

# DIABETE MELLITO E DEFICIT ERETTILE: AGGIORNAMENTO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO

M. TAGLIABUE, L. ROLLE\*, F. RAGNI\*, C. DI BISCEGLIE

Dipartimento di Medicina Interna, Università di Torino, UOADU Endocrinologia,  
Azienda Sanitaria Ospedaliera San Giovanni Battista di Torino; \*Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche,  
Università di Torino, Divisione Universitaria di Urologia, Azienda Sanitaria Ospedaliera San Luigi, Orbassano, Torino

**riassunto**

Il deficit erettile colpisce la popolazione diabetica più precocemente rispetto alla popolazione generale ed è un'importante concausa della riduzione della qualità della vita del paziente stesso. La prevalenza di deficit erettile nel diabete in Italia è del 35,8%; i fattori di rischio principali, oltre alla durata della patologia diabetica, sono il grado di compenso glicometabolico e la presenza di altre complicanze. La patogenesi multifattoriale di tale complicanza in una patologia cronica spesso affiancata da altre importanti compromissioni organiche, ci obbliga a una diagnostica multidisciplinare che non deve dimenticare di considerare le implicazioni psicologiche e sociali che un problema di disfunzione sessuale comporta. Nuove strategie terapeutiche, che mirano a migliorare il rilascio e/o l'attività del nitrossido, il fisiologico mediatore dell'erezione peniena, si affiancano a quelle mediche e/o chirurgiche ormai consolidate permettendo al paziente diabetico di trovare insieme al diabetologo la risposta più idonea al problema del deficit erettile.

Parole chiave. Diabete mellito, deficit erettile.

**summary**

*Diabetes mellitus and erectile dysfunction: Up-to-date in diagnosis and treatment. Erectile dysfunction affects men with diabetes earlier than general population which creates a significant reduction in the quality of life of the patient. The prevalence of this sexual disorder in diabetes subjects in Italy is 35.8%; the main risk factors, more than the duration of diabetes, are the degree of metabolic control and the presence of other complications. The multifactorial aetiology of such a condition in a chronic pathology often accompanied by other important organic disturbances obliges a multidiscipline diagnosis; it is necessary to consider the psychological and social implications that a sexual dysfunction brings about in a diabetic patient too. New therapeutical strategies which try to improve the release or the activity of nitric oxide, the principal mediator of penile erection, support consolidated medical and/or surgical therapies allowing the diabetic patient to find the most suitable answer to the erectile dysfunction together with his diabetologist.*

Key words. *Diabetes mellitus, erectile dysfunction.*

## Introduzione

L'esistenza di disturbi sessuali nel diabete mellito è conosciuta da molto tempo e già nel 1798 Rollo ne descriveva un caso (1). In era pre-insulinica, l'impotenza veniva considerata come uno dei sintomi più frequenti del diabete, essendo presente sia nelle forme più gravi sia nelle forme più lievi (2). Tuttavia solo attualmente i problemi collegati alla funzione sessuale stanno assumendo la giusta rilevanza in conseguenza del fatto che da un approccio "di sopravvivenza" nei confronti della patologia diabetica e delle sue complicanze più invalidanti si è passati a guardare alla persona diabetica nella sua complessità.

L'alta prevalenza di deficit erettile nella popolazione diabetica e la recente introduzione di terapie meno invasive hanno generato più interesse e minor timore a considerare un problema forse in passato poco condiviso con il diabetologo. È pertanto maturo il tempo per mettere a punto un percorso diagnostico che consenta di individuare le cause organiche, vascolari e/o neurologiche e/o ormonali e/o metaboliche da quelle più specificatamente psicologiche, di questa complicanza a eziologia multifattoriale. Solo così facendo si potrà individuare la terapia più idonea a consentire un rapporto sessuale soddisfacente ai

pazienti diabetici che dichiarano un'incapacità a ottenere e mantenere l'erezione.

## Epidemiologia

Nel paziente diabetico il deficit erettile è tre volte più frequente rispetto alla popolazione di controllo sana (3) e nei numerosi studi pubblicati la prevalenza di tale disfunzione nel diabetico varia dal 28% al 59% (4-6). I fattori predittivi sono: l'età, la durata della malattia, il grado di compenso metabolico, la presenza di complicanze microvascolari (in particolare di retinopatia) e di neuropatia, l'ipertensione arteriosa e i farmaci a essa legati, il fumo, l'entità del consumo di alcol. Il fattore età è particolarmente importante: già nei primi studi epidemiologici (7) si metteva in evidenza come la prevalenza dell'impotenza nel diabetico fosse dell'1,5% fino ai 40 anni per salire al 25% tra i 40 e i 60 anni. Più recentemente altri autori riportano una percentuale del 15% fino ai 40 anni che sale al 55% ai 60 anni (8). In particolare nel Wisconsin Epidemiologic Study il trend è altamente significativo ( $p < 0,0001$ ) passando da una prevalenza del 1,1% tra i 21-30 anni di età al 47,1% nei diabetici insulino-dipendenti con età maggiore di 43 anni (9). L'autore conferma tale significatività analizzando la durata del diabete: uomini con più di 35 anni di malattia presentano 7,2 volte in più questa complicanza rispetto a coloro che hanno solo 10-14 anni di malattia. Non sempre tuttavia vi è correlazione tra la turba erettiva e la durata della malattia, e il disturbo erettile può raramente precedere la comparsa clinica della malattia diabetica (10, 11). Il deficit erettile nel diabete è associato inoltre al grado di compenso glicometabolico espresso come  $HbA_{1c}$  fino a triplicarne il rischio (9) in coloro che presentano livelli più elevati di  $HbA_{1c}$  ( $>9,8\%$ ). Questo aumento di rischio trova conferma nei casi in cui la malattia diabetica richiede trattamenti più impegnativi per poter essere compensata (12). La presenza di retinopatia diabetica, specie se di grado elevato, neuropatia periferica e autonoma sono legate a una maggiore frequenza di deficit erettile (12); il rischio in presenza di tale complicanze aumenta di 5,3 volte (9). L'ipertensione è un fattore di rischio aggiuntivo soprattutto quando per correggerla vengono utilizzati determinati farmaci quali i beta bloccanti (13), la metildopa e in modo particolare i diuretici. Anche l'eccessivo uso di alcol (14) e il fumo (15) favoriscono l'insorgenza del deficit erettile nel diabetico.

Un recente studio condotto nel nostro paese su 9868 pazienti diabetici (16) riporta una frequenza di deficit

erettile del 35,8% e conferma i dati della letteratura sopra riportati.

La compromissione organica della malattia diabetica e le complicanze a essa correlate non devono comunque far dimenticare il peso della componente psicogena che può essere talvolta preponderante (17).

## Eziopatogenesi

L'erezione è dovuta all'aumento del volume e della pressione ematica all'interno dei corpi cavernosi secondari alla vasodilatazione delle arterie cavernose e al rilassamento della muscolatura dei setti intercavernosi a opera di vari mediatori chimici (18). Il deficit erettile, in particolare nel diabete, è un problema complesso in quanto riconosce componenti di origine psicogena e organica legate quest'ultime al compenso glico-metabolico e alle complicanze d'organo a esso collegate, oltre che alle patologie che facilmente si associano e ai farmaci a queste correlate.

### Causa psicogena

Esistono numerose evidenze che suggeriscono che nel diabetico il deficit erettile ha spesso una causa psicogena (19-21). I fattori principali sono: la consapevolezza di avere una patologia cronica, i problemi di coppia e la paura del fallimento durante il rapporto sessuale secondari a tali situazioni. Non è chiaro se la componente psicogena sia maggiore rispetto alla popolazione generale con problemi di deficit erettile, anche se appaiono più "stressati" i diabetici con tale problema rispetto a quanti non lo presentano. Secondo alcuni autori spesso i pazienti hanno più timore di sviluppare come complicanza della loro malattia il deficit erettile rispetto alla cecità (22), ma nonostante questa severa preoccupazione non ne parlano con il loro medico. Al curante la comunicazione del disturbo è data solo dal 50% degli interessati (20).

### Scompenso glico-metabolico

Lo scompenso glico-metabolico è un importante fattore predisponente la comparsa di deficit erettile nel diabetico.

L'ipossia tissutale che è data dalla formazione di emoglobina glicosilata, che ha una maggiore affinità per l'ossigeno e che determina un aumento della permeabilità vasale con deposito di lipoproteine nella parete del vaso, potrebbe essere all'origine del danno vascolare.

### Disordini vascolari

I disordini vascolari sono causa di deficit erettile nel diabete nel 18% dei casi (21). Le turbe emodinamiche nel diabete possono essere tanto arteriose (macro- e/o microangiopatiche) che venose.

La macroangiopatia comporta importanti lesioni arteriosclerotiche ostruttive dei grossi, medi e piccoli vasi arteriosi che determinano ipoafflusso ai corpi cavernosi. Le alterazioni del flusso arterioso del pene, causate dall'arteriosclerosi, possono, infatti, diminuire la pressione di perfusione e il flusso arterioso negli spazi lacunari; l'effetto finale consiste nella riduzione della rigidità del pene in erezione e nell'aumento del tempo per il raggiungimento dell'erezione massimale. Molti autori affermano che la lesione principale nel diabetico con deficit erettile sia di origine vascolare (23); l'aterosclerosi rappresenta, infatti, la più precoce lesione delle arterie periferiche peniene. In effetti a carico dell'apparato vascolare sono state segnalate, in circa il 60% dei diabetici con deficit erettile, studiati con arteriografia, ostruzioni delle arterie intrapeniane che molto spesso potevano essere considerate severe (24). Stretto è inoltre il rapporto tra la cardiopatia ischemica e il deficit erettile nel diabetico, entrambe determinate dalla vasculopatia ischemica interessante i due distretti. Anche se, entrambi i tipi di diabete, insulino-dipendente e non insulino-dipendente sono complicati dalla patologia arteriosa delle grandi e piccole arterie, un recente studio ha tuttavia messo in evidenza come l'insufficienza arteriosa, causa più comune del deficit erettivo di origine vascolare, colpisca più frequentemente e con maggiore gravità i diabetici insulino-dipendenti (25). *In vitro*, tuttavia, la somministrazione di insulina non è in grado di ripristinare la risposta vasodilatatrice a diverse sostanze vasoattive (26).

La microangiopatia diabetica produce alterazioni e scompensi del flusso sanguigno microvascolare locale. Le alterazioni patologiche a carico delle arteriole risultano più precoci dei danni nervosi; in seguito compaiono le lesioni neurologiche causate dagli stessi processi aterosclerotici a carico dei vasa nervorum che peggiorano il danno e lo rendono irreversibile. Le alterazioni vascolari sono date dalla proliferazione dell'endotelio e dell'intima, frammentazione dell'endotelio, deposito di calcio, fibrosi perivascolare (27). Gli aspetti morfofunzionali della microangiopatia possono essere riassunti: alterazione del metabolismo e della funzione delle cellule endoteliali, ispessimento della membrana basale della parete vasale, alterazione del trasporto d'ossigeno e delle proprietà caratteristiche del flusso sanguigno e dell'emostasi (28). A carico dei corpi cavernosi sono state riscontrate le

medesime alterazioni patognomoniche anatomico-strutturali microangiopatiche, presenti negli altri distretti dell'organismo.

### Alterato scarico venoso

Nei pazienti diabetici è stata inoltre dimostrata la riduzione della compliance del corpo cavernoso a causa di un'alterazione strutturale delle fibre elastiche (legami crociati delle fibre del collagene indotte dalla glicazione non enzimatica). Tali alterazioni possono essere responsabili di incompetenza corporo-veno-occlusiva e ulteriore motivo di deficit erettile (29, 30). Recentemente alcuni autori hanno dimostrato tramite la valutazione della SCA (spontaneous cavernosal activity) che nel paziente diabetico l'incontinenza del deflusso venoso sarebbe secondaria alla disfunzione del sistema nervoso autonomo (31).

### Alterazioni neurologiche ed endoteliali

L'innervazione del pene è autonoma e somatica. La neuropatia somatica e autonoma (disfunzione vescicale) spesso è associata al deficit erettile nella malattia diabetica e, secondo recenti statistiche, rappresenterebbe il 67% delle cause (32). A carico dei nervi della regione peniena (come in altre parti dell'organismo) si riscontra degenerazione assonale e ispessimento della membrana basale (33), con danno a carico delle piccole fibre mieliniche e non, non si può escludere anche un meccanismo addizionale di tipo autoimmune (34).

Nel diabetico è stata inoltre evidenziata una incoordinazione della attività elettrica dei corpi cavernosi, con perdita della fase di ridotta o assente attività che si registra durante la tumescenza o l'erezione (35). Lo studio neuro-urologico somatosensoriale, somatomotore e autonomo dimostra che la neuropatia nei diabetici rispetto ai non diabetici con deficit erettile è più frequente e pare rappresentare una causa più importante, rispetto a quella vasculogenica, nel deficit erettile (36, 37).

Il nitrossido (NO), già definito endothelium derived relaxing factor (EDRF) e prodotto dalla ossido nitrico sintetasi costitutiva (cNOS), che aumenta la concentrazione di guanosin monofosfato ciclico (cGMP) intracellulare, risulta essere il principale mediatore del rilasciamento della muscolatura liscia delle arterie e del corpo cavernoso e quindi della comparsa del fenomeno erettile (38). Le potenziali sorgenti di NO nel pene includono i neuroni, l'endotelio dei sinusoidi e le cellule muscolari lisce dei corpi cavernosi (39, 40). I primi studi sulla produzione di NO da parte della cNOS sono stati effettuati su prelievi bioptici di

corpi cavernosi ottenuti da diabetici con deficit erettile, che presentavano una ridotta vasodilatazione all'acetilcolina (41). Nel soggetto diabetico vi sarebbe una ridotta produzione di NO con la conseguente riduzione di cGMP intracellulare che condurrebbe a un aumento del calcio intracitosolico che a livello della cellula muscolare liscia produce una contrazione della miocellula. Risulterebbero quindi compromessi sia il meccanismo "neurogeno" sia quello "endotelio dipendente" del rilasciamento della muscolatura liscia nei corpi cavernosi (33).

Inoltre nel corpo cavernoso del soggetto diabetico vi sarebbe una minor concentrazione di noradrenalina (42), VIP e acetilcolina (43), sarebbero ridotte le fibre colinergiche (e la loro capacità di sintetizzare acetilcolina) e le vie VIPergiche (44).

L'endotelina-1, potente vasoconstrictore rilasciato dalle cellule endoteliali, è stato trovato aumentato nei diabetici con deficit erettile; l'incremento plasmatico dell'endotelina-1 potrebbe essere legato a una precoce malattia aterosclerotica (45). Il ruolo autocrino di questo peptide che causa proliferazione e/o contrazione delle cellule muscolari lisce cavernose e l'aumento dei siti recettoriali dell'endotelina-B è stato confermato in studi sperimentali dopo induzione di diabete mellito (46). Sempre in studi sperimentali la disfunzione endoteliale è stata confermata da una ridotta formazione di NO e prostaciline (PGI<sub>2</sub>) e dell'attività dell'adenilato ciclasi, ma non della guanilato (47).

#### *Livelli ormonali*

I livelli ormonali, in particolare il testosterone totale, sono stati trovati normali (5, 48) o bassi (49) nei diabetici con deficit erettile ed è stata documentata una diminuita risposta in termini di aumento assoluto dello stesso dopo stimolo con HCG (50, 51); Marzama e coll (52, 53) riferiscono una diminuzione della frazione libera di testosterone ed estradiolo, attribuibile a un marcato aumento e/o a una aumentata capacità legante della SHBG e/o a una inappropriata secrezione di gonadotropine. Sarebbe inoltre alterata la risposta gonadica alla stimolazione tropinica: l'LH è infatti tendenzialmente elevato in condizioni basali e mostra un più protratto aumento in seguito a stimolazione con GnRH (54).

Non univoci sono anche i dati circa le gonadotropine circolanti (48, 55-57) e la prolattina (48, 55, 58, 59). Alcuni autori rilevano un incremento dell'LH urinario in diabetici con deficit erettile organico primario e una diminuzione dei livelli di testosterone libero (60). Nella frequente associazione tra diabete e obesità, l'aumentato processo di aromatizzazione del testosterone a livello del tessuto adiposo, determina un

aumento dei livelli di estrogeni, concausa di ridotta validità erettile.

Di fatto, nell'eziopatogenesi della patologia sessuale del maschio diabetico, il ruolo sostenuto dagli ormoni steroidei e dagli ormoni in generale, è attualmente sempre meno accreditato e le variazioni eventualmente rilevabili non sembrano rivestire particolare importanza nel determinismo di questa complicanza. Secondo autori lo screening endocrinologico dei pazienti con deficit erettile (positivo nel 2,1% dei casi) dovrebbe essere eseguito solo nei soggetti con calo della libido e segni di ipogonadismo (61).

#### **Diagnosi**

La diagnostica del deficit erettile nel paziente diabetico non differisce di molto da quella del paziente non diabetico. Nonostante il 50% dei pazienti diabetici risponda al sildenafil (62), non è corretto prescindere dal formulare una diagnosi indagando le possibili componenti organiche o psicogene causa del disturbo. Spesso, infatti, il deficit erettile è solo una delle complicanze della malattia diabetica, espressione di una malattia vascolare sistemica, di neuropatia autonoma o somatica polidistrettuale, o di un peggioramento del compenso metabolico. La eventuale presenza di tali complicanze va diagnosticata e gestita correttamente.

È necessario stabilire:

- 1) se l'origine della disfunzione è puramente organica o se è presente una componente psicogena e di quale entità;
  - 2) la natura, il grado e la severità delle diverse componenti organiche (spesso presenti contemporaneamente, ma non tutte egualmente responsabili del deficit);
  - 3) formulare, qualora possibile, un giudizio prognostico quoad valetudinem e indirizzare il paziente verso la scelta terapeutica più appropriata.
- Per questi motivi riteniamo utile sottoporre sempre il paziente diabetico affetto da deficit erettile a una attenta valutazione anamnestica, obiettiva, laboratoristica e spesso anche strumentale (vascolare e neurologica) (tab. I).

#### *Anamnesi*

Il deficit erettile nel diabetico si presenta in genere in modo insidioso ed evolve lentamente, ma inesorabilmente; il paziente può riferire erezione assente o ipovalida e deficit di mantenimento. La libido può risultare inalterata (63, 64) o ridotta (65).

Particolare attenzione va posta all'anamnesi fisiologi-

**TAB. I. Protocollo diagnostico del deficit erettile nel diabete mellito**

- *Anamnesi*  
fisiologica, patologica, farmacologica, sessuale
- *Esame obiettivo*  
uro-andrologico, neurologico, vascolare
- *Esami di laboratorio*  
HbA<sub>1c</sub>, CT, HDL, TG; T e fT, PRL; TSH
- *Esami strumentali*
  - vascolari*  
test farmacoeiezione con PGE1  
ecodoppler ed ecocolor Doppler arterie peniene  
arteriografia selettiva arterie pudende int.  
angioRMN selettiva pudenda e cavernosa  
cavernosometria dinamica e con pompa peristaltica  
cavernosografia
  - neurologici*  
biotesiometria peniena  
studio della velocità di conduzione del nervo dorsale  
studio dei riflessi evocati integrati dei metameri sacrali  
studio dei potenziali evocati somatoestesici  
test autonomici cardiovascolari  
elettromiografia del corpo cavernoso  
studio delle erezioni notturne basale o con video-stimolazione sessuale

ca (abitudine al fumo, all'abuso di alcolici o altre droghe) e alla presenza di patologie associate (frequentemente l'ipertensione arteriosa e le dislipidemie) e all'utilizzo di farmaci a queste correlate che possono interferire negativamente sull'attività sessuale stessa (tab. II).

Del diabete mellito bisogna conoscerne: il tipo, la durata, la terapia, il compenso glico-metabolico e la presenza o meno di complicanze micro- macroangiopatiche e/o neuropatiche.

L'anamnesi sessuologica verterà sulla presenza o meno di desiderio, sulla presenza di erezioni spontanee al risveglio e/o in presenza di stimoli visivi e/o di pensieri erotici e/o di manipolazione da parte della partner, sulla qualità e frequenza dei rapporti, sulla presenza di modificazioni rilevanti nei rapporti sessuali negli ultimi mesi, sulla descrizione del rapporto stesso. Esistono delle linee guida per condurre l'anamnesi sessuologica che indicano quanto sia importante il modo di porsi dell'operatore, la chiarezza nel descrivere e chiedere dell'attività sessuale utilizzando un linguaggio facile, ma preciso in modo da giungere a una diagnosi accurata (66).

Per meglio indagare la funzionalità sessuale sono anche disponibili dei questionari che sono stati validati per la diagnosi del deficit erettile quale l'indice

internazionale della funzione erettile (IIEF) (67). Esso consiste di 15 domande ed è in grado di analizzare i diversi aspetti della sessualità maschile quale la funzione erettile (domande 1-5, 15) e di fornire un criterio di interpretazione quantitativo in base ai punteggi ottenuti dalle risposte alle domande (grave, moderata, lieve, non disfunzione erettile). La sensibilità (90%) e l'accuratezza diagnostica (62%) sono buone; bassa è invece la specificità (35%). La scheda IIEF-5 rappresenta una versione ridotta del precedente ed è un più breve e agile questionario autosomministrato, altrettanto sensibile: 4 domande analizzano l'ambito della funzione erettile e 1 sola la soddisfazione sessuale.

Per un inquadramento diagnostico completo è necessario oltre l'indagine dei fattori organici, lo studio dei fattori di apprendimento, intrapsichici, diadici, sistemici, socio-culturali. Idealmente, è la coppia che dovrebbe accedere insieme alla prima visita o farlo appena possibile (68).

#### *Esame obiettivo*

L'esame obiettivo del paziente affetto da deficit erettile è in grado di fornire informazioni determinanti che non siano state anticipate nel corso del colloquio

**TAB. II. Farmaci e droghe di uso comune che possono causare deficit erettile**

- *Ipertensione arteriosa*  
tiazidici, metildopa, clonidina, reserpina, propanololo, metoprololo, labetalolo, guanetidina, spironolattone
- *Dislipidemie*  
gemfibrozil
- *Insufficienza cardiaca*  
digossina, clortalidone, amiodarone, disopiramide
- *Malattie neurologiche e psichiatriche*  
amitriptilina, clomipramina, imipramina, desipramina, tiotixene, sali di litio, tranilcipromina, isocarbossazide, fenelzina, aloperidolo, clorpromazina, flufenazina, pimozide, primidone, carbamazepina, amoxapina, doxepina, sertralina, paroxetina, benzodiazepine, barbiturici
- *Patologie prostatiche ed endocrinologiche*  
ciproterone acetato, medrogestone, megestero acetato, flutamide, finasteride, analoghi del GnRH, corticosteroidi
- *Patologie gastroenterologiche*  
cimetidina, ranitidina, metoclopramide, famotidina, nizatidina, propantelina bromuro
- *Patologie infiammatorie e degenerative dell'apparato osteo-articolare*  
indometacina, naproxene
- *Droghe*  
cocaina, marijuana, amfetamine, codeina, metadone, eroina, meperidina, LSD, cannabis

anamnestico (presenza di malformazioni, ipogonadismo, induratio penis plastica). L'esame è concentrato sulla valutazione del pene e in particolare sulla palpazione dei corpi cavernosi, dei testicoli ed epididimi, del perineo e del retto. Al momento dell'esplorazione rettale, oltre alla valutazione della ghiandola prostatica, si può determinare la presenza del riflesso bulbocavernoso apprezzando la contrazione dello sfintere rettale secondaria allo schiacciamento del glande; utile altresì la valutazione della sensibilità peniena e perineale (mediante biotesiometro).

È indispensabile, inoltre, controllare i caratteri sessuali secondari, la tiroide, la pressione arteriosa, i polsi periferici.

#### *Esami di laboratorio*

Gli esami di laboratorio devono valutare principalmente il compenso glicemico e metabolico: l'HbA<sub>1c</sub>, il colesterolo totale e HDL, i trigliceridi. Altre indagini devono essere rivolte alla ricerca di anemia e di eventuali compromissioni della funzionalità renale. Quando clinicamente sospettata, deve essere indagata la funzionalità tiroidea dosando la tireotropina ipofisaria (TSH). Altri ormoni da valutare sono il testosterone (T) e la prolattina (PRL). Il range normale del T è controverso e inoltre il testosterone libero (fT) decresce dell'1,2% per anno tra i 40-70 anni, per tale motivo il suo dosaggio dovrebbe essere preferito (68). Se i livelli di testosterone sono ridotti, il dosaggio serico dell'LH servirà a differenziare l'ipogonadismo primario dal secondario.

Possono essere consigliate, nei casi in cui si consiglierà la terapia con il sildenafil, indagini cardiologiche, soprattutto in presenza di precedenti anamnestici cardiovascolari.

#### *Esami strumentali*

Per quanto riguarda la diagnostica strumentale, gli esami a disposizione sono molteplici e di differente grado di invasività e permettono di valutare le componenti vascolare (sia arteriosa che venosa), neurologica (autonomica e somatica).

Gli esami vascolari devono valutare sia la componente arteriosa che quella venosa del sistema vascolare penieno in quanto entrambe possono essere interessate in corso di malattia diabetica.

Un test semplice, poco invasivo e capace, con buona approssimazione, di individuare un certo grado di compromissione vascolare, è il test di farmacocoerezione intracavernosa con sostanze vasoattive (FIC test o test di Virag) (69). I farmaci vasoattivi iniettati nel corpo cavernoso agiscono interferendo con l'azione

dei neurotrasmettitori fisiologici e determinano rilasciamento della muscolatura dei setti e vasodilatazione arteriolare; la mancata risposta alla somministrazione di questi farmaci ipotizza, in linea di massima, un'alterazione delle strutture responsabili dell'iperflusso arterioso e/o del blocco dello scarico venoso. Nella pratica clinica, viene attualmente utilizzata per il FIC test la prostaglandina E1: il test viene eseguito somministrando il farmaco (da 5 a 20 µg) mediante puntura diretta di un corpo cavernoso con ago sottile (70). L'entità della risposta erettile può essere valutata, in modo soggettivo, con palpazione del pene, classificando la risposta ottenuta in "minima tumescenza", "tumescenza" e "rigidità"; oppure utilizzando un eretometro (ad esempio il Rigiscan).

- Ecodoppler ed ecocolordoppler: permettono di effettuare e di analizzare i tracciati della velocità di flusso delle arterie del pene. Lo studio viene eseguito in condizioni basali e dopo farmacocoerezione con PGE<sub>1</sub>; possono così essere misurati i parametri di flusso nei vari momenti della sistole e della diastole, prima e dopo la somministrazione intracavernosa del farmaco. In particolare, vengono presi in considerazione:

- la massima velocità di flusso sistolico dopo farmacocoerezione ( $v_n > 25$  cm/sec);
- la velocità telediastolica, il cui aumento può far sospettare un'incompetenza corporo-veno-occlusiva.

L'aortografia e l'arteriografia selettiva delle arterie pudende interne, eseguite per via transfemorale, consentono di individuare eventuali stenosi od ostruzioni dei grossi tronchi arteriosi o dei rami periferici (arterie pudende interne, arterie del pene, arterie cavernose, arterie dorsali); l'arteriografia selettiva delle pudende interne viene eseguita dopo somministrazione intracavernosa e intrarteriosa di farmaci vasoattivi (71). Gli esami arteriografici sono utili solo nei rari casi in cui si preveda un intervento chirurgico di rivascolarizzazione, metodica che nel diabetico viene sconsigliata per gli scarsissimi risultati sia a breve che a lungo termine (72).

AngioRMN selettiva pudenda e cavernosa (3D-MR Angiography): nuova tecnica di imaging che risulta meno invasiva e più precisa dell'arteriografia selettiva pudenda convenzionale. Trova attualmente ancora scarsa indicazione nella diagnostica vascolare del soggetto diabetico non solo a causa degli alti costi (73). Vi sarebbe, inoltre, secondo alcuni autori, minor accuratezza rispetto all'arteriografia tradizionale nella visualizzazione di stenosi arteriose periferiche suscettibili di intervento (74).

Cavernosometria dinamica viene impiegata per evidenziare la presenza di una incompetenza corporo-

venocclusiva (fuga venosa). Dopo iniezione intracavernosa di un farmaco vasoattivo (PGE1 10-20 µg) si perfonde la soluzione fisiologica in un corpo cavernoso, mediante una pompa peristaltica e si misura contemporaneamente la pressione endocavernosa mediante un secondo ago infisso nel corpo cavernoso controlaterale. I principali parametri da valutare sono:

- il flusso di mantenimento, ovvero il flusso necessario per mantenere la pressione endocavernosa pari a 90 mmHg (pur non esistendo dei valori standardizzati, si ritiene patologico un flusso superiore a 25 cc/min, dubbio se compreso tra 25 e 10 cc/min, normale se inferiore a 10 cc/min);
- la caduta pressoria che si verifica sospendendo la perfusione, dopo aver portato la pressione endocavernosa a 150 mmHg (si può considerare normale una caduta pressoria non superiore a 1,3 mmHg/sec).
- Dopo aver eseguito la cavernosometria, qualora essa abbia documentato una disfunzione corporo-venocclusiva, si inietta nel corpo cavernoso del mezzo di contrasto; è così possibile documentare radiograficamente quali sono le vene in cui il blocco del deflusso è insufficiente, per poter programmare un eventuale intervento chirurgico di legatura venosa.

### Esami neurologici

I più utilizzati sono i seguenti:

- Biotesiometria peniena: si esegue con un apposito vibratore elettromagnetico che misura la soglia della sensibilità vibratoria o pallestesica del nervo dorsale del pene.
- Studio della velocità di conduzione del nervo dorsale del pene: si esegue applicando uno stimolo elettrico sul glande e registrando il potenziale evocato sul dorso del pene a 2 cm di distanza. La metodica permette di valutare la funzionalità delle fibre nervose periferiche somatosensitive (75).
- Studio dei riflessi evocati integrati dei metameri sacrali (o potenziali evocati sacrali): si esegue applicando uno stimolo elettrico sul territorio sensitivo del nervo pudendo (ad esempio cute del pene) e registrando l'attività elettromiografica in un muscolo innervato dallo stesso nervo (ad esempio sfintere anale); questa indagine esplora l'arco riflesso pudendo-pudendo.
- Studio dei potenziali evocati somatoestesici (DN-SEP): prevede una stimolazione elettrica sul territorio sensitivo del nervo pudendo (ad esempio cute del pene) e la registrazione del potenziale evocato sullo scalpo. Il test permette di esaminare tutta la via somatoestesica, dalla periferia fino alla corteccia parietale (76).

I test fino a ora descritti (77) esaminano l'integrità e l'efficienza di nervi somatici; occorre ricordare che gli stimoli eretogeni viaggiano, invece, lungo fibre del sistema nervoso autonomo la cui integrità è seriamente minata dalla malattia diabetica. Per studiare queste vie, per quanto più difficilmente esplorabili, è possibile una valutazione indiretta della loro integrità con l'impiego dei test autonomici cardiovascolari. Queste indagini valutano le variazioni della frequenza cardiaca o della pressione arteriosa sistemica a seguito di particolari manovre quali ad esempio il passaggio dal clino all'ortostatismo e viceversa (LS-Test e SL-Test), la respirazione profonda (Deep Breathing-Test), la tosse (Cough-Test), la manovra di Valsalva (Valsalva Manovre-Test). L'alterata risposta a questi stimoli indica una disfunzione dell'attività riflessa del sistema nervoso autonomo (78, 79).

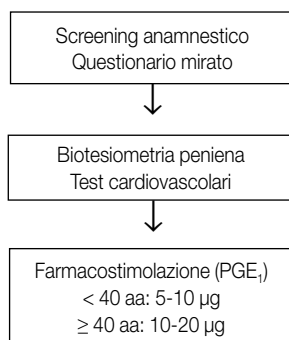
Si ricorda, infine, l'elettromiografia del corpo cavernoso (potenziali intracavernosi o SPACE = Single Potential Analysis of Cavernous Electrical Activity) che consiste nella registrazione, mediante ago elettrodo bipolare infisso, dell'attività elettrica spontanea della muscolatura cavernosa, attività che è normalmente presente in fase di flaccidità e che tende a scomparire durante l'erezione. Questa indagine è, secondo alcuni autori, in grado di documentare e quantificare con precisione il coinvolgimento dei corpi cavernosi da parte della neuropatia autonoma che sembrerebbe essere la principale responsabile del deficit erettivo nel soggetto diabetico (80).

Nocturnal Penile Tumescence Test (NPT Test): studia le erezioni notturne e viene utilizzato per distinguere le forme organiche da quelle psicogene. Il rationale dell'utilizzo dell'NPT-Test si basa sull'osservazione che, durante la fasi del sonno REM (Rapid Eye Movement), si verificano delle erezioni spontanee la cui durata e rigidità sono misurabili con apposite apparecchiature; la presenza di valide erezioni notturne orienterebbe verso l'assenza di problemi organici e quindi verso la psicogenicità del disturbo (81). L'esame si esegue per tre notti consecutive, nelle quali il paziente dorme collegato a un apparecchio (il più utilizzato è il Rigiscan Dacommed Corporation, Minneapolis, MN) che registra, tramite due anelli, posti alla base e al solco balano-prepuziale del pene, le variazioni di circonferenza e rigidità. Un software legge ed elabora i tracciati, di cui si può ottenere la stampa (82). Anche se non vi è uniformità di vedute circa il concetto di normalità, secondo la maggior parte degli autori si può parlare di tracciato normale quando venga registrato almeno un fenomeno erettile di durata superiore a 15 minuti e di rigidità superiore all'80%. Altri autori definiscono come normale

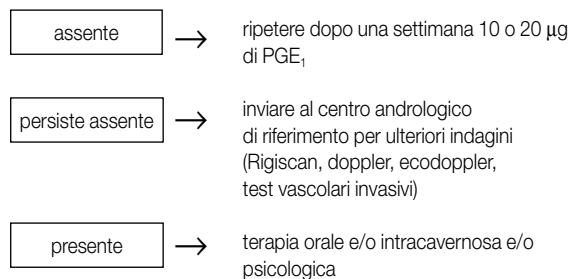
la presenza di almeno tre fenomeni erettili di rigidità superiore al 70% (83).

Il VSS-Test (Video Sexual Stimulation Test) consiste nella registrazione, sempre per mezzo del Rigiscan, dell'attività erettile durante la visione di filmati erotici, opportunamente scelti dopo un colloquio tra lo psicossessuologo e il paziente; nei soggetti affetti da deficit erettile psicogeno dovrebbero verificarsi erezioni normali. Nonostante questo test possa sembrare più fisiologico rispetto allo studio delle erezioni notturne, tuttavia è meno utilizzato, sia perché non sempre è ben accettato dal paziente, sia perché lo stato d'ansia può inibire la comparsa delle erezioni (84). Ovviamente non tutti i pazienti diabetici affetti da deficit erettile devono essere sottoposti a tutti questi accertamenti.

Di facile impiego è il protocollo per la diagnosi di I livello dei disturbi erettivi nel diabetico proposto dal Gruppo di Studio "Neuropatia Diabetica" della Società Italiana di Diabetologia nel 1996 (85):



Se erezione:



Questo protocollo di studio è stato semplificato dalla recente introduzione della terapia orale con il sildenafil: si può procedere alla sua somministrazione (la dose raccomandata è di 50 mg) dopo aver eseguito la parte anamnestica (tab. III) e laboratoristica presentata nel precedente schema; nei soggetti non-responders è indicato il test intracavernoso con prostaglandine (PGE<sub>1</sub>: 10-20-µg) (86).

Anche altri autori propongono di anteporre al test di farmacoerezione, la valutazione della risposta domiciliare al sildenafil riservando ai non-responder gli altri esami di funzionalità vascolare e neurologica (87).

## Terapia

La terapia del deficit erettile nei pazienti diabetici (tab. IV), pur annoverando sempre più numerosi presidi medici (88) e chirurgici, deve continuare ad avere come obiettivo principale il raggiungimento di un buon compenso glico-metabolico, promuovere l'astensione dai fattori di rischio quali il fumo e utilizzare quei farmaci che meno interferiscono negativamente sulla sfera sessuale.

### Terapia psicologica

Il supporto psicologico può ridurre l'ansia e modificare in modo positivo le abitudini sessuali della coppia; è essenziale non trascurare mai la partner che potrebbe compromettere i nostri sforzi terapeutici (89).

### Terapia farmacologica

Il sildenafil, inibitore selettivo della fosfodiesterasi tipo V (PDE<sub>5</sub>) del corpo cavernoso, previene la degrada-

**TAB. III. IIEF funzione erettile (1-5, 15, 86)**

Anamnesi mirata che indaga specificamente la funzione erettile e permette di quantizzare l'entità del problema. A ciascuna risposta alle sei domande si assegna uno score da 0 a 5, per un massimo complessivo di 30 punti. Ciò consente di valutare la gravità del deficit erettile: ≤10 = grave; 11-16 = moderato; 17-25 = lieve; >25 = assente.

- 1) Quanto spesso è stato capace di avere una erezione durante l'attività sessuale?
- 2) Dopo lo stimolo sessuale ha raggiunto una erezione sufficiente per la penetrazione?
- 3) Quando ha tentato un approccio sessuale quanto spesso è stato capace di penetrare la sua partner?
- 4) Durante il rapporto sessuale quanto spesso è stato capace di mantenere l'erezione dopo che ha penetrato la partner?
- 5) Durante il rapporto sessuale quanto difficile è stato mantenere l'erezione fino alla fine del rapporto?
- 15) Come valuterebbe il suo livello di fiducia nel poter raggiungere e mantenere un'erezione?

Domande aggiuntive:

- 1) Ha erezioni spontanee notturne o al risveglio? (problemi psicologici)
- 2) Ha osservato noduli o parti indurite toccando il pene; l'erezione si accompagna a dolore o incurvamento? (M. di La Peyronie)

**TAB. IV. Terapia del deficit erettile nel diabete mellito**

- *Psicologica*
- *Farmacologica:*
  - sildenafil
  - fentolamina
  - apomorfina
  - yohimbina
  - L-arginina
  - trazodone idrocloride
  - alprostadil endouretrale
  - nitroderivati e minoxidile transdermici
- *Farmacoprotesi:*
  - papaverina
  - phentolamine
  - alprostadil
- *Supporto meccanico esterno:*
  - vacuum device
- *Interventi di rivascularizzazione:*
  - sul distretto arterioso
  - sul distretto venoso
- *Protesi peniene:*
  - non idrauliche
  - idrauliche

zione del guanosinmonofosfato ciclico (cGMP) e agisce quindi sul meccanismo ossido nitrico (NO)/cGMP che gioca un ruolo predominante nel mediare il rilasciamento della muscolatura liscia e nell'erezione peniena. È un farmaco rapidamente assorbito (se non assunto con un pasto ricco di grassi) che va assunto 60 minuti prima del rapporto sessuale, il cui effetto è di circa 4 ore. Il sildenafil alla dose di 25-50 mg ha migliorato l'erezione dopo 10 giorni di terapia nel 50-52%, rispettivamente, di pazienti diabetici di tipo 1 e 2 con deficit erettile (placebo 10%) (62). La dose iniziale raccomandata è in genere di 50 mg, una sola volta al giorno e non dovrebbe essere associato ad altri trattamenti per il deficit erettile. È un farmaco ben tollerato i cui effetti collaterali in questa popolazione sono stati: cefalea, dispepsia e flushing (62). Altri effetti collaterali descritti sono transitori e legati alla visione di colori e sensibilità alla luce od offuscamento. I criteri di esclusione specifici utilizzati negli studi che valutano l'efficacia del sildenafil nei diabetici sono: la retinopatia proliferativa attiva (secondo autori severa non trattata), la neuropatia autonoma severa. In Europa vi sono comunque delle controindicazioni all'utilizzo del farmaco, rivolte sia ai pazienti in cui l'attività sessuale è sconsigliata per cardiopatie gravi (angina instabile, scompenso) sia perché presenti altre patologie quali l'ipotensione, una grave

compromissione della funzionalità epatica, la retinite pigmentosa, una storia recente di ictus o infarto del miocardio. Negli Stati Uniti la prudenza all'utilizzo del sildenafil è estesa ad aritmie minacciose recenti (<6 mesi), ipertensione non controllata (90). Poiché il farmaco non provoca in modo autonomo un'erezione, ma ne migliora la qualità favorendo il rilasciamento della muscolatura liscia iniziata con il rilascio di NO, è comunque necessaria una stimolazione psichica e/o fisica che induca in modo autonomo l'inizio della fase di eccitazione (erezione). Si ricorda che il sildenafil è sicuramente controindicato negli uomini che assumono farmaci contenenti nitrati (amyl, isosorbide mono- e di-, nitroglicerina), per il rischio di sensibili cadute della pressione arteriosa dovute all'amplificazione degli effetti vasodilatatori di tali farmaci ed è meglio sconsigliarlo a uomini con severa angina o disfunzione ventricolare sinistra (91). È metabolizzato dal sistema citocromo P<sub>450</sub> nel fegato e gli inibitori di questo isoenzima (cimetidina, eritromicina, ketocanazolo, itraconazolo) possono decrescerne la clearance e aumentare la concentrazione plasmatica del sildenafil. Gli induttori dell'isoenzima (rifampicina) possono invece aumentarne la clearance e ridurre la concentrazione plasmatica; è comunque necessario usare cautela in alcune condizioni cliniche (problemi renali o epatici) (92) (tab. V). Il trattamento con il sildenafil migliora la funzione erettile nonostante l'età del paziente, la durata del deficit e la durata della malattia diabetica (93). L'esatta patogenesi del deficit erettile nel diabete resta da scoprire anche se l'aumento di AGE (advanced glycated endproducts) nel collagene della tunica peniena e dei corpi cavernosi diminuisce l'attività dell'NO e modula il rilasciamento endotelio-dipendente. Ciò avviene forse attraverso la iNOS (inducibile) che produce effetti negativi sulla eNOS (endoteliale), probabilmente tramite la regolazione degli isoenzimi penieni della sintase dell'ossido nitrico (94). L'efficacia del sildenafil, potente inibitore

**TAB. V. Misure cautelative nei confronti dell'impiego del sildenafil (86)**

*Controindicazioni:* uso concomitante di nitrati

*Cautela in:*

- a) pazienti con ischemia coronarica attiva che non assumono nitrati (per es. con prova da sforzo positiva per ischemia)
- b) pazienti con insufficienza cardiaca congestizia e segni di bassa portata (valori borderline/bassi di pressione arteriosa e volemia borderline/bassa)
- c) pazienti sottoposti a terapia antipertensiva complessa e multipla
- d) pazienti che assumono farmaci che possono prolungare l'emivita del sildenafil

della PDE<sub>5</sub>, nel migliorare la funzione erettile nel diabetico suggerisce che l'attività di tale enzima rimane almeno parzialmente intatta in questi pazienti.

La fentolamina in preparazione orale (antagonista competitivo dei recettori adrenergici) è stata recentemente studiata con dosaggio di 20-60 mg in pazienti con deficit erettile moderato di origine vascolare o psicogeno, la risposta è risultata positiva nel 42% dei casi; la molecola non è ancora stata approvata dalla FDA (95).

L'apomorfina è un composto, derivato dalla morfina, agonista dei recettori D2 dopaminergici che esplica un'azione erettogena a livello centrale. La somministrazione sperimentale di una preparazione sublinguale in dosi tra 2 e 6 mg ha indotto la comparsa di un'erezione nel 40% dei soggetti studiati. L'effetto collaterale principale è stata la nausea che risulta dose-dipendente (96).

Altre molecole di possibile impiego sono: gli alfa-2-antagonisti (yohimbina) (97); e gli alfa-1-antagonisti (doxazosina, terazosina, tamsulosina) possono migliorare la vasodilatazione a livello penieno, ma non sono in grado da sole di indurre e mantenere l'erezione.

La L-arginina è l'unico precursore per la sintesi di NO e alla dose di 2800 mg il 30% dei pazienti trattati ha ottenuto un discreto miglioramento del deficit erettile in assenza di effetti collaterali (98); le dosi attualmente consigliate sono di 4-6 g per os pro die.

Il trazodone è un antidepressivo serotoninergico, con effetti antagonisti sui recettori  $\alpha$  adrenergici a livello del tessuto penieno. Usato in monoterapia è efficace in circa il 60% dei casi. Il dosaggio usuale è di 100-200 mg. in somministrazione serale, gli effetti collaterali possono essere secchezza delle fauci e irritabilità (99). La pentossifillina, un derivato xantinico che diminuisce la viscosità ematica e aumenta la flessibilità degli eritrociti, si è dimostrata inefficace alla dose di 1200 mg/die per os nella terapia del deficit erettile in una popolazione diabetica di tipo 2 (100).

Sono state recentemente proposte, con risultati controversi, ma per lo più assai deludenti, tecniche alternative di somministrazione locale di farmaci vasoattivi; in particolare ricordiamo che l'alprostadil (preparazione sintetica di prostaglandina E<sub>1</sub>) è presente anche come composto incorporato in pellet per applicazione intrauretrale (MUSE: Medical Urethral System for Erection) (101); risulta meno efficace della FIC, richiede un dosaggio molto elevato di farmaco e provoca in alta percentuale dolore prolungato. I pazienti devono essere istruiti all'uso dell'apposito applicatore che si introduce come una microsposta in uretra, la dose media è di 500-1000  $\mu$ g, l'assorbimento è completo dopo circa 10 minuti. Gli effetti

collaterali sono appunto dolore penieno, stranguria, lieve uretrorragia. È controindicato l'utilizzo del MUSE se la partner è fertile o in gravidanza. Non è attualmente disponibile in Italia.

La terapia transdermica si avvale della nitroglicerina in pasta, della papaverina, delle PGE<sub>1</sub> e del minoxidile. È stato dimostrato un incremento del flusso arterioso con il doppler, ma questa terapia non produce una erezione sufficientemente valida (102); l'assorbimento transdermico dei nitroderivati (nitroglicerina) è rapido ed essi agiscono direttamente stimolando l'adenilatociclastasi quindi rilasciando la muscolatura liscia (103).

### Farmacoprotesi

La farmacoerezione, ovvero la possibilità di ottenere un'erezione valida dopo la somministrazione intracavernosa di farmaci vasoattivi, si è rivelata estremamente importante, non solo nella diagnostica, come già abbiamo detto, ma anche nella terapia delle disfunzioni erettile.

Svariate molecole, in grado di indurre un'erezione farmacologica, sono state proposte e utilizzate nel corso degli anni; ai fini pratici, attualmente, solo 3 farmaci, da soli o in associazione, vengono utilizzati a tal scopo. Essi sono:

La papaverina, un alcaloide della benzilinochinolina isolato dal papavero dell'oppio, particolarmente potente nel rilasciare la muscolatura liscia vascolare. L'efficacia della papaverina come miorilassante deriva da diverse azioni intracellulari. Essa presenta un effetto inibitorio sia sulle fosfodiesterasi dei mononucleotidi ciclici, con conseguente incremento della concentrazione di cGMP e di cAMP, sia sui canali del calcio voltaggio-dipendenti, riducendo quindi l'influsso di tale ione e operando una down-regulation sulla miosin-cinasi-Ca-dipendente. La tossicità della papaverina è limitata a due effetti: una fibrosi locale dei corpi cavernosi, probabilmente correlata al pH acido (3-4) della soluzione con cui è tamponata (104), e una possibile tossicità epatocellulare che si manifesta come incremento transitorio delle transaminasi o, meno comunemente, come una vera e propria epatite.

La fentolamina, un antagonista competitivo non specifico degli alfa<sub>1</sub> e alfa<sub>2</sub>-adrenorecettori. Circa gli effetti sul circolo penieno, l'azione di tale farmaco è stata paragonata alla papaverina in quanto entrambe provocano una diminuzione delle resistenze arteriose (105).

La prostaglandina E<sub>1</sub> (PGE<sub>1</sub>, alprostadil), il suo uso è iniziato con l'osservazione che in pazienti affetti da arteriopatologia periferica, in trattamento endovenoso con la PGE<sub>1</sub>, presentavano un miglioramento della

loro disfunzione erettile (106). Tale osservazione convinse gli autori a utilizzare il farmaco per via intracavernosa (20 µg). La comparsa dell'erezione risultò rapida (2-3 minuti dopo l'iniezione) e un'erezione completa o parziale fu osservata nell'86% dei 135 pazienti studiati, affetti da disfunzione erettile di diversa eziologia.

Per essere efficace la PGE<sub>1</sub> deve legarsi a recettori specifici di membrana che, attraverso l'adenilato ciclasi, stimolano la produzione di cAMP che insieme al cGMP mediano il rilascio della muscolatura liscia; entrambi sono metabolizzati dalla fosfodiesterasi tipo V presente nel muscolo liscio del pene e degli occhi (88). Inoltre la prostaglandina potrebbe agire inibendo il rilascio di noradrenalina dalle terminazioni adrenergiche e stimolando la risposta colinergica. Quest'ultima è altresì responsabile della liberazione di NO, attualmente considerato la chiave del rilasciamento muscolare cavernoso.

La percentuale di erezioni evocate dalla FIC di PGE<sub>1</sub> risulta essere inferiore nei pazienti diabetici o affetti da frattura pelvica. Recentemente (97) sono stati eseguiti alcuni studi in pazienti diabetici con lo scopo di verificare se la terapia iniettiva intracavernosa li esponesse a maggiori rischi o effetti collaterali rispetto ai pazienti impotenti non diabetici e se soprattutto ci fossero delle differenze nella risposta ai vari farmaci utilizzati. Per quanto riguarda gli effetti collaterali (erezione prolungata, dolore e ematoma in sede di iniezione) e la risposta alla PGE<sub>1</sub>, non sono state notate differenze statisticamente significative tra i due gruppi di pazienti. Anche Bancroft (107) ha rilevato una risposta soddisfacente nel 66% dei pazienti diabetici, risposta che si riduce al 23% nei pazienti con deficit erettile non diabetici. Altri autori invece (108), testando la PGE<sub>1</sub> su pazienti impotenti a diversa eziologia (fuga venosa, psicogeni, prostatectomizzati e diabetici), hanno rilevato che la risposta alla prostaglandina era ridotta nei diabetici rispetto agli altri pazienti (non superando il 52% di positività). In questi pazienti migliore risultò l'associazione papaverina-alfa-bloccante. La maggior efficacia della papaverina rispetto alla PGE<sub>1</sub>, nell'indurre un rilasciamento delle cellule muscolari lisce di corpo cavernoso su strip di tessuto cavernoso di pazienti con impotenza arteriogenica e diabetica è stata anche dimostrata sperimentalmente (109).

Saenz de Tejada ha dimostrato che i corpi cavernosi dei diabetici presentano un diminuito rilascio di NO in seguito a stimolazione colinergica per diminuzione dei livelli di NO-sintetasi (NOS) (41). La spiegazione di ciò (110) è che l'attivazione della via dei polioli, indotta dalla cronica iperglicemia, porti a un eccessi-

vo consumo di NADPH, (cofattore dell'aldoso-reduttasi), necessario per il funzionamento della NOS. La papaverina, invece, inibendo le fosfodiesterasi, interagisce in misura minore con i complessi meccanismi di regolazione dell'endotelio cavernoso e per questo si è dimostrata in grado di evocare una risposta erettile in un maggior numero di pazienti diabetici. Alcune volte né la PGE<sub>1</sub> né la papaverina, utilizzate singolarmente, sono in grado di evocare un'erezione sufficiente. Si può ricorrere allora, in casi selezionati, all'utilizzo dell'associazione di più farmaci (il cosiddetto "cocktail"). L'associazione fentolamina-papaverina produce una risposta soddisfacente nei pazienti diabetici più giovani (<60 aa vs >60 aa) (111). In genere vengono associate la papaverina, la prostaglandina E<sub>1</sub> e la fentolamina (112).

Una nuova possibilità sembrerebbe essere l'aggiunta di foskolina, alcaloide naturale, donatore diretto di cAMP, che sarebbe in grado di risolvere, in parte, il problema dei "not responders" (113).

L'associazione peptide intestinale vasoattivo (VIP) e fentolamina è in avanzata fase di studio: gli effetti collaterali sono flushing facciale e tachicardia, mentre bassa è l'incidenza di dolore penieno (114).

Dal punto di vista pratico, la terapia farmacoiniettiva, consiste nell'autosomministrazione, mediante puntura di un corpo cavernoso, di una dose variabile di farmaco tenendo presente che l'erezione così indotta si presenta generalmente tra i 5 e i 15 minuti dopo la somministrazione e che può durare un paio d'ore.

I problemi secondari all'utilizzo della farmacoeiezione sono:

- le possibili difficoltà legate all'esecuzione della puntura intracavernosa;
- la necessità di personalizzare il dosaggio del farmaco;
- la necessità di garantire un trattamento precoce delle eventuali complicanze; in particolare della più temuta: il priapismo.

La puntura cavernosa è generalmente agevole se il paziente è stato, prima di iniziare l'autoterapia domiciliare, adeguatamente addestrato: la tecnica di preparazione deve essere scrupolosamente sterile per il potenziale rischio di infezioni (115); si devono usare aghi di piccole dimensioni e deve essere esercitata una compressione di 3' in sede di iniezione. Vi sono, tuttavia, pazienti che, per vari motivi, incontrano difficoltà; in questi casi è possibile coinvolgere la partner o ricorrere a iniettori automatici o semi-automatici, reperibili in commercio.

I pazienti diabetici insulino-dipendenti, abituati ad autosomministrarsi l'insulina, risultano agevolati in questa procedura.

Il dosaggio del farmaco deve essere personalizzato in

quanto la dose minima efficace varia da paziente a paziente. Come vedremo in seguito, la comparsa di priapismo, ovvero di erezione eccessivamente prolungata nel tempo, è la più temuta complicanza della farmacoezione e può essere secondaria a sovradosaggio. Occorre quindi usare la precauzione di verificare la dose minima efficace, iniziando con basse quantità di farmaco e aumentandole in modo scalare fino a ottenere un'erezione valida. Qualora si utilizzi la PGE<sub>1</sub>, la dose iniziale dovrebbe essere di 5 gamma e andrebbe aumentata fino a 20-30 gamma.

La principale complicanza sistemica della terapia farmacoiniettiva che, se pur di raro riscontro, si può verificare con tutti i farmaci utilizzati, è l'ipotensione ortostatica, che si controlla facilmente facendo assumere al paziente la posizione clinostatica.

Di maggiore interesse per l'uro-andrologo sono tuttavia le possibili complicanze locali. Tra di esse, da segnalare la comparsa di ematoma in sede di iniezione, l'eventualità di comparsa di dolore durante l'erezione, più frequentemente associato all'utilizzo di PGE<sub>1</sub>, e la più temibile, divenuta rara utilizzando la prostaglandina, l'erezione prolungata (priapismo). Questa deve essere trattata tempestivamente, entro le 6-8 ore, mediante puntura e drenaggio dei corpi cavernosi ed eventuale somministrazione intracavernosa di farmaci vasocostrittori (adrenalina, fenilefrina, etilefrina, metaraminolo) monitorizzando la pressione arteriosa sistemica.

Un'ultima complicanza locale tardiva e legata all'uso cronico della farmacoezione, è la comparsa di zone di fibrosi a livello dei corpi cavernosi. L'utilizzo della PGE<sub>1</sub>, l'impiego di iniettori sempre più sofisticati e affidabili, la recente commercializzazione di una prostaglandina liofilizzata monodose e un corretto addestramento del paziente, hanno notevolmente ridotto l'incidenza delle complicanze e migliorato la "compliance". Si deve tuttavia tener presente che è indispensabile che il paziente faccia riferimento a un centro qualificato, in grado di addestrarlo in modo adeguato e di poter garantire la gestione tempestiva delle complicanze.

#### Supporto meccanico esterno

Nel caso in cui il paziente non voglia ricorrere a farmaci si possono utilizzare i vacuum devices (fig. 1). Questo tipo di sistema è costituito da un cilindro di plastica all'interno del quale viene inserito il pene, che viene premuto contro la parete addominale e da un sistema di aspirazione (manuale o elettrico) in grado di creare, all'interno del cilindro stesso, una depressione che induce il richiamo di sangue all'interno dei corpi cavernosi portando il pene in erezio-

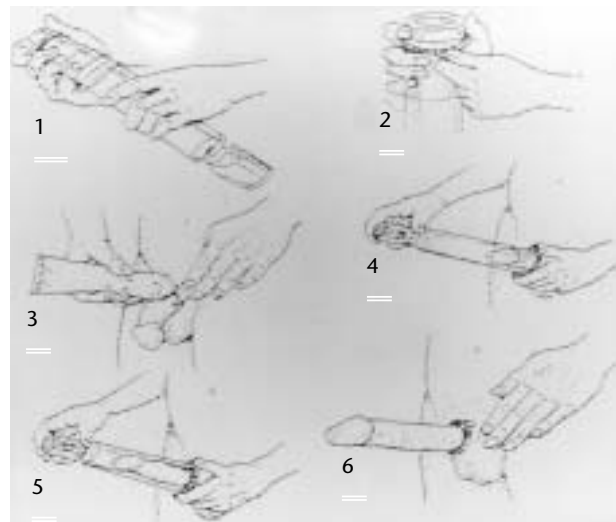


Fig. 1. Vacuum device: modalità di funzionamento.

ne. L'erezione così ottenuta viene mantenuta tramite l'applicazione di un anello di gomma alla base dell'organo che impedisce il deflusso venoso; la durata dell'erezione, che non è mai massimale, dipende da quanto l'anello strozzante viene lasciato in sede. Mentre negli Stati Uniti questo dispositivo riscuote ancora oggi un discreto successo per la semplicità dell'utilizzo, l'assenza di complicanze e il basso costo (nel 1991 ne sono stati venduti 40.000 pezzi), in Italia e in Europa la compliance per questa terapia è sempre stata piuttosto scarsa (116-118). Come tutti i trattamenti che necessitano di una certa manualità dovrebbe esserci un counselling psicosessuologico di coppia volto a far meglio accettare la terapia proposta (119). Non dovrebbe essere tenuto in sede per più di 30 minuti per evitare ecchimosi, ematomi, e petecchie (120); può provocare sensazione di pene freddo, l'eiaculazione è generalmente bloccata e questo può causare un orgasmo meno soddisfacente. Può essere utilizzato per potenziare l'effetto della terapia farmacologica, qualora essa non evochi risposta soddisfacente.

#### Interventi vascolari

Tecniche di chirurgia vascolare possono essere impiegate in pazienti con ostruzioni aterosclerotiche dei grossi tronchi arteriosi (aorta, arterie iliache); gli interventi di endoarteriectomia, by-pass, angioplastica percutanea, sostituzione con protesi, possono, talora, migliorare la capacità erettile.

Nei casi di stenosi o di ostruzione di arterie periferiche, causa ben più frequente di deficit erettile nel paziente diabetico, è possibile eseguire interventi di

rivascolarizzazione utilizzando tecniche microchirurgiche, ma solo in casi selezionati (paziente giovane, assenza di altre cause di impotenza, normale istologia cavernosa). I risultati di questi interventi, tuttavia, sono stati recentemente sottoposti a revisione critica e si è constatato che, a distanza di tempo, solo raramente sono soddisfacenti (121).

Attualmente alcuni autori, in base a un'analisi retrospettiva dei risultati a breve e medio termine delle rivascolarizzazioni, ritengono il diabete una controindicazione assoluta a tale tipo di intervento (122).

Lo stesso dicasi per i soggetti con diagnosi di deficit erettivo da incompetenza corporo-veno-occlusiva: i risultati dei vari interventi chirurgici proposti per interrompere eventuali drenaggi venosi anomali (interventi di legatura della vena dorsale del pene, delle vene crurali, correzione di fistole tra corpo spongioso e corpi cavernosi, posizionamento di una fascia di materiale non riassorbibile attorno ai corpi cavernosi alla radice del pene) sono spesso deludenti e il successo a distanza si ottiene solo nel 20% dei casi (123). Spesso, infatti, l'incompetenza corporo-veno-occlusiva è secondaria a fibrosi dei setti, a degenerazione della tunica albuginea e la sola interruzione di alcuni vasi venosi non è in grado di risolvere la situazione emodinamica (124).

Analogamente a quanto detto sulla rivascolarizzazione, anche la correzione della fuga venosa, è un intervento da sconsigliare al soggetto diabetico, se non altro per l'ulteriore riduzione della percentuale, già piuttosto bassa, di successo terapeutico in questi pazienti.

### *Protesi peniene*

Per quei soggetti diabetici, affetti da deficit erettivo irreversibile o non gestibile con terapie orali o locali non invasive, l'unica possibilità di trattamento, è rappresentata dall'intervento di applicazione di protesi peniene che consiste nell'introduzione, all'interno dei corpi cavernosi, di due cilindri di consistenza fissa (protesi non idrauliche) o variabile (protesi idrauliche). Il primo tentativo di trattare l'impotenza con un impianto protesico risale al 1936, quando Bogoras inserì una sezione di cartilagine costale in un pene ricostruito (125). L'innesto costale si dimostrò inadeguato a causa di protrusioni, assorbimento e infezioni. Nel 1952 Goodwin e Scott riportarono, per primi, l'uso di protesi acriliche impiantate al di sotto della fascia di Buck, nell'asta peniena (126).

Altri chirurghi impiantarono supporti rigidi simili, al di fuori dei corpi cavernosi, negli anni '60. La chirurgia delle protesi peniene, tuttavia, non è stata popolare fino agli anni '70, quando Scott e coll. presentarono le prime protesi espansibili e Small e coll.

descrissero gli impianti intracavernosi di coppie di protesi di silicone semi-rigide a struttura spugnosa (127). In Italia il primo impianto protesico fu eseguito proprio in un diabetico (128).

I progressi compiuti nella standardizzazione delle procedure chirurgiche e nell'affidabilità degli impianti protesici hanno reso questo intervento, un tempo visto con molta diffidenza, semplice, gravato da una bassa percentuale di complicanze, in grado di ristabilire una più che accettabile funzione sessuale e di migliorare la qualità di vita sia del paziente che della partner. I risultati dipendono soprattutto da una corretta selezione dei pazienti e da un'oculata scelta del modello di protesi da impiantare.

Per quanto riguarda la scelta della protesi da impiantare, le protesi peniene possono essere divise in due grandi categorie: non idrauliche e idrauliche.

I vantaggi delle protesi non idrauliche (fig. 2) sono il minor costo, la maggior semplicità dell'intervento, la rarità dei guasti meccanici, la facilità dell'utilizzo; gli svantaggi sono l'atteggiamento innaturale del pene in condizioni di riposo, il possibile disagio per il paziente in situazioni particolari, le difficoltà che si possono incontrare in occasione di eventuali successivi interventi endoscopici transuretrali.

I vantaggi delle protesi idrauliche (fig. 3) sono la buona simulazione (specie per le tricomponenti) delle condizioni di flaccidità e di erezione, il minor intralcio in occasione di interventi endoscopici, il minor decubito che i cilindri esercitano sulle strutture circostanti; gli svantaggi sono rappresentati dal costo più elevato, dalla maggior complessità dell'intervento, dalla maggior frequenza di guasti meccanici, dalla necessità di una discreta manualità per l'attivazione.



Fig. 2. Rx: protesi malleabile (Mentor Acu-form).



**Fig. 3.** Rx: protesi idraulica (AMS 700 Ultrex) in condizioni: di riposo (a); di attività (b).

Per ciò che riguarda le complicanze post-operatorie, la più temibile, come si è detto, è l'infezione, la cui incidenza è, negli ultimi anni, assai diminuita, grazie al rispetto delle norme di totale asepsi peri-operatoria, all'uso corretto della profilassi antibiotica, attestandosi, nei migliori centri al 2-3%. Tale percentuale tende a salire al 4-6% se si considerano casistiche relative a pazienti diabetici (129, 130). L'infezione è più frequente nel primo mese dall'intervento, ma può manifestarsi anche a distanza di tempo; se essa coinvolge lo spazio periprotetico, è necessario ricorrere all'espianto. Dopo la rimozione di una protesi peniena infetta, i corpi cavernosi diventano fibrotici e il pene si accorcia, l'impianto successivo di una nuova protesi spesso risulta molto difficile. L'incidenza dei guasti meccanici, oggi, si è notevolmente ridotta, passando da un 30% a un 8-10%. Per quanto riguarda il paziente diabetico, non esistono controindicazioni assolute a questo tipo di inter-

vento; tuttavia è necessario che il soggetto abbia raggiunto e che mantenga nel post-operatorio un buon compenso glico-metabolico. Il diabetico, infatti, è maggiormente suscettibile delle complicanze settiche che rappresentano la causa più frequente di rigetto o estrusione protesica. In un lavoro del 1992 Bishop ha notato un incremento della percentuale di infezione periprotetica dal 5 al 31% in soggetti con scarso compenso glicemico ( $HbA_{1c} > 11,5\%$ ) (131). Secondo Wilson invece la maggior parte delle infezioni periprotetiche è il risultato diretto dell'intervento d'impianto indipendentemente dai valori di  $HbA_{1c}$  (130); certo è che il soggetto diabetico è più esposto a complicanze settiche locali favorite dall'ischemia tessutale relativa e dalla ridotta efficienza della funzione granulocitaria (132); per questo motivo questo approccio terapeutico dovrebbe essere utilizzato solo quando le opzioni non chirurgiche sono inefficaci o non accettate (133). Non sembrerebbe invece essere importante il tipo di approccio chirurgico utilizzato (infrapubico o peno-scrotale) (129).

### Bibliografia

1. Rollo J: An account of two cases of diabetes mellitus: with remarks of they arose during the progress of the care. In: John Rollos Book C, Dilly Press, London, 1798
2. Naunyn B: Der diabetes mellitus. Alfred H. Holder, Vienna, 1906
3. Feldman HA: Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol* **151**, 54-61, 1994
4. Ellenberg M: Impotence in diabetes: the neurologic factor. *Ann Int Med* **75**, 213-219; 1971
5. Faerman I, Vilar O, Rivarola MA, Rosner JM, Jadzinsky MN, Fox D, Lloret AP, Bernstein-Hahn L, Saraceni D: Impotence and diabetes: study of androgenic function in diabetics impotent males. *Diabetes* **21**, 23-30, 1972
6. Kolodny RC, Kahn CB, Goldstein HH, Barnett DM: Sexual dysfunction in diabetic men. *Diabetes* **23**, 306-309, 1974
7. Kinsey AC, Pomeroy WB, Martin C: Age and sexual outlet. In: Kinsey AC, Pomeroy WB, Martin C (Eds): *Sexual behavior in human male*. WB Saunders Company, Philadelphia, 1948, p. 218
8. Smith AD: Causes and classification of impotence. *Urol Clin North Am* **8**, 79-81, 1981
9. Klein R, Klein B, Lee KE, Moss SE, Cruickshanks KJ: Prevalence of self-reported erectile dysfunction in people with long-term IDDM. *Diabetes Care* **19**, 135-141, 1996
10. Ellenberg M: Sexual function in diabetic patients. *Ann Int Med* **92**, 331-333, 1980
11. Rubin A: Impotence and diabetes mellitus. *JAMA* **165**, 498-502, 1958

12. Mc Cullock DK, Campbell IW, Wu FC, Prescott RJ, Clarke BF: The prevalence of diabetic impotence. *Diabetologia* **18**, 279-283, 1980
13. Zemel P: Sexual dysfunction in the diabetic patients with hypertension. *Am J Cardiol* **61**, 27H-33H, 1988
14. Mc Cullock DK, Young RJ, Prescott RJ, Campbell IW, Clarke BF: The natural history of impotence in diabetic men. *Diabetologia* **26**, 437-440, 1984
15. Shabsisigh R, Fishman IJ, Schum C, Dunn JK: Cigarette smoking and other vascular risk factors in vasculogenic impotence. *Urology* **38**, 227-231, 1991
16. Fedele D, Coscelli C, Santeusano F, Bortolotti A, Chatenoud L, Colli E, Landoni M, Parazzini F on behalf of Gruppo Italiano Studio Deficit Erettile nei Diabetici: Erectile dysfunction in diabetic subjects in Italy. *Diabetes Care* **21**, 1973-1977, 1998
17. Buvat J, Lemaire A, Herbaut M, Guieu SD, Baillel J, Fossati P: Comparative investigation of 26 impotents and 26 non-impotent diabetic patients. *J Urol* **133**, 34-38, 1985
18. Rolle L, Del Noce G, Tamagnone A, Ceruti C, Ragni F, Fontana D: Fisiologia dell'erezione. In: Molinatti GM, Fontana D (Eds): *Andrologia. Fisiopatologia e Clinica*. Ed. Verduci, 1997, p. 371-375
19. El-Bayoumi M, el-Sherbini O, Mostafa M: Impotence in diabetics: organic versus psychogenic factors. *Urology* **24**, 459-463, 1984
20. Dunsmuir WD, Holmes SAV: The aetiology and management of erectile, ejaculatory, and fertility problems in men with diabetes mellitus. *Diabet Med* **13**, 700-708, 1996
21. Veves A, Webster L, Chen TF, Payne S, Boulton AJM: Aetiopathogenesis and management of impotence in diabetic males: four years experience from a combined clinic. *Diabet Med* **12**, 77-82, 1995
22. Cavan DA, Barnett AH, Leatherdale BA: Diabetic impotence: risk factors in a clinic population. *Diabetes Res* **5**, 145-148, 1987
23. Guirguis WR: Impotence in diabetes: fact and fictions. *Diabet Med* **9**, 287-289, 1992
24. Robinson LQ, Woodcock JP, Stephenson TP: Results of investigation of impotence in patients with overt or probable neuropathy. *Br J Urol* **60**, 583-587, 1987
25. Broderick GA, Metro MJ: Diabetes and vascular impotence: does insulin dependence increase the relative severity?. *Int J Impot Res* **11**, 87-89, 1999
26. Ayan S, Yildirim S, Ucar C, Sarioglu Y, Gultekin Y, Butuner C: Corporal reactivity to adenosine and prostaglandin E1 in alloxan-induced diabetic rabbit corpus cavernosum, and the effect of insulin therapy. *BJU Int* **83**, 108-112, 1999
27. Jevtich MJ, Kass M, Khawand N: Changes in the corpora cavernosa of impotence diabetics: comparing histological with clinica findings. *J Urologie* **91**, 281-285, 1985
28. Mc Millian DE: Deterioration of the microcirculation in diabetes. *Diabetes* **24**, 944-957, 1975
29. Jevtich MJ, Khawand NY, Vidic B: Clinical significance of ultrastructural finding in the corpora cavernosa of normal and impotence men. *J Urol* **143**, 289-291, 1990
30. Krane RJ, Goldstein I, Saenz de Tejada I: Impotence. *N Engl J Med* **321**, 1648-1659, 1989
31. Colakoglu Z, Kutluay E, Ertekin C, Altay B, Killi R, Alkis A: Autonomic nerve involvement and venous leakage in diabetic men with impotence. *BJU Int* **83**, 453-456, 1999
32. Alexander WD, Cumings M: Aetiopathogenesis and management of impotence in diabetic males. *Diabet Med* **12**, 723-724, 1995
33. Saenz de Tejada I, Goldstein I, Krane RJ: Local control of penile erection: nerve, smooth muscle and endothelium. *Urol Clin North Am* **15**, 9-17, 1988
34. Watkins PJ, Thomas PK: Diabetes mellitus and the nervous system. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **65**, 620-632, 1998
35. Wagner G, Gerstenberg T, Levin RJ: Elettrical activity of corpus cavernosum during flaccidity and erection of the human penis: a new diagnostic method? *J Urol* **142**, 723-726, 1989
36. Bemelmans BL, Meuleman EJ, Doesburg WH, Notermans SL, Debruyne FM: Erectile dysfunction in diabetic men: the neurological factor revisited. *J Urol* **151**, 884-889, 1994
37. Daniels JS: Abnormal nerve conduction in impotent patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* **12**, 449-454, 1989
38. Rajfer J, Aronson WJ, Bush PA, Dorey FJ, Ignarro LJ: Nitric Oxide as mediator of relaxation of the corpus cavernosum in response to nonadrenergic, noncholinergic neurotransmission. *N Engl J Med* **326**, 90-94, 1992
39. Burnett AL: Nitric oxide in the penis: physiology and pathology. *J Urol* **157**, 320-324, 1997
40. Burnett AL, Lowenstein CJ, Bredd DS, Chang TSK, Snyder SH: Nitric oxide: a physiologic mediator of penile erection. *Science* **257**, 401-403, 1992
41. Saenz de Tejada I, Goldstein I, Azadzoi K, Krane RJ, Cohen RA: Impaired neurogenic and endothelium-mediated relaxation of penile smooth muscle from diabetic men with impotence. *N Engl J Med* **320**, 1025-1030, 1989
42. Lincoln J, Crowe R, Blacklay PE, Pryor JP, Lumley JS, Burnstock G: Changes in vipergic, cholinergic and adrenergic innervation of human penile tissue in diabetic and non diabetic impotent males. *J Urol* **137**, 1053-1059, 1987
43. Blanco R, Saenz de Tejada I, Goldstein I, Krane RJ, Wotiz HH, Cohen RA: Dysfunctional penile cholinergic nerves in diabetic impotent men. *J Urol* **144**, 278-280, 1990
44. Gu J, Polak JM, Lazarides M, Morgan M, Pryor JP, Marangos PJ, Blank MA, Bloom SR: Decrease of vasoactive intestinal polypeptide (VIP) in the penises from impotent men. *Lancet* **2**, 315-318, 1984
45. Francavilla S, Properzi G, Bellini C, Matino G, Ferri C, Santucci A: Endothelin-1 in diabetic and non diabetic men with erectile dysfunction. *J Urol* **158**, 1770-1774, 1997
46. Sullivan M, Dashwood MR, Thompson CS, Muddle JR, Mikhailidis DP, Morgan RJ: Alterations in endothelin-B receptor sites in cavernosal tissue of diabetic rabbits:

- potential relevance to the pathogenesis of erectile dysfunction. *J Urol* **158**, 1966-1972, 1997
47. Sullivan M, Thompson CS, Mikhailidis DP, Morgan RJ, Angelini GD, Jeremy JY: Differential alterations of prostacyclin, cyclic AMP and cyclic GMP formation in the corpus cavernosum of the diabetic rabbit. *Br J Urol* **82**, 578-584, 1998
  48. Jensen SB, Hangen C, Froland H, Pederson PD: Sexual function and pituitary gonadal axis in insulin treated diabetic men. *Acta Med Scand (suppl)* **624**, 65-69, 1979
  49. Daubresse JC, Menunier JC, Wilmotte J, Luycky AS: Pituitary-testicular axis in diabetic men with and without sexual impotence. *Diabete & Metabolisme* **4**, 233-237, 1978
  50. Geisthovel W, Niedergerke U, Morgmer KD, Wilms B, Mitzkat HJ: Androgenstatus bei männlichen diabetikern. *Med Klin* **70**, 1417-1423, 1970
  51. Isaia GC., Tagliabue M, Buronzo G, Caramalli S, Jarre P, Molinatti GM: Funzionalità ipofiso-gonadico e neuropatia autonoma nel diabete mellito. SID, VIII Congresso Nazionale, Napoli 4-7 maggio 1980
  52. Marrama P, Carani C, Della Casa LO: Impotenza neurovascolari ed endocrino-metaboliche. In: Piccin, *Patologia Medica*, Padova, 1981, p. 2756-2759
  53. Marrama P, Carani C, Casoli P, Baldini A, Celani MF, Montanini V, Zini D: Hormones et comportement sexual. Porto Ed. Marseille, 1984
  54. Distiller LA, Sagel J, Morley JE, Joffe F, Seftel HC: Pituitary responsiveness to luteinizing hormone releasing hormone in insulin dependent diabetes mellitus. *Diabetes* **24**, 378-380, 1975
  55. Shahwan NM, Spathis GS, Fry DE, Wood PJ, Marks V: Differences in pituitary and testicular function between diabetic patients on insulin and oral anti-diabetic agents. *Diabetologia* **15**, 13-17, 1978
  56. Schloffling K, Federling K, Ditschuneit H, Pfeiffer EF: Disorders of sexual function in male diabetics. *Diabetes* **12**, 519-527, 1963
  57. Wright AD, London DR, Holder G, Williams JW, Rudd BT: Luteinizing release hormone tests in impotent diabetic males. *Diabetes* **25**, 975-977, 1976
  58. Cunningham GR, Karacan I, Ware JC, Lantz GD, Thornby JL: The relationships between serum testosterone and prolactin levels and nocturnal penile tumescence (NPT) in impotent men. *J Androl* **3**, 241-244, 1982
  59. Zeidler A, Gelfand R, Drausm J, Tausker JK, Chopp RT: Circadian variations in a plasma prolactin, gonadotrophins and testosterone in diabetic male patients with and without impotence. *Fertil Steril* **35**, 653-656, 1981
  60. Murray FT, Wyss HU, Thomas RG, Spevack M, Glaros AG: Gonadal dysfunction in diabetic men with organic impotence. *J Clin Endocrinol Metab* **65**, 127-135, 1987
  61. Johnson A.R., Jarow J.P. Is routine endocrine testing of impotent men necessary? *J Urol* **147**, 1542-1544, 1992
  62. Price DE, Gingell JC, Gepi-Attee S, Wareham K, Yates P, Boolell M: Sildenafil: study of a novel oral treatment for erectile dysfunction in diabetic men. *Diabet Med* **15**, 821-825, 1998
  63. Lue TF, Tanagho EA: Physiology of erection and pharmacological management of impotence. *J Urol* **137**, 829-836, 1987
  64. Mueller SC, Lue T: Evaluation of vasculogenic impotence. *Urol Clin North Am* **12**, 65-78, 1988
  65. Schiavi RC, Stimmel BB, Mandeli J, Rayfield EJ: Diabetes mellitus and male sexual function: a controlled study. *Diabetologia* **36**, 745-751, 1993
  66. Spollet GR: Assessment and management of erectile dysfunction in men with diabetes. *Diabetes Educ* **25**, 65-73, 1999
  67. Rosen C, Riley A, Wagner G, Osterloh IH, Kirkpatrick Mishra A: The International Index of Erectile Function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology* **49**, 822-830, 1997
  68. AACE: Clinical practice guidelines for the evaluation and treatment of male sexual dysfunction. *Endocrine Practice* **4**, 219-235, 1998
  69. Virag R: Intracavernous injection of papaverine for erectile failure. *Lancet* **2**, 938, 1982
  70. Stackl W, Hasun R, Marberger M: Intracavernous injection of PGE1 in impotent men. *J Urol* **140**, 66-68, 1988
  71. Borge MA: Penile arteriography. *Tech Urol* **5**, 81-86, 1999
  72. Manning M, Junemann KP, Scheepe JR, Braun P, Krautschick A, Alken P: Long-term followup and selection criteria for penile revascularization in erectile failure. *J Urol* **160**, 1680-1684, 1998
  73. Stehling MK, Liu L, Laub G, Fleischmann K, Rohde U: Gadolinium-enhanced magnetic resonance angiography of the pelvis in patients with erectile impotence. *MAGMA* **5**, 247-254, 1997
  74. John H, Kacel GM, Lehmann K, Debatin JF, Hauri D: Clinical value of pelvic and penile magnetic resonance angiography in preoperative evaluation of penile revascularization. *Int J Impot Res* **11**, 83-86, 1999
  75. Kaneko S, Bradley W: Penile electrodiagnosis value of bulbo-cavernous reflex latency versus conduction velocity of the dorsal nerve of the penis in diagnosis of diabetic impotence. *J Urol* **137**, 933-935, 1987
  76. Breda G, Pasinato E, Silvestre P, Belgrano E, Siracusano S: Esami neurofisiologici nella diagnostica dell'impotenza GISI. *Procedimenti standards*. GISI Monduzzi Ed, Bologna, 1992
  77. Amarengo G, Kerdraon J: Les investigations électrophysiologiques périnéales dans l'exploration des dysfonctions érectiles du sujet diabétique. *Diabete & Metabolisme* **20**, 60-63, 1994
  78. Fedele D, Grandis U, Bax G: L'impotenza diabetica: epidemiologia, fisiopatologia, diagnosi e terapia. *Focus on diabetic complications*. Gennaio 1992
  79. Scheiber-Nogueira MC: Neurologic and neurophysiologic studies of impotent patients. *Ann Urol Paris* **27**, 131-137, 1993
  80. Aggour A, Mostafa H, el-Shawaf H: Evaluation of the role of corpus cavernosum electromyography as a non-

- invasive diagnostic tool in male erectile dysfunction. *Int Urol Nephrol* **30**, 75-79, 1998
81. Karacan I, Goodenough CR, Shapiro A, Starker S: Erection cycle during sleep in relation to the dream anxiety. *Arch Gen Psychiatry* **15**, 183-187, 1966
  82. Kessler WD: Nocturnal penile tumescence. *Urol Clin North Am* **15**, 81-86, 1998
  83. Maver A, Belmonte G: da GISI- Procedimenti standards nella diagnostica dell'impotenza erettile. Monduzzi Editore, Bologna, 1992, p. 35-40
  84. Rosso C, Furlan PM, Rolle L, Fontana D: Problemi psicologici relativi al test di video-stimolazione sessuale (VSS) nella diagnostica dei disturbi erettili. *Arch Ital Urol Androlog* LXVI, 201-206, 1994
  85. Gruppo di Studio "Neuropatia diabetica": Impotenza diabetica: approccio alla diagnosi e terapia. *Il Diabete* **8** (suppl), 6-10, 1996
  86. Documento di Consenso: approccio semplificato alla diagnosi ed al trattamento della disfunzione erettile nel soggetto con diabete mellito (in stampa)
  87. Trombetta C, Cavallino MF: Il test al Sildenafil. *Riv It Bil Med* **19** (suppl 2), 25-30, 1999
  88. Bloomgarden ZT: Endothelial dysfunction, neuropathy, and the diabetic foot, diabetic mastopathy, and erectile dysfunction. *Diabetes Care* **21**, 183-189, 1998
  89. Graziottin A: Aspetti psicologici. In: G.I.S.I. Diabete e andrologia. Pacini Editore, 1996, p. 167-171
  90. Langtry HD, Markham A: Sildenafil. *Drugs* **57**, 967-989, 1999
  91. Marshall SM: Sildenafil: a revolutionary therapy? *Diabet Med* **15**, 897-899, 1998
  92. Setter SM, Baker DE, Campbell RK, Johnson SB: Sildenafil (Viagra) for the treatment of erectile dysfunction in men with diabetes. *Diabetes Educ* **25**, 79-80, 83-84, 87 passim, 1999
  93. Rendell MS, Rajfer J, Wicker PA, Smith MD: Sildenafil for treatment of erectile dysfunction in men with diabetes: a randomized controlled trial. *Sildenafil Diabetes Study Group. JAMA* **281**, 421-426, 1999
  94. Seftel AD, Vaziri ND, Ni Z, Razmjouei K, Fogarty J, Hampel N, Polak J, Wang RZ, Ferguson K, Block C, Haas C: Advanced glycation end products in human penis: elevation in diabetic tissue, site of deposition, and possible effect through iNOS or eNOS. *Urology* **50**, 1016-1026, 1997
  95. Becker AJ, Stief CG, Machtens S: Oral phentolamine as a treatment for erectile dysfunction. *J Urol* **159**, 1214-1216, 1998
  96. Padma-Nathan H, Monica S, Fromm-Freeck S, Ruff DD, McMurray JG, Rosen RC, Apomorphine SL Study Group: Efficacy and safety of apomorphine sl versus placebo for male erectile dysfunction (MED). *J Urol* **159**, 241, 1998
  97. Montague DG, Barada JH, Belker AM, Levine LA, Nadig PW, Roehrborn CG, Sharlip ID, Bennet AH: Clinical guidelines panel on erectile dysfunction: summary report on the treatment of organic erectile dysfunction. *J Urol* **156**, 2007-2011, 1996
  98. Zorogniotti AW, Lizza EF: Effect of large doses of nitric oxide precursor, L-arginine, on erectile dysfunction. *Int J Impot Res* **6**, 33-36, 1994
  99. Bodner RA, Lynch T, Lewis L, Kahn D: Serotonin syndrome. *Neurology* **45**, 219-221, 1995
  100. Georgitis WJ: Merenich J A. Trial of pentoxifylline for diabetic impotence. *Diabetes Care* **18**, 345-352, 1995
  101. Padma-Nathan H, Hellstrom WJG, Kaiser FE, Medical Urethral System for Erection (MUSE) Study Group. Treatment of men with erectile dysfunction with trans-urethral alprostadil. *N Engl J Med* **336**, 1-7, 1997
  102. Morales A, Heaton JPW, Johnston B, Adams M: Oral and topical treatment of erectile dysfunction. *Urol Clin North Am* **22**, 879-889, 1995
  103. Heaton JPW, Morales A, Owen J, Saunders FW, Fenemore J: Topical glyceryltrinitrate causes measurable penile arterial dilation in impotent men. *J Urol* **143**, 729-731, 1990
  104. Seidmon EJ, Samaha AM Jr: The pH analysis of papaverine-phenolamine and prostaglandin E1 for pharmacologic erection. *J Urol* **141**, 1458-1459, 1989
  105. Juenemann KP, Lue TF, Fournier GR, Tanagho EA: Hemodynamics of papaverine- and phenolamine-induced penile erection. *J Urol* **136**, 158-161, 1986
  106. Ishii N, Watanabe H, Irisawa C, Kikuchi Y, Kubota Y, Kawamura S, Suzuki K, Chiba R, Tokiwa M, Shirai M: Intracavernous injection of prostaglandin E1 for the treatment of erectile impotence. *J Urol* **141**, 323-325, 1989
  107. Bancroft J, Gutierrez P: Erectile dysfunction in men with and without diabetes mellitus: a comparative study. *Diabet Med* **13**, 84-89, 1996
  108. Desvoux P, Mimoun S: Prostaglandine E1 dans le traitement de l'insuffisance érectile. Efficacité et tolérance comparées selon différentes étiologies. *Journal d'Urologie* **100**, 17-22, 1994
  109. Knispel HH, Goessl C, Beckmann R: Effects of papaverine and prostaglandine E1 on corpus cavernosum smooth muscle of arteriogenically and diabetically impotent men. *Eur Urol* **26**, 35-39, 1994
  110. Cohen RA: Dysfunction of vascular endothelium in diabetes mellitus. *Circulation* **87**, 67-76, 1993
  111. Bell DS, Cutter GR, Hayne VB, Lloyd LK: Factors predicting efficacy of phentolamine-papaverine intracorporeal injection for treatment of erectile dysfunction in diabetic male. *Urology* **40**, 3640-3643, 1992
  112. Montorsi F, Guazzoni G, Bergamaschi F, Zucconi M, Rigatti P, Pizzini G, Miami A, Pozza G: Clinical reliability of multi-drug intracavernous vasoactive pharmacotherapy for diabetic impotence. *Acta Diabetol.* **31**, 1-5, 1994
  113. Mulhall J, Traish A, Gupta S, Pauton T, Krane RJ, Goldstein I: Rescuing the failed injection patient with the use of forskolin. In *AUA-Orlando*, 1996
  114. Dinsmore WW, Gingell C, Hackett G, Kell P, Savage D, Oakes R, Frentz GD: Treating men with predominantly nonpsychogenic erectile dysfunction with intracavernosal vasoactive intestinal polypeptide and phentolamine mesylate in a novel auto-injector system: a multicentre double-blind placebo-controlled study. *BJU Int* **83**, 274-279, 1999

115. Parfitt VJ, Wong R, Dobbie A, Hartog M, Gingell JC: Staphylococcal septicemia complicating intracavernosal autoinjection therapy for impotence in a man with diabetes. *Diabet Med* **9**, 947-949, 1992
116. Bodansky HJ: Treatment of male erectile dysfunction using the active vacuum assist device. *Diabet Med* **11**, 410-412, 1994
117. Ryder REJ, Close CF, Moriarty KT, Moore KTH, Hardisty CA: Impotence in diabetes: aetiology, implications for treatment and preferred vacuum device. *Diabet Med* **9**, 893-898, 1992
118. Wiles PG: Erectile impotence in diabetic men: aetiology, investigation, and management. *Diabet Med* **9**, 888-892, 1992
119. Price DE, Cooksey G, Jehu D, Bentley S, Hearnshaw JR, Osbon DE: The management of impotence in diabetic men by vacuum tumescence therapy. *Diabet Med* **8**, 964-967, 1991
120. Burnett AL: Erectile dysfunction: a practical approach for primary care. *Geriatrics* **53**, 34-48, 1998
121. Lewis RW: Arteriovenous surgeries: do they make any sense? *World Book of Impotence*. Ed. T.F. Lue, Smith-Gordon, 1992, p. 221-236
122. Manning M, Spahn M, Junemann KP: Vascular surgery, implant surgery and vacuum erectile aids. Review-overview-prospects of 3 therapy options in erectile dysfunction. *Urologe A* **37**, 509-515, 1998
123. Montague DK, Angermeier KW, Lakin MM, Ignata CA: Penile venous ligation in 18 patients with 1 to 3 years of follow-up. *J Urol* **149**, 306-307, 1993
124. Wespes E, Shoulman CC: Venous impotence: pathophysiology, diagnosis and treatment. *J Urol* **149**, 1238-1245, 1993
125. Bogoras NA: Über die volle plastische Wiederherstellung eines rum citus fahigen penis (penioplastica totalis). *Zentralbl Chir* **63**, 1270, 1936
126. Goodwin WE, Scott WW: Phalloplasty. *J Urol* **68**, 903, 1952
127. Small MP, Carrion HM, Gordon JA: Small-Carrion penile prosthesis. New implant for management of impotence. *Urology* **5**, 479-486, 1975
128. Fontana D, Pegoraro M: Sul trattamento chirurgico dell'impotenza con protesi peniena in silastic. *Minerva Urologica* **24**, 121-128, 1972
129. Garber BB, Marcus SM: Does surgical approach affect the incidence of inflatable penile prosthesis infection? *Urology* **52**, 291-293, 1998
130. Wilson SK, Carson CC, Cleves MA, Delk JR 2nd: Quantifying risk of penile prosthesis infection with elevated glycosylated hemoglobin. *J Urol* **159**, 1537-1539, 1998
131. Bishop JR, Moul JW, Sihelnik SA, Peppas DS, Gormley TS, McLeod DG: Use of glycosylated hemoglobin to identify diabetics at high risk for penile periprosthetic infections. *J Urol* **147**, 386-388, 1992
132. Wilson SK, Wahman GE, Lange JL: Eleven years of experience with the inflatable penile prosthesis. *J Urol* **139**, 951-952, 1988
133. Lipshultz LI, Kim ED: Treatment of erectile dysfunction in men with diabetes. *JAMA* **281**, 465-466, 1999

---

*Corrispondenza a: Dott.ssa M. Tagliabue, Dipartimento di Medicina Interna. UOADU Endocrinologia, Azienda Sanitaria Ospedaliera San Giovanni Battista di Torino, Corso AM Dogliotti 14, 10126 Torino*

*Pervenuto in Redazione il 12/1/2000 - Accettato per la pubblicazione il 3/4/2000*