

Aurelio Sessa<sup>1</sup>, Raffaella Michieli<sup>1</sup>, Emanuele A. Jannini<sup>2</sup>, Bruno Giannusso<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Società Italiana di Medicina Generale, Firenze; <sup>2</sup> Università di Roma Tor Vergata; <sup>3</sup> Policlinico Morgagni, Catania

## La disfunzione erettile, malattie croniche e il medico di medicina generale al centro delle scelte terapeutiche

La disfunzione erettile (DE) è tra i più comuni problemi sessuali maschili. La sua incidenza aumenta con l'età e un terzo degli uomini nel corso della loro vita lamenta questo disturbo<sup>1</sup> e ha un impatto negativo sulla relazione di coppia, sulla qualità della vita e sul livello di autostima del soggetto interessato. La DE può essere considerata anche come un sintomo di presentazione o una spia di una malattia cardiovascolare non conosciuta<sup>2</sup>.

L'aumento di incidenza della DE con l'aumentare dell'età comporta inevitabilmente il fatto che si possa spesso associare a malattie croniche. Per alcune la correlazione può essere di reciprocità, quale espressione di disfunzione endoteliale (malattie cardiovascolari), per altre possono intervenire anche complesse interazioni endocrine e neurologiche (diabete mellito, obesità), per altre ancora correlazioni anatomico-funzionali (ipertrofia prostatica benigna) e per altre ancora la correlazione non risulta a tutt'oggi completamente definita nei suoi contorni fisiopatologici (depressione).

### DE e diabete

I pazienti affetti da diabete mellito tipo 2 hanno un rischio tre volte maggiore di presentare una DE rispetto alla popolazione generale<sup>3</sup>. L'insorgenza della DE nei soggetti con diabete inizia mediamente 10-15 anni prima rispetto ai soggetti di pari età non diabetici<sup>4</sup>. Fortunatamente oggi è aumentata la consapevolezza che la DE può essere una

complicanza significativa e comune nel paziente diabetico, sia perché le conoscenze sulle disfunzioni sessuali sono aumentate, sia perché l'armamentario terapeutico è diventato più consistente.

Basti pensare che secondo il Rapporto Sociale sul Diabete svolto dall'Associazione Medici Diabetologi nel 2003, dalle interviste raccolte dai pazienti diabetici che frequentavano gli ambulatori diabetologici, la preoccupazione di avere come complicanza la DE era all'ultimo posto.

La storia naturale della DE nei pazienti con diabete mellito è graduale nel tempo. Nel diabete sono i meccanismi vascolari e neurologici quelli più comunemente coinvolti nella problematica disfunzionale. I fenomeni aterosclerotici nelle arterie pudende e peniene sono responsabili del ridotto afflusso ematico nei corpi cavernosi. La perdita della compliance nelle trabecole cavernose provoca anche una perdita del deflusso venoso, comportando anche l'incapacità dei corpi cavernosi di espandersi e determinare il meccanismo dell'erezione. La neuropatia autonoma è la maggiore responsabile dell'alta incidenza della DE nei pazienti diabetici. Le fibre nervose noradrenergiche e acetolinergiche nei corpi cavernosi sono ridotte nei pazienti diabetici e ciò comporta una perdita del miorelasciamento mediato dal sistema autonomo, che è essenziale per l'erezione.

La DE può migliorare la sensibilità dello screening per le malattie cardiovascolari nei pazienti con diabete tipo 2<sup>5</sup>.

Un'indagine svolta nell'ambito delle cure primarie, laddove il MMG andava a chiedere proattivamente a tutti i pazienti a rischio di DE e a sottoporli l'IIEF-5, ha rilevato che il 57% dei pazienti ipertesi, il 64% dei diabetici e il 70% dei pazienti con diagnosi di IPB lamentavano una qualsiasi forma di DE<sup>6</sup>.

Poiché la prevalenza del diabete mellito tipo 2 nei dati di *Health Search*<sup>7</sup> è del 7,7%, ben si evidenzia come il ruolo del medico di famiglia possa essere determinante nel far emergere questo problema all'interno di questa popolazione.

### DE e malattie cardiovascolari

Di converso tutti gli uomini che lamentano una DE dovrebbero essere sottoposti a uno screening per le malattie cardiovascolari<sup>8</sup>. Uno studio condotto su 300 uomini con dolore toracico acuto e coronaropatia, evidenzia che i sintomi della DE sono iniziati prima della diagnosi di coronaropatia nel 67% dei pazienti, nonostante non vi fossero differenze cliniche o angiografiche significative tra gli uomini con DE e quelli senza DE. L'intervallo medio dall'insorgenza della DE alla comparsa dei sintomi di coronaropatia era di 38,8 mesi<sup>9</sup>, periodo in cui si sarebbe potuto intervenire per ridurre il fattore di rischio cardiovascolare, strategia raccomandata tra l'altro dall'*European Association of Urology* (EAU)<sup>10</sup>. Le stesse Linee Guida raccomandano che i pazienti che presentano una patologia cardiovascolare associata a DE vengano testati sotto

sforzo e valutati per la tolleranza all'esercizio fisico, per accertare che il paziente abbia una riserva coronarica sufficiente a sostenere l'attività sessuale prima dell'inizio di qualsiasi trattamento. Anche lo studio PCPT (*Prostate Cancer Prevention Trial*) ha stabilito che i pazienti con DE avevano un rischio significativamente superiore di avere un'angina, un infarto, uno stroke, un TIA, un'insufficienza cardiaca congestizia o aritmie cardiache rispetto alle persone senza DE<sup>11</sup>.

Una query svolta nel 2015 sui dati dei *Health Search*, il più importante database delle medicina generale italiana, che contiene i dati di oltre 1 milione di assistiti italiani, evidenzia che nel momento in cui è stata posta diagnosi di DE il 5,4% di questi aveva il diabete, il 14,4% era iperteso e il 2,81% aveva una diagnosi di cardiopatia ischemica. Laddove la diagnosi di DE era monosintomatica il 2,9% avrebbe sviluppato un diabete nei tre anni successivi, il 2,2% una cardiopatia ischemica e lo 0,72% un'arteriopatia periferica.

## DE e LUTS/IPB

Molti studi hanno documentato una relazione tra disfunzioni sessuali maschili e disturbi delle basse vie urinarie (*Low Urinary Tract Symptoms*, LUTS) correlate all'ipertrofia prostatica benigna (IPB)<sup>12</sup>. I LUTS sono frequenti nei pazienti con DE ed esiste una forte correlazione tra la severità dei LUTS e il grado di DE, il che fa pensare a una relazione causale o più ancora, alla presenza di un comune meccanismo patogenetico<sup>13,14</sup>. In questo caso l'ischemia a livello pelvico su base aterosclerotica che coinvolge prostata, pene e vescica è il meccanismo che unisce alcune ipotesi, che vedono alla base principalmente una riduzione del segnale ossido nitrico-mediato<sup>15</sup>. La presenza di un profilo di rischio vascolare di lungo termine può avere un impatto importante nella genesi della DE e può essere la causa di alterazioni strutturali e funzionali in corso di LUTS<sup>16</sup>. Il processo aterosclerotico pelvico come fattore causale dei LUTS e della DE è supportato anche dal fatto che i pazienti a maggior rischio aterosclerotico (diabetici, ipertesi, dislipidemici e fumatori) sono coloro che sviluppano questi disturbi in misura

maggiore rispetto a chi non ha questi fattori di rischio<sup>17</sup>.

È raccomandabile esplorare la funzione sessuale nei pazienti che si presentano con LUTS<sup>18</sup>, così come valutare le comorbidità e le terapie in corso prima di prescrivere ulteriori trattamenti farmacologici.

## DE e obesità

Nel *Massachusetts Male Aging Study* è stato evidenziato che l'obesità raddoppia il rischio di soffrire di DE<sup>19</sup>. L'aumento del BMI e della circonferenza vita sono stati associati a una significativa riduzione del testosterone circolante, e tutto ciò giustifica l'alta prevalenza di DE negli obesi e nei soggetti in sovrappeso<sup>20</sup>. L'obesità centrale nei soggetti che soffrono di DE identifica soggetti ad alto rischio CV, soprattutto tra le persone più giovani. Un'attività sessuale non soddisfacente può rappresentare per il paziente una forte motivazione di consulto del medico, il quale può approfittare per incoraggiare il paziente a cambiare gli stili di vita per migliorare non solo la DE, ma il suo stato di salute generale. È stato dimostrato che strategie di intervento basate sul miglioramento degli stili di vita, migliorano la funzione endoteliale, la biodisponibilità dell'ossido nitrico e i livelli di testosterone, migliorando la DE<sup>21</sup>.

## DE e depressione

Il disturbo d'ansia e la depressione sono spesso individuabili tra le persone che soffrono di DE e tra di loro vi è senz'altro una relazione bidirezionale. Tali situazioni sono spesso sotto-diagnosticate e sotto-trattate, anche perché non è facile dimostrarne la correlazione<sup>22</sup>. Curare la depressione giova alla DE e viceversa, anche se la maggior parte degli antidepressivi hanno effetti negativi sulla funzione sessuale. In uno studio asiatico, pazienti non trattati per la depressione dimostrano un alto rischio di presentare DE, paragonati ad un gruppo di controllo<sup>23</sup>. La prevalenza life long della depressione in *Health Search* è del 3,5% nei soggetti di sesso maschile, ma certamente di più sono i pazienti con disturbi distimici minori, che potrebbero essere indagati per DE da parte del medico di famiglia e giovarsi di una terapia con inibitori della PDE5.

## Dal barometro della salute alla terapia della DE

Una normale funzione erettile è, quindi, un indicatore di buona salute metabolica e cardiovascolare; in altre parole, della salute generale. Questo concetto clinico, sancito dalla ormai celebre definizione "Il pene come barometro della salute endoteliale"<sup>24</sup>, poggia su una lunga serie di evidenze scientifiche che hanno, nel corso dell'ultimo decennio, individuato l'appena discussa associazione evidente e indiscutibile fra sindrome metabolica, malattia aterosclerotica, sindrome depressiva, sintomi del basso tratto urinario e disfunzione erettile<sup>25-27</sup>. Fra i diversi meccanismi patogenetici responsabili di questa correlazione, i più rilevanti sono la disfunzione endoteliale, l'ipertono adrenergico e i bassi livelli di testosterone plasmatico. È dunque certo che la popolazione maschile affetta da diabete, così come quella con ipertensione e obesità, presenta al proprio interno una prevalenza di DE significativamente superiore rispetto alla popolazione generale, ed è quindi indispensabile che il MMG prima di tutti sia pienamente consapevole delle ricadute che tale correlazione implica nella pratica clinica<sup>28,29</sup>.

I meccanismi che accomunano la patologia cardiovascolare e la DE si traducono, come logica conseguenza, in una comune strategia di trattamento. Il primo momento terapeutico di fronte a un paziente con deficit di erezione è una discussione informativa su tutto ciò che egli stesso può fare, prima ancora di assumere un farmaco, per migliorare la propria efficienza sessuale. Conoscere i fattori di rischio cardiovascolare e combatterli intervenendo sui propri stili di vita è uno strumento di prevenzione primaria fondamentale, e i nostri pazienti sembrano esserne finalmente coscienti. L'impegno del MMG *in primis* è oggi rivolto a informare su quanti aspetti del benessere dipendano da un cuore sano e da un metabolismo in ordine. Non è quindi solo compito dello specialista, ma *a fortiori* del MMG rendere l'assistito consapevole del fatto che normalizzare il peso corporeo, associando a un regime dietetico adeguato una regolare attività fisica, non è solo una norma di prevenzione di futuri problemi sessuali,

ma anche un provvedimento terapeutico dagli effetti immediati sulla performance erettiva<sup>30</sup>. La ricerca clinica ci ha infatti insegnato che il trattamento delle patologie sistemiche consente di raggiungere, nel paziente con DE associata, un triplice ordine di benefici: migliorare l'efficienza erettiva spontanea, ottimizzare la risposta ai farmaci per la DE, e condizionare positivamente la storia naturale della patologia erettiva.

La DE assume, dunque, i contorni di un vero problema di salute, con impatto consistente sulla qualità di vita dell'individuo che ne è affetto e, in misura simile, della partner, che vive, pur con dinamiche psicologiche diverse, un disagio analogo. Numerose analisi riportate in letteratura scientifica evidenziano come il senso di inadeguatezza che colpisce l'individuo con deficit di erezione si manifesta non solo nella sfera della sessualità, ma anche in altri ambiti, quali le relazioni sociali e l'attività lavorativa, condizionando negativamente la qualità complessiva del vivere. La DE deteriora, dunque, in misura ulteriore la qualità di vita in categorie di pazienti il cui benessere è già compromesso da patologie croniche. In conseguenza dell'associazione fisiopatologica descritta, il sintomo DE può rappresentare un marker di patologia, una manifestazione precoce di condizioni sistemiche e rivelarsi in quest'ottica un prezioso sintomo sentinella nell'attività clinica del MMG<sup>31</sup>. L'ambulatorio del MMG è il primo filtro, all'interno del quale può completarsi, con piena competenza, l'approccio clinico di primo livello al paziente con DE che, come ormai codificato dalle Linee Guida internazionali, consisterà in un'anamnesi accurata, un esame obiettivo locale, una determinazione del profilo endocrino-metabolico essenziale e la prescrizione di una terapia orale quanto più adeguata possibile al profilo complessivo del paziente<sup>32</sup>. La gestione integrata del problema, che prevede l'intervento dell'andrologo, è un'opzione di cui il MMG deve sempre poter disporre, e che si rende necessaria in particolari situazioni cliniche, quali quelle che vedono coinvolti pazienti molto giovani, o soggetti che, per patologie associate o di propria iniziativa, richiedono approfondimenti diagnostici strumentali, o nei casi in cui emerga una patologia endocrina quale l'ipogonadismo

TABELLA I.

L'approccio clinico di primo livello al paziente con DE.

- Anamnesi
- Esame obiettivo
- Chimica clinica generale (glicemia, assetto lipidico, ecc.)
- Valutazione ormonale essenziale (testosterone totale e prolattina)
- Terapia orale di I livello

o l'iperprolattinemia, o ancora nei pazienti che non rispondono al primo livello terapeutico<sup>33</sup>. La consapevolezza del medico nell'identificare la DE quale problema di salute al pari di altre patologie appare oggi diffusa e la cultura di un intervento medico mirato al paziente prima che al sintomo disfunzionale appartiene al medico anche al di fuori dell'ambito specialistico. Qui presentiamo i dati di una recentissima indagine che abbiamo condotto mediante intervista telefonica a 200 cardiologi e diabetologi ambulatoriali, dimostrando come circa il 90% di tali figure specialistiche consideri la DE una patologia come altre, in misura quasi sovrapponibile a quanto risposto da un campione di 200 andrologi (Fig. 1). Meno consapevole, secondo i dati ricavati dalla nostra indagine, appare il paziente: su 1000 soggetti con problemi di erezione, solo la metà di essi si dimostra pienamente convinto della dignità clinica della DE come malattia. Una maggiore consapevolezza appare invece nelle risposte delle compagne degli uomini affetti da DE: l'84% di esse riconosce la disfunzione sessuale come problema di salute (Fig. 2) e si conferma ancora, una volta, un riferimento affidabile per il medico nell'emersione e nella gestione clinica delle disfunzioni sessuali maschili.

Il MMG protagonista della scelta terapeutica

È evidente che la vera rivoluzione terapeutica si è compiuta quando è stato messo nelle mani del medico, generalista e specialista, il primo efficace e sicuro trattamento della DE *per os*: i PDE5 inibitori. Disegnamone il profilo, utilissimo per la scelta che il clinico dovrà fare: sildenafil si caratterizza per primogenitura e spiccata abilità (nei massimi dosaggi) di influenzare l'aspetto vascolare così tanto relato alla patogenesi della DE<sup>34</sup>. Si usa alle dosi di 25, 50 e 100 mg. Tadalafil (disponibile alle dosi di 5, 10 e 20 mg) gode di una particolare farmacocinetica che lo rende indicato per uso cronico, anche a bassi dosaggi<sup>14</sup> anche nel trattamento della comorbidità coi già citati LUTS. Avanafil, titolato in 50, 100 e 200 mg, è la molecola più recente sul mercato italiano, che si caratterizza per la più spiccata selettività per il target enzimatico, la PDE5, facendone il farmaco con la minor potenzialità di effetti collaterali, in genere dovuti alla cross-reazione con altre PDE, come la 1, la 6 e la 11. Restano da disaminare le caratteristiche di vardenafil (5, 10 e 20 mg): oltre ad avere una rapidità di azione ( $T_{max}$ ) particolarmente

TABELLA II.

I benefici del trattamento delle patologie associate alla DE.

- Migliorare la funzione erettiva
- Ottimizzare la risposta ai farmaci per la DE
- Rallentare l'evoluzione naturale del danno
- Ripristinare la qualità della vita
- Incontrare le reali esigenze del paziente

efficiente e un'emivita ( $T_{1/2}$ ) perfettamente in grado di intercettare i bisogni del paziente e della coppia, si caratterizza per essere la molecola farmacologicamente più potente tra quelle a disposizione del MMG. La sua capacità di inibire la PDE5 è la più efficiente; ciò si traduce nella possibilità di utilizzare i più bassi dosaggi a fronte di una completa efficienza terapeutica. Inoltre vardenafil ha la migliore costante di dissociazione (Kd), rimanendo legata al substrato per più lungo tempo rispetto agli altri PDE5i. Anche questo si traduce in una notevole capacità di incontrare le aspettative terapeutiche del medico e i bisogni dello stesso paziente. Ma c'è di più: vardenafil è stato il primo dei PDE5i a intercettare un bisogno primario del paziente con DE<sup>28</sup>, un bisogno sistematicamente disatteso dalle altre molecole. Non c'è MMG e specialista che non ricordi pazienti con DE in cui il limite più formidabile all'utilizzo della terapia per la DE prescritta era... la terapia stessa, e lo stigma sociale che alla terapia è inevitabilmente associato. Essere riconosciuti dal farmacista e dalla partner come utilizzatore di compresse "morfologicamente" e mediaticamente note (e individuanti lo stato

di 'impotenza') viene vissuto dalla maggior parte dei pazienti come un "supplemento di pena" che una condizione così invalidante come la DE certamente non merita. Ecco per quale motivo vardenafil si presenta oltre che nella tradizionale veste farmacologica, in quella innovativa della compressa orodispersibile. Tre sono i vantaggi evidenti: il primo è la rapidità di azione percepita (la compressa si scoglie istantaneamente sulla lingua), la comodità della assunzione senz'acqua (solo chi non ha mai visitato e preso in carico un paziente con DE non si rende conto di quanto sia critico nella più gran parte dei setting sessuali il bisogno di deglutire una medicina con un bicchiere di acqua...) e la discrezione dello stesso trattamento (è l'unica compressa irriconoscibile come medicina e a quel sapore di menta che le hanno conferito il soprannome per cui è nota ai pazienti: "mentina dell'amore"). Il MMG attento a tutti gli aspetti farmacologici citati sarà quindi in grado di modulare la sua scelta sulla base delle caratteristiche del PDE5i che si appresta a prescrivere in scienza e coscienza: presenza di comorbidità, durata di azione, tempo di esordio del farmaco, effetti collaterali, potenza farma-

cologica e, infine, lungi dall'essere l'ultimo parametro da considerare, la discrezione.

## Conclusione

L'aumento della vita media della popolazione ha portato inevitabilmente a un incremento delle patologie croniche che portano i pazienti a un più frequente contatto con il medico. Il MMG è la figura professionale che più di tutte svolge un ruolo di presa in carico longitudinale di questi pazienti. Fino a qualche tempo fa la DE veniva vista esclusivamente come un sintomo inquadrabile in un disturbo correlato alla qualità di vita del paziente e risolvibile con un approccio terapeutico finalizzato a questo. Oggigiorno la DE si accompagna molto spesso alla presenza di patologie croniche e nell'ambito di queste deve essere visto e per alcune patologie può essere addirittura il sintomo sentinella. Un sintomo che da una parte ci avverte della necessità di impattare radicalmente sugli stili di vita, dall'altra che può essere curato attraverso una molteplicità di opzioni terapeutiche nelle mani di un MMG capace di prendersi carico dei reali bisogni del paziente.

## Messaggi chiave

1. La DE è una patologia molto frequente soprattutto negli uomini affetti da patologie croniche
2. Uomini che dichiarano di soffrire di DE vanno indagati per diabete, malattie cardiovascolari, ipogonadismo, ecc., essendo questa un sintomo spia e sentinella di molte patologie d'organo e sistemiche
3. Il possibile miglioramento della DE attraverso il cambio degli stili di vita è la scelta terapeutica più efficace per stimolare la compliance degli uomini con fattori di rischio cardiovascolare
4. I farmaci per la DE, per quanto tra loro diversi e capaci di intercettare diverse esigenze cliniche, sono sicuri ed efficaci anche nei pazienti affetti da patologie croniche

## Bibliografia

- 1 Heidelberg JJ. *Management of erectile dysfunction*. Am Fam Physician 2010;81:305-12.
- 2 Miner MM, et al. *Erectile dysfunction: a sentinel marker for cardiovascular disease in primary care*. Cleve Clin J Med 2007;74:s30-s7.
- 3 Feldman HA, et al. *Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study*. J Urol 1994;151:54-61.
- 4 Chu NV, et al. *Diabetes and erectile dysfunction*. Clin Diabetes 2001;19:45-7.
- 5 Gazzaruso C et al. *Erectile dysfunction can improve the effectiveness of the current guidelines for the screening for asymptomatic coronary artery disease in diabetes*. Endocrine 2011;40: 273-9
- 6 Sessa A, et al. *An automated electronic reminder to improve erectile dysfunction diagnosis in at risk patients*. J Sex Med 2005;2:54.
- 7 www.healthsearch.it
- 8 Kostis JB, et al. *Sexual dysfunction nad cardiac risk (the Second Princeton Consensus Conference)*. Am J Cardiol 2005;86:313-21.
- 9 Montorsi F, et al. *Erectile dysfunction prevalence, time of onset and association with risk factors in 300 consecutive patients with acute chest pain and angiographically documented coronary heart disease*. Eur Urol 2003;44:360-4.
- 10 *European Association of Urology Guideline on Male Sexual Dysfunction: erectile dysfunction and premature ejaculation 2013*. www.uroweb.org
- 11 Thompson IM, et al. *Erectile dysfunction and subsequent cardiovascular disease*. JAMA 2005;294:2996-3002.

- <sup>12</sup> Broderick GA. *Oral pharmacotherapy and the contemporary evaluation and management of erectile dysfunction*. Rev Urol 2003;5:S9-20.
- <sup>13</sup> Speakman MJ. *PDE5 inhibitors in the treatment of LUTS*. Curr Pharm Des 2009;15:3502-5.
- <sup>14</sup> Orabi H, et al. *Association of lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction: pathophysiological aspects and implications for clinical management*. Int J Impot Res 2011;23:99-108.
- <sup>15</sup> Azadzi KM, et al. *Molecular reactions and ultrastructural damage in the chronically ischemic bladder*. J Urol 2011;186:2115-22.
- <sup>16</sup> Gacci, 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.
- <sup>17</sup> Ponholzer A, et al. *Lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction, links for diagnosis, management and treatment*. Int J Impot Res 2007;19:544-50.
- <sup>18</sup> Mirone V, et al. *Current benign prostatic hyperplasia treatment: impact on sexual function and management of related sexual adverse events*. Int J Clin Pract 2011;65:1005-13.
- <sup>19</sup> Han TS, et al. *EMAS group. Impaired quality of life and sexual function in overweight and obese men: the European Male Ageing Study*. Eur J Endocrinol 2011;164:1003-1.
- <sup>20</sup> Corona G, et al. *The age related decline of testosterone is associated with different specific symptoms and signs in patients with sexual dysfunction*. Int J Androl 2009;32:720-8.
- <sup>21</sup> Esposito K, et al. *Effect of lifestyle changes on erectile dysfunction in obese men: a randomized controlled trial*. JAMA 2004;291:2978-84.
- <sup>22</sup> Rajkumar RP, et al. *Depression and anxiety in men with sexual dysfunction: a retrospective study*. Compr Psychiatry 2015;60:114-8.
- <sup>23</sup> Huang SS, et al. *Newly diagnosed major depressive disorder and the risk of erectile dysfunction: a population-based cohort study in Taiwan*. Psychiatry Res 2013;210:601-6.
- <sup>24</sup> McCullogh AR. *The penis as a barometer of endothelial health*. Rev Urol 2003;5(Suppl 7):S3-S8.
- <sup>25</sup> Corona G, et al. *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.
- <sup>26</sup> Shiri R, et al. *Bidirectional relationship between depression and erectile dysfunction*. J Urol 2007;177:669-73.
- <sup>27</sup> Manolis A, et al. *Sexual dysfunction: the "prima ballerina" of hypertension-related quality-of-life complications*. J Hypertens 2008;11:2074-84.
- <sup>28</sup> Jannini EA, et al. *Health-related characteristics and unmet needs of men with erectile dysfunction: a survey in five european countries*. J Sex Med 2014;11:40-50.
- <sup>29</sup> Parazzini F, et al. *Diabetes, cardiovascular diseases and risk of erectile dysfunction: a brief narrative review of the literature*. Arch Ital Urol Androl 2009;81:24-31.
- <sup>30</sup> Kolotkin RL, et al. *Sexual functioning and obesity: a review*. Obesity 2012;20:2325-33.
- <sup>31</sup> Lewis RW, et al. *Definitions/Epidemiology/Risk Factors for Sexual Dysfunction*. J Sex Med 2010;7:1598-607.
- <sup>32</sup> Foresta C, et al. *Clinical and metabolic evaluation of subjects with erectile dysfunction: a review with a proposal flowchart*. Int J Androl 2008;32:198-211.
- <sup>33</sup> Hackett G. *The burden and extent of comorbid conditions in patients with erectile dysfunction*. Int J Clin Pract 2009;63:1205-13.
- <sup>34</sup> Jannini EA, et al. *The endotrial study: a spontaneous, open-label, randomized, multicenter, crossover study on the efficacy of sildenafil, tadalafil, and vardenafil in the treatment of erectile dysfunction*. J Sex Med 2009;6:2547-60.