

Patogeneza i częstość zaburzeń erekcji u chorych na cukrzycę

Pathogenesis and frequency of erectile dysfunction in diabetes mellitus

Krzysztof Dęmba¹, Mariusz Jasik¹, Sławomir Stawicki², Waldemar Karnafel¹

¹Katedra i Klinika Gastroenterologii i Chorób Przemiany Materii Akademii Medycznej w Warszawie

²Katedra i Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej w Warszawie

Streszczenie

Zaburzenia erekcji są jednym z późnych powikłań cukrzycy. Celem badania ankietowego, które przeprowadzono w Katedrze i Klinice Gastroenterologii i Chorób Przemiany Materii Akademii Medycznej w Warszawie oraz w poradniach diabetologicznych, ogólnych w Warszawie było określenie częstości tego zaburzenia oraz jego uwarunkowań wobec innych powikłań cukrzycy. Do badania włączono 6670 mężczyzn (39 nie wyraziło zgody na udział w nim) w wieku 18–91 lat; średni wiek $55,14 \pm 12,11$ roku (średnia \pm SD). Zaburzenia erekcji występowały u 4637 pacjentów, co stanowiło 69,52% całej grupy. W grupie chorych na cukrzycę typu 1, liczącej 1072 mężczyzn, zaburzenia erekcji wystąpiły u 591 osób (55,13%). W grupie chorych na cukrzycę typu 2, liczącej 5538 osób, zaburzenia erekcji wystąpiły u 4009 mężczyzn (72,39%). Średni czas od rozpoznania cukrzycy do pojawienia się problemów ze wzwodem w całej grupie wynosił $3,11 \pm 6,28$ roku ($-33,42$), u chorych na cukrzycę typu 1 — średnio $9,10 \pm 7,81$ roku ($-15,42$), zaś u chorych na cukrzycę typu 2 — $2,48 \pm 5,55$ roku ($-33,30$). Okres trwania zaburzeń erekcji wykazywał dodatnią korelację z wiekiem ($r = 0,4552$; $p < 0,01$), czasem trwania cukrzycy ($r = 0,0746$; $p < 0,01$), chorobą wieńcową ($r = 0,4547$; $p < 0,01$), chorobą naczyniową mózgu ($r = 0,2881$; $p < 0,01$), chorobą naczyniową kończyn dolnych ($r = 0,3482$; $p < 0,01$), retinopatii cukrzycowej ($r = 0,3585$, $p < 0,01$), nefropatii cukrzycowej ($r = 0,2087$; $p < 0,01$) i polineuropatii cukrzycowej ($r = 0,407$; $p < 0,01$). Na temat zaburzeń seksualnych wcześniej rozmawiało z lekarzem jedynie 2137 osób (33%).

Impotencja erekcyjna jest częstym powikłaniem cukrzycy, współistniejącym z powikłaniami naczyniowymi i neurologicznymi, które często bywa pomijane w opiece diabetologicznej.

Słowa kluczowe: cukrzyca, zaburzenia erekcji

Abstract

Erectile dysfunction (ED) is one of late complication of diabetes mellitus. The aim of the study, performed in the Department of Gastroenterology and Metabolic Diseases and in Diabetic Clinics, was to assess the prevalence of the ED and relationship to other late complications of diabetes. 6670 diabetic men was included (39 did not agree to participate) to the study. The mean age of patients was 55.14 ± 12.11 yrs, mean \pm SD (from 18 to 91 yrs) ED was found in 4,637 (69.52%). In subgroup with type 1 diabetes (1,072 men) ED occurred in 591 (55.13%). In patients with type 2 diabetes (5,538 men) ED was reported in 4,009 men (72.39%). The onset of ED occurred on average after 3.11 ± 6.28 yrs (-33.42) since time of diagnosis of the diabetes in all group, but in patients with IDDM after 9.10 ± 7.81 yrs (-15.42), and in patients with NIDDM 2.48 ± 5.55 yrs (-30.30). The duration of ED has positive correlation with age ($r = 0.4552$; $P < 0.01$), duration of diabetes ($r = 0.0746$; $P < 0.01$), time length of coronary heart disease ($r = 0.4547$; $P < 0.01$), brain vascular disease ($r = 0.2881$; $P < 0.01$), legs vascular disease ($r = 0.3585$; $P < 0.01$) retinopathy ($r = 0.3482$;

Adres do korespondencji:

Krzysztof Dęmba
Katedra i Klinika Gastroenterologii i Chorób Przemiany Materii Akademii Medycznej
ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa
tel./faks: (0 22) 659 75 63
Nadesłano: 18.06.2004 Przyjęto do druku: 20.07.2004

$P < 0.01$) nephropathy ($r = 0.2087$; $P < 0.10$), neuropathy ($r = 0.407$; $P < 0.01$). The ED was poorly recognized in Diabetic Clinics, only 2,137 (33%) patients addressed this problem to their physicians.

ED is frequent complication of diabetes among other is vascular sometimes neglected in diabetic care.

Key words: diabetes mellitus, erectile dysfunction

W przebiegu cukrzycy dochodzi do rozwoju przewlekłych powikłań, które można podzielić na 2 grupy:

- 1) mikroangiopatyczne: retinopatia, nefropatia, neuropatia (neuropatia układu somatycznego, neuropatia układu wegetatywnego);
- 2) makroangiopatyczne: (choroba wieńcowa, choroba naczyniowa mózgu, kończyn dolnych).

Mikroangiopatia cukrzycowa to swoisty dla cukrzycy proces patologiczny, obejmujący naczynia włosowate oraz najdrobniejsze tętniczki i żyły, w przebiegu którego następują: charakterystyczne zmiany pod postacią pogrubienia błony podstawnej ze zwiększeniem jej przepuszczalności, utrata komórek ściennych (perycytów), prowadząca do zwiotczenia ściany naczynia i uwypukleń w postaci mikrotętniaków, oraz rozplem komórek śródbłonkowych powodujący niedrożność i obliterację włóścinek.

Pod względem zmian morfologicznych obejmujących naczynia średniego kalibru makroangiopatia cukrzycowa nie różni się istotnie od procesu miażdżycowego występującego u osób bez cukrzycy.

Do czynników patogenetycznych angiopatii cukrzycowej należą:

- czynniki metaboliczne spowodowane głównie hiperглиkemią;
- insulinooporność i hiperinsulinemia;
- stres oksydacyjny;
- zaburzenia lipidowe;
- zaburzenia krzepnięcia i fibrylizacji;
- procesy immunologiczne;
- predyspozycja genetyczna;
- nadmierne wytwarzanie czynników wzrostowych [1–4].

Powszechnie przyjmuje się, że hiperглиkemia odgrywa decydującą rolę w patomechanizmie angiopatii cukrzycowej. Prowadzi do natężenia przemiany glukozy do sorbitolu na szlaku polioliowym katalizowanym przez aldoreduktazę. Nagromadzenie tego metabolitu zwiększa ciśnienie osmotyczne, co może powodować uszkodzenie komórki oraz zmniejsza wytwarzanie fosfatydyloinozytolu, czego następstwem jest obniżenie aktywności Na/K-ATP-azy i wewnątrzkomórkowe zaburzenia elektrolitowe. Przyjmuje się, że te zaburzenia metaboliczne są w dużym stopniu odpowiedzialne za uszkodzenie układu nerwowego, siatkówki i nerek.

Hiperглиkemia sprzyja nieenzymatycznej glikacji białek wewnątrz- i zewnątrzkomórkowych (np. kol-

geny, krystaliny) z wytworzeniem końcowych produktów glikacji (AGE, *advanced glycosylation end-products*), które w postaci depozytów w ścianie naczyń krwionośnych powodują zmianę właściwości fizykochemicznych naczyń. Wolne rodniki powstające w procesach autooksydacji glukozy, nieenzymatycznej glikacji, w cyklu polioliowym wspólnie z AGE mogą prowadzić do uszkodzenia śródbłonka naczyniowego, upośledzenia funkcji tlenu azotu (NO, *nitric oxide*), oksydacji cholesterolu frakcji LDL, co zwiększa ich aterogenność i obniża klirens. Następuje wzrost stężenia endoteliny-1, co przy zmniejszonym wytwarzaniu NO wywołuje zwężenie i przebudowę naczynia. U chorych na cukrzycę stwierdza się zaburzenia krzepnięcia, wynikające między innymi z uszkodzenia śródbłonka, zmniejszenie stężenia białka C, które jest inhibitorem krzepnięcia, a także zaburzenia układu fibrynolitycznego. Wzrastają stężenia fibrynogeny i inhibitora tkankowego aktywatora plazminogeny (PAI, *plasminogen activator inhibitor*). Zmniejszenie wytwarzania siarczanu heparanu przez śródbłonek w połączeniu z zaburzoną czynnością płytek (wzmocniona adhezja i agregacja) jest jednym z ważnych czynników wpływających na rozwój mikro- i makroangiopatii.

W przebiegu hiperглиkemia następuje także wzrost syntezy diacyloglicerolu, co prowadzi do pobudzenia kinazy białkowej C i zwiększenia aktywności fosfolipazy A2. W konsekwencji dochodzi do nasilenia procesów krzepnięcia, zaburzeń w funkcjonowaniu komórek śródbłonka, miocytów naczyniowych i mezangium.

Uszkodzenie komórek śródbłonka, będące wynikiem nadkładania się i wzajemnego wpływu wielu wymienionych mechanizmów, staje się momentem krytycznym w rozwoju angiopatii.

U chorych na cukrzycę typu 2 hiperinsulinemia współistniejąca z insulinoopornością istotnie przyczynia się do rozwoju powikłań naczyniowych poprzez stymulację proliferacji miocytów, nasilenie biosyntezy lipidów, zwiększenie napływu jonów wapnia, sodu do cytozolu oraz zwiększenie aktywności PAI [5–10].

Spółród wielu powikłań cukrzycy, chorzy oceniają zaburzenia erekcji jako jeden z najważniejszych czynników pogarszających komfort życia. Zaburzenia wzwodu mogą się pojawiać okresowo, w momentach złego wyrównania metabolicznego cukrzycy, ustępując wówczas po właściwym leczeniu choroby podstawowej, lub stanowić mogą późne powikłania cukrzycy,

Tabela 1. Etiopatogeneza zaburzeń erekcji w cukrzycy

I. Czynniki psychogenne	
II. Czynniki organiczne	
1. Makroangiopatia	Zaburzenia napływu krwi (<i>penile hypotension</i>)
Mikroangiopatia	
2. Zaburzenia funkcji śródbłonna (proliferacja i obliteracja)	
3. Zmniejszenie aktywności syntetazy tlenu azotu (NOS, <i>nitric oxide synthetase</i>), wazoaktywnego peptydu jelitowego (VIP, <i>vasoactive intestinal peptide</i>)	
4. Proces glikacji kolagenu ciał jamistych	
5. Wisceropatia i neuropatia	
6. Zaburzenia relaksacji mięśniówki gładkiej prącia pod wpływem acetylocholino	
III. Wpływ leków, palenia tytoniu, alkoholu	
IV. Hiperprolaktynemia, niedobór testosteronu	

określane w piśmiennictwie jako *silent complication* (powikłania nieme), ponieważ większość pacjentów nie rozmawia na ten temat z lekarzem prowadzącym, a także nie podejmuje prób terapii.

Przyjmuje się, że cukrzyca jest jedną z najczęstszych przyczyn rozwoju zaburzeń erekcji o podłożu organicznym.

Mechanizm etiopatogenezy zaburzeń erekcji u chorych na cukrzycę jest złożony (tab. 1); najczęściej powstaje w wyniku kumulacji kilku czynników.

Prawdopodobnie dominujące znaczenie mają czynniki naczyniowe, neurogenne zaburzenia czynności mięśniówki gładkiej ciał jamistych. W niektórych badaniach za pomocą mikroskopów świetlnego i elektronowego stwierdzono zmiany morfologiczne w obrębie nerwów ciał jamistych u chorych na cukrzycę, czego nie potwierdzili inni badacze.

Zarówno u człowieka, jak i w modelach zwierzęcych obserwowano na poziomie komórkowym obniżenie stężenia acetylocholinesterazy, wazoaktywnego peptydu jelitowego (VIP, *vasoactive intestinal peptide*) oraz zmniejszenie aktywności syntetazy tlenu azotu (NOS, *nitric oxide synthetase*).

Długie parasympatyczne włókna nerwowe, dochodzące do narządów miednicy małej, należą do najbardziej wrażliwych na uszkodzenie nerwów układu autonomicznego, co może tłumaczyć fakt, że zaburzenia erekcji są często pierwszym objawem wisceropatii cukrzycowej.

Zmiany typu makro- i mikroangiopatii u chorych na cukrzycę, lokalizujące się w obrębie tętnic i tętniczek naczyń kapilarnych prącia, prowadzą do zaburzeń napływu krwi do prącia (*penile hypotension*). W badaniach morfologicznych, w obrębie małych naczyń prącia stwierdzono ultrastrukturalne zmiany, obejmujące proliferację komórek śródbłonna, włóknienie i obliterację. U mężczyzn z cukrzycą zaobserwowano także zaburzenia relaksacji mięśniówki gładkiej prącia pod wpływem działania acetylocholino. Dalszych badań wymaga jednak ocena zaburzeń czynności tlenu azotu u chorych na cukrzycę.

Zaburzenia endokrynne pod postacią obniżonego stężenia testosteronu i podwyższonego stężenia prolaktyny również mogą występować u niektórych osób z cukrzycą. Ważną rolę w upośledzeniu funkcji seksualnych odgrywają czynniki psychogenne, takie jak: depresja, lęk przed możliwością wystąpienia powikłań cukrzycy, niektóre leki (np. diuretyki, leki blokujące układ β -adrenergiczny, leki przeciwdepresyjne), alkohol, palenie tytoniu. Także nieenzymatyczna glikacja kolagenu może prowadzić do zmian strukturalnych w obrębie ciał jamistych prącia [11–16].

W badaniach własnych, obejmujących 6670 mężczyzn w wieku 18–91 lat (śr. 55,14 \pm 12,11), u których cukrzyca trwała 0–45 lat (śr. 7,57 \pm 6,19), autorzy stwierdzili dodatnią korelację między zaburzeniami erekcji a: wiekiem, okresem trwania cukrzycy, powikłaniami cukrzycy typu makroangiopatii (choroby: wieńcowa, naczyniowa mózgu i kończyn dolnych), mikroangiopatii (retinopatia, nefropatia, polineuropatia), nadciśnieniem tętniczym i paleniem tytoniu.

Zaburzenia erekcji były najczęstszym powikłaniem cukrzycy zarówno w całej grupie badanych (69,52%), jak i u chorych na cukrzycę typu 1 (55,13%) oraz u chorych na cukrzycę typu 2 (72,39%) (tab. 2).

Tabela 2. Powikłania cukrzycy w badanej grupie

Rodzaj powikłania	Cała grupa	Chorzy na cukrzycę typu 1	Chorzy na cukrzycę typu 2
Choroba wieńcowa	2591 (39%)	163 (15%)	2414 (44%)
Choroba naczyniowa mózgu	675 (10%)	58 (5%)	616 (11%)
Choroba naczyniowa kończyn dolnych	1624 (24%)	157 (15%)	1466 (27%)
Retinopatia cukrzycowa	2071 (31%)	471 (44%)	1598 (29%)
Nefropatia cukrzycowa	701 (11%)	205 (19%)	493 (9%)
Polineuropatia cukrzycowa	1336 (20%)	278 (26%)	1056 (18%)
Zaburzenia erekcji	4637 (69,52%)	591 (55,13%)	4009 (72,39%)

Tabela 3. Liczba pacjentów z zaburzeniami erekcji poprzedzającymi wystąpienie cukrzycy

	Cała grupa	Chorzy na cukrzycę typu 1	Chorzy na cukrzycę typu 2
Liczba pacjentów	885 (19,5%)	29 (5,1%)	855 (21,6%)

Zaburzenia erekcji pojawiały się średnio po około 3 latach od rozpoznania cukrzycy, wcześniej u chorych na cukrzycę typu 2 ($2,48 \pm 5,55$ roku) niż u chorych na cukrzycę typu 1 ($9,1 \pm 7,81$ roku).

Zaburzenia erekcji mogą stanowić pierwszy objaw cukrzycy, zwłaszcza u pacjentów z cukrzycą typu 2 (tab. 3).

Zaburzenia te nadal pozostają niemy powikłaniem cukrzycy, ponieważ na ich temat rozmawiaza ledwie 33% chorych.

Piśmiennictwo

- Carson C., Kirby R., Goldstein J. Textbook of erectile dysfunction. Isis Medical Media, Oxford 1999.
- Dembe K., Jasik M., Karnafel W. Zaburzenia erekcji jako powikłanie cukrzycy typu 1 i typu 2. *Diabetol. Pol.* 2002; 9: 82–87.
- Maatman T., Montague D., Martin L. Erectile dysfunction in men with diabetes mellitus. *Urology* 1987; 29: 589–592.
- Tatoń J., Czech A. Diabetologia. PZWL, Warszawa 2001.
- Drzewoski J. Znaczenie kontroli metabolicznej w zapobieganiu powikłaniom naczyniowym cukrzycy typu 2. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 1999; 102: 37.
- Ehmke H., Juneman K., Mayer B. i wsp. Nitric oxide synthase and vasoactive intestinal polypeptide localization in neurons innervating the human penile circulation. *Int. J. Impot. Res.* 1995; 7: 147–156.
- Karnafel W. Zaburzenia funkcji seksualnych powodowane przez cukrzycę: diagnostyka i leczenie. Tatoń J. red. Diabetologia. PZWL, Warszawa 2001.
- Klein R., Klein B., Lee K. i wsp. Prevalence of self-reported erectile dysfunction in people with long-term IDDM. *Diabetes Care* 1996; 19: 135–141.
- McCulloch D., Young R., Prescott R. i wsp. The natural history of impotence in diabetic men. *Diabetologia* 1984; 26: 437–440.
- Moncada S., Palmer R., Higgs E. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharm. Rev.* 1991; 43: 109–142.
- De Tejada I., Goldstein J., Azadzi K. i wsp. Impaired neurogenic and endothelium mediated relaxation of penile smooth muscle from diabetic men with impotence. *N. Engl. J. M.* 1989; 320: 1025–1030.
- Faerman J., Glocer L., Fox D. i wsp. Histological studies of the autonomic nervous fibres of the corpora cavernosa in impotent diabetic males. *Diabetes* 1974; 23: 971–976.
- Hoffman F. The molecular basis of second messenger system for regulation of smooth muscle contractility: state of the heart lecture. *J. Hypertens.* 1985; 3: 53–58.
- Jevtić M., Kass M., Khawand N. Changes in the corpora cavernosa of impotent diabetic: comparing histological with clinical findings. *J. Urol.* 1985; 91: 281–285.
- Kinalska I. Problemy kardiologiczne w cukrzycy. α -medica press, Bielsko Biala 2001.
- Melman A., Henry D., Felten D. i wsp. Alteration of the penile corpora in patients with erectile impotence. *Invest. Urology* 1980; 17: 474–477.