

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI FIRENZE
DIPARTIMENTO DI FISIOPATOLOGIA CLINICA

Dottorato di Ricerca in Scienze
Endocrinologiche e Metaboliche
(XXII° Ciclo)

Tesi di Dottorato

**LA DISFUNZIONE ERETTILE E I SUOI
CORRELATI QUALI PREDITTORI DI
EVENTI CARDIOVASCOLARI MAGGIORI.**

Candidato

Dott. Giovanni Corona

Correlatore
Prof. Mario Maggi

Coordinatore
Prof Gianni Forti

Introduzione.....	3
Materiali e Metodi	5
Follow-up	8
Analisi statistica.....	9
Risultati.....	10
Parametri generali.....	10
Parametri sessuali	11
Obesità.....	13
Livelli di testosterone ed ipogonadismo.....	14
Discussione.....	16
Conclusioni.....	27
Bibliografia.....	28
Tabelle	44
Figure.....	51
Appendici	70
Appendice I: SIEDY (Structured Interview on Erectile DYsfunction)	71
Appendice A: domande relative alla severità della disfunzione erettile	79
Appendice II: ANDROTEST	80
Appendice III: Elenco delle pubblicazioni effettuate durante il presente Dottorato di Ricerca (anni 2007-2009).....	87

Introduzione

La disfunzione erettile (DE) è una condizione multidimensionale definita come la costante inabilità a ottenere e/o mantenere un'erezione sufficiente per un rapporto sessuale soddisfacente (1).

Diversi studi hanno dimostrato come i fattori organici, ed in particolare quelli di natura cardiovascolare (CV), giochino un ruolo prevalente nella patogenesi della DE in oltre il 70% dei casi (2-10). Tuttavia, vi è ormai un consenso unanime sul fatto che la classica distinzione patogenetica in forme di DE su base psicogena e su base organica sia da considerarsi del tutto superata (11-14). In effetti, tale distinzione, riflette il concetto di una divisione tra corpo e mente non in linea con il pensiero della psicologia moderna basato sull'assioma che tutti i processi psicopatologici hanno una base somatica (11-14). Indipendentemente dalla loro causa principale tutti i disturbi della sessualità ed in particolare la DE sono fonte di stress che può esitare nello sviluppo di disturbi psicopatologici (11-14). Ciascun paziente con una DE su base organica, specialmente se di lunga durata porta con sé un mondo di paure, ansia, depressione e preoccupazioni (11-14). Inoltre, è noto a ciascun clinico che si occupa di DE come anche la forma più organica di tale disturbo, ossia quella legata alla presenza di diabete mellito, presenti una componente psicogena (11-14). Infatti, quanto un incontro sessuale comporta frustrazione e stress, piuttosto che gratificazione, è impossibile che non ne derivi un circolo vizioso psiconeuroendocrino di stress, depressione e ansia prestazionale.

Altro fattore di rischio indipendente coinvolto nella patogenesi della DE è rappresentato dalla componente relazionale (15-16). Il nostro gruppo ha dimostrato, per la prima volta, come la presenza di una più lunga e ostile relazione di coppia si associ, in modo indipendente ai fattori psicogeni ed

organici, alla presenza di una DE severa (13,15-16). L'aspetto sessuale rappresenta un punto importante all'interno della relazione di coppia. Sfortunatamente nel tempo fattori quotidiani come il lavoro, i figli, il denaro e la salute possono spegnere l'interesse e la passione tipica dell'inizio di ciascun nuovo rapporto. Quando tale problema non è affrontato in modo adeguato, la mancanza di intimità protratta può determinare un progressivo allontanamento dei partner. In linea con tali osservazioni, recenti studi hanno dimostrato come la presenza di un disturbo sessuale all'interno di un membro della coppia possa essere fonte di ansia e stress tale da indurre la comparsa di disfunzioni sessuali anche nell'altro partner (13,15-17). Tali evidenze non sono sorprendenti: quando un maschio sviluppa DE, nella partner sorgono dubbi relativi alla proprie capacità di seduzione e abilità sessuale con possibilità di interpretare l'incapacità del compagno come conseguenza di una propria deficienza. In tale ottica è inevitabile un peggioramento della propria vita sessuale.

La valutazione e la caratterizzazione di tutti i fattori in gioco è essenziale per una corretta diagnosi e fondamentale per garantire un successo terapeutico adeguato alle aspettative del paziente (13). In linea con tale concezione il nostro gruppo ha sviluppato e validato nel 2003 un'intervista strutturata composta da 13 domande (structured interview on erectile dysfunction: SIEDY; 13) in grado di valutare e quantificare contemporaneamente i fattori in gioco nella DE (organico, relazionale ed intrapsichico). Tale strumento si è dimostrato estremamente utile in diversi studi trasversali (13, 15-16, 18-53).

Lo scopo della presente tesi è quello di valutare se e come tali fattori possano incidere sullo sviluppo futuro di patologie cardiovascolari.

Materiali e Metodi

Questo studio è stato disegnato come uno studio prospettico osservazionale inerente ad una serie consecutiva di 1687 pazienti visitati per la prima volta tra il 2000 e il 2007 presso i nostri ambulatori per un problema di DE (Figura 1). Le caratteristiche di base di tali pazienti sono riassunte nella Tabella 1. Tutti i pazienti sono stati intervistati prima di qualunque trattamento e prima di qualunque procedura diagnostica mediante l'utilizzo dell'intervista strutturata SIEDY (13; Appendice I). Si tratta di un'intervista strutturata costituita tra 13 domande che compongono 3 scale che identificano e quantificano le componenti patogenetiche coinvolte nella DE. La Scala 1 si riferisce alla componente organica ed è composta dalle domande #4,13,15, inerenti la storia medica del paziente, la presenza di erezioni spontanee e notturne, e il volume dell'eiaculato. La Scala 2 si riferisce alla componente relazionale ed è composta dalle domande #7,8,9,10, che valutano la percezione del paziente dello stato di salute, del livello di desiderio sessuale, abilità orgasmica e sintomatologia menopausale della partner. La Scala 3 indaga la componente intrapsichica ed è composta dalle domande #2,3,6,11,12,14, che valutano la soddisfazione e lo stress sul lavoro, la presenza di una relazione di coppia o familiare conflittuale, oltre che il livello di desiderio sessuale del paziente e la presenza di eventuali relazioni extraconiugali. Le risposte del paziente sono categorizzate su una scala di Likert con un punteggio 0-3. Il punteggio totale della Scala 1 e 2 varia da 0 a 12, quello della Scala 3 da 0 a 18. Un punteggio ≥ 3.5 sulla Scala 1 è predittivo di una DE su base arteriogenica (ecocolordoppler penieno patologico) con una sensibilità e specificità attorno al 70% (13).

Le caratteristiche della DE sono state valutate attraverso l'utilizzo della Appendice A di SIEDY come precedentemente descritto (13). In particolare, la

severità della DE è stata categorizzata in 3 gradi usando la domanda 1D della Appendice A di SIEDY (difficoltà nell'ottenere una erezione sufficiente per la penetrazione in < 50%, DE lieve; 50-75%, DE moderata, e > 75%, DE severa; 13). Il desiderio sessuale del paziente è stato valutato attraverso la domanda #14 di SIEDY ("Ha avuto più o meno desiderio di fare l'amore nel corso degli ultimi tre mesi?") utilizzando il seguente punteggio 0= immutato o lieve riduzione del desiderio, 1= moderata o severa riduzione del desiderio (13). Il desiderio della partner è stato valutato attraverso la domanda #8 di SIEDY ("Rispetto a qualche tempo fa la sua partner ha voglia di fare l'amore?") utilizzando il seguente punteggio 0= immutato o lieve riduzione del desiderio, 1= moderata o severa riduzione del desiderio (13).

Una sottopopolazione di 795 soggetti studiata dopo il 2002 è stata inoltre intervistata attraverso l'utilizzo dell'intervista strutturata ANDROTEST (Appendice II; 54). Si tratta di un'intervista strutturata composta da 12 domande specificatamente disegnata e validata per lo screening dell'ipogonadismo in pazienti con disturbo della sessualità (54). Le risposte del paziente sono categorizzate su una scala di Likert con un punteggio 0-3. Il punteggio totale varia da 1 a 32. Un punteggio maggiore identifica una più alta prevalenza di sintomi e segni di ipogonadismo (54). Le caratteristiche di questa sottopopolazione non differivano sostanzialmente dal resto del campione (dati non mostrati).

Sono state considerate diverse soglie di ipogonadismo in accordo con quelle proposte dalle attuali linee guida (55,56).

Il Chronic Disease Score, un indice di comorbidità, è stato calcolato in relazione al numero e al tipo di farmaci assunti dal paziente come precedentemente riportato (57).

Il rischio cardiovascolare è stato valutato attraverso il punteggio derivante dall'equazione proposta dallo studio Framingham (58).

La sindrome metabolica (SM) è stata definita utilizzando i criteri NCEP-ATPIII (National Cholesterol Education Program-Third Adult Treatment Panel; 9).

Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad un esame obiettivo completo, misurando i valori di pressione arteriosa (riportata come media di tre misurazioni eseguite a distanza di 5 minuti una dall'altra, in posizione seduta, con uno sfigmomanometro standard), altezza, peso e circonferenza vita. Sono state eseguite la valutazione obiettiva del pene e l'esplorazione rettale. L'altezza e il peso sono state utilizzate per calcolare l'indice di massa corporea, BMI (chilogrammi /metri², 59). In rapporto ai valori di BMI, i soggetti sono stati distinti in 3 gruppi: normopeso (BMI= 18.5–24.9 kg/m²), sovrappeso (BMI=25.0–29.9 kg/m²) e obesi (BMI ≥ 30.0 kg/m²) (59).

I prelievi ematici sono stati eseguiti al mattino, a digiuno, per la determinazione di glicemia (mediante il metodo della glucosio ossidasi, Aerosec Abbott, Roma, Italia), colesterolo totale e HDL ("high density lipoprotein", lipoproteina ad alta densità), trigliceridi (attraverso un metodo colorimetrico enzimatico automatizzato; Aerosec Abbott, Roma, Italia) e testosterone totale (TT; attraverso la metodica di elettrochemiluminescenza, Modular Roche, Milano, Italia).

Un gruppo di 957 pazienti visitati dopo il 2002 è stato valutato anche attraverso l'utilizzo dell'ecocolordoppler penieno (ECDP) in condizioni di flaccidità e dopo la somministrazione di PGE1 (prostaglandina-E1; 10 µg) per via intracavernosa (valutazione dinamica) come precedentemente descritto

(37,60-61; vedi anche Figura 1). Una DE su base arteriogenica è stata definita in presenza di un picco di velocità sistolica (VPS) all'ECDP dopo PGE1 inferiore a 25 cm/sec, come precedentemente riportato (37,60-61). Criteri meno stretti sono stati comunque considerati ($VPS < 35$ cm/sec) (37, 60-61). Durante la valutazione della VPS in condizioni di flaccidità è stata considerata una soglia di 13 cm/sec come precedentemente riportato (37). Le caratteristiche di questa sottopopolazione non differivano sostanzialmente dal resto del campione (dato non mostrato).

Follow-up

Gli eventi sono stati identificati attraverso il sistema regionale di dimissione ospedaliera e il registro della città di Firenze. Le informazioni riguardo il tasso di mortalità e le cause di decesso fino al 31 Dicembre 2007 sono state ottenute attraverso l'ufficio di registro della città di Firenze, che contiene dati completi e aggiornati relativi a tutti gli abitanti della città. Per coloro che si sono trasferiti ad altra città, durante il follow up dello studio, è stata fatta una richiesta specifica di informazioni all'ufficio di registro della nuova città di residenza. Le cause non fatali di patologia cardiovascolare che hanno richiesto una ospedalizzazione sono state identificate attraverso il sistema regionale di dimissione ospedaliera e il registro della città di Firenze. Sulla base dell'International Classification of Diseases (ICD), gli eventi cardiovascolari maggiori (ECM) fatali e non fatali sono stati codificati come 410–414 (patologia ischemica coronarica), 420–429 (altre patologie cardiache), o 798–799 (morte improvvisa), per le malattie cardiache, come 430–434 o 436–438 per le malattie cerebrovascolari, e 440 per le malattie arteriose periferiche.

Analisi statistica

I dati sono stati espressi come $\text{media} \pm \text{SD}$ quando distribuiti normalmente, e come mediana [quartili] quando non parametrici.

L'analisi di Kaplan-Meier per la sopravvivenza è stata espressa attraverso l'utilizzo di rapporti di rischio (Hazard Ratios; HR) e del loro intervallo di confidenza del 95% (IC). La regressione di Cox è stata utilizzata per le analisi multivariate aggiustando tutti i dati per età e Chronic Disease Score (57). L'intera analisi statistica è stata eseguita utilizzando SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, Chicago, USA) per Windows 17.1.

Risultati

Parametri generali

Nell'intero campione, durante un follow up medio di 4.3 ± 2.6 anni, sono stati osservati 139 eventi cardiovascolari maggiori (ECM), 15 dei quali risultati fatali (incidenza annuale di 0.23%). Tra questi, 85 erano patologie coronariche su base ischemica (41 delle quali infarti miocardici acuti), 40 patologie cerebrali (ictus o attacchi ischemici transitori), e 14 malattie vascolari periferiche. Inoltre, 73 (4.1%) pazienti sono deceduti, durante il follow up, per cause non cardiovascolari (n=59) o non specificate (n=14). L'incidenza di ECM è risultata più alta in pazienti con ipertensione arteriosa (incidenza annuale 0.33% vs 0.19% in soggetti ipertesi vs. non ipertesi, rispettivamente; $p < 0.05$), diabete mellito (incidenza annuale 0.38% vs 0.23% in soggetti diabetici e non diabetici rispettivamente; $p < 0.005$) e SM (incidenza annuale 0.24% vs 0.19% in soggetti con SM e non rispettivamente; $p < 0.05$).

La Figura 2 mostra l'associazione tra diversi parametri anamnestici e clinici valutati all'arruolamento e l'incidenza di ECM. Dopo aggiustamento per età e Chronic Disease Score, una più elevata incidenza di ECM è stata associata a fumo, presenza di una patologia CV all'arruolamento, pressione arteriosa sistolica, BMI, sindrome metabolica e rischio cardiovascolare valutato con il punteggio di Framingham. Al contrario, un livello educativo più elevato rappresentava un fattore protettivo. La percezione di una riduzione moderata o severa del desiderio sessuale (DSI) della partner rappresentava un altro predittore positivo di ECM (vedi anche Figura 3), mentre la presenza di un DSI del paziente aveva un ruolo protettivo. L'associazione tra ECM e DSI della partner è stata

confermata dopo aggiustamento per desiderio sessuale del paziente (HR=2.01[1.34-3.02]; p<0.001).

Parametri sessuali

All'analisi univariata i pazienti con VPS < 25 cm/sec, quando confrontati con il resto del campione, risultavano più vecchi (60.3±8.0 vs. 54.8±11.7 anni; p<0.001), mostravano un rischio CV più alto (22.5±9.4 vs. 15.9±9.0%; p<0.005) e una più alta prevalenza di DE su base organica come valutata attraverso SIEDY (punteggio sulla Scala 1 \geq 3.5, 76.2% vs. 23.8% rispettivamente; p<0.005). I soggetti che riportavano un problema principale nel *mantenere* un'erezione sufficientemente valida per penetrare in oltre il 50% dei casi erano più giovani (50.4±11.9 vs. 58.7±10.9 anni; p<0.0001) e presentavano minori comorbilità (punteggio del Chronic Disease Score 1.2±1.92 vs. 1.0±2.3; p<0.001) quando confrontati con coloro che riferivano un problema prevalente nell'*ottenere* un'erezione. Una severa difficoltà nell'ottenere l'erezione e una ridotta VPS erano inoltre associati ad un rischio più elevato di ECM (Figura 4). L'associazione tra DE severa e ECM è stata confermata anche dopo aggiustamento per età e Chronic Disease Score in un modello di regressione di Cox (HR=1.75[1.10-2.78]; p<0.05). Al contrario, pazienti che riportavano un problema principale nel *mantenimento* della erezione in più del 50% dei casi mostravano un rischio inferiore di ECM (HR=0.60 [0.39-0.91]; p<0.05). I valori di velocità telediastolica (VTD) dopo PGE1 non risultavano significativamente differenti in soggetti che riportavano un problema principale nel *mantenere od ottenere* un'erezione (3.2±4.4 vs. 3.7±4.4 cm/sec; p=0.274). Inoltre, nessuna associazione tra VTD e incidenza di ECM è stata osservata (dato non mostrato).

All'analisi multivariata dopo aggiustamento per gli stessi fattori confondenti, la VPS dinamica era significativamente associata ad un aumentato rischio di ECM (HR =1.05[1.02-1.08] per ciascun decremento di 5 cm/sec; $p<0.0001$). In particolare, una VPS < 25, ma non fra 25-35 cm/sec, era associata ad un aumentato rischio di ECM (HR=2.67[1.42-5.04] e 1.65[0.96-2.84] per VPS di 25 e 25-35 cm/sec, rispettivamente). Simili associazioni sono state, osservate quando la VPS è stata valutata in condizioni di flaccidità. In particolare, scegliendo una soglia di VPS di 13 cm/sec, è stato osservato un HR di 1.57[1.01-2.47] per ECM ($p<0.05$). Tutte queste associazioni sono state confermate quando il punteggio di Framingham o l'uso di specifici farmaci come i diuretici, i beta-bloccanti o gli ipoglicemizzanti orali sono stati introdotti nel modello (HR=1.69[1.00-2.86], $p=0.05$ e 2.14[1.06-5.02], $p<0.05$ per la VPS valutata in condizioni di flaccidità < 13 cm/sec o dinamiche < 25 cm/sec, rispettivamente). Quando i parametri del doppler penieno sono stati introdotti nello stesso modello di regressione di Cox insieme al DSI della partner, aggiustando per età del paziente e della partner e Chronic Disease Score, tutte le associazioni sono state confermate ad eccezione della relazione tra ECM e DSI del paziente (Tabella 2). In particolare, la relazione tra DSI della partner e ECM è stata confermata anche dopo aggiustamento per punteggio di Framingham (HR=2.37[1.28-4.44]; $p<0.01$), o livelli di testosterone (HR=2.29[1.28-4.11]; $p<0.001$). Infine, il potere predittivo della VPS < 25 cm/sec e del DSI della partner sono stati confermati anche quando sono stati valutati solo gli eventi vascolari legati ad una patologia cardiaca, dopo aggiustamento per età e Chronic Disease Score (HR=2.47[1.10-5.55] e 2.56[1.31-5.01] per VPS < 25 cm/sec e DSI della partner, rispettivamente; entrambi $p<0.05$).

Obesità

Tra i pazienti studiati il 39.8% presentava un normale peso corporeo ($BMI < 25 \text{ kg/m}^2$), mentre il 44.1% e 16.1% mostrava un BMI di 25-29.9 e 30 kg/m^2 o superiore, rispettivamente.

La prevalenza di ipertensione e dislipidemia era più elevata in funzione della classe di obesità (Figura 5). La prevalenza di diabete mellito tra i soggetti obesi ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$) era 3 volte superiore a quella riscontrata nei pazienti magri ($BMI < 25 \text{ kg/m}^2$). La Figura 5 mostra, inoltre, la relazione tra BMI e VPS dinamica. Il flusso penieno si riduceva progressivamente in funzione delle classi di BMI. Tutte queste associazioni sono state confermate dopo aggiustamento per età. Infine, i livelli di testosterone si riducevano, mentre la prevalenza di ipogonadismo ($TT < 8 \text{ nmol/L}$ o 230 ng/dl) aumentava in funzione alle classi di obesità (Tabella 3). L'associazione tra testosterone e BMI è stata confermata anche dopo aggiustamento per età ($\text{adj } r = -0.311$; $p < 0.0001$).

Infine, tra i fattori di rischio CV tradizionali, tra i pazienti magri si registrava una più elevata frequenza di fumatori quando confrontata con quella rilevata nei pazienti in sovrappeso o obesi (36.8%, 31.8% e 29.5%, rispettivamente; p per trend = 0.038).

L'incidenza non aggiustata di ECM era significativamente aumentata in funzione delle classi di obesità (Figura 6). Quando le classi di obesità sono state introdotte nello stesso modello di regressione di Cox, insieme alla presenza di una DE su base arteriogenica ($VPS < 25 \text{ cm/sec}$), dopo correzione per età e Chronic Disease Score, sia l'obesità sia la compromissione del flusso penino sono risultate significativamente e indipendentemente associate ad un aumentato rischio di ECM ($HR = 1.47[1.1-1.95]$, $p < 0.05$ e $2.58[1.28-5.09]$; $p < 0.001$, rispettivamente).

L'associazione tra obesità ed ECM è stata confermata anche dopo introduzione dei livelli di testosterone come possibile fattore confondente nel modello (HR= 1.94[1.09-3.46], $p < 0.05$). Effettuando un'analisi separata per classi di obesità, la compromissione del flusso penieno (VPS < 25 cm/sec) si associava in modo significativo ad un aumentato rischio di ECV negli obesi (BMI ≥ 30 kg/m²), ma non nei soggetti più magri sia in un modello non aggiustato sia in quello aggiustato (Figura 7).

Dopo aggiustamento per età, Chronic Disease Score e testosterone in un modello di regressione di Cox, la durata di esposizione al fumo attivo si associava ad un rischio maggiore di ECM nei soggetti più magri (BMI < 30 kg/m²; HR=1.01[1.00-1.23] per ciascun anno di fumo attivo; $p=0.05$), ma non in quelli obesi (non mostrato).

Livelli di testosterone ed ipogonadismo

Dei 139 eventi, il 76.7% si è verificato in pazienti eugonadici, mentre il 6.7, 11.7, and 5 %, rispettivamente, in soggetti con TT tra 12-10.4, 10.4-8 o < 8 nmol/L (350-300, 300-230 o < 231 ng/dl). Inoltre, tra i decessi di natura cardiovascolare, il 50% si è verificato in pazienti ipogonadici e il 50% in soggetti con TT compreso tra 10.4-8 o < 8 nmol/ (300-230 ng/dl o < 230 ng/dl; 25% ciascuno rispettivamente). Nessun decesso per patologia CV è stato osservato in pazienti con TT tra 12 e 10.4 nmol/L (350 e 300 ng/dl).

Non è stata osservata alcuna associazione tra ECV e livelli di TT (Figura 8, pannello A). Al contrario, livelli più bassi di TT si associavano in modo statisticamente significativo ad un aumentato rischio di decesso per causa CV (Figura 8, pannello B) ma non per un aumento della mortalità generale (non mostrato). La proporzione di eventi letali tra gli ECM era significativamente più

alta in soggetti ipogonadici considerando sia la soglia di 10.4 sia quella di 8 nmol/L (300 o 230 ng/dl) (Figura 9). Queste differenze sono state confermate dopo aggiustamento per età (HR=5.9[1.6-21.7] e 12.2[1.9-79.5] per TT < 10.4 e 8 rispettivamente; entrambi $p < 0.01$). Tuttavia quando il Chronic Disease Score è stato introdotto nel modello, come possibile fattore confondente, è stata confermata solo l'associazione tra ECV fatali e TT < 8nmol/L (231 ng/dl) (HR=7.1[1.8-28.6], $p < 0.001$).

Infine, gli ECV fatali si associavano con un punteggio più alto di ANDROTEST espressione di una relazione con più alta prevalenza di sintomi e segni di ipogonadismo (HR=1.2[1.0-1.5] per ciascun incremento del punteggio di ANDROTEST; $p = 0.05$ dopo aggiustamento per età e Chronic Disease Score), mentre non è stata riscontrata alcuna associazione tra ANDROTEST ed ECV totali (fatali e non ; dato non mostrato).

Discussione

La disfunzione erettile rappresenta una condizione clinica multidimensionale derivante da un continuo spettro di elementi che includono disturbi legati al corpo (componente organica della DE), reazioni allo stress (componente intrapsichica della DE) o relazioni di coppia non soddisfacenti (componente relazionale della DE). L'intervista strutturata SIEDY è risultata utile nel valutare e quantificare tutti questi aspetti (13).

Il presente studio suggerisce come la valutazione della severità della DE e le sue associazioni, cliniche biochimiche, emozionali e relazionali siano in grado di fornire informazioni utili non solo per migliorare la salute sessuale dell'individuo ma anche possibile elemento di stratificazione del rischio cardiovascolare e quindi della salute generale dei pazienti.

Diverse evidenze cliniche suggeriscono che la DE possa rappresentare un possibile segno precoce di patologia coronarica (PC). In particolare, è stato dimostrato come in soggetti con PC documentata mediante angiografia, la comparsa della DE preceda di circa 3 anni la comparsa di un evento cardiovascolare in circa il 70% dei casi (62). Nel Prostate Cancer Prevention Trial è stato documentato come, seguendo alcuni pazienti per una durata di 9 anni dall'esordio della DE, la comparsa di DE fosse associata ad un incremento del 25% del rischio di sviluppare un successivo evento cardiovascolare, anche dopo correzione per fattori confondenti (63). Risultati simili sono stati riportati da Inman e coll. (64) nel Olmsted County Study.

Inoltre, è stato suggerito che la DE possa essere considerata il miglior segno predittivo per una PC silente nella popolazione diabetica, indipendentemente dal controllo glicometabolico e dalla severità della DE (65-66). Recentemente abbiamo

dimostrato come i valori di velocità di picco sistolico misurati campionando le arterie cavernose del pene in condizioni di flaccidità possano rappresentare un buon indice per predire la presenza di una PC silente nella popolazione diabetica, mostrando un'accuratezza dell'80% (37). La disfunzione endoteliale, rappresenta, probabilmente, il comune anello di connessione tra DE e PC. Secondo l'ipotesi del calibro arterioso, (62), le arterie cavernose del pene, di piccolo calibro, in condizioni patologiche raggiungono livelli di stenosi critica, associati ad ipoafflusso ematico relativo, precocemente rispetto a vasi di calibro maggiore, come quelli del distretto coronarico, i vasi epiaortici (carotidi) o quelli degli arti inferiori (ileo-femorali). I risultati del presente studio sono in linea con tali evidenze. Nella nostra serie di pazienti la presenza di una DE severa si associava ad un aumentato rischio (80%) CV. Da sottolineare il fatto che un maggiore incidenza di ECM è stata osservata in pazienti che riportavano un problema prevalente nell'ottenere ma non nel mantenere una erezione sufficiente per penetrare. Sebbene entrambi i disturbi possano coincidere nello stesso paziente, in molti casi possono essere facilmente distinti. Infatti, abbiamo precedentemente dimostrato, in un ampio studio trasversale, come i pazienti con DE che riportano, come problema principale, un disturbo nel mantenere un'erezione sono più giovani, presentano una più bassa frequenza di comorbilità, migliori flussi penieni all'ecocolordoppler e più frequentemente sintomi d'ansia (22,27). Tali evidenze suggeriscono come non solo la severità della DE ma anche il tipo di disturbo possa essere utile nella stratificazione del rischio CV.

Sebbene l'ECDP sia generalmente considerato come la metodica meno invasiva più attendibile per valutare lo stato della vascolarizzazione peniena, la sua popolarità è relativamente limitata in considerazione degli elevati costi e della mancanza di standardizzazione (60,61). In linea con tali considerazioni, l'European

Association of Urology (67) e l'American Urological Association (68) raccomandano tale esame solo come una procedura di secondo livello nel paziente con DE. Più recentemente è stato suggerito come l'utilizzo dell'ECDP possa essere di ausilio nell'identificare pazienti ad alto rischio per patologia CV silente (62). I nostri dati suggeriscono come l'ECDP possa essere utilizzato non solo per identificare quei pazienti che necessitano ulteriori approfondimenti per escludere una patologia coronarica silente (62), ma possa fungere anche da complemento per stratificare il rischio cardiovascolare nel paziente con DE. In particolare, abbiamo osservato un aumento del rischio di ECM del 5% (intervallo 2-8%) per ogni diminuzione di 5 cm/sec della VPS valutata in condizioni dinamiche. I dati attuali inerenti la relazione tra patologia CV e alterazione del flusso penieno derivano da piccolo studi trasversali focalizzati sulla associazione tra VPS e risultati ottenuti da esami ergometrici cardiaci o valutazioni angiografiche peniene (37,60-62). Il nostro studio dimostra, per la prima volta, come la valutazione del flusso penieno possa predire la comparsa di ECM anche dopo correzione per fattori di rischio CV tradizionali. In particolare, pazienti con una VPS dinamica < 25 cm/sec hanno un rischio più che raddoppiato di sviluppare un ECM quanto paragonati con pazienti con VPS > 25 cm/sec e stesso rischio CV valutato secondo il punteggio di Framingham. E' interessante sottolineare come tale soglia di VPS sia considerata la più utile nell'identificare una insufficienza vascolare peniena (37,60-61). Sebbene il significato della misurazione della VPS in condizioni di flaccidità sia oggetto di discussione (60-61), i nostri dati confermano la sua utilità. Tuttavia bisogna ricordare il fatto che, sebbene i nostri dati dimostrino come una VPS < 13 cm/sec valutata in condizioni di flaccidità, rappresenti un predittore di ECM, gli stessi dati dimostrano come la stima di una VPS < 25 cm/sec dopo stimolazione con PGE1 appaia comunque come un indicatore di rischio più rilevante. Ulteriori studi sono

necessari per meglio chiarire il significato della valutazione vascolare peniena in condizioni di flaccidità. Al contrario la velocità diastolica dopo PGE1, possibile indice di insufficienza venosa (60,61), non sembra fornire alcuna informazione sulla stima di rischio CV dei pazienti con DE.

L'associazione tra obesità ed ECM riscontrata nella nostra casistica non è sorprendente e conferma il dato osservato in popolazione generale (59, 69-71). Diversi meccanismi patogenetici possono essere utilizzati per spiegare tale associazione. L'obesità influenza negativamente i livelli di pressione arteriosa, l'assetto lipidico e il compenso glicometabolico, fattori implicati a loro volta nella progressione del danno aterosclerotico (72). In linea con tali evidenze i nostri dati dimostrano come soggetti obesi con DE presentino una più elevata prevalenza di fattori di rischio CV come il diabete mellito, l'ipertensione arteriosa e la dislipidemia (ridotti livelli di HDL-colesterolo e ipertrigliceridemia). Tale quadro clinico identifica quello della sindrome metabolica, entità nosologica considerata fattore di rischio CV indipendente in popolazione generale (73), aspetto che è stato confermato nel presente studio.

Singolare dato derivante dal nostro studio è il diverso valore predittivo per ECM dimostrato dalla VPS in soggetti con BMI differente. In particolare, i nostri dati mostrano come la VPS rappresenta un significativo valore predittivo di ECM nei pazienti obesi ma non in quelli magri. Infatti, l'associazione tra ECM e alterato flusso penieno non è stata confermata nei pazienti più magri ove altri fattori di rischio CV sembrano giocare un ruolo prevalente. Questo punto necessita una discussione più approfondita. L'analisi clinica e statistica derivante da diversi studi epidemiologici ha identificato diversi fattori di rischio CV maggiori che comprendono il fumo e l'obesità (69-71). Il rischio di ECM aumenta in funzione del numero dei fattori di rischio CV (69-71). Tuttavia, è stato dimostrato che non

solo il numero assoluto di fattori di rischio CV ma anche la loro specifica associazione possa giocare un ruolo importante nella stratificazione del rischio CV (69-71).

In questo studio abbiamo confermato (23,74) come la prevalenza di fumatori sia statisticamente più elevata nei soggetti magri quanto confrontata con pazienti più grassi. E' possibile ipotizzare che la più alta prevalenza di altri fattori di rischio CV o la dispnea, associati con l'obesità, possano avere rappresentato fattori motivazionali più forti alla sospensione del fumo in questa categoria di pazienti rispetto a quella dei soggetti più magri. Alternativamente, l'aumento di peso legato alla sospensione del fumo può avere contribuito allo sviluppo di obesità negli stessi soggetti. Il rischio di sviluppare un evento coronarico è 2-4 volte maggiore nei fumatori quando paragonato a quello dei non fumatori (75). Il fumo di sigaretta rappresenta un fattore di rischio indipendente per morte improvvisa cardiaca e i fumatori hanno un rischio per ECM duplice rispetto a quello dei non fumatori (75). Inoltre, il fumo di sigaretta è in grado di potenziare l'impatto di altri fattori di rischio CV (75). Il presente studio conferma come sia i correnti sia gli ex-fumatori hanno un aumentato rischio di ECM. Tuttavia i nostri dati dimostrano come l'impatto del fumo sullo sviluppo di ECM sembra essere maggiore nei soggetti più magri con una minore prevalenza di altri fattori di rischio CV. L'aumentato rischio di DE tra i pazienti fumatori è stato riportato in diversi studi (23, 75-79). I risultati del presente studio suggeriscono come la sospensione del fumo sia da incoraggiare anche in assenza di altri fattori CV per migliorare non solo la salute sessuale (23) ma ridurre anche il rischio CV futuro e quindi la salute generale dei pazienti con DE.

Recenti evidenze dimostrano come l'ipogonadismo, che spesso rappresenta un cofattore nella patogenesi della DE (52, 80-81), possa contribuire ad aumento di mortalità CV in popolazione generale (9). Il nostro studio documenta per la prima volta un'associazione tra ipogonadismo e letalità CV nei pazienti con DE. Tale associazione è risultata più evidente considerando una soglia di 8 nmol/L (230 ng/dl). Una recente consensus delle più importanti società andrologiche internazionali tra cui l'European Academy of Andrology, l'International Society of Andrology, l'International Society for the Study of the Aging Male e l'European Association of Urology (55) ha riconosciuto (raccomandazione #3.2), come i pazienti con valori di testosterone (T) al di sotto di 8 nmol/L (230 ng/dl) sono quelli che potenzialmente possono beneficiare meglio di una terapia sostitutiva. Viceversa, maggiori dubbi sono presenti riguardo l'utilità della terapia con T in presenza di valori basali più elevate di 8 (55). Inoltre, il presente studio evidenzia un'associazione tra rischio di mortalità CV e sintomi correlati all'ipogonadismo come derivati dal punteggio dell'intervista strutturata ANDROTEST (54). Tali dati suggeriscono come solo un franco ipogonadismo (clinico e biochimico) sia rilevante per la salute CV. Sebbene diversi autori considerino lo screening per ipogonadismo, attraverso la determinazione del testosterone totale, essenziale per la valutazione del paziente con DE (8,67), altri hanno posto in discussione il reale costo-beneficio di tale procedura (82). I nostri dati dimostrano che lo screening per ipogonadismo nei pazienti con DE possa essere di ausilio per il clinico nella identificazione dei pazienti con elevato rischio CV, sebbene non sia ancora del tutto chiaro se i bassi livelli di T rappresentino la causa o la conseguenza dell'aumentato rischio CV. I dati derivanti dall'European Male Aging Study dimostrano che la presenza di comorbidità rappresenta un fattore di rischio indipendente per la riduzione dei livelli di testosterone (83). Una relazione causale

può essere stabilita solo attraverso studi di intervento. Attualmente, nessun studio ha valutato gli effetti della terapia sostitutiva con testosterone sul tasso di mortalità, sebbene una recente meta-analisi di 17 studi randomizzati verso placebo, pubblicati negli ultimi 30 anni, abbia dimostrato come la terapia con testosterone sia in grado di ridurre la massa grassa così come i livelli di colesterolo totale nei pazienti ipogonadici (TT < 12 nmol/l (350 ng/dl) suggerendo un possibile effetto benefico sul rischio CV (84).

Circa 15 anni fa, Philips e coll., (85) hanno riportato per la prima volta una relazione inversa tra patologia coronarica e bassi livelli di testosterone dopo aggiustamento per età e grado di adiposità. Più recentemente Rosano e coll., (86) hanno confermato tale osservazione dimostrando una relazione inversa tra severità di una patologia coronarica documentata angiograficamente e livelli di TT. In linea con tali evidenze l'ipogonadismo è stato associato ad un aumentato rischio di mortalità in pazienti con patologie specifiche come l'ipopituitarismo (87), la sindrome di Klinefelter (88) o il ritardo mentale (89). Nel corso degli ultimi 15 anni 14 studi prospettici hanno esaminato la specifica relazione tra livelli di testosterone e mortalità o morbilità CV in popolazione generale. In 7 studi non è stata osservata alcuna correlazione tra livelli basali di testosterone e sviluppo successivo di eventi CV fatali e non fatali, dopo aggiustamento per fattori confondenti e durante un follow da 5 a 31 anni (90-96). Una bassa associazione tra livelli androgenici e mortalità CV è stata osservata in 2 studi (97,98). Al contrario, 2 studi hanno riportato una correlazione significativa tra valori di testosterone e mortalità CV (99,100), e 2 ulteriori tra testosterone e progressione del danno carotideo arterioso (IMT; 101) o aumentata incidenza di ictus o attacchi ischemici transitori (102). I nostri dati, ottenuti in pazienti con DE, sono in linea a quanto osservato in popolazione generale. Infatti, dopo aggiustamento per fattori

confondenti è stata osservata una relazione inversa tra ipogonadismo e mortalità CV ma non tra ipogonadismo e rischio CV globale. È opportuno riconoscere come l'ipogonadismo maschile sia stato associato a diverse comorbidità come l'insufficienza renale cronica terminale, l'HIV, l'obesità, la cirrosi epatica, le malattie ostruttive croniche polmonari e più recentemente la sindrome metabolica e il diabete mellito tipo 2 (DMT2, 9-10,55). Inoltre, diversi studi longitudinali hanno dimostrato come una bassa androgenizzazione si associa ad un aumentato rischio di sviluppare DMT2 e viceversa (103-109). Inoltre, è stato dimostrato come il diabete mellito si associa ad un'alterata risposta gonadotropinica determinando lo sviluppo di un ipogonadismo ipogonadotropo (24,110). Pertanto, non è ancora stato completamente chiarito se l'ipogonadismo sia la causa o la conseguenza dell'aumentato rischio CV. I nostri dati suggeriscono che i valori di testosterone dovrebbero essere considerati nella stratificazione del rischio CV. Infatti, l'associazione tra ipogonadismo e incidenza di ECM fatali è stata confermata anche dopo aggiustamento per comorbidità. Sebbene ulteriori dati siano necessari è opportuno sottolineare come diversi studi trasversali hanno riportato una diretta associazione tra livelli di testosterone e un più favorevole profilo CV (9-10,83-84). Inoltre, modelli animali hanno dimostrato come il testosterone esercita effetti positivi sulla reattività vascolare, sull'infiammazione, sulla produzione di citochine, sull'espressione di molecole di adesione e sui livelli sierici di lipidi e di fattori della coagulazione, suggerendo un suo ruolo protettivo sullo sviluppo dell'aterosclerosi e delle complicanze cliniche ad essa correlate (9-10). È interessante sottolineare il fatto che, nonostante la stretta correlazione tra BMI ed ipogonadismo, confermata anche nel presente studio, i nostri dati dimostrano una relazione diretta tra obesità e aumentata incidenza di ECM indipendentemente dai livelli di T. Pertanto i nostri dati, ottenuti, in una popolazione di pazienti con DE,

confermano la stretta associazione tra rischio CV e obesità precedentemente in popolazione generale (59, 69-71). Viceversa il T non sembra influenzare direttamente il rischio di ECM ma potrebbe contribuire alla maggiore letalità degli stessi. Al tal proposito, è utile ricordare l'effetto diretto del T sulla funzionalità miocardica attraverso una stimolazione diretta sui cardiomiociti (111-112). Pertanto è possibile ipotizzare che l'ipogonadismo comporti un più severo danno funzionale miocardico in presenza di lesioni vascolari coronariche che può spiegare, almeno in parte, l'aumentata letalità di ECM osservata nel presente studio.

Un risultato inatteso di questo studio è stata l'associazione tra riduzione del desiderio sessuale della partner e rischio CV del paziente. Il desiderio sessuale della partner è stato indagato attraverso l'uso della domanda #8 di SIEDY (13), che essenzialmente riflette la percezione del paziente del desiderio della propria partner. Le ragioni di tale associazione non sono del tutto chiare, sebbene alcune ipotesi possano essere avanzate. L'impegno in relazioni sociali è essenziale per gli esseri umani (113-114). Alcune evidenze supportano il concetto che le relazioni sociali abbiano un effetto protettivo sulla salute generale in pazienti con malattie cardiovascolari (115-116). In linea con tale ipotesi, Lofvenmark e coll. (115) hanno dimostrato che la percezione di solitudine sia una fattore di rischio indipendente per una più frequente e più duratura ospedalizzazione in pazienti con insufficienza cardiaca cronica. Pertanto la percezione di un ridotto desiderio da parte della partner può teoricamente associarsi ad un aumentato rischio cardiovascolare. D'altro canto, l'apparente ruolo protettivo del desiderio sessuale maschile può essere interpretato come un meccanismo difensivo psicologico per contrastare una condizione di solitudine legata alla presenza di una conflittualità all'interno della coppia. I nostri dati dimostrano che la presenza di un desiderio sessuale ipoattivo

nella partner, mantiene l'associazione con una aumentata morbilità e mortalità CV anche dopo aggiustamento per desiderio del paziente e fattori di rischio come quelli calcolati dal punteggio di Framingham. Precedentemente abbiamo riportato, (16) in linea con altri autori (117-119) che una condizione di ipogonadismo può essere associata alla presenza di una conflittualità all'interno della coppia. Poiché la riduzione dei livelli di testosterone è stata associata ad un aumentato rischio di ECM fatali e non fatali sia in popolazione generale (97-102) sia nel nostro studio, abbiamo introdotto il testosterone come possibile fattore confondente in un'analisi multivariata di Cox insieme alla presenza del DSI nella partner. L'associazione tra DSI della partner e aumentato rischio CV è stata confermata anche dopo aggiustamento per livelli di testosterone. Pertanto, i nostri dati indicano che una migliore qualità di relazione coppia rappresenta un elemento predittivo per una maggiore sopravvivenza non solo in pazienti con insufficienza cardiaca (115,120-121), ma anche in soggetti con DE (presente studio).

Diversi limiti, inerenti il presente studio, devono essere riconosciuti. Prima di tutto i nostri risultati derivano da una serie di pazienti che si rivolgono ad un ambulatorio Andrologico per DE, caratteristiche che possono differire da coloro che consultano il medico di medicina generale o altri specialisti e/o in assenza di DE. Il doppler penieno non è stato eseguito in tutti i pazienti sebbene la popolazione dei soggetti che ha eseguito tale esame non differiva significativamente rispetto al resto del campione e i risultati dell'alterazione del flusso penino sono stati confermati anche dopo correzione per fattori confondenti come la presenza di comorbilità espressa dal Chronic Disease Score (57). In considerazione della forte associazione tra DE, e comorbilità di natura organica (2-10), l'alta prevalenza di DM, SM e abitudine al fumo riscontrata nel nostro campione può avere rappresentato un altro elemento di confondimento. Infine, un

altro importante limite è rappresentato dalla mancanza del dosaggio della SHBG e del testosterone libero, sebbene debba essere riconosciuto come la soglia di 8 nmol/L (230 ng/dl) sia talmente stretta da escludere la maggior parte di quelle forme di apparente ipogonadismo conseguenza del riscontro di bassi livelli di SHBG (55).

Conclusioni

Il nostro studio dimostra come la valutazione della salute sessuale del maschio ed in particolare la valutazione della DE e dei suoi correlati relazionali, possa fornire informazioni utili per una stratificazione del rischio cardiovascolare corrente e futuro. La valutazione del flusso penieno appare di rilevante utilità in tal senso così come il tipo di disturbo erettile. Infine, l'identificazione di soggetti con livelli di T al di sotto di 8 nmo/l (230 ng/dl) deve alertare il clinico sul fatto che tale paziente presenta un elevato rischio CV indipendentemente dalla presenza di altre comorbidità.

Bibliografia

1. NIH Consensus Conference. Impotence. NIH Consensus Development Panel on Impotence. JAMA 1993;270:83-90.
2. Guay AT. ED2: erectile dysfunction = endothelial dysfunction. Endocrinol Metab Clin North Am. 2007;36:453-63.
3. Vlachopoulos C, Rokkas K, Ioakeimidis N, Stefanadis C. Inflammation, metabolic syndrome, erectile dysfunction, and coronary artery disease: common links. Eur Urol. 2007;52:1590-600.
4. Vrentzos GE, Paraskevas KI, Mikhailidis DP. Dyslipidemia as a risk factor for erectile dysfunction. Curr Med Chem. 2007;14:1765-70.
5. Trussell JC, Legro RS. Erectile dysfunction: does insulin resistance play a part? Fertil Steril. 2007;88:771-8.
6. Watts GF, Chew KK, Stuckey BG. The erectile-endothelial dysfunction nexus: new opportunities for cardiovascular risk prevention. Nat Clin Pract Cardiovasc Med. 2007;4:263-73.
7. Bhasin S, Enzlin P, Coviello A, Basson R. Sexual dysfunction in men and women with endocrine disorders. Lancet. 2007;369:597-611
8. Foresta C, Caretta N, Corona G, Fabbri A, Francavilla S, Jannini E, Maggi M, Bettocchi C, Lenzi A. Clinical and metabolic evaluation of subjects with erectile dysfunction: a review with a proposal flowchart. Int J Androl. 2009;32:198-211.
9. Corona G, Mannucci E, Forti G, Maggi M. Hypogonadism, ED, metabolic syndrome and obesity: a pathological link supporting cardiovascular diseases. Int J Androl. 2009 Feb 10. [Epub ahead of print]

10. Corona G, Forti G, Maggi M. Why can patients with erectile dysfunction be considered lucky? The association with testosterone deficiency and metabolic syndrome. *Aging Male*. 2008;11:193-9.
11. Sachs BD. Contextual approaches to the physiology and classification of erectile function, erectile dysfunction, and sexual arousal. *Neurosci Biobehav Rev*. 2000;24:541-60.
12. Sachs BD. The false organic-psychogenic distinction and related problems in the classification of erectile dysfunction. *Int J Impot Res*. 2003;15:72-8.
13. Petrone L, Mannucci M, Corona G, Bartolini M, Forti G, Giommi R and Maggi M. Structured interview on erectile dysfunction (SIEDY[®]): a new, multi-dimensional instrument for quantification of pathogenetic issues on erectile dysfunction. *Int J Impot Res*. 2004;15: 210-220.
14. Jannini EA, Lenzi A. Introduction to the integrated model: medical, surgical and psychological therapies for the couple. *J Endocrinol Invest*. 2003;26(3 Suppl):128-31.
15. Corona G, Petrone L, Mannucci E, Magini A, Lotti F, Ricca V, Chiarini V, Forti G, Maggi M. Assessment of the relational factor in male patients consulting for sexual dysfunction: the concept of couple sexual dysfunction. *J Androl*. 2006;27:795-801.
16. Corona G, Fisher AD, Lotti F, Bandini E, Monami M, Sforza A, Forti G, Mannucci E and Maggi M. Impairment of couple relationship in male patients with erectile dysfunction is associated with overt hypogonadism. *J Sex Med*. 2009;6:2591-600.
17. Conaglen JV, Conaglen HM. The effects of treating male hypogonadism on couples' sexual desire and function. *J Sex Med*. 2009;6:456-63.

18. Corona G, Mannucci E, Petrone L, Giommi R, Mansani R, Fei L, Forti G, and Maggi M. Psychobiological correlates of hypoactive sexual desire in patients with erectile dysfunction. *Int J Impot Res.*16: 275-281, 2004.
19. Corona G, Mannucci E, Mansani R, Petrone L, Giommi R, Mancini M, Bartolini M, Forti G and Maggi M. Aging and pathogenesis of erectile dysfunction. *Int J Impot Res.* 16: 395-402, 2004.
20. Corona G, Mannucci M, Mansani R, Petrone L, Bartolini M, Giommi R, Forti G, and Maggi M. Organic, relational and psychological factors in erectile dysfunction in men with diabetes mellitus *Eur Urol.*; 46: 222-228, 2004.
21. Corona G, Petrone L, Mannucci E, Jannini EA, Mansani R, Magini A, Giommi R, Forti G, Maggi M. Psychobiological correlates of premature ejaculation (early ejaculation) *Eur Urol.* 46: 615-622, 2004.
22. Corona G, Petrone L, Mannucci E, Mansani R, Balercia G, Krausz C, Giommi R, Forti G, and Maggi M. Difficulties in achieving versus maintaining erection: organic, psychogenic and relational determinants. *Int J Impot Res.* 17: 252-258, 2005.
23. Corona G, Mannucci E, Petrone L, Ricca V, Mansani R, Cilotti A, Balercia G, Chiarini V, Giommi R, Forti G and Maggi M. Psycho-biological correlates of smoking in patients with erectile dysfunction. *Int J Impot Res.* 2005;17:527-34.
24. Corona G, Mannucci M, Petrone L, Ricca V, Balercia G, Mansani R, Chiarini V, Giommi R, Forti G, Maggi M. Association of hypogonadism and type 2 diabetes in men attending an outpatient erectile dysfunction clinic. *Int J Impot Res.* 2006;18:190-7.

25. Corona G, Petrone L, Mannucci E, Ricca V, Balercia G, Giommi R, Forti G and Maggi M. The impotent couple: low desire. *Int J Androl.* 2005;28 (Suppl 2):46-52.
26. Giommi R, Corona G, Maggi M. The therapeutic dilemma: how to use psychotherapy. *Int J Androl.* 2005;28 Suppl 2:81-5.
27. Corona G, Mannucci E, Petrone L, Ricca V, Balercia G, Giommi G, Forti G and Maggi M. Psycho-biological correlates of free-floating anxiety symptoms in male patients with sexual dysfunctions. *J Androl.* 2006;27:86-93.
28. Corona G, Mannucci E, Petrone L, Fisher AD, Balercia G, De Scisciolo G, Pizzocaro A, Giommi R, Chiarini V, Forti G, Maggi M. Psychobiological correlates of delayed ejaculation in male patients with sexual dysfunctions. *J Androl.* 2006;27:453-8.
29. Corona G, Mannucci E, Schulman C, Petrone L, Mansani R, Cilotti A, Balercia G, Chiarini V, Forti G, Maggi M. Psychobiologic Correlates of the Metabolic Syndrome and Associated Sexual Dysfunction. *Eur Urol.* 2006 ; 50:595-604.
30. Corona G, Mannucci E, Petrone L, Schulmann C, Balercia G, Fisher AD, Chiarini V, Forti G, Maggi M. A comparison of NCEP-ATP-III and IDF metabolic syndrome definitions with relation to metabolic syndrome associated sexual dysfunction. *J Sex Med* 2007;4:789-796.
31. Corona G, Mannucci E, Petrone L, Balercia G, Paggi F, Fisher AD, Lotti F, Chiarini V, Fedele D, Forti G, Maggi M. NCEP-ATP-III defined metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus and prevalence of hypogonadism in male patients with sexual dysfunction. *J Sex Med.* 2007;4(4Pt1):1038-45.

32. Corona G, Ricca V, Bandini E, Mannucci E, Petrone L, Fisher AD, Lotti F, Balercia G, Faravelli G, Forti G and Maggi M. Association between psychiatric symptoms and erectile dysfunction. *J Sex Med.* 2007;5:458-68.
33. Corona G, Mannucci E, Fisher AD, Lotti F, Ricca V, Balercia G, Petrone L, Forti G, Maggi M. Effect of hyperprolactinemia in male patients consulting for sexual dysfunction. *J Sex Med.* 2007; 4:1485-93.
34. Corona G, Jannini EA, Mannucci E, Fisher AD, Lotti F, Petrone L, Balercia G, Bandini E, Chiarini V, Forti G, Maggi M. Different Testosterone Levels Are Associated with Ejaculatory Dysfunction. *J Sex Med.* 2008;5:1991-8.
35. Corona G, Mannucci E, Fisher AD, Lotti F, Petrone L, Balercia G, Bandini E, Forti G, Maggi M. Low Levels of Androgens in Men with Erectile Dysfunction and Obesity. *J Sex Med.* 2008;5:2454-63.
36. Corona G, Petrone L, Fisher AD, Mansani R, Bandini E, Boddì V., Lotti F., Forti G, Maggi M. Six-month administration of 1% testosterone gel is able to restore erectile function in hypogonadal patients with erectile dysfunction. *Arch Ital Urol Androl.* 2008;80:103-8.
37. Corona G, Fagioli G, Mannucci E, Romeo A, Rossi M, Lotti F, Sforza A, Morittu S, Chiarini V, Casella G, Di Pasquale G, Bandini E, Forti G, Maggi M. Penile Doppler ultrasound in patients with ED: role of peak systolic velocity measured in the flaccid state in predicting arteriogenic ED and silent coronary artery disease. *J Sex Med.* 2008;5:2623-34.
38. Corona G, Mannucci E, Lotti F, Fisher AD, Bandini E, Balercia G, Forti G, Maggi M. Pulse pressure, an index of arterial stiffness, is associated with androgen

- deficiency and impaired penile blood flow in men with ED. 2008 submitted J Sex Med. 2009;6:285-93
39. Corona G, Mannucci E, Fisher AD, Lotti F, Bandini E, Vignozzi L, Balercia G, Paggi F, Petrone L, Forti G, Maggi G. Cardiovascular risk engines can help in selecting patients to be evaluated by dynamic penile colour doppler ultrasound. J Endocrinol Invest. 2008;31:1058-62.
40. Fisher AD, Corona G, Bandini E, Mannucci E, Lotti F, Boddi V, Forti G, Maggi M. Psychobiological correlates of extramarital affairs and differences between stable and occasional infidelity among men with sexual dysfunctions. J Sex Med. 2009;6:866-75.
41. Corona G, Ricca V, Bandini E, Mannucci E, Lotti F, Boddi V, Rastrelli G, Sforza A, Faravelli C, Forti G, Maggi M. SSRI-induced sexual dysfunction. J Sex Med. 2009;6:1259-69.
42. Corona G, Mannucci E, Jannini EA, Lotti F, Ricca V, Monami M, Boddi V, Bandini E, Balercia G, Forti G, Maggi M. Hypoprolactinemia: A New Clinical Syndrome in Patients with Sexual Dysfunction. J Sex Med. 2009;6:1457-66.
43. Bandini E, Corona G, Ricca V, Fisher AD, Lotti F, Sforza A, Faravelli C, Forti G, Mannucci E and Maggi M. Hysterical traits are not from the uterus but from the testis: a study in men with sexual dysfunction. J Sex Med. 2009;6:2321-31.
44. Corona G, Mannucci E, Ricca V, Lotti F, Boddi V, Bandini E, Balercia G, Forti G, Maggi M. The age-related decline of testosterone is associated with different specific symptoms and signs in patients with sexual dysfunction. Int J Androl. 2009 Feb 10. [Epub ahead of print]

45. Corona G, Mannucci E, Forti G and Maggi M. Following the common association between testosterone deficiency and diabetes mellitus, can testosterone be regarded as a new therapy for diabetes? *Int J Androl*. 2009 Jun 15. [Epub ahead of print].
46. Jannini EA, Isidori AM, Gravina GL, Aversa A, Balercia G, Bocchio M, Boscaro M, Carani C, Corona G, Fabbri A, Foresta C, Forti G, Francavilla S, Granata AR, Maggi M, Mansani R, Palego P, Spera G, Vetri M, Lenzi A. The ENDOTRIAL Study: A Spontaneous, Open-Label, Randomized, Multicenter, Crossover Study on the Efficacy of Sildenafil, Tadalafil, and Vardenafil in the Treatment of Erectile Dysfunction. *J Sex Med*. 2009;6:2547-60.
47. Lotti F, Corona G, Mancini M, Biagini C, Colpi GM, Degli Innocenti S, Filimberti E, Gacci M, Crausz C, Sforza A, Forti G, Maggi M. The association between varicocele, premature ejaculation and prostatitis symptoms: possible mechanisms. *J Sex Med*. 2009;6:2878-87.
48. Corona G, Ferruccio N, Morittu S, Forti G, Maggi M. Recognizing late-onset hypogonadism: a difficult task for sexual health care. *J Mens Health Gend*. 2009 in press.
49. Corona G, Petrone L, Paggi F, Lotti F, Boddi V, Fisher A, Balercia G, Sforza A, Forti G, Mannucci E and Maggi M. Sexual dysfunctions in subjects with Klinefelter's syndrome. *Int J Androl*. 2009 Sep 25. [Epub ahead of print].
50. Corona G, Ricca V, Boddi V, Bandini E, Lotti F, Fisher AD, Forti G, Mannucci E, and Maggi M. Autoeroticism, mental health and organic disturbances in patients with erectile dysfunction. *J Sex Med*. 2009 Sep 15. [Epub ahead of print]

51. Corona G, Boddi V, Lotti F, Gacci M, Carini M, De Vita G, Sforza A, Forti G, Mannucci E, and Maggi M. The relationship of testosterone to PSA in men with sexual dysfunction. *J Sex Med.* 2009 Nov 13 [Epub ahead of print].
52. Corona G, Maggi M. The role of testosterone in erectile dysfunction. *Nat Rev Urol.* 2009 Dec 8. [Epub ahead of print]
53. Corona G, Boddi V, Balercia G, Rastrelli G, De Vita G, Sforza A, Forti G, Mannucci E, Maggi M. The effect of statin therapy on testosterone levels in subjects consulting for erectile dysfunction. *J Sex Med.* 2009 in press.
54. Corona G, Mannucci E, Petrone L, Fisher DA, Balercia G, Chiarini V, Maggi M. ANDROTEST[®]: a structured interview for the screening of hypogonadism in patients with sexual dysfunction. *J Sex Med.* 2006;3:706-15.
55. Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, Hellstrom WJ, Gooren LJ, Kaufman JM, Legros JJ, Lunenfeld B, Morales A, Morley JE, Schulman C, Thompson IM, Weidner W, Wu FC Investigation, Treatment, and Monitoring of Late-Onset Hypogonadism in Males: ISA, ISSAM, EAU, EAA, and ASA Recommendations. *Eur Urol.* 2009;55:121-30.
56. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, Matsumoto AM, Snyder PJ, Swerdloff RS, Montori VM. Testosterone therapy in adult men with androgen deficiency syndromes: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1995-2010.
57. McGregor JC, Kim PW, Perencevich EN, Bradham DD, Furuno JP, Kaye KS, Fink JC, Langenberg P, Roghmann MC, Harris AD. Utility of the Chronic Disease Score and Charlson Comorbidity Index as comorbidity measures for use in

- epidemiologic studies of antibiotic-resistant organisms. *Am J Epidemiol.* 2005;161:483-93.
58. Anderson KM, Wilson PW, Odell PM, Kannel WB. An updated coronary risk profile. A statement for health professionals. *Circulation.* 1991;83:356-362.
59. 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.
60. Wilkins CJ, Sriprasad S, Sidhu PS. Colour Doppler ultrasound of the penis. *Clin Radiol.* 2003;58:514-23.
61. Aversa A and Sarteschi LM. The role of penile colour-duplex ultrasound for the evaluation of erectile dysfunction. *J Sex Med* 2007;4:1437-47.
62. Montorsi P, Ravagnani PM, Galli S, Salonia A, Briganti A, Werba JP, Montorsi F. Association between erectile dysfunction and coronary artery disease: Matching the right target with the right test in the right patient. *Eur Urol.* 2006;50:721-31.
63. Thompson IM, Tangen CM, Goodman PJ, Probstfield JL, Moinpour CM, Coltman CA. Erectile dysfunction and subsequent cardiovascular disease. *JAMA.* 2005 21;294:2996-3002.
64. Inman, BA, Sauver, JL, Jacobson, DJ, McGree, ME, Nehra, A, Lieber, MM, Roger, VL, Jacobsen, SJ. A population-based, longitudinal study of erectile dysfunction and future coronary artery disease. *Mayo Clin Proc* 2009;84:108-13.
65. Gazzaruso C, Solerte SB, Pujia A, Coppola A, Vezzoli M, Salvucci F, Valenti C, Giustina A, Garzaniti A. Erectile dysfunction as a predictor of cardiovascular events and death in diabetic patients with angiographically proven asymptomatic coronary artery disease: a potential protective role for statins and 5-phosphodiesterase inhibitors. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:2040-4.

66. Gazzaruso C, Giordanetti S, De Amici E, Bertone G, Falcone C, Geroldi D, Fratino P, Solerte SB, Garzaniti A. Relationship between erectile dysfunction and silent myocardial ischemia in apparently uncomplicated type 2 diabetic patients. *Circulation*. 2004;110:22-6.
67. Wespes E, Amar E, Hatzichristou D, Hatzimouratidis K, Montorsi F, Pryor J, Vardi Y; EAU Guidelines on erectile dysfunction: an update. *Eur Urol*. 2006;49:806-15
68. Montague KD, Jarow JP, Broderick JA, Dmochowski RR, Heaton JPW, Lue TF, Milbank AJ, Nehra A, Sharlip ID. The management of erectile dysfunction: an AUA update. *J Urol*. 2005;174:230-9
69. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1983;67:968-77.
70. Flegal KM, Graubard BI, Will iamson DF, Gail MH. Cause-specific excess deaths associated with underweight, overweight, and obesity. *JAMA*. 2007;298:2028-37
71. Schulte H, Cullen P, Assmann G. Obesity, mortality and cardiovascular disease in the Münster Heart Study (PROCAM). *Atherosclerosis*. 1999;144:199
72. Harrington M, Gibson S, Cottrell RC. A review and meta-analysis of the effect of weight loss on all-cause mortality risk. *Nutr Res Rev*. 2009;22:93-108.
73. Cannon CP. Mixed dyslipidemia, metabolic syndrome, diabetes mellitus, and cardiovascular disease: clinical implications. *Am J Cardiol*. 2008;102(12A):5L-9L.
74. Canoy D, Wareham N, Luben R, Welch A, Bingham S, Day N, Khaw KT. Cigarette smoking and fat distribution in 21,828 British men and women: a population-based study. *Obes Res*. 2005 ;13:1466-75.
75. Chelland Campbell S, Moffatt RJ, Stamford BA. Smoking and smoking cessation -- the relationship between cardiovascular disease and lipoprotein metabolism: a review. *Atherosclerosis*. 2008 ;201:225-35

76. Nicolosi A, Glasser DB, Moreira ED, Villa M; Erectile Dysfunction Epidemiology Cross National Study Group. Prevalence of erectile dysfunction and associated factors among men without concomitant diseases: a population study. *Int J Impot Res.* 2003;15:253-7.
77. Kupelian V, Link CL, McKinlay JB. Association between Smoking, Passive Smoking, and Erectile Dysfunction: Results from the Boston Area Community Health (BACH) Survey. *Eur Urol.* 2007 ;52:416-22.
78. Millett C, Wen LM, Rissel C, Smith A, Richters J, Grulich A, de Visser R. Smoking and erectile dysfunction: findings from a representative sample of Australian men. *Tob Control.* 2006;15:136-9
79. Lam TH, Abdullah AS, Ho LM, Yip AW, Fan S. Smoking and sexual dysfunction in Chinese males: findings from men's health survey. *Int J Impot Res.* 2006;18:364-9.
80. Vignozzi L, Corona G, Petrone L, Filippi S, Morelli A, Forti G and Maggi M Testosterone and sexual activity. *J Endocrinol Invest* 28 (Supp n 3): 39-44, 2005. (
81. Morelli A, Corona G, Filippi S, Ambrosiani S, Forti G, Vignozzi L, and Maggi M. Which patients with sexual dysfunction are suitable for testosterone replacement therapy? *J Endocrinol Invest.* 2007;30:880-880.
82. Buvat J, Lemaire A. Endocrine screening in 1,022 men with erectile dysfunction: clinical significance and cost-effective strategy. *J Urol.* 1997;158:1764-67.
83. Wu FC, Tajar A, Pye SR, Silman AJ, Finn JD, O'Neill TW, Bartfai G, Casanueva F, Forti G, Giwercman A, Huhtaniemi IT, Kula K, Punab M, Boonen S, Vanderschueren D; European Male Aging Study Group. European Male Aging Study Group. Hypothalamic-pituitary-testicular axis disruptions in older men are

- differentially linked to age and modifiable risk factors: the European Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:2737-45.
84. Isidori AM, Giannetta E, Greco EA, Gianfrilli D, Bonifacio V, Isidori A, Lenzi A, Fabbri A. Effects of testosterone on body composition, bone metabolism and serum lipid profile in middle-aged men: a meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf).*2005;63:280-93.
85. Phillips GB, Pinkernell BH, Jing TY. The association of hypotestosteronemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler Thromb.* 1994;14:701-6.
86. Rosano GM, Sheiban I, Massaro R, Pagnotta P, Marazzi G, Vitale C, Mercurio G, Volterrani M, Aversa A, Fini M. Low testosterone levels are associated with coronary artery disease in male patients with angina. *Int J Impot Res.* 2007;19:176-82.
87. Tomlinson JW, Holden N, Hills RK, Wheatley K, Clayton RN, Bates AS, Sheppard MC, Stewart PM. Association between premature mortality and hypopituitarism. West Midlands Prospective Hypopituitary Study Group. *Lancet.* 2001;357:425-31.
88. Bojesen A, Juul S, Birkebaek N, Gravholt CH. Increased mortality in Klinefelter syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:3830-4
89. Hamilton JB, Mestler GE. Mortality and survival: comparison of eunuchs with intact men and women in a mentally retarded population. *J Gerontol.* 1969;24:395-411.
90. Abbott RD, Launer LJ, Rodriguez BL, Ross GW, Wilson PW, Masaki KH, Strozyk D, Curb JD, Yano K, Popper JS, Petrovitch H. Serum estradiol and risk of stroke in elderly men. *Neurology.* 2007;68:563-8.

91. Arnlöv J, Pencina MJ, Amin S, Nam BH, Benjamin EJ, Murabito JM, Wang TJ, Knapp PE, D'Agostino RB Sr, Bhasin S, Vasani RS. Endogenous sex hormones and cardiovascular disease incidence in men. *Ann Intern Med* 2006; 145: 176-184
92. Barrett-Connor E, Khaw KT. Endogenous sex hormones and cardiovascular disease in men. A prospective population-based study. *Circulation*;1988;3:539-45
93. Contoreggi CS, Blackman MR, Andres R, Muller DC, Lakatta EG, Fleg JL, Harman SM; Plasma levels of estradiol, testosterone, and DHEAS do not predict risk of coronary artery disease in men. *J Androl*. 1990;11:460-70
94. Harman SM, Metter EJ, Tobin JD, Pearson J, Blackman MR. 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
95. Vikan T, Johnsen SH, Schirmer H, Njolstad I, Svartberg, Endogenous testosterone and the prospective association with carotid atherosclerosis in men : the Tromso study.*J Epidemiol* 2009 ;24:289-95
96. Yarnell JW, Beswick AD, Sweetnam PM, Riad-Fahmy D, Endogenous sex hormones and ischemic heart disease in men. The Caerphilly prospective study. *Arterioscler Thromb*. 1993;4:517-20.
97. Araujo AB, Kupelian V, Page ST, Handelsman DJ, Bremner WJ, McKinlay JB. Sex steroids and all-cause and cause-specific mortality in men. *Arch Int Med*, 2007;167:1252-60.
98. Maggio M, Lauretani F, Ceda GP, Bandinelli S, Ling SM, Metter EJ, Artoni A, Carassale L, Cazzato A, Ceresini G, Guralnik JM, Basaria S, Valenti G, Ferrucci L. Relationship between low levels of anabolic hormones and 6-year mortality in older men: the aging in the Chianti Area (InCHIANTI) study. *Arch Intern Med*. 2007;167:2249-54.

99. Laughlin GA, Barrett-Connor E, Bergstrom J. Low serum testosterone and mortality in older men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:68-75.
100. Khaw KT, Dowsett M, Folkerd E, Bingham S, Wareham N, Luben R, Welch A, Day N. Endogenous testosterone and mortality due to all causes, cardiovascular disease, and cancer in men: European prospective investigation into cancer in Norfolk (EPIC-Norfolk) Prospective Population Study. *Circulation*, 2007;16:2694-2701.
101. Muller M, van den Beld AW, Bots ML, Grobbee DE, Lamberts SW, van der Schouw YT. Endogenous sex hormones and progression of carotid atherosclerosis in elderly men. *Circulation*. 2004; 109: 2074-2079.
102. Yeap BB, Hyde Z, Almeida OP, NBorman PE, Chubb SA. Lower testosterone levels predict incident stroke and transient ischemic attack in older men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:2353-9.
103. Tibblin G, Adlerberth A, Lindstedt G, Björntorp P. The pituitary-gonadal axis and health in elderly men: a study of men born in 1913. *Diabetes*. 1996; 45:1605-9.
104. Haffner SM, Shaten J, Stern MP, Smith GD, Kuller L. Low levels of sex hormone-binding globulin and testosterone predict the development of non-insulin-dependent diabetes mellitus in men. MRFIT Research Group. Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am J Epidemiol*; 1996;143:889-97.
105. 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.
106. 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*, 2008;23, 490-494.

107. Ding EL, Song Y, Malik VS, Liu S. Sex differences of endogenous sex hormones and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*;2006;295:1288-99.
108. Laaksonen DE, Niskanen L, Punnonen K, Nyssönen K, Tuomainen TP, Valkonen VP, Salonen R, Salonen JT. Testosterone and sex hormone-binding globulin predict the metabolic syndrome and diabetes in middle-aged men. *Diabetes Care*;2004;27:1036-41.
109. 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.
110. 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.
111. Caminiti G, Volterrani M, Iellamo F, Marazzi G, Massaro R, Miceli M, Mammi C, Piepoli M, Fini M, Rosano GM. Effect of long-acting testosterone treatment on functional exercise capacity, skeletal muscle performance, insulin resistance, and baroreflex sensitivity in elderly patients with chronic heart failure a double-blind, placebo-controlled, randomized study. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:919-27.
112. Jankowska EA, Filippatos G, Ponikowska B, Borodulin-Nadzieja L, Anker SD, Banasiak W, Poole-Wilson PA, Ponikowski P. Reduction in circulating testosterone relates to exercise capacity in men with chronic heart failure. *J Card Fail*. 2009;15:442-50.
113. Cacioppo JT, Ernst JM, Burlison MH, McClintock MK, Malarkey WB, Hawkley LC, Kowalewski RB, Paulsen A, Hobson JA, Hugdahl K, Spiegel D, Berntson GG.

- Lonely traits and concomitant physiological processes: the MacArthur social neuroscience studies. *Int J Psychophysiol.* 2000;35:143-54.
114. .Hawkey LC, Cacioppo JT. Loneliness and pathways to disease. *Brain Behav Immun.* 2003;17 (Suppl 1):S98-105.
115. Löfvenmark C, Mattiasson AC, Billing E, Edner M. Perceived loneliness and social support in patients with chronic heart failure. *Eur J Cardiovasc Nurs.* 2009 Jun 16. [Epub ahead of print]
116. Rosengren A, Hawken S, Ounpuu S, Sliwa K, Zubaid M, Almahmeed WA, Blackett KN, Sitthi-amorn C, Sato H, Yusuf S; INTERHEART investigators. Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11119 cases and 13648 controls from 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet.* 2004;364:953-62.
117. Jannini EA, Screponi E, Carosa E et al. Lack of sexual activity from erectile dysfunction is associated with a reversible reduction in serum testosterone. *Int J Androl.* 1999, 22: 385-92.
118. Carosa E, Benvenga S, Trimarchi F et al. Sexual inactivity results in reversible reduction of LH bioavailability. *Int J Impot Res.* 2002, 14: 93-9.
119. Carosa E, Martini P, Brandetti F et al. Type V phosphodiesterase inhibitor treatments for erectile dysfunction increase testosterone levels. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2004, 61: 382-6.
120. Rosengren A, Wilhelmsen L, Orth-Gomér K. Coronary disease in relation to social support and social class in Swedish men. A 15 year follow-up in the study of men born in 1933. *Eur Heart J.* 2004;25:56-63
121. Coyne JC, Rohrbaugh MJ, Shoham V, Sonnega JS, Nicklas JM, Cranford JA. Prognostic importance of marital quality for survival of congestive heart failure. *Am J Cardiol.* 2001;88:526-9.

Tabelle

Età (anni)	52.9±12.8 (intervallo 17-88)
Tipo di relazione di coppia (%)	
Relazione stabile con convivenza	74.2
Relazione stabile senza convivenza	15.5
Non relazione stabile	10.3
Livello di istruzione(%)	
Nessuna/primaria	17.0
Media inferiore	30.4
Media superiore o laurea	33.2
Laurea	19.4
Comorbidità (%)	
Fumatori correnti	33.1
Ipertensione arteriosa	27.4
Diabete mellito	20.4
Patologie CV all'arruolamento	11.6
Sindrome metabolica, (criteri NCEP-ATPIII)	33.3
Parametrici clinici, biochimici e strumentali	
BMI (Kg/m ²)	26.4±3.9
Circonferenza vita (cm)	97.4±10.1
Pressione arteriosa sistolica (mmHg)	140[130-150]
Pressione arteriosa diastolica (mmHg)	85[80-90]
Glicemia (mg/dl)	96[87-108]
Colesterolo totale (mg/dl)	205.8±42.6
Colesterolo HDL	49.8±12.0
Trigliceridi (mg/dl)	119[830-171]
Testosterone totale (nmol/L)	16.5±6.2
VPS in condizioni di flaccidità (cm/sec)	16.0±5.5
VPS in condizioni di flaccidità < 13 cm/sec (%)	35.5
VPS dopo PGE1 (cm/sec)	53.5±20.6
VPS dopo PGE1 < 25 cm/sec (%)	5.4
VPS dopo PGE1 25-35 cm/sec (%)	13.2
VPS dopo PGE1 > 35 cm/sec (%)	81.4
Punteggio di SIEDY	
Scala 1 (componente organica della DE)	3.2±2.4
Scala 2 (componente relazionale della DE)	1.8±1.9
Scala 3 (componente intrapsichica della DE)	3.1±2.1
Severità della DE (%)	
Lieve	70.6
Moderata	13.6
Severa	15.8

Tabella 1. Caratteristiche del campione. I dati sono espressi come media \pm DS quando distribuiti normalmente, mediana[quartili] quando non parametrici e in percentuale quando categorici. CV= cardiovascolari, BMI= indice di massa corporea, VPS= velocità di picco sistolico, PGE1= prostaglandina DE= disfunzione erettile

Parametri	Hazard ratio	p<
DSI della partner	2.62[1.53-4.49]	0.0001
DSI del paziente	0.62[0.27-1.44]	NS
VPS in condizioni di flaccidità < 13 cm/sec	1.72[1.01-2.92]	0.01
VPS dopo PGE1 < 25 cm/sec	2.65[1.21-5.84]	0.05

Tabella 2. Hazard ratio per eventi cardiovascolari maggiori di diversi parametri come derivati dall'analisi di Cox dopo aggiustamento per età del paziente, età della partner e comorbilità (punteggio del Chronic Disease Score). DSI= desiderio sessuale ipoattivo; VPS= velocità di picco sistolico all'ecocolordoppler penieno.

BMI (Kg/m²)	Livelli di TT (nM)*	TT < 12 nM* (%)	TT < 10.4 nM* (%)	TT < 8 nM* (%)
<25	18.5±5.9	12.1	6.5	2.5
25-30	15.8±6.2	25.9	16.2	6.0
>30	13.1±4.7	44.1	29.3	10.5

Tabella 3. Livelli di Testosterone e prevalenza di ipogonadismo in accordo con diverse soglie di testosterone totale (TT) in funzione delle classi di obesità.

* $p < 0.0001$ per trend.

Figure

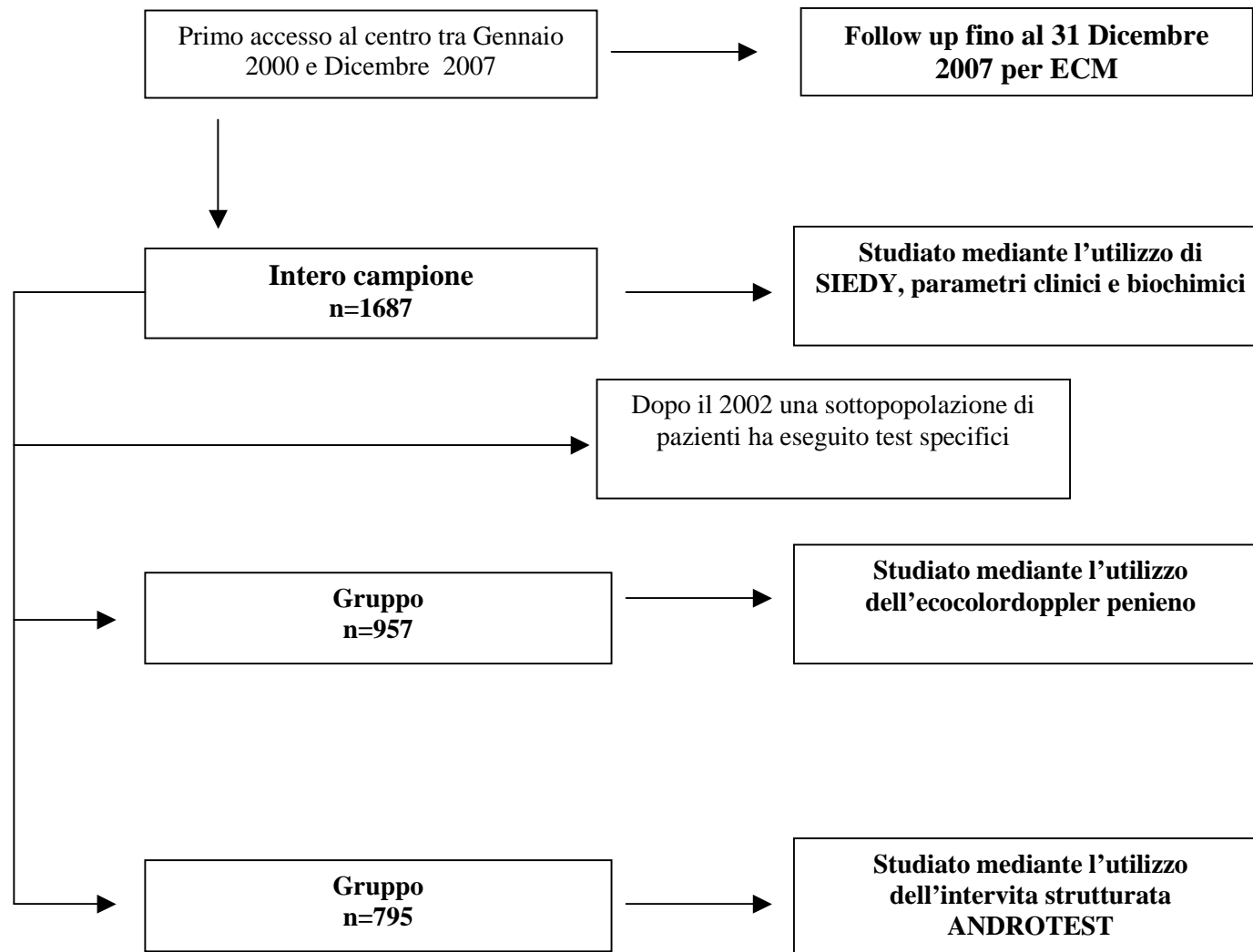


Figura 1. Rappresentazione schematica dello studio. ECM= eventi cardiovascolari maggiori. SIEDY= structured interview on erectile dysfunction (ref. 13).

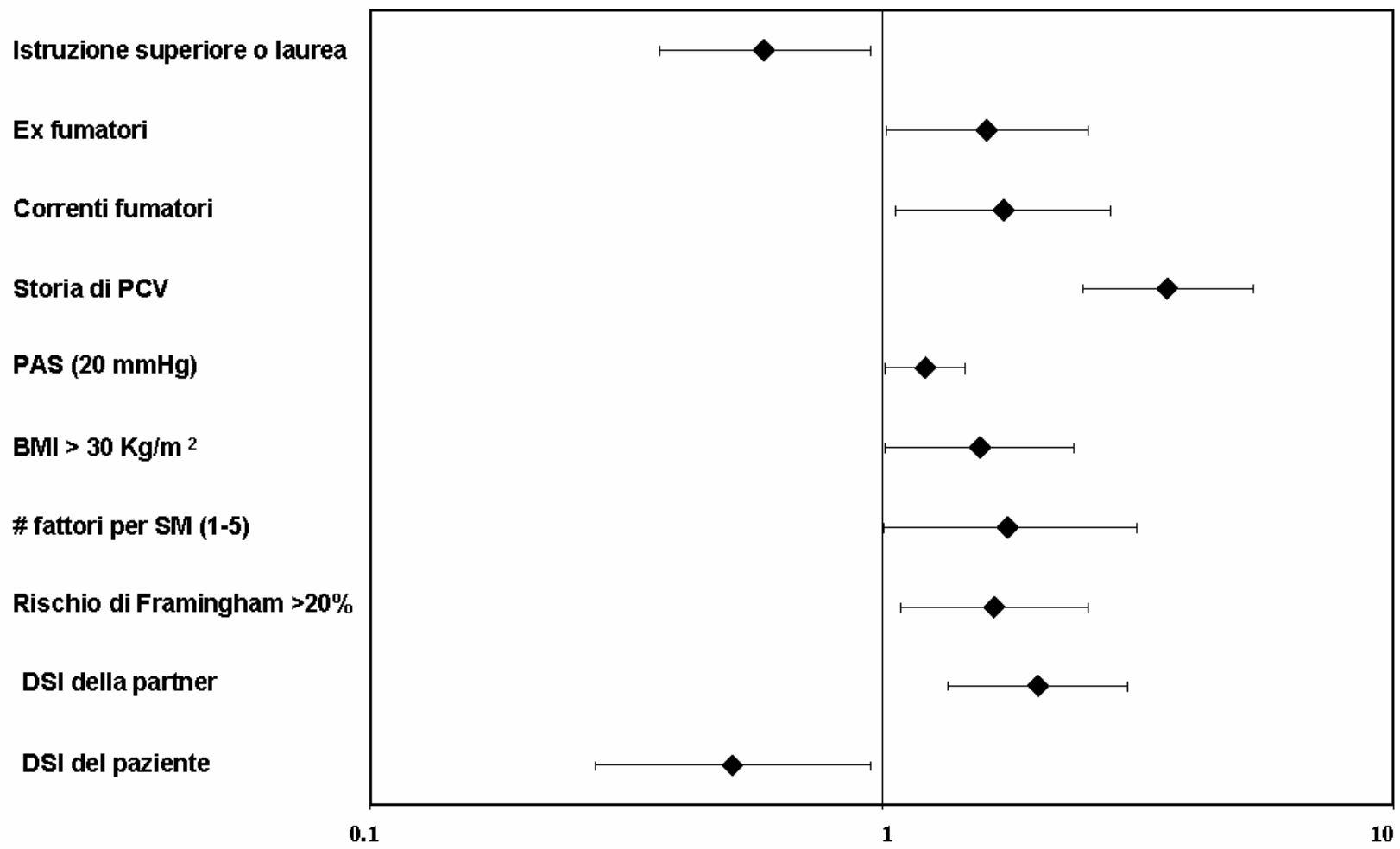
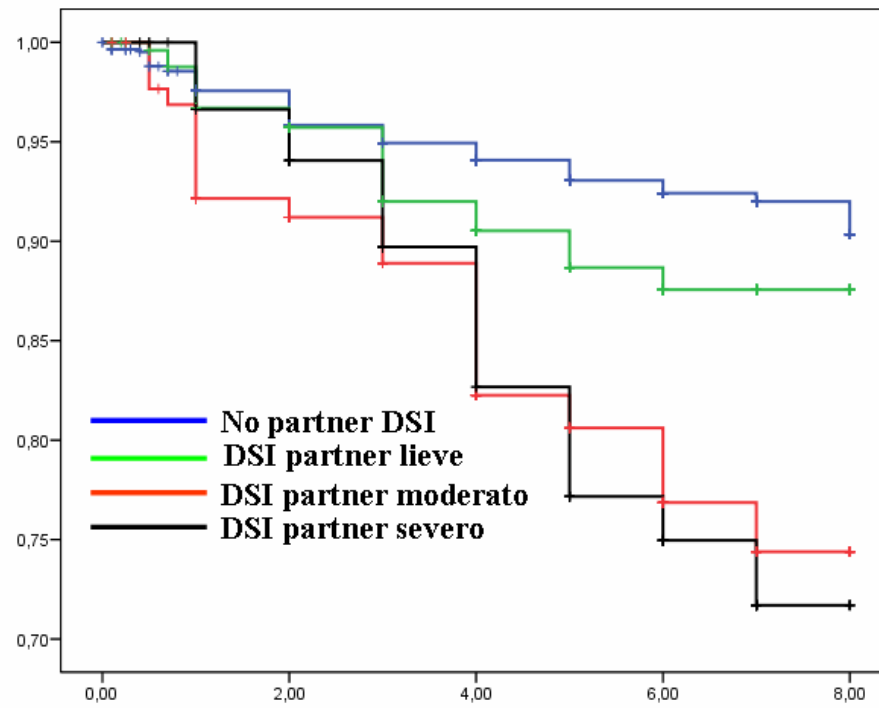


Figura 2. Hazard ratio e 95% intervallo di confidenza (scala logaritmica) per incidenza di eventi cardiovascolari maggiori (ECM) relativi a diversi parametri ottenuti dalla valutazione anamnestica e clinica dei pazienti all'arruolamento. Tutti i dati sono stati aggiustati per età e comorbidità (punteggio del Chronic Disease Score). PCV= patologia cardiovascolare; PAS= pressione arteriosa sistolica, SM= sindrome metabolica; BMI= indice di massa corporea; DSI= desiderio sessuale ipoattivo.

Proporzione di pazienti liberi da ECM



Follow up (anni)

$p < 0.0001$ vs no DSI

$p < 0.0001$ vs no DSI

Figura 3. Rischio di incidenza di eventi cardiovascolari maggiori (ECM) derivato dalle curve di Kaplan Mayer in rapporto alla severità del desiderio sessuale ipoattivo (DSI) della partner.

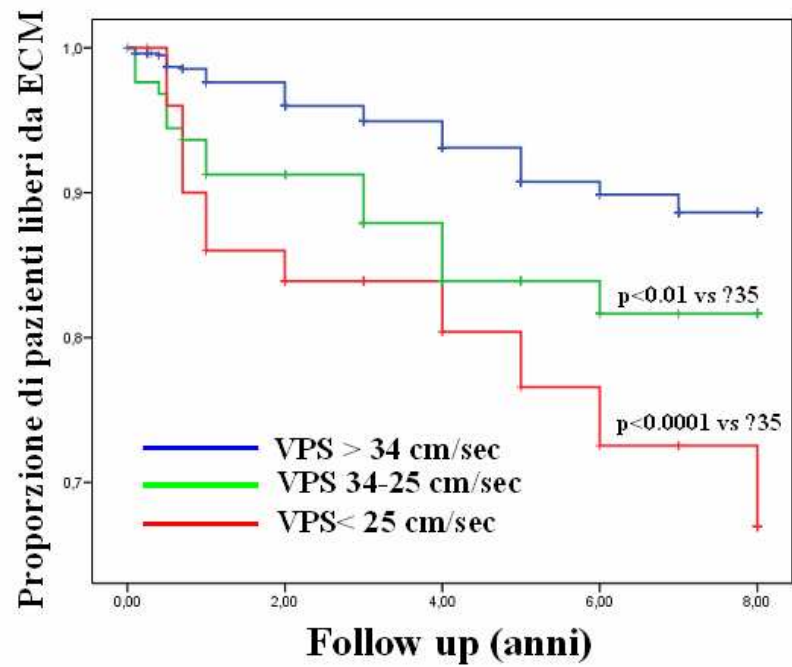
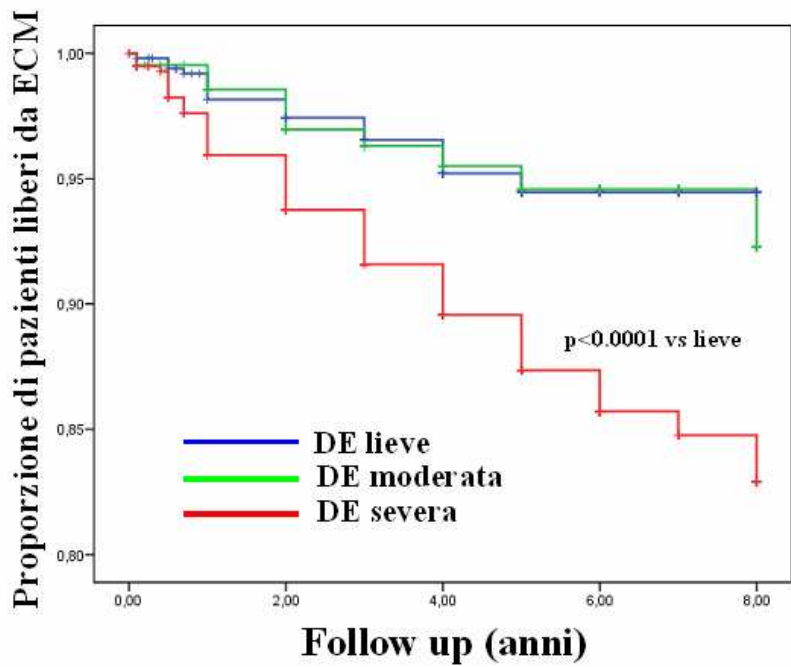


Figura 4. Rischio di incidenza di eventi cardiovascolari maggiori (ECM) come derivato dalle curve di Kaplan Mayer in rapporto alla severità della disfunzione erettile (DE, difficoltà nell'ottenere una erezione sufficiente per penetrare in < 50%, DE lieve; 50-75%, DE moderata, e > 75%, DE severa; vedi ref. 13) o in rapporto a diversi gradi di insufficienza vascolare peniena (velocità di picco sistolico, VPS dopo PGE1, > 34, 34-25 o < 25 cm/sec).

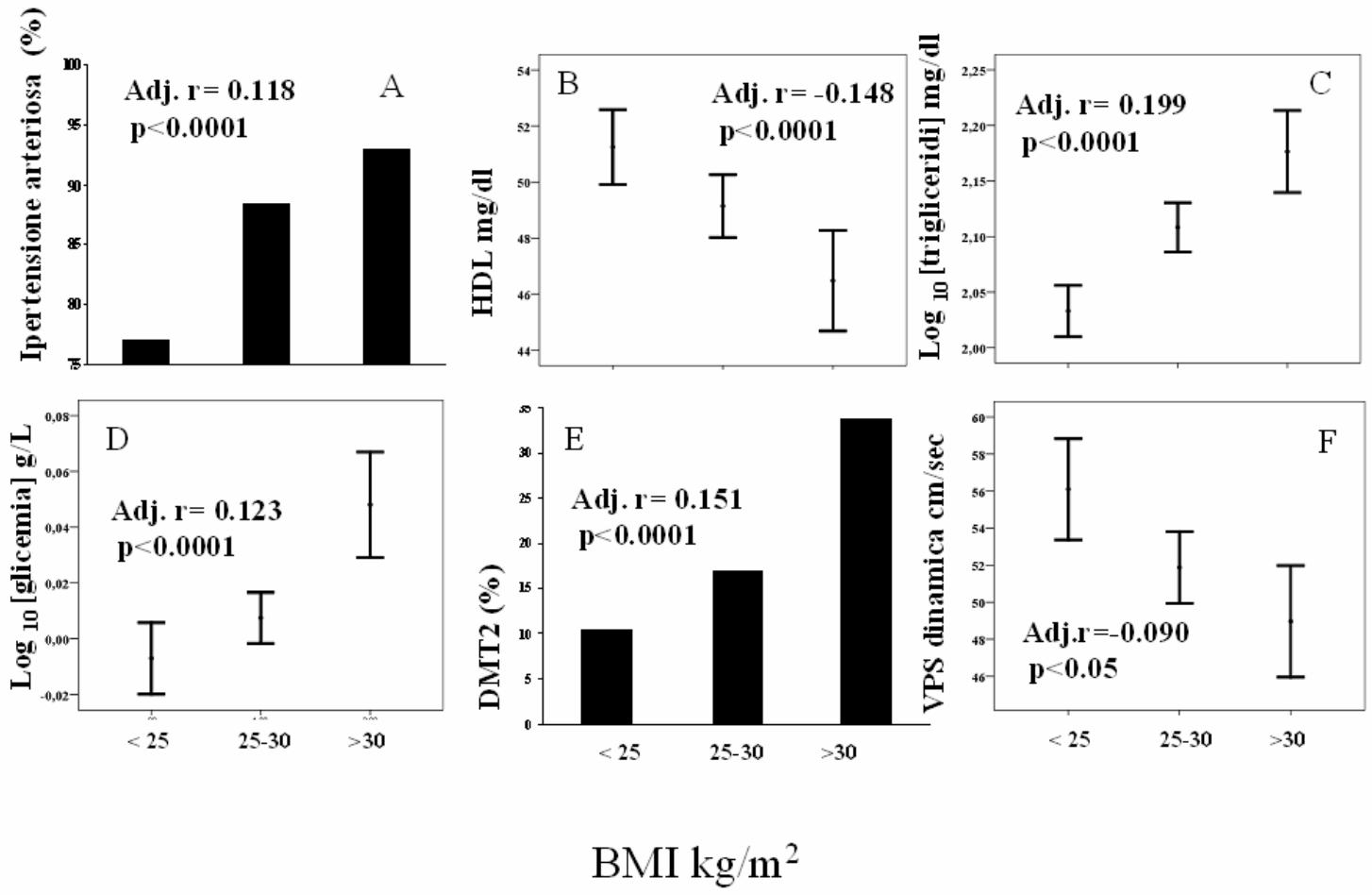
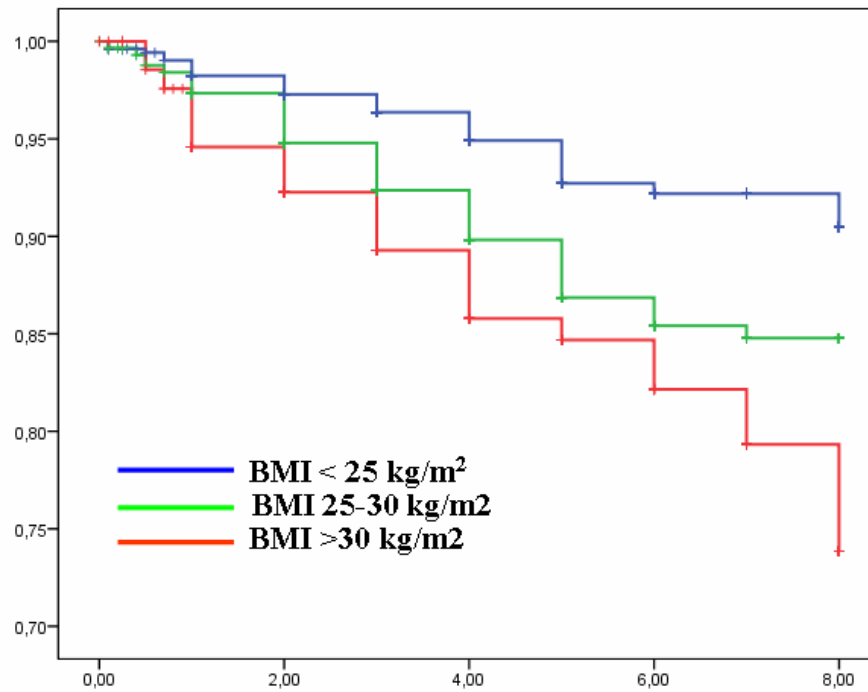


Figura 5. A-E) Associazione tra obesità e diversi parametri metabolici e cardiovascolari. **F)** Velocità di picco sistolico dinamica (dopo stimolo con PGE-1) in funzione delle classi di obesità. Nei pannelli B-D, F i dati sono espressi come media e [95% intervallo di confidenza]; nei pannelli A ed E i dati sono espressi come percentuale. BMI= indice di massa corporea. Gli inserti rappresentano il dato aggiustato per età e BMI considerato come variabile continua. L'ipertensione arteriosa è stata definita in accordo con i criteri del NCEP-ATPIII in presenza di valori di pressione arteriosa $\geq 135/80$ mmHg o trattamento pregresso con farmaci antiipertensivi.

Proporzione di pazienti liberi da ECM



p<0.01 vs BMI < 25 kg/m²

p<0.0001 vs BMI < 25 kg/m²

Figure 6 Rischio di incidenza di eventi cardiovascolari maggiori (ECM) come derivato dalle curve di Kaplan Mayer in rapporto alle diverse classi di obesità.

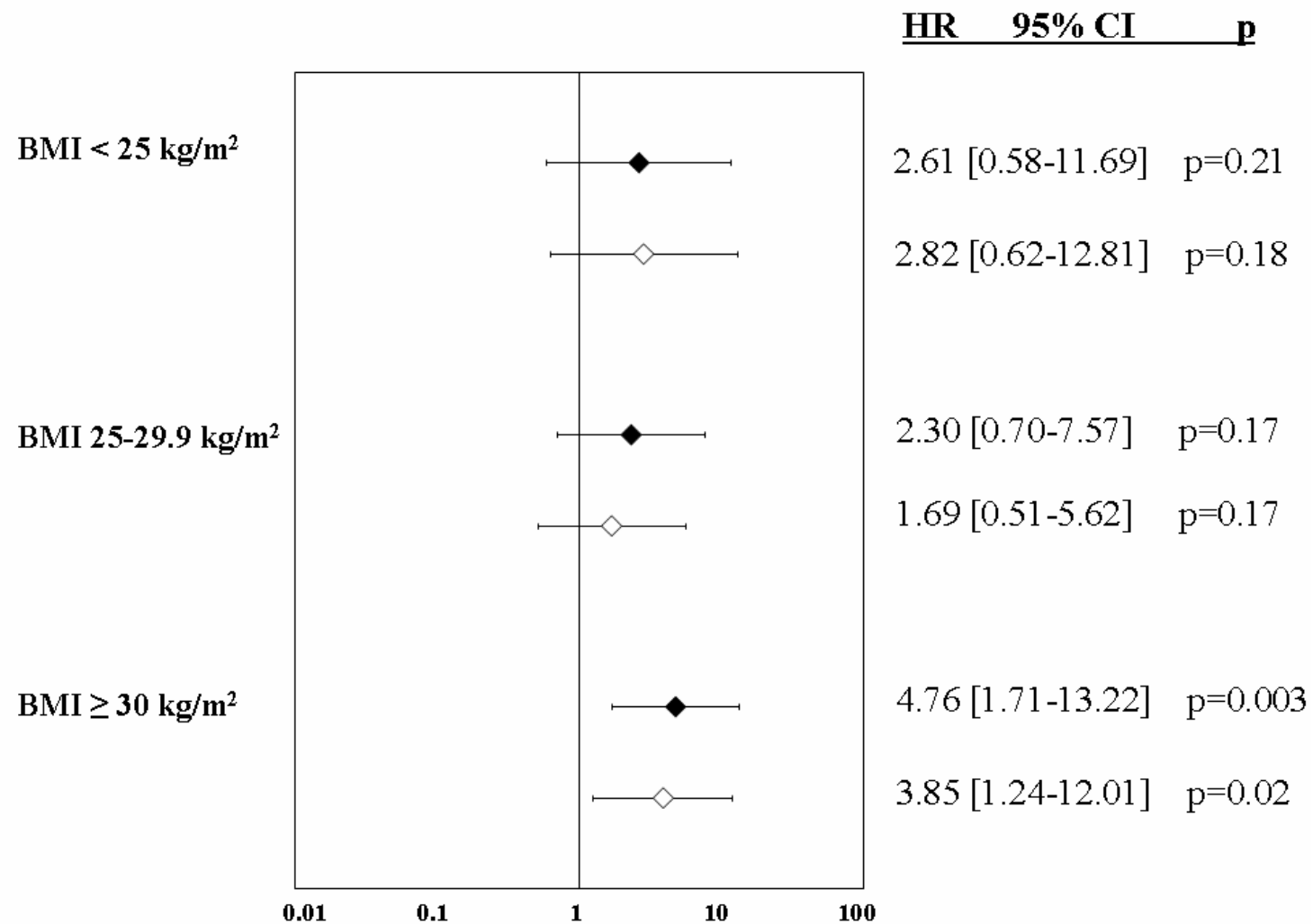
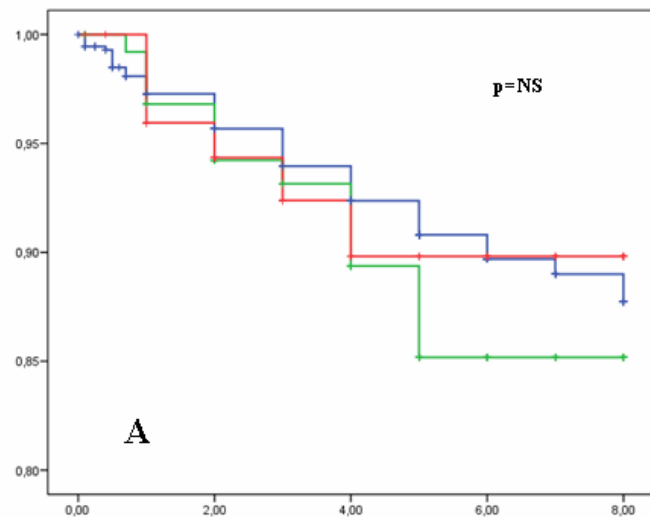


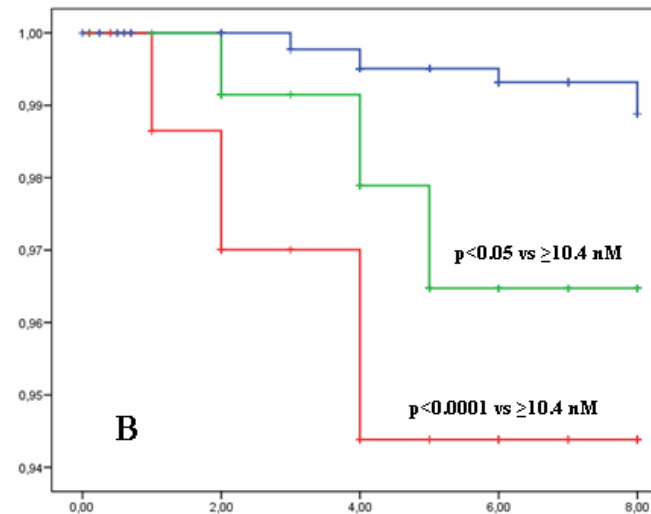
Figura 7. Hazard ratio e 95% intervallo di confidenza (scala logaritmica) per incidenza di eventi cardiovascolari maggiori (ECM) in funzione delle classi di obesità relativi a diversi parametri ottenuti dall'analisi univariata (rombi neri) e dalla regressione multipla di Cox (rombi bianchi) dopo aggiustamento per età e comorbidità (punteggio Chronic Disease Score). BMI= indice di massa corporea.

Proporzione di pazienti liberi da ECM



Follow up (anni)

Proporzione di pazienti liberi da decesso CV



Follow up (anni)

- TT > 10.4 nM
- TT 10.4-8 nM
- TT < 8 nM

Figure 8. Rischio di incidenza di eventi cardiovascolari maggiori (ECM) derivato dalle curve di Kaplan Mayer in rapporto a diversi livelli di testosterone totale (TT).

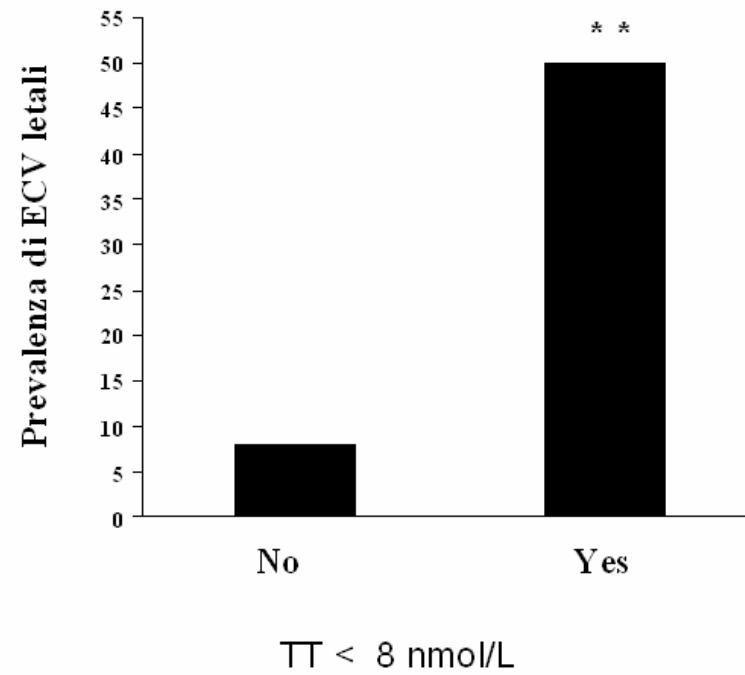
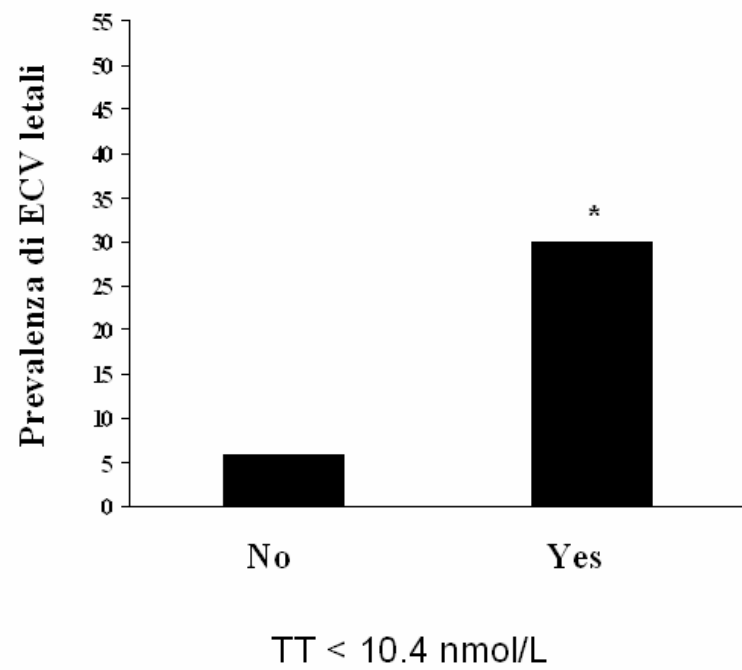


Figura 9. Letalità di eventi cardiovascolari maggiori (SCM) in rapporto al grado di ipogonadismo. TT= testosterone totale. * $p < 0.001$, ** $p < 0.0001$.

Appendici

APPENDICE I: SIEDY (Structured Interview on Erectile Dysfunction)

Istruzioni per la compilazione

SIEDY è una intervista strutturata breve, versatile e semplice da applicare, utile per fornire al medico un orientamento diagnostico nel paziente affetto da disfunzione erettile. L'intervista è costituita da 13 domande e 2 accessorie che il medico deve somministrare al paziente. Ogni domanda prevede risposte con un punteggio precodificato (0-3). La modalità con cui il medico deve attribuire il punteggio è riportata dopo ogni domanda. Le domande somministrate nell'ordine riportato, fanno parte di tre gruppi chiamati scale. La scala 1, composta dalle domande 4 13 15, quantifica la componente organica del disturbo. Un punteggio totale in tale scala ≥ 3.5 indica con il 68% di sensibilità e specificità la presenza di una componente organica alla base della disfunzione erettile. La scala 2, composta dalle domande 7 8 9 10, indica e quantifica la presenza di una componente relazionale. La scala 3, composta dalle domande 2 3 6 11 12 14, indica e quantifica la presenza di una componente psicogena. Le domande 1 e 5 non sono da considerarsi ai fini del punteggio delle scale. Alla fine dell'intervista sono allegate 5 domande (appendice A) per la quantificazione della gravità della disfunzione erettile.

1) Lavora? Sì No

CHE LAVORO FA?

- 0 pensionato
- 1 studente
- 2 disoccupato
- 3 lavoratore

2) E' soddisfatto del suo lavoro / delle sue occupazioni?

0 è un lavoro/occupazione molto gratificante da tanti punti di vista; 1 gli piace abbastanza; 2 avrebbe preferito fare qualcos'altro nella vita; 3 non è assolutamente soddisfatto. N.B Anche le persone che non lavorano, come i pensionati, possono avere delle occupazioni.

- 0 Molto soddisfatto
- 1 Abbastanza soddisfatto
- 2 Poco soddisfatto
- 3 No per niente

3) Pensa mai al lavoro/ alle sue occupazioni fuori dall'orario di lavoro? Quanto spesso?

Ci riferiamo agli ultimi tre mesi: 1 il paziente ha pensieri occasionali riguardo al lavoro/ occupazioni, che però non interferiscono con l'attività extralavorativa; 2 se interferiscono con la vita extralavorativa del paziente; 3 incapacità di concentrarsi sulla vita extralavorativa. N.B. Se un soggetto non lavora, lo stress sul lavoro ha un punteggio=0

- 0 mai
- 1 talvolta
- 2 abbastanza spesso
- 3 spesso

4) Ha avuto interventi chirurgici?

Quali?

Ha avuto ricoveri senza interventi chirurgici?

Ha avuto altre malattie importanti senza ricovero? Per cosa?

Segnalare soltanto le patologie sotto specificate. Si attribuisce un punteggio di 0 se il paziente non ha nessuna delle patologie sotto indicate; si attribuisce un punteggio

3 se è presente una o più delle patologie sotto indicate. * La radioterapia pelvica viene chiamata in causa nell'eziologia del disturbo erettivo se il deficit è comparso dopo il trattamento.

a) Patologia cardiovascolare

Cardiopatía ischemica

Ictus

Diabete Mellito

Ipertensione arteriosa

Dislipidemia

Arteriopatía

*Radioterapia pelvica

No 0

Si 3

b) Patologia Neurologica

Gli interventi chirurgici sull'addome vengono chiamati in causa nell'eziologia del deficit erettivo se il deficit è comparso dopo l'intervento. Si attribuisce un punteggio di 0 se il paziente non ha nessuna delle patologie sotto indicate; si attribuisce un punteggio 3 se è presente una o più delle patologie sotto indicate.

Patologie/ interventi/ traumi del plesso pelvico

Patologie/ interventi/ traumi del midollo spinale

Patologie/ interventi/ traumi del Sistema Nervoso Centrale

No 0

Si 3

5) Ha una relazione stabile con una partner fissa (moglie o compagna / compagno)?

CONVIVETE?

Per relazione stabile intendiamo un rapporto affettivo che duri da almeno due mesi e all'interno del quale ci sono dei rapporti sessuali.

0 Relazione stabile con convivenza

1 Relazione stabile con saltuaria convivenza

2 Relazione stabile senza convivenza

3 Non relazione stabile

6) Ha rapporti conflittuali con la sua partner?

LITIGATE SPESSO? VI EVITATE?

Sono considerati normali i rapporti in cui c'è una bassa conflittualità e un buon dialogo; 1: litigi occasionali quando c'è un buon dialogo e ogni tanto si verificano dei litigi che non compromettono i rapporti familiari; 2 Litigi frequenti se ci sono tentativi di dialoghi ma con scontri che compromettono i rapporti familiari; 3:Per sempre si intende una totale assenza di dialogo e persino evitamento.

- 0 No, ho rapporti normali
- 1 No, litigi occasionali
- 2 Sì litigi frequenti
- 3 Sempre

7) La sua partner ha malattie importanti? Sì No

QUALI? QUESTE MALATTIE INCIDONO SULLA QUALITÀ DELLA VITA DELLA SUA PARTNER? QUESTE MALATTIE RENDONO PIÙ DIFFICILE IL RAPPORTO SESSUALE?

Per “ malattie importanti” si intendono quelle che incidono in maniera rilevante sulla qualità della vita della paziente.

Alcune di queste malattie possono incidere in maniera rilevante sull'attività sessuale; l'ostacolo al rapporto sessuale deve essere inteso come ostacolo obbiettivo e non soggettivo. Per esempio il partner potrebbe avere delle difficoltà soggettive a fare l'amore con una donna affetta da cancro mammario e mastectomizzata, anche se in buone condizioni di salute; mentre l'ostacolo oggettivo è rappresentato dallo stato terminale della stessa paziente o dagli effetti collaterali delle cure.

- 0 No
- 1 Sì, non tali da compromettere l'attività sessuale
- 2 Sì, tali da compromettere l'attività sessuale
- 3 Sì, tali da rendere impossibile il rapporto sessuale

8) Rispetto a qualche tempo fa la sua partner ha voglia di fare l'amore?

1 se il desiderio è soltanto moderatamente ridotto ma non in modo tale da incidere sulla vita sessuale della coppia; 2 se negli ultimi tre mesi ha mostrato una riduzione del desiderio tale da ridurre in modo sostanziale la frequenza dei rapporti sessuali; 3 se da quando si conoscono la partner non ha mai avuto desiderio reale di fare l'amore.

- 0 Come o più di prima
- 1 Meno di prima
- 2 No, ultimamente ma in precedenza si
- 3 No, non ha mai avuto desiderio

9) La sua partner riesce a raggiungere l'orgasmo?

QUANTO SPESSO?

Ci basta sapere che l'abbia raggiunto almeno qualche volta nella vita. 0 nel 100% dei casi, 1 in più del 50 % dei casi, 2 in meno del 50% dei casi, 3 mai.

- 0 Sì, sempre
- 1 Sì, la maggior parte delle volte
- 2 Sì, qualche volta
- 3 Mai

10) La sua partner è in menopausa? Si No

Ha problemi relativi alla menopausa?

QUESTI PROBLEMI OSTACOLANO IL RAPPORTO SESSUALE?

LA PARTNER HA SECCHENZA VAGINALE? HA DOLORE DURANTE IL RAPPORTO SESSUALE?

Se la partner non è in menopausa, il punteggio di questa domanda è 0 e si passa alla domanda successiva. Per problemi che non ostacolano il rapporto sessuale si intendono per esempio le vampate di calore. Per ostacolo lieve si intende la

presenza sporadica di secchezza vaginale o dolore durante i rapporti; per forte impedimento al rapporto sessuale si intende la presenza di una sintomatologia tale da renderlo impossibile.

- 0 No
- 1 Ha problemi che non ostacolano il rapporto sessuale
- 2 Sì, ha problemi che ostacolano lievemente il rapporto
- 3 Si ha problemi che ostacolano fortemente il rapporto

11) Ci sono rapporti conflittuali in casa (figli o altri conviventi)?

Sono considerati normali se c'è una bassa conflittualità e un buon dialogo. 1 Occasionali quando c'è un buon dialogo e ogni tanto si verificano dei litigi che non compromettono i rapporti familiari. 2 Litigi frequenti se ci sono tentativi di dialoghi ma con scontri che compromettono i rapporti familiari; 3 se c'è una totale assenza di dialogo e persino evitamento.

- 0 No, normali
- 1 No, si litiga ogni tanto
- 2 Si litiga spesso
- 3 Non ci si rivolge la parola

12) Ha una relazione extra coppia?

- 0 No
- 1 Si stabile
- 2 Si occasionale
- 3 Relazione extraconiugale stabile più altre occasionali

13) Le capita mai di svegliarsi con un'erezione?

QUANTO SPESSO NEGLI ULTIMI TRE MESI?

QUANTO SPESSO LE SUCCEDEVA IN PASSATO?

La presenza di erezioni spontanee notturne ci indirizza verso una origine psicogena del problema erettile. 1 se il paziente riferisce che si è accorto che non sempre l'erezione spontanea notturna è presente ma con una frequenza ridotta di meno del 50% rispetto a prima negli ultimi tre mesi; 2 se è presente ma con una frequenza ridotta di più del 50% rispetto a prima negli ultimi tre mesi; 3 se non è più presente.

- 0 Sì, come sempre
- 1 Sì, ma meno frequenti di prima
- 2 Sì, ma molto meno frequenti
- 3 Mai

14) Ha avuto più o meno desiderio di fare l'amore nel corso degli ultimi tre mesi?

HA AVUTO PIÙ O MENO DESIDERIO RISPETTO A PRIMA?

1 se il paziente ha meno voglia di fare l'amore ma in meno del 50% delle occasioni; 2 se il paziente ha meno voglia di fare l'amore ma in più del 50% delle occasioni ; 3 se il paziente può ha notato la totale assenza del desiderio e spesso viene da noi per questo motivo.

- 0 Come o più di prima
- 1 Sì, ma meno rispetto a prima
- 2 Sì, ma molto meno rispetto a prima
- 3 Mai

15) Ha notato una riduzione della quantità di sperma (della quantità di eiaculato)?

Chiediamo al paziente di riferire quello che gli è successo negli ultimi tre mesi riguardo a tale problema. Spesso il paziente che non eiacula si sente meno virile per

cui ci saprà sicuramente riferire, quanto meno, che l'eiaculazione è molto ridotta perché l'ha notato (punteggio 2) o che non eiacula (punteggio 3). Il punteggio 1 viene dato al paziente che ci riferisce, solo perché gliel'abbiamo chiesto, che forse ha notato una riduzione ma di entità lieve.

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

PUNTEGGIO SCALE

Scala 1

Domande 4a 4b 13 15

Scala 2

Domande 7 8 9 10 =

Scala 3

Domande 2 3 6 11 12 14 =

N.B Le domande 1 e 5 non sono da considerarsi ai fini del punteggio.

N.B Un punteggio della scala 1 ≥ 3.5 indica al 68% di sensibilità e specificità la presenza di una componente organica.

Appendice A: domande relative alla severità della disfunzione erettile

1) Ci descriva cosa le succede durante il rapporto sessuale: ha un'erezione?

E' UN'EREZIONE COMPLETA?

E' UN'EREZIONE SUFFICIENTE PER UN RAPPORTO CON PENETRAZIONE?

Cosa le capita più spesso tra le cose che abbiamo detto, in particolare negli ultimi tre mesi?

Il paziente deve descrivere il problema erettile rispondendo alle nostre domande. Quindi, rileggendo quanto abbiamo scritto, chiediamo di confermarci se abbiamo capito il problema. La descrizione del problema va riferita agli ultimi tre mesi. Per qualche volta si intende < 25% dei casi, 1 25-50%, 2 > 50%. Ci riferiamo agli ultimi tre mesi. La frequenza va riferita al problema che gli capita più di frequente.

a) erezione completa e sufficiente per la penetrazione

- 0 qualche volta
- 1 abbastanza spesso
- 2 spesso
- 3 sempre

b) presente, incompleta ma sufficiente per la penetrazione

- 0 qualche volta
- 1 abbastanza spesso
- 2 spesso
- 3 sempre

c) presente, incompleta e insufficiente per la penetrazione

- 0 qualche volta
- 1 abbastanza spesso
- 2 spesso
- 3 sempre

d) assente

- 0 qualche volta
- 1 abbastanza spesso
- 2 spesso
- 3 sempre

oppure/ e

2) Le capita di avere un'erezione normale che si perde prima di venire?

1 in almeno il 25% dei casi; 2 tra 25-50% dei casi; 3 in più del 50% dei casi. Ci riferiamo agli ultimi tre mesi.

- 0 mai
- 1 ogni tanto
- 2 abbastanza spesso
- 3 spesso

3) Da quanto tempo ha problemi di erezione?

- 0 < 1 mese
- 1 < 6 mesi
- 2 < 2 anni
- 3 > 2 anni

4) Da quando si è aggravato?

- 0 < 1 mese
- 1 < 6 mesi
- 2 < 2 anni
- 3 > 2 anni

5) Tale disturbo è iniziato in maniera improvvisa o graduale?

- 0 Improvvisa
- 1 graduale

APPENDICE II: ANDROTEST

Istruzioni per la compilazione

ANDROTEST è un'intervista strutturata breve, versatile e semplice da applicare, utile per individuare il paziente affetto da probabile ipogonadismo di qualsivoglia natura (testosterone totale inferiore a 10.4 nmol/l o 300 ng/dl). Il test è applicabile a soggetti che si rivolgano al medico per un disturbo della sessualità, riferendo almeno un rapporto sessuale negli ultimi 3 mesi.

L'intervista è costituita da 12 items che il medico deve ottenere dal paziente. Ogni item prevede un punteggio pre-codificato (0-3). Le modalità con cui il medico deve attribuire il punteggio è riportata dopo ogni item. Il test deve essere somministrato

nell'ordine riportato. Un punteggio finale maggiore o uguale di 8 è indicativo per ipo-testeronemia.

1) Età

Si attribuisce un punteggio progressivo in base agli anni compiuti dal paziente, al momento della visita.

- 0 se < 40 anni
- 1 se età compresa tra 40-49 anni
- 2 se età compresa tra 50-59 anni
- 3 se età maggiore o uguale di 60 anni

2) A che età ha avuto lo sviluppo sessuale?

A CHE ETÀ È SVILUPPATO? E' SVILUPPATO COME TUTTI GLI ALTRI RAGAZZI DELLA SUA ETÀ? HA NOTATO CHE LA COMPARSA DEI PELI AL PUBE, L'INGROSSAMENTO DEI GENITALI È AVVENUTO IN ARMONIA CON I SUOI COETANEI?

Se il paziente ci dice che è sviluppato prima dei 14 anni, ovvero come gli altri ragazzi, la risposta si considera = 0; se invece riferisce un ritardo si attribuisce un punteggio 3.

- 0 9-14 anni (normale)
- 3 > 14 anni (ritardato)

3) Ha avuto diagnosi di patologia ipofisaria?

HA AVUTO RICOVERI CON INTERVENTI CHIRURGICI PER PATOLOGIA IPOFISARIA? HA FATTO TERAPIE MEDICHE PER PATOLOGIA IPOFISARIA ?

Si attribuisce un punteggio di 0 se il paziente non riferisce una qualsiasi diagnosi di patologia ipofisaria; si attribuisce un punteggio 3 nel caso di risposta positiva.

- 0 No
- 3 Sì

4) Ha avuto diagnosi di testicolo ritenuto (criptorchidismo)?

HA AVUTO RICOVERI CON INTERVENTI CHIRURGICI PER CRIPTORCHIDISMO ? HA FATTO TERAPIE MEDICHE PER CRIPTORCHIDISMO?

Si attribuisce un punteggio di 0 se il paziente non riferisce una qualsiasi forma di criptorchidismo (anche monolaterale); si attribuisce un punteggio 3 nel caso di risposta positiva.

0 No
3 Sì

5) Ci descriva cosa le succede durante il rapporto sessuale: quante volte è capitata un'assenza completa d'erezione?

La descrizione del problema va riferita agli ultimi tre mesi. Per qualche volta si intende < 25% dei casi; abbastanza spesso 25-50%; spesso 50-75%; sempre oltre 75% dei casi.

0 qualche volta
1 abbastanza spesso
2 spesso
3 sempre

6) Le capita mai di svegliarsi con un'erezione?

QUANTO SPESSO NEGLI ULTIMI TRE MESI?

QUANTO SPESSO LE SUCCEDEVA IN PASSATO?

Si attribuisce punteggio 1 se il paziente riferisce che si è accorto che non sempre l'erezione spontanea notturna è presente ma con una frequenza ridotta di meno del 50% rispetto a prima negli ultimi tre mesi; 2 se è presente ma con una frequenza ridotta di più del 50% rispetto a prima negli ultimi tre mesi; 3 se non è più presente.

- 0 Sì, come sempre
- 1 Sì, ma meno frequenti di prima
- 2 Sì, ma molto meno frequenti
- 3 Mai

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

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

Nel caso di risposta 3 (mai) alla domanda 7, la domanda 8 non può ovviamente essere posta. Perciò si attribuisce ad essa punteggio 1 e si passa alla domanda successiva (domanda 9).

8) Come vive il rapporto masturbatorio?

Si formula la domanda sopra riportata, attribuendo il seguente punteggio:

- 0 bene
- 1 con qualche senso di colpa
- 2 con molto senso di colpa
- 3 con profondo senso di colpa

9) Ha avuto più o meno desiderio di fare l'amore nel corso degli ultimi tre mesi?

HA AVUTO PIÙ O MENO DESIDERIO RISPETTO A PRIMA?

Si attribuisce punteggio 0 se il paziente non riferisce una calo del desiderio; punteggio 1 se il paziente riferisce qualsiasi riduzione del desiderio sessuale.

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

10) Ha notato una riduzione della quantità di eiaculato?

Chiediamo al paziente di riferire quello che gli è successo negli ultimi tre mesi riguardo a tale problema. L'eiaculazione può essere riferita molto ridotta (punteggio 2) o assente (punteggio 3) perché il paziente lo ha notato. Il punteggio 1 viene dato al paziente che ci riferisce, solo perché gliel'abbiamo chiesto, che in effetti ha notato una riduzione dell'eiaculato, ma di entità lieve.

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

11) Ha difficoltà a raggiungere l'orgasmo durante

il rapporto sessuale?

RIESCE A RAGGIUNGERE L'ORGASMO QUANDO FA L'AMORE CON LA PENETRAZIONE, RIESCE A RAGGIUNGERLO CON LA STIMOLAZIONE MANUALE OD ORALE DA PARTE DELLA PARTNER?

Si attribuisce punteggio 0 se il paziente non ha problemi a raggiungere l'orgasmo durante il rapporto; punteggio 1 se il paziente riesce comunque a raggiungere l'orgasmo durante un rapporto sessuale (di qualsivoglia natura: penetrazione oppure stimolazione orale o manuale) insieme alla partner, ma con tempi eiaculatori più lunghi. N.B. Si attribuisce punteggio 0 anche in quei rari casi in cui vi è inabilità di raggiungere l'orgasmo insieme alla partner o aneiaculazione/anorgasmia.

- 0 No
- 1 Sì

12) Quanto pesa, quanto è alto?

Dopo avere chiesto al paziente il suo peso ed altezza, si attribuisce un punteggio progressivo in base al calcolo del BMI (Body Mass Index = peso (kg) / altezza m^2).

- 0 se $< 25 \text{ kg/ m}^2$.
- 1 se compreso 25-29,9 kg/ m^2 .
- 2 se compreso tra 30-34,9 kg/ m^2 .
- 3 se maggiore o uguale di 35 kg/ m^2 .

PUNTEGGIO

Un punteggio totale ≥ 8 indica, con circa il 70% di sensibilità e di specificità, la presenza di un ipogonadismo (testosterone totale inferiore a 10.4 nmol/l o 300 ng/dl, o testosterone libero (metodo dell'analogo) inferiore a 37 pmol/L).

Appendice III: Elenco delle pubblicazioni effettuate durante il presente Dottorato di Ricerca (anni 2007-2009)

1. **Corona G**, Mannucci E, Petrone L, Schulmann C, Balercia G, Fisher AD, Chiarini V, Forti G, Maggi M. A comparison of NCEP-ATP-III and IDF metabolic syndrome definitions with relation to metabolic syndrome associated sexual dysfunction. *J Sex Med* 2007;4:789-796. (Impact factor 2008= 5.393)
2. **Corona G**, Mannucci E, Petrone L, Balercia G, Paggi F, Fisher AD, Lotti F, Chiarini V, Fedele D, Forti G, Maggi M. NCEP-ATP-III defined metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus and prevalence of hypogonadism in male patients with sexual dysfunction. *J Sex Med.* 2007;4(4Pt1):1038-45. (Impact factor 2008= 5.393)
3. Morelli A, **Corona G**, Filippi S, Ambrosiani S, Forti G, Vignozzi L, and Maggi M. Which patients with sexual dysfunction are suitable for testosterone replacement therapy? *J Endocrinol Invest.* 2007;30:880-880. (Impact factor 2008= 2.021)
4. **Corona G**, Ricca V, Bandini E, Mannucci E, Petrone L, Fisher AD, Lotti F, Balercia G, Faravelli G, Forti G and Maggi M. Association between psychiatric symptoms and erectile dysfunction. *J Sex Med.* 2007;5:458-68. (Impact factor 2008= 5.393)
5. **Corona G**, Mannucci E, Fisher AD, Lotti F, Ricca V, Balercia G, Petrone L, Forti G, Maggi M. Effect of hyperprolactinemia in male patients consulting for sexual dysfunction. *J Sex Med.* 2007; 4:1485-93. (Impact factor 2008= 5.393)
6. **Corona G**, Jannini EA, Mannucci E, Fisher AD, Lotti F, Petrone L, Balercia G, Bandini E, Chiarini V, Forti G, Maggi M. Different Testosterone Levels Are Associated with Ejaculatory Dysfunction. *J Sex Med.* 2008;5:1991-8. (Impact factor 2008= 5.393)
7. **Corona G**, Mannucci E, Fisher AD, Lotti F, Petrone L, Balercia G, Bandini E, Forti G, Maggi M. Low Levels of Androgens in Men with Erectile Dysfunction and Obesity. *J Sex Med.* 2008;5:2454-63. (Impact factor 2008= 5.393)
8. **Corona G**, Biagini C, Rotondi M, Bonamano A, Cremonini N, Petrone L, Conforti B, Forti G, Serio M. Correlation between, clinical, biochemical, color doppler ultrasound thyroid parameters, and CXCL-10 in autoimmune thyroid diseases. *Endocr J.* 2008 ;55:345-50. (Impact factor 2008= 1.600)
9. O'Connor DB, **Corona G**, Forti G, Tajar A, Lee DM, Finn JD, Bartfai G, Boonen S, Casanueva FF, Giwercman A, Huhtaniemi IT, Kula K, O'Neill TW, Pendleton N, Punab M, Silman AJ, Vanderschueren D, Wu FC. Assessment of Sexual Health in Aging Men in Europe: Development and Validation of the European Male Ageing Study Sexual Function Questionnaire. *J Sex Med.* 2008;5:1374-85. (Impact factor 2008= 5.393)

10. **Corona G**, Petrone L, Fisher AD, Mansani R, Bandini E, Boddi V. , Lotti F., Forti G, Maggi M. Six-month administration of 1% testosterone gel is able to restore erectile function in hypogonadal patients with erectile dysfunction. *Arch Ital Urol Androl.* 2008;80:103-8.
11. **Corona G**, Fagioli G, Mannucci E, Romeo A, Rossi M, Lotti F, Sforza A, Morittu S, Chiarini V, Casella G, Di Pasquale G, Bandini E, Forti G, Maggi M. Penile Doppler ultrasound in patients with ED: role of peak systolic velocity measured in the flaccid state in predicting arteriogenic ED and silent coronary artery disease. *J Sex Med.* 2008;5:2623-34. (Impact factor 2008= 5.393)
12. **Corona G**, Razzoli E, Forti G, Maggi M. The use of phosphodiesterase 5 inhibitors with concomitant medications. *J Endocrinol Invest.* 2008;31:799-808. (Impact factor 2008= 2.021)
13. **Corona G**, Mannucci E, Fisher AD, Lotti F, Bandini E, Vignozzi L, Balercia G, Paggi F, Petrone L, Forti G, Maggi G. Cardiovascular risk engines can help in selecting patients to be evaluated by dynamic penile colour doppler ultrasound. *J Endocrinol Invest.* 2008;31:1058-62. (Impact factor 2008= 2.021)
14. **Corona G**, Forti G, Maggi M. Why can patients with erectile dysfunction be considered lucky? The association with testosterone deficiency and metabolic syndrome. *Aging Male.* 2008;11:193-9. (Impact factor 2008= 2.622)
15. **Corona G**. Editorial Comment on: How Much Physical Activity Is Needed to Maintain Erectile Function? Results of the Androx Vienna Municipality Study. *Eur Urol.* 2009;55:516-7 (Impact factor 2008= 6.512)
16. **Corona G**, Mannucci E, Lotti F, Fisher AD, Bandini E, Balercia G, Forti G, Maggi M. Pulse pressure, an index of arterial stiffness, is associated with androgen deficiency and impaired penile blood flow in men with ED. *J Sex Med.* 2009;6:285-93 (Impact factor 2008= 5.393)
17. Fisher AD, **Corona G**, Bandini E, Mannucci E, Lotti F, Boddi V, Forti G, Maggi M. Psychobiological correlates of extramarital affairs and differences between stable and occasional infidelity among men with sexual dysfunctions. *J Sex Med.* 2009;6:866-75. (Impact factor 2008= 5.393)
18. **Corona G**, Ricca V, Bandini E, Mannucci E, Lotti F, Boddi V, Rastrelli G, Sforza A, Faravelli C, Forti G, Maggi M. SSRI-induced sexual dysfunction. *J Sex Med.* 2009;6:1259-69. (Impact factor 2008= 5.393)
19. **Corona G**, Mannucci E, Jannini EA, Lotti F, Ricca V, Monami M, Boddi V, Bandini E, Balercia G, Forti G, Maggi M. Hypoprolactinemia: A New Clinical Syndrome in Patients with Sexual Dysfunction. *J Sex Med.* 2009;6:1457-66. (Impact factor 2008= 5.393)
20. Bandini E, **Corona G**, Ricca V, Fisher AD, Lotti F, Sforza A, Faravelli C, Forti G, Mannucci E and Maggi M. Hysterical traits are not from the uterus but from the testis: a study in men with sexual dysfunction. *J Sex Med.* 2009;6:2321-31. (Impact factor 2008= 5.393)
21. Foresta C, Caretta N, **Corona G**, Fabbri A, Francavilla S, Jannini E, Maggi M, Bettocchi C, Lenzi A. Clinical and metabolic evaluation of subjects with

- erectile dysfunction: a review with a proposal flowchart. *Int J Androl.* 2009;32:198-211. (Impact factor 2008= 4.021)
22. Mannelli M, Castellano M, Schiavi F, Filetti F, Giacchè M, Mori M, Pignataro V, Bernini G, Giachè V, Bacca A, Biondi B, **Corona G**, Di Trapani G, Grossrubatscher E, Reimondo G, Arnaldi G, Giacchetti G, Veglio F, Loli P, Colao A, Ambrosio MR, Terzolo M, Letizia C, Ercolino T, Opocher G the Italian Pheochromocytoma/Paraganglioma Network Clinically Guided Genetic Screening in a Large Cohort of Italian Patients with Pheochromocytomas and/or Functional or Nonfunctional Paragangliomas. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009; 94: 1541-1547. (Impact factor 2008= 6.325)
 23. **Corona G**, Mannucci E, Ricca V, Lotti F, Boddi V, Bandini E, Balercia G, Forti G, Maggi M. The age-related decline of testosterone is associated with different specific symptoms and signs in patients with sexual dysfunction. *Int J Androl.* 2009 Feb 10. [Epub ahead of print] (Impact factor 2008= 4.021)
 24. **Corona G**, Mannucci E, Forti G, Maggi M. Hypogonadism, ED, metabolic syndrome and obesity: a pathological link supporting cardiovascular diseases. *Int J Androl.* 2009 Feb 10. [Epub ahead of print] (Impact factor 2008= 4.021)
 25. **Corona G**, Mannucci E, Forti G and Maggi M. Following the common association between testosterone deficiency and diabetes mellitus, can testosterone be regarded as a new therapy for diabetes? *Int J Androl.* 2009 Jun 15. [Epub ahead of print]. (Impact factor 2008= 4.021)
 26. **Corona G**, Fisher AD, Lotti F, Bandini E, Monami M, Sforza A, Forti G, Mannucci E and Maggi M. Impairment of couple relationship in male patients with erectile dysfunction is associated with overt hypogonadism. *J Sex Med.* 2009;6:2591-600. (Impact factor 2008= 5.393)
 27. Jannini EA, Isidori AM, Gravina GL, Aversa A, Balercia G, Bocchio M, Boscaro M, Carani C, **Corona G**, Fabbri A, Foresta C, Forti G, Francavilla S, Granata AR, Maggi M, Mansani R, Palego P, Spera G, Vetri M, Lenzi A. The ENDOTRIAL Study: A Spontaneous, Open-Label, Randomized, Multicenter, Crossover Study on the Efficacy of Sildenafil, Tadalafil, and Vardenafil in the Treatment of Erectile Dysfunction. *J Sex Med.* 2009;6:2547-60. (Impact factor 2008= 5.393)
 28. Lotti F, **Corona G**, Mancini M, Biagini C, Colpi GM, Degli Innocenti S, Filimberti E, Gacci M, Crausz C, Sforza A, Forti G, Maggi M. The association between varicocele, premature ejaculation and prostatitis symptoms: possible mechanisms. *J Sex Med.* 2009;6:2878-87. (Impact factor 2008= 5.393)
 29. **Corona G**, Ferruccio N, Morittu S, Forti G, Maggi M. Recognizing late-onset hypogonadism: a difficult task for sexual health care. *J Mens Health Gend.* 2009 in press.
 30. **Corona G**, Petrone L, Paggi F, Lotti F, Boddi V, Fisher A, Balercia G, Sforza A, Forti G, Mannucci E and Maggi M. Sexual dysfunctions in subjects with Klinefelter's syndrome. *Int J Androl.* 2009 Sep 25. [Epub ahead of print]. (Impact factor 2008= 5.393)
 31. **Corona G**, Ricca V, Boddi V, Bandini E, Lotti F, Fisher AD, Forti G, Mannucci E, and Maggi M. Autoeroticism, mental health and organic

- disturbancies in patients with erectile dysfunction. *J Sex Med.* 2009 Sep 15. [Epub ahead of print]. (Impact factor 2008= 5.393)
32. **Corona G**, Boddi V, Lotti F, Gacci M, Carini M, De Vita G, Sforza A, Forti G, Mannucci E, and Maggi M. The relationship of testosterone to PSA in men with sexual dysfunction. *J Sex Med.* 2009 Nov 13 [Epub ahead of print]. (Impact factor 2008= 5.393)
 33. **Corona G**, Lee DM, Forti G, O'Connor DB, Maggi M, O'Neill TW, Pendleton N, Bartfai G, Boonen S, Casanueva FF, Finn JD, Giwercman A, Han TS, Huhtaniemi IT, Kula K, Lean ME, Punab M, Silman AJ, Vanderschueren D, Wu FC; the EMAS Study Group. Age-Related Changes in General and Sexual Health in Middle-Aged and Older Men: Results from the European Male Ageing Study (EMAS). *J Sex Med.* 2009 Nov 19. [Epub ahead of print] (Impact factor 2008= 5.393)
 34. Isidori AM, Pozza C, Esposito K, Giugliano D, Morano S, Vignozzi L, **Corona G**, Lenzi A, Jannini EA. Development and Validation of a 6-Item Version of the Female Sexual Function Index (FSFI) as a Diagnostic Tool for Female Sexual Dysfunction. *J Sex Med.* 2009 Dec 1. [Epub ahead of print] (Impact factor 2008= 5.393)
 35. **Corona G**, Maggi M. The role of testosterone in erectile dysfunction. *Nat Rev Urol.* 2009 Dec 8. [Epub ahead of print] (Impact factor 2008= 2.874)
 36. **Corona G**, Boddi V, Balercia G, Rastrelli G, De Vita G, Sforza A, Forti G, Mannucci E, Maggi M. The effect of statin therapy on testosterone levels in subjects consulting for erectile dysfunction. *J Sex Med.* 2009 in press. (Impact factor 2008= 5.393)
 37. **Corona G**, Monami M, Boddi V, Cameron-Smith M, Fisher AD, de Vita G, Melani C, Balzi D, Sforza A, Forti G, Mannucci E and Maggi M. Low testosterone is associated with an increased risk of MACE lethality in subjects with erectile dysfunction. *J Sex Med.* 2009 in press. (Impact factor 2008= 5.393)
 38. Fisher AD, Bandini E, Ricca V, Ferruccio N, **Corona G**, Meriggiola MC, Jannini EA, Manieri C, Ristori J, Forti G, Mannucci E, Maggi M. Dimensional profiles of Male to Female Gender Identity Disorder: an exploratory research. *J Sex Med.* 2009 in press. (Impact factor 2008= 5.393)
 39. Gacci M, Tosi N, **Corona G**, Apolone A, Masieri L, Lanciotti M, Giancane S, Serni S, Maggi M, Carini M. Influence of serum testosterone on urinary continence and sexual activity in patients undergoing radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. *Prostate cancer and prostatic diseases.* (Impact factor 2008= 2.062).
 40. **Corona G**, Monami M, Cameron-Smith M, Lotti F, de Vita G, Melani C, Balzi D, Sforza A, Forti G, Mannucci E and Maggi M. Male sexuality and cardiovascular risk. A cohort study in patients with erectile dysfunction. *J Sex Med.* 2009 in press. (Impact factor 2008= 5.393)

Total impact factor=177.595

Mean impact factor=4.440±1.656