni

In conclusione questo ampio studio offre un quadro epidemiologico della frequenza dei sintomi dell'ag-

ing male nella popolazione italiana e sottolinea come questi sintomi abbiano un impatto negativo sulla qualità della vita e possano essere associati ad un aumentato rischio cardiovascolare.

Bibliografia

- ¹ Morales A. *Andropause: facts, fiction and controversies*. Aging Male 2004;7:297-303.
- ² Morley JE, Charlton E, Patrick P, Kaiser FE, Cadeau P, McCready D, et al. *Validation of a screening questionnaire for androgen deficiency in aging males*. Metabolism 2000;49:1239-42.
- ³ Morley JE, Perry HM, 3rd. *Andropause: an old concept in new clothing*. Clin Geriatr Med 2003;19:507-28.
- ⁴ McKinlay JB. *Is there an epidemiologic basis for a male climacteric syndrome? The Massachusetts Male Aging Study*. Prog Clin Biol Res 1989;320:163-92.
- ⁵ Moore C, Huebler D, Zimmermann T, Heinemann LA, Saad F, Thai Do M. *The Aging Males' Symptoms scale (AMS) as outcome measure for treatment of androgen deficiency*. Eur Urol 2004;46:80-7.
- ⁶ Myon E, Martin N, Taieb C, Heinemann LA. *Experiences with the French Aging Males' Symptoms (AMS) scale*. Aging Male 2005;8:184-9.
- ⁷ Heinemann LA, Zimmermann T, Vermeulen A, Thiel C, Hummel W. *A new "aging males" symptoms' rating scale*. Aging Male 1999;2:105-14.
- ⁸ Heinemann LA, Saad F, Heinemann K, Thai DM. *Can results of the Aging Males' Symptoms (AMS) scale predict those of screening scales for androgen deficiency?* Aging Male 2004;7:211-8.
- ⁹ Daig I, Heinemann LA, Kim S, Leungwattanakij S, Badia X, Myon E, et al. *The Aging Males' Symptoms (AMS) scale: review of its methodological characteristics*. Health Qual Life Outcomes 2003;1:77.
- ¹⁰ Heinemann K, Saad F, Thiele K, Wood-Dauphinee S. *The Aging Males' Symptoms rating scale: cultural and linguistic validation into English*. Aging Male 2001;4:14-22.
- ¹¹ Saccò M, Corica F, Paolisso G, Maugeri D, Maggio M, Valentini F, et al. *Validazione culturale e linguistica di un questionario per definire il deficit androgenico nell'invecchiamento maschile*. Giornale Italiano di Gerontologia 2004;52:74-80.
- ¹² Aging Male Italian Epidemiological Study Group. *The aging males' symptoms in the Italian population: results from a cross sectional study using the AMS scale*. Archivio Italiano di Urologia e Andrologia 2006;78:1-5.
- ¹³ Gandek B, Ware JE, Aaronson NK, Apolone G, Bjorner JB, Brazier JE, et al. *Cross-validation of Item selection and scoring in nine countries: results from the IQOLA project*. J Clin Epidemiol 1988;51:1171-8.
- ¹⁴ Kodraliu G, Mosconi P, Groth N, Carmosino G, Perilli A, Gianicolo EAL, et al. on behalf of the MiOS group. *Subjective health status assessment: evaluation of the Italian version of the SF-12 Health Survey. Results from the MiOS Project*. J Epidemiol Biostat 2001;6:305-16.
- ¹⁵ Gontero P, Carboni F, Longoni C, Galzerano M, Parola A, Buffa B, et al. *Aging male symptoms (AMS) scale scoring in a randomly screened male population of North Italy*. J Sex Med (Suppl 1):P-048.
- ¹⁶ ISTAT. *Annuario di Statistiche Sanitarie 1998*. Rome: ISTAT 2001.

Appendice

Medici di Medicina Generale partecipanti allo studio:

Appiani G., Corti E., Fabbrica D., Ferrario E., Ghezzi S., Grendele M., Maroni P., Mazzoleni G., Nicolussi M., Pinnavaria A., Rossi A., Sala V., Santoro S. (ASL Milano 3), Autore G., Avvento G., Barra R., Brunetti D., Catalano A., Girardi V., Iovan G., Lettieri F., Marescotti S., Pelaggi N., Sica G. (ASL Napoli 1), Delcanale S., Gorreri M.B., Maini C., Peri F., Sani E., Sisto M., Sullam A., Zanardi G. (ASL Parma), Burgio G., Bussotti A., Caldini L., Gianelli L., Gianni N., Giuntoli M., Guarducci M., Nastruzzi A., Nastruzzi A., Pacileo R., Pirozzi R., Pisani L., Puliti M., Rafanelli P. (ASL Firenze 1 n. 10), Baron P., Cocomazzi F., Cominetti G., Matera G., Panizzo G., Podrecca D., Rupalti I., Spagnul P., Tonelli L.I., Venturini O., (ASL Bassa Friulana n. 5), Nardo C. (ASL Isontina n.2)

Domanda 1: Quale è tra quelli riportati il sintomo della sindrome dell'*aging male* più comunemente riportato?

- a. Ansia
- b. Calo di prestazioni o di frequenza nell'attività sessuale
- c. Sentirsi spenti

Domanda 2: La sindrome dell'*aging male* è potenzialmente associata con:

- a. L'abitudine al fumo
- b. La patologia cardiovascolare
- c. Il consumo di caffè

Domanda 3: Nei soggetti che riportano sintomi relati alla sindrome dell'*aging male*, la qualità di vita è:

- a. Migliore
- b. Peggiora
- c. Non è associata ai sintomi dell'*aging male*

Domanda 4: La frequenza dei sintomi dell'*aging male*:

- a. Aumenta con l'età
- b. Diminuisce con l'età
- c. Aumentano con l'età in particolare i sintomi della sfera sessuale

Domanda 5: Quali tra questi è il sintomo meno frequentemente riportato?

- a. Calo della crescita della barba
- b. Umore depresso
- c. Riduzione nel numero delle erezioni mattutine

Ipogonadismo maschile: una complicanza cronica del diabete mellito tipo 2?

Male hypogonadism: a type 2 diabetes mellitus chronic complication?

M. VETRI, F. MANGIOLA, R. VIGNERI

Divisione Clinicizzata di "Endocrinologia", Scuola di Specializzazione in "Endocrinologia e Malattie del Ricambio", Azienda Ospedaliera "Garibaldi-Nesima", Catania

Parole chiave: Ipogonadismo maschile, Diabete mellito, Sindrome metabolica, Obesità, Insulino-resistenza, Leptina

Key words: *Male hypogonadism, Diabetes mellitus, Metabolic syndrome, Obesity, Insulin-resistance, Leptin*

La prevalenza di alcune malattie croniche come il diabete mellito non insulino-dipendente (DT2) è andata aumentando enormemente negli ultimi 10 anni, passando da 100 milioni circa del 1994, a 165 milioni del 2000, con una previsione di aumento sino a 230 milioni nel 2010¹.

Alla base di questo fenomeno risiederebbe l'allungamento della durata di vita media (in Italia il 24,7% della popolazione ha più di 60 anni, e l'attesa media di vita è di 78 anni) e le modificate condizioni socio-ambientali della popolazione con stili di vita non corretti, caratterizzati da sedentarietà e consumo di alimenti ad alta densità calorica, tipici delle società economicamente avanzate. L'obesità che ne deriva costituisce fattore di predisposizione e progressione al diabete. Inoltre i sistemi endocrini si modificano con l'età. In particolare si osserva un decremento della produzione di deidroepiandrosterone e deidroepiandrosterone solfato da parte del surrene – la cosiddetta "adrenopausa"² –, una riduzione di ormone somatotropo (GH) e di IGF-1 – la cosiddetta "somatopausa" –, una ridotta secrezione di melatonina in risposta allo stimolo ipoglicemico ed al buio e infine un lieve aumento dei livelli di ormone tireostimolante (TSH) per riduzione della L-tiroxina plasmatici³.

Nel maschio con l'avanzare dell'età anche la funzione gonadica si deteriora, in maniera lenta ma progressiva⁴⁻⁶. Questo fenomeno, che conduce nel tempo ad una condizione caratterizzata da ridotti livelli di androgeni plasmatici, è stato variamente definito: climaterio maschile, "andropausa", deficit androgenico parziale del maschio che invecchia (PADAM, *Partial Androgen Defi-*

ciency of Aging Male), ipogonadismo ad insorgenza tardiva o età-correlato (LOH, *Late-Onset Hypogonadism*)^{7,8}. Alcuni studi trasversali hanno evidenziato una velocità di declino del testosterone plasmatico di 0,5-0,8% per anno. Un recente studio longitudinale, il *Massachusetts Male Aging Study* (MMAS)⁹, ha dimostrato invece una caduta più rapida (1,6% per anno). Possiamo dire comunque che, con l'avanzare dell'età, assistiamo nel maschio adulto ad una riduzione progressiva della testosteronemia pari all'1% annuo¹⁰. A questo si accompagna un graduale e progressivo aumento dei livelli delle globuline leganti gli steroidi sessuali (SHBG), che porta ad una diminuzione delle frazioni libere e quindi fisiologicamente attive del testosterone^{11,12}.

Il testosterone plasmatico (testosterone totale) per il 44% è legato alle SHBG con un legame ad alta affinità; per il 54% è invece coniugato all'albumina, con un'affinità inferiore di 1000 volte rispetto alle SHBG, e solo in piccola quota (2%) circola in forma libera (testosterone libero)¹³. Quale di queste frazioni sia la più specifica per descrivere lo stato androgenico nell'uomo è tuttora controverso. Il testosterone libero e quello legato all'albumina costituiscono la cosiddetta quota "biodisponibile", quella cioè con azione più importante a livello tissutale (Fig. 1).

Studi epidemiologici hanno dimostrato che è proprio il testosterone biodisponibile la componente ormonale androgenica che meglio correla con parametri indicatori degli effetti biologici degli androgeni quali la densità ossea, l'attività sessuale e la performance cognitiva. Recentemente è stato evidenziato che anche il diabete mellito di tipo 2 (DT2), al pari di altre malattie croni-

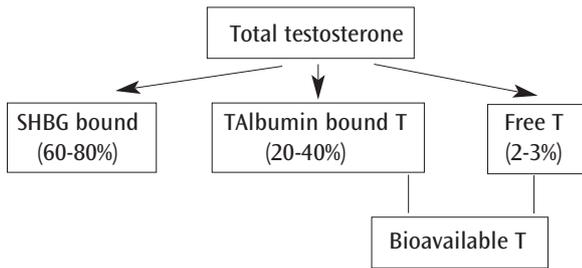


Fig. 1. Legame del testosterone circolante alle proteine veicolanti: SHBG e albumina. Il testosterone non legato alla SHBG è chiamato testosterone biodisponibile e comprende sia il testosterone legato all'albumina che quello libero. Il testosterone biodisponibile è rapidamente disponibile per i tessuti ed ha una più significativa correlazione con la densità minerale ossea e la forza muscolare rispetto al testosterone totale. *Circulating testosterone is bound to carrier proteins: SHBG and albumin. Non-SHBG-bound testosterone is called bioavailable testosterone and comprises both albumin-bound testosterone and free testosterone. Bioavailable testosterone is readily available to the tissues and correlates more strongly with bone mineral density and muscle strength than total testosterone.*

che, è associato a bassi livelli di testosterone, sia come quota totale che nelle frazioni libera e biodisponibile¹⁴. Il *Rancho Bernardo Study* ha evidenziato che pazienti affetti da DT2 presentavano livelli più bassi di testosterone rispetto a soggetti non diabetici di pari età ed indice di massa corporea (BMI). Successivamente, è stato dimostrato che anche la condizione biochimica di pre-diabete era correlata a livelli di testosterone totale e biodisponibile inferiori alla normalità, quasi come se i bassi livelli di testosterone avessero un carattere predittivo sullo sviluppo futuro di DT2¹⁵.

Gli odierni dati della letteratura¹⁶⁻¹⁹ portano a ritenere che una larga percentuale di soggetti affetti da DT2 abbiano livelli significativamente più bassi di testosterone totale e libero e che la glicemia a digiuno ed il testosterone plasmatico siano inversamente correlati (Fig. 2).

Sembrerebbe quasi di poter affermare che l'ipogonadismo sviluppato dai diabetici possa essere considerato a tutto diritto quasi come una delle complicanze croniche della malattia diabetica, come lo sono la retinopatia e la neuropatia.

Diversi meccanismi sono stati ipotizzati per spiegare la relazione fra ipogonadismo e DT2.

Insulino-resistenza

Il DT2 è caratterizzato fondamentalmente da difetto di azione insulinica, obesità (soprattutto viscerale) e dislipidemia^{20 21}.

La relazione fra iperinsulinemia, insulino-resistenza e grasso viscerale è illustrata in Figura 3. Inizialmente l'iperinsulinemia compensatoria permette di mantenere una normale tolleranza al glucosio, ma non appena il livello dell'insulino-resistenza peggiora, la capacità di compenso diventa insufficiente e compare una ridotta tolleranza al glucosio che poi evolve nel diabete vero e proprio²²⁻²⁴.

Negli individui sani esiste un ampio range di sensibilità all'insulina. Circa il 25% della popolazione ha un'insulino-resistenza su base genetica, asintomatica e non diagnosticata, di grado simile a quella dei pazienti con nota intolleranza al glucosio e DT2. La condizione d'insulino-resistenza descritta più frequentemente è la sindrome metabolica (sindrome X o sindrome di Reaven), che è ora riconosciuta anche dalla Organizzazione Mondiale della Sanità come entità clinica.

Questa sindrome è stata definita variamente: secondo la classificazione più recente (IDF, *International Diabetes Foundation* 2005) deriverebbe dalla associazione di obesità viscerale ad almeno due dei seguenti fattori: dislipidemia aterogena (elevati livelli di trigliceridi e/o basse HDL), ipertensione, iperglicemia (Fig. 4). Questa sindrome è associata ad un rischio aumentato di coronaropatia e, come ora vedremo, anche di ridotta produzione di androgeni nel maschio.

Recentemente numerosi studi hanno evidenziato un'associazione fra bassi livelli di T e testosterone libero (FT) non solo con il DT2, ma anche con le condizioni ad esso correlate come insulino-resistenza ed iperinsulinemia, obesità viscerale e dislipidemia; in altre parole con la "sindrome metabolica" (SM)²⁵. Bassi livelli di T precedono il peggioramento dell'obesità viscerale²⁶ e studi su modelli animali hanno dimostrato che ratti orchiettomizzati mostrano una marcata insulino-resistenza e che questa anomalia metabolica può essere corretta da dosi fisiologiche di T²⁷.

La riduzione del T potrebbe avere un ruolo permissivo nella patogenesi della SM e del DT2, mediante riduzione del tessuto muscolare scheletrico e quindi di massa magra metabolicamente attiva con aumento contemporaneo dell'obesità viscerale e degli acidi grassi non esterificati (FFA): in definitiva spostando il rapporto tra massa magra e massa grassa in favore

Studio	Popolazione esaminata	Numero pazienti	Androgeno analizzato	Risultato
Simon et al. (Studio Telecom)	Sani	1292	TT	Relazione inversa tra TT e insulina
Barret-Connor e Khaw	Sani (follow-up di 12 anni)	1009	TT	Relazione inversa tra TT e glicemia a digiuno
Stellato et al. (Massachusetts Male Ageing study)	Sani (follow-up di 7-10 anni)	1156	TT FT	La riduzione di FT predice il diabete di tipo 2
Haffner et al. (MRFIT)	Sani che hanno sviluppato diabete Controlli (follow-up di 5 anni)	176 352	TT FT	Neodiagnosi di diabete associato con riduzione di TT e FT
Oh et al. (Studio Rancho Bernardo)	Sani (follow-up di 8 anni)	294	TT Bio T	TT inversamente correlato a glicemia/insulina a digiuno e post-OGTT
Tibblin et al.	Sani	659	TT	TT/FT inversamente correlati con insulina e glucosio. La riduzione del TT predice l'insorgere del diabete
Goodman-Gruen e Barret-Connor	Diabetici sani	775	TT Bio T	Riduzione di TT in uomini con ridotta tolleranza al glucosio
Ando et al.	Diabetici sani	41 47	TT	Riduzione di TT nei diabetici
Barret-Connor et al. 1990	Diabetici sani	110 875	TT	Riduzione di TT nei diabetici 21% dei diabetici vs. 13% dei normali erano ipogonadici
Barret-Connor	Diabetici sani	44 88	TT Bio T DHEAS	Riduzione di TT, Bio T e DHEAS nei diabetici
Zietz et al.	Diabetici sani	155 155	FT	Riduzione di FT nei diabetici
Andersson et al.	Diabetici sani	46 11	TT	Riduzione di TT nei diabetici
Dhindsa et al.	Diabetici	103	TT	33% ipogonadici

DHEAS = deidroepiandrosterone solfato; TT = testosterone totale; FT = testosterone libero; Bio T = testosterone disponibile

Fig. 2. Studi sull'associazione tra livelli androgenici e parametri del metabolismo glucidico con riferimento allo stato di diabete. *Studies on the association between androgenic levels and glucose metabolism parameters with reference to the diabetes state.*

di quest'ultima e quindi aumentando la resistenza insulinica (Fig. 3).

Esisterebbe quindi un nesso molto stretto che lega T e sensibilità insulinica. Non è un caso che il DT2 sia più frequente negli uomini che nelle donne e che il quadro sindromico dell'ipogonadismo età-correlato (LOH) abbia parecchi punti in comune con quello della SM e del DT2: riduzione della massa magra e del trofismo muscolare e aumento del grasso viscerale.

In uno studio su uomini di mezza età non diabetici è stato dimostrato che alcuni *markers* biochimici di insulino-resistenza (insulina basale, C-peptide basale, HOMA index) e testosterone totale, libero e biodisponibile sono legati da una relazione inversa²⁸.

Più di recente su una casistica ampia di maschi finlandesi è stato dimostrato che la presenza di SM aumentava di 2,6 volte il rischio di sviluppare un ipogonadismo negli 11 anni successivi. Nello stesso studio l'elevata insulinemia basale era il maggior indice predittivo del successivo sviluppo di un deficit androgenico¹⁵. Considerato quindi che bassi livelli di testosterone hanno capacità predittiva su sviluppo di DT2 e che l'invecchiamento si accompagna ad insulino-resistenza e a declino della secrezione di testosterone, si può ipotizzare che il testosterone sia un modulatore della sensibilità insulinica.

Gran parte delle osservazioni provenienti da ampie casistiche di maschi sottoposti ad ablazione androge-

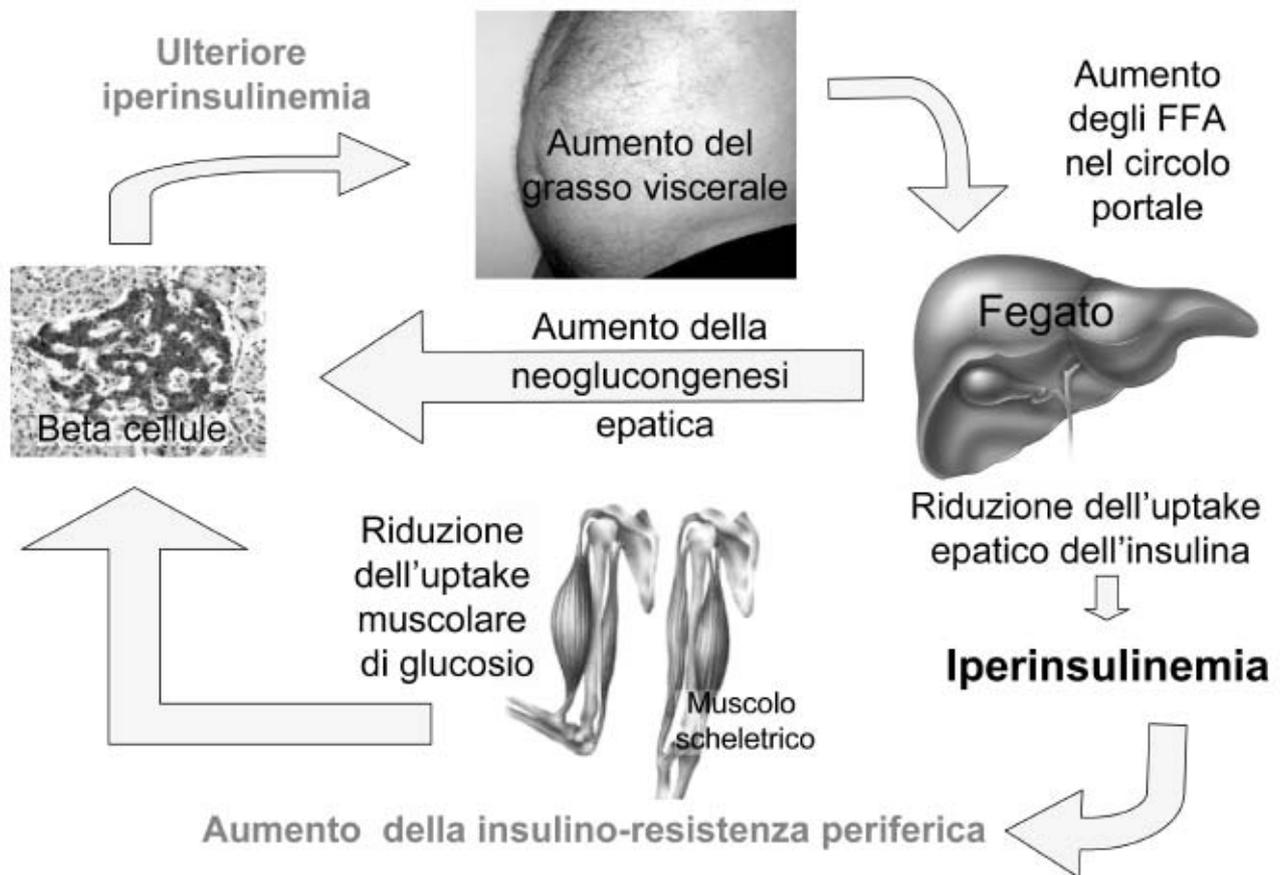


Fig. 3. Meccanismo patogenetico semplificato dell'insulino-resistenza e della conseguente iperinsulinemia. L'aumento del grasso addominale espone il fegato a più elevate concentrazioni di acidi grassi liberi (FFA). L'utilizzo degli FFA aumenta la produzione epatica di glucosio e riduce la captazione epatica d'insulina. Ciò da luogo ad insulino-resistenza, ridotta captazione di glucosio a livello muscolare ed ulteriore rilascio d'insulina da parte delle cellule pancreatiche beta-insulari nel tentativo di compensare. *Simplified pathogenetic mechanism of insulin-resistance and consequent hyperinsulinemia. Increasing abdominal fat leads to liver being exposed to higher concentrations of free fatty acids (FFA). The FFA accumulation in the liver lead to an elevated hepatic glucose output and a decrease in the hepatic insulin uptake. This results in insulin-resistant state and reduced muscle glucose uptake which in turn causes further release of insulin by the islet beta-cells in the attempt to compensate.*

nica per carcinoma prostatico mostrano che i livelli di insulinemia a digiuno aumentano dopo 3 mesi nei soggetti trattati rispetto ai controlli e che in maniera corrispondente peggiora il grado di compenso glicemico (Fig. 5); si osservava inoltre un aumento della massa grassa ed una riduzione di quella magra^{29 30}.

Leptina

Nell'obesità prevalentemente viscerale, condizione che si accompagna ai quadri di LOH, DT2 e SM, sono spesso elevati i livelli di leptina (adipochina prodotta dagli adipociti)³¹. Una sua influenza sull'asse gonadico è suggerita da una serie di evidenze scien-

tifiche che sostengono un suo effetto inibitorio sulla funzione delle cellule di Leydig³²⁻³⁴. Alti livelli di leptina, come quelli che si osservano nelle condizioni caratterizzate da eccesso di tessuto adiposo, sono inversamente correlati con i livelli di testosterone (Fig. 6). Sappiamo infatti che recettori per la leptina sono presenti nelle cellule di Leydig del testicolo e che la leptina inibisce la secrezione di testosterone in questo modello di studio³⁵.

Ipogonadismo età-correlato (LOH)

È stato già affermato che con l'invecchiamento nel maschio si osserva un lento declino della concentra-

According to the new IDF definition, for a person to be defined as having the metabolic syndrome they must have:

Central obesity (defined as waist circumference ≥ 94 cm for European men and ≥ 80 cm for European women, with ethnicity specific values for other groups)

plus any two of the following four factors:

- raised TG level: ≥ 150 mg/dL (1.7 mmol/L), or specific treatment for this lipid abnormality
- reduced HDL cholesterol: < 40 mg/dL (1.03 mmol/L*) in males and < 50 mg/dL (1.29 mmol/dL*) in females, or specific treatment for this lipid abnormality
- raised blood pressure: systolic BP ≥ 130 or diastolic BP ≥ 85 mmHg, or treatment of previously diagnosed hypertension
- raised fasting plasma glucose (FPG) ≥ 100 mg/dL (5.6 mmol/L), or previously diagnosed type 2 diabetes
If above 5.6 mmol/dL or 100 mmol/dL, OGTT is strongly recommended but is not necessary to define presence of the syndrome

* = These values have been updated from those originally presented to ensure consistency with ATP III cut-points

Fig. 4. Criteri per la definizione di Sindrome Metabolica (IDF Iuvenile Diabetes Foundation). *Metabolic Syndrome definition criteria according to the IDF.*

zione di testosterone. Il deficit androgenico età-correlato può essere ricondotto ad una combinazione di difetti ipotalamo-ipofisari³⁶ e di danno primitivo testicolare³⁷ come indicato nella Figura 7.

Nei processi di invecchiamento l'omeostasi tra la produzione di nuove cellule e l'eliminazione delle cellule "vecchie" avviene attraverso un meccanismo per il quale alcune cellule hanno la capacità di auto-distruggersi mediante l'attivazione di apoptosi o morte cellulare programmata. In una serie di sperimentazioni sui roditori è stato dimostrato che con l'età vi è un aumen-

to significativo dei fenomeni apoptotici sia nell'ipotalamo che nel testicolo: una doppia alterazione che può spiegare lo sviluppo di ipogonadismo nell'età avanzata. Le aree dell'ipotalamo interessate da tale processo apoptotico sarebbero inoltre intimamente correlate ad altre aree coinvolte nel meccanismo dell'erezione e nella sintesi e rilascio dell'ossitocina^{38 39}.

La risposta ritardata e ridotta di testosterone allo stimolo con LH ricombinante che si osserva nei soggetti anziani rispetto a controlli di età giovanile, farebbe pensare ad un difetto a carico delle gonadi (ipogonadismo ipergonadotropo)⁴⁰. Tale assunto sarebbe confermato dall'evidenza di più elevati valori di gonadotropine nell'anziano⁴¹. Una diminuzione dell'ampiezza del picco secretorio di LH all'aumentare dell'età suggerirebbe, invece, la presenza di un ipogonadismo ipogonadotropo, dato confermato dall'osservazione che un gruppo di pazienti anziani ipogonadici presentava valori inappropriatamente normali di LH e ridotta risposta al GnRH⁴².

Il declino del testosterone totale età-correlato deriverebbe quindi da una combinazione di ipogonadismo iper- ed ipo-gonadotropo per la contemporanea azione di diversi fattori:

- riduzione nel numero, nella funzione e nella responsività agli stimoli fisiologici da parte delle cellule di Leydig;
- ridotta sensibilità ipotalamo-ipofisaria;
- alterata sensibilità al testosterone da parte dei tessuti periferici;
- aumento compensatorio delle SHBG;
- risposta adattativa ad altre condizioni (p.e. insulino-resistenza).

In un recente studio condotto su 21 uomini, è stato dimostrato che l'insulino-resistenza è associata ad una ridotta risposta delle cellule di Leydig allo sti-

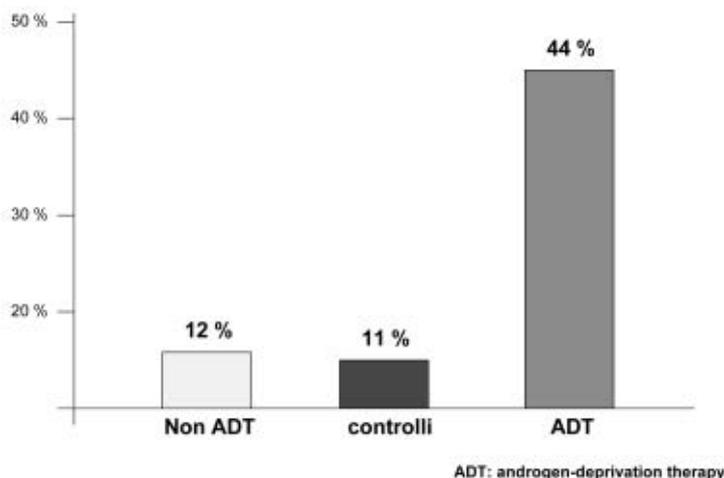


Fig. 5. Percentuale di maschi con carcinoma prostatico +/- terapia di deprivazione androgenica (ADT) e con glicemia > 126 mg/dl. La deprivazione androgenica induce un aumento dei livelli di glicemia per un aumento dei livelli insulinemici dovuti ad insulino-resistenza indotta dall'ipogonadismo. *Percentage of prostate cancer patients threatened +/- with long-term androgen-deprivation therapy and glycemia > 126 mg/dl. Deprivation therapy induces high glycemic levels and hyperinsulinemia due to the insulin-resistance induced hypogonadism.*

* Modificata da S. Bissaria et al. Cancer 2005

molo con hCG. In un altro studio condotto su 651 uomini finlandesi ipogonadici ed in sovrappeso, la perdita di peso ha aumentato i livelli di TT e FT e corretto lo stato di ipogonadismo in 12 mesi, indicando che un intervento sullo stile di vita condiziona sia lo sviluppo di sindrome metabolica, che quello del deficit androgenico⁴³.

In passato l'ipotestosteronemia dei pazienti obesi era imputata esclusivamente ai bassi livelli di SHBG, ma anche i livelli delle frazioni libere del testosterone sono risultati al di sotto della norma nei pazienti con obesità grave: il difetto sembrerebbe risiedere, anche qui, in una ridotta attivazione dell'asse ipotalamo-ipo-fisario⁴⁴. Vermulen ha osservato in 35 uomini obesi li-

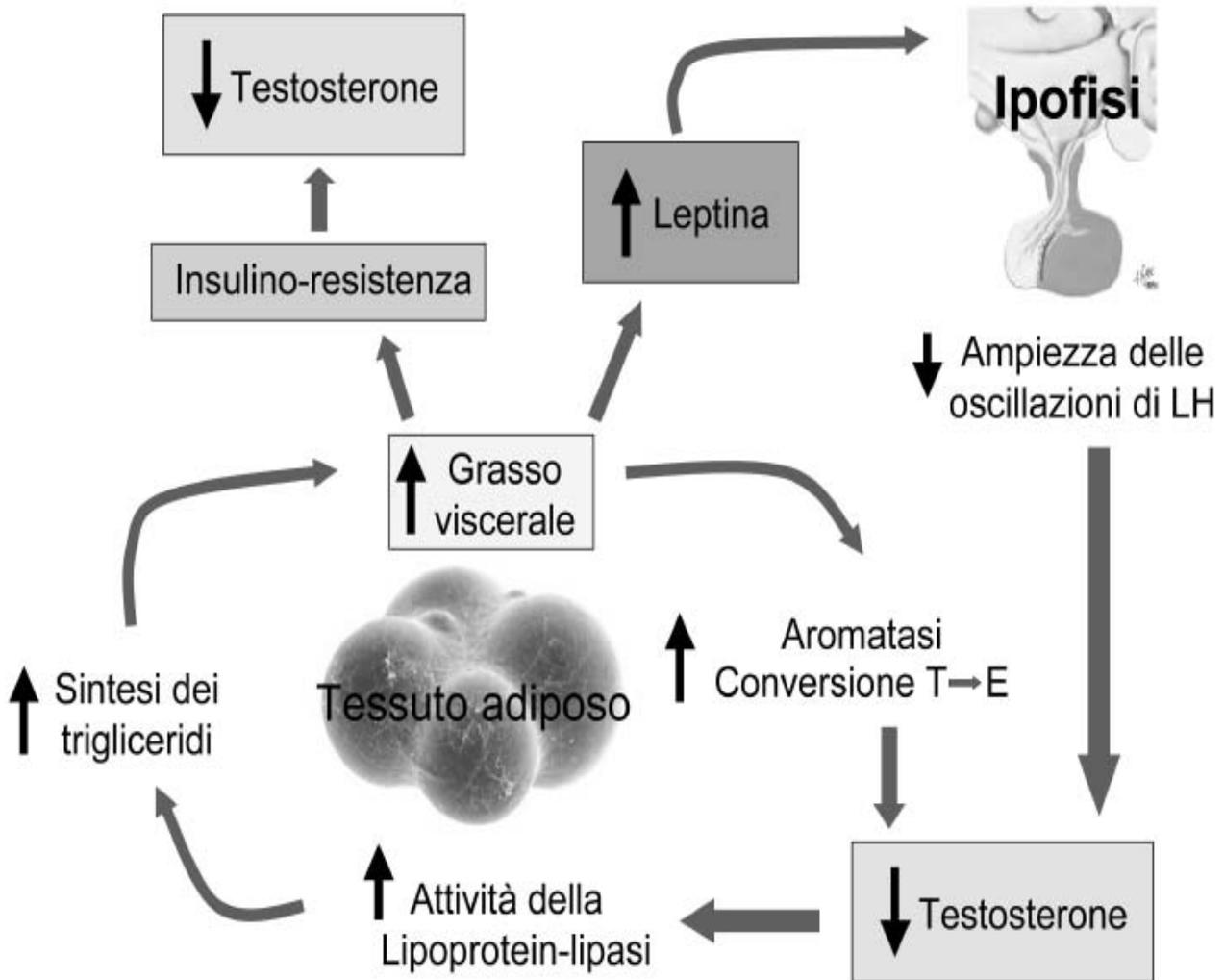


Fig. 6. Diversi possibili meccanismi patogenetici con cui l'aumento del tessuto adiposo causa diminuzione dei livelli di testosterone. L'aumento del grasso viscerale porta ad aumento dell'attività aromatasica. Le aromatasi, presenti in alte concentrazioni nel tessuto adiposo, convertono il testosterone in estrogeni. L'ipotestosteronemia che ne deriva aumenta l'attività della lipoprotein-lipasi; l'aumentata captazione di trigliceridi porta ad aumento del grasso viscerale ed insulino-resistenza. Questa a sua volta causa ulteriore ipogonadismo e deposizione di grasso addominale. Con l'aumento del grasso addominale, attraverso l'azione a livello ipofisario di alcuni fattori come la leptina, si riduce l'ampiezza delle pulsazioni di LH, e ne deriva un ulteriore riduzione dei livelli di testosterone. *Accumulation of visceral adipose tissue determines reduction in the testosterone levels. Increasing abdominal fat leads to an increased aromatase activity. The enzyme aromatase, present in high concentrations in adipose tissue, converts testosterone to oestrogen. The resulting low testosterone increases lipoprotein lipase activity and triglyceride uptake leading to an increased visceral adiposity and insulin resistance. This in turn causes further hypogonadism and abdominal fat deposition. Furthermore, with increasing visceral fat, LH pulse amplitude is reduced, probably through the action of certain factors such as leptin at the pituitary level, leading to further reduction in testosterone levels.*

velli significativamente più bassi di FT, rispetto ai controlli, per una riduzione di ampiezza delle pulsazioni giornaliere dell'LH⁴². Quindi, mentre nel paziente obeso bassi livelli di TT con normali livelli di FT trovano nella diminuzione delle SHBG il meccanismo fisiopatologico che conduce ad ipotestosterone; una contemporanea riduzione della quota totale e della frazione libera suggerisce piuttosto un deterioramento funzionale di quello che potremmo chiamare il “*gonadostat*”, per una conseguente ridotta sensibilità ipotalamo-ipofisaria a livelli patologicamente bassi di androgeni plasmatici. Una ridotta ampiezza delle pulsazioni di LH e la diminuzione del testosterone si svilupperebbe in seguito a due eventi: il primo derivante esclusivamente dalla riduzione delle SHBG in presenza di una conservata pulsatilità dell'LH; il secondo invece, proprio dei grandi obesi, caratterizzato da una sregolazione della secrezione gonadotropinica verosimilmente leptino-indotta (Fig. 6).

L'evoluzione verso l'ipogonadismo dei soggetti con DT2 e/o SM potrebbe essere spiegata da una serie di eventi consequenziali (Fig. 8): in presenza di progressivo aumento di peso soprattutto per accumulo di grasso a livello addominale, con l'instaurarsi di una condizione di insulino-resistenza – sino al quadro possibile di diabete mellito conclamato – si determinerebbe una riduzione dei livelli di testosterone ed un aumento di quelli di leptina che indurrebbero una riduzione di ampiezza delle oscillazioni di LH e conseguente ulteriore riduzione dei livelli di testosterone. L'instaurarsi di un ipogonadismo, tendenzialmente ipogonadotropo, riducendo la massa magra (muscolo scheletrico)⁴⁵ determinerebbe un alterato rapporto fra massa magra e massa grassa a favore di quest'ultima con conseguente quadro di insulino-resistenza; si avrebbe quindi un'alterata funzionalità delle cellule beta del pancreas ed un aumento dell'attività della lipoproteina lipasi⁴⁶. Ne seguirebbe un tendenziale accu-

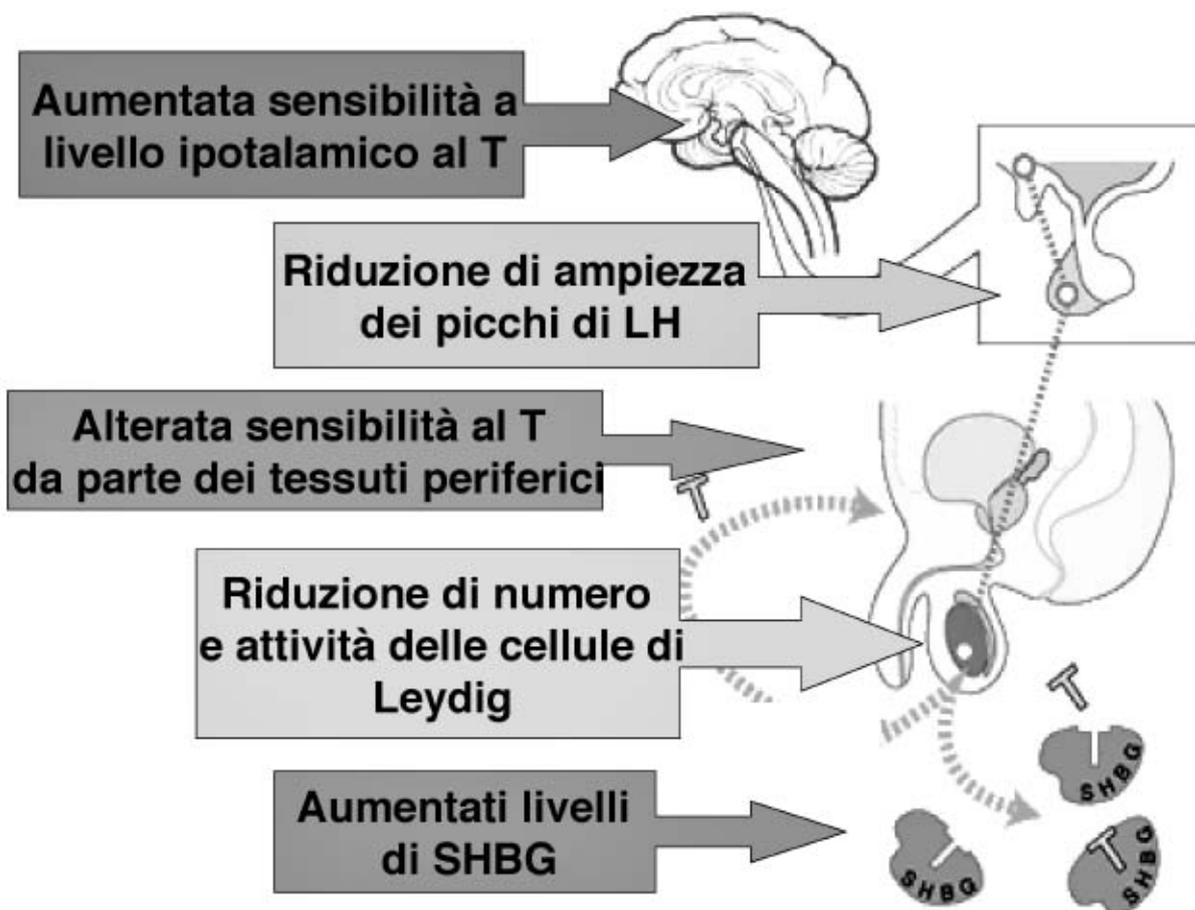


Fig. 7. Possibili meccanismi patogenetici dell'ipogonadismo età-correlato (LOH Late Onset Hypogonadism). *Late Onset Hypogonadism pathogenesis: possible mechanisms.*

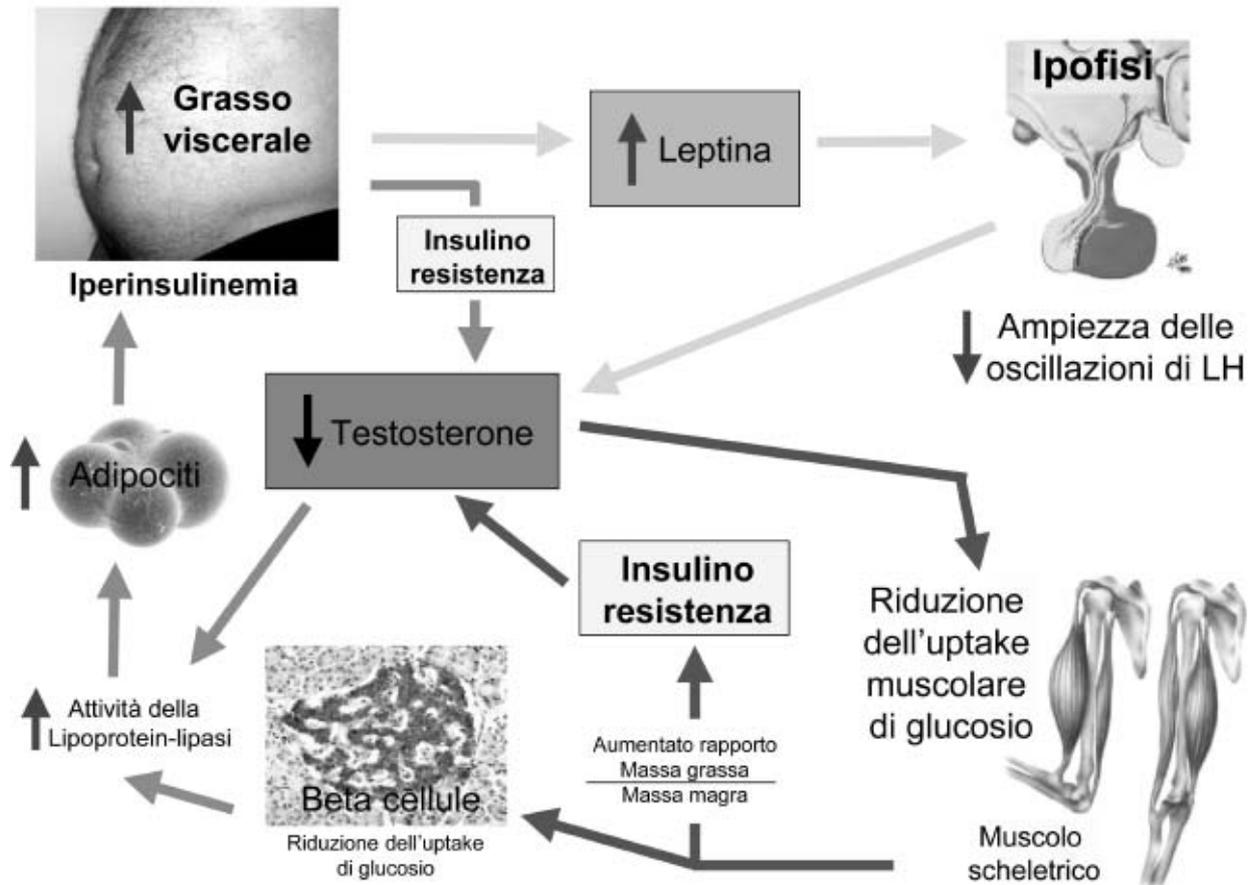


Fig. 8. Circolo vizioso dell'ipogonadismo nel diabete mellito e sindrome metabolica. Interazione tra eccesso di tessuto adiposo viscerale e conseguente insulino-resistenza; effetto dell'iperleptinemia sull'LH ipofisario; riduzione della massa magra a favore della massa grassa con aumento dell'attività lipoprotein-lipasica. *Hypogonadism, metabolic syndrome and diabetes mellitus vicious circle. Visceral adipose tissue accumulation and lean body mass reduction increases lipoprotein lipase activity and induces insulin-resistance.*

mulo adipocitario che, quando a livello addominale, contribuirebbe a sostenere il circolo vizioso.

Nostra esperienza

Il paziente con DT2 è spesso in età avanzata, con obesità di tipo viscerale ed insulino-resistenza. Considerato che tutte queste condizioni possono indurre un deficit androgenico^{47,48} abbiamo voluto studiare la prevalenza dell'ipogonadismo tra diabetici di tipo 2 di sesso maschile (n° 70). Abbiamo quindi analizzato le caratteristiche antropometriche-comportamentali dei soggetti e le correlazioni esistenti tra ipogonadismo maschile e stato delle complicanze croniche del diabete mellito (Tab. I). Lo studio ha previsto, oltre alla registrazione delle abitudini di vita (dieta, at-

tività fisica, fumo di sigaretta), l'analisi del compenso glicemico (HbA1c), la valutazione delle complicanze croniche della malattia diabetica (neuropatia, macroangiopatia) e l'analisi ormonale dell'assetto gonadico comprendente fra l'altro il dosaggio di testosterone totale ed SHBG, questi ultimi due per poter ottenere i valori di testosterone libero e bioattivo (Tab. II), mediante la formula di Vermeulen⁴⁹. Ai pazienti sono stati inoltre somministrati i questionari IIEF5, AMS e SIEDY⁵⁰⁻⁵²: il primo è un test multidimensionale atto a valutare la disfunzione erettiva; il secondo consente la valutazione del deficit androgenico dell'adulto; la terza è un'intervista strutturata che mediante l'analisi di tre scale identifica e quantifica i tre momenti patogenetici diversi ma spesso coesistenti nel paziente affetto da DE (componente organica, relazionale e intrapsichica).

Tab. I. Caratteristiche cliniche e metaboliche dei pazienti diabetici. *T2D patients clinical and metabolic characteristics.*

N°	70
Età (anni)	59,7 ± 11,6
Peso (kg)	85,8 ± 19,0
BMI (kg/m ²)	29,9 ± 5,5
Circonferenza vita (cm)	104,5 ± 12,9
Fumo (%):	
fumatori	27,1
ex-fumatori	38,5
non fumatori	34,4
Abuso di alcool (%)	5,7
Durata del diabete (range, anni)	1-33
Emoglobina glicosilata (%)	8,4 ± 2,7
Terapia ipoglicemizzante (%):	
dieta	4,5
ipoglicemizzanti orali (OHA)	59,7
insulina	23,9
insulina + OHA	11,9
Colesterolo totale (mg/dl)	178,1 ± 39,4
Colesterolo HDL (mg/dl)	43,5 ± 12,2
Colesterolo LDL (mg/dl)	103,4 ± 33,1
Trigliceridi (mg/dl)	156,0 ± 125,7
Ipertensione arteriosa (%)	62,7
Cardiopatía (%)	19,4
Arteriopatía periferica (%)	13,8
Retinopatía (%)	41,5
Nefropatía (%)	22,0
Neuropatía (%)	35,3
Piede diabetico (%)	8,9
Deficit erettile (IIEF-5 < 21) (%)	62,7

I dati sono espressi come media ± DS

Definendo come ipogonadico il soggetto con⁵³ testosterone totale inferiore a 3,46 ng/ml e/o testosterone libero inferiore a 0,072 ng/ml e/o testosterone bioattivo inferiore a 1,5 ng/ml, sono risultati ipogonadici mediamente il 26% dei diabetici (Tab. III). Questi soggetti avevano livelli più bassi, ancorché normali, di LH rispetto ai diabetici eugonadici. Considerato che un valore di LH nel range della norma, in presenza di ridotti livelli di testosterone, risulta inappropriatamente non elevato, il deficit di testosterone riscontrato sembrerebbe più di origine ipotalamo-ipofisaria che non testicolare.

Abbiamo osservato che, nella nostra coorte, vi era un maggior numero di ipogonadici tra i pazienti con BMI superiore a 28 kg/m² (42,5% vs. 37%) a conferma del fatto che condizioni caratterizzate da insulino-resistenza (obesità viscerale, sindrome metabolica) sono associate ad una più alta prevalenza di deficit androgenico.

Per quanto riguarda il diverso stato di compenso glicometabolico (espresso come valore di HbA1c maggiore all'8%) e stato gonadico, non si sono evidenziate differenze significative fra i diabetici normogonadici ed ipogonadici (HbA1c 8,4 ± 2,8 vs. 8,2 ± 2,3%) e questo probabilmente anche per il fatto che nella genesi di questa forma di ipogonadismo maschile vi è il contemporaneo intervento di molteplici altri fattori.

I pazienti con arteriopatía periferica hanno mostrato livelli più bassi di testosterone totale e, tra i pazienti ipogonadici, vi era un'incidenza più alta, rispetto agli eugonadici, di nefropatía, cardiopatía, piede diabetico e, soprattutto, neuropatía (Tab. IV).

Abbiamo osservato fra i diabetici un'alta prevalenza di disfunzione erettile (DE), sia in quelli ipogonadici, che in quelli normogonadici (rispettivamente

Tab. II. Valori ormonali dei diabetici in rapporto al loro stato gonadico. *T2D patients hormonal values and gonadal status.*

	Normogonadici	Ipo-gonadici
Testosterone totale (ng/ml)	5,21 ± 1,74	3,51 ± 1,55*
Testosterone libero (ng/ml)	0,118 ± 0,04	0,064 ± 0,02*
Testosterone bioattivo (ng/ml)	2,54 ± 0,91	1,39 ± 0,47*
SHBG (nmol/l) vn 20-80	37,30 ± 24,10	44,24 ± 31,20
LH (mU/ml) vn 1-8	5,31 ± 2,01	3,21 ± 1,15
FSH (mU/ml) vn 3-108,77 ± 6,81	7,96 ± 3,94	
Prolattina (ng/ml) vn 2-1812,54 ± 4,78	12,53 ± 5,99	
Estradiolo (pg/ml) vn < 5029,60 ± 13,34	28,11 ± 13,84	

I dati sono espressi come media ± DS; * = p < 0,001

Tab. III. Prevalenza di ipogonadismo fra i diabetici a seconda dell'androgeno considerato. *T2D patients hypogonadism prevalence according to the androgen type.*

Testosterone totale	22,8% (16/70)
Testosterone libero	24,3% (17/70)
Testosterone bioattivo	32,8% (23/70)

Tab. IV. Caratteristiche dei pazienti diabetici suddivisi per stato gonadico. *T2D patients and gonadal status.*

	Normogonadici	Ipogonadici
Numero	43	27
Età (anni)	59,6 ± 10,5	59,9 ± 13,3
Peso (kg)	83,2 ± 16,1	89,6 ± 22,3
BMI (kg/m ²)	29,2 ± 4,7	6,6
Circonferenza vita (cm)	102,4 ± 11,2	107,6 ± 14,8
Fumo (%):		
fumatori	25,0	29,6
ex-fumatori	35,0	44,4
non fumatori	40,0	26,0
Abuso di alcool (%)	7,5	3,7
Durata del diabete (anni)	10,9 ± 8,7	8,4 ± 8,4
Emoglobina glicosilata (%)	8,4 ± 2,9	8,2 ± 2,3
Terapia ipoglicemizzante (%):		
dieta	7,5	—
ipoglicemizzanti orali (OHA)	52,5	70,4
insulina	27,5	18,5
insulina + OHA	12,5	11,1
Colesterolo totale (mg/dl)	174,8 ± 37,5	183,6 ± 42,3
Colesterolo HDL (mg/dl)	42,3 ± 13,8	45,8 ± 9,7
Colesterolo LDL (mg/dl)	102,3 ± 30,6	111,1 ± 32,9
Trigliceridi (mg/dl)	150,7 ± 118,6	133,4 ± 70,4
Ipertensione arteriosa (%)	62,5	62,9
Cardiopatìa (%)	17,5	22,2
Arteriopatìa periferica (%)	12,8	15,4
Retinopatìa (%)	45,0	36,0
Nefropatìa (%)	15,2	30,8
Neuropatìa (%)	30,0	42,0
Piede diabetico (%)	7,5	11,1
IIEF-5 (%)	60	66,6
AMS (%)	30	44,0
SIEDY (%)	82,5	81,5
Testosterone totale (ng/ml)	5,21 ± 1,74	3,51 ± 1,55*
Testosterone libero (ng/ml)	0,118 ± 0,04	0,064 ± 0,02*
Testosterone biodisponibile (ng/ml)	2,54 ± 0,91	1,39 ± 0,47*
SHBG (nmol/l)	37,30 ± 24,10	44,24 ± 31,20
LH (mU/ml)	5,31 ± 2,01	3,21 ± 1,15
FSH (mU/ml)	8,77 ± 6,81	7,96 ± 3,94
Prolattina (ng/ml)	12,54 ± 4,78	12,53 ± 5,99
Estradiolo (pg/ml)	29,60 ± 13,34	28,11 ± 13,84

I dati sono espressi come media ± DS o come %; * = p < 0,0001

te 66,6% e 60,0%) (Tab. IV) rispetto a pazienti di età simile, ma senza DT2 (21,1%); tale valore risulta particolarmente elevato se raffrontato a quanto riportato dalla Società Italiana di Medicina Generale nel 1998⁵⁴. L'assenza di una differenza significativa tra i due gruppi di pazienti per quel che riguarda la funzione erettile, sta ad indicare che la DE del diabetico spesso ha un'eziologia multifattoriale (neurogenica e vascolare), che si correla ampiamente alle complicanze croniche del diabete stesso⁵⁵⁻⁵⁶. L'importanza di un danno organico, conseguenza della malattia diabetica, è confermata dall'estrema concordanza dei risultati ottenuti con i test IIEF-5 (che valuta la presenza di DE) e SIEDY (che fornisce informazioni sulla natura dell'eventuale impotenza: organica, psicogena, relazionale); nel nostro studio, infatti, tutti i pazienti con DE (diagnosticata con l'IIEF-5) presentano, alla valutazione SIEDY, una chiara indicazione di genesi organica della stessa. Fra i pazienti con ipogonadismo biochimico il 44% ha presentato uno score patologico al questionario AMS, che risultava patologico nel 30% dei normogonadici (Tab. IV) ad indicare che il test ha una bassa sensibilità e specificità diagnostica.

In merito alla relazione esistente fra DE, DT2 ed ipogonadismo non possiamo escludere che un adeguato "milieu" androgenico non rivesta un ruolo importante nel meccanismo dell'erezione⁵⁷; infatti oltre ad i ben noti effetti centrali sulla libido, il testosterone presenta anche effetti periferici: aumenta l'attività dell'NO-sintetasi (enzima-chiave nella produzione di NO) e la letteratura ci ricorda che gli stati di ipogonadismo sono associati ad una ridotta densità di fibre nervose che rilasciano NO all'interno dei corpi cavernosi⁵⁸⁻⁶⁰.

Quindi l'ipogonadismo potrebbe rappresentare un fattore aggravante o precipitante la DE dei soggetti con DT2. Spesso un ipogonadismo misconosciuto nel diabetico è anche alla base della ridotta risposta erettile all'uso degli inibitori della fosfodiesterasi-5. Infatti, è stato dimostrato che la correzione del deficit androgenico aumenta la risposta a tali farmaci, anche in pazienti con diabete mellito⁶¹⁻⁶⁴.

Tra i nostri pazienti infine è stato evidenziato un ri-

dotto livello di testosterone totale nei fumatori rispetto ai non fumatori, ad indicare che il fumo di sigaretta rappresenta una noxa patogena anche per la funzione gonadica maschile⁶⁵⁻⁶⁶.

Conclusioni

Il declino dei livelli di testosterone che avviene nel maschio con l'avanzare dell'età riveste una grande importanza, considerato il ruolo ubiquitario di questo ormone nella fisiologia maschile: dalla regolazione della funzione gonadica e del desiderio sessuale, al ruolo nel mantenimento dell'umore, del trofismo neuronale, della massa muscolare, della funzione epatica, dell'assetto lipidico, oltre agli effetti su eritropoiesi, sistema immunitario, formazione dell'osso.

Emergono adesso dati sempre più convincenti che il testosterone sia anche implicato nella regolazione di alcune funzioni fondamentali del metabolismo intermedio come sensibilità insulinica e adipogenesi⁶⁷⁻⁶⁸. È in fase di sperimentazione clinica (studio TIMES2) l'efficacia del trattamento sostitutivo con testosterone su insulino-resistenza, obesità viscerale, assetto lipidico e compenso glicemico in pazienti con sindrome metabolica e DT2.

Con l'avanzare dell'età si assiste ad una aumentata incidenza di malattie croniche e ad una precoce diminuzione dei livelli androgenici. L'aumentata prevalenza di ipogonadismo nel diabete mellito di tipo 2⁶⁹⁻⁷⁰ lo identificherebbe come possibile complicanza cronica della malattia alla stregua di altre patologie (retinopatia, macroangiopatia, neuropatia, ecc.) ponendo importanti problemi per le possibili conseguenze su libido, funzione erettile, composizione corporea, densità ossea, processi cognitivi ed umore⁷¹.

Poiché il testosterone sembra avere anche un effetto anti-infiammatorio ed anti-aterogeno⁷²⁻⁷³ (bassi livelli di testosterone sono associati ad aterosclerosi delle arterie carotidi in diabetici non insulino-dipendenti⁷⁴ e ad aumentata incidenza di coronaropatia, scompenso cardiaco ed accidenti cerebro-vascolari)⁷⁵ si comprende quanto sia importante il riconoscimento e la correzione dell'ipogonadismo nel DT2⁷⁶.

Bibliografia

¹ World Health Organization. 2003.

² Dharia S, Slane A, Jian M, Conner M, Conley AJ, Brissie RM, et al. *Effects of aging on cytochrome b5 expression in the human adrenal gland*. J Clin Endocrinol Metab 2005;90:4357-61.

³ Feldman HA, Longcope C, Derby CA, Johannes CB, Araujo AB, Coviello AD, et al. *Age trends in the level of serum testosterone and other hormones in middle-aged men: longitudinal results from the Massachusetts male aging study*. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:589-98.

⁴ Harman SM, Metter EJ, Tobin JD, Pearson J, Blackman MR. *Baltimore longitudinal study of aging. Longitudinal effects of*

- aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. *Baltimore Longitudinal Study of Aging*. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:724-31.
- 5 Araujo AB, O'Donnell AB, Brambilla DJ, Simpson WB, Longcope C, Matsumoto AM, et al. *Prevalence and incidence of androgen deficiency in middle-aged and older men: estimates from the Massachusetts Male Aging Study*. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:5920-6.
 - 6 Allan CA, McLachlan RI. *Age-related changes in testosterone and the role of replacement therapy in older men*. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004;60:653-70.
 - 7 Morales A, Lunenfeld B. *International Society for the Study of the Aging Male. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. Official recommendations of ISSAM. International Society for the Study of the Aging Male*. *Aging Male* 2002;5:74-86.
 - 8 Christ-Crain M, Mueller B, Gasser TC, Kraenzlin M, Trummer M, Huber P, et al. *Is there a clinical relevance of partial androgen deficiency of the aging male?* *J Urol* 2004;172:624-7.
 - 9 Stellato RK, Feldman HA, Hamdy O, Horton ES, McKinlay JB. *Testosterone, sex hormone-binding globulin, and the development of type 2 diabetes in middle-aged men: prospective results from the Massachusetts Male Aging Study*. *Diabetes Care* 2000;23:490-4.
 - 10 Oh JY, Barrett-Connor E, Wedick NM, Wingard DL. *Rancho Bernardo Study. Endogenous sex hormones and the development of type 2 diabetes in older men and women: the Rancho Bernardo study*. *Diabetes Care* 2002;25:55-60.
 - 11 Kandeel FR, Koussa VK, Swerdloff RS. *Male sexual function and its disorders: physiology, pathophysiology, clinical investigation, and treatment*. *Endocr Rev* 2001;22:342-88.
 - 12 Fritsche A, Madaus A, Stefan N, Tschrirter O, Maerker E, Teigeler A, et al. *Relationships among age, proinsulin conversion, and beta-cell function in nondiabetic humans*. *Diabetes* 2002;51(Suppl 1):234-9.
 - 13 Vermeulen A, Kaufman JM. *Diagnosis of hypogonadism in the aging male*. *Aging Male* 2002;5:170-6.
 - 14 Andersson B, Marin P, Lissner L, Vermeulen A, Bjorntorp P. *Testosterone concentrations in women and men with NIDDM*. *Diabetes Care* 1994;17:405-11.
 - 15 Laaksonen DE, Niskanen L, Punnonen K, Nyyssonen K, Tuomainen TP, Valkonen VP, et al. *Testosterone and sex hormone-binding globulin predict the metabolic syndrome and diabetes in middle-aged men*. *Diabetes Care* 2004;27:1036-41.
 - 16 Chiu KC, Martinez DS, Chu A. *Comparison of the relationship of age and beta cell function in three ethnic groups*. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;62:296-302.
 - 17 Pitteloud N, Mootha VK, Dwyer AA, Hardin M, Lee H, Eriksson KF, et al. *Relationship between testosterone levels, insulin sensitivity, and mitochondrial function in men*. *Diabetes Care* 2005;28:1636-42.
 - 18 Rhoden EL, Ribeiro EP, Teloken C, Souto CA. *Diabetes mellitus is associated with subnormal serum levels of free testosterone in men*. *BJU Int* 2005;96:867-70.
 - 19 Corrales JJ, Burgo RM, Garca-Berrocal B, Almeida M, Alberca I, Gonzalez-Buitrago JM, et al. *Partial androgen deficiency in aging type 2 diabetic men and its relationship to glycemic control*. *Metabolism* 2004;53:666-72.
 - 20 Roder ME, Schwartz RS, Prigeon RL, Kahn SE. *Reduced pancreatic B cell compensation to the insulin resistance of aging: impact on proinsulin and insulin levels*. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2275-80.
 - 21 Barrett-Connor E. *Lower endogenous androgen levels and dyslipidemia in men with non-insulin-dependent diabetes mellitus*. *Ann Intern Med* 1992;117:807-11.
 - 22 Giagulli VA, Kaufman JM, Vermeulen A. *Pathogenesis of the decreased androgen levels in obese men*. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:997-1000.
 - 23 Hermans MP, Peppersack TM, Godeaux LH, Beyer I, Turc AP. *Prevalence and determinants of impaired glucose metabolism in frail elderly patients: the Belgian Elderly Diabetes Survey (BEDS)*. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005;60:241-7.
 - 24 Goodman-Gruen D, Barrett-Connor E. *Sex differences in the association of endogenous sex hormone levels and glucose tolerance status in older men and women*. *Diabetes Care* 2000;23:912-8.
 - 25 Niskanen L, Laaksonen DE, Punnonen K, Mustajoki P, Kaukua J, Rissanen A. *Changes in sex hormone-binding globulin and testosterone during weight loss and weight maintenance in abdominally obese men with the metabolic syndrome*. *Diabetes Obes Metab* 2004;6:208-15.
 - 26 Laaksonen DE, Niskanen L, Punnonen K, Nyyssonen K, Tuomainen TP, Valkonen VP, et al. *The metabolic syndrome and smoking in relation to hypogonadism in middle-aged men: a prospective cohort study*. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:712-9.
 - 27 Shimizu H, Ohtani KI, Uehara Y, Abe Y, Takahashi H, Tsuchiya T, et al. *Orchiectomy and response to testosterone in the development of obesity in young Otsuka-Long-Evans-Tokushima Fatty (OLETF) rats*. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998;22:318-24.
 - 28 Tsai EC, Matsumoto AM, Fujimoto WY, Boyko EJ. *Association of bioavailable, free, and total testosterone with insulin resistance: influence of sex hormone-binding globulin and body fat*. *Diabetes Care* 2004;27:861-8.
 - 29 Basaria S, Muller DC, Carducci MA, Egan J, Dobs AS. *Hyperglycemia and insulin resistance in men with prostate carcinoma who receive androgen-deprivation therapy*. *Cancer* 2006;106:581-8.
 - 30 Braga-Basaria M, Dobs AS, Muller DC, Carducci MA, John M, Egan J, et al. *Metabolic syndrome in men with prostate cancer undergoing long-term androgen-deprivation therapy*. *J Clin Oncol* 2006;24:3979-83.
 - 31 Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, et al. *Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans*. *N Engl J Med* 1996;334:292-5.
 - 32 Behre HM, Simoni M, Nieschlag E. *Strong association between serum levels of leptin and testosterone in men*. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997;47:237-40.
 - 33 Isidori AM, Caprio M, Strollo F, Moretti C, Frajese G, Isidori A, et al. *Leptin and androgens in male obesity: evidence for leptin contribution to reduced androgen levels*. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3673-80.
 - 34 Luukka V, Pesonen U, Huhtaniemi I, Lehtonen A, Tilvis R, Tuomilehto J, et al. *Inverse correlation between serum testo-*

- sterone and leptin in men. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3243-6.
- ³⁵ Caprio M, Isidori AM, Carta AR, Moretti C, Dufau ML, Fabbrì A. *Expression of functional leptin receptors in rodent Leydig cells*. *Endocrinology* 1999;140:4939-47.
- ³⁶ Morley JE, Kaiser FE, Perry HM 3rd, Patrick P, Morley PM, Stauber PM, et al. *Longitudinal changes in testosterone, luteinizing hormone, and follicle-stimulating hormone in healthy older men*. *Metabolism* 1997;46:410-3.
- ³⁷ Mulligan T, Iranmanesh A, Veldhuis JD. *Pulsatile iv infusion of recombinant human LH in leuprolide-suppressed men unmasks impoverished Leydig-cell secretory responsiveness to midphysiological LH drive in the aging male*. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5547-53.
- ³⁸ Ferrini M, Wang C, Swerdloff RS, Sinha Hikim AP, Rajfer J, Gonzalez-Cadavid NF. *Aging-related increased expression of inducible nitric oxide synthase and cytotoxicity markers in rat hypothalamic regions associated with male reproductive function*. *Neuroendocrinology* 2001;74:1-11.
- ³⁹ Veldhuis JD, Urban RJ, Lizarralde G, Johnson ML, Iranmanesh A. *Attenuation of luteinizing hormone secretory burst amplitude as a proximate basis for the hypoandrogenism of healthy aging in men*. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:707-13.
- ⁴⁰ Pitteloud N, Hardin M, Dwyer AA, Valassi E, Yialamas M, Elahi D, et al. *Increasing insulin resistance is associated with a decrease in Leydig cell testosterone secretion in men*. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2636-41.
- ⁴¹ Tan RS, Pu SJ. *Impact of obesity on hypogonadism in the andropause*. *Int J Androl* 2002;25:195-201.
- ⁴² Vermeulen A, Kaufman JM, Deslypere JP, Thomas G. *Attenuated luteinizing hormone (LH) pulse amplitude but normal LH pulse frequency, and its relation to plasma androgens in hypogonadism of obese men*. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:1140-6.
- ⁴³ Kaukua J, Pekkarinen T, Sane T, Mustajoki P. *Sex hormones and sexual function in obese men losing weight*. *Obes Res* 2003;11:689-94.
- ⁴⁴ Tan RS, Pu SJ. *Impact of obesity on hypogonadism in the andropause*. *Int J Androl* 2002;25:195-201.
- ⁴⁵ Storer TW, Berman N, Yarasheski KE, Clevenger B, Phillips J, Lee WP, et al. *Testosterone replacement increases fat-free mass and muscle size in hypogonadal men*. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:407-13.
- ⁴⁶ Giagulli VA, Kaufman JM, Vermeulen A. *Pathogenesis of the decreased androgen levels in obese men*. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:997-1000.
- ⁴⁷ Tomar R, Dhindsa S, Chaudhuri A, Mohanty P, Garg R, Dandona P. *Contrasting testosterone concentrations in type 1 and type 2 diabetes*. *Diabetes Care* 2006;29:1120-2.
- ⁴⁸ van Dam EW, Dekker JM, Lentjes EG, Romijn FP, Smulders YM, Post WJ, et al. *Steroids in adult men with type 1 diabetes: a tendency to hypogonadism*. *Diabetes Care* 2003;26:1812-8.
- ⁴⁹ Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM. *A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum*. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3666-72.
- ⁵⁰ Rhoden EL, Teloken C, Sogari PR, Vargas Souto CA. *The use of the simplified International Index of Erectile Function (IIEF-5) as a diagnostic tool to study the prevalence of erectile dysfunction*. *Int J Impot Res* 2002;14:245-50.
- ⁵¹ Heinemann LAJ, Saad F, Thiele K, Wood-Douphinee S. *The aging Males' Symptoms rating scale: cultural and linguistic validation into English*. *Aging Male* 2001;4-14.
- ⁵² Petrone L, Mannucci E, Corona G, Bartolini M, Forti G, Giommi R, et al. *Structured interview on erectile dysfunction (SIEDY): a new, multidimensional instrument for quantification of pathogenetic issues on erectile dysfunction*. *Int J Impot Res* 2003;15:210-20.
- ⁵³ Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, Gooren LJ, Kaufman JM, Legros JJ, et al. *Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, and EAU recommendation*. *Int J Androl* 2005;28:125-7.
- ⁵⁴ Sessa A, Corgatelli G, Parazzini F, Bortolotti A. *Epidemiologia della disfunzione erettile in Italia*. *Rivista SIMG - Marzo* 1998.
- ⁵⁵ Hecht MJ, Neundorfer B, Kiesewetter F, Hilz MJ. *Neuropathy is a major contributing factor to diabetic erectile dysfunction*. *Neurol Res* 2001;23:651-4.
- ⁵⁶ Colakoglu Z, Kutluay E, Ertekin C, Altay B, Killi R, Alkis A. *Autonomic nerve involvement and venous leakage in diabetic men with impotence*. *BJU Int* 1999;83:453-6.
- ⁵⁷ Morales A, Heaton JP. *Hypogonadism and erectile dysfunction: pathophysiological observations and therapeutic outcomes*. *BJU Int* 2003;92:896-9.
- ⁵⁸ Marin R, Escrig A, Abreu P, Mas M. *Androgen-dependent nitric oxide release in rat penis correlates with levels of constitutive nitric oxide synthase isoenzymes*. *Biol Reprod* 1999;61:1012-6.
- ⁵⁹ Zhang XH, Hu LQ, Zheng XM, Li SW. *Apoptosis in rat erectile tissue induced by castration*. *Asian J Androl* 1999;1:181-5.
- ⁶⁰ Park KH, Kim SW, Kim KD, Paick JS. *Effects of androgens on the expression of nitric oxide synthase mRNAs in rat corpus cavernosum*. *BJU Int* 1999;83:327-33.
- ⁶¹ Aversa A, Isidori AM, Spera G, Lenzi A, Fabbrì A. *Androgens improve cavernous vasodilation and response to sildenafil in patients with erectile dysfunction*. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003;58:632-8.
- ⁶² 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.
- ⁶³ Shabsigh R. *Hypogonadism and erectile dysfunction: the role for testosterone therapy*. *Int J Impot Res* 2003;15(Suppl 4):9-13.
- ⁶⁴ Mulhall JP, Valenzuela R, Aviv N, Parker M. *Effect of testosterone supplementation on sexual function in hypogonadal men with erectile dysfunction*. *Urology* 2004;63:348-52.
- ⁶⁵ James WH. *Smoking, sperm quality and testosterone level*. *Hum Reprod* 2002;17:3275-6.
- ⁶⁶ Trummer H, Habermann H, Haas J, Pummer K. *The impact of cigarette smoking on human semen parameters and hormones*. *Hum Reprod* 2002;17:1554-9.
- ⁶⁷ Kupelian V, Page ST, Araujo AB, Travison TG, Bremner WJ, McKinlay JB. *Low sex hormone-binding globulin, total testosterone, and symptomatic androgen deficiency are associated*

- with development of the metabolic syndrome in nonobese men. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:843-50.
- ⁶⁸ Zitzmann M, Faber S, Nieschlag E. Association of specific symptoms and metabolic risks with serum testosterone in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4335-43.
- ⁶⁹ Corona G, Mannucci E, Petrone L, Ricca V, Balercia G, Mansani R, et al. Association of hypogonadism and type II diabetes in men attending an outpatient erectile dysfunction clinic. *Int J Impot Res* 2006;18:190-7.
- ⁷⁰ Dhindsa S, Prabhakar S, Sethi M, Bandyopadhyay A, Chaudhuri A, Dandona P. Frequent occurrence of hypogonadotropic hypogonadism in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:5462-8.
- ⁷¹ Gray PB, Singh AB, Woodhouse LJ, Storer TW, Casaburi R, Dzekov J, et al. Dose-dependent effects of testosterone on sexual function, mood, and visuospatial cognition in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:3838-46.
- ⁷² Malkin CJ, Pugh PJ, Jones RD, Jones TH, Channer KS. Testosterone as a protective factor against atherosclerosis-immunomodulation and influence upon plaque development and stability. *J Endocrinol* 2003;178:373-80.
- ⁷³ Zmuda JM, Cauley JA, Kriska A, Glynn NW, Gutai JP, Kuller LH. Longitudinal relation between endogenous testosterone and cardiovascular disease risk factors in middle-aged men. A 13-year follow-up of former Multiple Risk Factor Intervention Trial participants. *Am J Epidemiol* 1997;146:609-17.
- ⁷⁴ Fukui M, Kitagawa Y, Nakamura N, Kadono M, Mogami S, Hirata C, et al. Association between serum testosterone concentration and carotid atherosclerosis in men with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:1869-73.
- ⁷⁵ Liu PY, Death AK, Handelsman DJ. Androgens and cardiovascular disease. *Endocr Rev* 2003;24:313-40.
- ⁷⁶ Kapoor D, Malkin CJ, Channer KS, Jones TH. Androgens, insulin resistance and vascular disease in men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;63:239-50.

Domanda 1: Quali dei seguenti termini NON indica il deterioramento della funzione gonadica del maschio:

- a. Andropausa
- b. PADAM
- c. Somatopausa
- d. LOH

Domanda 2: Qual è la velocità media di declino annua del testosterone nel maschio adulto?

- a. 1%
- b. 5%
- c. 10%
- d. 25%

Domanda 3: Quale frazione del testosterone è quella più specifica per descrivere lo stato androgenico nel maschio?

- a. Testosterone totale
- b. Testosterone libero
- c. Testosterone bioattivo
- d. Diidrotestosterone

Domanda 4: Quali delle seguenti associazioni NON definisce la sindrome metabolica?

- a. Obesità centripeta, ipertrigliceridemia ed ipertensione
- b. Obesità centripeta, ipertensione e iperglicemia
- c. Obesità centripeta, ipotiroidismo ed ipertensione
- d. Obesità centripeta, basso HDL-colesterolo ed ipertrigliceridemia

Domanda 5: Nell'obesità soprattutto viscerale quale ormone si ritrova elevato più frequentemente?

- a. Prolattina
- b. Leptina
- c. Follitropina
- d. Calcitonina

Domanda 6: Quali dei seguenti fattori NON è un determinante dell'ipogonadismo età-correlato (LOH)?

- a. Riduzione nel numero delle cellule di Leydig
- b. Ridotta sensibilità ipotalamo-ipofisaria
- c. Ipertrofia prostatica
- d. Insulino-resistenza

Domanda 7: In presenza di progressivo aumento di peso, soprattutto a livello addominale, quali di questi eventi NON si verifica?

- a. Aumento dei livelli di insulina
- b. Aumento dei livelli di leptina
- c. Riduzione del testosterone
- d. Riduzione dei livelli di leptina

Domanda 8: Qual è approssimativamente la percentuale di ipogonadici riscontrata fra i maschi diabetici della casistica riportata?

- a. 5%
- b. 15%
- c. 25%
- d. 40%

Domanda 9: Fra i maschi diabetici della casistica riportata il fumo di sigaretta determinava:

- a. Nessun effetto
- b. Bassi livelli di testosterone
- c. Alti livelli di emoglobina glicosilata
- d. Bassi livelli di leptina

Testosterone e disfunzione erettile dell'anziano

Testosterone and erectile dysfunction in elderly subjects

G. VALENTI, M. LUCI

Clinica Geriatrica Università di Parma, Parma

Parole chiave: Anziano, Disfunzione erettile, Testosterone, PADAM, LOH, PDE5

Key words: *Elderly, erectile dysfunction, Testosterone, PADAM, LOH, PDE5*

Riassunto

In primo luogo vengono passate in rassegna le tappe più significative che sottendono il processo fisiologico dell'erezione, suddividendo il fenomeno in tre momenti distinti, quello del sistema nervoso centrale, quello del midollo spinale e quello della periferia peniena. Successivamente vengono analizzati i principali meccanismi patogenetici non ormonali e ormonali che nell'anziano, generalmente in modo combinato, promuovono la disfunzione erettile (DE). Infine viene focalizzato il ruolo del testosterone (T) sia sulla componente centrale che su quella periferica a livello dei corpi cavernosi. La possibilità nella DE di una terapia combinata con inibitori della fosfodiesterasi-5 (PDE-5) insieme a supplementazione con T viene suggerita, avendo trovato conferma in numerose esperienze cliniche di intervento recentemente comparse nella letteratura.

Summary

The most significant steps of physiologic development of erectile function are analysed subdividing the different components of the brain, spinal cord and of corpora cavernosa. Subsequently, the non-hormonal and the hormonal pathways of erectile dysfunction typical of elderly subjects are described. Finally the role of testosterone is focused both on the central and peripheral penile components. Some recent clinical trials support the usefulness of a combined treatment with phosphodiesterase type 5 inhibitors and testosterone supplementation for the erectile dysfunction in the elderly.

Le tappe principali del processo fisiologico della erezione

Il fenomeno della erezione si caratterizza per un duraturo processo di ingorgo vascolare a livello dei corpi cavernosi del pene. Si tratta dunque di un fenomeno periferico che tuttavia rimanda nella sua fisiogenesi a momenti funzionali assai lontani.

Le origini sono infatti in alcune aree della corteccia cerebrale le cui informazioni di tipo inibitorio (neurotrasmissione serotoninergica) e di tipo stimolatorio (neurotrasmissione dopaminergica) si concentrano sui neuroni dell'amigdala, della stria terminalis e dell'ippocampo; sono queste le regioni cui fanno capo alcuni momenti specifici della funzione sessuale quali la libido, l'eccitazione sessuale e l'orgasmo¹.

Da queste strutture in particolare i messaggi si proiettano ad un punto di integrazione fondamentale per tale processo di controllo centrale rappresentato dall'area medio-preottica (MPOA) dell'ipotalamo. Sempre a li-

vello ipotalamico è individuabile il nucleo paraventricolare (PVN) che riceve input da MPOA e che è pure in grado di attivare il meccanismo della erezione attraverso vie neurologiche discendenti ossitocino-mediate.

I neuroni del PVN proiettano le loro fibre nel midollo spinale e più precisamente sui nuclei localizzati nei distretti toracico e lombosacrale (T11-S4) deputati al controllo neurovascolare di tipo autonomo dei corpi cavernosi. Più nei dettagli dal tratto T11-L2 provengono gli impulsi di natura simpatica che attraverso lo stimolo sulla contrazione delle cellule muscolari lisce riducono il flusso sanguigno e conseguentemente inibiscono la erezione; dal tratto S2-S4 invece originano gli impulsi di tipo parasimpatico che, stimolando il rilasciamento della muscolatura liscia, aumentano il flusso sanguigno inducendo il meccanismo della erezione. Gli input del sistema nervoso autonomo perfezionano la loro integrazione a livello del plesso pelvico o ipogastrico inferiore. La innervazione intracavernosa periferica viaggia protetta da tessuto fibroso, sì da impedire la sua compres-

sione durante il processo della erezione. In ultima analisi la prevalenza della attività simpatica condiziona uno stato di flaccidità, mentre quando è quella parasimpatica a dominare si induce e si mantiene lo stato di erezione²⁻⁴.

Ulteriori input somato-sensoriali provengono dal glande e dalla cute della regione genitale attraverso le vie sensitive del nervo dorsale del pene; l'attivazione di questi recettori manda messaggi al midollo spinale ove le informazioni subiscono un processo di integrazione a livello del nucleo di Onuf (S2-S4). È da qui che dipartono fibre ascendenti che consentono la percezione sensoriale corticale di tali stimolazioni e le fibre efferenti deputate agli effetti motori sui muscoli ischio- e bulbo-cavernoso. La contrazione tonica di questi muscoli promuove un incremento della rigidità del pene, mentre la loro contrazione ritmica è alla base del meccanismo della eiaculazione. Gli impulsi afferenti coinvolgono anche i centri spinali di controllo del sistema autonomo sopra ricordati attivando in via riflessa il meccanismo stesso della erezione. Esistono perciò fondamentalmente due tipi di meccanismo erettivo che possono agire in modo sinergico: uno psicogeno attivato dagli stimoli visivi, olfattivi, uditivi e dalle fantasie erotiche e uno riflesso attivato dagli stimoli tattili della regione genitale⁵.

Gli eventi emodinamici specifici dei corpi cavernosi sono stati oggetto di particolare attenzione negli ultimi tempi e le principali sequenze biochimiche sono state puntualizzate in alcuni momenti fondamentali. A livello dei corpi cavernosi la neurotrasmissione di tipo colinergico attivata dallo stato di eccitazione sessuale promuove a sua volta la liberazione dalle cellule endoteliali del principale neurotrasmettitore che media il fenomeno della erezione cioè l'ossido nitrico (NO), un prodotto della neurotrasmissione non adrenergica e non colinergica; tale neurotrasmettitore attivando la guanilil ciclasi incrementa la concentrazione intracellulare di guanosin-monofosfato ciclico (cGMP). A seguire viene attivata una specifica proteinchinasi che promuove la fosforilazione di particolari proteine con conseguenti interferenze su canali ionici, in particolare quelli relativi al metabolismo del calcio e del potassio⁶. Il risultato finale più significativo è rappresentato dalla caduta della concentrazione del calcio citosolico cui consegue il rilassamento delle fibrocellule muscolari lisce e quindi la vasodilatazione^{7,8}. L'erezione per mantenersi necessita ovviamente di un efficiente e tempestivo intervento dei meccanismi veno-occlusivi; i plessi venosi durante il processo della erezione restano com-

pressi tra le trabecole e la tunica albuginea intercettando pressoché completamente il flusso venoso⁹.

Durante il ritorno del pene allo stato di flaccidità il cGMP viene idrolizzato a GMP ad opera della PDE-5, l'unica tra le diverse fosfodiesterasi presenti nei corpi cavernosi ad avere un ruolo importante nel meccanismo della erezione. Il ruolo di questa componente enzimatica è cruciale tanto che la sua inibizione farmacologica è divenuta una efficacissima strategia terapeutica per la disfunzione erettile (DE). Il mantenimento dello stato di flaccidità viene mediato dalla neurotrasmissione adrenergica e dai fattori di derivazione endoteliale come la prostaglandina F2 α e le endoteline¹⁰⁻¹².

Fisiopatologia della disfunzione erettile nell'anziano

Queste premesse che puntualizzano il processo fisiologico della erezione lasciano intuire che le cause di una condizione di DE possono essere di molteplice natura in una visione patogenetica quindi multifattoriale ampiamente accettata e condivisa dalla letteratura¹³. Una importante componente è quella di natura psicogena alla cui origine, come sopra accennato, stanno alterazioni dell'equilibrio neurochimico relativo ai neurotrasmettitori e che condizionano pesantemente dall'alto il fenomeno dell'erezione. Gli stati depressivi, gli stati ansiosi che si caratterizzano con i classici atteggiamenti di ansia da prestazione, i problemi relazionali e tutte le condizioni di stress psicofisico specie se ad andamento cronico sono le situazioni più frequentemente coinvolte. Una seconda componente è rappresentata da cause classicamente organiche come le ormonali e le non ormonali. Queste ultime a loro volta possono comprendere le cause vascolari, neurologiche, anatomico-strutturali, farmacologiche, cause che possono tutte disturbare la dinamica della funzione erettile agendo a diversi livelli dell'intero complesso sistema neurovascolare.

Fino a qualche tempo fa la componente organica si riteneva scarsamente incidente rispetto a quella psicogena. Alla luce delle conoscenze attuali questo rapporto si è notevolmente modificato fino ad una vera e propria inversione, specie quando si considera questa problematica nell'uomo che invecchia. La maggior parte tuttavia delle situazioni di DE rimanda ad una patogenesi mista con una variabile combinazione contemporanea di momenti psicogeni e organici.

Tale disfunzione si correla strettamente con l'incidenza età correlata di patologie metaboliche come il diabete mellito, di disfunzioni cardiache e delle funzioni corticali superiori (cognitività e affettività) ol-

tre che con la comparsa di complesse problematiche relazionali ¹⁴.

Il cuore tuttavia della componente organica non ormonale nell'anziano è rappresentato dai processi degenerativi delle arterie generalmente su base arteriosclerotica e da quelli di neuropatia autonómica e somática che a loro volta trovano le loro cause principali nell'invecchiamento di per sé e nelle turbe del metabolismo lipidico e glucidico età-correlate. Il ruolo di questa componente neuro-vascolare nel divenire della disfunzione erettile in questa fascia di età è talmente forte che si può ragionevolmente affermare che come l'età è un fattore di rischio indipendente per la disfunzione erettile, così la DE può essere considerata un marker precoce o "evento sentinella" di condizioni patologiche sistemiche che potrebbero ancora non avere avuto il tempo di manifestarsi clinicamente: è questo il caso della ipertensione, del diabete mellito e delle patologie cardiovascolari ¹⁵. Più nei dettagli la sequenza degli eventi potrebbe essere schematizzata nel modo seguente. Arteriopatia e neuropatia sono, da un lato, un punto di arrivo di una serie di concause comprendenti l'età di per sé, i vari

dismetabolismi e gli stili di vita non corretti. La loro patogenesi muove su binari paralleli ma non sono escluse strette interconnessioni: basta pensare che parte della neuropatia è legata direttamente alla vasculopatia dei cosiddetti *vasa nervorum*. Arteriopatia e neuropatia sono, tuttavia, anche un momento iniziale di una complessa cascata di eventi. Una prima importante ricaduta è rappresentata da ischemia cronica con riduzione della pressione di ossigeno e conseguente fibrosi delle fibrocellule muscolari dei corpi cavernosi e quindi con compromissione a seguire della capacità di queste fibrocellule di rilasciarsi e provocare la vasodilatazione. D'altro lato la ridotta pressione di ossigeno promuove danni significativi anche a livello delle vie metaboliche che fanno capo al NO e al cGMP con ulteriori conseguenti ripercussioni negative sul meccanismo del rilascio muscolare. Peraltro la neuropatia periferica promossa dalle stesse cause che sono alla base della arteriopatia finisce per compromettere ulteriormente la disponibilità della componente di NO che ha origine neurogena a livello dei corpi cavernosi ^{16 17}. Infine è dimostrato che la malattia arteriosclerotica e le turbe

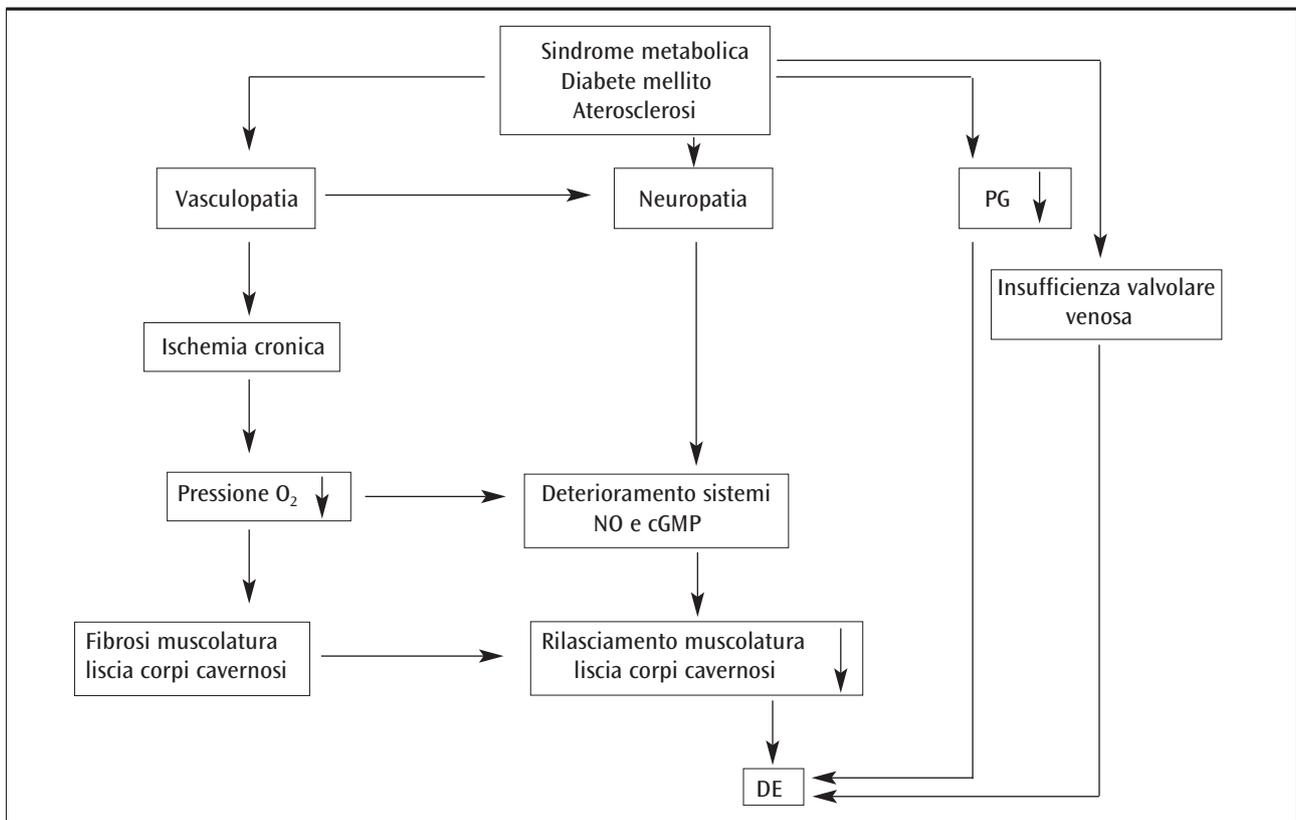


Fig. 1. Vie fisiopatologiche per la componente organica non ormonale della disfunzione erettile nell'anziano. *Non-hormonal organic component in the pathway of erectile dysfunction in the elderly.*

del metabolismo glucidico possono attivare una via patogenetica parallela che si caratterizza per una ridotta produzione di prostaglandine e in particolare di PGE1 che attraverso la stimolazione della adenilciclastasi promuovono una positiva interferenza sui canali ionici delle fibrocellule muscolari lisce dei corpi cavernosi¹⁸.

Sulla stessa base patogenetica si può instaurare una sorta di insufficienza del sistema valvolare venoso, con incapacità a bloccare in modo efficace l'efflusso sanguigno dai corpi cavernosi e conseguente incapacità a mantenere la erezione^{19,20} (Fig. 1).

Nell'età avanzata particolare attenzione va riservata anche alle cause che possiamo definire anatomostrostrutturali come quelle conseguenti a interventi chirurgici per patologia prostatica (ipertrofia prostatica benigna e adenocarcinoma) o come i processi degenerativi connettivali della tunica albuginea peniena tipici della malattia di La Peyronie²¹.

Considerando infine che la polipatologia e la conseguente polifarmacologia sono elementi caratterizzanti di questo particolare periodo della vita dell'uomo, un'attenzione particolare andrà riservata al ruolo patogenetico dei farmaci che possono interagire negativamente nei vari momenti di questo delicato processo, diminuendo la libido, compromettendo la dinamica neurovascolare della erezione e disturbando in qualche modo anche il processo della eiaculazione e dell'orgasmo. Il riferimento è per certi diuretici (tiazidici e spironolattone), per alcuni tipi di ipotensivo centrale (alfa-metil-dopa, clonidina, reserpina, guanetidina) e per alcuni beta-bloccanti e alfa-litici (propranololo, atenololo, timololo, nadololo, prazosina), una serie di farmaci che trova assai frequentemente impiego in età geriatrica in trattamento isolato o più frequentemente combinato²². Per la maggior parte di essi tuttavia l'interazione negativa è ancora oggetto di controversie al momento non completamente risolte.

Quanto alla componente organica ormonale sappiamo che molte secrezioni ormonali sono chiamate in causa a modulare con vari meccanismi d'azione (centrale, periferico o combinato) la funzione erettile. Si ricordano a questo proposito il GnRH, l'ACTH con i peptidi ACTH-like, l'Ossitocina, le Encefaline e la Prolattina. Il ruolo più significativo in questo settore va riservato tuttavia agli steroidi androgeni di origine surrenalica e soprattutto gonadica come il testosterone (T). Poiché con il passare degli anni tale carenza androgenica diviene particolarmente accentuata, si comprende l'importanza di questa componente steroidea nella patogenesi della DE che pertanto occuperà un posto di pre-

minenza nella configurazione della sindrome clinica da parziale carenza androgenica che insorge tardivamente nell'uomo che invecchia. Il termine di andropausa che definiva questa situazione clinica è stato sostituito con quello decisamente più appropriato di *Partial androgen deficiency of aging male* (PADAM) o con quello equivalente di *Late onset hypogonadism* (LOH)²³ (Fig. 2).

Il ruolo del Testosterone

Per verificare in modo esauriente il ruolo del T nella dinamica della erezione sarà utile considerarlo esaminando separatamente le varie componenti del sistema neurovascolare coinvolte e richiamando in primo luogo gli studi morfologici relativi alla distribuzione dei recettori androgenici e successivamente quelli osservazionali e di intervento che comprovano la capacità di questo steroide di controllare tali complesse funzioni.

Nel sistema nervoso centrale recettori per gli ormoni androgeni sono stati individuati a livello della corteccia temporale²⁴ e la loro attivazione si renderebbe responsabile del controllo della tumescenza e rigidità peniena nel corso delle ore notturne oltre che del controllo, almeno parzialmente, dell'erezione cosiddetta psicogena. Studi in soggetti giovani mostrano un'attivazione di aree para-limbiche evidenziata con la *positron emission tomography* (PET) e correlata ad un incremento dei livelli sierici di T durante l'atto sessuale²⁵. Gli effetti del T sul sistema nervoso centrale (SNC) sono sicuramente di tipo organizzativo, ben documentati nel corso della vita fetale e neonatale dell'animale da esperimento ove lo steroide previa aromatizzazione a estrogeni è capace di modificare in senso maschile il nucleo sessuale dimorfico della regione preottico-anteriore ipotalamica^{26,27}. È altrettanto provato tuttavia che il T è capace di effetti di tipo attivazionale nell'età post-pubere. Esercitando il ruolo di neuromodulatore su alcune vie di neurotrasmissione cerebrale è in grado di attivare alcune funzioni corticali superiori con particolare evidenza per la libido²⁸. Studi osservazionali suggeriscono un'associazione positiva tra libido e livelli ematici di T²⁹. Si aggiungono a conferma alcuni studi di intervento in soggetti chiaramente ipogonadici ove il trattamento sostitutivo migliora in modo significativo sia la libido che il tono dell'umore³⁰⁻³². Gli studi di intervento randomizzati controllati con terapia sostitutiva in soggetti anziani con PADAM sono scarsi e prevalentemente negativi per quanto concer-

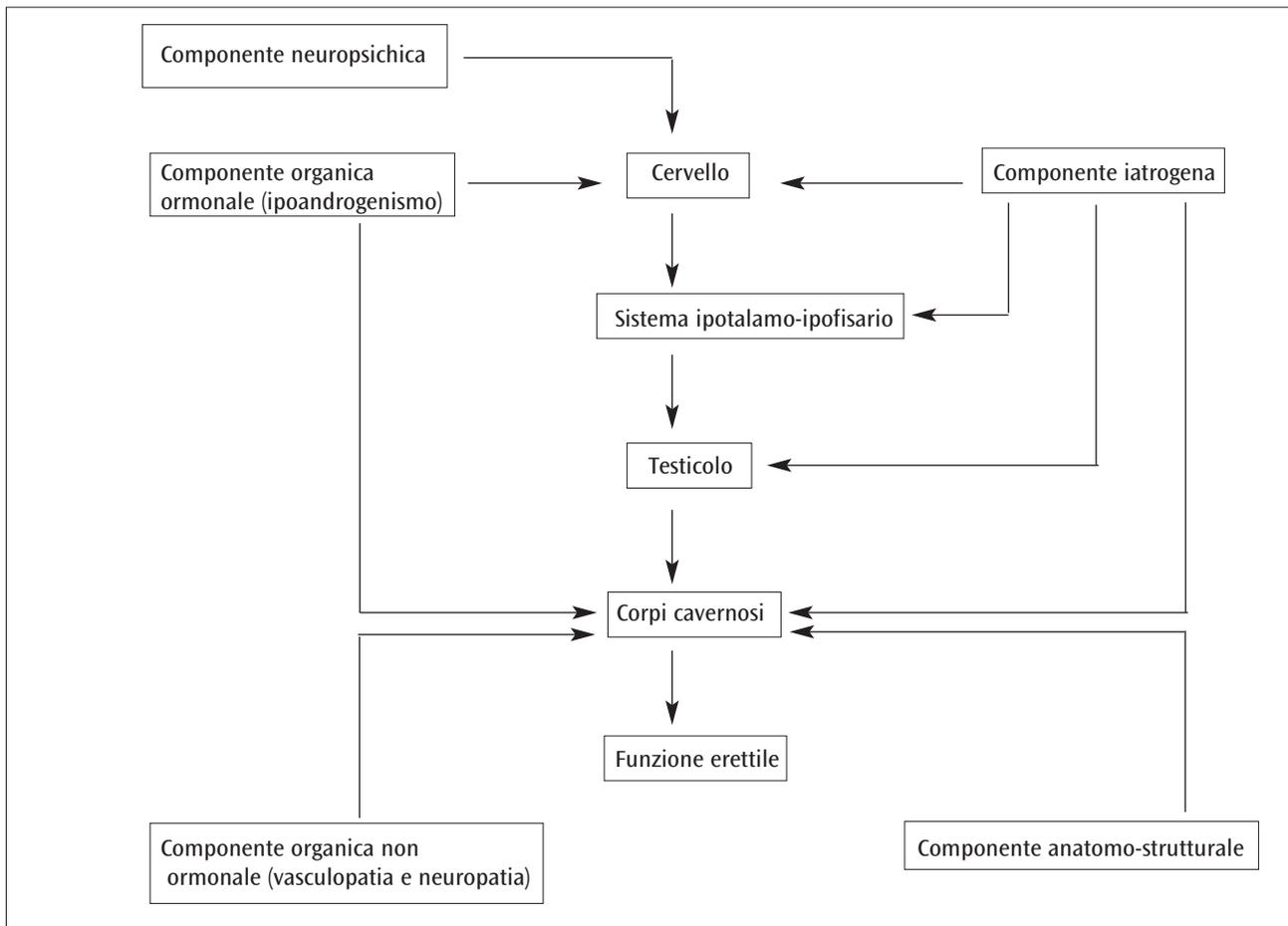


Fig. 2. Principali componenti patogenetiche che portano ad una compromissione della funzione erettile nell'anziano. *Main components in the pathway of erectile dysfunction in the elderly.*

ne gli effetti sulle funzioni corticali superiori compresa la libido³³⁻³⁵. Tuttavia uno studio recente randomizzato e controllato effettuato su maschi ipogonadici di età compresa tra 20 e 80 anni e della durata di 90 giorni indica come la supplementazione con T transdermico (gel e patch) incrementi la performance, la motivazione e il desiderio sessuale³⁶.

Fino a qualche tempo fa si riteneva che il ruolo del T nella dinamica della sessualità si limitasse al controllo della sua componente ideo-affettiva centrale. Un'altra serie di recettori sembra invece distribuita anche a livello del midollo spinale³⁷ ed a livello dei gangli pelvici considerati un importante sistema intermedio della innervazione autonoma del pene, a giudicare da osservazioni desunte tuttavia soltanto nell'animale da esperimento come il ratto³⁸.

Quanto ai tessuti dei corpi cavernosi penieni nel ratto è documentata una presenza recettoriale per il T con una evidenza massima riscontrata nella fase puberale della vita e che si riduce progressivamente con

il progredire dell'età³⁹⁻⁴¹. Nell'uomo il recettore androgenico è stato localizzato pressoché ubiquitariamente nell'endotelio vascolare e nelle cellule muscolari lisce dei vasi su cui agirebbe con due meccanismi distinti e indipendenti. Uno che può essere definito genomico è classicamente di tipo strutturale e si realizza attraverso l'attivazione di sintesi proteiche come è proprio degli steroidi anabolizzanti. Un secondo invece etichettabile come non genomico è di tipo prettamente funzionale e si esprime attraverso la modulazione delle giunzioni periferiche neuro-vascolari. Ulteriori studi tuttavia sono necessari per identificare i determinanti biologici delle diverse sensibilità dei recettori tissutali agli androgeni che condizionano una sorta di polimorfismo funzionale di tali recettori⁴². Negli ultimi anni è andata sempre più prendendo consistenza l'ipotesi degli effetti non genomici del T a livello dei corpi cavernosi. L'effetto sarebbe legato all'attivazione di un recettore di membrana ipotizzato sia sulla membrana cellulare

che su quella microsomiale^{43 44}. Gli eventi post-reattoriali più significativi sarebbero l'aumento del calcio citoplasmatico, l'attivazione della proteinkinasi A (PKA) e della proteinkinasi attivata dal mitocondrio (MAPK) a cui farebbe seguito il rilasciamento del tessuto muscolare liscio⁴⁵. Il ruolo del T in queste tappe metaboliche è confermato da alcune osservazioni sperimentali che hanno dimostrato una serie di riscontri promossi dalla deprivazione androgenica, quali l'apoptosi delle cellule muscolari lisce, l'inibizione nell'espressione di Ossido Nitrico Sintasi endoteliale, la riduzione del flusso arterioso e l'aumento di quello venoso, l'attivazione dei mediatori della vasocostrizione^{46 47}.

Sulla base di queste osservazioni diviene più facile comprendere alcuni riscontri clinici in corso sia di carenza androgenica che di supplementazione in condizioni di ipoandrogenismo. La DE in carenza androgenica si caratterizza per anomalie significative nell'eco-colordoppler penieno; il trattamento sostitutivo è in grado di stimolare la produzione di sostanze vasoattive come l'NO, di migliorare i meccanismi di riparazione endoteliale aumentando il numero di cellule nel circolo periferico progenitrici dell'endotelio di derivazione dal midollo osseo e soprattutto di migliorare in modo significativo i parametri di funzione vascolare quale la velocità di picco sistolico, la riduzione di velocità di fine diastole e un aumento conseguente del *resistive index* nell'indagine strumentale eco-colordoppler⁴⁸⁻⁵¹.

Sono in linea con queste osservazioni i riscontri recenti che dimostrano come la ridotta risposta agli inibitori della PDE-5 può essere positivamente modificata con la supplementazione testosterone sia nell'animale da esperimento che nell'uomo. La maggior parte degli studi ha preso in considerazione il Sildenafil come inibitore della PDE-5, ma non mancano tuttavia osservazioni sperimentali ottenute con inibitori di successive generazioni (Vardenafil, Tadalafil).

Uno di questi studi randomizzato in doppio-cieco analizza il contributo dell'aggiunta del T-gel per un periodo di 12 settimane ad una terapia di base con 100 mg di Sildenafil in maschi ipogonadici di età compresa tra i 18 e gli 80 anni con DE e non responsivi. I risultati mostrano come nel gruppo trattato anche con T rispetto al gruppo placebo già dopo 4 settimane si registra un miglioramento della funzione sessuale (IIEF) parallelamente ad un incremento dei livelli sierici di T totale e libero⁵².

Un altro studio prende in considerazione soggetti di età compresa tra i 40 e 70 anni con livelli normalibassi sierici di T, non responsivi alla monoterapia con Sildenafil al massimo dosaggio: questi *non-responders* vengono sottoposti ulteriormente ad un altro tipo di terapia basata in un primo tempo sulla somministrazione di solo T-gel per 4 settimane e in un secondo tempo a quella di T associato a Sildenafil citrato, instaurando un regime di terapia combinata che si protrae per 12 settimane. I risultati indicano che dopo 4 settimane quasi tutti ottengono una normalizzazione dei livelli sierici del T e per il 37% circa un miglioramento della funzione erettile che si fa evidente per quasi tutti i soggetti dopo 16 settimane⁵³.

In un terzo studio che prende in considerazione pazienti di età compresa tra i 32 e 72 anni ancora una volta la terapia combinata Sildenafil-T si dimostra capace di un significativo incremento della funzione erettile in confronto con il trattamento a base di solo T⁵⁴.

In riferimento all'associazione T-Tadalafil, uno studio effettuato su ratti castrati chirurgicamente evidenzia come la supplementazione con T ripristini l'espressione della PDE-5 nelle cellule endoteliali e muscolari lisce dei corpi cavernosi, aumenti la risposta erettile dopo stimolazione elettrica del nervo cavernoso e la responsività al Tadalafil⁵⁵.

Più recentemente lo stesso risultato positivo sulla funzione erettile viene segnalato in uno studio di intervento in un gruppo di pazienti ipogonadici non responsivi al Tadalafil⁵⁶.

Da rimarcare infine l'ipotesi che gli inibitori della PDE-5 e il T potrebbero godere di una azione sinergica reciproca, come si desume dalle osservazioni recenti di alcuni Autori che dimostrano effetti positivi sulla funzione erettile ad opera del trattamento combinato T-Sildenafil in soggetti non responsivi ai due trattamenti isolati^{57 58}.

Per concludere in età geriatrica il problema della DE non può prescindere dalla valutazione della concentrazione ematica del T poiché, come si è detto, la sua carenza oltre che promuovere ripercussioni sulla componente centrale della erezione stessa può rappresentare quanto meno un ruolo di concausa nella componente periferica della DE. La supplementazione con T in soggetti etichettati affetti da PADAM, una volta escluse le controindicazioni, può diventare perciò un efficace strumento nei soggetti non responsivi al trattamento isolato con inibitori della PDE-5.

Bibliografia

- ¹ Burnett AL. *Neurophysiology of erectile function: androgenic effects*. J Androl 2003;24:S2-5.
- ² Saenz de Tejada I. *Anatomy, physiology, and pathophysiology of erectile dysfunction*. In: Jardin A, Wagner G, Khoury S, eds. *Erectile Dysfunction*. Plymouth UK: Health Publication Ltd 2000, pp. 65-102.
- ³ Goldstein I and the Working Group for the Study of Central Mechanisms in Erectile Dysfunction. *Male sexual circuitry*. Sci Am 2000;283:70-5.
- ⁴ Shabsigh R, Anastasiadis AG. *Erectile dysfunction*. Ann Rev Med 2003;54:153-68.
- ⁵ Lue TF, Tanagho EA. *Hemodynamics of erection*. In: Tanagho EA, Lue TF, McClure RD, eds. *Contemporary management of impotence and infertility*. Philadelphia: Williams & Wilkins 1988, pp. 28-38.
- ⁶ Christ GJ, Hodges S. *Molecular mechanism of detrusor and corporal myocyte contraction: identifying targets for pharmacotherapy of bladder and erectile dysfunction*. Br J Pharmacol 2006;147(Suppl 2):S41-55.
- ⁷ Lue TF. *Erectile dysfunction*. N Engl J Med 2000;342:1802-13.
- ⁸ Raifer J, Aronson WJ, Bush PA. *Nitric oxide as a mediator of relaxation of the corpus cavernosum in response to nonadrenergic, noncholinergic neurotransmission*. N Engl J Med 1992;326:90-4.
- ⁹ Fournier GR Jr, Juenemann KP, Lue TF, Tanagho EA. *Mechanism of venous occlusion during canine penile erection: an anatomic demonstration*. J Urol 1987;137:163-7.
- ¹⁰ Christ GJ, Brink PR, Melman A, Spray DC. *The role of gap junctions and ion channels in the modulation of electrical and chemical signals in human corpus cavernosum smooth muscle*. Int J Impot Res 1993;5:77-96.
- ¹¹ Saenz de Tejada I, Kim N, Lagan I, Krane RJ, Goldstein I. *Regulation of adrenergic activity in penile cavernosum*. J Urol 1989;142:1117-21.
- ¹² Gondré M, Christ GJ. *Endothelin-1-induced alterations in phenylephrine-induced contractile responses are largely additive in physiologically diverse rabbit vasculature*. J Pharmacol Exp Ther 1998;286:635-42.
- ¹³ Lewis RW, Fugl-Meyer KS. *Definition, classification and epidemiology of sexual dysfunction*. In: Lue TF, Basson R, Rosen R, Giuliano F, Khoury S, Montorsi F, eds. *Sexual Medicine. Sexual dysfunction in men and women*. Editions 21. Paris 2004, pp. 37-62.
- ¹⁴ Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ, Mckinlay JB. *Impotence and its medical and psychosocial correlate: results of the Massachusetts Male Aging Study*. J Urol 1994;151:54-62.
- ¹⁵ Meuleman EJ. *Prevalence of erectile dysfunction: need for treatment?* Int J Impot Res 2002;14(Suppl 1):S22-8.
- ¹⁶ Sullivan ME, Thompson CS, Dashwood MR. *Nitric oxide and penile erection: is erectile dysfunction another manifestation of vascular disease?* Cardiovasc Res 1999;15:658-65.
- ¹⁷ Montorsi F, Salonia A, Deho F, Briganti A, Rigatti P. *The ageing male and erectile dysfunction*. World J Urol 2002;20:28-35.
- ¹⁸ Khan MA, Thompson CS, Sullivan ME, Jeremy JY, Mikhailidis DP, Morgan RJ. *The role of prostaglandins in the aetiology and treatment of erectile dysfunction*. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 1999;60:169-74.
- ¹⁹ Theodor T, Bourmer H. *The haemodynamics of erection at the level of the penis and its local deterioration*. J Urol 1983;129:741-5.
- ²⁰ Tordinam G, Thieme R, Michel JR. *Advances in the vascular pathology of male erectile dysfunction*. Arch Sex Behav 1980;9:391-4.
- ²¹ Marzi M, Pausco A. *Erectile dysfunction in Peyronie's disease. Experience in 132 patients*. Minerva Urol Nefrol 2002;54:233-6.
- ²² Morley JE, Korenman SG, Mooradian AD, Kaiser FE. *UCLA geriatric grand rounds. Sexual dysfunction in the elderly male*. J Am Geriat Soc 1987;35:1014-22.
- ²³ Morales A, Lunenfeld B. *Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males*. Aging Male 2002;5:74-86.
- ²⁴ Puy L, Maclusky NJ, Becker L, Karsan N, Trachtenberg J, Brown TJ. *Immunocytochemical detection of androgen receptor in human temporal cortex characterization and application of polyclonal androgen receptor antibodies in frozen and paraffin-embedded tissues*. J Steroid Biochem Mol Biol 1995;55:197-209.
- ²⁵ Storelu S, Gregoire M, Gerard D. *Neuroanatomical correlates of visually evoked sexual arousal in human males*. Arch Sex Behav 1999;28:1-21.
- ²⁶ Swerdloff RS, Wang C, Hines M, Gorski R. *Effect of androgens on the brain and other organs during development and aging*. Psychoneuroendocrinology 1992;17:375-83.
- ²⁷ Raum WJ, Marcano M, Swerdloff RS. *Nuclear accumulation of estradiol derived from the aromatization of testosterone is inhibited by hypothalamic beta receptor stimulation in the neonatal female rat*. Biol Reprod 1984;30:388-96.
- ²⁸ Amore M. *Partial androgen deficiency and neuropsychiatric symptoms in aging men*. J End Inv 2005;28(Suppl 11):49-54.
- ²⁹ Davidson JM, Chen JJ, Crapo L, Gray GD, Greenleaf WJ, Catania JA. *Hormonal changes and sexual function in aging men*. J Clin Endocrinol Metab 1983;57:71-7.
- ³⁰ Skakkebaek NE, Bancroft J, Davidson DW, Warner P. *Androgen replacement with oral testosterone undecanoate in hypogonadal men: a double blind controlled study*. Clin Endocrinol 1981;14:49-61.
- ³¹ Wang C, Alexander G, Berman N. *Testosterone replacement therapy improves mood in hypogonadal men – A clinical research center study*. J Clin Endocrinol Metab 1996;81:3578-83.
- ³² Wang C, Swerdloff RS, Iranmanesh A. *Transdermal testosterone gel improves sexual function, mood, muscle strength, and body composition parameters in hypogonadal men. Testosterone Gel Study Group*. J Clin Endocrinol Metab 2000;85:2839-53.
- ³³ Sih R, Morley JE, Kaiser FE, Perry HM 3rd, Patrick P, Ross C. *Testosterone replacement in older hypogonadal men: a 12-month randomized controlled trial*. J Clin Endocrinol Metab 1997;82:1661-7.

- ³⁴ Snyder PJ, Peachey H, Hannoush P. *Effect of testosterone treatment on bone mineral density in men over 65 years of age.* J Clin Endocrinol Metab 1999;84:1966-72.
- ³⁵ Ly LP, Jimenez M, Zhuang TN, Celmaj DS, Conway AJ, Handelsman DJ. *A double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial of transdermal dihydrotestosterone gel on muscular strength, mobility and quality of life in older men with partial androgen deficiency.* J Clin Endocrinol Metab 2001;86:4078-88.
- ³⁶ Steidle C, Schwartz S, Jacoby K, Sebree T, Smith T, Bachand R, and the North American AA2500 T Gel Study Group. *AA2500 Testosterone gel normalizes androgen levels in aging males with improvements in body composition and sexual function.* J Clin Endocrinol Metab 2003;88:2673-81.
- ³⁷ Breedlove SM, Arnold AP. *Hormone accumulation in a sexually dimorphic motor nucleus of the rat spinal cord.* Science 1980;210:564-6.
- ³⁸ Dail WG, Evan AP, Eason HR. *The major pelvic ganglion in the pelvic plexus of the male rat: a histochemical and ultrastructural study.* Cell Tissue Res 1975;159:49-62.
- ³⁹ Horwitz KB, Horwitz LD. *Canine vascular tissues are targets for androgens, estrogens, progestins, and glucocorticoids.* J Clin Invest 1982;69:750-8.
- ⁴⁰ Takane KK, Wilson JD, McPhaul MJ. *Decreased levels of the androgen receptor in the mature rat phallus are associated with decreased levels of androgen receptor messenger ribonucleic acid.* Endocrinology 1991;129:1093-100.
- ⁴¹ Takane KK, George FW, Wilson JD. *Androgen receptor of rat penis is down-regulated by androgen.* Am J Physiol 1990;258:46-50.
- ⁴² Aversa A, Bruzziches R, Pili M, Spera G. *Role of testosterone in the regulation of erectile and cardiovascular function.* GIMSER 2005;12:102-13.
- ⁴³ Gerdes D, Christ M, Haseroth K, Notzon A, Falkenstein E, Wehling M. *Nongenomic actions of steroid from the laboratory to clinical implications.* J Pediatr Endocrinol Metab 2000;13:853-78.
- ⁴⁴ Chirino R, Lopez A, Navarro D, Cabrera JJ, Rivero JF, Diaz-Chico BN. *Steroid induction of low-affinity glucocorticoid binding sites in rat liver microsomes.* J Steroid Biochem 1989;34:97-105.
- ⁴⁵ Heinlein CA, Cheng C. *The roles of androgen receptors and androgen-binding proteins in nongenomic androgen actions.* Mol Endocrinol 2002;16:2181-7.
- ⁴⁶ Aversa A, Isidori AM, De Martino MU, Caprio M, Fabbrini E, Rocchietti-March M, et al. *Androgens and penile erection: evidence for a direct relationship between free testosterone and cavernous vasodilatation in men with erectile dysfunction.* Clin Endocrinol (Oxf) 2000;53:517-22.
- ⁴⁷ Aversa A, Isidori AM, Greco EA, Giannetta E, Gianfrilli D, Spera E, et al. *Hormonal supplementation and erectile dysfunction.* Eur Urol 2004;45:535-8.
- ⁴⁸ Caretta N, Ferlin A, Palego PF, Foresta C. *Erectile dysfunction in aging men: testosterone role in therapeutic protocols.* J End Inv 2005;28(Suppl 11):108-11.
- ⁴⁹ Foresta C, Caretta N, Garolla A, Rossato M. *Erectile function in elderly: role of the androgens.* J End Inv 2003;26(Suppl 3):77-81.
- ⁵⁰ Foresta C, Caretta N, Rossato M, Garolla A, Ferlin A. *Role of androgens in erectile function.* J Urol 2004;171:2358-62.
- ⁵¹ Foresta C, Caretta N, Lana A, Cabrelle, Palu G, Ferlin A. *Circulating endothelial progenitor cells in subjects with erectile dysfunction.* Int J Impot Res 2005;17:288-90.
- ⁵² 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.
- ⁵³ Shamloul R, Ghanem H, Fahmy I, El-Meleigy A, Ashoor S, Elnashaar A, et al. *Testosterone therapy can enhance erectile function response to sildenafil in patients with PADAM: a pilot study.* J Sex Med 2005;2:559-64.
- ⁵⁴ Rosenthal BD, May NR, Metro MJ, Harkaway RC, Ginsberg PC. *Adjunctive use of AndroGel (testosterone gel) with sildenafil to treat erectile dysfunction in men with acquired androgen deficiency syndrome after failure using sildenafil alone.* Urology 2006;67:571-4.
- ⁵⁵ Zhang XH, Morelli A, Luconi M, Vignozzi L, Filippi S, Marini M, et al. *Testosterone regulates PDE-5 expression and in vivo responsiveness to tadalafil in rat corpus cavernosum.* J Urol 2005;144:657-8.
- ⁵⁶ Yassin AA, Saad F, Diede HE. *Testosterone and erectile function in hypogonadal men unresponsive to tadalafil: results from an open-label uncontrolled study.* Andrologia 2006;38:61-8.
- ⁵⁷ Hwang Ti-S, Chen H-E, Tsai T-F, Lin YC. *Combined use of androgen and sildenafil for hypogonadal patients unresponsive to sildenafil alone.* Int J Imp Res 2006;18:400-4.
- ⁵⁸ Greenstein A, Majeesh NJ, Sofer M, Kaver I, Matzkin H, Chen J. *Does sildenafil combined with testosterone gel improve erectile dysfunction in hypogonadal men in whom testosterone supplement therapy alone failed?* J Urol 2005;173:341.

Domanda 1: Qual è la componente ormonale più coinvolta nel meccanismo della erezione?

- a. Prolattina
- b. Ossitocina
- c. Testosterone

Domanda 2: La idrolisi del cGMP a GMP ad opera del PDE5 interviene:

- a. Nello stato di erezione del pene
- b. Nella condizione di flaccidità del pene
- c. In nessuna di queste due situazioni

Domanda 3: Gli effetti del Testosterone sul Sistema Nervoso Centrale sono:

- a. Di tipo organizzativo
- b. Di tipo attivazionale
- c. Di entrambe le tipologie

Domanda 4: I recettori per il Testosterone sono localizzati:

- a. Solo nelle cellule del Sistema Nervoso Centrale
- b. Solo a livello delle cellule dei corpi cavernosi
- c. In entrambe le strutture

Appunti di statistica. Il rischio relativo

Notes on statistics. The relative risk

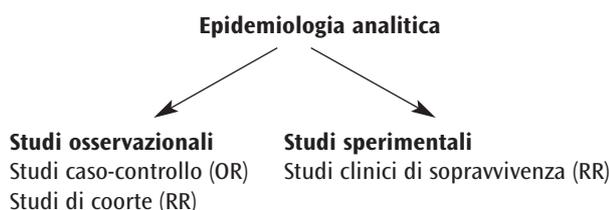
S. CIPRIANI, E. RICCI¹

Istituto di Ricerche Farmacologiche “Mario Negri”, Milano; ¹ II Clinica Ostetrico Ginecologica, Fondazione Policlinico “Mangiagalli Regina Elena”, Università di Milano, Milano

Il rischio relativo (RR), così come l’OR (trattato nel precedente articolo), è una statistica utile a fornire una stima della forza dell’associazione tra una variabile “esito” e una variabile “esposizione” (ricordiamo che la variabile esito deve necessariamente essere dicotomica, ad esempio sano/malato). Esiste una proprietà statistica per la quale la media dell’OR calcolato su n campioni, per n sufficientemente grande, coincide con il RR. Quindi L’OR è una stima corretta del RR e anche l’interpretazione delle due statistiche coincide. Questi aspetti che accomunano le due statistiche stanno probabilmente a fondamento dell’uso, non del tutto corretto, che si ha in letteratura (quantomeno a livello terminologico) dell’OR nell’ambito di studi per i quali si dovrebbe utilizzare il RR.

Quali sono i criteri che devono guidare la scelta fra l’utilizzo del RR piuttosto che dell’OR? La questione è strettamente metodologica in quanto legata al disegno dello studio: l’OR deve essere utilizzato negli studi retrospettivi (studi caso-controllo) mentre il RR deve essere utilizzato negli studi prospettici in quanto *caratterizzati dalla possibilità di stimare l’incidenza* (studi di coorte e studi di sopravvivenza). Si definiscono “casi incidenti” gli eventi (es. casi di DE) che si presentano durante un determinato periodo in un gruppo di soggetti esposti al rischio di presentare DE (popolazione esposta al rischio). Il tasso di incidenza si calcola come rapporto dei “casi incidenti” sulla “popolazione esposta” in un determinato periodo di tempo (generalmente un anno). Esso misura la velocità con la quale una popolazione esposta al rischio passa dallo stato di salute allo stato di malattia.

Vediamo il grafico che classicamente viene proposto per distinguere i vari tipi di studi in ambito epidemiologico.



Come detto, ciò che discrimina la scelta fra l’una e l’altra statistica è la possibilità o meno di stimare l’incidenza in relazione al tipo di disegno dello studio che si è scelto. Vediamo meglio questo aspetto. Gli studi di coorte e gli studi di sopravvivenza sono caratterizzati dal fatto che i soggetti che vengono arruolati vengono distinti tra “esposti” e “non esposti” (es. fumatori/non fumatori) e vengono seguiti durante un periodo di follow-up per rilevare il verificarsi o meno di un evento d’interesse (la nostra variabile esito, es. DE/non DE). Questi studi permettono, quindi, di stimare il tasso d’incidenza (rischio di sviluppare un evento in un determinato periodo di tempo). Facciamo un esempio.

Supponiamo di aver condotto uno studio di coorte e di aver rilevato le variabili esito e esposizione i cui dati sono sintetizzati nella seguente tabella di contingenza:

Fumo	DE		Totale
	Sì	No	
Sì	15	5	20
No	35	45	80
Totale	50	50	100

Da questa tabella avremo che il tasso d’incidenza (rischio) di DE tra i fumatori è 15/20 e l’incidenza di DE tra i non fumatori è 35/80.

Negli studi caso-controllo, invece, vengono reclutati, in numero predeterminato, soggetti che sono già discriminati dal fatto di aver presentato o meno l’esito (casi e controlli) e, dunque, in questi studi la stima dell’incidenza, sebbene tecnicamente possibile, a livello concettuale non ha senso.

Supponiamo ora di aver effettuato uno studio i cui dati vengano rappresentati nella seguente tabella:

Fumo	DE		Totale
	Sì	No	
Sì	40	30	70
No	80	120	200
Totale	120	150	270

	Studi di coorte (RR)			Studi caso-controllo (OR)			
	DE n (% di riga)	Non DE n (% di riga)		DE (casi) n (% di colonna)	Non DE (controlli) n (% di colonna)		
Fumo (esposti)	40 (57,1)	30 (42,9)	70	Fumo	40 (33,3)	30 (20,0)	70
Non F (non esposti)	80 (40,0)	120 (60,0)	200	Non F	80 (66,7)	120 (80,0)	200
	120	150	270		120	150	270

Questi dati potrebbero provenire da uno studio di coorte come da uno studio caso-controllo, quindi, tecnicamente da questa tabella sono stimabili sia l'OR che il RR. Ma a seconda del tipo di studio cambia il verso dell'osservazione e la scelta della statistica da calcolare.

La seguente rappresentazione mostra il verso dello studio (dal fattore di esposizione verso l'evento per gli studi di coorte e viceversa per gli studi caso-controllo).

Nel caso in cui i dati provenissero da uno studio caso controllo dovremmo quindi leggere i dati come segue: il 33,3% dei casi sono fumatori mentre il 20,0% dei controlli sono fumatori. Ricordiamo il calcolo dell'OR = $(40 \cdot 120) / (80 \cdot 30) = 2$.

Nel caso in cui i dati provenissero da uno studio di coorte dovremmo leggere la tabella come segue: il

57,1% dei fumatori ha presentato DE mentre il 40,0% dei non fumatori ha presentato DE. Per il calcolo del RR procederemo come segue. L'incidenza di DE nel gruppo dei fumatori è 40/70. L'incidenza di DE nel gruppo dei non-fumatori è 80/200. Il RR viene calcolato dal rapporto fra l'incidenza nel gruppo dei fumatori e l'incidenza nel gruppo dei non-fumatori:

$$RR = (40/70) / (80/200) = 1,43.$$

Nel caso degli studi di sopravvivenza, che verranno affrontati in un prossimo articolo, il calcolo del rischio è più complesso in quanto è necessario tener conto del fattore tempo di insorgenza dell'esito. Se si partisse dal presupposto che tutti i soggetti siano stati seguiti per il medesimo periodo di tempo, si potrebbero ricondurre i risultati alla tabella già vista e si potrebbe procedere al calcolo del RR come per gli studi di coorte.

Domanda 1. Cosa sono i casi incidenti?

- Sono i casi di una determinata patologia che sono presenti nella popolazione in un determinato istante
- Sono i casi di una determinata patologia che si presentano in una popolazione a rischio durante un determinato periodo di tempo
- Sono i casi di una determinata patologia che si presentano nella popolazione durante un determinato periodo di tempo

Domanda 2. Quali sono gli studi adatti a valutare l'incidenza di una patologia?

- Sono gli studi retrospettivi come per esempio gli studi caso-controllo
- Sono tutti gli studi sperimentali
- Sono gli studi nei quali il verso dell'osservazione va dall'esposizione all'esito

Domanda 3. Il RR e l'OR sono statistiche appropriate a valutare la forza dell'associazione tra una variabile esito e una variabile esposizione. Qual è il criterio sulla base del quale si sceglie tra queste il RR?

- Il RR è appropriato nel caso di studi retrospettivi
- Il RR è appropriato nel caso di studi prospettici
- Il RR è appropriato nel caso di studi caratterizzati dalla possibilità di stimare il tasso d'incidenza

Esercizio

Supponiamo di aver effettuato uno studio e di aver raccolto i dati che possiamo riorganizzare in una tabella a doppia entrata come segue:

Fumo	DE		Totale
	Sì	No	
Sì	20	5	25
No	40	55	95
Totale	60	60	120

1) Calcolare i tassi d'incidenza delle due popolazioni (esposti e non esposti) e spiegare in quale tipo di studi è opportuno calcolarli e per quale motivo.

Tasso d'incidenza relativo alla popolazione degli esposti = _____

Tasso d'incidenza relativo alla popolazione dei non-esposti = _____

2) Si supponga che i dati raccolti provengano da uno studio caso-controllo. Completare la tabella con le percentuali appropriate (percentuali di riga o di colonna). Calcolare la statistica, che fornisce una valutazione sulla forza dell'associazione, appropriata a questo tipo di studi.

	DE n (%)	Non DE n (%)	
Fumo	20 (.....)	5 (.....)	25
Non F	40 (.....)	55 (.....)	95
	60	60	120

La statistica appropriata alla valutazione della forza dell'associazione è: _____ = _____

3) Fare lo stesso esercizio di cui al punto 2) supponendo ora che i dati provengano da uno studio di coorte.

	DE n (%)	Non DE n (%)	
Fumo	20 (.....)	5 (.....)	25
Non F	40 (.....)	55 (.....)	95
	60	60	120

La statistica appropriata alla valutazione della forza dell'associazione è: _____ = _____

Risposte esercizio

1) Risposta:

Tasso d'incidenza relativo alla popolazione degli esposti = $20/25 = 0,8$

Tasso d'incidenza relativo alla popolazione dei non-esposti = $40/95 = 0,42$

Tecnicamente i tassi d'incidenza possono essere calcolati su una tabella come questa, qualsiasi sia lo studio dal quale i dati provengono. Metodologicamente ha senso calcolarli nel caso in cui provengano da studi di coorte o clinici di sopravvivenza in quanto il verso dell'osservazione procede dall'esposizione alla patologia.

2) Risposta: (studi caso-controllo)

	DE n (% di colonna)	Non DE n (% di colonna)	
Fumo	20 (33,3)	5 (8,3)	25
Non F	40 (66,7)	55 (91,7)	95
	60	60	120

La statistica appropriata alla valutazione della forza dell'associazione è: $OR = (20*55)/(40*5) = 5,5$

3) Risposta: (studi di coorte)

	DE n (% di riga)	Non DE n (% di riga)	
Fumo	20 (0,8)	5 (0,2)	25
Non F	40 (42,1)	55 (57,9)	95
	60	60	120

La statistica appropriata alla valutazione della forza dell'associazione è: $RR = (20/25)/(40/95) = 1,9$

Corrigendum GIMSeR 2006;13:149-158

La nota della Figura 3 indicante i parametri quantitativi dell'ECD normale è da collocare a termine del paragrafo *Doppler pulsato*.

La Figura 4 è da intendersi come Figura 3 e viceversa.

Futuri eventi congressuali di interesse andrologico

Future Congresses of Sexual and Reproductive Medicine Interest

A CURA DI G. MAIO

GENNAIO

D	L	M	M	G	V	S
	01	02	03	04	05	06
07	08	09	10	11	12	13
14	15	16	17	18	19	20
21	22	23	24	25	26	27
28	29	30	31			

FEBBRAIO

D	L	M	M	G	V	S
				01	02	03
04	05	06	07	08	09	10
11	12	13	14	15	16	17
18	19	20	21	22	23	24
25	26	27	28			

 7-9 Gennaio – Kyoto, Japan
International Embryo Transfer Society
33rd Annual Conference
Web-site: www.iets.org/2007/index.asp

 12-14 gennaio – Luebeck, Germany
ESHRE Campus 2007
Follicle culture, in vitro maturation and cryopreservation
Web-site: www.eshre.com

 24-27 Gennaio – Bali, Indonesia
4th Congress of the Asia Pacific Society for the Study on Aging Male (APSSAM)
E-mail: apssam2007@urologi.or.id
Web-site: <http://apssam2007.urologi.or.id>

 25-26 Gennaio – Napoli, Italia
Grandangolo 2007 – Un anno di Urologia
Web-site: www.andrologiaitaliana.it

 28-30 Gennaio – San Francisco, USA
UCSF – CHE
Summit on environmental challenger to reproductive health and fertility
Tel. +1 415 4762563
E-mail: wadem@obgyn.ucsf.edu

 6-10 Febbraio – Dubai
Pan Arab Society for Sexual Medicine
3rd Biannual Conference
Tel. 202 303 3238
Fax 202 380 3072
E-mail: info@passm.org
Web-site: www.passm.org/dubai

 8-10 Febbraio – Montreal, Canada
ISSAM (International Society for the Study of the Aging Male)
2nd North American Congress
Tel. +41 22 9080 488
Fax +41 22 7322 850
E-mail: aging@kenes.com
Web-site: www.kenes.com/aging/cssam2

 16-18 Febbraio – Lisbon, Portugal
International Society for Male Health and Gender (ISMH)
5th International Symposium: Addressing the couple: a broader perspective for sexual medicine
Web-site: www.ismh.org/ismh/english/symposia_2006.htm

 22-24 Febbraio – Abano Terme, Italia
XXII Convegno Medicina della Riproduzione

Legenda simboli

 Andrologia generale

 Medicina Sessuale

 Urologia

 Medicina della Riproduzione

 Endocrinologia

 Male Aging

E-mail: carlo.foresta@unipd.it
 Web-site: www.unipd.it/esterni/wwwccgm

APRILE

 22-25 Febbraio – Orlando, Florida USA
 ISSWSH (International Society for the Study of Women's Sexual Health)
 Annual Meeting
 Tel. +1 847 5177 225
 Fax +1 847 5177 229
 E-mail: isswsh@wjweiser.com
 Web-site: www.isswsh.org/

D	L	M	M	G	V	S
01	02	03	04	05	06	07
08	09	10	11	12	13	14
15	16	17	18	19	20	21
22	23	24	25	26	27	28
29	30					

MARZO

D	L	M	M	G	V	S
				01	02	03
04	05	06	07	08	09	10
11	12	13	14	15	16	17
18	19	20	21	22	23	24
25	26	27	28	29	30	31

 15-19 Aprile, Sydney, Australia
 World Association for Sexual Health (WAS)
 18th Congress
 Tel. +61 2 93 68 12 00
 Fax +61 2 93 68 15 00
 E-mail: was@iceaustralia.com
 Web-site: www.sexo-sydney-2007.com

 18-24 Aprile – Tampa, Florida, USA
 American Society of Andrology (ASA)
 32th Congress
 E-mail: info@andrologysociety.com
 Web-site: www.andrologysociety.org

 8-11 Marzo – Roma, Italia
 Second World Congress on Gender-Specific Medicine:
 “The Endocrine Impact”
 Web-site: www.gendermedicine.com

 28 Aprile-2 Maggio – Budapest, Hungary
 European Society of Endocrinology
 9th Congress
 Web-site: www.euro-endo.org

 15 Marzo – Sheffield, UK
 Male sexual trauma: challenging the stigma
 Web-site: www.rsm.ac.uk/academ/zy-mst.htm

 29 Aprile-3 Maggio: Durban, Sud Africa
 International Federation of Fertility Societies (IFFS)
 19th World Congress
 Tel. +27 31 3321 451
 E-mail: pda@iafrica.com
 Web-site: www.iffs2007.org.za/

 21-24 Marzo – Berlino, Germania
 European Association of Urology
 22nd Annual Congress
 E-mail: EAU@uroweb.org
 Web-site: www.uroweb.org

MAGGIO

D	L	M	M	G	V	S
		01	02	03	04	05
06	07	08	09	10	11	12
13	14	15	16	17	18	19
20	21	22	23	24	25	26
27	28	29	30	31		

 29 30 Marzo – London, UK
 Andropause Society
 5th International Conference
 Web-site: www.andropause.org.uk/conference_2006

 9-12 Maggio – Bali, Indonesia
 Asia Pacific Society for Sexual Medicine (APS-SAM)
 E-mail: apssam2007@urologi.or.id



11-12 Maggio – Peschiera del Garda, Italia
 Varicocele ed Infertilità dalla prevenzione alla terapia. L'importanza di una sinergia tra pediatra di libera scelta, medico di medicina generale e specialista
 Web-site: www.andrologiaitaliana.it



19-24 Maggio – Anaheim, USA
 102nd Annual Meeting of the American Urological Association (AUA)
 1120 North Charles Street
 Baltimore, Maryland 21201-5559, USA
 Tel. +1 40122 34308
 E-mail: convention@auanet.org
 Web-site: www.auanet.org

GIUGNO

D	L	M	M	G	V	S
					01	02
03	04	05	06	07	08	09
10	11	12	13	14	15	16
17	18	19	20	21	22	23
24	25	26	27	28	29	30



14-16 Giugno – Warsaw, Poland
 1st European Congress on the Aging Male
 Web-site: www.kenes.com/aging/essam/



16-20 Giugno – Bari, Italy
 Società Italiana di Urologia
 80° Congresso Nazionale
 Web-site: www.siu.it



20-23 Giugno - Verona, Italy
 Società Italiana di Endocrinologia
 32° Congresso Nazionale
 Web-site: www.societaitalianadiendocrinologia.it



21-24 Giugno – Dallas, USA
 AUA Annual Review Course
 E-mail: registration@auanet.org
 Web-site: www.auanet.org

LUGLIO

D	L	M	M	G	V	S
01	02	03	04	05	06	07
08	09	10	11	12	13	14
15	16	17	18	19	20	21
22	23	24	25	26	27	28
29	30	31				



1-4 Luglio – Lyon, France
 European Society for Human Reproduction (ESHRE)
 23rd Annual Meeting
 Website: www.eshre.com

AGOSTO

D	L	M	M	G	V	S
			01	02	03	04
05	06	07	08	09	10	11
12	13	14	15	16	17	18
19	20	21	22	23	24	25
26	27	28	29	30	31	



30 Agosto-2 Settembre – Berlin, Germany
 5th European Congress of Reproductive Immunology
 Web-site: www.conventus.de

SETTEMBRE

D	L	M	M	G	V	S
						01
02	03	04	05	06	07	08
09	10	11	12	13	14	15
16	17	18	19	20	21	22
23	24	25	26	27	28	29
30						



2-6 Settembre – Paris, France
 Societe Internationale d'Urologie (SIU)
 29th Congress
 Web-site: www.siu.org

♂♀ 14-15 Settembre – Vancouver, Canada
5th Comprehensive Review of Sexual Medicine (CRSM)
E-mail: congress@venuewest.com
Web-site: www.venuewest.com/annual/crsm

♂♀ 19-21 Settembre – Barcellona, Spain
2nd International IVI Congress
Web-site: www.ivicongress.com

♂♀ 30 Settembre-4 Ottobre – Jeju, Korea
Asia Pacific Society for Sexual Medicine (APSSM)
11th Biennial Meeting
Web-site: non disponibile

OTTOBRE

D	L	M	M	G	V	S
	01	02	03	04	05	06
07	08	09	10	11	12	13
14	15	16	17	18	19	20
21	22	23	24	25	26	27
28	29	30	31			

♂♀ 13-17 Ottobre – Washington DC, USA
American Society for Reproductive Medicine
63rd Annual Meeting
Web-site: www.asrm.org

NOVEMBRE

D	L	M	M	G	V	S
				01	02	03
04	05	06	07	08	09	10
11	12	13	14	15	16	17
18	19	20	21	22	23	24
25	26	27	28	29	30	

♂ 7-10 Novembre – Ancona, Italia
Società Italiana di Andrologia
XXIV Congresso Nazionale
Web-site: www.andrologiaitaliana.it

♂♀ 17-19 Novembre – Roma, Italia
2nd World Congress on Hypospadias and
Disorders of Sex Development
Web-site: www.ishid.org – www.hypospadias-intersex.org

♂♀ 25-28 Novembre – Lisbon, Portugal
European Society for Sexual Medicine (ESSM)
10th Congress
Web-site: www.essm.org

♂♀ 29 Novembre-1 Dicembre – Lima, Perù
Latinamerican Society for Sexual and Impotence Research
9th Congress
E-mail: info@slams2007.org
Web-site: www.slams2007.org

DICEMBRE

D	L	M	M	G	V	S
						01
02	03	04	05	06	07	08
09	10	11	12	13	14	15
16	17	18	19	20	21	22
23	24	25	26	27	28	29
30	31					

♂♀ 6-9 Dicembre – Chicago, USA
Sexual Medicine Society of North America
Annual Meeting
Tel. +1 847 517 7225
E-mail: sueo@wjweiser.com
Web-site: smsna.org/meetings/future.asp

♂♀ 13-16 Dicembre – Washington DC, USA
American Urological Association
Subject-oriented Seminars: Sexual Medicine
E-mail: registration@auanet.org
Web-site: www.auanet.org/

Checklist per revisori: come valutare credibilità, originalità, chiarezza e rilevanza di ogni manoscritto

A cura di:

Edoardo S. Pescatori

Paolo Turchi

TITOLO

- È coerente con il contenuto del testo?
- È specifico?
- È sintetico, informativo, preciso?

ABSTRACT

- Sintetizza fedelmente il contenuto dell'articolo?
- Fornisce almeno alcuni dati numerici?

PAROLE CHIAVE

- Sono termini contenuti nella *National Library of Medicine's list of Medical Subject Headings* (<http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>)?

INTRODUZIONE

- È formulata chiaramente la domanda cui il lavoro vuole dare risposta?
- È esposto chiaramente il disegno sperimentale e la sua logica?
- Sono riportate le voci bibliografiche dei lavori che hanno portato alla domanda affrontata dal lavoro?
- È evidenziato cosa caratterizza il lavoro come nuovo ed importante?

MATERIALI E METODI

- Sono forniti i dettagli e le voci bibliografiche sufficienti per permettere ad altri ricercatori di valutare o riprodurre lo studio?
- È illustrato il protocollo di studio con relative variabili dipendenti, indipendenti e controlli?
- È fornita una dettagliata analisi dei dati (comprensiva di metodologia di raccolta, test statistici impiegati, grandezza del campione, valore P per il quale le differenze vengono considerate significative statisticamente)?
- Se vi sono assunti, sono stati spiegati?
- La sezione è organizzata in modo logico?
- Sono stati omessi dettagli o frasi superflue?

RISULTATI

- Vi è una esposizione chiara dei risultati dell'esperimento descritto nella sezione "Materiali e metodi"?

- Vengono forniti dati che supportino i risultati?
- Sono riportati i soli risultati pertinenti alla domanda del lavoro?
- Sono riportati tutti i risultati, a prescindere dal fatto che dimostrino o meno l'ipotesi iniziale?
- Sono compresi i risultati dei controlli?
- È riportata la media e una statistica che valuti la variazione dalla media per i dati analizzati statisticamente?
- La sezione è stata organizzata o cronologicamente o in ordine di importanza dei risultati?
- È incorporato un metodo nella sezione "Materiali e metodi" per ogni risultato della sezione "Risultati"?

DISCUSSIONE

- È stata data una risposta alla domanda posta nell'"Introduzione"?
- Viene spiegato in che modo i risultati supportano le risposte?
- Viene analizzato come i risultati si collocano nel panorama dei dati esistenti in letteratura?
- Sono stati spiegati eventuali risultati che non supportano la risposta?
- Sono stati spiegate eventuali discrepanze con altri dati pubblicati?
- Sono stati spiegati eventuali riscontri inattesi?
- Sono affrontati e spiegati eventuali limiti metodologici, debolezza del disegno sperimentale e bias?
- È stata evidenziata la novità e l'importanza della risposta alla domanda iniziale?
- La sezione è stata organizzata con un chiaro inizio, un corpo centrale e una conclusione?

VOCI BIBLIOGRAFICHE

- Sono inclusive anche dei più recenti lavori sull'argomento?
- Vi sono voci obsolete, o ridondanti?
- Sono riportate tutte le principali voci sull'argomento in maniera corretta, senza cioè omissione di quelle che non supportano i risultati degli Autori?
- È presente una inappropriata (eccessiva) autocitazione?

Risposte ai precedenti questionari, vol. 13, n. 3, settembre 2006

NUOVE PROSPETTIVE SULLA SINDROME DI KLINEFELTER

F. Ceccato, D. Zuccarello, R. Selice, C. Foresta

FIRST GROUP

Question 1. Hematic gonadotropins (LH and FSH) in Klinefelter syndrome are

- a) lower than average
- b) on average
- c) **higher than average**

Question 2. If the sequence of androgen receptor have not a long CAG tail on first exon:

- a) **hormone-receptor complex is very efficient to transactivate the transcription of specific target genes**
- b) hormone-receptor complex has tyrosin-kinase activity
- c) receptor has a big affinity for its own ligand

Question 3. During parent's germ-cells development, a theoretic aneuploid zygote 47,XXY:

- a) is generated by a sperm anomaly, which derives from an error during the second meiotic division in paternal spermatogenesis.
- b) is generated only by an aneuploid oocyte 24,XX
- c) **it could be generated by an aneuploidy in the oocyte as well as in the spermatozoa**

SECOND GROUP

Question 4. In Klinefelter syndrome:

- a) there is preferential inactivation of X chromosome which carries an androgen receptor with longer CAG tail
- b) **there is preferential inactivation of X chromosome which carries an androgen receptor with shorter CAG tail**
- c) there isn't any difference between the choice of which X chromosome may undergo an inactivation

Question 5. Cause of inadequate testosterone's production first clinical features appear:

- a) before 13 years
- b) **from 14 to 15 years**
- c) after 16 years

Question 6. Generally the patient with Klinefelter syndrome has a related risk:

- a) increased compared to the average for any cancer
- b) **increased compared to the average for lung cancer, but decreased for prostate cancer**
- c) decreased compared to the average for male breast cancer and lymphoma

THIRD GROUP

Question 7. Aneuploid male germ-cells 47,XXY:

- a) never proceed over the meiosis
- b) **can sometime go trough meiotic divisions**
- c) have no problems during cellular division because one X chromosome becomes inactive after metilation

Question 8. TESE (testicular sperm extraction) in patients that want an own child:

- a) is recommended in every situation
- b) is not practiced cause of fibrotic nature of testes
- c) **is suggested only if patient shows some clinical features**

Question 9. Management with exogenous testosterone:

- a) is useless for therapeutic purposes
- b) has positive effects on spermatogenesis
- c) **must be started as soon as possible**

ETÀ PATERNA ED OUTCOME RIPRODUTTIVO

M. Manno, F. Forzano

Domanda 1. Esiste un effetto dell' età paterna sulla probabilità di concepimento?

- a) No
- b) Sì legato alle abitudini sessuali
- c) **Sì legato a fattori biologici**

Domanda 2. L' avanzata età paterna nei confronti dell'abortività è:

- a) Fattore protettivo
- b) **Fattore di rischio**
- c) Indifferente

Domanda 3. Che percentuale dei casi di sindrome di Down è riconducibile ad una responsabilità paterna?

- a) 90%
- b) 0%
- c) **5-9%**

Domanda 4. Qual' è la frequenza del cariotipo 45X0 al concepimento:

- a) 1/2500 casi
- b) 1/250 casi
- c) **1/25 casi**

Domanda 5. Il rischio di ricorrenza di trisomia dei cromosomi sessuali è:

- a) Elevato
- b) 100%
- c) **Basso**

Domanda 6. Qual è la percentuale stimata di aneuploidie negli aborti spontanei precoci?

- a) 20%
- b) **50%**
- c) 80%
- d) 100%

Domanda 7. Con quale tecnica si valutano i cromosomi spermatici?

- a) **FISH**
- b) Sequenziamento
- c) Microscopia elettronica
- d) DHPLC

Domanda 8. Il cariotipo fetale 47,XXY è di origine

- a) Sempre materna
- b) Sempre paterna
- c) Paterna nell'80% dei casi
- d) **Al 50% materna al 50% paterna**

Domanda 9. La trisomia 21 fetale

- a) **È più spesso di origine materna**
- b) Non può mai essere di origine paterna
- c) Viene sempre abortita spontaneamente
- d) Ha un'incidenza di 1 su 500 nati

Domanda 10. Quale di queste patologie è stata associata ad età paterna avanzata?

- a) Diabete mellito
- b) **Acondroplasia**
- c) Fibrosi cistica
- D) Sindrome di Down

IL RUOLO DELL'ECO-COLOR-DOPPLER PENIENA DINAMICA NELLO STUDIO DEL PAZIENTE CON DEFICIT ERETTILE

L.M. Sarteschi, A. Aversa

Domanda 1. Una risposta positiva al test di farmacoeiezione intracavernosa è indicativa di:

- a) **Corretto funzionamento del meccanismo venocclusivo**
- b) DE organica
- c) Nessuna delle due
- d) DE mista
- e) DE psicogena

Domanda 2. Quale esame viene considerato di primo livello nella diagnostica vascolare della DE:

- a) Il test di farmacoeiezione intracavernosa di farmaci vasoattivi
- b) La TC multistrato
- c) **L'eco-color Doppler penieno dinamico (ECDPD)**
- d) Arteriografia selettiva
- e) Cavernosometria/grafia

Domanda 3. Quali sono i tempi de esecuzione delle scansioni delle arterie cavernose durante ECDPD?

- a) 0, 10, 20 min
- b) 0, 20, 40 min
- c) 0, 30 min
- d) **0, 5, 10, 20 min**
- e) Nessuna delle precedenti

Domanda 4. Quale è il valore soglia della VPS all'ECDPD per il sospetto diagnostico di arteriopatia?

- a) 30 cm/s
- b) 35 cm/s
- c) **È un parametro età-correlato**
- d) Nessuna delle precedenti
- e) Tutte le precedenti

Domanda 5. L'aspetto della componente diastolica della curva velocitometrica fornisce un'indicazione indiretta:

- a) **della pressione raggiunta all'interno dei corpi cavernosi**
- b) dell'entità dell'afflusso arterioso al pene
- c) della velocità di flusso nella vena dorsale profonda
- d) della velocità di flusso nelle vene cavernose
- e) della velocità di flusso nella vena dorsale superficiale

Domanda 6. La misurazione dei flussi arteriosi deve essere effettuata:

- a) in una sola cavernosa, al terzo medio dell'asta
- b) nelle due cavernose al terzo medio dell'asta
- c) **all'origine del pavimento pelvico di entrambe le cavernose**
- d) nelle arterie dorsali
- e) in qualsiasi punto delle arterie cavernose

APPUNTI DI STATISTICA. L'ODDS RATIO

E. Ricci, S. Cipriani

Domanda 1. L'odds ratio è una funzione statistica utilizzata per:

- a) Valutare l'incidenza di una patologia.
- b) **Valutare la forza dell'associazione fra una variabile esito e una caratteristica (fattore di rischio, fattore protettivo).**
- c) Valutare la distribuzione di una caratteristica (es. assunzione di alcool) nella popolazione.

Domanda 2. L'OR è una funzione statistica che può assumere valori compresi fra 0 e infinito. Sappiamo che a seconda dei valori assunti l'OR indica che la variabile oggetto di studio può essere un fattore di rischio oppure un fattore protettivo. Supponiamo di aver calcolato un OR dei fumatori rispetto ai non fumatori. Come viene interpretato tale OR?

- a) **OR tra 0 e 1: il fumo è un fattore protettivo.**
OR = 1: assenza di associazione (uguaglianza degli odds).
OR > 1: il fumo è un fattore di rischio.
- b) OR tra 0 e 10: il fumo è un fattore protettivo.
OR = 10: assenza di associazione.
OR > 10: il fumo è un fattore di rischio.
- c) OR tra 0 e 1: il fumo è un fattore di rischio.
OR = 1: assenza di associazione.
OR > 1: il fumo è un fattore di protettivo.

Domanda 3. Che tipo di variabile deve essere la variabile esito per poter permettere il calcolo dell'OR?

- a) Una variabile continua (es. livello della pressione arteriosa)
- b) Una variabile categorica (es. gradi di una patologia)
- c) **Una variabile dicotomica (es. Sì/No, Sano/Malato, ecc.)**

Indice per Titoli, vol. 13, nn. 1-4, 2006

Differenti risposte peniene emodinamiche dopo terapie a breve termine per la disfunzione erettile organica <i>Differences in Penile Hemodynamic Responses after Short-term Treatments for Organic Erectile Dysfunction</i> 84	L'ecografia nella diagnostica delle lesioni espansive scrotali <i>Ultrasonography in the Diagnosis of the Scrotal Masses</i> 97
Esplorazione microchirurgica del testicolo per il trattamento "testis sparing" delle lesioni testicolari ipoecogene non palpabili <i>Microsurgical Approach for Testis Sparing Surgery in Hypoechoic non Palpable Testis Lesions</i> 91	L'odds ratio <i>The Odds Ratio</i> 166
Età paterna ed outcome riproduttivo <i>Paternal age and reproductive outcome</i> 140	La costruzione di una rivista peer-reviewed <i>History of the peer-reviewed journal</i> 183
Frequenza dei sintomi della sindrome da aging male nella popolazione generale italiana sopra i 55 anni e loro relazione con la qualità della vita ed i fattori di rischio cardiovascolare: i risultati dello studio AMIES <i>Frequency of the symptoms of the aging male syndrome in the Italian general population over 55 years and their relation with the quality of life and the cardiovascular risk factors: results of the AMIES study</i> 195	La probabilità <i>The Probability</i> 117
Gestione, valutazione ed impatto clinico della biopsia testicolare <i>Management, Evaluation and Clinical Impact of Testicular Biopsy</i> 108	La terapia mediante onde d'urto extracorporee nel trattamento della malattia di La Peyronie: risultati di uno studio multicentrico randomizzato versus vitamina E <i>Extracorporeal Shock Waves Therapy as Treatment of the Peyronie's Disease: a Multicentric, Randomized Trial versus Vitamin E</i> 75
Il percorso della comunicazione scientifica <i>The Path of Scientific Communication</i> 1	Linee Guida per Iperplasia Prostatica Benigna <i>Guideline on Benign Prostatic Hyperplasia</i> 61
Il ruolo dell'eco-color-Doppler peniena dinamica nello studio del paziente con deficit erettile <i>Role of penile dynamic duplex ultrasound in the study of male erectile dysfunction</i> 149	Linee Guida per la diagnosi genetica della coppia infertile <i>Guidelines for the genetic diagnosis of infertile couple</i> 169
Il test di ipotesi <i>Hypothesis Testing</i> 55	Lo stile di vita degli andrologi italiani <i>Lifestyle of Italian Andrologists</i> 185
Impiego off label dei farmaci <i>Off Label Use of Prescription Drugs</i> 37	LUTS/IPB e disfunzioni sessuali maschili: i dati basati sull'evidenza <i>LUTS/BPH and Male Sexual Dysfunctions: Evidence-Based Data</i> 19
Ipogonadismo maschile: una complicanza cronica del diabete mellito tipo 2? <i>Male Hypogonadism: a Type 2 Diabetes Mellitus Chronic Complication?</i> 203	Menopausa e fisiopatologia della funzione sessuale nella donna <i>Menopause and Pathophysiology of Sexual Function in Women</i> 10
L'anatomia ecografica scrotale nella pratica clinica <i>Ultrasound Scrotal Anatomy in Clinical Practice</i> 44	Nuove prospettive sulla sindrome di Klinefelter <i>New Perspectives in Klinefelter Syndrome</i> 127
	Oligozoospermia e background genetico <i>Oligozoospermia and genetic background</i> 159
	Possibile influenza degli steroidi gonadici sulla risposta al test di farmacoerezione in pazienti affetti da disfunzione erettile <i>Possible Involvement of Gonadic Steroids in Determining</i>

<i>Erectile Response to Pharmacorection Test in Men with Erectile Dysfunction</i>	3	Testosterone e disfunzione erettile dell'anziano <i>Testosterone and erectile dysfunction in elderly</i>	218
Riflettori sulla gonade maschile	73		

Indice per Autori, vol. 13, nn. 1-4, 2006

Aversa A.,	3, 84, 149	Greco E.A.,	3, 84
Bardari F.,	61	Laudi M.,	75
Bergamaschi F.,	61	Leone G.,	61
Bosio A.,	91	Luci M.,	218
Bruzziches R.,	3, 84		
Bufo P.,	108	Mangiola F.,	203
		Manno M.,	140
Camana G.,	75	Mazzi G.,	61
Capone M.,	195	Menchini Fabris F.,	44, 97
Carbone P.,	75	Menchini Fabris G.F.,	44, 97
Casarico A.,	19, 61	Mirone V.,	195
Castellucci A.,	195	Moiso A.,	75
Cavallotti G.,	37	Morelli G.,	97
Ceccato F.,	127	Morrone G.,	159
Cecchi M.,	61		
Ceruti C.,	91	Negro C.,	91
Chatenoud L.,	55	Niro C.,	61
Chiaffarino F.,	195		
Cipriani S.,	117, 166, 227	Palego P.F.,	44
Conti G.,	61	Papini A.,	185
		Pappagallo G.L.,	61
Del Noce G.,	75	Parazzini F.,	55, 195
Destefanis P.,	91	Peluso G.,	159
Dinelli N.,	97	Perachino M.,	61
		Pescatori E.S.,	1, 19, 73, 184
Fauciglietti P.,	91	Pili M.,	3, 84
Ferlin A.,	169		
Ferrando U.,	75	Randone D.,	75
Fiori C.,	91	Ricci E.,	55, 117, 166, 195, 227
Fontana D.,	91	Rolle L.,	91
Fontana G.,	75		
Foresta C.,	127, 169	Sanseverino R.,	61
Forti G.,	195	Sarteschi L.M.,	44, 97, 149
Forzano F.,	140	Sedigh O.,	75
Frea B.,	75	Selice R.,	127
		Serao A.,	75
Giovannini N.,	10	Spatafora S.,	61
Gontero P.,	75	Spera G.,	3, 84
Gozzi G.,	61		
Grasso M.,	195	Tamagnone A.,	75, 91
Graziottin A.,	10	Tavoni F.,	61

Timpano M.,	91	Valenti G.,	195, 218
Turchi P.,	1, 44, 73, 184, 185	Vella R.,	75
		Vetri M.,	203
Uberti E.,	75	Vigneri R.,	203
		Zuccarello D.,	127

Indice per Argomenti, vol. 13, nn. 1-4, 2006

α -bloccanti		Eco-color-Doppler peniena	
<i>$\alpha 1$-adrenoceptor antagonist</i>	19	<i>Penile Duplex ultrasonography</i>	149
Aborto		Eco-Color-Doppler	
<i>Miscarriage</i>	140	<i>Eco-Color-Doppler</i>	44
Aging male		Ecografia dello scroto	
<i>Aging male</i>	195	<i>Scrotal ultrasonography</i>	97
Anatomia		Ecografia	
<i>Anatomy</i>	44	<i>Ultrasonography</i>	44, 91
Androgeni		Erezione	
<i>Androgens</i>	10	<i>Erection</i>	3, 84
Aneuploidie spermatiche		Estradiolo	
<i>Sperm aneuploidies</i>	140	<i>Estradiol</i>	3
Anziano		Estrogeni	
<i>Elderly subject</i>	218	<i>Estrogens</i>	10
Aplogruppi cromosoma Y		ESWT	
<i>Y-chromosome haplogroups</i>	159	<i>ESWT</i>	75
Basso peso alla nascita		Età paterna	
<i>Low birth weight</i>	140	<i>Paternal age</i>	140
Biopsia testicolare		Fattori di rischio	
<i>Testis biopsy</i>	108	<i>Risk factors</i>	185, 195
Colour-Duplex ultrasound		FIC test	
<i>Eco-Color-Doppler</i>	84	<i>Pharmacoerection test</i>	3
Consenso informato		ICSI	
<i>Informed consent</i>	37	<i>ICSI</i>	159
DE		IIEF	
<i>ED</i>	185	<i>IIEF</i>	84
Diabete mellito		IMC	
<i>Diabetes mellitus</i>	203	<i>BMI</i>	185
Diagnosi		Infertilità maschile	
<i>Diagnosis</i>	3	<i>Male infertility</i>	108, 127
Disfunzione eiaculatoria		Inibitori della 5 α -reduttasi	
<i>Ejaculatory dysfunction</i>	19	<i>5α-reductase inhibitors</i>	19
Disfunzione erettile		Insulina-resistenza	
<i>Erectile dysfunction</i>	19, 149, 218	<i>Insulin-resistance</i>	203
Disfunzione sessuale		Iperplasia prostatica benigna	
<i>Sexual dysfunction</i>	19	<i>Benign Prostatic Hyperplasia</i>	19
Disfunzioni sessuali femminili		Ipogonadismo Ipergonadotropo	
<i>Female sexual dysfunctions</i>	10	<i>Hypergonadotropic Hypogonadism</i>	127

Ipogonadismo maschile <i>Male hypogonadism</i>	203	PDE5 <i>PDE5</i>	218
Leptina <i>Leptin</i>	203	Pene <i>Penis</i>	149
LOH <i>LOH</i>	218	PGE1 <i>PGE1</i>	84
Malattia di La Peyronie <i>Peyronie's disease</i>	75	Placebo <i>Placebo</i>	84
Malformazioni <i>Malformations</i>	140	Potere statistico <i>Statistical power</i>	55
Masse scrotali <i>Scrotal mass</i>	97	Prevenzione <i>Prevention</i>	185
Menopausa precoce <i>Premature menopause</i>	10	Progestinici <i>Progestins</i>	10
Menopausa <i>Menopause</i>	10	Protezione del test <i>Protection of test</i>	55
Microchirurgia <i>Microsurgery</i>	91	Qualità della vita <i>Quality of life</i>	195
Microdelezioni cromosoma Y <i>Y-chromosome microdeletions</i>	159	Recettore degli Androgeni <i>Androgen Receptor</i>	127
Monossido di azoto <i>Nitric oxide</i>	84	Regione AZF <i>AZF region</i>	159
Morte intrauterina <i>Stillbirth</i>	140	Responsabilità professionale <i>Responsibility</i>	37
Mutazioni dominanti <i>Dominant mutations</i>	140	Scroto <i>Scrotum</i>	44
Mutazioni recessive <i>Recessive mutations</i>	140	Sildenafil <i>Sildenafil</i>	84
Neoplasie testicolari <i>Testicular neoplasms</i>	91	Sindrome di Klinefelter <i>Klinefelter Syndrome</i>	127
Obesità <i>Obesity</i>	185, 203	Sindrome metabolica <i>Metabolic syndrome</i>	203
Off label <i>Off label</i>	37	Sintomi climaterici <i>Climacteric symptoms</i>	10
Oligozoospermia <i>Oligozoospermia</i>	159	Sintomi del tratto urinario inferiore <i>Lower urinary tract symptoms</i>	19
Orchiectomia <i>Orchiectomy</i>	91	Spermatogenesi <i>Spermatogenesis</i>	108
Ossido nitrico <i>Nitric oxide</i>	3	Stile di vita <i>Lifestyle</i>	185
PADAM <i>PADAM</i>	218	Terapia fisica <i>Physical therapy</i>	75

Terapia ormonale sostitutiva <i>Hormonal therapy</i>	10	Testosterone <i>Testosterone</i>	3, 218
Test di farmacoerezione intracavernosa <i>Intracavernous injection pharmacotesting</i>	149	Tumori del testicolo <i>Testicular cancer</i>	97
Test di ipotesi <i>Hypotheses testing</i>	55	Vasculopatie <i>Vasculopathy</i>	185
Testicolo <i>Testis</i>	91		

Revisori 2006

Anche a conclusione di questo secondo anno di vita del Giornale Italiano di Medicina Sessuale e Riproduttiva, la Redazione Scientifica desidera ringraziare tutti gli esperti che hanno accettato l'impegnativo e oscuro ruolo di revisore, contribuendo ancora una volta in maniera significativa a promuovere la qualità dei lavori scientifici giunti a stampa.

Antonio Aversa (Roma)	Antonio R.M. Granata (Modena)
M. Antonella Bertozzi (Pisa)	Ciro Imbimbo (Napoli)
Carlo Bettocchi (Bari)	Francesco Lanzafame (Catania)
Generoso Bevilacqua (Pisa)	Giuseppe La Pera (Roma)
Guglielmo Breda (Bassano del Grappa)	Tommaso Maga (Milano)
Antonio Casarico (Genova)	Giuseppe Maio (Padova)
Carlo Ceruti (Torino)	Ilaria Natali (Pescia)
Fulvio Colombo (Milano)	Edoardo S. Pescatori (Modena)
Luigi Cormio (Bari)	Furio Pirozzi Farina (Sassari)
Carlo Coscelli (Milano)	Giorgio Piubello (Verona)
Mauro Costa (Genova)	Andrea Salonia (Milano)
Vincenzo Ficarra (Verona)	Tiziano Scalvini (Milano)
Giorgio Franco (Roma)	Paolo Turchi (Prato)
Bruno Giammusso (Catania)	

In copertina

Antonio Aversa	M Antonella Bertozzi	Carlo Bettocchi	Generoso Bevilacqua	Guglielmo Breda	Antonio Casarico	Carlo Coscelli
Fulvio Colombo	Luigi Cormio	Mauro Costa	Carlo Ceruti	Vincenzo Ficarra	Giorgio Franco	Bruno Giammusso
Antonio R.M. Granata	Ciro Imbimbo	Francesco Lanzafame	Giuseppe La Pera	Tommaso Maga	Giuseppe Maio	Ilaria Natali
Edoardo S. Pescatori	Furio Pirozzi Farina	Giorgio Piubello	Andrea Salonia	Tiziano Scalvini	Paolo Turchi	