

DISFUNZIONE SESSUALE E QUALITÀ DI VITA NEL PAZIENTE CON INSUFFICIENZA RENALE CRONICA

G. Bellinghieri, D. Santoro, E. Satta, V. Savica

Cattedra e Divisione di Nefrologia, Università degli Studi, Messina

Erectile dysfunction and quality of life in patients with chronic renal failure

Erectile dysfunction (ED) is associated with a reduced quality of life; it represents a risk factor for the development of depression. ED may induce depression, loss of self-esteem, poor self-image, anxiety, and tension in the relationship with the partner. These emotional disturbances can create physical conditions that lead to increased difficulty in achieving an erection. Depression can deprive a person of the ability to experience many of life's pleasures. It not only affects the mind but also the body – often in unexpected ways. As a result, many men who have been diagnosed with depression find themselves suffering from another condition: ED. Sexual dysfunction is a big problem also in patients with chronic renal failure and seriously affects their quality of life. About 40% of men on dialysis suffer from ED. Many uremic patients have additional symptoms including reduction of libido and a decreased frequency of sexual intercourse. With the start of dialysis some of these symptoms may improve, without, however, returning to normal. (G Ital Nefrol 2008; 25: 713-7)

Conflict of interest: None

KEY WORDS:

Depression,
Erectile
dysfunction,
Hemodialysis,
Quality of life,
Uremia

PAROLE CHIAVE:

Depressione,
Disfunzione
erettile,
Emodialisi,
Qualità della
vita,
Uremia

✉ Indirizzo degli Autori:

Prof. Guido Bellinghieri
U.O.C. Nefrologia e Dialisi
Via Consolare Pompea
98100 Messina
e-mail: gbellinghieri@hotmail.com

INTRODUZIONE

Negli ultimi anni in seguito al miglioramento delle tecniche di dialisi, il nefrologo ha rivolto l'interesse verso tutti quegli aspetti del paziente uremico che influiscono sulla sua qualità di vita. Tra questi il miglioramento dell'anemia, delle patologie cardiovascolari, delle alterazioni del metabolismo minerale, del dolore fino ad arrivare ad aspetti spesso sottovalutati quale quello della disfunzione sessuale. L'alta prevalenza di disfunzione sessuale nella popolazione generale, emergente dagli studi finora condotti, giustifica l'interesse attuale degli endocrinologi e degli urologi; anche i nefrologi da tempo hanno cominciato ad interessarsi del problema, considerato che gli uremici cronici, specie se in trattamento sostitutivo della funzione renale, presentano una elevata prevalenza di disfunzione sessuale.

Infatti, il paziente uremico presenta modifiche della funzione sessuale, caratterizzate da alterazioni del pattern degli ormoni sessuali, riduzione o perdita della libido, alterazioni della spermatogenesi, infertilità ed impotenza.

Numerosi studi hanno dimostrato una correlazione inversa tra grado di disfunzione erettile e qualità della vita, con basso punteggio di quest'ultima per gradi avanzati di impotenza. Inoltre essa stessa può essere un fattore di rischio per lo sviluppo di depressione. Infatti, i problemi di erezione creano depressione addizionale, perdita dell'autostima, ansietà e tensione con il partner.

È importante sottolineare che una buona funzione sessuale può giocare un importante ruolo non soltanto sui livelli di benessere ma soprattutto sulla riabilitazione dell'uremico, specie se in dialisi.

QUALITÀ DI VITA E DISFUNZIONE ERETTILE

Negli studi sulla qualità di vita vi è il concetto secondo cui un paziente potrebbe ben accettare di vivere un periodo di tempo inferiore con una migliore qualità di vita piuttosto che un periodo più lungo con una scarsa qualità della stessa.

Sembra che sia persa la traccia di questo lato dell'umanizzazione della medicina, e la scienza attuale sem-

bra sia focalizzata soltanto all'allungamento della qualità di vita dei pazienti, piuttosto che alla qualità.

La definizione di qualità di vita è differente per ciascuno di noi. Ciascuno è libero di definire il proprio concetto di qualità della vita.

Una realistica valutazione di ciò che avviene nei pazienti con malattia renale ci può far capire bene cosa noi possiamo cambiare e cosa semplicemente dobbiamo accettare per il momento e per il futuro.

Il comune obiettivo, e ciò che è molto importante per tutti noi, è quello di dare chiarezza. La parte difficile per ciascun nefrologo è quella di immaginare quale può essere il concetto di qualità per ciascun paziente. Questo è unico per ciascuno di loro. Alcuni possono identificare una qualità di vita alta se non presentano segni di nausea, altri di essere capaci di avere quel bambino che hanno sognato, altri potrebbero pensare che la loro qualità di vita si identifichi nella capacità di poter effettuare attività fisica come sciare, andare in bici, arrampicarsi sulle montagne o infine di avere una "buona attività sessuale".

La disfunzione erettile si associa con un basso punteggio di qualità di vita e rappresenta un fattore di rischio per lo sviluppo di depressione. Infatti, i problemi di erezione creano depressione addizionale, perdita dell'autostima, ansietà e tensione con il partner.

Questi disturbi emozionali possono creare condizioni fisiche che conducono ad un aumentata difficoltà a raggiungere l'erezione (1, 2). La depressione può sottrarre alla persona la sua capacità di poter far esperienza dei molti piaceri della vita. Essa, infatti, non colpisce solo la mente ma colpisce anche il corpo attraverso vie inaspettate.

Come risultato molti uomini a cui è stata diagnosticata la depressione soffrono anche di in altra condizione patologica: la disfunzione erettile. La disfunzione erettile nell'uremia.

DISFUNZIONE ERETTILE NELL'INSUFFICIENZA RENALE CRONICA

I disturbi della sfera sessuale ed in particolare la disfunzione erettile (DE), sono effetti collaterali comuni nell'uremia con oltre il 40% degli uomini ed il 55% delle donne, nella popolazione dialitica, che riferiscono una difficoltà a raggiungere l'orgasmo (3). Nella popolazione uremica molti pazienti riportano sintomi che includono oltre la DE, una riduzione della libido ed un marcato decremento nella frequenza dei rapporti (4). Con l'inizio della dialisi alcuni di questi sintomi possono migliorare senza peraltro normalizzarsi. Infatti, nella nostra popolazione emodialitica, la prevalenza dell'impotenza, valutata attraverso un questionario proposto da Rosen (5), "l'indice internazionale di funzione eretti-

le" (IIEF), era dell'85%. Al contrario nella popolazione dei trapiantati, una ripresa della funzione renale può accompagnarsi alla ripresa dell'attività sessuale, anche se, alcuni di questi sintomi, relativamente alla funzione riproduttiva, possono rimanere alterati (6).

La disfunzione sessuale si caratterizza nei nostri pazienti per una serie di disturbi. Nelle donne, ad esempio, un ritardo nello sviluppo sessuale, amenorrea, e riduzione della libido sono frequentemente osservati, mentre il concepimento è raro (l'aborto spontaneo è un'eventualità comune). Negli uomini si osserva un ritardo nello sviluppo sessuale, riduzione nella frequenza dei rapporti, impotenza parziale o totale, riduzione della tumescenza peniena notturna, ginecomastia, atrofia testicolare, oligospermia o azospermia (1, 2). Anche tra i pazienti trapiantati è possibile osservare alcune di queste alterazioni.

La patogenesi è legata ad una serie di fattori tra cui bassi livelli di zinco, la depressione, disfunzione autonoma, disfunzione della muscolatura liscia dei corpi cavernosi, alterazione degli ormoni dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadale, iperparatiroidismo secondario, ed utilizzo di anti-ipertensivi quali beta-bloccanti, tiazidici, clonidina (3).

La DE si associa con un basso score di qualità di vita (QdV), ed è un fattore di rischio per lo sviluppo di depressione.

Dal momento che l'erezione peniena richiede una struttura neurovascolare integra, le malattie vascolari, l'iperlipidemia, l'aterosclerosi, ed il diabete mellito possono interferire con il meccanismo vascolare che interviene nella fisiologia dell'erezione. Inoltre, nei pazienti con disfunzione sessuale sono presenti alcune comorbidità quali le malattie cardiovascolari e la depressione che determinano un aumentato rischio di mortalità per questi soggetti (7).

Problemi endocrini

Le anomalie endocrine negli uomini con insufficienza renale (IRC), si associano con un'alterata funzione gonadale. Le alterazioni del sistema testicolare sono principalmente dovute ad un alterata spermatogenesi e sono caratterizzate da un ridotto volume dell'eiaculato, da una parziale o completa azospermia, da una bassa percentuale di motilità degli spermatozoi e da infertilità.

Elevati livelli di prolattina sono frequentemente osservati in pazienti con malattia renale e sono responsabili di una ridotta libido. Dal momento che vi è una correlazione negativa tra la funzione renale ed i livelli di prolattina, circa l'80% dei pazienti in dialisi presenta iperprolattinemia (8). Inoltre l'iperprolattinemia stimola la sintesi di prolattina e si associa con un ipogonadi-

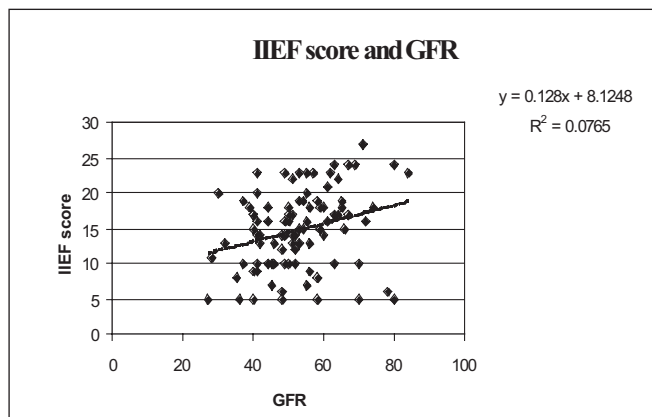


Fig. 1 - Relazione tra IIEF score e la funzione renale (GFR).

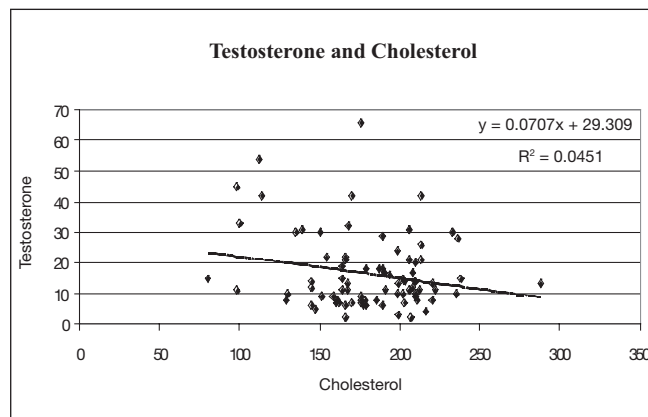


Fig. 2 - Relazione tra testosterone e colesterolo.

smo secondario.

Incrementati livelli plasmatici di LH, sono legati ad una ridotta clearance renale di tale ormone, e ad una stimolazione dell'ipofisi per un ridotto rilascio di testosterone (9). La secrezione di FSH è incrementata nei pazienti con IRC. Infatti, si osserva un danno dei tubuli seminiferi e delle cellule del Sertoli con riduzione della secrezione di inibina che regola la secrezione di FSH, attraverso un *feedback* negativo (10).

Alterazioni della sintesi e del metabolismo degli androgeni incomincia precocemente durante il corso dell'IRC. La riduzione dei livelli di testosterone sono state correlate ad una disfunzione delle cellule di Leydig (11). Nonostante i bassi livelli di testosterone e di un'alterata spermatogenesi, i livelli di LH e FSH sono elevati suggerendo che il meccanismo di *feedback* tra le cellule di Leydig e l'ipofisi continua ad operare (11).

Attualmente, si osserva un nuovo settore d'interesse, rappresentato dal meccanismo molecolare dell'azione del testosterone e dal suo ruolo nella patogenesi delle malattie cardiovascolari.

Studi osservazionali mostrano che le concentrazioni sieriche di testosterone sono costantemente più bassi tra gli uomini con malattie cardiovascolari, come in quelli uremici, suggerendo un possibile ruolo preventivo della terapia a base di testosterone (12).

Uomini con bassi livelli di testosterone sono ad aumentato rischi malattie coronariche. Pertanto un effetto anti-infiammatorio nella normale fisiologia degli ormoni sessuali, può essere importante i termini di atero-protezione (13).

Al momento non è possibile determinare se la presenza di testosterone o l'assenza di estrogeni risultino fattori determinanti in tal senso. Peraltro è noto che uomini progrediscono verso l'IRC ad una velocità superiore rispetto alle donne, anche per livelli similari di pressione arteriosa (14-16) e non è chiaro se ciò

dipenda da una naturale riduzione degli androgeni che si verifica con l'età.

Dati sperimentali

Recentemente, abbiamo condotto uno studio per correlare i livelli ematici di testosterone con i diversi gradi di IRC (stadio I-V). A tal scopo abbiamo arruolato un gruppo di pazienti in trattamento conservativo, seguiti presso il nostro ambulatorio di nefrologia. Al termine del periodo di arruolamento venivano analizzati 93 pazienti con IRC e DE (età media 72 anni \pm SD). Tutti i pazienti presentavano un IRC stadio II e III.

La valutazione della funzione erettile veniva effettuata con lo score internazionale proposto da Rosen IIEF (5). Lo score medio di DE era significativamente più basso nei controlli sani per tutti i 15 quesiti ($p < 0.01$). L'anamnesi e l'esame obiettivo veniva effettuato da un medico esperto in problemi sessuali.

La pressione arteriosa, il pattern degli ormoni sessuali, il colesterolo ed alcuni parametri di stili di vita venivano registrati.

I risultati preliminari mostrano una diretta correlazione tra IIEF e GFR (Fig. 1), ed una correlazione inversa tra colesterolo e testosterone (Fig. 2). Inoltre il numero di pazienti diabetici con bassi livelli di testosterone si incrementava nel gruppo con stadio 3 di IRC. Naturalmente questi dati preliminari richiedono ulteriori conferme in studi prospettici.

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

L'integrità del sistema nervoso autonomo è essenziale per una normale attività sessuale (17, 18). La neuropatia autonoma può interferire con il complesso sistema neurologico necessario per il raggiungimento di un'erezione adeguata.

L'anemia che rappresenta una comune complicanza dell'IRC è stata correlata alla riduzione della libido ed alla DE. Infatti, alcuni Autori hanno mostrato un miglioramento nel trasporto dell'ossigeno ai corpi cavernosi ed un miglioramento delle anomalie a carico degli ormoni sessuali, dopo correzione dell'anemia con eritropoietina (19, 20).

Studi recenti hanno mostrato che l'iperomocisteinemia è un importante predittore indipendente di mortalità cardiovascolare nei pazienti in emodialisi (21). Poiché è stato mostrato che l'iperomocisteinemia può avere un effetto pro-aterogenetico sull'endotelio, è possibile che in tal senso possa rappresentare un ulteriore fattore di rischio nell'uremia e nel trapianto renale.

L'identificazione dell'ossido nitrico quale neurotrasmettitore primario dell'erezione peniena è ben stabilito ed ha condotto allo sviluppo di agenti orali per il trattamento della DE (22, 23). Alcuni studi hanno riportato che *insulin growth factor-1* (IGF-1) può contribuire alla regolazione del tono vascolare mediato dall'ossido nitrico (24). Nell'IRC si è mostrata un'alterazione dell'espressione dell'ossido nitrico sintetasi (NOS) con concomitante alterazione dell'IGF-1. Poiché l'IGF-1 può selettivamente dilatare il letto vascolare, determinando una riduzione del flusso sanguigno regionale e la sua azione risulta mediata dall'ossido nitrico, è chiaro che inibitori circolanti del NOS, possono ridurre allo stesso tempo, l'espressione dell'IGF-1 nel tessuto penieno, determinando anomalie nella funzione sessuale (25).

In conclusione la disfunzione erettile si incrementa progressivamente con l'età ma non è un'inevitabile conseguenza dell'invecchiamento. Le terapie attuali per la DE e per altre disfunzioni sessuali sono sicure ed efficaci nella grande maggioranza dei pazienti con o senza malattie cardiovascolari, sebbene la non indicazione per il sildenafil in pazienti che assumono nitrati dovrebbe essere osservata.

In passato abbiamo proposto un algoritmo che prevedeva l'utilizzo del sildenafil per il trattamento dell'impotenza nei pazienti con IRC (2).

La classe medica deve attenzione l'alta incidenza di DE tra i pazienti con malattie cardiovascolari, poiché la DE rappresenta un segno che ha origine dal danno dell'endotelio vascolare. Il rischio diviene più pronunciato all'aumentare dell'età, e per questa ragione tutti i pazienti che si presentano all'osservazione del medico per disturbi della sfera sessuale, dovrebbero essere attenzionati anche per la presenza di altri fattori di rischio cardiovascolari.

RIASSUNTO

La disfunzione erettile si associa ad una riduzione della qualità della vita, e rappresenta un fattore di rischio per lo sviluppo di depressione. Infatti i problemi di erezione creano depressione, perdita dell'autostima, ansietà e tensione con il partner. Questi disturbi emozionali possono creare condizioni fisiche che conducono ad un aumentata difficoltà a raggiungere l'erezione. La depressione può sottrarre alla persona la sua capacità di poter far esperienza dei molti piaceri della vita. Essa infatti non colpisce solo la mente ma colpisce il corpo attraverso vie inaspettate.

Come risultato molti uomini a cui è stata diagnosticata la depressione soffrono anche di un'altra condizione patologica: la disfunzione erettile. I disturbi della sfera sessuale ed in particolare la disfunzione erettile (DE), sono effetti collaterali comuni nell'uremia con oltre il 40% degli uomini ed il 55% delle donne, nella popolazione dialitica, che riferiscono una difficoltà a raggiungere l'orgasmo. Nella popolazione uremica molti pazienti presentano sintomi che includono oltre la DE, una riduzione della libido ed un marcato decremento nella frequenza dei rapporti. Con l'inizio della dialisi alcuni di questi sintomi possono migliorare senza peraltro normalizzarsi.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

1. Rosas SE, Joffe M, Franklin E, et al. Association of decreased quality of life and erectile dysfunction in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2003; 64: 232-8.
2. Bellinghieri G, Santoro D, Lo Forti B, Mallamace A, De Santo RM, Savica V. Erectile dysfunction in uremic dialysis patients: diagnostic evaluation in the sildenafil era. *Am J Kidney Dis* 2001; 38 (4 Suppl. 1): S115-7.
3. Massry SG, Bellinghieri G. Sexual dysfunction. *Textbook of Nephrology 3rd Edition*, 1995 William and Wilkins, Baltimore.
4. Feldman HA, Johannes CB, Derby CA, et al. Erectile dysfunction and coronary risk factors: prospective results from the Massachusetts male aging study. *Prev Med* 2000; 30: 328-38.
5. Rosen RC, Riley A, Wagner G, Osterloh IH, Kirkpatrick J, Mishra A. The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology* 1997; 49: 822-30.
6. Shamsa A, Motavalli SM, Aghdam B. Erectile function in end-stage renal disease before and after renal transplan-

- tation. *Transplant Proc* 2005; 37: 3087-9.
7. Goldstein I. The mutually reinforcing triad of depressive symptoms, cardiovascular disease, and erectile dysfunction. *Am J Cardiol* 2000; 20; 86: F41-5.
8. Palmer BF. Sexual dysfunction in uremia. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 1381-8.
9. Schmidt A, Luger A, Hörl WH. Sexual hormone abnormalities in male patients with renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 368-71.
10. Holdsworth S, Atkins RC, de Kretser DM. The pituitary-testicular axis in men with chronic renal failure. *N Engl J Med* 1977; 296: 1245-9.
11. Tourkantonis A, Spiliopoulos A, Pharmakiotis A, Settas L. Haemodialysis and hypothalamo-pituitary-testicular axis. *Nephron* 1981; 27: 271-2.
12. Liu PY, Death AK, Handelsman DJ. Androgens and cardiovascular disease. *Endocr Rev* 2003; 24: 313-40.
13. Malkin CJ, Pugh PJ, Jones RD, Jones TH, Channer KS. Testosterone as a protective factor against atherosclerosis-immunomodulation and influence upon plaque development and stability. *J Endocrinol* 2003; 178: 373-80.
14. Holley JL. The hypothalamic-pituitary axis in men and women with chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2004; 11: 337-41.
15. Neugarten J, Acharya A, Silbiger SR. Effect of gender on the progression of nondiabetic renal disease: a meta-analysis. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 319-29.
16. Baylis C. Age-dependent glomerular damage in the rat. Dissociation between glomerular injury and both glomerular hypertension and hypertrophy. Male gender as a primary risk factor. *J Clin Invest* 1994; 94: 1823-9.
17. Vita G, Bellinghieri G, Trusso A, et al. Uremic autonomic neuropathy studied by spectral analysis of heart rate. *Kidney Int* 1999; 56: 232-7.
18. Campese VM. Autonomic nervous system dysfunction in uraemia. *Nephrol Dial Transplant* 1990; 5 (Suppl. 1): S98-101.
19. Lawrence IG, Price DE, Howlett TA, Harris KP, Feehally J, Walls J. Erythropoietin and sexual dysfunction. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 741-7.
20. Schaefer F, van Kaick B, Veldhuis JD, et al. Changes in the kinetics and biopotency of luteinizing hormone in hemodialyzed men during treatment with recombinant human erythropoietin. *J Am Soc Nephrol* 1994; 5: 1208-15.
21. Massy ZA, Chadeaux-Vekemans B, Chevalier A, et al. Hyperhomocysteinemia: a significant risk factor for cardiovascular disease in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9: 1103-8.
22. Ide T, Tsutsui H, Ohashi N, et al. Greater oxidative stress in healthy young men compared with premenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 1239-41.
23. Reckelhoff JF, Manning, RD Jr. Role of endothelium-derived nitric oxide in the control of the renal microvasculature in aging male rats. *Am J Physiol* 1993; 265: R1126-31.
24. Tsukahara H, Gordienko DV, Tushoff B, Gelato MC, Goligorski MS. Direct demonstration of insulin growth factor-1 induced nitric oxide production by endothelial cells. *Kidney Int* 1994; 45: 598-604.
25. Abdel-Gawad M, Huynh H, Brock GB. Experimental chronic renal failure-associated erectile dysfunction: molecular alterations in nitric oxide synthase pathway and IGF-1 system. *Mol Urol* 1999; 3: 117-25.