

Liraglutide e Dulaglutide migliorano la funzione erettile in uomini con diabete mellito di tipo 2 e disfunzione erettile: risultati di uno studio osservazionale di coorte della durata di 12 mesi



Giuseppe Lisco¹, Anna De Tullio¹, Nicola Bartolomeo¹, Domenico Triggiani¹, Emilio Jirillo¹, Giuseppina Piazzolla¹, Giovanni De Pergola², Edoardo Guastamacchia¹, Vincenzo Triggiani¹, Vito Angelo Giagulli^{1*}

¹Dipartimento Interdisciplinare di Medicina, Università degli Studi di Bari Aldo Moro; ²Unità di Geriatria e Medicina Interna, Istituto Nazionale di Gastroenterologia, IRCCS "De Bellis", Castellana Grotte (Bari), Italia.

*Corresponding author

BACKGROUND

La disfunzione erettile (DE) e la malattia cardiovascolare aterosclerotica hanno un substrato fisiopatologico comune nel diabete mellito di tipo 2 (DM2). Inoltre, uomini con DM2 e DE sono frequentemente ipogonadici.

OBIETTIVI

Dal momento che gli agonisti del recettore del glucagon-like peptide 1 (GLP-1RAs) forniscono protezione cardiovascolare e migliorano i livelli di testosterone (1,2), il potenziale terapeutico di questa classe di farmaci richiede di essere meglio elucidato in pazienti con DM2, DE ed ipogonadismo funzionale (3).

DISEGNO DELLO STUDIO E METODI

Studio di coorte, retrospettivo, della durata di un anno condotto su 108 pazienti ambulatoriali. I dati sono stati ricavati dalle cartelle cliniche. Sono stati esclusi pazienti che non avevano prestato il proprio consenso informato. Sono stati inclusi pazienti in trattamento stabile con metformina (n = 45) e con GLP-1RAs più metformina (n = 63). I pazienti trattati con sola metformina avevano una emoglobina glicata (HbA1c) di partenza (T0) ≤7%. I pazienti trattati con GLP-1RAs e metformina avevano una HbA1c al T0 >7%. Le dosi medie ricevute per l'intera durata dell'osservazione di metformina, liraglutide e dulaglutide sono state rispettivamente di 2.000 mg/die, 1,2 mg/die e 1,5 mg/settimanali. Tutti hanno ricevuto una dieta ipocalorica a basso indice glicemico secondo lo stile Mediterraneo (1.500 ± 200 Kcal/die) ed indicazione ad effettuare esercizio fisico aerobio ad intensità bassa-moderata per almeno 150 minuti a settimana.

La DE è stata diagnosticata a stadiata mediante il questionario validato International Index of Erectile Function a 5 items (IIEF5) sia a T0 che dopo un anno (T12) di trattamento in entrambi i gruppi.

La diagnosi di ipogonadismo è stata posta sulla base di aspetti clinici suggestivi (riferita DE, calo della libido, riduzione della frequenza/intensità dell'erezione mattutina e durante un rapporto sessuale) e sulla base dei livelli di Testosterone Totale (TT) <300 ng/dL e/o di Testosterone libero (FT) <6,5 ng/dL.

END-POINTS E OUTCOMES

1. Stima delle differenze (T0 - T12) dei seguenti parametri: HbA1c, glicemia a digiuno, indice di massa corporea (IMC), TT, FT e IIEF5.
2. Valutazione dei fattori predittivi di guadagno della funzione erettile dopo un anno di trattamento farmacologico.

RISULTATI

Le caratteristiche cliniche ed anamnestiche dei 108 pazienti sono riportate in Tabella 1. Tra questi, 53 (49%) erano eugonadici e 55 (51%) ipogonadici. Tra i pazienti trattati con metformina, 25 (56%) erano eugonadici e 20 (44%) ipogonadici. Tra i pazienti in trattamento con GLP-1RAs e metformina, 34 (54%) erano in liraglutide e 29 (46%) in dulaglutide. Tra questi, 28 erano eugonadici (15 in liraglutide e 13 in dulaglutide) e 35 ipogonadici (19 in liraglutide, and 16 in dulaglutide).

Il punteggio IIEF5 è risultato compreso tra 13 e 19, confermando la diagnosi di DE di grado lieve o lieve-moderato in tutti.

Tabella 1. Caratteristiche al basale della popolazione esaminata

Parametri	GLP-1RAs + metformina (n = 63)	Metformina (n = 45)	p-value
Età (anni)	59 [56 - 65]	60 [58 - 64]	0,84
Durata diabete (anni)	6 [5 - 7]	6 [5 - 7]	0,53
Ipertensione (n, %)	41 (65)	31 (68,9)	0,68
Insufficienza renale cronica (n, %)	8 (9,5)	3 (6,7)	0,73
Malattia cardiovascolare aterosclerotica accertata (n, %)	19 (30,2)	17 (37,8)	0,4
Stenosi carotidea (n, %)	30 (47,6)	27 (60)	0,2

Il controllo glicemico raggiunto a T12 è stato migliore nel gruppo trattato con GLP-1RAs + metformina (HbA1c T0: 8,3 ± 0,2 vs. HbA1c T12: 7% ± 0,3%, p < 0,0001) rispetto alla sola metformina (HbA1c T0: 7 ± 0,5 vs. HbA1c T12: 7,3 ± 0,4, p = 0,0007). I pazienti trattati con GLP-1RAs + metformina rispetto alla sola metformina hanno perso maggiormente peso (-5,8 ± 0,7 kg, p < 0,0001), ridotto maggiormente la circonferenza addominale (-4,99 ± 0,6 cm, p < 0,0001), migliorato i livelli di HbA1c (-0,56% ± 0,13%, p < 0,0001) e glicemia a digiuno (-25,5 ± 3 mg/dL, p < 0,0001), TT (+41,4 ± 6,1 ng/dL, p < 0,0001), FT (0,44 ± 0,1 ng/dL, p < 0,0001) e funzione erettile (IIEF5: +2,26 ± 0,26, p < 0,0001). I risultati sono rappresentati in dettaglio nelle Tabelle 2 e 3.

Tabella 2. Variazioni dei parametri antropometrici, clinici ed ormonali tra T0 e T12

Parametri	GLP-1RAs + metformin (n = 63)			Metformin (n = 45)		
	T0	T12	p	T0	T12	p
Glicemia a digiuno (mg/dL)	170±13.2	124.9±8.5	<.0001	138.9±12.5	144.2±12.7	0.0255
HbA1c (%)	8.3±0.2	7±0.3	<.0001	7±0.5	7.3±0.4	0.0007
Peso (kg)	107.6±7.4	98.4±5.1	<.0001	98.7±6	98.4±5.8	0.2963
IMC (kg/m ²)	34±1.7	30.8±1.1	<.0001	33.7±1.7	33.3±1.8	0.0289
Circonferenza addome (cm)	114 [110-116]	105 [102-108]	<.0001	110 [107-112]	108 [105-110]	0.0025
IIEF5 (punteggio)	15.3±1.4	18.9±1.2	<.0001	15.7±1.7	16.7±1.5	0.0005
LH (U/L)	6.3±0.8	6.8±0.8	0.003	5.9 [5-6.4]	6 [5.8-6.9]	0.0002
FSH (U/L)	6.6±0.7	6.9±0.5	<.0001	6.6 [5.9-7.2]	6.8 [6.1-7.2]	0.0002
SHBG (nM/L)	35.4±2.1	39.4±1.7	<.0001	36 [35-37]	38 [36-39]	<.0001
Free Testosterone (pg/mL)	5.9 [5-6.6]	6.6 [6.2-6.8]	<.0001	6.4 [5.2-7.1]	6.3 [5.3-7.1]	0.3066
Total Testosterone (ng/dL)	303.7±41.7	337.7±34.3	<.0001	324 [278-368]	288 [278-321]	0.0049

Abbreviazioni: HbA1c = Emoglobina glicata; IMC = Indice di Massa Corporea; IIEF5 = International Index of Erectile Function a 5 item; LH = Luteinizing Hormone; FSH = Follicle-Stimulating Hormone; SHBG = Sex-Hormone Binding Globulin. In grassetto la significatività statistica (p value <0,05).

Tabella 3. Valutazione dell'effetto indipendente del trattamento anti-iperlipidico e della variabili basali sulle variazioni dei parametri antropometrici, glicemici e ormonali tra T0 e T12

Variazione (T12 - T0)	GLP-1RAs + metformina vs. metformina		Effetto dell'aumento di 1 unità dei parametri basali	
	Coeff. ± ES	p	Coeff. ± ES	p
Glicemia a digiuno (mg/dL)	-25.54±3.09	<.0001	0.2±0.08	0.0090
HbA1c (%)	-0.56±0.13	<.0001	0.16±0.09	0.0808
Peso (kg)	-5.82±0.69	<.0001	0.66±0.04	<.0001
IMC (kg/m ²)	-2.66±0.21	<.0001	0.52±0.06	<.0001
Circonferenza addome (cm)	-4.99±0.6	<.0001	0.67±0.06	<.0001
IIEF5 (punteggio)	2.26±0.26	<.0001	0.13±0.08	0.1169
LH (U/L)	0.37±0.17	0.0328	0.41±0.09	<.0001
FSH (U/L)	0.12±0.08	0.1429	0.66±0.06	<.0001
SHBG (nM/L)	1.64±0.36	<.0001	0.05±0.09	0.5738
Free Testosterone (pg/mL)	41.41±6.11	<.0001	0.5±0.07	<.0001
Total Testosterone (ng/dL)	0.44±0.09	<.0001	0.54±0.05	<.0001

Abbreviazioni: GLP-1RAs = Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists; ES = Errore Standard; HbA1c = Emoglobina glicata; IMC = Indice di Massa Corporea; IIEF5 = International Index of Erectile Function a 5 item; LH = Luteinizing Hormone; FSH = Follicle-Stimulating Hormone; SHBG = Sex-Hormone Binding Globulin. In grassetto la significatività statistica (p value <0,05).

Un'analisi secondaria che ha valutato il peso delle singole variabili nel predire il recupero della funzione erettile (stimato come aumento del punteggio all'IIEF5 dopo 12 mesi) ha evidenziato che età, durata di diabete, ipertensione arteriosa, malattia CV aterosclerotica accertata, controllo glicemico, peso corporeo, circonferenza addominale e funzionalità testicolare non hanno avuto un peso significativo. Al contrario, la storia di ateromasia carotidea era positivamente associata al guadagno in termini di IIEF5 mentre l'IMC era negativamente associato ad esso.

Dopo aver escluso dal modello la variazione del peso, i livelli iniziali di TT e FT, i parametri associati al recupero della funzionalità erettile sono stati un più alto valore di punteggio IIEF5 iniziale (coefficiente stimato: 0,16 ± 0,08, p = 0,045) e la presenza di stenosi carotidea (0,50 ± 0,24, p = 0,045).

Il determinante del punteggio IIEF5 finale è stato il trattamento farmacologico con GLP-1RAs più metformina stabile per un anno (2,74 ± 0,53, p<0,0001). I risultati dell'analisi multivariata sono esibiti in Tabella 4.

Tabella 4. Valutazione dei parametri associati a recupero della funzione erettile

Parametri	Coeff. ± SE	p-value
Trattamento (GLP-1RAs + metformina vs. metformina)	2.74±0.53	<.0001
IIEF5 iniziale	0.16±0.08	0.0450
Età*	-	-
Stenosi carotidea (si vs. no)	0.50±0.24	0.0372
Variazione di peso (T12-T0)	-0.08±0.03	0.0134
Variazione di IMC (T12-T0)*	-	-
Circonferenza addome iniziale	-0.05±0.02	0.0537
Variazione della glicemia a digiuno (T12-T0)	-0.02±0.008	0.0184
LH iniziale	0.15±0.11	0.1740
FSH iniziale	0.42±0.16	0.0111
FT iniziale*	-	-

Abbreviazioni: GLP-1RAs = Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists; ES = Errore Standard; IIEF5 = International Index of Erectile Function a 5 item; LH = Luteinizing Hormone; FSH = Follicle-Stimulating Hormone; FT = Free-Testosterone. In grassetto la significatività statistica (p value <0,05).

DISCUSSIONE

L'associazione tra GLP-1RAs e metformina rispetto alla sola metformina ha migliorato significativamente la funzione erettile di pazienti con DM2 e DE dopo 12 mesi di trattamento farmacologico. Tale miglioramento è stato parzialmente indipendente dalle differenti caratteristiche basali delle due popolazioni e della funzione testicolare dei partecipanti in entrambi i tempi (T0 e T12).

CONCLUSIONE

È possibile ipotizzare che i GLP-1RAs inducano una risposta vasoattiva favorevole a carico della circolazione peniena come accade a livello sistemico. Studi controllati si rendono necessari per confermare questa ipotesi.