

a cura di Simona Frontoni

*Ospedale Fatebenefratelli Isola Tiberina, Dipartimento di Medicina dei Sistemi, Università di Roma Tor Vergata*

## La disfunzione sessuale negli uomini e nelle donne con diabete: una riflessione sulle complicazioni? *Sexual dysfunction in men and women with diabetes: a reflection of their complications?*

Fiorenza Pesce, Alexi Di Cristofaro, Andrea Sansone,  
Danielle Mollaioli e Emmanuele A. Jannini

*Cattedra di Endocrinologia e Sessuologia Medica (ENDOSEX), Dipartimento di Medicina dei Sistemi,  
Università di Roma Tor Vergata*

DOI: <https://doi.org/10.30682/ildia2202e>

### ABSTRACT

*Diabetes Mellitus (DM) is associated with a plethora of micro- and macro-vascular complications which should be carefully investigated and treated in order to improve quality of life and reduce the risk of premature mortality. Female and male sexual dysfunction often occurs in diabetes; while cardiovascular complications are clearly involved, psychosexological factors, endocrine complications, and endothelial dysfunction all contribute to the pathogenesis of sexual dysfunctions. Sexual dysfunctions can also act as early biomarkers of cardiovascular disease.*

### KEYWORDS

*Diabetes, erectile dysfunction, premature ejaculation, female sexual dysfunction, hypogonadism, PDE5 inhibitors.*

### INTRODUZIONE

Il Diabete Mellito (DM) è una delle principali cause di decesso a livello mondiale, come riportato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (1); nel 2016, 1.6 milioni di morti avevano come causa diretta il diabete, con il 5% di aumento nella mortalità prematura.

I pazienti diabetici di norma vanno incontro a diverse complicanze micro e macrovascolari, tra cui la nefropatia, la retinopatia e la coronaropatia (1). Queste condizioni portano a delle drammatiche ripercussioni sulla qualità della vita del paziente e potrebbero contribuire significativamente alla sua morte prematura. La disfunzione ventricolare sinistra secondaria a cardiomiopatia diabetica è la complicazione più comune e la più frequente causa di morte nei pazienti diabetici (2).

Il diabete è sensibilmente associato alla disfunzione sessuale, i pazienti diabetici di ambo i generi riportano una salute sessuale fortemente compromessa. Nell'uomo, le complicazioni vascolari, il coinvolgimento neurologico e l'umore depresso potrebbero tutti contribuire al peggioramento della disfunzione erettile (3-4). Nella donna, la funzionalità sessuale è similmente interessata, anche se è ancora poco studiato quanto la sua insorgenza sia influenzata dalle diverse complicazioni (5).

Considerata l'alta prevalenza del diabete, con 451 milioni di pazienti nel 2017, che si stima diventino 693 milioni entro il 2045 (6) e l'aumento dell'aspettativa di vita media globale, diventerà necessario per tutti i clinici affrontare le disfunzioni sessuali nei pazienti diabetici. Tuttavia, la presenza di complicazioni cardiovascolari non può essere trascurata quando si considera la relazione tra diabete e le disfunzioni sessuali. Infatti, il diabete e le disfunzioni sessuali sono strettamente intrecciate, avendo una stretta associazione con fattori psicosessuologici, complicazioni endocrine e disfunzioni endoteliali. Tale associazione non può essere trascurata né dall'esperto di medicina sessuale né dal diabetologo; d'altra parte, la sessuologia potrebbe essere una "leva" sulla quale i clinici potrebbero aumentare la motivazione dei pazienti a migliorare i loro stili di vita. Abbiamo eseguito una revisione approfondita della letteratura disponibile sul tema dell'associazione tra salute sessuale e DM su PubMed e Scholar al fine di riportare come le diverse caratteristiche di quest'ultimo (come la disfunzione endoteliale, la depressione e la terapia farmacologica) possano influenzare la salute sessuale, e come la valutazione della salute sessuale possa essere utile anche per la gestione clinica del paziente diabetico. È stata utilizzata la seguente stringa di ricerca: *diabetes AND ("erectile dysfunction" OR "sexual dysfunction" OR "premature ejaculation" OR "hypoactive sexual desire")*.

## IL DIABETE COME FATTORE DI RISCHIO PER LA MANIFESTAZIONE O IL PEGGIORAMENTO DELLA DISFUNZIONE SESSUALE

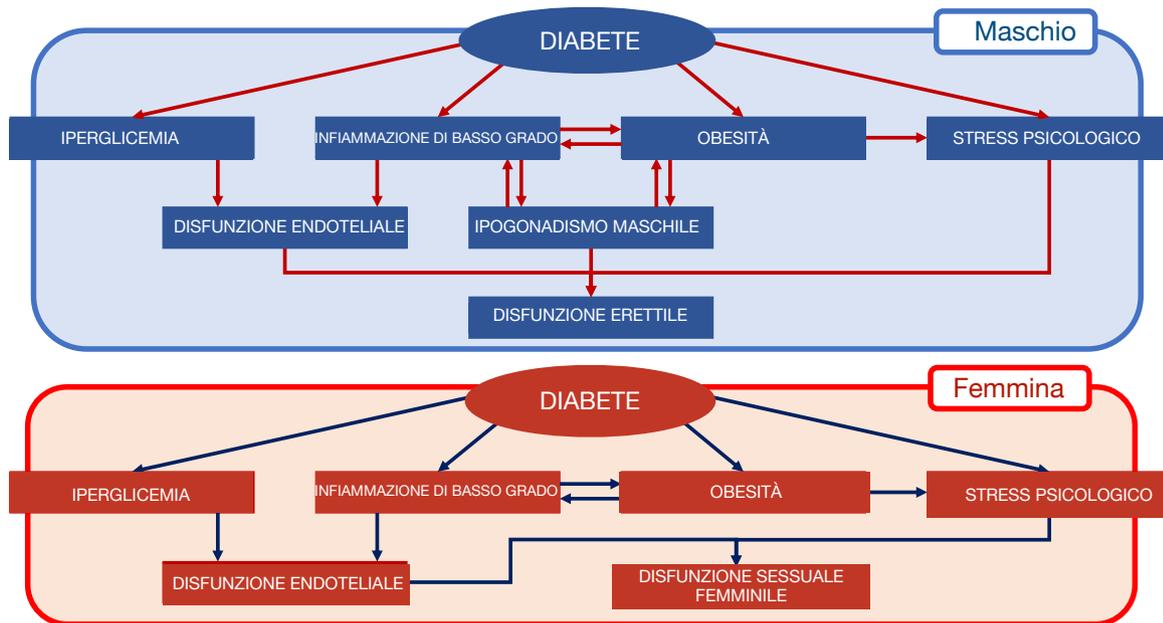
### Disfunzione Sessuale Maschile

Diverse possibili cause sono state proposte per correlare la disfunzione sessuale e il diabete (Fig. 1). L'ipotesi della "diminuzione delle arterie" per la Disfunzione Erettile (DE) si basa sull'alterazione dell'emodinamica peniena a seguito di un danno vascolare aterosclerotico; dato il piccolo calibro delle arterie peniene, il flusso sanguigno in questi vasi può subire una drastica riduzione una volta che le placche aterosclerotiche si sono formate (7). Questa ipotesi, benché consolidata, si concentra principalmente sulla DE vasculogenica (8), e quindi non si riesce ad adattare adeguatamente all'intero spettro delle complicazioni diabetiche.

Il diabete è strettamente correlato, tramite l'obesità, con l'ipogonadismo e viceversa. L'associazione tra obesità e diabete è abbastanza nota, spesso descritta con il termine comprensivo di "diabesità" fin dalla prima volta che questa parola fu usata nei primi anni Settanta (9). Inoltre, sono stati identificati diversi meccanismi molecolari che collegano l'obesità all'insulino-resistenza e al diabete di tipo 2 (DMT2) (10). L'obesità porta allo sviluppo dell'ipogonadismo ipogonadotropo funzionale, una condizione in parte risolta dalla perdita di peso (11-12) che può comportare una funzione sessuale compromessa (13-14). Gli interventi sulla dieta e sullo stile di vita sono il pilastro del trattamento, tuttavia la questione se la terapia sostitutiva con testosterone possa essere utile per migliorare lo stato metabolico e la funzione sessuale è stata più volte sollevata e le prove a riguardo sono contrastanti, come indicato nelle più recenti linee guida sull'indagine sul trattamento e il monitoraggio dell'ipogonadismo funzionale (15).

In breve, le prove attuali sembrano suggerire che il testosterone abbia molto meno effetto sull'adipe di quanto l'obesità non abbia sui livelli sierici di testosterone (16). La breve durata degli studi che indagano gli effetti del trattamento con testosterone sullo stato metabolico potrebbe tuttavia essere la causa di tali risultati incoerenti. In effetti, in un rapporto molto recente in un *real world setting*, che ha coinvolto 356 uomini ipogonadici con DMT2 seguiti per 11 anni, i soggetti sottoposti a terapia sostitutiva con testosterone hanno migliorato significativamente il controllo glicemico e lo stato metabolico rispetto al gruppo di controllo non trattati, con un minor numero di eventi cardiovascolari maggiori e decessi (17). Rispetto al controllo alla fine del follow-up, i soggetti trattati richiedevano un minor numero di dosi di

Figura 1 ◆



insulina, mostravano miglioramenti nel loro profilo lipidico e avevano una qualità di vita complessivamente migliore (secondo l'*International Index of Erectile Function and Aging Males' Symptoms scale*) (17).

### Disfunzione Sessuale Femminile

La Disfunzione Sessuale Femminile (DSF) è generalmente poco studiata, e lo stesso è vero anche per la DSF legata al diabete (18), nonostante il diabete sia il fattore di rischio metabolico più studiato in assoluto. Negli ultimi decenni sono state identificate diverse cause endocrine di DSF, una scoperta molto rilevante considerata l'alta prevalenza di condizioni ipofisarie, tiroidee, surrenali e gonadiche (19). Riguardo al diabete, studi di meta-analisi hanno riportato che la DSF è comune sia nel diabete mellito di tipo 1 (DMT1) sia nei pazienti affetti da DMT2, con una prevalenza crescente negli ultimi 15 anni e una significativa associazione con la depressione (5, 20). Da un punto di vista fisiopatologico, la DSF legata al diabete sembra essere principalmente dovuta a fattori psicologici piuttosto che organici, diversamente da quanto avviene negli uomini (Fig. 1). Sebbene tutti i domini della funzione sessuale femminile siano compromessi nelle pazienti diabetiche, il desiderio sembra essere il più interessato (21). L'eccitazione può essere ridotta come conseguenza di un abbassamento del flusso ematico nei tessuti genitali (22-23), analogamente alla compromissione dell'erezione dovuta a un ridotto flusso sanguigno nel pene; in un recente studio condotto su giovani donne, la perfusione dei tessuti clitoridei misurata attraverso la tensione di ossigeno transmucosale è stata associata con una compromissione dell'eccitazione, della lubrificazione, dell'orgasmo e della soddisfazione (24). Inoltre, solide prove supportano l'idea che l'obesità sia uno dei più, se non il più, potente determinante della DSF (25). Mentre l'obesità è certamente importante per l'insorgenza di disfunzioni sessuali anche negli uomini, nelle donne questa associazione è molto più forte (26-27), fornendo un sostegno sostanziale agli effetti negativi della "diabesità" sulla funzione sessuale femminile.

### SINTOMI SESSUALI COME INDICI PREDITTIVI PRECOCI DI COMPLICANZE

#### Disfunzione Sessuale Maschile

È generalmente accettato come la DE, condividendo molti fattori di rischio con le malattie cardiovascolari (3) ed essendo di per sé una manifestazione evidente di disfunzione endoteliale (28), sia un predittore di eventi cardiovascolari importanti (29). A questo proposito, la DE si trova al confine tra la medicina dei sistemi e la medicina sessuale (30).

La prevalenza della DE aumenta costantemente con l'invecchiamento (31), questa condizione è dovuta per la maggior parte a comorbilità, tra cui fattori endocrini (14), come l'ipogonadismo maschile (32), e fattori ambientali come il fumo di sigaretta (33). Diverse condizioni che possono portare allo sviluppo della DE restano clinicamente silenti per molto tempo, come dimostra l'infiammazione cronica di basso grado (34), che è stata identificata come un fattore di rischio per lo sviluppo della disfunzione endoteliale. Il diabete presenta uno stato di infiammazione di basso grado, avendo una relazione bidirezionale con l'obesità; l'obesità scatena l'infiammazione che a sua volta potrebbe causare resistenza all'insulina, generando così un circolo vizioso. Lo stato infiammatorio è associato ad una diminuzione del testosterone sierico (35), che a sua volta peggiora lo stato infiammatorio stesso riducendo i livelli di citochine pro-infiammatorie, come TNF- $\alpha$ , IL-6 e IL-1 $\beta$  (36-37), generando così un altro circolo vizioso.

A tal proposito, è quindi chiaro che le condizioni metaboliche hanno un effetto negativo ben definito sulla funzione sessuale. È generalmente accettato che la durata della patologia, l'età, la presenza di complicazioni e il livello di sovrappeso/obesità siano legate al rischio di sviluppare una disfunzione sessuale (38). I sintomi sessuali, tuttavia, non sempre sono una manifestazione tardiva di un deterioramento metabolico preesistente, anzi, al contrario, la DE potrebbe essere il primo sintomo con cui il diabete si presenta negli uomini (39-40), nonché uno dei primi segni di una malattia cardiovascolare (41). La già citata ipotesi delle dimensioni delle arterie (7) diventa di fondamentale importanza nel contesto della cardiologia preventiva, dato che le arterie coronarie hanno quasi il doppio del diametro di quelle peniene, e una riduzione nel flusso nelle arterie peniene avverrebbe quindi molto prima del presentarsi del danno alle coronarie. Inoltre, anche nei pazienti che sono asintomatici per le malattie cardiovascolari, il diabete è associato a una maggiore attivazione ossidativa dei monociti (42), e il trattamento con gli inibitori della PDE5 ha risultati potenzialmente benefici sulla conseguente disfunzione endoteliale (43). Poiché il DMT2 è spesso asintomatico (44), l'utilità dello screening è oggetto di discussione (45); tuttavia, indagare la presenza e la gravità delle disfunzioni sessuali può identificare i pazienti a rischio, sebbene l'indagine dovrebbe essere eseguita preferibilmente attraverso l'uso di questionari validati e *inventories* (46), anche fare una semplice domanda (come "hai difficoltà a raggiungere e mantenere l'erezione?") potrebbe essere utile per far emergere il disagio del paziente.

### **Disfunzione Sessuale Femminile**

Un'associazione significativa tra salute cardiovascolare e DSF emerge da un'ampia letteratura e dai meccanismi patogenetici descritti nella sezione precedente (5); tuttavia, come affermato da Maseroli et al. le donne sono meno interessate da questa correlazione rispetto agli uomini (47). D'altra parte, diversi altri fattori di rischio cardiovascolare intervengono nella transizione verso la menopausa e le malattie cardiovascolari sono meno indagate nelle donne che negli uomini, portando a esiti più gravi (48). Mentre nessuna relazione diretta può essere dedotta dalla letteratura attuale, è generalmente accettato, anche sulla base di quanto detto sopra, che l'esordio della DSF nelle pazienti diabetiche meriterebbe ulteriori ricerche.

### **EIACULAZIONE PRECOCE COME INDICATORE TRASCURATO DI ALTRE DISFUNZIONI SESSUALI NEGLI UOMINI DIABETICI**

Le disfunzioni sessuali maschili, come la DE e l'Eiaculazione Precoce (EP), sembrano essere fortemente correlate ed interconnesse in un circolo vizioso. Infatti, i pazienti con DE che tentano di aumentare il livello di eccitazione, al fine di avere e/o mantenere un'erezione adeguata, potrebbero sviluppare EP; al contrario, i pazienti con EP cercano di ridurre il loro livello di eccitazione, aumentando la probabilità di incorrere in un'ulteriore disfunzione erettile (49-50). Ne consegue che l'EP possa "nascondere" i sintomi della DE; risulta quindi di fondamentale importanza nel contesto dei pazienti con DM nei quali, come affermato, la DE potrebbe essere il sintomo di presentazione (39-40) o indicatore di complicanze CV (41). Tuttavia, mentre l'epidemiologia e l'eziologia della disfunzione erettile sono ben documentate nella popolazione con DM, la relazione tra EP e DM è scarsamente studiata. In una serie consecutiva di 676 pazienti di sesso maschile con DMT2, El-Sakka riporta in media una prevalenza di circa il 40% di EP (51). Una prevalenza molto

ridotta (28%) è stata invece riportata dallo studio SUBITO-DE, uno studio italiano condotto su 1503 uomini diagnosticati con DMT2 (52). Le ragioni di questa discrepanza non sono del tutto note. È possibile che la durata relativamente bassa della malattia (<24 mesi) nello studio SUBITO-DE possa spiegare in parte queste discrepanze. Nessuna differenza in termini di prevalenza di EP è stata riportata da Bellastella et al. (53) confrontando soggetti con DMT1 con un gruppo di controllo (24 vs 23,5%). Al contrario, una maggiore prevalenza di EP, strettamente associata alla presenza di DE, è stata riportata in pazienti con DMT2 rispetto al gruppo di controllo (53). Nonostante le controverse evidenze in letteratura, la presenza di DE nei pazienti diabetici può peggiorare lo stato di ansia da prestazione promuovendo sintomi dell'EP attraverso un meccanismo adattativo (50). Allo stesso modo, l'EP può essere associata ad una ridotta qualità della vita e ad una maggiore prevalenza di sintomi di ansia e depressione che esiterebbero in DE.

## **PESO PSICOLOGICO DEL DIABETE NEL FUNZIONAMENTO SESSUALE**

### **Disfunzioni Sessuali Maschili**

Interazioni tra DE e sintomi depressivi sono ben documentate in letteratura (54-57). È dimostrato come la DE sia presente ed associata a condizioni di salute precaria (58) in pazienti diabetici in associazione ad una ridotta qualità delle funzioni psichiche (con alti livelli di sintomi depressivi) (59-60), sessuali (minore soddisfazione sessuale) e metaboliche (61). Inoltre, due pazienti su tre hanno riferito come la funzione sessuale non sia stata in alcun modo studiata nel processo diagnostico e terapeutico (59).

D'altra parte, una maggiore quantità di complicanze legate al diabete aumenta il rischio di una qualità della vita (QoL) più scadente, portando all'insorgenza di problemi relativi al desiderio, all'eccitazione e all'orgasmo (62).

### **Disfunzioni Sessuali Femminili**

I fattori psico-sociali sono i principali contributori alla DSF sia nel diabete di tipo 1 sia di tipo 2 (63-65). Data la complessità della sessualità femminile e la sua forte dipendenza dal benessere mentale, un ruolo di primo piano per lo sviluppo dei disturbi sessuali nella popolazione diabetica femminile sarebbe rappresentato dalla depressione (5, 60). In particolare, la gravità dei sintomi depressivi sembrerebbe modulare non solo la funzione sessuale ma anche la frequenza dell'attività sessuale (66). Inoltre, i sintomi della depressione sono fortemente correlati alla durata del DMT2 e alla minore accettazione della malattia, contribuendo ad un peggioramento della funzione sessuale (67).

Per di più, le complicanze croniche del diabete potrebbero incidere ulteriormente sulla qualità della vita, generale e relazionale, in aggiunta ad una minore soddisfazione dell'immagine corporea, andando a generare un circolo vizioso in grado di influenzare negativamente le prestazioni sessuali. In ultimo, La DSF può anche essere espressione di effetti collaterali legati al trattamento con farmaci antidepressivi (venlafaxina e altri inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina, piuttosto che bupropione o nefazodone) (5, 64).

## **FUNZIONE SESSUALE, DIABETE ED EFFETTI DELLA TERAPIA FARMACOLOGICA**

### **Disfunzioni Sessuali Maschili**

La terapia sostitutiva con testosterone (TRT) è il trattamento più comune per l'ipogonadismo maschile, basato sulla somministrazione di testosterone esogeno al fine di ripristinare adeguate concentrazioni sieriche (68). L'efficacia e la sicurezza della TRT sono state forte oggetto di dibattito nell'ultimo decennio, a seguito della pubblicazione di alcuni rapporti che evidenziavano un aumento del rischio CV nei pazienti trattati (68). Sebbene diversi studi abbiano cercato di fornire una risposta definitiva a questa domanda, ad oggi, i dati al riguardo sono ancora controversi (69). Le linee guida sconsigliano di prescrivere la TRT a pazienti con una storia recente di eventi CV maggiori o a uomini con policitemia documentata (15); tuttavia, le stesse linee guida esprimono l'efficacia della TRT per migliorare i sintomi sessuali e suggeriscono di utilizzarla "per la gestione dei sintomi ipogonadici tradizionali senza la promessa (o l'aspettativa) di miglioramenti dello stato metabolico" (15).

Gli inibitori della fosfodiesterasi-5 (PDE5i) sono la scelta più comune tra i trattamenti farmacologici per il miglioramento della funzione erettile. I farmaci PDE5i bloccano la degradazione del GMP ciclico (cGMP), il secondo messaggero necessario per indurre il rilassamento delle cellule muscolari lisce; a sua volta, il cGMP è prodotto dall'enzima guanilato ciclasi in seguito all'attivazione da parte dell'ossido nitrico (NO) (70). Pertanto, i PDE5i spengono il meccanismo attraverso il quale l'erezione termina in condizioni fisiologiche. Tuttavia, tali farmaci hanno mostrato proprietà aggiuntive; infatti, il sildenafil riduce le resistenze vascolari nella circolazione polmonare (71) e potrebbe prevenire la trombosi agendo sull'aggregazione piastrinica (72). Inoltre, i PDE5i potrebbero agire sul profilo delle chemochine; evidenze in vivo e in vitro suggeriscono come la somministrazione di sildenafil potrebbe diminuire i livelli di interleuchina (IL)-8 (73), una delle chemochine coinvolte nello sviluppo della cardiomiopatia diabetica. In effetti, il trattamento con PDE5i sembra essere collegato ad una riduzione complessiva della mortalità per tutte le cause (74).

Diversi farmaci sono comunemente utilizzati nel trattamento del diabete. Come trattamento di prima linea la metformina è un farmaco antidiabetico ampiamente utilizzato con effetti antinfiammatori (75) e antiobesità (76). Diversi studi su modelli di roditori e umani hanno identificato i potenziali effetti benefici della metformina sull'endotelio e, quindi, sulla funzione erettile (77-79). Tuttavia, sono emersi nuovi farmaci come trattamento di seconda linea, inclusi gli inibitori della dipeptidil-peptidasi IV (DPP4i), gli inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2i) e gli agonisti del recettore del peptide-1 glucagone-simile (GLP1RA). Le evidenze sugli effetti di questi farmaci sulla funzione sessuale sono limitate e molto eterogenee; tuttavia, alcuni effetti positivi sulla funzione endoteliale, che potrebbero risultare in una migliore funzione erettile, sono stati descritti in modelli animali per DPP4i (80) e SGLT2i (81). Alcuni risultati più solidi sono stati riportati riguardo l'efficacia clinica del GLP1RA nell'uomo (79, 82-83), dimostrando effetti benefici sui livelli sierici di testosterone e sui sintomi sessuali, forse in parte mediati dalla perdita di peso.

### Disfunzioni Sessuali Femminili

Per quanto strano possa sembrare, gli effetti dei diversi trattamenti antidiabetici sulle DSF non sono mai stati adeguatamente studiati. Tuttavia, sulla base dei meccanismi patogenetici sopra descritti, c'è ragione di ipotizzare che il trattamento del diabete si traduca in un miglioramento della salute sessuale anche per le donne. Inoltre, sono stati segnalati alcuni effetti benefici della perdita di peso per le donne diabetiche (84); un farmaco antidiabetico noto per favorire la perdita di peso, come il GLP1RA (85), potrebbe quindi fornire ulteriori benefici.

## CONCLUSIONI

Il diabete mellito è un fattore di rischio accertato per la disfunzione sessuale. Il diabete genera disfunzioni sessuali maschili (e in larga misura femminili) per i seguenti motivi: vascolari (macro e microvasculopatia), neurologici (neuropatia), endocrini (ipogonadismo), immunologici/infettivi (balanopostite, vaginite), sistemici (nefropatia), intrapsichici (depressione, ansia), relazionali (affrontare i cambiamenti della vita quotidiana), e iatrogeni (farmaci prescritti per diabete, depressione, ansia, gastropatia ecc.). Per questo motivo si può "usare" la salute sessuale come eccellente biomarcatore delle complicanze diabetiche e dell'evoluzione della malattia. Nonostante ciò, la propensione dei diabetologi ad affrontare la salute sessuale dei propri pazienti è ancora molto bassa. Pertanto, è necessario indagare sistematicamente, soprattutto nel campo della sessualità femminile, come migliorare le prestazioni e la funzione sessuale nel diabete aumentando la compliance alle terapie antidiabetiche, puntando anche a dimostrare che scotomizzare la sessualità significa perdere un'ulteriore possibilità di rafforzare la gestione stessa del diabete.

## BIBLIOGRAFIA

1. World Health Organization Global Report on Diabetes. World Health Organization 2016.
2. Filardi T, Ghinassi B, Di Baldassarre A, et al. Cardiomyopathy As-associated with Diabetes: The Central Role of the Cardiomyocyte. *Int J Mol Sci* 20(13): E3299, 2019. doi: 10.3390/ijms20133299.
3. Shamloul R, Ghanem H. Erectile dysfunction. *Lancet* 381(9861): 153-65, 2013. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60520-0.

4. Kouidrat Y, Pizzol D, Cosco T, et al. High prevalence of erectile dysfunction in diabetes: a systematic review and meta-analysis of 145 studies. *Diabet Med* 34(9): 1185-92, 2017. doi: 10.1111/dme.13403.
5. Pontiroli AE, Cortelazzi D, Morabito A. Female sexual dysfunction and diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Sex Med* 10(4): 1044-51, 2013. doi: 10.1111/jsm.12065.
6. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract* 138: 271-81, 2018. doi: 10.1016/j.diabres.2018.02.023.
7. Montorsi P, Ravagnani PM, Galli S, et al. The artery size hypothesis: a macrovascular link between erectile dysfunction and coronary artery disease. *Am J Cardiol* 96(12B): 19M-23M, 2005. doi: 10.1016/j.amjcard.2005.07.006.
8. Meller SM, Stilp E, Walker CN, Mena-Hurtado C. The link between vasculogenic erectile dysfunction, coronary artery disease, and peripheral artery disease: role of metabolic factors and endovascular therapy. *J Invasive Cardiol* 25(6): 313-9, 2013.
9. Sims EA, Danforth E Jr, Horton ES, Bray GA, Glennon JA, Salans LB. Endocrine and metabolic effects of experimental obesity in man. *Recent Prog Horm Res* 29: 457-96, 1973.
10. Kahn SE, Hull RL, Utzschneider KM. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature* 444(7121): 840-6, 2006. doi: 10.1038/nature05482.
11. Corona G, Rastrelli G, Monami M, et al. Body weight loss reverts obesity-associated hypogonadotropic hypogonadism: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 168(6): 829-43, 2013. doi: 10.1530/EJE-12-0955.
12. Allen MS, Walter EE. Health-Related Lifestyle Factors and Sexual Dysfunction: A Meta-Analysis of Population-Based Research. *J Sex Med* 15(4): 458-75, 2018. doi: 10.1016/j.jsxm.2018.02.008.
13. Corona G, Isidori AM, Aversa A, Burnett AL, Maggi M. Endocrinologic Control of Men's Sexual Desire and Arousal/Erection. *J Sex Med* 13(3): 317-37, 2016. doi: 10.1016/j.jsxm.2016.01.007.
14. Sansone A, Romanelli F, Gianfrilli D, Lenzi A. Endocrine evaluation of erectile dysfunction. *Endocrine* 46(3): 423-30, 2014. doi: 10.1007/s12020-014-0254-6.
15. Corona G, Goulis DG, Huhtaniemi I, et al. European Academy of Andrology (EAA) guidelines on investigation, treatment and monitoring of functional hypogonadism in males: Endorsing organization: European Society of Endocrinology. *Andrology* 8(5): 970-87, 2020. doi: 10.1111/andr.12770.
16. Grossmann M. Hypogonadism and male obesity: Focus on unresolved questions. *Clin Endocrinol (Oxf)* 89(1): 11-21, 2018. doi: 10.1111/cen.13723.
17. Haider KS, Haider A, Saad F, et al. Remission of type 2 diabetes following long-term treatment with injectable testosterone undecanoate in patients with hypogonadism and type 2 diabetes: 11-year data from a real-world registry study. *Diabetes Obes Metab* 22(11): 2055-68, 2020. doi: 10.1111/dom.14122.
18. Miner M, Esposito K, Guay A, Montorsi P, Goldstein I. Cardiometabolic risk and female sexual health: the Princeton III summary. *J Sex Med* 9(3): 641-51, 2012. doi: 10.1111/j.1743-6109.2012.02649.x.
19. Carosa E, Sansone A, Jannini EA. Management of endocrine disease: Female sexual dysfunction for the endocrinologist. *Eur J Endocrinol* 182(6): R101, 2020. doi: 10.1530/EJE-19-0903.
20. Rahmanian E, Salari N, Mohammadi M, Jalali R. Evaluation of sexual dysfunction and female sexual dysfunction indicators in women with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr* 11: 73, 2019. doi: 10.1186/s13098-019-0469-z.
21. Giraldi A, Kristensen E. Sexual dysfunction in women with diabetes mellitus. *J Sex Res* 47(2): 199-211, 2010. doi: 10.1080/00224491003632834.
22. Traish AM, Botchevar E, Kim NN. Biochemical factors modulating female genital sexual arousal physiology. *J Sex Med* 7(9): 2925-46, 2010. doi: 10.1111/j.1743-6109.2010.01903.x.
23. Maseroli E, Fanni E, Cipriani S, et al. Cardiometabolic Risk and Female Sexuality: Focus on Clitoral Vascular Resistance. *J Sex Med* 13(11): 1651-61, 2016. doi: 10.1016/j.jsxm.2016.09.009.

24. Coppola A, Gallotti P, Choussos D, Pujia A, Montalcini T, Gazzaruso C. Association between clitoral tissue perfusion and female sexual dysfunction in healthy women of reproductive age: a pilot study. *Int J Impot Res* 32(2): 221-5, 2020. doi: 10.1038/s41443-019-0155-6.
25. Mollaioli D, Ciocca G, Limoncin E, et al. Lifestyles and sexuality in men and women: the gender perspective in sexual medicine. *Reprod Biol Endocrinol* 18(1): 10, 2020. doi: 10.1186/s12958-019-0557-9.
26. Kolotkin RL, Crosby RD, Gress RE, Hunt SC, Engel SG, Adams TD. Health and health-related quality of life: differences between men and women who seek gastric bypass surgery. *Surg Obes Relat Dis* 4(5): 651-8, 2008. doi: 10.1016/j.soard.2008.04.012.
27. Kolotkin RL, Binks M, Crosby RD, Østbye T, Gress RE, Adams TD. Obesity and sexual quality of life. *Obesity (Silver Spring)* 14(3): 472-9, 2006. doi: 10.1038/oby.2006.62.
28. Guay AT. ED2: erectile dysfunction = endothelial dysfunction. *Endocrinol Metab Clin North Am* 36(2): 453-63, 2007. doi: 10.1016/j.ecl.2007.03.007.
29. Corona G, Forti G, Maggi M. Why can patients with erectile dysfunction be considered lucky? The association with testosterone deficiency and metabolic syndrome. *Aging Male* 11(4): 193-9, 2008. doi: 10.1080/1368553080246849.
30. Jannini EASM. SM = SM: The Interface of Systems Medicine and Sexual Medicine for Facing Non-Communicable Diseases in a Gender-Dependent Manner. *Sex Med Rev* 5(3): 349-64, 2017. doi: 10.1016/j.sxmr.2017.04.002.
31. Romanelli F, Sansone A, Lenzi A. Erectile dysfunction in aging male. *Acta Biomed* 8(Suppl 1): 89-94, 2010.
32. Isidori AM, Buvat J, Corona G, et al. A critical analysis of the role of testosterone in erectile function: from pathophysiology to treatment-a systematic review. *Eur Urol* 65(1): 99-112, 2014. doi: 10.1016/j.eururo.2013.08.048.
33. Corona G, Sansone A, Pallotti F, et al. People smoke for nicotine, but lose sexual and reproductive health for tar: a narrative review on the effect of cigarette smoking on male sexuality and reproduction. *J Endocrinol Invest* 43(10): 1391-408, 2020. doi: 10.1007/s40618-020-01257-x.
34. Esposito K, Giugliano D. The metabolic syndrome and inflammation: association or causation? *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 14(5): 228-32, 2004. doi: 10.1016/S0939-4753(04)80048-6.
35. Maiorino MI, Bellastella G, Giugliano D, Esposito K. From inflammation to sexual dysfunctions: a journey through diabetes, obesity, and metabolic syndrome. *J Endocrinol Invest* 41(11): 1249-58, 2018. doi: 10.1007/s40618-018-0872-6.
36. Mohamad N-V, Wong SK, Wan Hasan WN, et al. The relationship between circulating testosterone and inflammatory cytokines in men. *Aging Male* 22(2): 129-40, 2019. doi: 10.1080/13685538.2018.1482487.
37. Sansone A, Mollaioli D, Ciocca G, Limoncin E, Colonnello E, Vena W, et al. Addressing male sexual and reproductive health in the wake of COVID-19 outbreak. *J Endocrinol Invest* 2020. doi: 10.1007/s40618-020-01350-1.
38. Fedele D, Coscelli C, Santeusano F, et al. Erectile dysfunction in diabetic subjects in Italy. Gruppo Italiano Studio Deficit Erettile nei Diabetici. *Diabetes Care* 21(11): 1973-7, 1998. doi: 10.2337/diacare.21.11.1973.
39. Boeri L, Capogrosso P, Pederzoli F, et al. Unrecognized Prediabetes Is Highly Prevalent in Men With Erectile Dysfunction-Results From a Cross-Sectional Study. *J Sex Med* 15(8): 1117-24, 2018. doi: 10.1016/j.jsxm.2018.06.009.
40. Lue TF, Brant WO, Shindel A, Bella AJ. *Sexual Dysfunction in Diabetes*. Endotext South Dartmouth (MA): MDTextcom, Inc. Feingold, KR 2017.
41. Same RV, Miner MM, Blaha MJ, Feldman DI, Billups KL. Erectile Dysfunction: an Early Sign of Cardiovascular Disease (Internet). Vol. 9. *Curr Cardiovasc Risk Rep* 2015. doi: 10.1007/s12170-015-0477-y.
42. Morano S, Gatti A, Mandosi E, et al. Circulating monocyte oxidative activity is increased in patients with type 2 diabetes and erectile dysfunction. *J Urol* 177(2): 655-9, 2007. doi: 10.1016/j.juro.2006.09.046.
43. Morano S, Mandosi E, Fallarino M, et al. Antioxidant treatment associated with sildenafil reduces monocyte activation and markers of endothelial damage in patients with diabetic erectile dysfunction: a double-blind, placebo-controlled study. *Eur Urol* 52(6): 1768-74, 2007. doi: 10.1016/j.eururo.2007.04.042.
44. Adeva-Andany MM, Funcasta-Calderón R, Fernández-Fernández C, Ameneiros-Rodríguez E, Domínguez-Montero A. Subclinical vascular disease in patients with diabetes is associated with insulin resistance. *Diabetes Metab Syndr* 13(3): 2198-206, 2019. doi: 10.1016/j.dsx.2019.05.025.

45. Raggi P. Screening for Atherosclerotic Cardiovascular Disease in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: Controversies and Guidelines. *Can J Diabetes* 44(1): 86-92, 2020. doi: 10.1016/j.jcjd.2019.08.009.
46. Corona G, Jannini EA, Maggi M. Inventories for male and female sexual dysfunctions. *Int J Impot Res* 18(3): 236-50, 2006. doi: 10.1038/sj.ijir.3901410.
47. Maseroli E, Scavello I, Vignozzi L. Cardiometabolic Risk and Female Sexuality-Part I. Risk Factors and Potential Pathophysiological Underpinnings for Female Vasculogenic Sexual Dysfunction Syndromes. *Sex Med Rev* 6(4): 508-24, 2018. doi: 10.1016/j.sxmr.2018.02.009.
48. Maseroli E, Scavello I, Vignozzi L. Cardiometabolic Risk and Female Sexuality-Part II. Understanding (and Overcoming) Gender Differences: The Key Role of an Adequate Methodological Approach. *Sex Med Rev* 6(4): 525-34, 2018. doi: 10.1016/j.sxmr.2018.03.004.
49. Sansone A, Aversa A, Corona G, et al. Management of premature ejaculation: a clinical guideline from the Italian Society of Andrology and Sexual Medicine (SIAMS). *J Endocrinol Invest* 2020. doi: 10.1007/s40618-020-01458-4.
50. Jannini EA, Lombardo F, Lenzi A. Correlation between ejaculatory and erectile dysfunction. *Int J Androl* 28(Suppl 2): 40-5, 2005. doi: 10.1111/j.1365-2605.2005.00593.x.
51. El-Sakka AI. Premature ejaculation in non-insulin-dependent diabetic patients. *Int J Androl* 26(6): 329-34, 2003. doi: 10.1111/j.1365-2605.2003.00433.x.
52. Corona G, Giorda CB, Cucinotta D, Guida P, Nada E. SUBI-TO-DE study group. The SUBITO-DE study: sexual dysfunction in newly diagnosed type 2 diabetes male patients. *J Endocrinol Invest* 36(10): 864-8, 2013.
53. Bellastella G, Maiorino MI, Olita L, Della Volpe E, Giugliano D, Esposito K. Premature ejaculation is associated with glycemic control in Type 1 diabetes. *J Sex Med* 12(1): 93-9, 2015. doi: 10.1111/jsm.12755.
54. Corona G, Giorda CB, Cucinotta D, Guida P, Nada E. Gruppo di studio SUBITO-DE. Sexual dysfunction at the onset of type 2 diabetes: the interplay of depression, hormonal and cardiovascular factors. *J Sex Med* 11(8): 2065-73, 2014. doi: 10.1111/jsm.12601.
55. Maiorino MI, Bellastella G, Della Volpe E, et al. Erectile dysfunction in young men with type 1 diabetes. *Int J Impot Res* 29(1): 17-22, 2017. doi: 10.1038/ijir.2016.38.
56. Goldstein I, Chambers R, Tang W, Stecher V, Hassan T. Realworld observational results from a database of 48 million men in the United States: Relationship of cardiovascular disease, diabetes mellitus and depression with age and erectile dysfunction. *Int J Clin Pract* 72(4): e13078, 2018. doi: 10.1111/ijcp.13078.
57. Albasheer OB, Mahfouz MS, Solan Y, et al. Depression and related risk factors among patients with type 2 diabetes mellitus, Jazan area, KSA: A cross-sectional study. *Diabetes Metab Syndr* 12(2): 117-21, 2018. doi: 10.1016/j.dsx.2017.09.014
58. Avasthi A, Grover S, Bhansali A, et al. Erectile dysfunction in diabetes mellitus contributes to poor quality of life. *Int Rev Psychiatry* 23(1): 93-9, 2011. doi: 10.3109/09540261.2010.545987.
59. De Berardis G, Franciosi M, Belfiglio M, et al. Quality of Care and Outcomes in Type 2 Diabetes (QuED) Study Group. Erectile dysfunction and quality of life in type 2 diabetic patients: a serious problem too often overlooked. *Diabetes Care* 25(2): 284-91, 2002. doi: 10.2337/diacare.25.2.284.
60. Ciocca G, Carosa E, Stornelli M, et al. Post-traumatic stress disorder, coping strategies and type 2 diabetes: psychometric assessment after L'Aquila earthquake. *Acta Diabetol* 52(3): 513-21, 2015. doi: 10.1007/s00592-014-0686-8.
61. Franciosi M, Pellegrini F, De Berardis G, et al. QuED Study Group. The impact of blood glucose self-monitoring on metabolic control and quality of life in type 2 diabetic patients: an urgent need for better educational strategies. *Diabetes Care* 24(11): 1870-7, 2001. doi: 10.2337/diacare.24.11.1870.
62. Enzlin P, Mathieu C, Van Den Bruel A, Vanderschueren D, Demyttenaere K. Prevalence and predictors of sexual dysfunction in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 26(2): 409-14, 2003. doi: 10.2337/diacare.26.2.409.
63. Bultrini A, Carosa E, Colpi EM, et al. Possible correlation between type 1 diabetes mellitus and female sexual dysfunction: case report and literature review. *J Sex Med* 1(3): 337-40, 2004. doi: 10.1111/j.1743-6109.04048.x.
64. Maiorino MI, Bellastella G, Castaldo F, Petrizzo M, Giugliano D, Esposito K. Sexual function in young women with type 1 diabetes: the METRO study. *J Endocrinol Invest* 40(2): 169-77, 2017. doi: 10.1007/s40618-016-0542-5.

65. Yenice MG, Danacıoğlu YO, Mert M, et al. Evaluation of factors affecting sexual dysfunction in female patients with diabetes mellitus. *Arch Endocrinol Metab* 64(3): 319-25, 2020. doi: 10.20945/2359-399700000238.
66. Nowosielski K, Skrzypulec-Plinta V. Mediators of sexual functions in women with diabetes. *J Sex Med* 8(9): 2532-45, 2011. doi: 10.1111/j.1743-6109.2011.02336.x.
67. Bąk E, Marcisz C, Krzemińska S, Dobrzym-Matusiak D, Foltyn A, Drosdzol-Cop A. Relationships of Sexual Dysfunction with Depression and Acceptance of Illness in Women and Men with Type 2 Diabetes Mellitus. *Int J Environ Res Public Health* 14(9): E1073, 2017. doi: 10.3390/ijerph14091073.
68. Sansone A, Sansone M, Lenzi A, Romanelli F. Testosterone Replacement Therapy: The Emperor's New Clothes. *Rejuvenation Res* 20(1): 9-14, 2017. doi: 10.1089/rej.2016.1818.
69. Corona G, Rastrelli G, Reisman Y, Sforza A, Maggi M. The safety of available treatments of male hypogonadism in organic and functional hypogonadism. *Expert Opin Drug Saf* 17(3): 277-92, 2018. doi: 10.1080/14740338.2018.1424831.
70. Dolci S, Belmonte A, Santone R, et al. Subcellular localization and regulation of type-1C and type-5 phosphodiesterases. *Biochem Biophys Res Commun* 341(3): 837-46, 2006. doi: 10.1016/j.bbrc.2006.01.035.
71. Prasad S, Wilkinson J, Gatzoulis MA. Sildenafil in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 343(18): 1342, 2000. doi: 10.1056/NEJM200011023431814.
72. Yang H-M, Jin S, Jang H, et al. Sildenafil Reduces Neointimal Hyperplasia after Angioplasty and Inhibits Platelet Aggregation via Activation of cGMP-dependent Protein Kinase. *Sci Rep* 9(1): 7769, 2019. doi: 10.1038/s41598-019-44190-7.
73. Giannattasio S, Corinaldesi C, Colletti M, et al. The phosphodiesterase 5 inhibitor sildenafil decreases the proinflammatory chemokine IL-8 in diabetic cardiomyopathy: in vivo and in vitro evidence. *J Endocrinol Invest* 42(6): 715-25, 2019. doi: 10.1007/s40618-018-0977-y.
74. Anderson SG, Hutchings DC, Woodward M, et al. Phosphodiesterase type-5 inhibitor use in type 2 diabetes is associated with a reduction in all-cause mortality. *Heart* 102(21): 1750-6, 2016. doi: 10.1136/heartjnl-2015-309223.
75. Saisho Y. Metformin and Inflammation: Its Potential Beyond Glucose-lowering Effect. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 15(3): 196-205, 2015. doi: 10.2174/1871530315666150316124019.
76. Pastor-Villaescusa B, Cañete MD, Caballero-Villarraso J, et al. Metformin for Obesity in Prepubertal and Pubertal Children: A Randomized Controlled Trial. *Pediatrics* 140(1): e20164285, 2017. doi: 10.1542/peds.2016-4285.
77. Jing Y, Wu F, Li D, Yang L, Li Q, Li R. Metformin improves obesity-associated inflammation by altering macrophages polarization. *Mol Cell Endocrinol* 461: 256-64, 2018. doi: 10.1016/j.mce.2017.09.025.
78. Goldberg RB, Aroda VR, Bluemke DA, et al. Diabetes Prevention Program Research Group. Effect of Long-Term Metformin and Lifestyle in the Diabetes Prevention Program and Its Outcome Study on Coronary Artery Calcium. *Circulation* 136(1): 52-64, 2017. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025483.
79. Giagulli VA, Carbone MD, Ramunni MI, et al. Adding liraglutide to lifestyle changes, metformin and testosterone therapy boosts erectile function in diabetic obese men with overt hypogonadism. *Andrology* 3(6): 1094-103, 2015. doi: 10.1111/andr.12099.
80. Matsubara J, Sugiyama S, Sugamura K, et al. A dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, des-fluoro-sitagliptin, improves endothelial function and reduces atherosclerotic lesion formation in apolipoprotein E-deficient mice. *J Am Coll Cardiol* 59(3): 265-76, 2012. doi: 10.1016/j.jacc.2011.07.053.
81. Assaly R, Gorny D, Compagnie S, et al. The Favorable Effect of Empagliflozin on Erectile Function in an Experimental Model of Type 2 Diabetes. *J Sex Med* 15(9): 1224-34, 2018. doi: 10.1016/j.jsxm.2018.07.002.
82. Corona G, Fagioli G, Mannucci E, et al. Penile doppler ultrasound in patients with erectile dysfunction (ED): role of peak systolic velocity measured in the flaccid state in predicting arteriogenic ED and silent coronary artery disease. *J Sex Med* 5(11): 2623-34, 2008. doi: 10.1111/j.1743-6109.2008.00982.x.
83. Shao N, Yu X-Y, Yu Y-M, et al. Short-term combined treatment with exenatide and metformin is superior to glimepiride combined metformin in improvement of serum testosterone levels in type 2 diabetic patients with obesity. *Andrologia* 50(7): e13039, 2018. doi: 10.1111/and.13039.

84. Wing RR, Bond DS, Gendrano IN III, et al. Sexual Dysfunction Subgroup of the Look AHEAD Research Group. Effect of intensive lifestyle intervention on sexual dysfunction in women with type 2 diabetes: results from an ancillary Look AHEAD study. *Diabetes Care* 36(10): 2937-44, 2013. doi: 10.2337/dc13-0315.
85. Shah M, Vella A. Effects of GLP-1 on appetite and weight. *Rev Endocr Metab Disord* 15(3): 181-7, 2014. doi: 10.1007/s11154-014-9289-5.