



La sessualità nell'uomo con Sindrome Metabolica

Chiara Manieri

Coordinatore SIAMS Piemonte



siams
Società Italiana di Andrologia
e Medicina della Sessualità

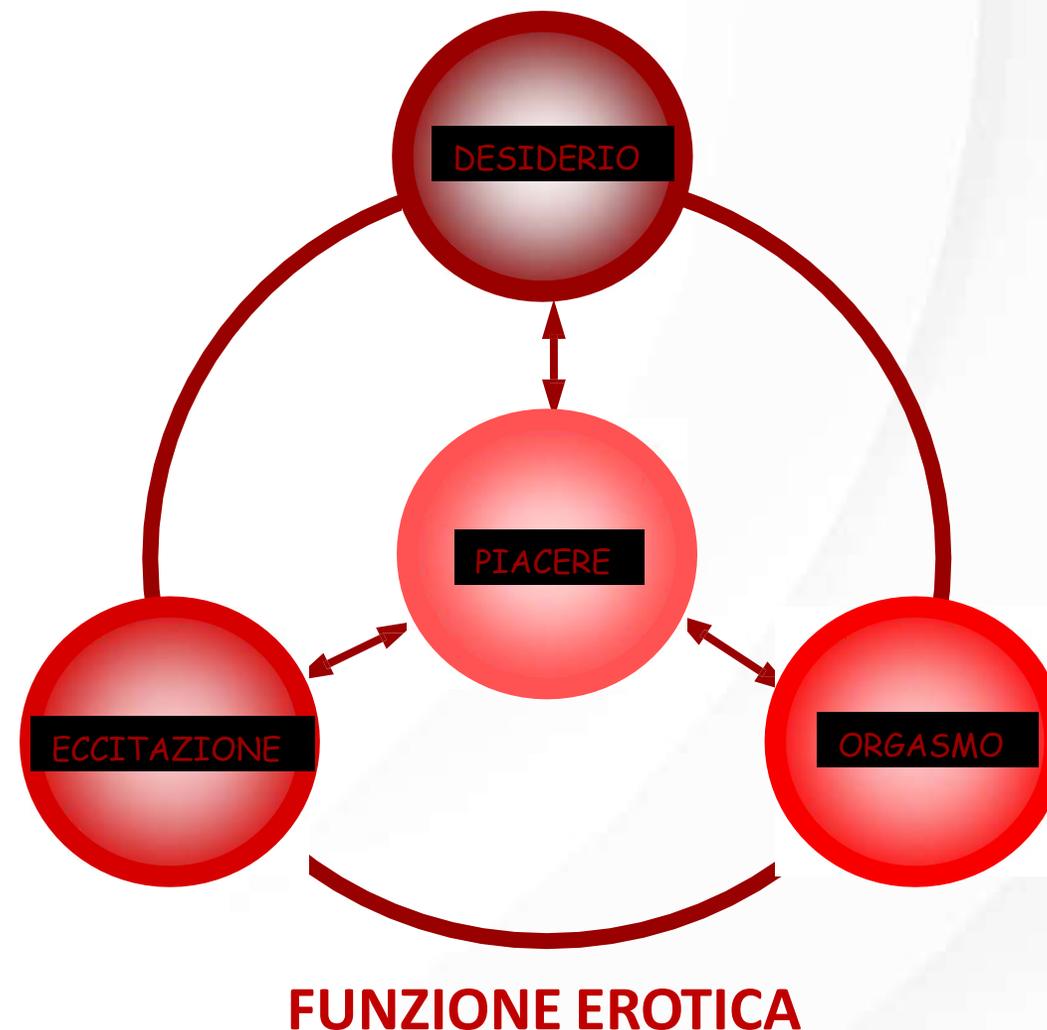
LA SESSUALITA' nell' UOMO con SM

SESSUALITA'

asse portante della persona umana,
predispose alla relazionalità di cui
l'espressione genitale rappresenta un
pilastro importante nelle varie età
della vita

Nell'UOMO con SM

Tutte le fasi della funzione erotica
possono essere alterate



SINDROME METABOLICA (SM)



DEFINIZIONE

EPIDEMIOLOGIA

PATOGENESI

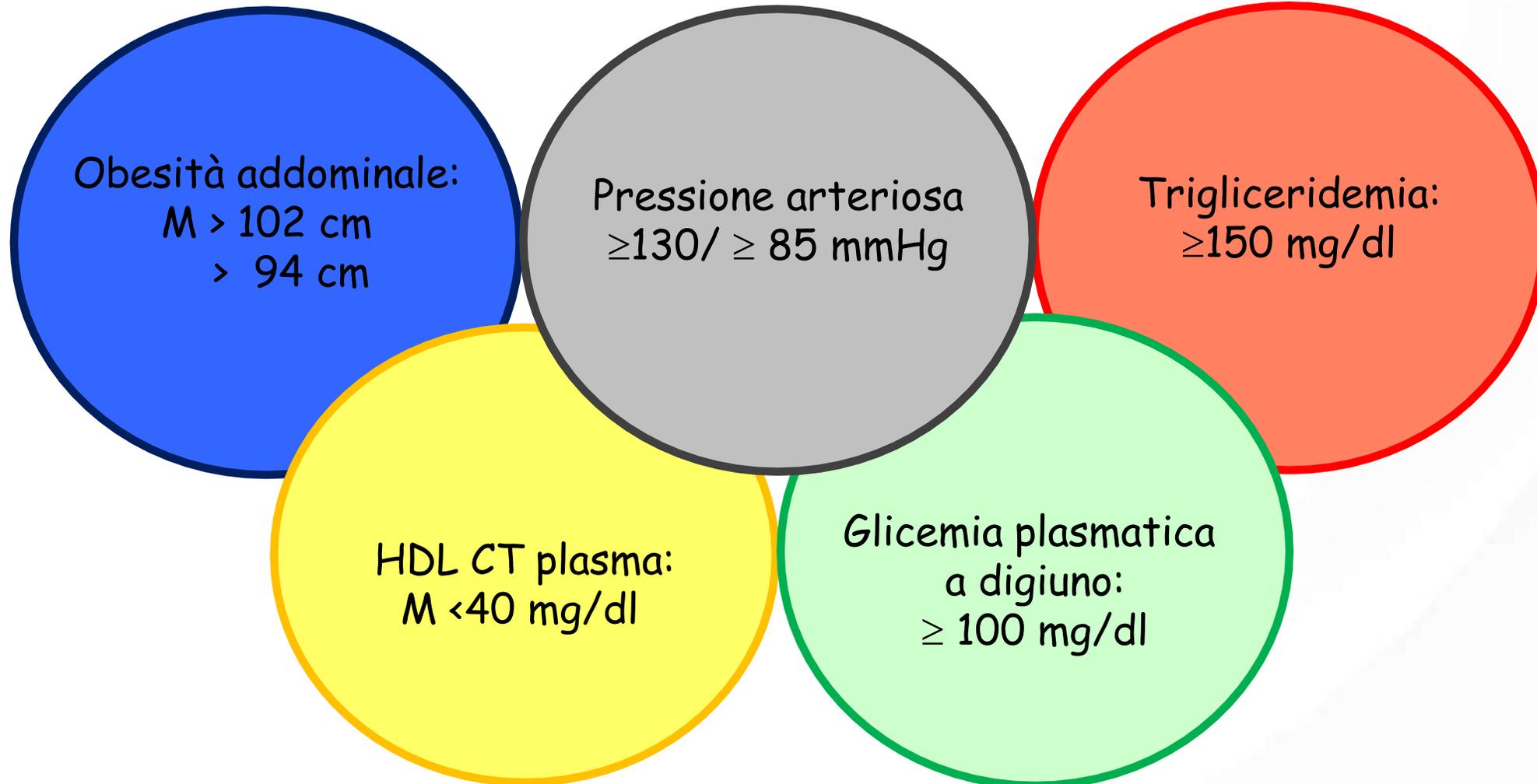
IMPATTO della SM sulla SESSUALITA' MASCHILE

PREVENZIONE e TERAPIA DEI DISTURBI SEX nella SM



SINDROME METABOLICA

cluster di condizioni ad aumentato rischio CV



SM: definizione e criteri

WHO. 1999:

Presence of insulin resistance or glucose > 6.1 mmol/L (110 mg/dl), 2 h glucose > 7.8 mmol (140 mg/dl) (required) along with any two or more of the following:

1. HDL cholesterol < 0.9 mmol/L (35 mg/dl) in men,
2. Triglycerides > 1.7 mmol/L (150 mg/dl)
3. Waist/hip ratio > 0.9 (men) or BMI > 30 kg/m²
4. Blood pressure > 140/90 mmHg

NCEP (National Cholesterol Education Program) ATP3, 2005:

Presence of any three or more of the following:

1. Blood glucose greater than 5.6 mmol/L (100 mg/dl) or drug treatment for elevated blood glucose
2. HDL cholesterol < 1.0 mmol/L (40 mg/dl) in men, or drug treatment for low HDL-C
3. Blood triglycerides > 1.7 mmol/L (150 mg/dl) or drug treatment for elevated triglycerides
4. **Waist > 102 cm (men)**
5. Blood pressure > 130/85 mmHg or drug treatment for hypertension

IDF (International Diabetes Federation), 2006:

Waist > 94 cm (men) along with the presence of two or more of the following:

1. Blood glucose greater than 5.6 mmol/L (100 mg/dl) or diagnosed diabetes
2. HDL cholesterol < 1.0 mmol/L (40 mg/dl) in men or drug treatment for low HDL-C
3. Blood triglycerides > 1.7 mmol/L (150 mg/dl) or drug treatment for elevated triglycerides
4. Blood pressure > 130/85 mmHg or drug treatment for hypertension

Note: NCEP and IDF definition are very similar except in the waist parameter of 102 vs. 94 cm in men

The American Association of Clinical Endocrinologist (AACE) 2003 and the European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR) used slightly different definitions but they are not as commonly used.

Saklayen, 2018

EPIDEMIOLOGIA



Condizione patologica più impattante nella salute mondiale > 30 % popolazione mondiale – in Italia: 25-30 % epidemia globale

PREVALENZA in EUROPA (sec. Criteri diagnostici di IDF e NCEP-ATPIII - Vishram 2014 – Rochlany Y 2017)

UOMINI < 10% in età < 40 aa

tra 11 -21.5% tra 60 -78 aa

Età - Fattori legati al sesso

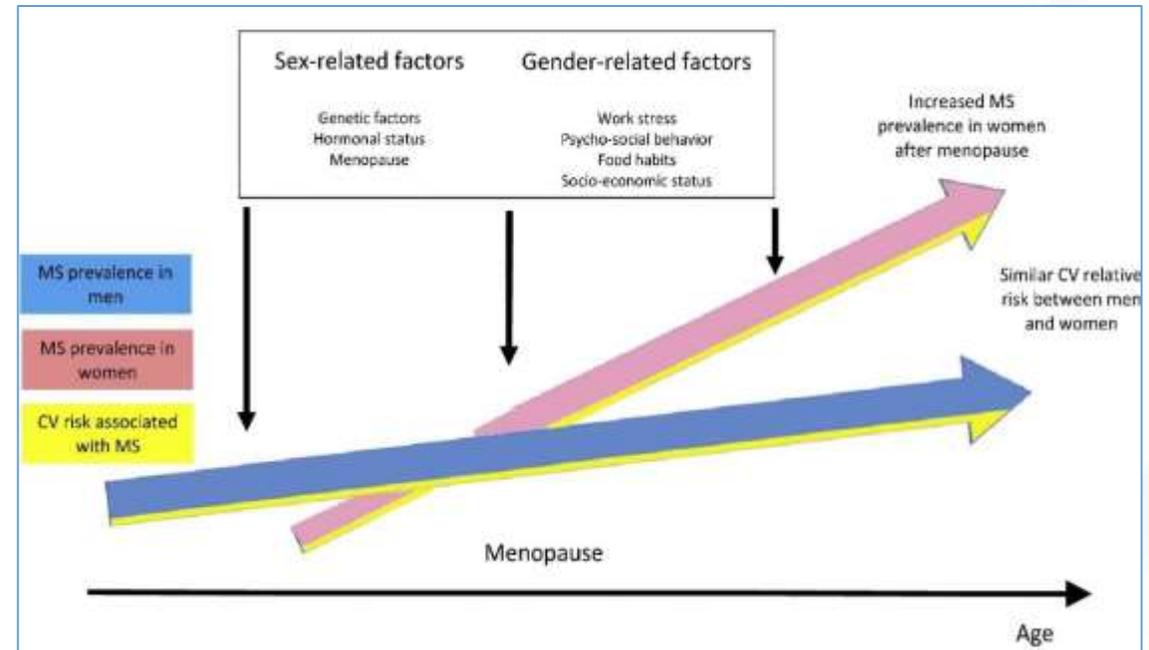
pres/assenza ormoni gonadici

Fattori legati al genere

livello socio-economico, scolarità, abitudini

alimentari, attività lavorativa, fattori psicologici

stile di vita



DETERMINANTI SM

- Alimentazione >> grassi saturi e alto IG
- Sedentarietà → Obesità
- Alterazioni microbiota
- Genetica predisponente

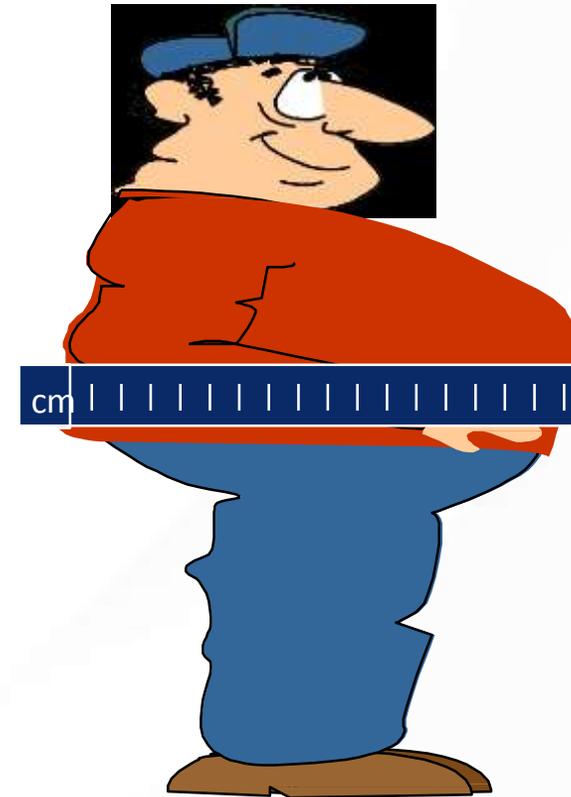
Distribuzione del grasso corporeo

“A MELA”

Uomini

Waist > 102 cm

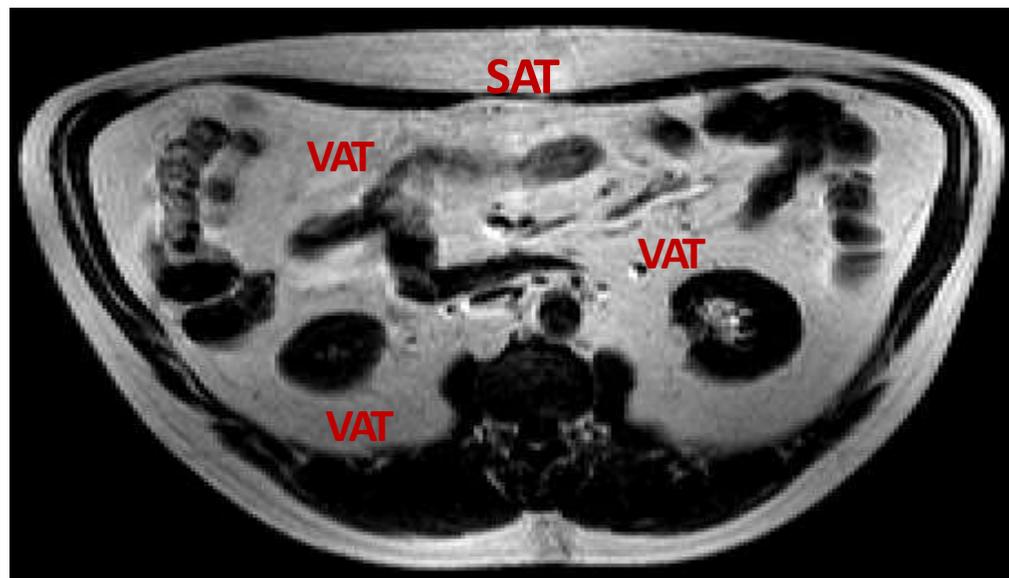
↑ rischio CV e DM



ALTERAZIONI METABOLICHE

Accumulo intra-addominale di tessuto adiposo

VAT = Tessuto Adiposo Viscerale
SAT = Tessuto Ad. Sottocutaneo



insulino-resistenza, iperinsulinemia

- intolleranza al glucosio → DM2
- dislipidemia → rischio CV
- elevati TG ; basso HDL-C ; alto LDL-C* → disfunzione endoteliale e aterosclerosi



MICROBIOTA

Organo centrale nel controllo metabolico - 1

Evidenze sempre più accreditate dal 2007 in poi

- **ORGANO METABOLICO** che agisce sui nutrienti con varie modalità trasformativa che ne determinano utilizzazione, eliminazione, accumulo. Molto sensibile alla composizione della dieta (fibre/derivati animali) la quale ne determina la tipologia, caratteristiche funzionali.
- **AMBIENTE MICROBICO** in cui convergono segnali ormonali, nervosi, immunologici, vascolari. Con la sua attività determina lo stato di salute dell'epitelio intestinale e le relative ricadute metaboliche su ospite

Dabke K et Al The J Clin Invest 2019

MICROBIOTA

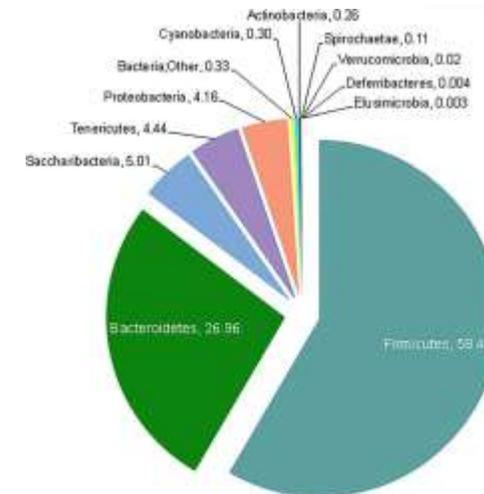
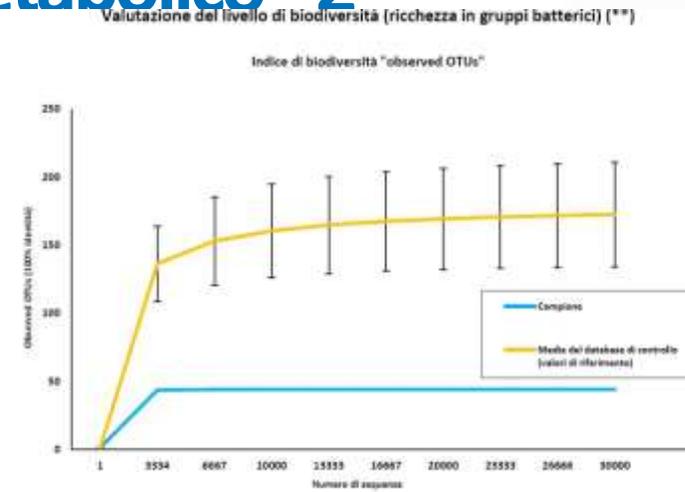
Organo centrale nel controllo metabolico - 2



Evidenze circa la presenza di alterazioni specifiche del microbiota intestinale nei soggetti con alterazioni metaboliche:

- ridotta biodiversità
- aumentato rapporto Firmicutes / Bacteroidetes (>0,8-1 → fenotipo obeso)
- riduzione dei Phyla PROTETTIVI (“mucinifili” e produttori SCFA)
- aumento dei Phyla INFIAMMATORI (produttori LPS e TMA = trimetilammina → TMAO)

Tali modificazioni collaborano in modo determinante al mantenimento del circolo vizioso dismetabolico



Mazidi M et Al 2016 – Dabke K et Al 2019

MICROBIOTA

organo centrale nel controllo metabolico - 3

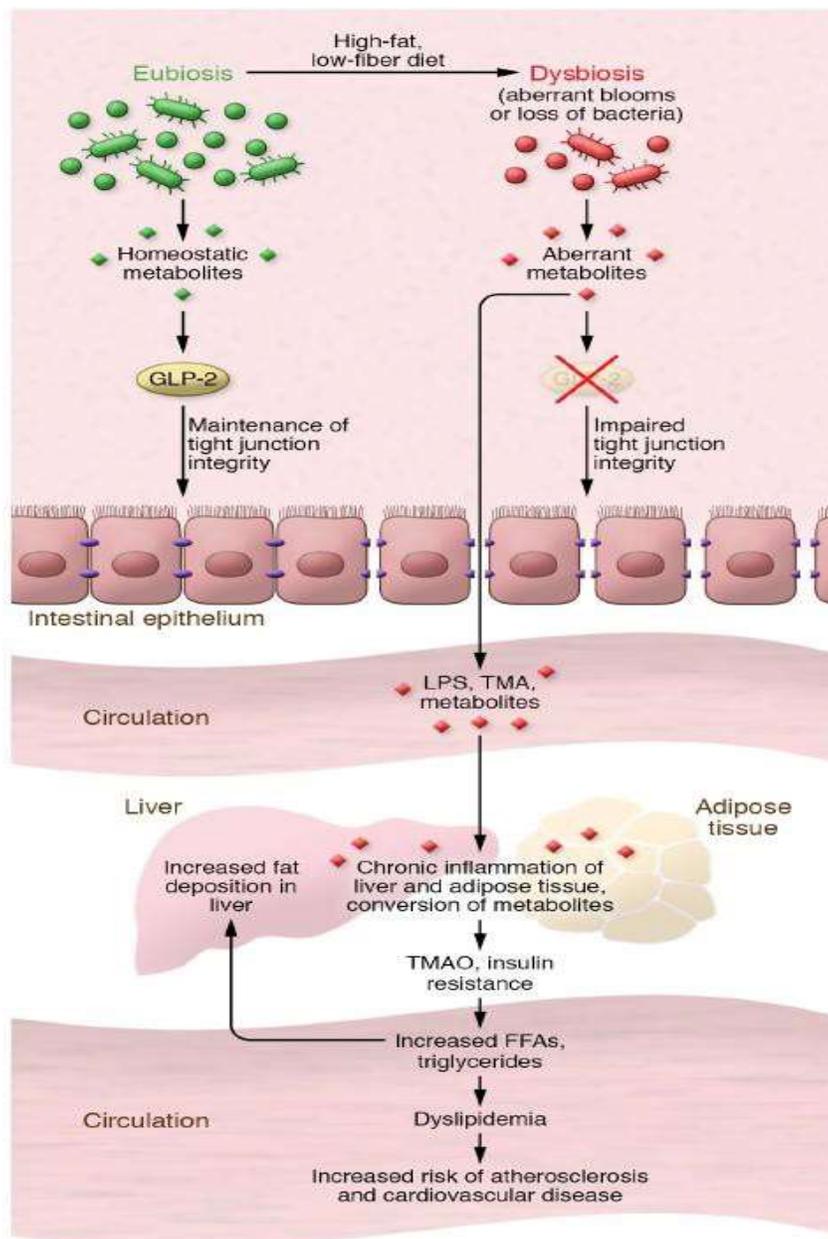
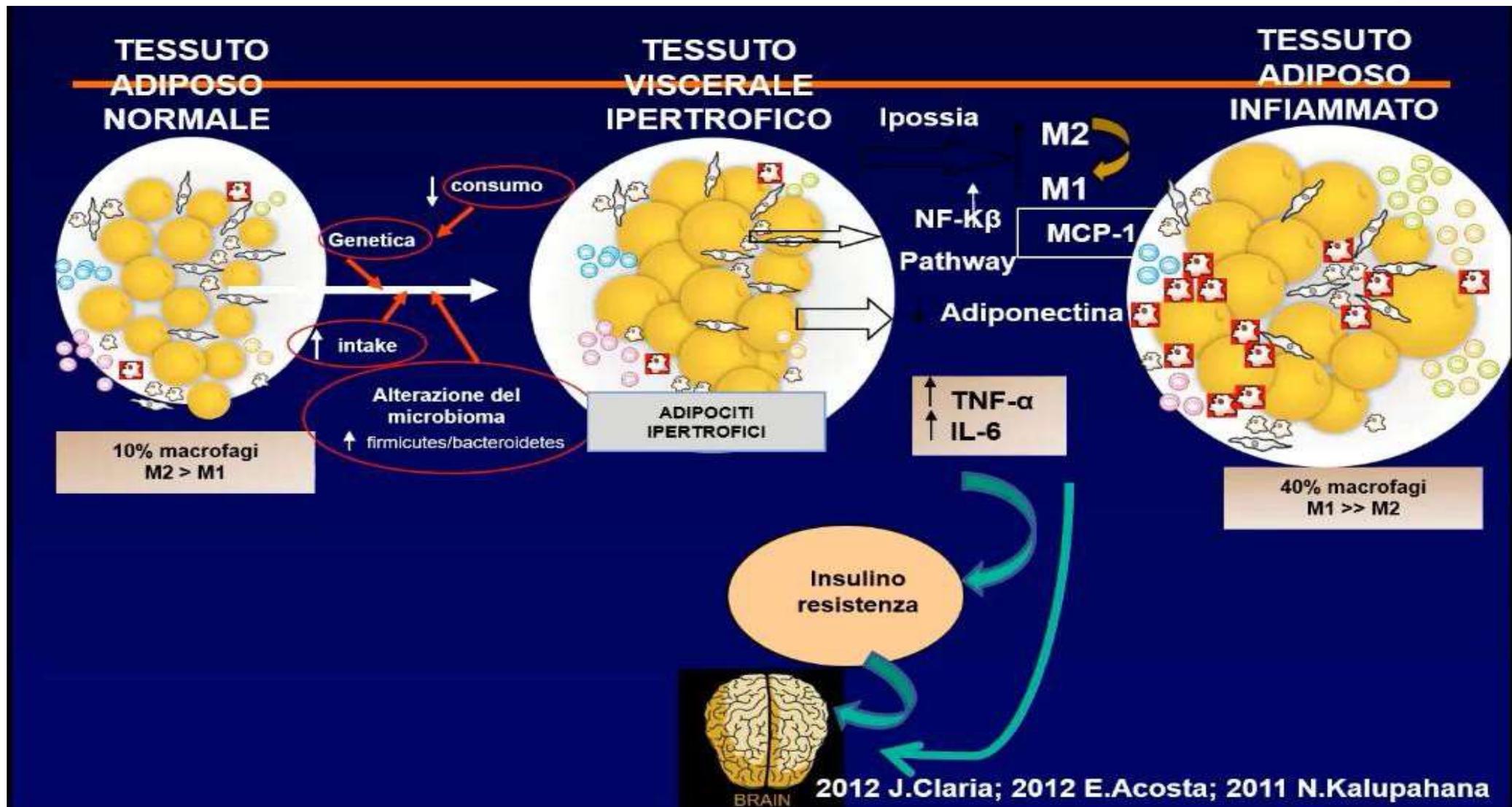


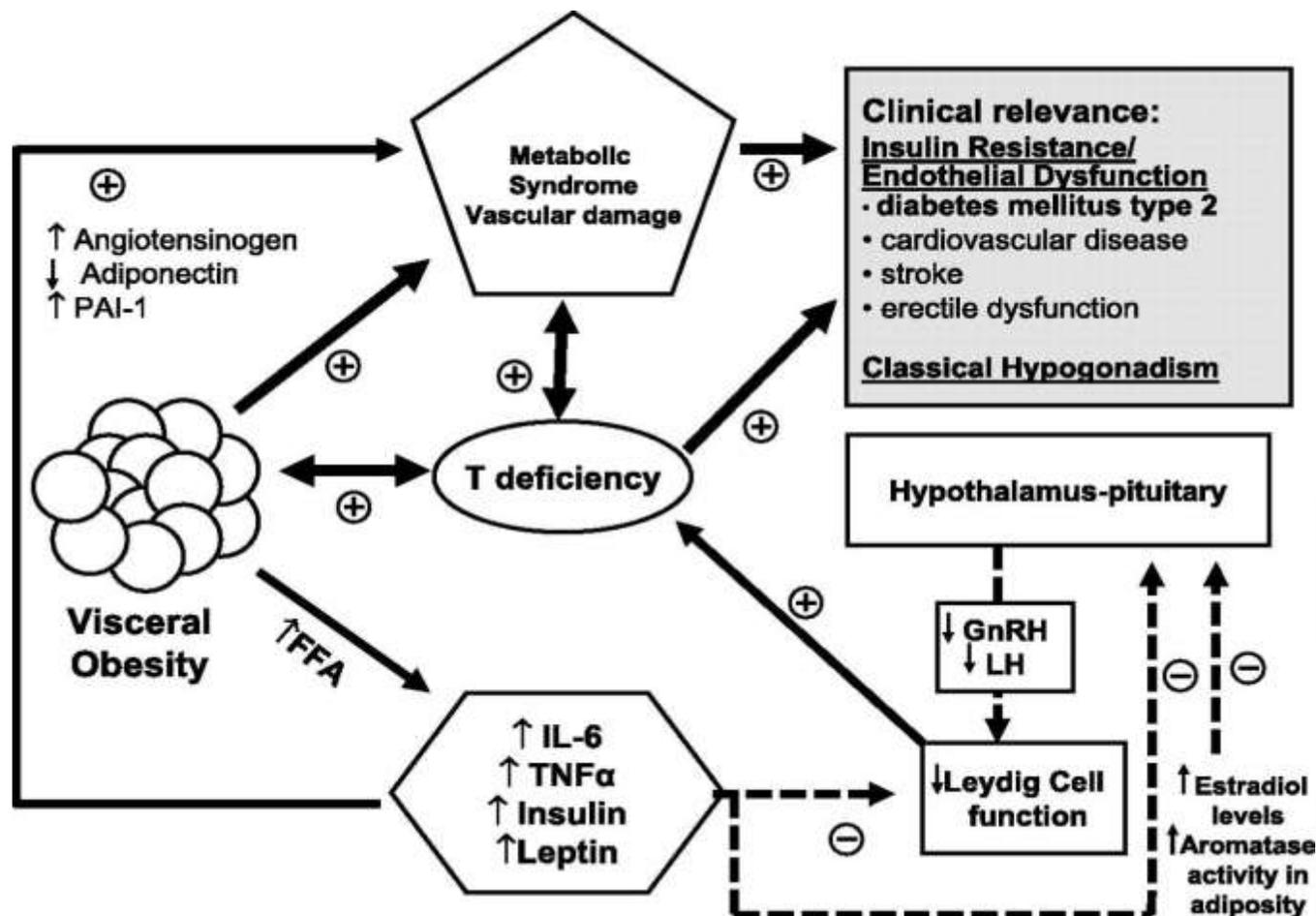
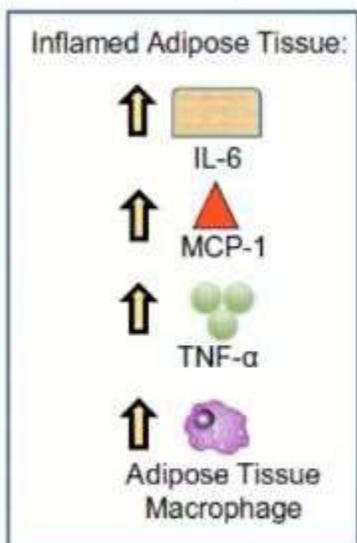
Figure 1. A model for the gut microbiome's interaction with the intestinal epithelial barrier and its contribution to metabolic diseases. From the top: High-fat, low-fiber diet induces intestinal dysbiosis, resulting in aberrant metabolite concentrations that disrupt GLP-2-mediated tight junction integrity. This loss of integrity makes the gut epithelium more permissive to microbial lipopolysaccharide (LPS), trimethylamine (TMA), and other metabolites entering the circulation and contributing to the chronic inflammation of liver and adipose tissue that is associated with the development of cardiovascular disease, insulin resistance, and other conditions associated with the metabolic syndrome.

Dabke K et Al 2019

LIPOINFIAMMAZIONE



Low Testosterone Associated With Obesity and the Metabolic Syndrome Contributes to Sexual Dysfunction and Cardiovascular Disease Risk in Men



Wang C, Diab Care 2011-
 Corona G et Al Hormones 2015
 – Kaya E et Al J Sex Med 2015 -
 Yafi AA et Al Nat Rev Dis Primers
 2017 - Dimopoulou C et Al
 Metabolism 2018

IPOGONADISMO

SINTOMI SPECIFICI

- ↓ Libido
- ↓ Erezioni spontanee
- ↑ Disfunzione erettile

SEGNO SPECIFICO

- ↑ Grasso viscerale

Peggior qualità di vita complessiva

Compromessi aspetti “fisici”, psicologici, relazionali e sociali

Circoli viziosi in presenza di co-morbidità

SINTOMI MENO SPECIFICI

- ↓ Funzione cognitiva
- ↓ Benessere generale
- ↓ energia e forza muscolare
- ↓ Umore
- Presenza Vampate

SEGNI MENO SPECIFICI

- ↓ Densità minerale ossea
- ↓ Massa muscolare (sarcopenia)
- ↑ Sindrome metabolica
- ↓ Volume testicolare



Guay AT & Traish A 2011 - Corona G et Al 2015 - Dimopoulou C et Al 2018

ASPETTI SEX COMPROMESSI NEI SOGGETTI DISMETABOLICI

PSICOLOGICI

Ansia da prestazione secondaria al
DE organico

Scarsa consapevolezza della
condizione organica sottesa

RELAZIONALI

Difficoltà nella gestione dei
rapporti secondaria al DE ed al
sovrappeso

SOCIO-CULTURALI

Perdita di autostima
rispetto ad immaginario collettivo

DISFUNZIONI SESSUALI MASCHILI nella SM 1

La DE correla con ciascuna delle componenti della SM

Gli uomini con SM

presentano disfunzioni sex con prevalenza circa tripla rispetto alla popolazione di controllo

Determinate soprattutto da alterazioni :

Ormonali > ipogonadismo

Vascolari > disfunzione endoteliale

Meccanismo di tossicità diretta da adipe addominale TNF α mediato

*Giugliano F et Al 2004 - Demir T et Al 2006 –
Saigal et Al 2006 - Tomada N et Al 2011 -
Weinberg AE et Al 2013 – Besiroglu H et Al
2015 - Rew KT et Al 2016*

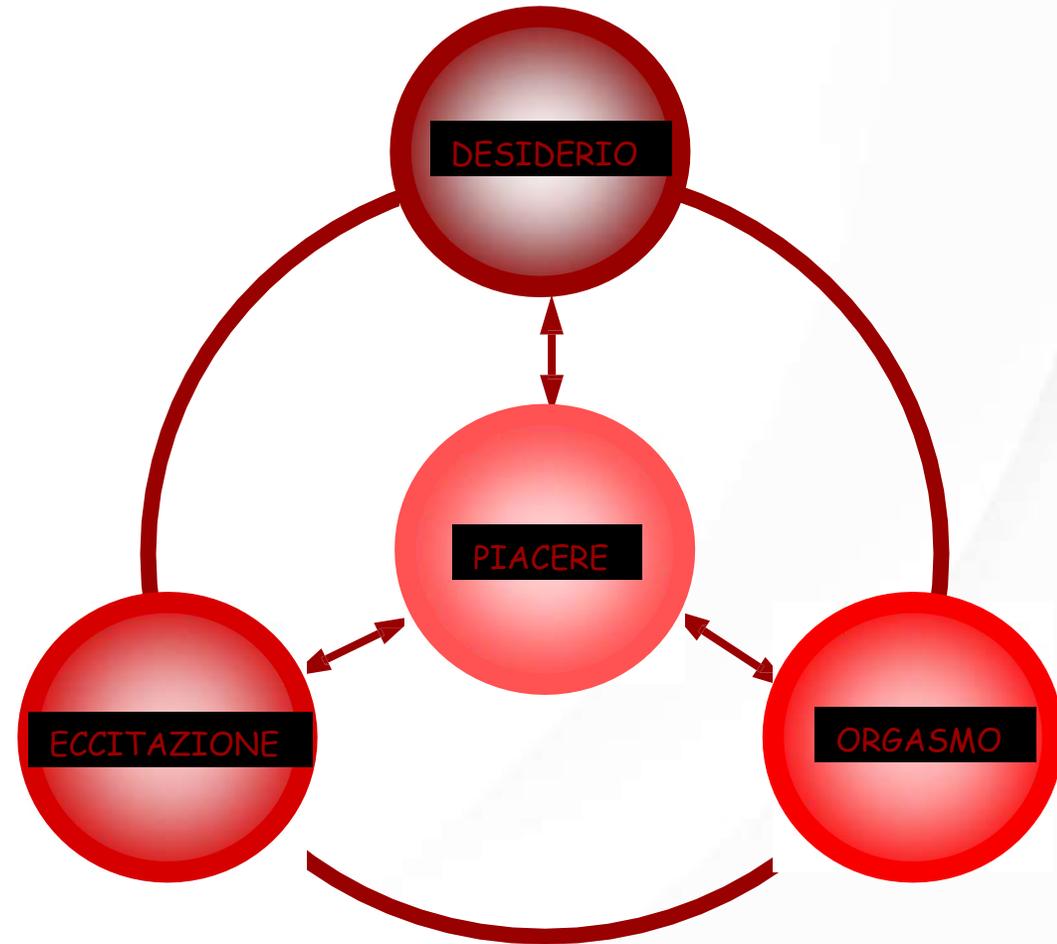
*Aversa A et Al 2000 - Yassin AA et Al 2008 -
Stein RA 2003 – Vlachopoulos C et Al 2008
Corona G et Al 2005*



DISFUNZIONI SESSUALI MASCHILI nella SM 2



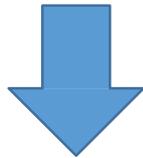
Nella SM
Tutte le fasi della
funzione erotica
possono essere alterate



DESIDERIO : Il cervello è l'organo endocrino chiave nella sessualità umana nell'uomo è T dipendente

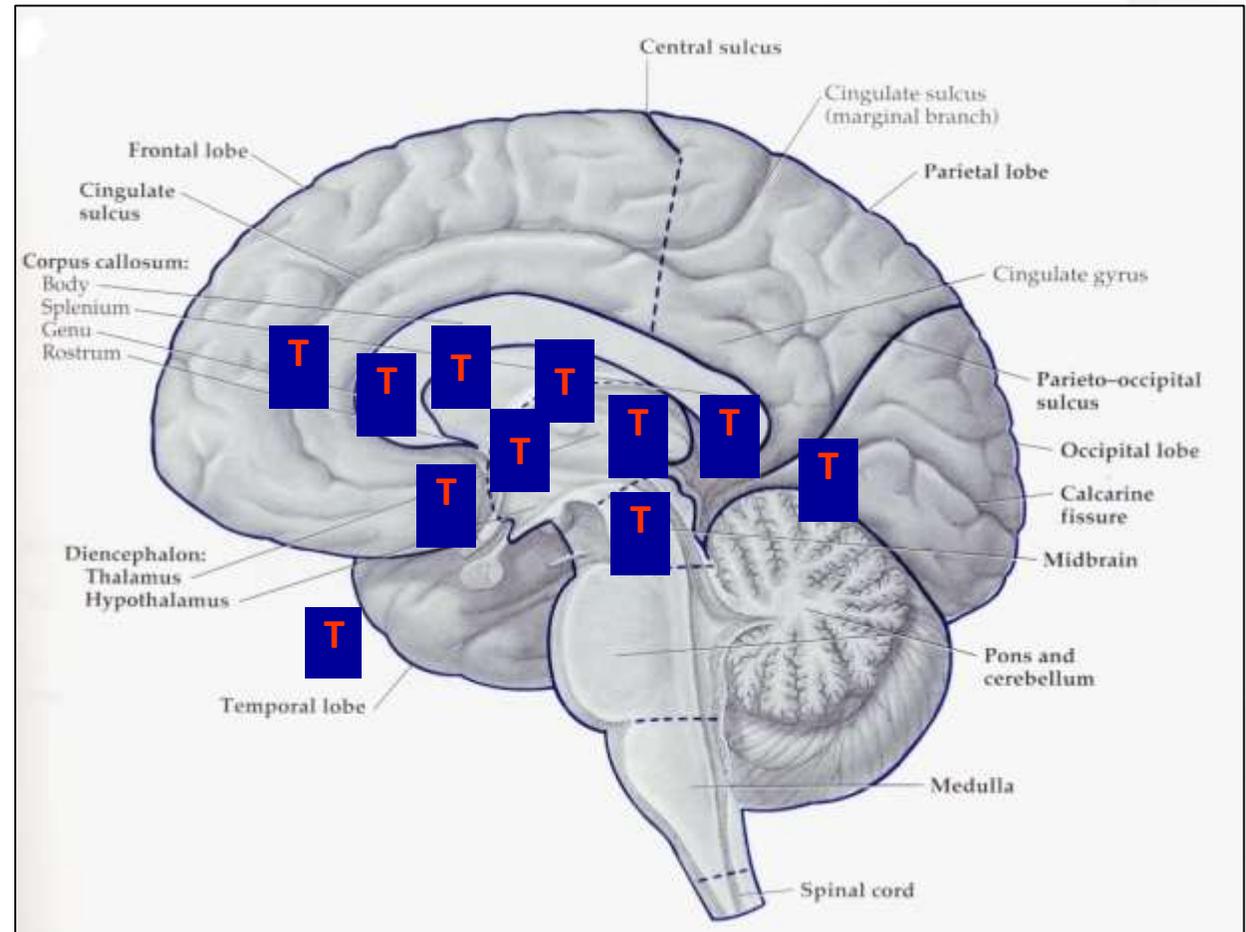


- Recettori per gli steroidi sessuali sono presenti nelle cellule cerebrali
- Sintesi di neurosteroidi
- Attività enzimatiche di attivazione ormonale



Effetti neuroendocrini centrali che attraverso la regolazione di DOPAMINA, NO, OSSITOCINA controllano la funzione erotica e la percezione del

PIACERE

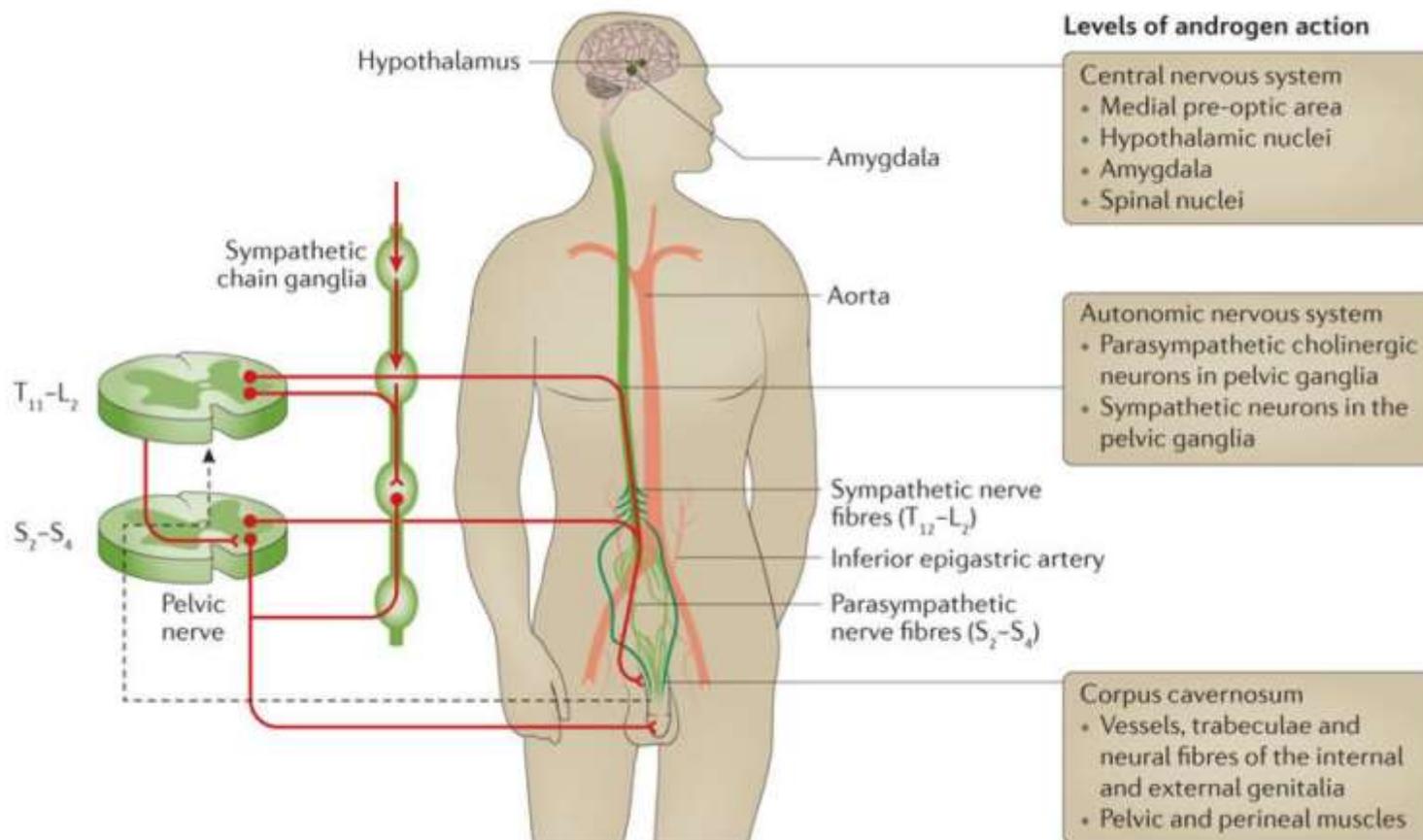


T alla base dell'attività erettile

- Il T oltre all'azione centrale regola l'attività dei
- centri spinali toraco-pelvici della erezione
 - CC ed il loro trofismo

Attività del CC T dipendenti

- NO sintesi
- concentrazione dei recettori adrenergici
- espressione genica ed i livelli funzionali della PDE5



E' il maggior determinante delle erezioni spontanee notturne

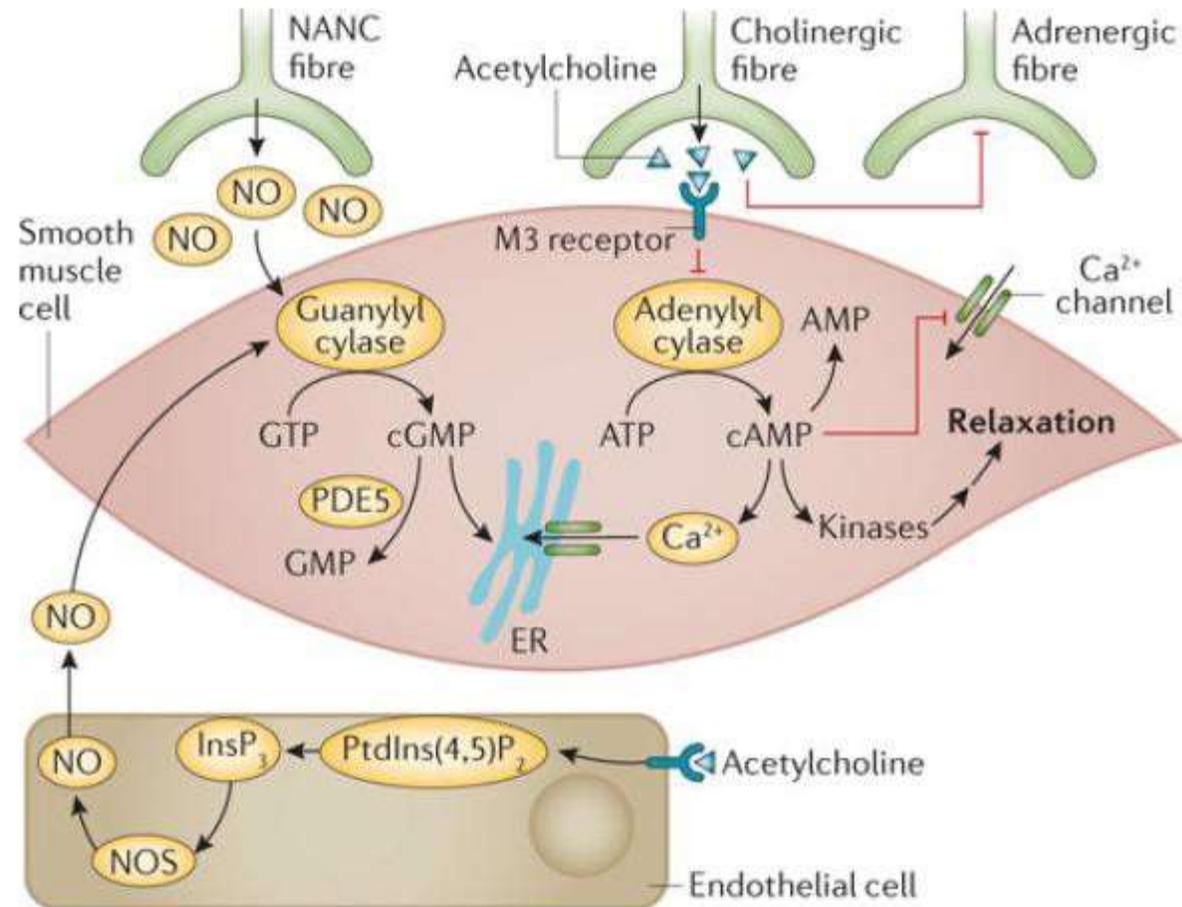
T / endotelio alla base dell'attività erettile

Le attività enzimatiche pro dilatative delle cellule endoteliali e miocellule del CC sono T dipendenti

Innervazione intrinseca del CC controllata da T attraverso vie non NO dipendenti

Funzione endoteliale indispensabile per la dilatazione CC

Yafi et Al 2016



The Artery Size Hypothesis: A Macrovascular Link Between Erectile Dysfunction and Coronary Artery Disease

Piero Montorsi, MD,^{a,*} Paolo M. Ravagnani, MD,^a Stefano Galli, MD,^a
 Francesco Rotatori, MD,^a Alberto Briganti, MD,^b Andrea Salonia, MD,^b
 Patrizio Rigatti, MD,^b and Francesco Montorsi, MD^b

Am J Cardiol 2005



Disfunzione
erettiva



Arteria peniena
(1-2 mm)

Cardiopatia
ischemica



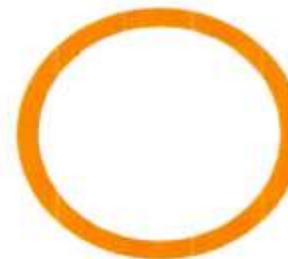
Coronaria
discendente
anteriore
(3-4 mm)

TIA
ictus

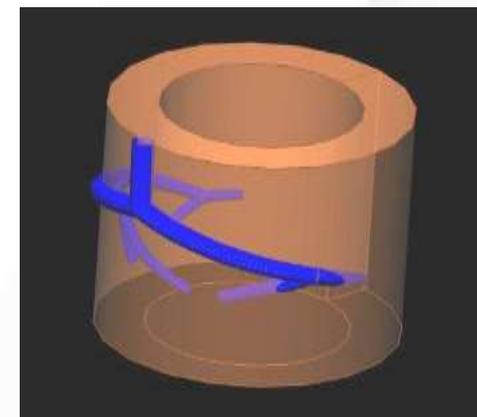


Carotide interna
(5-7 mm)

Claudicatio
intermittens



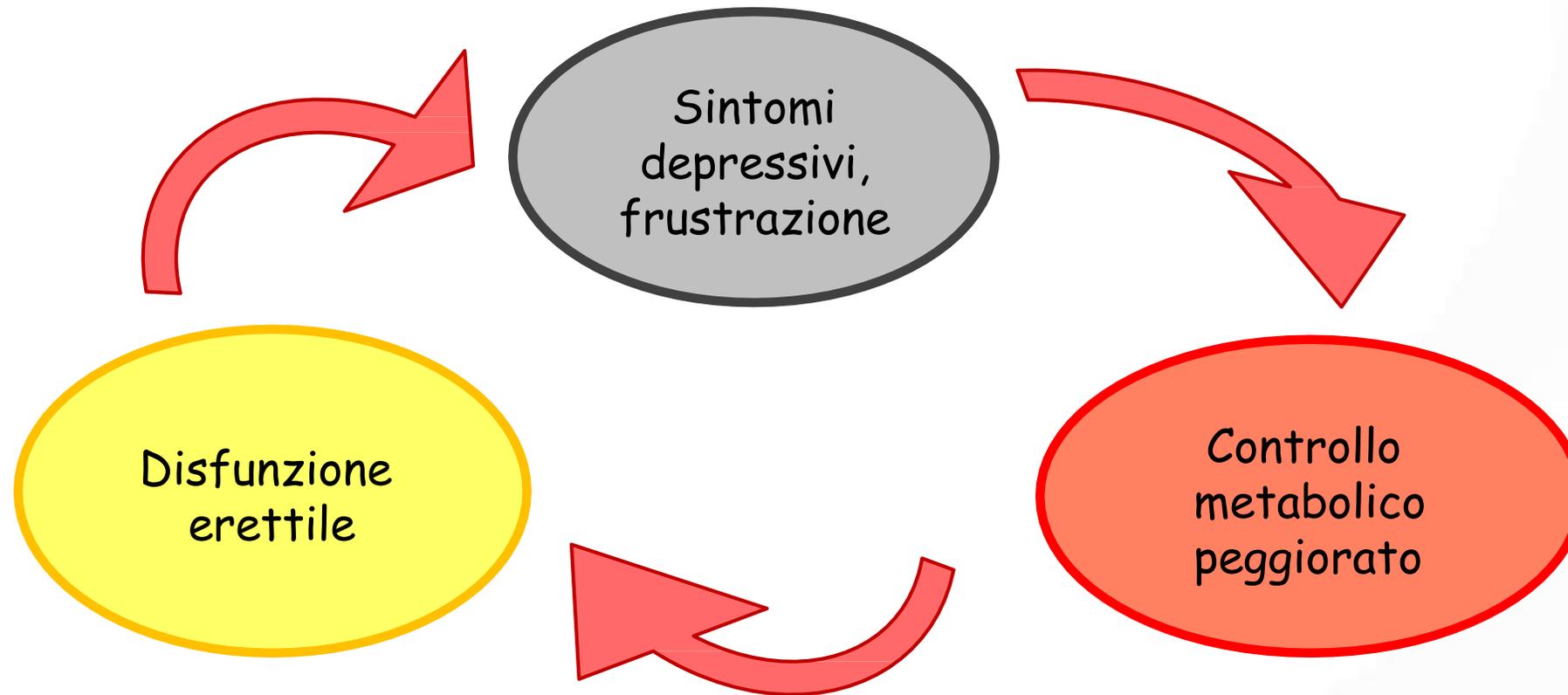
Arteria femorale
(6-8 mm)



**DE vasculogenica è fattore di rischio indipendente
di malattia cardio-vascolare soprattutto < 60 aa**

(Vlachopoulos C. et Al 2013
 Gandaglia G. et Al 2014
 Foresta C. et Al 2017)

Impatto della DE sulla qualità della vita e sul controllo metabolico



*De Berardis G et al: Diabetes Care 2002 – Shulster ML
Curr Op Urol 2017 -*

SM nell' AVANZARE dell' ETA'

SM frequente nei Paesi occidentali anche tra i giovani maschi

Più spesso la SM si sviluppa nell'aging quando condizioni genetiche e stili di vita si “scompensano” e pone le basi per patologie complesse:

- DM2 + complicanze
- Infarti
- Stroke
- Vasculopatie periferiche (tra cui DE vasculogenico irreversibile)
- NASH → CIRROSI
- IRC

COSA POTER FARE?

- Modificare stili di vita (prevenzione / terapia)
- Attività motorie!!
- Integrare / sostituire ormoni carenti
- Terapie farmacologiche (x aspetti metabolici, microbiota, pro-erettile)
- Supporto psico-sessuologico



AZIONE sugli STILI di VITA

PREVENZIONE: Sindrome metabolica



→ **PREVENZIONE CV e DE**

TRATTAMENTI di I LIVELLO

INTERVENTO «BASE»

ALIMENTAZIONE – MICROBIOTA

prediligere cibi anti -infiammatori (vegetali a foglia o pigmentati, cereali, frutta anche secca)

EVIDENZE

- ↑ in base al ↓ peso (Corona G et Al 2013)
- ↓ DE con stile di vita modificato (Esposito K et Al 2010 - Gupta BP et Al 2011 - Maiorino MI et Al 2015)

riequilibrare microbiota (con alimentazione / terapie batteriche /farmaci “metabolici”)

EVIDENZE

- Modificazione curva rarefazione, ricomparsa batteri mucinifili in metformina /berberina e innesco circolo virtuoso per SM (Armougom F et Al 2009 - Mingqian He and Bingyin Shi 2017- Zhu L et Al 2018 - Torres S et Al 2019)



TRATTAMENTI di I LIVELLO

INTERVENTO «BASE»

Attività motoria sec indicazioni OMS per soggetti dai **18 ai 64 aa**

http://whqlibdoc.who.int//publications/2010/9789241599979_en_g.pdf

(minimo 30 min esercizio fisico aerobico x 3-5 vv/settimana)

EVIDENZE

- Effetti positivi dell'esercizio fisico su:
 - ✓ Disfunzione endoteliale e DE (*La Vignera S et Al 2012, Sawyer et AL 2016, Hehemann MC et Al 2016, Duca Y et Al 2019, Pedralli ML et Al 2020*)
 - ✓ produzione di T (*Ahtiainen JP et Al 2015*)



TRATTAMENTI di I LIVELLO

INTERVENTI FARMACOLOGICI

Per ogni aspetto della SM:

- IGT - DM2
- DISLIPIDEMIA
- IPERTENSIONE

Tenendo conto delle possibili interferenze iatrogene sulla funzione erettile

- Beta-bloccanti e diuretici tiazidici sono stati associati con elevata frequenza a DE ma dati contrastanti
- ACE-I e sartanici hanno un possibile effetto positivo sulla funzione sessuale
- Ca antagonisti hanno un possibile effetto positivo
- Possibile effetto positivo delle statine

Corona G. et Al 2009

ALCUNI NUTRACEUTICI

sembrano raggiungere risultati di evidenza

RIPRISTINO DELLA TESTOSTERONEMIA EFFETTI TERAPEUTICI



sulla sintomatologia sessuale e non solo

La normalizzazione della testosteronemia **risolve del tutto** i problemi di funzionalità sex in un terzo dei pazienti e **ripristina l'efficacia** dei farmaci pro erettogeni orali in un ulteriore 37% **effetti benefici significativi** anche sui parametri metabolici e la composizione corporea, la densità minerale ossea, la forza muscolare e altri aspetti clinici dell'ipogonadismo.

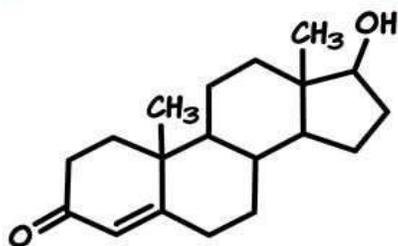
Testosterone somministrabile per via:

Intramuscolare, Transdermica, Intradermica, Nasale

Yassin AA et Al 2008 – Buvat J et Al 2011 - Isidori A.M. et Al 2015 – Zhonglin Cai et Al 2020

Terapia con testosterone

TESTOSTERONE



Sono oggi disponibili, a livello mondiale, più di 30 preparati a base di testosterone.



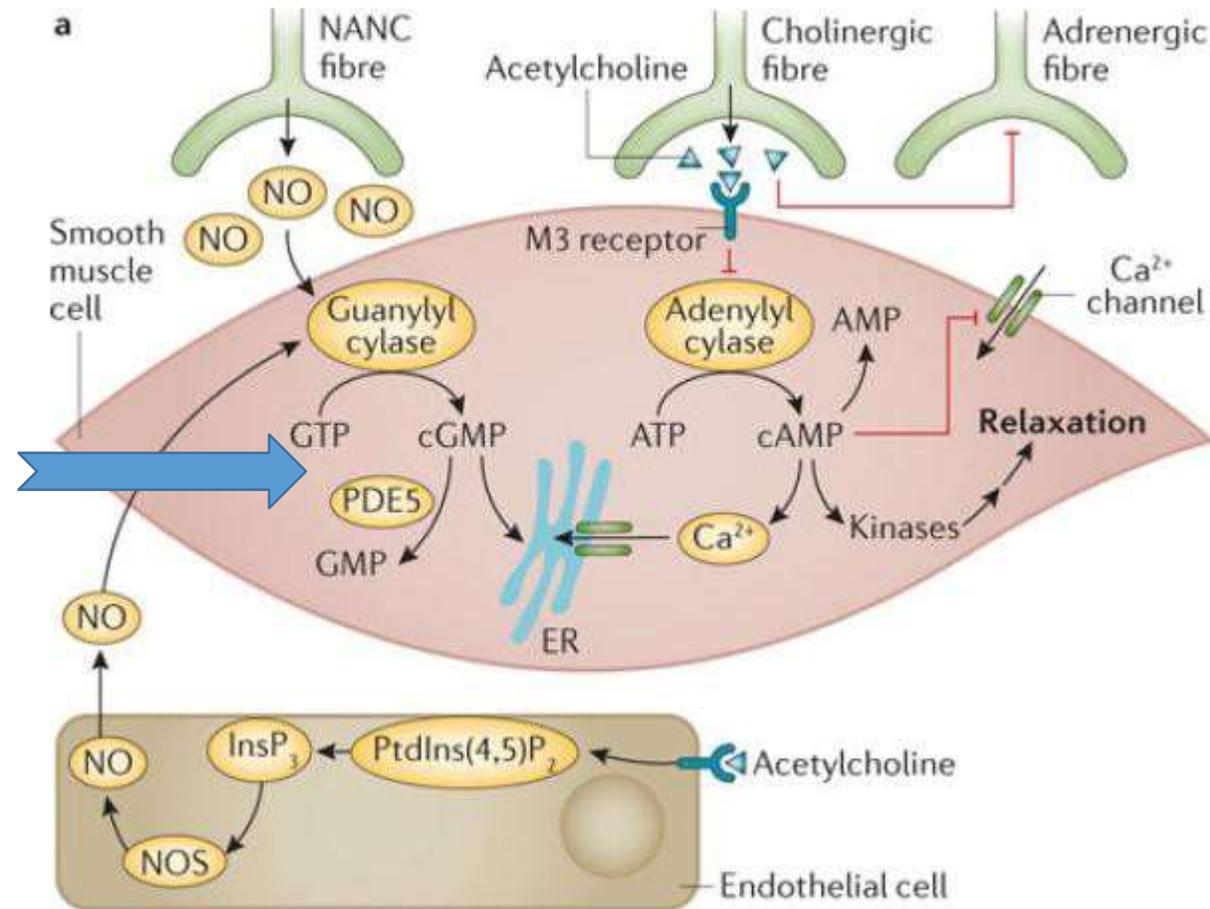
Farmaci proerettogeni : obiettivi dell'utilizzo nella DE in SM

Pazienti con bassi livelli di NO

Inibire l'attività PDE5 del CC potenziando l'attività del cGMP che viene sintetizzato in presenza di NO

EFFICACI in > 70% delle DE
% ridotte se complicazioni

PDE-I = AFIL



Farmaci proerettogeni inibitori della 5-PDE

Farmaco	Inizio azione	Emivita	Note
Sildenafil (1998)	20-30'	3.8 h	Frequenti disturbi visivi
Tadalafil (2003)	20-30'	17.5 h	Approvato per l'uso quotidiano, non disturbi visivi, più frequente lombalgia
Vardenafil (2003)	20-30'	3.9 h	Non disturbi visivi
Avanafil (2012)	< 20-30'	6-8 h	Non aggiustamento della dose per insufficienza renale ed epatica lieve o moderata, non disturbi visivi

Nella SM > 50% dei DE non è responsivo per varie cause

*G. Corona – SITO SIAMS Hatzimouratidis
K et Al., 2010
Zhonglin Cai et Al 2020*

DE PDE5-I NON RESPONDERS

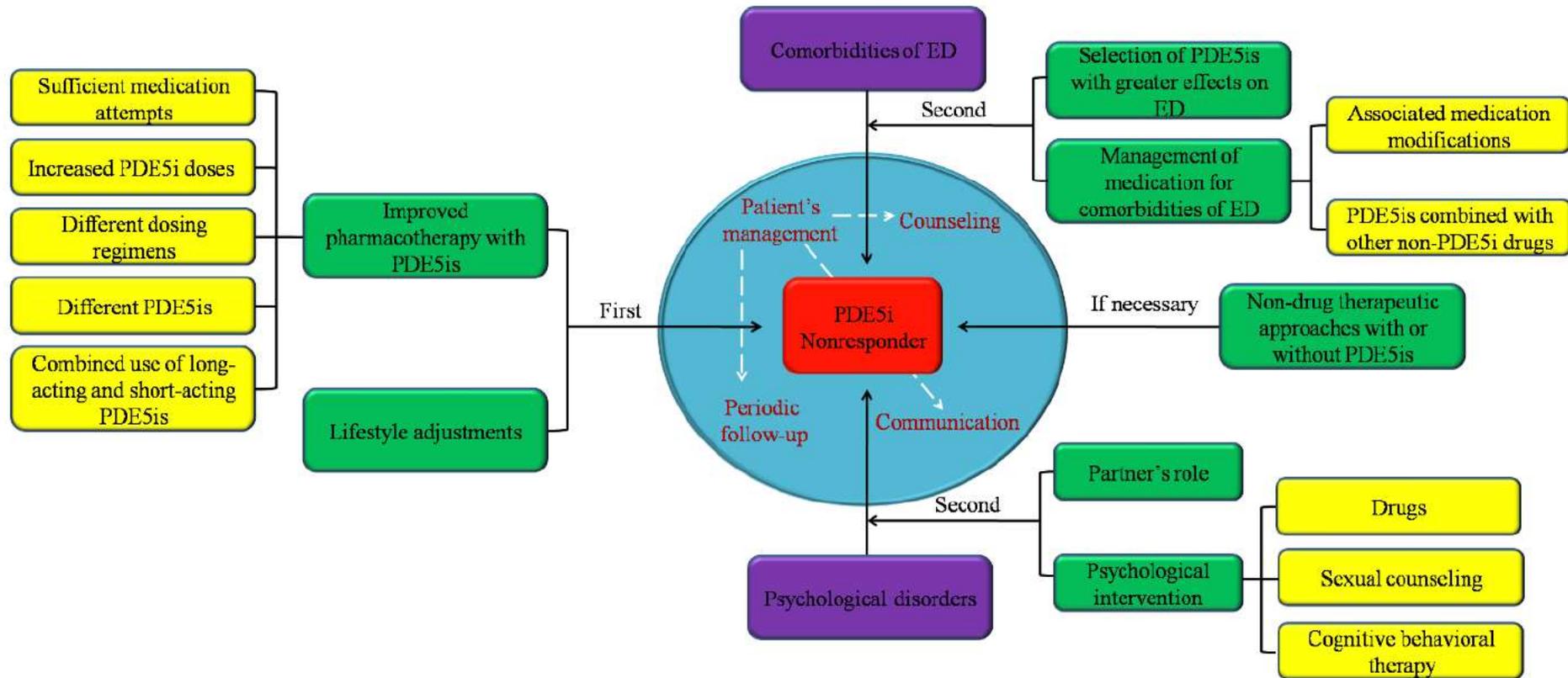


Figure 2. Management of strategies to treat ED in PDE5i nonresponders. In the management of PDE5i nonresponders, the first-line strategies consist of lifestyle adjustments and improved pharmacotherapy with PDE5is, including sufficient medication

Molecole anti-ossidative come adiuvanti

N-acetilcisteina /Glutathione

Arginina

Acido Lipoico

Selenio

Zinco

Vitamina E – C

Carotenoidi

Carnitine

.....molecole di derivazione erbale

Problematiche relative a:

- Via di somministrazione
- Dosaggio ottimale
- Cinetica di assorbimento
- Interferenze con condizioni patologiche o iatrogene
- Valutazione di efficacia

DE vasculogenica : trattamenti di II livello

VACUUM DEVICE

Efficacia: 90% come I livello

90% se + PDE5I NON DM

70% se DM (meglio se + PDE5-I)

(Price DE 1991 - Chen J et Al 2004 – Sun L wet Al 2014

– Zhonglin Cai et Al 2020)-



ONDE URTO

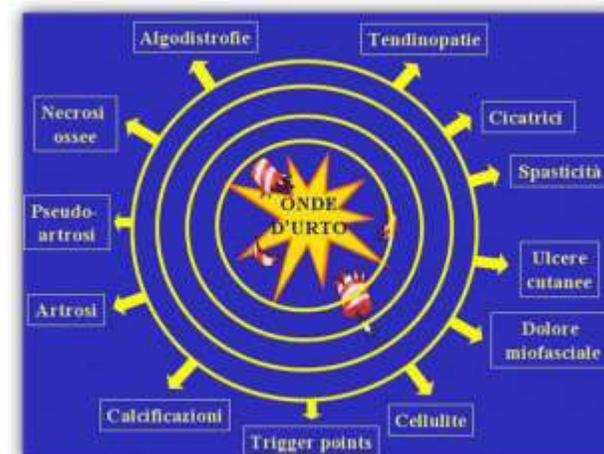
a bassa intensità

Promuovono, con meccanismi NO mediati, vasodilatazione CC

Efficacia > 40 - 60%

X 6-12 mesi

(Tsai CC et Al 2017 – Cheng Cheng et Al 2018 - Zhonglin Cai et Al 2020)



DE vasculogenica : trattamenti di II livello

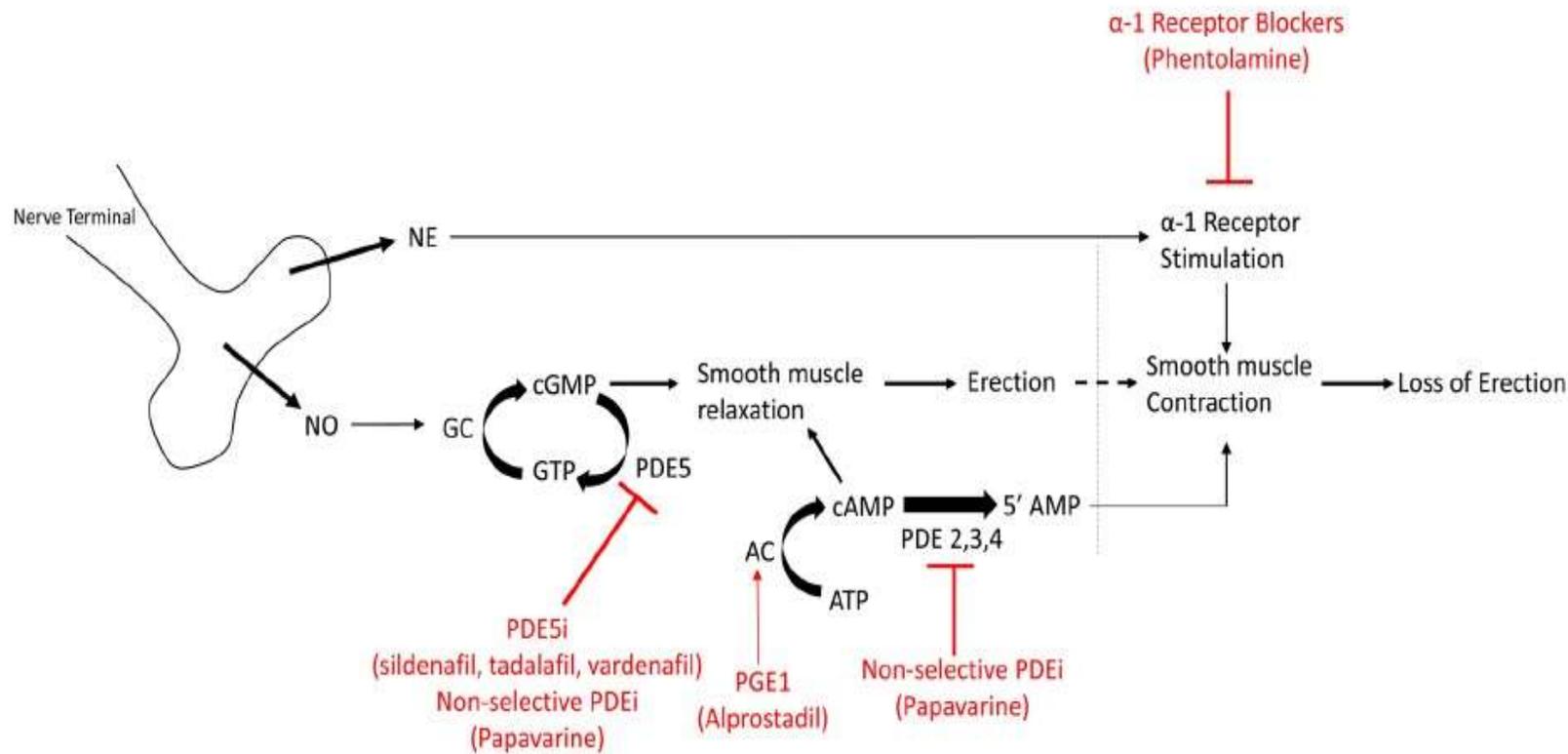


Figure 1. Molecular pathway of erections (black) and location of action of medications for erectile dysfunction (red). AC, adenyli

Krzastek SC et Al 2019

FIC Alprostadil = PGE1
papaverina phentolamina

Efficacia: 71 - 90%

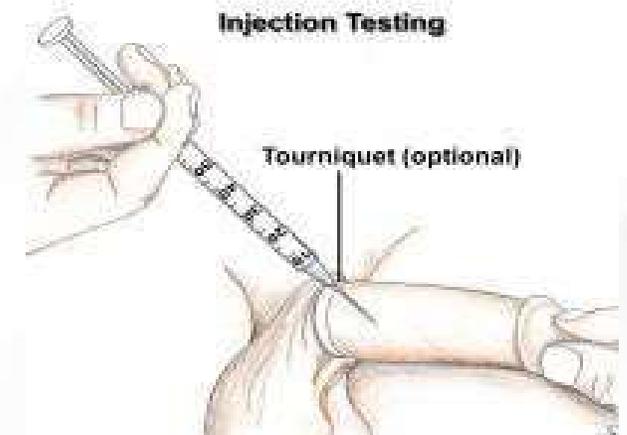
Alto tasso di abbandono

(Hsiao W et Al 2011 – Belew D et Al 2015 - Kucuk EV 2016 - Bearely P et Al 2020)

Alprostadil **intrauretrale**

Efficacia: > 60% - 45% se DM

(Williams G et Al 1998)

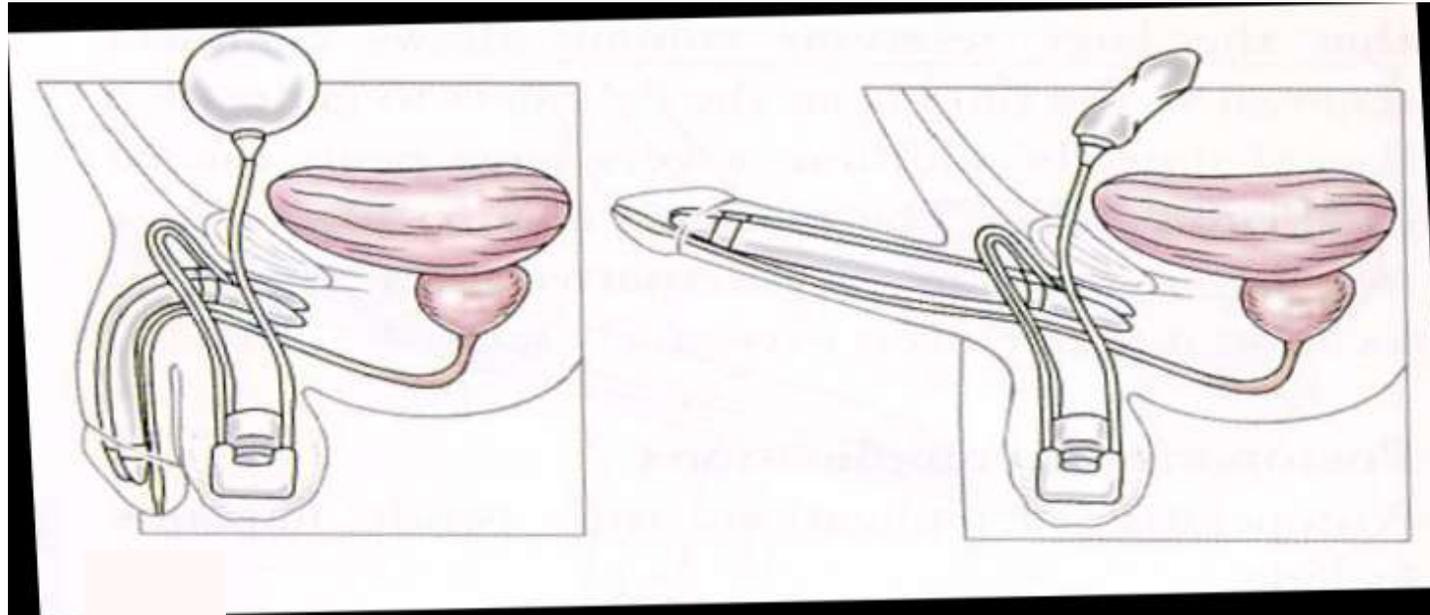


DE vasculogenica : trattamenti di III livello

Impianto protesico

DE irreversibile non responder a trattamenti di I e II livello

Alta soddisfazione del paziente ben selezionato (>90%)



Hatsimouratidis K et Al 2010 - Kucuk EV et Al 2016 - Nimbi FM 2020

TAKE HOME MESSAGES



- La SM rappresenta una pericolosa epidemia mondiale
- La sua prevenzione passa attraverso un riequilibrio degli stili di vita, presidio che rappresenta anche il primo livello di intervento terapeutico
- Le complicanze della SM nel maschio incidono sulla funzionalità sessuale determinando > DE
- La DE nella SM può essere trattata con farmaci pro-erettili con efficacia che dipende dal livello di compromissione vascolare e del tessuto cavernoso

Il CUORE organo ed il CUORE in senso sessuologico hanno bisogno delle stesse attenzioni...!!





GRAZIE PER L'ATTENZIONE

MANIERI STUDIO MEDICO



10137 Torino - corso G. Agnelli 6
Tel & Fax: (+39) 0113291026 - Cell: (+39) 3283535331
E-mail: manieristudiomedico@libero.it
Sito web: www.manieristudiomedico.it

Grazie particolare a Michela TOMELINI per la
preziosa collaborazione