

XX CONGRESSO  
NAZIONALE  
2015  ASSOCIAZIONE  
MAGAZZINI  
DIABETOLOGICI

Centro Congressi  
Magazzini del Cotone  
Genova

13|16  
MAGGIO 2015

L'Evoluzione della  
Diabetologia alla luce del  
Piano Nazionale Diabete



## LIVELLI CIRCOLANTI DI PROGENITORI DELLE CELLULE ENDOTELIALI IN PAZIENTI CON DIABETE TIPO 1 E DISFUNZIONE ERETTILE

*Michela Petrizzo, Giuseppe Bellastella, Maurizio Gicchino, Rosanna Orlando, Carmela Mosca, Ornella Romano, Lorenzo Scappaticcio, Dario Giugliano, Katherine Esposito.*

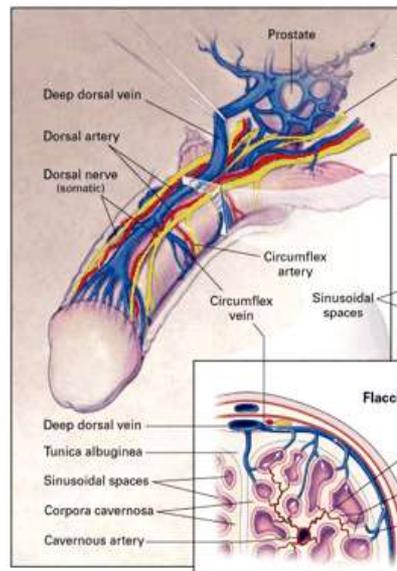
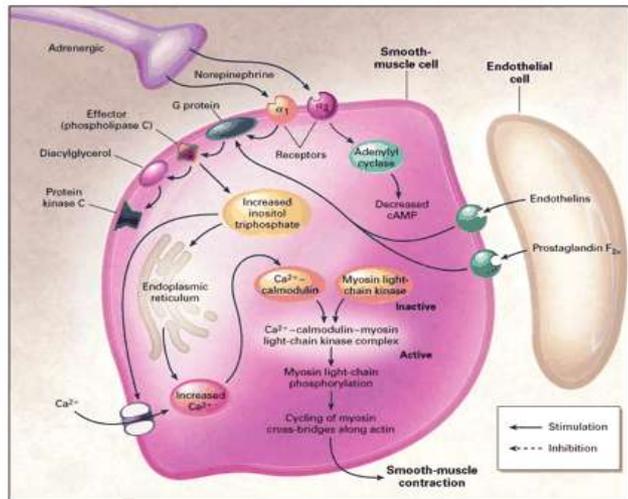
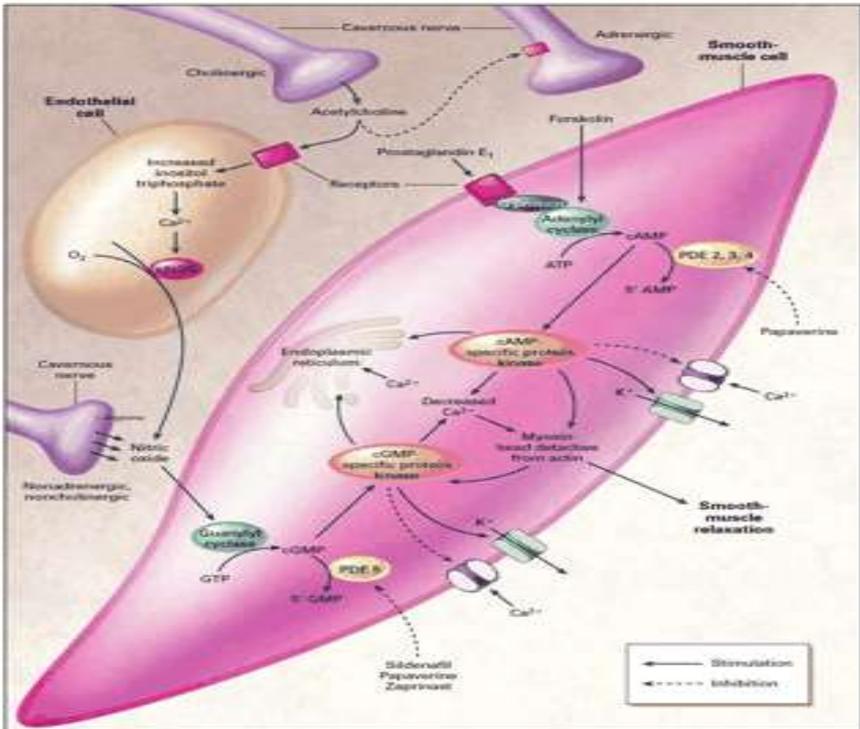
UOC di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo

Direttore: Prof. Dario Giugliano

Centro di Riferimento Regionale del Diabete dell'Adulto

Responsabile: Prof. Katherine Esposito

**S**econda **U**niversità degli studi di **N**apoli



La **disfunzione erettile** si definisce come la persistente incapacità ad iniziare, ad ottenere e a mantenere un'erezione in grado di realizzare un rapporto sessuale soddisfacente



## **The effects of diabetes on male sexual function.**

Fairban CG, Mc Culloch DK, Wu FC. Clin Endocrinol Metab 1982

> Prevalence: 35-59%

## **Impotence and its medical and psychological correlates: results of the Massachusetts Male Ageing Study.**

Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG. J Urol 1994;151:54-61

> Prevalence: 28%

## **Erectile dysfunction in diabetic subjects in Italy.**

Fedele D, Coscielli C, Santeusanio F et al: Diabetes Care 21:1973,1998

> Prevalence: 35.8%

XX CONGRESSO  
NAZIONALE  
2015 

Centro Congressi  
Magazzini del Cotone  
Genova

13|16  
MAGGIO 2015

L'Evoluzione della  
Diabetologia alla luce del  
Piano Nazionale Diabete



# Association of type and duration of diabetes erectile dysfunction in a large cohort of men

CONSTANCE G. BACON, SCD<sup>1,2</sup>  
FRANK B. HU, MD, PHD<sup>1</sup>  
EDWARD GIOVANNUCCI, MD, SCD<sup>1,3,4</sup>

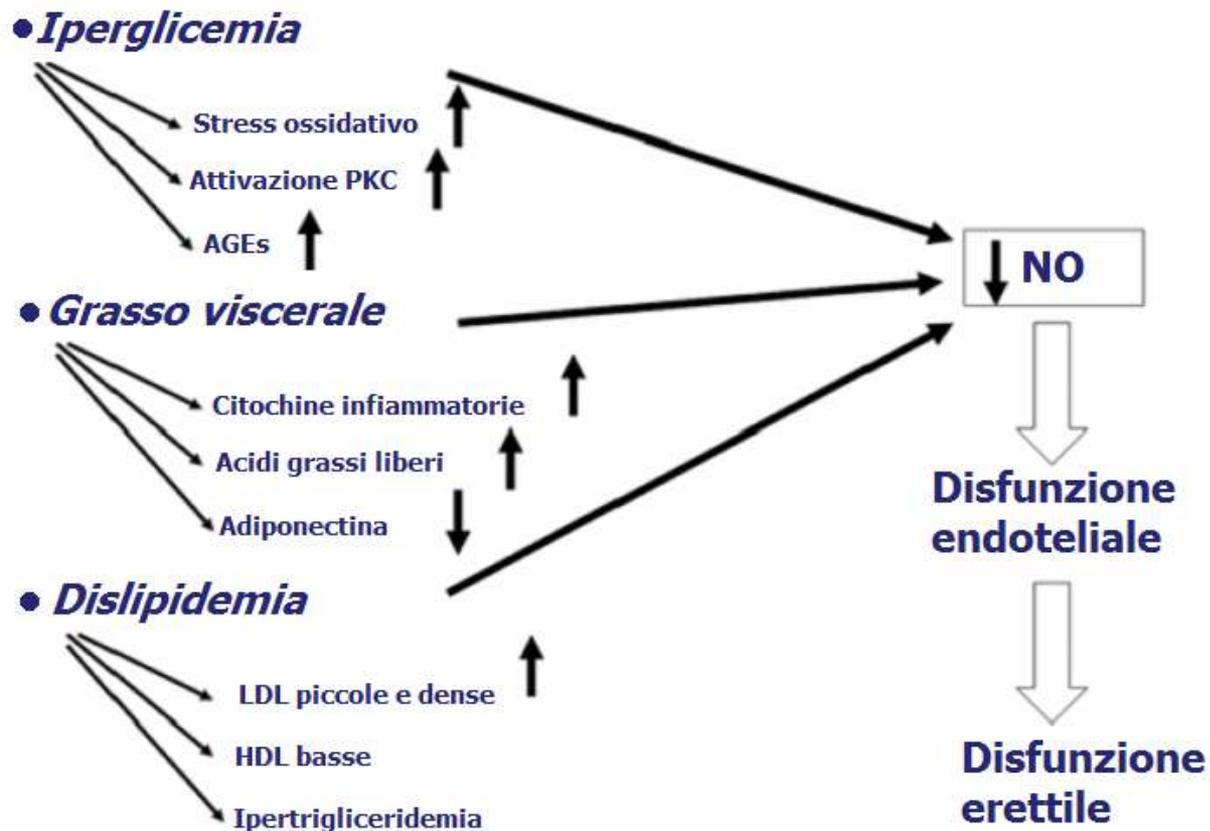
DALE B. GLASSER, PHD<sup>5</sup>  
MURRAY A. MITTLEMAN, MD, DRPH<sup>3,6</sup>  
ERIC B. RIMM, SCD<sup>1,3,4</sup>

- In questa ampia coorte di uomini di età compresa tra 53-90 anni, il rischio di disfunzione erettile aumenta costantemente con la durata del diabete di tipo 2 ed è quasi due volte maggiore rispetto agli uomini senza diabete.
- Per gli uomini con diabete di tipo 1, il rischio di disfunzione erettile è circa tre volte superiore a quello degli uomini della stessa età senza diabete. Diabete e malattie cardiovascolari sembrano avere effetti additivi nel contribuire alla prevalenza della DE tra i gruppi di età.





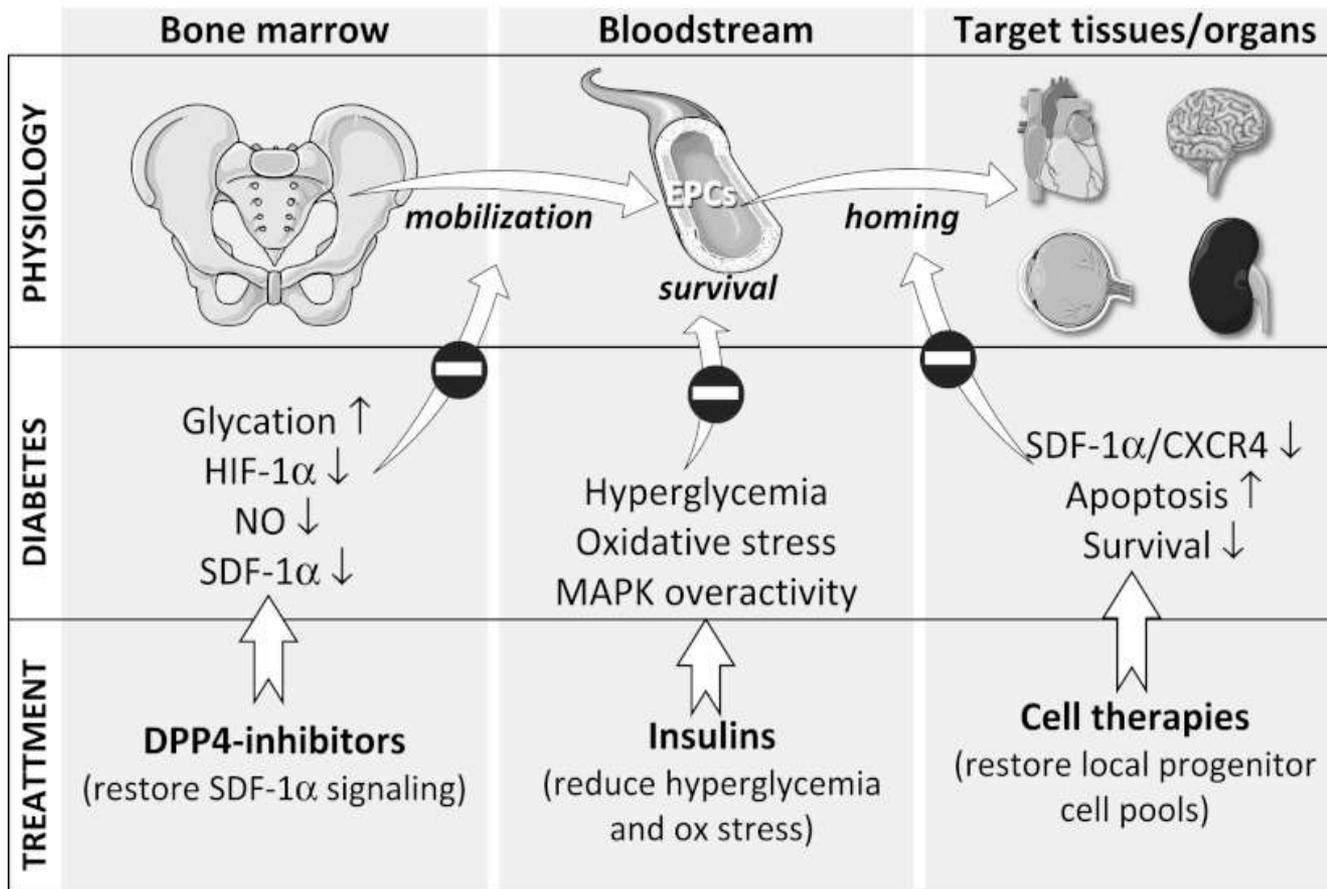
# La patogenesi della **DE** nel Diabete





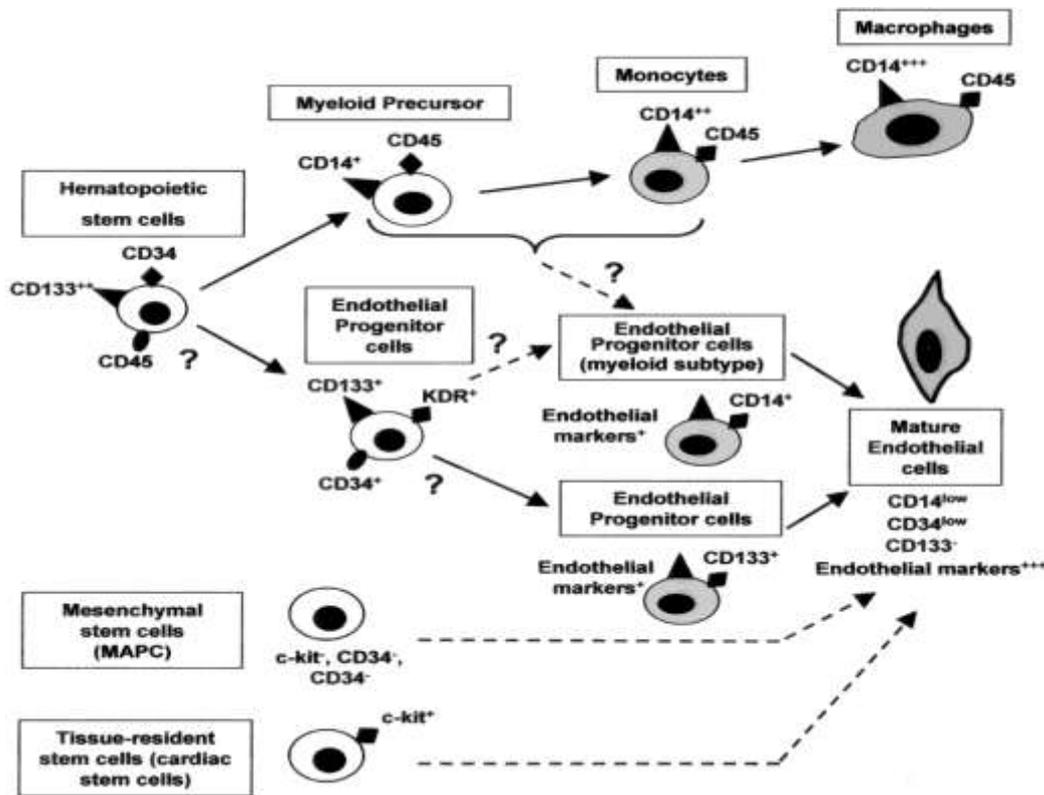
## Endothelial Dysfunction in Diabetes

### The role of reparatory mechanisms





**Endothelial Progenitor Cells: Characterization and Role in Vascular Biology**  
Carmen Urbich and Stefanie Dimmeler



Circulation  
Research

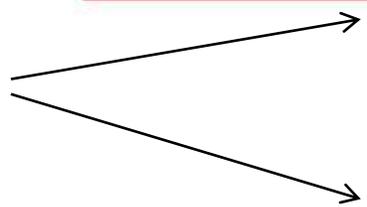
JOURNAL OF THE AMERICAN HEART ASSOCIATION



Urbich C , and Dimmeler S Circulation Research.  
2004;95:343-353



Livelli EPCs

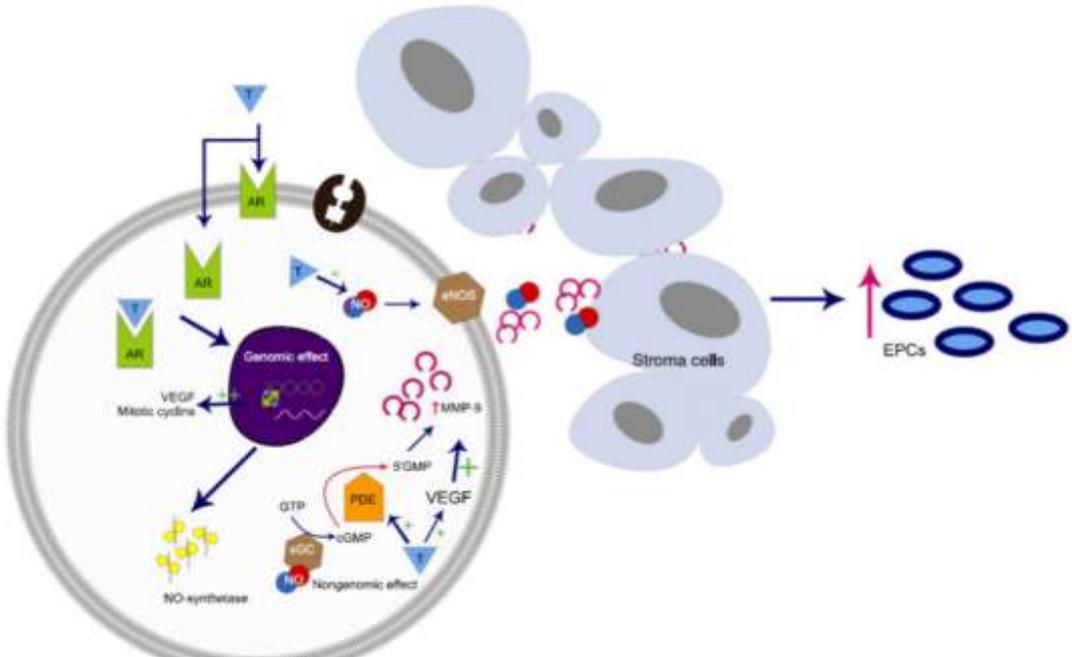


Diabete



Disfunzione Erettile

*Una riduzione degli EPCs come segno precoce di Disfunzione endoteliale*



Gli Androgeni hanno un ruolo nella regolazione della funzione endoteliale



# Scopo dello studio

1

*Valutare i livelli circolanti dei diversi fenotipi delle EPCs in giovani pazienti con diabete di tipo 1 con e senza disfunzione erettile*

*Studiare la correlazione tra i diversi fenotipi delle EPCs e i livelli di testosterone e la funzione erettile*

2



# Materiali e Metodi

## Casistica

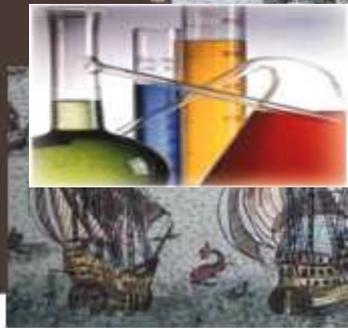
- 118 pazienti con diabete tipo 1 con e senza complicanze microvascolari
- Terapia insulinica intensiva o infusione continua sottocutanea di insulina
- 60 soggetti sani e di pari età come controlli

## Criteri di inclusione

- Durata di malattia > 1 anno
- Dieta e stile di vita stabili da almeno 6 mesi
- Terapia insulinica da almeno 6 mesi

## Criteri di esclusione

- Malattie croniche concomitanti (renali, epatiche e cardiovascolari)
- Malattie acute recenti
- Uso pregresso di inibitori della fosfodiesterasi-5 (PDE-5)
- Uso di farmaci che interferiscono con i livelli circolanti di EPCs



# Materiali e Metodi

1. Misure antropometriche
2. Analisi di laboratorio e screening complicanze
3. Valutazione della DE tramite IIEF-5
4. Determinazione delle EPCs circolanti

## score

### Esame clinico

- Peso
- Altezza
- BMI
- Pressione arteriosa
- Screening delle complicanze

### Esami ematochimici

- Glicemia a digiuno
- HbA1c
- Lipidi sierici
- Testosterone (in 2 prelievi)

### IIEF-5<sup>2</sup> - Attività sessuale relativa agli ultimi 6 mesi

**Istruzioni:** Queste domande riguardano gli effetti che i suoi problemi di erezione hanno avuto sulla Sua vita sessuale negli ultimi 6 mesi. Per favore, risponda alle seguenti domande il più onestamente e rilassatamente possibile. Nel rispondere a queste domande tenga presente le definizioni:

- **rapporto sessuale\***: definito come penetrazione della vagina della partner (o se si tratta la tua partner)
- **stimolazione sessuale\*\***: include le situazioni come i prelievi con la partner, vedere figure erotiche ecc.

#### Questionario IIEF-5<sup>2</sup>

1. Negli ultimi sei mesi come è stata la sua capacità di raggiungere e mantenere l'erezione?
- molto bassa
  - bassa
  - moderata
  - alta
  - molto alta
2. Negli ultimi sei mesi dopo la stimolazione sessuale\*\* quanto spesso ha raggiunto un'erezione sufficiente alla penetrazione?
- quasi mai o mai
  - poche volte (molto meno della metà delle volte)
  - qualche volta (circa la metà delle volte)
  - la maggior parte delle volte (più della metà delle volte)
  - quasi sempre o sempre
3. Negli ultimi sei mesi durante il rapporto sessuale\* quanto spesso è riuscito a mantenere l'erezione dopo la penetrazione?
- quasi mai o mai
  - poche volte (molto meno della metà delle volte)
  - qualche volta (circa la metà delle volte)
  - la maggior parte delle volte (più della metà delle volte)
  - quasi sempre o sempre
4. Negli ultimi sei mesi durante il rapporto sessuale\* quanto è stato difficile mantenere l'erezione fino alla fine del rapporto?
- estremamente difficile
  - molto difficile
  - difficile
  - abbastanza difficile
  - facile
5. Negli ultimi sei mesi quando ha avuto un rapporto sessuale\* quanto spesso ha provato piacere?
- quasi mai o mai
  - poche volte (molto meno della metà delle volte)
  - qualche volta (circa la metà delle volte)
  - la maggior parte delle volte (più della metà delle volte)
  - quasi sempre o sempre



1. Misure antropometriche
2. Analisi di laboratorio
3. Valutazione della DE tramite l'IIEF-5 score
4. **Determinazione delle EPCs circolanti**



#### ANALISI CITOFLUORIMETRICA:

500  $\mu$ L di sangue venoso sono stati incubati per 30 min a 4 gradi con anticorpi monoclonali diretti nei confronti degli antigeni CD34+, CD133+, e KDR+

2. Isolamento delle cellule mononucleate dopo lisi dei globuli rossi

3. Le cellule monomarcate (CD34+, CD133+, KDR+) vengono identificate in base alle caratteristiche morfologiche sul totale dei linfomonociti

4. Gate logici sono stati utilizzati per individuare le cellule con la doppia positività (KDR+ sulle CD34+ e sulle CD133+) e infine le cellule positive per i tre antigeni sul totale delle CD 34+

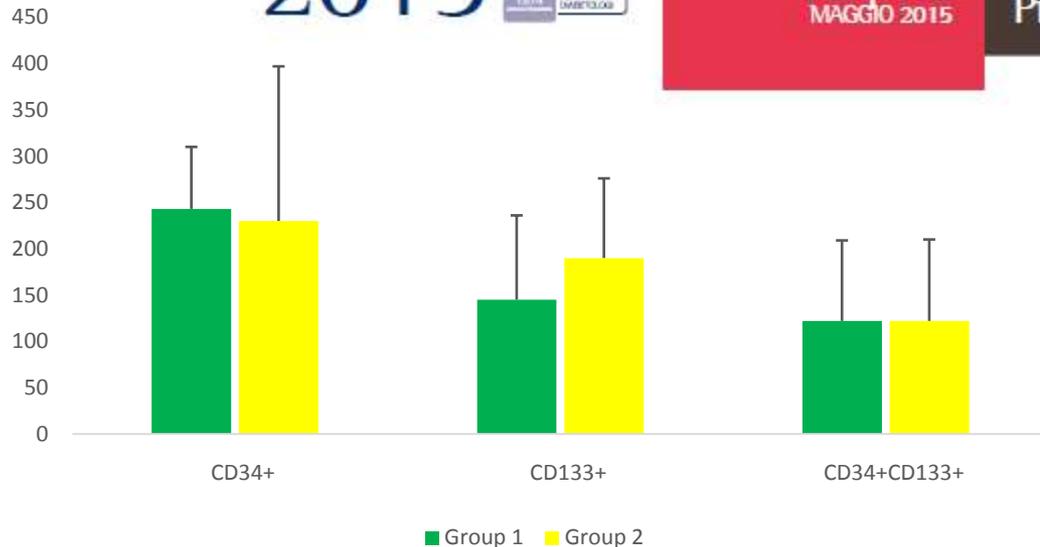
## Materiali e Metodi



Parametro	Diabete Tipo 1 con DE (Gruppo 1, n=38)	Diabete Tipo 1 senza DE (Gruppo 2, n=80)	Soggetti di controllo (Gruppo 3, n=60)	p
Età (anni)	23.1 ± 4.1	23.4 ± 5.3	24.2 ± 4.5	0.477
Durata del diabete (anni)	12.1 ± 6.2	11.1 ± 6.1	-	
Terapia insulinica MDI/CSII (U)	23/15	46/24	-	0.744
Peso (kg)	69.4 ± 7.9	71.3 ± 9.2	70.3 ± 9.1	0.566
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	23.1 ± 2.6	24.2 ± 2.1	23.9 ± 2.3	0.061
HbA1C (%)	8.2 ± 1.5*	8.1 ± 1.1*	4.7 ± 0.8	<0.001
Glicemia a digiuno (mg/dL)	216.3 ± 96.3*	183.7 ± 96.5*	87.8 ± 7.4	<0.001
Lipidi				
Colesterolo totale	161.8 ± 32.8	157.8 ± 27.7	156.8 ± 29.5	0.703
Colesterolo-LDL	99.8 ± 28.8	90.4 ± 25.1	88.5 ± 29.3	0.122
Colesterolo-HDL	52.3 ± 10.7	56.5 ± 13.4	55.4 ± 12.6	0.250
Trigliceridi	79.6 ± 32.9	74.5 ± 31.6	78.8 ± 33.7	0.662
PS (mmHg)	120(110-120)	120(110-125)	120(110-125)	0.784
IIEF-5 score	18(16-19)	24(23-25)**	23(22-24)**	<0.001
Testosterone (ng/dL)	598.2 ± 144.8	629.9 ± 125.9	645.4 ± 125.1	0.216
Testosterone (nmol/L)	20.7 ± 4.9	21.8 ± 4.3	22.6 ± 4.2	0.216
Complicanze diabetiche				
Retinopatia	3	2	-	
Nefropatia	-	2	-	
Fenotipi delle EPCs (n/10 <sup>6</sup> )				
CD34+	243(187-310)	230(189-397)	424(251-517)†	<0.001
KDR+	69(64-102)	89(65-109)	74(55-90)	0.246
CD133+	145(124-236)	190(122-276)	304(204-362)†	<0.001
CD34+CD133+	122(112-209)	122(101-210)	244(161-296)†	<0.001
CD34+KDR+	30(25-36)	30(19-46)	34(29-65)†	0.025
CD133+KDR+	17(14-21)	29(17-38)	28(13-42)	0.211
CD34+KDR+CD133+	12(6-16)	18(13-22)‡	22(12-29)‡	<0.001

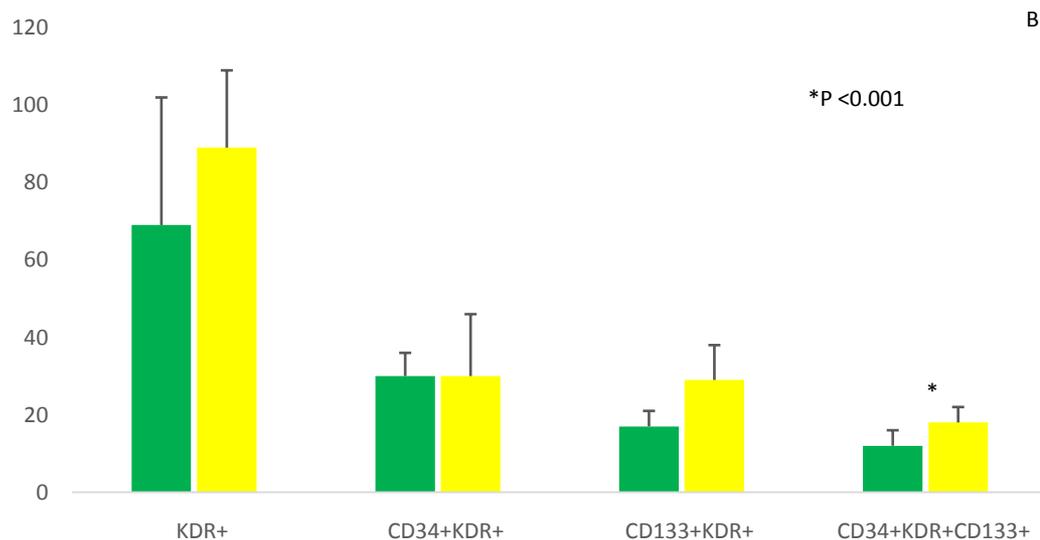
## Risultati

Caratteristiche dei  
pazienti con diabete  
tipo 1 e dei soggetti  
di controllo



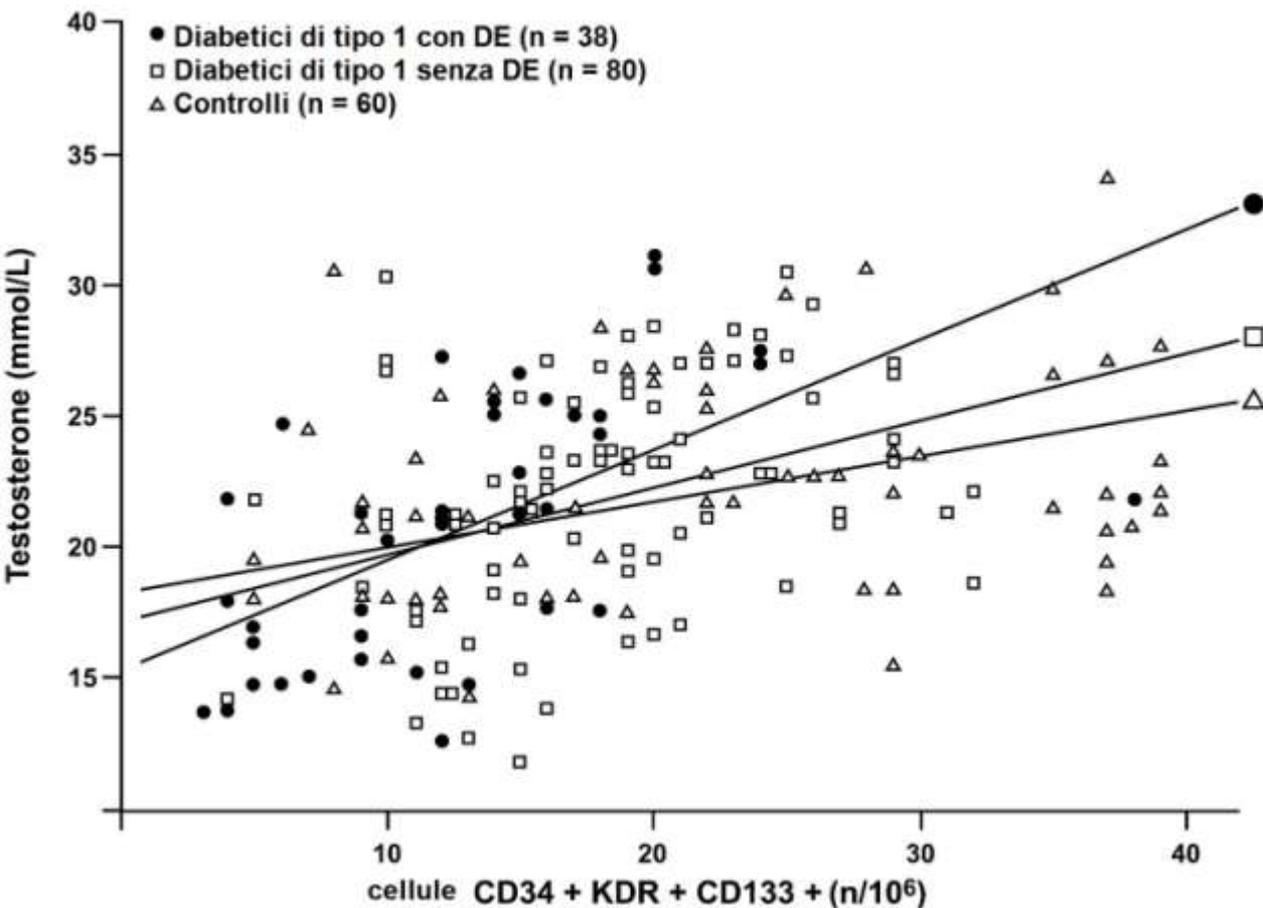
# Risultati

Livelli circolanti di Progenitori delle Cellule Endoteliali in pazienti diabetici di tipo 1 con DE (Gruppo 1, barre verdi) e pazienti diabetici di tipo 1 senza DE (Gruppo 2, barre gialle)





# Risultati



In tutti i partecipanti allo studio vi era correlazione significativa tra il numero di cellule CD34+KDR+CD133+ e i livelli di testosterone



Correlazione significativa lineare tra il numero di cellule EPCs e l'IIEF-5 score in relazione ai diversi fenotipi antigenici

Fenotipi antigenici	<i>r</i> di Pearson	<i>P</i>
CD34+	0.391	0.067
KDR+	-0.353	0.126
CD133+	0.224	0.261
CD34+CD133+	0.436	0.179
CD34+KDR+	0.459	0.003
CD133+KDR+	-0.363	0.227
CD34+KDR+CD133+	0.316	0.050

## Risultati

Correlazione lineare tra numero di cellule EPCs e livelli di testosterone in relazione ai diversi fenotipi antigenici

Fenotipi antigenici	<i>r</i> di Pearson	<i>P</i>
CD34+	0.457	0.042
KDR+	0.286	0.221
CD133+	0.556	0.011
CD34+CD133+	0.575	0.007
CD34+KDR+	0.397	0.013
CD133+KDR+	0.624	0.003
CD34+KDR+CD133+	0.632	<0.001



I livelli circolanti di EPCs sono significativamente ridotti in pazienti con diabete tipo 1 rispetto a controlli di pari età e sesso

Pazienti diabetici con DE presentano una conta significativamente ridotta di cellule CD34+KDR+CD133+ rispetto ai pazienti diabetici di pari età senza DE

Le cellule CD34+KDR+CD133+ correlano significativamente con l'IEF-5 score in pazienti diabetici con DE

I livelli di testosterone circolanti sono correlati con il numero di cellule CD34+KDR+CD133+ nei pazienti con diabete mellito di tipo 1 con disfunzione erettile, a riprova del coinvolgimento degli androgeni nel mantenimento della funzione endoteliale e nel meccanismo di riparazione vascolare. E' plausibile che una riduzione delle EPCs possa compromettere l'integrità endoteliale e quindi portare alla DE.

## Conclusioni