

## Lo studio SUBITO-DE: descrizione del campione



G. Corona<sup>(1,2)</sup> a nome del gruppo di studio SUBITO-DE  
jocorona@libero.it

<sup>1</sup> Unità di Endocrinologia Ospedale Maggiore-Bellaria, Bologna,

<sup>2</sup> Unità di Andrologia, Dipartimento di Fisiopatologia Clinica, Università di Firenze, Firenze;

**Parole chiave:** Disfunzione erettile, Ipogonadismo, Depressione, Diabete tipo 2, Studio SUBITO-DE  
**Key words:** Erectile Dysfunction, Hypogonadism, Depression, Type 2 Diabetes, SUBITO-DE Study

Il Giornale di AMD, 2013;16:25-31

### Riassunto

Il diabete mellito (DM) rappresenta uno dei maggiori determinanti organici della disfunzione erettile (DE). Allo stato attuale, tuttavia, non sono disponibili dati sulla prevalenza di DE alla diagnosi di DM di tipo 2. Lo scopo del presente studio è quello di valutare, in un campione di soggetti con DM di tipo 2 di nuova diagnosi (inferiore a 24 mesi), afferenti a centri di diabetologia della Associazione Medici Dietologi (AMD), la prevalenza di DE e dei determinanti ad essa associati. Lo studio prevede due fasi: una trasversale e una longitudinale di rivalutazione dei dati raccolti durante la prima fase. Sono stati intervistati 1503 soggetti (età media  $58.7 \pm 8.9$  anni) coinvolgendo 27 centri distribuiti in tutto il territorio nazionale. Tra questi ultimi 666 (43.3%) ha riferito una DE e 499 (età media  $58.8 \pm 8.8$  anni) ha acconsentito di partecipare allo studio (tasso finale di arruolamento del 33.3%). Patologie concomitanti quali ipertensione arteriosa, dislipidemia e cardiopatia ischemica sono stata riportate nel 55.3%, 39.5% e 7.8% dei casi, rispettivamente. La presenza di complicanze croniche quali neuropatia, nefropatia e retinopatia erano presenti all'arruolamento in circa 1/3 dei casi (8.9, 12.6 e 7.6% rispettivamente). Complessivamente circa il 20% dei soggetti riportava un uso pregresso di farmaci per la DE ma in oltre 50% dei casi veniva riferita una sospensione della terapia per inefficacia o costi elevati. La prevalenza di ipogonadismo è risultata del 46.9% quando si consideravano valori di testosterone al di sotto di 3.5 ng/ml. Infine, circa il 20% dei pazienti riportava sintomi suggestivi per presenza di una depressione clinicamente evidente. In conclusione il presente studio documenta come pazienti con DM tipo 2 presentavano un'alta prevalenza di DE, ipogonadismo e sintomi depressivi. L'analisi ulteriore dei dati permetterà di capire le relazioni specifiche e i principali determinanti oltre che il loro impatto longitudinale

### Summary

Diabetes mellitus (DM) is one of the more important organic determinant of erectile dysfunction (ED). However, so far, no data on the prevalence of ED in subjects with newly diagnosed type 2 DM (T2DM) are available. The aim of the present study is to assess the prevalence of ED and its associated determinants, in a sample of subjects with newly diagnosed T2DM (less than 24 months), related to the Associazione Medici Diabetologi (AMD). The study consists of two phases: a cross-sectional analysis and a longitudinal reassessment of the data collected during the first

phase. During the first phase were interviewed 1503 subjects (mean age  $58.7 \pm 8.9$  years) from 27 centres. Among the patients evaluated, 666 (43.3%) reported ED, and 499 (mean age  $58.8 \pm 8.8$  years) agreed to participate in the study (final enrolment rate 33.3%). Associated morbidities such as hypertension, dyslipidemia, and coronary heart diseases were reported in 55.3%, 39.5% and 7.8% of cases, respectively. The presence of chronic complications such as neuropathy, nephropathy and retinopathy were present, at enrolment, in about 1/3 of the cases (8.9, 12.6 and 7.6%, respectively). Overall, about 20% of the subjects reported a previous use of drugs for ED but in more than 50% of cases it was reported a cessation of therapy for ineffectiveness or high costs. The prevalence of hypogonadism was of 46.9% when total testosterone cut off of 3.5 ng/ml was considered. Finally, approximately 20% of patients reported symptoms suggestive for depression. In conclusion, the present study documents that patients with newly diagnosed T2DM represent a population with enriched of ED, hypogonadism and depressive symptoms. The further analysis of the data will allow to understand the specific determinants of such conditions and their longitudinal significance.

### Introduzione

La disfunzione erettile (DE) è una condizione multifattoriale derivante dalla complessa integrazione di fattori psicologici, relazionali ed organici<sup>(1-5)</sup>. Tra questi ultimi, il diabete mellito (DM) rappresenta uno dei maggiori determinanti. In particolare, la prevalenza di DE in pazienti con DM varia tra il 27% e il 75%<sup>(6-8)</sup> ed è strettamente correlata con la durata di malattia, il compenso glicometabolico, il grado di obesità e la presenza di complicanze micro e macrovascolari<sup>(6,7-10)</sup>. Inoltre, nel paziente diabetico l'insorgenza di DE si verifica più precocemente (10 a 15 anni prima) rispetto a quanto osservato nel paziente non diabetico<sup>(11-17)</sup> e si associa ad una peggiore qualità di vita e sintomi depressivi<sup>(18-19)</sup>. La prevalenza di DE sembra essere maggiore in pazienti con DM tipo 2 probabilmente in relazione alla nota associazione con fattori di rischio cardiovascolari (CV)<sup>(6-8)</sup>. In linea a con tali dati, un vasto studio condotto in Italia da Fedele e coll.<sup>(9-10)</sup> su 9.868 soggetti diabetici, di età compresa tra 20 e 69 anni, ha

Questo lavoro è basato su una relazione presentata al VI Congresso Nazionale del Centro Studi e Ricerche di AMD, tenutosi a Napoli dal 18 al 20 ottobre 2012.

mostrato una prevalenza di DE del 26% nei soggetti con diabete di tipo 1 e del 37% in quelli di tipo 2, sebbene tali differenze si riducessero sensibilmente tenendo conto del fattore età. Un sottogruppo di 1,010 soggetti, senza DE all'arruolamento, appartenenti alla stessa popolazione è stato, inoltre, seguito in modo prospettico per una media di circa 2.8 anni<sup>(20)</sup>. L'incidenza di DE è stata di 68 casi per 1000 soggetti anno (95% CI 59-77) con un tasso maggiore in pazienti con DM tipo 2 vs. tipo 1. Risultati simili sono stati riportati dal Massachusetts Male Aging Study (51 casi/ 1000 soggetti anno)<sup>(21)</sup>.

Negli ultimi anni, grande attenzione è stata posta alla relazione tra DE e rischio cardiovascolare. Gazzaruso e coll.<sup>(22)</sup> hanno riportato, per primi, come la DE possa essere considerata tra i fattori predittivi più efficienti di malattia coronarica silente nella popolazione diabetica<sup>(22-23)</sup>. Risultati simili sono stati confermati da altri autori<sup>(24-26)</sup>.

L'ipogonadismo rappresenta un altro fattore strettamente correlato al DM tipo 2<sup>(6,27)</sup>. In un paziente diabetico la presenza di bassi livelli di testosterone può ulteriormente complicare il disturbo sessuale e la qualità di vita in merito alla nota associazione tra ipogonadismo e ridotto desiderio sessuale, disturbi eiaculatori e sintomi depressivi<sup>(6)</sup>. Inoltre, recenti dati sembrano dimostrare come i bassi livelli di testosterone, possono rappresentare un ulteriore fattore di rischio CV nel maschio con e senza diabete mellito<sup>(28-29)</sup>.

Alla luce di tali dati si evince come una diagnosi precoce della DE e un'identificazione dei fattori di rischio ad essa correlati, specie nel paziente con DM tipo 2 possano fornire informazioni importanti nella stratificazione del rischio CV e quindi nella programmazione della prevenzione. Allo stato attuale non sono disponibili dati sulla prevalenza di DE alla diagnosi di DM di tipo 2 e questa carenza appare ancor più grave se si considera che, invece, per altre complicanze del diabete quale la retinopatia è dimostrato che tale prevalenza è elevata (circa 20%), soprattutto a causa del ritardo con cui la diagnosi viene posta in questi soggetti.

Lo scopo del presente studio è quello di valutare, in un campione di soggetti con DM di tipo 2 di nuova diagnosi o di recente presa in carico (inferiore a 24 mesi), afferenti a centri di diabetologia della Associazione Medici Dietologi (AMD), distribuiti su tutto il territorio nazionale, la prevalenza di DE e dei determinati ad essa associati.

## Materiali e metodi

### Disegno dello studio

Lo studio SUBITO-DE è uno studio osservazionale, multicentrico, trasversale e prospettico che coinvolge centri AMD omogeneamente distribuiti sul territorio nazionale (Tabella 1) selezionati secondo indicatori di efficienza previsti nel Manuale di Qualità della Fondazione AMD. Lo studio prevede due fasi: *trasversale* con valutazione iniziata a maggio 2010 e completata a feb-

**Tabella 1.** Centri coinvolti nello studio clinico.

N.	Struttura	Sede
1	Asl Torino 5	Chieri (TO)
2	Centro AID	Napoli
3	Servizio di diabetologia c/o Casa di Cura Villa Berica	Vicenza
4	S.S.V.D. Diabetologia e malattie metaboliche	Chivasso (TO)
5	Dottor Gennaro Clemente	Salerno
6	Dottoressa Angela Sabbatini	Palestrina
7	San Camillo Forlanini	Roma
8	Az. Osp. Ospedali Riuniti Papardo Piemonte	Messina
9	Asl Taranto Presidio Ospedaliero Centrale	Taranto
10	Asl Napoli sud servizio territoriale diabete e malattie ricambio	Napoli
11	Centro U.O. Diabetologia - A.O. Fatebenefratelli	Milano
12	A.O. Santa Croce e Carle	Cuneo
13	S.C. Diabetologia Endocrinologia Villa Scassi	Genova
14	Napoli Federico II	Napoli
15	Asl CN 2 Alba-Bra P.O. Bra	Bra
16	Diabetologia II Università di Napoli	Napoli
17	Diabetologia Ospedale San Salvatore L'Aquila	L'Aquila
18	Diabetologia Ospedale Guglielmo da Saliceto Piacenza	Piacenza
19	Diabetologia e m. metaboliche Asl 1 Massa Carrara	Massa Carrara
20	Endocrinologia Ospedale Maggiore Bologna	Bologna
21	Diabetologia Ospedale di Avezzano	Avezzano
22	Diabetologia Ospedale Piemonte Messina	Messina
23	Diabetologia Asl Caserta	Cellole
24	Università di Messina Dipartimento di Medicina Interna	Messina
25	Università di Genova Dip. di Medicina Interna	Genova
26	Diabetologia Ospedale Pertini Roma	Roma
27	Poliambulatorio Roma	Roma

braio 2011 e una *longitudinale* iniziata a novembre 2011 con conclusione prevista a maggio 2013.

L'approvazione da parte del Comitato Etico locale è stata ottenuta in tutti i centri coinvolti.

### Selezione del campione

I medici dei centri coinvolti hanno intervistato in modo consecutivo, senza selezioni preliminari, tutti i soggetti del proprio servizio, con DM tipo 2 diagnosticato da non oltre 24 mesi, ponendo la domanda se la loro funzione sessuale era alterata o insoddisfacente. Coloro che rispondevano positivamente sono stati invitati a partecipare allo studio. Gli unici criteri di esclusione sono stati l'incapacità da parte del soggetto di comprendere le finalità dello studio e

di rispondere ai quesiti del questionario o l'attesa di vita ridotta per grave malattia sistemica. Tutti i soggetti intervistati sono stati registrati. Solo i pazienti che hanno dato assenso a partecipare allo studio attraverso la firma del consenso informato sono stati inclusi nello studio.

La diagnosi di DM tipo 2 è stata effettuata in accordo con i criteri definiti dagli Standard Italiani per la Cura del Diabete 2009-2010<sup>(30)</sup>.

### Valutazione clinica

Tutti i soggetti inclusi nello studio sono stati intervistati attraverso metodi comuni. In particolare sono stati raccolte informazioni relative a:

- caratteristiche generali del soggetto inclusa l'abitudine al fumo o il consumo di bevande alcoliche.
- storia clinica: data di diagnosi del diabete, trattamenti effettuati, presenza di complicanze, precedenti eventi cardiovascolari maggiori.
- storia clinica di DE con riferimenti all'epoca di comparsa, all'utilizzo o meno di eventuali trattamenti e alla risposta clinica ad essi correlata.
- valutazione della funzione sessuale con riferimento alla presenza di disturbi eiaculatori e all'eventuale calo della libido.

La gravità della DE è stata valutata attraverso il dominio della funzione erettile dell'International index of erectile function<sup>(31)</sup>.

La presenza di sintomi depressivi è stata valutata attraverso il questionario Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D)<sup>(32)</sup>.

La presenza di sintomi sospetti per ipogonadismo è stata valutata attraverso l'intervista strutturata ANDROTEST<sup>(33-34)</sup>.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad un approfondito esame clinico comprendente la misurazione del peso, dell'altezza, della circonferenza addominale e della pressione arteriosa.

Lo studio non ha previsto nessuna indagine clinica e/o strumentale di laboratorio, se non quelle da eseguire secondo gli Standard Italiani per la Cura del Diabete<sup>(30)</sup> e secondo le Raccomandazioni delle società urologiche ed andrologiche internazionali<sup>(35-37)</sup>.

L'ipogonadismo è stato definito secondo i criteri proposti dalle linee guida internazionali<sup>(36-37)</sup>. Inoltre sono stati applicati anche i criteri derivanti dall'European Male Aging Study EMAS: presenza di 3 sintomi sessuali: DE, riduzione del desiderio e delle erezioni notturne e testosterone totale inferiore a 2.8 ng/ml<sup>(38)</sup>.

Il rischio cardiovascolare secondo l'UKPDS score (<http://www.dtu.ox.ac.uk>).

Tutte le valutazioni sopra riportate sono state nuovamente effettuate a 18 mesi dalla visita iniziale.

### Analisi statistica e determinazione del campione

Si stimava di includere nello studio 450 soggetti reclutati in circa 25 centri. In considerazione della na-

tura osservazionale dello studio non è stata calcolata formalmente la dimensione del campione ma la numerosità indicata, stimando una prevalenza non inferiore al 20% di DE nel campione (citr), consente una probabilità > del 95% di stimare correttamente il dato.

L'analisi prevede una descrizione delle variabili considerate. Come variabili descrittive saranno calcolate le medie e le relative deviazioni standard, le mediane, il range, o le proporzioni come appropriato. Saranno altresì effettuate correlazioni tra le variabili e modelli multivariati per l'identificazione di predittori di DE. Saranno quindi calcolate per le variabili che rappresentano gli obiettivi dello studio considerate i limiti di confidenza al 95% delle frequenze.

### Risultati

Sono stati coinvolti 27 centri distribuiti in tutto il territorio nazionale (Tabella 1). Durante la fase trasversale sono stati intervistati 1503 soggetti (età media 58.7±8.9 anni). Tra questi ultimi 666 (43.3%) ha riferito una DE. Oltre 2/3 ha acconsentito a partecipare allo studio (n=499; età media 58.8±8.8 anni) con un tasso di arruolamento finale del 33.3%. Le caratteristiche cliniche e biochimiche dei pazienti arruolati sono riassunte nella tabella 2.

### Stili di vita

Oltre il 60% dei soggetti ha riportato un'abitudine tabagica pregressa o corrente. Simili dati sono stati osservati per ciò che concerne l'uso di bevande alcoliche, mentre una prevalenza ancora maggiore di soggetti ha riferito l'uso quotidiano di almeno una tazza di caffè. Viceversa meno di un terzo dei pazienti ha riportato un'attività fisica intensa (Tabella 2).

### Patologie associate e complicanze croniche

Un'ipertensione arteriosa è stata riportata in oltre il 50% dei casi e la presenza di una dislipidemia in circa il 40% dei pazienti arruolati. Viceversa meno del 10% dei soggetti reclutati ha riportato una storia di cardiopatia ischemica o un pregresso infarto del miocardio. La presenza di complicanze croniche quali neuropatia, nefropatia e retinopatia era presente all'arruolamento in circa 1/3 dei casi (8.9, 12.6 e 7.6% rispettivamente).

### Uso di farmaci legati alla patologia di base

Oltre l'80% dei pazienti era trattato con ipoglicemizzanti orali. Nel 13% veniva riportato un uso di insulina mentre l'insulina era riservata solo all'11% circa dei pazienti. Tra i farmaci antipertensivi l'uso di ACE inibitori o sartanici veniva riportato da circa la metà dei pazienti. Analogamente l'utilizzo di calcio antagonisti, beta-bloccanti e diuretici era presente in circa il 50% dei casi. Solo circa il 30% dei pazienti era in trattamento con statine mentre circa il 20% riferiva un uso di farmaci antiaggreganti. Infine ben il 2% dei pazienti riportava un uso di nitrati.

**Tabella 2.** Caratteristiche descrittive della popolazione. I dati sono espressi come media e SD e come percentuale quando categorici. (DE= disfunzione erettile, BMI = indice di massa corporea, EMAS= European Male Aging study).

Variabile	Frequenza o media±DS
<b>Stili di vita (%)</b>	
Ex fumatore	36,9
Fumatore	29,5
Caffè	89,4
Bevande alcoliche	64,1
Attività fisica Occasionale	38,5
Attività fisica Intensa	29,3
<b>Patologie associate e complicanze croniche (%)</b>	
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	29.3±4.8
Ipertensione arteriosa	55,3
Dislipidemia	39,5
Coronaropatia	5,2
Infarto miocardico	2,6
Retinopatia diabetica	7,6
Nefropatia diabetica	12,6
Neuropatia diabetica	8,9
<b>Uso di farmaci legati alla patologia di base (%)</b>	
Sensitizer	66,3
Segretagogo	20,4
Insulina	11,6
Incretina	13,2
Ace-inibitori	26,9
Antagonisti ATII	23,8
Beta-bloccanti	17,2
Ca-antagonisti	13,8
Diuretici	19,8
Nitrati	2,0
Statine	35,1
Ezetimibe	3,4
Fibrati	2,4
Antiaggreganti	22,8
Antitrombotici	7,0
<b>Uso di farmaci per la DE (%)</b>	
Frequente:	
-Sildenafil	2,0
-Vardenafil	1,2
-Tadalafil	1,8
-PGE1	0,0
-Testosterone	0,0

Variabile	Frequenza o media±DS
<b>Occasionale:</b>	
-Sildenafil	8,9
-Vardenafil	4,0
-Tadalafil	5,2
-PGE1	1,0
-Testosterone	0,2
<b>Cause di abbandono della terapia con PDE5i</b>	21,4
<b>Costo elevato:</b>	
-Sildenafil	46,7
-Vardenafil	33,3
-Tadalafil	20,0
<b>Inefficacia terapeutica:</b>	
-Sildenafil	53,3
-Vardenafil	44,4
-Tadalafil	45,0
<b>Dati clinici</b>	
<i>Parametri antropometrici</i>	
<b>BMI</b>	
Circonferenza vita (cm)	103.5±12.4
Pressione arteriosa sistolica (mm Hg)	132.3±14.9
Pressione arteriosa diastolica (mm Hg)	79.8±9.1
Frequenza cardiaca (b/min)	75.9±7.4
<i>Parametri biochimici</i>	
Emoglobina glicata (%)	7.2±1.6
Colesterolo totale (mg/dl)	185.9±39.6
Colesterolo HDL (mg/dl)	45.8±12.6
Trigliceridi (mg/dl)	154.4±85.3
Creatinina (mg/dl)	1±2
Uricemia (mg/dl)	6±4.6
ALT (U/L)	26.3±15
AST (U/L)	27.8±16.1
Testosterone totale (ng/ml)	4.3±3
Testosterone totale (ng/ml)<2.31	23,2
Testosterone totale (ng/ml)<3.5	46,9
Criteri EMAS	17,6
<i>Sintomi depressivi</i>	
Punteggio CES-D	16.1±9.6
Depressione sospetta	19,2
Depressione dubbia	17,6

### Uso di farmaci per la DE

Complessivamente circa il 20% dei soggetti riportava un uso pregresso di farmaci per la DE. Tra questi tuttavia solo il 2% riportava un uso frequente e meno del 10% un uso occasionale. Inoltre, nel 50% dei casi

veniva comunque riferita una sospensione della terapia per inefficacia o costi elevati.

### Dati clinici

*Parametri antropometrici:* i soggetti inclusi nello studio presentavano un BMI medio di circa 30 kg/m<sup>2</sup> e una



circonferenza vita media superiore a 102 cm. I valori medi di pressione arteriosa sistolica diastolica erano di circa 130 e 80 mmHg, rispettivamente.

**Parametri biochimici:** complessivamente i valori medi di HbA1c sono risultati di 7.2% con valori medi di trigliceridi e LDL superiori a 150 e 100 mg/dl. I valori medi di testosterone totale sono stati di 4.3 ng/ml. La prevalenza di ipogonadismo è risultata del 46.9% quando si consideravano valori di testosterone al di sotto di 3.5 ng/ml e del 17.6% quando venivano applicati i criteri dello studio EMAS.

**Sintomi depressivi:** il punteggio medio del questionario CSD-E è risultato di 16.1. Circa il 20% dei pazienti ha riportato un punteggio superiore a 24 suggestivo per presenza di una depressione clinicamente evidente.

## Discussione

Vengono descritti in questa pubblicazione i dati generali relativi allo studio SUBITODE il primo studio finalizzato all'analisi della DE e dei suoi determinati su soggetti con DM tipo 2 di recente diagnosi. La prevalenza di DE riportata è in linea con quella precedentemente descritta da Fedele e coll.<sup>(9-10)</sup> in un campione di soggetti italiani con diabete mellito (42% se si considerano pazienti con DM tipo 2 DE nella fascia di età tra 56 e 65 anni). Occorre tuttavia sottolineare come le caratteristiche intrinseche del presente studio ed in particolare la breve durata di malattia (inferiore a 2 anni) suggerisca una prevalenza relativa di DE nel presente campione superiore a quella riportata da Fedele e coll.<sup>(9-10)</sup>. Le ragioni di tale discrepanza possono, a nostro avviso, avere una duplice interpretazione. Innanzi tutto i dati dello studio di Fedele e coll.<sup>(9-10)</sup> sono relativi ad un periodo immediatamente successivo all'introduzione in commercio del sildenafil avvenuto nel 1998. L'introduzione in commercio dei farmaci quali gli inibitori della fosfodiesterasi di tipo V (PDE5i) ha messo a disposizione del medico farmaci estremamente efficaci e con scarsi effetti collaterali per il trattamento della DE. D'altro canto le campagne informative e di prevenzione svolte negli ultimi 10 anni hanno inevitabilmente sollevato un problema precedentemente poco indagato, specie nella popolazione diabetica<sup>(39)</sup>. Non è possibile, tuttavia, escludere un reale aumento della prevalenza di DE in linea con l'invecchiamento della popolazione e l'incremento della prevalenza della malattia diabetica occorso negli ultimi anni<sup>(40-42)</sup>.

Nonostante tali evidenze è interessante sottolineare come solo una piccola parte dei pazienti arruolati nel presente studio riportasse un precedente uso di farmaci PDE5i e come tra questi la maggior parte riferisse un abbandono della terapia per scarsa efficacia. Le ragioni di tale osservazione non sono del tutto chiare. Precedenti indagini condotte in Italia hanno sottolineato come solo una piccola percentuale di specialisti diabetologi valutasse routinariamente la funzione sessuale nei pazienti

con DM, dato che può spiegare, almeno in parte, il basso tasso di utilizzo di farmaci per la DE osservato nel presente studio<sup>(18)</sup>. Ancor più interessante è il dato relativo all'alto tasso di sospensione della terapia. Il costo dei farmaci non sembra essere il fattore maggiormente determinante, in linea con quanto riportato da Klotz et coll.<sup>(43)</sup> per ciò che concerne il sildenafil. In particolare la maggior parte dei pazienti riportava come la scarsa efficacia potesse rappresentare il fattore determinante la sospensione della terapia in circa il 50% dei casi indipendentemente dal tipo di PDE5i utilizzato. Il dato non è sorprendente e in linea con quanto riportato da altri autori<sup>(39,44)</sup>. Sebbene l'efficacia dei PDE5i nei pazienti diabetici sia inferiore a quelle riportata in popolazione generale, un adeguato counseling e una terapia mirata alle esigenze del paziente, è in grado di recuperare il 30-50% dei pazienti precedentemente non respinti alla terapia con PDE5i<sup>(39,44)</sup>.

In tale ottica diviene fondamentale lo screening e il trattamento di un eventuale ipogonadismo associato. Una meta-analisi delle evidenze disponibili in letteratura ha documentato come effettivamente i pazienti con DM presentino una riduzione dei livelli di testosterone totale di circa 0.9 ng/ml quando paragonati con soggetti non diabetici<sup>(45)</sup>. I dati del presente studio confermano l'alta prevalenza di ipogonadismo. In particolare circa la metà dei pazienti risulta ipogonadica se consideriamo i criteri meno stretti di valori di testosterone (< 3.5 ng/ml). Tale percentuale si riduce a circa il 18 %, in linea con quanto osservato in popolazione generale, quando si applicano criteri più selettivi come quelli ricavati dallo studio EMAS. Giova, in tale contesto, ricordare come il testosterone regoli l'attività della PDE5<sup>(46)</sup>. Pertanto, bassi livelli di testosterone comportano ridotti valori di PDE5 che possono giustificare, almeno in parte, una ridotta responsività ai farmaci PDE5i<sup>(46)</sup>. In accordo con le raccomandazioni delle più recenti linee guida nel paziente diabetico, specie in presenza di sintomi sessuali, è opportuna una valutazione dei livelli di testosterone e un'eventuale correzione in presenza di ipogonadismo specie in associazione con PDE5i<sup>(37-38)</sup>.

Altro dato che è opportuno discutere riguarda i target terapeutici osservati nella presente popolazione. L'analisi dei dati sottolinea come se da un lato i valori medi di pressione diastolica e sistolica sono in linea con le raccomandazioni proposte dalle società internazionali e dagli Standard Italiani per la Cura del Diabete, stesso discorso non si evince per ciò che concerne i valori di LDL e trigliceridi. Non sorprende, pertanto, il basso uso di farmaci anti-dislipidemici riscontrato. Tale aspetto ha importanti ripercussioni oltre che sul follow up CV, anche sulla funzione sessuale. Diverse evidenze epidemiologiche hanno documentato come la dislipidemia rappresenti un fattore di rischio indipendente per la DE e come le statine possono in realtà giocare un ruolo protettivo non solo in cronico per la prevenzione del danno aterogenico ma anche in acuto in rela-

zione all'azione inibitoria della via RhoA/Rho chinasi impostante meccanismo coinvolto nella detumescenza peniena<sup>(39)</sup>.

Oltre 1/3 dei pazienti osservati presentava un punteggio del questionario CES-D sospetto per depressione. L'associazione tra depressione e diabete mellito è ampiamente nota<sup>(47-48)</sup>. La relazione tra depressione e DE è bidirezionale<sup>(49)</sup>. In effetti, se da un lato sintomi depressivi al baseline aumento il rischio di sviluppare DE al follow up, la presenza di una DE aumenta il rischio di sviluppare sintomi depressivi<sup>(49)</sup>. Purtroppo, nel presente studio, non sono disponibili informazioni riguardo l'utilizzo di farmaci antidepressivi altro fattore importante con impatto negativo sulla funzione sessuale<sup>(50-51)</sup>. Ampiamente nota è, inoltre, la relazione tra sintomi depressivi e bassi livelli di testosterone<sup>(46)</sup>. È possibile immaginare come l'alto tasso di ipogonadismo riscontrato nel presente studio possa giocare un ruolo in tal senso.

In conclusione il presente studio documenta come in pazienti con DM tipo 2 presentavano un alta prevalenza di DE, ipogonadismo e sintomi depressivi. L'analisi ulteriore dei dati permetterà di capire le relazioni specifiche e i principali determinati oltre che il loro impatto longitudinale

**Conflitto di interessi:** nessuno.

Gruppo di studio SUBITO-DE: F. Baccetti, R. Bulzomi, G. Clemente, G. Corigliano, C. De Francesco, A. Del Buono, R. Fornengo, E. Fraticelli, R. Iannarelli, S. Leotta, P. Magro, L. Morviducci, V. Paciotti, P. Pata, A. Sabbatini, G. Viviani, A. Agliandolo, A. Chiambretti, A. Corsi, D. Cucinotta, S. Gentile, C.B. Giorda, L. Improta, R. Mingardi, P.A. Rampini, S.A. Sciaraffa, A. Sforza, G. Testori, S. Turco, D. Zavaroni.

## BIBLIOGRAFIA

- 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 Oct 4. doi: 10.1111/j.1743-6109.2012.02948.x. [Epub ahead of print].
- Corona G, Ricca V, Bandini E, Rastrelli G, Casale H, Janini 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.* 2012 May 17. doi: 10.1111/j.1743-6109.2012.02762.x. [Epub ahead of print].
- Corona G, Mannucci E, Petrone L, Ricca V, Balercia G, Giommi R, Forti G, Maggi M. Psycho-biological correlates of free-floating anxiety symptoms in male patients with sexual dysfunctions. *J Androl.* 27:86-93, 2006.
- 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.* 7:1918-27, 2010.
- Corona G, Petrone L, Mannucci E, Magini A, Lotti F, Ricca V, Chiarini V, Forti G, Maggi M. Assessment of the relational factor in male patients consulting for sexual dysfunction: the concept of couple sexual dysfunction. *J Androl.* 27:795-801, 2006.
- Corona G, Mannucci E, Forti G, Maggi M. Following the common association between testosterone deficiency and diabetes mellitus, can testosterone be regarded as a new therapy for diabetes? *Int J Androl.* 32:431-41, 2009.
- Lewis RW, Fugl-Meyer KS, Corona G, Hayes RD, Laumann EO, Moreira ED Jr, Rellini AH, Segraves T. Definitions/epidemiology/risk factors for sexual dysfunction. *J Sex Med.* 7(4 Pt 2):1598-607, 2010.
- Traish AM, Guay A, Feeley R, Saad F. The dark side of testosterone deficiency: I. Metabolic syndrome and erectile dysfunction. *J Androl.* 30:10-22, 1998.
- Fedele D, Bortolotti A, Coscelli C, Santeusano F, Chatenoud L, Colli E, Lavezzari M, Landoni M, Parazzini F. Erectile dysfunction in type 1 and type 2 diabetics in Italy. On behalf of Gruppo Italiano Studio Deficit Erettile nei Diabetici. *Int J Epidemiol.* 29:524-31, 2000.
- Fedele D, Coscelli C, Santeusano F, Bortolotti A, Chatenoud L, Colli E, Landoni M, Parazzini F. Erectile dysfunction in diabetics subjects in Italy. Gruppo Italiano Studio Deficit Erettile nei Diabetici. *Diabetes Care.* 21:1973-7, 1998.
- Whitehead ED and Klyde BJ. Diabetes-related impotence in the elderly. *Clin Geriatric Med* 6: 771-795, 1990.
- Siu SC, Lo SK, Wong KW, Ip KM, Wong YS. Prevalence of and risk factors for erectile dysfunction in Hong Kong Diabetic Patients. *Diabet Med* 18: 732-8, 2001.
- El-Sakka AI, Tayeb KA. Erectile dysfunction risk factors in noninsulin dependent diabetic Saudi patients. *J Urol* 169: 1043-7, 2003.
- Cho BL, Kim YS, Hong MH, Seo HG, Lee SY, Shin HC, Kim CH, Moon YS, Cha HS, Kim BS. Prevalence and risk factors for erectile dysfunction in primary care: Results of a Korean study. *Int J Impot Res* 15: 323-8, 2003.
- Giuliano FA, Leriche A, Jaudinot EO, de Gendre AS. Prevalence of erectile dysfunction among 7,689 patients with diabetes or hypertension, or both. *Urology* 64; 1196-201, 2004.
- Rosen RC, Wing RR, Schneider S, et al. Erectile Dysfunction in Type 2 Diabetic Men: Relationship to Exercise Fitness and Cardiovascular Risk Factors in the Look AHEAD Trial. *JSM* 6:1414-1422, 2009.
- Malavige LS and Levy JC. Erectile dysfunction in diabetes mellitus. *J Sex Med* 6: 1232-47, 2009.
- De Barardis G, Franciosi M, Belfiglio M, Di Nardo B, Grenfield S, Kaplan SH, Pellegrini F, Sacco M, Tognoni G, Valentini M, Nicolucci A. Erectile dysfunction and quality of life in type 2 diabetic patients: A serious problem too often overlooked. *Diabetes Care* 25: 284-91, 2002.
- Penson DF, Latini DM, Lubeck DP, Wallace KL, Henning JM, Lue TF. Do impotent men with diabetes have more severe erectile dysfunction and worse quality of life than the general population of impotent patients? Results from the Exploratory Comprehensive Evaluation of Erectile Dysfunction (ExCEED) database. *Diabetes Care* 26: 1093-9, 2003.
- Fedele D, Coscelli C, Cucinotta D, Forti G, Santeusano F, Viaggi S, Fiori G, Velonà T, Lavezzari M. Diade Study Group. Incidence of erectile dysfunction in Italian men with diabetes. *J Urol.* 166:1368-71, 2001.
- Derby CA, Araujo AB, Johannes CB, Feldman HA, McKinlay JB. Measurement of erectile dysfunction in population-based studies: the use of a single question self-assessment in the Massachusetts Male Aging Study. *Int J Impot Res* 12:197-204, 2000.
- 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* 110: 22-6, 2004.
23. Gazzaruso C, Solerte SB, Pujia A, Coppola A, Vezzoli M, Salvucci F, Valenti C, Giustina A, Garzaniti A. Erectile dysfunction as a predictor of cardiovascular events and death in diabetic patients with angiographically proven asymptomatic coronary artery disease: a potential protective role for statins and 5-phosphodiesterase inhibitors. *J Am CollCardiol.* 51: 2040-4, 2008.
  24. Ma Rc, So Wy, Yang X, Yu LW, Kong AP, Ko GT, Chow CC, Cocram CS, Chan JC, Tong PC. Erectile dysfunction predicts coronary heart disease in type 2 diabetes. *J Am CollCardiol.* 51: 2045-50, 2008.
  25. 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 erectile dysfunction (ED): role of peak systolic velocity measured in the flaccid state in predicting arteriogenic ED and silent coronary artery disease. *J Sex Med.* 5:2623-34, 2008.
  26. 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.* 9:1669-80, 2012.
  27. Traish AM, Saad F, Guay A. The dark side of testosterone deficiency: II. Type 2 diabetes and insulin resistance. *J Androl.* 30:23-32, 2009.
  28. 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.* 7(4 Pt 1):1557-64, 2010.
  29. 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.* 165:687-701, 2011.
  30. Bruno G, De Micheli A, Frontoni S, Monge L; on behalf of SID-AMD Working Group on the Standards of Care for Diabetes. Highlights from "Italian Standards of Care for Diabetes Mellitus 2009-2010" Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases 21:4, 302-314, 2011
  31. Rosen RC, Riley A, Wagner G, Osterloth IH, Kirkpatrick J, Mishra A. The international index of erectile function (IIEF): A multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology* 49: 822-30, 1997.
  32. Radloff LS. The CES-S Scale: a self report depression scale for research in the general population. *ApplPsycholMeas:* 1: 385, 1977.
  33. Corona G, Mannucci E, Petrone L, Balercia G, Fisher AD, Chiarini V, Forti G, Maggi M. ANDROTEST: a structured interview for the screening of hypogonadism in patients with sexual dysfunction. *J Sex Med.* 3:706-15, 2006.
  34. Corona G, Rastrelli G, Vignozzi L, Mannucci E, Maggi M. How to recognize late-onset hypogonadism in men with sexual dysfunction. *Asian J Androl.* 14:251-9, 2012.
  35. Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, Hellstrom WJ, Gooren LJ, Kaufman JM, Legros JJ, Lunenfeld B, Morales A, Morley JE, Schulman C, Thompson IM, Weidner W, Wu FC; International Society of Andrology; International Society for the Study of Aging Male; European Association of Urology; European Academy of Andrology; American Society of Andrology. Investigation, treatment, and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, EAU, EAA, and ASA recommendations. *Eur Urol.* 55:121-30, 2009.
  36. 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. *EurUrol.* 57:804-14, 2010.
  37. Buvat J, Maggi M, Guay A, Torres LO. Testosterone Deficiency in Men: Systematic Review and Standard Operating Procedures for Diagnosis and Treatment. *J Sex Med.* 2012 Sep 12. doi: 10.1111/j.1743-6109.2012.02783.x. [Epub ahead of print]
  38. Wu FC, Tajar A, Beynon JM, Pye SR, Silman AJ, Finn JD, O'Neill TW, Bartfai G, Casanueva FF, Forti G, Giwercman A, Han TS, Kula K, Lean ME, Pendleton N, Punab M, Boonen S, Vanderschueren D, Labrie F, Huhtaniemi IT; EMAS Group. Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men. *N Engl J Med.* 363:123-35, 2010.
  39. Corona G, Mondaini N, Ungar A, Razzoli E, Rossi A, Fusco F. Phosphodiesterase type 5 (PDE5) inhibitors in erectile dysfunction: the proper drug for the proper patient. *Sex Med.* 8:3418-32, 2011.
  40. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care.* 27:1047-53, 2004.
  41. von Eckardstein A, Schulte H, Assmann G. Risk for diabetes mellitus in middle-aged Caucasian male participants of the PROCAM study: implications for the definition of impaired fasting glucose by the American Diabetes Association. *Prospective Cardiovascular Münster. J Clin EndocrinolMetab.* 85:3101-8, 2000.
  42. Gatling W, Guzder RN, Turnbull JC, Budd S, Mullee MA; Poole Diabetes Study. The Poole Diabetes Study: how many cases of Type 2 diabetes are diagnosed each year during normal health care in a defined community? *Diab Res ClinPract.* 53:107-12, 2001.
  43. Klotz T, Mathers M, Klotz R, Sommer F. Why do patients with erectile dysfunction abandon effective therapy with sildenafil (Viagra)? *Int J Impot Res.* 17:2-4, 2005.
  44. Hatzimouratidis K, Hatzichristou D. Phosphodiesterase type 5 inhibitors: the day after. *EurUrol.* 51:75-88, 2007.
  45. Corona G, Monami M, Rastrelli G, Aversa A, Sforza A, Lenzi A, Forti G, Mannucci E, Maggi M. Type 2 diabetes mellitus and testosterone: a meta-analysis study. *Int J Androl.* 34(6 Pt 1):528-40, 2011.
  46. Corona G, Rastrelli G, Forti G, Maggi M. Update in testosterone therapy for men. *J Sex Med.* 8:639-54, 2011.
  47. Nouwen A, Nefs G, Caramlau I, Connock M, Winkley K, Lloyd CE, Peyrot M, Pouwer F; European Depression in Diabetes Research Consortium. Prevalence of depression in individuals with impaired glucose metabolism or undiagnosed diabetes: a systematic review and meta-analysis of the European Depression in Diabetes (EDID) Research Consortium. *Diabetes Care.* 34:752-62, 2011.
  48. Nouwen A, Winkley K, Twisk J, Lloyd CE, Peyrot M, Ismail K, Pouwer F; European Depression in Diabetes (EDID) Research Consortium. Type 2 diabetes mellitus as a risk factor for the onset of depression: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia.* 53:2480-6, 2010.
  49. Shiri R, Koskimäki J, Tammela TL, Häkkinen J, Auvinen A, Hakama M. Bidirectional relationship between depression and erectile dysfunction. *J Urol.* 177:669-73, 2007.
  50. Corona G, Ricca V, Bandini E, Mannucci E, Petrone L, Fisher AD, Lotti F, Balercia G, Faravelli C, Forti G, Maggi M. Association between psychiatric symptoms and erectile dysfunction. *J Sex Med.* 5:458-68, 2008.
  51. Corona G, Ricca V, Bandini E, Mannucci E, Lotti F, Boddi V, Rastrelli G, Sforza A, Faravelli C, Forti G, Maggi M. Selective serotonin reuptake inhibitor-induced sexual dysfunction. *J Sex Med.* 6:1259-69, 2009.