ARTÍCULO ORIGINAL

Asociación de la rigidez peneana nocturna con testosterona, síndrome metabólico y otras variables: un estudio piloto prospectivo transversal

O. Rajmil^{a,*}, M. Fernández^a, A. Blasco^b, J.A. Arrús^a, R. Montañés^c y J. Rodríguez-Espinosa^d

^a Servicio de Andrología, Fundació Puigvert, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

^b Servei Estadística, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

^c Departamento de Laboratorios Clínicos, Fundació Puigvert, Barcelona, España

^d Departamento de Bioquímica Clínica, Hospital Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

Recibido el 17 de marzo de 2011; aceptado el 18 de marzo de 2011

Accesible en línea el 28 mayo 2011

PALABRAS CLAVE

Disfunción eréctil;
Rigidez peneana;
Testosterona;
Hipogonadismo;
Síndrome metabólico;
Índice de masa corporal

Resumen

Introducción: El objetivo fue estudiar la relación entre la rigidez peneana nocturna (RPN) con el síndrome metabólico (SM) y la testosterona en varones que consultan por trastornos de erección (DE).

Material y método: Se incluyeron 234 varones en un estudio piloto prospectivo y transversal. Se midieron los niveles séricos de testosterona total y biodisponible y otros parámetros bioquímicos relacionados con el SM y con las RPN. Los pacientes se agruparon según la rigidez de las erecciones: normales (alta rigidez, componente predominante psicológico de la disfunción) o anormales (baja rigidez, posible componente orgánico o físico de la DE) y por la presencia o ausencia de SM.

Resultados: El modelo de regresión logística para la rigidez del pene como variable dependiente demostró que el riesgo de rigidez anormal es menor en individuos con mayor testosterona total (OR=0,96; 95% CI=0,92-0,99) o biodisponible (OR=0,91; 95% CI=0,84-0,99). Pacientes con niveles de testosterona entre 8 y 12 mmol/L presentaron un riesgo cuatro veces mayor de tener rigidez anormal comparados con aquellos con niveles superiores a 12 mmol/L (OR=3,96; 95% CI=1,89, 8,31). Si se consideraban únicamente aquellos varones sin SM, solo la edad y el índice de masa corporal (IMC) aparecían como factores de riesgo asociados a la rigidez anormal. La edad aumentó el riesgo de rigidez anormal en un 8% (OR=1,08; 95% CI=1,03-1,13) y el IMC lo aumentó en un 18% (OR=1,18; 95% CI=1,01-1,38).

Conclusión: La asociación de niveles de testosterona con la rigidez del pene fue baja y desaparece si se asocia con SM.

© 2011 AEU. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: orajmil@fundacio-puigvert.es (O. Rajmil).

KEYWORDS

Erectile dysfunction;
Penile rigidity;
Testosterone;
Hypogonadism;
Metabolic syndrome;
Body mass index

Association of Nocturnal Penile Rigidity with Testosterone, Metabolic Syndrome, and Other Variables: a Prospective Cross-Sectional Pilot Study

Abstract *Introduction:* The aim was to study whether nocturnal penile rigidity (NPTR) correlates with metabolic syndrome (MetS) and testosterone in men consulting for erectile dysfunction (ED).

Material and methods: 234 men were included in a prospective, cross-sectional pilot study. Serum total and bioavailable testosterone and other biochemical constituents were measured and compared with NPTR. Patients were classified by normal or low/abnormal penile rigidity (abnormal meaning predominant organic component of ED) and presence or absence of MetS to test the hypothesized correlations.

Results: Application of the logistic regression model to rigidity as the dependent variable showed the risk of low penile rigidity to be significantly lower for patients with higher total (OR = 0.96, 95% CI = 0.92-0.99) or bioavailable testosterone (OR = 0.91, 95% CI = 0.84-0.99). Patients with testosterone levels between 8 and 12 mmol/L had a quadrupled risk of low penile rigidity compared with patients with higher levels (>12 mmol/L) (OR = 3.96, 95% CI = 1.89-8.31). Considering men without MetS, age and body mass index were associated as significant factors for low penile rigidity: age increased risk by 8% (OR = 1.08, 95% CI = 1.03-1.13) and BMI increased it by 18% (OR = 1.18, 95% CI = 1.01-1.38).

Conclusion: Testosterone levels are weakly associated with penile rigidity and disappear when associated with MetS.

© 2011 AEU. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La erección peneana es el resultado de un proceso neurovascular modulado por una serie de factores psicológicos y por el estatus hormonal, que presenta el riesgo de sufrir las mismas alteraciones que otras partes del sistema vascular¹.

Hay una amplia literatura que sugiere que la disfunción eréctil (DE) es un marcador temprano de arteriosclerosis, incremento de riesgo cardiovascular y otras enfermedades cardiovasculares sistémicas subclínicas^{2,3}. La DE por sí misma podría considerarse un indicador de una enfermedad cardiovascular (ECV) oculta y un marcador de comorbilidades relacionadas con esta, como hipertensión, dislipidemia y diabetes mellitus^{4,5}.

Se sabe que la obesidad y la distribución anormal de la grasa en relación con el tamaño corporal suponen un factor de riesgo para la enfermedad corporal y constituyen una parte reconocida del síndrome metabólico (SM)⁶, un acúmulo de factores de riesgo que incrementa la posibilidad de enfermedad coronaria. Una de las consecuencias del SM es la disfunción endotelial, que puede ser predictiva de alteraciones cardiovasculares futuras y de afección del sistema vascular, incluyendo la estructura vascular peneana. Se considera que la clave del SM es la resistencia a la insulina, que se traduce en hiperinsulinemia, y en conjunción con un estado endotelial proinflamatorio evoluciona a un estado protrombótico que acaba produciendo arteriosclerosis. Los marcadores inflamatorios como la proteína C-reactiva (PCR) están elevados en el SM y en personas con un aumento del tejido adiposo⁷.

En una revisión, Kapoor et al⁸ han indicado que la hipotestosteronemia podría desempeñar un papel en la patogénesis de los estados resistentes a la insulina. Otros, en modelos clínicos experimentales, han comprobado que la testosterona, en un amplio rango de dosis, no tiene

ningún efecto sobre la sensibilidad a la insulina⁹. Estudios adicionales han detectado una relación inversa entre las fracciones séricas de la testosterona y la obesidad visceral y la resistencia a la insulina¹⁰, el SM y el riesgo de diabetes tipo 2. Se sabe que la insulina inhibe la globulina fijadora de las hormonas sexuales (SHBG), y se esperaría que los varones obesos y con resistencia a la insulina con niveles de insulina más elevados presentarían niveles de SHBG más bajos y como consecuencia, concentraciones totales de testosterona menores (pero no de testosterona libre).

La testosterona aumenta el interés sexual e incrementa la frecuencia del acto sexual y de erecciones relacionadas con el sueño¹¹. Sin embargo, los estudios realizados sobre el efecto del tratamiento con testosterona en pacientes sintomáticos con DE han producido resultados contradictorios¹². La edad también puede considerarse un factor independiente que contribuye a la disminución de los niveles de testosterona circulante, hecho que se debe tener en cuenta en todos los estudios¹³.

El objetivo del presente estudio es investigar si la rigidez de las erecciones nocturnas está relacionada con las concentraciones séricas de testosterona total y testosterona biodisponible, el SM y otros factores probablemente relacionados con las ECV.

Material y métodos

Pacientes

Se incluyó de forma aleatoria en el ensayo a varones mayores de 18 años que acudieron a consulta a causa de DE clínica. Antes de su inclusión todos los candidatos dieron consentimiento por escrito a su participación en el protocolo, que

había sido aprobado anteriormente por un comité institucional de revisión.

Principales medidas de resultados

A todos los pacientes se les realizó una exploración física completa y se sacó la media de dos mediciones de la presión sanguínea en posición sentada. Se registró el índice de masa corporal (IMC) y la circunferencia de cintura (CC).

Los criterios de exclusión fueron los siguientes: presencia de deformidades peneanas locales, como la enfermedad de Peyronie, tratamiento médico o quirúrgico previo de enfermedad prostática, enfermedad mental o sistémica de otro tipo diagnosticada o en tratamiento; y niveles elevados de prolactina.

Definición del síndrome metabólico

Para los fines del presente estudio el diagnóstico del SM se realizó basándose en los criterios NCEP-ATPIII. Para ello se requirió que se dieran al menos tres de los siguientes: obesidad abdominal (circunferencia de cintura >102 cm), glucemia en ayunas (GA) $\geq 6,1$ mmol/L; triglicéridos $\geq 1,7$ mmol/L; colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (c-HDL) <1,04 mmol/L; presión sistólica (PS) ≥ 130 mm Hg y presión diastólica (PD) ≥ 85 mm Hg. Asimismo, se consideraba que se veían afectados por los factores correspondientes todos aquellos individuos que habían sido diagnosticados o recibían tratamiento farmacológico por diabetes tipo 2, hipertensión, hipertrigliceridemia o c-LDL bajo.

Se midieron y estudiaron las variables protrombóticas, el IMC, la hemoglobina glucosilada (HbA1c), y otros marcadores hormonales e inflamatorios no incluidos en el consenso NCEP-ATP III, dado que han sido propuestos como determinantes del riesgo para las ECV.

Medición de componentes bioquímicos y determinación de la testosterona y sus fracciones

Se tomaron muestras de sangre entre las 8 y las 10 de la mañana. Los análisis de laboratorio incluyeron: hemograma completo, glucosa, uratos, creatinina, colesterol total, c-HDL, c-LDL, triglicéridos, proteínas totales, albúmina, AST (SGOT), ALT (SGPT), HbA1c, prolactina, testosterona total, SHBG, PCR ultrasensible (PCR-us), actividad del inhibidor del activador de plasminógeno tipo 1 (PAI-1) y adiponectina.

Se utilizó un analizador Cobas Integra 700 (Roche Diagnostics) para medir los niveles séricos de glucosa, colesterol, triglicéridos y albúmina. Se calculó el c-LDL mediante la ecuación de Friedewald, excluyendo a los pacientes con triglicéridos >4,52 mmol/L (400 mg/dL).

La tasa de filtración glomerular (TFG) se calculó mediante la ecuación de Levey. La HbA1c se midió mediante el analizador Bio-Rad D-10 (Hercules, CA). La testosterona sérica total, la SHBG, y la PCR-us se determinaron mediante quimioluminiscencia (Immulin 2000, Siemens Medical Solutions Diagnostics, Los Angeles, CA, EEUU). La testosterona biodisponible se calculó mediante las ecuaciones propuestas por Vermeulen¹⁴. La PAI-1 se midió empleando el Zymutest PAI-1

activity kit (HYPHEN BioMed Neuville-sur-Oise, Francia). Las concentraciones de adiponectina se midieron mediante el kit ELISA (bioVendor, República Checa).

Estudio de las erecciones peneanas nocturnas

Para cuantificar la rigidez peneana a todos los pacientes se les realizó un estudio de tumescencia y rigidez peneana nocturna (RPN) con el Rigiscan® (Timm Medical, Minneapolis, MN, EEUU). Este método permite la cuantificación y verificación de la relación entre las erecciones nocturnas espontáneas y todas las variables estudiadas. Los criterios de normalidad eran los siguientes: al menos un episodio de erección con una duración de más de 5 minutos y con una rigidez igual o superior al 60%¹⁵. Para el análisis de datos los varones fueron clasificados según tuvieran una rigidez peneana normal o anormal. Se consideró que el primer grupo, varones con rigidez peneana normal, tenía un compromiso orgánico de la erección mínimo o inexistente; en dichos pacientes se consideró que la DE era de origen psicógeno central y para los fines del estudio nos referimos a este grupo de pacientes como grupo sin DE. Se consideró que el segundo grupo, con una rigidez de menos del 60% (rigidez peneana baja/anormal), padecía una DE con un origen predominantemente periférico orgánico.

Tamaño de la muestra

Se calculó que sería necesaria una muestra de al menos 192 pacientes (96 con DE y 96 sin DE) para garantizar una potencia del 80% a la hora de detectar una diferencia en la prevalencia de SM (en términos porcentuales) entre la población con DE (rigidez peneana baja/anormal) y la población sin DE (rigidez peneana normal). Para realizar el estudio se utilizó un estadístico χ^2 de dos colas para muestras independientes con un nivel de significación del 5%, asumiendo que la tasa de éxito debe ser de al menos el 43% para la población con DE y del 24% para la población sin DE.

Análisis estadístico

Se realizaron diversas pruebas estadísticas para evaluar si los niveles de testosterona sérica, el SM y sus marcadores bioquímicos estaban relacionados con la DE (baja rigidez). Se utilizó la estadística descriptiva para estudiar los datos de los pacientes, las proporciones para las variables cualitativas, y la media y la desviación para las variables continuas.

La testosterona total se categorizó siguiendo las recomendaciones de las guías¹⁶: menor de 8, entre 8 y 12, o mayor de 12 mmol/L. La testosterona biodisponible calculada se estratificó por cuartiles: menor o igual que 6,90; entre 6,91 y 8,77; entre 8,78 y 11,40; o mayor de 11,40 mmol/L. Las comparaciones entre las variables continuas se realizaron mediante la t de Student cuando se cumplían las condiciones y la U de Mann-Whitney-Wilcoxon cuando no. Asimismo, cuando se cumplían las condiciones, las relaciones entre las variables cualitativas se estudiaban utilizando la chi-cuadrada, o alternativamente, la prueba de razón de

Tabla 2 Características de los 234 varones que acudieron a consulta por DE: comparación de otras variables (no utilizadas para el diagnóstico del SM de acuerdo con NCEP-ATPIII) y de testosterona entre los grupos con y sin erecciones nocturnas normales y criterios de SM

	Todos (n = 234)	Sin SM Erecciones nocturnas ^a			Con SM Erecciones nocturnas ^a		
		Normales (n = 78)	Anormales (n = 23)		Normales (n = 69)	Anormales (n = 64)	
<i>Edad (años)</i>	53 (44-61)	45,9 (12,1)	56,7 (11,4)	(2)*	52,0 (10,0)	56,8 (9,2)	(2)*
<i>IMC (kg/m²)</i>	26,1 (4,5)	23 (22-26)	26 (24-28)	(3)*	27,1 (4,5)	28,4 (4,5)	(2)
<i>Adiponectina</i>	7 (4,6-9)	7,1 (5-8,7)	7,7 (5,9-12)	(3)	6,1 (3,9-8,1)	7 (4,7-9)	(3)
<i>PAI-1</i>	16 (9,4-26)	11 (7,6-19)	13 (6,5-18)	(3)	19 (11-33)	17 (11-33)	(3)
<i>PCRus</i>	0,2 (0,1-0,4)	0,1 (0,06-0,2)	0,2 (0,1-0,3)	(3)	0,2 (0,1-0,4)	0,3 (0,1-0,6)	(3)
<i>HbA1c (g%) (normal <5,8%)</i>	5,7 (5,3-6,9)	5,4 (5,1-5,8)	5,4 (5,2-6,6)	(3)	5,7 (5,4-6,5)	7 (5,8-8,5)	(3)*
<i>TFG</i>	91,4 (20,4)	94,2 (17,0)	90 (29,3)	(2)	89,1 (20,9)	91,1 (19,8)	(2)
<i>Albúmina</i>	41 (39-43)	41 (39-43)	41 (39-43)	(3)	41 (39-43)	41 (39-42)	(3)
<i>SHBG</i>	31 (22-40)	29 (24-40)	39 (33-43)	(3)*	31 (22-37)	27 (21-36)	(3)
<i>T total (nmol/L)</i>	18 (14-22)	20 (15-24)	17 (15-20)	(3)	18,3 (7,0)	16,9 (7,4)	(2)
<i>T total estratificada (nmol/L)^b</i>							
<8	2,1	-	-	(1)	4,4	3,1	(1)*
8–12	15,8	5,1	17,4		13	31,3	
>12	82,1	94,9	82,6		82,6	65,6	
<i>T bio (nmol/L)</i>	8,8 (6,9-11,3)	10 (7,8-12)	7 (5,9-11,4)	(3)*	8,9 (3,1)	8,5 (2,8)	(2)
<i>T bio estratificada (nmol/L)^c</i>							
≤6,90	25,2	12,8	47,8	(1)*	26,1	31,2	(1)
6,91–8,77	25,6	24,4	21,7		23,2	31,3	
8,78–11,40	25,6	29,5	8,7		30,4	21,9	
>11,40	23,5	33,3	21,8		20,3	15,6	

Los resultados se expresan en porcentajes para los datos nominales y medias aritméticas (DE) o medianas (cuartiles) para los datos continuos. Se utilizó la chi cuadrado (1) para los datos nominales y la t de Student (2) o la U de Mann-Whitney-Wilcoxon (3) para datos continuos, para las comparaciones bivariantes entre pacientes con erecciones nocturnas normales y pacientes con erecciones nocturnas en los dos grupos, con y sin SM.

IMC: Índice de masa corporal; PAI1: Plasminogen Activity Inhibitor- I; PCRus: Proteína C reactiva ultrasensible; SHBG: Sex binding globulin hormone; TFG: Tasa de filtrado glomerular; T: Testosterona.

^a Las erecciones nocturnas se midieron mediante RigiScan® (NPTR test). Una rigidez ≥60% se consideró normal, y una rigidez <60% o la ausencia de rigidez se consideró anormal.

^b Valores estratificados: Nieschlag et al¹⁶.

^c Distribución por cuartiles.

* p<0,05.

Tabla 3 Resultados de los modelos de regresión logística univariante (no ajustados y ajustados para edad y SM) para la asociación de testosterona total y biodisponible con la prevalencia de DE

Variable	No ajustada OR (IC 95%) ^a	Ajustada para edad y SM OR (IC 95%) ^a
<i>T total (nmol/L)</i>	0,96 (0,92; 0,99)*	0,99 (0,95; 1,04)
<i>T total estratificada^b</i>		
<8	1,43 (0,23; 8,79)	0,72 (0,11; 4,89)
8–12	3,96 (1,89; 8,31)*	2,63 (1,20; 5,76) ^a
>12 (pacientes de referencia)		
<i>T biodisponible (nmol/L)</i>	0,91 (0,84; 0,99)*	1,00 (0,91; 1,10)
<i>T biodisponible estratificada^c</i>		
≤6,90	2,95 (1,35; 6,46)*	1,43 (0,59; 3,43)
6,91–8,77	1,90 (0,87; 4,17)	1,09 (0,46; 2,59)
8,78–11,40	0,97 (0,42; 2,21)	0,67 (0,27; 1,64)
>11,40 (pacientes de referencia)		

T: testosterona.

^a Odds ratio (OR) e intervalos de confianza del 95% (IC 95%).^b Ver Nieschlag et al¹⁶.^c Distribución por cuantiles.

* p<0,05.

OR se vio atenuada y el único grupo que seguía siendo significativo era el que tenía valores de testosterona total entre 8 y 12 nmol/L (OR = 2,63; 95% IC = 1,20, 5,76). No existía una correlación demostrable entre los pacientes con niveles de testosterona menores de 8 nmol/L y la DE.

Cuando se dividió la muestra en función de la presencia o ausencia de SM, la diferencia entre pacientes con niveles de testosterona de 8–12 nmol/L y los de los niveles superiores (>12 nmol/L) se hicieron claramente evidentes en el grupo con SM (tabla 4). Sin embargo, hay que subrayar que al aplicar el modelo de regresión logística estratificado por SM y

con la presencia de otros marcadores bioquímicos, la testosterona no constituía un factor significativo (tabla 5). Al agrupar a los pacientes de acuerdo con la presencia o ausencia de SM, la edad y el IMC en varones sin SM resultaron ser los únicos factores significativos; la edad incrementaba el riesgo de DE un 8% (OR = 1,08; 95% IC = 1,03, 1,13) y el IMC lo incrementaba un 18% (OR = 1,18; 95% IC = 1,01, 1,38). En varones con SM la edad y una HbA1c mayor de 5,5% eran los únicos factores significativos: la edad incrementaba el riesgo de DE un 5% (OR = 1,05; 95% IC = 1,01, 1,10) y la HbA1c ≥5,5% lo aumentaba un 68% (OR = 1,68; 95% IC = 1,28, 2,22).

Tabla 4 Resultados de los modelos de regresión logística univariante (no ajustados y ajustados para edad) para la asociación de testosterona total y biodisponible con la prevalencia de DE en los grupos con y sin SM

Variable	No ajustado OR (CI 95%) ^a		Ajustado para edad OR (CI 95%) ^a	
	SM = No	SM = Sí	SM = No	SM = Sí
<i>T total (nmol/L)</i>	0,97 (0,91; 1,04)	0,97 (0,93; 1,02)	1,02 (0,95; 1,10)	0,98 (0,93; 1,03)
<i>T total estratificada^b</i>				
<8	-	0,90 (0,14; 5,66)	-	0,76 (0,11; 5,04)
8–12	3,89 (0,89; 17,02)	3,02 (1,25; 7,28) ^a	2,71 (0,55; 13,31)	2,63 (1,07; 6,46)*
>12 (sujeos de referencia)				
<i>T biodisponible (nmol/L)</i>	0,90 (0,78; 1,04)	0,96 (0,85; 1,07)	1,01 (0,87; 1,18)	1,00 (0,88; 1,13)
<i>T biodisponible estratificada^c</i>				
≤6,90	5,72 (1,58; 20,66)*	1,56 (0,55; 4,36)	2,61 (0,61; 11,14)	1,06 (0,35; 3,19)
6,91–8,77	1,37 (0,35; 5,40)	1,75 (0,62; 4,97)	0,82 (0,19; 3,56)	1,27 (0,42; 3,83)
8,78–11,40	0,45 (0,08; 2,56)	0,93 (0,32; 2,68)	0,42 (0,07; 2,48)	0,76 (0,25; 2,28)
>11,40 (sujeos de referencia)				

T: testosterona.

^a Odds ratio (OR) e intervalos de confianza del 95% (IC 95%).^b Recomendaciones de las guías.^c Distribución por cuantiles.

* p<0,05.

Tabla 5 Riesgo relativo de prevalencia de DE: resultados de los modelos de regresión logística multifactorial para la asociación de marcadores bioquímicos agrupados de acuerdo con la presencia (modelo 1) o ausencia (modelo 2) de SM

	OR (IC 95%) ^a
Modelo 1	
Edad	1,08 (1,03, 1,13)
IMC	1,18 (1,01, 1,38)
Modelo 2	
Edad	1,05 (1,01, 1,10)
HbA1c (g%) $\geq 5,5$	1,68 (1,28, 2,22)

Variable de respuesta: Nocturnal Penile Tumescence and Rigidity. Solo se indican los factores significativos.

^a Odds ratio (OR) e intervalos de confianza del 95% (IC 95%).

Discusión

En el presente estudio hemos investigado la relación entre la rigidez peneana nocturna espontánea, el SM y otras variables, incluyendo testosterona total, testosterona bio-disponible, y sus fracciones estratificadas. Asimismo, el SM no se utilizó aisladamente como factor de riesgo independiente, sino que también se empleó para dividir la muestra en función de su presencia o ausencia.

Para evaluar la rigidez peneana realizamos un estudio de tumescencia y rigidez de tres noches de duración utilizando el Rigiscan®. Esta modalidad diagnóstica tiene alta sensibilidad y especificidad, y actualmente se considera que es una de las mejores herramientas disponibles para este fin¹⁷; no obstante, a pesar de ser objeto de cierta controversia¹⁸ decidimos utilizarlo porque permite la cuantificación y correlación de todas las variables, a diferencia de los cuestionarios estandarizados.

Nuestros resultados confirman los hallazgos previos de otros autores que han detectado una incidencia significativamente superior de SM en los varones con DE^{19,20}. Los marcadores lipídicos no eran significativamente diferentes de los de varones sin DE, probablemente como consecuencia de tratamientos de reducción de lípidos previos. Esta condición se tuvo en cuenta a la hora de clasificar a los pacientes en riesgo de sufrir SM tal como se indica en el apartado Material y métodos.

Se considera que la vía de la quinasa activada por mitógeno es un mediador de la expresión de PAI-1, un factor protrombótico y profibrótico derivado de las células endoteliales y asociado con un incremento del riesgo de diabetes y enfermedad endotelial²¹. Al analizar nuestros resultados relativos a la presencia de marcadores inflamatorios y trombóticos en función de la presencia o ausencia de SM, no se hallaron diferencias entre los grupos. Queda abierto a la especulación si esta ausencia de diferencias en nuestro estudio puede haberse debido al tamaño limitado de la muestra o al efecto antiinflamatorio o antitrombótico de la medicación para la reducción de lípidos que normalmente se utiliza en los tratamientos²².

La adiponectina es una hormona proteica producida y secretada solo por el tejido adiposo y que causa un aumento de la sensibilidad a la insulina. Se ha indicado que posee

un efecto antiaterosclerótico directo, pero a diferencia de otros autores²³, no encontramos diferencias significativas en adiponectina entre los grupos. Estos resultados pueden ser una consecuencia del tamaño de la muestra estudiada o deberse a algún factor actualmente desconocido.

Se ha demostrado mediante modelos animales y estudios de laboratorio que la testosterona desempeña un papel en la modulación periférica de la función eréctil y la composición del tejido peneano^{24,25}. Sin embargo, el papel de la terapia de reemplazo de testosterona es objeto de debate. No está claro si dicha terapia es eficaz y segura en varones mayores²⁶, y mientras que algunos informes afirman que el tratamiento con testosterona produce una mejora de los síntomas en pacientes con DE e hipogonadismo, otros han obtenido resultados inconcluyentes. La testosterona puede mejorar la expresión de los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (PDE5), y su uso en conjunción con inhibidores de la PDE5 ha producido algunos resultados positivos. Sin embargo, una revisión sistemática y un metaanálisis de 17 ensayos realizados por Boloña et al¹² mostraron que el reemplazo de testosterona en varones estaba asociado a mejoras mínimas en el impulso sexual. También debería recordarse que mientras que unos niveles de testosterona claramente bajos son consistentes con un diagnóstico de hipogonadismo, el valor umbral, especialmente en la población de mayor edad, es objeto de debate; asimismo, es posible especular que las variaciones sean una consecuencia de métodos de determinación diferentes²⁷.

Los resultados del presente estudio sugieren que la DE está relacionada más estrechamente con el SM que con los niveles de testosterona. En ausencia de SM y una vez controlado para edad, no hemos podido demostrar que ni la testosterona biodisponible ni la total están asociadas con la rigidez peneana o la DE. Debe subrayarse que en nuestro grupo de pacientes solo cinco sujetos presentaban valores de testosterona por debajo de 8 nmol/L, y todos ellos estaban en el grupo de SM. Por otro lado, tras controlar para edad, niveles más altos de testosterona total (>12 nmol/L) parecían ser un factor protector frente a la DE en pacientes con SM. No hemos podido demostrar la correlación entre niveles de testosterona inferiores a 8 nmol/L y DE. Hay que tener en cuenta que nuestro modelo estadístico puede no tener suficiente potencia para demostrar la hipótesis y que los resultados se deban al escaso tamaño de la muestra. Los niveles bajos de testosterona no eran tan frecuentes entre nuestros pacientes como en otros estudios^{28,29} y presentaban una escasa correlación con una baja rigidez peneana. Los presentes resultados están en línea con un estudio transversal publicado recientemente^{30,31} que mostraba que una vez que se controlaba para factores de confusión como edad, IMC y otras enfermedades concomitantes, los síntomas de disfunción sexual asociados con el nivel de testosterona se veían atenuados. También hay que señalar que mientras que los autores del citado estudio emplearon cuestionarios que pueden estar sujetos a sesgos, en nuestro estudio hemos utilizado una medición objetiva de la rigidez peneana.

Se han propuesto diversos mecanismos que pueden influir en la caída de los niveles de testosterona en los varones de edad avanzada. En este sentido hay que lanzar una advertencia sobre las mediciones de testosterona total

y fracciones de testosterona cuando se emplean algoritmos como los propuestos por Vermeulen, porque los resultados pueden variar considerablemente y se ha sugerido que es necesario revalidarlos en el entorno local³².

Hallamos que el SM era más frecuente en pacientes con menor rigidez peneana que en aquellos con mayor rigidez (74 frente a 47%). Sin embargo, la edad del primer grupo era superior a la del segundo (57 frente a 49 años) y tras ajustar para edad, dicha diferencia desapareció. Esto indica que la DE está relacionada más estrechamente con la edad que con el SM. De forma similar, mientras que los valores séricos de algunos marcadores bioquímicos presentaban diferencias entre los grupos con y sin SM, estas desaparecían al aplicar un modelo de regresión logística, persistiendo la edad como factor de riesgo.

Existen muchos procesos biológicos que se producen paralelamente al envejecimiento en los varones, y se ha propuesto que la variación de los niveles de testosterona es al menos parcialmente responsable de los síntomas observados de SM. Los ejemplos incluyen una disminución de la densidad ósea con un aumento del riesgo de fracturas, una disminución de la masa y la fuerza muscular, una reducción del rendimiento físico, un aumento de la adiposidad abdominal y la resistencia a la insulina, y finalmente, una reducción de la función sexual. Se ha observado que el tratamiento con testosterona en varones mayores con salud delicada o muy delicada y niveles bajos o próximos al límite de testosterona puede evitar la pérdida de fuerza muscular en las extremidades inferiores asociada a la edad y mejorar la composición corporal, la calidad de vida y la función física³³. También se ha especulado que la testosterona y sus fracciones pueden ser responsables de la disfunción endotelial que está asociada al SM³⁴.

Con respecto a la DE, nuestros resultados pueden explicar la ausencia de una respuesta clara al tratamiento o a la suplementación con testosterona en varones mayores con niveles normales o normales-bajos de testosterona que han indicado algunos autores³⁵. Basándonos en nuestros resultados y en los de otros autores podemos plantear la hipótesis de que la testosterona influye en algunos aspectos de la respuesta sexual pero no es la causa determinante. Puede especularse que los cambios detectados son consecuencia de la variación en la producción de testosterona, el transporte en plasma, o de cambios en los receptores. También se puede plantear la hipótesis de que la variación en la testosterona debería considerarse más como un epifenómeno, un modulador, que como determinante de la erección. Los datos de los que disponemos actualmente son insuficientes para justificar el empleo de los niveles de testosterona o de las fracciones de testosterona como marcador sobre el cual basar las decisiones clínicas, incluyendo el tratamiento.

El presente estudio tiene algunas limitaciones, ya que es transversal. Estudios longitudinales que hagan un seguimiento de los sujetos pueden ofrecer información relevante adicional. Puede existir un sesgo de población, ya que un rango de edad muy amplio y diferencias en el estado de salud obviamente van a influir en la prevalencia de cada uno de los componentes del SM en los pacientes de edad avanzada. Son necesarios estudios adicionales para aclarar la dirección de la causalidad en las relaciones observadas y determinar el posible ámbito de intervención preventiva.

Conclusiones

Los resultados del presente estudio muestran que el SM está fuertemente asociado a la DE. Los componentes clásicos del SM como la glucemia en ayunas, y la presión sanguínea, así como factores no incluidos en la definición del SM como el IMC y la HbA1c, juntos suponen factores de riesgo significativos de DE. La edad probablemente debe ser considerada un claro determinante de la DE. Por el contrario, la testosterona y sus fracciones estratificadas parecen estar débilmente asociadas a la DE, especialmente cuando se tienen en cuenta otros factores de riesgo. Nuestros resultados pueden explicar los pocos beneficios a largo plazo que se obtienen con el tratamiento con testosterona en los pacientes con DE; no obstante, la probabilidad de aparición de DE es inferior con niveles más elevados de testosterona.

Se puede concluir que la rigidez peneana está relacionada con la edad y se ve influida por factores relacionados con el SM. Los estudios futuros deberían centrarse en identificar la base molecular de la relación de la testosterona con la DE. La identificación y manipulación de las alteraciones metabólicas que llevan a la DE serían de ayuda en la prevención y el tratamiento de este frecuente problema de salud en los varones.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

A Rick Mills, por su estilo experto y asistencia técnica en la preparación del manuscrito.

Este trabajo ha sido posible gracias al apoyo institucional.

Bibliografía

1. Lue TF. Erectile dysfunction. *N Engl J Med*. 2000;342:1802–13.
2. Solomon H, Man JW, Jackson G. Erectile dysfunction and the cardiovascular patient: endothelial dysfunction is the common denominator. *Heart*. 2003;89:251–3.
3. Thompson IA, Tangen CM, Goodman PJ, Probstfield JL, Moinpour CM, Coltman CA. Erectile dysfunction and subsequent cardiovascular disease. *JAMA*. 2005;294:2996–3002.
4. Montorsi P, Ravagnani PM, Galli S, Rotatori F, Veglia F, Briganti A, et al. Association between erectile dysfunction and coronary artery disease. Role of coronary clinical presentation and extent of coronary vessels involvement: the COBRA trial. *Eur Heart J*. 2006;27:2632–9.
5. Kostis JB, Jackson G, Rosen R, Barrett-Connor E, Billups K, Burnett AL, et al. Sexual dysfunction and cardiac risk (the Second Princeton Consensus Conference). *Am J Cardiol*. 2005;96:313–21.
6. Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr Rev*. 2000;21:697–738.
7. Rutter MK, Meigs JB, Sullivan LM, D'Agostino Sr RB, Wilson PW. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and prediction of cardiovascular events in the Framingham Offspring Study. *Circulation*. 2004;110:380–5.

8. Kapoor D, Malkin CJ, Channer KS, Jones TH. Androgens, insulin resistance and vascular disease in men. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;63:239–50.
9. Singh AB, Hsia S, Alaupovic P, Sinha-Hikim I, Woodhouse L, Buchanan TA, et al. The effects of varying doses of T on insulin sensitivity, plasma lipids, apolipoproteins, and C-reactive protein in healthy young men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:136–43.
10. Pitteloud N, Hardin M, Dwyer AA, Valassi E, Yialamas M, Elahi D, et al. Increasing insulin resistance is associated with a decrease in Leydig cell testosterone secretion in men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:2636–41.
11. Shabsigh R. The effects of testosterone on the cavernous tissue and erectile function. *World J Urol*. 1997;15:21–6.
12. Boloña ER, Uruga MV, Haddad RM, Tracz MJ, Siderao K, Kennedy CC, et al. Testosterone use in men with sexual dysfunction: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Mayo Clin Proc*. 2007;82:20–8.
13. Vermeulen A, Kaufman JM, Giagulli VA. Influence of some biological indexes on sex hormone-binding globulin and androgen levels in aging or obese males. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81:1821–6.
14. Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:3666–72.
15. Benet A, Rehman J, Holcomb RG, Melman A. The correlation between the new Rigiscan Plus software and the final diagnosis in the evaluation of erectile dysfunction. *J Urol*. 1996;156:1947–50.
16. Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, Gooren LJ, Kaufman JM, Legros JJ, et al. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, and EAU recommendations. *Int J Androl*. 2005;28:125–7.
17. Ghanem H, Shamloul R. An evidence-based perspective to commonly performed erectile dysfunction investigations. *J Sex Med*. 2008;5:1582–9.
18. Jannini EA, Granata AM, Hatzimouratidis K, Goldstein I. Use and abuse of Rigiscan in the diagnosis of erectile dysfunction. *J Sex Med*. 2009;6:1820–9.
19. Esposito K, Giugliano F, Martedì E, Feola G, Marfella R, D'Armiento M, et al. High proportions of erectile dysfunction in men with the metabolic syndrome. *Diabetes Care*. 2005;28:1201–3.
20. Bal K, Oder M, Sahin AS, Karataş CT, Demir O, Can E, et al. Prevalence of metabolic syndrome and its association with erectile dysfunction among urologic patients: metabolic backgrounds of erectile dysfunction. *Urology*. 2007;69:356–60.
21. Diamant M, Lamb HJ, Van der Ree MA, Endert EL, Groeneveld Y, Bots ML, et al. The association between abdominal visceral fat and carotid stiffness is mediated by circulating inflammatory markers in uncomplicated type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:1495–501.
22. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. *Leducq Transatlantic Network on Atherothrombosis*. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:2129–38.
23. Gannagé-Yared MH, Khalife S, Semaan M, Fares F, Jambart S, Halaby G. Serum adiponectin and leptin levels in relation to the metabolic syndrome, androgenic profile and somatotrophic axis in healthy non-diabetic elderly men. *Eur J Endocrinol*. 2006;155:167–76.
24. Baba K, Yajima M, Carrier S, Morgan DM, Nunes L, Lue TF, et al. Delayed testosterone replacement restores nitric oxide synthase-containing nerve fibers and the erectile response in rat penis. *BJU Int*. 2000;85:953–8.
25. Morelli A, Filippi S, Mancina R, Luconi M, Vignozzi L, Marini M, et al. Androgens regulate phosphodiesterase type 5 expression and functional activity in corpora cavernosa. *Endocrinology*. 2004;145:2253–63.
26. Suekoka KT, Ewing SK, Ensrud KE, Laughlin GA, Hoffman AR, Varosy PD, et al. Higher endogenous testosterone levels associated with increased risk of coronary heart disease in elderly men. *Endocr Rev Suppl*. 2010;1:S858 (abstract OR17-1).
27. Lazarou S, Reyes-Vallejo L, Morgentaler A. Wide variability in laboratory reference values for serum testosterone. *J Sex Med*. 2006;3:1085–9.
28. Guay AT, Velazquez E, Perez JB. Characterization of patients in a medical endocrine-based center for male sexual dysfunction. *Endocr Pract*. 1999;5:314–21.
29. Wu FCW, Tajar A, Beynon JM, Pye SR, Silman AJ, Finn JD, et al. Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men. *N Engl J Med*. 2010;363:123–35.
30. Marberger M, Wilson TH, Rittmaster RS. Low serum testosterone levels are poor predictors of sexual dysfunction. *BJU Int*. 2010 Oct 18, doi:10.1111/j.1464-410X.2010.09766.x [Epub ahead of print].
31. Lackner JE, Rücklinger E, Schatzl G, Lunglmayr G, Kratzik CW. Are there symptom-specific testosterone thresholds in aging men? *BJU Int*. 2011 Jan 1-6, doi:10.1111/j.1464-410X.2010.09986.x [Epub ahead of print].
32. de Ronde W, van der Schouw YT, Pols HA, Gooren LJ, Muller M, Grobbee DE, et al. Calculation of bioavailable and free testosterone in men. *Clin Chem*. 2006;52:1777–84.
33. Srinivas-Shankar U, Roberts SA, Connolly MJ, O'Connell MDL, Adams JE, Oldham JA, et al. Effects of testosterone on muscle strength, physical function, body composition, and quality of life in intermediate-frail and frail elderly men: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:639–50.
34. Akishita M, Hashimoto M, Ohike Y, Ogawa S, Iijima K, Eto M, et al. Testosterone level is an independent determinant of endothelial dysfunction in men. *Hypertens Res*. 2007;30:1029–34.
35. Isidori AM, Giannetta E, Gianfrilli D, Greco EA, Bonifacio V, Aversa A, et al. Effects of testosterone on sexual function in men: results of a meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;63:601–2.