

IL DEFICIT ERETTILE NEL PAZIENTE DIABETICO

G. BAX, D. FEDELE

Malattie del Metabolismo, Università di Padova: UOC di Diabetologia, Dietetica e Nutrizione Clinica, USSL 16, Padova

riassunto La revisione sul deficit erettile analizza l'incidenza e la prevalenza della patologia nella popolazione diabetica sottolineando l'effetto del disturbo soprattutto sulla qualità della vita. Si analizza in seguito la fisiopatologia dell'erezione alla luce delle novità più recenti sugli effettori endocellulari dei fenomeni di contrazione e di rilassamento delle cellule muscolari lisce dei corpi cavernosi. È proposto un protocollo di approccio clinico completo che oltre all'analisi delle complicanze della malattia diabetica valuta i disturbi endocrini e internistici di un paziente con DE. La revisione si conclude con l'analisi delle strategie terapeutiche con un particolare approfondimento degli inibitori delle fosfodiesterasi di tipo 5 e la terapia genica.

Parole chiave. Diabete mellito, disfunzione erettile, inibitori delle fosfodiesterasi di tipo 5, terapia genica.

summary *Erectile dysfunction in patients with diabetes mellitus. This review of erectile dysfunction in patients with diabetes mellitus investigates the incidence and prevalence of this sexual problem and highlights the effects of the disease on quality of life. The physiopathology of erection is analysed in the light of the latest information on endocellular pathways and impairment of the contraction and relaxation of corpus cavernosum smooth muscle cells. A clinical flow chart is proposed to analyze the complications of diabetes mellitus and evaluate endocrine and internal disorders in patients with erectile dysfunction. Therapeutic strategies are then evaluated, with emphasis on type 5 phosphodiesterase inhibitors and gene therapy.*

Key-words. *Diabetes mellitus, erectile dysfunction, type 5 phosphodiesterase inhibitors, gene therapy.*

Introduzione

La Consensus Conference del National Institute of Health (NIH) del 1993 definiva il deficit erettile (DE): "l'incapacità, permanente o ripetuta, per un periodo di tre mesi od oltre, di raggiungere e/o mantenere un'erezione per una performance sessuale soddisfacente" (1). Dopo 10 anni possiamo dire che l'interesse nei confronti del DE sia aumentato in maniera esponenziale coinvolgendo anche l'area diabetologica (2-5).

Dall'approccio psicologico/psicanalitico o chirurgico del DE degli anni '70-80 si è passati, grazie agli sviluppi delle conoscenze riguardanti l'endotelio e le cellule muscolari lisce dei corpi cavernosi (6-8), a quello organico, con conseguente terapia dapprima con PGE1 (9) e poi con inibitori delle fosfodiesterasi di tipo 5 (10). Dati più recenti fanno ipotizzare un ritorno al sistema nervoso centrale (11) con la messa a punto sia di farmaci, che modulerebbero, a livelli diversi, il disturbo,

sia di terapie combinate (12), sia infine di una terapia genica (13).

Attualmente sia la valutazione clinicodiagnostica che la terapia possono essere impostate e controllate anche nei servizi di diabetologia (14). Alla luce di queste nuove possibilità analizzeremo i dati della letteratura di questi ultimi anni per quanto riguarda:

1. epidemiologia del disturbo;
2. comprensione della fisiopatologia dei corpi cavernosi;
3. semplificazione dell'approccio clinico e diagnostico;
4. terapia farmacologica.

Incidenza e prevalenza del DE

Nel mondo sono circa 132 milioni gli uomini affetti da DE, tra questi sono 31 milioni gli europei e circa 4

milioni gli italiani; nei prossimi 25 anni, con l'ulteriore aumento della durata della vita media, questi numeri diventeranno rispettivamente di 322, 45 e 8 milioni. Una revisione di 23 lavori epidemiologici compresi tra il 1948 e il 1988 conclude per una prevalenza del DE tra il 4 e il 9% (15). Nel Massachusetts Male Aging Study (MMAS), il maggior studio epidemiologico sul DE eseguito su una popolazione di 1290 uomini di età compresa tra i 40 e i 70 anni in 11 città campione nell'area di Boston, è stato riscontrato che la prevalenza e la gravità del DE aumenta chiaramente con l'aumentare dell'età, tanto che la frequenza del DE, da moderato a completo, risulta quattro volte maggiore nella fascia di età tra i 60 e i 69 anni (16). In numerosi studi epidemiologici emerge che, per un soggetto affetto da diabete, la probabilità di avere un DE è da 1,9 a 4 volte maggiore se confrontato con la probabilità di una popolazione senza diabete. Pochi anni fa sono comparsi i dati dello studio di incidenza del MMAS (17), eseguito, dopo un follow-up medio di 8,8 anni, su 847 dei 1709 soggetti intervistati in precedenza. Il tasso di incidenza annuale riscontrato è stato di circa 26 casi ogni 1000 maschi con rischio strettamente correlato all'età (dal 12‰ sotto i 50 anni al 46‰ tra i 60 e i 69 anni), alla presenza di diabete (RR 1,83), di ipertensione trattata (RR 1,52) e di cardiopatia (RR 1,96). L'incidenza nei 38 diabetici esaminati è risultata del 50,7‰, circa doppia cioè di quella evidenziata nei non diabetici. In Italia, uno studio su circa 10.000 diabetici ha riportato una prevalenza di DE del 36% (18). 1010 diabetici, che non avevano riportato anomalie della funzione erettile nel 1996, hanno partecipato, nel 1999, dopo un follow-up medio di 2,8 anni, a uno studio di incidenza (19). L'incidenza, strettamente correlata sia all'età sia alla durata del diabete e al suo cattivo compenso glicemico, è risultata di 68 casi/anno ogni 1000 soggetti e, in particolare, di 45‰ tra i diabetici di tipo 1 e di 74‰ tra i diabetici di tipo 2. L'Health Professional Follow Up Study (HPFS), una valutazione cross analitica dei dati di uno studio prospettico riguardante una coorte di 31.742 professionisti statunitensi dell'area medico-veterinaria di età 53-90 anni, non affetti da neoplasia prostatica, ha dimostrato un aumento di rischio di DE in rapporto alla presenza sia di diabete (CI 1,2-1,9) sia del BMI (CI 1,2-1,4) e anche del tempo passato a guardare la TV; una significativa riduzione (CI 0,6-0,7) era invece osservata in rapporto all'attività fisica (circa 3 ore settimanali di footing o 5 di tennis). Un recente studio inglese (21) ha valutato i fattori di rischio per DE nel diabetico con particolare riguardo alla presenza di ipertensione e relativo trattamento. Su 763 pazienti diabetici (35% tipo 1 e 65% tipo 2) la prevalenza del DE è lievemente superiore a

quella ritrovata nella popolazione diabetica italiana (39% vs 36%). Nell'analisi multivariata erano predittori di DE l'età, la macroangiopatia, la neuropatia sensitivo-motoria e il controllo metabolico, ma non l'ipertensione né i vari tipi di trattamento della stessa. Questi dati dimostrerebbero che il DE nel diabetico è correlato, più che all'ipertensione e all'uso di farmaci antipertensivi, all'età e alla presenza delle complicanze macroangiopatiche e neuropatiche. Il che contrasterebbe con i dati testimonianti un'azione positiva degli alfa-bloccanti e dei sartanici, rispetto agli altri antipertensivi, sull'insorgenza del DE (21-23). Un recente studio italiano segnala invece, su una popolazione di 2450 uomini identificati da medici di medicina generale, un ruolo dei diuretici favorente la comparsa del DE (CI 1,4-4,1) (24).

In Italia circa 300-400.000 diabetici maschi al momento sono affetti da DE, ma solo una piccola parte sono in terapia per questo problema.

Nell'ultima decade si sono rese disponibili nuove sostanze per il DE. Dal momento che il costo di questi farmaci aggraverebbe quello del sistema sanitario nazionale, vi è stato (soprattutto in Inghilterra) un dibattito se questi trattamenti dovessero essere finanziati direttamente dal SSN. Il costo annuale per il NHS inglese legato al trattamento del DE (25) è stato stimato, nel 1997/1998, in 43,8 milioni di sterline (circa 75 milioni di €) all'anno. Da più parti si è proposto che il trattamento del DE, migliorando la qualità della vita dei soggetti, possa rientrare tra quelli esenti.

Anche nel nostro Paese c'è stato un considerevole aumento dei soggetti che assumono il farmaco. A Padova, nel solo mese di luglio 2003, sono stati spesi 50.000 € per l'acquisto di inibitori delle fosfodiesterasi di tipo 5.

Disfunzione erettile e qualità della vita

Un recente studio inglese (tab. I) ha documentato che l'importanza che i diabetici danno al DE viene solo dopo la cecità e la dialisi; ciò è più evidente nel gruppo dei single e dei diabetici senza DE (26).

L'analisi dello stato di salute dei partecipanti dimostra che, rispetto allo score di 100 (salute ottima), i controlli risultavano avere uno score di 91 ± 9 , i diabetici non impotenti di $68,4 \pm 17$; gli impotenti single di 63 ± 22 e i diabetici impotenti di 65 ± 19 .

Un lavoro eseguito su 2476 maschi spagnoli di età tra 25 e 70 anni (27), confrontando, per la valutazione del disturbo sessuale, un semplice questionario autosomministrato (ED-sq) con l'International Index of Erectile Function (IIEF) e valutando la Health-Related Quality of

Tab.I. Percezione dell'importanza dei problemi di salute su 4 gruppi di soggetti (26)

Problemi di salute	Diabetici con DE	Diabetici single con DE	Diabetici senza DE	Controlli
Cecità	1,35 ± 1,24	1,24 ± 0,97	1,21 ± 0,54	1,02 ± 0,14
Ulcere del piede	4,33 ± 1,55	4,11 ± 1,84	4,23 ± 1,94	4,51 ± 1,85
Ipercolesterolemia	5,37 ± 1,5	4,57 ± 1,66	5,23 ± 1,58	5,68 ± 1,61
Ipertensione	4,35 ± 1,38	4,51 ± 1,43	4,52 ± 1,54	4,15 ± 1,38
Deficit erettile	3,93 ± 2,02	4,87 ± 2,21	4,59 ± 2,17	4,23 ± 1,71
Malattie renali	2,73 ± 1,32	3,21 ± 1,69	2,76 ± 1,52	2,58 ± 0,97
Cefalea migrante	6,42 ± 1,32	6,55 ± 1,45	6,58 ± 1,54	6,26 ± 1,48
Cattiva digestione	8,30 ± 1,13	8,09 ± 1,32	8,56 ± 0,63	8,43 ± 0,66
Difficoltà del sonno	7,24 ± 1,82	7,31 ± 1,92	6,86 ± 1,56	7,52 ± 1,43

Le differenze tra gruppo 1 e gruppo 2 sono significative ($z = -2,41, p < 0,05$; $z = -2,29, p < 0,05$); più basso è il valore dello score più è alta la considerazione circa l'importanza del problema.

Life (HRQoL) tramite il questionario SF-36, ha dimostrato che la compromissione dell'IIEF o dell'Ed-sq era strettamente correlata a quella della qualità della vita. Tra le due componenti, fisica e mentale, la compromissione maggiore era a carico di quella fisica.

Sebbene i pazienti diabetici affetti da DE possano rispondere in buona percentuale positivamente al trattamento per os, le risposte si riducono durante il periodo di somministrazione; il che potrebbe giustificare la consistente presenza di drop out. De Berardis e coll. (24), in 1460 soggetti, reclutati da 114 Servizi di Diabetologia e 112 MMG, identifica una stretta correlazione tra presenza di DE, peggiore percezione dello stato di salute, scarsa accettazione della malattia e scadente qualità della vita sessuale. Inoltre, segnala una forte correlazione tra presenza di DE e severa sintomatologia depressiva, e segnala infine come sia di fondamentale importanza aumentare l'attenzione nei confronti del DE in quanto indice sia di una più severa condizione psicofisica sia di una più elevata morbilità e mortalità.

Fisiopatologia del deficit erettile

L'erezione è un riflesso spinale che è iniziato dalle affezioni visive, olfattive o immaginative (2-5). Gli stimoli nervosi generati influenzano la bilancia tra fattori contratturanti (noradrenalina, endotelina-1, neuropeptide Y, prostanoidi, angiotensina II) e rilassanti [acetilcolina,

monossido di azoto (NO), polipeptide vasointestinale, peptide attivatore dell'adenil-ciclastasi pituitaria, peptide legato al gene della calcitonina, adrenomedullina, adenosina trifosfato e adenosina, prostanoidi] che controllano il grado di contrazione delle cellule muscolari lisce dei corpi cavernosi e quindi determinano lo stato funzionale del pene (fig. 1).

Gli step interessati nella neurotrasmissione, nella propagazione dell'impulso e nella trasduzione intracellulare dei segnali neuronali possono cambiare in differenti tipi di DE. Il grado di contrazione delle CML dei CC determina lo stato di: flaccidità, tumescenza, erezione o detumescenza. Il bilancio tra fattori contratturanti e rilassanti è controllato da meccanismi centrali e periferici e interessa molti sistemi di trasmettitori. I nervi dell'endotelio, dei sinusoidi e dei vasi del pene producono e rilasciano dei trasmettitori e dei modulatori che interagiscono nel controllo dello stato contrattile delle CML del pene. I dati più recenti di fisiopatologia della



Fig. 1. Alterato rilascio dei CC, neuro- ed endotelio-mediato (da Cartledge JJ et al. BJU Int 2001).

mobilità contrattile di queste ultime hanno documentato un sempre maggiore e importante ruolo per RhoA/Rho chinasi nella regolazione del tono tramite l'azione sulle fosforilasi delle catene leggere. Ciò potrebbe in futuro far differenziare il DE in vari sottogruppi, in particolare diabetici e vasculopatici (5, 29). La figura 2 documenta la modulazione endocellulare da parte di questa piccola proteina legante GTP coinvolta in molti processi cellulari; quando RhoA è legata alla GDP è inattiva, ma con l'attivazione della proteina G eterotrimerica, il GDP è scambiato con GTP.

Il processo dell'attivazione del RhoA è a sua volta regolato da tre gruppi di proteine:

- guanina-nucleotide dissociatore inibitore (GDI) che blocca l'attivazione di RhoA;
- guanidina-nucleotide fattore scambiatore (GEF) che promuove lo scambio di GDP per GTP e attiva il RhoA;
- proteine associate alla GTPasi (GAP) che inibiscono l'attivazione dell'RhoA.

Il NO prodotto dalle terminazioni nervose è ancora considerato il più importante fattore per l'immediato rilassamento dei vasi e dei corpi cavernosi (fig. 3); il NO prodotto dall'endotelio invece sembra essere essenziale per mantenere l'erezione. La disfunzione endoteliale può contribuire al DE in molti sottogruppi di pazienti. Il NO diffonde nelle CML e attiva la guanilato-ciclastasi solubile elevando i livelli intracellulari di GMP ciclico e attivando la protein-chinasi GMP ciclico dipendente. La via NO/GMPc/PKG riduce la contrattilità delle CML tramite:

- l'inibizione dei canali di tipo L Ca^{2+} ;
- l'attivazione delle ATPasi Ca^{2+} nel reticolo sarcoplasmatico;

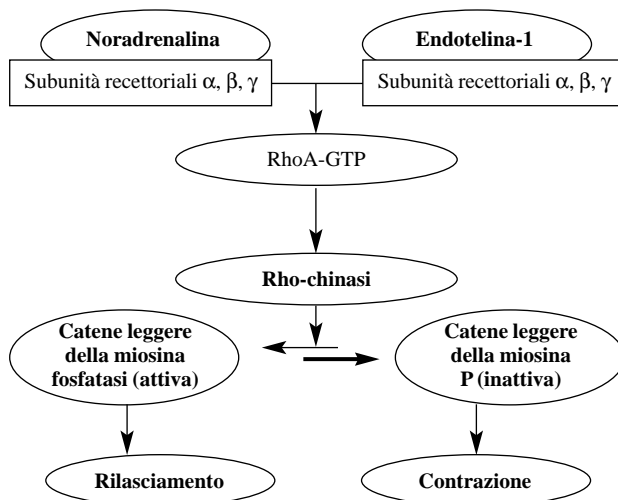


Fig. 2. Modulazione endocellulare della contrattilità delle CML da parte del Rho-chinasi.

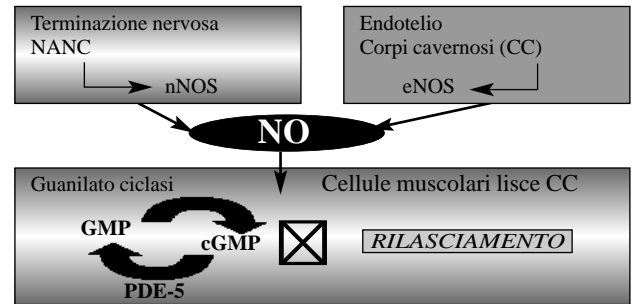


Fig. 3. Attività del NO nelle CML dei corpi cavernosi.

- l'iperpolarizzazione della membrana cellulare e l'apertura dei canali del K^{+} .

L'idrolisi del GMPc (molecole di segnali intracellulari che producono fosforilazione delle proteine, modulazione di enzimi, canali di ioni, proteine e recettori contrattili, attraverso l'attivazione delle proteine chinasi G) serve a interrompere il segnale del secondo messaggero. Dati recenti hanno evidenziato come vi possa essere una controregolazione della produzione di PDE-5 (isoforma presente nei corpi cavernosi) dopo un blocco da parte di sostanze che ne inibiscono l'attività. Ciò avviene tramite a) l'aumento dell'attività del gene PDE5A promotore; b) la sua attivazione tramite fosforilazione via fosfochinasi G (30).

Le condizioni associate a riduzione della funzione sia dei nervi sia dell'endotelio, quali l'invecchiamento, l'ipertensione, il fumo, l'ipercolesterolemia e il diabete, possono provocare l'insufficienza arteriosa e il deficit del rilassamento delle CML con una successiva riduzione della compliance del sistema vascolare dei corpi cavernosi (28).

Nel diabete vi sono differenti tipi di cause di DE sovrapposte che in futuro potrebbero avere obiettivi terapeutici differenti (fig. 4).

Il ruolo degli AGE nel ridurre la produzione di NO è stato dimostrato anche a livello cerebrale nei nuclei



Fig. 4. Cause di disfunzione endoteliale del paziente diabetico.

paraventricolari di animali diabetici oltre che nei corpi cavernosi (fig. 5).

Ricordiamo che a livello cerebrale del maschio non diabetico che invecchia esiste un compenso funzionale con aumento della forma inducibile della NO sintetasi (11). Recenti studi sperimentali (32) hanno dimostrato un aumento della compliance dei corpi cavernosi dopo trattamento con aminoguanidina, specifico inibitore degli AGE. A questo proposito nuove evidenze segnalerebbero una predisposizione genetica a produrre una maggiore quantità di AGE; ciò potrebbe avere un certo interesse anche nella fisiopatologia del DE (33).

In conclusione, queste alterazioni funzionali e strutturali dei corpi cavernosi del diabetico con DE producono, a differenza del normale aumento di pressione dell'ossigeno (da 33 a > 65 mm/Hg) e della saturazione dell'O₂ (da 55 a 91 mm/Hg) dei corpi cavernosi, una riduzione dell'iperafflusso arterioso che impedisce il raggiungimento del cut-off di 65 mm/Hg (parametro minimale per un'erezione valida) e rendono impossibile un rapporto sessuale soddisfacente (34).

Approccio clinico al diabetico con DE

Affronteremo la complessa problematica dell'approccio clinico alla luce della nostra esperienza e della più recente Consensus clinica (11). I maggiori esperti in materia concludono sinteticamente che l'effettivo trattamento del DE deve (4):

- iniziare con una diagnosi e un trattamento precoce soprattutto in pazienti (come i diabetici) che hanno altre condizioni concomitanti;
- escludere le comuni endocrinopatie prima di iniziare terapie per il DE;
- basarsi sulla buona conoscenza delle problematiche farmacologiche dei vari farmaci usati per il DE;
- far modificare gli stili di vita che possono toccare la funzione erettile;

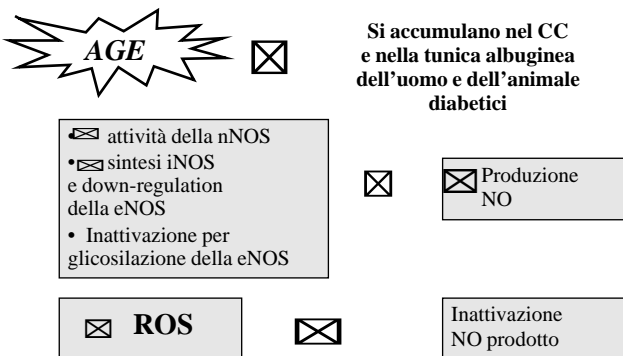


Fig. 5. Attività degli AGE nel paziente diabetico con DE.

- considerare non solo la risposta genitale, ma anche gli ostacoli psicosociali.

Nel paziente diabetico bisogna verificare sempre, tramite domanda specifica, la reale presenza del disturbo. Questa semplice domanda spesso non viene posta in ambulatorio dal diabetologo con conseguente blocco alla fonte della successiva flow chart diagnostico-terapeutica (fig. 5).

Il secondo step è la differenziazione tra DE psicogeno e organico.

Quello psicogeno è improvviso e legato a gravi fattori stressanti: in questo caso sono presenti erezioni al risveglio, erezioni spontanee o stimulate con la masturbazione.

Nella nostra esperienza queste sono le domande che, in 200 pazienti diabetici, correlavano con la valutazione rigidometrica (35) e che pertanto consigliamo per la diagnosi differenziale tra i due tipi di disturbi. Esse sono state accettate nel 1995 dal gruppo di studio sulla neuropatia diabetica e quindi proposte per il miniscreening ambulatoriale (36). Mentre il DE psicogeno ha un inizio quasi improvviso, quello organico è più subdolo ed è collegato anche a patologie vascolari, metaboliche, neurologiche, internistiche o neoplastiche.

Una volta verificata la reale presenza del DE, il paziente eseguirà l'approfondimento anamnestico con l'IIEF-5 o 15 (37, 38). L'IIEF-15 comprende anche domande inerenti la libido e l'iaculazione e consente la quantificazione del deficit in completo, severo, moderato e lieve. Ricordiamo che l'uso di questo strumento, senza una previa distinzione anamnestica tra psicogeno e organico, può dare indicazioni inidonee, in particolare ai fini di una corretta impostazione terapeutica.

Sottolineiamo il fatto che esiste una grande variabilità nella risposta tra autosomministrazione e somministrazione da parte di sanitari. Inoltre, la presenza della partner può semplificare l'incontro, anche se a volte può anche renderlo più complicato. Per la maggior parte degli autori un approccio con la coppia (proponendo eventualmente il questionario anche alla partner) è comunque molto importante.

Recentemente sono stati standardizzati altri questionari che valutano anche l'impatto dell'ansia spesso presente in un soggetto con DE: il SIEDY (Structured Interview on Erectile Dysfunction) di scuola italiana (39), il PIED (Psychological Impact of Erectile Dysfunction) di scuola anglosassone (40) e il QVS (Quality of Sexual Life Questionnaire) di scuola francese (41).

A tale proposito può essere importante l'utilizzo del SIEDY per la valutazione nel tempo anche del carico di ansia che il paziente riesce a sviluppare durante il trattamento farmacologico e che potrebbe essere la causa dei fallimenti, ma anche di false diagnosi soprattutto

nelle prove di tipo vascolare. La riproducibilità in funzione di gradi di ansia diversa nell'analisi anamnestica resta un grande problema di questa patologia clinica soprattutto per la verifica dell'efficacia dei farmaci. Infatti, nella grande maggioranza dei trial clinici si sono alla fine utilizzate al massimo 2 domande per valutare l'attività erettile (Q3: conseguimento dell'erezione; Q4: mantenimento dell'erezione) insieme a quella generale dicotomica (va meglio o no?) sul gradimento (Global Assessment Question, GAQ). Questo è un punto fondamentale da segnalare anche per permettere di leggere con senso critico i vari report che vengono prodotti in questo campo, e di fare un ragionevole e corretto iter clinico al paziente diabetico con DE. Anche se la prevalenza di patologie endocrine è bassa (l'1% dei nostri 650 pazienti diabetici affetti da DE), è buona norma eseguire TSH, testosterone totale, SHBG, oppure solo testosterone libero nei pazienti anziani o nei pazienti con patologie epatologiche (3), prolattina, oltre agli altri esami quali l'HbA_{1c}, la creatinemia, le prove di funzionalità epatica e il PSA.

Bodie e coll. (42) riportano la frequenza delle alterazioni ematochimiche e ormonali riscontrate in una popolazione di 3547 pazienti affetti da DE (tab. II). Da segnalare la presenza di un aumento del PSA in circa il 10% dei pazienti. Gli autori segnalano l'importanza di questo dosaggio prima dell'inizio di un'eventuale terapia sostitutiva con il testosterone nei casi di ipogonadismo e sottolineano l'importanza anche del dosaggio dell'emoglobina. Infatti, nel campione di pazienti studiati era presente circa un 26% di anemie. Quest'ultimo dato è importante per il suo valore di tipo internistico. L'emocromo va sempre indagato anche per lo screening dell'anemia falciforme che resta una delle rare cause di priapismo durante il trattamento con gli inibitori delle fosfodiesterasi di tipo 5. L'alterazione neurologica è correttamente valutata con i test autonomici cardiovascolari e con la soglia di percezione vibratoria (VPT) a livello del pene, anche se questo test è molto specifico, ma poco sensibile. Il range normativo della VPT al pene è di 8-10 volt fino a 60 anni e > 15 volt fino a 75 anni (43). Dati recenti consigliano una valutazione di tutte le sensibilità a livello del pene, comprese quelle termica e tattile (44).

Sarebbe buona norma (per escludere una compromissione vascolare) l'esecuzione dell'ecocolordoppler delle arterie cavernose (45) dopo iniezione di PGE1, con titolazione 10-20 µg. Dopo la somministrazione endocavernosa si analizza nelle due arterie cavernose la velocità del picco sistolico massima (vn > 30-35 cm/sec), la velocità diastolica (vn < 4-5 cm/sec), l'indice di resistenza, il rapporto tra i due parametri precedenti (vn 0,90-0,92). Va comunque descritto con un

Tab. II. Prevalenza di anomalie dei test in un ambulatorio per la disfunzione erettile (42)

Test laboratorico	% pazienti esaminati	% di pazienti con anomalie
Testosterone	80	19
Prolattina	65	5
LH	19	
Totale anomalie		15
TSH	63	
Totale anomalie		5
HbA _{1c}	49	53
PSA	86	8
Emoglobina	96	26,5
Colesterolo	85	48
Creatinina	96,5	12

punteggio la performance erettile dopo iniezione (1 = assente erezione; 2 = iniziale tumescenza; 3 = buona tumescenza senza rigidità; 4 = erezione completa, 5 = erezione completa con piena rigidità).

Si può comunque eseguire anche solo il test con PGE1. La presenza di gradi 4 e 5 di erezione esclude alterazioni arteriose. Lo studio con ecocolordoppler può essere utile perché ci permette di evidenziare placche di Peronje, presenza di rami accessori delle cavernose e iniziali alterazioni delle cavernose che hanno la stessa struttura delle arterie coronariche. Ricordiamo inoltre che circa il 75% dei pazienti con DE ha problemi di tipo coronarico, come segnala un recentissimo lavoro della scuola americana (46).

Più indagativo e più invasivo è lo studio della fuga venosa da praticare non di routine, anche perché può essere ipotizzata dalle alterazioni della dinamica vascolare arteriosa dopo PGE1 all'ecocolordoppler. La diagnosi di disfunzione di tipo veno-occlusivo è posta con un valore della velocità diastolica superiore a 6 cm/sec dopo il test di farmacoerezione.

In assenza di dati alterati a carico dei test vascolari, endocrinologici e neurologici e di placche di Peronje è ragionevole eseguire una diagnosi di disfunzione endoteliale e di alterata funzionalità dei corpi cavernosi. Anche questa alterazione, a cui si giunge per esclusione, vista l'impossibilità di un dosaggio non invasivo riproducibile del nitrossido a livello del pene, è stata inquadrata nell'ambito delle disfunzioni vascolari (30).

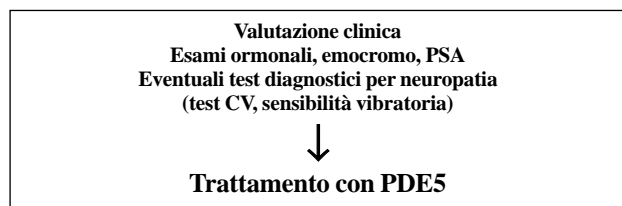


Fig. 6. Iniziale screening della disfunzione erettile nel soggetto diabetico.

Recentemente sta diventando di moda un approccio con la prova farmacologica per os dei nuovi farmaci per il deficit erettile (inibitori delle 5 fosfodiesterasi) dopo l'esclusione di patologie complesse (problemi testicolari o endocrini, danni spinali o cerebrali, malattie psichiatriche sottostanti, patologie cardiovascolari in atto, traumi, forme invalidanti di Peronje). Se il paziente non risponde alla terapia orale dopo almeno 3-4 tentativi si utilizzano i test di secondo livello: ecocolordoppler e/o test con Rigiscan (47, 48).

Strategie terapeutiche

I farmaci utilizzati nel trattamento del DE possono essere distinti in:

- *iniziatori centrali* (terapia neurofarmacologica);
- *modulatori centrali* (testosterone);
- *iniziatori periferici* (papaverina, VIP, PGE1, donatori di nitrossido, farmaci che attivano i canali del potassio);
- *modulatori periferici* (sildenafil, tadalafil, vardenafil, fentolamina, trazodone, yohimbina).

Prima di intraprendere qualsiasi tipo di trattamento farmacologico, soprattutto con farmaci che hanno un effetto sistemico cardiovascolare, bisogna considerare le recenti raccomandazioni cliniche inerenti il rischio cardiovascolare (lieve, medio ed elevato). Ciò in quanto circa il 30% dei maschi riferiscono un DE proprio nell'età (40-70) in cui il rischio di ischemia miocardica è particolarmente elevato. L'attività sessuale è stata equiparata in molti studi a una passeggiata o a una corsa o ad alcuni stati come l'ansia e la paura. Gli studi non considerano comunque che durante l'attività sessuale vi sono delle modificazioni del sistema autonomo, soprattutto di tipo simpatico, che possono far sviluppare tachicardia ed extrasistolia. La frequenza aumenta fino a 130 battiti al minuto e la pressione sistolica in qualche caso supera i 170 mm/Hg.

Il MET, equivalente metabolico di spesa energetica, nello stato di riposo è associato a una domanda di consumo di ossigeno di 3,5 mL/kg/min. Camminare 2 miglia/h è associato a un consumo energetico di 2

Tab. III. Valori medi della pressione arteriosa durante le tre fasi del rapporto sessuale in pazienti non ipertesi

Fase	Pressione arteriosa (mmHg)	
	Sistolica	Diastolica
Desiderio	110	70
Eccitazione	150	80
Orgasmo	165	110

METs. L'attività sessuale è associata a un carico di lavoro di 2-3 METs in fase preorgasmica e di 3-4 METs durante la fase dell'orgasmo. La tabella III evidenzia i valori medi di pressione sistolica e diastolica durante le tre fasi dell'attività sessuale. Per tale motivo si è calcolato, mediante uno studio su popolazione, che il rischio di infarto durante il coito e nelle due ore successive è di 2,5 superiore di quello delle attività non coitali; questo rischio aumenta di tre volte nei pazienti con pregresso infarto. È quindi consigliato, nei pazienti con storia di cardiopatia ischemica e nei pazienti con compromissione delle arterie cavernose, eseguire una prova da sforzo in modo da non far correre rischi ai pazienti con carichi di 3-4 MET.

Riduzione degli effetti degli altri fattori di rischio

Il miglioramento del controllo della glicemia insieme all'abolizione del fumo e alla modulazione dei farmaci antipertensivi è il primo step terapeutico che va sempre consigliato al paziente diabetico con DE.

Testosterone

La presenza di deficit di produzione di testosterone, rara nella nostra esperienza prevalentemente orientata ai diabetici (solo 3 casi di ipogonadismo primitivo su 650 pazienti), rende necessaria la somministrazione dell'ormone per via transdermica. Poiché l'uso di questo modulatore centrale dell'erezione può indurre una proliferazione prostatica maligna, va sempre monitorato, prima e dopo l'inizio della terapia, l'antigene prostatico specifico (PSA).

Recenti studi hanno inoltre documentato che il testosterone modula positivamente la produzione di NO e inoltre stimola il SNC e più specificamente il nucleo paragangliocellulare dove vi sono molti recettori per

gli steroidi, riproponendo la stretta relazione fisiologica tra stimolo ormonale e attività nervosa pro-ereettogena (12). Sono in corso studi sull'associazione del testosterone con inibitori delle fosfodiesterasi di tipo 5.

Apomorfina

L'uso di apomorfina, dopaminoagonista e iniziatore centrale, a dosaggi di 2-3 mg nei pazienti diabetici non ha dato grandi risultati (49-51). È noto che la migliore posologia sarebbe di 6 mg, ma ciò aumenta gli effetti emetici del farmaco (13% di nausea e vomito). I siti d'azione sarebbero l'area preottica, il nucleo paraventricolare e alcuni spinali. Vi sono studi in corso in cui questo farmaco, iniziatore centrale, è associato all'arginina, modulatore della produzione di NO. La nostra esperienza nei pazienti diabetici affetti da DE, a cui abbiamo somministrato questo farmaco, è stata assai deludente. La sua indicazione potrebbe probabilmente essere ancora il DE di natura psicogena, ma il dosaggio dovrebbe essere più alto di quello attualmente presente sul mercato (2-3 mg).

Sildenafil

Studi clinici controllati con sildenafil hanno dimostrato la sua efficacia in molte situazioni cliniche di DE (52-55). Sicuramente dei farmaci per il DE, da assumere per os e al bisogno, esso è quello che ha avuto più successo commerciale ed è stato più studiato. Il suo meccanismo di azione consiste nel blocco di un enzima, la fosfodiesterasi, ubiquitario nell'organismo, ma con 12 isoforme differenti di cui la quinta è specifica delle cellule muscolari lisce dei corpi cavernosi, delle piastrine e del rene. L'affinità del sildenafil nei confronti della fosfodiesterasi di tipo 5 del pene è 100 volte superiore a quella del cuore e 10 volte dell'enzima della retina. L'inibizione porta a un aumento del GMPc che potenzia gli effetti del NO. L'assenza di stimolazione e quindi di produzione da parte dei nervi periferici di nitrossido impedisce o riduce l'azione del sildenafil. La presenza ubiquitaria delle fosfodiesterasi spiega anche gli effetti collaterali che il farmaco produce. Una recente metanalisi (55), che ha analizzato 27 trial, per un totale di 6659 pazienti, dimostra l'efficacia rispetto al placebo del farmaco (57% vs 21%). La posologia usata nei pazienti diabetici che ha più possibilità di funzionare è quella dei 100 mg. Solo il 21% dei pazienti riferisce effetti collaterali dopo la somministrazione (i più frequenti: 28% cefalea, 18% flushing, 17% dispepsia e 11% visione bleu). I drop-out sono del 9% rispetto al

14% del placebo. È comunque sconsigliato somministrare il farmaco a pazienti affetti da retinite pigmentosa ed è stata inoltre segnalata la presenza di NAION (non arteritica ischemica ottica neuropatica) in 6 pazienti che assumevano sildenafil anche se in alcuni di questi casi i vi erano altri fattori come alterazioni anatomiche del disco ottico (56). È vietato somministrare sildenafil ai pazienti che assumono nitrati, mentre particolari cautele sono raccomandate nei soggetti con cardiopatia ischemica classe 3-4 NHYA, in quelli con ipertensione arteriosa trattata con più di tre farmaci e nei portatori di grave insufficienza epatica o renale. Due recenti studi hanno evidenziato, in pazienti che assumevano il farmaco, un aumento sia del flusso coronarico sia dell'attività simpatica e anche un effetto antiaritmico di terza classe. Una metanalisi, riguardante i lavori sulle problematiche della somministrazione del sildenafil nei cardiopatici, ha confermato le conclusioni esposte precedentemente dai colleghi americani, anche se quelli canadesi sarebbero propensi alla somministrazione anche in presenza di terapia ipertensiva multipla. Va infine consigliato di somministrare il farmaco almeno 40-60 giorni dopo eventi ischemici e/o di scompenso cardiocircolatorio (56). La prevalenza di eventi ischemici tra gli uomini affetti da DE è passato dal 15,7% all'11,3% da quando è stato introdotto il sildenafil, probabilmente anche in seguito alla riduzione dell'uso di nitrati.

A livello di segnalazione viene riportata la comparsa di priapismo nei pazienti affetti da anemia falciforme. Nella nostra esperienza, nei diabetici, i responder al sildenafil sono solo il 44%. Tale bassa percentuale è motivata dal non aver escluso dal campione analizzato i neuropatici severi, pazienti che è ben noto non rispondere al trattamento (57). Bisogna tra l'altro tener presente che la risposta può essere influenzata dal polimorfismo della proteina G $\beta 3$ (genotipo GNB3 C825T), infatti, i pazienti con questo genotipo hanno una risposta meno efficace (58).

Tadalafil

Lo sviluppo delle conoscenze degli inibitori della fosfodiesterasi-5 ha portato alla sintesi del tadalafil, analogo più selettivo del sildenafil nei confronti delle isoforme peniene. Un recentissimo lavoro ha dimostrato che a 20 mg l'indice di funzionalità erettile migliorava di un valore di 7,9 dal basale; l'81% dei pazienti riportava un miglioramento dell'efficacia erettile comparata al 35% del gruppo di controllo. Il maggiore effetto collaterale era la dispepsia (59).

La percentuale di successo nei pazienti diabetici viene

segnalata del 66% vs l'81% dei non diabetici (60). Un recente studio su 348 uomini segnala che, a distanza di 36 ore dall'assunzione del farmaco, ben il 59% era ancora in grado di avere un soddisfacente rapporto sessuale contro solo il 28% del gruppo di controllo (61). Nel gruppo che assumeva tadalafil era segnalata una maggiore frequenza di cefalea, rossore cutaneo, dispepsia e mialgia.

Non sono stati evidenziati invece effetti sulla maturazione degli spermatozoi (62).

Vardenafil

Anche il vardenafil (inibitore più specifico delle fosfodiesterasi di tipo 5) produce, a dosi di 10 e 20 mg, un miglioramento significativo delle erezioni.

L'assorbimento del farmaco è ridotto se assunto dopo un pasto contenente oltre il 57% di grassi. Buona è la sua tollerabilità, sebbene ci possano essere effetti collaterali, quali cefalea e congestione nasale. Tali disturbi sono stati segnalati però a dosi di 40 mg (63, 64).

In 452 diabetici tipo 1 e 2 dopo 3 mesi di trattamento, con dosi di 10 e 20 mg, è stato segnalato un migliora-

mento rispettivamente nel 57 e 72%, contro un 13% del gruppo in placebo, e la comparsa di effetti collaterali quali cefalea (13%), arrossamento cutaneo (10%) e rinite (10%). Sia il compenso metabolico sia il tipo di diabete non inciderebbero sui risultati (65).

La somministrazione a soggetti operati di prostatectomia con metodo "nerve sparing", e con IIEF inferiore a 11, ha consentito (64), a distanza di 3 mesi, un netto miglioramento se confrontato con il placebo (63% vs 11%) (66).

La tabella IV riassume le caratteristiche principali dei tre inibitori della PDE-5 attualmente in commercio.

Terapia endocavernosa

Ventitre anni fa si è cominciato a utilizzare la terapia endocavernosa con papaverina. L'alta incidenza di priapismo consigliò poi di sostituire tale sostanza con le prostaglandine. L'uso di tali molecole consente una risposta sessuale efficace in ben il 94% dei soggetti. Il dolore sul pene di media entità è stato riportato nel 50% dei casi, però solo l'11% dei pazienti riferisce un'entità tale da dover interrompere il trattamento. Tra

Tab. IV. Differenze tra inibitori delle fosfodiesterasi di tipo 5

	Sildenafil	Vardenafil	Tadalafil
Tmax medio (min)	60	60	120
T_{1/2} (ore)	3-5	4	17,5
Cmax (ng/mL)	327	20,9	378
Assorbimento dopo il pasto	Alterato con lipidi	Alterato con lipidi	Non alterato
Metabolismo (cyt p450)	Influenzato da inibitori/induttori	Influenzato da inibitori/induttori	Non interazioni
Effetto sulle PDE6	Inibizione > sens. luce	Minimi effetti Non clinica	Minimi effetti Non clinica
Effetti sulle PDE11	No	No	Possibili
Controindicazioni all'uso			
Nitrati	Controindicati	Controindicati	Controindicati
Betabloccanti	Qualche attenzione	Non controindicati	Non controindicati
Anziani	Ridurre dose	Ridurre dose	Non ridurre
IRC	Ridurre dosi	Ridurre dosi	Non ridurre
Cirrosi	Ridurre dosi	Ridurre dosi	Non ridurre
Dosaggi	50-100	5-20	10-20

le complicanze della terapia è stato riportato priapismo (1%), complicazioni fibrotiche nel 2%, ematomi ed ecchimosi nell'8% (67).

Esistono altre terapie per via endocavernosa: la timoxamina₁ a dosi di 10-20 mg, le miscele papaverina e fentolamina, il trimix (papaverina, fentolamina e PGE1), il polipeptide vasointestinale (VIP) e la fentolamina. Queste miscele non sono autorizzate in Italia. La loro creazione è legata al fatto che l'unione dei diversi effetti dei farmaci sarebbe più efficace del singolo farmaco e permetterebbe inoltre la riduzione della posologia delle singole sostanze iniettate (68).

Terapia transuretrale

Il medicated urethral system for erection (MUSE) con l'impiego di alprostadil per via uretrale, a dosaggi di 20-100 volte superiore a quelli usati nella tradizionale terapia endocavernosa, ha portato a successo in tutti i casi di deficit erettile organico rispetto al placebo. Questa terapia avrebbe come effetti collaterali il dolore al pene (10%) e l'ipotensione (3%). Non è stato autorizzato l'uso in Italia (69).

Vacuum devices

Producono l'erezione creando una pressione negativa intorno ai corpi cavernosi. Dopo l'erezione meccanica per suzione viene posizionato alla base del pene un elastico che ostruisce il ritorno venoso. Quest'ultimo può essere lasciato alla base del pene per 30 minuti. Nei Paesi del Sud Europa, compresa l'Italia, questa tecnica meccanica non ha trovato il consenso riscontrato invece negli Stati Uniti o in Nord Europa.

Procedure chirurgiche

Quando tutte le opzioni mediche non funzionano esiste la possibilità di eseguire l'intervento chirurgico di impianto di protesi (semirigide o idrauliche). Gli interventi di legatura delle vene dorsali del pene spesso non risolvono il problema del DE. La rivascolarizzazione arteriosa troverebbe indicazione nei pazienti diabetici più giovani che non presentano lesioni diffuse aterosclerotiche.

Terapia genica

Gli sviluppi della genetica hanno permesso di avere dei

risultati nella pratica clinica anche per quanto riguarda il DE. Vi sono delle emergenti evidenze provenienti da molti laboratori che indicano come la terapia genica del DE possa essere considerata la prima e non dannosa applicazione nel trattamento delle malattie delle cellule muscolari lisce umane. Gli obiettivi molecolari finora esplorati consistono nella manipolazione di vari aspetti del sistema NO/guanilato ciclastasi/cGMP, nella modulazione dei fattori di crescita dei meccanismi calcio sensibilizzanti e dell'espressione dei canali del potassio (13). Esiste la possibilità di aumentare:

1. la *produzione di sostanze stimolanti* tramite l'aumento di scorte di eNOS, nNOS, SOD trasferite con sonde virali nel DNA delle CML, l'uso di oligonucleotide antisense che competono con la traduzione delle proteine bloccando la codifica del mRNA per PDE5. Implementazione della produzione di VEGF e CGRP (13);
2. la *compliance delle CML* tramite il trasferimento nel DNA sistema K-Ca⁺⁺ via hSLO hereina (approvata la sperimentazione dall'FDA sull'uomo) e rilassamento dopo calcio-sensibilizzazione via RhoA (gene che produce Rho non funzionante) (13).

Il problema dei drop-out

La semplificazione della diagnostica e la disponibilità di numerosi farmaci per curare questa complicanza del diabete dovrebbero consentire un approccio clinico diretto da parte del diabetologo. Nella gestione del DE grande importanza riveste il follow-up a lungo termine dei pazienti, follow-up purtroppo caratterizzato da un elevato numero di abbandoni.

Conclusioni

Dopo l'avvento della terapia orale per il DE l'evidenziazione del disturbo è meno tabù di qualche tempo fa. Spesso è il paziente diabetico che richiede al medico spiegazioni e terapie adeguate. Rispetto al numero di diabetici che è intenzionato a risolvere il problema la risposta del diabetologo è ancora troppo scarsa. I problemi di tipo assistenziale (poco tempo a disposizione, mancanza di personale e di spazi con susseguente scarsa riservatezza nel prendere appuntamenti, scarse strumentazioni diagnostiche) riducono la piena autonomia diagnostica e terapeutica dei centri. L'approccio a tappe proposto semplifica, ma non banalizza, la diagnosi eziologica che, insieme alla risoluzione del problema, deve essere al centro dell'approccio internistico del DE. Ricordiamo, infatti, come il

DE spesso sia solo il sintomo di patologie, anche gravi, da identificare con un corretto approccio clinico (1, 3, 12, 15).

Fondamentale rimane inoltre in questi pazienti uno stretto follow-up per eseguire farmacovigilanza (70) e ridurre gli elevati drop-out (71).

È infine importante ricordare che la terapia deve essere personalizzata e che molti pazienti diabetici, dopo avere per curiosità voluto utilizzare vari tipi di inibitori delle fosfodiesterasi, esprimono preferenze sul tipo di farmaco in funzione delle personali esigenze strettamente connesse all'emivita del farmaco.

Bibliografia

1. NIH consensus development Panel on Impotence. *JAMA* **270**, 83-90, 1993
2. Lue TF: Erectile dysfunction. *N Engl J Med* **342**, 1802-1813, 2000
3. Lue T: Erectile dysfunction. *Urol Clin North Am* **28**, 209-422, 2001
4. Nehra A, Steers WD, Althof SE, Andersson KE, Burnett AL, Costabile RA, Goldstein I, Kloner RA, Lue TF, Morales A, Rosen RC, Shabsigh R, Siroky MB, King L. Third International Conference on the Management of Erectile Dysfunction: linking pathophysiology and therapeutic response. *J Urol* **170**, S3-S5, 2003
5. Andersson KE: Erectile physiological and pathophysiological pathways involved in erectile dysfunction. *J Urol* **170**, S6, 2003
6. Cartledge JJ, Eardley I, Morrison JF: Impairment of corpus cavernosal smooth muscle relaxation by glycosylated human hemoglobin. *BJU Int* **85**, 735-741, 2000
7. Cartledge JJ: The role of nitric oxide in penile erection. *Expert Opin Pharmacother* **295**, 107, 2001
8. Cartledge JJ, Eardley I, Morrison JF: Advanced glycation end-products are responsible for the impairment of corpus cavernosal smooth muscle relaxation seen in diabetes. *BJU Int* **87**, 402-407, 2001
9. Linet OI, Ogrinc FG: Efficacy and safety of intracavernosal alprostadil in men with erectile dysfunction. The Alprostadil Study Group. *N Engl J Med* **334**, 873-877, 1996
10. Gleiter CH: Erectile dysfunction: Comparison of efficacy and side effects of the PDG-5 inhibitors sildenafil, vardenafil and tadalafil: review of the literature. *Eur J Med Res* **7**, 435-446, 2002
11. Heaton JPW, Adams MA: Update on central function relevant to sex: remodelling the basis of drug treatments for sex and the brain. *Int J Impot Res* **15**, S25-S33, 2003
12. Steers WD: Viability and safety of combination drug therapies for erectile dysfunction. *J Urol* **170**, S20-S30, 2003
13. Christ GJ: Frontiers in gene therapy for erectile dysfunction. *Int J Impot Res* **15**, S33- S40, 2003
14. Dey J, Shepherd MD: Evaluation and treatment of erectile dysfunction in men with diabetes mellitus. *Mayo Clin Proc* **77**, 276-282, 2002
15. Lewis RW: Epidemiology of erectile dysfunction. *Urol Clin North Am* **28**, 209-216, 2001
16. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ, McKinlay JB: Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol* **151**, 54-61, 1994
17. Johannes CB, Araujo AB, Feldman HA, Derby CA, Kleinman KP, McKinlay J: Incidence of erectile dysfunction in men 40 to 69 years old: longitudinal results from the Massachusetts male aging study. *J Urol* **163**, 460-463, 2000
18. Fedele D, Coscelli C, Santeusano F, Bortolotti A, Chatenoud L, Colli E, Landoni M, Parazzini F: Erectile dysfunction in diabetic subjects in Italy. Gruppo Italiano Studio Deficit Erettile nei Diabetici. *Diabetes Care* **21**, 973-977, 1998
19. 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**, 524-531, 2000
20. Bacon CG, Mittleman MA, Kawachi I, Giovannucci E, Glasser DB, Rimm ER: Sexual function in men older than 50 years of age: results from the health professionals follow up study. *Ann Intern Med* **139**, 161-168, 2003
21. Moulik PK, Hardy KJ: Hypertension, anti-hypertensive drug therapy and erectile dysfunction in diabetes. *Diabet Med* **20**, 290-293, 2003
22. Khan MA, Morgan RJ, Mikhailidis DP: The choice of antihypertensive drugs in patients with erectile dysfunction. *Curr Med Res Opin* **18**, 103-107, 2002
23. Piha J, Kaaja R: Effects of moxonidine and metoprolol in penile circulation in hypertensive men with erectile dysfunction: results of a pilot study. *Int J Impot Res* **15**, 287-289, 2003
24. De Berardis G, Sacco M, Franciosi M, Tognoni G et al: Erectile dysfunction and quality of life in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* **25**, 284-291, 2002
25. Plumb JM, Guest JF: Annual cost of erectile dysfunction to UK society. *Pharmacoeconomics* **16**, 699-709, 1999
26. Rance J, Phillips C, Davies S, O'Malley B, Zaman Q, Price D: How much of a priority is treating erectile dysfunction? A study of patients' perceptions. *Diab Medicine* **20**, 205-209, 2003
27. Sanchez-Cruz JJ, Cabrera-Leon A, Martin-Morales A, Fernandez A, Burgos R, Rejas J: Male erectile dysfunction and health-related quality of life. *Eur Urol* **44**, 245-253, 2003
28. Andersson KE: Erectile physiological and pathophysiological pathways involved in erectile dysfunction. *J Urol* **170**, S6-S14, 2003
29. Milss TM, Lewis RW, Wingard CJ, Linder AE, Jin L, Webb RC: Vasoconstriction, RhoA/Rho-kinase and the erectile response. *Int J Impot Res* **15**, S20-24, 2003
30. Vickers MA, Satyanarayana R: Phosphodiesterase type 5

- inhibitors for the treatment of erectile dysfunction in patients with diabetes mellitus. *Int J Impot Res* **14**, 466-471, 2002
31. Siroky MB, Azadzi KM: Vasculogenic erectile dysfunction: newer therapeutic strategies. *J Urol* **170**, S24-S30, 2003
 32. Thornalley PJ: Use of aminoguanidine (Pimagedine) to prevent the formation of advanced glycation endproducts. *Arch Biochem Biophys* **419**, 31-40, 2003
 33. Leslie RDG, Beyan H, Sawtell P, Boehm BO, Spector TD, Snieder H: Level of an advanced glycated end product is genetically determined. A study of normal twins. *Diabetes* **52**, 2441-2444, 2003
 34. Sasso F, Falabella R, Gentile G, Servello C, Gulino G: Blood gas changes in the corpora cavernosa: metabolic and histomorphometric implications in the patient with erectile dysfunction. *J Urol* **169**, 2270-2274, 2003
 35. Fagherazzi C, Bax G, Piarulli F, Giglia G, Marin N, Fedele D: Validità di un miniquestionario nello screening dell'impotenza erettile. *Il Diabete* **8**, S125 (A), 1996
 36. Bax G, Coscelli C, Fedele D, Fei L, Ghirlanda G, Menzinger G, Santeusano F: Impotenza diabetica: approccio alla diagnosi e alla terapia. *Il Diabete* **8**, S6-10, 1996
 37. Rosen RC, Riley A, Wagner G, Osterloh IH, Kirkpatrick J, Mishra A. The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology* **9**, 822-830, 1997
 38. Cappelleri JC, Rosen RC, Smith MD, Mishra A, Osterloh IH: Diagnostic evaluation of the erectile function domain of the international index of erectile function. *Urology* **54**, 346-351, 1999
 39. Petrone L, Mannucci E, Corona G, Bartolini M, Forti G, Giommi R, Maggi M: Structured interview on erectile dysfunction (SIEDY): a new, multidimensional instrument for quantification of pathogenetic issues on erectile dysfunction. *Int J Impot Res* **15**, 210-220, 2003
 40. Latini DM, Penson DF, Colwell HH, Lubeck DP, Mehta SS, Henning JM, Lue TF: Psychological impact of erectile dysfunction: validation of a new health related quality of life measure for patients with erectile dysfunction. *J Urol* **168**, 2086-2091, 2002
 41. Costa P, Arnould B, Cour F, Boyer P, Marrel A, Jaudinot EO, Solesse de Gendre A. Quality of Sexual Life Questionnaire (QVS): a reliable, sensitive and reproducible instrument to assess quality of life in subjects with erectile dysfunction. *Int J Impot Res* **15**, 173-184, 2003
 42. Bodie J, Lewis J, Schow D, Monga M: Laboratory evaluations of erectile dysfunction: an evidence based approach. *J Urol* **169**, 2262-2264, 2003
 43. Bax G, Fedele D: La diagnostica neurologica del deficit erettile. In: Fedele D, Belgrano E, Forti G (Eds): *La disfunzione erettile*. Kurtis, Milano, 2002, p. 153-163
 44. Eckholdt H, Arezzo JC, Melman A: Quantitative sensory testing of the penis optimizing the clinical neurological examination. *J Urology* **169**, 2266-2269, 2003
 45. Speel TG, Van Langen H, Wijkstra H, Meuleman EJ: Penile duplex pharmaco-ultrasonography revisited: Revalidation of the parameters of the cavernous arterial response. *J Urol* **169**, 216-220, 2003
 46. Kloner RA, Mullin SH, Shook T, Matthews R, Mayeda G, Burstein S, Peled H, Pollick C, Choudhary R, Rosen R, Padma-Nathan H: Erectile dysfunction in the cardiac patient: how common and should we treat? *J Urol* **170**, S46-50, 2003
 47. Bax G, Marin N, Piarulli F, Lamonica M, Bellio F, Fedele D: Rigiscan evaluation of specific nervous impairment in patients with diabetes and erectile disorders. *Diabetes Care* **21**, 1159-1161, 1998
 48. Levine LA: Nocturnal penile tumescence and rigidity monitoring for the evaluation of erectile dysfunction In: Carson C, Kirby R, Golstein I (Eds): *Textbook of erectile dysfunction*. ISIS Medical Media, Oxford 1999, p. 267-275
 49. Heaton JP, Morales A, Adams MA, Johnston B, El-Rashidy R: Recovery of erectile function by the oral administration of apomorphine. *Urology* **45**, 200-206, 1995
 50. Dula E, Bukofzer S, Perdok R, George M: Double-blind, crossover comparison of 3 mg apomorphine SL with placebo and with 4 mg apomorphine SL in male erectile dysfunction. *Eur Urol* **39**, 58-63, 2001
 51. Heaton JP, Altwein JE: The role of apomorphine SL in the treatment of male erectile dysfunction. *BJU Int* **88**, S36-38, 2001
 52. 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* **1281**, 421-426, 1999
 53. Boulton AJ, Selam JL, Sweeney M, Ziegler D: Sildenafil citrate for the treatment of erectile dysfunction in men with type II diabetes mellitus. *Diabetologia* **44**, 1296-1301, 2001
 54. Goldstein I, Lue TF, Padma-Nathan H, Rosen RC, Steers WD, Wicker PA: Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. *J Urol* **167**, 1197-1203, 2002
 55. Fink HA, Mac Donald R, Rutks IR, Nelson DB, Wilt TJ: Sildenafil for male erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* **1621**, 349-360, 2002
 56. Padma Nathan H, Eardley I, Kloner RA, Laties AM, Montorsi M: a 4 years update on the safety of sildenafil citrate (Viagra). *Urology* **60**, S67-90, 2002
 57. Fedele D, Lamonica M, Bax G: Experience with sildenafil in diabetes. *Diabetes Nutr Metab* **15**, 49-52, 2002
 58. Sperling H, Eisenhardt A, Virchow S, Hauck E, Lenk S, Porst H, Stief C, Wetterauer U, Rubben H, Muller N, Siffert W: Sildenafil response is influenced by the g protein $\beta 3$ subunit GNB3 C825T polymorphism: a pilot study. *J Urol* **169**, 1048-1051, 2003
 59. Brock GB, McMahon CG, Chen KK, Costigan T, Shen W, Watkins V, Anglin G, Whitaker S: Efficacy and safety of tadalafil for the treatment of erectile dysfunction: results of integrated analyses. *J Urol* **168**, 1332-1336, 2002
 60. Saenz de Tejada I, Anglin G, Knight JR, Emmick JT: Effects of tadalafil on erectile dysfunction in men with diabetes. *Diabetes Care* **25**, 2159-2164, 2002
 61. Porst H, Padma-Nathan H, Giuliano F, Anglin G, Varanese

- L, Rosen R: Efficacy of tadalafil for the treatment of erectile dysfunction at 24 and 36 hours after dosing: a randomized controlled trial. *Urology* **62**, 121-125, 2003
62. Hellstrom WJ, Overstreet JW, Yu A, Saikali K, Shen W, Beasley CM Jr, Watkins VS: Tadalafil has no detrimental effect on human spermatogenesis or reproductive hormones. *J Urol* **170**, 887-891, 2003
63. Hellstrom WJ, Gittelman M, Karlin G, Segerson T, Thibonnier M, Taylor T, Padma-Nathan H: Vardenafil Study Group. Sustained efficacy and tolerability of vardenafil, a highly potent selective phosphodiesterase type 5 inhibitor, in men with erectile dysfunction: results of a randomized, double-blind, 26-week placebo-controlled pivotal trial. *Urology* **61**, S8-14, 2003
64. Young JM: Vardenafil. *Expert Opin Investig Drugs* **11**, 1487-1496, 2002
65. Goldstein I, Young JM, Fischer J, Bangerter K, Segerson T, Taylor T: Vardenafil Diabetes Study Group. Vardenafil, a new phosphodiesterase type 5 inhibitor, in the treatment of erectile dysfunction in men with diabetes: a multicenter double-blind placebo-controlled fixed-dose study. *Diabetes Care* **26**, 777-783, 2003
66. Brock G, Nehra A, Lipshultz LI, Karlin GS, Gleave M, Seger M, Padma-Nathan H: Safety and efficacy of vardenafil for the treatment of men with erectile dysfunction after radical retropubic prostatectomy. *J Urol* **170**, 1278-1283, 2003
67. Linet OI, Ogrinc FG: Efficacy and safety of intracavernosal alprostadil in men with erectile dysfunction. The Alprostadil Study Group. *N Engl J Med* **334**, 873-877, 1996
68. Dinsmore WW, Alderdice DK: Vasoactive intestinal polypeptide and phentolamine mesylate administered by autoinjector in the treatment of patients with erectile dysfunction resistant to other intracavernosal agents. *Br J Urol* **81**, 437-440, 1998
69. Padma-Nathan H, Hellstrom WJ, Kaiser FE, Labasky RF, Lue TF, Nolten WE, Norwood PC, Peterson CA, Shabsigh R, Tam PY: Treatment of men with erectile dysfunction with transurethral alprostadil. Medicated Urethral System for Erection (MUSE) Study Group. *N Engl J Med* **336**, 1-7, 1997
70. Ghandi TK, Weingart SR, Borus J, Seger AC, Peterson J, Burdick E, Seger DL, Shu K, Federico F, Leape LL, Bates DW: Advers drug events in ambulatory care. *N Engl J Med* **348**, 1556-1564, 2003
71. Wyllie MG: The phosphodiesterase inhibitor "war". *BJU Int* **91**, 573-574, 2003
-