

# Rol de la insulina resistencia como causa de disfuncion eréctil en hombres no diabéticos

## *Role of insulin resistance as a cause of erectile dysfunction in non-diabetic men*

G. Rey Valzacchi<sup>1</sup>, P. Knoblovits<sup>2</sup>, P. Costanzo<sup>2</sup>, L. Finger<sup>1</sup>, O. Layus<sup>1</sup>, G. Gueglio<sup>1</sup>, O. Damia<sup>1</sup>

Servicios de <sup>1</sup>Urología y <sup>2</sup>Endocrinología, Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina

*Este trabajo fue realizado con subsidio de la International Society of Sexual Medicine (ISSM) y de la Sociedad Latinoamericana de Medicina Sexual (SLAMS).*

**Introducción:** La erección depende principalmente de la liberación del óxido nítrico (ON) por el endotelio vascular. La insulina resistencia (IR) es una anomalía metabólica que produce una disfunción endotelial determinada por una menor síntesis y liberación de ON. El sildenafil requiere adecuados niveles de ON a nivel cavernoso.

**Objetivos:** Evaluar en pacientes con disfunción eréctil (DE) sin diabetes ni hipogonadismo, ni otras causas evidentes de DE: 1) el estado de IR, 2) la correlación entre el grado de IR y de DE, y 3) el efecto del tratamiento con metformina sobre la función eréctil en pacientes con DE e IR.

**Métodos:** Se incluyeron 85 pacientes con DE y 20 hombres sin DE como grupo control. La función eréctil fue evaluada según el Índice Internacional de Función Eréctil 5 (IIEF-5). La IR fue medida por el índice HOMA. En 30 pacientes con DE en quienes se diagnosticó IR y tuvieron pobre respuesta al sildenafil se efectuó tratamiento con metformina o placebo durante 4 meses.

**Resultados:** Ochenta y un pacientes cumplieron los criterios de inclusión y exclusión. En este grupo hubo una mayor prevalencia de IR que en el grupo control (75,7% vs. 47,1%  $p = 0,04$ ). En los pacientes con DE, aquellos con IR tuvieron un IIEF-5 más bajo que aquellos sin IR ( $13,6 \pm 4,3$  vs.  $16,0 \pm 3,1$   $p = 0,04$ ) y hubo una correlación negativa entre HOMA e IIEF-5 ( $r = -0,21$ ,  $p = 0,04$ ). Después del tratamiento con metformina, los pacientes con DE mostraron un incremento significativo del IIEF-5 y una disminución significativa del HOMA a los 2 y 4 meses del tratamiento, sin observarse cambios en el IIEF-5 en los pacientes con DE que recibieron placebo.

**Conclusión:** La IR parecería ser un mecanismo causal de DE y pobre respuesta al sildenafil al producir una disfunción endotelial, lo cual puede ser mejorado con el tratamiento con agentes insulinosensibilizadores.

**PALABRAS CLAVE:** Disfunción eréctil, insulina resistencia, metformina, sildenafil.

**Introduction:** The erection mechanism depends mainly on the release of nitric oxide (NO) by the vascular endothelium. Insulin resistance (IR) is a metabolic abnormality that causes endothelial dysfunction by a decreased synthesis and release of NO. Sildenafil citrate requires adequate levels of NO at the corpus cavernosum to exert its action.

**Objectives:** To evaluate, in patients with erectile dysfunction without diabetes nor hypogonadism or other obvious causes of ED: 1) the state of IR, 2) the correlation between the degree of IR and ED and 3) the outcome of the treatment with metformin on erectile function in patients with ED and IR with a poor response to sildenafil.

**Methods:** 85 patients were included with ED and 20 men without ED as a control group. Erectile function was assessed with the IIEF-5. The IR was measured by the HOMA index. 30 patients with IR and poor response to sildenafil were randomized to treatment with metformin or placebo for four months.

**Results:** 81 patients met the inclusion/exclusion criteria. The group had a higher prevalence of IR than the control group (75.7% vs. 47.1%,  $p = 0.04$ ). The patients with IR had lower IIEF-5 score than those without IR ( $13.6 \pm 4.3$  vs.  $16.0 \pm 3.1$ ,  $p = 0.04$ ) and there was a negative correlation between HOMA and IIEF-5 ( $r = -0.21$ ,  $p = 0.04$ ). After treatment with metformin, patients showed a significant increase in IIEF-5 and a significant decrease in HOMA at 2 and 4 months of treatment. No changes were seen in the IIEF-5 of patients with ED who received placebo.

**Conclusion:** IR seems to be a causal mechanism of ED and poor response to sildenafil due to an endothelial dysfunction. Both might be improved by treating these patients with insulin-sensitizing agents.

**KEY WORDS:** Erectile dysfunction, insulin resistance, metformin, sildenafil.

## INTRODUCCIÓN

La insulina resistencia (IR) es una alteración metabólica caracterizada por una falta de respuesta celular a la acción de la insulina y que predispone a un cuadro de diabetes<sup>1</sup>. La IR, con o sin diabetes, produce disfunción endotelial determinada por menor síntesis y liberación de óxido nítrico (ON), combinado con un consumo exagerado del mismo en tejidos expuestos a altas concentraciones de radicales libres<sup>2</sup>. La disminución en los niveles de ON afecta las diferentes arterias del organismo comprometiendo el mecanismo de vasodilatación<sup>3</sup>.

Los agentes insulinosensibilizadores que mejoran la acción celular de la insulina han mostrado mejoramiento de la función endotelial en los estados tempranos de insulina resistencia<sup>4</sup>. En pacientes con diabetes tipo 2 tratados con insulina a los cuales se les agrega metformina, se observa una mejoría en la función endotelial que no se relaciona aparentemente con el control de la glucemia<sup>5</sup>.

Teniendo en cuenta que la erección es básicamente un fenómeno neuromiovascular, donde el óxido nítrico (ON) liberado por el endotelio vascular induce la relajación del músculo liso con la consecuente entrada de sangre al pene<sup>6</sup>, es probable suponer que en estado de IR hay una alteración endotelial a nivel de los cuerpos cavernosos ocasionando una disfunción eréctil (DE) y que esta situación podría ser revertida con el tratamiento con agentes insulinosensibilizadores como la metformina.

Asimismo, los inhibidores de la fosfodiesterasa tipo V, como el sildenafil, requieren niveles adecuados de ON para ser efectivos. Aproximadamente el 70% de los pacientes con DE responden a estas drogas, pudiendo ser la IR una causa de pobre respuesta ya que la misma disminuye los niveles de ON por la disfunción endotelial.

Con el fin de evaluar la hipótesis de que la IR es un mecanismo posible de causa de DE, nos propusimos evaluar: 1) el estado de IR en pacientes no diabéticos con DE, 2) correlacionar el nivel de IR con el grado de DE, y 3) evaluar el efecto del tratamiento con metformina sobre la respuesta al sildenafil en pacientes con DE e IR con pobre respuesta al sildenafil.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Etapa diagnóstica

Se incluyeron 85 hombres entre 40 y 70 años con pareja estable que consultaron por DE de más de 6 meses de evolución a la Sección Andrología de los Servicios de Urología o Endocrinología del Hospital Italiano. Se excluyeron pacientes con DE de etiología anatómica (Enfermedad de La Peyronie), endocrinológica (hiperprolactinemia e hipogonadismo) o medicamentosa, con diagnóstico previo de diabetes mellitus tipo 1 o tipo 2, abuso de alcohol, antecedente de cirugía prostática o pelviana y enfermedad crónica severa.

### Evaluación de los pacientes

Se realizó un detallado interrogatorio orientado a antecedentes personales de hipertensión arterial (HTA), dislipemia (DLP), enfermedades generales, tabaquismo, consumo de alcohol, toma de medicamentos, horas y tipo de actividad física por semana (evaluado según una escala propuesta en The Da Qing IGT and Diabetes Study<sup>7</sup>).

La función eréctil fue evaluada por el International Index of Erectile Function (IIEF-5), que es un cuestionario validado para evaluar el grado de DE y consta de 5 preguntas con 5 respuestas posibles por pregunta con puntajes del 1 al 5, considerándose DE con score IIEF-5 < 21<sup>8</sup>.

El examen físico incluyó el perímetro de cintura (cm) y el índice de masa corporal (IMC) según la fórmula: peso (kg)/talla(m<sup>2</sup>). Se consideró normal: IMC < 25 kg/m<sup>2</sup>, sobrepeso: IMC 25-29,9 kg/m<sup>2</sup> y obesidad: IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>.

### Evaluación de laboratorio

Luego de ayuno nocturno de 12 horas, se procedió a la toma de muestra de sangre a las 8:00 a.m., para medición de:

- Testosterona total (Método RIA DSL vr: 2,8-8,8 ng/ml)
- Testosterona biodisponible (Método cálculo de Vermeulen; vr: 0,8-6 ng/ml)
- Prolactina (Método QL, normal: 5-20 ng/ml)
- Insulina (Método RIA In-House)
- Colesterol total (Método Punto Final-Enzimático)

- HDL (Método Enzimático-Directo)
- LDL (Método Cálculo Friedewald Modificado)
- Triglicéridos (Método Punto Final-Enzimático-Thinder)
- Glucemia (Método Enzimático-Consumo de O<sub>2</sub>) basal y a los 120 minutos (glu 120) posteriores a la ingestión de 75 g de glucosa en 375 ml de H<sub>2</sub>O.

Se realizó test de tolerancia oral a la glucosa a todos los pacientes independientemente del valor de glucemia basal en ayunas. Se consideró normal un valor de glucemia a los 120 minutos <140 mg/dl; tolerancia alterada a la glucosa un valor de glucemia a los 120 minutos entre ≥140 y <200 mg/dl y DM2 cuando este valor fuera ≥200 mg/dl.

Para evaluar el estado de IR se calculó el índice HOMA (Homeostasis Model Assessment) según la fórmula: Glucemia (mg%) x insulina / 405. Se consideró IR si el HOMA fue ≥3<sup>9</sup>.

Se evaluó la prevalencia de Síndrome Metabólico (SM) según las definiciones habitualmente más utilizadas: International Diabetes Federation (IDF) y National Cholesterol Education Program-Third Adult Treatment Panel (NCEP-ATPIII)<sup>10,11</sup>. (Tabla 1). Se consideró SM según IDF a la presencia de obesidad abdominal (diámetro de cintura >94 cm) más 2 de los otros criterios.

Se consideró SM según NCEP-ATPIII a la presencia de 3 o más de los puntos anteriores. Esta misma evaluación fue realizada en 20 hombres sin DE pareados por edad, que fueron tomados como grupo control.

## Etapa de tratamiento

Una vez culminada la evaluación basal (interrogatorio, examen físico, IIEF-5 y laboratorio), 30 pacientes con DE e IR con antecedente de respuesta no satisfactoria al sildenafil (por lo menos 4 tomas de 100 mg de sildenafil con IIEF-5 <21) fueron ingresados en un estudio prospectivo, randomizado, controlado con placebo y doble ciego. Los pacientes fueron divididos en dos subgrupos:

Grupo M (n = 17): Recibió sildenafil 100 mg a demanda más metformina 1700 mg/día en 2 tomas (850 mg en el almuerzo y 850 mg en la cena).

Grupo P (n = 13): Recibió sildenafil 100 mg a demanda más placebo de metformina en 2 tomas (uno en el almuerzo y otro en la cena).

La randomización se realizó utilizando un sistema informatizado que dispone el hospital para tal fin. El placebo fue preparado con la misma matriz de la metformina y fue envasado de idéntica manera.

El seguimiento de ambos grupos fue de 4 meses con consultas cada 2 meses donde se realizó: examen físico, evaluación de adherencia al tratamiento, evaluación de eventos adversos, IIEF-5, medición de glucemia e insulina, cálculo de índice HOMA.

Se tomó en cuenta como criterio de eficacia al tratamiento propuesto la variación en el score IIEF-5, evaluando también en forma separada las preguntas 2 y 3 referidas específicamente a la función eréctil.

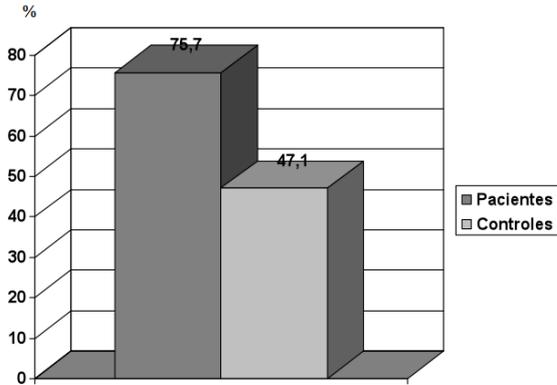
*Análisis estadístico:* Los datos fueron analizados utilizando Instat Statistical Software (GraphPad, Software, versión 3.01); se utilizaron como test esta-

	IDF	NCEP-ATPIII
Glucemia en ayunas (mg/dl)	≥100	≥110
Tensión arterial (mmHg)*	≥130/85	≥130/85
Colesterol HDL (mg/dl)*	<40	<40
Triglicéridos (mg/dl)*	≥150	≥150
Perímetro de cintura (cm)	≥94	>102

\* ó toma de medicación para el tratamiento de los mismos.

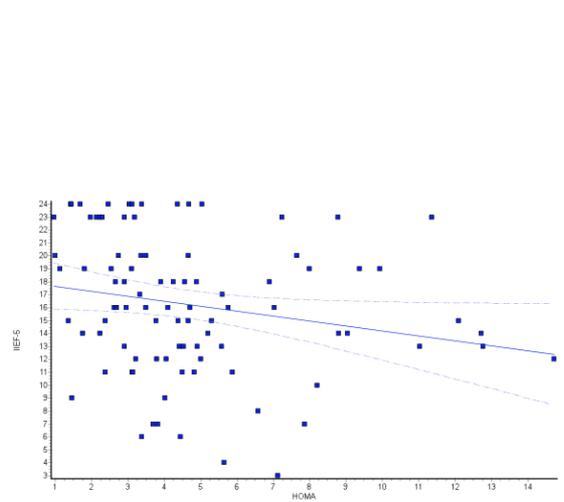
**Tabla 1.** Definiciones de síndrome metabólico según IDF y NCEP-ATPIII.

dísticos: Mann-Whitney y test de t para muestras no apareadas, test de t para muestras apareadas, regresión lineal y Chi cuadrado. Los datos se presentan como  $X \pm DE$ . Se consideró significativo un valor de  $p < 0,05$ .

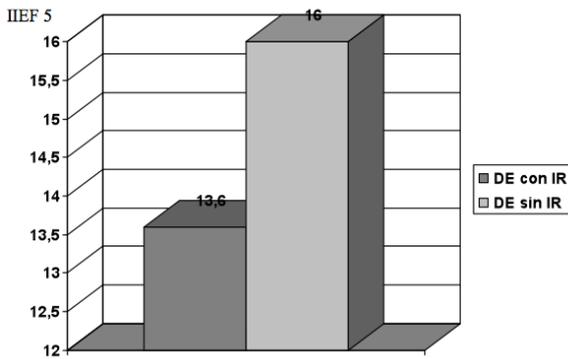


**Figura 1.** Prevalencia de insulina resistencia en pacientes con DE y en el grupo control.

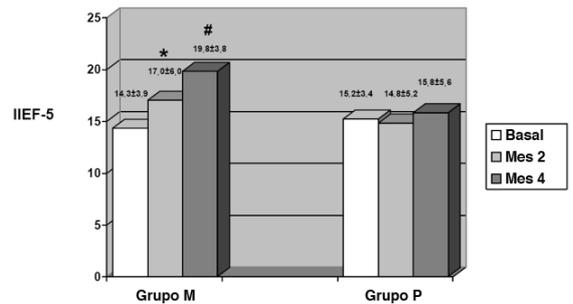
Los pacientes y los sujetos que participaron como grupo control firmaron consentimiento informado y el estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Italiano de Buenos Aires.



**Figura 3.** Correlación entre HOMA e IIEF-5 ( $r = -0,21$ ,  $p = 0,04$ ).



**Figura 2.** IIEF-5 en pacientes con DE con y sin IR.



**Figura 4.** Variación en el IIEF-5 en el grupo tratado con metformina (M) y placebo (P).

\*  $p = 0,01$  respecto al basal, #  $p = 0,005$  respecto al basal.

## RESULTADOS

### Etapas diagnóstica

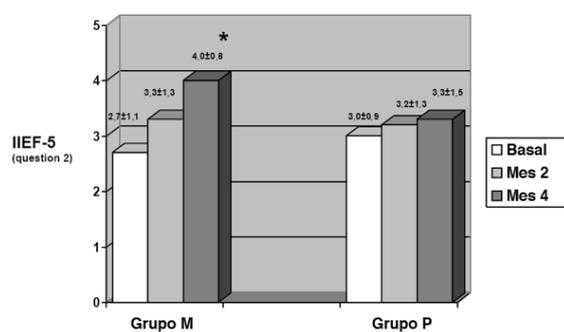
De los 85 pacientes con DE evaluados, 2 fueron excluidos por hipogonadismo normogonadotrófico y otros 2 por detección de DM2 al realizar el test de tolerancia oral a la glucosa.

Las características demográficas y clínicas de la población estudio (pacientes con DE no DBT) y del grupo control se expresan en la **Tabla 2**. Se encontró una diferencia estadísticamente significativa respecto al grupo control en la prevalencia de HTA, y de DLP, en el perímetro de cintura y de IMC, en la prevalencia de SM teniendo en cuenta tanto la definición de la IDF como la de NCEP-ATPIII y en los niveles de insulina y el HOMA.

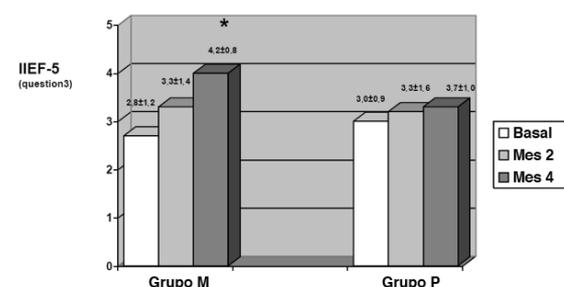
La prevalencia de IR en los pacientes con DE fue estadísticamente significativa comparada con el grupo control (75,7% vs. 47,1%  $p = 0,04$ ) (**Figura 1**).

Los pacientes con DE e IR ( $n = 62$ ) tuvieron un IIEF-5 significativamente más bajo que los pacientes con DE sin IR ( $n = 19$ ) ( $13,6 \pm 4,3$  vs.  $16,0 \pm 3,1$   $p = 0,04$ ) (**Figura 2**).

En la evaluación de los pacientes con DE se observó una correlación negativa entre: HOMA e IIEF-5 ( $r: -0,21$ ,  $p = 0,04$ ), es decir a mayor HOMA menor IIEF-5 (**Figura 3**).



**Figura 5.** Variación en el IIEF-5 en ambos grupos de pacientes (tratados con metformina y con placebo). \* $p = 0,006$  respecto al basal.



**Figura 6.** Variación en el IIEF-5 en ambos grupos de tratamiento (metformina y placebo). \* $0,004$  respecto al basal.

	Grupo DE ( $n = 81$ )	Grupo control ( $n = 20$ )	p
Edad (años)	$59,8 \pm 8,9$	$55,8 \pm 7,7$	ns
HTA (%)	82,5	20,0	0,01
DLP (%)	65,0	25,0	0,04
Fumadores (%)	12,5	5,0	ns
Sedentarismo (%)	57,5	45,0	ns
Perímetro de cintura (cm)	$105,6 \pm 10,7$	$98,7 \pm 8,3$	0,01
IMC ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	$29,7 \pm 4,4$	$26,5 \pm 3,4$	0,004
SM-IDF (%)	66,5	20,0	0,02
SM-NCEP-ATPIII (%)	51,3	15,0	0,04
Intolerancia a la glucosa (%)	12,5	10,0	ns
Glucosa (mg/dl)	$90,0 \pm 13,3$	$87,5 \pm 11,7$	ns
Glu 120 (mg/dl)	$100,5 \pm 35,3$	$94,4 \pm 29,6$	ns
Insulina (UI/ml)	$21,9 \pm 10,8$	$16,9 \pm 10,8$	0,03
HOMA	$4,9 \pm 2,8$	$3,6 \pm 2,6$	0,03

**Tabla 2.** Datos demográficos, clínicos y de laboratorio en pacientes con DE y en el grupo control. HTA: hipertensión arterial, DLP: dislipemia, IMC: índice de masa corporal, SM-IDF: síndrome metabólico según International Diabetes Federation, SM-NCEP-ATPIII: síndrome metabólico según National Cholesterol Education Program-Third Adult Treatment Panel, HOMA: Homeostasis Model Assessment.

## Etapa de tratamiento

Al evaluar los pacientes con DE e IR que fueron randomizados para recibir metformina (Grupo M; n = 17) o placebo (Grupo P; n = 13) no hubo diferencias con respecto a la edad, IMC, perímetro de cintura, HOMA y score IIEF-5 entre ambos grupos (**Tabla 3**).

En el grupo de tratamiento con metformina se observó un incremento significativo en el score IIEF-5 tanto a los 2 como a los 4 meses de tratamiento, sin observarse cambios en el score IIEF-5 de los pacientes que recibieron placebo (**Figura 4**). El análisis específico de las preguntas 2 y 3 del IIEF-5, que evalúan específicamente función eréctil, mostró una diferencia significativa en el grupo M a los 4 meses, no así en el grupo P (**Figuras 5 y 6**).

Se observó un descenso significativo, con respecto al basal, en los valores de HOMA en los pacientes del Grupo M a los 2 y 4 meses de tratamiento  $5,5 \pm 2,4$  vs.  $3,9 \pm 1,6$  ( $p = 0,01$ ) y  $5,5 \pm 2,4$  vs.  $4,5 \pm 1,9$  ( $p = 0,04$ ), respectivamente. Los cambios en este parámetro en el Grupo P no fueron significativos.

Dos pacientes del Grupo 1 y siete del Grupo 2 abandonaron el estudio y ante la consulta telefónica, refirieron que la decisión fue por falta de respuesta al tratamiento.

Se observó un mayor porcentaje de eventos adversos en aquellos pacientes del Grupo M vs. Grupo P: 61,5% vs. 7,7% ( $p = 0,03$ ), respectivamente. En todos los casos, los eventos adversos fueron gastrointestinales (diarrea, meteorismo, náuseas y distensión abdominal) y no determinaron la suspensión del tratamiento o cedieron con el tiempo.

## DISCUSIÓN

En este trabajo, confirmamos un mayor estado de IR en pacientes con DE, una DE más severa en pacientes con IR, una correlación negativa entre el HOMA (índice de IR) y el IIEF (índice de DE) y la mejoría en la respuesta al sildenafil de los pacientes con DE e IR tratados con insulinosensibilizadores.

Si bien no fue el objetivo principal de este trabajo, al evaluar marcadores de riesgo metabólico y cardiovascular, se halló una mayor prevalencia de HTA y DLP en los pacientes con DE. Además en este grupo se detectaron 20 nuevos casos de HTA y 24 casos de DLP no diagnosticados previamente. Los pacientes con DE tuvieron mayor perímetro de cintura, IMC y mayor prevalencia de obesidad con respecto a los controles.

Diferentes autores han documentado previamente una mayor prevalencia de obesidad y de otros factores de riesgo cardiovasculares como HTA y DLP entre los pacientes con DE en comparación con la población general<sup>12,13</sup>.

En nuestro estudio, hallamos una mayor prevalencia de SM en los pacientes con DE comparados con el grupo control tanto utilizando la definición de la IDF: 68,5% vs. 23,5% ( $p = 0,04$ ), como la del NCEP-ATPIII: 52,1% vs. 11,8% ( $p = 0,02$ ), respectivamente.

Corona G y cols.<sup>14</sup> evaluaron la prevalencia de SM según criterios IDF y NCEP-ATPIII en 1086 pacientes de  $51,9 \pm 12,8$  años con disfunción sexual, entre los que incluyeron sujetos con disminución del deseo, eyaculación precoz, eyaculación retardada y DE (984 pacientes). Hallaron una prevalencia de SM de 44,7% según criterios IDF y 32% según criterios NCEP-ATPIII.

	Grupo M (n = 17)	Grupo P (n = 13)	p
Edad (años)	$65,7 \pm 5,2$	$62,6 \pm 6,6$	0,18
HTA (%)	88,2	76,9	0,74
DLP (%)	76,4	69,2	0,97
Tabaquismo (%)	11,8	15,4	0,77
Sedentarismo (%)	41,2	46,2	0,78
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	$28,2 \pm 3,8$	$28,7 \pm 2,1$	0,71
Circunferencia cintura (cm)	$103,5 \pm 10,4$	$107,5 \pm 7,0$	0,26
HOMA	$5,5 \pm 2,4$	$6,3 \pm 3,5$	0,45
IIEF-5	$14,3 \pm 3,9$	$15,2 \pm 3,4$	0,54

**Tabla 3.** Comparación de características de ambos grupos tratados. Grupo M: tratados con metformina y sildenafil. Grupo P: tratados con placebo y sildenafil.

Si bien la prevalencia de SM es menor a la hallada en nuestro estudio, esto podría deberse al hecho de haber incluido un grupo heterogéneo de pacientes (no sólo con DE, sino con disfunción del deseo y de la eyaculación). Además, en nuestro estudio la edad media de los pacientes es 10 años mayor; otra diferencia de diseño es que en el estudio de Corona y cols. no se utilizó una herramienta objetiva para la caracterización de la DE, sino que se basó en el relato del paciente.

Otro estudio<sup>15</sup> que evaluó también la prevalencia de SM según criterios NCEP-ATPIII en 154 pacientes de 53,5 años con DE orgánica halló resultados similares al nuestro, la HTA fue el factor de riesgo más prevalente asociado a DE y el 12% de los pacientes presentaron tolerancia alterada a la glucosa. El 43% de los pacientes presentó SM.

Los pacientes que presentan SM tienen dos veces mayor riesgo de evolucionar a DM2 y tres veces mayor riesgo de padecer enfermedad coronaria con respecto a los sujetos que no lo presentan<sup>16</sup>. Por lo tanto, la presencia de disfunción eréctil debiera orientarnos a la búsqueda de marcadores de riesgo metabólicos y cardiovasculares, así como a la detección de síndrome metabólico. La identificación de los mismos permitiría una intervención terapéutica temprana con el objetivo de prevenir la progresión a diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular.

La IR es considerada la base fisiopatológica del SM. Normalmente la insulina interactúa con el receptor de membrana y hay dos caminos postreceptor. Uno que involucra la acción de la fosfatidilinositol 3 kinasa (PI3) que induce los efectos metabólicos de la insulina y la producción de ON endotelial. Por esta vía, la insulina tiene acción vasodilatadora al promover la síntesis de ON de las células endoteliales por estimular la expresión y la activación de la ONSe. El segundo camino involucra la activación de la proteína MAP kinasa que contribuye al crecimiento y la proliferación celular, con efectos procoagulantes y proinflamatorios. En el estado de insulina resistencia está afectado el camino de la PI3, pero la otra vía (MAP kinasa) se mantiene intacta<sup>17</sup>.

La disfunción endotelial ocasionada por la IR está dada principalmente por una disminución de la actividad de la óxido nítrico sintetasa endotelial (ONSe) con disminución de la síntesis de ON y con acción proinflamatoria vía MAP kinasa<sup>18</sup>.

Teniendo en cuenta el pequeño diámetro (1-2 mm) y el relativamente alto contenido de células endoteliales y musculares lisas por unidad de volumen

de tejido en el cuerpo cavernoso comparado con otros órganos, es probable que las arterias cavernosas sean de los primeros territorios vasculares afectados<sup>19</sup>.

El estado de IR puede evaluarse por distintos tests. El clamp euglicémico es el gold standard para evaluar la IR, pero es difícil de realizar, requiriendo equipos especiales y personal entrenado, por lo que no es posible de realizarlo para estudios a gran escala<sup>20</sup>. Por esta razón se han desarrollado métodos más prácticos como HOMA (homeostatic model assessment) y el QUICK (quantitative insulin sensitivity check index)<sup>21</sup>.

Bansal T y cols. evaluaron la prevalencia de insulina resistencia, tomando Quantitative Insulin Sensitivity Check Index (QUICKI) como índice de medición, en 154 hombres con disfunción eréctil. Reportaron un 79,2% de insulina resistencia en la población de pacientes con disfunción eréctil pero sin la comparación con un grupo control<sup>15</sup>.

En este trabajo, encontramos que en la población de hombres con DE el HOMA es significativamente más alto que en el grupo control y que este índice tiene una correlación inversa con la función eréctil evaluado por el IIEF-5. Asimismo los pacientes con DE e IR tienen un cuadro de DE más severo que aquellos que no tienen IR. Por lo que uno puede inferir que la DE se asocia a un mayor nivel de IR y que a medida que ésta empeora también lo hace la función eréctil.

Con el fin de evaluar mejor el efecto de la IR sobre la función eréctil, evaluamos el cambio de respuesta al sildenafil en pacientes con DE e IR tratados con metformina. Los inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5, como el sildenafil, requieren niveles adecuados de ON para ser efectivo, existiendo un porcentaje de hombres con respuesta subóptima (30%). Si bien esta respuesta en general se debe a un compromiso severo de la función eréctil, es probable que en algunas situaciones pueda deberse a una disfunción endotelial en los cuerpos cavernosos.

Con esta idea tomamos hombres con DE e IR pobres respondedores al sildenafil interpretando que la IR podía ser la causa de la disfunción endotelial y de la DE y tratamos un grupo con metformina y otro con placebo para evaluar el cambio en la respuesta al sildenafil.

La metformina es una biguanida que ha estado disponible por más de 30 años. Un estudio mostró que su uso por 12 semanas mejoró la función endotelial evaluado por pletismografía del antebrazo<sup>22</sup>. En el Estudio de Diabetes Prospectivo de Reino Unido,

el uso de metformina mostró un mejoramiento en la insulinemia y una reducción en los problemas cardiovasculares<sup>23</sup>. El tratamiento de la hiperglucemia sin mejoramiento de la insulina resistencia puede no tener efecto cardioprotector.

Los pacientes que ingresaron en la rama de tratamiento con metformina, mejoraron significativamente la respuesta al sildenafil, disminuyendo el HOMA. En el grupo que utilizó placebo, un alto porcentaje abandonó el estudio por falta de respuesta al tratamiento y aquellos que lo finalizaron no mostraron mejoría ni en el HOMA, ni en la erección. Por lo tanto se puede suponer que si la IR disminuye los niveles de ONe y si el sildenafil requiere buenos niveles de ON y la metformina mejora la IR, la mejor respuesta al sildenafil pueda ser debido a una recuperación en los niveles de ONe.

Modificaciones del estilo de vida, como la pérdida de peso o el ejercicio mejoran la sensibilidad a la insulina; sin embargo estas intervenciones pueden ser difíciles de aplicar debido a una adherencia a los mismos por largo tiempo. La terapia farmacológica puede ser apropiada cuando estas intervenciones son inefectivas o impracticables.

Si bien es necesario completar con otros estudios experimentales, la mayor prevalencia de IR en pacientes con DE, su correlación con el grado de DE y la mejoría en la respuesta al sildenafil al mejorar la IR, nos permite inferir que la IR es un mecanismo probable de DE al producir un daño endotelial.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Sivitz WI. Understanding insulin resistance: What are the clinical implications? *Postgrad Med.* 2004; 116:41-8.
2. Cersosimo E, De Fronzo R. Insulin resistance and endothelial dysfunction: the road map to cardiovascular diseases. *Diabetes Metab Res Rev.* 2006; 22:423-436.
3. McFarlane S, Banerji M, Sowers JR. Insulin resistance and Cardiovascular Disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86:713-719.
4. Hsueh WA, Quinones MJ. Role of endothelial dysfunction in insulin resistance. *Am J Cardiol.* 2003; 92(4A):10J-17J.
5. De Jager J, Kooy A, Lehert P, y cols. Effects of short-term treatment with metformin on markers of endothelial function and inflammatory activity in type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled trial. *J Intern Med.* 2005; 257:100-9.
6. Pickard RS, Powell PH, Zar MA, Nitric oxide and cyclic GMP formation following relaxant nerve stimulation in isolated human corpus cavernosum. *Br J Urol.* 1995; 75:516-522.
7. Pan XR, Li GW, Hu YH, y cols. Effects of diet and exercise in preventing NIIDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care* 1997; 20:537-544.
8. Rosen RC, Capelleri JC, Smith MD, y cols. Development and evaluation of an abridged, 5-item version of the international index of erectile function (IIEF-5) as a diagnostic tool for erectile dysfunction. *Int J Imp Res.* 1999; 11:319-326.
9. Graffigna M, Litwak L, Abdala MM, y cols. Determinación del índice homa en sujetos presuntamente sanos. Estudio epidemiológico multicéntrico (resultados preliminares). *Rev Arg Endocrinol Metab.* 2005; 42:1-19.
10. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285:2486-2497.
11. Alberti K, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome-a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabetic Medicine* 2006; 23:469- 480.
12. Virag R, Bouilly P, Frydman D. Is impotence an arterial disorder? A study of arterial risk factors in 440 impotent men. *Lancet* 1985; 1:181-184.
13. Walczak MK, Lokhandwala N, Hodge MB, y cols. Prevalence of cardiovascular risk factors in erectile dysfunction. *J Gen Specif Med.* 2002, 5:19-24.
14. Corona G, Mannucci E, Petrone L, y cols. A comparison of NCEP-ATPIII and IDF metabolic syndrome definitions with relation to metabolic syndrome-associated sexual dysfunction. *J Sex Med.* 2007; 4:789-796.
15. Bansal TC, Guay AT, Jacobson J, y cols. Incidence of metabolic syndrome and insulin resistance in a population with organic erectile dysfunction. *J Sex Med* 2005; 2:96-103.

16. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, y cols. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001; 24:683-689.
17. Low Wang C, Goalstone ML, Draznin B. Molecular mechanisms of insulin resistance that impact cardiovascular biology. *Diabetes* 2004; 53:2735-2740.
18. Stühlinger MC, Abbasi F, Chu JW, y cols. Relationship between insulin resistance and an endogenous nitric oxide synthase inhibitor. *JAMA* 2002; 287:1420-1426.
19. Kirby M, Jackson G, Betteridge J, Friedli K. Is erectile dysfunction a marker for cardiovascular disease? *Int J Clin Pract.* 2001;55:614.
20. Bergman RN, Finegood DT, Ader M. Assessment of insulin sensitivity in vivo. *Endoc Rev.* 1985, 6:45-86.
21. Katz A, Nambi SS, Mather K, y cols. Quantitative Insulin Sensitivity Check Index: A simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000, 85:2402-10.
22. Mather KJ, Verma S, Anderson TJ. Improved endothelial function with metformin in type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol.* 2001, 37:1344-50.
23. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood glucosa control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes. *Lancet* 1998; 352: 837-853.