

# INDICE

- **INTRODUZIONE**

1. PATOGENESI DELLA DISFUNZIONE ERETTILE.....	2
2. DISFUNZIONE ERETTILE COME FATTORE DI RISCHIO CARDIOVASCOLARE .....	9
3. GLI ALGORITMI PER LA PREVISIONE DEL RISCHIO CARDIOVASCOLARE.....	11
4. FATTORI DI RISCHIO CARDIOVASCOLARE NEL SOGGETTO CON DISFUNZIONE ERETTILE.....	15
a. Convenzionali.....	18
b. Non convenzionali.....	19

• <b>SCOPO DELLO STUDIO.....</b>	<b>25</b>
• <b>METODI.....</b>	<b>26</b>
• <b>RISULTATI.....</b>	<b>32</b>
• <b>DISCUSSIONE.....</b>	<b>42</b>
• <b>CONCLUSIONI.....</b>	<b>47</b>
• <b>BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>48</b>

# INTRODUZIONE

## 1. PATOGENESI DELLA DISFUNZIONE ERETTILE

La disfunzione erettile (DE) è stata definita nel 1993 dalla NIH Consensus Conference come l'incapacità ad ottenere e/o mantenere un'erezione peniena sufficiente per un rapporto sessuale soddisfacente, che perduri da almeno tre mesi (NIH Consensus Conference 1993).

La DE è un disordine multifattoriale. Infatti, nella maggior parte dei soggetti, l'insieme di più fattori, organici, relazionali ed intrapsichici, concorrono alla sua patogenesi (Petrone et al., 2003; Jannini et al., 2010).

### *Cenni di fisiologia dell'erezione*

L'erezione peniena è un evento neuro-vascolare che risulta dall'interazione tra il sistema nervoso (centrale e periferico) ed il sistema delle cellule muscolari lisce (CML) peniene (della parete arteriolare e delle trabecole che costituiscono i corpi cavernosi). L'erezione si verifica quando i corpi cavernosi vengono riempiti di sangue, grazie al rilassamento delle CML arteriolari e cavernose. La conseguente espansione dei corpi cavernosi causa la compressione delle vene emissarie contro la tonaca albuginea, riducendo così l'efflusso sanguigno tramite il sistema venoso. Questi eventi portano ad un ingorgo sanguigno a livello penieno che ne determina la rigidità (Lue et al., 2010; Morelli et al., 2006).

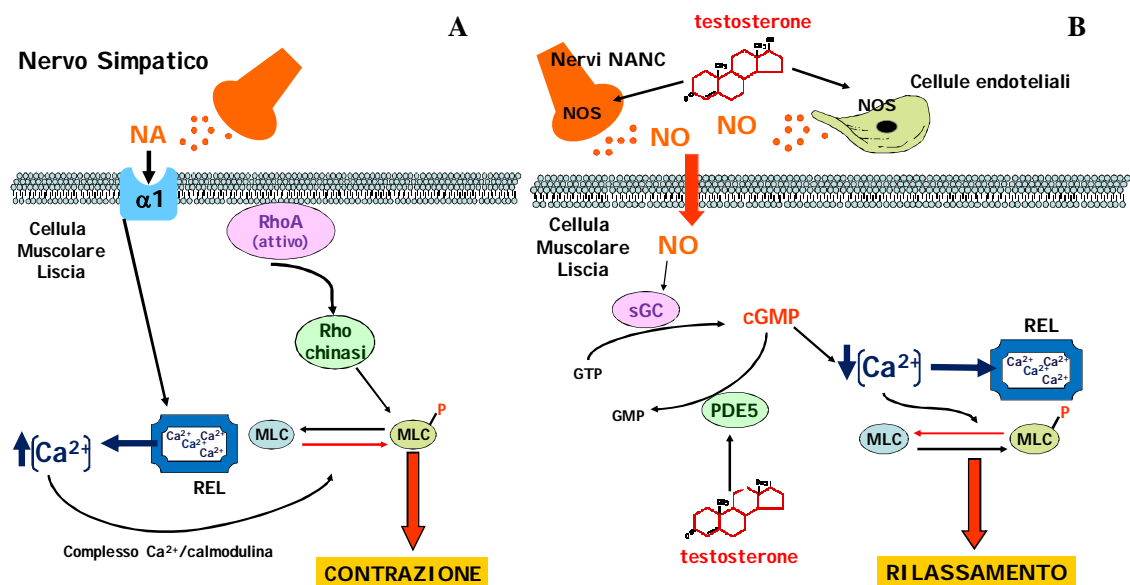
I meccanismi nervosi centrali che regolano l'erezione peniena sono complessi ed ancora solo parzialmente compresi. Il ruolo del sistema nervoso centrale è quello di coordinare diversi stimoli sensitivi (visivi, uditivi, tattili, olfattori e fantasie) con valenza sessuale e trasmetterli al midollo spinale e successivamente ai fasci nervosi che controllano gli eventi vascolari penieni. Le strutture peniene sono innervate dai nervi pudendi, che originano dal tratto sacrale del midollo spinale (S2-S4) e che contengono fibre sensitive e fibre motorie, e dai nervi cavernosi, che originano dal plesso pelvico e contengono fibre simpatiche (T11-L2) e parasimpatiche (S2-S4). Le fibre nervose che afferiscono alle strutture peniene sono di tipo adrenergico, colinergico e non-adrenergico/non-colinergico (NANC). L'erezione è inibita dal tono simpatico basale, mediato principalmente dalla noradrenalina (NA) e dall'endotelina-1 (ET-1), mentre il sistema parasimpatico

promuove il rilascio di neurotrasmettitori ad azione miorilassante, di cui i principali sono l'acetilcolina e NO (Lue et al., 2010; Morelli et al., 2006).

NO è il più importante mediatore del rilassamento delle CML e la sua sintesi è catalizzata dall'azione delle NO sintasi (NOS), espresse a livello delle CML stesse, delle fibre nervose e delle cellule endoteliali (Lue et al., 2010; Morelli et al., 2006).

I fattori pro-contrattili, che mantengono il pene in stato di flaccidità, agiscono attivando vie di segnalazione che portano ad un transitorio incremento della concentrazione intracellulare di calcio. Le CML sono in grado di mantenere lo stato di contrazione anche quando il calcio intracellulare ritorna alle concentrazioni basali e questo grazie alle cosiddette vie di sensibilizzazione al calcio, di cui la più importante è la via di RhoA/Rho-chinasi (Figura 1A).

I processi di rilassamento delle CML vascolari e cavernose si svolgono ad opera di vari fattori di rilassamento ma, tra questi, il ruolo cardine è giocato da NO. In seguito a stimoli di tipo sessuale, NO è rilasciato dalle terminazioni nervose e dalle cellule endoteliali. Successivamente, NO attraversa la membrana delle CML e si lega alla guanilato ciclasi solubile all'interno del citoplasma che viene così attivata e converte la guanosina trifosfato (GTP) in guanosina monofosfato ciclico (cGMP), il secondo messaggero che attiva la via di segnalazione che, riducendo i livelli intracellulari di calcio, culmina nel rilassamento della cellula muscolare liscia (Figura 1B). Altri fattori di rilassamento, come il peptide intestinale vasoattivo, le prostaglandine (PGE) E<sub>1</sub> ed E<sub>2</sub>, agiscono invece tramite l'attivazione dell'adenilato ciclasi che converte l'adenosina trifosfato (ATP) in adenosina monofosfato ciclico (cAMP). Anche l'azione del cAMP porta infine alla riduzione della concentrazione intracellulare di calcio e al rilassamento della CML. La degradazione sia di cGMP che di cAMP si svolge ad opera della fosfodiesterasi di tipo 5 (PDE5) che converte il cGMP ed il cAMP nei rispettivi metaboliti inattivi, GMP e AMP, reinstaurando il tono muscolare basale e la flaccidità peniena (Figura 1B) (Lue et al., 2010; Morelli et al., 2006).



**Figura 1.** Fisiologia dell'erezione.

NA= noradrenalina; REL= reticolo endoplasmatico liscio; MLC= catene leggere di miosina; NANC= non-adrenergico/non-colinergico; NO= ossido nitrico; NOS= NO sintasi; sGC= guanilato ciclasi solubile; GTP/GMP= guanosina tri/mono-fosfato; cGMP= GMP ciclico; PDE5= fosfodiesterasi-5

### Patogenesi della disfunzione erettile

Quando uno o più dei processi sopra riportati è disfunzionante, i meccanismi di rilasciamento delle CML non avvengono come dovrebbe, dando luogo alla DE.

Mentre in passato Masters e Jhonson avevano attribuito un'origine psicogena o relazionale al 95% dei casi di DE, studi recenti hanno dimostrato che la DE è riconducibile in misura maggiore a cause organiche. In base agli studi effettuati nell'ultima decade, si può affermare che la DE risulta essere, nella maggior parte dei casi, una patologia multifattoriale, in cui la componente organica, quella relazionale e quella intrapsichica sono interconnesse e si influenzano reciprocamente (Tabella 1) (Petrone et al., 2003; Jannini et al., 2010).

Componenti della DE	Fattori di rischio (elenco parziale)	Meccanismo patogenetico
<b>Intrapsichica</b>	- Educazione, Religione - Depressione, ansia - Conflitti in famiglia - Relazioni extracoppia	- Ridotta o alterata percezione degli stimoli sessuali a livello centrale
<b>Relazionale</b>	- Disturbi della sessualità nella partner	- Ridotta o alterata percezione degli stimoli sessuali a livello centrale - Incoordinazione dei tempi/desideri tra i partner - Difficoltà alla penetrazione (es. per scarsa lubrificazione vaginale)
<b>Organica</b>		
<i>Vascolare</i>	- Diabete mellito/iperglicemia	- Disfunzione endoteliale - Disfunzione nitrgica - Inattivazione di NO da parte dei ROS - Iperattività simpatica - Iperattività RhoA/Rho-chinasi - Alterazione strutturale dei tessuti penieni
	- Fumo di sigaretta	- Disfunzione endoteliale
	- Ipertensione	- Iperattività RhoA/Rho-chinasi - Aumentati livelli di ET-1 - Aumentati livelli di Angiotensina II
	- Ipercolesterolemia	- Iperattività RhoA/Rho-chinasi - Aumentati livelli di ET-1
<i>Neurogena</i>	- Traumi midollari - Prostatectomia radicale - Malattie demielinizzanti - Patologie neurologiche sensitive	- Interruzione della trasmissione del segnale nervoso afferente e/o afferente
	- Sindromi disautonomiche	- Compromissione del segnale colinergico e/o nitrgico
<i>Ormonale</i>	- Ipogonadismo	- Ridotta attività di NOS e PDE5 - Ridotta libido
	- Iperprolattinemia	- Ipogonadismo - Meccanismo diretto?
	- Acromegalia	- Ipogonadismo - Meccanismo diretto?
	- Ipertiroidismo	- Ridotta produzione NO - Ipogonadismo
	- Ipotiroidismo	- Iperprolattinemia → Ipogonadismo - Meccanismo diretto?

**Tabella 1.** Cause e meccanismi patogenetici della disfunzione erettile (DE).

NO=ossido nitrico; ROS=specie reattive dell'ossigeno; ET-1=endotelina-1;  
NOS=NO sintasi; PDE5=fosfodiesterasi-5

### 1) Componente intra-psichica della DE

Dal momento che gli stimoli sensitivi e le fantasie rappresentano un punto cruciale per l'inizio dei processi che culminano nell'erezione peniena, le paure e gli eventi traumatici possono influenzare negativamente le capacità sessuali e determinare anche una completa assenza di erezione. Le regole imposte da una determinata società o l'educazione impartita dalla famiglia sono fattori che possono condizionare negativamente la funzione erettile (e sessuale in generale) fin dall'inizio dell'attività sessuale dell'individuo. Eventi specifici o situazioni legate alla partner possono invece condizionare la capacità erettile in soggetti che in precedenza non avevano avuto problemi. In queste situazioni, la DE si

accompagna spesso ad altri disturbi della sessualità come il calo del desiderio o disturbi eiaculatori (Althof et al., 2010).

## *2) Componente relazionale della DE*

Il corretto verificarsi dell'erezione peniena è condizionato anche dalla relazione tra i partner. In particolare, la menopausa o malattie capaci di determinare nella partner un disturbo della sfera sessuale (patologie o terapie che determinino menopausa precoce, malattie psichiatriche e relativi farmaci, patologie ginecologiche come infezioni ricorrenti o endometriosi, ecc) possono alterare la funzione sessuale maschile a vari livelli, compresa la funzione erettile. A sua volta, è stato dimostrato che la presenza di DE nel partner può influenzare negativamente la funzione sessuale femminile, riducendo il desiderio sessuale, la lubrificazione vaginale e la capacità di raggiungere l'orgasmo, creando così un circolo vizioso nella relazione sessuale di coppia (Althof et al., 2010).

## *3) Componente organica della DE*

### *3a) Fattori di rischio vascolari*

La DE e le malattie cardiovascolari (MCV) condividono molti fattori di rischio, quali l'ipertensione, l'ipercolesterolemia, il diabete mellito (DM), l'obesità e l'abitudine al fumo di sigaretta. In realtà, la DE è da considerare come una delle espressioni cliniche della malattia aterosclerotica. Il meccanismo patogenetico comune tra la DE e le altre patologie su base aterosclerotica è la disfunzione endoteliale. La disfunzione endoteliale è la prima fase del processo aterosclerotico, durante il quale i vasi, seppur strutturalmente normali, presentano ridotte capacità vasodilatatorie. Quest'alterazione è dovuta ad un deficit nella sintesi, nel rilascio e nell'attività di agenti vasodilatanti da parte dell'endotelio. Il tessuto penieno è particolarmente sensibile a questo tipo di alterazione, in quanto i processi necessari al riempimento dei corpi cavernosi che risulta nell'erezione, sono strettamente dipendenti dall'azione degli agenti vasodilatanti ed in particolare dall'azione di NO (Jackson et al., 2010; Lue et al., 2010; Morelli et al., 2006).

In aggiunta alla disfunzione endoteliale, ci sono altri meccanismi che determinano la ridotta vasodilatazione a livello penieno. I fattori di rischio per DE, che sono per la maggior parte in comune ai fattori di rischio cardiovascolari (CV), agiscono

tramite uno o più di questi meccanismi in modo tale che, la presenza di più fattori di rischio ha effetto patogenetico sinergico. In particolare, il DM, oltre alla disfunzione endoteliale, determina un danno ai nervi NANC, con conseguente ridotta attività di NOS. Inoltre, l'iperglicemia, con il suo effetto pro-flogistico, predispone alla formazione delle specie reattive dell'ossigeno, in grado di inattivare NO. Un altro meccanismo tramite il quale è stato dimostrato che il DM può indurre DE è l'ipercontrattilità cavernosa, dovuta ad un'aumentata attività simpatica e ad un'aumentata segnalazione pro-contrattile intracellulare per iperattivazione di Rho-chinasi. Infine, il DM può causare delle modificazioni strutturali nel tessuto penieno, sia nella componente cellulare che nella componente interstiziale, che possono alterare la distensibilità dei corpi cavernosi e l'inestensibilità della tonaca albuginea, portando alla disfunzione veno-occlusiva (Jackson et al., 2010; Lue et al., 2010; Morelli et al., 2006).

L'ipercontrattilità cavernosa si verifica anche in presenza di altri fattori di rischio. Infatti, è stato dimostrato, su modelli animali e sull'uomo, che sia l'ipertensione che l'ipercolesterolemia sono in grado di indurre l'attività di RhoA e di Rho-chinasi, sensibilizzando al calcio le strutture intracellulari delle CML. Inoltre, in soggetti con malattia aterosclerotica già conclamata, ma anche in soggetti ipertesi o ipercolesterolemici è stato riportato un aumento dei livelli plasmatici di ET-1. Nella maggior parte dei casi di ipertensione, inoltre, i livelli di angiotensina II, dimostratisi in grado di indurre in vitro la contrazione del tessuto cavernoso umano, risultano elevati e ciò può costituire un ulteriore meccanismo tramite il quale l'ipertensione induce ipercontrattilità cavernosa e conseguentemente DE (Jackson et al., 2010; Lue et al., 2010; Morelli et al., 2006).

Un meccanismo comune tra tutti i fattori di rischio di DE è l'alterazione strutturale del tessuto penieno. I vari agenti patogenetici, tramite stress meccanico e/o ossidativo e/o fenomeni biochimici, possono alterare la composizione del tessuto penieno, determinando un ridotto afflusso sanguigno e/o un'insufficienza dei meccanismi veno-occlusivi (Jackson et al., 2010; Lue et al., 2010; Morelli et al., 2006).

### 3b) Fattori di rischio neurologici

Le patologie con interessamento neurologico possono determinare DE, sia per l'alterazione dei meccanismi di ricezione dei segnali sensitivi a vario livello (centrale e periferico), sia per alterazione dei meccanismi di trasmissione nervosa,

afferente ed efferente. Le lesioni a livello del midollo spinale sono la causa più frequente di DE neurogena. Una lesione midollare sacrale permette ancora delle erezioni che originano da una stimolazione centrale, ma questo tipo di erezione è mantenuta solo nel 25% dei casi. Invece, una lesione sovra-nucleare permette il verificarsi di erezioni riflessogene che si mantengono nel 95% dei casi, suggerendo il ruolo predominante dei centri sacrali rispetto ai toraco-lombari nei meccanismi erettivi (Lue et al., 2010; Morelli et al., 2006).

La prostatectomia radicale per carcinoma prostatico, come molti degli interventi chirurgici a livello pelvico, è spesso causa di DE per lesione di nervi, che si verifica nel 60% dei casi indipendentemente dall'utilizzo della tecnica chirurgica *nerve sparing* o *non nerve sparing*. L'eventuale associarsi della radioterapia crea un ulteriore danno delle fibre nervose, aggravando il quadro di DE. Gli interventi svolti per iperplasia prostatica benigna invece, permettono nella maggior parte dei casi il mantenimento della funzione erettile (Lue et al., 2010; Morelli et al., 2006).

### 3c) Fattori di rischio ormonali

Il meccanismo erettile risente della funzione ormonale ed in particolare di quella del testosterone (T) che regola la funzione sessuale in tutte le sue fasi. Il ruolo degli androgeni sul processo erettile non è stato ancora del tutto chiarito. Vari studi su modelli animali hanno dimostrato che il T regola sia l'attività di NOS, modulando la produzione di cGMP, che l'attività di PDE5, modulando la degradazione di cGMP (Figura 1). Il ruolo del T sia sull'inizio che sulla fine del processo erettile è il meccanismo grazie al quale l'erezione peniena avviene in maniera sincronizzata al desiderio sessuale, notoriamente androgeno-dipendente. Quest'attività antitetica degli androgeni può inoltre spiegare il motivo per cui non tutti i soggetti sottoposti a castrazione perdono la funzione erettile (Corona & Maggi 2010; Buvat et al., 2010).

Il ruolo della prolattina sulla funzione erettile è attualmente motivo di dibattito. L'iperprolattinemia, in particolare quella grave, si associa a DE e ad una riduzione delle erezioni notturne. Questo in parte è dovuto all'ipogonadismo indotto dalla soppressione della secrezione pulsatile del GnRH da parte dell'iperprolattinemia. L'iperprolattinemia ha però anche un ruolo diretto sulle disfunzioni sessuali ad essa associate, infatti la terapia sostitutiva con T, seppur ripristinando i livelli androgenici, non è in grado di far recedere la sintomatologia sessuale, cosa che



invece succede con la terapia con i dopamino-agonisti che normalizza i livelli di prolattina (Buvat et al., 2010; Corona et al., 2007).

La DE, come anche il ridotto desiderio sessuale, è una frequente manifestazione clinica dell'eccesso di GH-IGF1 (acromegalia). Non è però ancora chiaro se essa sia dovuta ad un'azione diretta del GH o all'ipogonadismo che spesso si accompagna all'acromegalia a causa della compressione da parte dell'adenoma delle cellule gonadotrope o dell'ipersecrezione di prolattina per secrezione mista dell'adenoma o per distorsione del peduncolo ipofisario (Buvat et al., 2010).

Anche la funzione tiroidea può influenzare il processo erettile. I meccanismi patogenetici non sono ancora completamente chiariti ed è ipotizzato sia un ruolo diretto che un ruolo indiretto degli ormoni tiroidei sulla funzione erettile. In particolare, in modelli animali di ipertiroidismo, è stata dimostrata una ridotta formazione di NO a livello penieno. Inoltre, l'ipertiroidismo determina un'aumentata produzione di *sex hormone binding globulin* (SHBG), con un conseguente relativo aumento dei livelli di estrogeni. Infine, l'astenia, le mialgie ed i disturbi del tono dell'umore tipici dell'ipertiroidismo possono contribuire all'insorgenza della disfunzione erettile e sessuale in genere. Anche il problema opposto, l'ipotiroidismo, si associa a disturbi della sessualità ed in particolare a DE. Anche in questo caso i meccanismi patogenetici non sono ben chiari, ma si ritiene che, accanto all'incremento dei livelli di prolattina dovuti all'iperstimolazione da parte del TSH, ci sia anche un effetto diretto degli ormoni tiroidei e, a supporto di ciò, è stato riportato un miglioramento della DE, dopo trattamento sostitutivo con T<sub>4</sub> (Buvat et al., 2010; Corona et al., 2012a).

## **2. DISFUNZIONE ERETTILE COME FATTORE DI RISCHIO CARDIOVASCOLARE**

La relazione tra fattori di rischio CV e DE è nota dai primi anni '70 (Billups et al., 2008). Questa relazione è da attribuire al fatto che DE e MCV sono diverse espressioni di uno stesso fenomeno patogenetico, l'aterosclerosi. Montorsi e collaboratori (Montorsi et al., 2003) hanno dimostrato che la DE può rappresentare un segno precoce di patologia coronarica (PC) incipiente. In particolare, è stato dimostrato che in soggetti con PC documentata mediante angiografia, la comparsa della DE precede di circa 3 anni la comparsa di un evento CV in circa il 70% dei casi (Montorsi et al., 2003). Secondo

l'ipotesi di Montorsi (Montorsi et al., 2006), il meccanismo fisiopatologico per il quale la DE può essere considerata predittiva di PC risiede nel fatto che le arterie cavernose del pene, di piccolo calibro (diametro 1-2 mm), in condizioni patologiche raggiungono livelli di stenosi critica, associati a ipoafflusso ematico, precocemente rispetto a vasi di calibro maggiore, come quelli del distretto coronarico (diametro 3-4 mm), i vasi epiaortici (diametro 6-8 mm) o quelli degli arti inferiori (diametro 10-12 mm). Numerosi dati confermano tale ipotesi. Nel *Prostate Cancer Prevention Trial*, è stato documentato che la comparsa di DE si associa ad un incremento del 25% del rischio di sviluppare un evento CV, durante un follow-up di 9 anni, associazione che rimaneva significativa anche dopo correzione per fattori confondenti (Thompson et al., 2005). Inoltre, è stato suggerito che la DE possa essere considerata il miglior segno predittivo per una PC silente nella popolazione diabetica, indipendentemente dal controllo glicometabolico e dalla severità della DE (Gazzaruso et al., 2004). Anche il nostro gruppo ha confermato tale osservazione, dimostrando che la velocità di picco sistolico (VPS) misurato tramite eco color doppler penieno (ECDP) in condizioni di flaccidità (valutazione basale) è un buon indice per predire la presenza di una PC silente nella popolazione diabetica, mostrando un'accuratezza dell'80% (Corona et al., 2008a). È stato ipotizzato che l'alterazione dei flussi vascolari penieni rifletta uno stato di disfunzione endoteliale (Bivalacqua et al., 2003, Francavilla et al., 2005) che, come precedentemente detto, rappresenta il più comune anello di connessione tra DE e MCV. Recentemente, in una popolazione di soggetti che si sono rivolti all'attenzione medica per un disturbo della sessualità, il nostro gruppo ha confermato che una grave DE (difficoltà nell'ottenere un'erezione sufficiente per la penetrazione in >75% dei casi) si associava ad un aumento di circa l'80% del rischio CV rispetto a soggetti con DE lieve o moderata, osservazione rimasta significativa anche dopo correzione per fattori confondenti (Corona et al., 2010a). Inoltre, nella stessa popolazione, abbiamo dimostrato che la misurazione tramite ECDP dei flussi sanguigni penieni è uno strumento che può essere utilizzato per la stratificazione del rischio CV in soggetti con DE (Corona et al., 2010a). Infatti, i dati derivati dal nostro studio mostrano che, per ogni riduzione di 5 cm/s di VPS, misurata dopo iniezione intracavernosa (ICI) di PGE<sub>1</sub> (valutazione dinamica), si osserva un aumento del 5% del rischio di eventi avversi CV maggiori (MACE), dato che si manteneva significativo anche dopo correzione per fattori confondenti (Corona et al., 2010a). In particolare, una riduzione della VPS dinamica sotto a 25 cm/s, soglia comunemente accettata per la definizione di normalità

dei flussi sanguigni penieni, si associava ad un rischio circa doppio di sviluppare un MACE durante il *follow-up*, rispetto all'avere una VPS normale (Corona et al., 2010a). Nonostante l'utilità della valutazione dei flussi sanguigni penieni in stato di flaccidità sia oggetto di dibattito, nella nostra casistica abbiamo dimostrato che una VPS basale <13 cm/s è anch'essa associata ad un aumentato rischio di sviluppare MACE, anche se sembra maggiormente rilevante l'utilizzo della VPS dinamica come indicatore di rischio CV (Corona et al., 2010a).

Dal momento che è ormai ampiamente dimostrato che la DE si associa ad un aumento del rischio CV e che gli eventi CV avversi si verificano mediamente 3 anni dopo l'insorgenza della DE, appare evidente che indagare la funzione sessuale offre l'importante opportunità di approfondire l'eventuale presenza di co-morbidità e poter quindi delineare il profilo di rischio CV. La correzione dello stile di vita e dei fattori di rischio comuni alla DE e alle MCV è quindi una strategia che permette di ridurre la morbidità e la mortalità CV (Corona et al., 2008b).

### **3. GLI ALGORITMI PER LA PREVISIONE DEL RISCHIO CARDIOVASCOLARE**

Le MCV, insieme alle neoplasie maligne, sono, per frequenza, le più importanti cause di morte nel mondo occidentale e la loro prevalenza sta aumentando anche nei paesi in via di sviluppo a causa dei cambiamenti nel profilo di rischio CV (Mendis et al., 2011). Per questo motivo l'identificazione dei soggetti ad alto rischio è cruciale affinché vengano svolti degli efficaci interventi di prevenzione primaria, lo scopo dei quali è di correggere fattori di rischio modificabili attraverso il miglioramento degli stili di vita e/o attraverso l'uso di farmaci specifici.

Siccome le MCV sono patologie multifattoriali, è importante che la valutazione clinica del profilo CV sia globale, completa e che consideri ogni sfaccettatura del problema (Rose 2005; Leong et al., 2008). Infatti, lo sviluppo delle MCV è il risultato dell'azione prolungata di diversi fattori di rischio. L'effetto dell'associazione di vari fattori di rischio non è semplicemente additiva, piuttosto l'effetto sembra essere sinergistico e moltiplicativo (JBS2 2005; Graham et al., 2007). Quindi, l'importanza di essere esposto ad uno specifico fattore di rischio CV dipende dall'analisi del contesto globale. Infatti, una grave alterazione in un singolo fattore di rischio può essere clinicamente meno rilevante che più piccole alterazioni in un numero maggiore di fattori di rischio. Ciò

significa che anche lievi anomalie in più fattori di rischio possono essere associate a un elevato rischio globale di MCV (Hobbs et al., 2010).

La valutazione globale del rischio CV è favorita dall'utilizzo dei sistemi a punteggio derivanti da algoritmi per la previsione del rischio CV. Gli algoritmi di rischio CV sono equazioni che tengono presente e mettono insieme diversi fattori di rischio CV, attribuendo ad ognuno di questi uno specifico peso nel determinare un evento CV. Queste equazioni sono derivate da ampi studi prospettici di coorte. Lo scopo di questi sistemi a punteggio è quello di valutare il rischio CV nella sua globalità e di offrire una predizione affidabile dello sviluppo di eventi CV nei successivi 10 anni, dando la possibilità di classificare un soggetto come "ad alto rischio" o "a basso rischio" e permettendo di scegliere quali soggetti maggiormente possono beneficiare di una terapia. Tutti gli algoritmi sono stati sviluppati per la prevenzione primaria, vale a dire che possono essere applicati solo a soggetti che non hanno avuto un precedente evento CV. Soggetti con anamnesi positiva per eventi CV sono per definizione soggetti ad alto rischio e necessitano una terapia adeguata, secondo le linee guida specifiche. Gli algoritmi per la valutazione del rischio CV hanno il vantaggio di essere semplici da applicare, in quanto i parametri che servono per il loro calcolo sono facilmente disponibili. Si tratta, infatti, di informazioni derivate dalla storia clinica del paziente e da valori che sono abitualmente raccolti durante l'esame obiettivo o normalmente richiesti come gli esami ematici di routine. Nonostante il vantaggio della semplicità, essi presentano anche numerosi svantaggi. In particolare, un algoritmo che viene sviluppato in una particolare popolazione può sovra- o sotto-stimare il rischio in una popolazione con un differente profilo di rischio, un differente *background* etnico o un diverso stato socio-economico (Hippisley-Cox et al., 2007; 61. Woodward M, Brindle et al., 2007; Brindle et al., 2006a; Brindle et al., 2006b; Cappuccio et al., 2002; de Visser et al., 2003; Persson et al., 2003; Tunstall-Pedoe & Woodward 2006). Per esempio, l'algoritmo derivato dallo studio Framingham ha dimostrato di sovra-stimare il rischio CV in popolazioni europee (Menotti et al., 2000; Haq et al., 1999; Ramachandran et al., 2000 Schulte and Assmann 1991; West of Scotland Coronary Prevention Study Group 1997; Empana et al., 2003; Hense et al., 2003; Marrugat et al., 2003) e invece di sotto-stimarlo in popolazioni ad alto rischio (Brindle et al., 2006b). Inoltre, gli algoritmi spesso non tengono presenti alcuni importanti fattori di rischio come il peso, l'attività fisica, la familiarità, i fattori psicologici e alcuni metaboliti quali il fibrinogeno, la proteina C reattiva e la lipoproteina(a). Quasi tutti gli algoritmi contengono tra le loro

variabili l'età e da un certo punto di vista, anche questo può essere considerato un loro potenziale difetto. Infatti, a parità di rischio per quanto riguarda gli altri parametri compresi nell'equazione, un soggetto più anziano, essendo considerato a più alto rischio, verrà più probabilmente trattato rispetto al soggetto giovane che però, avendo una maggior aspettativa di vita, più facilmente potrà subire gli svantaggi di un sotto-trattamento (Hobbs et al., 2010).

Il primo algoritmo che è stato sviluppato è quello derivato dallo studio Framingham (Anderson et al., 1991), uno studio longitudinale, svolto negli Stati Uniti, che ha valutato 5573 soggetti che all'inizio dello studio avevano un'età compresa tra i 30 e i 74 anni e con anamnesi negativa per coronaropatia. La coorte è stata seguita per un *follow-up* di 12 anni, durante i quali sono stati registrati gli eventi coronarici. Sono state sviluppate diverse equazioni per i vari *outcome* considerati (eventi coronarici, infarto del miocardio, ictus, altri eventi CV non coronarici o cerebrovascolari e mortalità per eventi coronarici o eventi CV non coronarici). Le equazioni tengono in considerazione l'età, il sesso, la pressione arteriosa, il colesterolo totale e HDL, la diagnosi di DM, l'abitudine al fumo e la presenza di segni elettrocardiografici di ipertrofia ventricolare sinistra (inserita solo per i soggetti di sesso maschile nella valutazione del rischio di infarto del miocardio). I vantaggi di questo algoritmo sono il fatto che è derivato da una coorte di soggetti che è stata osservata strettamente, quindi i dati raccolti hanno un'elevata validità. Inoltre, sono stati presi in considerazione come *outcome* sia gli eventi fatali che i non fatali. Infine, è l'algoritmo che è stato più ampiamente utilizzato negli studi e per questo motivo è la più validata tra le equazioni per la predizione del rischio CV (Hobbs et al., 2010). Tra gli svantaggi si possono identificare il piccolo campione di soggetti in studio, per la maggior parte di razza bianca, di ceto medio e facenti parte di una ristretta comunità. Il *pool* di fattori di rischio valutati al minimo e non prende in considerazione importanti fattori come l'etnia, la familiarità o i fattori socio-economici. Inoltre, lo studio è stato condotto in un periodo in cui il profilo di rischio CV era generalmente peggiore di quello attuale e gli interventi per ridurre il rischio erano meno diffusi (Hobbs et al., 2010).

Un altro algoritmo di rischio che è stato ampiamente utilizzato è lo SCORE (Conroy et al., 2003). L'algoritmo SCORE è stato sviluppato tramite l'osservazione longitudinale di 205.178 soggetti (88.080 uomini e 117.098 donne) che non avevano avuto un evento CV al momento dell'arruolamento, reclutati in 12 paesi europei. Come *outcome*, sono stati utilizzati solo le morti CV, coronariche e non. Quindi l'equazione, che prende in

considerazione come variabili l'età, il sesso, i livelli di colesterolo totale, la pressione arteriosa sistolica e l'abitudine al fumo, fornisce il rischio a 10 anni di morire per un evento CV, coronarico o non coronarico. I vantaggi dell'algoritmo SCORE stanno nella sua semplicità e nel fatto che è stato sviluppato dai dati raccolti su una ampia popolazione europea (Hobbs et al., 2010). Invece, tra i suoi svantaggi invece ci sono il fatto che prende in considerazione come *outcome* solo le morti per MCV, senza considerare gli eventi non fatali, ed il fatto che può sotto- e sovra-stimare la mortalità CV in paesi rispettivamente a basso e alto rischio (Hobbs et al., 2010).

Per ovviare alla necessità di valutare il rischio CV senza incorrere nel limite della difficoltà di applicazione di algoritmi come il Framingham o lo SCORE a popolazioni diverse da quelle in cui questi algoritmi sono stati sviluppati, sono state introdotte sia numerose versioni modificate *ad hoc* di questi algoritmi già pubblicati (Baena-Diez et al., 2009; Chen et al., 2009; Chow et al., 2009; Gonzalez-Diego et al., 2009; Brindle et al., 2006 63; Wilson et al., 1998) che nuove equazioni per la valutazione del rischio CV pensate per specifiche popolazioni (Assmann et al., 2002; Collins & Altman 2009; Palmieri et al., 2004; Hippisley-Cox et al., 2008).

In Italia, circa 10 anni fa, è stato sviluppato un algoritmo derivato dal Progetto Cuore (Palmieri et al., 2004) in cui è stata osservata longitudinalmente una coorte di 7056 uomini e 13.127 donne, di età compresa tra i 35 e i 69 anni, con anamnesi negativa per eventi CV al momento dell'arruolamento. La coorte è stata seguita per un follow-up medio di 9.5 anni, durante i quali sono stati registrati come *outcome* i primi eventi coronarici o cerebrovascolari. Tra i numerosi fattori di rischio presi in considerazione, sette sono risultati significativamente e indipendentemente associati all'incidenza di eventi CV. Questi fattori sono l'età, la pressione arteriosa sistolica, il colesterolo totale e HDL, la diagnosi di DM, la terapia antipertensiva e l'abitudine al fumo e, insieme al sesso, sono stati utilizzati per la costruzione dell'algoritmo. Il vantaggio di utilizzare questo algoritmo in una popolazione italiana è che esso ha dimostrato una maggiore accuratezza nel predire gli eventi CV in soggetti di nazionalità italiana, rispetto ad altri algoritmi comunemente utilizzati, come ad esempio il Framingham (Ferrario et al., 2005). Ciò nonostante, è stato dimostrato che l'algoritmo del Progetto Cuore sotto-stima il rischio CV in specifiche sottopopolazioni, come quella dei pazienti diabetici, con scompenso cardiaco o con pneumopatia cronica ostruttiva (Pellegrini et al., 2011). Questo fenomeno è legato al fatto che l'algoritmo del Progetto Cuore è stato sviluppato in popolazione generale e non prende in considerazione fattori di rischio specifici per

alcune patologie come ad esempio la microalbuminuria nei diabetici o il peptide natriuretico atriale nei pazienti con scompenso cardiaco (Pellegrini et al., 2011).

Come detto in precedenza, i soggetti con DE rappresentano una popolazione ad alto rischio CV. La predizione del rischio CV in questi soggetti risulta di particolare importanza per identificare quei soggetti in cui la correzione degli stili di vita o il trattamento dei fattori di rischio può migliorare sia la funzione erettile che il profilo di rischio CV. Inoltre, siccome nei soggetti con DE si possono identificare fattori di rischio CV diversi da quelli comunemente inclusi negli algoritmi, risulta cruciale capire se l'equazione del Progetto Cuore è appropriata per distinguere i soggetti ad alto e a basso rischio anche in questa popolazione. Infatti, se questo mezzo non fosse adeguato, sarebbe necessario sviluppare un algoritmo specifico per soggetti con un DE.

#### **4. FATTORI E MARCATORI DI RISCHIO CARDIOVASCOLARE NEL SOGGETTO CON DISFUNZIONE ERETTILE**

La DE è una condizione determinata dall'interazione di più fattori di origine organica, relazionale ed intrapsichica. Ognuno di questi fattori contribuisce alla patogenesi del disordine per una proporzione che varia da paziente a paziente (Petrone et al., 2003). Come già discusso sopra, la DE è da considerare una condizione a rischio per il verificarsi di eventi CV, ma, dal momento che essa è l'espressione di un danno che si verifica a livello di arterie di piccolo calibro, la comparsa di DE rappresenta un campanello d'allarme che può mettere in guardia il paziente ed il medico perché venga indagata la presenza di altri fattori di rischio aterogenetici (Montorsi et al., 2005) che, agendo cronicamente, possono determinare l'estensione del danno anche i vasi di calibro maggiore, fino a portarli ad un grado di stenosi critica, che infine si manifesta con l'angina pectoris o l'infarto, l'attacco ischemico transitorio o l'ictus e l'arteriopatia periferica.

Quindi, nel paziente con DE appare di fondamentale importanza la stratificazione del rischio CV in base alla presenza di fattori di rischio e la relativa gravità. I fattori di rischio CV da tenere in considerazione nel paziente con DE sono molti e solo alcuni di essi (fattori di rischio *convenzionali*) fanno parte degli algoritmi comunemente utilizzati per la stratificazione del rischio CV. In virtù della complessità e della multifattorialità della patogenesi della DE, esistono numerose altre condizioni che possono essere

considerate marcatori o veri e propri fattori di rischio CV (fattori di rischio *non convenzionali*) nel paziente con DE.

Negli ultimi anni, il nostro gruppo si è concentrato proprio sulla valutazione dell'impatto dei fattori di rischio CV convenzionali nel soggetto con DE e sull'identificazione di fattori di rischio non convenzionali-DE specifici che si associano ad aumentata incidenza di eventi CV avversi.

Abbiamo valutato l'impatto di questi fattori di rischio tramite l'osservazione longitudinale retrospettiva di una coorte di 1687 soggetti che si sono rivolti alla nostra Unità di Medicina della Sessualità e Andrologia per un problema di DE. Di questi soggetti sono stati raccolti dati relativi all'incidenza di eventi CV durante un follow-up medio di  $4.3 \pm 2.6$  anni. I dati sono stati raccolti tramite l'Ufficio di Registro della Città di Firenze, che permette la raccolta di dati relativi alla mortalità e alle cause di morte per tutti coloro che risiedono all'interno dei confini cittadini e tramite il sistema di dimissione ospedaliera, che fornisce i dati relativi alle cause di ospedalizzazione per tutti coloro che sono stati dimessi da un ricovero ospedaliero. Per tutti coloro che, durante il follow-up, si sono trasferiti in un'altra città, i dati sono stati ottenuti tramite l'invio di richieste agli Uffici di Registro delle nuove città di residenza. Le patologie CV sono state classificate secondo il sistema Internazionale di Classificazione delle Malattie (*International Classification of Diseases*; ICD) dove le coronaropatie ischemiche sono codificate come ICD 410-414, le altre patologie cardiache come ICD 420-429, i casi di morte improvvisa come ICD 798-799, le malattie cerebrovascolari come ICD 430-434 o 436-438 e le malattie arteriose periferiche come ICD 440.

Le caratteristiche dell'intero campione sono mostrate in Tabella 2 (Corona et al., 2010a)



Età (anni)	52.9±12.8
<b>Scolarizzazione (%)</b>	
Elementari	17.0
Medie inferiori	30.4
Medie superiori	33.2
Università	19.4
<b>Co-morbidità (%)</b>	
Fumatori	33.1
Malattie cardiovascolari	11.6
Ipertensione	27.4
Diabete mellito	20.4
Sindrome metabolica (NCEP-ATPIII)	33.3
<b>Stato familiare</b>	
Relazione stabile con convivenza (%)	74.2
Relazione stabile senza convivenza (%)	15.5
Non relazione stabile (%)	10.3
<b>Parametri clinici, laboratoristici e strumentali</b>	
DE moderata/grave (%)	29.4
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26.4±3.9
Circonferenza della vita(cm)	97.83±10.04
PAS (mmHg)	140 [130-150]
PAD (mmHg)	85 [80-90]
Testosterone (nmol/L)	16.5±6.2
Glicemia (mg/dL)	96 [87-108]
Colesterolo Totale (mg/dL)	205.8±42.6
C-HDL (mg/dL)	49.8±12.0
Trigliceridi (mg/dL)	119 [83-171]
VPS basale all'ECDP (cm/s)	16.0±5.5
VPS dinamico all'ECDP (cm/s)	53.5±20.6
<b>Punteggio nelle scale SIEDY</b>	
Scala 1 (domino organico della DE)	3.2±2.4
Scala 2 (domino relazionale della DE)	1.8±1.9
Scala 3 (domino intra-psichico della DE)	3.1±2.1
<b>Follow-up (anni)</b>	4.3±2.6
<b>Eventi (MACE)</b>	
Totali	139
Fatali	15
Coronarici ischemici	85
Cerebrovascolari	40
Arteriosi periferici	14

**Tabella 2.** I dati sono espresso come media±SD, quando distribuiti normalmente, in mediana [quartili], quando non normalmente distribuiti e come percentuale, quando categorici.

*NCEP-ATPIII = National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel; DE = disfunzione erettile; BMI = body mass index; PAS = pressione arteriosa sistolica; PAD = pressione arteriosa diastolica; C-HDL = colesterolo high density lipoprotein; VPS = velocità di picco sistolico all'ecocolordoppler penieno (ECDP) prima (basale) e dopo (dinamico) l'iniezione intracavernosa di prostaglandina-E1. MACE = major adverse cardiovascular events*

#### *a. Fattori di rischio convenzionali*

Abbiamo iniziato la nostra valutazione dai fattori di rischio comunemente inclusi negli algoritmi di rischio CV.

Nella nostra popolazione di soggetti con DE, l'abitudine al fumo, riscontrata al momento della prima visita presso la nostra unità ha dimostrato una significativa associazione con l'aumento del rischio CV (Corona et al., 2010a). La cosa interessante è che l'associazione, dopo correzione per età e per Chronic Disease Score (un indice di comorbidità), si manteneva significativa sia per soggetti che dichiaravano di essere correntemente fumatori, sia per soggetti che dichiaravano di aver fumato in passato. Inoltre, gli ex-fumatori mostravano un hazard ratio (HR) sovrapponibile a quello riscontrato nei fumatori attuali (HR=1.584 [1.005-2.496] and HR=1.746 [1.073-2.842]), probabilmente perché il follow-up medio nella nostra popolazione non è sufficientemente lungo da poter osservare gli effetti benefici sulla salute CV che si ottengono con l'interruzione dell'abitudine tabagica. Un altro fattore di rischio noto che risulta avere una significativa associazione con l'incidenza di eventi CV in soggetti con DE è la pressione arteriosa sistolica che, dopo correzione per fattori confondenti, risulta essere in grado di determinare un aumento del rischio CV del 21% per ogni incremento pressorio di 20 mmHg (Corona et al., 2010a).

Abbiamo poi valutato l'impatto di altri fattori di rischio CV convenzionali, ma non generalmente inseriti negli algoritmi di rischio. Tra questi, abbiamo valutato la pregressa storia di eventi CV (Corona et al., 2010a). L'anamnesi positiva per eventi CV non viene considerata nelle carte del rischio, in quanto queste sono sviluppate come strumento di prevenzione primaria. Inoltre, siccome vengono usate per la stratificazione del rischio, in alto e basso, al fine di identificare i soggetti che maggiormente possono giovare di una terapia specifica, i soggetti con pregressi eventi CV, sono per definizione soggetti ad alto rischio, con indicazione al trattamento già presente e non

necessitano perciò di ulteriori verifiche del rischio per le decisioni terapeutiche. Nella nostra popolazione di soggetti con DE, l'anamnesi positiva per eventi CV conferisce un aumento di più di tre volte del rischio di un nuovo evento (HR=3.623 [2.471-5.331]) (Corona et al., 2010a). Un altro fattore di rischio noto, ma non considerato negli algoritmi è l'obesità e, nel nostro campione, l'obesità definita come BMI (*body mass index*; indice di massa corporea)  $>30 \text{ kg/m}^2$  si associa ad un aumento del 55% di sviluppare eventi CV (Corona et al., 2010a). Anche la sindrome metabolica, ormai fattore di rischio noto sia per lo sviluppo di MCV che di malattie metaboliche, nel nostro campione risulta associata ad un aumento di circa l'80% di andare incontro a eventi CV (Corona et al., 2010a).

Il consumo di alcol è un'abitudine voluttuaria che sembra avere un effetto bimodale sulla salute CV. Infatti, lo studio INTERHEART (Yusuf et al., 2004) ha dimostrato che un consumo moderato di alcol ha un effetto protettivo sullo sviluppo di MCV, mentre l'abuso sembra avere un effetto opposto. Abbiamo quindi valutato nella nostra popolazione di soggetti con DE, la relazione tra consumo di alcol al *baseline* e incidenza di eventi CV durante il follow-up (Boddi et al., 2010). Un abuso moderato/alto di alcol (4-6/ $>6$  drink al giorno) si associa ad un raddoppiamento del rischio CV, che rimane significativo anche dopo correzione per fattori confondenti, quali l'età, le co-morbidità, il BMI ed l'abitudine al fumo (Boddi et al., 2010).

Negli algoritmi di rischio è comunemente presa in considerazione la diagnosi di DM che, anche nella nostra popolazione, si associa ad un aumento del rischio CV di più del 70% (Corona et al., 2012b). Al contrario, gli algoritmi di rischio non prendono in considerazione i cosiddetti stati di prediabete, cioè 'alterata glicemia a digiuno' (*impaired fasting glucose*; IFG) e l'intolleranza al glucosio (*impaired glucose tolerance*; IGT) che, in un'ottica di prevenzione primaria, sono fattori importanti da considerare e trattare precocemente con la modificazione degli stili di vita o, se necessario, terapie farmacologiche. Abbiamo quindi valutato l'impatto dell'IFG sul rischio CV nella nostra popolazione, trovando che, seppur non raggiungendo la significatività statistica, uno stato di IFG all'inizio dell'osservazione, si associava ad una tendenza all'aumento degli eventi CV avversi sviluppati durante il follow-up (Corona et al., 2012b).

La pressione arteriosa è un fattore di rischio CV noto che viene tenuto in considerazione da tutti gli algoritmi di rischio CV, ma generalmente, il parametro considerato per la valutazione del rischio è quello della pressione arteriosa sistolica. La pressione differenziale (PD; differenza aritmetica tra la pressione arteriosa sistolica e la diastolica)

è un parametro che non è normalmente utilizzato nelle equazioni per il calcolo del rischio CV. La PD è però un parametro molto utile per la valutazione della salute dei vasi, infatti è stato dimostrato essere un indice affidabile di rigidità delle pareti arteriose (Stehouwer et al., 2008), in grado di predire il rischio CV sia in popolazione generale (Haider et al., 2003; Franklin et al., 1999) che in particolari sottopopolazioni, come quelle di soggetti ipertesi, con disfunzione ventricolare post-ischemica, con insufficienza cardiaca lieve e con DM (Haider et al., 2003; Franklin et al., 1999; Kostis et al., 2001; Benetos et al., 1997; Verdecchia et al., 2001; Mitchell et al., 1997; Domanski et al., 1999; Mannucci et al., 2006). Anche nella nostra popolazione di soggetti con DE, la PD è risultata un fattore in grado di predire gli eventi CV, infatti, anche dopo correzione per fattori confondenti, abbiamo evidenziato che ogni aumento di 10 mmHg di PD, aumenta del 60% il rischio di eventi CV, cosa che, dopo aver suddiviso la popolazione in base all'età in soggetti giovani e anziani, rimaneva significativa solo nei soggetti giovani, indicando l'importanza della valutazione della PD, quale fattore di rischio CV in soggetti generalmente considerati a basso rischio (Corona et al., 2011a).

Anche la scolarizzazione è un noto fattore di rischio CV, in quanto è un fattore in grado di determinare disparità nella salute, sia intermini di accesso alle cure, sia in termini di attenzione ed informazione sulle pratiche di prevenzione primaria. Anche nella nostra popolazione, un alto grado di scolarizzazione è risultato associato ad una riduzione del rischio CV del 40%.

### *b. Fattori di rischio non convenzionali*

Come già ricordato in precedenza, il paziente con DE è da valutare da numerosi punti di vista, infatti all'origine del suo problema ci sono sia problematiche di tipo organico che problematiche di tipo relazionale o intra-psichico.

Il rischio CV-DE associato può essere modulato anche da fattori di rischio non convenzionali che possono contribuire al determinare un profilo di rischio CV avverso, in maniera diretta o attraverso lo sviluppo di comportamenti a rischio.

Tra i fattori di rischio non convenzionali abbiamo analizzato alcuni fattori ormonali. In particolare, abbiamo valutato i livelli di prolattina (Corona et al., 2011b). In una popolazione di soggetti con DE valutati in maniera trasversale avevamo già dimostrato che bassi livelli di prolattina erano associati ad un profilo CV avverso, caratterizzato da

elevati livelli colesterolo totale e LDL, trigliceridi e glicemia e un'aumentata prevalenza di DM e sindrome metabolica (Corona et al., 2009a). Nella sotto-popolazione di soggetti seguiti longitudinalmente, bassi livelli di prolattina risultano associati ad un aumentato rischio CV anche dopo correzione per confondenti, con una riduzione del rischio del 5% per ogni aumento di 10 ng/mL dei livelli di prolattina (Corona et al., 2011b).

La relazione tra livelli di T e rischio CV è oggetto di dibattito. Infatti, a lungo è stato ritenuto che i livelli alti di T fossero deleteri per la salute CV (Corona et al., 2011c). Nel corso degli ultimi anni, si è invece fatta strada l'ipotesi contraria, cioè che i bassi livelli di T siano in grado di aumentare il rischio CV (Corona et al., 2011c). In linea con i dati rilevati sulla popolazione generale (Corona et al., 2011c; Corona et al., 2011d), nella nostra popolazione di soggetti con DE, i bassi livelli di T non risultano associati ad un'aumentata incidenza di eventi CV (Corona et al., 2010b). Quando invece sono stati considerati gli eventi letali, i bassi livelli di T ( $<8$  nmol/L) sono risultati associati ad un aumento di circa 6 volte della mortalità CV, anche dopo correzione per fattori confondenti (Corona et al., 2010b). Il ruolo che gioca il T nella salute CV non è ben chiaro. E' infatti noto che il T è un ormone in grado di regolare la concentrazione di fattori della coagulazione, di indurre vasodilatazione in vari distretti vascolari, tra cui quello coronarico, di migliorare il profilo lipidico, oltre che di down-regolare alcuni dei meccanismi immunitari alla base della formazione della placca aterosclerotica (Corona et al., 2011c). Queste osservazioni suggerirebbero un ruolo diretto del T nel modulare il rischio CV. D'altra parte, l'osservazione di un'aumentata mortalità CV senza un aumentato rischio di eventi, suggerisce che il basso T, più che un fattore con effetto diretto, sia un marcatore di fragilità e quindi un epifenomeno di patologie croniche concomitanti (Corona et al., 2011d). A conferma di ciò, abbiamo successivamente valutato il differente impatto dei bassi livelli di T sul rischio CV su soggetti normopeso ( $BMI < 25$  kg/m<sup>2</sup>), sovrappeso ( $BMI$  25-30 kg/m<sup>2</sup>) e obesi ( $BMI > 30$  kg/m<sup>2</sup>). I bassi livelli di T sono risultati associati ad un'aumentata incidenza di eventi CV nei soggetti normopeso, anche dopo correzione per fattori confondenti, suggerendo un ruolo del T nel profilo di rischio CV avverso in questi soggetti (Corona et al., 2011e). Al contrario questa relazione non risultava significativa nei soggetti sovrappeso, mentre negli obesi la relazione si invertiva, cioè i bassi livelli di T risultavano protettivi nei confronti dell'insorgenza di eventi CV (Corona et al., 2011e). Questo dato conferma l'ipotesi che il basso T, in soggetti con co-morbidità, quale può essere l'obesità, è un epifenomeno di

malattia cronica e la letalità ad esso associato è più legata alla malattia di base che all'ipogonadismo in sé, ma suggerisce inoltre che i bassi livelli di T in un soggetto "fragile" riducono le spese energetiche, ponendo l'organismo ad uno stato di dispendio energetico minore e salvaguardandolo quindi da eventi avversi.

Come già descritto in un precedente capitolo, i flussi sanguigni a livello del pene sono una misurazione che permette la stratificazione del rischio CV (Corona et al., 2010a). La valutazione ecografica dei flussi sanguigni penieni è una tappa fondamentale del percorso diagnostico del soggetto con DE, ma in molte strutture l'ECDP è un esame difficile da eseguirsi, sia per i costi che per il training dell'operatore, e quindi spesso è utilizzato solo in strutture di terzo livello. Un esame di ben più facile esecuzione è l'ICI test. Questo test è stato molto criticato, perché i suoi risultati possono essere condizionati da vari fattori, come ad esempio l'ansia, non fornendo quindi una valutazione vascolare affidabile (Hatzimouratidis et al., 2010; Hatzichristou et al., 2010). Abbiamo voluto valutare nella nostra popolazione quanto questo test possa essere affidabile ed in particolare quanto possa essere utili nella stratificazione del rischio CV (Rastrelli et al., 2011). Una risposta di grado 1 (corrispondente ad un'erezione dopo PGE<sub>1</sub> incompleta e insufficiente per la penetrazione) è risultata associata ad un rischio CV aumentato di 2 volte. Questo rischio risultava indipendente dall'effetto dei parametri ultrasonografici, suggerendo quindi che l'alterata risposta all'ICI test è un fattore di per sé in grado di predire gli eventi CV e quindi da valutare, in maniera complementare ai parametri ECDP, per stratificare il rischio CV (Rastrelli et al., 2011).

Un altro fattore di rischio per eventi CV nella nostra popolazione è risultato essere il numero di figli (Fisher et al., 2012a). In particolare, soggetti con 3 o più figli avevano un rischio CV significativamente più alto di quello di soggetti con minore numero di figli, osservazione confermata anche dopo correzione per fattori confondenti (Fisher et al., 2012a).

Tra i fattori relazionali, un'importante osservazione nella nostra popolazione è stata quella dell'associazione tra incidenza di eventi CV e percezione da parte del soggetto di un ridotto desiderio sessuale della partner (Corona et al., 2010a; Corona & Maggi 2011). Il desiderio sessuale ipoattivo (DSI) della partner come percepito dal soggetto, anche dopo correzione per fattori di rischio CV convenzionali, si associava ad un'aumentata incidenza di eventi CV (HR=2.37 [1.28-4.44]) (Corona et al., 2010a). Questo suggerisce che in un soggetto con DE, la percezione di non essere desiderato

dalla partner ha un ruolo diretto nello sviluppo di eventi CV avversi. Un ruolo per il DSI della partner come modulatore del rischio CV è stato riscontrato anche nella valutazione delle relazioni extraconiugali come fattori di rischio CV (Fisher et al., 2012b). Infatti, nella nostra popolazione di soggetti con DE, coloro che, all'inizio dell'osservazione, riferivano di avere una relazione extraconiugale andavano incontro più frequentemente ad eventi CV durante il follow-up (Fisher et al., 2012b). La cosa interessante è che, quando abbiamo suddiviso la popolazione in soggetti che riferivano un desiderio sessuale conservato nella partner da quelli che riferivano un DSI della partner primaria, la relazione con l'incidenza di eventi CV si confermava solo per quei soggetti con la partner primaria senza DSI (Fisher et al., 2012b).

Tra i fattori patogenetici di DE di origine intrapsichica, abbiamo valutato il ruolo della depressione come fattore di rischio CV (Bandini et al., 2010). In linea con alcuni studi epidemiologici (Ruguliers 2002; Carney et al., 1988; Frasure-Smith et al., 1994; Fraguas et al., 2007; Wulsin & Singal 2003; Musselman 1996), anche nella nostra popolazione di soggetti con DE, la depressione è risultata associata ad un maggiore rischio di sviluppare un evento CV anche dopo correzione per fattori confondenti ( $HR=2.42$  [1.02-5.79]). La depressione è uno stato di stress mentale che può portare a disregolazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene e del sistema simpato-adrenergico. Queste alterazioni possono portare ad alterata funzione ventricolare, ischemia miocardica, ridotta gittata cardiaca e alterata funzione piastrinica. Inoltre, la depressione favorisce l'instaurarsi di alcuni comportamenti a rischio come l'inattività fisica, i disordini alimentari, la scarsa cura della persona, l'abitudine al fumo e la ridotta aderenza alle terapie. Tutti questi meccanismi possono giustificare la relazione tra depressione e rischio CV sia in popolazione generale che nei soggetti con DE (Garcia-Gomez 2007; El-Sakka et al., 2009; Carney et al., 2002; Lemogne et al., 2010; Parissis et al., 2007; Kamphuis et al., 2007; Fenton & Stover 2006).

Infine, in un soggetto con DE è importante valutare la funzione sessuale nelle sue varie sfaccettature. Per questo, oltre ad indagare la relazione sessuale con la partner, le eventuali relazioni extracoppia, l'assetto ormonale e metabolico ed il tono dell'umore, risulta importante valutare la validità dell'erezioni durante rapporti sessuali alternativi a quello coitale, come può essere la masturbazione. La masturbazione è una pratica che può dare molte informazioni al medico relativamente allo stato di salute del soggetto con DE. Infatti l'erezione durante il rapporto masturbatorio non risente dell'influenza della relazione con la partner, attenuando molto quella che la componente emozionale

della sessualità. Una ridotta erezione durante la masturbazione si associava, nella nostra popolazione, ad un'incidenza di eventi CV di circa 2.5 volte maggiore rispetto ad avere un'erezione normale, anche dopo correzione per fattori confondenti, cosa che si confermava anche dopo aver escluso tutti quei soggetti che riportavano di avere una grave DE durante il rapporto coitale (Rastrelli et al., 2013). Come già osservato per la PD, anche la ridotta erezione durante la masturbazione si associano ad un rischio CV maggiore nei soggetti che sarebbero considerati a basso rischio. Infatti, quando la popolazione veniva suddivisa in soggetti più giovani e soggetti più anziani o in soggetti diabetici e non diabetici, la relazione tra ridotta erezione durante la masturbazione e eventi CV veniva solo confermata nel gruppo dei giovani e nel gruppo dei non diabetici (Rastrelli et al., 2013).

Messe insieme queste osservazioni relative al rischio CV in soggetti con DE suggeriscono che il soggetto con DE è un paziente complesso e che il suo rischio CV va attentamente valutato, prendendo in considerazione, non solo i fattori di rischio noti, ma anche quelli relativi all'assetto ormonale, relazionale e intrapsichico.

Questo ci porta a ipotizzare che le carte del rischio comunemente utilizzate non siano in grado di discriminare correttamente i soggetti ad alto rischio dai soggetti a basso rischio CV.



## SCOPO DELLO STUDIO

Scopo dello studio è stato quello di verificare se l'algoritmo del Progetto Cuore per il calcolo del rischio CV- che tiene conto solo di fattori di rischio CV convenzionali- è uno strumento utile nel predire MACE in soggetti con DE. Inoltre, è stato valutato anche il ruolo di altri fattori di rischio CV non convenzionali, precedentemente identificati in soggetti con DE.

## METODI

Nel 2003 il nostro gruppo ha sviluppato e validato un'intervista strutturata (Structured Interview on Erectile DYsfunction; SIEDY; Petrone et al., 2003), composta da 13 domande, che valuta e quantifica le componenti patogenetiche della DE. L'utilità di questo strumento è stata dimostrata in numerosi studi trasversali (Corona et al., 2009b; Corona et al., 2008b; Corona et al., 2008a). Successivamente, abbiamo esteso i nostri dati raccogliendo informazioni riguardo le eventuali MCV a cui i nostri pazienti sono andati incontro durante un follow-up medio di 4.4 anni. Questo studio è disegnato come uno studio prospettico osservazionale di coorte, svolto su soggetti arruolati in un ambulatorio specialistico per la valutazione dei disturbi della sessualità. L'intera coorte è composta da una serie consecutiva di 1687 pazienti che si sono rivolti, per la prima volta tra il 2000 e il 2007, alla nostra unità lamentando DE. Tra questi soggetti, abbiamo selezionato tutti quelli (N= 1233) che soddisfacevano i criteri per applicare l'algoritmo del Progetto Cuore per il calcolo del rischio CV a 10 anni (età compresa tra i 35 e i 69 anni e senza precedenti eventi CV). Le caratteristiche del campione al *baseline* sono riassunte in Tabella 3.

Età (anni)	53.33±9.08
<b>Scolarizzazione (%)</b>	
Elementari	16.3
Medie inferiori	30.2
Medie superiori	33.7
Università	19.9
<b>Co-morbidità (%)</b>	
Fumatori	33.8
Abuso di alcol	15.2
Ipertensione	27.1
Diabete mellito	21.7
<b>Stato familiare</b>	
Relazione stabile con convivenza (%)	80.7
Relazione stabile senza convivenza (%)	10.9
Non relazione stabile (%)	8.4
Numero di figli	1.44±1.15
<b>Parametri clinici, laboratoristici e strumentali</b>	
DE moderata/grave (%)	28.7
DSI della partner (%)	16.4
Relazioni extraconiugali (%)	18.1
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26.58±3.90
Circonferenza della vita(cm)	97.83±10.04
PAS (mmHg)	142.31±18.60
PAD (mmHg)	87.19±10.45
PD (mmHg)	55.12±13.41
Testosterone (nmol/L)	16.31±6.11
Prolattina (mU/L)	153.00 [114.00-224.00]
Glicemia (mg/dL)	105.88±37.44
Colesterolo Totale (mg/dL)	210.36±43.23
C-HDL (mg/dL)	49.65±12.08
Trigliceridi (mg/dL)	121.00 [86.00-178.75]
VPS basale all'ECDP (cm/s)	15.84±5.41
VPS dinamico all'ECDP (cm/s)	53.51±19.33
Alterata risposta all'ICI test (%)	2.8
<b>Punteggio nelle scale SIEDY</b>	
Scala 1 (domino organico della DE)	3.03±2.34
Scala 2 (domino relazionale della DE)	1.80±1.90
Scala 3 (domino intra-psichico della DE)	3.16±2.09
<b>Parametri intra-psichici derivati dall'MHQ</b>	
MHQ-A	6.05±3.46
MHQ-F	5.32±2.34
MHQ-O	6.96±3.31
MHQ-S	4.07±2.70
MHQ-D	5.52±3.11
MHQ-H	5.56±2.88

### ***Tabella 3. Caratteristiche del campione***

*I dati sono espresso come media $\pm$ SD, quando distribuiti normalmente, in mediana [quartili], quando non normalmente distribuiti e come percentuale, quando categorici.*

*DE = disfunzione erettile; DSI = desiderio sessuale ipoattivo; BMI = body mass index; PAS = pressione arteriosa sistolica; PAD = pressione arteriosa diastolica; PD = pressione differenziale; C-HDL = colesterolo high density lipoprotein; VPS = velocità di picco sistolico all'ecocolordoppler penieno (ECDP) prima (basale) e dopo (dinamico) l'iniezione intracavernosa (ICI) di prostaglandina-E1. MHQ = Middlesex Hospital Questionnaire: ansia libera (MHQ-A), ansia fobica (MHQ-P), tratti e sintomi ossessivo-compulsivi (MHQ-O), somatizzazione (MHQ-S), sintomi depressivi (MHQ-D), tratti istrionici/isterici (MHQ-H).*

*Gravità della DE (difficoltà nel raggiungere e mantenere un'erezione sufficiente per la penetrazione in <50% DE lieve; >50% DE moderata-grave)*

I pazienti arruolati sono stati sottoposti alle procedure diagnostiche usualmente eseguite nei pazienti che per la prima volta si rivolgono all'ambulatorio di Andrologia dell'Università di Firenze. Tutti i dati ottenuti sono stati raccolti come parte delle procedure cliniche di *routine*. Tutti i pazienti hanno firmato un consenso informato allo studio. I pazienti sono stati intervistati, prima dell'inizio di ogni procedura diagnostica e di ogni trattamento, usando l'intervista strutturata SIEDY (Petrone et al., 2003). SIEDY (Petrone et al., 2003) è un'intervista strutturata breve, versatile e semplice da applicare, utile per fornire al medico un orientamento diagnostico nel paziente affetto da DE. Ogni domanda prevede risposte con un punteggio precodificato su una scala di Likert (0-3). Le domande, somministrate nell'ordine riportato, sono raggruppate in tre scale. La Scala 1, composta dalle domande 4, 13, e 15, quantifica la componente organica del disturbo. Un punteggio totale in tale scala  $\geq 3.5$  indica, con il 68% di sensibilità e specificità, la presenza di una componente organica alla base della DE. La Scala 2, composta dalle domande 7, 8, 9 e 10, indica e quantifica la presenza di una componente relazionale. Un punteggio totale della Scala 2  $\geq 2.0$  indica, con il 53% di sensibilità e il 66% di specificità, la presenza di una componente organica alla base della DE (Boddi et al., 2012). La Scala 3, composta dalle domande 2, 3, 6, 11, 12 e 14, indica e quantifica la presenza di una componente psicogena. Un punteggio totale in tale Scala  $\geq 3.0$  indica,

con il 76% di sensibilità e il 61% di specificità, la presenza di una componente organica alla base della DE (Corona et al., 2012c). Le caratteristiche della DE vengono valutate tramite l'appendice A di SIEDY (Petrone et al., 2003). In particolare, in questo studio, la gravità della DE è stata categorizzata con una scala a tre punti usando la domanda 1D di SIEDY (difficoltà nel raggiungere un'erezione sufficiente per la penetrazione in < 50%= DE lieve; > 50%= DE moderata-grave; vedi Petrone et al., 2003). Il DSI della partner è stato valutato tramite l'utilizzo della domanda 8 di SIEDY ("La sua partner ha più o meno o desiderio di fare l'amore che nel passato?"), le cui risposte sono state codificate in una scala in cui 0= desiderio immutato o lievemente ridotto e 1= desiderio moderatamente ridotto o assente (Corona et al., 2010a). La presenza di relazioni extraconiugali è stata valutata usando la domanda 12 di SIEDY ("Ha altre relazioni con persone che non siano la tua partner usuale?"), le cui risposte sono state codificate in una scala in cui 0= no o occasionalmente e 1= relazione extraconiugale stabile. La qualità dell'erezione durante la masturbazione è stata valutata tramite una domanda standard (Corona et al., 2010c) ("Come sono le erezioni durante la masturbazione?") le cui risposte sono valutate come 0= normali o migliori che nel rapporto coitale o 1= simili o peggiori che nel rapporto coitale. Inoltre, per ogni paziente sono stati raccolti i dati relativi alla scolarizzazione. I pazienti che non hanno raggiunto il diploma di scuola media superiore sono stati considerati come soggetti a "bassa scolarizzazione".

Per ogni paziente è stata anche indagata l'abitudine all'assunzione di alcol, usando una domanda standard formulata in accordo ai criteri del Ministero della Sanità/Società Italiana di Nutrizione Umana, definendo l'abuso di alcol come il consumo di > 30-40 g al giorno di alcol, che corrispondono approssimativamente a 3-4 *drink* al giorno ([HTTP://www.drinkingandyou.com/site/uk/what.htm](http://www.drinkingandyou.com/site/uk/what.htm)). In particolare sono stati considerati forti abusatori di alcol quei pazienti che bevevano più di sei *drink* al giorno. In Italia, un *drink* alcolico standard corrisponde a 10 g/12.7 mL di etanolo puro o 330 mL di birra, 100 mL di vino o 30 mL di liquori o superalcolici ([HTTP://www.drinkingandyou.com/site/uk/biggy.htm](http://www.drinkingandyou.com/site/uk/biggy.htm)).

Inoltre, a tutti i pazienti è stato richiesto di compilare il *Middlesex Hospital Questionnaire* (MHQ; Crown & Crisp 1966), un breve questionario auto-somministrato per lo screening di sintomi di patologie mentali in un ambito non psichiatrico. L'MHQ fornisce punteggi che quantificano l'ansia libera (MHQ-A), l'ansia fobica (MHQ-P), i

tratti ossessivo-compulsivi (MHQ-O), la somatizzazione (MHQ-S), i sintomi depressivi (MHQ-D) e i tratti istrionici/isterici (MHQ-H).

Infine, ad ogni paziente è stato chiesto di indicare qualsiasi farmaco utilizzato. I farmaci che possono interferire con la secrezione di prolattina sono stati identificati secondo criteri precedentemente riportati (Corona et al., 2011b; Corona et al., 2009a). I farmaci assunti dai pazienti sono stati utilizzati per calcolare il *Chronic Disease Score*, un indice di comorbidità (McGregor et al., 2005).

Il rischio CV è stato valutato usando l'algoritmo del Progetto Cuore (Palmieri et al., 2004). L'algoritmo del Progetto Cuore è stato sviluppato attraverso la valutazione longitudinale di una coorte di 7056 uomini e 13.127 donne, di età compresa tra 35 e 69 anni, senza precedenti eventi CV al momento dell'arruolamento. Sono stati considerati come *end-point* il primo evento coronarico o cerebrovascolare. Le variabili utilizzate per costruire l'algoritmo sono l'età, la pressione arteriosa sistolica, il colesterolo totale e HDL, la diagnosi di DM, la terapia antipertensiva e l'abitudine al fumo. L'algoritmo fornisce un valore corrispondente al rischio di sviluppare nei successivi 10 anni un primo evento CV per un soggetto di una determinata età e con un determinato profilo CV.

Ogni paziente è stato sottoposto ad un esame obiettivo completo, con misurazione della pressione arteriosa (media di tre diverse misurazioni a distanza di 5 minuti l'una dall'altra, in posizione seduta, con uno sfigmomanometro standard), dell'altezza e del peso. Il peso e l'altezza sono stati utilizzati per calcolare il BMI. La PD è stata calcolata come la differenza tra la pressione arteriosa sistolica e la pressione arteriosa diastolica, come precedentemente descritto (Corona et al., 2011a). I campioni di sangue sono stati prelevati al mattino, dopo una notte di digiuno, per la misurazione del colesterolo totale e HDL (metodo colorimetrico enzimatico automatizzato; Aeroset Abbott, Roma, Italia), della prolattina e del T totale (metodo elettrochemoluminescente, Modular Roche, Milano, Italia).

Un sottogruppo di 686 pazienti, visitati dopo il 2002, sono stati anche sottoposti a ECDP. Tale esame è stato eseguito sia in stato di flaccidità che dopo 20 minuti dall'ICI di 10 µg di PGE<sub>1</sub> (valutazione dinamica), come precedentemente descritto (Corona et al., 2008a; Wilkins et al., 2003; Aversa & Sarteschi 2007). Per definizione, tutti questi pazienti sono anche stati sottoposti ad un ICI test e le risposte al test sono state registrate in una scala a 4 punti: 1= nessuna risposta; 2= rigidità, insufficiente per un rapporto (<50%); 3= rigidità, sufficiente per un rapporto (> 50%); 4= erezione completa

(> 90%), come precedentemente descritto (Lehmann et al., 1999; Mancini et al., 1996). L'ECDP è stato svolto secondo le procedure raccomandate dallo "*Standard Practice in Sexual Medicine*" prodotto dalla Società Internazionale di Medicina della Sessualità-Commissione Standard (Hatzichristou et al., 2010). La DE è stata definita come arteriogenica in base all'ECDP, quando la VPS dopo ICI di PGE<sub>1</sub> era < 25 cm/s, come precedentemente descritto (Corona et al., 2008a; Wilkins et al., 2003; Aversa & Sarteschi 2007; Seftel 2006). Le caratteristiche del sottogruppo di pazienti sottoposti a ECDP non erano significativamente diverse da quelle dell'intero campione (dati non riportati).

I pazienti sono stati suddivisi in soggetti ad "alto rischio" e a "basso rischio" in base al livello di scolarizzazione, al consumo di alcol, alla gravità della DE e del DSI della partner, alle relazioni extraconiugali riportate, al numero di figli, alla presenza di sintomi depressivi, ai livelli di T e prolattina, al grado di risposta all'ICI test, ai flussi sanguigni penieni, ai valori di PD e alla classe di obesità, trasformati in una variabile 0/1 in base a soglie precedentemente riportate (Corona et al., 2010a; Corona et al., 2010b; Corona et al., 2011b; Corona et al., 2010d; Corona et al., 2011a; Bandini et al., 2010; Boddi et al., 2010; Fisher et al., 2012a; Fisher et al., 2012b; Rastrelli et al., 2011).

### *Follow-up*

Gli eventi CV sono stati identificati tramite il sistema di dimissione ospedaliera regionale e tramite l'Ufficio di Registro della città di Firenze. Le informazioni sui decessi fino al 31 dicembre 2007, comprese le cause di morte, sono state ottenute dall'Ufficio di Registro di Firenze, che possiede dati completi e aggiornati di tutte le persone che vivono all'interno dei confini cittadini. Per tutti coloro che si sono trasferiti dalla città, sono state spedite richieste all'Ufficio di Registro della nuova città di residenza. I casi non fatali di MCV che hanno richiesto l'ospedalizzazione sono stati identificati attraverso il sistema di dimissione ospedaliera regionale. In base alla Classificazione Internazionale delle Malattie (*International Classification of Diseases*), i MACE fatali e non fatali sono stati codificati come 410-414 (coronaropatia ischemica), 420-429 (altre patologie cardiache), o 798-799 (morte improvvisa) per le patologie cardiache e come 430-434 o 436-438 per le malattie cerebrovascolari o come 440 per le malattie arteriose periferiche. Il *database* del sistema di dimissione ospedaliera regionale, che è utilizzato per motivi amministrativi (rimborsi), contiene dati completi su tutte le ammissioni ospedaliere di soggetti che risiedono all'interno dei

confini del distretto sanitario. La compilazione del registro per le cause di morte avviene per ogni soggetto deceduto. Quindi queste fonti di dati consentono il recupero di informazioni complete su tutti i soggetti, senza nessuna perdita al follow-up.

### *Metodi statistici*

Le analisi di sopravvivenza per i MACE sono state svolte usando le curve di Kaplan-Meier, con il test di rango per i confronti tra gruppi. I casi di MACE osservati sono stati confrontati con i casi predetti tramite l'uso dell'algoritmo del Progetto Cuore (Palmieri et al., 2004). Questo punteggio fornisce una stima del rischio a 10 anni che è stato usato per il calcolo dei tassi di rischio annuali predetti. Il test del  $X^2$  è stato utilizzato per il confronto dei casi osservati con i casi attesi. L'analisi della curva *Receiver Operating Characteristic* (ROC) è stata effettuata per determinare la sensibilità e specificità e valori predittivi del punteggio di rischio del Progetto Cuore.

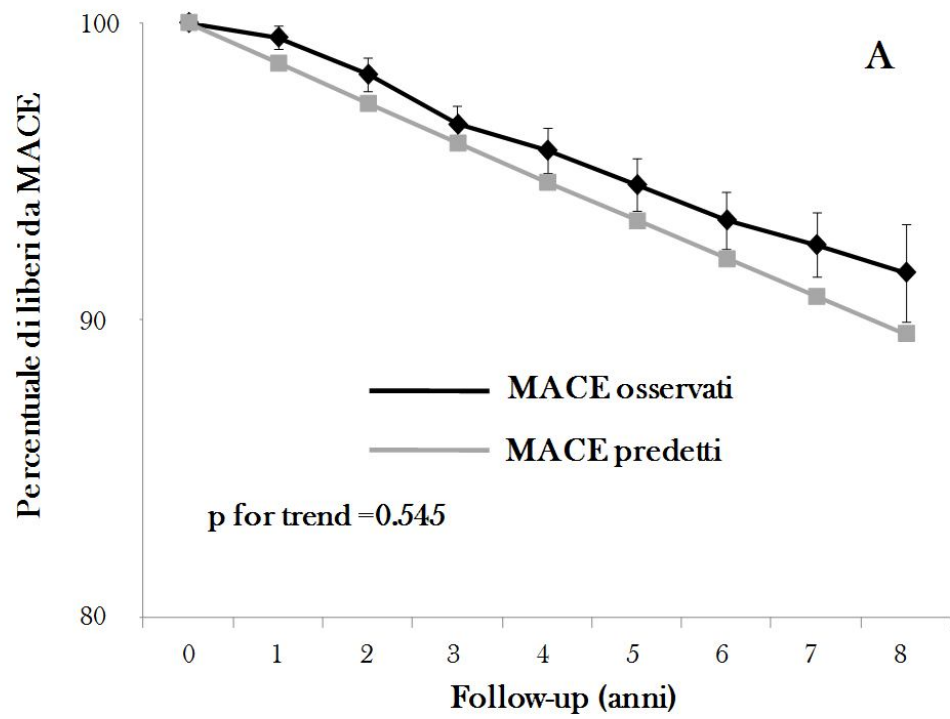
## RISULTATI

In una popolazione di soggetti con DE, selezionata da una pre-esistente coorte (Corona et al., 2010a) per essere privi di precedenti eventi CV e per avere un'età compresa tra 35 e 69 anni, durante un follow-up medio di  $4.4 \pm 2.6$  anni, sono stati osservati 67 MACE, 8 dei quali sono stati fatali, con un tasso annuale di 1.22%. Di questi casi, 41 sono state coronaropatie ischemiche, 21 eventi cerebrovascolari (ictus o attacchi ischemici transitori) e 5 sono state malattie arteriose periferiche. Inoltre, 24 (1.95%) pazienti sono morti durante il follow-up per cause non CV (N=19) o non specificate (N=5).

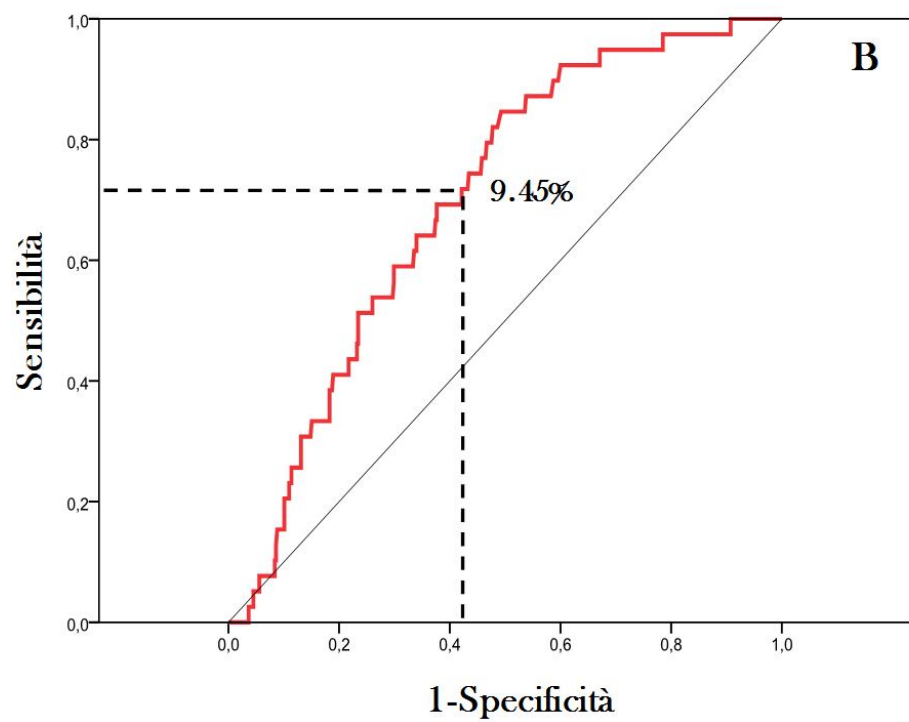
Allo scopo di confrontare gli eventi CV osservati con quelli predetti dall'algoritmo del Progetto Cuore, abbiamo calcolato il rischio atteso a 4.4 anni sulla base dell'algoritmo del Progetto Cuore. Un rischio del 20% a 10 anni corrisponde ad un rischio a 4.4 anni del 9.45%.

Considerando la popolazione intera, abbiamo trovato che, dopo un follow-up di 4.4 anni, gli eventi predetti dal Progetto Cuore erano 75, mentre quelli realmente avvenuti erano 67. La Figura 2 mostra le curve di Kaplan-Meier per gli eventi predetti ed osservati, riportando anche il numero dei soggetti a rischio ai vari tempi. È inoltre riportato anche il tempo medio perché si verificassero gli eventi CV. Come mostrato in Figura 2A, la curva di sopravvivenza predetta dal Progetto Cuore non è significativamente diversa da quella descritta dagli eventi osservati durante lo stesso periodo di follow-up ( $p=0.545$ ). In accordo a questo, la curva ROC mostra che l'algoritmo di rischio del Progetto Cuore a un'accuratezza di  $0.697 \pm 0.037$  ( $p < 0.001$ ) nel predire gli eventi CV (Figura 2B). In particolare, quando abbiamo scelto una soglia di 9.45% (che corrisponde al 20% di rischio CV a 10 anni) la sensibilità e la specificità erano 71.8% e 57.8%, mentre i valori predittivi positivo e negativo erano rispettivamente 11.5% e 96.1%.





Pazienti a rischio	1233	1194	1023	833	712	602	506	392	203
Tempo medio all'evento	2.96								



**Figura 2.** (A) Curve di sopravvivenza in base agli eventi cardiovascolari avversi (MACE) osservati e predetti nell'intero campione. (B) Analisi delle curve Receiver Operating Characteristic per il punteggio dell'algoritmo di rischio Progetto Cuore nell'identificare i MACE. Il punteggio di 9.45%, dopo un follow-up di 4.4 anni, che corrisponde ad un rischio del 20% a 10 anni.

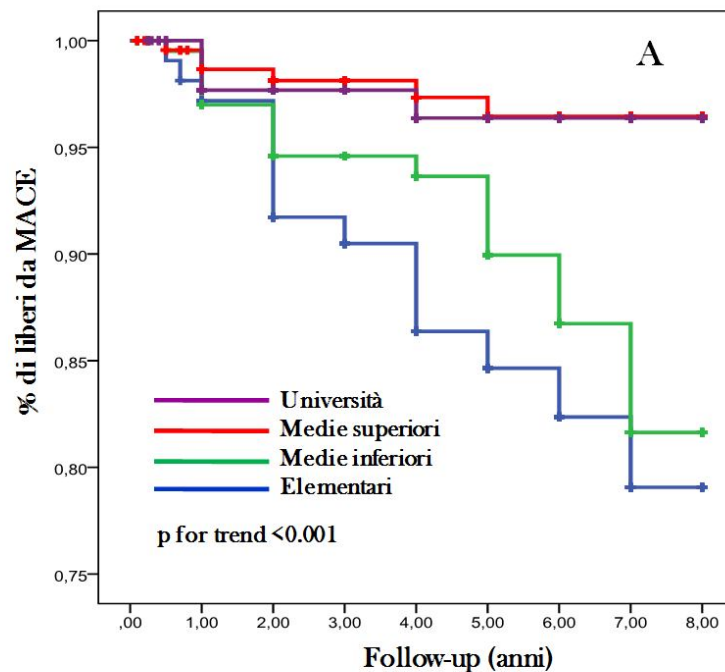
In precedenza, il nostro gruppo ha dimostrato che, in soggetti con DE, numerosi fattori che non sono normalmente inclusi tra i fattori di rischio CV si associano ad un aumentato rischio di MACE. Tra questi fattori ci sono la bassa scolarizzazione, la DE grave, il ridotto desiderio sessuale della partner percepito dal paziente, le relazioni extraconiugali, l'avere figli, i bassi livelli di prolattina, l'alterazione dei flussi sanguigni penieni o dell'ICI test. Per questi fattori e per altri fattori di rischio CV noti (abuso di alcol, sintomi depressivi, elevata PD ed obesità), abbiamo calcolato l'incidenza di MACE attesa per i soggetti ad alto rischio. L'incidenza osservata era significativamente più alta che quella attesa solo per i soggetti con bassa scolarizzazione e per quelli che riferivano di avere una partner con bassa libido (Tabella 4).

	Eventi osservati (%)	Eventi predetti (%)	p	O/P
Bassa scolarizzazione	10.4	5.6	<b>0.041</b>	<b>1.83</b>
Abuso di alcol	7.1	6.0	NS	1.18
DE grave	7.4	8.0	NS	0.92
Ridotte erezioni durante la masturbazione	6.4	5.6	NS	1.14
DSI della partner	11.7	4.9	<b>0.044</b>	<b>2.38</b>
Relazioni extraconiugali	10.1	7.4	NS	1.36
Avere figli ( $\geq 3$ figli)	8.0	8.0	NS	1.00
Sintomi depressive	7.3	5.7	NS	1.29
Ipogonadismo	6.5	7.2	NS	0.91
Bassi livelli di prolattina	5.7	5.9	NS	0.96
Alterato ICI test	13.6	9.1	NS	1.50
VPS dinamico $< 25$ cm/s	7.4	11.1	NS	0.67
Alta pressione differenziale	7.7	6.9	NS	1.11
BMI $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup>	8.8	6.3	NS	1.40
Popolazione globale	5.7	4.9	NS	0.89

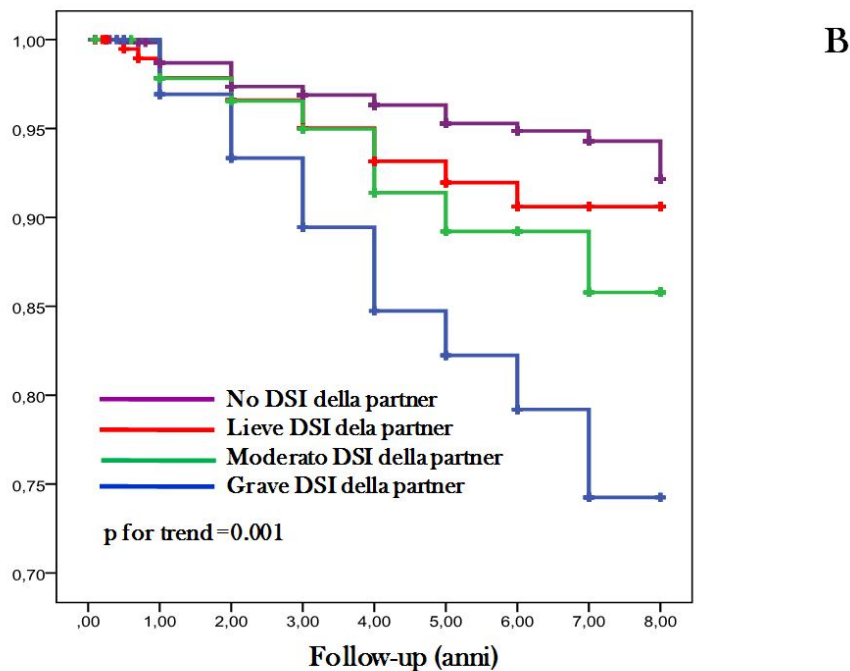
**Tabella 4.** Percentuale di eventi cardiovascolari osservati e predetti

*DE = disfunzione erettile; DSI = desiderio sessuale ipoattivo; VPS = velocità di picco sistolico all'ecocolordoppler penieno dopo l'iniezione intracavernosa (ICI) di prostaglandina-E1; BMI = body mass index; O/P = rapporto tra eventi osservati e predetti.*

La Figura 3 mostra l'incidenza di MACE in base al livello di scolarizzazione (pannello A) e alla gravità della riduzione del desiderio sessuale della partner percepito dal paziente (pannello B), insieme al numero di soggetti a rischio ad ogni tempo. È inoltre riportato il tempo medio perché si verificassero gli eventi. Si può osservare un progressivo aumento di eventi CV in funzione di entrambi fattori.



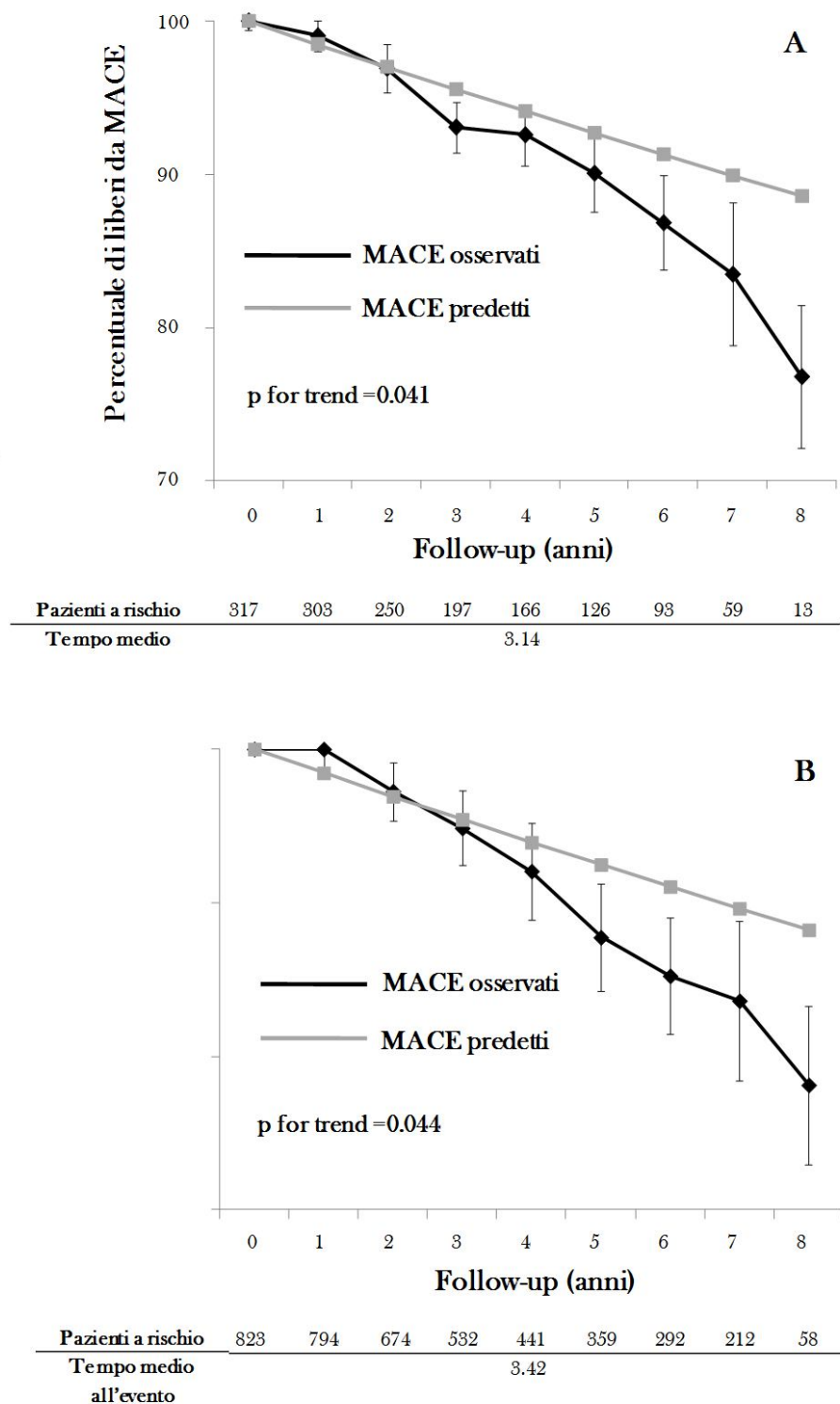
	Pazienti a rischio								
Università	136	129	102	85	75	59	46	32	13
Medie superiori	230	220	187	153	125	109	83	54	20
Medie inferiori	206	199	161	123	100	76	56	34	6
Elementari	111	104	89	74	66	50	37	25	7
Tempo medio all'evento	3.14								



Pazienti a rischio										
629	611	518	410	339	271	224	166	44		No DSI della partner
194	183	156	122	102	78	68	46	14		Lieve DSI della partner
94	92	77	61	53	42	35	26	14		Moderato DSI della partner
68	65	54	48	38	34	27	16	3		Grave DSI della partner
2.96										Tempo medio all'evento

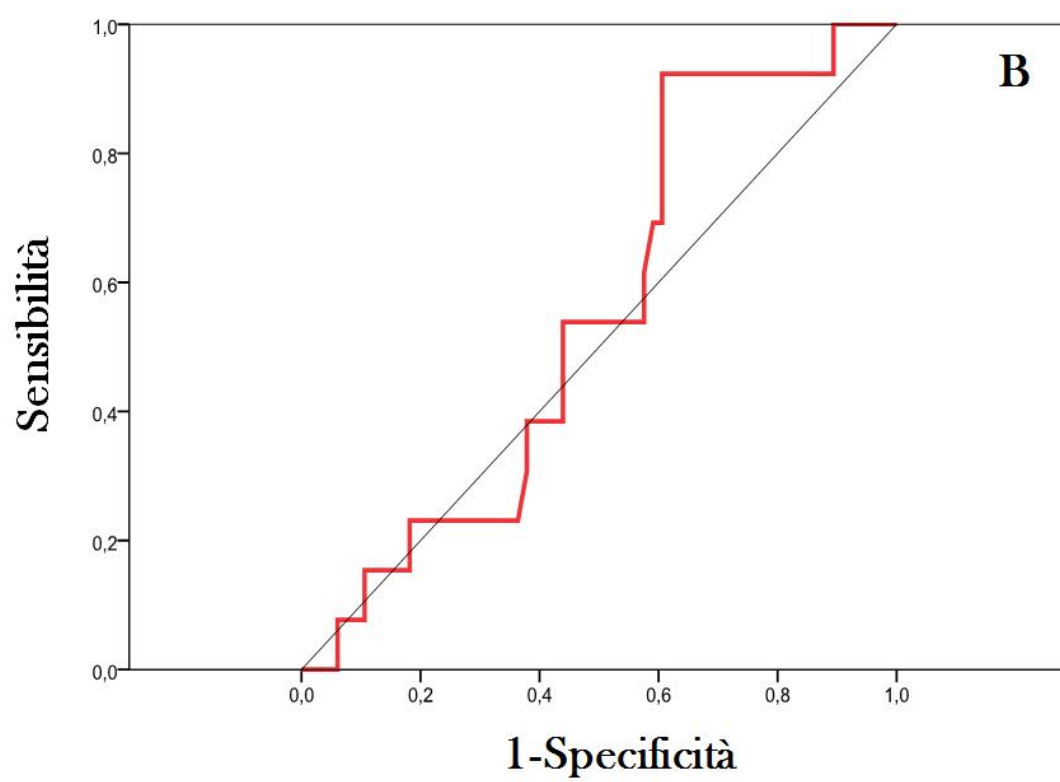
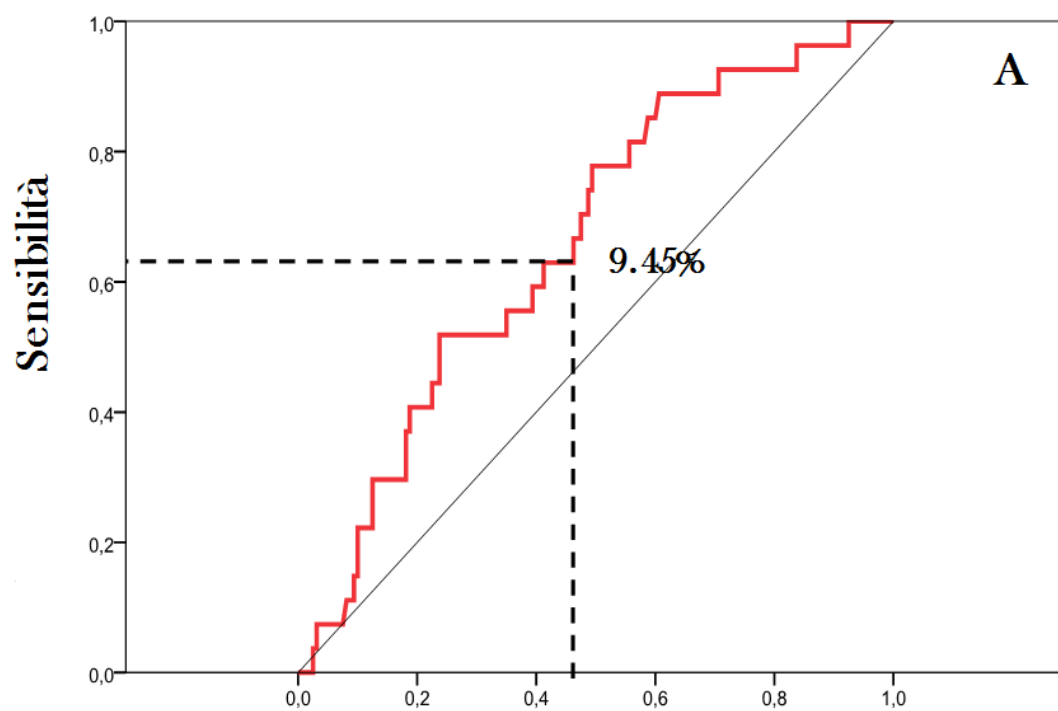
**Figura 3.** (A) Rischio di eventi cardiovascolari avversi (MACEs), descritte dalle curve Kaplan–Meier, in funzione della scolarizzazione. (B) Rischio di MACE, descritte dalle curve Kaplan–Meier, in funzione della gravità del desiderio sessuale ipoattivo (DSI) della partner.

Quest'associazione è stata mantenuta anche quando altri fattori di rischio noti, come l'età, l'abitudine al fumo, l'assunzione di alcol e il *Chronic Disease Score*, erano introdotti nel modello di regressione di Cox come ulteriori covariate (HR = 3.319 [1.626–6.776],  $p = 0.001$  e HR = 2.234 [1.261–3.958],  $p = 0.006$ , rispettivamente per soggetti con basso grado di scolarizzazione e ridotta libido della partner). Abbiamo successivamente ri-analizzato le curve di Kaplan-Meier per gli eventi predetti ed osservati (Figura 2), in base al grado di scolarizzazione e al livello di interesse sessuale della partner. In soggetti con basso livello di scolarizzazione o che riferivano di avere una partner con un desiderio sessuale gravemente ridotto, l'incidenza degli eventi CV osservati era significativamente più alta di quella degli eventi predetti (Figura 4, rispettivamente  $p = 0.041$  e  $0.044$ ). Nella Figura 4, sotto le curve di Kaplan-Meier, è anche riportato il numero dei soggetti a rischio ad ogni tempo e il tempo medio richiesto perché si verificassero gli eventi.



**Figura 4.** Curve di sopravvivenza in base al rischio di eventi cardiovascolari avversi (MACE) predetti e osservati in soggetti con basso grado di scolarizzazione (A) o che hanno riferito di avere una partner con desiderio sessuale ipoattivo (B).

La Figura 5 mostra le curve ROC per il punteggio del Progetto Cuore nell'identificare i MACE, in soggetti con bassa scolarizzazione e con una ridotta da libido della partner (rispettivamente, pannelli A e B). L'area sotto la curva ROC nei soggetti con bassa scolarizzazione era  $0.659 \pm 0.053$  ( $p=0.008$ ), mentre in quelli che riferivano un basso desiderio della partner, l'area sotto la curva era  $0.550 \pm 0.076$  ( $p=0.570$ ). Considerando i soggetti con bassa scolarizzazione, la soglia precedentemente identificata per il Progetto Cuore ( $\geq 9.45\%$ , corrispondente ad un rischio CV di 20% a 10 anni) mostra una sensibilità di 63.0% ed una specificità di 54.4%, con valori predittivi positivo e negativo rispettivamente di 18.9% e 89.7%.





**Figura 5.** *Analisi delle curve Receiver Operating Characteristic per il punteggio dell'algoritmo di rischio Progetto Cuore nell'identificare gli eventi cardiovascolari avversi (MACE) in soggetti con basso livello di scolarizzazione (A) o che hanno riferito di avere una partner con desiderio sessuale ipoattivo (B).*

## DISCUSSIONE

Questo studio dimostra che un algoritmo per la stima del rischio CV sviluppato in popolazione generale italiana (Progetto Cuore), è uno strumento efficace per predire il rischio di un primo MACE in una coorte di soggetti con DE, che per definizione sono arricchiti in fattori di rischio CV (Montorsi et al., 2006; Corona et al., 2010a; Corona et al., 2008b). Inoltre, abbiamo inoltre dimostrato che la presenza di due nuovi indici di rischio CV atipici, come la riduzione della libido della partner percepito dal paziente e il basso grado di scolarizzazione, possono indebolire la capacità dell'algoritmo del Progetto Cuore di stimare l'incidenza di MACE.

In un sottogruppo dell'originale coorte di soggetti con DE seguiti longitudinalmente, abbiamo confermato la nostra precedente osservazione di un'associazione significativa tra la più alta incidenza di MACE e la riduzione del desiderio sessuale della partner (Corona & Maggi 2011) e il basso grado di scolarizzazione (Corona et al., 2010a). Abbiamo anche dimostrato che, in soggetti con questi due fattori di rischio CV atipici, non inclusi negli algoritmi di rischio CV convenzionali, il numero degli eventi osservati è più alto che quello degli eventi predetti, suggerendo un ruolo specifico ed indipendente di questi due fattori di rischio nel determinare un destino CV avverso.

Il basso grado di scolarizzazione è uno dei fattori che determinano iniquità della salute; esso è infatti una nota condizione che predispone a più alta incidenza e mortalità per MCV sia in paesi industrializzati (Dray-Spira et al., 2008; Mensah et al., 2005) che in paesi in via di sviluppo (Hu et al., 2012; Gupta 2006; Hajsheikholeslami et al., 2011). Questo divario nello stato di salute scolarizzazione-dipendente sembra destinato ad aumentare nel tempo. Infatti, è stata descritta un'aumentata aspettativa di vita tra quei soggetti con più alta scolarizzazione (Meara et al., 2008). In particolare, è stato riportato che, un soggetto statunitense di 25 anni, laureato, ha un'aspettativa di vita di sette anni maggiore rispetto ad un soggetto con uguali caratteristiche, ma minor scolarizzazione (U.S. Department of Health and Human Services 2000). Il motivo di questo divario non è noto, ma sono state avanzate alcune ipotesi. Prima di tutto, i soggetti con miglior scolarizzazione possono avere un più facile accesso alle cure mediche, ottenendo così diagnosi e terapie più precoci. Ma quest'ipotesi - che è particolarmente calzante per paesi dove le cure sanitarie sono a pagamento - probabilmente non spiega il fenomeno in quei paesi in cui la sanità pubblica è dispensata gratuitamente in maniera universale, cosa che avviene nella maggior parte dei paesi europei. Un'altra ipotesi possibile è che

l'ambiente di vita, come anche l'esposizione a condizioni di rischio sul luogo di lavoro, sono stati migliorati maggiormente per quei soggetti con un miglior tasso di scolarizzazione. Un terzo motivo che può spiegare le ineguaglianze in termini di mortalità scolarizzazione-dipendente è il crescente uso di tecnologia nei dispositivi medici per il monitoraggio domestico di patologie croniche, cosa che favorisce coloro che hanno un più alto livello di scolarizzazione. Infine, un altro importante fattore può essere il differente miglioramento dei fattori di rischio nello stile di vita, infatti, nonostante le campagne educazionali su larga scala, i comportamenti più sani sembrano essere rimasti confinati a gruppi socio-economici più elevati (Mensah et al., 2005; Gupta 2006; McMichael et. al., 2004; Leon & Walt 2001; Pappas et al., 1993; Mackenbach et al., 1997). La differenza nell'abitudine al fumo tra soggetti con più bassa e più alta scolarizzazione può essere considerata il principale determinante per il divario in morbilità e mortalità per tutte le cause e specifico per MCV, in numerosi paesi (Mayer et al., 2004; Rehkopf et al., 2011; Cutler et al., 2011). Anche in soggetti con DE, l'abitudine al fumo è associata ad un aumentato rischio di DE grave (Corona et al., 2005) e MACE (Corona et al., 2010a). Un più basso stato socio-economico, parametro che riflette sia lo stato di scolarizzazione che quello occupazionale, è stato associato con una più alta prevalenza di ipertensione (Grotto et al., 2008). In Danimarca, in un campione di più di 5000 pazienti con ipertensione, un maggior livello di scolarizzazione si associava ad un controllo pressorio ottimale (Paulsen et al., 2012). La prevalenza di DM e delle sue complicanze è anch'essa più elevata tra quei soggetti con più bassa scolarizzazione (Cowie & Eberhardt 1995; Bachmann et al., 2003). Inoltre, dati provenienti da uno studio britannico svolto in soggetti diabetici, ha mostrato che i pazienti con minor scolarizzazione erano ritenuti meno complianti alla terapia dai loro medici di medicina generale, sebbene i pazienti stessi non ritenessero di esserlo (Bachmann et al., 2003). Riguardo alla dislipidemia, sono stati riportati dati contrastanti sulla sua relazione con lo stato di scolarizzazione (Merkin et al., 2009; Erem et al., 2008; Yarnell et al., 2005; Winkleby et al., 1992; Hotchkiss et al., 2012; Kanjilal et al., 2006; Vartiainen et al., 2010). Dati provenienti sia da popolazioni europee che statunitensi non sono stati in grado di dimostrare una relazione tra lo stato di scolarizzazione e i livelli di colesterolo totale (Yarnell et al., 2005; Winkleby et al., 1992), mentre nei paesi in via di sviluppo, come la Turchia, la prevalenza di ipercolesterolemia era più elevata in soggetti con più alti livelli di scolarizzazione (Erem et al., 2008); comunque, una più elevata scolarizzazione sembra essere un fattore che

sensibilizza all'esecuzione di esami di screening per l'ipercolesterolemia (Merkin et al., 2009). Anche i livelli di HDL mostrano delle disparità scolarizzazione-dipendenti (Hotchkiss et al., 2012). È interessante notare che tutti i fattori di rischio sopra menzionati (fumo, dislipidemia e DM) sono già inseriti negli algoritmi per il calcolo del rischio CV attualmente disponibili, compreso il Progetto Cuore. Questo può spiegare perché, nella nostra coorte, l'accuratezza dell'algoritmo di rischio del Progetto Cuore nel predire gli eventi non sembra essere influenzato dal livello di scolarizzazione. Infatti, il punteggio dell'algoritmo del Progetto Cuore mantiene la sua capacità di predire i MACE nel gruppo dei soggetti con bassa scolarizzazione, come dimostrato dalla curva ROC. Questo significa che le differenze nel rischio CV dipendenti dal livello di scolarizzazione sono almeno in parte mediate da fattori che sono inclusi negli algoritmi di rischio, come l'ipertensione, il profilo lipidico ed il DM. D'altro canto, nel gruppo con bassa scolarizzazione, abbiamo trovato un'incidenza di MACE osservati quasi due volte maggiore di quella predetta dal Progetto Cuore, dimostrando che altri fattori, non inclusi nell'algoritmo di rischio, contribuiscono alle differenze scolarizzazione-dipendenti nel rischio CV. Una spiegazione possibile è rappresentata dall'obesità, che è più frequente tra i soggetti con bassa scolarizzazione (Hotchkiss et al., 2012; Mataix et al., 2005; Lathi-Koski et al., 2010), sebbene le differenze scolarizzazione-dipendenti nella sua epidemiologia sembrano andare a ridursi nel tempo (Hotchkiss et al., 2012; Lathi-Koski et al., 2010). Comunque, nel nostro campione l'incidenza di MACE in soggetti obesi non era più elevata di quella predetta. Infatti, l'impatto dell'obesità sul rischio CV sembra essere mediata da altri fattori (ad esempio la pressione arteriosa, il profilo lipidico e la glicemia) che sono inclusi negli algoritmi di rischio (Yusuf et al., 2005). Lo stile di vita sedentario è un altro fattore di rischio non considerato negli algoritmi, che è più tipico dei soggetti con più basso stato di scolarizzazione (Borodulin et al., 2012; Ward et al., 2007). Un terzo fattore che possibilmente può condizionare il profilo CV in soggetti con più bassa scolarizzazione è rappresentato dalla dieta. Una recente riesamina degli studi disponibili sulla relazione tra stato socio-economico e abitudini alimentari, ha sottolineato che, nella maggior parte degli studi, i gruppi più svantaggiati avevano una maggiore assunzione di grassi e un minor consumo di frutta e verdura fresche, rispetto ai gruppi con una più alta posizione socio-economica (Giskes et al., 2010).

Al contrario di quanto si osserva per il basso grado di scolarizzazione, l'algoritmo di rischio del Progetto Cuore non sembra essere accurato nel predire i MACE in soggetti che riferiscono di avere una partner con un ridotto desiderio sessuale.

Quest'osservazione suggerisce che l'effetto della ridotta libido della partner sul rischio CV non è mediato dai fattori di rischio convenzionali inclusi negli algoritmi. Tra i fattori di rischio convenzionali, abbiamo recentemente osservato che in soggetti di con DE, la percezione della riduzione del desiderio sessuale della partner è associato a comportamenti a rischio, come l'abuso di alcol ed il fumo (Corona et al., 2010e). Inoltre, nello stesso campione, abbiamo dimostrato un aumento di ansia libera e di sintomi depressivi in funzione della gravità della riduzione del desiderio sessuale della partner come percepita dal paziente. Dati derivati dallo studio INTERHEART (Yusuf et al., 2004) hanno dimostrato che, mentre un moderato consumo di alcol può avere un effetto protettivo sulla salute CV, l'abuso produce l'effetto opposto. Il nostro gruppo ha in precedenza riportato dati sul ruolo dannoso dell'abuso di alcol in soggetti con DE (Bandini et al., 2010). La relazione tra ridotto desiderio della partner percepito dal paziente e incidenza di MACE è stata confermata anche dopo l'introduzione di fattori di rischio legati allo stile di vita (abuso di alcol o abitudine al fumo) o sintomi depressivi, come possibili covariate, in un modello alternativo di regressione di Cox (Bandini et al., 2010; Boddi et al., 2010). In accordo a ciò, il Progetto Cuore ha mantenuto la sua efficacia nel predire i MACE anche in soggetti che abusano di alcol e in pazienti depressi, suggerendo che questi siano fenomeni indipendenti. Un altro interessante correlato della ridotta da libido della partner percepita da soggetti con DE è quello di una più differita consultazione andrologica (Corona et al., 2010e). Questo fenomeno può essere il risultato di un desiderio sessuale non reciproco all'interno della coppia che demotiva l'uomo a rivolgersi al medico per problemi di DE. Di conseguenza, una valutazione ritardata può permettere alle comorbidità associate alla DE di agire negativamente sul sistema CV, portando infine a MACE. Comunque, anche in questo caso, introducendo il *Chronic Disease Score* come ulteriore covariata, in un modello di Cox, la forte relazione tra il ridotto sul desiderio sessuale della partner riferito dal paziente e gli eventi CV non veniva attenuata (Corona et al., 2010a), dando ulteriore conferma di un ruolo indipendente di questo fattore di rischio relazionale.

Il ruolo delle relazioni sociali nel proteggere dalle MCV è supportata da numerose evidenze (Löfvenmark et al., 2009; Rosengren et al., 2004). Le relazioni sociali e, in particolare, il supporto coniugale possono creare un *background* positivo che incoraggia a risolvere i problemi e a stimolare le emozioni, l'affetto e i comportamenti di reazione alla malattia (Robles and Kiecolt-Glaser 2003). In accordo con questo, studi epidemiologici hanno dimostrato una minore morbilità e mortalità tra gli uomini sposati

rispetto a quelli non sposati, richiamando l'attenzione sulla relazione tra salute e rapporto di coppia (Kiecolt-Glaser and Newton 2001). L'importanza della relazione di coppia è ben dimostrata dal cosiddetto "effetto vedovanza", che è definito da quel fenomeno per il quale, nei mesi successivi alla morte di un coniuge, si verifica un drammatico aumento di mortalità dell'uomo o nella donna che sono sopravvissuti al partner. Quest'effetto è particolarmente pronunciato per quel che riguarda la morte per eventi CV (Elwert & Christakis 2008a; Elwert & Christakis, 2008b) ed è più evidente quando il vedovo è l'uomo (Helsing et al., 1981). Una possibile spiegazione per l'effetto benefico dell'amore della partner sulla salute CV può essere il fatto che il matrimonio sembra favorire la riduzione dello stress e delle malattie correlate allo stress (Lillard & Waite 1995). Inoltre, la solitudine sembra spingere gli uomini verso comportamenti dannosi o pericolosi che vanno dall'assumere regimi alimentari scorretti o abusare di alcol all'intraprendere attività a rischio per incidenti, con conseguente aumento della mortalità (Corona & Maggi 2011).

## CONCLUSIONI

L'algoritmo di rischio del Progetto Cuore è uno strumento appropriato per valutare il rischio CV anche in individui ad alto rischio, come quelli con DE. Comunque, va tenuto presente che la DE è un disturbo multidimensionale e altri fattori, diversi da quelli comunemente considerati negli algoritmi di rischio CV, possono concorrere nel determinare un profilo di rischio avverso. Quindi, è importante che la valutazione clinica di soggetti con DE non trascuri fattori importanti come la scolarizzazione e la relazione di coppia. In particolare, non va dimenticato che la medicina della sessualità è una medicina diadica e per questo motivo, la controparte femminile della coppia deve essere sempre considerata e, se necessario, trattata.

## BIBLIOGRAFIA

- [No Authors listed] West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Baseline risk factors and their association with outcome in the West of Scotland Coronary Prevention Group. *Am J Cardiol* 1997;79:756-62
- [No authors listed]. NIH Consensus Conference. Impotence. NIH Consensus Development Panel on Impotence. *JAMA*. 1993; 270:83-90
- Anderson KM, Odell PM, Wilson PW, Kannel WB. Cardiovascular disease risk profiles. *Am Heart J*. 1991; 121:293-8
- Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study. *Circulation* 2002; 105:310–5.
- Aversa A, Sarteschi LM. The role of penile colour-duplex ultrasound for the evaluation of erectile dysfunction. *J Sex Med* 2007; 4:1437–47
- Bachmann MO, Eachus J, Hopper CD, Davey Smith G, Propper C, Pearson NJ, Williams S, Tallon D, Frankel S. Socio-economic inequalities in diabetes complications, control, attitudes and health service use: a cross-sectional study. *Diabet Med*. 2003; 20:921-9
- Baena-Diez JM, Grau M, Sanchez-Perez R, Altes-Vaques E, Salas-Gaetjens LH, Hernandez-Ibanez MR. The REGICOR calibrated function provides a better classification of high risk patients on statin treatment in the Spanish population than the Framingham or SCORE classifications. *Rev Esp Cardiol* 2009; 62:1134–40.
- Bandini E, Fisher AD, Corona G, Ricca V, Monami M, Boddi V, Balzi D, Melani C, Forti G, Mannucci E, Maggi M. Severe depressive symptoms and cardiovascular risk in subjects with erectile dysfunction. *J Sex Med* 2010; 7:3477-86
- Hobbs FD, Jukema JW, Da Silva PM, McCormack T, Catapano AL. Barriers to cardiovascular disease risk scoring and primary prevention in Europe. *QJM* 2010; 103:727-39.



- Benetos A, Thomas F, Joly L, Blacher J, Pannier B, Labat C, Salvi P, Smulyan H, Safar ME. Pulse pressure: A predictor of long-term cardiovascular mortality in a French male population. *Hypertension* 1997; 30:1410–5.
- Billups KL, Bank AJ, Padma-Nathan H, Katz SD, Williams RA. Erectile dysfunction as a harbinger for increased cardiometabolic risk. *International Journal of Impotence Research* 2008; 20:236-242.
- Bivalacqua TJ, Usta MF, Champion HC, Kadowitz PJ, Hellstrom WJ. Endothelial dysfunction in erectile dysfunction: role of the endothelium in erectile physiology and disease. *Journal of Andrology* 2003; 24: S17-37
- Boddi V, Corona G, Fisher AD, Mannucci E, Ricca V, Sforza A, Forti G, Maggi M. "It takes two to tango": the relational domain in a cohort of subjects with erectile dysfunction (ED). *J Sex Med* 2012; 9:3126-36
- Boddi V, Corona G, Monami M, Fisher AD, Bandini E, Melani C, Balzi D, Sforza A, Patussi V, Forti G, Mannucci E, Maggi M. Priapus is happier with Venus than with Bacchus. *J Sex Med* 2010; 7:2831-41
- Borodulin K, Zimmer C, Sippola R, Mäkinen TE, Laatikainen T, Prättälä R. Health behaviours as mediating pathways between socioeconomic position and body mass index. *Int J Behav Med* 2012;19:14-22
- Brindle P, Beswick A, Fahey T, Ebrahim S. Accuracy and impact of risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease: a systematic review. *Heart* 2006a; 92:1752–9
- Brindle P, May M, Gill P, Cappuccio F, D'Agostino R Sr, Fischbacher C, Ebrahim S. Primary prevention of cardiovascular disease: a web-based risk score for seven British black and minority ethnic groups. *Heart* 2006b; 92:1595–602
- Cappuccio FP, Oakeshott P, Strazzullo P, Kerry SM. Application of Framingham risk estimates to ethnic minorities in United Kingdom and implications for primary prevention of heart disease in general practice: cross sectional population based study. *Br Med J* 2002; 325:1271

- Carney RM, Freedland KE, Miller GE, Jaffe AS. Depression as risk factor for cardiac mortality and morbidity: A review of potential mechanism. *J Psychosom Res* 2002; 53:897–902.
- Carney RM, Rich MW, Freedland KE, Saini J, Velde A, Simeone C, Clark K. Major depressive disorder predicts cardiac events in patients with coronary artery disease. *Psychosom Med* 1988; 50:627–33
- Chen L, Tonkin AM, Moon L, Mitchell P, Dobson A, Giles G, Hobbs M, Phillips PJ, Shaw JE, Simmons D, Simons LA, Fitzgerald AP, De Backer G, De Bacquer D. Recalibration and validation of the SCORE risk chart in the Australian population: the AusSCORE chart. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009; 16:562–70
- Chow CK, Joshi R, Celermajer DS, Patel A, Neal BC. Recalibration of a Framingham risk equation for a rural population in India. *J Epidemiol Community Health* 2009; 63:379–85
- Collins GS, Altman DG. An independent external validation and evaluation of QRISK cardiovascular risk prediction: a prospective open cohort study. *Br Med J* 2009; 339:b2584
- Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, De Bacquer D, Ducimetière P, Jousilahti P, Keil U, Njølstad I, Oganov RG, Thomsen T, Tunstall-Pedoe H, Tverdal A, Wedel H, Whincup P, Wilhelmsen L, Graham IM; SCORE project group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003; 24:987-1003
- Corona G, Forti G, Maggi M. Why can patients with erectile dysfunction be considered lucky? The association with testosterone deficiency and metabolic syndrome. *The Aging Male* 2008b; 11:193-9
- Corona G, Bandini E, Fisher A, Maseroli E, Boddi V, Balercia G, Sforza A, Forti G, Mannucci E, Maggi M. Psychobiological correlates of women's sexual interest as perceived by patients with erectile dysfunction. *J Sex Med* 2010e; 7:2174-83

- Corona G, Fagioli G, Mannucci E, Romeo A, Rossi M, Lotti F, Sforza A, Morittu S, Chiarini V, Casella G, Di Pasquale G, Bandini E, Forti G, Maggi M. Penile Doppler ultrasound in patients with ED: Role of peak systolic velocity measured in the flaccid state in predicting arteriogenic ED and silent coronary artery disease. *J Sex Med* 2008a; 5:2623–34
- Corona G, Maggi M. Love protects lover's life. *J Sex Med* 2011; 8:931–935
- Corona G, Maggi M. The role of testosterone in erectile dysfunction. *Nat Rev Urol*. 2010; 7:46-56
- Corona G, Mannucci E, Fisher AD, Lotti F, Ricca V, Balercia G, Petrone L, Forti G, Maggi M. Effect of hyperprolactinemia in male patients consulting for sexual dysfunction. *J Sex Med* 2007; 4:1485-93
- Corona G, Mannucci E, Forti G, Maggi M. Hypogonadism, ED, metabolic syndrome and obesity: a pathological link supporting cardiovascular diseases. *Int J Androl* 2009b; 32:587-98
- Corona G, Mannucci E, Jannini EA, Lotti F, Ricca V, Monami M, Boddi V, Bandini E, Balercia G, Forti G, Maggi M. Hypoprolactinemia: a new clinical syndrome in patients with sexual dysfunction. *J Sex Med* 2009a; 6:1457–66
- Corona G, Mannucci E, Petrone L, Ricca V, Mansani R, Cilotti A, Balercia G, Chiarini V, Giommi R, Forti G, Maggi M. Psychobiological correlates of smoking in patients with erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 2005; 17:527-34
- Corona G, Monami M, Boddi V, Balzi D, Melani C, Nelli F, Balzi D, Sforza A, Rotella CM, Forti G, Mannucci E, Maggi M. Is obesity a further cardiovascular risk factor in patients with erectile dysfunction? *J Sex Med* 2010d;7:2538–46
- Corona G, Monami M, Boddi V, Cameron-Smith M, Fisher AD, de Vita G, Melani C, Balzi D, Sforza A, Forti G, Mannucci E, Maggi M. Low testosterone is associated with an increased risk of MACE lethality in subjects with erectile dysfunction. *J Sex Med* 2010b;7:1557-64
- Corona G, Monami M, Boddi V, Cameron-Smith M, Lotti F, de Vita G, Melani C, Balzi D, Sforza A, Forti G, Mannucci E, Maggi M. Male sexuality and

cardiovascular risk. A cohort study in patients with erectile dysfunction. *J Sex Med* 2010a; 7:1918-27

- Corona G, Monami M, Boddi V, Rastrelli G, Melani C, Balzi D, Sforza A, Forti G, Mannucci E, Maggi M. Pulse pressure independently predicts major cardiovascular events in younger but not in older subjects with erectile dysfunction. *J Sex Med* 2011a; 8:247-54
- Corona G, Rastrelli G, Balercia G, Lotti F, Sforza A, Monami M, Forti G, Mannucci E, Maggi M. Hormonal Association and Sexual Dysfunction in Patients with Impaired Fasting Glucose: A Cross-Sectional and Longitudinal Study. *J Sex Med* 2012b; 9:1669-80
- Corona G, Rastrelli G, Boddi V, Monami M, Melani C, Balzi D, Sforza A, Forti G, Mannucci E, Maggi M. Prolactin levels independently predict major cardiovascular events in patients with erectile dysfunction. *Int J Androl* 2011b; 34:217-24
- Corona G, Rastrelli G, Monami M, Guay A, Buvat J, Sforza A, Forti G, Mannucci E, Maggi M. Hypogonadism as a risk factor for cardiovascular mortality in men: a meta-analytic study. *Eur J Endocrinol*. 2011d; 165:687-701
- Corona G, Rastrelli G, Monami M, Melani C, Balzi D, Sforza A, Forti G, Mannucci E, Maggi M. Body mass index regulates hypogonadism-associated CV risk: results from a cohort of subjects with erectile dysfunction. *J Sex Med* 2011e; 8: 2098-105
- Corona G, Rastrelli G, Vignozzi L, Mannucci E, Maggi M. Testosterone, cardiovascular disease and the metabolic syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011c; 25:337-53.
- Corona G, Ricca V, Bandini E, Rastrelli G, Casale H, Jannini EA, Sforza A, Forti G, Mannucci E, Maggi M. SIEDY Scale 3, a New Instrument to Detect Psychological Component in Subjects with Erectile Dysfunction. *J Sex Med* 2012c May 17 doi: 10.1111/j.1743-6109.2012.02762.x. [Epub ahead of print]

- Corona G, Ricca V, Boddi V, Bandini E, Lotti F, Fisher AD, Sforza A, Forti G, Mannucci E, Maggi M. Autoeroticism, mental health, and organic disturbances in patients with erectile dysfunction. *J Sex Med* 2010c; 7:182-91
- Corona G, Wu FC, Forti G, Lee DM, O'Connor DB, O'Neill TW, Pendleton N, Bartfai G, Boonen S, Casanueva FF, Finn JD, Giwercman A, Han TS, Huhtaniemi IT, Kula K, Lean ME, Punab M, Vanderschueren D, Jannini EA, Mannucci E, Maggi M; EMAS Study Group. Thyroid hormones and male sexual function. *Int J Androl* 2012a; 35:668-79.
- Cowie C, Eberhardt M. Socio-demographic characteristics of persons with diabetes. In: Harris M, Cowie C, Stern M, eds. *Diabetes in America*, 2nd ed: Bethesda, National Institute of Health 1995; pp 85–116
- Cown S, Crisp AH. A short clinical diagnostic self-rating scale for psychoneurotic patients. The Middlesex Hospital Questionnaire (M.H.Q.). *Br J Psychiatry* 1966; 112:917–23
- Cutler DM, Lange F, Meara E, Richards-Shubik S, Ruhm CJ. Rising educational gradients in mortality: the role of behavioral risk factors. *J Health Econ* 2011; 30:1174-87
- de Visser CL, Bilo HJ, Thomsen TF, Groenier KH, Meyboomde Jong B. Prediction of coronary heart disease: a comparison between the Copenhagen risk score and the Framingham risk score applied to a Dutch population. *J Intern Med* 2003; 253:553–62
- Domanski MJ, Mitchell GF, Norman JE, Exner DV, Pitt B, Pfeffer MA. Independent prognostic information provided by sphygmomanometrically determined pulse pressure and mean arterial pressure in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33:951–8
- Dray-Spira R, Gary TL, Brancati FL. Socioeconomic Position and Cardiovascular Disease in Adults with and Without Diabetes: United States Trends, 1997–2005. *J Gen Intern Med* 2008; 23:1634–41

- El-Sakka Shamloul R, Yassin AA, Shamloul R, Yassim AA. Erectile dysfunction, cardiovascular diseases and depression: Interaction of therapy. *Expert Opin Pharmacother* 2009; 10: 2107–17
- Elwert F, Christakis NA. The effect of widowhood on mortality by the causes of death of both spouses. *Am J Public Health* 2008a; 98:2092–8
- Elwert F, Christakis NA. Wives and ex-wives: A new test for homogamy bias in the widowhood effect. *Demography* 2008b; 45:851–73
- Empana JP, Ducimetiere P, Arveiler D, Ferrieres J, Evans A, Ruidavets JB, Haas B, Yarnell J, Bingham A, Amouyel P, Dallongeville J; PRIME Study Group. Are the Framingham and PROCAM coronary heart disease risk functions applicable to different European populations? *Eur Heart J* 2003; 24:903-1911
- Erem C, Hacıhasanoglu A, Deger O, Kocak M, Topbas M. Prevalence of dyslipidemia and associated risk factors among Turkish adults: Trabzon lipid study. *Endocrine* 2008; 34:36-51
- Fenton WS, Stover ES. Mood disorders: Cardiovascular and diabetes comorbidity. *Curr Opin Psychiatry* 2006; 19:421–7
- Ferrario M, Chiodini P, Chambless LE, Cesana G, Vanuzzo D, Panico S, Sega R, Pilotto L, Palmieri L, Giampaoli S; CUORE Project Research Group. Prediction of coronary events in a low incidence population. Assessing accuracy of the CUORE Cohort Study prediction equation. *Int J Epidemiol* 2005; 34:413-21
- Fisher AD, Bandini E, Corona G, Monami M, Cameron Smith M, Melani C, Balzi D, Forti G, Mannucci E, Maggi M. Stable extramarital affairs are breaking the heart. *Int J Androl* 2012b; 35:11-7
- Fisher AD, Rastrelli G, Bandini E, Corona G, Balzi D, Melani C, Matta V, Monami M, Mannucci E, Maggi M. Metabolic and cardiovascular outcomes of fatherhood: results from a cohort study in subjects with sexual dysfunction. *J Sex Med* 2012a, 9:2785-94

- Fraguas R Jr, Iosifescu DV, Alpert J, Wisniewski SR, Barkin JL, Trivedi MH, Rush AJ, Fava M. Major depressive disorder and comorbid cardiac disease: Is there a depressive subtype with greater cardiovascular morbidity? Results from the STAR\*D study. *Psychosomatics* 2007; 48:418–25.
- Francavilla S, Bocchio M, Pelliccione F, Necozone S, Francavilla F. Vascular aetiology of erectile dysfunction. *International Journal of Andrology* 2005; 28 (Suppl 2): 35-39
- Franklin SS, Khan SA, Wong ND, Larson MG, Levy D. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart disease? The Framingham heart study. *Circulation* 1999; 100: 354–60
- Frasure-Smith N, Lespérance F, Talajic M. Depression following myocardial infarction. Impact on 6-month survival. *JAMA* 1994; 271:1082
- Garcia-Gomez RG, Lopez-Jaramillo P, Tomaz C. The role played by the autonomic nervous system in the relation between depression and cardiovascular disease. *Rev Neurol* 2007; 44:225–33
- Gazzaruso C, Giordanetti S, De Amici E, Bertone G, Falcone C, Geroldi D, Fratino P, Solerte SB, Garzaniti A. Relationship between erectile dysfunction and silent myocardial ischemia in apparently uncomplicated type 2 diabetic patients. *Circulation* 2004; 110: 22-26
- Giskes K, Avendano M, Brug J, Kunst AE. A systematic review of studies on socioeconomic inequalities in dietary intakes associated with weight gain and overweight/obesity conducted among European adults. *Obes Rev* 2010; 11:413-29
- Gonzalez-Diego P, Moreno-Iribas C, Guembe MJ, Vines JJ, Vila J. Adaptation of the Framingham-Wilson coronary risk equation for the population of Navarra (RICORNA). *Rev Esp Cardiol* 2009; 62:875–85
- Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, Dallongeville J, De Backer G, Ebrahim S, Gjelsvik B, Herrmann-Lingen C, Hoes A, Humphries S, Knapton M, Perk J, Priori SG, Pyorala K, Reiner Z, Ruilope L, Sans-Menendez S, Op Reimer WS, Weissberg P, Wood D, Yarnell J,

Zamorano JL, Walma E, Fitzgerald T, Cooney MT, Dudina A, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Funck-Brentano C, Filippatos G, Hellemans I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Altiner A, Bonora E, Durrington PN, Fagard R, Giampaoli S, Hemingway H, Hakansson J, Kjeldsen SE, Larsen mL, Mancia G, Manolis AJ, Orth-Gomer K, Pedersen T, Rayner M, Ryden L, Sammut M, Schneiderman N, Stalenhoef AF, Tokgözoğlu L, Wiklund O, Zampelas A; European Society of Cardiology (ESC); European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation (EACPR); Council on Cardiovascular Nursing; European Association for Study of Diabetes (EASD); International Diabetes Federation Europe (IDF-Europe); European Stroke Initiative (EUSI); Society of Behavioural Medicine (ISBM); European Society of Hypertension (ESH); WONCA Europe (European Society of General Practice/Family Medicine); European Heart Network (EHN); European Atherosclerosis Society (EAS). European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: full text. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007; 14(Suppl 2):S1–113

- Graham, Montorsi P, Adams M, Anis T, El Sakka A, Vlachopoulos C, Kim E. Cardiovascular aspects of sexual medicine. In: Montorsi F, Basson R, Adaikan G, Becher E, Clayton A, Giuliano F, Khoury S, Sharlip I (Eds). *Sexual dysfunctions in men and women*. Health Publication Ltd: Paris 2010
- Grotto I, Huerta M, Sharabi Y. Hypertension and socioeconomic status. *Curr Opin Cardiol* 2008; 23:335-9
- Gupta R. Smoking, educational status and health inequity in India. *Indian J Med Res* 2006; 124:15-22
- Haider AW, Larson M, Franklin SS, Levy F. Systolic blood pressure, diastolic blood pressure and pulse pressure as predictors of risk for congestive heart failure in the Framingham heart study. *Ann Intern Med* 2003; 138:10–6



- Hajsheikholeslami F, Hatami M, Hadaegh F, Ghanbarian A, Azizi F. Association of educational status with cardiovascular disease: Teheran Lipid and Glucose Study. *Int J Public Health* 2011; 56:281-7
- Haq IU, Ramsay LE, Yeo WW, Jackson PR, Wallis EJ. Is the Framingham risk function valid for Northern European populations? A comparison of methods for estimating absolute coronary risk in high risk men. *Heart* 1999; 81:40-6
- Hatzichristou D, Rosen R, Derogatis L, Low WY, Meuleman E, Sadovsky R, Symonds T. Clinical evaluation and symptom scales in men and women with sexual dysfunction. In: Montorsi F, Basson R, Adaikan G, Becher E, Clayton A, Giuliano F, Khoury S, Sharlip I, eds. *Sexual Medicine: Sexual Dysfunctions in Men and Women*. The 3rd International Consultation on Sexual Medicine. Paris, France: Health Publication Ltd; 2010: 229–80
- Hatzimouratidis K, Amar E, Eardley I, Giuliano F, Hatzichristou D, Montorsi F, Vardi Y, Wespes E, European Association of Urology. Guidelines on male sexual dysfunction: Erectile dysfunction and premature ejaculation. *Eur Urol* 2010; 57:804–14
- Helsing KJ, Szklo M, Comstock GW. Factors associated with mortality after widowhood. *Am J Public Health* 1981; 71:802–9
- Hense HW, Schulte H, Löwell H, Assmann G, Keil U. Framingham risk function overestimates risk of coronary heart disease in men and women from Germany: results from the MONICA Augsburg and the PROCAM cohorts. *Eur Heart J* 2003; 24:937-45
- Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, Robson J, May M, Brindle P. Predicting cardiovascular risk in England and Wales: prospective derivation and validation of QRISK2. *Br Med J* 2008; 336:1475–82
- Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, Robson J, May M, Brindle P. Derivation and validation of QRISK, a new cardiovascular disease risk score for the United Kingdom: prospective open cohort study. *Br Med J* 2007; 335:136
- Hotchkiss JW, Davies CA, Gray L, Bromley C, Capewell S, Leyland A. Trends in cardiovascular disease biomarkers and their socioeconomic patterning among

adults in the Scottish population 1995 to 2009: cross-sectional surveys. *BMJ Open* 2012; 2 pii e000771

- Hu B, Li W, Wang X, Liu L, Teo K, Yusuf S; INTER-HEART Investigators. Marital status, education, and risk of acute myocardial infarction in Mainland China: the INTER-HEART study. *J Epidemiol* 2012; 22:123-9
- Buvat J, Maggi M, Morgentaler A, Schulman C, Zitzman M, Guay A, Kaufman JM, Tan HM, Torres LO. Endocrine aspects of male sexual dysfunction. In: Montorsi F, Basson R, Adaikan G, Becher E, Clayton A, Giuliano F, Khoury S, Sharlip I (Eds). *Sexual dysfunctions in men and women*. Health Publication Ltd: Paris 2010
- Jannini EA, McCabe MP, Salonia A, Montorsi F, Sachs BD. Organic vs. psychogenic? The Manichean diagnosis in sexual medicine. *J Sex Med.* 2010 May; 7:1726-33
- JBS 2: Joint British Societies' guidelines on prevention of cardiovascular disease in clinical practice. *Heart* 2005; 91(Suppl 5):v1–52
- Kamphuis MH, Geerlings MI, Tijhuis MA, Giampaoli S, Nissinen A, Grobbee DE, Kromhout D. Physical inactivity, depression, and risk of cardiovascular mortality. *Med Sci Sports Exerc* 2007; 14:796–802
- Kanjilal S, Gregg EW, Cheng YJ, Zhang P, Nelson DE, Mensah G, Beckles GL. Socioeconomic status and trends in disparities in 4 major risk factors for cardiovascular disease among US adults, 1971-2002. *Arch Intern Med* 2006; 166:2348-55
- Kiecolt-Glaser JK, Newton TL. Marriage and health: His and hers. *Psychol Bull* 2001; 127:472–503
- Kostis B, Lawrence-Nelson J, Ranjan R, Wilson AC, Kostis WJ, Lacy CR. Association of increased pulse pressure with the development of heart failure in SHEP. Systolic Hypertension in the Elderly (SHEP) Cooperative Research Group. *Am J Hypertens* 2001; 14(8 Pt 1):798–803.
- Lahti-Koski M, Seppänen-Nuijten E, Männistö S, Härkänen T, Rissanen H, Knekt P, Rissanen A, Heliövaara M. Twenty-year changes in the prevalence of obesity among Finnish adults. *Obes Rev* 2010; 11:171-6

- Lehmann K, John H, Kacł G, Hauri D, Gasser TC. Variable response to intracavernous prostaglandin E1 testing for erectile dysfunction. *Urology* 1999; 54:539–43
- Lemogne C, Ledru F, Boniebale M, Consoli SM. Erectile dysfunction and depressive mood in men with coronary heart disease. *J Cardiol* 2010; 138:277–80
- Leon DA, Walt G. Poverty inequality and health: an international perspective. Oxford: Oxford University Press; 2001
- Leong T, McGorrian C, Graham IM. Cardiovascular epidemiology: background and principles of cardiovascular disease prevention. In: Graham IM, D’Agostino RB, eds, *Therapeutic Strategies in Cardiovascular Risk*. Oxford, Clinical Publishing, 2008: 5–16
- Lillard L, Waite LJ. Til death do us part: Marital disruption and mortality. *Am J Soc* 1995; 100:1131–56
- Löfvenmark C, Mattiasson AC, Billing E, Edner M. Perceived loneliness and social support in patients with chronic heart failure. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2009; 8:251–8
- Lue T, Stief C, Angulo J, Dai Y, Kim N, Uckert S, Wespes E, Chitaley K, Paick J, Simonsen U. Physiology and pathophysiology of Men’s Sexual Arousal and Penile Erection. In: Montorsi F, Basson R, Adaikan G, Becher E, Clayton A, Giuliano F, Khoury S, Sharlip I (Eds). *Sexual dysfunctions in men and women*. Health Publication Ltd: Paris 2010
- Mackenbach JP, Kunst AE, Groenhof F, Geurts JJ. Socioeconomic inequalities in morbidity and mortality in western Europe. The EU Working Group on Socioeconomic Inequalities in Health. *Lancet* 1997; 349:1655-9
- Mancini M, Bartolini M, Maggi M, Innocenti P, Forti G. The presence of arterial anatomical variations can affect the results of duplex sonographic evaluation of penile vessels in impotent patients. *J Urol* 1996; 155:1919–23

- Mannucci E, Lambertucci L, Monami M, Fedeli A, Chiasserini V, Marchionni N, Masotti G, Ungar A. Pulse pressure and mortality in hypertensive type 2 diabetic patients. A color study. *Diabetes Metab Res Rev* 2006; 22:172–5.
- Marrugat J, D’Agostino R, Sullivan L, Elosua R, Wilson P, Ordovas J, Solanas P, Cerdón F, Ramos R, Sala J, Masiá R, Kannel WB. An adaptation of the Framingham coronary heart disease risk function to European Mediterranean areas. *J Epidemiol Community Health* 2003; 57:634-8.
- Mataix J, López-Frías M, Martínez-de-Victoria E, López-Jurado M, Aranda P, Llopis J. Factors associated with obesity in an adult Mediterranean population: influence on plasma lipid profile. *J Am Coll Nutr* 2005; 24:456-65
- Mayer O, Imon J, Heidrich J, Cokkinos DV, De Bacquer D. Educational level and risk profile of cardiac patients in the EUROASPIRE II substudy. *J Epidemiol Community Health* 2004; 58 :47-52
- McGregor JC, Kim PW, Perencevich EN, Bradham DD, Furuno JP, Kaye KS, Fink JC, Langenberg P, Roghmann MC, Harris AD. Utility of the Chronic Disease Score and Charlson Comorbidity Index as comorbidity measures for use in epidemiologic studies of antibiotic-resistant organisms. *Am J Epidemiol* 2005; 161:483–93
- McMichael AJ, McKee M, Shkolnikov V, Valkonen T. Mortality trends and setbacks: global convergence or divergence? *Lancet* 2004; 363: 1155-9
- Meara ER, Richards S, Cutler DM. The gap gets bigger: changes in mortality and life expectancy, by education, 1981-2000. *Health Aff (Millwood)* 2008; 27:350-60
- Mendis S, Puska P, Norrving B (eds). *Global Atlas on cardiovascular disease prevention and control*, ISBN 978 92 4 156437 3. 2011
- Menotti A, Puuddu PE, Lanti M. Comparison of the Framingham risk function-based coronary chart with risk function from an Italian population study. *Eur Heart J* 2000; 21:365-70

- Mensah GA, Mokdad AH, Ford ES, Greenlund KJ, Croft JB. State of disparities in cardiovascular health in the United States. *Circulation* 2005; 111:1233-41
- Merkin SS, Karlamangla A, Crimmins E, Charette SL, Hayward M, Kim JK, Koretz B, Seeman T. Education differentials by race and ethnicity in the diagnosis and management of hypercholesterolemia: a national sample of U.S. adults (NHANES 1999-2002). *Int J Public Health* 2009; 54:166-74
- Mitchell GF, Moyé LA, Braunwald E, Rouleau JL, Bernstein V, Geltman EM, Flaker GC, Pfeffer MA, and for the SAVE Investigators. Sphygmomanometrically determined pulse pressure is a powerful independent predictor of recurrent events after myocardial infarction in patients with impaired left ventricular function. SAVE investigators. Survival and Ventricular Enlargement. *Circulation* 1997; 96:4254–60.
- Montorsi F, Briganti A, Salonia A, Rigatti P, Margonato A, Macchi A, Galli S, Ravagnani PM, Montorsi P. Erectile dysfunction prevalence, time of onset and association with risk factors in 300 consecutive patients with acute chest pain and angiographically documented coronary artery disease. *European Urology* 2003; 44:360-364.
- Montorsi P, Ravagnani PM, Galli S, Rotatori F, Briganti A, Salonia A, Rigatti P, Montorsi F. The artery size hypothesis: a macrovascular link between erectile dysfunction and coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2005; 96:19M-23M
- Montorsi P, Ravagnani PM, Galli S, Salonia A, Briganti A, Werba JP, Montorsi F. Association between erectile dysfunction and coronary artery disease: matching the right target with the right test in the right patient. *European Urology* 2006; 50:721–31
- Morelli A, Filippi S, Vignozzi L, Mancina R, Maggi M. Physiology of erectile function: an update on intracellular molecular processes. EAU-EBU. Update series vol.4 pp 96-108, 2006. Doi: 10.1016/j.eeus2006.03.003
- Musselman DL, Tomer A, Manatunga AK, Knight BT, Porter MR, Kasey S, Marzec U, Harker LA, Nemeroff CB. Exaggerated platelet reactivity in major depression. *Am J Psychiatry* 1996; 153:1313–7

- Palmieri L, Panico S, Vanuzzo D, Ferrario M, Pilotto L, Segà R, Cesana G, Giampaoli S; Gruppo di Ricerca del Progetto CUORE. Evaluation of the global cardiovascular absolute risk: the Progetto CUORE individual score. *Ann Ist Super Sanita* 2004; 40:393-9
- Pappas G, Queen S, Hadden W, Fisher G. The increasing disparity in mortality between socioeconomic groups in the United States, 1969 and 1986. *N Engl J Med* 1993; 3329:103-9
- Parissis JT, Fountoulaki K, Filippatos G, Adamopoulos S, Paraskevaïdis I, Kremastinos D. Depression in coronary artery disease: Novel pathophysiologic mechanisms and therapeutic implications. *Int J Cardiol* 2007; 116:153–60
- Paulsen MS, Andersen M, Munck AP, Larsen PV, Hansen DG, Jacobsen IA, Larsen ML, Christensen B, Sondergaard J. Socio-economic status influences blood pressure control despite equal access to care. *Fam Pract* 2012; 29:503-510
- Pellegrini E, Maurantonio M, Giannico IM, Simonini MS, Ganazzi D, Carulli L, D'Amico R, Baldini A, Loria P, Bertolotti M, Carulli N. Risk for cardiovascular events in an Italian population of patients with type 2 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2011; 21:885-92
- Persson M, Carlberg B, Weinshall L, Nilsson L, Stegmayr B, Lindholm LH. Risk stratification by guidelines compared with risk assessment by risk equations applied to a MONICA sample. *J Hypertens* 2003; 21:1089–95
- Petrone L, Mannucci E, Corona G, Bartolini M, Forti G, Gjommi R, Maggi M. Structured interview on erectile dysfunction (SIEDY): A new, multidimensional instrument for quantification of pathogenetic issues on erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 2003; 15:210–20
- Ramachandran S, French JM, Vanderpump MPJ, Croft P, Neary RH. Should treatment recommendations for lipid lowering drugs be based on absolute coronary risk or risk reduction? *BMJ* 2000; 320:677-9
- Rastrelli G, Corona G, Monami M, Melani C, Balzi D, Sforza A, Forti G, Mannucci E, Maggi M. Poor Response to Alprostadil ICI Test is Associated

with Arteriogenic Erectile Dysfunction and Higher Risk of Major Adverse Cardiovascular Events. *J Sex Med* 2011; 8:3433-45

- Rastrelli G, Boddi V, Corona G, Mannucci E, Maggi M. Impaired Masturbation-Induced Erections: A New Cardiovascular Risk Factor for Male Subjects with Sexual Dysfunction. *J Sex Med*. 2013 Jan 24. doi: 10.1111/jsm.12052. [Epub ahead of print]
- Rehkopf DH, Dow WH, Rosero-Bixby L. Differences in the association of cardiovascular risk factors with education: a comparison of Costa Rica (CRELES) and the USA (NHANES). *J Epidemiol Community Health* 2010; 64:821-8
- Robles T, Kiecolt-Glaser JK. The physiology of marriage: Pathways to health. *Physiol Behav* 2003; 79:409–16
- Rose G. Strategies of prevention: the individual and the population. In: Marmot M, Elliott P, eds, *Coronary Heart Disease Epidemiology: From Aetiology to Public Health*. 2nd edn. Oxford: Oxford University Press, 2005: 631–41
- Rosengren A, Hawken S, Ounpuu S, Sliwa K, Zubaid M, AlmahmeedWA, Blackett KN, Sitthi-amorn C, Sato H, Yusuf S, INTERHEART investigators. Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11119 cases and 13648 controls from 52 countries (the INTERHEART study): Case-control study. *Lancet* 2004; 364:953–62
- Ruguliers R. Depression as a predictor for coronary heart disease. A review and meta-analysis. *Am J Prev Med* 2002; 23:51–61
- Schulte H, Assmann G. CHD equation, obtained from the Framingham study, applied to the PROCAM study. *Cardiovasc Risk Factors* 1991; 1:126-33
- Seftel AD. Diagnosis of erectile dysfunction. In: Porst H, Buvat J, eds. *Standard Practice in Sexual Medicine*. Malden, MA: Blackwell Publishing; 2006: 67
- Althof S, McCabe M, Assalian P, Chevret-Measson M, Leiblum S, Simonelli C, Wylie K. Psychological and interpersonal dimensions of sexual function and dysfunction. In: Montorsi F, Basson R, Adaikan G, Becher E, Clayton A, Giuliano F,

Khoury S, Sharlip I (Eds). Sexual dysfunctions in men and women. Health Publication Ltd: Paris 2010

- Stehouwer CD, Henry RM, Ferreira I. Arterial stiffness in diabetes and the metabolic syndrome: A pathway to cardiovascular disease. *Diabetologia* 2008; 51:527–39
- Thompson IM, Tangen CM, Goodman PJ, Probstfield JL, Moinpour CM, Coltman CA. Erectile dysfunction and subsequent cardiovascular disease. *Journal of the American Medical Association* 2005; 294:2996-3002
- Tunstall-Pedoe H, Woodward M. By neglecting deprivation, cardiovascular risk scoring will exacerbate social gradients in disease. *Heart* 2006; 92:307–10
- U.S. Department of Health and Human Services, 2000. Healthy People 2010: Understanding and Improving Health, 2nd ed. U.S. Government Printing Office, Washington, DC.
- Van der Kooy K, van Hout H, Marwijk H, Marten H, Stehouwer C, Beekman A. Depression and the risk for cardiovascular diseases: Systematic review and meta analysis. *Int J Geriatr Psychiatry* 2007; 22:613–26
- Vartiainen E, Laatikainen T, Peltonen M, Juolevi A, Männistö S, Sundvall J, Jousilahti P, Salomaa V, Valsta L, Puska P. Thirty-five-year trends in cardiovascular risk factors in Finland. *Int J Epidemiol* 2010; 39:504-18
- Verdecchia P, Schillaci G, Reboldi G, Franklin SS, Porcellati C. Different prognostic impact of 24-hour mean blood pressure and pulse pressure on stroke and coronary artery disease in essential hypertension. *Circulation* 2001; 103:2579–84.
- Ward H, Tarasuk V, Mendelson R, McKeown-Eyssen G. An exploration of socioeconomic variation in lifestyle factors and adiposity in the Ontario Food Survey through structural equation modeling. *Int J Behav Nutr Phys Act* 2007; 4:8
- Wilkins CJ, Sriprasad S, Sidhu PS. Colour Doppler ultrasound of the penis. *Clin Radiol* 2003; 58:514–23



- Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998; 97:1837–47
- Winkleby MA, Jatulis DE, Frank E, Fortmann SP. Socioeconomic status and health: how education, income, and occupation contribute to risk factors for cardiovascular disease. *Am J Public Health*. 1992; 82:816-20
- Woodward M, Brindle P, Tunstall-Pedoe H; SIGN group on risk estimation. Adding social deprivation and family history to cardiovascular risk assessment: the ASSIGN score from the Scottish Heart Health Extended Cohort (SHHEC). *Heart* 2007; 93:172–6
- Wulsin LR, Singal BM. Do depressive symptoms increase the risk for onset of coronary disease? A systematic quantitative review. *Psychosom Med* 2003; 65:291–310
- Yarnell J, Yu S, McCrum E, Arveiler D, Hass B, Dallongeville J, Montaye M, Amouyel P, Ferrières J, Ruidavets JB, Evans A, Bingham A, Ducimetière P; PRIME study group. Education, socioeconomic and lifestyle factors, and risk of coronary heart disease: the PRIME Study. *Int J Epidemiol* 2005; 34:268-75
- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Bautista L, Franzosi MG, Commerford P, Lang CC, Rumboldt Z, Onen CL, Lisheng L, Tanomsup S, Wangai P Jr, Razak F, Sharma AM, Anand SS; INTERHEART Study Investigators. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: a case-control study. *Lancet* 2005; 366:1640-9
- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L, INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): Case-control study. *Lancet* 2004; 364:937–52