

DE PENIS: EEN BEDREIGD ORGAAN BIJ DIABETES? ¹

P. ENZLIN ², K. DEMYTTENAERE ², W. VAN DER BORGH ²,
D. VANDERSCHUEREN ^{3,4}

Inleiding

De niet-onopgemerkte introductie van sildenafilafil (Viagra[®]) op de markt verraadt dat „erectie-verbeterende middelen” nog steeds tot de verbeelding spreken. Het toont misschien tevens aan dat erectiestoornissen frequenter voorkomen dan in het algemeen wordt verondersteld. Het is reeds lang bekend dat mannen met diabetes mellitus een verhoogd risico lopen op erectiestoornissen (1). In deze bijdrage wordt stilgestaan bij het voorkomen, de pathofysiologie en de therapie van erectiestoornissen bij mannen met diabetes.

Diabetes mellitus en erectiestoornissen: prevalentie

Sinds het Kinsey-rapport wordt aangenomen dat ongeveer 10% van de mannen in hun levensloop geconfronteerd wordt met erectiestoornissen (2). Het is belangrijk hierbij te benadrukken dat de prevalentie van erectiestoornissen stijgt met de leeftijd en geschat wordt op 0,1% voor de leeftijd van 20, 0,9% op 30 en 1,9% op 40 jaar (2, 3). In een recente studie bij mannen tussen 40 en 70 jaar bleek 60% van de 40-jarigen gespaard van erectie-

Samenvatting

Het is reeds lang bekend dat mannen met diabetes een verhoogde kans op erectiestoornissen vertonen. Hoewel het niet om een levensbedreigende aandoening gaat, dalen het zelfvertrouwen, de huwelijksbevrediging en de levenskwaliteit van mannen met een erectiestoornis aanzienlijk.

Dit artikel wil inlichtingen verschaffen over de prevalentie, de etiologie en de behandeling van erectiestoornissen bij mannen met diabetes.

stoornissen in tegenstelling tot 33% bij de 70-jarigen (4). De totale prevalentie van erectieproblemen bleek 52% te bedragen, waarvan bij 9,6% sprake was van een ernstige stoornis (4). De kans op ernstige erectiestoornissen verdriedvoudigde van 5,1% op 40 jaar tot 15% op 70 jaar. Het is waarschijnlijk niet alleen de leeftijd op zich maar vooral ook leeftijdsgebonden chronische aandoeningen en hun medische behandelingen die de stijging van de prevalentie met toenemende leeftijd verklaren (5).

Diabetes is de systeemziekte die het meest frequent geassocieerd wordt met erectiestoornissen, waarvan de prevalentie bij mannen met diabetes tot vijfmaal hoger is dan bij de normale bevolking: meer dan 50% zowel bij diabetes type 1 als type 2 (6). Erectiestoornissen komen bij diabetici niet alleen méér voor, maar ook op vroegere leeftijd (7). In recent onderzoek werd bovendien een duidelijk verband vastgesteld tussen het voorkomen van erectiestoornissen en (a) de leeftijd, (b) de duur van de diabetes, (c) de glykemiecontrole (HbA_{1c}) en (d) het voorkomen van verwikkelingen (in orde van belangrijkheid: gevoels-

¹ Interactief Postgraduaat Onderwijs in het kader van het „Pentalfa”-project georganiseerd door de Faculteit Geneeskunde K.U. Leuven (<http://pentalfa.med.kuleuven.ac.be>); Dienst Interne Geneeskunde, Endocrinologie (centrale moderator van deze sessie: prof. dr. C. Mathieu).

² Dienst Psychiatrie,

³ Dienst Interne Geneeskunde, Afdeling Endocrinologie en Andrologie, Universitaire Ziekenhuizen, K.U. Leuven.

⁴ Correspondentieadres: prof. dr. D. Vanderschueren. Dienst Interne Geneeskunde, Afdeling Endocrinologie en Andrologie, Universitaire Ziekenhuizen, K.U. Leuven, Herestraat 49, 3000 Leuven.

vermindering, neuropathie, amputatie, proliferatieve retinopathie, voetulceraties, claudicatio, discrete retinopathie, cardiovasculaire aandoeningen en nefropathie) (4, 8). Ook de medicamenteuze behandeling (o.a. antihypertensiva, diuretica) van ermee gepaard gaande aandoeningen blijkt een invloed uit te oefenen op het voorkomen van erectiestoornissen bij mannen met diabetes.

Diabetes mellitus en erectiestoornissen: pathofysiologie

Om de pathofysiologie van erectiestoornissen te verklaren, wordt stilgestaan bij de anatomie van de penis en de fysiologie van een erectie. De penis bestaat uit twee zwellichamen (corpora cavernosa) en een sponslichaam (corpus spongiosum). Om de corpora cavernosa heen ligt een tunica albuginea. De corpora cavernosa hebben een honingraatstructuur: een web van onderling verbonden bloedvatjes (lacunaire ruimten). Deze laatste ruimten zijn aan de binnenkant bekleed met endotheel, aan de buitenkant met intensief bezenuwd glad spierweefsel omgeven door zeer elastisch extracellulair materiaal. Deze lacunaire ruimten worden intensief bevoeid via de kurkentrekkersarteriën die aftakken van de arteria cavernosa.

In slappe toestand van de penis zorgt contractie van de spierige wand van deze kurkentrekkersarteriën en van de gladde spieren van de lacunaire ruimten ervoor dat de instroom en de druk in de lacunaire ruimten laag blijven zodat de in- en uitstroom van het bloed in evenwicht zijn (hemodynamisch evenwicht).

Een erectie ontstaat door relaxatie van de wand van de kurkentrekkersarteriën en van de buitenste gladde spierwand van de lacunaire ruimten. Hierdoor stijgt de druk in deze ruimten met volumetoename en elastische uitrekking (verlenging) van de zwellichamen tot gevolg. Door deze volumetoename in de lacunaire ruimten wordt de veneuze uitstroom tussen de tunica albuginea en de lacunaire ruimten passief afgesloten. Dit wordt de corporele veno-occlusieve functie genoemd waardoor het bloed de reeds in volume toegenomen lacunaire ruimten vult, hetgeen aanleiding geeft tot het ontstaan van een rigide erectie.

De relaxatie van de gladde spieren in de kurkentrekkersarteriën en de wand van de lacunaire ruimten is het gevolg van de daling van het intracellulaire calcium. Deze laatste is ondermeer het gevolg van een dubbel mechanisme: enerzijds een verminderde instroom van Ca^{++} , en anderzijds een verhoogde intracellulaire opstapeling van Ca^{++} door het sarcoplasmatisch reticulum. De regulatie van de intracellulaire Ca^{++} -instroom staat onder invloed van synthese en afbraak van cAMP en cGMP. Deze cyclische nucleotiden worden gesynthetiseerd uit hun respectievelijke nucleotiden ATP en GTP en worden afgebroken via specifieke fosfodiësterasen. cAMP en cGMP zijn de sleutelmoleculen bij de regulatie van de relaxatie van de gladde spieren en aldus van de erectie. De tonus van de gladde spieren wordt gecontroleerd door een dubbel extern mechanisme: een neurogene en een paracriene controle via het endotheel. Voor beide controlemechanismen geldt dat stikstofmonoxide (NO) de voornaamste mediator voor relaxatie van de gladde spier is en aangemaakt wordt via een specifiek NO-synthetase op basis van o.a. L-arginine en moleculaire zuurstof.

Op grond van deze beschrijving van de fysiologie van de erectie is het duidelijk dat het erectiemechanisme op verschillende niveaus kan worden aangetast. Specifiek onderzoek naar de pathofysiologie van erectiestoornissen bij mannen met diabetes heeft voorlopig geleid tot de volgende conclusies. Algemeen wordt aangenomen dat endocriene factoren (testosteron, prolactine) bij diabetici niet belangrijk zijn. Perifere en autonome neuropathie daarentegen leveren samen met micro- en macrovasculaire verwickelingen een belangrijke bijdrage tot het ontstaan van erectiestoornissen bij mannen met diabetes (6, 9). Erectiestoornissen komen veel meer voor dan men zou verwachten op grond van het optreden van neurologische en vasculaire verwickelingen. Daarom wordt verondersteld dat de verhoogde prevalentie van erectiestoornissen bij mannen met diabetes mede veroorzaakt kan zijn door een aantasting van het NO-synthetasemechanisme (bv. via een chronische verstoring van de endotheelfunctie door hyperglykemie).

Een gedetailleerde ontrafeling van het erectiemechanisme zoals hier voorgesteld, lijkt een bevestiging van de wijdverspreide opvatting dat erectiestoornissen bij mannen met diabetes

altijd organisch bepaald zijn. Niets is minder waar. Ook bij mannen met diabetes zijn erectiestoornissen multifactorieel bepaald. Behalve een strikt somatische verklaring kan ook bij hen sprake zijn van een primair of secundair psychogene erectiestoornis. Het meer voorkomen van organische oorzaken mag een psychologische component niet uit het oog doen verliezen.

Diabetes mellitus en erectiestoornissen: therapie

Op het gebied van de behandeling van erectiestoornissen heeft men de laatste jaren veel vooruitgang geboekt. Ondanks de onomkeerbaarheid van de erectiestoornissen bij diabetici, zijn goede behandelingsmogelijkheden beschikbaar waarmee erecties bekomen kunnen worden die penetratie mogelijk maken. Bij het voorstellen van de verschillende behandelingsmogelijkheden voor erectiestoornissen is het echter belangrijk rekening te houden met de bereidheid en de mogelijkheden die binnen het paar voorkomen om deze stoornis (samen) aan te pakken. Het therapeutisch beleid bij erectiestoornissen moet m.a.w. worden afgestemd op de patiënt en zijn seksuele partner.

Uitgangspunt van een behandeling van erectiestoornissen is een psychosexuele counseling waarbij in eerste instantie mogelijkheden worden geschapen om eventuele psychologische en/of relationele problemen bespreekbaar te stellen. Ten tweede beoogt men met een genuanceerde bespreking van de verschillende behandelingsopties voor de patiënt en zijn partner de meest aanvaardbare behandeling uit te zoeken.

Bij mannen met diabetes mag men – alvorens een specifieke behandeling in te stellen – een aantal elementen niet uit het oog verliezen. Aangezien een erectiestoornis veroorzaakt kan worden door een onvoldoende metabole controle, is het van belang deze eerst op punt te stellen. Wanneer het gaat om een door medicatie geïnduceerde erectiestoornis, moet eerst deze medicamenteuze behandeling aangepast worden. Hoewel het zelden voorkomt, moet – bij die patiënten waarbij het aangewezen is –, een hormonale therapie worden ingesteld. Pas wanneer geen van deze factoren een rol speelt, moet aan specifieke

erectieverbeterende middelen (symptomatische therapie) gedacht worden.

Tot voor kort hadden artsen vier verschillende mogelijkheden om patiënten met erectiestoornissen te helpen. *Ten eerste* zijn er de *vacuïmpompen* waarmee men door het creëren van negatieve druk in een kamer – die over de penis past – bloed in de penis trekt. Bij adequate zwelling en rigiditeit wordt het bloed in de penis „gevangen” door een ring over de basis van de penis te schuiven, waardoor een erectie(achtige toestand) ontstaat. Hoewel deze techniek weinig invasief is, blijkt uit de klinische praktijk dat slechts weinig patiënten deze methode willen gebruiken.

Een tweede alternatief zijn de *intracavernosale injecties*. Hierbij injecteert een patiënt (of diens partner) vasoactieve medicatie – die de relaxatie van de gladde spieren bevordert (zoals prostaglandine E₁ of papaverine) al of niet in combinatie met α -adrenerge antagonisten – in de corpora cavernosa. Het gebrek aan spontaneïteit, de moeite die het kost om een injectie op een positieve manier te integreren in de erotische sfeer, en de nevenwerkingen zijn slechts enkele redenen waarom het afvallingspercentage bij deze behandeling groot is (10, 11).

Om de „prik” te vermijden is er een *derde alternatief* voorgesteld: de vasoactieve medicatie wordt in grotere hoeveelheden transuretraal ingespoten met een *applicator* (12). Deze toedieningswijze is in de VS op de markt, maar is duidelijk minder effectief gebleken (10, 12).

Wanneer een patiënt met geen van deze behandelingen doeltreffend geholpen kan worden, rest nog de *vierde mogelijkheid* van een *chirurgische behandeling*. Hierbij heeft men de keuze tussen vasculaire chirurgie (via een bypass de arteriële instroom verhogen of de veno-occlusieve disfunctie herstellen) of het implanteren van een penisprothese. De vasculaire chirurgie is slechts weinig effectief gebleken, zodat de chirurgische optie bij de meeste patiënten beperkt blijft tot het implanteren van een penisprothese. Bij deze invasieve behandelingen is het van belang de stabiliteit van de relatie vóór de operatie te beoordelen en na te gaan of beide partners realistische verwachtingen koesteren ten aanzien van de operatie.

De omslachtigheid en ongemakken van deze verschillende behandelingsmethoden schrikken vele patiënten af om zich langdurig

te laten behandelen voor hun erectiestoornis (11). Het op de markt komen van een veilige en effectieve orale medicatie biedt dan ook een eenvoudig alternatief voor de behandeling van mannen met diabetes en erectiestoornissen. *Sildenafil* is een selectieve inhibitor van het cGMP-fosfodiësterase type 5 (PDE5) waardoor het de afbraak voorkomt van cGMP dat noodzakelijk is voor de relaxatie van de gladde spieren in het endotheel en in de lacunaire ruimten. Het is dus belangrijk op te merken dat sildenafil niet in staat is een erectie op te wekken, maar dat het een via opwinding tot stand gekomen erectie kan vergemakkelijken en/of verbeteren. Uit recent onderzoek bij een groep mannen met een relatief goed gecontroleerde diabetes wordt de effectiviteit van sildenafil geschat op 60% (13). De meest aangegeven nevenwerkingen zijn dezelfde als in de gemiddelde bevolking: hoofdpijn (14%), dyspepsie (11%), flushing (7,5%) (14). Theoretisch gezien kan sildenafil bij mannen met retinopathie ook visuele problemen veroorzaken door de interactie van het sildenafil met het fosfodiësterase type 6 in de retina (14). Sildenafil wordt m.a.w. goed verdragen en is potentieel een efficiënte orale behandeling voor erectiestoornissen bij mannen met diabetes (10). Alvorens sildenafil voor te schrijven, is het bovendien belangrijk om mannen met diabetes een inspannings-ECG te laten doen aangezien zij toch een verhoogd risico lopen op cardiovasculair lijden en cardiale ischemie. Daar de successcore bij mannen met diabetes

slechts 60% bedraagt, is het ook belangrijk om het voorschrijven van sildenafil te begeleiden met een gesprek omtrent de verwachtingen van man en vrouw ten aanzien van de resultaten.

Besluit

Hoewel een erectiestoornis geen levensbedreigende aandoening is, kan ze het zelfvertrouwen, de huwelijksbevrediging en de levenskwaliteit van mannen ernstig aantasten. Daarom is het van belang om er in de klinische praktijk oog voor te hebben en er actief naar te vragen wanneer een vermoeden van een erectiestoornis rijst.

Erectiestoornissen komen bij mannen met diabetes type 1 en type 2 frequenter voor dan in de normale bevolking. Deze toename van erectiestoornissen kan verband houden met metabole controle, aanwezige verwickelingen en ook meer specifiek met een aantasting van de synthese van NO.

De wijze waarop de patiënt en zijn partner emotioneel omgaan met diabetes en de eisen die de behandeling ervan stelt, zullen ook van belang zijn voor hun reactie op de erectiestoornissen en de behandeling.

Sildenafil kan voor mannen met diabetes een uitkomst bieden voor hun erectieprobleem. Voor dezen waarbij sildenafil niet aangewezen is of ondoeltreffend blijkt, kan nog steeds beroep gedaan worden op de meer invasieve methoden.

LITERATUUR

1. FAIRBURN C. The sexual problems of diabetic men. *Br J Hosp Med* 1981; 25: 484, 487, 489-491.
2. KINSEY A, POMEROY W, MARTIN C. Sexual behavior in human male. Philadelphia: W. B. Saunders, 1948.
3. FURLOW W. Prevalence of impotence in the United States. *Med Asp Hum Sex* 1985; 19: 13-16.
4. FELDMAN H, GOLDSTEIN I, HATZICHRISTOU D, KRANE R, MCKINLAY J. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol* 1994; 151: 54-61.
5. BORTOLOTTI A, PARAZINI F, COLLI E, LANDONI M. The epidemiology of erectile dysfunction and its risk factors. *Int J Androl* 1997; 20: 323-334.
6. VEVES A, WEBSTER L, CHEN T, PAYNE S, BOULTON A. Aetiopathogenesis and management of impotence in diabetic males: four years of experience from a combined clinic. *Diabet Med* 1995; 12: 77-82.
7. ELLENBERG M. Diabetes and sexual function. *N Y State J Med* 1982; 86: 927-930.
8. KLEIN R, KLEIN B, LEE K, MOSS S, CRUICKSHANKS K. Prevalence of self-reported erectile dysfunction in people with long-term IDDM. *Diabetes Care* 1996; 19: 135-141.
9. ASKENASY J, ASKENASY N, RAMOT Y, SHAKED A. Erection and sleep. *Int J Adol Med Health* 1994; 7: 265-276.
10. LIPSHULTZ L, KIM E. Treatment of erectile dysfunction in men with diabetes (comment). *JAMA* 1999; 281: 465-466.
11. HANSON C, JACKSON S, LUE T, CRAWFORD S, ROSEN R. Health outcomes variables important to patients in the treatment of erectile dysfunction. *J Urol* 1998; 159: 1541-1547.
12. PADMA-NATHAN H, HELLSTROM W, KAISER F, et al. Treatment of men with erectile dysfunction with transurethral alprostadil. *N Engl J Med* 1997; 336: 1-7.

13. PRICE D, GINGELL J, GEPI-ATTEE S, WAREHAM K, YATES P, BOOLELL M. Sildenafil: study of a novel oral treatment for erectile dysfunction in diabetic men. *Diabet Med* 1998; *15*: 821-825.
14. RENDELL M, RAJFER J, WICKER P, SMITH M. Sildenafil for the treatment of erectile dysfunction in men with diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999; *281*: 421-426.