

EFFETTO DEL TRATTAMENTO CON AGONISTI DEL RECETTORE DEL GLP-1 SULLA DISFUNZIONE ERETTILE IN PAZIENTI CON DIABETE MELLITO DI TIPO 2 CON E SENZA IPOGONADISMO: RISULTATI DI UNO STUDIO OSSERVAZIONALE RETROSPETTIVO

Lisco G, Ramunni MI, De Pergola G, Jirillo E, Guastamacchia E, Triggiani V, Giagulli VA
Dipartimento Interdisciplinare di Medicina, Università degli Studi di Bari Aldo Moro

BACKGROUND E RAZIONALE DELLO STUDIO

La disfunzione erettile (DE) è presente in circa la metà degli uomini con diabete mellito di tipo 2 (DM2) e circa un uomo su tre con DM2 è affetto da ipogonadismo. La DE è espressione di danno d'organo e, specialmente in pazienti giovani con DM2, è da ritenersi un importante fattore di rischio cardiovascolare (CV). Gli agonisti del recettore del GLP-1 (GLP-1 RA) somministrati in associazione a terapia sostitutiva con testosterone in pazienti con DM2 e ipogonadismo maschile potrebbero migliorare la funzione erettile. Tuttavia, l'effetto dei GLP-1 RA in associazione a metformina (MET), dieta ed attività fisica sulla funzione erettile in pazienti con DM2 e DE, indipendentemente dalla coesistenza di ipogonadismo maschile, non è stato ancora completamente studiato.

OBIETTIVO

Analizzare l'effetto del trattamento con GLP-1 RA in aggiunta a MET, dieta ipocalorica e attività fisica rispetto a MET + dieta ipocalorica ed attività fisica sulla funzione erettile di uomini con DM2 e DE con e senza ipogonadismo.

METODI

Sono stati esaminati retrospettivamente uomini con DM2 precedentemente trattati con MET alla massima dose giornaliera tollerata in aggiunta a dieta e attività fisica. I pazienti con valori di HbA1c <7,2% avevano continuato il trattamento in atto senza alcuna variazione mentre quelli con HbA1c ≥7,2% e malattia cardiovascolare accertata (CVD) o almeno due fattori di rischio maggiori per CVD avevano ricevuto la prescrizione di un GLP-1 RA in aggiunta alla terapia in atto. La presenza di DE era stata accertata e la sua severità classificata sulla base del punteggio ottenuto all'International Index of Erectile Function 5 (IIEF5). L'ipogonadismo era stato diagnosticato in caso di riscontro, in due distinte misurazioni, di Testosterone totale (TT) <300 ng/dL e/o Testosterone libero (FT) <6,5 ng/dL. Sono stati inclusi nell'analisi i pazienti che avevano prestato il consenso informato e per i quali era disponibile un follow-up di 12 mesi con dati anamnestici, clinici e laboratoristici completi.

OUTCOMES

Variazione tra basale e 12 mesi delle seguenti variabili:

1. Peso corporeo, indice di massa corporea, circonferenza addome, HbA1c, glicemia a digiuno
2. punteggio IIEF5, globulina legante gli ormoni sessuali (SHBG), TT, FT

CLUSTERIZZAZIONE DEI PAZIENTI

La popolazione esaminata è stata suddivisa in 2 gruppi in accordo ai livelli di testosterone basale: eugonadici ed ipogonadici. Ciascun gruppo è stato ulteriormente suddiviso in accordo al trattamento prescritto al tempo della prima valutazione: MET e GLP-1 RA + MET.

CARATTERISTICHE DELLA POPOLAZIONE

Sono stati esaminati 108 pazienti (Tabella 1), 60 eugonadici (55,5%) e 48 ipogonadici (44,5%). Tra i pazienti eugonadici, 25 erano stati trattati con MET (42%) e 35 (58%) con GLP-1 RA (Liraglutide, 19; Dulaglutide, 16) + MET. Tra i pazienti ipogonadici, 20 (42%) erano stati trattati con MET e 28 (58%) con GLP-1 RA (Liraglutide, 18; Dulaglutide, 10) + MET.

L'età media dei pazienti era 60 anni e la durata di DM2 pari a 6 anni. La principale comorbilità associata al DM2 era l'ipertensione arteriosa (67%), seguita da aterosclerosi carotidea (45%), CVD (35%). In anamnesi, tutti i pazienti avevano lamentato DE; il valore mediano dello score IIEF5 era di 15 [13; 19]. Oltre i 2/3 dei pazienti presentava una disfunzione erettile di grado lieve-moderato (IIEF5 <17).

Tabella 1. Caratteristiche di base della popolazione esaminata nello studio retrospettivo.

Variabili	Caratteristiche basali della popolazione studiata			
	Eugonadici		Ipogonadici	
	MET (n = 25)	GLP-1 RA + MET (n = 35)	MET (n = 20)	GLP-1 RA + MET (n = 28)
Età (anni)	59,8 (4,3)	60,5 (5)	61 (4,5)	60 (5)
Peso corporeo (kg)	98,5 (6)	109,2 (5,7)	99 (5,8)	105,6 (8,6)
BMI (kg/m ²)	33,5 (1,8)	33,9 (1,6)	33,9 (1,6)	34,2 (1,8)
Circonferenza addome (cm)	109,1 (4)	113,3 (5,3)	109,4 (4,5)	112,8 (4,9)
HbA _{1c} (%)	7 (0,5)	8,3 (0,2)	7 (0,5)	8,3 (0,1)
Glicemia a digiuno (mg/dL)	138,3 (12)	174,2 (12,8)	139,6 (12,9)	164,8 (11,5)
IIEF5	15,7 (1,7)	15,2 (1,3)	15,8 (1,7)	15,4 (1,4)
Testosterone totale (ng/dL)	362,8 (21,6)	335,5 (26,8)	273,6 (10,4)	263,9 (10,6)
Testosterone libero (ng/dL)	7 (0,5)	6,5 (0,5)	5,1 (0,2)	4,9 (0,2)
LH (IU/L)	6 (1,1)	6,3 (0,8)	5,9 (1,2)	6,3 (0,8)
FSH (IU/L)	6,5 (0,7)	6,5 (0,7)	6,6 (0,6)	6,6 (0,7)
SHBG (nM/L)	35,8 (1,5)	34,9 (2,3)	36 (1,4)	36,1 (1,6)

I dati sono presentati come medie e deviazione standard.

Abbreviazioni

BMI: Body Mass Index; HbA_{1c}: emoglobina glicata; IIEF5: International Index of Erectile Function (5 items); LH: Luteinizing Hormone; FSH: Follicle-Stimulating Hormone; SHBG: Sex Hormone Binding Globulin

RISULTATI

Il trattamento con MET non ha prodotto risultati clinicamente rilevanti, come dimostrato dal confronto tra i parametri antropometrici, laboratoristici (inclusi esami ormonali) e funzione erettile sia in pazienti con ipogonadismo che eugonadici. In questi ultimi, si è registrata una riduzione significativa dei livelli di TT [-34,12 (43,68) ng/dL, p = 0,01]. I pazienti trattati con GLP-1 RA + MET hanno ottenuto una significativa riduzione di peso corporeo, circonferenza addome, glicemia a digiuno ed HbA_{1c}. È stato, inoltre, osservato un aumento dei valori di TT sia in pazienti con ipogonadismo [56,32 (28,94) ng/dL, p <0,001] che tra gli eugonadici [16,23 (32,31) ng/dL, p = 0,01]. Il punteggio ottenuto al questionario IIEF5 dopo 12 mesi di trattamento con GLP-1 RA + MET è risultato essere maggiore rispetto al basale sia in pazienti eugonadici [3,71 (1,75)] che tra gli ipogonadici [3,54 (1,95)]. I risultati del confronto dei differenti trattamenti in accordo alla funzione testicolare ed alla terapia medica sono mostrati in dettaglio nelle Tabelle 2, 3, 4 e 5.

Tabella 2. Confronto tra le variazioni medie stimate dei parametri antropometrici e laboratoristici tra il tempo 0 e dopo 12 mesi di trattamento con MET in pazienti eugonadici versus ipogonadici

	Peso (kg)	BMI (kg/m ²)	Circonferenza addome (cm)	Glicemia a digiuno (mg/dL)	HbA _{1c} (%)	IIEF5	SHBG (nM/L)	TT (ng/mL)	FT (pg/mL)
Differenza media	-2,1	-0,7	-0,6	0,74	-0,13	0,76	0,85	-38,27	-0,3
IC 95%	[-3,1; -1,1]	[-1,4; -0,14]	[-2,5; 1,26]	[-8,44; 9,9]	[-0,48; 0,22]	[-0,33; 1,85]	[-0,48; 2,18]	[-58,4; -18,1]	[-0,59; -0,05]
p-value	<0,001	0,018	0,508	0,87	0,46	0,17	0,2	<0,001	<0,02

Tabella 3. Confronto tra le variazioni medie stimate dei parametri antropometrici e laboratoristici tra il tempo 0 e dopo 12 mesi di trattamento con GLP-1 RA + MET in pazienti eugonadici versus ipogonadici

	Peso (kg)	BMI (kg/m ²)	Circonferenza addome (cm)	Glicemia a digiuno (mg/dL)	HbA _{1c} (%)	IIEF5	SHBG (nM/L)	TT (ng/mL)	FT (pg/mL)
Differenza media	-0,83	0,03	0,5	-8,44	-0,07	0,17	0,89	-40,1	-0,94
IC 95%	[-3,15; 1,49]	[-0,71; 0,76]	[-1,17; 2,17]	[-15,05; -1,83]	[-0,22; 0,08]	[-0,77; 1,11]	[-0,44; 2,22]	[-55,74; -24,44]	[-1,22; -0,66]
p-value	0,47	0,93	0,55	0,013	0,36	0,71	0,19	<0,001	<0,001

Tabella 4. Confronto tra le variazioni medie stimate dei parametri antropometrici e laboratoristici tra il tempo 0 e dopo 12 mesi di trattamento con MET versus GLP-1 RA + MET in pazienti eugonadici

	Peso (kg)	BMI (kg/m ²)	Circonferenza addome (cm)	Glicemia a digiuno (mg/dL)	HbA _{1c} (%)	IIEF5	SHBG (nM/L)	TT (ng/mL)	FT (pg/mL)
Differenza media	-8,32	-2,47	-5,70	-54,47	-1,58	2,35	2,15	50,35	0,34
IC 95%	[-10,4; -6,4]	[-3,17; -1,78]	[-7,39; -4,08]	[-63,36; -45,57]	[-2,92; -0,23]	[1,30; 3,39]	[0,71; 3,58]	[30,72; 69,97]	[0,08; 0,59]
p-value	<0,001	<0,001	<0,001	0,02	<0,001	<0,001	0,004	<0,001	<0,001

Tabella 5. Confronto tra le variazioni medie stimate dei parametri antropometrici e laboratoristici tra il tempo 0 e dopo 12 mesi di trattamento con MET versus GLP-1 RA + MET in pazienti ipogonadici

	Peso (kg)	BMI (kg/m ²)	Circonferenza addome (cm)	Glicemia a digiuno (mg/dL)	HbA _{1c} (%)	IIEF5	SHBG (nM/L)	TT (ng/mL)	FT (pg/mL)
Differenza media	-9,59	-3,29	-6,86	-45,29	-1,64	2,94	2,11	52,17	0,96
IC 95%	[-11,80; -7,37]	[-4,03; -2,54]	[-8,80; -4,91]	[-50,49; -40,08]	[-1,85; -1,42]	[1,99; 3,88]	[0,90; 3,31]	[38,52; 65,81]	[0,63; 1,28]
p-value	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,001	<0,001	<0,001

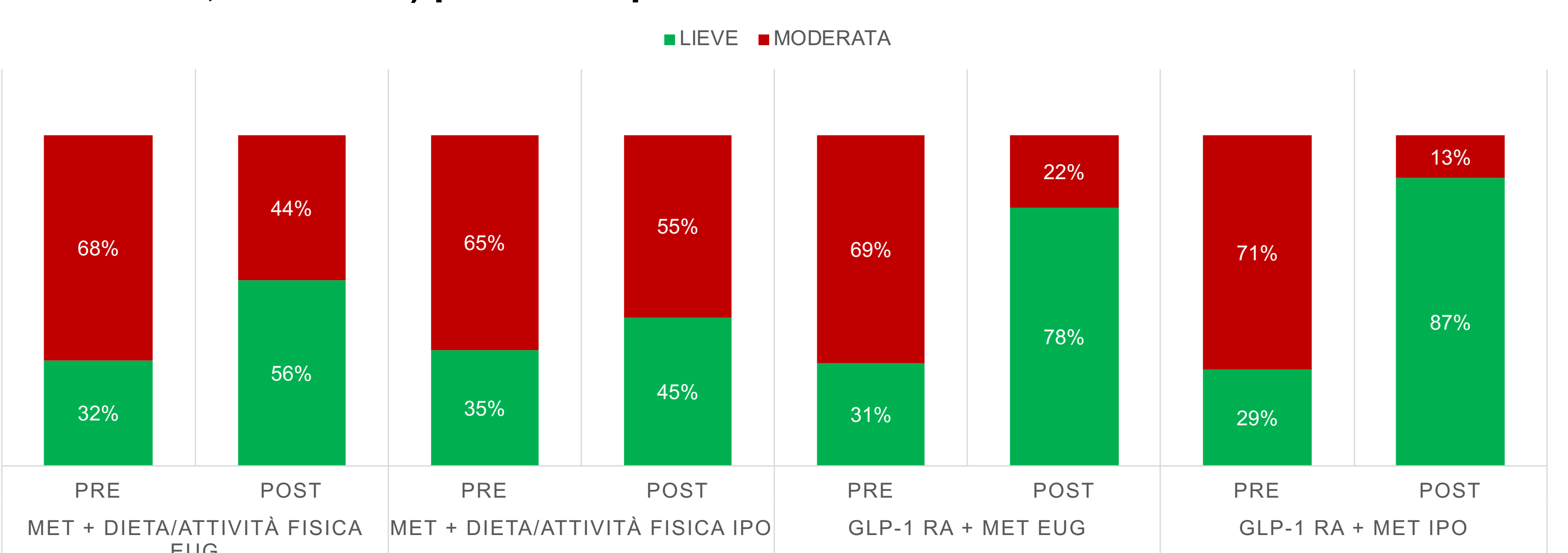
I dati sono presentati come differenze medie e intervalli di confidenza (IC 95%); la significatività statistica è stata impostata per valori di p-value <0,05 (rispetto a T0). In grassetto le differenze statisticamente significative.

Abbreviazioni

BMI: Body Mass Index; HbA_{1c}: emoglobina glicata; IIEF5: International Index of Erectile Function (5 items); LH: Luteinizing Hormone; FSH: Follicle-Stimulating Hormone; SHBG: Sex Hormone Binding Globulin.

Il trattamento con GLP-1 RA + MET rispetto a MET ha dimostrato di migliorare in modo più evidente la funzione erettile dopo 12 mesi di terapia come evidenziato in Figura 1.

Figura 1. Distribuzione della prevalenza della severità della DE (lieve, IIEF5 ≥17; moderata, IIEF5 <17) prima e dopo il trattamento nei 4 cluster esaminati.



CONCLUSIONI

I GLP-1 RA migliorano il controllo glicemico, riducono il peso corporeo e migliorano i livelli di TT e la funzione erettile dopo un anno di trattamento sia in pazienti eugonadici che ipogonadici.