



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA

DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E

INVESTIGACION

SECRETARIA DE SALUD

HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO

“Relación entre el grado de Retinopatía Diabética y el grado de Disfunción Eréctil en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2”

TESIS

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN

UROLOGIA

PRESENTA

DR HECTOR OLGUIN NAVA

ASESOR DE TESIS : DR. JUAN ANTONIO LUGO GARCIA

PROFESOR ADJUNTO DEL CURSO UNIVERSITARIO DE UROLOGIA

HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO

MEXICO DF, FEBRERO 2008.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS

A mis padres: gracias por todo el apoyo otorgado durante toda mi formación como hombre y como Médico

A mis hermanos: por su apoyo incondicional durante toda mi formación como Médico.

A mi esposa: por estar siempre a mi lado y contar con su apoyo y comprensión durante toda mi formación.

A mis Maestros del Servicio de Urología del Hospital Juárez de México:

Dr. Carlos Viveros Contreras

Dr. Juan Antonio Lugo García

Dr. Jesús Torres Aguilar

Dr. Cesar O. Roveló Díaz

Dr. Rodrigo Arellano Cuadros

Dr. Martín Sánchez Garza

Por su ayuda, consejos, apoyo y enseñanzas, sin las cuales no hubiera llegado a ser lo que soy.

A mis amigos Marco, Aldo y Paul: por su amistad y por haber integrado un gran equipo.

A las autoridades del Hospital Juárez de México: por el apoyo durante la realización de esta tesis

INDICE

AGRADECIMIENTOS	1
INTRODUCCION	2
MARCO TEORICO	10
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	13
JUSTIFICACION	13
OBJETIVOS	13
HIPOTESIS	13
MATERIAL Y METODO	14
DISEÑO DE ESTUDIO	14
CAMPO DE APLICACIÓN	14
UNIVERSO	14
TAMAÑO DE LA MUESTRA	14
CRITERIOS DE INCLUSION	14
CRITERIOS DE NO INCLUSION	14
CRITERIOS DE ELIMINACION	14
DEFINICION DE VARIABLES	15
METODOLOGIA	15
RESULTADOS	15
GRAFICAS	16
ANALISIS ESTADISTICO	17
DISCUSION	18
CONCLUSIONES	19
BIBLIOGRAFIA	20

INTRODUCCION

La disfunción eréctil (DE) es una condición médica que se define como la incapacidad persistente o repetida para lograr y/o mantener una erección suficiente para lograr una actividad sexual satisfactoria. El término DE define con mayor precisión la naturaleza de dicha disfunción sexual que el de impotencia¹ Evidentemente no cabe lugar a dudas de que la DE, por su impacto social, es una causa importante de la disminución de la calidad de vida en los hombres con diabetes mellitus.

Su frecuencia es significativamente más elevada en la población diabética, cuando se compara con la población general. La DE se asocia al incremento de la edad,²⁻⁴ mal control metabólico,⁴ al mayor tiempo de evolución de la DM,^{4,5} al hábito de fumar,⁶ al consumo de bebidas alcohólicas,⁷ a la depresión,⁸ al uso de algunos fármacos⁹ y a las complicaciones microvasculares de la DM,¹⁰ entre otros factores.

Se plantea que la prevalencia de la DE de moderada a completa es de un 20-85 %.¹⁰ El estudio de Massachussets sobre envejecimiento masculino¹¹ comunica una frecuencia de DE de 50 % en la población de 40-70 años de edad. Sin embargo, la aparición de DE en los hombres diabéticos es más temprana y su prevalencia también es mayor, por lo que puede alcanzar hasta un 75 %. Se ha descrito que la DE puede estar presente en más del 50 % de los diabéticos dentro de los 10 años siguientes al diagnóstico de la DM, e incluso puede estar presente en el momento del debut clínico.¹² Su frecuencia en los pacientes entre 23 y 29 años es de un 9 %, y aumenta hasta el 90 % cuando se alcanza los 70 años.¹² Actualmente se estima que existen en el mundo entre 100-150 millones de hombres afectados de DE, y se espera para el año 2025 un incremento de 322 millones.^{13,14}

Anatomía del pene

El pene está formado por 3 estructuras cilíndricas que corren paralelamente, dos cuerpos cavernosos (CC) y el cuerpo esponjoso (CE), de menor diámetro y similar longitud, que transcurre medialmente por debajo de ellas. Para comprender el intrincado mecanismo de la erección, debemos describir los cuatro niveles de organización o complejidad estructural que permiten realizar esta función.¹⁵

El sinusoide cavernoso

Tanto los CC como el CE tienen un parénquima, músculo vascular cuya unidad funcional es el sinusoide cavernoso.. Cada sinusoide se encuentra irrigado por una arteriola que es rama terminal de las arterias helicinas, y es drenado por diminutas vénulas que confluyen con las de los sinusoides vecinos para formar las venas emisarias que atravesarán la albugínea. En el estroma conectivo que rodea los sinusoides hay abundante tejido colágeno, la mayoría del tipo III, en una cantidad tres veces superior a la del tipo I.

Irrigación arterial del pene

La irrigación arterial del pene se efectúa a través de las arterias pudendas internas, las que en su segmento terminal dan lugar a las arterias peneanas. Las arterias pudendas internas tienen un trayecto largo, salen de la pelvis y reingresan a través de la escotadura cística menor, lo que las hace vulnerables en casos de traumatismos pélvicos. A la salida del periné hay tres ramas: la bulbouretral, destinada al bulbo y al CE distal; la arteria dorsal del pene, que irriga el glande, y la arteria cavernosa, que irriga el CC homolateral. Las arterias cavernosas o profundas del pene penetran a nivel del hilio peniano y transcurren longitudinalmente en el eje del CC hasta el glande. A lo largo de su trayecto salen ramas pequeñas llamadas helicinas.

Drenaje venoso del pene

La venoclusión es un mecanismo por el cual la sangre acumulada en los CC ve dificultada su salida hacia los sistemas venosos profundos por la compresión de las venas emisarias y perforantes contra la albugínea. Otro factor secundario del vaciado venoso es la elongación de las venas circunflejas y la dorsal del pene.

Inervación del pene

Los nervios del paquete dorsal del pene tienen fibras mielínicas aferentes y sensitivas que transcurren por fuera de la arteria dorsal de este. El nervio dorsal del pene nace del canal pudendo y se forma a partir de las ramas anteriores de las raíces sacras.²⁻⁴ Los nervios erectores están constituidos por fibras del sistema autónomo provenientes del plexo simpático hipogástrico. Estos nervios discurren adosados a la superficie posterolateral de la próstata, perforan el diafragma endopélvico y se ubican por fuera de la uretra membranosa.

Mecanismo básico de la erección

En el mecanismo de la erección intervienen factores neurales, endocrinos y paracrinos. La característica principal de la erección es la relajación de la musculatura lisa de los CC, la que se produce en respuesta a su estimulación por el ON, el cual es el mediador de esta relajación.

*Masters y Jonson*¹⁶ crearon un modelo de la respuesta sexual en humanos, el cual incluye cuatro fases: excitación, meseta, orgasmo y resolución. Estos autores no consideran el deseo como una fase. Por el contrario, Kaplan¹⁷ simplificó el modelo anterior en tres fases: deseo, excitación y orgasmo.

El paso del estado de reposo peniano a la erección es causado por un complejo mecanismo neurovascular y psicofisiológico que comienza en el cerebro e involucra vías nerviosas simpáticas, parasimpáticas y somáticas que culminan en el tejido eréctil peniano.

Los comandos transmitidos del cerebro a la médula espinal durante la estimulación audiovisual y la fantasía sexual causan excitación de los nervios centrales de la médula espinal relacionados con la erección. La información sensorial es proyectada hacia la región suprasacral en actividad refleja, en respuesta a la excitación sexual. Las señales parasimpáticas aferentes viajan a través del suelo pélvico y los nervios cavernosos inician la respuesta eréctil.

Como resultado de lo anteriormente señalado, ocurren los siguientes fenómenos de manera complementaria y simultánea:¹⁸

1. Dilatación de las arterias cavernosas y helicoidales y aumento del volumen de sangre en los espacios lacunares.
2. Se relaja el músculo liso de los CC y la expansión de la laguna vascular.
3. Extensión de los espacios lacunares, lo que causa compresión de las venas debajo de la albugínea de los CC del pene. Al ser el flujo de sangre arterial que ingresa, mayor que el

que egresa por el sistema de drenaje venoso, se produce un aumento progresivo del volumen y la presión de los CC. La presión intracorpórea se incrementa, y se estabiliza a un nivel próximo al de la presión arterial sistólica, lo que determina la tumescencia y la rigidez del pene.

Tipos de erección

Existen tres tipos de erección atendiendo al nivel de organización del sistema nervioso central involucrado, y los neurotransmisores encargados de convertir esos estímulos en diferentes estados del tono muscular liso cavernoso:

1. Central o cerebral, originada en la corteza y el sistema límbico subcortical.
2. Reflexógena. Ocurre por activación refleja del centro medular de la erección (localizado en los segmentos sacro 2 y 4).
3. Nocturna, de origen mesencefálico, relacionada con los fenómenos neurofisiológicos del sueño REM.^{7,15}

Períodos de la erección

En el fenómeno de la erección es posible distinguir 3 períodos:

1. Período de tumescencia. El pene aumenta de volumen y consistencia, dependiendo del tipo de erección y la edad del paciente.
2. Período de rigidez o erección. El pene adopta la rigidez y la posición necesaria para llevar a cabo la penetración.
3. Período de detumescencia. El pene retorna a su estado de flacidez.

Para que se produzca y mantenga una erección adecuada se requiere de los siguientes factores: deseo sexual y excitación, niveles adecuados de testosterona, estado endocrino adecuado, integridad anatómica del pene, mecanismos veno-oclusivos efectivos e integridad de las vías neurales sensoriales y autonómicas.

La actividad parasimpática es la encargada de mantener la erección. En condiciones basales, la actividad adrenérgica mantiene el tono vascular en estado de contracción y bajo flujo.¹⁸ El inicio de la erección se produce por estimulación parasimpática mediada por acetilcolina, que inhibe localmente la liberación de noradrenalina y, a su vez, activa terminaciones no adrenérgicas no colinérgicas (NANC). Uno de los neurotransmisores de esta vía es el ON, que también es sintetizado en el endotelio vascular.¹⁹

Clasificación de la DE en el diabético

La DE puede ser clasificada en 3 formas.²⁰

1. Orgánica. Causada por lesiones neurológicas y/o vasculares (arteriales y/o venosas), lesión de los cuerpos cavernosos o trastornos hormonales, secundarios a endocrinopatías.
2. Psicógena. Causada por inhibición central de los mecanismos de la erección, en ausencia de un daño orgánico.
3. Mixta (Orgánica-psicogénica). Cuando están presentes los factores antes señalados.

Mecanismos propuestos para explicar la DE en el diabético

Se han planteado diferentes mecanismos para explicar la DE en el diabético: neurológicos, vasculares, musculares, psicógenos, hormonales y bioquímicos, entre otros. Para su mejor comprensión se analizan por separado; sin embargo, es conocido que se produce una alteración vasculomioneuroendotelial.²⁰

Neurológicos

La neuropatía diabética periférica contribuye a la disminución de la actividad de los reflejos, los que son necesarios para que ocurra una erección normal. Además, la neuropatía autonómica del pene también compromete la respuesta eréctil en las personas con DM.²¹⁻²⁴ El grado de engrosamiento de la pared y de la membrana basal en los microvasos del endoneuro se asocia con la severidad de las anomalías neurológicas observadas en la polineuropatía diabética. Se conoce además que los niveles de aldosa reductasa son proporcionales al daño neural.²⁵

Vasculares

Se han descrito trastornos de la erección en personas en las que se comprueban venas grandes que salen de los cuerpos cavernosos, así como presencia de canales venosos alargados causados por distorsión de la túnica albugínea, como se observa en la enfermedad de Peyronie o en el debilitamiento de la túnica asociado a la vejez, ante la incapacidad del músculo liso del seno cavernoso de relajarse por fibrosis, degeneración o disfunción de los *gap junctions*. Cuando existe una anormal comunicación entre el cuerpo cavernoso y esponjoso o glande, de causa congénita, traumática o después de un procedimiento quirúrgico de *shunt* por un priapismo. También, cuando existe una liberación inadecuada de neurotransmisores, en particular el óxido nítrico, como sucede en los casos de DE psicógena o neurogénica o en la disfunción endotelial.^{25,26}

A la aterosclerosis de los vasos arteriales de grueso calibre se le ha hecho responsable de la disminución del aporte de sangre a los tejidos. La aterosclerosis de la arteria aorta terminal y/o las ilíacas se asocia a una alta frecuencia de DE. Aproximadamente la mitad de los hombres que presentan una DE tienen una flujometría anormal del pene; además, en esto se suele asociar una microangiopatía, la que no puede ser demostrada por la flujometría Doppler.

Miopatía peneana

La contracción de los músculos bulbocavernosos y bulboesponjosos contribuye a darle rigidez adicional al pene. La estimulación de los músculos bulbocavernosos incrementa la presión en la uretra bulbar y del CE, y la estimulación de los músculos bulbocavernosos aumenta la presión del CC. Por lo tanto, los músculos isquiocavernosos desempeñan su función en el mecanismo de la erección al aumentar la presión intracavernosa, y los músculos bulbocavernosos ayudan a eyectar el semen de la uretra posterior a la anterior.²⁷ En la DM ocurre glicosilación de las fibras elásticas y se compromete la relajación del CC.²¹

Se ha confirmado por estudios electrofisiológicos anomalías del tejido muscular liso del pene, lo que también se ha demostrado en estudios *in vitro* a través de la estimulación eléctrica y farmacológica (colinérgica) de tejido muscular liso de hombres diabéticos.

Psicológicos

Los mecanismos psicológicos desempeñan un papel importante en la DE en el diabético, en no pocas ocasiones la depresión con pérdida de la libido puede anteceder a la aparición de la DSE. Es reconocido que en la mayoría de las personas con DE y diabetes se confirma de forma simultánea la asociación de factores orgánicos y psicológicos.²⁸

Bioquímicos de la erección y de la detumescencia

La relajación del músculo liso de los CC y la erección del pene dependen de un complejo balance entre los eventos intracelulares y las señales extracelulares que controlan la contracción y la relajación del tono de las células musculares lisas.^{26,27}

Se han planteado tres sistemas neuroefectores en el mecanismo de la erección:

1. Adrenérgico. Con acción constrictora y con la epinefrina como principal mediador.
2. Colinérgico. Con acción vasodilatadora y con la acetilcolina como neurotransmisor.
3. Sistema no adrenérgico no colinérgico (NANC).

Numerosos estudios han demostrado que la relajación del músculo liso necesaria para la erección en los CC incluye un mecanismo NANC mediado por el ON, originalmente conocido como el factor relajador del endotelio. Es una molécula mensajera lábil, sintetizada a partir de la L-arginina y liberada por las neuronas, las células endoteliales y las musculares lisas del pene, en respuesta al estímulo sexual.²⁶ La síntesis del ON depende del tenor de oxígeno circulante.

Después que el ON difunde a las células del músculo liso de los CC, este estimula a la enzima citosólica guanilatociclasa para que produzca el segundo mensajero: el monofosfato de guanosina cíclico (GMPc), lo que determina la relajación del músculo liso trabecular.²⁹ Los nucleótidos cíclicos, tales como el GMPc, son hidrolizados por la fosfodiesterasa (FDE) específica de los nucleótidos cíclicos. La FDE 5, específica para la GMPc, es la isoenzima predominante en los CC en los humanos. El ON también actúa directamente sobre la bomba de sodio-potasio, e hiperpolariza la célula, lo que contribuye al descenso del calcio.³⁰

Se ha demostrado que en el mecanismo de producción de la erección normal intervienen neuropéptidos, tales como el polipéptido intestinal vasoactivo.³¹ Se señala que la endotelina 1 es el péptido vasoactivo y vasoconstrictor más potente, y es además estimulador de la mitogénesis de fibroblastos, músculo liso y células endoteliales. Es sintetizado por el endotelio cavernoso y se especula que es la responsable de la flacidez peniana.¹⁵ Otro factor que se supone que participa en este proceso es el neuropéptido "Y", el cual se localiza en los nervios del pene y en las células musculares lisas de los CC. Las Pg (prostaglandinas) F2 alfa, PgE2 y Pgl2 son sintetizadas por los CC, y es la PgE la que relaja el músculo liso trabecular al actuar sobre la formación de AMPc, lo que provoca la inhibición de los canales rápidos de calcio, lo cual determina la disminución del calcio intracelular, responsable de la síntesis del colágeno.²⁶ La Pgl2 junto con el ON tienen acción antiagregante plaquetaria durante la erección.

Para que se produzca una erección normal es necesaria la presencia de un endotelio normal. En las personas con DM existen lesiones endoteliales producidas, entre otras causas, por

la presencia de microangiopatía. Esta última es responsable de la reducción del flujo de sangre con un aporte deficiente de oxígeno a los tejidos, lo que determina una disminución de las concentraciones de ON y PgE1, así como un incremento de los valores de endotelina,²⁸ la sustancia "Y" y las Pg. Se señala que la endotelina 1 causa vasoconstricción, lo que determina hipovascularización, y ocasiona hipotrofia del músculo liso cavernosos por sobre-expresión de colágeno. A lo anterior se adiciona la incapacidad de las venas penianas de mantenerse ocluidas durante la erección, lo que causa evacuación sanguínea precoz (detumescencia) y la incapacidad del tejido sinusoidal para distenderse. El resultado final es la imposibilidad de lograr una erección adecuada. Los cambios histológicos ocurridos en los capilares endoneurales provocan isquemia del axón, con disminución de los niveles de ATP y la elevación de los niveles de lactato.

El endotelio libera determinadas sustancias, entre las cuales se señalan: ON, endotelina, prostaglandina E (PgE) y factor transformador de crecimiento b-1 (TGF-b-1), entre otras, las cuales ejercen un control sobre el tono, la función metabólica y el crecimiento de las células musculares lisas y del intersticio, lo que regula la síntesis proteica del tejido conectivo. La afectación de las células endoteliales precede el desarrollo de las complicaciones vasculares del diabético. Inicialmente se produce una disfunción, la que se expresa por un aumento de TGF b-1 y endotelina, así como disminución de ON y de PgE. Estas alteraciones afectan las células musculares y aumentan la matriz extracelular con disminución de su capacidad receptiva y de la complianz arterial.

El tipo de colágeno más frecuente en el tejido cavernoso es el tipo III, de fibras más delgadas y distensibles, que representa el 60 % del total, con predominio sobre las de tipo I, de fibras más gruesas y firmes, que se encuentran en proporción de un tercio, con respecto a la anterior. La relación del colágeno III/I se reduce con la edad, la presencia de DM y de vasculopatía, y altera las características fibroelásticas del tejido eréctil. La fibrosis de los cuerpos cavernosos origina un flujo sanguíneo inadecuado y de una oxigenación anómala. Se puede añadir a lo anterior que la sobre-expresión de colágeno impide, por restricción de su elasticidad, disrupción del mecanismo venoclusivo con un vaciamiento incompleto. Todos estos eventos comprometen la relajación completa de los cuerpos cavernosos y determinan que se produzca el fallo eréctil.^{18,26}

Cambios sexuales relacionados con la edad

Con el envejecimiento disminuye la habilidad para lograr erecciones a través de fantasías sexuales y la erección se hace más lenta. Otro cambio relacionado con el envejecimiento es la prolongación del período refractario. Según *Masters y Jonson*¹⁶ el intervalo oscila de 30 minutos en los jóvenes hasta días en los octogenarios. Los niveles de testosterona disminuyen progresivamente con la edad. El hombre maduro tiene una mayor labilidad en la concentración en el momento del acto sexual, de manera que cualquier estímulo externo lo desconcentra y pierde fácilmente la erección. Además se señala en estas personas disminución de la libido y desórdenes eyaculatorios,^{16,31} así como la necesidad de una mayor estimulación directa genital para lograr una erección efectiva.

Otras alteraciones

Los trastornos hormonales del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal, no parecen influir de forma significativa en el aumento de la prevalencia de la DE en las personas con DM.^{32,33}

Es importante recordar que el empleo de algunos medicamentos utilizados para tratar enfermedades asociadas a la DM (anexo) pueden contribuir al desarrollo de una DE en estas personas.^{34,35}

La DE es una complicación frecuente en los hombres diabéticos. En la mayoría de los casos es de causa multifactorial. Tiene un impacto negativo en la salud sexual masculina, y por lo tanto, en su calidad de vida. Estos planteamientos obligan a desarrollar programas dirigidos a su prevención y tratamiento.

Anexo. Efectos adversos de medicamentos de uso común en la función sexual masculina

Tipo de medicamento	Efecto sexual secundario
Antihipertensivos	
Diuréticos	
Espironolactonas	Disminución de la libido, DSE
Tiazidas	Disminución de la libido, DSE
Agentes de acción central	
Metildopa	Disminución de la libido, DSE
Clonidina	DSE
Reserpina	Disminución de la libido, DSE y depresión
Prazosin	Eyacuación retrógrada
Terazosin	Eyacuación retrógrada
Beta bloqueadores	
Propranolol	DSE, disminución de la libido
Metoprolol	DSE, disminución de la libido
Alfa y Beta bloqueadores	
Labetalol	Inhibición de la eyacuación
Bloqueador de los ganglios simpáticos	
Guametidina	DSE, eyacuación retrógrada
Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina	
Lisinopril	DSE en 1 % de los casos
Medicamentos psiquiátricos	
Antidepresivos	
Tricíclicos	
Amitriptilina	Inhibición de la eyacuación, DSE
Amoxapina	Disminución de la libido, DSE
Desipramina	Inhibición de la eyacuación
Dexopin	Inhibición de la eyacuación, DSE

Imipramina	Inhibición de la eyaculación
Maprotilina	Inhibición de la eyaculación
Nortriptilina	Inhibición de la eyaculación
Protriptilina	Inhibición de la eyaculación, DSE
Agente atípico	
Trazodone	Priapismo
Inhibidores de la monoaminoxidasa	
Isocarboxázido	Inhibición de la eyaculación
Fenelzine	Inhibidor de la eyaculación, DSE
Antipsicóticos	
Tiuridazina	Inhibición de la eyaculación, disminución de la libido, priapismo
Clorpromacina	Inhibición de la eyaculación
Mesoridazina	Inhibición de la eyaculación, disminución de la libido
Flufenazina	Inhibición de la eyaculación, disminución de la libido
Inhibidores de la recaptación serotonina	
Fluoxetina	Anorgásmica
Trifluoperazina	Inhibición de la eyaculación
Grupo loxantene	Inhibición de la eyaculación
Clerprotixene	Inhibición de la eyaculación
Butifenona	Inhibición de la eyaculación
Haloperidol	Inhibición de la eyaculación
Antimaníaco	
Carbonato de litio	Posible DSE
Antiulceroso	
Cimetidina	Disminución de la libido, DSE, ginecomastia

MARCO TEORICO

La diabetes mellitus, es un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por hiperglucemia, resultado de defectos en la secreción de insulina, en la acción de la insulina, o ambos. La hiperglicemia produce a largo plazo complicaciones micro y macrovasculares.

La diabetes mellitus tipo 1, es causada por pérdida de la secreción de insulina, por destrucción progresiva de las células beta del páncreas. Esta destrucción es causada por mecanismos autoinmunes y no autoinmunes. Típicamente ocurre antes de los 30 años de edad, con un pico de incidencia durante la adolescencia.

La diabetes mellitus tipo 2, se caracteriza por defectos en la secreción de insulina y en la acción de la insulina. La patogénesis involucra defectos en secreción pancreática de insulina, incremento en la producción hepática de glucosa y descenso de la glucosa intracelular, el resto de los fenómenos se da por resistencia periférica a la acción de la insulina. Típicamente ocurre en pacientes mayores de 30 años de edad, se caracteriza por obesidad, hipertensión e hiperlipidemia.

El diagnóstico de la diabetes mellitus se basa en cualquiera de los siguientes criterios:

- Prueba rápida de glucosa plasmática igual o mayor a 126mg/dl.
- Glucosa igual o mayor 200 mg/dl. En pacientes con los síntomas clásicos de la enfermedad (poliuria, polidipsia, y pérdida ponderal inexplicable).
- Prueba de tolerancia a la glucosa igual o mayor a 200 mg/dl a las 2 hrs posteriores a la administración de 75gr de glucosa vía oral.

Las complicaciones microvasculares de la diabetes mellitus son responsables de la mayor comorbilidad y dentro de éstas se describen la retinopatía diabética, nefropatía diabética, neuropatía diabética. Las complicaciones macrovasculares son responsables de la mayor mortalidad en diabéticos e incluyen enfermedad cardiovascular, enfermedad arterial coronaria, accidente cerebral vascular.³⁶

La retinopatía diabética es la principal causa de ceguera irreversible. En cuanto a su fisiopatología varios estudios han demostrado que tanto la hiperglicemia, la hiperlipidemia y la hipertensión también influyen.

La retinopatía diabética es una enfermedad progresiva que se caracteriza por disminución de los pericitos, componentes esenciales de la barrera hematorretinal, permitiendo la formación de microaneurisma. Otro hallazgo importante es la disminución de la membrana basal capilar y el incremento del depósito de los componentes de la matriz extracelular. Existe evidencia de que los leucocitos pueden jugar un rol importante en la patogénesis de la retinopatía diabética, ya que los leucocitos poseen un gran volumen celular, gran rigidez citoplasmática, tendencia natural a adherirse al endotelio vascular y capacidad de producir radicales libres tóxicos y enzimas proteolíticas. En los diabéticos se incrementan los leucocitos retinales, así como la mayoría de estos se encuentran activados, se ha demostrado atrapamiento de leucocitos en áreas microvasculares retinales no perfundidas, como resultado de la oclusión capilar e isquemia retinal, se estimula la neovascularización mediada por factores angiogénicos, factor endotelial de crecimiento vascular, los cuales resultan en retinopatía diabética proliferativa. La hemorragia de los neovasos dentro del vítreo se asocia a daño retinal.³⁷

La aldosa reductasa ha sido implicada en la patología de la retinopatía diabética, ya que al convertir la glucosa en sorbitol, y al ser este difícil de difundir fuera de la célula, se eleva su concentración intracelular, produciendo gradiente osmótico para el agua, con lesión de las células endoteliales.

Las alteraciones de la función plaquetaria y la hiperviscosidad sanguínea en los diabéticos pueden contribuir a la retinopatía diabética por oclusión capilar focal y áreas de isquemia recital.³⁸

Escala Internacional Clínica de severidad de la retinopatía diabética³⁹

Nivel	Hallazgos oftalmoscópicos
Sin retinopatía aparente	Sin anormalidades
Retinopatía diabética no proliferativa leve	Solo un microaneurisma
Retinopatía diabética no proliferativa moderada	Más de un microaneurisma
Retinopatía diabética no proliferativa severa	Más de veinte hemorragias retinales por cuadrante
Retinopatía diabética proliferativa	Neovascularización Hemorragia vítrea Hemorragia prerretinal

En los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, la retinopatía puede ser el primer signo de diabetes, 10% la padecerá a los 10 años, 40% a los 15 años, y 50% a más de 20 años de haber sido detectados.

En los pacientes diabéticos tipo 1, el 27% padecerá retinopatía diabética a los 5 a 10 años, 71 a 90% a más de 10 años de evolución.³⁸

La disfunción eréctil definida como la incapacidad persistente o repetida para alcanzar y mantener una erección con suficiente rigidez que permita sostener relaciones sexuales satisfactorias¹

La disfunción eréctil en diabéticos tiene una prevalencia de 35 a 75% mayor que en la población general, dependiendo de la edad del paciente. La disfunción eréctil se presenta 10 años antes en pacientes con diabetes mellitus tipo 1, que en la población general.

La patogénesis de la disfunción eréctil en diabéticos puede ser multifactorial. Los factores vasculogénicos de la microangiopatía diabética y la disfunción corporovenoculosa. Varios estudios reportan anormalidades en la función plaquetaria y endotelial en pacientes diabéticos. Los cambios moleculares de la glicolización no enzimática han sido señalados como mecanismos importantes de la microangiopatía diabética; la exposición prolongada a las altas concentraciones de glucosa, la espontánea unión de esta a proteínas, como colágeno, albúmina y la irreversible glicolización no enzimática y sus productos terminales, pueden ser causas de la disfunción plaquetaria y endotelial.

Varios estudios han expresado el aumento en la concentración de factores de crecimiento como el factor de crecimiento endotelial vascular en pacientes con nefropatía y retinopatía, como resultado de la vasculopatía; no existen estudios que confirmen o descarten estos factores en la fisiopatología de la disfunción eréctil.

Es factible que la combinación de la microangiopatía y la polineuropatía juegan un rol importante en la fisiopatología de la disfunción eréctil. La microangiopatía es una de las causas de polineuropatía diabética. La disfunción de las pequeñas fibras autonómicas puede deberse a la alteración de la función vascular.

La disfunción eréctil inducida por diabetes mellitus puede tener múltiples orígenes como de tipo endocrinológico, neurogénico y componentes vasculogénicos. Los estudios endocrinológicos

incluyen determinación de testosterona, FSH y LH, también puede ser de utilidad el perfil tiroideo. Las pruebas para factores neurogénicos, principalmente la neuropatía autonómica, incluyen tests no invasivos como la prueba de tumescencia nocturna, biotensometría, monitoreo de la actividad eléctrica. La evaluación de los nervios sensoriales aferentes y nervios motores eferentes, como la electromiografía, pruebas de latencia sacra, evaluación de potenciales evocados del nervio dorsal somatosensorial, percepción de la sensibilidad vibratoria. Ninguna de ellos evalúa directamente la función eferente de los nervios autonómicos responsables de la erección.³⁹

Las pruebas para factores vasculogénicos para microangiopatía diabética no invasivos incluyen, test de estimulación sexual audiovisual, y USG Doppler, que generalmente reporta disminución del diámetro y distensibilidad de las arterias cavernosas tras la administración de vasoactivos, baja velocidad de pico sistólico. Las pruebas invasivas incluyen la cavernosografía, para evaluar el mecanismo venooclusivo, angiografía pudenda y la biopsia de pene confirman las anomalías patológicas.¹

El Índice Internacional de la Función Eréctil IIEF5 es un cuestionario de 5 preguntas que evalúa de manera sencilla y rápida la severidad de la disfunción eréctil, y permite clasificarla según la intensidad y frecuencia de los síntomas.⁴⁰

Durante los últimos 6 meses:	Puntuación				
	1	2	3	4	5
Como calificaría usted su certidumbre en conseguir y mantener una erección?	Muy bajo	Bajo	Moderado	Alto	Muy alto
Cuando tuvo usted erecciones con estímulo sexual, con qué frecuencia fueron suficientes para la penetración?	Casi nunca o nunca	Mucho menos de la mitad de las veces	Aproximadamente la mitad de las veces	Mucho más de la mitad de las veces	Casi siempre o siempre
Durante la relación sexual, con qué frecuencia pudo mantener la erección después de penetrar a su pareja?	Casi nunca o nunca	Mucho menos de la mitad de las veces	Aproximadamente la mitad de las veces	Mucho más de la mitad de las veces	Casi siempre o siempre
Durante la relación sexual, cuan difícil fué mantener la erección hasta la finalización de la misma?	Extremadamente difícil	Muy difícil	Difícil	Ligeramente difícil	No fué difícil
Cuando usted intentó una relación sexual, con qué frecuencia fué satisfactoria para usted?	Casi nunca o nunca	Mucho menos de la mitad de las veces	Aproximadamente la mitad de las veces	Mucho más de la mitad de las veces	Casi siempre o siempre
El IIEF-5 score es la suma de las preguntas 1 a 5. La puntuación más baja es 5 y la más alta 25.					

Puntaje total

Clasificación 5 a 10 Severa

11 a 15 Moderada
16 a 20 Leve
21 a 25 Normal

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál es la relación entre el grado de retinopatía diabética y el grado de disfunción eréctil, en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, de la consulta externa del servicio de Urología del Hospital Juárez de México?

JUSTIFICACION

La diabetes mellitus es una de las causas orgánicas mas frecuentemente asociada a disfunción eréctil, incrementando la incidencia hasta el doble en los pacientes diabéticos que en los no diabéticos del mismo grupo etario.

La evaluación de la disfunción eréctil en los pacientes diabéticos requiere de realizar pruebas costosas, invasivas, consideramos que la micronagiopatía diabética juega un rol principal en la patogénesis de esta enfermedad, y puede ser evaluado de manera indirecta no invasiva a través de la etapificación de la retinopatía diabética.

OBJETIVO GENERAL

Determinar la relación entre el grado de retinopatía diabética y el grado de disfunción eréctil, en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, de la consulta externa del servicio de Urología del Hospital Juárez de México.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

Conocer la incidencia de retinopatía diabética en pacientes de la consulta del Hospital Juárez de México.

Conocer la incidencia de disfunción eréctil en pacientes diabéticos de la consulta del Hospital Juárez de México.

Conocer la relación entre el grado de retinopatía diabética y el grado de disfunción eréctil, en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, de la consulta externa del servicio de Urología del Hospital Juárez de México.

HIPOTESIS

Existe relación entre el grado de retinopatía diabética y el grado de disfunción eréctil, en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, de la consulta externa del servicio de Urología del Hospital Juárez de México.

HIPOTESIS DE TRABAJO

Existe relación directa entre el grado de retinopatía diabética y el grado de disfunción eréctil, en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, de la consulta externa del servicio de Urología del Hospital Juárez de México.

Existe relación indirecta entre el grado de retinopatía diabética y el grado de disfunción eréctil, en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, de la consulta externa del servicio de Urología del Hospital Juárez de México.

HIPOTESIS NULA

No existe relación entre el grado de retinopatía diabética y el grado de disfunción eréctil, en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, de la consulta externa del servicio de Urología del Hospital Juárez de México.

MATERIAL Y METODOS

Diseño de estudio.

Descriptivo, transversal, prospectivo, exploratorio, correlacional.

Campo de aplicación.

Se realizará en pacientes que acudan a la consulta externa del servicio de Urología del Hospital Juárez de México, en quienes se haya confirmado el diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, por lo menos 5 años previos al estudio.

Universo.

El Hospital Juárez de México es un hospital de segundo nivel de atención. La consulta externa de Urología atiende a pacientes enviados de los consultorios de primer contacto del Hospital, y de Hospitales de primero y segundo nivel de la zona norte del D. F. y Estado de México, y referencias Nacionales. La consulta externa se otorga cuatro días de la semana, de primera vez y subsecuente, con un promedio de 30 pacientes al día.

El tipo de pacientes que se atienden en la consulta externa del servicio de Urología del Hospital Juárez de México no son derechohabientes de otras unidades de atención médica, y en su mayoría provienen de un nivel socioeconómico bajo.

Duración del estudio

Se iniciara a partir del 1ro. de Marzo de 2006 hasta completar la muestra mínima calculada.

Tamaño de la muestra

Se toma una muestra de 50 pacientes de sexo masculino de entre 30 y 40 años de edad con diagnóstico de diabetes mellitus de por lo menos 5 años provenientes de la consulta externa del Hospital Juárez de México.

Criterios de inclusión

Todos los pacientes masculinos de la consulta externa de Urología del Hospital Juárez de México. entre 30 y 40 años de edad, con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, de por lo menos 5 años de evolución, que acepten participar en el estudio.

Criterios de no inclusión

Todos los pacientes que no acepten participar en el estudio.

Pacientes con diabetes mellitus tipo 1

Pacientes diabéticos tipo 2 de menos de 5 años de evolución

Pacientes menores de 30 años de edad

Pacientes mayores de 40 años de edad

Lesión medular

Ingesta de medicamentos que favorecen la disfunción eréctil

Sospecha clínica de alteraciones hormonales

Cirugía pélvica extensa

Pacientes analfabetas

Pacientes con sospecha de disfunción eréctil psicógena

Criterios de eliminación

Todos los pacientes que no completen el protocolo de estudio.

DEFINICION DE LAS VARIABLES

VARIABLES INDEPENDIENTES

Edad: variable cuantitativa, absoluta, se medirá en años y se obtendrá por interrogatorio del paciente.

Sexo: variable cualitativa, nominal, discreta. Será nominada masculino. Se obtendrá por interrogatorio del paciente.

Diabetes mellitus : variable cualitativa, nominal absoluta; su valor será positivo cuando se haya tenido elevación de los niveles séricos de glucosa según los criterios descritos en el marco teórico.

Tiempo de evolución: variable cuantitativa, absoluta, se medirá en años y se obtendrá por interrogatorio directo.

VARIABLES DEPENDIENTES

Disfunción eréctil: variable cuantitativa absoluta, se obtendrá por interrogatorio directo mediante la aplicación del cuestionario Índice Internacional de Función eréctil

Retinopatía diabética: variable cuantitativa absoluta, se obtendrá mediante la exploración de fondo de ojo, mediante la aplicación de la Escala Internacional Clínica de severidad de la retinopatía diabética.

METODO

Se tomaron 50 pacientes de sexo masculino entre 30 y 40 años de edad, con diagnóstico de por lo menos 5 años de evolución de diabetes mellitus, de la consulta externa del Hospital Juárez de México

A todos los pacientes, se les realizó valoración oftalmológica consistente en el examen del fondo de ojo mediante oftalmoscopia directa y fluorangiografía para determinar el grado de retinopatía.

Posteriormente se determinó la presencia de disfunción eréctil, así como la severidad de la misma, mediante la aplicación del Índice Internacional de la Función eréctil, consistente en 5 preguntas, y en todos los casos fue llenado en forma personal por los pacientes. Se descartó en ellos alteraciones hormonales.

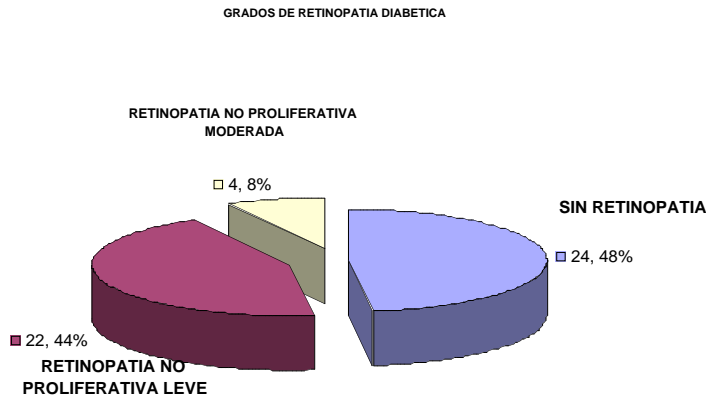
Se realizó el análisis estadístico del estudio empleando un análisis de concordancia y contingencia entre el grado de disfunción eréctil y el grado de retinopatía diabética. Se emplearon las pruebas de Pearson corroborándose con la prueba de Fisher.

RESULTADOS

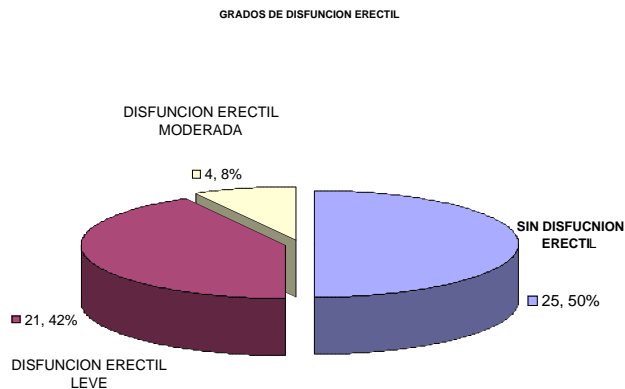
Se estudiaron un total de 50 pacientes de sexo masculino de entre 30 y 40 años de edad con por lo menos 5 años de diagnóstico de diabetes mellitus, 24 (48%) sin disfunción eréctil ni retinopatía diabética, 21 (42%) con grado de disfunción eréctil leve y retinopatía no proliferativa leve (gráfica 1), 4 (8%) disfunción eréctil moderada y retinopatía no proliferativa moderada (gráfica 2) y 1 (2%) sin disfunción eréctil con retinopatía no proliferativa leve.

Grado de retinopatía	Grado de disfuncion eréctil	No pacientes
No proliferativa leve	Leve	21
No proliferativa moderada	Moderada	4
No proliferativa leve	Sin disfunción	1
Sin retinopatía	Sin disfunción	24

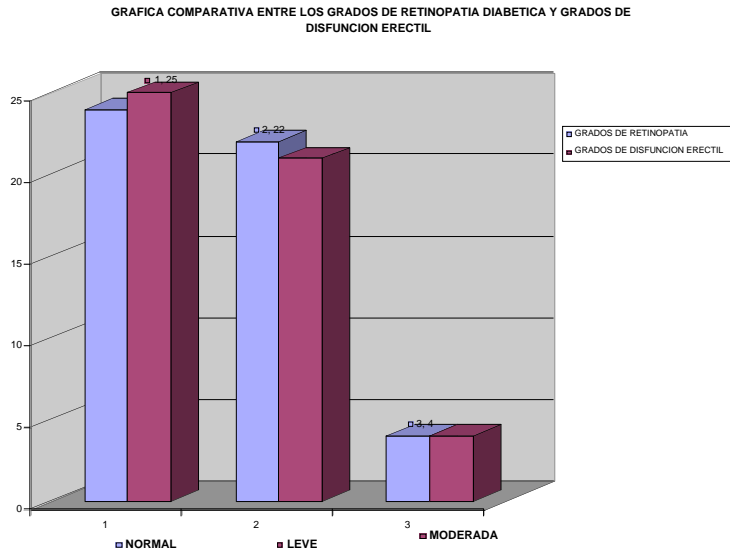
GRAFICAS:



Gráfica 1: Grados de retinopatía diabética



Gráfica 2: Grados de disfunción eréctil



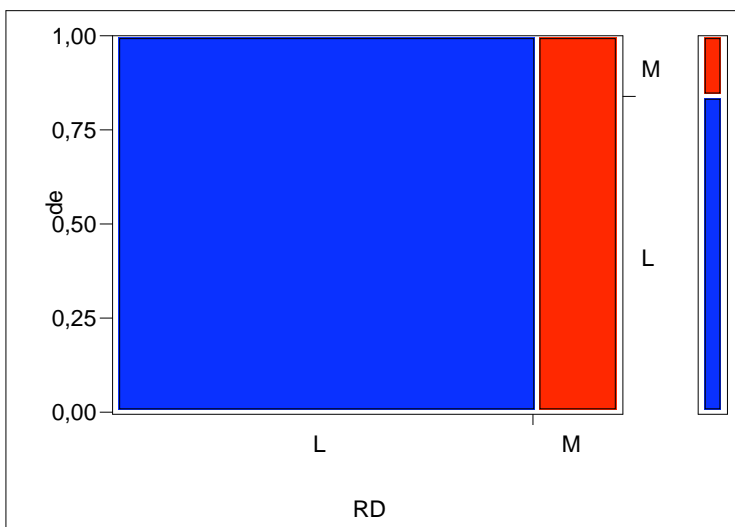
Garfica 3: comparación entre el grado de retinopatía diabética y el grado de disfunción eréctil.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se analizaron los resultados arrojados por el estudio empleando un análisis de concordancia entre el grado de disfunción eréctil y el grado de retinopatía diabética. Con la prueba de Pearson la relación directa entre el grado de retinopatía diabética y el grado de disfunción eréctil mostró una concordancia significativa ($P < 0.0005$) y corroborándose al utilizar la prueba de Fisher encontrando una concordancia significativa ($P < 0.000079$).

Lo que demuestra una correlación directa entre el grado de retinopatía diabética y el grado de disfunción eréctil.

Análisis de Contingencia entre la DE y RD



Test	ChiSquare	Prob>ChiSq
Likelihood Ratio	21,983	<,0001*
Pearson	25,000	<,0001*

$P < 0.0005$

Fisher's Exact Test	Prob	Alternative Hypothesis
Left	1,0000	Prob(de=M) is greater for RD=L than M
Right	<,0001*	Prob(de=M) is greater for RD=M than L
2-Tail	<,0001*	Prob(de=M) is different across RD

$P < 0.000079$

DISCUSION

Todos los tipos de diabetes involucran una insuficiencia en el uso de la glucosa, la principal fuente de energía del cuerpo. Esto se debe a una falla en la producción de insulina, una hormona que se genera en el páncreas y es la responsable de la conversión del azúcar, los almidones y otros alimentos en energía.

Hoy en día, se conocen con gran profundidad y precisión las causas, síntomas y signos, así como su evolución y problemas relacionados; en la actualidad no existen medidas curativas.

Se trata por tanto, de una enfermedad crónica que si bien puede presentar un grave desenlace, los conocimientos médicos y terapéuticos actuales permiten al paciente realizar una vida normal y tener una expectativa media de vida como cualquier otra persona.

Su diagnóstico en etapas tempranas y la rigurosidad de un tratamiento, retrasan y pueden evitar el desarrollo de otras enfermedades asociadas a la Diabetes, como hipertensión, ceguera, disfunción eréctil, etc.³⁶

En el estudio encontramos inicialmente que el grupo mayoritario de pacientes fue aquel en el que no presentaron retinopatía diabética ni disfunción eréctil, contando para 48%; el segundo grupo en importancia, es aquel con una disfunción leve y una retinopatía no proliferativa leve, contando para el 42%, lo que nos indica una correlación directa entre el grado de disfunción eréctil y el grado de retinopatía diabética. Este resultado nos podría ayudar a simplificar el tiempo de diagnóstico de una u otra secuela solamente con la determinación de una de ellas y así poder realizar un manejo integral de esas dos complicaciones del padecimiento de base.

Los datos arrojados también nos habla de que tanto las complicaciones oculares como las relacionadas con la función eréctil se producen en promedio 5 a 10 años después del inicio, a pesar de un aparente buen control diabético. El mejoramiento de las medidas terapéuticas alargó el periodo de vida de los diabéticos, e incrementó la incidencia de retinopatía y de disfunción eréctil.

Al desarrollar este estudio, y detectar la presencia de complicaciones del padecimiento de base, como lo son la disfunción eréctil y la retinopatía diabética, en la población seleccionada, de forma aislada o conjuntamente y establecer un diagnóstico temprano y tratamiento oportuno, a fin de lograr un rápido control de las mismas y que el paciente pueda aspirar a mantener un adecuado nivel de vida en todas las esferas psicosociales.

CONCLUSIONES:

Existe una relación directa entre el grado de disfunción eréctil y el grado de retinopatía diabética para aquellos pacientes entre 30 y 40 años con por lo menos 5 años de diagnóstico de Diabetes mellitus.

La frecuencia de la disfunción eréctil en pacientes diabéticos es igual a la de la población general.

La disfunción eréctil y la retinopatía diabética debutan una década antes en este tipo de pacientes que en la población general.

Los hallazgos del fondo de ojo con oftalmoscopia directa y la fluorangiografía nos hace inferir con grandes probabilidades de certeza el grado de disfunción eréctil de tal manera que los estudios urológicos (ultrasonido doppler, cavernosografía, perfil hormonal), se podrían obviar, reduciendo en ahorro económico para el paciente, ya que el estudio oftalmológico forma parte del arsenal ordinario de exploración.

El brindar a nuestros pacientes una rápida detección de las secuelas en la función eréctil, a partir de la valoración oftalmológica, concientizará a los mismos, en la búsqueda inmediata de atención del problema, y poder restablecer un adecuado nivel de vida, tanto personal como de familiar o de pareja.

BIBLIOGRAFIA

1. Tom F. Lue. Et al. Disfunción eréctil. Clin Urol de Norteamérica 2001; 2: 209-383.
2. Mc Culloch DK, Campbell IW, Wu FC, Prescott RI, Clarke BI. The prevalence of diabetic impotence. Diabetología 1980;18:279-83.
3. Fedele D, Coscelli C, Cucinotta M. Incidence of erectile dysfunction in Italian. Eur Urol 2001;40: 392-6.
4. Roth A, Kalter-Leiboci O, Kerbis Y, Tenenbaum-Koren E, Chen J, Sobol T, et al. Prevalence and risk factors for erectile dysfunction in men with diabetes, hypertension, or both diseases: a community survey among 1 412 Israeli men. Clin Cardiol 2003;26:25-30.
5. Klein R, Klein BE, Lee KE, Moss SE, Cruickshanks KI. Prevalence of self-reported erectile dysfunction in people with long term IDDM. Diabetes Care 1996;10:768-91.
6. Bortolotti A, Fedele D, Chatenoud L, Colli B, Coscelli C, Landoni M et al. Cigarette smoking: a risk factor for erectile dysfunction in diabetes. J Urol 2001;155:1368-71.
7. Lundberg PO, Ertekin C, Ghezzi A, Swash M, Vodusk D. Neurosexology. Guidelines for neurology. European. 2001;8(Supp.3):2-24.
8. Fedele D, Boltolotti A, Coscelli E, Lavezzani M, Landoni M, Parazzini F. Erectil dysfunction in type one and type two diabetics in Italy. Int Epidemiol 2000;29:524-31.
9. Keinman KP, Feldman HA, Johannes CB, Derby CA, McKinlay JB. A new surrogate variable for erectile dysfunction status in the Massachusetts male aging study. J Clin Epidemiol 2000;53:71-8.
10. Romeo JH, Seftel AD, Madhun ZT, Aron DC: Sexual function in men with diabetes type 2 association with glycemic control. J Urol 2000;163:788-91.
11. Feldman HA, Goldstein J, Hatzichristou DC, Krane RJ, Mc Kinlay IB: Impotence and its medical and psychosocial correlates results of the Massachusetts Male Aging Study. J Urol 1994;151:54-61.
12. Khan MA, Morgan RI, Mikhailides DP. Prevalence of undiagnosed diabetes mellitus in male rectile dysfunction. BJU Int. 2001;88:68-71.
13. American Diabetes Association Annual Meeting 1997. Endotelial dysfunction, neuropathy and the diabetic foot, diabetic mastopathy, and sexual dysfunction. Diabetes Care 1998;21:183-89.
14. Laumann EO, Palk A, Rosen RC. Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors JAMA. 1999;281:537-44.
15. Mazza ON. Anatomía del pene. En: Mazza ON, Sèller FL. Tratamiento farmacológico de la disfunción eréctil. Buenos Aires: Argentina. Editorial Panamericana; 1997: 2-16.
16. Master WH., Virginia E., Jonson VE., Kolodny RC. Fisiología sexual. En: Master WH. La sexualidad humana. La Habana. Editorial científico-técnica. Edición revolucionaria; 1987:90-108.
17. Kaplan HS. Anatomía y fisiología de la respuesta sexual. En: Kaplan HS. La nueva terapia sexual. Madrid: Editorial Alianza.; 1978.p.23-60
18. Nagao K, Miura K. Regulation of male sexual function. Nippon Rinsho 1997; 55:2849-54.
19. Lue TF. Erectil Dysfunction. N Engl J Med 2000; 342:1802-13.
20. Burnelt AL. Nitric oxide in the penis: physiology and pathology. J Urol 1997;157:320-4.
21. Richardson D, Vinik A. Etiology and treatment of erectile failure in diabetes mellitus. Curr Diab Rep 2002; 2:501-9.
22. Romero JC, Hernández A, Licea ME, Márquez A. Evaluación electrofisiológica, vascular y hormonal en diabéticos tipo 1 con disfunción sexual eréctil. Rev Asoc Latioam 1997; 3:147-53.
23. Fernández F, Romero JC, Sánchez A. Disfunción sexual eréctil. En: Romero JC. Complicaciones neurológicas de la diabetes mellitus. Unidata, Sassari 2000;101-24.
24. Sasaki K, Yoshimura N, Chancellor MB. Implications of diabetes mellitus in urology. Urol Clin North Am 2003;30:1-12.
25. Bloomgarden ZT. American Diabetes Association Annual Meeting 1997. Endothelial dysfunction neuropathy and erectile dysfunction (new). Diabetes Care 1998;2:183-89.
26. Hackin, GJ. Diabetic sexual dysfunction. Endocrinol Metab Clin North Am 1996;25:379-400.

27. Shafik A. Response of the urethral and intracorporeal pressure to cavernous muscle stimulation: role of the muscles in erection and ejaculation. *Urol* 1995;46:85-8.
28. De Berardis G, Pellegrin F, Franciosi M, Belfiglio M, Di Nardo B, Greenfield S 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: 1422-8.
29. Kamm K, Stull J. Regulation of smooth muscle contractile elements by second messengers. *Ann Rev Physiol* 1999;51:299-305.
30. Gupta S, Moreland RB, Munárriz R, Daley J, Goldstein I, Sáenz de Tejada I. Possible role of Na-K ATPase in the regulation of human corpus cavernosum smooth muscle contractility by nitric oxide. *Br J Pharmacol* 1995; 116:2.201-2.206
31. Ehmke H, Junemann KP, Mayer B, Kummer W. Nitric oxide synthase and vasoactive intestinal polypeptide colocalization in neurons innervating the human penile circulation. *Int J Impot Res* 1995; 7:147-156.
32. Kaiser FE. Impotence in the elderly. En: Morley JE, Korenman SG. *Endocrinology and metabolism in the elderly*. Cambridge: Blackwell, 1992.p.262-271.
33. Licea ME, Santiago MT, Padrón RS. Respuesta hipofisaria a la LH-RH en diabéticos insulino dependientes con disfunción sexual y sin ella. *Rev Cubana Med* 1988; 27:95-101.
34. American association of clinical endocrinologist. Medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of male sexual dysfunction: A couple's problem-2003
35. Costabile RA. Optimizing treatment for diabetes mellitus induced erectile dysfunction. *J Urol* 2003;170:535-8
36. David A. welnad et al. Diabetes Mellitus, *Clinic in family practice*. Vol 4 No. 3, 2002.
37. Yanoff et al, *Diabetic Retinopathy, Ophthalmology*, 2nd ed, 2004, 877-886.
38. Tomas A. Cipulla et al. Diabetes retinopathy, *Diabetic care*, vol 26, no.9, 2003.
39. Katsumi et al. Implications of diabetes mellitus in urology, *Urol Clin or northamerica*, 30; 1; 2003.

Walsh; Campbell's Urology, 8th ed, 2002, 1622-1627