

# Disfunzione erettile e LUTS

## Una nuova sindrome







# Disfunzione erettile e LUTS

## Una nuova sindrome



**siams**  
Società Italiana di Andrologia  
e Medicina della Sessualità



Si ringrazia il dottor Giuseppe Zizzo per il puntuale e prezioso contributo alla realizzazione del volume.

1<sup>a</sup> edizione, dicembre 2012

© copyright 2012 by Carocci editore, Roma

Finito di stampare nel dicembre 2012 da EuroLit, Roma

ISBN 978-88-7466-657-7

Riproduzione vietata ai sensi di legge (art. 171 della legge 22 aprile 1941, n. 633)

Senza regolare autorizzazione, è vietato riprodurre questo volume anche parzialmente e con qualsiasi mezzo, compresa la fotocopia, anche per uso interno o didattico

# INDICE

<b>Presentazione</b>	<b>9</b>
<b>I. DE e LUTS: quando la loro associazione può definire una sindrome</b>	<b>11</b>
di <i>Emmanuele A. Jannini, Raffaele L. Tenaglia</i>	
1.1. Epidemiologia	11
1.2. I fattori di rischio e l'etiopatogenesi internistica	12
1.3. Etiopatogenesi psicologica e relazionale	13
1.3.1. Cause psichiatriche	13
1.3.2. Cause intrapsichiche	13
1.3.3. Cause relazionali	14
1.3.4. Cause psiconeuroendocrine	15
1.4. Etiopatogenesi ormonale	16
1.4.1. Patogenesi della DE da iperprolattinemia	16
1.4.2. Patogenesi della DE da patologia del GH	16
1.4.3. Patogenesi della DE da patologia degli ormoni tiroidei	16
1.4.4. Patogenesi della DE da patologia degli ormoni surrenalici	17
1.4.5. Patogenesi della DE da patologia degli ormoni sessuali	17
1.5. Etiopatogenesi della DE nel paziente diabetico	19
1.6. Etiopatogenesi vascolare	21
1.7. Etiopatogenesi neurologica	22
1.8. Etiopatogenesi urologica e chirurgica	23
1.9. Etiopatogenesi iatrogena	24
1.9.1. DE da sostanze d'abuso	24
1.9.2. DE da psicofarmaci	25
1.9.3. DE da antipertensivi	26
1.9.4. DE da antagonisti dei recettori H2 e da procinetici	26
1.9.5. DE da ormoni e antiormoni	27
1.10. DE/LUTS	27
Riferimenti bibliografici	33

<b>2. Epidemiologia della sindrome DE/LUTS: la letteratura e l'ambulatorio</b>	<b>35</b>
<i>di Carlo Bettocchi, Marco Spilotros, Nicola Mondaini</i>	
2.1. Studi epidemiologici	36
2.2. La valutazione ambulatoriale	40
Riferimenti bibliografici	43
<b>3. I fattori aggiunti: il ruolo della vescica e del testosterone</b>	<b>45</b>
<i>di Andrea Salonia, Annamaria Morelli, Mario Maggi</i>	
3.1. Associazione tra testosterone e LUTS	46
3.2. Azioni del testosterone nel tratto urinario inferiore	47
3.3. Il ruolo della vescica	53
3.3.1. Associazione disfunzione vescicale/LUTS/DE in pazienti obesi	54
3.3.2. Associazione disfunzione vescicale/LUTS/DE in pazienti con e senza MetS	56
3.3.3. Associazione disfunzione vescicale/LUTS/DE in condizioni di infiammazione del basso tratto urinario	57
3.4. Conclusioni	58
Riferimenti bibliografici	59
<b>4. Fattori causali e fattori di rischio della sindrome DE/LUTS: ipotesi patogenetiche</b>	<b>65</b>
<i>di Aldo E. Calogero, Luigi Cormio, Rosita A. Condorelli, Sandro La Vignera, Paolo Massenio, Enzo Vicari</i>	
4.1. Fattori etiologici	66
4.1.1. Età	68
4.1.2. Fattori di rischio cardiovascolari	68
4.1.3. Alterazioni ormonali	71
4.1.4. Infiammazione	73
4.1.5. Fattori genetici	74
4.2. Teorie patogenetiche	75
4.2.1. Teoria dell'ossido nitrico sintasi/ossido nitrico	75
4.2.2. Teoria dell'iperattività autonoma della sindrome metabolica	76
4.2.3. Attivazione Rho-chinasi/endotelina	77
4.2.4. Aterosclerosi pelvica	78
4.3. Conclusioni	78
Riferimenti bibliografici	79

<b>5. La sindrome DE/LUTS: i percorsi diagnostici</b>	<b>83</b>
<i>di Luca Pietro Canclini, Giancarlo Balercia, Luca Carmignani</i>	
5.1. Diagnosi della DE	83
5.1.1. Raccolta dell'anamnesi sessuale	84
5.1.2. L'esame obiettivo	84
5.1.3. I test di laboratorio	85
5.1.4. Sistema cardiovascolare e attività sessuale	85
5.1.5. I test diagnostici	86
5.2. Diagnosi dei LUTS	87
5.2.1. Valutazione iniziale	88
5.2.2. Valutazione clinica	88
5.2.3. L'esame obiettivo	88
5.2.4. Test di laboratorio	88
Riferimenti bibliografici	89
<b>6. Vecchi e nuovi percorsi terapeutici per una "nuova" sindrome</b>	<b>91</b>
<i>di Giacomo Novara, Antonio Aversa, Nicola Mondaini</i>	
6.1. Opzioni per il trattamento dei LUTS	92
6.1.1. Alfa-litici	93
6.1.2. Inibitori delle 5-alfa reduttasi e terapia di combinazione	94
6.1.3. Farmaci anticolinergici	99
6.1.4. Fitoterapici	101
6.2. Terapia della sindrome DE/LUTS: gli inibitori delle fosfodiesterasi di tipo 5	101
Riferimenti bibliografici	104
<b>7. Approccio, counseling e management del paziente con sindrome DE/LUTS</b>	<b>109</b>
<i>di Nicola Mondaini, Giovanni Liguori, Nicola Pavan, Bernardino De Concilio, Carlo Trombetta</i>	
7.1. Il counseling	109
7.2. La valutazione con i questionari	113
7.3. Il management della sindrome DE/LUTS	120
Riferimenti bibliografici	123

<b>8. Storia clinica della patologia</b>	<b>125</b>
di <i>Luca Pietro Canclini</i>	
8.1. Patologia ed età	126
8.1.1. Associazione LUTS/IPB e DE nell'uomo anziano	126
8.2. Decorso della malattia	127
8.3. Gestione delle patologie nella pratica clinica	127
8.3.1. Alfa-litici	128
8.3.2. Inibitori delle 5-alfa reduttasi	128
8.3.3. Terapia combinata: 5-ARI più alfa-litici	129
8.4. Conclusioni	130
Riferimenti bibliografici	131
<b>9. Sindrome DE/LUTS: revisione critica della letteratura</b>	<b>135</b>
di <i>Francesco Romanelli, Giorgio Fattorini, Andrea Lenzi</i>	
9.1. Aspetti epidemiologici	136
9.2. Meccanismi fisiopatologici comuni	138
9.2.1. Via metabolica ossido nitrico/guanosina monofosfato ciclico	138
9.2.2. Iperattività autonoma	140
9.2.3. Via metabolica RhoA/Rho-chinasi	141
9.2.4. Aterosclerosi pelvica	141
9.3. Inibitori della PDE5 e loro impatto sui disturbi del tratto urinario inferiore	142
9.4. Conclusioni	148
Riferimenti bibliografici	149

## PRESENTAZIONE

L'attuale disponibilità di nuove soluzioni terapeutiche ha costituito lo stimolo per cercare di strutturare i dati in nostro possesso su una “nuova” vecchia associazione di sintomi, che ora assume il significato di una vera e propria sindrome: DE/LUTS. Tutto ciò in piena coerenza con quella che, negli ultimi anni, si è confermata come una vera e propria *mission* pionieristica che contraddistingue le nostre discipline.

Abbiamo così unito gli sforzi delle Società Scientifiche guida in questo campo per avere il più ampio orizzonte possibile rispetto a questa tematica.

L'obiettivo è stato quello di delineare un quadro ricco e sistematico di quanto conosciamo su questa nuova sindrome e, nel contempo, fornire uno strumento realmente utile per la pratica clinica.

A tale scopo abbiamo chiesto alla intelligenza delle nostre Società di approfondire alcuni punti cruciali per comprendere meglio la sindrome DE/LUTS e, soprattutto, offrire suggerimenti diagnostici, terapeutici e di management prontamente fruibili dal lettore.

Vista la recentissima acquisizione di alcuni dati e la nuova definizione di sindrome, riteniamo che tale progetto possa rappresentare una sorta di cantiere per porre le basi di un'ulteriore, importante sfida culturale per l'andrologia e l'urologia italiane.

**Furio Pirozzi Farina**  
*Presidente SIA*

**Carlo Foresta**  
*Presidente SIAMS*

**Vincenzo Mirone**  
*Presidente SIU*



# I DE E LUTS: QUANDO LA LORO ASSOCIAZIONE PUÒ DEFINIRE UNA SINDROME

Emmanuele A. Jannini<sup>1</sup>, Raffaele L. Tenaglia<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Corso di laurea in Sessuologia, Università degli Studi dell'Aquila

<sup>2</sup> Unità Operativa di Urologia, Università degli Studi di Chieti "G. D'Annunzio"

La disfunzione erettile (DE) è stata definita dai National Institutes of Health (NIH) come «l'incapacità di raggiungere e/o mantenere un'erezione di grado sufficiente a consentire un rapporto sessuale soddisfacente»<sup>[1,2]</sup>. La DE colpisce milioni di uomini nel mondo ed è, prima che una sindrome, un sintomo<sup>[2,3]</sup>.

La DE è primitiva quando il soggetto non è mai stato in grado di penetrare; secondaria quando è conseguente a un'altra disfunzione sessuale (ad esempio, desiderio sessuale ipoattivo, turbe eiaculatorie ecc.)<sup>[4]</sup>. La DE si definisce assoluta se è indipendente da qualsiasi variabile e relativa quando si manifesta solo o preferibilmente in determinate situazioni o con particolari persone<sup>[5]</sup>. Quando vi è l'assenza di erezione con o senza tumescenza si parlerà di DE propriamente detta, mentre in caso di ridotto grado di turgidità si utilizzerà il termine di "diminuzione della vis" (o DE subclinica)<sup>[3]</sup>. DE e diminuzione della vis sono dunque espressioni diagnostiche tra loro non intercambiabili. Infine, la DE si classifica in base alla severità attraverso un breve test psicometrico (IIEF – International Index of Erectile Function) in DE grave, moderata e lieve<sup>[2,5]</sup>.

## I.1. EPIDEMIOLOGIA

Sono stati compiuti vari studi epidemiologici che restituiscono, ovviamente, differenti quadri di prevalenza del sintomo DE. Come molte altre condizioni cli-

niche in medicina, la DE è una condizione largamente non diagnosticata e, quindi, non trattata, che incide pesantemente sulla qualità della vita<sup>[6]</sup>. Certamente può rappresentare la prima manifestazione di malattie molto diffuse e comuni quali il diabete mellito, la patologia aterosclerotica o la depressione e anche malattie croniche del rene<sup>[7,8]</sup>.

Di certo, studi di grande impatto epidemiologico quali il Massachusetts Male Aging Study (MMAS)<sup>[9]</sup> e il più recente, anche se assai meno importante sul piano metodologico, Global Study of Sexual Attitudes and Behaviors<sup>[10]</sup> hanno dimostrato che la DE è un sintomo con una prevalenza del tutto età-dipendente (il che non significa che giovani e giovanissimi non ne siano affetti) estremamente elevato (35-65% degli adulti > 50 anni), con un tasso medio globale del 52% e un incremento netto di 25-60/1.000/anno. Proiezioni al 2025 permettono di prevedere che si passerà, su scala mondiale, dagli attuali 152 a 322 milioni di soggetti con DE.

## I.2. I FATTORI DI RISCHIO E L'ETIOPATOGENESI INTERNISTICA

Sono ben poche le cause per le quali sia riscontrabile un diretto e univoco rapporto di causa-effetto con la DE. Essa è infatti un sintomo per sua natura multifaccettato e multifattoriale. La sua patogenesi va interpretata considerando più che le cause i fattori di rischio, sia fisici che psicologici, che si manifestano in un determinato contesto<sup>[6]</sup>. Ovviamente, ciò non è vero per le forme gravissime e totali (una minoranza), come nel caso di un'ablazione dei *nervi erigentes* a seguito di una prostatectomia radicale. Tuttavia, anche in questo caso, fattori contingenti possono aggravare oppure migliorare la prognosi *quo ad valetudinem*.

Il già citato MMAS<sup>[9]</sup> riscontra quattro principali fattori di rischio. L'età (soprattutto se associata alla vita sedentaria), il fumo (odds ratio: 1,97), l'alcol (> 600 ml/sett.), l'assunzione di farmaci erettolitici. I primi tre fattori di rischio tendono a essere cause irreversibili, mentre alcune forme iatrogene, quali l'uso di farmaci erettolitici, sono invece più facilmente trattabili con la semplice sostituzione della *noxa* patogena.

Sulla base di tutte queste considerazioni epidemiologiche e patogenetiche appare evidente che la DE è prevalentemente un sintomo internistico con una forte componente psicologica sempre rappresentata che tende ad aggravare il tutto<sup>[9]</sup>. Tutte le malattie sistemiche (tumore, AIDS, insufficienze epatiche, renali, respira-

torie e cardiocircolatorie) possono potenzialmente provocare DE [7, 8]. Nonostante sia stata in passato trattata soprattutto da chirurghi, la DE ha quindi scarissimi connotati chirurgici, sia sul piano etiologico che, ormai, su quello terapeutico.

## I.3. ETIOPATOGENESI PSICOLOGICA E RELAZIONALE

Per comprendere le cause e i fattori di rischio, un tempo definiti psicogeni e ora più semplicemente non organici, si distinguono quattro grandi capitoli: le cause psichiatriche, quelle intrapsichiche, quelle relazionali, cui aggiungiamo la nuova categoria tassonomica delle cause psiconeuroendocrine.

### I.3.1. Cause psichiatriche [11, 12]

La disfunzione sessuale in generale, ed erettile in particolare, riguarda almeno la metà dei pazienti psichiatrici. In molte condizioni psichiatriche, la DE è causata sia dalla malattia di base che dalla terapia farmacologica della stessa. È il caso del disturbo dell'umore (depressione), che agisce prima di tutto alterando il meccanismo del desiderio sessuale. La DE sarebbe quindi secondaria a questa condizione. Un'altra frequente *noxa* psichiatrica è il disturbo d'ansia, spesso associato a eiaculazione precoce e quindi a DE a essa secondaria. La maggior parte dei soggetti con disturbo ossessivo-compulsivo (DOC) ha una vita sessuale del tutto insoddisfacente. Moltissimi pazienti affetti da una parafilia o perversione maggiore sono del tutto impotenti. Seppur più frequente nelle donne che negli uomini, il disturbo dell'alimentazione si correla spesso a desiderio sessuale ipoattivo e, per conseguenza, a DE. Infine, la DE può far parte del corteo sintomatologico di neuroastenie, schizofrenie, isterie e fobie ossessive. Al contrario, i soggetti affetti da demenza sono più facilmente ipersessuali, piuttosto che impotenti.

### I.3.2. Cause intrapsichiche [11, 12]

Riguardo alle cause intrapsichiche della patologia dell'eccitazione, oltre a quelle correlate alle ora citate patologie psichiatriche (psicosi), da Sigmund Freud si è individuato nell'inconscio un momento etiologico cardinale. Traumi, tabù, condizioni comunque conflittuali sono facilmente dimostrabili nel vissuto sessuale di pazienti affetti da DE o ipolubrificazione funzionale. Genericamente, la patologia non organica può essere definita una patologia "da stress". È questa, infatti, la condizione

di chi vive il rapporto sessuale, o la sessualità in generale, non già come gratificante, ma come stressante. Clinicamente, depongono per questa forma l'evoluzione capricciosa, la relazione con situazioni o persone, l'esordio improvviso.

Le esperienze negative e traumatiche (ad esempio, la violenza e l'abuso sessuale), l'educazione repressiva, il milieu familiare sessuofobico possono essere alla base di una DE radicata nel passato del paziente. L'educazione insufficiente (dal punto di vista della gestione delle emozioni o del trasferimento delle cognizioni) o minacciosa porta spesso alla costruzione di una personalità fragile, incapace di canalizzare le energie per l'affermazione di sé<sup>[12]</sup>. Ne consegue senso di colpa, paura di essere rifiutato, timore di danneggiare attraverso il sesso se stessi o il partner. La personalità di questi pazienti è spesso autodefinita perdente nella competizione immaginaria con gli altri maschi. L'aggressività non è già energia primaria per l'ottenimento di scopi e obiettivi, quanto piuttosto distruttività, anche di se stessi e delle cose più vicine e care. In questo contesto psicopatologico il primo rapporto sessuale è temuto come un esame che si è certi di fallire. Classicamente, le *noxae* patogenetiche intervengono nella finestra temporale dello sviluppo psicosessuale e adolescenziale. In questo caso la disfunzione si evolve e si elabora in contenuti fantasmatici e dinamiche spesso sotto il livello di coscienza<sup>[12]</sup>. L'omosessualità che il soggetto non ammette a se stesso è da considerarsi un buon esempio di DE intrapsichica, anche se questa evenienza è tutt'altro che frequente.

Poiché il disturbo affonda le sue radici nelle prime esperienze sessuali, è spesso una DE primitiva e, come tale, particolarmente grave dal punto di vista prognostico.

### 1.3.3. Cause relazionali<sup>[12]</sup>

La risposta adrenergica può essere presente anche nella DE su base relazionale. In questo caso è possibile osservare fattori immediati che si traducono in ansia da prestazione (reazione peraltro presente anche nella forma intrapsichica). Il dato più evidente, tuttavia, è lo scarso interesse sentimentale e/o sessuale nei confronti della partner. In questo caso, la DE è relativa al partner e recede quando si muta lo stimolo sessuale. Si tratta tipicamente, ma non necessariamente, di storie sentimentali di lunga data, con partner anziani o non particolarmente attraenti. L'eccessiva intimità, che diviene familiarità e quindi quasi fratellanza, oppure la totale assenza di intimità possono, per opposte vie, portare alla DE su base psico-relazionale. Le cause relazionali comprendono, inoltre, altri aspetti più legati al mondo intrapsichico, come la paura di essere abbandonati o di non essere sufficientemente amati o stimati.

C'è infine un'ultima etiologia relazionale, che potrebbe essere meglio definita "sociologica". A seguito della rivoluzione sessuale femminista degli anni '60 e '70 l'immagine femminile è divenuta per alcuni maschi esigente (istanza paritaria, istanza orgasmica, parità sessuale, familiare e professionale, perdita del ruolo sociale del maschio ecc.), se non addirittura ostile. L'ansia da prestazione ne è figlia e può essere alla base di comportamenti avversivi di allontanamento, se non di franca DE.

### I.3.4. Cause psiconeuroendocrine

Il fattore comune dei polimorfi quadri etiopatogenetici su base psicologica è di vivere l'atto sessuale come una minaccia, uno stress, un evento comunque negativo. L'ambiente può altresì essere fonte di stress, come accade sia in famiglia (malattie, problemi con i parenti e i conviventi) che al lavoro (ad esempio, professioni logoranti, poco o troppo coinvolgenti, mobbing, licenziamento, cambiamento di lavoro ecc.). A questa nozione di *stressor* vanno aggiunte altre evenienze (lutti, cambiamenti, gravi impegni economici), capaci di inibire specificamente il desiderio sessuale e/o la risposta eccitatoria maschile<sup>[11]</sup>.

Le caratteristiche individuali di personalità sono quelle responsabili di una lettura del corpo in senso negativo o comunque inibitorio e labile.

In ogni caso, a seguito dei primi fallimenti sessuali, vi è una tipica previsione di insuccesso. L'atto sessuale è vissuto non già come gratificante, quanto piuttosto come frustrante. L'atto sessuale è esso stesso uno *stressor* negativo<sup>[11]</sup>. Ciò innescava una risposta adrenergica: il paziente riferisce sintomi neurovegetativi caratteristici del tentativo di ottenere o mantenere un'erezione (fluttuazioni pressorie, arrossamenti, sudorazione, tachicardia, dispepsia ecc.). A questo quadro neurovegetativo si accompagnano reazioni psicologiche di ansia o depressione, caratterizzate dalla sensazione di perdita del controllo. Tutto questo costituisce il *pabulum* etiopatogenetico psiconeuroendocrino sul quale si struttura il successivo insuccesso sessuale e la conseguente DE.

In conclusione, possiamo dire che molti quadri di personalità psicopatologiche non sono la causa (come spesso si è ritenuto) quanto la conseguenza della DE. In altri casi è difficile, se non impossibile, stabilire un rapporto di causa-effetto. Il compito del medico non è quindi tanto quello di individuare le cause quanto di riconoscere i punti di rottura del sistema intrapsichico, relazionale e psiconeuroendocrino, allontanando e curando dove possibile le *noxae* e le concause disfunzionali.

## I.4. ETIOPATOGENESI ORMONALE

Gli ormoni, controllando le funzioni neurovegetative, sono i primi regolatori dei meccanismi riproduttivi e sessuali. La maggior parte delle iper- e ipofunzioni endocrine sono in grado quindi di alterare il processo e la risposta sessuale. Le fasi più colpite sono tuttavia quelle del desiderio e, in minor misura, dell'eccitazione. I principali ormoni coinvolti sono la prolattina (PRL), l'ormone della crescita (GH), l'ormone tiroideo [13-15] oltre che, naturalmente, gli ormoni sessuali.

### I.4.1. Patogenesi della DE da iperprolattinemia

Valori patologicamente elevati di PRL sopprimono la secrezione pulsatile del GnRH e quindi la produzione delle gonadotropine LH e FSH. Ciò è sufficiente per spiegare l'ipogonadismo tipico dell'iperprolattinemia. Tuttavia, l'iperprolattinemia altera l'attività dopaminergica centrale, sregolando così i centri di attivazione centrale dell'erezione. Ne consegue desiderio sessuale ipoattivo e DE, più o meno associati a infertilità, ginecomastia e galattorrea.

### I.4.2. Patogenesi della DE da patologia del GH [6]

Il GH e i suoi mediatori sembrano importanti per la funzione gonadica. È un capitolo non ancora studiato, ma è possibile ipotizzare che un attento studio della funzione sessuale sveli una patologia della stessa nelle condizioni di carenza di GH dell'adulto. Certamente più solidi sono i dati relativi invece agli eccessi di GH, altrimenti noti, nell'adulto, come acromegalia. In questi casi è stato aneddoticamente descritto un aumento del desiderio sessuale nelle prime fasi di malattia, che lascia il passo a una successiva DE multifattoriale. Nella DE da acromegalia concorrono infatti vari fattori, quali il diabete mellito, la distruzione dell'immagine corporea, l'ipogonadismo e lo squilibrio dopaminergico centrale.

### I.4.3. Patogenesi della DE da patologia degli ormoni tiroidei [13-15]

L'iper- e l'ipofunzione tiroidea hanno profondi effetti comportamentali e sul tono dell'umore, capaci da soli di alterare la risposta sessuale. Più specificamente, si è dimostrata una correlazione tra ipertiroidismo e desiderio sessuale ipoattivo, disfunzione erettile ed eiaculazione precoce. Anche l'ipotiroidismo provoca ridotto desiderio sessuale e DE, ma anche eiaculazione ritardata. Il raggiunto eutiroidismo si accompagna spesso al pieno recupero di una normale attività sessuale.

#### I.4.4. Patogenesi della DE da patologia degli ormoni surrenalici<sup>[6]</sup>

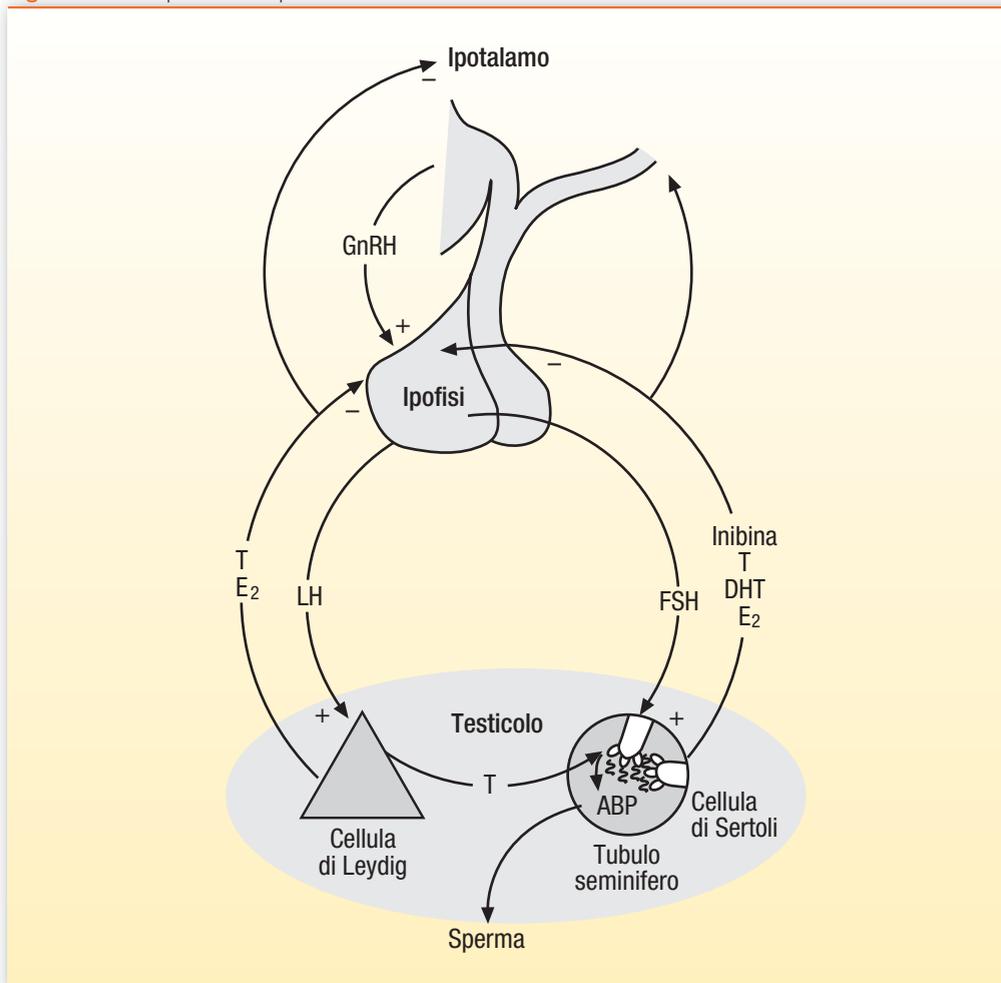
I pazienti affetti da ipercorticosurrenalismo (sindrome di Cushing) possono presentare calo del desiderio sessuale ipoattivo e depressione. L'ipercortisolismo può infatti sopprimere la secrezione ipofisaria di gonadotropine. Si è inoltre osservato, in questi pazienti, un aumentato rischio cardiovascolare, capace di provocare una DE vasculogenica. Anche l'ipofunzione surrenalica può determinare DE. Nell'animale da esperimento, la ghiandola surrenalica sostiene l'attività della NOS.

#### I.4.5. Patogenesi della DE da patologia degli ormoni sessuali<sup>[16, 17]</sup>

Le sostanze che maggiormente sembrano in gioco nella libido sono gli steroidi sessuali, prodotti in primo luogo dal testicolo, altrimenti importanti nel generare l'imprinting sessuale, la predisposizione e l'indirizzo sessuale. Certamente una severa carenza di testosterone (ipogonadismo) inibisce la libido del maschio, così come l'iperandrogenismo nella donna non raramente si accompagna ad aumento del desiderio sessuale. Il comportamento sessuale dell'adulto è dunque steroideo-dipendente. La soglia sotto la quale una carenza di ormoni sessuali si rende sintomatica sul piano comportamentale risulta però estremamente variabile da individuo a individuo e comunque molto bassa per quel che riguarda l'erezione. Sembra evidente, infatti, che il settore maggiormente influenzato in tal senso sia quello del desiderio. L'esperienza clinica conferma che l'ipogonadismo, e perfino la castrazione, non sono necessariamente associati a disturbi dell'attività erettile. Infine, studi recenti, hanno dimostrato che l'attività sessuale medesima stimola la produzione androgenica, verosimilmente attraverso una riattivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi (**figura 1**). In analogia, era stato osservato che gli uomini con un'attività sessuale più intensa mostrano livelli di testosterone biodisponibile più elevati di uomini con attività sessuale saltuaria. Si tratta con tutta probabilità di un meccanismo adattativo: il testosterone prodotto durante l'atto sessuale serve per mantenere alto il desiderio per il prossimo atto sessuale.

Il ruolo degli androgeni non è solo limitato alla sfera sessuale. Gli ormoni sessuali maschili agiscono infatti sull'aggressività e sullo stato di benessere generale<sup>[16]</sup>. Le variazioni della funzione sessuale e sociale androgeno-dipendenti degli uomini adulti, quando i genitali e i caratteri sessuali secondari sono sviluppati completamente e una vita socio-sessuale completa è già stata vissuta, appaiono molto più complesse e difficili da valutare. In questi casi l'insorgenza di disfunzioni sessuali è estremamente variabile e dipende da molteplici fattori, esterni alla causa dell'ipogonadismo. I fattori più importanti sono rappresentati dalla rapidità e dall'età

Figura 1. Asse ipotalamo-ipofisi-testicolare



di insorgenza della causa dell'ipoandrogenismo, dalla presenza di altre comorbidità e dalla situazione socio-sessuale e relazionale individuale.

Un aspetto particolarmente complesso e controverso in sessuologia medica e in endocrinologia è costituito dalla relazione tra i livelli di androgeni e la riduzione età-dipendente della funzione sessuale maschile. Una revisione sistematica degli studi di intervento ha recentemente dimostrato che la terapia con androgeni negli uomini ipogonadici determinava invariabilmente un incremento della frequenza, della forza, della durata e della qualità delle erezioni notturne.

Nonostante l'importanza degli ormoni sul piano fisiologico, i casi di DE su base esclusivamente endocrina sono relativamente rari.

## I.5. ETIOPATOGENESI DELLA DE NEL PAZIENTE DIABETICO

I pazienti diabetici, in considerazione della malattia di base e delle patologie a essa correlate, presentano DE su base organica molto più frequentemente che la popolazione generale<sup>[6]</sup>. Sebbene l'etiopatogenesi della DE in questi pazienti sia prevalentemente organica, bisogna sempre tenere in giusta considerazione il ruolo svolto dai fattori psicologici e dalla disarmonia familiare. L'importanza di questi aspetti è così rilevante se si considera che più del 50% dei diabetici non ha mai discusso il problema con il medico specialista. I fattori che maggiormente predispongono a questa complicanza sono la durata del diabete, il grado di controllo metabolico, la presenza di altre complicanze micro- e macroangiopatiche e, in particolare, la neuropatia autonoma<sup>[6]</sup>.

L'intolleranza glucidica è scoperta per la prima volta nel 15% dei pazienti con DE e il diabete mellito franco nel 10-12% dei soggetti con DE che non sapevano di essere malati. La DE può quindi essere considerata un sintomo-sentinella capace di svelare la presenza del diabete.

Il diabete può essere considerato un vero e proprio paradigma dei vari meccanismi patogenetici della DE. La DE del diabetico può essere infatti vasculogenica, neurogenica, endocrina e psicogena, in una condizione in cui i meccanismi patogenetici si sommano e si confondono, mettendo a dura prova il discernimento clinico. Appare tuttavia evidente che la DE può essere anche considerata come un marker della malattia dismetabolica e, in particolare, delle sue temibili complicanze (angiopatia, neuropatia ecc.)<sup>[6]</sup>. È infatti improbabile che tali complicanze siano presenti se la DE è assente.

L'arteriosclerosi dei grossi vasi è frequentemente associata con il diabete. Circa il 50% dei pazienti affetti da arteriopatia periferica riferisce un certo grado di DE che, in più dell'80% dei casi, è su base organica. Il danno vascolare si evidenzia sia come macroangiopatia che microangiopatia. Altri fattori importanti per il processo aterosclerotico sono l'aumentata adesività e aggregabilità piastrinica, l'iperfibrinogenemia e l'incremento della viscosità ematica. Inoltre, la popolazione diabetica presenta più frequentemente altri fattori di rischio come ipertensione e dislipidemia, in grado di favorire il danno vascolare<sup>[6]</sup>. L'82% dei pazienti diabetici affetti da DE presenta una neuropatia diagnosticata in modo strumentale contro il 12% dei diabetici non impotenti. Nella popolazione diabetica generale è stata dimostrata una riduzione della frequenza e dell'ampiezza delle erezioni notturne, così come

è ridotta la risposta a stimoli visivi. I potenziali evocati cerebrali dopo stimolazione del nervo dorsale del pene mostrano un aumento della latenza e una riduzione dell'ampiezza dell'impulso. Nei diabetici impotenti la velocità di conduzione del nervo dorsale del pene è ridotta. In alcuni casi, si riscontrano deficit sensoriali del pene tali da determinare la necessità di una continua stimolazione tattile e/o erogena per mantenere l'erezione. Frequente è l'associazione della disfunzione erettile con la neuropatia vescicale (ipotonìa del detrusore della vescica), in quanto la vescica condivide con il pene l'innervazione autonoma<sup>[6]</sup>.

In questi ultimi anni particolare attenzione è stata posta al danno d'organo nel tessuto erettile. Nei corpi cavernosi è stata dimostrata iperplasia endoteliale, aumento dello spessore della membrana basale e produzione di collagene di tipo IV, con conseguenti alterazioni degli scambi metabolici endoteliali<sup>[6]</sup>. Le alterazioni del microcircolo determinano anche riduzione dell'elasticità degli stessi e, insieme ad altri fattori ancora non definiti, possono concorrere alla fibrosi e alla Induratio Penis Plastica (IPP), presente più frequentemente nei diabetici. Inoltre, studi condotti sul modello animale hanno evidenziato che l'ossido nitrico (NO) è ridotto negli animali con diabete mellito e che l'NO sintetasi è aumentata. La causa dei ridotti livelli di NO è l'accumulo di AGE (Advanced Glycosylation End-products) nelle proteine tissutali che consuma NO e ne modula il rilascio endotelio-dipendente. Studi condotti sulla muscolatura liscia di corpi cavernosi di soggetti diabetici hanno evidenziato una minore capacità rilasciante sia autonoma che endotelio-dipendente. I pazienti diabetici impotenti presentano aumentati livelli circolanti di endotelina-1. Inoltre, nel tessuto cavernoso di diabetici, è aumentata la capacità legante del recettore ETA per l'endotelina-1. L'endotelina tipo 1 è sintetizzata dalle cellule endoteliali dei corpi cavernosi e agisce mediante il recettore ETA, provocando la detumescenza peniena (probabile conseguenza della ridotta produzione di NO in corso di malattia diabetica, oppure, una conseguenza diretta dell'iperglicemia o dell'ipercolesterolemia)<sup>[6, 18]</sup>. Altre alterazioni evidenziate nel tessuto erettile di diabetici sono: riduzione dell'immunoreattività per ilVIP, alterazioni funzionali dei nervi colinergici penieni, modificazioni nei livelli di catecolamine e riduzione nella produzione di prostaglandina.

Forse meno studiata, ma non per questo meno importante nella patogenesi della DE diabetica, è la neuropatia, tipica complicanza del diabete. Anche gli ormoni possono contribuire alla ridotta abilità nell'ottenere o mantenere l'erezione, tipica del diabete. Il diabete mellito si associa infatti a riduzione dei livelli di testosterone che viene a configurare un ipogonadismo di grado lieve e o medio. Angiopatia, neuropatia ed endocrinopatia si aggravano ulteriormente, e così la DE, nella com-

plicanza estrema della nefropatia e del suo eventuale trattamento dialitico<sup>[6]</sup>. Infine, va considerata la complicanza psicogena. Il diabete è una malattia cronica e ingravescente che altera profondamente la qualità della vita. Numerosi studi dimostrano un'elevata incidenza di depressione nei pazienti diabetici. Anche questo agisce negativamente sul meccanismo erettile.

## I.6. ETIOPATOGENESI VASCOLARE

Concordemente, le indagini epidemiologiche attribuiscono all'etiologia vascolare la responsabilità del 25-50% dei casi di DE. L'etiopatogenesi vascolare è quindi da considerarsi la causa prevalente di DE<sup>[6]</sup>.

La metanalisi degli studi clinici pubblicati dimostra che l'incidenza di DE nei pazienti fumatori è del 40% rispetto al 28% della popolazione generale. Il dato è ancora più allarmante nel MMAS<sup>[9]</sup>: tra i cardiopatici, la probabilità di DE completa corretta per età è del 56% per i fumatori, rispetto al 21% dei non fumatori. Anche l'ipertensione è causa o concausa di DE vasculogenica (il 68,3% dei pazienti ipertesi soffre di DE). La dislipidemia (eccesso di colesterolo totale +/- riduzione del colesterolo HDL), ancora attraverso il meccanismo aterosclerotico, può essere alla base della DE (a ogni incremento di 1 mmol/l dei livelli di colesterolo totale corrisponde un incremento di 1,32 volte del rischio di sviluppare DE; valori plasmatici maggiori di 6,21 mmol/l hanno un rischio di 1,83 volte maggiore dei soggetti con livelli inferiori a 4,65 mmol/l)<sup>[9]</sup>.

Il meccanismo principale, ritenuto alla base della DE vasculogenica, è la disfunzione endoteliale. Infatti, l'alterata funzione dell'endotelio è caratteristica di pazienti affetti da disordini vascolari e/o disordini metabolici, quali ipertensione arteriosa, ipercolesterolemia e diabete mellito, tutti fattori di rischio per DE<sup>[6]</sup>. Tutte queste *noxae* hanno come fattore comune la riduzione della disponibilità di NO, con conseguente accelerazione del processo aterosclerotico. Il NO, infatti, riducendo l'adesione dei leucociti sulla cellula endoteliale, è un vasodilatatore e un fattore protettivo dei vasi<sup>[6, 18]</sup>. Ciò si verifica grazie alla specifica azione inibitoria sulle citochine, chemochine e molecole di adesione endoteliali. Anche l'adesione e l'aggregazione piastrinica sono inibite dall'NO, che riduce la proliferazione della cellula muscolare liscia nella tunica media vasale<sup>[6, 18]</sup>.

I pazienti con DE presentano un'alterata dilatazione endotelio-dipendente dell'arteria brachiale. Ciò suggerisce che la DE possa rappresentare un marker molto precoce di un'attivazione/disfunzione endoteliale sistemica. Il legame tra DE e di-

sfunzione endoteliale sistemica è quindi costituito dalla riduzione dell'NO prodotto dall'endotelio stesso. Per questo motivo si accumulano evidenze secondo le quali la DE vasculogenica è fortemente predittiva di un prossimo danno vascolare maggiore<sup>[6, 18]</sup>. Infatti, il 60-65% dei maschi sottoposti a by-pass coronarico e degli infartuati di tutte le età presenta una DE di grado variabile. Questo quadro è sovrapponibile a quello riscontrato nelle vasculopatie periferiche e cerebrali. Pazienti ultra 45enni con DE vasculogenica, ma totalmente asintomatici per altre patologie cardiovascolari, presentano all'ECG da sforzo alterazioni elettrocardiografiche dal 16 al 42% dei casi.

La DE vasculogenica è, in ultima analisi, sostenuta da un ridotto apporto di ossigeno ai corpi cavernosi. La circolazione peniena ha notevoli similitudini morfofunzionali con quella coronarica. Per questo motivo risente delle stesse *noxae* patogenetiche delle coronaropatie. Le erezioni notturne, già ritenute dalla speculazione psicoanalitica la "valvola di sfogo" della tensione erotica accumulata durante il giorno, sarebbero piuttosto da interpretarsi come meccanismo fisiologico adattativo per apportare un surplus di ossigeno, contrastando la degenerazione endoteliale, a un organo sostanzialmente ipossico<sup>[6]</sup>. La pO<sub>2</sub> passa infatti da 25-45 mmHg dello stato di flaccidità a incrementi del 100-200% in erezione. Appare evidente che le erezioni diurne e quelle da stimolo sessuale contribuiscono ulteriormente ad attivare questo meccanismo preventivo. Tutto ciò ha un altro lato della medaglia. I pazienti con DE organica, e vasculogenica in particolare, riducono drasticamente la loro capacità di avere erezioni notturne. Essendo impotenti, non hanno una sufficiente attività erettile diurna e sessuale. Ne consegue un meccanismo perverso di amplificazione del danno endoteliale che porta (in assenza di cambiamenti nello stile di vita, di trattamento della patologia aterosclerotica e della stessa DE) ad aggravare ulteriormente il sintomo sessuale.

## I.7. ETIOPATOGENESI NEUROLOGICA

Le cause neurologiche di DE sono molteplici, anche se l'etiopatogenesi neurologica non è frequente<sup>[6]</sup>. Tra le patologie neurologiche, quella che incide maggiormente sul meccanismo dell'erezione è probabilmente la patologia della sensibilità. Meno frequenti nell'impotente sono le malattie a sede midollare pontino-soprasacrale, come la sclerosi multipla. Anche le lesioni midollari traumatiche sono particolarmente importanti, soprattutto nel giovane.

La DE può essere il risultato di patologie sacrali come il mielomeningocele e la

sindrome da cauda equina. Questa è anche la sede anatomica di lesioni acquisite e ben più frequenti come il diabete mellito, la neuropatia alcolica, i traumi del bacino con lesione del pudendo, gli esiti di chirurgia pelvica (prostatectomia radicale). Le lesioni midollari possono essere complete, ove non vi è né l'erezione psicogena né quella riflessa, oppure incomplete, con migliori prospettive di recupero.

## I.8. ETIOPATOGENESI UROLOGICA E CHIRURGICA

Le patologie di interesse chirurgico e non <sup>[19]</sup> dell'albero genito-urinario maschile possono alterare profondamente la funzione sessuale. In questo paragrafo si esaminano le patologie urologiche correlate alle disfunzioni sessuali e alla DE, ma non i LUTS (Lower Urinary Tract Symptoms), di cui si darà conto nei successivi paragrafi specificamente dedicati alla sindrome DE/LUTS <sup>[20]</sup>.

Le infiammazioni prostatiche subacute, ad esempio, sono state messe in relazione con l'eiaculazione precoce. Un'altra frequente patologia urologica può provocare DE. È il caso della Induratio Penis Plastica, malattia degenerativa e ingravescente dell'albuginea. Ancor più frequente è la DE del dializzato, dove agiscono fattori psicologici (depressione), ma soprattutto organici e multifattoriali (dall'angiopatia alla neuropatia, all'iperprolattinemia, all'ipogonadismo) <sup>[20]</sup>.

La prostatectomia radicale per via retropubica è un intervento chirurgico utilizzato per la terapia del carcinoma prostatico non metastatico. L'intervento è gravato dalla temporanea incontinenza urinaria e da DE nella quasi totalità degli operati che non avevano una buona funzione erettile prima dell'operazione <sup>[20]</sup>. Per questo motivo, questa forma di DE potrebbe anche essere classificata come iatrogena. Il chirurgo provoca inevitabilmente una lesione, più o meno completa, dei fasci neurovascolari penieni. Ciò avviene durante l'isolamento chirurgico della ghiandola dalle strutture viciniori. Poiché le fibre somatiche afferenti seguono la via dei nervi pudendi, non vi è necessariamente un'alterazione della sensibilità peniena e della sensazione orgasmica. Il gold standard terapeutico attuale è costituito dalla chirurgia nerve-sparing, che mira a offendere il meno possibile il fascio vascolo-nervoso. In mani chirurgiche esperte, se l'erezione era presente e valida prima dell'intervento, è possibile un recupero della funzione erettile in oltre il 60% dei casi a seguito di un'accurata terapia riabilitativa con prostaglandina e/o inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5 <sup>[20]</sup>. Risultati interessanti sono stati ottenuti con la terapia cronica con intenti riabilitativi con queste molecole. La radioter-

pia e la crioterapia, anche se prescritte spesso proprio per evitare la DE, raramente sono un reale vantaggio, come invece sembrerebbe per la radioterapia interstiziale o brachiterapia.

Sia la chirurgia ricostruttiva uretrale sia i danni all'uretra posteriore, bulbare e membranosa da frattura pelvica possono compromettere i nervi cavernosi, in stretto rapporto con il diaframma urogenitale (muscolo traverso profondo del perineo), e le branche delle arterie pudende [20].

Infine, la chirurgia del carcinoma rettale è a elevato rischio di lesioni del plesso pelvico, così come quella vascolare dell'addome che può ledere le fibre parasimpatiche pregangliari, provenienti dai segmenti sacrali S2-S4 e destinate al plesso pelvico [20].

Tutte queste terapie potenzialmente lesive della funzione sessuale maschile e, a maggior ragione, quelle che necessariamente la ledono (emasculazioni da carcinoma penieno), necessitano di un attento e paziente counseling.

## I.9. ETIOPATOGENESI IATROGENA

Molte sostanze di uso e di abuso e moltissimi farmaci alterano profondamente la funzione sessuale maschile. La maggior parte di questi agisce indirettamente sulla potenza. Si tratta, in genere, di molecole che riducono primariamente il drive sessuale [6]. La DE, in questi casi, è un effetto secondario al desiderio sessuale ipoattivo. In altri casi sembra esserci un effetto lesivo diretto sul meccanismo erettile.

Per molti farmaci esistono prove della potenzialità antisessuale suffragate dall'Evidence Based Medicine (EBM). Per molti altri le prove sono piuttosto aneddotiche o affidate a isolati *case-report*. Talvolta ciò non dipende da un giudizio di assoluzione suffragato dalla EBM, quanto piuttosto dalla carenza di studi indipendenti, dalla complicazione intrinseca alla sintomatologia sessuale e dallo scarso interesse delle industrie produttrici a indagare questi effetti collaterali [6].

### I.9.1. DE da sostanze d'abuso [6]

Le sostanze d'abuso, alcol compreso, vengono spesso assunte per superare un reale o presunto problema sessuale e per migliorare la performance. Contrariamente a quanto atteso, tutte agiscono invece negativamente sulla funzione sessuale maschile.

L'alcol ha effetti acuti (vasodilatazione generalizzata e ridotta pressione endo-

cavernosa) ed effetti cronici di femminilizzazione e di erettolisi (accelerazione della conversione del testosterone in estradiolo, inibizione dell'asse ipotalamo-ipofisogonadi, vasculopatia e neuropatia alcoliche). La cannabis, attraverso il delta-9-tetraidrocannabinolo, influisce sulla funzione erettile in maniera assai inferiore rispetto alla nicotina. Tuttavia, l'uso regolare e prolungato provoca una riduzione dei livelli di testosterone. La cocaina accelera il turn-over della dopamina. Per questo motivo ha effetti positivi sulla performance sessuale (desiderio, erezione e controllo dell'eiaculazione) e drammaticamente negativi (desiderio sessuale ipoattivo e DE da riduzione della dopamina stessa e iperprolattinemia) non appena si instaura la dipendenza. La somministrazione di oppioidi può simulare un piacere simile a quello orgasmico. Tuttavia, i recettori degli oppioidi stessi mediano una specifica risposta centrale antisessuale e inibitoria dell'asse ipotalamo-ipofisogonadi. Desiderio sessuale ipoattivo e DE diventano, in breve, quasi la regola per l'eroinomane. L'ecstasy (MDMA) gode della fama di essere in grado di aumentare l'energia fisica e la libido. Anche in questo caso, invece, l'effetto antisessuale è un'interferenza specifica con l'attività sessuale (riduzione del desiderio, dell'erezione e dell'orgasmo).

### **I.9.2. DE da psicofarmaci**<sup>[6]</sup>

Come si è detto, la maggior parte delle malattie psichiatriche ha, nel proprio corredo sintomatologico, uno sgretolamento della sessualità. In alcuni casi possono esserci comportamenti ipersessuali, seppure incongrui (psicosi, manie, parafilie), in altri (depressione) vi è invece una significativa riduzione del desiderio e della capacità di eccitazione. Tuttavia, la più gran parte dei farmaci utilizzati in psichiatria inibisce significativamente la funzione sessuale maschile. Tre grandi categorie di psicofarmaci sono negativamente correlati alla DE: le benzodiazepine, i neurolettici e gli antidepressivi. La benzodiazepina potenzia la trasmissione GABA-ergica inibendo, anche specificamente, diverse vie neurotrasmettitoriali quali quelle noradrenergiche, dopaminergiche, colinergiche e serotoninergiche. Desiderio sessuale ipoattivo e DE possono quindi essere presenti negli utilizzatori di ansiolitici. Un simile meccanismo GABA-ergico spiega l'attività erettolitica centrale dei barbiturici. I neurolettici provocano desiderio sessuale ipoattivo, anorgasmia, riduzione del volume eiaculato, ginecomastia/galattorrea e, spessissimo, DE. Ciò è dovuto, verosimilmente, al blocco del sistema dopaminergico con o senza l'aumento della secrezione di prolattina. Alcuni neurolettici provocano l'effetto collaterale paradossale del priapismo. Le disfunzioni sessuali da sali di litio sono sovrapponibili a quelle ora menzionate per i neurolettici. Gli antidepressivi, soprattutto triciclici, ma

anche i più tollerabili inibitori selettivi del reuptake di serotonina (SSRI), hanno in comune il meccanismo serotoninergico/antidopaminergico. Il ritardo e il blocco dell'eiaculazione sono tra gli effetti collaterali più frequenti. La potenza è indirettamente colpita attraverso l'inibizione dei meccanismi centrali del desiderio.

### I.9.3. DE da antipertensivi<sup>[6]</sup>

L'ipertensione arteriosa è un sintomo diffuso ed è uno dei più diffusi fattori di rischio per la DE vasculogenica. Purtroppo, come nel caso dei farmaci psichiatrici del precedente paragrafo, anche i farmaci utilizzati per curare l'ipertensione sono potenzialmente erettolitici e da considerarsi quindi, a buon diritto, fattori di rischio per la DE, sia peggiorando una preesistente debolezza erettile, sia provocandola *de novo*. L'erezione è un fenomeno di ipertensione endocavernosa peniena. È quindi difficile che un farmaco antipertensivo non costituisca un limite al manifestarsi di un'erezione perfetta. I simpaticolitici centrali (alfa-metil-dopa, clonidina, reserpina, guanetidina) denervano farmacologicamente l'attività noradrenergica, ritenuta importante per l'erezione. L'alfa-metil-dopa e la reserpina hanno una spiccata attività antidopaminergica e iperprolattinizzante che ulteriormente aggrava l'effetto erettolitico. Il ruolo dei beta-bloccanti (propranololo, atenololo, carvedilolo) è più discusso. Sia l'esperienza clinica (la DE è una frequente causa di interruzione del trattamento), sia il meccanismo d'azione suggeriscono un chiaro effetto erettolitico. Al contrario, l'EBM ha prodotto dati che assolverebbero completamente i beta-bloccanti. È nostra opinione che ciò non costituisca un punto a vantaggio dell'EBM, non sempre basata sull'evidenza clinica, ma su *setting* sperimentali non necessariamente perfetti e correlati con la vita reale. I diuretici tiazidici (furosemide, bendrofluazide, clortalidone) agiscono attraverso meccanismi non conosciuti, ma non per questo non attivi come fattore di rischio di DE. Più chiaro è l'effetto del diuretico antiandrogeno spironolattone, l'uso cronico del quale provoca desiderio sessuale ipoattivo, DE, ginecomastia e galattorrea. Gli altri antipertensivi in commercio (calcio-antagonisti, ACE-inibitori), antagonisti dei recettori dell'angiotensina II sembrano a tutt'oggi assolti dall'imputazione di essere erettolitici. In alcuni casi vi sarebbero addirittura degli effetti proerettili. Gli alfa I -bloccanti (daxozosina, prazosina, fentolamina) dovrebbero per loro natura contrastare il tono simpatico periferico, responsabile dello stato di flaccidità.

### I.9.4. DE da antagonisti dei recettori H2 e da procinetici<sup>[6]</sup>

La DE, più o meno associata a ginecomastia, può essere presente nel trattamento dell'ulcera e delle esofagiti, così come nel trattamento della nausea e delle

dispepsie. Il meccanismo comune è quello iperprolattinemizzante sia diretto (metoclopramide, zolantadina) sia indiretto, come del caso del blocco H2-istaminergico, che forse interferisce con il metabolismo degli estrogeni, i cui livelli circolanti possono aumentare con conseguente iperprolattinemia (cimetidina, più raramente ranitidina e, ancor più difficilmente, famotidina e nizatidina).

### I.9.5. DE da ormoni e antiormoni<sup>[6]</sup>

Alcuni farmaci nascono come antiormoni o ormoni per curare patologie endocrine. Essi agiscono in generale attraverso il comune meccanismo di inibizione dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi che ha, per ultimo evento, un ipogonadismo. È il caso degli analoghi del GnRH, che agiscono sull'attività pulsatile ipotalamica responsabile della produzione di questo ormone. Questi farmaci sono impiegati nel carcinoma prostatico proprio per ridurre i livelli androgenici, ma aggravano ulteriormente la DE. A livello ipofisario, esercitando un effetto di feedback negativo, agiscono ciproterone acetato e il già citato spironolattone, cui va aggiunta una spiccata competizione antiandrogena periferica o un blocco della sintesi. L'azione androgenica può anche essere limitata dai farmaci che bloccano la conversione del testosterone in diidrotestosterone (inibitori della 5-alfa reduttasi, finasteride). I corticosteroidi inibiscono l'ormone ipofisario proeretile ACTH. L'antimicotico ketoconazolo riduce i livelli sierici degli androgeni agendo sia sulla steroidogenesi gonadica che su quella surrenalica. I dati clinici sui farmaci ipolipemizzanti sono contrastanti. Sia i fibrati (clofibrato, genfibrozil) che le statine (sinvastatina, pravastatina) sono potenzialmente in grado di limitare la biosintesi del testosterone, ma i dati clinici non sono sufficienti a scoraggiarne l'uso nei pazienti con DE, che al contrario potrebbero esserne avvantaggiati dall'uso costante.

In conclusione, numerosissimi e di uso comune sono i farmaci capaci di interferire negativamente con la funzione sessuale maschile in generale e con l'erezione in particolare. Il compito del clinico è quindi di prescriberli con oculatezza, discutendo francamente i possibili effetti collaterali, prevedendo sostituzioni e approntando antidoti capaci di ripristinare la *functio* sessuale lesa.

## I.10. DE/LUTS

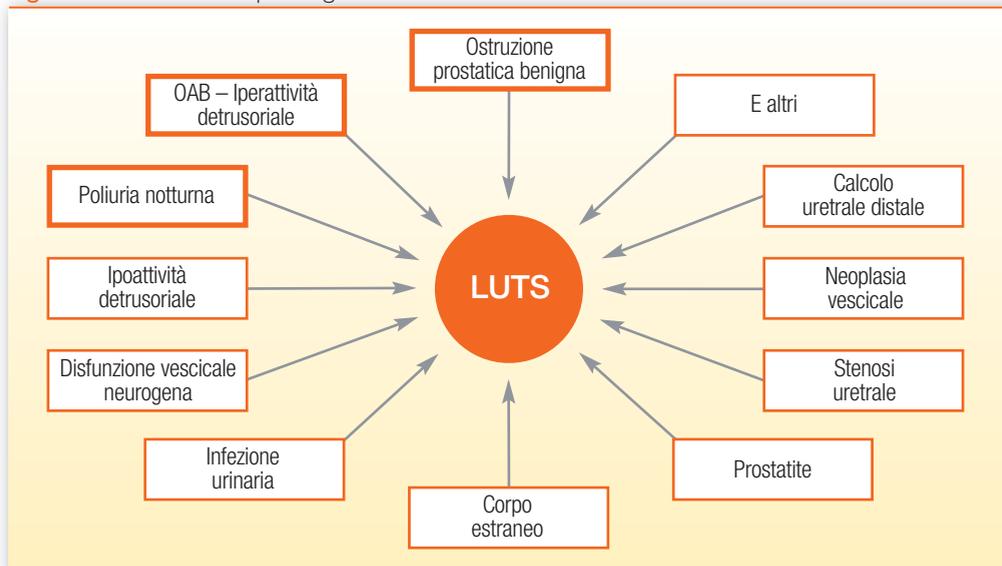
I sintomi del basso tratto urinario e la DE sono condizioni frequentemente associate, la cui prevalenza cresce all'aumentare dell'età, contribuendo in maniera

significativa al deterioramento della qualità della vita. Numerosi studi hanno evidenziato la correlazione tra queste due patologie in modo tale da parlare di sindrome DE/LUTS<sup>[21]</sup>. Il termine di sindrome evoca quindi un insieme di sintomi e segni clinici dovuti a una o più patologie. Bisogna, inoltre, iniziare a non considerare “singolarmente” i disturbi dei relativi organi, ma a vedere l'apparato urogenitale come uno straordinario insieme di organi che svolgono in maniera perfetta le loro funzioni e ad avere una visione globale della sintomatologia del paziente per elaborare terapie combinate ed efficaci.

Come si evidenzia dalle Linee guide europee del 2012, i LUTS sono definiti come una patologia multifattoriale collegata alla prostata (LUTS/IPB), alla vescica (iperattività del muscolo detrusore/sindrome della vescica iperattiva, ipoattività detrusoriale), al rene (poliuria notturna)<sup>[22]</sup> (figura 2).

Numerosi studi hanno evidenziato come l'ingrandimento prostatico, in alcuni individui, inizi precocemente fin dalla terza decade di vita e sia strettamente correlato con l'avanzare dell'età<sup>[23]</sup>. Se la prevalenza dell'IPB è inferiore al 10% negli uomini di 30 anni, questa aumenta nella quinta decade di vita a circa il 40%, raggiungendo il suo picco massimo nella nona decade con una prevalenza di quasi il 90%<sup>[24]</sup>. Questo lento accrescimento prostatico provoca quindi alterazioni in maniera silente a livello di tutto il tratto urogenitale. I principali sintomi clinici dell'IPB sono quindi dovuti a un'ostruzione provocata da un ingrossamento a livello del-

Figura 2. I LUTS come patologia multifattoriale



Fonte: Oelke et al., 2012<sup>[22]</sup>, modificata.

l'uretra prostatica (componente statica) e da un aumento del tono della muscolatura liscia nello stroma prostatico (componente dinamica) [25] (figura 3).

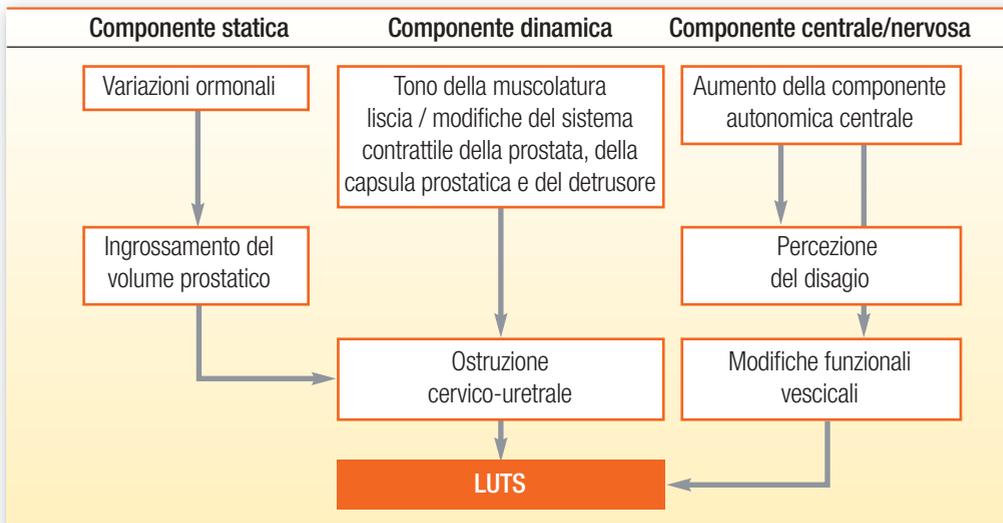
I LUTS si distinguono, secondo le Linee guida SIU 2010 [26], in:

- sintomi della fase di riempimento vescicale: aumentata frequenza urinaria diurna e notturna, urgenza minzionale, incontinenza urinaria da urgenza e da stress, dolore vescicale e uretrale;
- sintomi della fase di svuotamento vescicale: esitazione minzionale, impiego del torchio addominale, disuria, getto ipovalido o intermittente, sgocciolamento terminale;
- sintomi post-minzionali, avvertiti immediatamente al termine della minzione, come il gocciolamento post-minzionale e il senso di incompleto svuotamento vescicale.

**La sindrome della vescica iperattiva** (OAB – Overactive Bladder Syndrome) è caratterizzata dalla presenza di urgenza minzionale, associata o meno a incontinenza da urgenza, comunemente associata ad aumentata frequenza minzionale diurna e notturna.

**L'iperattività detrusoriale** (DO – Detrusor Overactivity) indica un riscontro urodinamico caratterizzato da contrazioni detrusoriali involontarie registrate durante la fase di riempimento vescicale che possono essere spontanee o provocate.

**Figura 3.** Patogenesi dei LUTS in relazione a ingrandimento prostatico e aumento del tono della muscolatura liscia



Fonte: McVary et al., 2011 [25], modificata.

**L'ipertrofia prostatica** (BPE – Benign Prostatic Enlargement) indica un ingrossamento prostatico. Si tratta di una diagnosi presuntiva basata sulle dimensioni della ghiandola.

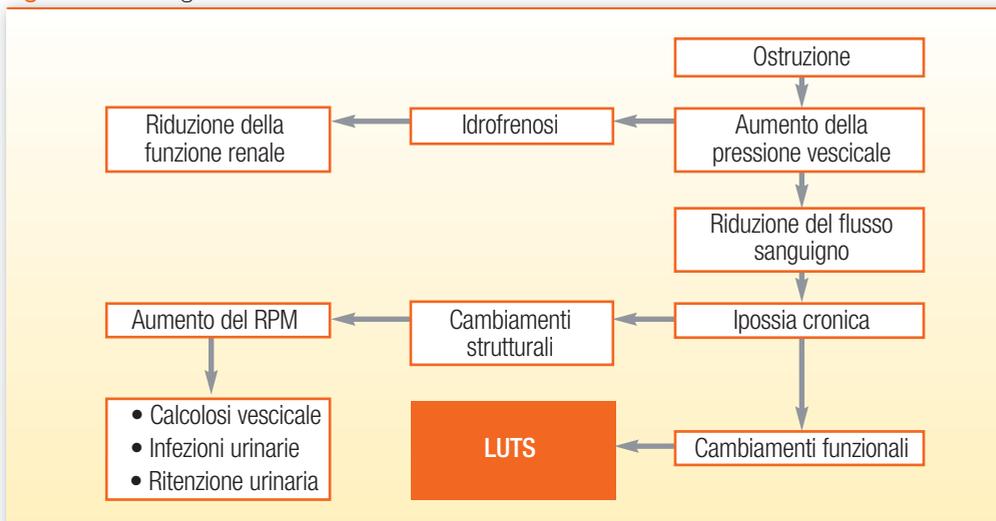
**L'ostruzione prostatica benigna** (BPO – Benign Prostatic Obstruction) indica un'ostruzione dimostrata da uno studio pressione-flusso oppure fortemente sospettata sulla base di un esame uroflussometrico patologico associato a ingrossamento della ghiandola.

**L'ostruzione cervico-uretrale** (BOO – Bladder Outlet Obstruction) indica in maniera generica tutte le forme di ostruzione al deflusso vescicale (tra cui l'IPB, le stenosi e neoplasie dell'uretra, la presenza di corpi estranei ecc.).

L'ostruzione urinaria determina una serie di cambiamenti a livello vescicale, per quanto riguarda la struttura, la composizione e la sua funzionalità. La severità e la persistenza dell'ostruzione gioca un ruolo fondamentale nei cambiamenti vescicali a partire dall'iperfunzionalità e all'iperirritabilità, fino ad arrivare all'atonia vescicale<sup>[25]</sup>. Il perché di questi cambiamenti è da ricercare nei principi base della fisiopatologia dell'ostruzione. Il nostro sistema urinario è una macchina complessa ma, al tempo stesso, altamente efficace grazie a un equilibrio perfetto tra rene/vescica/prostata basato su un gioco straordinario tra volume e pressione. Al tempo stesso, tuttavia, questo complesso sistema risulta altamente delicato e basta un'alterazione persistente per provocare cambiamenti a livello delle sue strutture. Possiamo, quindi, osservare come un quadro ostruttivo porti a un'iniziale ipertrofia del detrusore e a un aumento del peso vescicale. Questo aumento della massa muscolare è associato a un aumento della pressione endovescicale, a una riduzione del flusso sanguigno della parete vescicale con conseguente stato di ipossia cronica. Ovviamente, si osserva una riduzione progressiva della funzionalità vescicale con aumento del residuo post-minzionale e un aumentato rischio di formazione di calcoli vescicali, infezioni e ritenzione urinaria. Infine, l'aumentata pressione endovescicale può causare idronefrosi e, di conseguenza, riduzione della funzionalità renale (**figura 4**).

Queste alterazioni a livello del basso tratto urinario possono causare cambiamenti non solo a livello macroscopico, ma anche a livello cellulare ed enzimatico, alterando non soltanto la funzionalità urinaria, ma anche la sfera sessuale. Molto discusso è il rapporto tra IPB, LUTS e DE. L'IPB non sembra essere un fattore indipendente correlato alla DE. Il Multinational Survey of the Aging Male (MSAM-7)<sup>[27]</sup> ha sottolineato come vi sia una stretta relazione tra età, severità dei LUTS e DE. Per ogni decade di età si ha un aumento significativo della percentuale di uomini con LUTS di grado moderato o severo e ciò si associa a un parallelo aumento della prevalenza di DE. In tale categoria di pazienti l'aumento del rischio relativo di DE (da 1,8

Figura 4. Conseguenze dell'ostruzione vescicale



Fonte: McVary et al., 2011 [25], modificata.

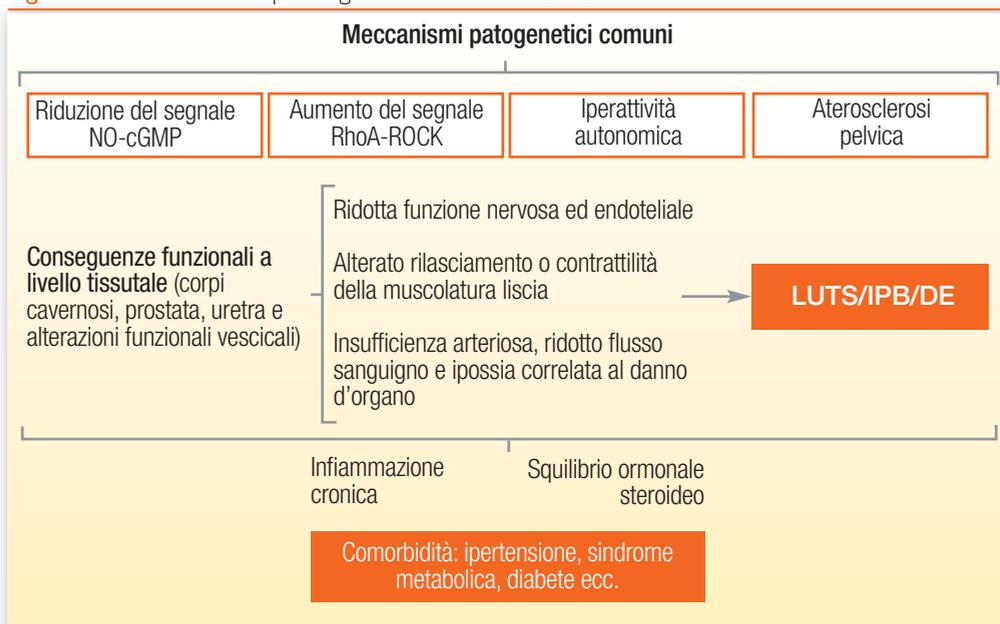
a 7,5 volte) pare possa dipendere dal grado di severità dei LUTS. Comunque, l'associazione tra queste due condizioni sembra legata per lo più al comune aumento in termini di prevalenza con l'invecchiamento [28,29]. Un'analisi critica dei dati riportati in letteratura sembra comunque ancora sottolineare come in realtà sia sempre più importante la componente psicologica derivante dalla presenza dei LUTS collegati all'IPB che, inevitabilmente, compromette la qualità di vita del paziente [29].

Non è ancora completamente chiarito il meccanismo attraverso il quale questi due sintomi danno vita alla sindrome DE/LUTS, ma alcune teorie spiegano la possibile coesistenza di fattori etiologici comuni [21,30,31] (figura 5):

- alterazioni della via dell'NO-cGMP;
- cambiamenti nella via della RhoA/Rho-chinasi;
- iperattività del sistema nervoso autonomo;
- aterosclerosi pelvica.

1. È stato dimostrato come, in caso di ipertrofia prostatica, vi sia una ridotta produzione di NOS/NO a carico della zona di transizione. Ciò potrebbe causare una riduzione del livello di rilassamento della componente muscolare prostatica, con conseguente alterazione neurogena in grado di influenzare negativamente sia la funzione di svuotamento determinando la comparsa di LUTS sia la funzione erettile con comparsa di DE.
2. Altre teorie invocano l'aumento dell'attività del sistema nervoso simpatico in correlazione con la sindrome metabolica. Tale teoria propone l'esistenza

Figura 5. Meccanismi fisiopatologici della sindrome DE/LUTS



Fonte: Gacci et al., 2011 [21], modificata.

- di un'influenza diretta da parte della sindrome metabolica sul tono del sistema nervoso simpatico, con conseguente aumento volumetrico della prostata, sviluppo di LUTS e aumento di fattori costrittivi responsabili di DE.
3. È noto che recettori alfa-1 della prostata giocano un ruolo fondamentale nel mediare il tono della componente muscolare del basso tratto urinario. La nozione che i LUTS siano essi stessi causa di un aumento del tono del simpatico sarebbe in grado di spiegare come tale condizione possa essere causa di un aumento del tasso di norepinefrina, con successiva contrazione della muscolatura liscia dei corpi cavernosi e stato di flaccidità peniena.
  4. L'età avanzata determina uno stato di sofferenza ischemica dovuta a processi aterosclerotici diffusi che possono interessare al contempo prostata, pene e vescica, inducendo perdita di muscolatura liscia e deposizione di tessuto collagene con successiva fibrosi. Tale momento patogenetico comune potrebbe essere alla base di alcune forme di coesistenza tra LUTS e DE.
  5. Cambiamenti del tasso di ormoni steroidei maschili circolanti, età-correlati, sarebbero in grado di contribuire alla nascita di LUTS associati a DE. Inoltre, sembrerebbe che uno squilibrio nel rapporto testosterone/estrogeni, tipico dell'età avanzata, possa giocare un ruolo importante nella fisiopatologia dei LUTS/IPB e DE.

Queste alterazioni sono da considerare, quindi, alla base della fisiopatologia dei LUTS che, come abbiamo visto in precedenza, porta numerosi cambiamenti patologici a livello del basso tratto urinario. Di conseguenza, come urologi, siamo chiamati ad avere una visione globale del quadro clinico e attuare terapie mirate per migliorare la qualità di vita del paziente.

## RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

- [1] Lewis RW, Fugl-Meyer KS, Corona G et al. *Definitions/epidemiology/risk factors for sexual dysfunction.* J Sex Med 2010 Apr; 7(4 Pt 2): 1598-607.
- [2] Jannini EA, DeRogatis LR, Chung E, Brock GB. *How to evaluate the efficacy of the phosphodiesterase type 5 inhibitors.* J Sex Med 2012 Jan; 9(1): 26-33.
- [3] Jannini EA, Lenzi A, Isidori A, Fabbri A. *Subclinical erectile dysfunction: proposal for a novel taxonomic category in sexual medicine.* J Sex Med 2006 Sep; 3(5): 787-93.
- [4] Lotti F, Corona G, Rastrelli G et al. *Clinical correlates of erectile dysfunction and premature ejaculation in men with couple infertility.* J Sex Med 2012 Aug 15.
- [5] Fusco F, Sicuteri R, Rossi A et al.; Italian EDOS Study Group. *Patterns of treatment with PDE5 inhibitors in the clinical practice in Italy: longitudinal data from the Erectile Dysfunction Observational Study.* Asian J Androl 2009 Sep; 11(5): 629-37.
- [6] Foresta C, Caretta N, Corona G et al. *Clinical and metabolic evaluation of subjects with erectile dysfunction: a review with a proposal flowchart.* Int J Androl 2009 Jun; 32(3): 198-211.
- [7] Vecchio M, Navaneethan SD, Johnson DW et al. *Interventions for treating sexual dysfunction in patients with chronic kidney disease.* Cochrane Database Syst Rev 2010 Dec 8; (12): CD007747.
- [8] Vecchio M, Navaneethan SD, Johnson DW et al. *Treatment options for sexual dysfunction in patients with chronic kidney disease: a systematic review of randomized controlled trials.* Clin J Am Soc Nephrol 2010 Jun; 5(6): 985-95.
- [9] Travison TG, Sand MS, Rosen RC et al. *The natural progression and regression of erectile dysfunction: follow-up results from the MMAS and MALES studies.* J Sex Med 2011 Jul; 8(7): 1917-24.
- [10] Laumann EO, Paik A, Glasser DB et al. *A cross-national study of subjective sexual well-being among older women and men: findings from the Global Study of Sexual Attitudes and Behaviors.* Arch Sex Behav 2006 Apr; 35(2): 145-61.
- [11] Lenzi A, Lombardo F, Salacone P et al. *Stress, sexual dysfunctions, and male infertility.* J Endocrinol Invest 2003; 26(3 Suppl.): 72-6.
- [12] Tan HM, Tong SF, Ho CC. *Men's health: sexual dysfunction, physical, and psychological health – Is there a link?* J Sex Med. 2012 Mar; 9(3): 663-71.
- [13] Corona G, Wu FC, Forti G et al.; the EMAS Study Group. *Thyroid hormones and male sexual function.* Int J Androl 2012 Oct; 35(5): 668-679.

- [14] Corona G, Mannucci E, Jannini EA et al. *Hypoprolactinemia: a new clinical syndrome in patients with sexual dysfunction.* J Sex Med 2009 May; 6(5): 1457-66.
- [15] Carani C, Isidori AM, Granata A et al. *Multicenter study on the prevalence of sexual symptoms in male hypo- and hyperthyroid patients.* J Clin Endocrinol Metab 2005 Dec; 90(12): 6472-9.
- [16] Jannini EA, Fisher WA, Bitzer J, McMahon CG. *Is sex just fun? How sexual activity improves health.* J Sex Med 2009 Oct; 6(10): 2640-8.
- [17] Jannini EA, Gravina GL, Morgentaler A et al. *Is testosterone a friend or a foe of the prostate?* J Sex Med 2011 Apr; 8(4): 946-55.
- [18] Carosa E, Lombardo F, Martini P et al. *The therapeutic dilemma: how to use tadalafil.* Int J Androl 2005 Dec; 28(Suppl. 2): 74-80.
- [19] Screponi E, Carosa E, Di Stasi SM et al. *Prevalence of chronic prostatitis in men with premature ejaculation.* Urology 2001 Aug; 58(2): 198-202.
- [20] Carson CC. *Urological and medical evaluation of men with erectile dysfunction.* Rev Urol 2002; 4(Suppl. 3): S2-8.
- [21] Gacci M, Eardley I, Giuliano F et al. *Critical analysis of the relationship between sexual dysfunctions and lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia.* Eur Urol 2011 Oct; 60(4): 809-25.
- [22] Oelke M, Bachmann A, Descazeaud A et al. *Guidelines on management of male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS), incl. Benign Prostatic Obstruction (BPO).* EAU 2012.
- [23] Roehrborn CG, McConnell JD. *Benign prostatic hyperplasia: etiology, pathophysiology, epidemiology and natural history,* In: Kavoussi LR, Novick AC, Patrin AW, Peters CA. Campbell-Walsh Urology, V.3. qth ed. Saunders, Philadelphia 2007: 2727-65.
- [24] Berry SJ, Coffey DS, Walsh PC, Ewing LL. *The development of human benign prostatic hyperplasia with age.* J Urol 1984 Sep; 132(3): 474-9.
- [25] McVary KT, Helfand BT. *Contemporary diagnosis and management of the enlarged prostate.* Handbooks in Health Care Co, Newtown 2007: 1-248. Second edition 2011: 1-252.
- [26] *Linee guida SIU 2010.*
- [27] Rosen R, Altwein J, Boyle P et al. *Lower urinary tract symptoms and male sexual dysfunction: the multinational survey of the aging male (MSAM-7).* Eur Urol 2003 Dec; 44(6): 637-49.
- [28] Kassabian VS. *Sexual function in patients treated for benign prostatic hyperplasia.* Lancet 2003; 361: 60-2.
- [29] Schiff JD, Mulhall JD. *The link between LUTS and ED: clinical and basic science evidence.* J Androl 2004; 25: 470-8.
- [30] Moreira ED Jr, Lbo CF, Diament A et al. *Incidence of erectile dysfunction in men 40 to 69 years old: results from a population-based cohort study in Brazil.* Urology 2003; 61: 431-6.
- [31] Rosen RC. *Update on the relationship between sexual dysfunction and lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia.* Curr Opin Urol 2006; 16: 11-9.

## 2 EPIDEMIOLOGIA DELLA SINDROME DE/LUTS: LA LETTERATURA E L'AMBULATORIO

**Carlo Bettocchi<sup>1</sup>, Marco Spilotros<sup>1</sup>, Nicola Mondaini<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Urologia, Andrologia e Trapianti di Rene, Università degli Studi di Bari

<sup>2</sup> UO Urologia, Ospedale Santa Maria Annunziata, Università degli Studi di Firenze

Disfunzione erettile e sintomi delle basse vie urinarie rappresentano due condizioni estremamente diffuse in pazienti che hanno superato la quinta decade di vita, con una prevalenza in progressivo aumento con il progredire dell'età. La DE può colpire con gradi diversi una consistente fetta della popolazione maschile con una prevalenza che può raggiungere il 52% degli uomini compresi tra i 40 e i 70 anni con percentuali di grave disfunzione riscontrata fino al 15% dei casi<sup>[1]</sup>. Sintomi come urgenza minzionale, nicturia, pollachiuria e riduzione di intensità del mitto rientrano nel quadro generale dei LUTS e rappresentano condizioni di frequente riscontro nella popolazione maschile oltre i 50 anni, con la conseguente necessità di ricorrere a trattamenti di tipo medico o chirurgico nei casi più gravi. L'aumento dell'età media e il conseguente incremento dei pazienti affetti da queste patologie rappresenta quindi un problema di interesse crescente per le sue ripercussioni sulla qualità di vita e, secondariamente, per il notevole impatto economico sulla spesa sanitaria.

Comunemente le due patologie sono state considerate a lungo dal consensus urologico come due entità patologicamente e clinicamente separate e quindi con cause e trattamenti totalmente distinti. Negli ultimi anni, tuttavia, l'evidenza della frequente coesistenza delle due entità negli stessi pazienti e il notevole impatto sulla qualità di vita che si osservava nei soggetti colpiti ha determinato un maggiore interesse verso queste condizioni, con il conseguente incremento di ricerche volte a stabilire eventuali cause in comune e possibili trattamenti combinati in questo ambito. Sono state quindi condotte indagini epidemiologiche, basate

sull'impiego di questionari somministrati su larga scala a individui di sesso maschile, volti a esplorare entrambi questi ambiti. Di utilizzo comune risultano l'IIEF-15 per la valutazione della sfera sessuale, con domande che spaziano dalla qualità dell'erezione al desiderio sessuale e l'IPSS (International Prostatic Symptoms Score) per l'inquadramento della funzione minzionale. L'analisi di queste fonti ha permesso in primo luogo di tracciare un profilo epidemiologico dettagliato di DE e LUTS e secondariamente di identificare queste condizioni non più come due patologie distinte, bensì come una stessa sindrome con possibili fattori etiopatogenetici e trattamenti in comune.

In questo capitolo descriveremo gli aspetti epidemiologici della sindrome DE/LUTS, quelle che la letteratura recente ha identificato come le possibili cause e, di conseguenza, i potenziali trattamenti che possono aiutare l'urologo nel management ambulatoriale del paziente.

## 2.1. STUDI EPIDEMIOLOGICI

Il principale fattore di tipo non neurologico alla base dei disturbi minzionali di tipo ostruttivo è rappresentato dall'iperplasia prostatica benigna: le Linee guida EAU riportano infatti la presenza di tale condizione nel 40% dei soggetti nella quinta decade d'età e un progressivo aumento sino al 90% in pazienti novantenni [2-3]. Questo dato trova riscontro, come evidenziato dall'Olmsted County Study, nell'evidenza di LUTS di grado moderato-severo nel 26% dei soggetti nella quarta decade di vita; prevalenza che aumenta sino al 48% in pazienti compresi tra i 70 e i 79 anni [4]. Guess e collaboratori descrivono dati epidemiologici sovrapponibili, riportando una prevalenza di LUTS/IPB pari al 29% dei soggetti nella quinta decade di vita sino al 79% in individui sopra gli ottant'anni [5].

Un trend in ascesa simile si osserva nella disfunzione erettile. I primi dati epidemiologici consistenti furono descritti nel 1994 da Feldman e collaboratori nel MMAS: in un campione di individui compresi tra i 40 e i 70 anni residenti nell'area metropolitana di Boston la prevalenza della DE era pari al 52% e, in particolar modo, una disfunzione di grado lieve era descritta nel 17,2%, moderato nel 25,2% e infine severo nel 9,6% dei soggetti presi in esame [1]. Gli stessi autori riportavano un'incidenza annuale di 26 nuovi casi ogni 1.000 individui. Nel 2000 Braun e collaboratori [6] riportano nel Cologne Male Survey, su di un campione costituito da 5.000 soggetti tra i 30 e gli 80 anni, una prevalenza pari al 19,2%. In questo lavoro, in modo analogo a quanto osservato nell'Olmsted County Study, la prevalenza aumenta in correlazione

con l'età: dal 2,3% nella terza decade sino al 53,4% nei pazienti di decade più elevata.

Queste caratteristiche epidemiologiche sovrapponibili portarono, già dagli anni '90, a indagare queste due condizioni in modo congiunto e, a partire da questo periodo, si hanno a disposizione studi epidemiologici che iniziano a correlare DE e LUTS. Nel 1996, in uno studio prospettico su pazienti trattati per IPB, Lukacs e collaboratori<sup>[7]</sup> notarono, dopo un periodo di follow-up lungo un anno, che il grado di intensità dei disturbi minzionali era correlato con la presenza di deficit erettile e problemi della sfera sessuale. Frankel e collaboratori<sup>[8]</sup> valutarono successivamente, in uno studio retrospettivo su 1.273 pazienti urologici affetti da LUTS, eventuali problematiche di tipo sessuale. Agli individui in studio furono sottoposti i questionari IC-Smale e ICSEX: il 60% riferiva una netta riduzione della rigidità associata ad altri disturbi come eiaculazioni ridotte e dolorose, mentre il 46% del campione riteneva la propria vita sessuale notevolmente peggiorata a causa dei problemi di natura minzionale. In questo articolo del 1998 gli autori, in linea con quanto già sostenuto da Lukacs, sottolineavano una forte correlazione tra DE e LUTS.

Nel 2001 Martin-Morales e collaboratori<sup>[9]</sup> pubblicavano i dati dell'Epidemiologia de la Disfunción Eréctil Masculina: in questo studio epidemiologico su 2.476 individui spagnoli di età compresa tra i 25 e i 70 anni sottoposti a vari questionari per la valutazione della funzione sessuale e minzionale, tra cui l'IIEF-15 e l'IPSS, emergevano risultati sovrapponibili a quanto già evidenziato da Lukacs e Frankel. In primo luogo l'incidenza di DE risultava direttamente proporzionale con l'aumentare dell'età con una probabilità 10 volte superiore in soggetti nella sesta decade di vita rispetto a soggetti sotto i 40 anni (3,9% vs 32,3%). Oltre all'età, un fattore fortemente correlato con l'insorgenza di DE in questo campione di pazienti era rappresentato dalla presenza di patologie prostatiche benigne: questo fattore di rischio infatti presentava un odds ratio aggiustato in base all'età superiore a tutte le principali comorbidità sistemiche e secondo esclusivamente all'utilizzo di farmaci ansiolitici.

Rosen e collaboratori<sup>[10]</sup> nel MSAM-7 hanno proseguito questo tipo di studio sottoponendo tre diversi questionari, per valutarne il profilo minzionale e sessuale, a 12.815 uomini statunitensi e di differenti paesi europei compresi tra i 50 e gli 80 anni. I questionari utilizzati sono stati l'IPSS per lo studio dei LUTS, il Danish Prostatic Symptom Score (DAN-PSSsex) e l'IIEF-15 per la valutazione della sfera sessuale. Il 31% degli individui riferiva la presenza di disturbi minzionali di grado moderato-severo con una forte correlazione con l'età: tale problematica era infatti presente nel 22% dei soggetti tra i 50 e i 59 anni e incrementava progressivamente sino a interessare il 45,3% degli intervistati tra i 70 e 79 anni. Un

incremento analogo si osservava nello stesso studio a proposito di DE: gli individui nella quinta decade presentavano infatti problemi erettivi nel 30,1%, mentre tale percentuale negli individui nella settima decade raggiungeva il 75,6%. Il dato sicuramente più interessante sottolineato dagli autori era tuttavia la netta correlazione tra intensità dei LUTS e DE; infatti gli intervistati che avevano dichiarato problemi minzionali di grado lieve riferivano problemi erettivi solo nel 43%, mentre la percentuale di deficit erettile saliva al 65% e all'82% in caso di LUTS rispettivamente moderati e gravi (tabella 1). Inoltre, l'entità della sintomatologia urinaria era correlata con la frequenza dell'attività sessuale e la soddisfazione durante il rapporto; infatti mentre soggetti che riferivano disturbi urinari lievi presentavano una media di 6,4 rapporti sessuali mensili, gli individui con LUTS di grado severo avevano rapporti in media 3,4 volte ogni 4 settimane.

Questi dati erano tutti assolutamente indipendenti dalla fascia d'età del paziente e dalla presenza delle maggiori comorbidità, inclusi diabete, ipertensione, cardiopatia e dislipidemia. Gli autori, quindi, concludevano che DE e LUTS dovevano iniziare a essere inquadrati in una sindrome comune, con fattori etiopatogenetici sovrapponibili e quindi da valutare contestualmente nell'iter diagnostico e successivamente terapeutico.

Hoesl e collaboratori<sup>[11]</sup> hanno proseguito questo tipo di indagine su larga scala in uno studio osservazionale su pazienti tedeschi valutati da 500 urologi sul territorio. A tutti i pazienti veniva chiesto di completare due questionari per definire la loro funzione sessuale e minzionale, rispettivamente il Cologne Assessment of Male Erectile Dysfunction (KEED) e il già noto IPSS. In questo campione di pazienti, sintomi delle basse vie urinarie erano evidenti nell'11% dei casi in grado lieve, nel 52,4% in grado moderato e infine il 10,5% di essi riferiva LUTS di entità grave. Di tutta la popolazione in studio il 62% presentava deficit erettile indipendentemente dall'età dei soggetti, con percentuali comprese tra il 58,2% nella decade 50-60 anni sino al 72% nei pazienti con LUTS al di sotto dei 40 anni. Un primo dato interessante emerso da questa ricerca è stato come circa il 40% dei

**Tabella 1.** DE secondo area geografica, età e grado di severità dei LUTS

	Area geografica			Età			IPSS			
	Tutti i paesi	Europa	USA	50-59 anni	60-69 anni	70-80 anni	Assenza Sintomi sintomi	Sintomi lievi	Sintomi moderati	Sintomi gravi
Totale (n)	12.815	10.900	1.915	5.786	4.191	2.828	1.317	7.524	3.182	792
Assenza o riduzione di erezione (%)	48,9	45,3	54,9	30,8	55,1	76,0	24,8	43,3	65,8	81,9

Fonte: Rosen et al., 2003<sup>[10]</sup>, modificata.

pazienti con evidenza di DE emersa dal KEED non avesse mai lamentato, fino a quel momento, questa condizione con il proprio urologo di riferimento, sottolineando come spesso questo problema sia ben più diffuso di quanto ritenuto in pazienti affetti da LUTS. In secondo luogo, analogamente con quanto osservato da Rosen, anche Hoese notava una forte correlazione fra intensità dei sintomi urinari e presenza di deficit erettile: infatti con l'aumento del punteggio osservato nel questionario IPSS si riduceva il punteggio nel KEED, con una conseguente maggiore probabilità di DE ( $p < 0,0001$ ). Inoltre, la variabile LUTS risultava correlata con l'insorgenza di disfunzione erettile in modo maggiore rispetto ad altri fattori di rischio valutati nei pazienti in studio, come ipertensione, cardiopatie, diabete e iperlipidemia. Un'ultima valutazione effettuata in questo lavoro mediante la somministrazione di un questionario validato per descrivere l'impatto sulla qualità di vita della disfunzione erettile (QoL Med questionnaire) ha dimostrato come per i pazienti affetti da LUTS l'impossibilità di avere un rapporto sessuale di tipo soddisfacente rappresentasse una preoccupazione principale, influenzando questo aspetto negativamente e in modo marcato. In questo modo gli autori enfatizzavano in modo particolare, diversamente da quanto fatto nelle indagini precedenti, come pazienti con sintomi delle basse vie urinarie e disfunzione erettile riferissero un impatto profondamente negativo sulla propria qualità di vita con frequenti episodi depressivi, di frustrazione e riduzione dell'autostima.

Di pari passo, insieme agli studi epidemiologici svolti in questa direzione, sono state condotte ricerche per cercare di definire quelle che possano essere le cause comuni di questa sindrome e le conseguenti implicazioni terapeutiche. Diverse teorie sono state proposte per spiegare i meccanismi che possano portare contestualmente a disturbi minzionali e deficit erettile.

L'ipotesi maggiormente accreditata descrive l'ossido nitrico come il fattore principale coinvolto nell'etiopatogenesi di queste condizioni. Questo neurotrasmettitore non adrenergico non colinergico, prodotto a partire dalla L-arginina per azione dell'enzima NO sintetasi (NOS), è presente a livello sia endoteliale (eNOS) che neuronale (nNOS) ed esplica, mediante la produzione di GMP ciclico, il rilassamento della muscolatura liscia. L'NO concorre quindi nel determinare, a livello dei corpi cavernosi, il meccanismo dell'erezione e la riduzione del tono muscolare a livello vescicale, prostatico e uretrale<sup>[12-14]</sup> mentre l'azione dell'enzima fosfodiesterasi (PDE) esercita un effetto opposto tramite l'idrolisi del cGMP e la sua conseguente riduzione intracellulare.

Recentemente Lee e collaboratori<sup>[15]</sup> hanno evidenziato su una popolazione di 372 individui come la presenza del polimorfismo eNOS G894T rappresenti un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo congiunto di deficit erettile e sin-

tomi delle basse vie urinarie, identificando in questo modo una possibile base genetica per lo sviluppo di queste condizioni.

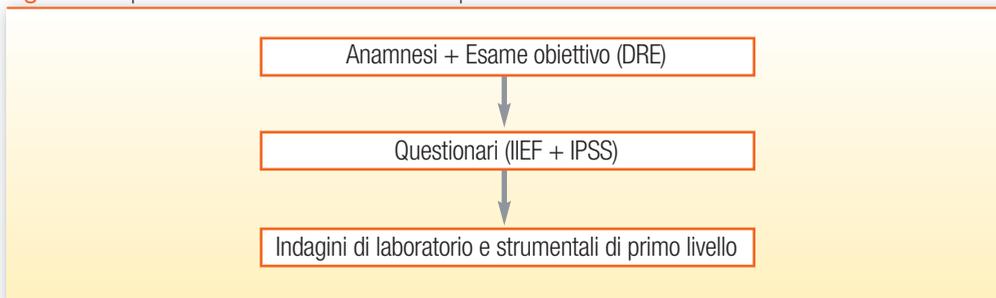
Bloch e collaboratori<sup>[13]</sup> hanno dimostrato, inoltre, come a carico di zone iperplastiche della prostata la concentrazione di NO si riduca sensibilmente, determinando un'aumentata contrazione muscolare e quindi una maggiore ostruzione a carico delle basse vie urinarie. La riduzione della concentrazione dell'NO sembrerebbe giocare quindi un ruolo importante nella patogenesi di LUTS/DE. Insieme a questo fattore, sembrerebbero giocare un ruolo centrale nell'etiopatogenesi anche la presenza di sindrome metabolica e l'ipertono simpatico. Aktas e collaboratori<sup>[16]</sup>, in un'analisi su 106 pazienti sopra i 50 anni, hanno evidenziato mediante la somministrazione dei questionari IPSS e IIEF come la presenza di sindrome metabolica fosse associata a una prevalenza maggiore di deficit erettile, mentre Hammarsten e collaboratori<sup>[17]</sup> nel 1998 proponevano un'ipotesi secondo la quale i LUTS ne rappresentavano un aspetto secondario. McVary e collaboratori<sup>[18]</sup> citano, come possibile cofattore nell'insorgenza di DE e LUTS, un ipertono simpatico che determinerebbe un'eccessiva contrazione muscolare a carico delle basse vie urinarie e dei corpi cavernosi.

Le comuni caratteristiche epidemiologiche e le cause in comune, sebbene ancora fonte di dibattito, hanno contribuito a inquadrare la disfunzione erettile e i sintomi delle basse vie urinarie come un quadro unico, definito sindrome DE/LUTS. Questa considerazione impone quindi un nuovo approccio nella valutazione del paziente urologico che si rivolge all'attenzione del medico lamentando problemi a carico delle basse vie urinarie. Infatti, come sottolineato precedentemente, nel lavoro di Hoesl una percentuale di pazienti pari al 40% con LUTS inquadrati e trattati per questo problema dall'urologo di riferimento lamentava in realtà, al momento della compilazione del questionario KEED, anche un problema di natura erettile non emerso sino a quel momento. Una valutazione anamnestica attenta, per far emergere eventuali alterazioni della sfera sessuale oltre che di quella urinaria, risulta quindi consigliabile per attuare il programma terapeutico più efficace.

## 2.2. LA VALUTAZIONE AMBULATORIALE

L'inquadramento ambulatoriale del paziente urologico che riferisce disturbi a carico delle basse vie urinarie come urgenza, esitazione minzionale, nicturia e polachiuria richiede in primo luogo un'attenta valutazione della gravità dei sintomi e della portata della patologia (figura 1). L'utilizzo routinario di questionari vali-

Figura 1. Inquadramento ambulatoriale del paziente con sindrome DE/LUTS



dati per la valutazione della funzionalità delle basse vie urinarie è quindi fortemente consigliabile. L'IPSS è sicuramente in questo ambito il questionario più diffuso che permette una prima valutazione della gravità dei sintomi riferiti dal paziente: le otto domande che lo compongono indagano vari parametri, tra i quali la frequenza minzionale, il calibro del getto urinario e l'eventuale presenza di sintomi come l'urgenza e la sensazione di incompleto svuotamento. Le prime sette domande presentano punteggi che vanno da 0 a 5 e che aumentano con il peggiorare della sintomatologia: si definisce quindi una condizione di LUTS lieve in caso di punteggio totale compreso tra 1 e 7, moderata se compreso tra 8 e 19 e, infine, grave in caso di un punteggio globale oltre i 20 (tabella 2). L'approccio al paziente urologico mediante l'utilizzo di questo ausilio risulta utile nel primo inquadramento del problema a carico delle basse vie urinarie.

Come emerso dalle considerazioni epidemiologiche illustrate in questo capitolo, oltre alla preliminare valutazione dei sintomi urinari, risulta importante, nella valutazione ambulatoriale del paziente, un'indagine a carico della sua sfera sessuale. Anche per questo aspetto l'utilizzo di questionari può far emergere in maniera più oggettiva la presenza o meno di disfunzione erettile, riduzione della libido e conseguente insoddisfazione derivante dal rapporto sessuale. L'IIEF è un questionario composto da un massimo di 15 domande che indagano la sfera sessuale globale del soggetto a partire dalla funzione erettiva sino all'eventuale presenza di risvolti psicologici negativi derivanti da una condizione di DE. La semplice valutazione di queste domande da parte del medico permette di non trascurare nessuna delle due componenti della sindrome DE/LUTS e di avviare a questo punto, se necessario, un pannello di indagini volte a caratterizzare entrambe le patologie ed eventualmente a impostare una terapia combinata.

Le indagini di primo livello nella valutazione del paziente con DE e LUTS spaziano dalla valutazione clinica del paziente sino alle indagini laboratoristiche e stru-

**Tabella 2.** Questionario per la valutazione dei LUTS

<b>International Prostatic Symptoms Score (IPSS)</b>							
	Nessuna volta	Meno di una volta su 5	Meno della metà delle volte	Circa la metà delle volte	Più della metà delle volte	Quasi sempre	
Quante volte nell'ultimo mese ha avvertito la sensazione di incompleto svuotamento vescicale al termine della minzione?	0	1	2	3	4	5	
Nell'ultimo mese quante volte ha urinato meno di due ore dopo l'ultima minzione?	0	1	2	3	4	5	
Nell'ultimo mese le è mai capitato di dover mangiare in più tempi?	0	1	2	3	4	5	
Nell'ultimo mese quante volte ha avuto difficoltà a posporre la minzione?	0	1	2	3	4	5	
Nell'ultimo mese quanto spesso il getto urinario Le è parso debole?	0	1	2	3	4	5	
Quante volte nell'ultimo mese ha dovuto sforzarsi per iniziare a urinare?	0	1	2	3	4	5	
Nel corso dell'ultimo mese, quante volte si è alzato per andare a urinare la notte?	0	1	2	3	4	5	
<b>PUNTEGGIO TOTALE =</b>							
Punteggio totale: 0-7 sintomatologia lieve; 8-19 sintomatologia moderata; 20-35 sintomatologia severa.							
<b>INDICE DELLA QUALITÀ DELLA VITA</b>							
	Bene	Soddisfatto	Abbastanza soddisfatto	Così così	Relativamente insoddisfatto	Male	Molto male
Se dovesse trascorrere il resto della sua vita con la sua condizione urinaria, come si sentirebbe?	0	1	2	3	4	5	6

Fonte: Barry et al., 1992 [19].

mentali. L'esame obiettivo risulta particolarmente importante per la valutazione dei possibili segni responsabili di una disfunzione della sfera genitale e urinaria: in primo luogo bisogna escludere la presenza di condizioni, come infezioni, che possano causare la sindrome DE/LUTS. L'esplorazione digito-rettale (DRE) permette di individuare situazioni a carico prostatico che possano essere manifestazioni di

una prostatite acuta o cronica. Una consistenza ridotta alla palpazione, insieme a una sintomatologia dolorosa riferita dal paziente, indirizzano verso una diagnosi di questo tipo che potrebbe tradursi in disturbi relativi alla minzione e alla potenza sessuale. Un secondo fattore da considerare, durante questo tipo di valutazione, è rappresentato dalle dimensioni della prostata e dall'eventuale riscontro di un'iperplasia prostatica benigna. Questa situazione risulta molto diffusa nella popolazione maschile al di sopra dei 40 anni, con una prevalenza che può variare a seconda delle varie fonti con percentuali che possono raggiungere il 40% anche in soggetti della quarta decade di vita<sup>[2]</sup>. Non sempre un'iperplasia prostatica determina un quadro di LUTS; tuttavia, sintomi delle basse vie urinarie correlati a IPB vengono riportati in percentuali progressivamente crescenti tra i 40 e i 70 anni, con punte che possono raggiungere il 48% degli individui<sup>[4]</sup>.

Oltre a ricercare segni e sintomi responsabili dei disturbi minzionali riferiti dal paziente, la visita ambulatoriale deve escludere eventuali alterazioni a carico dell'area genitale. Anche in tale caso escludere un'infezione a questo livello risulta di primaria importanza poiché questa eventualità potrebbe causare i sintomi tipici della sindrome DE/LUTS.

Le infezioni a carico delle basse vie urinarie e dei genitali potrebbero rappresentare solo una delle cause responsabili della sintomatologia riferita dal paziente. Pertanto, non solo la valutazione obiettiva, ma anche un'eventuale indagine laboratoristica e strumentale risulta indicata.

## RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

- [1] Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ, McKinlay JB. *Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study*. J Urol 1994; 151: 54-61.
- [2] Oelke M, Bachmann A, Descazeaud A et al. *Guidelines on the treatment of non-neurogenic male LUTS*. EAU 2011.
- [3] Berry SJ, Coffey DS, Walsh PC et al. *The development of human benign prostatic hyperplasia with age*. J Urol 1984; 132 (3): 474-9.
- [4] Chute CG, Panser LA, Girman CJ et al. *The prevalence of prostatism: a population-based survey of urinary symptoms*. J Urol 1993; 150: 85-9.
- [5] Guess HA, Arrighi HM, Metter EJ, Fozard JL. *Cumulative prevalence of prostatism matches the autopsy prevalence of benign prostatic hyperplasia*. Prostate 1990; 17: 241-6.
- [6] Braun M, Wassmer G, Klotz T et al. *Epidemiology of erectile dysfunction: results of the Cologne Male Survey*. Int J Impot Res 2000; 12(6): 305-11.

- [7] Lukacs B, Leplège A, Thibault P, Jardin A. *Prospective study of men with clinical benign prostatic hyperplasia treated with alfuzosin by general practitioners: 1-year results.* Urology 1996; 48: 731-40.
- [8] Frankel SJ, Donovan JL, Peters TI et al. *Sexual function in men with lower urinary tract symptoms.* J Clin Epidemiol 1998; 51: 677-85.
- [9] Martin-Morales A, Sanchez-Cruz JJ, Saenz de Tejada I et al. *Prevalence and independent risk factors for erectile dysfunction in Spain: results of the epidemiologia de la disfuncion erectil masculina study.* J Urol 2001; 166: 569-75.
- [10] Rosen R, Altwein J, Boyle P et al. *Lower urinary tract symptoms and male sexual dysfunction: The Multinational Survey of the Aging Male (MSAM-7).* Eur Urol 2003; 44: 637-49.
- [11] Hoels CE, Woll EM, Burkart M, Altwein JE. *Erectile Dysfunction (ED) is prevalent, bothersome and underdiagnosed in patients consulting urologists for Benign Prostatic Syndrome (BPS).* Eur Urol 2003; 47: 511-7.
- [12] Andersson KE. *Erectile physiological and pathophysiological pathways involved in erectile dysfunction.* J Urol 2003; 170: S6-14.
- [13] Bloch W, Klotz T, Loch C et al. *Distribution of nitric oxide synthase implies a regulation of circulation, smooth muscle tone, and secretory function in the human prostate by nitric oxide.* Prostate 1997; 33: 1-8.
- [14] Kedia GT, Ückert S, Jonas U et al. *The nitric oxide pathway in the human prostate: clinical implications in men with lower urinary tract symptoms.* World J Urol 2008 Dec; 26(6): 603-9.
- [15] Lee YC, Wu WJ, Liu CC et al. *The associations among eNOS G894T gene polymorphism, erectile dysfunction, and benign prostate hyperplasia-related lower urinary tract symptoms.* J Sex Med 2009; 6: 3158-65.
- [16] Aktas BK, Gokkaya CS, Bulut S et al. *Impact of metabolic syndrome on erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms in benign prostatic hyperplasia patients.* The Aging Male, March 2011; 14(1): 48-52.
- [17] Hammarsten J, Hogstedt B, Holthuis N, Mellstrom D. *Components of the metabolic syndrome-risk factors for the development of benign prostatic hyperplasia.* Prostate Cancer Prostatic Dis 1998; 1: 157-62.
- [18] McVary KT, Rademaker A, Lloyd GL, Gann P. *Autonomic nervous system overactivity in men with lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia.* J Urol 2005; 174: 1327-433.
- [19] Barry MJ, Fowler FJ Jr, O'Leary MP et al. *The American Urological Association symptom index for benign prostatic hyperplasia. The Measurement Committee of the American Urological Association.* J Urol 1992 Nov; 148(5): 1549-57.

### 3 I FATTORI AGGIUNTI: IL RUOLO DELLA VESCICA E DEL TESTOSTERONE

Andrea Salonia<sup>1</sup>, Annamaria Morelli<sup>2</sup>, Mario Maggi<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Dipartimento di Urologia, Università Vita-Salute San Raffaele, Milano

<sup>2</sup> Medicina della Sessualità e Andrologia, AOUC Careggi, Firenze

I sintomi delle basse vie urinarie secondari a IPB sono condizione molto comune nella popolazione maschile, con una prevalenza che cresce nel corso dell'invecchiamento, potendo compromettere la qualità di vita dell'uomo adulto e anziano anche in modo significativo<sup>[1]</sup>. L'elevata prevalenza di LUTS negli individui di età avanzata sembra riflettere il concomitante sviluppo di altri processi patologici sistemici, spesso associati all'invecchiamento, indicando quindi la necessità di un approccio clinico-terapeutico integrato per questa categoria di pazienti. Associazioni indipendenti sono state identificate tra LUTS e disfunzioni sessuali<sup>[2-4]</sup>, attività fisica<sup>[5]</sup>, stile di vita<sup>[6]</sup> – ivi considerati soprattutto fattori ricreazionali quali fumo e alcol<sup>[7,8]</sup> – come pure con fattori di rischio di tipo cardiovascolare, metabolico ed endocrino<sup>[4,9,10]</sup>. Recente è anche l'identificazione di una stretta associazione tra LUTS – secondari a IPB – e sindrome metabolica (MetS)<sup>[11-14]</sup>, suggerendo quindi che i pazienti affetti da LUTS e quelli con MetS possano condividere le stesse anomalie metaboliche.

Con la definizione di MetS si considerano all'unisono fattori di rischio cardiovascolari e metabolici, quali ipertensione, iperglicemia, dislipidemia aterogena e obesità viscerale; tutto ciò individua una categoria diagnostica efficace nel predire tanto le malattie cardiovascolari che il diabete di tipo 2<sup>[15]</sup>. Diversi disturbi andrologici, tra cui la disfunzione erettile, i disordini della fertilità maschile, e più squisitamente urologici come IPB, LUTS e carcinoma della prostata, sono stati correlati alla presenza di MetS<sup>[13]</sup>. In questo quadro di vasta eterogeneità clinica, la riduzione dei livelli circolanti di testosterone, che si osserva in una significativa proporzione di uomini in età avanzata<sup>[16]</sup>, rappresenta il denominatore comune a tutti i disturbi menzionati in precedenza<sup>[17]</sup>. È pertanto possibile che il progres-

sivo deficit androgenico lineare all'invvecchiamento dell'individuo – e talvolta responsabile di una vera e propria sindrome, definita Late Onset Hypogonadism (LOH)<sup>[18]</sup> – possa contribuire allo sviluppo di LUTS<sup>[19]</sup>.

In questo contesto, mentre numerosi studi hanno indagato gli effetti degli ormoni sessuali sullo sviluppo di DE, IPB e MetS, poche sono le indagini sperimentali mirate a chiarire la relazione tra testosterone e LUTS, e i risultati finora ottenuti appaiono contrastanti<sup>[20]</sup>. Questo capitolo ha in parte lo scopo di riassumere le evidenze scientifiche attuali in tema di associazione tra livelli circolanti di testosterone e LUTS, con particolare attenzione alle azioni esercitate dal testosterone sulla struttura e sulla funzione del tratto urinario inferiore, come pure agli effetti della terapia sostitutiva androgenica sui LUTS medesimi.

### 3.1. ASSOCIAZIONE TRA TESTOSTERONE E LUTS

Come detto, a oggi soltanto pochi studi hanno analizzato la possibile associazione tra testosterone e LUTS, ottenendo risultati contrastanti<sup>[20]</sup>. In uno dei primi studi effettuati, la presenza di ipogonadismo è stata osservata nel 22,1% su un totale di 312 uomini con LUTS, senza che venisse però identificato un impatto specifico sui vari sintomi<sup>[21]</sup>. Un altro studio individuava una correlazione inversa tra LUTS e livelli circolanti di testosterone, sia totale che biodisponibile, ma questa associazione scompariva dopo aggiustamento statistico per età<sup>[22]</sup>. Infine, in un altro studio rappresentativo della popolazione maschile degli Stati Uniti di età superiore ai 60 anni, non veniva riscontrata correlazione alcuna tra testosterone circolante e LUTS, mentre i livelli circolanti di androstenediolo glucuronide (un metabolita del diidrotestosterone) e di estradiolo risultavano significativamente associati a un aumentato rischio di LUTS<sup>[23]</sup>.

Esistono poi studi che hanno invece identificato associazioni inverse tra LUTS e testosterone totale, testosterone biodisponibile o testosterone libero. Koritsiadis e collaboratori<sup>[24]</sup>, per esempio, dimostravano come in pazienti affetti da LUTS secondari a IPB esistesse una correlazione negativa tra ridotti livelli di testosterone e funzione pressoria del muscolo detrusore in corso di ostruzione vescicale. Miwa e collaboratori<sup>[25]</sup> sottolineavano come, al contrario, i LUTS non si associassero al valore testosterone totale o libero, evidenziando il fatto che i livelli sierici di un altro androgeno, il deidroepiandrosterone solfato (DHEAS) potessero influenzare i sintomi urinari della fase di riempimento valutati mediante il test psicom-

trico IPSS. Più recentemente un'ulteriore analisi di correlazione tra livelli sierici di ormoni sessuali e rischio di sviluppare LUTS a 20 anni, in un campione di 158 uomini con un'età media di 58 anni, ha rivelato un'associazione inversa tra diidrotestosterone (DHT) e LUTS; al pari, pur dimostrando assenza di correlazione con il valore di testosterone totale circolante, la medesima analisi dimostrava come gli uomini con concentrazioni più alte di testosterone biodisponibile avessero un rischio ridotto del 56% di sviluppare LUTS rispetto ai soggetti ipogonadici<sup>[26]</sup>.

Infine, un ruolo importante per lo sviluppo di LUTS/IPB è stato attribuito al rapporto testosterone/estradiolo, che diminuisce con l'avanzare dell'età; in tal senso le osservazioni a oggi disponibili suggerirebbero che non tanto la riduzione dei livelli circolanti di testosterone quanto il relativo incremento di estradiolo potrebbe contribuire alla comparsa di LUTS<sup>[11,27]</sup>. L'insieme di tutte queste evidenze fornisce quindi dati contrastanti sulla relazione tra testosterone e LUTS, indicando la necessità di ulteriori approfondimenti in studi di popolazione più ampi, in soggetti con e senza LUTS e con differenti gradi di severità di IPB, prima di poter giungere a conclusioni definitive.

### 3.2. AZIONI DEL TESTOSTERONE NEL TRATTO URINARIO INFERIORE

Numerose evidenze suggeriscono come gli androgeni svolgano un ruolo importante nel mantenimento dell'integrità strutturale e della funzionalità del basso tratto urinario. L'espressione del recettore androgenico è stata dimostrata nell'urotelio e nella componente stromale della vescica umana<sup>[28]</sup>, come pure nelle cellule epiteliali della vescica e dell'uretra di coniglio, nell'urotelio e nelle cellule muscolari lisce della vescica, nell'uretra prossimale e nei neuroni dei gangli autonomi del plesso prostatico del ratto<sup>[29,30]</sup>. Studi nel ratto hanno anche dimostrato che il testosterone e i suoi metaboliti svolgono un ruolo importante nel mantenimento dell'innervazione autonoma riflessa a livello pelvico<sup>[31]</sup>. In seguito alla castrazione, il rilasciamento della componente muscolare liscia dell'uretra prostatica, indotto dalla stimolazione elettrica, risulta significativamente compromesso e questo effetto è stato attribuito a una ridotta capacità del muscolo liscio di rispondere agli agenti rilassanti<sup>[32]</sup>. Gli effetti del deficit di testosterone possono essere parzialmente spiegati dal fatto che la produzione di NO, il principale mediatore del rilasciamento muscolare, è androgeno-dipendente, come inizialmente dimo-

strato nel tratto riproduttivo del ratto<sup>[33]</sup>. L'NO, che agisce come neurotrasmettitore non adrenergico non colinergico, non è soltanto presente nelle strutture dell'apparato riproduttivo, ma anche nel tratto urinario e media tanto l'erezione peniena quanto il rilassamento del collo vescicale e dell'uretra, come è stato dimostrato in varie specie, incluso l'uomo. Studi nell'uomo hanno infatti dimostrato che il corretto rilascio di NO da parte delle fibre nervose è importante per il riflesso minzionale e per varie altre funzioni del tratto urogenitale<sup>[34]</sup>. La dimostrazione di effetti antiproliferativi e pro-apoptotici dell'NO su cellule muscolari lisce di vescica, prostata e uretra umane<sup>[35-38]</sup> supporta ulteriormente l'importanza del ruolo svolto da alterazioni del meccanismo NO-mediato nell'insorgenza di IPB e LUTS.

Circa il 72-96% delle fibre che innervano la parete vescicale nell'uomo contengono l'enzima NO sintetasi e sono responsabili sia dell'innervazione del muscolo detrusore che dell'uretra. Il rilascio di NO è coinvolto anche nella regolazione della contrattilità del collo vescicale<sup>[39]</sup>. Il meccanismo attraverso cui la liberazione di NO modula la contrattilità della vescica e dell'uretra coinvolge il cGMP, un nucleotide ciclico che funziona da secondo messaggero e il cui aumento a livello intracellulare determina il rilassamento delle cellule muscolari lisce di vari tessuti.

La via di segnalazione intracellulare NO/cGMP è finemente regolata dall'azione di enzimi – appartenenti alla famiglia delle fosfodiesterasi (PDE) – che idrolizzando i nucleotidi ciclici ottenendone nucleotidi lineari, ne modulano i livelli e, di conseguenza, la durata d'azione. Le PDE sono state identificate nella vescica di ratto<sup>[40]</sup> e nella vescica umana<sup>[38, 41, 42]</sup>. In particolare, Filippi e collaboratori hanno recentemente studiato l'espressione e l'attività della PDE5 nella vescica umana, dimostrando come tale enzima limiti fortemente il rilassamento NO/cGMP mediato a livello delle cellule muscolari lisce del collo vescicale<sup>[42]</sup>. Vardenafil, un inibitore selettivo della PDE5, nella vescica umana amplifica gli effetti rilassanti del sodionitroprussiato, un donatore di NO, così da suggerire che questa classe di farmaci, ampiamente impiegati nella cura della DE, possa anche essere efficace nel trattamento dei LUTS. In accordo, numerosi studi clinici hanno dimostrato in maniera convincente come i vari PDE5-I a oggi disponibili sul mercato (sildenafil, tadalafil e vardenafil) abbiano effetti benefici sui LUTS, sia in presenza che in assenza di DE<sup>[4, 43]</sup>. La dimostrazione che nei ratti castrati l'efficacia del vardenafil nel migliorare il rilassamento della vescica fosse ridotta, per essere al contrario ripristinata dalla somministrazione di testosterone, portava all'importante conclusione che anche nel distretto urinario, così come già precedentemente osservato in quello penieno, gli effetti degli inibitori delle PDE5 sono androgeno-dipendenti<sup>[42, 44]</sup>.

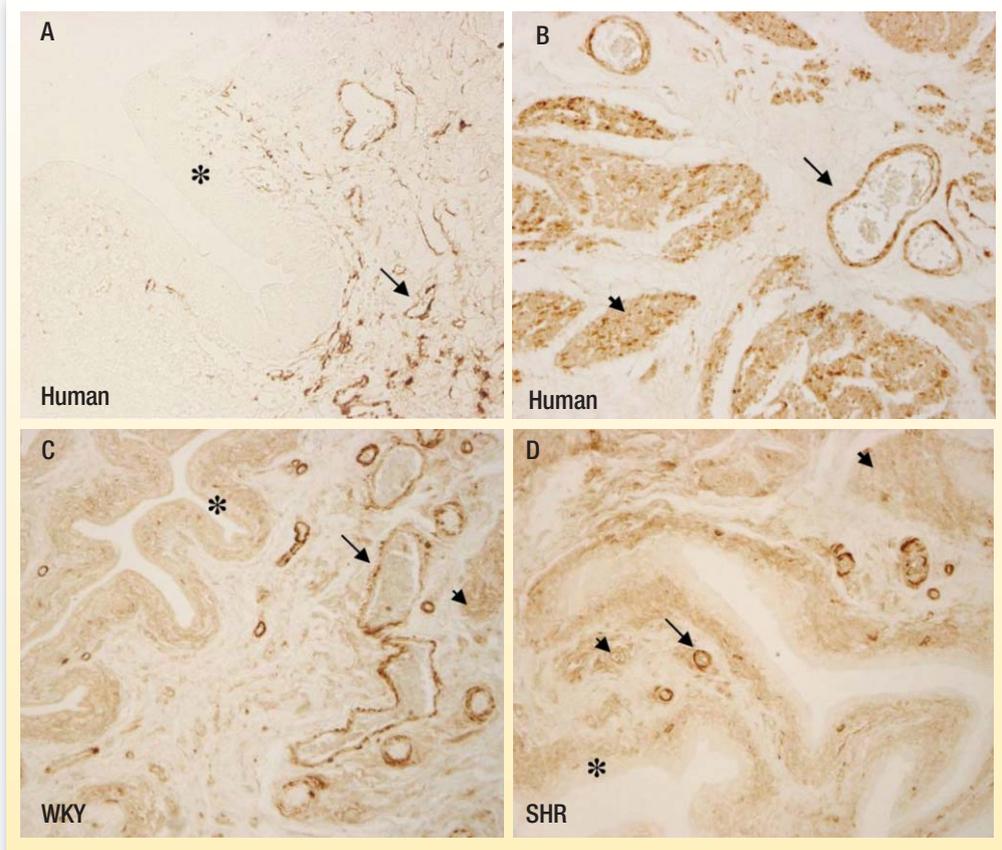
In effetti, esistono molte similitudini nei meccanismi etiopatogenetici di DE e LUTS [4]; in questa direzione, il ruolo identificato per il testosterone nella fisiopatologia della DE può essere traslato allo sviluppo dei LUTS [42]. Le teorie proposte per spiegare la coesistenza di fattori etiologici comuni tra DE e LUTS includono – oltre a una diminuita attività del meccanismo NO/cGMP mediato di rilassamento – anche un'aumentata attività contrattile della via di RhoA/Rho-chinasi (ROCK), nonché un'iperattività del sistema nervoso simpatico correlato alla MetS e, infine, l'esistenza di aterosclerosi pelvica. ROCK è un enzima che svolge un ruolo centrale nella regolazione del tono muscolare della vescica e della prostata e la sua iperattività si associa allo sviluppo di LUTS in modelli sperimentali [45,46]. È interessante sottolineare come l'effetto rilassante di vardenafil a livello della muscolatura liscia vescicale, risultante proprio dall'inibizione della PDE5, potrebbe essere almeno in parte dovuto all'inibizione cGMP/PKG-dipendente della via di segnalazione di RhoA/Rho-chinasi [46].

Ulteriori studi hanno poi dimostrato che, in condizioni di IPB, le cellule muscolari lisce prostatiche esibivano minore quantità e attività funzionale della PDE5 rispetto a vescica e uretra [38]. Inoltre, nella prostata umana la PDE5 è stata localizzata prevalentemente nelle cellule muscolari lisce ed endoteliali che circondano i vasi sanguigni, suggerendo una possibile azione dei PDE5-I sull'irrorazione sanguigna della prostata piuttosto che sulla componente muscolare [38, 47]. In effetti, la dimostrazione che l'arteria vescicolo-deferenziale umana, principale responsabile dell'apporto sanguigno a prostata e vescica [39], è caratterizzata da elevata espressione e attività della PDE5 rafforza l'ipotesi che la vascolatura pelvica possa essere un buon bersaglio dei PDE5-I, col fine di aumentare l'ossigenazione e quindi, ancora una volta, integrità strutturale e profilo funzionale dei tessuti irrorati, quali prostata e vescica [47, 48] (**figure 1, 2**). Potrebbe pertanto essere questo il meccanismo attraverso cui gli inibitori della PDE5 esercitano gli effetti benefici in pazienti con LUTS/IPB.

Una diminuzione del flusso sanguigno della vescica è stato osservato in pazienti con IPB [42] e tale diminuzione, dovuta a ischemia e arteriosclerosi associate a invecchiamento, è legata allo sviluppo di iperattività da parte del muscolo detrusore e, conseguentemente, LUTS [50-52]. Data l'androgeno-dipendenza di NOS/NO, adeguati livelli di testosterone sono necessari per la normale funzione della NOS endoteliale e, quindi, per la corretta liberazione di NO dall'endotelio, con conseguente dilatazione dei vasi pelvici e protezione dall'ischemia.

Gli androgeni dunque non solo sono essenziali per la formazione e lo sviluppo del tratto urogenitale maschile; è infatti anche possibile, così come per il tessuto erettile, che il mantenimento della funzionalità del tratto urinario nell'adulto venga

**Figura 1.** Immunolocalizzazione di PDE5 nella vescica umana (A, B) e di ratto (C, D)



Le cellule PDE5-positive sono localizzate nel tessuto connettivo della mucosa. In particolare, risultano positive le cellule endoteliali e muscolari lisce che circondano i vasi (freccie) e le fibre muscolari (punte di freccia). L'epitelio transizionale è negativo (asterischi).

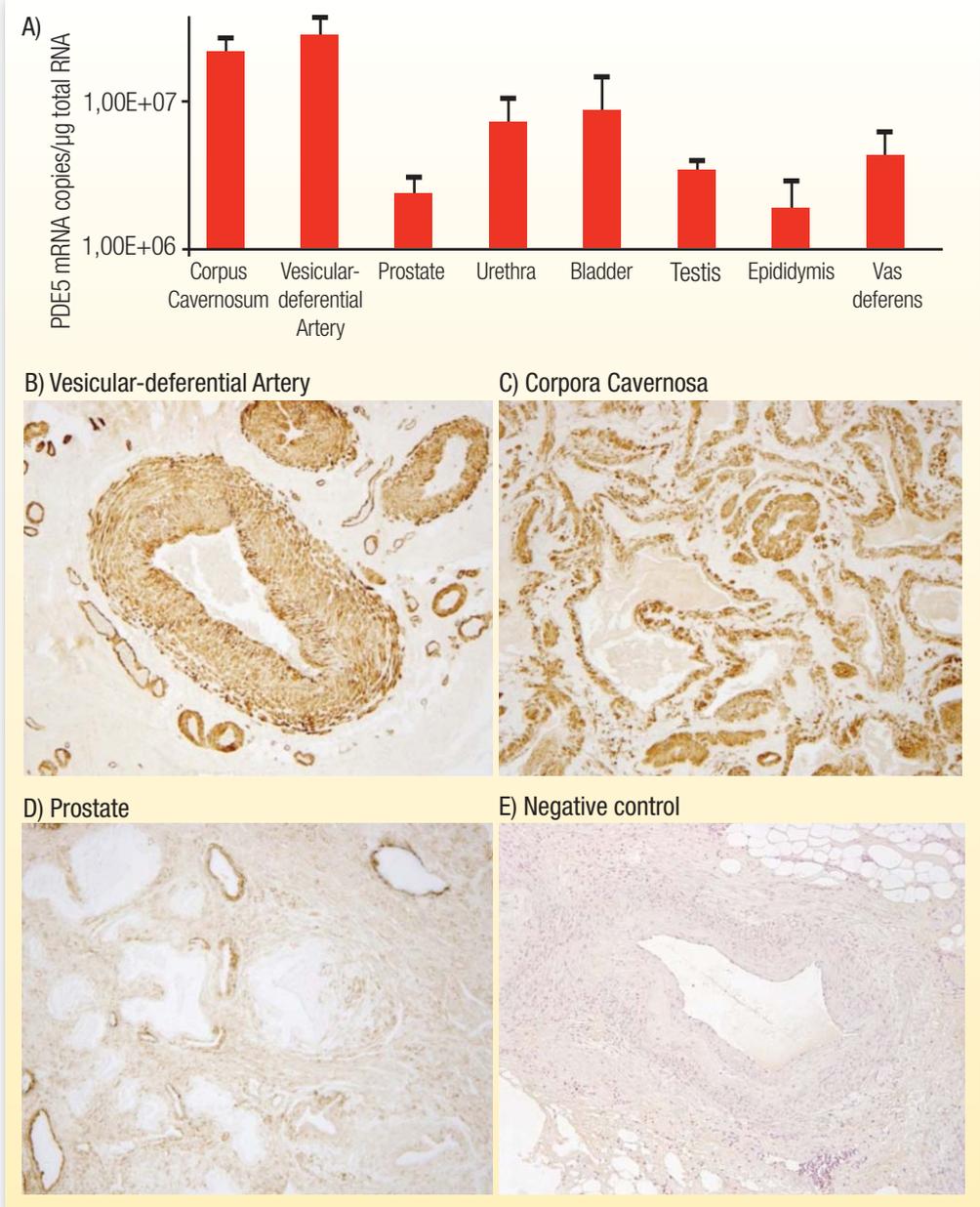
WKY= Wistar Kyoto, ceppo di ratto normoteso; SHR, Spontaneous Hypertensive Rat, ceppo iperteso.

Fonte: immagini tratte con autorizzazione da Morelli *et al.*, 2010 [48].

assicurato dalla presenza degli androgeni e che il deficit di testosterone che si accompagna all'invecchiamento determini l'insorgenza di LUTS negli uomini dopo i 60 anni.

Studi sperimentali in modelli animali hanno tentato di chiarire l'associazione fisiopatologica tra MetS e LUTS [45]. Modelli animali di ipercolesterolemia hanno mostrato caratteristiche di ischemia pelvica con lo sviluppo di fibrosi, atrofia muscolare e alterazione funzionale della vescica, come pure ischemia prostatica con conseguente fibrosi stromale, fibrosi capsulare e atrofia ghiandolare [51]. In un modello genetico murino di diabete mellito di tipo 2/obesità, lo sviluppo di alterazioni metaboliche quali iperglicemia, iperinsulinemia, iperleptinemia e insulino-

**Figura 2.** Espressione genica quantitativa (A) e immunolocalizzazione di PDE5 (B-D) in tessuti umani



L'arteria vescicolo-deferenziale esprime elevate quantità di PDE5 confrontabili a quelle dei corpi cavernosi, con localizzazione sia nei fasci muscolari che nelle cellule endoteliali e muscolari lisce che circondano i vasi (B, C). La sezione di ghiandola prostatica mostra una debole positività per PDE5 nello stroma fibromuscolare, con prevalente immunopositività nelle cellule endoteliali e muscolari lisce dei vasi sanguigni (D). Nel pannello E è mostrato il controllo negativo ottenuto in assenza dell'anticorpo primario in una sezione di arteria vescicolo-deferenziale.

Fonte: immagini tratte con autorizzazione da Morelli et al., 2011 [47].

resistenza, si associava a disturbi urologici dovuti a disfunzione vescicale e prostatite [53]. Recentemente è stato sviluppato un modello animale di sindrome metabolica, indotta da una dieta ad alto contenuto di grassi (HFD – High Fat Diet), per 12 settimane, in conigli maschi adulti. Oltre alle caratteristiche tipiche della MetS (iperglicemia, intolleranza al glucosio, ipertensione, obesità viscerale), i conigli HFD hanno sviluppato ipogonadismo ipogonadotropo e alterazioni del tratto urogenitale, quali DE, alterazioni prostatite-like e della contrattilità vescicale [54-56]. In particolare, l'analisi immunohistologica dei tessuti dimostrava la presenza di fibrosi, ipossia e infiltrato infiammatorio sia nella prostata che nella vescica dei conigli HFD. Anche l'espressione genica di marker infiammatori (IL-8, IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ ), di infiltrato linfocitario (CD4, CD8, Tbet, Gata3, ROR $\gamma$ t), macrofagico (TLR2, TLR4, STAMP2) e di fibrosi (TGF $\beta$ , SM22 $\alpha$ ,  $\alpha$ -SMA, RhoA, ROCK1/ ROCK2) risultava significativamente aumentata nelle prostate dei conigli HFD [55]. Simili alterazioni nell'espressione di questi geni, anche se più attenuate, sono state osservate nelle vesciche dei conigli HFD [56]. In aggiunta, le vesciche dei conigli HFD erano caratterizzate da iperattività del meccanismo contrattile di RhoA/ROCK in confronto a conigli di controllo nutriti con dieta standard [56]. Pur non avendo specificatamente analizzato i parametri funzionali urinari, tutte le alterazioni osservate suggerivano lo sviluppo di disfunzione vescicale nel modello animale di MetS. Tra le cause potenziali dell'associazione MetS/LUTS sono state incluse l'insulino-resistenza, l'ipertensione e la dislipidemia aterogena [12], ma anche l'ipogonadismo [57]. Recenti studi epidemiologici hanno evidenziato come l'ipogonadismo possa essere considerato una caratteristica aggiuntiva al quadro eterogeneo della MetS nel maschio [58] e che la terapia sostitutiva con testosterone possa significativamente migliorare alcuni parametri metabolici come la glicemia a digiuno, l'indice HOMA (Homeostasis Model Assessment) di insulino-resistenza, la circonferenza vita, oltre che i livelli plasmatici di trigliceridi e di colesterolo HDL [58].

La terapia sostitutiva con testosterone è fortemente limitata da problematiche riguardanti gli eventuali effetti negativi sulla prostata. È infatti noto che gli androgeni sono essenziali per la crescita e lo sviluppo della ghiandola prostatica, e queste azioni suggeriscono semmai un effetto peggiorativo o addirittura promuovente i LUTS da parte del testosterone [20]. Tuttavia, la terapia sostitutiva con testosterone è addirittura risultata efficace nel migliorare i LUTS in soggetti ipogonadici con IPB [59,60] e in soggetti ipogonadici con MetS [57]. Nel modello di coniglio con MetS recentemente sviluppato sono stati anche valutati gli effetti della somministrazione di testosterone sulle alterazioni HFD-indotte della prostata [55] e della vescica [56]. Questi studi hanno dimostrato come il testosterone non solo fosse in

grado di migliorare alcuni parametri della MetS – quali la glicemia a digiuno, l'intolleranza al glucosio, l'ipertensione e l'obesità viscerale – ma anche tutte le alterazioni HFD-correlate della prostata e della vescica, ovvero l'ipossia tissutale, la fibrosi, l'infiammazione e, limitatamente alla vescica, anche l'iperattività di RhoA/ROCK. Inoltre, abbiamo osservato che l'espressione genica di marker fibrotici e infiammatori nella prostata correlava con il rapporto testosterone/estradiolo circolante, suggerendo che uno sbilanciamento degli ormoni sessuali potesse essere responsabile dell'infiammazione e del rimodellamento tissutale sia in prostata che in vescica in corso di alterazioni metaboliche come quelle tipiche della MetS. L'infiammazione della prostata è ormai chiaramente considerata una componente etiopatogenetica importante per lo sviluppo dei LUTS associati a IPB, unitamente alla componente "statica", dovuta all'ostruzione vescicale da ingrossamento prostatico, e a quella "dinamica", dovuta all'iperattività del muscolo vescicale [61,62].

A oggi non esistono studi conclusivi circa la possibilità che pazienti affetti da LUTS possano beneficiare della terapia con testosterone. La revisione degli studi effettuati al riguardo indica che il trattamento con testosterone a breve termine (12 mesi) possa essere efficace nel migliorare la sintomatologia urinaria in pazienti con IPB di severità lieve, mentre sono certamente poco documentati i potenziali effetti negativi della sostituzione ormonale sull'aumento delle dimensioni della prostata, sull'incremento dei livelli di PSA e, quindi, sul rischio di progressione dei LUTS [63]. Yassin e collaboratori [19] hanno realizzato una revisione della letteratura relativa agli effetti della somministrazione di testosterone su varie condizioni legate all'invecchiamento nel maschio, includendo DE e MetS; la loro analisi concludeva che la normalizzazione dei livelli di testosterone esercita un effetto positivo sui punteggi IPSS in relazione ai LUTS, così come sulle variabili che definiscono la sindrome metabolica. Tuttavia, ulteriori studi clinici ben disegnati, controllati con placebo e randomizzati, sono necessari per chiarire se la normalizzazione dei livelli sierici di testosterone possa dare un valore terapeutico aggiunto alle modalità di trattamento farmacologico attualmente in uso e ben standardizzate per i LUTS.

### 3.3. IL RUOLO DELLA VESCICA

Nonostante il meccanismo alla base della relazione tra DE e LUTS non sia ancora di per sé pienamente elucidato, nel corso degli ultimi anni sono state sviluppate numerose teorie fisiopatologiche atte a giustificare potenziali connessioni;

queste teorie prendono in considerazione per lo più l'associazione causale IPB-LUTS e, di conseguenza, il rapporto privilegiato LUTS-DE<sup>[4]</sup>. Come già discusso nel corso di questo capitolo, in termini patogenetici la letteratura suggerisce una correlazione potenzialmente basata su 1. un'alterazione del pathway NO/cGMP; 2. un incrementato segnale della via ROCK; 3. un'iperattività del sistema nervoso autonomo; e, da ultimo, 4. l'esistenza di aterosclerosi pelvica<sup>[4]</sup>. In tutto questo sembrerebbe solo comprimario il ruolo della vescica.

In realtà, possiamo criticamente ipotizzare che la vescica abbia una sua vivace responsabilità fisiopatologica, almeno in tutte quelle condizioni di sofferenza morfo-funzionale, quali stati di sofferenza ischemica, iperattività idiopatica e/o neurologica, come pure laddove si sviluppi una flogosi neurogena. Riportiamo di seguito alcuni esempi.

### 3.3.1. Associazione disfunzione vescicale/LUTS/DE in pazienti obesi

È relativamente recente l'attenzione posta alla correlazione tra obesità centrale e disordini pelvici nell'uomo<sup>[14]</sup>. In primo luogo si è ipotizzato il ruolo di elevati livelli di insulina che potrebbero inferire sullo stato di disagio funzionale pelvico maschile attraverso una stimolazione/accelerazione della crescita prostatica, nei casi di IPB.

In tal senso, Hammarsten e Högstedt, per esempio, hanno condotto un'analisi di correlazione considerando un campione di 250 uomini e dimostrando un'associazione significativa tra rapida progressione di crescita della prostata e presenza di diabete mellito di tipo 2, e il conseguente/collineare incremento dei valori di indice di massa corporea (BMI) e grasso viscerale – definito per incrementati valori di circonferenza vita (WC)<sup>[64]</sup>.

Altre evidenze sottolineano il ruolo dell'infiammazione come mediatore plausibile tra disfunzione minzionale e MetS<sup>[65]</sup>. Rohrmann e collaboratori<sup>[65]</sup>, proprio in questa direzione, con un'analisi multivariata finalizzata a individuare potenziali fattori predittivi di disagio minzionale in 2.337 pazienti ( $\geq 60$  anni di età) afferenti al Third National Health And Nutrition Examination Survey (NHANES III), suggerivano come la presenza di LUTS fosse positivamente associata ai livelli circolanti di proteina C reattiva – e non già alla sola presenza di IPB. Più importanti, per suffragare l'ipotesi che la vescica possa essere prima attrice, sono le evidenze che suggeriscono una condizione di aterosclerosi pelvica come fautrice di ischemia pelvica e conseguente disfunzione vescicale primaria. Azadzi e collaboratori, per

esempio, dimostravano come incrementati livelli di espressione di TGFβ1 potessero associarsi a fibrosi vescicale, atrofia della muscolatura liscia e ridotta compliance detrusoriale in ratti sottoposti sperimentalmente a lesione aterosclerotica da dieta ipercolesterolemica<sup>[66]</sup>. Quindi, LUTS da deficit funzionale intrinseco alla parete vescicale e DE – e potenziale disagio sessuale complessivo – come espressione di obesità e MetS di per sé non promotrici di IPB, sebbene l'ischemia abbia certamente dimostrato di poter produrre danni simili a carico della prostata<sup>[67]</sup>.

Lin e collaboratori, utilizzando invece il coniglio come modello preclinico, sottolineavano anche come incrementati livelli di TGFβ1, unitamente a elevati livelli sistemici di stress ossidativo, potessero giocare un ruolo nel favorire una disfunzione peniena anche dopo ostruzione urinaria cronica, in animali non obesi e senza criteri di MetS<sup>[68]</sup>. Tali sovvertimenti istologici osservati in ambiente preclinico sono poi stati confermati nella realtà clinica, ad esempio da Pohnholzer e collaboratori<sup>[69]</sup>; numerosi fattori di rischio vascolare – di natura ovviamente pro-ischemica – risultavano infatti significativamente associati allo sviluppo di LUTS in più di 2.500 uomini e donne afferenti a un progetto di screening di salute nella città di Vienna.

Un'ulteriore importante evidenza di correlazione diretta tra sofferenza vescicale e LUTS in pazienti obesi – quindi senza interferente/confondente ruolo della prostata – deriva dalle osservazioni nella popolazione femminile obesa e affetta da incontinenza urinaria da stress; infatti, una riduzione attiva della WC, a mezzo di un efficace trattamento della MetS o dello stato di infiammazione e ischemia pelvica, ha chiaramente dimostrato di favorire un miglioramento dello stato di salute minzionale nella donna.

A tal proposito, Vella e collaboratori, considerando i risultati della chirurgia bariatrica nella popolazione femminile obesa, riferivano un significativo miglioramento dell'incontinenza urinaria precedentemente lamentata dalle pazienti, come pure dei sintomi della fase di riempimento vescicale, quali urgenza e frequenza minzionale, con un complessivo netto miglioramento della qualità di vita<sup>[70]</sup>.

Al pari, Khoo e collaboratori<sup>[71]</sup>, studiando un campione di 68 uomini obesi, dimostravano come un calo ponderale, pari almeno al 10% del peso iniziale, promuovesse un miglioramento significativo della sintomatologia minzionale, oltre a indurre un incremento della sensibilità insulinica, dei livelli di testosterone circolante, e della funzione erettile – indipendentemente dalle variazioni delle dimensioni prostatiche o del ruolo ostruttivo dell'ipertrofia prostatica. Tutto ciò a dimostrazione di come la vescica di per sé possa avere un ruolo di reale connessione tra LUTS e funzione sessuale.

### 3.3.2. Associazione disfunzione vescicale/LUTS/DE in pazienti con e senza MetS

È estremamente difficile discriminare fattori causali e patogenetici che agiscono in modo indipendente in un contesto sindromico quale quello della salute pelvica maschile. Con tale definizione si considerano infatti LUTS, IPB, DE e OAB, la cui etiologia è frequentemente multimodale e spesso assolutamente embricata [72].

A nostro giudizio, la MetS rappresenta un ottimo modello di studio delle diverse componenti; MetS, infatti, è nota per indurre un'iperattivazione dell'attività autonoma, che a cascata innesca un'incrementata attività parasimpatica e un'iperattività detrusoriale [73], sebbene i meccanismi sottesi non siano ancora stati correttamente descritti [74].

Un'associazione tra iperattività detrusoriale e disordini minzionali, indipendentemente dal ruolo di prostata e IPB, è stata osservata in ambito preclinico studiando il modello dei ratti spontaneamente ipertesi (SHR). In tale modello si dimostrava un'incrementata produzione di Nerve Growth Factor (NGF) da parte della muscolatura vascolare. Comparati con un gruppo di controllo, gli animali SHR con un elevato livello di NGF sviluppavano un'estesa iper-innervazione adrenergica della vescica; non solo, questi ratti dovevano urinare tre volte più frequentemente dei ratti di controllo normotesi, con una dimostrazione cistomanometrica di ridotti volumi di svuotamento per singola minzione, oltre alla comparsa di contrazioni detrusoriali spontanee e non inibite. Tutto questo, al di là del ruolo della prostata e comunque potenzialmente corretto dall'uso di alfa-litici [75]. È poi recente l'osservazione sperimentale clinica che, in pazienti con OAB, un incrementato livello sierico e urinario di NGF si associa a una pressoché completa refrattarietà nei confronti della terapia antimuscarinica, suggerendo così una condizione di flogosi cronica squisitamente vescicale [76].

Ulteriore conforto preclinico deriva dal modello di ratto nutrito con fruttosio (FFR), spesso utilizzato nel campo della ricerca in ambiente MetS, dove *urge* e contrazioni detrusoriali non inibite sembrerebbero svilupparsi nel 62,3% degli animali di sesso maschile, rispetto alla pressoché totale assenza nei controlli sani [77]. A supporto di questo, una condizione di MetS si associava anche a una variazione quantitativa dei livelli di mRNA e delle proteine relative ai recettori muscarinici di tipo M2 e M3, con la consensuale comparsa di iperattività detrusoriale vera e propria. A rendere ancora più intricato il dedalo di commistioni fisiopatologiche, il riscontro che nell'animale con MetS il disordine metabolico può anche indurre uno stato pro-infiammatorio complessivo e di miopatia vescicale, en-

trambe condizioni capaci di giocare un ruolo importante nei disordini funzionali della minzione<sup>[78]</sup>. Dal punto di vista translazionale, questi riscontri preclinici fanno bene il paio con la clinica dei pazienti affetti da DE, la cui prevalenza incrementa in coloro che soffrono di OAB, rispetto ai controlli sani – ancora una volta, in modo indipendente da una consensuale IPB.

Esempio importante è l'analisi caso-controllo tratta da un sottogruppo di uomini afferenti allo studio EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition)<sup>[79]</sup>; comparando 502 uomini con OAB e 502 individui sani, simili per età, gli autori dimostravano come, tra i soggetti sessualmente attivi, quelli con OAB soffrissero di DE in percentuali significativamente più elevate (odds ratio 1,5; 95% CI 1,2-2,2). Ancor più rilevante il fatto che la prevalenza di DE, in questo campione, fosse sovrapponibile a quella identificabile nei pazienti con ipertensione arteriosa o diabete<sup>[80]</sup>. Non è certo necessario ricordare quante esperienze abbiano suffragato questo tipo di risultato, dimostrando come i LUTS siano significativi predittori di DE<sup>[80-82]</sup>, siano associati a una ridotta attività sessuale, e possano condizionare uno svilimento del piacere associato alla sessualità tutta<sup>[83-85]</sup>.

Molto interessanti i risultati dell'analisi di Coyne e collaboratori<sup>[85]</sup> che, a partire dai dati dello studio EpiLUTS (Epidemiology of Lower Urinary Tract Symptoms), ben supportano l'idea della vescica come fattore determinante sia per i LUTS che per i disordini della sessualità, e la DE in particolare; gli uomini con OAB associata a episodi di fuga di urine *per uretram* riferivano il più severo scadimento della qualità di vita sessuale, immediatamente seguiti dagli individui con OAB continente, ovvero con ricorrenti disordini della fase di riempimento senza incontinenza urinaria. Tali risultati risultavano assolutamente confermati dalle analisi multivariate (odds ratio 6,76 a 11,2, rispettivamente), e certamente ascrivibili al contributo vescicale poiché simili per intensità e prevalenza nel gruppo femminile della medesima coorte<sup>[85]</sup>.

### 3.3.3. Associazione disfunzione vescicale/LUTS/DE in condizioni di infiammazione del basso tratto urinario

Condizioni di infiammazione del basso tratto urinario sono molto frequenti nella popolazione di ambo i sessi. Fatta eccezione per le infezioni, nella maggior parte dei casi non si riconosce una vera e univoca causa<sup>[86]</sup>. È doveroso ricordare quadri clinici quali la sindrome da dolore vescicale – meglio e altrimenti definita come Painful Bladder Syndrome/Interstitial Cystitis<sup>[87]</sup> – caratterizzata da dolore, oltre che incrementate urgenza e frequenza minzionali – e la *cistite neurogenica*,

classicamente considerata il risultato della stimolazione antidromica delle terminazioni afferenti, per lo più riconosciute nelle fibre amieliniche di tipo C e nelle fibre mieliniche A $\delta$  della vescica. La stimolazione di tali fibre – in realtà potenzialmente indipendente dalla presenza/stato di salute/dimensione della prostata – può portare a infiammazione e conseguente dolore<sup>[87]</sup>.

Risposte infiammatorie neurogeniche sono state recentemente associate a situazioni patologiche del tratto urinario, tanto acute quanto croniche<sup>[88]</sup>. L'infiammazione neurogenica comprende una serie di reazioni infiammatorie vascolari e non vascolari, innescate dall'attivazione dei neuroni sensoriali primari, con il successivo rilascio di neuropeptidi infiammatori. Tra i neuromediatori che possono intervenire in questo processo vengono inclusi la sostanza P, le neurokinine, e il calcitonin gene-related peptide (CGRP), molecole, queste, rilasciate da quelle fibre che esprimono canali denominati TRPV1 (Transient Receptor Potential Vanilloid Type 1), ipotizzati come corresponsabili della trasmissione di sensazioni nocicettive a livello vescicale<sup>[88-90]</sup>.

Per sottolineare ulteriormente il contributo della vescica nel contesto fisiopatologico di LUTS e DE, è bene ricordare che la riduzione di risposte neurogeniche infiammatorie può essere particolarmente importante nella modalità di azione degli alfa-litici, ovvero degli antagonisti degli adrenocettori largamente utilizzati per trattare i LUTS. Infatti, alfuzosina per esempio, alfa 1-antagonista adrenergico, inibisce l'espressione dell'oncogene C-Fos, un marker di attivazione della via nocicettiva.

Altro esempio valido, quello di capsaicina e resiniferatossina che, al contrario, possono migliorare la severità dei LUTS – comprensivi di dolore e vivi disordini della fase di riempimento – attraverso la loro azione stimolante sul canale del calcio TRPV1, con conseguente desensibilizzazione delle terminazioni nervose sensoriali della vescica<sup>[88-90]</sup>.

### 3.4. CONCLUSIONI

I LUTS secondari a IPB sono condizione molto comune nella popolazione maschile, con una prevalenza che cresce nel corso dell'invecchiamento. È possibile che il mantenimento della funzionalità del tratto urinario nell'adulto venga assicurato dalla presenza degli androgeni e che il deficit di testosterone che si accompagna all'invecchiamento determini l'insorgenza di LUTS negli uomini dopo

i 60 anni. Le evidenze sperimentali a oggi raccolte suggeriscono come mantenere l'eugonadismo in condizioni dismetaboliche possa prevenire l'insorgenza di LUTS/IPB. Tuttavia, la relazione tra testosterone e LUTS deve essere chiarita in modo conclusivo in ulteriori studi clinici. La stretta correlazione tra quadro sintomatologico e alterazione morfo-funzionale della prostata non deve però distrarre dall'importanza che la vescica viene ad assumere nell'etiopatogenesi dei disordini minzionali e della sessualità dell'uomo, soprattutto in alcuni contesti dismetabolici, disendocrini e flogistici.

## RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

- [1] Robertson C, Link CL, Onel E et al. *The impact of lower urinary tract symptoms and comorbidities on quality of life: the BACH and UREPIK studies.* BJU 2007; 99: 347-54.
- [2] Rosen RC. *Update on the relationship between sexual dysfunction and lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia.* Curr Opin Urol 2006; 16:11-9.
- [3] Orabi H, Albersen M, Lue TF. *Association of lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction: pathophysiological aspects and implications for clinical management.* Int J Impot Res 2011; 23: 99-108.
- [4] Gacci M, Eardley I, Giuliano F et al. *Critical analysis of the relationship between sexual dysfunctions and lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia.* Eur Urol 2011; 60: 809-25.
- [5] Orsini N, Rashidkhani B, Andersson SO et al. *Long-term physical activity and lower urinary tract symptoms in men.* J Urol 2006; 176: 2546-50.
- [6] Parsons JK. *Lifestyle factors, benign prostatic hyperplasia, and lower urinary tract symptoms.* Curr Opin Urol 2011; 21:1-4.
- [7] Rohrmann S, Crespo CJ, Weber JR et al. *Association of cigarette smoking, alcohol consumption and physical activity with lower urinary tract symptoms in older American men: findings from the third National Health And Nutrition Examination Survey.* BJU Int 2005; 96: 77-82.
- [8] Parsons JK. *Modifiable risk factors for benign prostatic hyperplasia and lower urinary tract symptoms: new approaches to old problems.* J Urol 2007; 178: 395-401.
- [9] Parsons JK. *Benign prostatic hyperplasia and male lower urinary tract symptoms: epidemiology and risk factors.* Curr Bladder Dysfunct Rep 2010; 5: 212-8.
- [10] Wehrberger C, Temml C, Gutjahr G et al. *Is there an association between lower urinary tract symptoms and cardiovascular risk in men? A cross sectional and longitudinal analysis.* Urology 2011; 78:1063-7.
- [11] Mongiu AK, McVary KT. *Lower urinary tract symptoms, benign prostatic hyperplasia, and obesity.* Curr Urol Rep 2009; 10: 247-53.

- [12] Moul S, McVary KT. *Lower urinary tract symptoms, obesity and the metabolic syndrome*. *Curr Opin Urol* 2010; 20: 7-12.
- [13] Gorbachinsky I, Akpınar H, Assimos DG. *Metabolic syndrome and urologic diseases*. *Rev Urol* 2010; 12: e157-80.
- [14] Lee RK, Chung D, Chughtai B et al. *Central obesity as measured by waist circumference is predictive of severity of lower urinary tract symptoms*. *BJU Int* 2012 Aug; 110(4): 540-5.
- [15] Eckel RH, Alberti KG, Grundy SM, Zimmet PZ. *The metabolic syndrome*. *Lancet* 2010; 375: 181-3.
- [16] Wu FC, Tajar A, Beynon JM et al.; EMAS Group. *Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men*. *N Engl J Med* 2010; 363: 123-35.
- [17] Kaufman JM, Vermeulen A. *The decline of androgen levels in elderly men and its clinical and therapeutic implications*. *Endocr Rev* 2005; 26: 833-76.
- [18] Buvat J, Maggi M, Gooren L et al. *Endocrine aspects of male sexual dysfunctions*. *J Sex Med* 2010; 7: 1627-56.
- [19] Yassin AA, El-Sakka AI, Saad F, Gooren LJG. *Lower urinary tract symptoms and testosterone in elderly men*. *World J Urol* 2008; 26: 359-64.
- [20] Corona G, Rastrelli G, Morelli A et al. *Hypogonadism and metabolic syndrome*. *J Endocrinol Invest* 2011; 34: 557-67.
- [21] Schatzl G, Brössner C, Schmid S et al. *The Prostate Study Group of the Austrian Society of Urology. Endocrine status in elderly men with lower urinary tract symptoms: correlation of age, hormonal status, and lower urinary tract function*. *Urology* 2000; 55: 397-402.
- [22] Litman HJ, Bhasin S, O'Leary MP et al.; BACH Survey Investigators. *An investigation of the relationship between sex-steroid levels and urological symptoms: results from the Boston Area Community Health survey*. *BJU Int* 2007; 100: 321-6.
- [23] Rohrmann S, Nelson WG, Rifai N et al. *Serum sex steroid hormones and lower urinary tract symptoms in Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III)*. *Urology* 2007; 69: 708-13.
- [24] Koritsiadis G, Stravodimos K, Mitropoulos D et al. *Androgens and bladder outlet obstruction: a correlation with pressure-flow variables in a preliminary study*. *BJU Int* 2008; 101: 1542-6.
- [25] Miwa Y, Kaneda T, Yokoyama O. *Association between lower urinary tract symptoms and serum levels of sex hormones in men*. *Urology* 2008; 72: 552-5.
- [26] Trifiro MD, Parsons JK, Palazzi-Churas K et al. *Serum sex hormones and the 20-year risk of lower urinary tract symptoms in community-dwelling older men*. *BJU Int* 2010; 105: 1554-9.
- [27] Tan MO, Karabiyik I, Uygur MC et al. *Serum concentrations of sex hormones in men with severe lower urinary tract symptoms and benign prostatic hyperplasia*. *Int Urol Nephrol* 2003; 35: 357-63.
- [28] Crescioli C, Morelli A, Adorini L et al. *Human bladder as a novel target for vitamin D receptor ligands*. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 962-72.
- [29] Rosenzweig BA, Bolina PS, Birch L et al. *Location and concentration of estrogen, progesterone, and androgen receptors in the bladder and urethra of the rabbit*. *Neurourol Urodyn* 1995; 14: 87-96.

- [30] Salmi S, Santti R, Gustafsson JA, Makela. *Co-localization of androgen receptor with estrogen receptor beta in the lower urinary tract of the male rat.* J Urol 2001; 166: 674-7.
- [31] Keast JR. *The autonomic nerve supply of male sex organs: an important target of circulating androgens.* Behav Brain Res 1999; 105: 81-92.
- [32] Holmquist F, Persson K, Bodker A, Anderson KE. *Some pre and post-junctional effects of castration in rabbit isolated corpus cavernosum and urethra.* J Urol 1994; 152: 1011-6.
- [33] Chamness SL, Ricker DD, Crone JK et al. *The effect of androgen on nitric oxide synthase in the male reproductive tract of the rat.* Fertil Steril 1995; 63: 1101-7.
- [34] Ehren I, Adolfsson J, Wiklund NP. *Nitric oxide synthase activity in the human urogenital tract.* Urol Res 1994; 22: 287-90.
- [35] Guh JH, Hwang TL, Ko FN et al. *Antiproliferative effect in human prostatic smooth muscle cells by nitric oxide donor.* Mol Pharmacol 1998; 53: 467-74.
- [36] Tinel H, Stelte-Ludwig B, Hütter J, Sandner P. *Pre-clinical evidence for the use of phosphodiesterase-5 inhibitors for treating benign prostatic hyperplasia and lower urinary tract symptoms.* BJU Int 2006; 98: 1259-63.
- [37] Cook AL, Haynes JM. *Protein kinase G II-mediated proliferative effects in human cultured prostatic stromal cells.* Cell Signal 2004; 16: 253-61.
- [38] Fibbi B, Morelli A, Vignozzi L et al. *Characterization of phosphodiesterase type 5 expression and functional activity in the human male lower urinary tract.* J Sex Med 2010; 7: 59-69.
- [39] Smet PJ, Jonavicius J, Marshall VR, de Vente J. *Distribution of nitric oxide synthase-immunoreactive nerves and identification of the cellular targets of nitric oxide in guinea-pig and human urinary bladder by cGMP immunohistochemistry.* Neuroscience 1996; 71: 337-48.
- [40] Qiu Y, Kraft P, Craig EC et al. *Identification and functional study of phosphodiesterases in rat urinary bladder.* Urol Res 2001; 29: 388-92.
- [41] Werkstrom V, Svensson A, Andersson KE, Hedlund P. *Phosphodiesterase 5 in the female pig and human urethra: morphological and functional aspects.* BJU Int 2006; 98: 414-23.
- [42] Filippi S, Morelli A, Sandner P et al. *Characterization and functional role of androgen-dependent PDE5 activity in the bladder.* Endocrinology 2007; 148: 1019-29.
- [43] Martínez-Salamanca JI, Carballido J, Eardley I et al. *Phosphodiesterase type 5 inhibitors in the management of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms: critical analysis of current evidence.* Eur Urol 2011; 60: 527-35.
- [44] Morelli A, Corona G, Filippi S et al. *Which patients with sexual dysfunction are suitable for testosterone replacement therapy?* J Endocrinol Invest 2007; 30: 880-8.
- [45] McVary K. *Lower urinary tract symptoms and sexual dysfunction: epidemiology and pathophysiology.* BJU Int 2006; 97 (Suppl. 2): 23-8.
- [46] Morelli A, Filippi S, Sandner P et al. *Vardenafil modulates bladder contractility through cGMP-mediated inhibition of RhoA/Rho kinase signaling pathway in spontaneously hypertensive rats.* J Sex Med 2009; 6: 1594-608.
- [47] Morelli A, Sarchielli E, Comeglio P et al. *Phosphodiesterase type 5 expression in human and rat*

lower urinary tract tissues and the effect of tadalafil on prostate gland oxygenation in spontaneously hypertensive rats. *J Sex Med* 2011; 8: 2746-60.

- [48] Morelli A, Filippi S, Comeglio P et al. Acute vardenafil administration improves bladder oxygenation in spontaneously hypertensive rats. *J Sex Med* 2010; 7:107-20.
- [49] Mitterberger M, Pallwein L, Gradl J et al. Persistent detrusor overactivity after transurethral resection of the prostate is associated with reduced perfusion of the urinary bladder. *BJU Int* 2007; 99: 831-5.
- [50] McVary KT. Erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms secondary to BPH. *Eur Urol* 2005; 47: 838-45.
- [51] Azadzoï KM, Tarcan T, Kozłowski R et al. Overactivity and structural changes in the chronically ischemic bladder. *J Urol* 1999; 162: 1768-78.
- [52] Okutsu H, Matsumoto S, Hanai T et al. Effects of tamsulosin on bladder blood flow and bladder function in rats with bladder outlet obstruction. *Urology* 2010; 75: 235-40.
- [53] Krajewska M, Banares S, Zhang EE et al. Development of diabetes in mice with neuronal deletion of *Shp2* tyrosine phosphatase. *Am J Pathol* 2008; 172: 1312-24.
- [54] Filippi S, Vignozzi L, Morelli A et al. Testosterone partially ameliorates metabolic profile and erectile responsiveness to PDE5 inhibitors in an animal model of male metabolic syndrome. *J Sex Med* 2009; 6: 3274-88.
- [55] Vignozzi L, Morelli A, Sarchielli E et al. Testosterone protects from metabolic syndrome-associated prostate inflammation: an experimental study in rabbit. *J Endocrinol* 2012; 212: 71-84.
- [56] Morelli A, Comeglio P, Filippi S et al. Testosterone and farnesoid X receptor agonist INT-747 counteract high fat diet-induced bladder alterations in a rabbit model of metabolic syndrome. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2012; doi.org/10.1016/j.jsbmb.2012.02.007 [Epub ahead of print].
- [57] Haider A, Gooren LJ, Padungtod P, Saad F. Concurrent improvement of the metabolic syndrome and lower urinary tract symptoms upon normalisation of plasma testosterone levels in hypogonadal elderly men. *Andrologia* 2009; 41: 7-13.
- [58] Corona G, Monami M, Rastrelli G et al. Testosterone and metabolic syndrome: a meta-analysis study. *J Sex Med* 2011; 8: 272-83.
- [59] Shigehara K, Sugimoto K, Konaka H et al. Androgen replacement therapy contributes to improving lower urinary tract symptoms in patients with hypogonadism and benign prostate hypertrophy: a randomised controlled study. *Aging Male* 2011; 14: 53-8.
- [60] Amano T, Imao T, Takemae K et al. Testosterone replacement therapy by testosterone ointment relieves lower urinary tract symptoms in late onset hypogonadism patients. *Aging Male* 2010; 13: 242-6.
- [61] Nickel JC. Prostatic inflammation in benign prostatic hyperplasia-the third component? *Can J Urol* 1994; 1: 1-4.
- [62] Fibbi B, Penna G, Morelli A et al. Chronic inflammation in the pathogenesis of benign prostatic hyperplasia. *Int J Androl* 2010; 33: 475-88.
- [63] Shigehara K, Namiki M. Late-onset hypogonadism syndrome and lower urinary tract symptoms. *Korean J Urol* 2011; 52: 657-63.

- [64] Hammarsten J, Högstedt B. *Clinical, haemodynamic, anthropometric, metabolic and insulin profile of men with high-stage and high-grade clinical prostate cancer*. Blood Press 2004; 13: 47-55.
- [65] Rohrmann S, De Marzo AM, Smit E et al. *Serum C-reactive protein concentration and lower urinary tract symptoms in older men in the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III)*. Prostate 2005; 62: 27-33.
- [66] Azadzoï KM, Tarcan T, Siroky MB, Krane RJ. *Atherosclerosis-induced chronic ischemia causes bladder fibrosis and non-compliance in the rabbit*. J Urol 1999; 161: 1626-35.
- [67] Kozłowski R, Kershen RT, Siroky MB et al. *Chronic ischemia alters prostate structure and reactivity in rabbits*. J Urol 2001; 165: 1019-26.
- [68] Lin WY, Chang PJ, Lin YP et al. *Increased penile expression of transforming growth factor and elevated systemic oxidative stress in rabbits with chronic partial bladder outlet obstruction*. Int J Androl 2012; 35: 79-85.
- [69] Ponholzer A, Temml C, Obermayr RP et al. *The association between lower urinary tract symptoms and renal function in men: a cross-sectional and 5-year longitudinal analysis*. J Urol 2006; 175: 1398-402.
- [70] Vella VL, Jaffe W, Lidicker J et al. *Prevalence of urinary symptoms in morbidly obese women and changes after bariatric surgery*. J Reprod Med 2009; 54: 597-602.
- [71] Khoo J, Piantadosi C, Worthley S, Wittert GA. *Effects of a low-energy diet on sexual function and lower urinary tract symptoms in obese men*. Int J Obes (Lond) 2010; 34: 1396-403.
- [72] Kirby MG, Waggs A, Cardozo L et al. *Overactive bladder: Is there a link to the metabolic syndrome in men?* Neurourol Urodyn 2010; 29: 1360-4.
- [73] Wein AJ. *Overactive bladder: defining the disease*. Am J Manag Care 2000; 6 (Suppl. 11): S559-64.
- [74] Straznický NE, Eikelis N, Lambert EA, Esler MD. *Mediators of sympathetic activation in metabolic syndrome obesity*. Curr Hypertens Rep 2008; 10: 440-7.
- [75] Steers WD, Clemow DB, Persson K et al. *The spontaneously hypertensive rat: insight into the pathogenesis of irritative symptoms in benign prostatic hyperplasia and young anxious males*. Exp Physiol 1999; 84: 137-47.
- [76] Liu HT, Lin H, Kuo HC. *Increased serum nerve growth factor levels in patients with overactive bladder syndrome refractory to antimuscarinic therapy*. Neurourol Urodyn 2011; 30: 1525-9.
- [77] Tong YC, Cheng JT. *Alterations of M2,3-muscarinic receptor protein and mRNA expression in the bladder of the fructose fed obese rat*. J Urol 2007; 178: 1537-42.
- [78] Lee WC, Chien CT, Yu HJ, Lee SW. *Bladder dysfunction in rats with metabolic syndrome induced by long-term fructose feeding*. J Urol 2008; 179: 2470-6.
- [79] Irwin DE, Milsom I, Reilly K et al. *Overactive bladder is associated with erectile dysfunction and reduced sexual quality of life in men*. J Sex Med 2008; 5: 2904-10.
- [80] Braun MH, Sommer F, Haupt G et al. *Lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction: comorbidity or typical "Aging Male" symptoms? Results of the "Cologne Male Survey"*. Eur Urol 2003; 44: 588-94.

- [81] Morant S, Bloomfield G, Vats V, Chapple C. *Increased sexual dysfunction in men with storage and voiding lower urinary tract symptoms.* J Sex Med 2009; 6: 1103-10.
- [82] Ponholzer A, Temml C, Obermayr R, Madersbacher S. *Association between lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction.* Urology 2004; 64: 772-6.
- [83] Coyne KS, Sexton CC, Irwin DE et al. *The impact of overactive bladder, incontinence and other lower urinary tract symptoms on quality of life, work productivity, sexuality and emotional well-being in men and women: results from the EPIC study.* BJU Int 2008; 101: 1388-95.
- [84] Wein AJ, Coyne KS, Tubaro A et al. *The impact of lower urinary tract symptoms on male sexual health: EpiLUTS.* BJU Int 2009; 103 (Suppl. 3): 33-41.
- [85] Coyne KS, Sexton CC, Thompson C et al. *The impact of OAB on sexual health in men and women: results from EpiLUTS.* J Sex Med 2011; 8: 1603-15.
- [86] Bjorling DE, Wang ZY, Bushman W. *Models of inflammation of the lower urinary tract.* Neurourol Urodyn 2011; 30: 673-82.
- [87] Hanno P, Lin A, Nordling J et al.; Bladder Pain Syndrome Committee of the International Consultation on Incontinence. *Bladder Pain Syndrome Committee of the International Consultation on Incontinence.* Neurourol Urodyn 2010; 29: 191-8.
- [88] Geppetti P, Nassini R, Materazzi S, Benemei S. *The concept of neurogenic inflammation.* BJU Int 2008; 101 (Suppl. 3): 2-6.
- [89] Andersson KE, Gratzke C, Hedlund P. *The role of the Transient Receptor Potential (TRP) superfamily of cation-selective channels in the management of the overactive bladder.* BJU Int 2010; 106: 1114-27.
- [90] Yu W, Hill WG. *Defining protein expression in the urothelium: a problem of more than transitional interest.* Am J Physiol Renal Physiol 2011; 301: F932-42.

## 4 FATTORI CAUSALI E FATTORI DI RISCHIO DELLA SINDROME DE/LUTS: IPOTESI PATOGENETICHE

Aldo E. Calogero<sup>1</sup>, Luigi Cormio<sup>2</sup>, Rosita A. Condorelli<sup>1</sup>, Sandro La Vignera<sup>1</sup>, Paolo Massenio<sup>2</sup>, Enzo Vicari<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Sezione di Endocrinologia, Andrologia e Medicina Interna, Dipartimento di Scienze Mediche e Pediatriche, Università di Catania

<sup>2</sup> Clinica Urologica e Centro Trapianti di Rene, Università degli Studi di Foggia

La prevalenza della disfunzione erettile aumenta con l'età ed è significativamente associata ad altri fattori di rischio età-indipendenti<sup>[1]</sup>. Essa riconosce un'etiologia uni- o multifattoriale, comprendente fattori di rischio cardiovascolari (fumo di sigaretta, diabete mellito, ipertensione arteriosa, dislipidemia) che in circa il 78% dei casi si traducono in momenti patogenetici organici vascolari (insufficienza arteriosa e/o disfunzione del meccanismo veno-occlusivo), ormonali, neurologici, organo-terminali (corpi cavernosi), iatrogeni (o tossiche) con/senza fattori psicologici<sup>[2]</sup>. La letteratura sulla DE ha posto l'attenzione su:

1. fattori di rischio e patogenesi comune (disfunzione endoteliale) tra DE e numerose patologie sistemiche;
2. importanza di far emergere con un'anamnesi attiva la presenza di DE causata da patologia organica, spesso spia precoce di importanti malattie metaboliche, quali diabete mellito, insufficienza renale cronica, epatopatie croniche, o cardiovascolari, quali la coronaropatia, ancora in uno stadio sub-clinico.

L'interesse scientifico per l'associazione tra DE e LUTS, entrambi prevalenti con il passare degli anni e con influenza negativa sulla qualità di vita<sup>[3,4]</sup> è sorto in epoca relativamente recente. Di fatto, uno studio pietra miliare quale il MMAS, non annovera i LUTS tra le possibili variabili associate a DE<sup>[1]</sup>.

Solo negli anni 2000, una serie di studi su pazienti con DE indagati per LUTS (MSAM-7; NHSL; UrEpik Survey; Cologne Male Survey), rivisti da Rosen e collaboratori<sup>[5]</sup>, e su popolazioni con LUTS/IPB indagate per DE, hanno fornito va-

lidi evidenze epidemiologiche sulla correlazione tra DE e LUTS, rilanciando i LUTS come fattore di rischio indipendente per DE (oltre a età, diabete mellito, ipertensione e chirurgia pelvica) [6] o tra i fattori predittivi più significativi per DE [7].

L'etiologia multifattoriale dei LUTS [8], se da un lato considera l'intero tratto urinario come singola unità funzionale, dall'altro introduce altre componenti di valutazione, aggiuntive a quelle tradizionali responsabili di DE organica semplicemente vascolare. Tali componenti arricchiscono o rendono più complesso il panorama etiopatogenetico alla base della relazione DE/LUTS.

Questo capitolo passa in rassegna i fattori etiologici (causali e di rischio) e i relativi meccanismi patogenetici a sostegno della relazione DE e LUTS. È importante ricordare che un fattore di rischio non implica un rapporto causa-effetto, ma indica solamente un'associazione.

## 4.1. FATTORI ETIOLOGICI

L'etiologia dei LUTS è di tipo multifattoriale. Essa comprende anomalie strutturali o funzionali a carico di una o più parti del basso tratto urinario che comprende la vescica, il collo vescicale, la prostata, il meccanismo sfinteriale distale e l'uretra.

È importante ricordare che i LUTS possono anche derivare da anomalie singole o associate a carico del sistema nervoso centrale e del sistema nervoso periferico, a cui è deputato il controllo nervoso del basso tratto urinario. I LUTS possono inoltre essere secondari a disfunzioni o malattie dell'apparato cardiovascolare, respiratorio o renale. I fattori che innescano tale sintomatologia possono riguardare il distretto prostatico come accade nelle prostatiti e nell'IPB, il distretto vescicale nel caso dei tumori della vescica, nelle disfunzioni vescicali di natura neurogenica, ma anche il tratto urinario nei casi di infezioni, di alterazioni della struttura uretrale, l'iperattività o ipoattività del detrusore ecc. Anche i disturbi dell'eiaculazione e l'eiaculazione dolorosa sono fortemente associati alla gravità dei LUTS [9, 10] (**figura 1**).

Come abbiamo detto, l'etiologia della DE può essere uni- o multifattoriale, riconoscendo cause organiche, psicologiche e iatrogene che possono agire separatamente o in concorso tra loro, contestualmente o in momenti separati (**figura 2**). I principali fattori di rischio e/o causali comuni a DE e LUTS sono: l'età, i fattori di rischio cardiovascolare, le alterazioni endocrine, le infiammazioni, i fattori genetici.

Figura 1. Fattori etiologici di LUTS

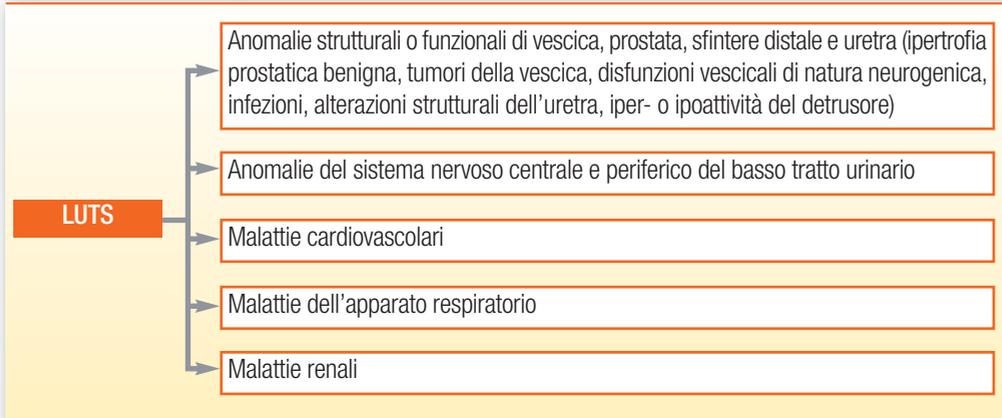
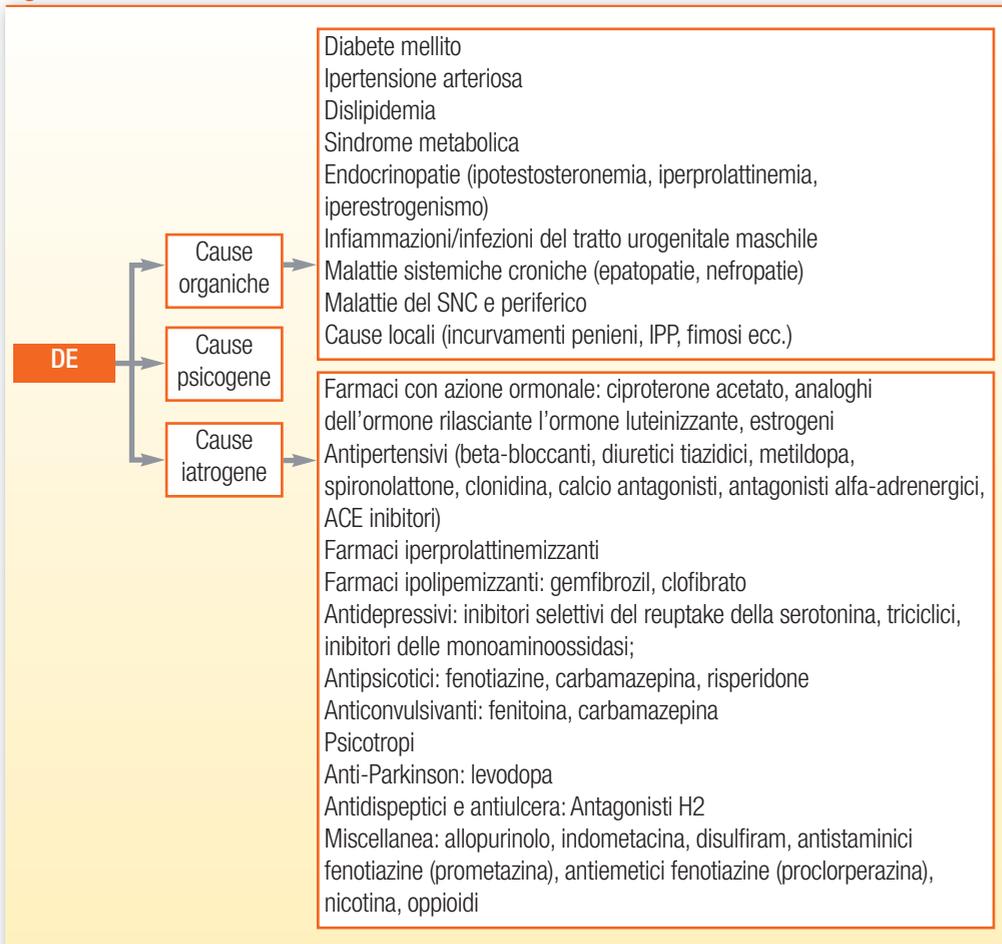


Figura 2. Cause di disfunzione erettile



### 4.1.1. Età

Esiste una correlazione diretta tra DE ed età. In uno studio condotto su uomini tra i 40 e i 69 anni, con un follow-up di circa 8 anni, si è visto che il tasso di incidenza grezzo di DE è di 25,9 casi/1.000 anni-uomo (95% CI 22,5-29,9); il tasso di incidenza annuale aumenta a ogni decennio di età ed è di 12,4 casi/1.000 anni-uomo (95% CI 9,0-16,9), 29,8 (24,0-37,0) e 46,4 (36,9-58,4) per gli uomini di 40-49, 50-59 e 60-69 anni, rispettivamente. Il rischio di DE correlato con l'età risulta maggiore per gli uomini con più bassa istruzione, diabete mellito, malattie cardiache e ipertensione. Proiezioni per la popolazione di uomini con età compresa tra i 40 e i 69 anni hanno suggerito che ogni anno sono attesi 17.781 nuovi casi di DE nel Massachusetts e 617.715 negli Stati Uniti (considerando solo maschi bianchi) <sup>[11, 12]</sup>.

I LUTS vengono tendenzialmente attribuiti a un aumento del volume della prostata e dunque all'IPB. La prevalenza di IPB aumenta con l'età (con una prevalenza istologica di IPB dell'8% tra 40 e 50 anni; 50% tra 50 e 60, 90% oltre gli 80 anni) e l'età media della popolazione è in aumento. Si stima che l'IPB sia presente nel 40% degli uomini cinquantenni e in più dell'80% degli ultraottantenni <sup>[13]</sup>. LUTS di grado moderato-severo si riscontrano nell'8-58% dei maschi nella sesta decade di vita, nel 5-64% dei maschi nella settima decade e nel 26-90% dei maschi nell'ottava decade <sup>[14, 15]</sup>. L'IPB diventa sintomatica (LUTS, con IPSS > 7 e Qmax < 15 ml/sec) con l'avanzare dell'età: 17% tra i 50-59 anni, 27% tra i 60-69 anni e 37% tra i 70-79 anni (Studio Olmsted County) <sup>[16]</sup>.

### 4.1.2. Fattori di rischio cardiovascolari

I più importanti fattori di rischio cardiovascolari sono rappresentati da diabete mellito, ipertensione arteriosa o dalla sempre più frequente sindrome metabolica, caratterizzata dalla presenza di almeno tre dei seguenti fattori: circonferenza vita elevata, livelli di trigliceridi elevati, ridotti livelli di HDL, ipertensione arteriosa, intolleranza glucidica/diabete mellito.

In uno studio condotto su 617 uomini con LUTS di grado moderato-severo (IPSS > 8), la probabilità di trovare uno o più fattori di rischio è risultata particolarmente elevata (88% dei casi); tra questi erano presenti fumo di sigaretta (52%), ipertensione arteriosa (43%), diabete mellito (29%), dislipidemia (54%) o iperuricemia (31%) <sup>[17]</sup>.

È stato dimostrato che l'adiposità è direttamente correlata con il volume prostatico <sup>[18]</sup>. Il Baltimore Longitudinal Study of Aging riporta che ogni aumento di l

kg/m<sup>2</sup> di BMI corrisponde a un aumento di 0,41 ml del volume della prostata e che gli obesi con BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> hanno un rischio 3,5 volte maggiore di ingrossamento della prostata rispetto ai non obesi (BMI  $< 25$  kg/m<sup>2</sup>)<sup>[19]</sup>. Inoltre, è stato riportato che l'obesità aumenta il rischio che pazienti con IPB e LUTS abbiano la necessità di essere sottoposti a terapia medica e/o intervento chirurgico<sup>[20, 21]</sup>. Uno studio recente ha anche dimostrato che, soprattutto dopo i 40 anni, l'aumento della circonferenza della vita sembra correlare positivamente con il volume prostatico, i LUTS e il PSA<sup>[22]</sup>.

Il rischio di DE è circa del 50% superiore negli uomini con una circonferenza vita elevata, un BMI elevato e un'attività fisica moderata o assente<sup>[23]</sup>. Uno studio recente, basato sull'analisi multivariata di questi tre fattori di rischio contemporaneamente presenti nello stesso gruppo di pazienti, ha dimostrato che l'elevata circonferenza vita e la ridotta attività fisica sono indipendentemente associati a una maggiore probabilità di sviluppare DE, mentre ciò non si osserva per il BMI. Il mantenimento di una circonferenza vita al di sotto di 102 cm e un'attività fisica di almeno 150 min/settimana sembrano invece essere associati al mantenimento di una normale funzione erettile, indipendentemente dal livello di BMI<sup>[24]</sup>. Anche per i LUTS, una metanalisi condotta su 11 studi per un totale di 43.083 uomini ha riportato che una moderata attività fisica è associata a una riduzione del 25% del rischio di sviluppare sia IPB che LUTS<sup>[25]</sup> e che l'effetto protettivo aumenta con l'incremento del livello di attività fisica<sup>[25]</sup>. Inoltre, l'attività fisica sembra essere inversamente correlata al rischio di subire un intervento chirurgico per IPB<sup>[20, 26]</sup>.

Pochi studi hanno valutato il rapporto tra alimentazione e DE, nonostante sia stato postulato che una dieta ricca di frutta, verdura, noci, cereali integrali e pesce, e a basso contenuto di carne rossa e cereali raffinati, si associ più di frequente all'assenza di DE<sup>[27]</sup>. La dieta mediterranea è stata proposta come un modello alimentare sano. In uno studio condotto su uomini con diabete mellito di tipo 2, quelli con la più alta aderenza alla dieta mediterranea avevano la più bassa prevalenza di DE e avevano più probabilità di essere sessualmente attivi. In numerosi studi clinici, la dieta mediterranea è più efficace di una dieta di controllo nel migliorare una DE pre-esistente o di nuova diagnosi, nelle persone affette da obesità o sindrome metabolica. Pertanto, vi sarebbe motivo di pensare che una dieta mediterranea possa ridurre il rischio di DE o migliorare una DE pre-esistente<sup>[27]</sup>. Il Prostate Cancer Prevention Trial, inoltre, dimostra che il consumo di carni rosse e grassi è associato a un aumentato rischio di IPB e LUTS<sup>[28]</sup>. Carne rossa, grassi, latte e prodotti lattiero-caseari, cereali, pane, pollame e amido sembrano aumentare il rischio di IPB clinica e di intervento chirurgico per IPB, mentre ortaggi,

frutta, grassi polinsaturi, acido linoleico e vitamina D sembrano diminuire tale rischio [20, 28]. Elevate concentrazioni circolanti di vitamina E, licopene, selenio e carotene sono inversamente associate a IPB e LUTS [20, 28, 29]; lo zinco è stato associato sia ad aumento che a diminuzione del rischio [28, 29]. Pertanto, il consumo di verdura sembra ridurre il rischio di IPB e LUTS [28] e i benefici correlano in maniera diretta con i livelli ematici di carotene e licopene [29]. Tuttavia, il ruolo di macro- e micronutrienti nell'IPB e nei LUTS è controverso.

I dati relativi al consumo di alcol sono contrastanti: mentre una metanalisi di 19 studi per un totale di 120.091 uomini ha trovato una riduzione del 35% della probabilità di sviluppare IPB in uomini che avevano un consumo moderato di alcol, un altro studio ha dimostrato un aumentato rischio di LUTS [30].

Per quanto riguarda l'intolleranza glucidica, uno studio norvegese condotto su ben 21.700 uomini [31] e l'analisi prospettica su 5.700 uomini che hanno partecipato per 7 anni al Prostate Cancer Prevention Trial [21] dimostrano che un alterato metabolismo glucidico è fortemente associato a IPB e LUTS. La disfunzione sessuale (DS) è comune in uomini con diabete mellito di tipo 2, ma pochi soggetti vengono diagnosticati e trattati. La prevalenza del diabete mellito è in aumento in tutto il mondo, così come il numero di soggetti affetti da DE, che sembra aumentare nel prossimo futuro. Fra tutte le DS, la DE sembra occupare un ruolo di maggior rilievo e numerosi studi hanno focalizzato la propria attenzione sulla possibile correlazione fra DE e diabete mellito. Vi è, quindi, una carenza di studi sulla relazione fra le altre forme di DS e i soggetti affetti da diabete mellito. Inoltre, la DS ha conseguenze sul benessere psicologico e sulla funzione riproduttiva e può rappresentare il primo sintomo di comorbidità o un effetto collaterale del trattamento.

La DE viene sempre più riconosciuta quale marker precoce di malattia incipiente organica sistemica e la presenza di diabete mellito dovrebbe essere cercata attivamente nei pazienti con DE. La valutazione per qualsiasi DS include una storia medica completa, una dettagliata anamnesi sessuale, un appropriato esame fisico, la valutazione psico-sociale e, talvolta, studi complementari. Il trattamento iniziale di qualsiasi DS deve eliminare ogni fattore modificabile che può causare o aggravare la disfunzione. Il problema dell'infertilità in pazienti con eiaculazione retrograda o aneiaculazione che cercano di avere dei figli dovrebbe essere affrontato [32].

Tra tutti i fattori di rischio, il diabete mellito gioca un ruolo più marcato nell'insorgenza di DE; in pazienti con diabete mellito la DE comincia prima e risponde meno al trattamento farmacologico. La prevalenza di DE nei pazienti diabetici è compresa tra 35 e 90%. Tale ampio intervallo di prevalenza, tra gli uomini diabe-

tici, potrebbe essere dovuto a differenze nelle caratteristiche della metodologia e della popolazione. L'avanzare dell'età, la durata del diabete, lo scarso controllo glicemico, l'ipertensione, l'iperlipidemia, lo stile di vita sedentario, il fumo e la presenza di complicanze diabetiche sono stati associati a diabete-DE in studi trasversali.

La patogenesi della DE nel diabete mellito è multifattoriale ed è più grave rispetto alla DE nei non diabetici. I principali e più frequenti meccanismi patogenetici sono quello vascolare, endocrino e neuropatico. Ottimizzare il controllo glicemico, gestire le comorbidità associate e le modifiche dello stile di vita sono interventi essenziali in tutti i pazienti, in quanto la condizione di diabete mellito determina alterazioni della funzione erettile a causa dell'insorgenza di complicanze correlate al diabete mellito stesso, fra cui la neuropatia, l'ipogonadismo e la disfunzione endoteliale. Una consulenza psicosessuale sarebbe utile per gli uomini con questi problemi coesistenti<sup>[33]</sup>. Dunque, la DE deve essere a tutti gli effetti considerata una complicanza cronica del diabete mellito.

### 4.1.3. Alterazioni ormonali

Il tessuto prostatico è composto da due elementi fondamentali: la componente ghiandolare, composta da dotti secretori e acini, e una componente stromale, composta principalmente da collagene e muscolatura liscia. Nell'IPB, la proliferazione cellulare non regolamentata porta a un aumento del volume della prostata e a un aumento del tono della muscolatura liscia; questo, a sua volta, può causare compressione fisica dell'uretra e ostruzione meccanica allo svuotamento della vescica. Nelle cellule prostatiche l'enzima 5-alfa reduttasi converte il testosterone in diidrotestosterone, un potente stimolatore di crescita della prostata che, oltre a essere necessario per lo sviluppo della prostata, sembra svolgere un ruolo centrale nella patogenesi dell'IPB. Molteplici studi hanno esplorato l'associazione tra steroidi sessuali e LUTS/IPB. Alcuni studi non hanno riportato associazioni significative, mentre altri hanno riportato correlazioni inverse tra livelli di testosterone sierico (totale, biodisponibile o libero) e IPB o LUTS<sup>[34-36]</sup>. Non vi sono invece studi che dimostrino un aumentato rischio di IPB o LUTS per livelli più elevati di testosterone. Al contrario, un aumento del rischio di IPB è stato riportato all'aumentare delle concentrazioni sieriche di DHT e dei suoi metaboliti. Un recente studio prospettico su uomini che vivono in comunità ha dimostrato che quelli di mezza età con livelli di DHT più elevati hanno un rischio di quasi tre volte superiore di sviluppare IPB rispetto a quelli con i livelli più bassi<sup>[35]</sup>. Questi

risultati sono coerenti con quelli di tre studi precedenti su concentrazioni sieriche di due metabolici del DHT: 17 $\beta$ -diol-glucuronide e androstanediolo glucuronide. Questi metaboliti sono marcatori surrogati dell'attività del DHT; concentrazioni più elevate indicano aumento di tale attività e concentrazioni più basse indicano diminuzione dei livelli di DHT. Gli inibitori della 5-alfa reduttasi (finasteride e dutasteride) diminuiscono le concentrazioni sieriche di DHT<sup>[37]</sup> e prevengono la progressione di IPB clinica<sup>[38]</sup>. Tuttavia, non è noto se possano prevenire l'insorgenza dell'IPB. Il rapporto tra estrogeni, LUTS e IPB non è chiaro; alcuni studi hanno riportato associazioni positive, altri negative<sup>[35]</sup>.

In analogia a quegli studi che riportano una correlazione tra ipogonadismo e LUTS/IPB, una serie di studi suggerisce un rapporto tra ipogonadismo e DE<sup>[39]</sup>. D'altro canto, il trattamento sostitutivo con testosterone in uomini con valori bassi o basso/normali di questo ormone sembra migliorare una DE su base vascolare<sup>[40]</sup>. Ciò sarebbe legato al fatto che una riduzione di testosterone si associa a una riduzione dell'ossido nitrico a livello dei corpi cavernosi alterando pertanto questo meccanismo della via dell'erezione<sup>[41]</sup>.

Per quanto riguarda le possibili correlazioni tra i livelli di DHT e la DE non ci sono evidenze chiare che la finasteride, un inibitore dell'enzima 5-alfa reduttasi tipo 2, inibisca la funzione erettile. Queste osservazioni suggeriscono che gli effetti del DHT sulla funzione erettile sono solo marginali<sup>[42]</sup>. È stato inoltre riportato che il trattamento con DHT migliora in maniera significativa i parametri di tumescenza peniena notturna in pazienti anziani ipotestosteronemici<sup>[43]</sup>.

Uno studio recente ha riportato i livelli sierici di testosterone totale (TT) e libero (FT), ma non quelli di 17 $\beta$ -estradiolo (E<sub>2</sub>) o di DHT, associati alla funzione sessuale globale negli uomini di mezza età e anziani. L'E<sub>2</sub> è stato l'unico ormone sessuale associato al disagio correlato con la funzione sessuale, in modo tale che i livelli più elevati erano legati a una maggiore sofferenza psicologica. Inoltre, è stato trovato un valore soglia di testosterone che spiegava la relazione fra TT, funzione sessuale e DE. A concentrazioni di testosterone  $\leq$  8 nmol/l, il TT è stato associato con il peggior funzionamento sessuale, mentre il plateau della funzione sessuale è stato raggiunto con valori di TT  $>$  8 nmol/l. In conclusione, i risultati di questo studio suggeriscono che i diversi meccanismi ormonali possono regolare il funzionamento sessuale (TT) vs gli aspetti psicologici (E<sub>2</sub>) del comportamento sessuale maschile. Inoltre, raggiunto il valore soglia di 8 nmol/l, la funzione sessuale complessiva non diventa più forte con il crescere delle concentrazioni di questo ormone<sup>[44]</sup>.

L'iperprolattinemia grave ( $>$  35 ng/ml o 735 mU/l), spesso dovuta alla pre-

senza di un prolattinoma, ha un impatto negativo sulla funzione sessuale, inibendo la libido e la capacità erettile. Questi effetti sono dovuti allo stato di ipotestosteronemia causato dall'iperprolattinemia. Evidenze emergenti indicano che l'ipertiroidismo è associato a un aumentato rischio di eiaculazione precoce e potrebbe anche essere associato a DE, mentre l'ipotiroidismo colpisce soprattutto il desiderio sessuale e altera il riflesso eiaculatorio. Tuttavia, deve essere ancora valutata la reale incidenza della disfunzione tiroidea tra i pazienti con problemi sessuali. La prevalenza di DE, l'aumento e la diminuzione della libido nei pazienti acromegalici è ancora materia di dibattito; non è ancora certo se un eccesso di GH (acromegalia), possa creare effetti a causa di una sovrapproduzione diretta di GH/insulin-like Growth Factor I o, piuttosto, per gli effetti che la massa pituitaria esercita sulle cellule gonadotropiniche con seguente ipogonadismo. Infine, sebbene il deidroepiandrosterone (DHEA) e il suo solfato siano stati implicati in una vasta gamma di disordini biologici, studi controllati hanno dimostrato che la somministrazione DHEA non è utile per migliorare la funzione sessuale maschile<sup>[45]</sup>.

#### 4.1.4. Infiammazione

La maggior parte degli studi osservazionali suggerisce che l'infiammazione è intimamente legata allo sviluppo di IPB e LUTS<sup>[46]</sup>. I meccanismi alla base di questa relazione non sono chiari. Una possibile spiegazione è che la sindrome metabolica, che promuove l'infiammazione sistemica e lo stress ossidativo, medi la connessione tra di loro<sup>[47]</sup>. L'infiammazione è stata implicata come stimolo primario per la carcinogenesi prostatica, ed è possibile che l'IPB rappresenti un percorso di crescita regolamentata, non maligna della prostata, promossa da stress ossidativo e mediatori dell'infiammazione. Ci sono forti legami tra IPB e infiammazione istologica nei campioni chirurgici, con l'estensione e la gravità dell'infiammazione che corrisponde alla grandezza di allargamento della prostata e la zona di IPB<sup>[48,49]</sup>. Gli uomini con LUTS hanno maggiori probabilità di avere un valore più elevato nel siero di proteina C reattiva, un marker importante di infiammazione sistemica<sup>[50]</sup>, ed è stato dimostrato che valori più elevati di PCR correlano con i LUTS<sup>[51]</sup>.

Recenti evidenze suggeriscono che l'IPB sia una malattia infiammatoria autoimmune; lo stimolo infiammatorio, attualmente sconosciuto, creerebbe un ambiente pro-infiammatorio all'interno della prostata, tale da spiegare la progressione dell'IPB<sup>[46]</sup>.

Una storia di infezione da gonorrea, clamidia o *Trichomonas* aumenta il rischio di un elevato dosaggio dell'antigene prostatico specifico (PSA)<sup>[52]</sup>; alti titoli sierici

di anticorpi IgG anticitomegalovirus, virus herpes, virus del papilloma umano e l'epatite sono associati con LUTS<sup>[53]</sup>. Al contrario, l'inibizione di percorsi infiammatori attenua il potenziale rischio di IPB; infatti, l'uso quotidiano di FANS sembra ridurre significativamente il rischio di LUTS, basso flusso urinario, aumento del volume prostatico ed elevati livelli di PSA<sup>[54]</sup>.

Per quanto riguarda invece il rapporto infiammazione/DE, studi recenti hanno messo in evidenza elevati livelli di TNF- $\alpha$  in pazienti affetti da DE. Il TNF- $\alpha$  è una citochina implicata in processi infiammatori e nello sviluppo di malattie cardiovascolari; ciò suggerisce che essa possa provocare una DE di tipo vascolare<sup>[55]</sup>. In particolare, il TNF- $\alpha$  sembrerebbe bloccare la NOS, promuovere l'adesione cellulare, la migrazione di cellule monocito-simili e l'aumento di altri specifici fattori, tutti atti a implementare i processi infiammatori; il TNF- $\alpha$  favorirebbe inoltre la deposizione di matrice extracellulare e mutazioni delle proprietà delle fibre elastiche con conseguente fibrosi e quindi DE.

#### 4.1.5. Fattori genetici

Gli aspetti genetici nell'insorgenza della DE sono principalmente focalizzati sullo studio del gene che codifica per l'enzima NOS endoteliale (eNOS). In particolare, Wang e collaboratori hanno riportato che il numero dei Variable Number Tandem-Repeat (27 bp) nell'introne 4 del gene eNOS non è associato in maniera significativa con lo sviluppo di DE, mentre il polimorfismo G894T di tale gene è associato a un aumentato rischio di sviluppare DE<sup>[56]</sup>. Lo stesso polimorfismo sembra essere associato a una prevalenza significativamente più alta di sindrome metabolica e DE<sup>[22]</sup>. È stato inoltre ipotizzato che i polimorfismi del gene eNOS possano alterare la formazione endogena di NO e quindi la funzione erettiva, nonché la risposta al trattamento con inibitori delle PDE5 in pazienti prostatectomizzati e con DE<sup>[57]</sup>.

Esistono delle evidenze a supporto di una componente genetica per IPB e LUTS. Uno studio caso-controllo, in cui i partecipanti erano uomini più giovani di 64 anni di età sottoposti a chirurgia per IPB, ha evidenziato come il rischio età-correlato di sottoporsi a chirurgia per IPB sia quattro volte maggiore fra tutti i parenti maschi e fratelli, rispettivamente. Questi ricercatori hanno inoltre stimato che il 50% degli uomini sottoposti a chirurgia per IPB con età inferiore a 60 anni presentava una forma ereditaria della malattia<sup>[58]</sup>. Questi risultati, associati a quelli di altri studi, hanno suggerito un modello ereditario autosomico dominante<sup>[59]</sup>. Uomini con forme ereditarie di IPB tendono ad avere prostate di volumi più elevati

ed età di insorgenza minori rispetto agli uomini con IPB sporadica<sup>[60]</sup>. I fattori genetici possono contribuire fino al 72% ad aumentare il rischio di LUTS moderati o gravi tra gli uomini più anziani; inoltre è stato evidenziato come nei gemelli monozigoti i tassi di concordanza per LUTS/IPB siano del 63% e 26%, rispettivamente<sup>[61,62]</sup>. In uno studio condotto su pazienti con DE di natura vascolare è stata evidenziata una correlazione significativamente positiva fra DE e livelli sierici elevati di omocisteina. Inoltre, in tale gruppo di pazienti è stata osservata una più elevata prevalenza di omozigosi del polimorfismo 677TT del gene MTHFR rispetto ai controlli. Il rischio di sviluppare DE di natura vascolare è risultato essere 3,16 volte superiore in presenza di tale polimorfismo. Se associato al polimorfismo 1298AC, il rischio aumenta fino a 3,89 volte<sup>[63]</sup>.

## 4.2. TEORIE PATOGENETICHE

I meccanismi patogenetici che, insieme ai sopra descritti fattori etiologici comuni, spiegherebbero la relazione DE/LUTS sono riassunti nelle 4 teorie<sup>[41]</sup> riportate nella **figura 3**.

**Figura 3.** Teorie patogenetiche della sindrome DE/LUTS



Fonte: Gacci et al., 2011<sup>[41]</sup>, modificata.

### 4.2.1. Teoria dell'ossido nitrico sintasi/ossido nitrico

Numerosi fattori sopra descritti, quali ipertensione, diabete mellito, sindrome metabolica, ipogonadismo e infiammazione, sono in grado di inibire la NOS e quindi la produzione di NO, il principale mediatore dell'erezione. Di fatto, il ruolo della via NOS/NO/GMP ciclico nei corpi cavernosi del pene e quindi nei mec-

canismi dell'erezione è ben noto. Studi recenti hanno dimostrato un decremento qualitativo dell'innervazione a livello dell'epitelio ghiandolare, dello stroma fibromuscolare e dei vasi ematici della prostata in pazienti con IPB [64]. Di fatto, isoforme di protein chinasi I dipendente dal GMP ciclico, target per il GMP ciclico localizzato nei corpi cavernosi e nelle arterie cavernose, sono state riscontrate anche nella muscolatura liscia della zona di transizione della ghiandola prostatica, supportando pertanto il ruolo della via NO/GMP ciclico nel controllo della contrazione della muscolatura liscia del tessuto prostatico [65]. Pertanto, la correlazione DE/LUTS sarebbe legata a una progressiva riduzione nel tessuto prostatico, vescicale, uretrale e cavernoso delle terminazioni nervose che esprimono NOS, con riduzione di NO e/o perdita di proteine-G-chinasi.

Modelli sperimentali in vitro hanno dimostrato un effetto antiproliferativo dei donatori di NO sulle cellule muscolari lisce, un aumento della proliferazione con antagonisti di NO e un effetto rilassante degli inibitori delle fosfodiesterasi di tipo 5 sul tessuto prostatico e collo vescicale [66].

#### 4.2.2. Teoria dell'iperattività autonoma della sindrome metabolica

McVary e collaboratori hanno dimostrato che un aumento delle terminazioni nervose autonome determina un aumento del volume della ghiandola prostatica e che l'inattivazione o la riduzione di tali terminazioni determina l'effetto contrario, portando a progressiva atrofia della ghiandola stessa. Infatti, essi hanno dimostrato, utilizzando un modello sperimentale, come ratti ipertesi presentino un'aumentata attività autonoma, IPB e DE [67]. D'altra parte, esaminando l'attività nervosa valutata dopo test diagnostici per disautonomia (tilt-table test), in uomini con LUTS secondari a IPB, McVary e collaboratori hanno riscontrato che marker oggettivi di iperattività nervosa autonoma (aumento della pressione arteriosa e frequenza cardiaca, aumento dei livelli plasmatici e urinari delle catecolamine) erano direttamente associati a marker soggettivi di LUTS (AUA Symptom Score, Quality of Life Score, IPB Impact Index). Inoltre, l'analisi multivariata ha mostrato una correlazione significativamente positiva tra i livelli plasmatici di norepinefrina dopo tilt testing e il volume della zona di transizione (TZ) della prostata [68].

L'iperattività del sistema nervoso autonomo è anche intimamente coinvolta nel meccanismo di svuotamento vescicale, per cui un'alterazione di tale sistema determina una disfunzione in tale meccanismo. Inoltre, essa determina anche cambiamenti dell'umore e l'aumento della paura o stato d'ansia porta a secchezza

delle fauci e tachicardia. Ciò suggerisce che l'iperattività possa agire come mediatore in grado di modulare i sintomi da svuotamento e/o la DE, influenzando anche fattori che regolano l'umore. Allo stesso modo, l'iperattività autonoma o l'incremento del tono simpatico è un noto regolatore del rilassamento del tessuto muscolare liscio e della reattività peniena.

Potremmo quindi sintetizzare tale ipotesi etiopatogenetica nel seguente modo: tutti i fattori che determinano un aumento del tono simpatico quali obesità, iperinsulinemia, età, inattività fisica e altri fattori possono indirettamente determinare aumento del volume prostatico, disfunzioni nello svuotamento vescicale e potrebbero avere un effetto anche sull'insorgenza di DE. Ciò porterebbe a pensare che l'IPB faccia parte della sindrome metabolica, comprendente malattie cardiovascolari (ipertensione, cardiopatia ischemica) e diabete mellito, noti fattori di rischio per DE. Essa potrebbe svolgere un ruolo patogenetico nella DE, in analogia al determinismo sulla DE, svolto di per sé dalla noradrenalina e dai recettori alfa<sub>1</sub>-adrenergici [68].

### 4.2.3. Attivazione Rho-chinasi/endotelina

Questa ipotesi potrebbe spiegare il nesso di causalità fra DE e sintomi da ostruzione vescicale. Infatti, analizzando il tessuto muscolare liscio dei corpi cavernosi del coniglio che presenta contemporaneamente una parziale ostruzione vescicale sono emerse delle differenze significative fra tali animali e quelli di controllo. I cambiamenti riguardavano un'aumentata contrattilità delle cellule muscolari lisce dei corpi cavernosi e una riduzione del rilassamento muscolare, una ridotta innervazione di tali distretti e un incremento dei fasci muscolari. Secondo tale meccanismo si ha un iniziale aumento della calcio-sensibilità "dell'area contrattile" urogenitale (cellule muscolari lisce nell'IPB, detrusore nell'ostruzione vescicale, corpi cavernosi nella DE e nei vasi di resistenza nell'ipertensione arteriosa) e si determina un'amplificazione dell'iperattività della componente muscolare liscia presente sia nei LUTS causati da IPB che nella DE, determinata oltre che dalla noradrenalina, da altri fattori come l'endotelina-I e l'angiotensina II, che sono dipendenti dall'attività Rho-chinasi.

Oltre alla Rho-chinasi, che costituisce il principale meccanismo della calcio-sensibilità e quindi contrazione della muscolatura liscia, un ruolo importante è svolto dall'endotelina-I (ET-I), un potente vasocostrittore implicato nel percorso di Rho-chinasi, che aumenta nelle cellule muscolari lisce di pazienti con DE e LUTS/IPB. In modelli animali è stato dimostrato che riducendo l'attività della Rho-

chinasi si riesce a inibire la contrazione e la proliferazione delle cellule delle fibre muscolari lisce prostatiche, mentre l'ET-1 rappresenterebbe un normale mediatore della contrazione e proliferazione delle cellule muscolari lisce prostatiche. Altri studi hanno dimostrato come l'attività della Rho-chinasi sia aumentata nelle cellule dei corpi cavernosi di ratti con disturbi urinari di tipo ostruttivo, spiegando così la relazione tra DE e LUTS [66].

#### 4.2.4. Aterosclerosi pelvica

Questa teoria patogenetica si basa sull'osservazione che sia nella DE che nei pazienti che riferiscono LUTS è presente un'intensa e diffusa aterosclerosi, non solo a carico dei vasi del pene, ma anche della prostata e della vescica. Modelli animali sperimentali che riproducono situazioni di ischemia pelvica e ipercolesterolemia mostrano alterazioni simili a carico della componente muscolare liscia del detrusore vescicale e dei corpi cavernosi. Fra i potenziali meccanismi che potrebbero spiegare tale situazione vi è la sovraespressione del Transforming Growth Factor  $\beta$ 1 e l'alterata produzione dei prostanoidi. Gli effetti sulla vescica potrebbero dunque essere correlati con ischemia a livello vescicale che induce una perdita delle fibre muscolari lisce con sostituzione di tessuto collagene e fibrosi, perdita di compliance, iperattività e alterazione della contrattilità. Pertanto, l'ischemia pelvica può provocare le suddette modificazioni biologiche e rappresentare un link fra DE e LUTS.

### 4.3. CONCLUSIONI

La frequente associazione tra queste due sindromi ha portato a studiare i potenziali fattori etiologici (causali e di rischio) comuni, nonché i relativi meccanismi patogenetici. È importante notare che, come per la DE, anche i LUTS possono significativamente beneficiare di modifiche dello stile di vita che portino alla correzione di fattori etiologici potenzialmente reversibili. L'identificazione di meccanismi patogenetici comuni ha portato e, ci si augura, porterà all'identificazione di nuovi target farmacologici potenzialmente attivi su entrambe le patologie, come sta già avvenendo per gli inibitori delle fosfodiesterasi di tipo 5, e apre nuovi scenari su potenziali effetti benefici sulla DE dei diversi trattamenti per LUTS.

## RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

- [1] Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG et al. *Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study*. J Urol 1994; 151: 54-61.
- [2] Foreman MIV, Doherty PC. *Experimental approaches to the development of pharmacological therapies for erectile dysfunction*. In: Riley AJ, Peet M, Wilson CA (eds.) *Sexual Pharmacology*. Oxford Medical Publications, Oxford 1983, 87-113.
- [3] Rosen R, Altwein J, Boyle P et al. *Lower urinary tract symptoms and male sexual dysfunction: the multinational survey of the aging male (MSAM-7)*. Eur Urol 2003; 44: 637-49.
- [4] Hansen BL. *Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS) and sexual function in both sexes*. Eur Urol 2004; 46: 229-34.
- [5] Rosen RC, Giuliano F, Carson CC. *Sexual dysfunction and lower urinary tract symptoms (LUTS) associated with benign prostatic hyperplasia (BPH)*. Eur Urol 2005; 47: 824-37.
- [6] Braun MH, Sommer F, Haupt G et al. *Lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction: comorbidity or typical "Aging Male" symptoms? Results of the "Cologne Male Survey"*. Eur Urol 2003; 44: 588-94.
- [7] 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.
- [8] Oelke M, Bachmann A, Descazeaud A et al. *Guidelines on management of male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS), incl. Benign Prostatic Obstruction (BPO)*. EAU 2012.
- [9] Boyle P, Robertson C, Mazzetta C et al.; UrEpik Study Group. *The association between lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction in four centres: the UrEpik study*. BJU Int 2003; 92: 719-25.
- [10] Song SH, Son H, Kim KT et al. *Effect of tamsulosin on ejaculatory function in BPH/LUTS*. Asian J Androl 2011; 13: 846-50.
- [11] Johannes CB, Araujo AB, Feldman HA et al. *Incidence of erectile dysfunction in men 40 to 69 years old: longitudinal results from the Massachusetts male aging study*. J Urol 2000; 163: 460-3.
- [12] Corona G, Lee DM, Forti G et al.; 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 2010; 7: 1362-80.
- [13] Berry SJ, Coffey DS, Walsh PC, Ewing LL. *The development of human benign prostatic hyperplasia with age*. J Urol 1984; 132: 474-9.
- [14] Meigs JB, Barry MJ, Giovannucci E et al. *Incidence rates and risk factors for acute urinary retention: the health professionals followup study*. J Urol 1999; 162: 376-82.
- [15] Collins MM, Meigs JB, Barry MJ et al. *Prevalence and correlates of prostatitis in the health professionals follow-up study cohort*. J Urol 2002; 167: 1363-66.
- [16] Chung WS, Nehra A, Jacobson DJ et al. *Lower urinary tract symptoms and sexual dysfunction in community-dwelling men*. Mayo Clin Proc 2004; 79: 745-9.

- [17] Ng CF, Wong A, Li ML et al. *The prevalence of cardiovascular risk factors in male patients who have lower urinary tract symptoms.* Hong Kong Med J 2007; 13: 421-6.
- [18] Park SG, Choi HC, Cho B et al. *Effect of central obesity on prostate specific antigen measured by computerized tomography: related markers and prostate volume.* J Urol 2012; 187: 1589-93.
- [19] Parsons JK, Carter HB, Partin AW et al. *Metabolic factors associated with benign prostatic hyperplasia.* J Clin Endocrinol Metab 2006; 91: 2562-68.
- [20] Parsons JK. *Modifiable risk factors for benign prostatic hyperplasia and lower urinary tract symptoms: new approaches to old problems.* J Urol 2007; 178: 395-401.
- [21] Kristal AR, Arnold KB, Schenk JM et al. *Race/ethnicity, obesity, health related behaviors and the risk of symptomatic benign prostatic hyperplasia: results from the Prostate Cancer Prevention Trial.* J Urol 2007; 177: 1395-400.
- [22] Lee YC, Huang SP, Liu CC et al. *The association of eNOS G894T polymorphism with metabolic syndrome and erectile dysfunction.* J Sex Med 2012; 9: 837-43.
- [23] Horasanli K, Boylu U, Kendirci M, Miroglu C. *Do lifestyle changes work for improving erectile dysfunction?* Asian J Androl 2008; 10: 28-35.
- [24] Janiszewski PM, Janssen I, Ross R. *Abdominal obesity and physical inactivity are associated with erectile dysfunction independent of body mass index.* J Sex Med 2009; 6: 1990-8.
- [25] Parsons JK, Kashfi C. *Physical activity, benign prostatic hyperplasia, and lower urinary tract symptoms.* Eur Urol 2008; 53: 1228-35.
- [26] Dal Maso L, Zucchetto A, Tavani A et al. *Lifetime occupational and recreational physical activity and risk of benign prostatic hyperplasia.* Int J Cancer 2006; 118: 2632-5.
- [27] Esposito K, Giugliano F, Maiorino MI, Giugliano D. *Dietary factors, mediterranean diet and erectile dysfunction.* J Sex Med 2010; 7: 2338-45.
- [28] Kristal AR, Arnold KB, Schenk JM et al. *Dietary patterns, supplement use, and the risk of symptomatic benign prostatic hyperplasia: results from the Prostate Cancer Prevention Trial.* Am J Epidemiol 2008; 167: 925-34.
- [29] Tavani A, Longoni E, Bosetti C et al. *Intake of selected micronutrients and the risk of surgically treated benign prostatic hyperplasia: a case-control study from Italy.* Eur Urol 2006; 50: 549-54.
- [30] Parsons JK, Im R. *Alcohol consumption is associated with a decreased risk of benign prostatic hyperplasia.* J Urol 2009; 182: 1463-68.
- [31] Seim A, Hoyo C, Ostbye T, Vatten L. *The prevalence and correlates of urinary tract symptoms in Norwegian men: the HUNT study.* BJU Int 2005; 96: 88-92.
- [32] Isidro ML. *Sexual dysfunction in men with type 2 diabetes.* Postgrad Med J 2012; 88: 152-9.
- [33] Malavige LS, Levy JC. *Erectile dysfunction in diabetes mellitus.* J Sex Med 2009; 6: 1232-47.
- [34] Kristal AR, Schenk JM, Song Y et al. *Serum steroid and sex hormone-binding globulin concentrations and the risk of incident benign prostatic hyperplasia: results from the Prostate Cancer Prevention Trial.* Am J Epidemiol 2008; 168: 1416-24.
- [35] Parsons JK, Palazzi-Churas K, Bergstrom J, Barrett-Connor E. *A prospective study of serum di-*

hydrotestosterone and subsequent risk of benign prostatic hyperplasia in community dwelling men: the Rancho Bernardo study. *J Urol* 2010; 184: 1040-4.

- [36] Trifiro MD, Parsons JK, Palazzi-Churas K et al. Serum sex hormones and the 20-year risk of lower urinary tract symptoms in community-dwelling older men. *BJU Int* 2010; 105: 1554-9.
- [37] Amory JK, Wang C, Swerdloff RS et al. The effect of 5 $\alpha$ -reductase inhibition with dutasteride and finasteride on semen parameters and serum hormones in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1659-65.
- [38] McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM et al.; Medical Therapy of Prostatic Symptoms (MTOPS) Research Group. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 2003; 349: 2387-98.
- [39] Ghazi S, Zohdy W, Elkhayat Y, Shamloul R. Serum testosterone levels in diabetic men with and without erectile dysfunction. *Andrologia* 2012. Epub ahead of print.
- [40] Isidori AM, Giannetta E, Gianfrilli D et al. Effects of testosterone on sexual function in men: results of a meta-analysis. *Clin Endocrinol* 2005; 63: 381-94.
- [41] Gacci M, Eardley I, Giuliano F et al. Critical analysis of the relationship between sexual dysfunctions and lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2011; 60: 809-25.
- [42] Anitha B, Inamadar AC, Rangunatha S. Finasteride-its impact on sexual function and prostate cancer. *J Cutan Aesthet Surg* 2009; 2: 12-6.
- [43] Foresta C, Caretta N, Garolla A, Rossato M. Erectile function in elderly: role of androgens. *J Endocrinol Invest* 2003; 26: 77-81.
- [44] O'Connor DB, Lee DM, Corona G et al.; European Male Ageing Study Group. The relationships between sex hormones and sexual function in middle-aged and older European men. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 1577-87.
- [45] Maggi M, Buvat J, Corona G et al. Hormonal causes of male sexual dysfunctions and their management (hyperprolactinemia, thyroid disorders, GH disorders, and DHEA). *J Sex Med* 2012. Epub ahead of print.
- [46] Briganti A, Capitanio U, Suardi N et al. Benign prostatic hyperplasia and its aetiologies. *Eur Urology Supplements*, 2009.
- [47] Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2004; 114: 1752-61.
- [48] Nickel JC, Downey J, Young I, Boag S. Asymptomatic inflammation and/or infection in benign prostatic hyperplasia. *BJU Int* 1999; 84: 976-81.
- [49] Di Silverio F, Gentile V, De Matteis A et al. Distribution of inflammation, pre-malignant lesions, incidental carcinoma in histologically confirmed benign prostatic hyperplasia: a retrospective analysis. *Eur Urol* 2003; 43: 164-75.
- [50] Rohrmann S, Marzo AM, Smit E et al. Serum C-reactive protein concentration and lower urinary tract symptoms in older men in the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Prostate* 2005; 62: 27-33.
- [51] Liao CH, Chung SD, Kuo HC. Serum C-reactive protein levels are associated with residual ur-

gency symptoms in patients with benign prostatic hyperplasia after medical treatment. *Urology* 2011; 78: 1373-8.

- [52] Sutcliffe S, Zenilman JM, Ghanem KG et al. Sexually transmitted infections and prostatic inflammation/cell damage as measured by serum prostate specific antigen concentration. *J Urol* 2006; 175: 1937-42.
- [53] Sutcliffe S, Rohrmann S, Giovannucci E et al. Viral infections and lower urinary tract symptoms in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Urol* 2007; 178: 2181-5.
- [54] St Sauver JL, Jacobson DJ, McGree ME et al. Protective association between nonsteroidal antiinflammatory drug use and measures of benign prostatic hyperplasia. *Am J Epidemiol* 2006; 164: 760-8.
- [55] Carneiro FS, Webb RC, Tostes RC. Emerging role for TNF- $\alpha$  in erectile dysfunction. *J Sex Med* 2010; 7: 3823-34.
- [56] Wang JL, Wang HG, Gao HQ et al. Endothelial nitric oxide synthase polymorphisms and erectile dysfunction: a meta-analysis. *J Sex Med* 2010; 7: 3889-98.
- [57] Muniz JJ, Lacchini R, Rinaldi TO et al. Endothelial nitric oxide synthase genotypes and haplotypes modify the responses to sildenafil in patients with erectile dysfunction. *Pharmacogenomics* 2011. Epub ahead of print.
- [58] Sanda MG, Beaty TH, Stutzman RE et al. Genetic susceptibility of benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1994; 152: 115-9.
- [59] Pearson JD, Lei HH, Beaty TH et al. Familial aggregation of bothersome benign prostatic hyperplasia symptoms. *Urology*. 2003; 61: 781-85.
- [60] Sanda MG, Doehring CB, Binkowitz B et al. Clinical and biological characteristics of familial benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1997; 157: 876-9.
- [61] Partin AW, Page WF, Lee BR et al. Concordance rates for benign prostatic disease among twins suggest hereditary influence. *Urology* 1994; 44: 646-50.
- [62] Rohrmann S, Fallin MD, Page WF et al. Concordance rates and modifiable risk factors for lower urinary tract symptoms in twins. *Epidemiology* 2006; 17: 419-27.
- [63] Safarinejad MR, Safarinejad S, Shafiei N. Role of methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms (C677T, A1298C, and G1793A) in the development of early onset vasculogenic erectile dysfunction. *Arch Med Res* 2010; 41: 410-22.
- [64] Lee SS. Erectile dysfunction. A missed part of benign prostate hyperplasia. *Incont Pelvic Floor Dysfunct* 2007; Suppl. 1: 15-8.
- [65] Waldkirch ES, Uckert S, Langnäse K et al. Immunohistochemical distribution of cyclic GMP-dependent protein kinase-1 in human prostate tissue. *Eur Urol* 2007; 52: 495-501.
- [66] Mirone V, Sessa A, Giuliano F et al. Current benign prostatic hyperplasia treatment: impact on sexual function and management of related sexual adverse events. *Int J Clin Pract* 2011; 65(9): 1005-13.
- [67] McVary K. Lower urinary tract symptoms and sexual dysfunction: epidemiology and pathophysiology. *BJU Int* 2006; 97(Suppl. 2): 23-8.
- [68] McVary KT, Rademaker A, Lloyd GL, Gann P. Autonomic nervous system overactivity in men with lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2005; 174: 1327-433.

## 5 LA SINDROME DE/LUTS: I PERCORSI DIAGNOSTICI

Luca Pietro Canclini<sup>1</sup>, Giancarlo Balercia<sup>2</sup>, Luca Carmignani<sup>3</sup>

<sup>1</sup> USC Urologia-Andrologia, Azienda “G. Salvini” Ospedale di Rho

<sup>2</sup> Andrologia Medica, Clinica di Endocrinologia, Dipartimento di Scienze Cliniche e Molecolari, Ospedali Riuniti Ancona, Università Politecnica delle Marche

<sup>3</sup> Divisione di Urologia IRCCS Policlinico San Donato, Milano, Università degli Studi di Milano

Come trattato nei capitoli precedenti, esiste una stretta correlazione epidemiologica tra LUTS e DE. Oltre a un'indubbia correlazione di prevalenza delle due patologie, sembra esserci anche una relazione legata alle dimensioni della prostata e alla gravità della DE. In questo capitolo vengono descritti e confrontati i due differenti approcci diagnostici per LUTS e DE più comunemente usati sulla base delle Linee guida internazionali.

### 5.1. DIAGNOSI DELLA DE

Il primo passo nella valutazione della DE è da sempre una dettagliata anamnesi medica e psicologica del paziente e del partner, che consentirà di definire il quadro clinico complessivo<sup>[1,2]</sup>. Anche la valutazione del partner riveste un ruolo importante da non sottovalutare nel corso dei colloqui.

La patofisiologia della disfunzione erettile può essere vasculogenica, neurologica, ormonale, anatomica, indotta da farmaci e psicogena<sup>[3]</sup>. La raccolta dell'anamnesi può rivelare la presenza di una delle più comuni patologie associate alla DE (**tabella I**) e può indicare o controindicare l'impiego di determinate terapie.

La visita deve essere condotta in un clima il più colloquiale possibile, in modo da facilitare l'introduzione e la raccolta di notizie in merito alla funzione erettile e alla vita sessuale.

**Tabella 1.** Patofisiologia della DE

Vasculogenica	Neurogenica (causa centrale)	Neurogenica (causa periferica)	Anatomica o strutturale	Ormonale	Indotta da farmaci	Psicogena
Malattia cardiovascolare	Sclerosi multipla	Diabete mellito	Malattia di Peyronie (PP)	Ipogonadismo	Antipertensivi (diuretici e beta-bloccanti)	Tipo generalizzato
Iperensione	Atrofia multipla	Alcolismo	Frattura del pene	Iperprolattinemia	Antidepressivi	Tipo situazionale
Diabete mellito	Malattia di Parkinson	Uremia	Curvatura congenita del pene	Iper- o ipotiroidismo	Antipsicotici	
Iperlipidemia	Neoplasie	Polineuropatia	Micropene	Malattia di Cushing	Antiandrogeni	
Fumo	Stroke	Chirurgia (della pelvi o del retroperitoneo)	Ipospadi o epispadi		Antistaminici	
Chirurgia maggiore (prostatectomia radicale)	Patologie discali				Doghe (eroina, cocaina e metadone)	
Radioterapia	Disordini della colonna vertebrale					

### 5.1.1. Raccolta dell'anamnesi sessuale

Deve essere indagata l'insorgenza e la durata dei disturbi erettili. L'indagine deve includere informazioni riguardanti le precedenti e attuali relazioni sessuali e l'attuale stato emozionale del paziente. Inoltre, vanno analizzate eventuali pregresse visite e gli eventuali pregressi trattamenti adottati.

Bisogna inoltre valutare la validità della rigidità e della durata delle erezioni in corso di stimolazione sessuale e di quelle mattutine, ed eventuali disturbi eiaculatori e orgasmici correlati.

I questionari validati, come l'IEF, aiutano ad analizzare tutte le funzioni sessuali, come anche l'impatto dei specifici trattamenti.

### 5.1.2. L'esame obiettivo

Ogni paziente deve essere sottoposto a esame clinico. Bisogna valutare:

- il tratto genitale;
- il sistema endocrinologico;
- il sistema vascolare;

- il sistema neurologico<sup>[1]</sup>.

Un esame fisico deve evidenziare cause non sospettate dal paziente come, ad esempio, la malattia di La Peyronie, l'ipertrofia prostatica, una neoplasia prostatica e segni e/o sintomi di ipogonadismo.

L'esplorazione rettale deve essere eseguita nei pazienti con più di 50 anni.

### 5.1.3. I test di laboratorio

Questi esami vanno eseguiti in base alla sintomatologia del paziente e ai suoi fattori di rischio.

Ogni paziente deve eseguire una glicemia a digiuno e un profilo lipidico se non eseguito nei 12 mesi precedenti.

I test ormonali includono il dosaggio del testosterone. Tra questi, quelli che valutano il testosterone libero sono preferiti al solo valore del testosterone totale perché valutano al meglio un'eventuale condizione di ipogonadismo.

Test addizionali andrebbero considerati in base all'anamnesi del paziente.

Se agli esami si evidenziano bassi livelli di testosterone, sarebbe utile eseguire una valutazione dell'asse ipotalamo-ipofisario con dosaggio dell'LH, FSH e della prolattina. In caso di riscontro di alterati valori ormonali si renderà necessaria una valutazione endocrinologica per indagare e inquadrare le cause di queste anomalie<sup>[4,5]</sup>.

### 5.1.4. Sistema cardiovascolare e attività sessuale

Il paziente che giunge alla valutazione per DE presenta un elevato rischio di malattia cardiovascolare a volte misconosciuta.

I pazienti con malattia cardiovascolare possono essere stratificati in tre classi di rischio.

- **Basso rischio.** Questa classe include pazienti che non hanno un significativo rischio cardiologico associato all'attività sessuale. Il paziente è in grado di eseguire esercizi di modesta intensità senza che compaiano sintomi. Secondo le Linee guida correnti questi soggetti, in considerazione dell'esercizio fisico e dello stress emozionale correlato all'attività sessuale, non necessitano di una valutazione cardiologica clinica o strumentale prima della ripresa dell'attività sessuale o dell'assunzione di farmaci per le disfunzioni sessuali.

- **Rischio intermedio o rischio indeterminato.** Sono pazienti che non hanno una condizione cardiologica nota o soggetti il cui profilo di rischio richiede l'esecuzione di test da valutare prima della ripresa dell'attività sessuale. Sulla scorta

degli esiti degli approfondimenti richiesti, questi pazienti vengono inseriti nelle classi di basso o elevato rischio.

- **Elevato rischio.** Sono pazienti che presentano una situazione cardiologica severa e/o instabile per compiere un'attività sessuale. Mostrano segni di malattia cardiaca da moderata a severa. Questi pazienti necessitano di una valutazione cardiologica e di un trattamento. La ripresa dell'attività sessuale deve avvenire una volta ottenuta la stabilizzazione della patologia cardiaca o in caso di approvazione da parte del medico specialista cardiologo.

### 5.1.5. I test diagnostici

- **Misurazione della tumescenza e rigidità peniena notturna.** Deve essere eseguita in almeno due notti. Una funzionalità erettile viene indicata dal verificarsi di un'erezione con almeno il 60% di rigidità misurata alla punta del pene che dura per almeno 10 minuti o più<sup>[6]</sup>.

- **Test di iniezione intracavernosa.** L'iniezione intracavernosa fornisce limitate informazioni riguardo allo stato vascolare. Un test positivo è il riscontro di una risposta erettile che avviene entro 10 minuti dall'iniezione intracavernosa e della durata di 30 minuti<sup>[7]</sup>. Questa risposta indica una funzione, ma non rappresenta necessariamente uno stato di normalità dell'erezione, poiché essa può avvenire anche in presenza di un'insufficienza arteriosa o una disfunzione veno-occlusiva<sup>[8]</sup>. Il test positivo dimostra che il paziente risponderà a un programma di iniezioni intracavernose. Non deve venire utilizzato come procedura diagnostica e deve essere sempre eseguito l'esame doppler delle arterie.

- **Esame doppler delle arterie peniene.** Un picco sistolico maggiore di 30 cm/s e un indice di resistività maggiore di 0,8 sono generalmente considerate normali. Ulteriori approfondimenti di natura vascolare sono superflui in caso di normalità di quest'esame.

- **Valutazione psichiatrica.** I pazienti con disturbi della sfera psichiatrica dovrebbero eseguire una valutazione psichiatrica che presenti esperienza e con particolare interesse nel campo della DE. Nei pazienti giovani (età inferiore ai 40 anni) che lamentano un deficit erettile primario da lungo tempo, la valutazione potrebbe essere utile prima di ogni indagine di natura organica.

- **Anormalità del pene.** La correzione chirurgica nei pazienti con DE può essere utile in caso di anomalie del pene (ad esempio, ipospadia, curvatura congenita, malattia di La Peyronie) con conservata rigidità.

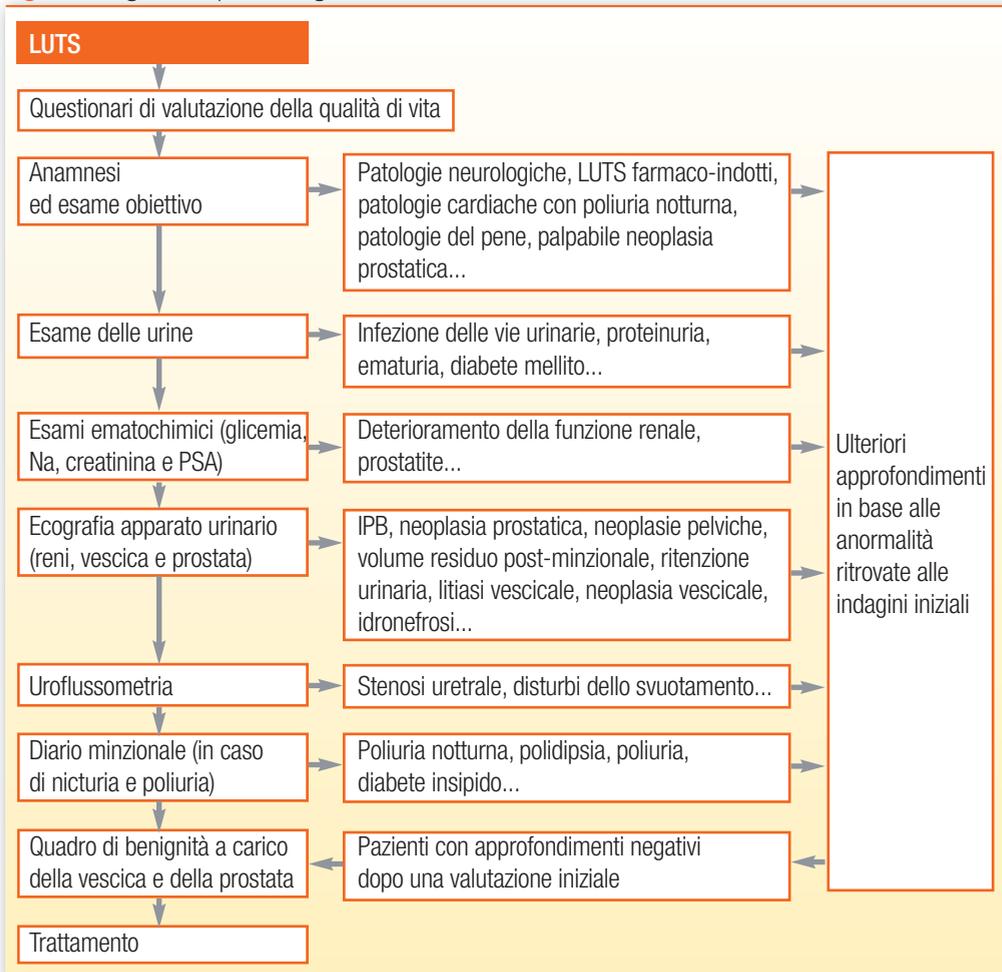
## 5.2. DIAGNOSI DEI LUTS

La diagnosi sistematica dei LUTS deve essere eseguita in base all'anamnesi, a questionari di valutazioni dei sintomi, all'esame obiettivo, agli esami ematici, all'ecografia dell'apparato urinario, all'uroflussometria, alla valutazione del residuo post-minzionale e al diario minzionale in caso di frequenza o nicturia.

Solo in caso di poliuria può essere fatta con il diario minzionale, mentre la diagnosi di tutte le altre forme non di origine neurologica negli uomini con più di 40 anni viene eseguita per esclusione.

Le Linee guida europee propongono un preciso algoritmo diagnostico (figura 1).

Figura 1. Algoritmo per la diagnosi dei LUTS



Fonte: Oelke et al., 2012<sup>[9]</sup>, modificata.

### 5.2.1. Valutazione iniziale

L'iniziale valutazione deve essere rivolta a identificare e a quantificare il complesso sintomatologico.

È necessario considerare alcuni fattori che, in corso di indagine anamnestica, possono alterare i dati raccolti:

- alcuni pazienti pensano che i LUTS siano un normale accompagnamento dell'invecchiamento;
- la progressione dei sintomi è insidiosa;
- le complicanze relative a una generica chirurgia prostatica erroneamente riferite al paziente da amici possono condizionare i sintomi riferiti dal paziente;
- gli uomini sono meno propensi a richiedere una visita specialistica urologica finché non compaiono problematiche importanti.

### 5.2.2. Valutazione clinica

Molti pazienti giungono all'attenzione dello specialista dopo anni di sintomi. Quando un paziente si presenta con LUTS, devono essere riconosciute le cause secondarie. Tra queste, oltre all'iperplasia prostatica benigna, rientrano le infezioni delle vie urinarie, l'insufficienza cardiaca e il diabete scompensato.

### 5.2.3. L'esame obiettivo

L'esame obiettivo deve includere un'esplorazione rettale per stimare approssimativamente la dimensione della ghiandola e valutare la presenza di modularità sospette.

### 5.2.4. Test di laboratorio

Deve essere eseguita un'analisi completa delle urine. L'assenza di nitriti, di esterasi leucocitaria e di globuli bianchi esclude la presenza di infezione delle vie urinarie. Le analisi positive o borderline devono essere seguite da un'urinocoltura. Nonostante il valore di positività sia fissato a 100.000 CFU/ml, alcuni clinici considerano indicativi di infezione anche valori inferiori (25.000-50.000 CFU/ml).

La glicosuria o la proteinuria possono causare frequenza e nicturia. La diagnosi e la cura di un diabete scompensato permette di risolvere e ridurre la sintomatologia.

Deve essere indagata anche la proteinuria, indicativa di un'alterata funzione renale. È utile, inoltre, avere una misurazione dei valori di funzionalità renale e del PSA.

## RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

- [1] Davis-Joseph B, Tiefer L, Melman A. *Accuracy of the initial history and physical examination to establish the etiology of erectile dysfunction.* Urology 1995 Mar; 45(3):498-502.
- [2] Hatzichristou D, Hatzimouratidis K, Bekas M et al. *Diagnostic steps in the evaluation of patients with erectile dysfunction.* J Urol 2002 Aug; 168(2): 615-20.
- [3] Lewis RW. *Epidemiology of erectile dysfunction.* Urol Clin North Am 2001 May; 28(2): 209-16.
- [4] Morales A, Heaton JP. *Hormonal erectile dysfunction. Evaluation and management.* Urol Clin North Am 2001 May; 28(2): 279-88.
- [5] Lue TF, Giuliano F, Montorsi F et al. *Summary of the recommendations on sexual dysfunctions in men.* J Sex Med 2004 Jul; 1(1): 6-23.
- [6] Hatzichristou DG, Hatzimouratidis K, Ioannides E et al. *Nocturnal penile tumescence and rigidity monitoring in young potent volunteers: reproducibility, evaluation criteria and the effect of sexual intercourse.* J Urol 1998 Jun; 159(6): 1921-6.
- [7] Meuleman EJ, Diemont WL. *Investigation of erectile dysfunction. Diagnostic testing for vascular factors in erectile dysfunction.* Urol Clin North Am 1995 Nov; 22(4): 803-19.
- [8] Hatzichristou DG, Hatzimouratidis K, Apostolidis A et al. *Hemodynamic characterization of a functional erection. Arterial and corporeal veno-occlusive function in patients with a positive intracavernosal injection test.* Eur Urol 1999; 36(1): 60-7.
- [9] Oelke M, Bachmann A, Descazeaud A. *Guidelines on management of male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS), incl. Benign Prostatic Obstruction (BPO).* EAU 2012.



## 6 VECCHI E NUOVI PERCORSI TERAPEUTICI PER UNA “NUOVA” SINDROME

Giacomo Novara<sup>1</sup>, Antonio Aversa<sup>2</sup>, Nicola Mondaini<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Oncologiche e Gastroenterologiche, Clinica Urologica, Università di Padova

<sup>2</sup> Dipartimento di Fisiopatologia Medica, Sapienza Università di Roma

<sup>3</sup> UO Urologia, Ospedale Santa Maria Annunziata, Università degli Studi di Firenze

Le principali Linee guida internazionali identificano accuratamente i pazienti che necessitano di un trattamento specifico per i loro sintomi del basso apparato urinario<sup>[1,2]</sup>. Sono comunemente considerati candidabili a trattamento i pazienti con LUTS di entità tale da risultare fastidiosi (*bothersome*) per il paziente stesso e da alterare la sua qualità della vita, come pure i pazienti con LUTS complicati. Ne consegue che nei pazienti con LUTS non complicati il trattamento non sia direttamente correlato con la gravità dei LUTS, ma con il loro eventuale impatto sulla qualità di vita del paziente. Di volta in volta, quindi, si potrà decidere di trattare pazienti con LUTS di grado lieve (AUA Symptom Index, AUA-SI < 8) che risultino, però, infastiditi dalla loro sintomatologia e di non trattare pazienti con LUTS di grado moderato (AUA-SI 8-18) o, più raramente, di grado grave (AUA-SI > 18), che non risultino particolarmente infastiditi dalla sintomatologia stessa.

Il trattamento dei pazienti con LUTS ha due obiettivi. In primo luogo, la terapia deve mirare a migliorare il quadro sintomatologico dei pazienti nel più breve tempo possibile, riducendo l'entità dei LUTS e il loro impatto sulla qualità della vita, migliorando le performance minzionali. Inoltre, qualora il paziente presenti delle complicanze correlate all'iperplasia prostatica (ad esempio, infezioni urinarie ricorrenti, ritenzione urinaria acuta o cronica), il trattamento deve mirare a trattare tali complicanze. Negli ultimi anni, accanto al più tradizionale approccio sintomatologico, si è assistito a un crescente interesse nei confronti di un approccio protettivo a lungo termine, i cui obiettivi sono costituiti dalla prevenzione e dalla riduzione del rischio di complicanze e dalla prevenzione e dalla riduzione del rischio di trattamenti chirurgici.

## 6.1. OPZIONI PER IL TRATTAMENTO DEI LUTS

La più semplice delle opzioni per il trattamento dei LUTS è rappresentata da modifiche dello stile di vita<sup>[1,2]</sup>. Nel dettaglio, la riduzione dell'introito idrico, la riduzione dell'assunzione di alcol e caffeina, l'adozione di minzioni a orario e il bladder training sono misure semplici, economiche e particolarmente efficaci in tutti i pazienti con LUTS e, specialmente, in quelli con disturbi a carico della fase di riempimento. Infatti, Brown e collaboratori hanno dimostrato, in un trial randomizzato che ha arruolato 140 pazienti, come l'adozione di tali misure comportamentali in associazione al trattamento standard sia risultata significativamente più efficace del solo trattamento standard nel migliorare i sintomi dei pazienti dopo 6 mesi (con una differenza di 6,5 punti di IPSS tra i due gruppi,  $p < 0,0001$ ) e dopo 12 mesi (con una differenza di 5,1 punti IPSS tra i due gruppi,  $p < 0,0001$ ) di trattamento<sup>[3]</sup>. Inoltre, quando possibile, è preferibile ridurre l'assunzione di farmaci che possano interferire con la funzionalità del basso apparato urinario come, ad esempio, i farmaci diuretici per il trattamento dell'ipertensione arteriosa.

Qualora le misure comportamentali non risultino sufficienti, sono disponibili numerose terapie farmacologiche.

Le principali opzioni terapeutiche sono attualmente rappresentate dai farmaci alfa-litici (principalmente doxazosina, terazosina, tamsulosina e, più recentemente, silodosina), dagli inibitori delle 5-alfa reduttasi (5-ARI) (finasteride e dutasteride), in monoterapia o in associazione. Nei pazienti con prevalenti LUTS della fase di riempimento un ruolo determinante può essere giocato dai farmaci anticolinergici (principalmente, ossibutinina, tolterodina, solifenacina e fesoterodina) in monoterapia o in associazione con gli alfa-litici. Un ampio ruolo è, poi, rivestito dai fitoterapici (principalmente, la *Serenoa repens* e altri estratti del Saw Palmetto). Infine, un ruolo potenzialmente interessante può essere giocato dagli inibitori delle fosfodiesterasi di tipo 5 (PDE5-I), principalmente il tadalafil, che ha ottenuto nel novembre 2012 l'autorizzazione al commercio per l'uso nei LUTS da parte delle autorità regolatorie.

Un recente studio di popolazione che ha valutato oltre 11 milioni di prescrizioni per LUTS effettuate in Europa dal 2004 al 2008 ha dimostrato che i farmaci alfa-litici costituiscono la categoria di farmaci più comunemente utilizzata (in monoterapia o in associazione), rappresentando circa il 70% di tutte le prescrizioni. I 5-ARI (in monoterapia o in associazione), invece, corrispondono a circa il 20% di tutte le prescrizioni, mentre la quota di prescrizioni dei fitoterapici è di circa il 17%, sebbene esista ampia variabilità nelle prescrizioni di fitoterapici nei diversi paesi europei<sup>[4]</sup> (tabella 1).

**Tabella 1.** Percentuale di prescrizioni per alfa-litici, 5-ARI e fitoterapici nei diversi paesi europei (anno 2008)

	PT	PL	ES	IT	FR	FI	CZ	EL	DE	CH	AT	NL	HU	UK	BE	IE	SE	DK	NO
Alfa-litici	32	41	34	35	28	27	31	34	25	18	22	22	14	16	11	18	12	13	11
5-ARI	20	10	10	14	8	17	7	8	4	5	6	7	2	8	2	5	10	5	5
Fitoterapici	5	5	8	2	12	0	6	1	7	7	1	0	12	0	9	0	0	0	0

Fonte: Cornu et al., 2010<sup>[4]</sup>, modificata.

### 6.1.1. Alfa-litici

Si ritiene tradizionalmente che i farmaci alfa-litici agiscano inibendo l'effetto delle catecolamine endogene a livello delle cellule muscolari lisce della prostata, dove sono presenti recettori  $\alpha$ 1-A, riducendone il tono e, quindi, diminuendo l'ostruzione<sup>[1]</sup>. È tuttavia possibile che tali farmaci agiscano sugli altri sottotipi dei recettori alfa 1 ( $\alpha$ 1-B e  $\alpha$ 1-D), localizzati in altri settori del basso apparato urinario o nel midollo spinale o nei vasi sanguigni.

Alfuzosina, doxazosina e terazosina sono ritenuti farmaci non selettivi, perché agiscono inibendo sostanzialmente tutti i sottotipi di recettori  $\alpha$ 1; viceversa, tamsulosina e, in misura maggiore, silodosina presentano una spiccata selettività per i recettori alfa 1-A<sup>[5]</sup>.

Sebbene gli studi randomizzati che comparano l'efficacia dei diversi alfa-litici non siano particolarmente frequenti e la quasi totalità della letteratura riguardi alfuzosina, doxazosina, tamsulosina e terazosina, tali farmaci sono solitamente ritenuti di efficacia sovrapponibile, riducendo l'IPSS Score di circa il 35-40% e migliorando il flusso massimo (Qmax) di circa il 20-25%<sup>[1,2]</sup>. Le differenze tra i diversi alfa-litici emergono, invece, in termini di effetti collaterali. L'ipotensione posturale e le vertigini risultano, infatti, più comuni con gli alfa-litici non uroselettivi (prevalenza variabile fino al 10%), mentre le disfunzioni eiaculatorie sono più comuni con la tamsulosina (10%)<sup>[1,2]</sup>. La letteratura sulla silodosina è più limitata, ma gli studi disponibili suggeriscono che il farmaco sia in grado di ridurre l'IPSS di circa 3 punti in più rispetto al placebo e di migliorare il Qmax di circa 1 ml/s in più rispetto al placebo<sup>[6-8]</sup>, mentre l'efficacia clinica sarebbe simile per tamsulosina e solifenacina<sup>[8]</sup>. Per quanto riguarda gli effetti collaterali, gli studi disponibili dimostrano come le disfunzioni eiaculatorie siano più comuni con silodosina (prevalenza del 14-28%, a seconda dei diversi studi), rispetto a placebo e tamsulosina. Tuttavia, gli altri eventi avversi (e, specialmente, quelli cardiovascolari) sono inferiori con silodosina e simili in percentuale a quelli riscontrati nel braccio in trattamento con placebo<sup>[6-8]</sup>, a dimostrare la marcata uroselettività del farmaco.

In conclusione, i farmaci alfa-litici in monoterapia risultano un trattamento comunemente utilizzato nei pazienti con LUTS, in grado di migliorare rapidamente i sintomi e le performance flussometriche dei pazienti. Le differenze principali tra i vari farmaci della categoria risiedono nel profilo di eventi avversi, con quelli cardiovascolari, meno frequenti per gli alfa-litici uroselettivi (e, soprattutto, per la silodosina), e quelli sulla funzione eiaculatoria, meno comuni con gli alfa-litici non uroselettivi.

### 6.1.2. Inibitori delle 5-alfa reduttasi e terapia di combinazione

I 5-ARI agiscono inibendo l'enzima che trasforma il testosterone nella sua forma metabolicamente più attiva, il diidrotestosterone. Nel dettaglio, finasteride agisce inibendo solo il sottotipo 2 dell'enzima 5-alfa reduttasi, presente a livello prostatico, mentre dutasteride inibisce sia il sottotipo 1 che il sottotipo 2. Sebbene sia stato dimostrato che dutasteride sia in grado di ottenere una maggiore e più rapida riduzione dei livelli sierici di diidrotestosterone, l'unico trial clinico randomizzato disponibile che ha comparato l'efficacia clinica delle due molecole ha dimostrato risultati simili per entrambi nel ridurre il volume prostatico e nel migliorare sia i sintomi dei pazienti che le loro performance minzionali<sup>[9]</sup>.

La maggior parte degli studi disponibili sui 5-ARI ha interessato, comunque, la finasteride. Numerosi studi randomizzati hanno dimostrato come essa sia significativamente più efficace del placebo nel migliorare i LUTS e nel ridurre il volume prostatico nei pazienti con prostata di volume > 30 cc, purché il trattamento sia protratto per almeno 6-12 mesi<sup>[10-13]</sup>. Analogamente, Roehrborn e collaboratori hanno dimostrato che la dutasteride è significativamente più efficace del placebo nel ridurre il volume prostatico (già dopo un mese di trattamento) e nel migliorare sia il punteggio dell'AUA-SI (dopo 6 mesi di trattamento) sia il Qmax (già dopo un mese di trattamento)<sup>[14]</sup>. Sebbene tali farmaci siano complessivamente ben tollerati dalla maggior parte dei pazienti, è stato documentato, tuttavia, un significativo rischio di eventi avversi, specialmente nella sfera sessuale. Nel dettaglio, l'uso di finasteride è associato al rischio di calo della libido (circa nel 5% dei pazienti), di disfunzioni erettili (circa nel 6% dei pazienti) e di disfunzioni eiaculatorie (circa nel 3% dei pazienti), tutti significativamente più elevati con finasteride che con placebo<sup>[15]</sup>. Analogamente, dutasteride è associata a un rischio di deficit erettile nel 7% dei pazienti trattati, di calo della libido nel 4% e di disordini eiaculatori nel 2%<sup>[14]</sup>.

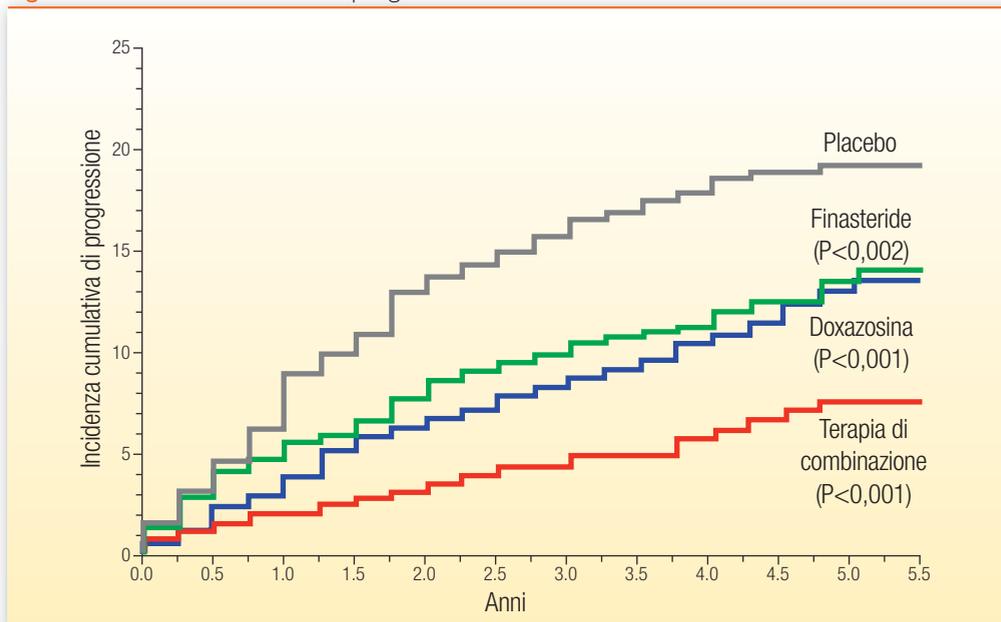
Oltre al beneficio sintomatologico nel breve termine, già nel 1998 è stato dimostrato un effetto della finasteride nella prevenzione della progressione di ma-

lattia. Infatti, il trial Finasteride Long-Term Efficacy and Safety Study, un ampio studio prospettico che ha arruolato oltre 3.000 pazienti randomizzati al trattamento con finasteride per 4 anni o placebo, ha dimostrato che una terapia protratta con finasteride è in grado di ridurre anche il rischio dei pazienti di sviluppare una ritenzione acuta di urina e la necessità di chirurgia rispetto al placebo<sup>[16]</sup>.

Stante la possibilità di prevenire il rischio di progressione di malattia con l'utilizzo a lungo termine dei 5-ARI, si è fatta strada l'opportunità di attuare terapie di associazione con farmaci alfa-litici (allo scopo di ottenere un rapido miglioramento sintomatologico) e 5-ARI. Tuttavia, due ampi studi prospettici che hanno randomizzato ciascuno oltre 1.000 pazienti a terapia con finasteride, alfa-litici (doxazosina in uno studio e terazosina nell'altro), terapia di combinazione o placebo per 12 mesi non hanno dimostrato alcun vantaggio della terapia di combinazione rispetto alla monoterapia con alfa-litici<sup>[17, 18]</sup>.

Conclusioni notevolmente differenti, invece, sono state ottenute dal Medical Therapy of Prostatic Symptoms (MTOPS), un ampio trial randomizzato che ha rivoluzionato la visione della terapia di combinazione nei pazienti con LUTS<sup>[19]</sup>. Nel dettaglio, lo studio ha randomizzato oltre 3.000 pazienti con LUTS di grado moderato o severo e Qmax compreso tra 4 e 15 ml/s a trattamento per 4,5 anni con finasteride 5 mg, doxazosina 8 mg, alla loro combinazione o a placebo. L'endpoint primario dello studio è stato la progressione clinica di malattia, definita come la presenza di un peggioramento dell'AUA-SI di almeno 4 punti, o di ritenzione acuta di urina, insufficienza renale, infezioni urinarie ricorrenti o incontinenza urinaria. Al follow-up, lo studio ha dimostrato una significativa riduzione del rischio di progressione nei pazienti in terapia di combinazione sia rispetto al placebo (rischio di progressione 1,5 casi/100 persone/anno in terapia di combinazione vs 4,5 casi/100 persone/anno in placebo; riduzione del rischio 3%; riduzione del rischio relativo 66%), sia rispetto alla monoterapia con finasteride (rischio di progressione 2,9 casi/100 persone/anno) o doxazosina (rischio di progressione 2,7 casi/100 persone/anno) (figura 1). Inoltre, lo studio ha riconfermato che la finasteride è in grado di prevenire il rischio di ritenzione acuta di urina e di terapia chirurgica per i LUTS. Tuttavia, per questi endpoint, la terapia di combinazione è risultata tanto efficace quanto la finasteride in monoterapia, mentre la doxazosina è stata tanto efficace quanto il placebo<sup>[19]</sup>. In sintesi, la terapia di combinazione finasteride + doxazosina è risultata più efficace delle singole monoterapie per quanto riguarda il rischio globale di progressione di malattia definita da un endpoint composito (ma determinato nel 60% circa dei casi da un peggioramento dell'AUA-SI); tuttavia, nel lungo termine, la sola terapia con finasteride è risultata

Figura 1. Incidenza cumulativa di progressione dell'IPB



Fonte: McConnell et al., 2003 [19], modificata.

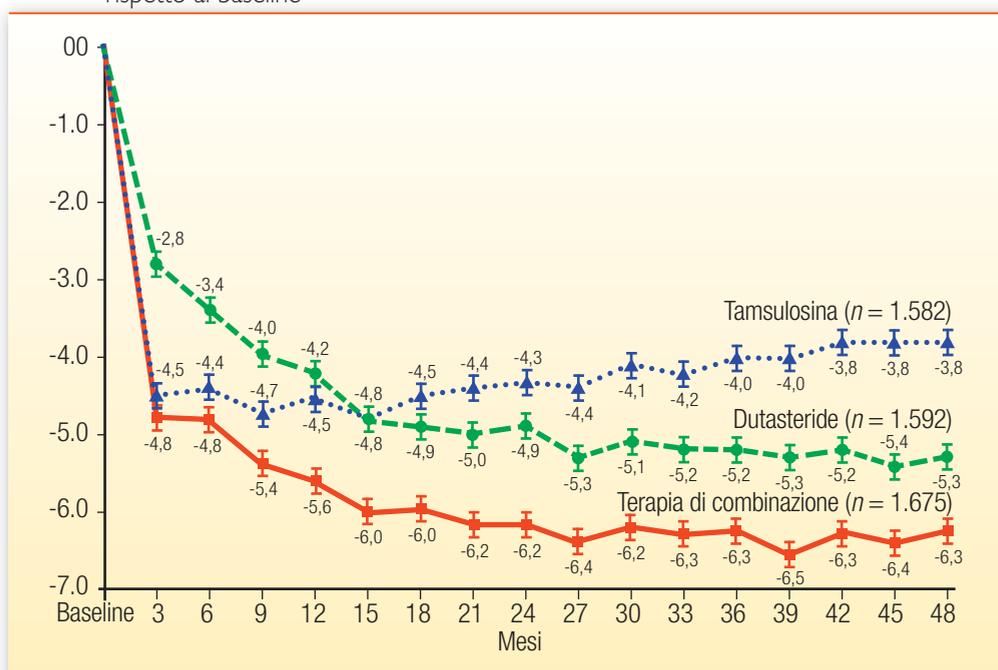
in grado di prevenire il rischio di complicanze e di chirurgia in maniera sovrapponibile alla terapia di combinazione, stante l'effetto placebo-like degli alfa-litici su questi endpoint.

Nonostante il trial sia certamente uno studio "positivo", che è riuscito, cioè, a centrare l'endpoint primario, numerosi fattori hanno reso le conclusioni dello studio particolarmente critiche. Infatti, il rischio di progressione riscontrato nel braccio in placebo (4,5 casi/100 persone/anno in placebo) è stato piuttosto basso e la riduzione del rischio assoluto riscontrata nel braccio in terapia di combinazione, sebbene elevata in valore relativo (66% circa), è bassa in valore assoluto (solo 3 casi/100 persone/anno). Di conseguenza, il numero di pazienti da trattare in terapia di combinazione per 4,5 anni per prevenire un evento è particolarmente elevato (circa 8 per prevenire una progressione di malattia, 11 per prevenire un peggioramento dell'AUA-SI di almeno 4 punti, 51 per prevenire una ritenzione acuta di urina e 29 per prevenire un trattamento chirurgico). Se a ciò si aggiunge la relativa "benignità" dell'evento che si va a prevenire, i costi di un trattamento così prolungato e il rischio di complicanze, si comprende come la terapia di combinazione, in base ai risultati del MToPS, non possa essere raccomandabile in tutti i pazienti. Numerose analisi secondarie del MToPS hanno

permesso di identificare i pazienti con volume prostatico > 40 ml, PSA > 1,5 ng/ml o Qmax < 10 ml/s come coloro a maggior rischio di progressione<sup>[20,21]</sup> e che, quindi, potrebbero trarre più giovamento dalla terapia di combinazione.

Ulteriori informazioni in merito alla terapia di combinazione sono disponibili dallo studio CombAT, uno studio randomizzato che ha arruolato oltre 4.000 pazienti trattati con dutasteride, tamsulosina o la loro combinazione per 3 anni<sup>[22]</sup>. Nel dettaglio, lo studio ha arruolato pazienti di età ≥ 50 anni, con sintomi di grado moderato o grave (IPSS > 12), volume prostatico > 30 cc, PSA compreso tra 1,5 e 10 ng/ml e Qmax compreso tra 5 e 15 ml/s, cioè, mediamente con volume prostatico più ampio e PSA più elevato rispetto ai pazienti inclusi nello studio MToPS. L'endpoint primario a 2 anni è stato rappresentato dalle modificazioni dell'IPSS rispetto al baseline, mentre quello a 4 anni dal tempo alla ritenzione acuta di urina o a chirurgia. Per quanto riguarda l'andamento dell'IPSS, lo studio ha dimostrato che la terapia di combinazione è vantaggiosa rispetto alla monoterapia con dutasteride fin dalla prima valutazione a 3 mesi e per tutta la durata dello studio. Viceversa, la terapia di combinazione è risultata migliore della monoterapia con tamsulosina a partire da 9 mesi dopo l'inizio del trattamento e le differenze si sono mantenute evidenti fino al termine dello studio (**figura 2**). A tal proposito, è interessante notare come i pazienti sottoposti a monoterapia con tamsulosina inizino dopo 18 mesi di terapia a presentare un peggioramento dell'IPSS, che poi continua fino al termine dello studio. Tuttavia, tale differenza non si percepisce nei pazienti in terapia di combinazione se comparati con dutasteride in monoterapia, cosa che ha fatto ipotizzare che la dutasteride potesse prolungare l'efficacia dei farmaci alfa-litici durante le terapie di combinazione. Per quanto riguarda il tempo alla ritenzione acuta di urina o a chirurgia, la terapia di combinazione è risultata significativamente più efficace nel ridurre il rischio di questi due eventi rispetto a tamsulosina in monoterapia (rischio assoluto 4,2% nel braccio in terapia di combinazione vs 11,9% nel braccio in terapia con tamsulosina; riduzione del rischio assoluto 7,7%; riduzione del rischio relativo 65,8%; p < 0,001), ma non rispetto a dutasteride in monoterapia (rischio assoluto 5,2% nel braccio in terapia con tamsulosina; riduzione del rischio assoluto 1%; riduzione del rischio relativo 19,6%; p = 0,18). Infine, la terapia di combinazione è risultata significativamente più efficace a 4 anni rispetto a entrambe le monoterapie nel ridurre il rischio di progressione clinica, definita come la presenza di un peggioramento dell'AUA-SI di almeno 4 punti, o di ritenzione acuta di urina, insufficienza renale, infezioni urinarie ricorrenti o incontinenza urinaria. Numerose analisi secondarie hanno riconfermato risultati simili in tutte le categorie di pazienti, a eccezione di quelli con prostata di volume

**Figura 2.** Terapia di combinazione vs tamsulosina e vs dutasteride. Variazioni medie dell'IPSS rispetto al baseline



Fonte: Roehrborn et al., 2010 [22], modificata.

< 40 cc [22]. In sintesi, lo studio ha riconfermato i vantaggi previsti per la terapia di combinazione in base ai dati di MTOPS in un gruppo di pazienti a più elevato rischio di progressione (età più avanzata, volume prostatico e PSA più elevati), che, quindi, possono maggiormente essere beneficiati da tale approccio terapeutico.

Tuttavia, la terapia di combinazione è risultata associata a un numero significativamente più elevato di eventi avversi rispetto al braccio in placebo. Nel dettaglio, nello studio MTOPS, le vertigini (5,3 casi/100 persone/anno), l'ipotensione ortostatica (4,3 casi/100 persone/anno), la disfunzione erettile (5,1 casi/100 persone/anno), le alterazioni dell'eiaculazione (3 casi/100 persone/anno) e il calo della libido (2,5 casi/100 persone/anno) sono stati gli eventi avversi più comuni, tutti significativamente più comuni con la terapia di combinazione che con placebo; il 27% dei pazienti in terapia con doxazosina, il 24% di quelli in terapia con alfa-litici e il 18% di quelli in terapia di combinazione hanno interrotto il trattamento, la maggior parte a causa degli eventi avversi [19]. Analogamente, nel CombAT, il 28% dei pazienti in terapia di combinazione ha sviluppato eventi avversi (vs 21% in dutasteride vs 19% in tamsulosina,  $p < 0,001$ ) e il 6% ha interrotto lo stu-

dio per eventi avversi (vs 4% in dutasteride vs 4% in tamsulosina). Gli eventi avversi più comuni sono stati la disfunzione erettile (9% in terapia di combinazione vs 7% in dutasteride vs 5% in tamsulosina), il calo della libido (4% in terapia di combinazione vs 3% in dutasteride vs 2% in tamsulosina) e l'eiaculazione retrograda (4% in terapia di combinazione vs <1% in dutasteride vs 1% in tamsulosina) [22].

In conclusione, sia le Linee guida AUA che EAU raccomandano l'utilizzo dei 5-ARI nei pazienti con LUTS moderati o gravi secondari a IPB con una prostata aumentata di volume [1,2], mentre le Linee guida NICE specificano ulteriormente come i pazienti con prostata > 30 g, o PSA  $\geq$  1,5 ng/ml, considerati a rischio di progressione (per esempio, i più anziani), possano essere i candidati ideali a tali farmaci [23]. Analogamente, sono considerati candidati a terapia di combinazione i pazienti con LUTS moderato-gravi, prostate aumentate di volume e Qmax ridotto [1,2].

### 6.1.3. Farmaci anticolinergici

I farmaci anticolinergici sono un presidio comunemente utilizzato nei pazienti, prevalentemente di sesso femminile, con la sindrome della vescica iperattiva. Si tratta di inibitori dei recettori colinergici di tipo muscarinico, alcuni sottotipi dei quali (sottotipi M1, M2, e M3) sono coinvolti nella contrazione detrusoriale. Si tratta di farmaci la cui efficacia nella sindrome della vescica iperattiva è suffragata da numerosi trial randomizzati e metanalisi, che hanno tutti dimostrato una significativa efficacia rispetto al placebo nel ridurre il numero di episodi di urgenza e il numero di minzioni [24]. Tuttavia, numerosi studi hanno valutato l'efficacia di questa categoria di farmaci nei pazienti con LUTS comunemente attribuibili a ipertrofia prostatica [25], principalmente in considerazione del fatto che circa il 50% di tali pazienti presentano LUTS della fase di riempimento.

Kaplan e collaboratori hanno pubblicato un ampio trial randomizzato in cui oltre 800 pazienti di età superiore a 40 anni, con IPSS totale > 12, IPSS-QoL – Quality of Life > 3 e con più di 8 minzioni e 3 episodi di urgenza nelle 24 ore al diario minzionale sono stati trattati con tamsulosina 0,4 mg, tolterodina ER 4 mg, la loro combinazione o placebo per 3 mesi. Criteri di esclusione erano, invece, la presenza di un residuo post-minzionale > 200 ml o di Qmax < 5 ml/s [26]. L'endpoint primario dello studio è stato costituito dal Patient Perception of Treatment Benefit a 12 settimane, definito dalla risposta alla domanda "Have you had any benefit from your treatment?" e, in caso di risposta affermativa, anche "Have you had little benefit or much benefit?". Dopo 3 mesi di trattamento, l'80% dei pazienti in terapia di combinazione ha riferito un beneficio dal trattamento, vs il 70% di quelli

in monoterapia con alfa-litici, il 65% di quelli in monoterapia con anticolinergici e il 62% di quelli nel braccio placebo, con la terapia di combinazione significativamente migliore delle singole monoterapie e le singole monoterapie di efficacia simile tra loro e uguale a placebo. Analogamente, la terapia di combinazione è risultata più efficace delle singole monoterapie nel ridurre il numero di minzioni e il numero di episodi di urgenza nelle 24 ore e nel migliorare l'IPSS totale e l'IPSS-QoL. L'evento avverso più comune per i pazienti in terapia di combinazione è stato la secchezza delle fauci (21%, vs 7% per le monoterapie e 2% per il placebo). È di interesse che solo 2 pazienti (1%) in terapia di combinazione, 4 (2%) in terapia con tolterodina, nessuno nel braccio in tamsulosina e 4 (2%) in quello in placebo abbiano sviluppato una ritenzione acuta di urina, a indicare un buon grado di sicurezza per questi farmaci.

Ancora più interessanti, dal punto di vista pratico, sono i risultati di un altro trial randomizzato pubblicato da Chapple e collaboratori<sup>[27]</sup>. Circa 600 pazienti, di età superiore ai 40 anni, con almeno 8 minzioni e un episodio di urgenza nelle 24 ore, ma senza incontinenza urinaria da urgenza, in trattamento con alfa-litici da almeno un mese e con disturbi minzionali almeno moderati in accordo al Patient Perception of Bladder Condition, sono stati randomizzati a trattamento con tolterodina ER 4 mg per 12 settimane o placebo. Il trattamento di combinazione è risultato associato a un miglioramento di tutte le variabili correlate al diario minzionale (numero di minzioni diurne e nelle 24 ore, numero di episodi di urgenza diurni, notturni e nelle 24 ore) e alla riduzione dello Storage Subscale dell'IPSS. È interessante, inoltre, notare che il braccio in terapia di combinazione ha presentato una prevalenza di eventi avversi superiore al braccio in monoterapia (34,7% vs 27,6%; prevalentemente i tipici effetti degli anticolinergici, come secchezza delle fauci, costipazione e cefalea), mentre il rischio di ritenzione acuta di urina è risultato sovrapponibile a quello in monoterapia con alfa-litici<sup>[27]</sup>. Anche in questo studio, tuttavia, erano stati esclusi i pazienti con residuo post-minzionale > 200 ml, storia di ritenzione acuta di urina o Qmax basso.

In conclusione, gli anticolinergici in monoterapia sono un trattamento appropriato per i pazienti con prevalenti LUTS della fase di riempimento e sono associati a un basso rischio di ritenzione acuta di urina se si escludono i pazienti a più alto rischio di ostruzione cervicouretrale (residuo post-minzionale > 200 ml, Qmax < 5 ml/s o storia di ritenzione acuta di urina)<sup>[1, 2, 23]</sup>. Tali farmaci possono essere utilizzati in monoterapia nei pazienti con sintomi suggestivi di sindrome della vescica iperattiva o in associazione con i farmaci alfa-litici nei pazienti con persistenti LUTS della fase di riempimento dopo monoterapia con alfa-litici.

## 6.1.4. Fitoterapici

Numerosi fitoterapici sono attualmente utilizzati nel trattamento dei LUTS: *Serenoa repens*, *Pygeum africanum*, *Hypoxis rooperi*, *Urtica dioica*, *Secale cereale*, *Cucurbita pepo* e molti altri ancora. I più utilizzati e con il maggior numero di studi disponibili sono senza dubbio gli estratti di Palmetto della Florida (Saw Palmetto, noto come *Serenoa repens*). La *Serenoa repens* è un estratto n-esano lipidosterolico ricavato dalle bacche della palma nana, che possiede attività antiandrogene, antinfiammatorie e antiproliferative proapoptotiche. Una recente metanalisi Cochrane ha messo a confronto tutti gli studi randomizzati disponibili in letteratura, volti a comparare i differenti estratti di *Serenoa repens* presenti in commercio, dimostrando nessun vantaggio con l'assunzione di *Serenoa repens* rispetto al placebo in termini di miglioramento dei sintomi urinari espressi tramite il questionario IPSS e dei valori di Qmax<sup>[28]</sup>. Recentemente è stato pubblicato un nuovo trial randomizzato multicentrico, che ha valutato l'efficacia di uno specifico estratto di *Serenoa repens* prodotto dalla Rottapharm/Madaus, il Prosta-Urgenin Uno®. Nello studio, Prosta-Urgenin Uno è stato assunto da circa 400 pazienti, per un periodo di 72 settimane, con dosi scalari sino a 960 ng/d<sup>[29]</sup>. Anche questo studio ha dimostrato che Prosta-Urgenin Uno non è più efficace del placebo nel migliorare i sintomi del paziente valutati con l'AUA-SI anche dopo 72 settimane di trattamento, riconfermando i risultati della metanalisi Cochrane.

Sulla scorta di tali dati, sia le Linee guida EAU che quelle AUA non ritengono di poter raccomandare l'uso dei fitoterapici nei LUTS<sup>[1,2]</sup>.

Tuttavia, pare ormai assodato che differenze significative esistano tra i diversi preparati in commercio in termini di concentrazioni di acidi grassi liberi, esteri metilici ed etilici, esteri a lunga catena e gliceridi nei 14 brand di *Serenoa repens* disponibili, confermando notevoli differenze di composizione tra gli estratti<sup>[30]</sup>. Tali differenze si rispecchierebbero in una diversa efficacia in vitro dei diversi estratti nell'inibire la 5-alfa reduttasi di diversi lotti<sup>[31]</sup>. La rilevanza clinica di tali dati, tuttavia, non è al momento chiara.

## 6.2. TERAPIA DELLA SINDROME DE/LUTS: GLI INIBITORI DELLE FOSFODIESTERASI DI TIPO 5

I PDE5-I (sildanafil, tadalafil, vardenafil) sono il trattamento standard per la maggior parte dei pazienti con disfunzione erettile. Dati epidemiologici suggeriscono

come LUTS e DE siano due condizioni altamente coprevalenti nei pazienti adulti. Il MSAM-7 ha, infatti, dimostrato che circa il 50% dei pazienti cinquantenni con LUTS moderati o severi presentano una concomitante disfunzione erettile e che tali percentuali sono ancora più elevate nei pazienti sessantenni e settantenni [32]. Per questa ampia fetta di pazienti i PDE5-I potrebbero costituire un valido strumento per trattare entrambe le condizioni e, tra i vari farmaci disponibili, il tadalafil per la sua lunga emivita (17,5 ore) si presta meglio degli altri a tale uso in monosomministrazione.

Il meccanismo di azione di tali farmaci nei pazienti con LUTS non è ancora completamente chiarito. Tuttavia, la fosfodiesterasi di tipo 5 è presente nella vescica, nella prostata e nell'uretra, nonché nei vasi di questi organi. L'incrementato rilascio della muscolatura liscia di questi organi e la vasodilatazione, effetto dell'azione di questi farmaci sulla concentrazione del guanosin monofosfato, possono essere responsabili di questi effetti.

Numerosi studi hanno recentemente dimostrato interessanti effetti clinici di questi farmaci nei pazienti con LUTS [33]. McVary e collaboratori sono stati i primi a dimostrare in un trial randomizzato che sildenafil 50 mg bedtime o un'ora prima dei rapporti sessuali era significativamente più efficace del placebo nel migliorare l'IPSS Score (-6,32 vs -1,93,  $p < 0,0001$ ) e l'IPSS-QoL (-0,97 vs -0,29,  $p < 0,0001$ ) nei pazienti con LUTS e deficit erettile concomitante, senza, tuttavia, modificare il  $Q_{max}$  [34]. In seguito, Stief e collaboratori hanno valutato l'efficacia di vardenafil 10 mg o placebo in pazienti con LUTS di grado moderato-grave, dimostrando che 8 settimane di trattamento con il farmaco erano significativamente più efficaci del placebo nel ridurre l'IPSS (-5,9 vs -3,6,  $p = 0,0013$ ) [35]. Analogamente, McVary e collaboratori hanno dimostrato che il tadalafil per 12 settimane di trattamento (6 settimane a 5 mg + 6 settimane a 20 mg) è più efficace del placebo nel ridurre l'IPSS (-7,1 vs -4,5) [36]. Successivamente, Roehrborn e collaboratori, in un altro ampio studio randomizzato comprendente oltre 1.000 pazienti con LUTS trattati con tadalafil 2,5 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg o placebo, hanno identificato 5 mg una volta al giorno come il dosaggio associato al miglior profilo benefici [37]. L'ampia varietà di studi randomizzati disponibili è stata recentemente sottoposta a metanalisi da Liu e collaboratori, che hanno dimostrato come i PDE5-I siano in grado di ridurre efficacemente l'IPSS rispetto al placebo (Weight Mean Difference - WMD -2,6; 95% CI: -3,1 - -2,1;  $p < 0,0001$ ) nei pazienti con LUTS e, in misura analoga, nei pazienti con concomitanti LUTS e DE [38]. Tuttavia, rispetto al placebo, tali farmaci non sono in grado di migliorare il  $Q_{max}$  dei pazienti (WMD 0,21; 95% CI: -0,21 - 0,64;  $p = 0,32$ ) né il residuo post-minzionale (WMD -0,1; 95% CI: -4,7 - 4,89;  $p = 0,97$ ). Per quanto riguarda gli eventi avversi, la stessa me-

analisi ha dimostrato che il rischio di eventi avversi è certamente maggiore che con placebo (37,31% vs 24,03%; RR: 1,87; 95% CI: 1,31-2,68;  $p = 0,0005$ ), sebbene il rischio di eventi avversi gravi sia risultato estremamente basso (sildenafil 1%, tadalafil 1,1%, vardenafil 1,8%) e simile a quello del placebo (RR: 0,52; 95% CI: 0,25-1,1;  $p = 0,07$ ). Sulla scorta di tali dati, tadalafil 5 mg è stato approvato per il trattamento dei LUTS maschili nell'ottobre 2011 dall'US Food and Drug Administration (FDA) e nel novembre 2012 dall'EMA.

Al momento attuale, sono disponibili evidenze di qualità inferiore in merito all'associazione tra PDE5-I e alfa-litici. Nel dettaglio, due piccoli studi randomizzati hanno valutato l'associazione alfuzosina + tadalafil<sup>[39]</sup> e tamsulosina + tadalafil<sup>[40]</sup>, ma il limitato numero di pazienti arruolati non ha consentito di ottenere conclusioni definitive sull'efficacia di queste combinazioni.

Recentemente, Oelke e collaboratori hanno riportato il primo trial randomizzato in cui tadalafil 5 mg è stato comparato con tamsulosina 0,4 mg o placebo in 511 pazienti con IPSS > 13 e  $Q_{max} \geq 4$  ml/s e  $\leq 15$  ml/s<sup>[41]</sup>. Nello studio, sono stati riconfermati significativi miglioramenti di IPSS totale (tadalafil -6,3 vs tamsulosina -5,7 vs placebo -4,2), IPSS Voiding Subscore (tadalafil -4,1 vs tamsulosina -3,5 vs placebo -2,6) e di IPSS-QoL (tadalafil -1,3 vs tamsulosina -1,1 vs placebo -1,0) rispetto al placebo, miglioramenti di entità simile a quella riportata con tamsulosina<sup>[41]</sup> (tabella 2).

In conclusione, in base ai dati clinici disponibili, i PDE5-I in generale e, più in particolare, in virtù delle sue caratteristiche farmacocinetiche, tadalafil 5 mg, sembrano essere un trattamento valido per i LUTS, in grado di migliorare significativamente la sintomatologia del paziente, senza, però, impattare sulle performance urodinamiche. Tali farmaci sono associati con il favorevole profilo di effetti collaterali, già noto nel trattamento del deficit erettile. Inoltre, consentono di fornire un trattamento valido per tutti i pazienti con concomitanti LUTS e DE, come pure per tutti i pazienti con LUTS che non vogliono affrontare il rischio di deficit erettile ed eiaculatorio associato con i 5-ARI, con gli alfa-litici o con la loro combinazione. Tuttavia, per quanto noto attualmente, tale categoria di farmaci migliora la sintomatologia del paziente senza agire sul suo rischio di progressione, come, invece, i 5-ARI.

**Tabella 2.** IPSS totale, fase di riempimento, fase di svuotamento, nicturia, QoL

	<b>Placebo (n = 172)</b>	<b>Tadalafil 5 mg (n = 171)</b>	<b>Tamsulosina 0,4 mg (n = 167)</b>
<b>IPSS totale</b>	n = 172	n = 171	n = 165
variazione vs baseline, media ± SE	-4,2 ± 0,5	-6,3 ± 0,5	-5,7 ± 0,5
variazione vs placebo, media ± SE	-	-2,1 ± 0,6 (-3,3 - -0,8)	-1,5 ± 0,6 (-2,8 - -0,2)
p	-	0,001	0,023
<b>Fase di riempimento<sup>1</sup></b>	n = 172	n = 171	n = 165
variazione vs baseline, media ± SE	-1,6 ± 0,2	-2,2 ± 0,2	-2,2 ± 0,2
variazione vs placebo, media ± SE	-	-0,6 ± 0,3 (-1,1 - 0,0)	-0,6 ± 0,3 (-1,1 - 0,0)
p	-	0,055	0,055
<b>Fase di svuotamento<sup>2</sup></b>	n = 172	n = 171	n = 165
variazione vs baseline, media ± SE	-2,6 ± 0,3	-4,1 ± 0,3	-3,5 ± 0,3
variazione vs placebo, media ± SE	-	-0,5 ± 0,4 (-2,4 - 0,7)	-1,0 ± 0,4 (-1,8 - -0,1)
p	-	<0,001	0,026
<b>Nicturia<sup>3</sup></b>	n = 172	n = 171	n = 165
variazione vs baseline, media ± SE	-0,3 ± 0,1	-0,5 ± 0,1	-0,5 ± 0,1
variazione vs placebo, media ± SE	-	-0,2 ± 0,1 (-0,4 - 0,0)	-0,2 ± 0,1 (-0,4 - 0,0)
p	-	0,080	0,118
<b>QoL</b>	n = 172	n = 171	n = 165
variazione vs baseline, media ± SE	-1,0 ± 0,1	-1,3 ± 0,1	-1,1 ± 0,1
variazione vs placebo, media ± SE	-	-0,3 ± 0,1 (-0,6 - 0,0)	-0,1 ± 0,1 (-0,4 - 0,2)
p vs placebo	-	0,002	0,546

<sup>1</sup> Domande 2, 4, 7 dell'IPSS.

<sup>2</sup> Domande 1, 3, 5, 6 dell'IPSS.

<sup>3</sup> Domanda 7 dell'IPSS.

Fonte: Oelke et al., 2012<sup>[4]</sup>, modificata.

## RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

- [1] Oelke M, Bachmann A, Descazeaud A et al. *Guidelines on the management of male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS), incl. Benign Prostatic Obstruction (BPO)*. EAU 2012.
- [2] *Guideline on the management of Benign Prostatic Hyperplasia (BPH)*. [http://www.auanet.org/content/clinical-practice-guidelines/clinical-guidelines/mainreports/bphmanagement/chap\\_1\\_GuidelineManagementof\(BPH\).pdf](http://www.auanet.org/content/clinical-practice-guidelines/clinical-guidelines/mainreports/bphmanagement/chap_1_GuidelineManagementof(BPH).pdf)
- [3] Brown CT, Yap T, Cromwell DA et al. *Self-management for men with lower urinary tract symptoms: randomised controlled trial*. *BMJ* 2007 Jan; 6; 334(7583): 25.
- [4] Cornu JN, Cussenot O, Haab F, Lukacs B. *A widespread population study of actual medical*

management of lower urinary tract symptoms related to benign prostatic hyperplasia across Europe and beyond official clinical guidelines. *Eur Urol* 2010 Sep; 58(3): 450-6.

- [5] Schilit S, Benzeroual KE. *Silodosin: a selective  $\alpha$ 1A-adrenergic receptor antagonist for the treatment of benign prostatic hyperplasia*. *Clin Ther* 2009; 31: 2489-502.
- [6] Kawabe K, Yoshida M, Homma Y; Silodosin Clinical Study Group. *Silodosin, a new alpha1A-adrenoceptor-selective antagonist for treating benign prostatic hyperplasia: results of a phase III randomized, placebo-controlled, double-blind study in Japanese men*. *BJU Int* 2006; 98: 1019-24.
- [7] Marks LS, Gittelman MC, Hill LA et al. *Rapid efficacy of the highly selective alpha1A-adrenoceptor antagonist silodosin in men with signs and symptoms of benign prostatic hyperplasia: pooled results of 2 phase 3 studies*. *J Urol* 2009; 181: 2634-40.
- [8] Chapple CR, Montorsi F, Tammela TL et al.; on behalf of the European Silodosin Study Group. *Silodosin therapy for lower urinary tract symptoms in men with suspected benign prostatic hyperplasia: results of an international, randomized, double-blind, placebo and active-controlled clinical trial performed in Europe*. *Eur Urol* 2011; 59: 342-52.
- [9] Nickel JC, Gillling P, Tammela TL et al. *Comparison of dutasteride and finasteride for treating benign prostatic hyperplasia: the Enlarged Prostate International Comparator Study (EPICS)*. *BJU Int* 2011 Aug; 108(3): 388-94.
- [10] Gormley GJ, Stoner E, Bruskewitz RC et al. *The effect of finasteride in men with benign prostatic hyperplasia*. *The New England Journal of Medicine* 1992; 327(17): 1185-91.
- [11] The Finasteride Study Group. *Finasteride (MK-906) in the treatment of benign prostatic hyperplasia*. *Prostate* 1993; 22: 291-9.
- [12] Bymes CA, Morton AS, Liss CL et al.; on behalf of the CUSP investigators. *Efficacy, tolerability, and effect on health-related quality of life of finasteride versus placebo in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: a community-based study*. *Clinical Therapeutics* 1995; 17(5): 956-69.
- [13] Tenover JL, Pagano GA, Morton AS et al.; on behalf of the Primary Care Investigator Study Group. *Efficacy and tolerability of finasteride in symptomatic benign prostatic hyperplasia: a primary care study*. *Clinical Therapeutics* 1997; 19(2): 243-58.
- [14] Roehrborn CG, Boyle P, Nickel JC et al.; ARIA3001 ARIA3002 and ARIA3003 Study Investigators. *Efficacy and safety of a dual inhibitor of 5-alpha-reductase types 1 and 2 (dutasteride) in men with benign prostatic hyperplasia*. *Urology* 2002 Sep; 60(3): 434-41.
- [15] Tacklind J, Fink HA, MacDonald R et al. *Finasteride for benign prostatic hyperplasia (Review)*. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 10. Art. n. CD006015. DOI: 10.1002/14651858.CD006015.pub3.
- [16] McConnell JD, Bruskewitz R, Walsh P et al. *The effect of finasteride on the risk of acute urinary retention and the need for surgical treatment among men with benign prostatic hyperplasia*. *N Engl J Med* 1998; 338: 557-63.
- [17] Lepor H, Williford WO, Barry M] et al. *The efficacy of terazosin, finasteride, or both in benign prostatic hyperplasia*. *N Engl J Med* 1996; 335: 533-9.

- [18] Kirby RS, Roehrborn C, Boyle P et al.; Prospective European Doxazosin and Combination Therapy Study Investigators. *Efficacy and tolerability of doxazosin and finasteride, alone or in combination, in treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia: the Prospective European Doxazosin and Combination Therapy (PREDICT) trial.* Urology 2003; 61: 119-26.
- [19] McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM et al.; Medical Therapy of Prostatic Symptoms (MToPS) Research Group. *The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia.* N Engl J Med 2003 Dec 18; 349(25): 2387-98.
- [20] Crawford ED, Wilson SS, McConnell JD et al.; MToPS Research Group. *Baseline factors as predictors of clinical progression of benign prostatic hyperplasia in men treated with placebo.* J Urol 2006 Apr; 175(4): 1422-6.
- [21] Kaplan SA, McConnell JD, Roehrborn CG et al.; Medical Therapy of Prostatic Symptoms (MToPS) Research Group. *Combination therapy with doxazosin and finasteride for benign prostatic hyperplasia in patients with lower urinary tract symptoms and a baseline total prostate volume of 25 ml or greater.* J Urol 2006 Jan; 175(1): 217-20.
- [22] Roehrborn CG, Siami P, Barkin J et al.; CombAT Study Group. *The effects of combination therapy with dutasteride and tamsulosin on clinical outcomes in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: 4-year results from the CombAT study.* Eur Urol 2010 Jan; 57(1): 123-31.
- [23] NHS National Institute for Health and Clinical Excellence. *Lower urinary tract symptoms. The management of lower urinary tract symptoms in men.* <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12984/48557/48557.pdf>
- [24] Novara G, Galfano A, Secco S et al. *A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials with antimuscarinic drugs for overactive bladder.* Eur Urol 2008 Oct; 54(4): 740-63.
- [25] Novara G, Galfano A, Ficarra V, Artibani W. *Anticholinergic drugs in patients with bladder outlet obstruction and lower urinary tract symptoms: A systematic review.* Eur Urol 2006 Oct; 50(4): 675-83.
- [26] Kaplan SA, Roehrborn CG, Rovner ES et al. *Tolterodine and tamsulosin for treatment of men with lower urinary tract symptoms and overactive bladder: a randomized controlled trial.* JAMA 2006 Nov 15; 296(19): 2319-28.
- [27] Chapple C, Herschorn S, Abrams P et al. *Tolterodine treatment improves storage symptoms suggestive of overactive bladder in men treated with alpha-blockers.* Eur Urol 2009 Sep; 56(3): 534-41.
- [28] Tacklind J, MacDonald R, Rutks I, Wilt TJ. *Serenoa repens for benign prostatic hyperplasia.* Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 2. Art. No.: CD001423. DOI: 10.1002/14651858.CD001423.pub2.
- [29] Barry MJ, Meleth S, Lee JY et al.; Complementary and Alternative Medicine for Urological Symptoms (CAMUS) Study Group. *Effect of increasing doses of saw palmetto extract on lower urinary tract symptoms: a randomized trial.* JAMA. 2011 Sep 28; 306(12): 1344-51.
- [30] Habib FK, Wyllie MG. *Not all brands are created equal: a comparison of selected components of different brands of Serenoa repens extract.* Prostate Cancer Prostatic Dis. 2004; 7(3): 195-200.

- [31] Scaglione F, Lucini V, Pannacci M et al. *Comparison of the potency of different brands of Serenoa repens extract on 5alpha-reductase types I and II in prostatic co-cultured epithelial and fibroblast cells.* Pharmacology. 2008; 82(4): 270-5.
- [32] Rosen R, Altwein J, Boyle P et al. *Lower urinary tract symptoms and male sexual dysfunction: the multinational survey of the aging male (MSAM-7).* Eur Urol 2003 Dec; 44(6): 637-49.
- [33] Martínez-Salamanca JI, Carballido J, Eardley I, et al. *Phosphodiesterase type 5 inhibitors in the management of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms: critical analysis of current evidence.* Eur Urol 2011 Sep; 60(3): 527-35.
- [34] McVary KT, Monnig W, Camps JL Jr et al. *Sildenafil citrate improves erectile function and urinary symptoms in men with erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia: a randomized, double-blind trial.* J Urol 2007 Mar; 177(3): 1071-7.
- [35] Stief CG, Porst H, Neuser D et al. *A randomised, placebo-controlled study to assess the efficacy of twice-daily vardenafil in the treatment of lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia.* Eur Urol 2008 Jun; 53(6): 1236-44.
- [36] McVary KT, Roehrborn CG, Kaminetsky JC et al. *Tadalafil relieves lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia.* J Urol 2007 Apr; 177(4): 1401-7.
- [37] Roehrborn CG, McVary KT, Elion-Mboussa A, Viktrup L. *Tadalafil administered once daily for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: a dose finding study.* J Urol 2008 Oct; 180(4): 1228-34.
- [38] Liu L, Zheng S, Han P, Wei Q. *Phosphodiesterase-5 inhibitors for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: a systematic review and meta-analysis.* Urology 2011 Jan; 77(1): 123-9.
- [39] Liguori G, Trombetta C, De Giorgi G et al. *Efficacy and safety of combined oral therapy with tadalafil and alfuzosin: an integrated approach to the management of patients with lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction. Preliminary report.* J Sex Med 2009 Feb; 6(2): 544-52.
- [40] Bechara A, Romano S, Casabé A et al. *Comparative efficacy assessment of tamsulosin vs. tamsulosin plus tadalafil in the treatment of LUTS/BPH. Pilot study.* J Sex Med 2008 Sep; 5(9): 2170-8.
- [41] Oelke M, Giuliano F, Mirone V et al. *Monotherapy with tadalafil or tamsulosin similarly improved lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia in an international, randomised, parallel, placebo-controlled clinical trial.* Eur Urol 2012 May; 61(5): 917-25.



## 7 APPROCCIO, COUNSELING E MANAGEMENT DEL PAZIENTE CON SINDROME DE/LUTS

Nicola Mondaini<sup>1</sup>, Giovanni Liguori<sup>2</sup>, Nicola Pavan<sup>2</sup>, Bernardino De Concilio<sup>2</sup>, Carlo Trombetta<sup>2</sup>

<sup>1</sup> UO Urologia, Ospedale Santa Maria Annunziata, Università degli Studi di Firenze

<sup>2</sup> Clinica Urologica, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Trieste

### 7.1. IL COUNSELING

Il sostantivo *counseling* deriva dal verbo inglese *to counsel*, che proviene a sua volta dal verbo latino *consulĕre*, traducibile in “consolare, confortare, venire in aiuto” [1-2].

Il counseling, di cui esistono numerose definizioni [3-7], è un termine il cui significato in medicina è semplicemente “ascoltare e consigliare”. Rappresenta, dunque, un passaggio fondamentale nell'azione terapeutica.

L'esperienza di malattia, soprattutto di quella cronica, come appunto i LUTS/IPB, richiede al medico competenze e abilità che lo guidino nella comprensione del paziente come persona che ha dei sintomi, propri modi di percepirli, di attribuire loro significato e di reagire a essi (ascoltare). Da ciò l'importanza dell'*educazione del paziente* (consigliare):

un processo che procede a tappe, integrato nei processi terapeutici e che comprende una serie di attività organizzate che includono l'informazione da parte del medico e l'apprendimento da parte del paziente e della sua famiglia. Il tutto finalizzato ad aiutare il paziente e la sua famiglia ad avere una migliore comprensione della malattia, a collaborare alle cure, a prendersi cura del suo stato di salute [8-9].

Un'efficace *educazione del paziente* persegue l'obiettivo di dare la possibilità al paziente di compiere un percorso di accettazione della malattia, di renderlo capace

di controllare con costanza e autonomia l'andamento della stessa, di aderire consapevolmente ai trattamenti proposti.

L'educazione terapeutica occupa un posto sempre più rilevante nella cura delle persone affette da malattie croniche. L'educazione permette loro di acquisire le competenze per gestire in modo corretto e sicuro le cure e realizzare una prevenzione adeguata nella vita quotidiana <sup>[10]</sup>.

Per quanto riguarda il paziente con LUTS/IPB *ascoltare* il paziente significa effettuare un'attenta anamnesi, capendo il peso che il paziente dà a ogni singolo sintomo. C'è chi, nell'alzarsi durante la notte per andare in bagno a urinare, anche più volte, vede un'alterazione importante della sua qualità della vita, del sonno, dell'essere in forma la mattina; c'è chi, al contrario, non dà nessun peso a questo sintomo, riferendo che fa parte del suo vissuto e non rappresenta assolutamente un problema.

Attraverso le tecniche di counseling il medico agevola il processo di comprensione dei meccanismi di pensiero del paziente e riordina gli eventi narrati, restituendoli più chiari al paziente stesso.

L'efficacia delle tecniche di counseling nel colloquio clinico, oltre a perseguire obiettivi di passaggio di informazioni in flussi comunicativi basati su scambi continui tra medico e paziente, consente di costruire una relazione nella quale il paziente porta informazioni circa le sue preoccupazioni rispetto alla malattia, o le sue resistenze sulla terapia e avverte che questi dati vengono ascoltati e compresi dal medico. L'uso delle tecniche di counseling assume una particolare rilevanza nella fase del "consigliare", ovvero informare riguardo a *diagnosi*, *prognosi*, prescrizione di *esami clinici*, indicazione di *interventi* più o meno invasivi, prescrizione di *trattamenti terapeutici*, necessità di *modificazioni dello stile di vita*.

Si deve quindi partire con lo spiegare come oggi tale patologia sia riconducibile a una "sindrome", dove la componente LUTS e la componente DE hanno meccanismi fisiologici e fisiopatologici comuni e che, di conseguenza, la diagnostica prevede esami utili a comprendere meglio sia l'uno che l'altro sintomo. Il paziente va anche messo al corrente del fatto che possono esserci ripercussioni su altri apparati, primo fra tutti quello circolatorio.

Occorre informare, inoltre, sull'invasività di alcuni esami: basti pensare all'ecografia prostatica transrettale o all'ecocolordoppler penieno. Tuttavia, illustrando lo svolgimento di tali esami e rassicurando il paziente, si evita sicuramente il suo rifiuto legato alla paura.

A questo punto, tramite il counseling, lo specialista può impostare la terapia medica o chirurgica andando a spiegare nel dettaglio cosa il paziente si deve aspettare e tutte le problematiche che possono scaturire dall'approccio terapeutico. Lo specialista deve illustrare tutte le molecole presenti per la patologia e spiegare perché se ne sceglie una rispetto a un'altra, perché si preferisca una determinata associazione, elencare i pro e i contro; far percepire al malato come la terapia sia soggettiva: ciò che va bene per lui può non andare bene per un altro. In questo passaggio lo specialista deve tener conto anche del cosiddetto effetto "nocebo", un termine, contrario di "placebo", utilizzato per etichettare le reazioni negative o indesiderate che un soggetto manifesta a seguito della somministrazione di un farmaco percepito come nocivo. Le reazioni negative non sono quindi generate chimicamente, ma interamente dovute al pessimismo e alle aspettative negative riguardo agli effetti del farmaco.

Uno studio sulla finasteride ha confermato tale dato: 120 pazienti con diagnosi di iperplasia prostatica benigna e sessualmente attivi sono stati randomizzati a ricevere un farmaco, di cui non conoscevano né il nome né la molecola, per risolvere i problemi legati a tale patologia per un anno e divisi in due gruppi, caratterizzati da due diverse forme di counseling: in un gruppo veniva sottolineato come tale farmaco "determinasse effetti collaterali sulla sfera sessuale"; nell'altro si sottolineava che "si potevano avere effetti indesiderati". Il primo gruppo ha riportato una significativa maggior incidenza di tali effetti collaterali (43,6% vs 15,3%) rispetto al gruppo informato in maniera più corretta<sup>[11]</sup>.

Esiste dunque la necessità, da parte dello specialista, di conoscere bene le problematiche legate agli effetti collaterali delle terapie e le reali incidenze di queste. La prescrizione non accompagnata da un adeguato counseling risulta un atto incompleto che può ridurre l'efficacia del farmaco; basti pensare alle problematiche legate ai problemi eiaculatori di alcune molecole (alfa-litici) che, se non illustrate, possono far precipitare il paziente in un ulteriore stato di ansia. I dati ci dicono che tale problematica è presente soprattutto per la tamsulosina e la silodosina.

Lo stesso vale per l'atto chirurgico: un'adenomectomia transvescicale o una TURP (resezione transuretrale della prostata) sono quasi sempre accompagnate da eiaculazione retrograda; omettere tale dato al paziente può far risultare l'intervento non efficace, avendo generato una problematica non spiegata e può portare anche a conseguenze medico-legali.

A conferma di tutto questo, le attuali Linee guida raccomandano per i LUTS/IPB il trattamento con alfa-antagonisti e con gli inibitori delle 5-alfa reduttasi in monoterapia o in associazione. Studi clinici dimostrano come questi trattamenti pos-

sano essere associati a eventi avversi di tipo sessuale, quali alterazioni della libido, disfunzione erettile, disfunzione eiaculatoria (EjD).

Recentemente Mirone e collaboratori hanno proposto un algoritmo di gestione delle disfunzioni sessuali nell'uomo trattato per LUTS/IPB, che comprende una serie di valutazioni da effettuare prima di intraprendere il trattamento della DE e della EjD. Questo è realizzabile quando i pazienti ricevono un appropriato counseling circa gli effetti collaterali sulla sfera sessuale di questi farmaci <sup>[12]</sup>.

A tutto questo va aggiunta una particolare attenzione al follow-up: il controllo terapeutico va condiviso, spiegando al paziente che se a distanza si avrà un risultato rispetto al momento della visita significherà che quella è la strada giusta; è necessario anche sottolineare però che se così non fosse vi è sempre la possibilità di cambiare la terapia. Occorre far capire, dunque, che l'atto terapeutico non si risolve in una semplice prescrizione. La visita rappresenta un contratto tra medico e paziente, dove il primo si impegna a risolvere il problema a patto che il paziente segua le sue indicazioni che, nel tempo, possono cambiare in base all'efficacia e al comparire di effetti collaterali sui quali il paziente deve essere completamente informato.

In un articolo pubblicato nel 2002 sul "British Medical Journal" si legge:

Quando i medici utilizzano in modo efficace le abilità di *counseling*, sia loro stessi, che i pazienti, ne traggono beneficio. In primo luogo, i medici identificano con maggiore precisione i problemi dei pazienti. In secondo luogo, i pazienti sono più soddisfatti del modo in cui vengono seguiti e possono meglio comprendere i loro problemi, le indagini e le opzioni di trattamento. In terzo luogo, è più probabile che i pazienti aderiscano ai trattamenti e seguano le indicazioni relative a delle modifiche comportamentali. In quarto luogo, diminuiscono l'angoscia e la predisposizione all'ansia e alla depressione. Infine lo stesso medico vive meglio <sup>[13]</sup>.

In un'epoca dove i flussi di informazione e di aggiornamento sono continui e raggiungibili con un semplice clic, per il paziente la differenza tra uno specialista e un altro sta soprattutto nella capacità di eseguire un buon counseling. Ma tutto questo è noto da sempre: «Cura con più successo nelle persone che hanno maggior fiducia» (Galeno); «Alcuni pazienti, nonostante riconoscano la propria condizione come pericolosa, recuperano la loro salute per la soddisfazione loro e del loro medico» (Ippocrate).

## 7.2. LA VALUTAZIONE CON I QUESTIONARI

LUTS/IPB e DE sono due situazioni cliniche molto comuni nell'*aging male* <sup>[14]</sup>. Sebbene tradizionalmente siano state considerate come due entità diverse e indipendenti, più di recente è stata ipotizzata una stretta associazione tra queste due condizioni: infatti numerosi studi epidemiologici sembrerebbero dimostrare una stretta associazione tra i sintomi del basso tratto urinario e la disfunzione erettile indipendentemente dall'età <sup>[15]</sup>.

D'altra parte non deve essere dimenticato il fatto che la maggior parte delle terapie sia mediche che chirurgiche per i LUTS/IPB può andare ad alterare la funzione sessuale del paziente <sup>[16]</sup>.

Poiché quindi una buona quota di pazienti affetti da LUTS/IPB presenta anche una disfunzione sessuale, è molto importante sottoporre questi pazienti a un'attenta valutazione della funzione sessuale prima di proporre un'eventuale terapia per LUTS/IPB.

Nella nostra esperienza, ma anche secondo quanto riportato nella letteratura più recente, l'utilizzo di questionari validati è un ottimo strumento per la valutazione clinica sia dei LUTS che della DE. Infatti, nello stesso modo in cui i LUTS possono essere valutati tramite l'IPSS, esistono questionari specifici per valutare la funzionalità sessuale e oggettivare un'eventuale disfunzione. Quelli che noi riteniamo più utili sono l'IIEF e il Male Sexual Health Questionnaire (MSHQ) nella loro versione in italiano, di cui esistono anche versioni ridotte <sup>[12, 17]</sup> (**tabella I**).

L'IIEF è un questionario validato di 15 domande che permette di indagare la funzionalità erettile, l'orgasmo, il desiderio sessuale, la soddisfazione del rapporto sessuale e il grado di soddisfazione generale. I disturbi dell'eiaculazione vengono invece affrontati nell'MSHQ: composto da 25 item che riguardano funzione erettile, eiaculazione e il piacere relativo, rapporto con la partner, attività sessuale dell'ultimo mese, desiderio di fare sesso.

La valutazione mediante questionari risulta molto utile non solo nella fase diagnostica, ma anche e soprattutto nel follow-up dei pazienti. A volte la compilazione dei questionari potrebbe sembrare noiosa e dispendiosa in termini di tempo sia dai pazienti che dal medico stesso; in questi casi è possibile ricorrere alle versioni ridotte degli stessi, anch'esse validate <sup>[17]</sup>. Inoltre, poiché i questionari sono di auto-compilazione possono anche essere rilasciati al paziente al momento della visita.

Tabella I. Questionari per la valutazione della DE

<b>International Index of Erectile Function-15 (IIEF-15)</b>	
Far precedere a tutte le domande la frase "Nell'ultimo mese,..." Per assegnare i punteggi, vedere la tabella B	
<b>Domanda 1:</b>	Quante volte durante l'attività sessuale ha ottenuto un'erezione?
<b>Domanda 2:</b>	Quando ha avuto erezioni in seguito a stimoli sessuali, le sue erezioni sono state sufficientemente rigide per la penetrazione?
<b>Domanda 3:</b>	Quando ha tentato un rapporto sessuale, quante volte è stato capace di entrare (penetrare) nel partner?
<b>Domanda 4:</b>	Durante il rapporto sessuale, quanto spesso è stato capace di mantenere l'erezione dopo che era entrato (penetrato) nel partner?
<b>Domanda 5:</b>	Durante il rapporto sessuale, quanto difficile le è risultato mantenere l'erezione fino al completamento del rapporto?
<b>Domanda 6:</b>	Quante volte ha tentato un rapporto sessuale?
<b>Domanda 7:</b>	Quando ha tentato di avere un rapporto sessuale, quanto spesso è risultato per lei soddisfacente?
<b>Domanda 8:</b>	Quante volte ha goduto del suo rapporto sessuale?
<b>Domanda 9:</b>	Quando ha avuto stimoli sessuali oppure un rapporto completo, quante volte ha eiaculato?
<b>Domanda 10:</b>	Quando ha avuto stimoli sessuali, oppure un rapporto completo, quante volte ha provato la sensazione dell'orgasmo?
<b>Domanda 11:</b>	Quante volte ha avvertito il desiderio sessuale?
<b>Domanda 12:</b>	Come definirebbe il suo livello di desiderio sessuale?
<b>Domanda 13:</b>	Quanto si è sentito soddisfatto complessivamente della sua vita sessuale?
<b>Domanda 14:</b>	Quanto si è considerato soddisfatto relativamente alla relazione sessuale con il suo partner?
<b>Domanda 15:</b>	Come valuta la fiducia nelle sue capacità di ottenere e mantenere l'erezione?
<b>TABELLA B. Assegnazione punteggi</b>	
<b>Domande 1, 2, 3, 4, 7, 9, 10</b>	0 = Nessuna attività sessuale; 1 = Quasi mai/mai; 2 = Poche volte; 3 = Talvolta; 4 = Il più delle volte; 5 = Quasi sempre/sempre
<b>Domanda 5</b>	0 = Non ho tentato il rapporto; 1 = Estremamente difficile; 2 = Molto difficile; 3 = Difficile; 4 = Lievemente difficile; 5 = Non difficile
<b>Domanda 6</b>	0 = Nessun tentativo; 1 = 1 o 2 tentativi; 2 = 3 o 4 tentativi; 3 = 5 o 6 tentativi; 4 = Da 7 a 10 tentativi; 5 = 11 tentativi o anche più
<b>Domanda 8</b>	0 = Nessun rapporto; 1 = Nessun piacere; 2 = Non molto piacevole; 3 = Discretamente piacevole; 4 = Molto piacevole; 5 = Estremamente piacevole
<b>Domanda 11</b>	1 = Quasi mai; 2 = Poche volte; 3 = Talvolta; 4 = Il più delle volte; 5 = Quasi sempre/sempre;

### Domande 12, 15

1 = Molto basso o praticamente nullo; 2 = Basso; 3 = Moderato; 4 = Forte; 5 = Molto forte

### Domande 13, 14

1 = Molto insoddisfatto; 2 = Abbastanza insoddisfatto; 3 = Egualmente soddisfatto e insoddisfatto;  
4 = Abbastanza soddisfatto; 5 = Molto soddisfatto

## Male Sexual Health Questionnaire (MSHQ)

Le domande seguenti riguardano vari aspetti della sua capacità di fare sesso. Con queste domande siamo interessati a ottenere informazioni su tutta l'attività sessuale che ha fatto: con sua moglie o compagna fissa/compagno fisso, con altre/i partner o masturbandosi. Per attività sessuale si intende qualsiasi tipo di pratica sessuale, inclusi il rapporto completo, il sesso orale o qualsiasi altra attività sessuale che possa portare all'eiaculazione. Potrebbe risultarle difficile rispondere ad alcune di queste domande. Ci auguriamo che riesca a rispondere al maggior numero possibile di domande nel modo più sincero possibile. Si ricordi che tutte le sue risposte saranno considerate strettamente riservate.

Innanzitutto vorremmo farle alcune domande sulle sue erezioni.

### **Nell'ultimo mese ha preso dei farmaci per i suoi problemi di erezione?**

- No
- Sì

### **1) Nell'ultimo mese, senza fare uso di questo tipo di farmaci, quanto spesso è riuscito ad avere un'erezione quando lo voleva?** (Faccia una crocetta su una sola casella)

- Sempre
- La maggior parte delle volte
- Qualche volta
- Raramente
- Mai
- Ho usato dei farmaci per l'erezione in ogni incontro sessuale

### **2) Nell'ultimo mese, se è riuscito ad avere un'erezione senza fare uso di questo tipo di farmaci, quanto spesso è riuscito a mantenerla per il tempo desiderato?**

- Sempre
- La maggior parte delle volte
- Qualche volta
- Raramente
- Mai
- Ho usato dei farmaci per l'erezione in ogni incontro sessuale

### **3) Nell'ultimo mese, se è riuscito ad avere un'erezione senza fare uso di questo tipo di farmaci, secondo lei quanto duro era il suo pene durante le erezioni?**

- Completamente duro
- Quasi completamente duro
- Piuttosto duro, anche se si poteva piegare leggermente
- Un po' duro, ma si poteva piegare facilmente
- Per niente duro
- Ho usato dei farmaci per l'erezione in ogni incontro sessuale

**4) Nell'ultimo mese, se ha avuto difficoltà a raggiungere o mantenere l'erezione senza far uso di questo tipo di farmaci, le ha dato fastidio questo problema?**

- Per niente fastidio/Non ho avuto problemi di erezione
  - Un po' fastidio
  - Parecchio fastidio
  - Molto fastidio
  - Estremo fastidio
- 

Le prossime domande riguardano le sue esperienze di eiaculazione e il piacere che ne ha tratto. L'eiaculazione è la fuoriuscita di liquido seminale o sperma durante l'orgasmo. Con queste domande siamo interessati a ottenere informazioni su tutte le eiaculazioni che ha avuto quando ha fatto attività sessuale. Si potrebbe trattare di eiaculazioni che ha avuto con sua moglie o compagna fissa/compagno fisso, così come con altre/i partner o masturbandosi.

**5) Nell'ultimo mese, quanto spesso è riuscito ad eiaculare quando ha fatto attività sessuale?**

- Sempre
  - La maggior parte delle volte
  - Circa la metà delle volte
  - Meno della metà delle volte
  - Mai
- 

**6) Nell'ultimo mese, durante l'attività sessuale, quanto spesso ha avuto la sensazione di impiegare troppo tempo ad eiaculare?**

- Mai
  - Meno della metà delle volte
  - Circa la metà delle volte
  - La maggior parte delle volte
  - Sempre
  - Non sono riuscito ad eiaculare
- 

**7) Nell'ultimo mese, durante l'attività sessuale, quanto spesso ha avuto la sensazione di star eiaculando, ma senza che uscisse del liquido?**

- Mai
  - Meno della metà delle volte
  - Circa la metà delle volte
  - La maggior parte delle volte
  - Sempre
  - Non sono riuscito ad eiaculare
- 

**8) Nell'ultimo mese, come valterebbe l'intensità o la forza della sua eiaculazione?**

- Forte come al solito
  - Un po' meno forte del solito
  - Abbastanza meno forte del solito
  - Molto meno forte del solito
  - Estremamente meno forte del solito
  - Non sono riuscito ad eiaculare
-

**9) Nell'ultimo mese, come valuterebbe la quantità o il volume di sperma al momento dell'eiaculazione?**

- Come al solito
- Un po' meno del solito
- Abbastanza meno del solito
- Molto meno del solito
- Estremamente meno del solito
- Non sono riuscito ad eiaculare

**10) Rispetto a un mese fa, direbbe che il piacere fisico provato durante l'eiaculazione è...?**

- Molto aumentato
- Moderatamente aumentato
- Né aumentato né diminuito
- Moderatamente diminuito
- Molto diminuito
- Non sono riuscito ad eiaculare

**11) Nell'ultimo mese, ha provato dolore fisico o fastidio durante l'eiaculazione?**

- Nessun dolore
- Un leggero dolore o fastidio
- Un moderato dolore o fastidio
- Un forte dolore o fastidio
- Un fortissimo dolore o fastidio
- Non sono riuscito ad eiaculare

**12) Nell'ultimo mese, se ha avuto difficoltà di eiaculazione o non è riuscito ad eiaculare, questo le ha dato fastidio?**

- Per niente fastidio/Non ho avuto alcun problema di eiaculazione
- Un po' fastidio
- Abbastanza fastidio
- Molto fastidio
- Estremo fastidio

Le prossime domande riguardano il rapporto tra lei e sua moglie o compagna fissa/compagno fisso nell'ultimo mese. Alcune di queste domande riguardano solamente il rapporto tra lei e sua moglie o compagna fissa/compagno fisso a livello sessuale, mentre altre si riferiscono al rapporto in generale e non solamente a livello sessuale.

**13) In generale, quanto è soddisfatto del rapporto a livello sessuale che ha con sua moglie o compagna fissa/compagno fisso?**

- Estremamente soddisfatto
- Abbastanza soddisfatto
- Né soddisfatto né insoddisfatto
- Abbastanza insoddisfatto
- Estremamente insoddisfatto

**14) In generale, quanto è soddisfatto della qualità della vita sessuale che ha con sua moglie o compagna fissa/compagno fisso?**

- Estremamente soddisfatto
- Abbastanza soddisfatto
- Né soddisfatto né insoddisfatto
- Abbastanza insoddisfatto
- Estremamente insoddisfatto

**15) In generale, quanto è soddisfatto del numero di volte che fa sesso con sua moglie o compagna fissa/compagno fisso?**

- Estremamente soddisfatto
- Abbastanza soddisfatto
- Né soddisfatto né insoddisfatto
- Abbastanza insoddisfatto
- Estremamente insoddisfatto

**16) In generale, quanto è soddisfatto del modo in cui lei e sua moglie o compagna fissa/compagno fisso vi scambiate delle tenerezze mentre fate sesso?**

- Estremamente soddisfatto
- Abbastanza soddisfatto
- Né soddisfatto né insoddisfatto
- Abbastanza insoddisfatto
- Estremamente insoddisfatto

**17) In generale, quanto è soddisfatto del modo in cui lei e sua moglie o compagna fissa/compagno fisso comunicate riguardo al sesso?**

- Estremamente soddisfatto
- Abbastanza soddisfatto
- Né soddisfatto né insoddisfatto
- Abbastanza insoddisfatto
- Estremamente insoddisfatto

**18) In generale, senza tener conto del rapporto a livello sessuale, quanto è soddisfatto di tutti gli altri aspetti del rapporto tra lei e sua moglie o compagna fissa/compagno fisso?**

- Estremamente soddisfatto
- Abbastanza soddisfatto
- Né soddisfatto né insoddisfatto
- Abbastanza insoddisfatto
- Estremamente insoddisfatto

La prossima serie di domande riguarda l'attività sessuale che ha fatto nell'ultimo mese. Con queste domande siamo interessati a ottenere informazioni su tutta l'attività sessuale che ha fatto: con sua moglie o compagna fissa/compagno fisso, con altre/i partner o masturbandosi. Per attività sessuale si intende qualsiasi tipo di pratica sessuale, inclusi il rapporto completo, il sesso orale o qualsiasi altra attività sessuale che possa portare all'eiaculazione.

**19) Nell'ultimo mese, quanto spesso ha fatto attività sessuale, compresi il masturbarsi, il rapporto completo, il sesso orale o qualsiasi altra pratica sessuale?**

- Tutti i giorni o quasi tutti i giorni
- Più di 6 volte al mese
- 4-6 volte al mese
- 1-3 volte al mese
- 0 volte

**A. Quando è stata l'ultima volta che ha fatto sesso?** (Faccia una crocetta su una sola casella)

- 1-3 mesi fa
- 4-6 mesi fa
- 7-12 mesi fa
- Da più di 1 anno fino a 2 anni fa
- Più di 2 anni fa

**B. Quali sono i motivi per cui non ha fatto sesso?**

- Non ho potuto fare sesso perché non riuscivo ad avere un'erezione
- Non ho potuto fare sesso perché non riuscivo ad eiaculare
- Non avevo un/una partner

Altro (specificare): \_\_\_\_\_

**20) Rispetto a un mese fa, il numero di volte in cui ha fatto attività sessuale è aumentato o diminuito?**

- Molto aumentato
- Abbastanza aumentato
- Né aumentato né diminuito
- Abbastanza diminuito
- Molto diminuito

**21) Nell'ultimo mese, le hanno dato fastidio questi cambiamenti riguardo al numero di volte in cui ha fatto attività sessuale?**

- Per niente fastidio
- Un po' fastidio
- Abbastanza fastidio
- Molto fastidio
- Estremo fastidio

Le seguenti domande riguardano il suo desiderio di fare sesso con sua moglie o compagna fissa/compagno fisso. Alcuni definiscono questa sensazione come "sentirsi eccitato". Con queste domande siamo interessati a ottenere informazioni sui desideri sessuali che ha provato nei confronti di sua moglie o della sua compagna fissa/del suo compagno fisso e non a sapere se ha fatto effettivamente sesso.

**È sposato o ha una "compagna fissa"/un "compagno fisso"?**

- No
- Sì

Se non è sposato o non ha una “compagna fissa”/un “compagno fisso”, la preghiamo di rispondere comunque a tutte le domande.

**22) Nell'ultimo mese, quanto spesso ha sentito il desiderio di fare sesso con sua moglie o compagna fissa/compagno fisso?**

- Sempre
- Molte volte
- Qualche volta
- Raramente
- Mai

**23) Nell'ultimo mese, come descriverebbe il suo desiderio di fare sesso con sua moglie o compagna fissa/compagno fisso?**

- Molto forte
- Forte
- Moderato
- Debole
- Molto debole o assente

**24) Nell'ultimo mese, le ha dato fastidio il suo livello di desiderio sessuale?**

- Per niente
- Un po'
- Abbastanza
- Molto
- Moltissimo

**25) Rispetto a un mese fa, il suo desiderio di fare sesso con sua moglie o compagna fissa/compagno fisso è aumentato o diminuito?**

- Molto aumentato
- Moderatamente aumentato
- Né aumentato né diminuito
- Moderatamente diminuito
- Molto diminuito

Grazie per aver compilato questo questionario.

Fonte: Rosen et al., 1997<sup>[18]</sup>; Rosen et al., 2004<sup>[19]</sup>.

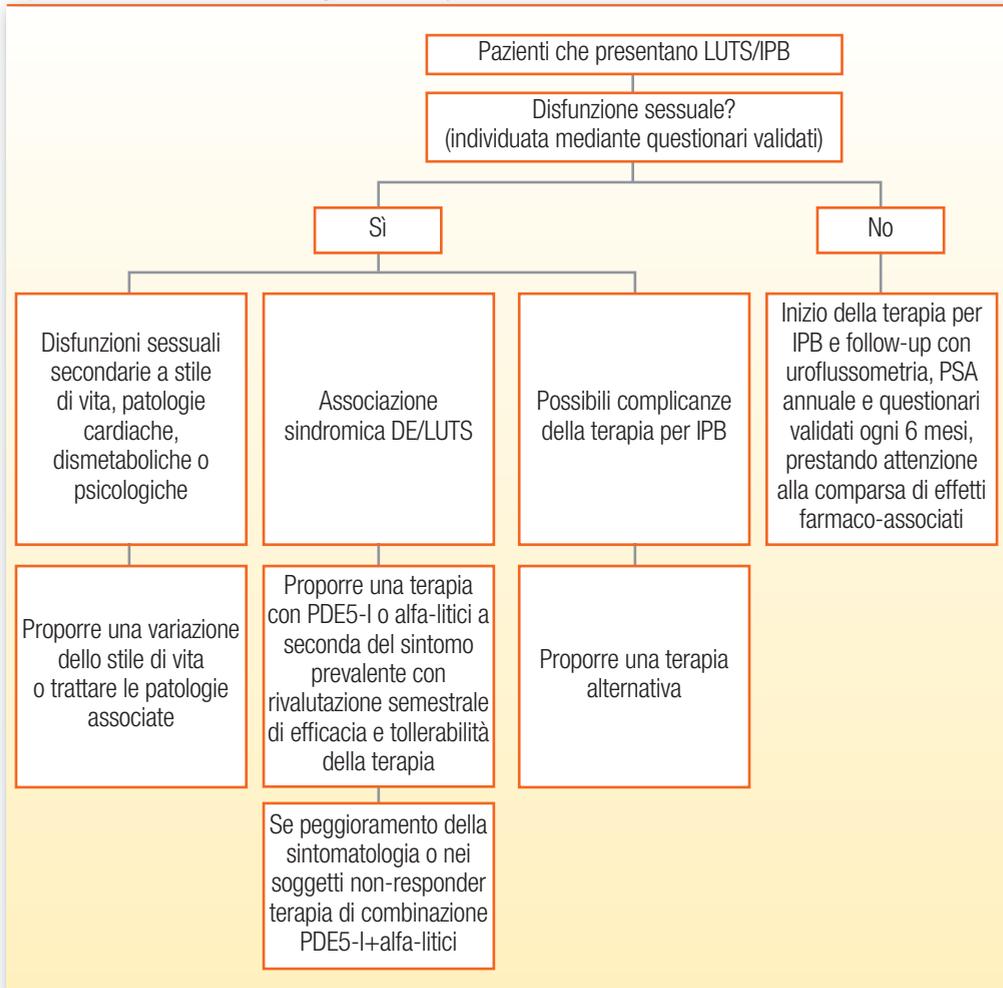
## 7.3. IL MANAGEMENT DELLA SINDROME DE/LUTS

La prima cosa da considerare nel management di un paziente con sindrome DE/LUTS è verificare se la disfunzione sessuale è una condizione associata al disturbo minzionale o se, al contrario, si tratta di un effetto collaterale o avverso della terapia per i LUTS. Inoltre, bisogna sempre approfondire quanto il sintomo vada a influenzare la qualità di vita del paziente e della partner e quanto venga percepito dagli stessi.

Seguendo l'algoritmo (figura 1) da noi proposto al momento della diagnosi di LUTS/IPB è consigliata, prima di proporre un'eventuale terapia, la ricerca di eventuali disfunzioni sessuali mediante i già menzionati questionari validati (IIEF e MSHQ). Se i risultati non evidenziano una disfunzione sessuale è possibile impostare una terapia con alfa-litici, inibitori della 5-alfa reduttasi o di associazione fra questi due farmaci a seconda dell'età, della gravità dei sintomi e del rischio di progressione<sup>[20, 21]</sup>, impostando un follow-up che, oltre a valutare l'efficacia terapeutica e la comparsa di complicanze, studia la possibile insorgenza di disfunzione sessuale farmaco-associata o da sindrome DE/LUTS.

Nel caso invece che l'esecuzione di questionari evidenzi una disfunzione ses-

Figura 1. Flow chart del management dei pazienti con sindrome DE/LUTS



suale, è opportuno approfondire la sintomatologia e ricercare la presenza di eventuali comorbidità o fattori di rischio associati (malattie cardiovascolari, diabete, fumo, stile di vita, obesità, sedentarietà ecc.) e trattamenti concomitanti. In molti casi, già una perdita di peso, una diminuzione del fumo, un corretto controllo glicemico e pressorio possono portare sensibili miglioramenti alla disfunzione sessuale. Inoltre, è frequente che in un paziente in terapia antipertensiva la sostituzione del farmaco possa migliorare la situazione.

Se viene identificata una disfunzione sessuale in seguito all'assunzione di terapia per LUTS/IPB, consigliamo, come espresso nell'algoritmo, il cambio di terapia farmacologica e il monitoraggio di efficacia e tollerabilità del nuovo farmaco. Le turbe dell'eiaculazione possono essere manifestazione di un possibile effetto collaterale della terapia alfa-litica e possono essere indagate mediante l'utilizzo dell'MSHQ, che è stato sviluppato e convalidato per la valutazione dei disturbi eiaculatori [17].

Nella metanalisi pubblicata dalle Linee guida AUA, la tamsulosina si associa a una maggior incidenza di turbe dell'eiaculazione (10%) rispetto agli altri alfa-litici e al placebo [22]. I farmaci inibitori della 5-alfa reduttasi presentano numerosi effetti indesiderati, generalmente reversibili, sulla sfera sessuale: compromissione del desiderio sessuale nel 2-10% dei pazienti, disfunzione erettile nel 3-16% e disfunzioni eiaculatorie nello 0-8% dei casi [23].

Nel caso in cui dall'algoritmo si rilevi una possibile associazione sindromica fra DE/LUTS è possibile proporre una terapia con PDE5-I o alfa-litico in base alla prevalenza di una sintomatologia sull'altra, proporre una rivalutazione di efficacia a breve valutando oltre che l'IPSS e l'IIEF anche l'uroflussometria. Alcuni autori hanno recentemente descritto come la combinazione di PDE5-I e alfa-litici rispetto alla monoterapia, risulti più efficace in soggetti selezionati nel trattamento della sindrome DE/LUTS [24, 25].

In base a queste evidenze sarà possibile proporre ai soggetti che non rispondono alla monoterapia, la terapia di combinazione con PDE5-I e alfa-litici, monitorandone l'efficacia e gli eventuali effetti collaterali con un follow-up semestrale.

## RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

- [1] Hoad TF. *The concise Oxford dictionary of english etymology*. Oxford University Press, Oxford 1986.
- [2] Di Fabio A, Sirigatti S. *Counseling. Prospettive e applicazioni*. Ponte Alle Grazie, Milano 2005.
- [3] Pezzotta P, Gatti M, Bellotti G. *Il counseling*. Istituto Superiore di Sanità, Rapporti ISTITAN, Roma 1995.
- [4] Fulcheri M. *Il rapporto medico-paziente: le dinamiche intercorrenti, i percorsi formativi, la prevenzione dello stress*, in *Il vaso di Pandora*. Centro Scientifico Editore, Torino 1999.
- [5] Di Fabio A. *Counseling e relazione d'aiuto. Linee guida e strumenti per l'autoverifica*. Giunti, Firenze 2002.
- [6] Giusti E, Masiello L. *Il counseling sanitario. Manuale introduttivo per gli operatori della salute*, Carocci Faber, Roma 2003.
- [7] Bert G, Quadriano S. *Parole di medici, parole di pazienti. Counselling e narrativa in medicina*. Il Pensiero Scientifico Editore, Roma 2002.
- [8] Menduno G, Pasquarella ML. *Abilità e tecniche di counseling nella comunicazione con il paziente diabetico anziano fragile in medicina generale*. Opuscolo-FIMMG.
- [9] Deccache A, Lavendhomme E. *Information et Education du Patient*. Ed. de Boeck, Bruxelles 1989.
- [10] Marcolongo R et al. *Curare con il malato: l'educazione terapeutica come postura professionale*. Change, Torino 2006.
- [11] Mondaini N, Gontero P, Giubilei G et al. *Finasteride 5 mg and sexual side effects: how many of these are related to a placebo phenomenon?* J Sex Med 2007 Nov; 4(6): 1708-12. Epub 2007 Jul 26.
- [12] Mirone V, Sessa A, Giuliano F et al. *Current benign prostatic hyperplasia treatment: impact on sexual function and management of related sexual adverse events*. Int J Clin Pract 2011; 65(9): 1005-13.
- [13] Maguire P, Pitceathly C. *Theories of counseling*. BMJ 2002; 22: 982.
- [14] Carson CC. *Combination of phosphodiesterase-5 inhibitors and alpha-blockers in patients with benign prostatic hyperplasia: treatments of lower urinary tract symptoms, erectile dysfunction, or both?* BJU Int 2006 Apr; 97 (Suppl. 2): 39-43.
- [15] Braun M, Wassmer G, Klotz T et al. *Epidemiology of erectile dysfunction: results of the "Cologne Male Survey"*. Int J Impot Res 2000; 12: 305-11.
- [16] Gacci M, Eardley I, Giuliano F et al. *Critical analysis of the relationship between sexual dysfunctions and lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia*. Eur Urol 2011 Oct; 60(4): 809-25.
- [17] Rosen RC, Catania JA, Althof SE et al. *Development and validation of four-item version of the Male Sexual Health Questionnaire to assess ejaculatory dysfunction*. Urology 2007; 69: 805-9.

- [18] Rosen R, Riley A, Wagner G et al. *The International Index of Erectile Function (IIEF): a multi-dimensional scale for assessment of male erectile dysfunction (MED)*. Urology 1997; 49: 822-30.
- [19] Rosen RC, Catania J, Pollack L et al. *Male Sexual Health Questionnaire (MSHQ): Scale development and psychometric validation*. Urology 2004; 64: 777-82.
- [20] Kaplan SA, Lee JY, Meehan AG, Kusek JW; MTOPS Research Group. *Long-term treatment with finasteride improves clinical progression of benign prostatic hyperplasia in men with an enlarged versus a smaller prostate: data from the MTOPS trial*. J Urol 2011 Apr; 185(4): 1369-73.
- [21] Bjerklund Johansen TE, Baker TM, Black LK. *Cost-effectiveness of combination therapy for treatment of benign prostatic hyperplasia: a model based on the findings of the combination of avodart and tamsulosin trial*. BJU Int 2012 Mar; 109(5): 731-8.
- [22] AUA Practice Guidelines Committee. *AUA guideline on management of benign prostatic hyperplasia (2003). Chapter 1: Diagnosis and treatment recommendations*. J Urol 2003; 170: 530-47.
- [23] Van Dijk MM, de la Rosette JJ, Michel MC. *Effects of alpha 1 adrenoceptor antagonists on male sexual function*. Drugs 2006; 66: 287-301.
- [24] Kaplan SA, Gonzalez RR, Te AE. *Combination of alfuzosin and sildenafil is superior to monotherapy in treating lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction*. Eur Urol 2007; 51: 1717-23.
- [25] Liguori G, Trombetta C, De Giorgi G et al. *Efficacy and safety of combined oral therapy with tadalafil and alfuzosin: an integrated approach to the management of patients with lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction*. Preliminary report. J Sex Med 2009 Feb; 6(2): 544-52.

## 8 STORIA CLINICA DELLA PATOLOGIA

Luca Pietro Canclini

USC Urologia-Andrologia, Azienda "G. Salvini" Ospedale di Rho

Prima di affrontare il tema della storia naturale della disfunzione erettile e dei sintomi delle basse vie urinarie associati a iperplasia prostatica benigna è necessaria una premessa in relazione al termine LUTS, introdotto negli ultimi anni.

L'iperplasia prostatica benigna, d'altro canto, è un'entità nosologica ben definita, mentre con disfunzione erettile si intende un quadro sintomatologico polimorfo che può avere un'etiopatogenesi quanto mai varia.

La letteratura scientifica, nell'utilizzo del termine LUTS, fa riferimento a sintomi che appartengono a uno dei tre seguenti domini: sintomi da alterato svuotamento vescicale (ostruttivi), sintomi da ritenzione urinaria (irritativi) e sintomi post-minzionali<sup>[1]</sup>.

La presenza di LUTS nell'uomo sono stati tradizionalmente considerati come associati a un ingrossamento della prostata, con conseguente compressione sull'uretra, sintomi ostruttivi e secondaria irritabilità vescicale, da cui la sottoclassificazione in LUTS secondari a iperplasia prostatica benigna (LUTS/IPB).

Tuttavia, recenti pubblicazioni supportano l'ipotesi che l'etiologia dei LUTS sia altamente complessa e multifattoriale, come si evince dall'evidenza che molti uomini con IPB non sviluppano LUTS mentre altri, pur lamentando fastidiosi disturbi urinari, non presentano IPB od ostruzione a livello del collo vescicale<sup>[2]</sup>.

Oltre a questo, i sintomi da svuotamento e da ritenzione, raggruppati nel termine LUTS, non sono specifici per il sesso maschile, da cui la sussistenza di potenziali cause di LUTS indipendenti dal volume prostatico<sup>[3]</sup>.

## 8.1. PATOLOGIA ED ETÀ

I LUTS nell'uomo diventano sempre più frequenti con l'avanzare dell'età, andando dal 14% negli uomini nella quarta decade di vita a più del 40% negli uomini nella sesta decade<sup>[4,5]</sup>, fino a raggiungere una prevalenza del 45% o anche maggiore per le forme moderate-gravi di LUTS negli uomini con più di 70 anni<sup>[6]</sup>.

Anche l'IPB è una malattia molto comune negli uomini di una certa età e spesso, anche se non sempre, comporta LUTS<sup>[7,8]</sup>. I cambiamenti istologici caratteristici dell'IPB sono sempre più comuni con l'avanzare dell'età e si riscontrano nell'80-90% degli uomini di età > 80 anni<sup>[4,5]</sup>.

Per concludere, nella popolazione anziana maschile c'è una forte correlazione tra età e DE in termini di prevalenza, che aumenta in maniera esponenziale se valutiamo e differenziamo i pazienti in diverse fasce di età: 6,5% tra 20-39 anni, fino al 77,5% in uomini di età superiore ai 75 anni<sup>[9]</sup>.

Sia LUTS/IPB che DE possono avere un notevole impatto negativo sulla qualità di vita<sup>[10-12]</sup>. Studi dimostrano che i LUTS di grado moderato possono avere un impatto negativo sulla qualità della vita pari a quello di patologie potenzialmente letali<sup>[11]</sup>, mentre la disfunzione erettile è comunemente associata a depressione e peggioramento della qualità di vita<sup>[12]</sup>.

### 8.1.1. Associazione LUTS/IPB e DE nell'uomo anziano

Negli ultimi dieci anni, studi di popolazione e basati sulla pratica hanno fornito forti evidenze di un'associazione tra LUTS/IPB e disfunzioni sessuali negli uomini di età avanzata, che è indipendente dall'effetto dell'età, da altre comorbidità (ad esempio, ipertensione, diabete, dislipidemia e malattie cardiovascolari) e dallo stile di vita<sup>[13,14]</sup>.

In uno studio, condotto su quasi 5.000 pazienti, la prevalenza di DE e LUTS è risultata rispettivamente del 19,2% e del 31,2%. Inoltre, la prevalenza di LUTS negli uomini affetti da DE è risultata del 72,2% rispetto al 37,7% degli uomini con normale funzione erettile<sup>[15]</sup> e ulteriori analisi hanno identificato i LUTS come un fattore di rischio per la DE indipendentemente dall'età.

Il MSAM-7, studio condotto sul più ampio numero di partecipanti in assoluto in questa area di ricerca (oltre 12.000 soggetti), ha valutato l'associazione tra età, LUTS, patologie concomitanti e deficit erettile<sup>[16]</sup>. La prevalenza complessiva di LUTS è risultata del 90%, mentre la prevalenza di DE e EjD era rispettivamente del 49% e del 46%. La prevalenza di DE e di EjD era significativamente dipendente dall'età e altamente correlata con la gravità dei LUTS. Risultati simili sono stati riportati anche per il desiderio sessuale.

Altri numerosi studi sono disponibili a sostegno di questa associazione, ma per motivi di tempo e sovrapposizione di argomenti con altri capitoli di questo libro, si rimanda a essi e alla letteratura scientifica<sup>[17-19]</sup>.

## 8.2. DECORSO DELLA MALATTIA

Nell'esperienza clinica la storia naturale dei LUTS/IPB è una storia di progressione.

I parametri soggettivi (IPSS) e oggettivi (PSA, volume, flusso massimo, età), alla prima valutazione di un paziente, predicono la progressione di malattia: crescita del volume prostatico, progressione sintomatica, rischio di ritenzione urinaria acuta e necessità di intervento chirurgico.

L'approccio terapeutico ai LUTS/IPB è cambiato nel corso del tempo. Nel XX secolo l'unico obiettivo dello specialista era disostruire il condotto uretrale e alleviare i disturbi del paziente mediante un approccio terapeutico meramente sintomatico. Dal XXI secolo l'approccio terapeutico è invece prevalentemente di tipo preventivo e si propone di alleviare la sofferenza fisica e psichica del paziente e il suo disagio, di controllare i sintomi irritativi e ostruttivi e di prevenire la progressione della malattia e le complicanze a essa correlate. Negli ultimi anni, infine, anche la valutazione di un'eventuale concomitanza di disturbi della sfera sessuale, avvalendosi di questionari quali l'IIEF, è divenuta parte integrante della normale prassi clinica, nella gestione dei pazienti affetti da LUTS/IPB. Nell'uomo anziano, la frequente associazione tra LUTS/IPB e DE, descritta nel paragrafo precedente, ci induce a una gestione associata delle due patologie.

## 8.3. GESTIONE DELLE PATOLOGIE NELLA PRATICA CLINICA

Per spiegare l'associazione tra LUTS/IPB e disfunzioni sessuali sono stati proposti quattro meccanismi fisiopatologici (cfr., *infra*, capitolo 9). Per ciascuno di loro, la maggior parte delle evidenze deriva da studi di laboratorio e l'associazione tra LUTS/IPB e DE sembra essere quasi esclusivamente dovuta a un rilassamento delle fibre muscolari lisce sia del tratto urinario inferiore che del tessuto erettile<sup>[20]</sup>.

È importante notare che, mentre ciascuna delle possibili spiegazioni è biologicamente plausibile, un chiaro nesso di causalità non è stato dimostrato per nessuno dei meccanismi riportati.

A ogni qual modo, il meccanismo fisiopatologico che sottende una o più patologie rappresenta un punto cruciale da cui partire per identificare potenziali bersagli per un trattamento farmacologico mirato.

È probabile che una parte considerevole di uomini che si presentano con LUTS/IPB abbia già un certo grado di disfunzione sessuale.

D'altro canto, le attuali Linee guida consigliano, come opzioni terapeutiche mediche per LUTS/IPB<sup>[2, 12]</sup>, l'utilizzo degli alfa-litici e degli inibitori delle 5-alfa reduttasi, da soli o in combinazione<sup>[8, 21]</sup> ed è ben noto che queste opzioni terapeutiche possono avere un impatto anche sulla funzione sessuale<sup>[22]</sup>.

Studi randomizzati e controllati dimostrano che le terapie mediche standard per LUTS/IPB causano per lo più diminuzione o perdita della libido, disfunzione erettile e disturbi dell'eiaculazione<sup>[23, 24]</sup>.

### 8.3.1. Alfa-litici

In Europa ci sono cinque alfa-litici disponibili per il trattamento di LUTS/IPB (alfuzosina, doxazosina, tamsulosina, terazosina e silodosina), con differenze tra i farmaci in termini di uroselettività della loro azione e del rischio associato di effetti collaterali di tipo sessuale e ipotensivi. In particolare, gli alfa-litici sono associati a un aumentato rischio di eiaculazione retrograda, variabile comunque tra le diverse molecole<sup>[25, 26]</sup>.

Sono stati valutati anche gli effetti degli alfa-litici nel miglioramento della DE, sebbene sia difficile discernere se la terapia abbia trattato entrambe le condizioni oppure se il miglioramento dei LUTS abbia contribuito di riflesso, come “effetto rimbalzo”, al miglioramento dei parametri della dinamica sessuale. Per esempio, in uno studio condotto per testare l'efficacia dell'alfuzosina, somministrata quotidianamente per un anno a 3.076 uomini, nel trattamento parallelo della funzione sessuale, si è notato miglioramento della DE in termini di rigidità, soprattutto nella coorte di pazienti con LUTS gravi<sup>[27]</sup>.

### 8.3.2. Inibitori delle 5-alfa reduttasi

Il trattamento con 5-ARI (finasteride e dutasteride) è generalmente ben tollerato, ma anche questi farmaci possono determinare effetti collaterali legati alla funzione sessuale. Il profilo e l'incidenza di effetti collaterali a livello sessuale è simile per entrambi i trattamenti. Il meccanismo preciso attraverso il quale le 5-ARI comportano disfunzione sessuale non è noto, anche se potrebbe essere legato all'inibizione dell'espressione NOS androgeno-stimolata<sup>[28]</sup>. Un certo numero di

studi suggerisce che la probabilità di nuovi effetti collaterali sessuali con il trattamento con 5-ARI diminuisce nella terapia di lunga durata.

Uno studio a quattro anni ha dimostrato che, rispetto al placebo, gli uomini trattati con finasteride andavano incontro a disturbi della sfera sessuale con una maggiore frequenza solo durante il primo anno di terapia<sup>[29]</sup>. Analogamente, l'incidenza di tali disturbi si riduce anche nel trattamento con dutasteride, come evidenziato da uno studio di sicurezza e tollerabilità della durata di 4 anni<sup>[30]</sup>.

### 8.3.3. Terapia combinata: 5-ARI più alfa-litici

Sia nello studio MToPS che nel CombAT, l'incidenza di eventi avversi di tipo sessuale è risultata più alta con la terapia combinata rispetto alla monoterapia. Per l'EjD, la frequenza nel braccio con trattamento combinato è risultata superiore alla somma dell'incidenza riportata nei bracci in monoterapia. Nonostante questo, in entrambi gli studi le percentuali di interruzione erano simili in tutti i bracci di trattamento<sup>[23, 24]</sup>.

Nella gestione delle disfunzioni sessuali negli uomini in trattamento per LUTS/IPB ci sono alcuni elementi da considerare, indipendentemente dal fatto che i problemi sessuali siano una condizione concomitante o un effetto collaterale dei farmaci utilizzati. È importante capire l'impatto di qualsiasi disfunzione sessuale sul paziente e sul partner, che è probabilmente minore negli uomini che non sono sessualmente attivi e negli uomini in cui i sintomi LUTS sono più gravi e fastidiosi. È fondamentale, inoltre, ottenere informazioni su eventuali comorbidità e farmaci concomitanti ed essere a conoscenza dei farmaci che possono influenzare la capacità erettile.

La funzione sessuale deve essere valutata attentamente prima di iniziare la terapia medica per LUTS/IPB. Se viene riscontrata una disfunzione sessuale bisognerebbe considerare anche interventi non farmacologici. Ad esempio, la DE è associata a fattori di rischio modificabili come l'obesità, l'inattività fisica e la sindrome metabolica, che può essere trattata parzialmente attraverso cambiamenti dello stile di vita<sup>[31, 32]</sup>.

Oltre a migliorare la funzione erettile, interventi quali la perdita di peso e l'aumento dell'attività fisica possono avere un impatto positivo sui LUTS e migliorare la salute cardiovascolare globale. Se si ritiene necessario intraprendere una terapia farmacologica, gli inibitori della PDE5 sono un'opzione di trattamento altamente efficace.

Se la disfunzione sessuale si evidenzia dopo l'inizio della terapia farmacologica

per LUTS/IPB, le opzioni disponibili dipendono dal tipo di disfunzione sessuale e dal regime di trattamento per LUTS/IPB. Negli uomini che presentano già disfunzione erettile andrebbe considerato, invece, l'utilizzo di inibitori della PDE5.

Recenti studi suggeriscono che gli inibitori della PDE5 possano anche migliorare i LUTS dovuti a IPB senza riguardo all'eventuale presenza di DE concomitante<sup>[33, 34]</sup>, anche se queste molecole non sono ancora autorizzate per tale indicazione.

La EjD è più difficile da gestire rispetto alla DE e, se si pensa che la terapia medica per i LUTS/IPB possa contribuire alla EjD, un'opzione possibile potrebbe essere il passaggio a un farmaco alternativo (come un 5-ARI o un diverso alfa-litico).

La buona pratica clinica impone che i medici offrano ai pazienti una consulenza adeguata sulla sicurezza e la tollerabilità delle terapie mediche per LUTS/IPB. I pazienti dovrebbero essere informati del possibile impatto di questi farmaci sulla loro soddisfazione sessuale ed è necessario segnalare possibili cambiamenti nell'eiaculazione prima dell'inizio del trattamento.

## 8.4. CONCLUSIONI

LUTS/IPB e disfunzioni sessuali sono frequenti negli uomini anziani e, come evidenziato da numerosissimi studi, le due patologie spesso si associano.

È pertanto di fondamentale importanza, nella gestione del paziente che si presenta in ambulatorio per LUTS/IPB, tanto più quanto più avanzata è l'età del paziente, valutare l'eventuale presenza di una disfunzione sessuale e viceversa, prima di intraprendere una qualsiasi terapia medica.

Ciò è particolarmente rilevante per i pazienti che necessitino di una terapia medica per LUTS/IPB, per consentire un'adeguata valutazione di un'eventuale disfunzione sessuale comparsa dopo l'inizio della terapia e quindi a verosimile genesi iatrogena.

La gestione della disfunzione sessuale negli uomini trattati per LUTS/IPB dovrebbe comportare la valutazione di comorbidità e di farmaci concomitanti, un intervento per migliorare i fattori di rischio per la DE e, se necessario, l'introduzione di terapie farmacologiche.

Laddove si suppone che un meccanismo fisiopatologico comune sottenda sia LUTS/IPB che DE, è ragionevole trattare entrambe le condizioni con inibitori delle PDE5, pur sapendo che l'utilizzo di questa categoria di farmaci non è stata ancora autorizzata per il trattamento di LUTS/IPB, valutando le eventuali controindicazioni

del farmaco e l'impatto economico del loro utilizzo sui singoli pazienti, considerando che, al momento, non è ancora rimborsato dal SSN.

## RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

- [1] Abrams P, Cardozo L, Fall M et al. *The standardisation of terminology in lower urinary tract function: Report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society.* Urology 2003; 61: 37-49.
- [2] Chapple CR, Roehrborn CG. *A shifted paradigm for the further understanding, evaluation, and treatment of lower urinary tract symptoms in men: Focus on the bladder.* Eur Urol 2006; 49: 651-8.
- [3] Irwin DE, Milsom I, Hunskaar S et al. *Population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms in five countries: Results of the EPIC study.* Eur Urol 2006; 50: 1306-14.
- [4] Speakman MJ, Kirby RS, Joyce A et al.; British Association of Urological Surgeons. *Guideline for the primary care management of male lower urinary tract symptoms.* BJU Int 2004; 93: 985-90.
- [5] McVary KT. *BPH: epidemiology and comorbidities.* Am J Manag Care 2006; 12: S122-8.
- [6] Rosen R, Altwein J, Boyle P et al. *Lower urinary tract symptoms and male sexual dysfunction: The Multinational Survey of the Aging Male (MSAM-7).* Eur Urol 2003; 44: 637-49.
- [7] Girman CJ, Jacobsen SJ, Guess HA et al. *Natural history of prostatism: relationship among symptoms, prostate volume and peak urinary flow rate.* J Urol 1995; 153: 1510-5.
- [8] Oelke M, Bachmann A, Descazeaud A et al. *Guidelines on conservative treatment of non-neurogenic male LUTS.* EAU 2010.
- [9] Saigal CS, Wessells H, Pace J et al. *Urologic diseases in America project. Predictors and prevalence of erectile dysfunction in a racially diverse population.* Arch Intern Med 2006; 166: 207-212.
- [10] Fourcade RO, Th  ret N, Ta  ieb C. *Profile and management of patients treated for the first time for lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia in four european countries.* BJU Int 2008; 101: 1111-8.
- [11] Robertson C, Link CL, Onel E et al. *The impact of lower urinary tract symptoms and comorbidities on quality of life: the BACH and UREPIK studies.* BJU Int 2007; 99: 347-54.
- [12] Rosen RC, Seidman SN, Menza MA et al. *Quality of life, mood, and sexual function: a path analytic model of treatment effects in men with erectile dysfunction and depressive symptoms.* Int J Impot Res 2004; 16: 334-40.
- [13] Rosen RC. *Update on the relationship between sexual dysfunction and lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia.* Curr Opin Urol 2006; 16: 11-9.
- [14] Rosen RC, Wei JT, Althof SE et al. *Association of sexual dysfunction with lower urinary tract symptoms of BPH and BPH medical therapies: results from the BPH Registry.* Urology 2009; 73: 562-6.

- [15] Braun MH, Sommer F, Haupt G et al. Lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction: comorbidity or typical "aging male" symptoms? Results of the "Cologne Male Survey". *Eur Urol* 2003; 44: 588-94.
- [16] Rosen R, Altwein J, Boyle P et al. Lower urinary tract symptoms and male sexual dysfunction: the Multinational Survey of the Aging Male (MSAM-7). *Eur Urol* 2003; 44: 637-49.
- [17] Wein AJ, Coyne KS, Tubaro A et al. The impact of lower urinary tract symptoms on male sexual health: *EpiLUTS*. *BJU Int* 2009; 103 (Suppl. 3): 33-41.
- [18] Morant S, Bloomfield G, Vats V, Chapple C. Increased sexual dysfunction in men with storage and voiding lower urinary tract symptoms. *J Sex Med* 2009; 6: 1103-10.
- [19] Aslan G, Cavus E, Karas H et al. Association between lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction. *Arch Androl* 2006; 52: 155-62.
- [20] Mirone V, Sessa A, Giuliano F et al. Current benign prostatic hyperplasia treatment: impact on sexual function and management of related sexual adverse events. *Int J Clin Pract* 2011; 65(9): 1005-13.
- [21] AUA Practice Guidelines Committee. *Guideline on the management of Benign Prostatic Hyperplasia (BPH)*. American Urological Association Education and Research; 2006: 1-54.
- [22] Giuliano F. Impact of medical treatments for benign prostatic hyperplasia on sexual function. *BJU Int* 2006; 97 (Suppl. 2): 34-8.
- [23] Roehrborn CG, Siami P, Barkin J et al. The effects of combination therapy with dutasteride and tamsulosin on clinical outcomes in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: 4-year results from the CombAT study. *Eur Urol* 2010; 57: 123-31.
- [24] McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM et al. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 2003; 349: 2387-98.
- [25] Andersson KE, Gratzke C. Pharmacology of alpha1-adrenoceptor antagonists in the lower urinary tract and central nervous system. *Nat Clin Pract Urol* 2007; 4: 368-78.
- [26] Roehrborn CG. Efficacy of  $\alpha$ -adrenergic receptor blockers in the treatment of male lower urinary tract symptoms. *Rev Urol* 2009; 11 (Suppl. 1): S1-8.
- [27] van Moorselaar RJ, Hartung R, Emberton M et al. Alfuzosin 10 mg once daily improves sexual function in men with lower urinary tract symptoms and concomitant sexual dysfunction. *BJU Int* 2005; 95: 603-8.
- [28] Hellstrom WJG, Giuliano F, Rosen RC. Ejaculatory dysfunction and its association with lower urinary tract symptoms of benign prostatic hyperplasia and BPH treatment. *Urology* 2009; 74: 15-21.
- [29] Wessells H, Roy J, Bannow J et al. Incidence and severity of sexual adverse experiences in finasteride and placebo-treated men with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2003; 61: 579-84.
- [30] Schulman C, Pommerville P, Höfner K, Wachs B. Long-term therapy with the dual 5 $\alpha$ -reductase inhibitor dutasteride is well tolerated in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia. *BJU Int* 2005; 97: 73-80.

- [31] Jackson G. *The importance of risk factor reduction in erectile dysfunction*. Curr Urol Rep 2007; 8: 463-6.
- [32] Esposito K, Ciotola M, Giugliano F et al. *Effects of intensive lifestyle changes on erectile dysfunction in men*. J Sex Med 2009; 6: 243-50.
- [33] Stief CG, Porst H, Neuser D et al. *A randomised, placebo-controlled study to assess the efficacy of twice-daily vardenafil in the treatment of lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia*. Eur Urol 2008 Jun; 53(6): 1236-44.
- [34] Broderick GA, Brock GB, Roehrborn CG et al. *Effects of tadalafil on lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia in men with or without erectile dysfunction*. Urology 2010; 75: 1452-8.



## 9 SINDROME DE/LUTS: REVISIONE CRITICA DELLA LETTERATURA

**Francesco Romanelli, Giorgio Fattorini, Andrea Lenzi**

Dipartimento di Medicina Sperimentale, Sezione di Fisiopatologia Medica, Scienza dell'Alimentazione ed Endocrinologia, Sapienza Università di Roma

La relazione tra DE e LUTS è stata oggetto di numerose investigazioni, vista l'alta prevalenza di entrambe le condizioni nella popolazione maschile in età avanzata. Le caratteristiche modificazioni istologiche dell'iperplasia prostatica benigna sono progressivamente più frequenti con l'avanzare dell'età e presenti nell'80-90% degli uomini di età > 80 anni. In maniera simile, la prevalenza dei LUTS incrementa con l'età, dal 14% per gli uomini in quarta decade di vita a più del 40% per gli uomini in sesta decade. Anche la disfunzione sessuale maschile è una condizione correlata all'età<sup>[1]</sup>. Per esempio nello studio multicentrico cross-sectional European Male Ageing Study condotto su 3.369 uomini di età compresa tra i 40 e i 79 anni (media 69 ± 11 anni), la disfunzione erettile moderata o severa è stata riscontrata nel 6% dei quarantenni e fino al 64% degli ultrasessantenni<sup>[2]</sup>.

L'interesse scientifico sulle possibili relazioni tra DE e LUTS deriva anche dal fatto che entrambe le problematiche urogenitali sono in grado di compromettere significativamente la qualità di vita del maschio anziano; inoltre, come riportato nelle Linee guida dell'American Urological Association (AUA)<sup>[3]</sup>, il trattamento dei LUTS derivanti da IPB prevede l'uso di farmaci (alfa 1-antagonisti e/o inibitori della 5-alfa reduttasi), spesso fortemente interferenti con vari aspetti della funzione sessuale<sup>[4]</sup>. Studi epidemiologici su larga scala condotti in tutto il mondo hanno fornito una forte evidenza riguardo l'associazione tra LUTS e DE. In analisi multivariate controllate per età, comorbidità e fattori derivanti dallo stile di vita, è stato chiaramente dimostrato che i LUTS sono un fattore di rischio indipendente per la DE. Gli aspetti epidemiologici di tale comorbidità, ben definiti da quegli studi clinici e community-based caratterizzati da adeguate popolazioni e follow-up, incoraggiano

al miglioramento della gestione clinica di entrambe le condizioni, suggerendo al medico andrologo/urologo o di medicina della sessualità di migliorare l'opera di counseling verso i pazienti afferenti per l'una o l'altra problematica.

La gestione del paziente andrologico è ormai diventata di grande interesse per l'intera comunità, non solo per l'elevata prevalenza delle patologie andrologiche riscontrata nella popolazione generale, ma anche per le importanti implicazioni che tali problematiche comportano in termini di benessere e di qualità della vita. La validità di tali argomentazioni è stata solennemente confermata da una recente iniziativa del Ministero della Salute, il quale ha raccolto le molteplici criticità a esse connesse, rendendosi sensibile ad argomenti di medicina emergenti, quali quelli concernenti la salute del maschio, e pubblicando, nei cosiddetti "Quaderni", i *Criteri di appropriatezza strutturale, tecnologica e clinica nella prevenzione, diagnosi e cura delle patologie andrologiche*<sup>[5]</sup>.

Sebbene i meccanismi alla base della relazione tra DE e LUTS negli uomini con iperplasia prostatica benigna non siano stati ancora completamente chiariti, numerose teorie fisiopatologiche sono state finora proposte e sono ancora sotto investigazione i possibili collegamenti tra le vie metaboliche che portano a ognuna delle due problematiche.

## 9.1. ASPETTI EPIDEMIOLOGICI

Negli ultimi dieci anni studi pubblicati di vario genere, tra i quali ampi studi di popolazione, hanno fornito prove consistenti di un'associazione tra LUTS/IPB e disfunzioni sessuali nei maschi ageing, indipendentemente dagli effetti derivanti dall'età, da altre comorbidità (ad esempio ipertensione arteriosa, diabete mellito, dislipidemia e cardiopatia ischemica) e da fattori legati allo stile di vita.

Dai risultati del National Health and Social Life Survey<sup>[6]</sup>, studio condotto negli Stati Uniti su 1.410 uomini di età compresa tra 18 e 59 anni, si evince che i LUTS rappresentano un fattore di rischio per DE, con un odds ratio di 3,13. Nello studio olandese Krimpen<sup>[7]</sup>, effettuato su uomini di età compresa tra 50 e 78 anni, la prevalenza di DE severa e di disfunzioni eiaculatorie di entità grave risultava 10 volte maggiore negli uomini di 70-78 anni rispetto ai soggetti di 50-54 anni; la regressione logistica dimostrava che LUTS di entità grave erano associati con DE (odds ratio 7,5) e disfunzione eiaculatoria (odds ratio 4,2).

Nel Cologne Male Survey sono state raccolte le risposte di 4.489 uomini a

questionari su DE e sintomi urinari da svuotamento IPSS. La prevalenza generale di DE e LUTS risultò rispettivamente del 19,2% e 31,2%. La prevalenza di LUTS era del 72,2% negli uomini sofferenti di DE e del 37,7% negli uomini con normale funzione erettile (odds ratio 2,11); ulteriori analisi identificavano i LUTS come un fattore di rischio per la DE indipendentemente dall'età<sup>[8]</sup>.

Il MSAM-7, uno degli studi di popolazione più vasti mai realizzati sul maschio ageing, condotto negli Stati Uniti e in sei Paesi europei, ha valutato l'associazione tra età, LUTS, comorbidità concomitanti e disfunzione sessuale in più di 12.000 uomini. Nel MSAM-7 la prevalenza generale dei LUTS era del 90%, mentre le prevalenze generali di DE e delle disfunzioni eiaculatorie erano rispettivamente del 49% e del 46%. La frequenza sia di DE che di disfunzioni eiaculatorie era significativamente dipendente dall'età e correleva altamente con la gravità dei LUTS; risultati simili furono riportati per il desiderio sessuale. Tali associazioni erano indipendenti da altri fattori, quali le eventuali comorbidità e l'uso di tabacco. In aggiunta, i LUTS risultavano un evento predittore di disfunzioni sessuali più forte del diabete, della patologia cardiaca o dell'ipertensione<sup>[9]</sup>.

Lo studio EpiLUTS ha valutato l'impatto dei LUTS sulla funzione sessuale in più di 11.000 uomini di età  $\geq 40$  anni (età media 56,1 anni) reclutati negli Stati Uniti, nel Regno Unito e in Svezia, il 71% dei quali dichiarava di essere sessualmente attivo. È stata riscontrata una significativa correlazione inversa ( $r = -0,28$ ;  $p < 0,001$ ) tra il dominio "funzione erettile" del questionario IIEF e l'IPSS, a suggerire che un incremento della gravità della DE si associava a un incremento della gravità dei LUTS. Inoltre, gli uomini con LUTS di tipo sia irritativo che ostruttivo presentavano la più alta proporzione di disfunzioni eiaculatorie e risultavano maggiormente predisposti a sviluppare eiaculazione precoce. Lo studio EpiLUTS, inoltre, ha mostrato che i LUTS sono associati a un ridotto piacere durante l'attività sessuale<sup>[10]</sup>.

Altro studio riguardante l'impatto dei LUTS su diagnosi registrate di DE è stato condotto su uomini di età  $\geq 18$  anni, afferenti a 333 cliniche di medicina generale nel Regno Unito, nel periodo 2000-2007. Uomini con diagnosi di LUTS, sia di tipo ostruttivo che irritativo, mostravano un significativo incremento della prevalenza di tutti i tipi di disfunzione sessuale rispetto agli uomini esenti da LUTS. L'odds ratio per la DE negli uomini con LUTS di tipo irritativo rispetto a quelli senza LUTS risultava pari a 3,0 (95% CI 2,61-3,40); per i LUTS di tipo ostruttivo l'odds ratio per DE risultava pari a 2,6 (95% CI 2,44-2,69)<sup>[11]</sup>. Tali risultati suggeriscono che i disturbi urinari di tipo irritativo (Storage LUTS) mostrano un più alto impatto sulla funzione erettile rispetto ai disturbi di tipo ostruttivo (Voiding LUTS):

un sonno interrotto da nicturia, per esempio, può partecipare all'instaurarsi di una DE. La nicturia inoltre, interferendo con le erezioni notturne, può determinare una riduzione dell'ossigenazione del tessuto cavernoso.

Ulteriori conferme a favore di una stretta associazione tra LUTS e DE e/o disfunzioni eiaculatorie provengono da vari altri studi community-based condotti in Asia, Nord Europa, Nord e Sud America. LUTS e disfunzioni sessuali risultano anche in questi studi altamente prevalenti negli uomini affetti da IPB. Tuttavia, non può essere tralasciato il possibile contributo di fattori metabolici, cardiovascolari ed endocrini alla patogenesi di tali disturbi uro-andrologici.

## 9.2. MECCANISMI FISIOPATOLOGICI COMUNI

I meccanismi patogenetici alla base della relazione tra LUTS e DE non sono stati ancora completamente chiariti. Quattro meccanismi fisiopatologici sono stati finora proposti:

1. alterazione dei livelli di ossido nitrico;
2. iperattività autonoma;
3. attivazione alternativa della via metabolica Rho-chinasica;
4. aterosclerosi pelvica.

Per ognuno di essi, la maggior parte delle evidenze scientifiche proviene da studi di laboratorio, spesso concordi nel confermare la possibilità che, alla base di entrambe le problematiche uro-andrologiche, sussista un alterato rilassamento delle fibre muscolari lisce presenti sia a livello del basso tratto urinario che nel tessuto erettile.

### 9.2.1. Via metabolica ossido nitrico/guanosina monofosfato ciclico

Il sistema dell'ossido nitrico è considerato il principale regolatore del rilassamento della muscolatura liscia a livello dei corpi cavernosi del pene e della conseguente erezione. Tuttavia, devono ancora essere delucidati la presenza e il ruolo dell'ossido nitrico e degli isoenzimi della fosfodiesterasi (PDE) negli organi del basso tratto urinario (prostata, vescica e uretra). Evidenze scientifiche hanno dimostrato la presenza e la rilevanza funzionale sia della fosfodiesterasi di tipo 4 (PDE4) che della fosfodiesterasi di tipo 5 (PDE5) a livello prostatico nell'uomo. Secondo alcune osservazioni, il sistema dell'ossido nitrico verrebbe sottoposto a down-regulation nella zona di transizione della prostata in soggetti con IPB, rispetto a soggetti controllo normali.

Un altro studio, condotto su ratti, ha dimostrato che l'espressione della PDE5 è approssimativamente 10 volte maggiore a livello vescicale che a livello del tessuto cavernoso, e diminuisce progressivamente nei vasi deferenti, nella prostata, nel rene, nei testicoli e negli epididimi<sup>[12]</sup>. Lo stesso studio ha inoltre rivelato che l'mRNA della PDE5 è presente in gran quantità a livello dei corpi cavernosi umani e, in ordine decrescente, nei vasi deferenti, nella prostata, negli epididimi, nella vescica (endotelio vasale e fibre muscolari), nei testicoli e nel rene. Gli stessi autori hanno testato inoltre gli inibitori della PDE5 su vescica umana e strisce di vescica di ratto, dimostrando una riduzione dell'attività catabolizzante il guanosina monofosfato ciclico (GMPc) e l'induzione di un consistente effetto antiproliferativo e rilassante. Sempre nello stesso studio, gli autori utilizzavano un modello animale di BOO (Bladder Outlet Obstruction), ottenuto in vivo mediante legatura dell'uretra di ratti, dimostrando come la somministrazione in cronico di vardenafil, alla dose di 10 mg/kg die, era in grado di ridurre significativamente le contrazioni vescicali non evacuative del 47% rispetto al placebo ( $p < 0,05$ ); di contro, tamsulosina determinava una riduzione del 51% delle contrazioni non evacuative.

Più recentemente, un altro gruppo di ricercatori ha dimostrato, sempre su modello murino, una riduzione dose-dipendente della contrazione della muscolatura liscia di vescica, uretra e strisce di prostata indotta dagli inibitori della PDE5<sup>[13]</sup>. Tali autori constatavano inoltre, su modello murino di BOO, una riduzione delle contrazioni vescicali non evacuative in seguito a somministrazione per via endovenosa di sildenafil e vardenafil e, sempre nel medesimo studio, dimostravano in vivo un'inibizione della proliferazione cellulare stromale su prostata umana dopo somministrazione di vardenafil.

A livello del tessuto cavernoso, l'ossido nitrico attiva la guanilato ciclasi solubile (GCs) all'interno delle cellule muscolari lisce; tale enzima determina a sua volta un incremento dei livelli di GMPc. Questo incremento intracellulare di GMPc è responsabile del rilassamento della cellula muscolare liscia, con conseguente tumescenza. Gli inibitori della PDE5 prevengono la degradazione e l'idrolisi del GMPc e, di conseguenza, esercitano un effetto sul tessuto erettile e su altri tessuti. Tuttavia, l'esatto meccanismo attraverso cui il GMPc suscita il rilassamento della muscolatura liscia rimane ancora non del tutto definito, e perciò oggetto di svariati studi scientifici. La via metabolica comunemente accettata coinvolge l'attivazione dei canali del potassio attraverso il GMPc e le protein chinasi specifiche, che conducono all'iperpolarizzazione e chiusura dei canali del calcio voltaggio-dipendenti. Ciò provoca una diminuzione dei livelli intracellulari di calcio, che comporta, in ultima analisi, il distacco della miosina dall'actina. Ulteriori studi

permetteranno di far luce sull'esatto meccanismo indotto dagli inibitori della PDE5 sul tessuto prostatico.

### 9.2.2. Iperattività autonoma

Con il termine di iperattività autonoma ci si riferisce a una condizione patologica, determinata dalla disregolazione del tono simpatico e di quello parasimpatico. È stato stabilito che il sistema dei recettori alfa<sub>1</sub>-adrenergici, in presenza di iperattività del simpatico, può giocare un ruolo determinante nella fisiopatologia della DE e dei LUTS secondari a ipertrofia prostatica. Vari sottotipi di recettori alfa<sub>1</sub>-adrenergici sono stati difatti identificati nella vescica, nella prostata e nel tessuto cavernoso, ove essi mediano il tono della muscolatura liscia e vascolare. L'incremento del tono adrenergico può generare, come conseguenza, flaccidità peniena e antagonizzare pertanto il meccanismo dell'erezione. L'iperattività autonoma è considerata, inoltre, uno dei componenti della sindrome metabolica. Studi epidemiologici mostrano un incremento del rischio di LUTS in presenza dei vari fattori della sindrome metabolica, tra cui per l'appunto l'iperattività autonoma, la ridotta tolleranza glucidica/ipersulinemia, lo stile di vita sedentario, l'ipertensione arteriosa e l'obesità.

Studi effettuati su modelli animali supportano la correlazione tra LUTS/DE e iperattività autonoma. Manipolando l'attività autonoma di ratti è stato scientificamente dimostrato un effetto sulla crescita e la differenziazione prostatica [14]. In un altro studio, ceppi di ratti spontaneamente ipertesi (Spontaneously Hypertensive Rats – SHR) e con attività autonoma incrementata, iperplasia prostatica e DE mostravano un miglioramento della DE in seguito a un breve e aggressivo trattamento antipertensivo [15].

In uno studio recente, ratti iperlipidemici sviluppavano simultaneamente ingrandimento prostatico, iperattività vescicale e DE in seguito a dieta ad alto contenuto di grassi [16]. In un altro studio, pubblicato ancora più recentemente, ratti nutriti con dieta ad alto contenuto lipidico sviluppavano iperglicemia e ipersulinemia, accompagnate da un incremento significativo della proliferazione cellulare, da un'accentuata contrattilità mediata dagli alfa-adrenorecettori e da IPB. Tali meccanismi, insieme ad altri fenomeni metabolici quali l'aumento della glicazione o l'incremento dei livelli delle specie reattive dell'ossigeno, possono tutti contribuire al determinarsi di disturbi uro-andrologici. In modo interessante, la somministrazione di pioglitazone, un agente insulino-sensibilizzante, si è dimostrata in grado di invertire un'IPB, suggerendo una possibile responsabilità attribuibile allo stato dismetabolico [17].

Seguendo tali ragionamenti non apparirebbe del tutto fuori luogo poter concepire i disturbi del basso tratto urinario e le disfunzioni sessuali, in particolare la DE, come possibili momenti patologici di un unico scenario sindromico.

### 9.2.3. Via metabolica RhoA/Rho-chinasi

Rilassamento e contrazione della cellula muscolare liscia sono tipicamente riferiti a meccanismi di azione calcio-dipendenti; tuttavia, esiste una via alternativa calcio-indipendente che passa attraverso l'attivazione della Rho-chinasi. Un lavoro pubblicato nel 2002 da Rees e collaboratori<sup>[18]</sup> identificava RhoA, un piccola proteina G, e il suo bersaglio a valle, Rho-chinasi, come possibili mediatori della contrazione della muscolatura liscia a livello del tessuto cavernoso penieno innescata da norepinefrina ed endotelina-1: ciò si attuerebbe attraverso l'inibizione Rho-chinasi mediata della miosina fosfatasi. La miosina fosfatasi defosforila le catene leggere della miosina, interrompendo l'interazione tra catene leggere della miosina e alfa-actina e promuovendo il rilassamento della muscolatura liscia (tumescenza). L'inibizione della miosina fosfatasi da parte della Rho-chinasi si traduce in una maggiore disponibilità di miosina fosforilata, ovvero attiva; ciò rende effettivamente "sensibilizzato" il muscolo liscio, senza bisogno di un incremento dei livelli citosolici di calcio, e contribuisce alla fase tonica della contrazione della muscolatura liscia peniena (flaccidità). Un'anormale up-regulation della via RhoA/Rho-chinasi potrebbe pertanto contribuire a determinare un ridotto rilassamento della cellula muscolare liscia, modificazioni della compliance detrusoriale e, infine, comparsa di LUTS.

È stata dimostrata un'iperpressione del segnale RhoA/Rho-chinasi nei corpi cavernosi e nella vescica di ratti SHR, un ceppo murino geneticamente predisposto a sviluppare IPB e vescica iperattiva. In tali studi l'inibizione della Rho-chinasi determinava una riduzione delle contrazioni in strisce di vescica di SHR e un miglioramento della funzione erettile<sup>[19]</sup>. Alla luce di tali risultati, l'inibizione di tale via metabolica potrebbe rappresentare una potenziale strada per lo sviluppo di nuove terapie per DE e LUTS nell'uomo.

### 9.2.4. Aterosclerosi pelvica

L'aterosclerosi a livello prostatico, penieno e vescicale può rappresentare il legame tra le varie teorie finora descritte, in quanto l'aterosclerosi pelvica può determinare una riduzione dell'espressione dell'ossido nitrico sintasi e concorrere alla up-regulation della via RhoA/Rho-chinasi; è infine un componente della sin-

drome metabolica. Inoltre, i fattori di rischio per DE e aterosclerosi, quali l'ipertensione e il diabete, possono incidere anche su IPB e LUTS.

In uno studio epidemiologico austriaco, condotto alcuni anni fa su 1.724 uomini e 812 donne, soggetti di ambo i sessi con due fattori di rischio per aterosclerosi (diabete, ipertensione, dislipidemia e uso di nicotina) mostravano un IPSS significativamente maggiore rispetto a soggetti con uno o nessun fattore di rischio<sup>[20]</sup>. Modelli animali di ipercolesterolemia e di ischemia pelvica mostrano simili alterazioni a carico della muscolatura liscia nei distretti vescicale, prostatico e penieno<sup>[21]</sup>. L'iperespressione del Transforming Growth Factor-beta I (TGFβ1), indotta dall'ipossia e l'alterata produzione di prostanoidei sono stati proposti come potenziali meccanismi. La perdita di muscolatura liscia vescicale potrebbe ridurre la compliance e peggiorare i LUTS. L'ischemia vescicale da patologia vascolare pelvica può indurre una perdita di muscolatura liscia con conseguente deposizione di collagene e fibrosi. La perdita di muscolatura liscia a livello prostatico potrebbe risultare in una minore distensibilità uretrale, che comporterebbe un incremento della resistenza al flusso e una riduzione della velocità di flusso urinario, con conseguente peggioramento dei LUTS.

Le riflessioni e i dati fin qui riportati concernenti le complesse relazioni esistenti tra i meccanismi patogenetici che sottintendono rispettivamente le disfunzioni sessuali, in particolare la DE, e i disturbi del tratto urinario inferiore, rendono ragione di quanto gli interventi preventivi/terapeutici attuabili in ambito clinico possano sovrapporsi, permettendo di agire simultaneamente sui due gruppi di sintomi urogenitali.

### 9.3. INIBITORI DELLA PDE5 E LORO IMPATTO SUI DISTURBI DEL TRATTO URINARIO INFERIORE

La selettiva distribuzione e l'attività della PDE5 osservate in tutto il tratto urinario inferiore, unitamente alla dimostrazione della capacità degli inibitori della PDE5 di inibire la contrazione vescicale indotta dal sistema RhoA/Rho-chinasi, potrebbero rappresentare il razionale per l'uso dei PDE5-I nella terapia dei LUTS. Il significativo miglioramento dei parametri urodinamici nei pazienti con danno al midollo spinale dopo somministrazione di PDE5-I<sup>[22]</sup> e l'efficacia dimostrata degli inibitori della PDE5 sul recupero della continenza vescicale in seguito a prostatectomia per carcinoma della prostata<sup>[23]</sup> sottolineano l'importanza della vescica come target degli inibitori della PDE5 nel trattamento dei LUTS. Studi pubblicati hanno dimostrato che la

PDE5 è inoltre altamente espressa a livello vascolare nel basso tratto urinario: l'ischemia cronica da insufficienza arteriosa pelvica, dovuta a sindrome metabolica/ipertensione, può indurre modificazioni funzionali e morfologiche nella vescica e nella prostata, che possono essere ristabilite attraverso l'uso dei PDE5-I. Si adducono agli inibitori della PDE5 anche capacità di modulazione del sistema nervoso autonomo a livello urogenitale.

Vari gruppi di ricerca a partire dai primi anni 2000 si sono dedicati ad approfondire i possibili effetti degli inibitori della PDE5 a livello urinario. Nel 2007 McVary e collaboratori<sup>[24]</sup>, con un fondamentale studio in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo, su uomini con IPB (con e senza DE), stabilivano per la prima volta in maniera chiara l'emergente ruolo degli inibitori della PDE5 come terapia efficace e ben tollerata dei LUTS. Il trial, prospettico e multicentrico, prevedeva la verifica dell'efficacia di un trattamento con sildenafil somministrato quotidianamente su DE (IIEF  $\leq$  25) e LUTS (IPSS  $\geq$  12) in un totale di 189 uomini vs 180 soggetti trattati con placebo. La riduzione dell'IPSS risultava maggiore nel gruppo sildenafil (6,3 punti; 95% CI, 4,5-8,1) che nel gruppo placebo (1,9 punti; 95% CI, 0,2-3,7) ( $p < 0,001$ ).

Dopo tale ricerca numerosi altri studi clinici hanno sperimentato l'uso degli inibitori della PDE5 come terapia dei disturbi del basso tratto urinario.

Al momento attuale sono disponibili in letteratura varie revisioni concernenti l'utilizzo degli inibitori della PDE5 in uomini con LUTS secondari a IPB. Una prima revisione sull'argomento è stata pubblicata nel 2011 da Liu e collaboratori<sup>[25]</sup>, e comprendeva una metanalisi condotta su un totale di 5 RCTs (Randomized Controlled Trials) relativi a 11 pubblicazioni. I trial, selezionati dagli autori in base a specifici criteri, valutavano l'effetto degli inibitori della PDE5 sui sintomi di IPB e includevano 3 studi su tadalafil vs placebo, 1 studio su sildenafil vs placebo e 1 studio su vardenafil vs placebo, per un totale di 2.054 soggetti arruolati. Le modificazioni medie finali dell'IPSS rispetto al baseline risultavano per tadalafil, vardenafil e sildenafil nei confronti del placebo rispettivamente pari a -5,00 vs -2,67, -5,8 vs -3,6 e -6,3 vs -1,9. Complessivamente, la modificazione media (pooled mean change) risultava pari a -5,24 per gli inibitori della PDE5 vs -2,64 per il placebo, a dimostrare un generale beneficio in termini di miglioramento dell'IPSS per tutti e tre gli inibitori della PDE5. Si ricorda che l'American Urological Association indica come clinicamente significativo, in quanto percepibile dal paziente, un miglioramento dell'IPSS di almeno 3 punti. Sintetizzando per gli altri risultati, il trattamento con gli inibitori della PDE5 determinava un significativo miglioramento rispetto al baseline dei domini (o subscores) dell'IPSS di irritazione e di ostruzione e, inoltre,

un miglioramento del dominio qualità di vita (IPSS-QoL). Nessun miglioramento significativo veniva invece riscontrato per il parametro uroflussometrico Qmax, né in termini di residuo vescicale post-minzionale (RPM): tale risultato, a fronte di un beneficio dimostrato mediante l'IPSS, suggerisce che i PDE5-I potrebbero esercitare il loro effetto in maniera differente dalle convenzionali terapie per IPB (alfa I-antagonisti/inibitori 5-alfa reduttasi). Alcuni ricercatori hanno sviluppato l'ipotesi secondo cui gli inibitori della PDE5 potrebbero esercitare il loro effetto non solo inducendo il rilassamento della componente muscolare liscia della prostata, ma anche mediante un effetto diretto sulla vescica (muscolo detrusore). Il rilassamento della prostata e del collo vescicale dovrebbe condurre a un incremento del flusso urinario; tuttavia, un contestuale eventuale rilassamento del detrusore contrasterebbe il primo effetto, giustificando il mancato riscontro di miglioramento del Qmax e del RPM. Sulla base dei risultati ottenuti Liu e collaboratori concludevano indicando gli inibitori della PDE5 come valido farmaco di prima linea nel trattamento dei soggetti con comorbidità DE/LUTS.

Pochi mesi dopo la pubblicazione della metanalisi del gruppo cinese, Laydner e collaboratori<sup>[26]</sup>, in una revisione sistematica (senza metanalisi) che includeva 4 trial sui PDE5-I somministrati in monoterapia a uomini con LUTS/IPB, riportavano un significativo miglioramento sia della funzione urinaria che dell'erezione, senza modificazioni del flusso urinario, ponendosi pertanto in accordo con i risultati soprariportati pubblicati dall'altro gruppo di ricerca.

In seguito Martínez-Salamanca e collaboratori<sup>[27]</sup>, in una revisione descrittiva non sistematica, proponevano un tentativo di analisi del possibile ruolo della terapia combinata a base di inibitori della PDE5 e alfa I-antagonisti e riportavano un miglioramento significativo dei sintomi urinari; tuttavia gli autori non riscontravano convincenti prove a favore della terapia combinata vs monoterapia con alfa I-antagonisti in termini di efficacia sui parametri urodinamici.

La recente revisione sistematica pubblicata dal gruppo di Gacci e collaboratori<sup>[28]</sup> ha indagato più approfonditamente tale argomento, producendo una metanalisi su 12 RCTs: 7 trial su inibitori della PDE5 vs placebo, su un totale di 3.214 soggetti arruolati, e 5 trial sulla combinazione di inibitori della PDE5 con alfa I-antagonisti vs alfa I-antagonisti in monoterapia, su un totale di 216 soggetti arruolati (**tabella 1**). Combinando i risultati dei vari studi, l'uso degli inibitori della PDE5 migliorava significativamente l'IPSS (-2,8;  $p < 0,0001$ ) e il punteggio IIEF (+5,5;  $p < 0,0001$ ), ma non il Qmax (-0,0 ml/s;  $p =$  non significativa), quando rapportati al placebo. L'analisi statistica dimostrava, inoltre, che le differenze nell'IPSS erano significativamente minori nei soggetti anziani e obesi. I dati derivanti dall'analisi dei

**Tabella 1.** Caratteristiche principali dei trial inclusi nella metanalisi di Gacci et al., 2012 [28]

Studio	Caratteristiche al baseline			Trattamento			Caratteristiche della popolazione		
	Età	IPSS	Farmaco	Dose	Cp/settimana	N. pazienti attivi completanti lo studio	N. pazienti controllo completanti lo studio	Durata dello studio (settimane)	
McVary et al., 2007 [24]	60,0	-	Sildenafil	50 (2 sett.); 100	7	168	155	12	
McVary et al., 2007 [29]	61,5	17,9	Tadalafil	5 (6 sett.); 20	7	125	126	12	
Stief et al., 2008 [30]	55,9	16,8	Vardenafil	10	14	105	110	8	
Roehrborn et al., 2008 [31]	62,0	17,2	Tadalafil	2,5; 5; 10; 20	7	701	185	12	
Porst et al., 2009 [32]	61,9	16,1	Tadalafil	2,5; 5; 10; 20	7	386	105	12	
Tamimi et al., 2010 [33]	60,9	19,0	UK-369003	10; 25; 50; 100	7	246	37	12	
Porst et al., 2011 [34]	64,8	16,8	Tadalafil	5	7	148	152	12	
Kaplan et al., 2007 [35]	63,4	17,4	Sildenafil + alfuzosina	25	7	19	18*	12	
Bechara et al., 2008 [36]	63,7	19,4	Tadalafil + tamsulosina	20	7	13	14*	12	
Liguori et al., 2009 [37]	61,3	15	Tadalafil + tamsulosina	20	gg alterni	21	18*	12	
Tuncel et al., 2010 [38]	58,8	15,4	Sildenafil + tamsulosina	25	4	20	20*	8	
Gacci et al., 2012 [39]	68,0	19,6	Vardenafil + tamsulosina	20	7	30	29*	12	

\* Solo con alfa-litico.

Fonte: Gacci et al., 2012 [28], modificata.

trial, incentrati sugli effetti del trattamento con alfa I-antagonisti in monoterapia vs alfa I-antagonisti associati a PDE5-I mostravano nei soggetti trattati con terapia combinata un miglioramento dell'IPSS, del punteggio IIEF e, soprattutto del Qmax, rispetto al gruppo trattato con monoterapia.

Al momento esiste un solo extension study, della durata di 1 anno, su sicurezza ed efficacia del tadalafil somministrato a soggetti con LUTS secondari a IPB. Pubblicato da Donatucci e collaboratori<sup>[40]</sup>, il trial clinico prevedeva la somministrazione quotidiana open-label di tadalafil 5 mg a un totale di 427 uomini provenienti dallo studio dose-finding randomizzato e controllato<sup>[31]</sup>, già inserito nella meta-analisi di Gacci e collaboratori sopramenzionata<sup>[28]</sup>. Dei 427 soggetti inclusi, 299 hanno completato lo studio (69,9%) e 22 (5,2%) hanno abbandonato per la comparsa di eventi avversi; i più comuni, riportati nell'intera coorte, di entità lieve nel 44% dei soggetti e moderata nel 45%, erano: dispepsia, malattia da reflusso gastroesofageo, lombalgia, cefalea, sinusite, ipertensione e tosse. In termini di efficacia, gli scores prostatici si mantenevano inalterati rispetto a quelli registrati durante la precedente fase randomizzata-controllata di 12 settimane (IPSS medio -4,87), dimostrando pertanto un favorevole profilo rischio-beneficio del tadalafil nel trattamento cronico dei LUTS secondari a IPB.

Lo studio multinazionale di fase 3 di Egerdie e collaboratori<sup>[41]</sup> ha valutato gli effetti del tadalafil 2,5 o 5 mg once daily su DE e LUTS secondari a IPB in uomini di età  $\geq 45$  anni affetti da entrambe le condizioni, per una durata di 12 settimane (doppio cieco, controllato con placebo). I risultati hanno dimostrato, a studio completato, un significativo miglioramento degli scores IIEF per tadalafil sia 2,5 mg che 5 mg rispetto al placebo, con miglioramento significativo dell'IPSS per tadalafil 5 mg ma non per il 2,5 mg, in assenza di modificazioni cliniche avverse dei segni vitali in ortostatismo o dei parametri uroflussometrici.

Goldfischer e collaboratori hanno recentemente investigato sulla sicurezza della cosomministrazione di alfa I-antagonisti e tadalafil 5 mg once-daily in uomini con LUTS secondari a IPB<sup>[42]</sup>. 318 soggetti, di età  $\geq 45$  anni, già in terapia con alfa I-antagonisti, sono stati randomizzati a tadalafil 5 mg/die o placebo per 12 settimane. L'obiettivo primario consisteva nel confrontare tra i due gruppi di studio la percentuale di soggetti che riportavano comparsa di giramenti di testa (dizziness) durante il trattamento. I risultati mostravano simili proporzioni di pazienti con dizziness in ognuno dei due gruppi di trattamento (tadalafil 7,0%, placebo 5,7%,  $p = 0,403$ ), con registrazione di segni emodinamici simili tra i 2 gruppi, in assenza di episodi sincopali o eventi avversi gravi attribuibili a ipotensione. Gli autori, tuttavia, sottolineavano una tendenza verso l'incremento dei segni e dei

sintomi emodinamici nei soggetti sottoposti a trattamento con tadalafil e alfa I-antagonisti non uroselettivi, in particolare con doxazosina.

Infine, si riportano i risultati del primo studio clinico internazionale comparativo tra tadalafil e tamsulosina (alfa I-antagonista uroselettivo), che valutava gli effetti in monoterapia su uomini affetti da LUTS secondari a IPB [43]. Lo studio, randomizzato e controllato con placebo, in doppio cieco, prevedeva 3 bracci di terapia: placebo, tadalafil 5 mg/die e tamsulosina 0,4 mg/die, per 12 settimane. I risultati mostravano un similare miglioramento degli scores prostatici medi riscontrati nei due gruppi di trattamento (tadalafil e tamsulosina) rispetto al gruppo placebo, con un significativo miglioramento dell'IPSS-QoL a 12 settimane nel gruppo tadalafil vs placebo ( $p = 0,022$ ), non osservato nel gruppo di trattamento con alfa I-antagonista ( $p = 0,546$ ). Il punteggio IIEF Erectile Function domain migliorava vs placebo con tadalafil (4,0;  $p < 0,001$ ), ma non con tamsulosina (-0,4;  $p = 0,699$ ). Per quanto concerne le modificazioni dei parametri uroflussometrici, i valori di  $Q_{max}$  medi registrati nei due gruppi attivi incrementavano significativamente rispetto al gruppo placebo sia con tadalafil (2,4 ml/s;  $p = 0,009$ ) che con tamsulosina (2,2 ml/s;  $p = 0,014$ ). Tale risultato rappresenta la prima evidenza scientifica di un'efficacia in termini uroflussometrici della monoterapia a base di inibitori della PDE5, in parziale contrasto con la letteratura finora accumulata.

Benché le attuali Linee guida AUA sulla gestione dell'IPB sottolineino la scarsa correlazione tra i sintomi urinari e i valori di  $Q_{max}$ , i risultati di tale trial rafforzano ulteriormente le evidenze scientifiche a favore dell'uso degli inibitori della PDE5 e, nello specifico, del tadalafil 5 mg once daily, negli uomini con comorbidità LUTS/IPB e DE.

A conferma di tali argomentazioni si segnala l'approvazione nell'ottobre 2011 da parte della FDA statunitense e nel novembre 2012 da parte dell'EMA del l'uso del tadalafil per il trattamento dei LUTS secondari a IPB.

Questi risultati aprono pertanto la discussione su quale sia l'approccio terapeutico più vantaggioso da attuare in quegli uomini affetti da comorbidità sessuale/urinaria: i lavori pubblicati finora indicano che l'approccio combinato (inibitori della PDE5 e alfa-litici) non comporterebbe criticità in termini di sicurezza e permetterebbe di migliorare tutti gli aspetti clinici indagabili con gli strumenti a nostra disposizione. Tuttavia, l'assenza di trial randomizzati-controllati di lunga durata impedisce di poter predire l'effetto delle terapie nel lungo tempo; incoraggianti, in tal senso, i risultati dello studio open-label sopraccitato di Donatucci e collaboratori [26]. Inoltre, dai dati raccolti sembrerebbe che i migliori candidati al trattamento combinato con inibitori della PDE5 e alfa I-antagonisti

siano uomini in fascia d'età non avanzata caratterizzati da BMI non elevato. Non vanno inoltre trascurati gli effetti collaterali da uso di inibitori della PDE5 frequentemente riscontrati (cefalea, congestione nasale, dispepsia, dolori muscolari ecc.) che, pur essendo generalmente di lieve/moderata entità, possono rendere inaccettabile al paziente la terapia combinata. Non sono ancora disponibili studi incentrati sui possibili costi di un approccio terapeutico combinato. Sono necessari, pertanto, ulteriori studi, al fine di comprendere definitivamente la migliore via da seguire nel management dei pazienti andrologici con sintomatologia complessa.

## 9.4. CONCLUSIONI

La letteratura scientifica finora accumulata, sebbene in gran parte basata su osservazioni condotte su animali o derivanti dalla ricerca di base, permette di considerare i disturbi urinari tipici dell'iperplasia prostatica benigna strettamente legati alle disfunzioni sessuali. Numerose osservazioni scientifiche permettono oggi di sostenere che i meccanismi fisiopatologici soggiacenti a tali disturbi uro-andrologici siano fortemente interconnessi tra loro, tanto da poter considerare l'esistenza di una sindrome nella quale le varie problematiche siano tutte possibili e contemplate. Gli stessi fattori di rischio noti per la disfunzione erettile (diabete mellito, ipertensione arteriosa, dislipidemia, obesità, stile di vita sedentario, tabagismo ecc.) sembrerebbero incidere fortemente anche sulla patogenesi dei disturbi urinari legati all'IPB; i farmaci di prima linea per la DE permetterebbero un addizionale effetto migliorativo di gran parte della sintomatologia urinaria e soprattutto della qualità di vita percepita dal paziente. Al momento attuale mancano studi che possano indicare chiaramente quali schemi terapeutici poter attuare nel paziente con comorbidità uro-andrologiche, quali i principi attivi da preferire e a quale posologia (inibitori della PDE5 long-acting o short-acting; trattamento cronico/on demand), quali alfa I-antagonisti prescrivere, conoscendo la possibilità che tali agenti interferiscano con le dinamiche eiaculatorie<sup>[44]</sup>.

## RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

- [1] Romanelli F, Sansone A, Lenzi A. *Erectile dysfunction in aging male*. Acta Biomed 2010; 81 (Suppl. 1): 89-94.
- [2] Corona G, Lee DM, Forti G et al.; 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 2010; 7(4 Pt1): 1362-80.
- [3] AUA Practice Guidelines Committee. *AUA guideline on management of benign prostatic hyperplasia (2003)*. Chapter 1: Diagnosis and treatment recommendations. J Urol 2003; 170: 530-47.
- [4] Mirone V, Sessa A, Giuliano F et al. *Current benign prostatic hyperplasia treatment: impact on sexual function and management of related sexual adverse events*. Int J Clin Pract 2011; 65(9): 1005-13.
- [5] Bevere F, Calogero AE, Colao A et al. *Criteri di appropriatezza strutturale, tecnologica e clinica nella prevenzione, diagnosi e cura delle patologie andrologiche*. Quaderni del Ministero della Salute 2012; 13. Consultabile online sul sito [www.quadernidellasalute.it](http://www.quadernidellasalute.it)
- [6] Laumann EO, Paik A, Rosen RC. *Sexual dysfunction in the United States. Prevalence and predictors*. JAMA 1999; 281: 537-44.
- [7] Blanker MH, Bohnen AM, Groeneveld FP et al. *Correlates for erectile and ejaculatory dysfunction in older Dutch men: a community-based study*. J Am Geriatr Soc 2001; 49: 436-42.
- [8] Braun MH, Sommer F, Haupt G et al. *Lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction: comorbidity or typical "Aging Male" symptoms? Results of the "Cologne Male Survey"*. Eur Urol 2003; 44: 588-94.
- [9] Rosen R, Altwein J, Boyle P et al. *Lower urinary tract symptoms and male sexual dysfunction: the Multinational Survey of the Aging Male (MSAM-7)*. Eur Urol 2003; 44: 637-49.
- [10] Wein AJ, Coyne KS, Tubaro A et al. *The impact of lower urinary tract symptoms on male sexual health: EpiLUTS*. BJU Int 2009; 103(Suppl. 3): 33-41.
- [11] Morant S, Bloomfield G, Vats V, Chapple C. *Increased sexual dysfunction in men with storage and voiding lower urinary tract symptoms*. J Sex Med 2009; 6: 1103-10.
- [12] Filippi S, Morelli A, Sandner P et al. *Characterization and functional role of androgen-dependent PDE5 activity in the bladder*. Endocrinology 2007; 148: 1019-29.
- [13] Tinel H, Stelte-Ludwig B, Hutter J, Sandner P. *Pre-clinical evidence for the use of phosphodiesterase-5 inhibitors for treating benign prostatic hyperplasia and lower urinary tract symptoms*. BJU Int 2006; 98: 1259-63.
- [14] McVary KT, Razzaq A, Lee C et al. *Growth of the rat prostate gland is facilitated by the autonomic nervous system*. Biol Reprod 1994; 51: 99-107.
- [15] Hale TM, Okabe H, Bushfield TL et al. *Recovery of erectile function after brief aggressive anti-hypertensive therapy*. J Urol 2002; 168: 348-54.
- [16] Rahman NU, Phonsombat S, Bochinski D et al. *An animal model to study lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction: the hyperlipidemic rat*. BJU Int 2007; 100: 658-63.

- [17] Vikram A, Jena GB, Ramarao P. *Increased cell proliferation and contractility of prostate in insulin resistant rats: linking hyperinsulinemia with benign prostate hyperplasia.* Prostate 2010; 70: 79-89.
- [18] Rees RW, Ziessen T, Ralph DJ et al. *Human and rabbit cavernosal smooth muscle cells express Rho-kinase.* Int J Impot Res 2002; 14: 1-7.
- [19] Rees RW, Foxwell NA, Ralph DJ et al. *Y-27632, a Rho-kinase inhibitor, inhibits proliferation and adrenergic contraction of prostatic smooth muscle cells.* J Urol 2003; 170: 2517-22.
- [20] Ponholzer A, Temml C, Wehrberger C et al. *The association between LUTS and vascular risk factors in both sexes.* Eur Urol 2006; 50: 581-6.
- [21] Tarcan T, Azadzoï KM, Siroky MB et al. *Age related erectile and voiding dysfunction: the role of arterial insufficiency.* Brit J of Urol 1998; 82: 26-33.
- [22] Gacci M, Del Popolo G, Macchiarella A et al. *Vardenafil improves urodynamic parameters in men with spinal cord injury: results from a single dose, pilot study.* J Urol 2007; 178: 2040-3.
- [23] Gacci M, Ierardi A, Rose AD et al. *Vardenafil can improve continence recovery after bilateral nerve sparing prostatectomy: results of a randomized, double blind, placebo-controlled pilot study.* J Sex Med 2010; 7(1 Pt 1): 234-43.
- [24] McVary KT, Monnig W, Camps JL Jr et al. *Sildenafil citrate improves erectile function and urinary symptoms in men with erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia: a randomized, double-blind trial.* J Urol 2007; 177(1): 1071-7.
- [25] Liu L, Zheng S, Han P, Wei Q. *Phosphodiesterase-5 inhibitors for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: a systematic review and meta-analysis.* Urology 2011; 77: 123-9.
- [26] Laydner HK, Oliveira P, Oliveira CR et al. *Phosphodiesterase 5 inhibitors for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: a systematic review.* BJU Int 2011; 107: 1104-9.
- [27] Martínez-Salamanca JI, Carballido J, Eardley I et al. *Phosphodiesterase type 5 inhibitors in the management of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms: critical analysis of current evidence.* Eur Urol 2011; 60: 527-35.
- [28] Gacci M, Corona G, Salvi M et al. *A systematic review and meta-analysis on the use of phosphodiesterase 5 inhibitors alone or in combination with  $\alpha$ -blockers for lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia.* Eur Urol 2012 Feb 25 [Epub ahead of print].
- [29] McVary KT, Roehrborn CG, Kaminetsky JC et al. *Tadalafil relieves lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia.* J Urol 2007; 177: 1401-7.
- [30] Stief CG, Porst H, Neuser D et al. *A randomised, placebo-controlled study to assess the efficacy of twice-daily vardenafil in the treatment of lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia.* Eur Urol 2008 Jun; 53(6): 1236-44.
- [31] Roehrborn CG, McVary KT, Elion-Mboussa A, Viktrup L. *Tadalafil administered once daily for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: a dose finding study.* J Urol 2008; 180: 1228-34.
- [32] Porst H, McVary KT, Montorsi F et al. *Effects of once-daily tadalafil on erectile function in men*

with erectile dysfunction and signs and symptoms of benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2009; 56: 727-36, Corrigendum. *Eur Urol* 2011; 59: 1082.

- [33] Tamimi NA, Mincik I, Haughey S et al. A placebo-controlled study investigating the efficacy and safety of the phosphodiesterase type 5 inhibitor UK-369,003 for the treatment of men with lower urinary tract symptoms associated with clinical benign prostatic hyperplasia. *BJU Int* 2010; 106: 674-80.
- [34] Porst H, Kim ED, Casabe AR et al.; for the LVHJ study team. Efficacy and safety of tadalafil once daily in the treatment of men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: results of an international randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Urol* 2011; 60: 1105-13.
- [35] Kaplan SA, Gonzalez RR, Te AE. Combination of alfuzosin and sildenafil is superior to monotherapy in treating lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction. *Eur Urol* 2007; 51: 1717-23.
- [36] Bechara A, Romano S, Casabe A et al. Comparative efficacy assessment of tamsulosin vs. tamsulosin plus tadalafil in the treatment of LUTS/BPH pilot study. *J Sex Med* 2008; 5: 2170-8.
- [37] Liguori G, Trombetta C, De Giorgi G et al. Efficacy and safety of combined oral therapy with tadalafil and alfuzosin: an integrated approach to the management of patients with lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction. preliminary report. *J Sex Med* 2009; 6: 544-52.
- [38] Tuncel A, Nalcacioglu V, Ener K et al. Sildenafil citrate and tamsulosin combination is not superior to monotherapy in treating lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction. *World J Urol* 2010; 28: 17-22.
- [39] Gacci M, Vittori G, Tosi N et al. A randomised, placebo-controlled study to assess safety and efficacy of vardenafil 10 mg and tamsulosin 0,4 mg versus tamsulosin 0,4 mg alone in the treatment of lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *J Sex Med* 2012 Jun; 9(6): 1624-33.
- [40] Donatucci CF, Brock GB, Goldfischer ER et al. Tadalafil administered once daily for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: a 1-year, open-label extension study. *BJU Int* 2011; 107: 1110-6.
- [41] Egerdie RB, Auerbach S, Roehrborn CG et al. Tadalafil 2.5 or 5 mg administered once daily for 12 weeks in men with both erectile dysfunction and signs and symptoms of benign prostatic hyperplasia: results of a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *J Sex Med* 2012; 9: 271-81.
- [42] Goldfischer E, Kowalczyk JJ, Clark WR et al. Hemodynamic effects of once-daily tadalafil in men with signs and symptoms of benign prostatic hyperplasia on concomitant  $\alpha$ 1-adrenergic antagonist therapy: results of a multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Urology* 2012; 79: 875-82.
- [43] Oelke M, Giuliano F, Mirone V et al. Monotherapy with tadalafil or tamsulosin similarly improved lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia in an international, randomised, parallel, placebo-controlled clinical trial. *Eur Urol* 2012; 61: 917-25.
- [44] Foresta C, Caretta N, Corona G et al. Clinical and metabolic evaluation of subjects with erectile dysfunction: a review with a proposal flowchart. *Int J Androl* 2009; 32: 198-211.



La disfunzione erettile e i LUTS, frequenti nella popolazione maschile over 50 e di notevole impatto sulla qualità della vita, sono stati a lungo considerati come patologie distinte. Oggi, invece, la recente acquisizione di nuovi dati scientifici ha permesso di identificare queste due condizioni come un'unica sindrome: DE/LUTS.

Il volume – che si avvale del patrocinio di SIA, SIAMS, SIU e del contributo di autorevoli studiosi – delinea un quadro ricco e sistematico delle attuali conoscenze e offre suggerimenti diagnostici, terapeutici e di management di immediata fruibilità, proponendosi come uno strumento indispensabile per la pratica clinica.