



Les listes de sujets sont publiées dans ScienceDirect

## Canadian Journal of Diabetes

Page d'accueil de la revue :  
www.canadianjournalofdiabetes.com

# DIABETES CANADA



Lignes directrices de pratique clinique 2018

## Dysfonction sexuelle et hypogonadisme chez les hommes diabétiques

Comité d'experts des Lignes directrices de pratique clinique de Diabète Canada

Richard Bebb, M.D., ABIM, FRCPC, Adam Millar, M.D., MScCH, FRCPC, Gerald Brock, M.D., FRCS



### MESSAGES CLÉS CONCERNANT LA DYSFONCTION SEXUELLE CHEZ LES HOMMES DIABÉTIQUES

- La dysfonction érectile touche environ de 34 % à 45 % des hommes atteints de diabète. Il a été établi qu'elle avait des répercussions négatives sur la qualité de vie des hommes qui en souffrent, quel que soit leur âge, et qu'elle pouvait être une indication clinique précoce de maladie cardiovasculaire.
- Chez tous les hommes diabétiques, il faut procéder régulièrement au dépistage de la dysfonction érectile en recueillant une anamnèse des antécédents sexuels.
- À l'heure actuelle, les inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 (PDE-5) sont l'assise du traitement de la dysfonction érectile. On a signalé qu'ils avaient d'importants effets sur la fonction érectile et la qualité de vie, peu d'effets indésirables, et que ce sont les médicaments qui doivent être offerts en première intention aux hommes diabétiques qui veulent recevoir un traitement contre la dysfonction érectile.

### MESSAGES CLÉS CONCERNANT L'HYPAGONADISME CHEZ LES HOMMES DIABÉTIQUES

- L'hypogonadisme hypogonadotropique est courant chez les hommes atteints de diabète de type 2, et la prévalence peut atteindre 40 %.
- Les hommes diabétiques atteints d'hypogonadisme présentent un risque accru de mortalité cardiovasculaire par rapport aux hommes eugonadiques atteints de diabète.
- Le dépistage de l'hypogonadisme symptomatique chez les hommes atteints de diabète de type 2 est recommandé.
- On dispose de preuves contradictoires quant à savoir si le traitement de l'hypogonadisme chez les hommes diabétiques peut améliorer la qualité de vie, la composition corporelle, la perte de poids et la maîtrise glycémique.
- Des études d'observation évaluant les bienfaits de l'utilisation de la testostérone pour la santé cardiovasculaire chez des hommes hypogonadiques ont donné lieu à des résultats mitigés. Les études à répartition aléatoire contrôlées par placebo étaient de trop petite envergure ou de trop courte durée pour pouvoir répondre adéquatement à cette question.

### MESSAGES CLÉS POUR LES HOMMES DIABÉTIQUES

- La présence d'un faible taux de testostérone est courante chez les hommes atteints de diabète de type 2.
- Les symptômes associés à un taux de testostérone bas peuvent comprendre les suivants : baisse de la libido, dysfonction érectile, réduction de la masse corporelle maigre, humeur dépressive et manque d'énergie.
- Si vous présentez des symptômes associés à un faible taux de testostérone, vous devez en parler à votre professionnel de la santé.

leur diagnostic, plus de 50 % en sont atteints<sup>5,6</sup>. De plus, des études montrent que 40 % des hommes diabétiques âgés de plus de 60 ans présentent une DÉ complète<sup>7-15</sup>.

Des études récentes ont rapporté que, chez les hommes diabétiques présentant une relaxation vasculaire compromise, l'altération de la voie monoxyde d'azote/guanosine monophosphate cyclique (NO/GMPC) était liée à une dysfonction endothéliale<sup>16-18</sup>. Parmi les hommes diabétiques, les facteurs de risque incluent l'âge avancé, un diabète de longue date, une piètre maîtrise de la glycémie, le tabagisme, l'hypertension, la dyslipidémie, les déficits androgéniques<sup>19</sup> et les maladies cardiovasculaires (MC)<sup>6,11,12,20-24</sup>.

Selon de nombreux investigateurs, la DÉ serait un marqueur d'événements cardiovasculaires possibles<sup>25-34</sup>. Effectivement, il a été montré que la DÉ était associée de façon significative aux événements cardiovasculaires ainsi qu'à la mortalité toutes causes<sup>35-37</sup>. On a aussi montré que la rétinopathie diabétique était en corrélation avec la présence d'une DÉ<sup>11,13,38</sup>. Les causes organiques de la DÉ comprennent les maladies microvasculaires et cardiovasculaires ainsi que la neuropathie. Des facteurs psychologiques ou conjoncturels peuvent en outre causer une DÉ ou y contribuer. Malgré l'énorme quantité de données associant la DÉ et le diabète, cet aspect est souvent négligé par les cliniciens qui traitent les patients diabétiques<sup>39</sup>.

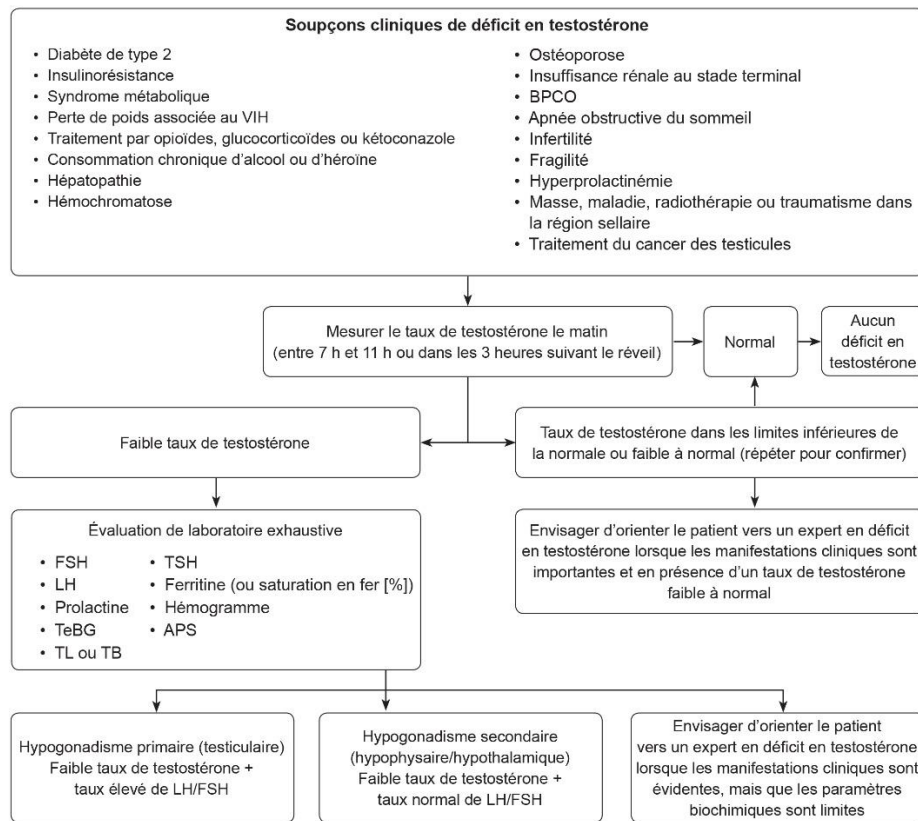
Selon de nombreuses études, l'hypogonadisme est plus fréquent chez les hommes diabétiques que dans la population générale<sup>19,40-44</sup>. Un rapport indique une corrélation entre la maîtrise de la glycémie et le niveau de testostérone<sup>45</sup>. Fait important, les inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 (PDE-5) semblent être moins efficaces chez les hommes diabétiques atteints d'hypogonadisme<sup>41,43,46,47</sup>. Dans cette population, le traitement par la testostérone est efficace chez environ la moitié des hommes qui ne répondent pas aux inhibiteurs de la PDE-5. En outre, la DÉ est un effet secondaire de nombreux médicaments couramment prescrits aux hommes diabétiques, tels que certains antihypertenseurs et antidépresseurs. L'apnée obstructive du sommeil est fréquemment associée à la DÉ et, comme le diabète, elle est un facteur de risque indépendant de la présence d'une DÉ<sup>48</sup>. Le dépistage de l'apnée obstructive du sommeil chez les hommes obèses atteints de diabète de type 2 et de DÉ devrait être envisagé.

### Dysfonction érectile

La dysfonction érectile (DÉ) touche environ de 34 à 45 % des hommes diabétiques. On a montré qu'elle avait des répercussions négatives sur la qualité de vie des hommes qui en souffrent, indépendamment de l'âge<sup>1</sup>, avec des répercussions plus marquées chez les hommes présentant une DÉ permanente – plutôt qu'intermittente<sup>2,3</sup>. Selon de récents rapports, jusqu'à un tiers des hommes ayant récemment reçu un diagnostic de diabète souffrent également de DÉ lors de la première consultation<sup>4</sup>, et 6 ans après

Les déclarations de conflits d'intérêts se trouvent à la page S231.

1499-2671 © 2018 Association canadienne du diabète.  
L'Association canadienne du diabète est le propriétaire enregistré du nom Diabète Canada.  
<https://doi.org/10.1016/j.cjcd.2017.10.035>



**Figure 1** Bilan diagnostique d'hypogonadisme (déficit en testostérone) [d'après la référence 91].

TB, testostérone biodisponible calculée; FSC, formule sanguine complète; MPOC, maladie pulmonaire obstructive chronique; TL, testostérone libre; FSH, hormone folliculostimulante; LH, hormone lutéinisante; APS, antigène prostatique spécifique; SHBG, globuline se liant aux hormones sexuelles; TSH, thyroïdostimuline.

## Dépistage de la dysfonction érectile

Chez tous les hommes diabétiques, il faut procéder régulièrement au dépistage de la dysfonction érectile en recueillant une anamnèse des antécédents sexuels. Le dépistage de la DÉ chez les hommes atteints de diabète de type 2 doit commencer au moment du diagnostic de diabète. On a montré que des questionnaires validés (p. ex., International Index of Erectile Function<sup>49,50</sup> ou Sexual Health Inventory for Men<sup>51</sup>) avaient tant la sensibilité que la spécificité voulues pour le dépistage de la DÉ et l'évaluation de la réponse au traitement<sup>24</sup>. Un dépistage de l'hypogonadisme doit être effectué chez tous les hommes diabétiques souffrant de DÉ (voir la figure 1).

## Traitement de la DÉ

Bien qu'aucun essai clinique à répartition aléatoire n'ait montré que les interventions améliorant la maîtrise glycémique réduisent également l'incidence et la progression de la DÉ, les études DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) et UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) ont montré que la maîtrise glycémique énergétique était efficace pour la prévention primaire de la neuropathie et comme intervention secondaire en présence de neuropathie, une maladie qui peut altérer la perception des sensations péniennes, ce qui nuit à la fonction érectile<sup>52-54</sup>. Une controverse subsiste quant aux données actuelles relatives au régime alimentaire, à la maîtrise de la glycémie et à la DÉ qui proviennent autant d'études positives que d'études négatives<sup>36,55-57</sup>. Compte tenu de ces données contradictoires, tout clinicien prudent devrait encourager une maîtrise rigoureuse de la glycémie en tant que facteur potentiel du maintien de la fonction érectile<sup>36,58,59</sup>.

La dyslipidémie et l'hypertension sont également des facteurs de risque de la DÉ. Une méta-analyse portant sur l'usage de statines chez des hommes âgés, dont nombre d'entre eux avaient le diabète, tend à indiquer l'avantage que procure le traitement par statines sur la fonction érectile. Les données

portant précisément sur le diabète sont insuffisantes<sup>60</sup>. Une étude de petite envergure portant sur l'administration du losartan en association avec le tadalafil chez des hommes atteints de diabète de type 2 révèle une augmentation du taux de réponse au traitement de la DÉ, comparativement au tadalafil administré en monothérapie<sup>61</sup>.

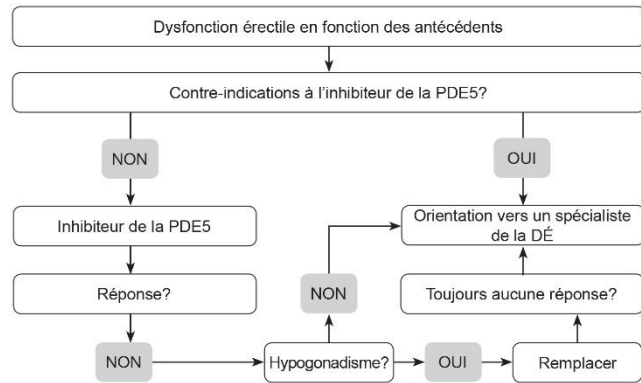
À l'heure actuelle, les inhibiteurs de la PDE-5 sont l'assise du traitement de la DÉ<sup>62-64</sup>. On a signalé qu'ils avaient d'importants effets sur la fonction érectile et la qualité de vie et ce sont les médicaments qui doivent être offerts en première intention aux hommes diabétiques qui veulent recevoir un traitement de référence contre la DÉ<sup>65-70</sup> (voir la figure 2). Des données probantes appuient un schéma posologique quotidien planifié chez les hommes diabétiques atteints de DÉ<sup>71,72</sup>; ce traitement améliorerait l'efficacité du médicament tout en produisant moins d'effets indésirables, moins de symptômes des voies urinaires inférieures et de possibles bienfaits sur la fonction endothéliale<sup>73</sup>. De plus, pour les patients qui ne répondent pas aux inhibiteurs de la PDE-5, l'utilisation d'un dispositif de constriction sous vide devrait être envisagée, car elle pourrait préserver une part significative de leur fonction érectile<sup>74,75</sup>.

Les contre-indications des inhibiteurs de la PDE-5 comprennent l'angine de poitrine instable, l'ischémie cardiaque non traitée et la prise d'un dérivé nitré<sup>5,76,77</sup>. Il est intéressant de noter que la fréquence des effets indésirables associés aux inhibiteurs de la PDE-5 semble plus faible chez les hommes diabétiques que dans la population générale. Certains attribuent cette plus faible fréquence à la tonicité vasomotrice affaiblie de ces patients, entre autres facteurs<sup>78</sup>.

Il faut orienter vers un spécialiste de la DÉ les hommes qui ne répondent pas au traitement par un inhibiteur de la PDE-5 ou pour qui les inhibiteurs de la PDE-5 sont contre-indiqués (voir la figure 2). Chez ces hommes, on peut envisager les traitements de deuxième intention (p. ex., dispositifs de constriction sous vide<sup>79</sup>, injection intracaverneuse de prostaglandine E1 [PGE1], seule ou en association à la papavérine et à la phentolamine [trithérapie], ou traitement intraurétral par la PGE1) ou de troisième intention (prothèse pénienne)<sup>80,81</sup>.

## Troubles de l'éjaculation

Les troubles de l'éjaculation sont un problème courant de la fonction sexuelle chez les hommes diabétiques, touchant 32 à 67 % de cette population<sup>82,83</sup>. Ils vont de l'éjaculation rétrograde, généralement consécutive à une neuropathie autonome avec fermeture incomplète du col de la vessie pendant l'éjaculation, à l'éjaculation précoce ou retardée. La reconnaissance de ces troubles en tant qu'aspect important de la qualité de vie sexuelle donne toute son importance à l'évaluation de la fonction éjaculatoire.



**Figure 2** Prise en charge de la dysfonction érectile chez les hommes diabétiques  
PDE-5, phosphodiesterase de type 5.

## Hypogonadisme

La prévalence rapportée de l'hypogonadisme hypogonadotrope oscille entre 30 et 40 % chez les hommes atteints de diabète de type 2<sup>84-86</sup>. Dans une étude, on a noté une prévalence de 30 % chez les hommes prédiabétiques, comparativement à une prévalence de 13,6 % observée chez les témoins appariés selon l'âge<sup>87</sup>. Contrairement au diabète de type 2, la prévalence de l'hypogonadisme chez les hommes atteints de diabète de type 1 est similaire à celle observée dans la population générale masculine<sup>88,89</sup>. Bien que la physiopathologie puisse être liée à de nombreux facteurs, y compris l'âge, l'insulinorésistance, la maîtrise glycémique, l'apnée du sommeil associée à l'obésité, le facteur prédictif le plus important est, en théorie, le degré d'obésité centrale ou viscérale<sup>84,86,89,90</sup>. L'insulinorésistance est corrélée à une réduction de la globuline se liant aux hormones sexuelles (SHBG). La mesure de la testostérone totale peut être modifiée par un faible taux de SHBG, donnant la fausse impression d'un hypogonadisme biochimique lorsque des taux de testostérone biodisponible ou libre sont encore normaux.

L'épreuve biochimique doit être réalisée par une analyse des taux de testostérone totale prélevés avant 11 h ou dans les 3 heures suivant l'éveil<sup>91</sup>. En raison de la variabilité naturelle des taux sériques de testostérone, répéter l'épreuve est souvent utile afin de clarifier le diagnostic. Chez les hommes diabétiques présentant des symptômes d'hypogonadisme, mais dont les taux de testostérone totale demeurent dans les limites inférieures de la normale, la mesure de la testostérone biodisponible peut se révéler utile.

Les symptômes courants de l'hypogonadisme comprennent la fatigue, la faiblesse musculaire ou les crampes musculaires, la perte de sommeil liée aux érections, une faible libido, les sueurs nocturnes ou les changements d'humeur, tels qu'un épisode dépressif ou une irritabilité. Une revue systématique récente portant sur l'hypogonadisme masculin fournit une analyse plus détaillée concernant le diagnostic et le traitement du déficit en testostérone<sup>91</sup>.

De nombreux hommes atteints de diabète de type 2 et d'hypogonadisme sont asymptomatiques, et le traitement doit être réservé aux cas hypogonadiques et symptomatiques sur le plan biochimique. Certaines

causes d'hypogonadisme secondaire sont potentiellement réversibles, telles que l'apnée du sommeil et l'obésité. Une réduction importante du poids est généralement associée à une augmentation du taux de testostérone chez les hommes hypogonadiques atteints de diabète<sup>92,93</sup>. Dans certains cas, cela peut permettre de restaurer l'état eugonadique sans qu'il soit nécessaire d'avoir recours à un traitement de remplacement de la testostérone<sup>92,93</sup>.

Des données contradictoires tendent à indiquer que le traitement par la testostérone chez les hommes hypogonadiques atteints de diabète de type 2 peut améliorer la qualité de vie ou la fonction sexuelle<sup>44,94-98</sup>. Des études visant à déterminer si le traitement par la testostérone chez des hommes hypogonadiques atteints de diabète pouvait réduire les valeurs d'hémoglobine glycosylée (HbA<sub>1c</sub>) ont également obtenu des résultats mitigés<sup>93,94,99-104</sup>. Dans le cadre d'une étude observationnelle sans répartition aléatoire en cours portant sur des hommes hypogonadiques et atteints de diabète (40 %) ou non et traités par la testostérone, on a noté des réductions du poids, de l'obésité viscérale, du tour de taille, ainsi qu'une amélioration de l'hypertension et de l'insulinorésistance sur une période de 5 ans<sup>105,106</sup>.

L'hypogonadisme a été associé à des facteurs de risque de MCV, y compris les changements de l'intima-média de la carotide chez des hommes atteints de diabète de type 2<sup>107</sup>, et à un risque accru d'infarctus du myocarde (IM) et de mortalité CV accrue<sup>108,109</sup>. Une étude contrôlée par placebo, avec répartition aléatoire et d'une durée de 3 ans portant sur l'utilisation de la testostérone chez des hommes hypogonadiques âgés de 60 ans et plus n'a mis en lumière aucun changement significatif sur le plan des scores pour l'épaisseur de l'intima-média de la carotide ou le calcium dans les artères coronaires. Toutefois, les diabétiques représentaient seulement 15 % de cette cohorte<sup>110</sup>. L'hypogonadisme était également un facteur prédictif d'un risque cardiovasculaire accru chez les hommes (27 % avaient un diabète de type 2) présentant une coronaropathie avérée<sup>111</sup>. Plusieurs études observationnelles sans répartition aléatoire ont donné lieu à des résultats contradictoires pour ce qui est du risque cardiaque par rapport au bienfait du traitement de remplacement de la testostérone<sup>101,109,112</sup>.

Étant donné que les hommes atteints de diabète de type 2 sont exposés à un risque élevé d'événements cardiovasculaires, toute répercussion positive ou négative pourrait donc avoir une incidence clinique majeure en raison du taux élevé de MCV au sein de cette population. Jusqu'à ce que d'autres études n'aient été réalisées afin de clarifier l'effet de la testostérone sur la MCV, il est prudent d'aborder cette question avec des hommes diabétiques avant d'amorcer un traitement par la testostérone.

À ce jour, aucune étude d'envergure contrôlée par placebo à répartition aléatoire n'a mis en lumière un risque accru de cancer de la prostate chez des hommes traités par la testostérone. Une surveillance pour déceler le cancer de la prostate, aussi bien avant le début du traitement par la testostérone que pendant, est recommandée.

### Évaluation des symptômes hypogonadiques

Une épreuve biochimique est recommandée chez les hommes diabétiques asymptomatiques. En l'absence de symptômes d'hypogonadisme, aucune épreuve biochimique n'est indiquée. L'apnée obstructive du sommeil est très fréquente chez les personnes atteintes de diabète de type 2 et d'obésité<sup>113</sup>. L'âge avancé et l'obésité sont des facteurs de risque<sup>113</sup>. Lorsque l'hypogonadisme hypogonadotrope est diagnostiqué chez les hommes atteints de diabète de type 2, la présence d'une apnée obstructive du sommeil sous-jacente devrait être envisagée.

### Traitement de l'hypogonadisme

Rien n'indique qu'une préparation de testostérone est supérieure à une autre en ce qui concerne le soulagement des symptômes hypogonadiques ou la prévention des complications liées à l'hypogonadisme. Lors de la sélection d'une préparation de testostérone, on doit tenir compte des bienfaits et des risques du traitement par la testostérone, ainsi que des

préférences des patients. La surveillance des effets de la testostérone doit être réalisée conformément aux lignes directrices nationales, comme celles recommandées par l'Endocrine Society ou tirées de *Diagnosis and management of testosterone deficiency syndrome in men : Clinical Practice Guideline*<sup>91</sup>.

## RECOMMANDATIONS

1. Chez tous les hommes diabétiques, il faut procéder régulièrement au dépistage de la DÉ en recueillant une anamnèse des antécédents sexuels [catégorie D, consensus].
2. Un inhibiteur de la PDE-5 doit être offert en première intention aux hommes diabétiques qui présentent une DÉ, qu'il s'agisse d'un traitement à prendre au besoin [catégorie A, niveau 1A<sup>65-71</sup>] ou respectant un schéma posologique quotidien [catégorie B, niveau 2<sup>71,72</sup>].
3. Les hommes diabétiques présentant une DÉ qui ne répondent pas aux inhibiteurs de la PDE-5 doivent faire l'objet d'une évaluation pour déceler la présence d'un hypogonadisme. On procédera à la mesure de leur taux sérique de testostérone totale, laquelle devra être prélevée avant 11 h [catégorie D, niveau 4<sup>19,40,41,43</sup>].
4. Il faut envisager d'adresser à un spécialiste de la DÉ les hommes eugonadiques qui ne répondent pas au traitement avec un inhibiteur de la PDE-5 ou chez qui les inhibiteurs de la PDE-5 sont contre-indiqués [catégorie D, consensus].
5. Les hommes diabétiques qui présentent une dysfonction éjaculatoire et qui veulent demeurer féconds doivent être adressés à un professionnel de la santé qui a de l'expérience dans le traitement de la dysfonction éjaculatoire [catégorie D, consensus].

### Abréviations :

HbA<sub>1c</sub>, hémoglobine glycosylée; CV, cardiovasculaire; MCV, maladie cardiovasculaire; DÉ, dysfonction érectile; NO, oxyde nitreux; PDE-5, phosphodiesterase de type 5; SHBG, globuline se liant aux hormones sexuelles.

## Autres lignes directrices pertinentes

Protection cardiovasculaire chez les personnes diabétiques, p. S162  
 Dépistage de la maladie cardiovasculaire, p. S170  
 Diabète chez les personnes âgées, p. S283

## Déclarations de conflits d'intérêts des auteurs

Le Dr Brock déclare avoir reçu des honoraires personnels des sociétés Lilly, Pfizer, Astellas et Ferring, Boston Scientific et Paladin, sans lien avec les travaux présentés ici. Les autres auteurs n'ont rien à déclarer.

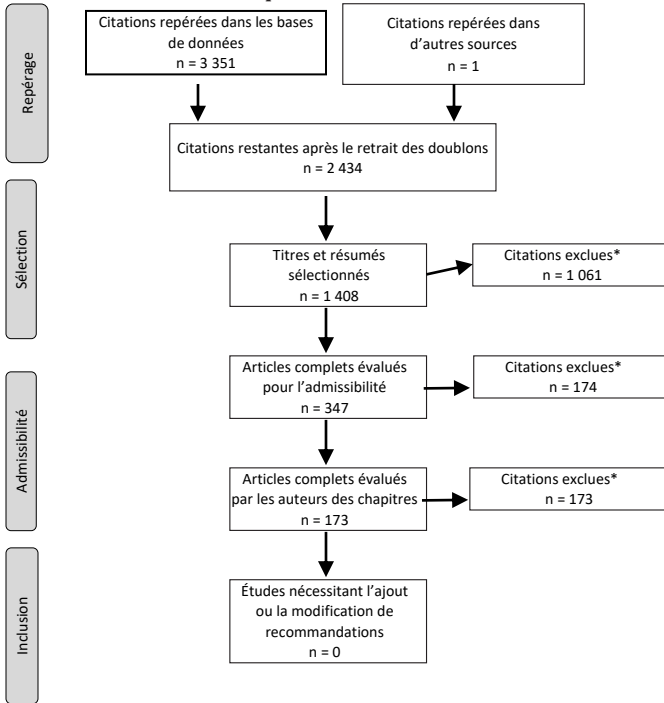
## Références

1. Maiorino MI, Bellastella G, Della Volpe E, et al. Erectile dysfunction in young men with type 1 diabetes. *Int J Impot Res*. 2017;29:17-22.
2. Eardley I, Fisher W, Rosen RC, et al. The multinational Men's Attitudes to Life Events and Sexuality study: The influence of diabetes on self-reported erectile function, attitudes and treatment-seeking patterns in men with erectile dysfunction. *Int J Clin Pract*. 2007;61:1446-1453.
3. Corona G, Giorda CB, Cucinotta D, et al. The SUBITO-DE study: Sexual dysfunction in newly diagnosed type 2 diabetes male patients. *J Endocrinol Invest*. 2013;36:864-868.
4. Al-Hunayan A, Al-Mutar M, Kehinde EO, et al. The prevalence and predictors of erectile dysfunction in men with newly diagnosed with type 2 diabetes mellitus. *BJU Int*. 2007;99:130-134.
5. Aversa A, Bruzziches R, Vitale C, et al. Chronic sildenafil in men with diabetes and erectile dysfunction. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2007;3:451-464.
6. Derosa G, Romano D, Tinelli C, et al. Prevalence and associations of erectile dysfunction in a sample of Italian males with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2015;108:329-335.
7. Chew KK, Earle CM, Stuckey BG, et al. Erectile dysfunction in general medicine practice: Prevalence and clinical correlates. *Int J Impot Res*. 2000;12:41-45.
8. Maatman TJ, Montague DK, Martin LM. Erectile dysfunction in men with diabetes mellitus. *Urology*. 1987;29:589-592.
9. Rubin A, Babbott D. Impotence and diabetes mellitus. *J Am Med Assoc*. 1958;168:498-500.
10. Kolodny RC, Kahn CB, Goldstein HH, et al. Sexual dysfunction in diabetic men. *Diabetes*. 1974;23:306-309.
11. McCulloch DK, Campbell IW, Wu FC, et al. The prevalence of diabetic impotence. *Diabetologia*. 1980;18:279-283.
12. Zemel P. Sexual dysfunction in the diabetic patient with hypertension. *Am J Cardiol*. 1988;61:27h-33h.
13. McCulloch DK, Young RJ, Prescott RJ, et al. The natural history of impotence in diabetic men. *Diabetologia*. 1984;26:437-440.
14. Bacon CG, Hu FB, Giovannucci E, et al. Association of type and duration of diabetes with erectile dysfunction in a large cohort of men. *Diabetes Care*. 2002;25:1458-1463.
15. De Berardis G, Pellegrini F, Franciosi M, et al. Identifying patients with type 2 diabetes with a higher likelihood of erectile dysfunction: The role of the interaction between clinical and psychological factors. *J Urol*. 2003;169:1422-1428.
16. Angulo J, Cuevas P, Fernandez A, et al. Enhanced thromboxane receptor-mediated responses and impaired endothelium-dependent relaxation in human corpus cavernosum from diabetic impotent men: Role of protein kinase C activity. *J Pharmacol Exp Ther*. 2006;319:783-789.
17. Angulo J, Peiro C, Cuevas P, et al. The novel antioxidant, AC3056 (2,6-di-*n*-butyl-4-[(dimethyl-4-methoxyphenylsilyl)methoxy]phenol), reverses erectile dysfunction in diabetic rats and improves NO-mediated responses in penile tissue from diabetic men. *J Sex Med*. 2009;6:373-387.
18. Angulo J, Gonzalez-Corrochano R, Cuevas P, et al. Diabetes exacerbates the functional deficiency of NO/cGMP pathway associated with erectile dysfunction in human corpus cavernosum and penile arteries. *J Sex Med*. 2010;7:758-768.
19. Alexopoulou O, Jamart J, Maiter D, et al. Erectile dysfunction and lower androgenicity in type 1 diabetic patients. *Diabetes Metab*. 2001;27:329-336.
20. Naliboff BD, Rosenthal M. Effects of age on complications in adult onset diabetes. *J Am Geriatr Soc*. 1989;37:838-842.
21. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, et al. Impotence and its medical and psychosocial correlates: Results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol*. 1994;151:54-61.
22. Ramirez R, Pedro-Botet J, Garcia M, et al. Erectile dysfunction and cardiovascular risk factors in a Mediterranean diet cohort. *Intern Med J*. 2016;46:52-56.
23. Glavaš S, Valencić L, Trbojević N, et al. Erectile function in cardiovascular patients: Its significance and a quick assessment using a visual-scale questionnaire. *Acta Cardiol*. 2015;70:712-719.
24. Pallangyo P, Nicholas P, Kisenye P, et al. A community-based study on prevalence and correlates of erectile dysfunction among Kinondoni District Residents, Dar es Salaam, Tanzania. *Reprod Health*. 2016;13:140.
25. Grover SA, Lowensteyn I, Kaouache M, et al. The prevalence of erectile dysfunction in the primary care setting: Importance of risk factors for diabetes and vascular disease. *Arch Intern Med*. 2006;166:213-219.
26. Barrett-Connor E. Cardiovascular risk stratification and cardiovascular risk factors associated with erectile dysfunction: Assessing cardiovascular risk in men with erectile dysfunction. *Clin Cardiol*. 2004;27:118-123.
27. Billups KL. Erectile dysfunction as an early sign of cardiovascular disease. *Int J Impot Res*. 2005;17(Suppl. 1):S19-S24.
28. Thompson IM, Tangen CM, Goodman PJ, et al. Erectile dysfunction and subsequent cardiovascular disease. *JAMA*. 2005;294:2996-3002.
29. Gazzaruso C. Erectile dysfunction and coronary atherosclerosis in diabetic patients: Pathophysiology, clinical features and treatment. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2006;4:173-180.
30. Barrett-Connor E. Heart disease risk factors predict erectile dysfunction 25 years later (the Rancho Bernardo Study). *Am J Cardiol*. 2005;96:3m-7m.
31. Min JK, Williams KA, Okwuosa TM, et al. Prediction of coronary heart disease by erectile dysfunction in men referred for nuclear stress testing. *Arch Intern Med*. 2006;166:201-206.
32. Chiurlia E, D'Amico R, Ratti C, et al. Subclinical coronary artery atherosclerosis in patients with erectile dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:1503-1506.
33. Djordjevic D, Vukovic I, Milenkovic Petronic D, et al. Erectile dysfunction as a predictor of advanced vascular age. *Andrology*. 2015;3:1125-1131.
34. Gandaglia G, Salonia A, Passoni N, et al. Erectile dysfunction as a cardiovascular risk factor in patients with diabetes. *Endocrine*. 2013;43:285-292.
35. Araujo AB, Travison TG, Ganz P, et al. Erectile dysfunction and mortality. *J Sex Med*. 2009;6:2445-2454.
36. Giugliano F, Maiorino MI, Bellastella G, et al. Adherence to Mediterranean diet and erectile dysfunction in men with type 2 diabetes. *J Sex Med*. 2010;7:1911-1917.
37. Yamada T, Hara K, Umetsu H, et al. Erectile dysfunction and cardiovascular events in diabetic men: A meta-analysis of observational studies. *PLoS ONE*. 2012;7:e43673.
38. Klein R, Klein BE, Lee KE, et al. Prevalence of self-reported erectile dysfunction in people with long-term IDDM. *Diabetes Care*. 1996;19:135-141.
39. Grant PS, Lipscomb D. How often do we ask about erectile dysfunction in the diabetes review clinic? Development of a neuropathy screening tool. *Acta Diabetol*. 2009;46:285-290.
40. Dhindsa S, Prabhakar S, Sethi M, et al. Frequent occurrence of hypogonadotropic hypogonadism in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:5462-5468.
41. Boyanov MA, Boneva Z, Christov VG. Testosterone supplementation in men with type 2 diabetes, visceral obesity and partial androgen deficiency. *Aging Male*. 2003;6:1-7.
42. Shabsigh R, Rajfer J, Aversa A, et al. The evolving role of testosterone in the treatment of erectile dysfunction. *Int J Clin Pract*. 2006;60:1087-1092.
43. Shabsigh R, Kaufman JM, Steidle C, et al. Randomized study of testosterone gel as adjunctive therapy to sildenafil in hypogonadal men with erectile dysfunction who do not respond to sildenafil alone. *J Urol*. 2004;172:658-663.
44. Mazzilli R, Elia J, Delfino M, et al. Prevalence of Diabetes Mellitus (DM) in a population of men affected by Erectile Dysfunction (ED). *Clin Ter*. 2015;166:e317-e320.
45. El-Sakka AI, Sayed HM, Tayeb KA. Androgen pattern in patients with type 2 diabetes-associated erectile dysfunction: Impact of metabolic control. *Urology*. 2009;74:552-559.
46. Kalinchenko SY, Kozlov GI, Gontcharov NP, et al. Oral testosterone undecanoate reverses erectile dysfunction associated with diabetes mellitus in patients failing on sildenafil citrate therapy alone. *Aging Male*. 2003;6:94-99.
47. Hadeed NN, Thanoon IA, Al-Mukhtar SB. Total testosterone levels and the effect of sildenafil on type 2 diabetics with erectile dysfunction. *Oman Med J*. 2014;29:46-50.
48. Lo WH, Fu SN, Wong CK, et al. Prevalence, correlates, attitude and treatment seeking of erectile dysfunction among type 2 diabetic Chinese men attending primary care outpatient clinics. *Asian J Androl*. 2014;16:755-760.
49. Rosen RC, Riley A, Wagner G, et al. The international index of erectile function (IIEF): A multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology*. 1997;49:822-830.
50. Cappelleri JC, Rosen RC, Smith MD, et al. Diagnostic evaluation of the erectile function domain of the International Index of Erectile Function. *Urology*. 1999;54:346-351.



51. Ramanathan R, Mulhall J, Rao S, et al. Predictive correlation between the International Index of Erectile Function (IIEF) and Sexual Health Inventory for Men (SHIM): Implications for calculating a derived SHIM for clinical use. *J Sex Med.* 2007;4:1336-1344.
52. Valiquette L, Montorsi F, Auerbach S. First-dose success with vardenafil in men with erectile dysfunction and associated comorbidities: RELY-1. *Int J Clin Pract.* 2006;60:1378-1385.
53. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy. *Ann Intern Med.* 1995;122:561-568.
54. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1993;329:977-986.
55. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet.* 1998;352:837-853.
56. Azad N, Emanuele NV, Abraira C, et al. The effects of intensive glycemc control on neuropathy in the VA cooperative study on type II diabetes mellitus (VA CSDM). *J Diabetes Complications.* 1999;13:307-313.
57. El-Sakka AJ, Hassoba HM, Sayed HM, et al. Pattern of endocrinal changes in patients with sexual dysfunction. *J Sex Med.* 2005;2:551-558.
58. 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.* 2015;3:1094-1103.
59. Wong L, Chen HM, Lai SQ, et al. Effects of sulfonylurea as initial treatment on testosterone of middle-aged men with type 2 diabetes: A 16-week, pilot study. *J Diabetes Investig.* 2015;6:454-459.
60. Kostis JB, Dobrzynski JM. The effect of statins on erectile dysfunction: A metaanalysis of randomized trials. *J Sex Med.* 2014;11:1626-1635.
61. Chen Y, Cui S, Lin H, et al. Losartan improves erectile dysfunction in diabetic patients: A clinical trial. *Int J Impot Res.* 2012;24:217-220.
62. Balhara YP, Sarkar S, Gupta R. Phosphodiesterase-5 inhibitors for erectile dysfunction in patients with diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Indian J Endocrinol Metab.* 2015;19:451-461.
63. Walsh TJ, Hotaling JM, Smith A, et al. Men with diabetes may require more aggressive treatment for erectile dysfunction. *Int J Impot Res.* 2014;26:112-115.
64. Santi D, Granata AR, Guidi A, et al. Six months of daily treatment with vardenafil improves parameters of endothelial inflammation and of hypogonadism in male patients with type 2 diabetes and erectile dysfunction: A randomized, doubleblind, prospective trial. *Eur J Endocrinol.* 2016;174:513-522.
65. Fonseca V, Seftel A, Denne J, et al. Impact of diabetes mellitus on the severity of erectile dysfunction and response to treatment: Analysis of data from tadalafil clinical trials. *Diabetologia.* 2004;47:1914-1923.
66. Rendell MS, Rajfer J, Wicker PA, et al. Sildenafil for treatment of erectile dysfunction in men with diabetes: A randomized controlled trial. *JAMA.* 1999;281:421-426.
67. Boulton AJ, Selam JL, Sweeney M, et al. Sildenafil citrate for the treatment of erectile dysfunction in men with type II diabetes mellitus. *Diabetologia.* 2001;44:1296-1301.
68. Goldstein I, Young JM, Fischer J, et al. 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.* 2003;26:777-783.
69. Sáenz de Tejada I, Anglin G, Knight JR, et al. Effects of tadalafil on erectile dysfunction in men with diabetes. *Diabetes Care.* 2002;25:2159-2164.
70. Carson CC, Lue TF. Phosphodiesterase type 5 inhibitors for erectile dysfunction. *BJU Int.* 2005;96:257-280.
71. Hatzichristou D, Gambla M, Rubio-Aurioles E, et al. Efficacy of tadalafil once daily in men with diabetes mellitus and erectile dysfunction. *Diabet Med.* 2008;25:138-146.
72. Buvat J, van Ahlen H, Schmitt H, et al. Efficacy and safety of two dosing regimens of tadalafil and patterns of sexual activity in men with diabetes mellitus and erectile dysfunction: Scheduled use vs. on-demand regimen evaluation (SURE) study in 14 European countries. *J Sex Med.* 2006;3:512-520.
73. Konstantinopoulos A, Giannitsas K, Athanasopoulos A, et al. The impact of daily sildenafil on levels of soluble molecular markers of endothelial function in plasma in patients with erectile dysfunction. *Expert Opin Pharmacother.* 2009;10:155-160.
74. Canguven O, Bailen J, Fredriksson W, et al. Combination of vacuum erection device and PDE5 inhibitors as salvage therapy in PDE5 inhibitor nonresponders with erectile dysfunction. *J Sex Med.* 2009;6:2561-2567.
75. Pajovic B, Dimitrovski A, Fatic N, et al. Vacuum erection device in treatment of organic erectile dysfunction and penile vascular differences between patients with DM type I and DM type II. *Aging Male.* 2016;1-5.
76. Briganti A, Salonia A, Gallina A, et al. Drug Insight: Oral phosphodiesterase type 5 inhibitors for erectile dysfunction. *Nat Clin Pract Urol.* 2005;2:239-247.
77. DeBusk R, Drory Y, Goldstein I, et al. Management of sexual dysfunction in patients with cardiovascular disease: Recommendations of The Princeton Consensus Panel. *Am J Cardiol.* 2000;86:175-181.
78. Brock G, Glina S, Moncada I, et al. Likelihood of tadalafil-associated adverse events in integrated multiclinical trial database: Classification tree analysis in men with erectile dysfunction. *Urology.* 2009;73:756-761.
79. Sun L, Peng FL, Yu ZL, et al. Combined sildenafil with vacuum erection device therapy in the management of diabetic men with erectile dysfunction after failure of first-line sildenafil monotherapy. *Int J Urol.* 2014;21:1263-1267.
80. Carson CC, Mulcahy JJ, Govier FE. Efficacy, safety and patient satisfaction outcomes of the AMS 700CX inflatable penile prosthesis: Results of a long-term multicenter study. *AMS 700CX Study Group. J Urol.* 2009;164:376-380.
81. Redrow GP, Thompson CM, Wang R. Treatment strategies for diabetic patients suffering from erectile dysfunction: An update. *Expert Opin Pharmacother.* 2014;15:1827-1836.
82. Isidro ML. Sexual dysfunction in men with type 2 diabetes. *Postgrad Med J.* 2012;88:152-159.
83. Fedder J, Kaspersen MD, Brandslund I, et al. Retrograde ejaculation and sexual dysfunction in men with diabetes mellitus: A prospective, controlled study. *Andrology.* 2013;1:602-606.
84. Ho CH, Jaw FS, Wu CC, et al. The prevalence and the risk factors of testosterone deficiency in newly diagnosed and previously known type 2 diabetic men. *J Sex Med.* 2015;12:389-397.
85. Hackett G, Kirby M, Sinclair AJ. Testosterone deficiency, cardiac health, and older men. *Int J Endocrinol.* 2014;2014:143763.
86. Liu RT, Chung MS, Wang PW, et al. The prevalence and predictors of androgen deficiency in Taiwanese men with type 2 diabetes. *Urology.* 2013;82:124-129.
87. Rabijewski M, Papierska L, Piatkiewicz P. Late-onset hypogonadism among old and middle-aged males with prediabetes in Polish population. *Aging Male.* 2015;18:16-21.
88. Holt SK, Lopushnyan N, Hotaling J, et al. Prevalence of low testosterone and predisposing risk factors in men with type 1 diabetes mellitus: Findings from the DCCT/EDIC. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:E1655-E1660.
89. Ng Tang Fui M, Hoermann R, Cheung AS, et al. Obesity and age as dominant correlates of low testosterone in men irrespective of diabetes status. *Andrology.* 2013;1:906-912.
90. Saboor Aftab SA, Kumar S, Barber TM. The role of obesity and type 2 diabetes mellitus in the development of male obesity-associated secondary hypogonadism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013;78:330-337.
91. Morales A, Bebb RA, Manjoo P, et al. Diagnosis and management of testosterone deficiency syndrome in men: Clinical practice guideline. *CMAJ.* 2015;187:1369-1377.
92. Grossmann M. Low testosterone in men with type 2 diabetes: Significance and treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:2341-2353.
93. Corona G, Rastrelli G, Monami M, et al. Body weight loss reverts obesity-associated hypogonadotropic hypogonadism: A systematic review and metaanalysis. *Eur J Endocrinol.* 2013;168:829-843.
94. Hackett G, Cole N, Bhartia M, et al. Testosterone replacement therapy improves metabolic parameters in hypogonadal men with type 2 diabetes but not in men with coexisting depression: The BLAST study. *J Sex Med.* 2014;11:840-856.
95. Gianatti EJ, Dupuis P, Hoermann R, et al. Effect of testosterone treatment on constitutional and sexual symptoms in men with type 2 diabetes in a randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:3821-3828.
96. Hackett G, Cole N, Bhartia M, et al. Testosterone replacement therapy with longacting testosterone undecanoate improves sexual function and quality-of-life parameters vs. placebo in a population of men with type 2 diabetes. *J Sex Med.* 2013;10:1612-1627.
97. Hackett G, Cole N, Bhartia M, et al. The response to testosterone undecanoate in men with type 2 diabetes is dependent on achieving threshold serum levels (the BLAST study). *Int J Clin Pract.* 2014;68:203-215.
98. Brooke JC, Walter DJ, Kapoor D, et al. Testosterone deficiency and severity of erectile dysfunction are independently associated with reduced quality of life in men with type 2 diabetes. *Andrology.* 2014;2:205-211.
99. Cai X, Tian Y, Wu T, et al. Metabolic effects of testosterone replacement therapy on hypogonadal men with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Asian J Androl.* 2014;16:146-152.
100. Grossmann M, Hoermann R, Wittert G, et al. Effects of testosterone treatment on glucose metabolism and symptoms in men with type 2 diabetes and the metabolic syndrome: A systematic review and metaanalysis of randomized controlled clinical trials. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2015;83:344-351.
101. Corona G, Rastrelli G, Maggi M. Diagnosis and treatment of late-onset hypogonadism: Systematic review and meta-analysis of TRT outcomes. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2013;27:557-579.
102. Taylor SR, Meadowcraft LM, Williamson B. Prevalence, pathophysiology, and management of androgen deficiency in men with metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus, or both. *Pharmacotherapy.* 2015;35:780-792.
103. Gianatti EJ, Dupuis P, Hoermann R, et al. Effect of testosterone treatment on glucose metabolism in men with type 2 diabetes: A randomized controlled trial. *Diabetes Care.* 2014;37:2098-2107.
104. Haider A, Yassin A, Doros G, et al. Effects of long-term testosterone therapy on patients with "diabesity": Results of observational studies of pooled analyses in obese hypogonadal men with type 2 diabetes. *Int J Endocrinol.* 2014;2014:683515.
105. Haider A, Saad F, Doros G, et al. Hypogonadal obese men with and without diabetes mellitus type 2 lose weight and show improvement in cardiovascular risk factors when treated with testosterone: An observational study. *Obes Res Clin Pract.* 2014;8:e339-e349.
106. Saad F, Yassin A, Doros G, et al. Effects of long-term treatment with testosterone on weight and waist size in 411 hypogonadal men with obesity classes I-III: Observational data from two registry studies. *Int J Obes.* 2016;40:162-170.
107. Farias JM, Tinetti M, Khoury M, et al. Low testosterone concentration and atherosclerotic disease markers in male patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:4698-4703.
108. Daka B, Langer RD, Larsson CA, et al. Low concentrations of serum testosterone predict acute myocardial infarction in men with type 2 diabetes mellitus. *BMC Endocr Disord.* 2015;15.
109. Muralidharan V, Jones TH. Testosterone and mortality. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014;81:477-487.
110. Basaria S, Harman SM, Travison TG, et al. Effects of testosterone administration for 3 years on subclinical atherosclerosis progression in older men with low or low-normal testosterone levels: A randomized clinical trial. *JAMA.* 2015;314:570-581.
111. Chmiel A, Mizia-Stec K, Wierzbicka-Chmiel J, et al. Low testosterone and sexual symptoms in men with acute coronary syndrome can be used to predict major adverse cardiovascular events during long-term follow-up. *Andrology.* 2015;3:1113-1118.
112. Muralidharan V, Marsh H, Kapoor D, et al. Testosterone deficiency is associated with increased risk of mortality and testosterone replacement improves survival in men with type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol.* 2013;169:725-733.
113. Foster GD, Sanders MH, Millman R, et al. Obstructive sleep apnea among obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2009;32:1017-1019.
114. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *PLoS Med.* 2009;6:e1000097.

**Diagramme de flux de la revue de la littérature pour le chapitre 33 : Dysfonction sexuelle et hypogonadisme chez les hommes diabétiques**



\* Raisons de l'exclusion : population, intervention/exposition, comparateur/témoins, ou protocole de l'étude.

*D'après :* Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and MetaAnalyses: The PRISMA Statement. PLoS Med. 6(6):e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097<sup>114</sup>.

**Pour en savoir plus, visitez le site [www.prisma-statement.org](http://www.prisma-statement.org).**  
[en anglais seulement]