

Artigos de Revisão

Disfunção Erétil: Doença (Cardio)Vascular

Erectile Dysfunction: (Cardio)Vascular Disease

Inês Tomada*, Nuno Tomada**, Delminda Neves***

* Laboratório de Biologia Celular e Molecular da Faculdade de Medicina e IBMC da Universidade do Porto – Portugal

** Assistente Hospitalar de Urologia. Serviço de Urologia do Hospital de S. João EPE.

Docente convidado de Urologia da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto – Portugal

*** Professora Associada da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto. Laboratório de Biologia Celular e Molecular da Faculdade de Medicina e IBMC da Universidade do Porto – Portugal

Correspondência: Inês Tomada – Laboratório de Biologia Celular e Molecular – Faculdade de Medicina da Universidade do Porto – Al. Professor Hernâni Monteiro – 4200-319 PORTO – Portugal
– E-mail: inestomada@gmail.com

Resumo

A Disfunção Erétil (DE), definida como a incapacidade em obter e/ou manter uma erecção suficiente para um desempenho sexual satisfatório, associa-se ao *status* de saúde física e/ou psicológica do homem, e diminui consideravelmente a sua qualidade de vida. Diversos estudos demonstram uma elevada prevalência de DE em indivíduos com factores de risco cardiovascular, em particular obesidade, resistência à insulina, dislipidemia e hipertensão arterial. Estas patologias coexistem na Síndrome Metabólica (SMet), e contribuem como factores de risco independentes para a incidência aumentada da DE verificada nos indivíduos com SMet. A DE é considerada um marcador precoce de aterosclerose e de doença vascular sistémica. Esta evidência explica-se pelo facto de, tanto a DE como a Doença Cardiovascular (DCV), apresentarem a disfunção endotelial como mecanismo etiológico comum. Adicionalmente, considera-se que o controlo de factores de risco potencialmente modificáveis, designadamente a redução ponderal e a prática regular de exercício físico, parece contribuir para a melhoria da função vascular peniana e, por conseguinte, da função erétil. Apresenta-se uma breve revisão do papel da DCV e da SMet na etiopatogenia da DE, bem como da relação entre estas entidades.

Palavras-chave: síndrome metabólica; disfunção erétil; doença cardiovascular; factores de risco

Abstract

Erectile Dysfunction (ED), defined as the inability to achieve or maintain an erection sufficient for a satisfactory sexual performance, is related with physical and/or psychological issues in men's health, and has a strong negative impact on their quality of life. Several studies show the high prevalence of ED in men with cardiovascular risk factors. Metabolic Syndrome (MetS) is characterized by a cluster of cardiometabolic risk factors, focused around an insulin resistance state, and includes visceral obesity,

dyslipidemia and hypertension. It is well recognized that these conditions are independent risk factors for ED, therefore, is not unexpected that ED is extremely frequent in patients with MetS. Endothelial dysfunction is the common denominator of both cardiovascular disease (CVD) and ED. This sexual dysfunction is considered a marker of early atherosclerosis and systemic vascular disease. Hence, the control of potentially modifiable risk factors, including weight reduction and exercise, appears to contribute to the improvement of penile vascular function and to the recovery of erectile function. An overview is given on role of CVD and MetS in the pathophysiology of ED, as well as the relationship between these entities.

Key words: metabolic syndrome; erectile dysfunction; cardiovascular disease; risk factors

Introdução

A Disfunção Eréctil (DE), definida como a incapacidade persistente em obter e/ou manter uma erecção suficiente para um desempenho sexual satisfatório¹, é uma importante causa de diminuição da qualidade de vida. A sua prevalência mundial tem vindo a aumentar dramaticamente, prevendo-se que em 2025 ultrapasse os 320 milhões de homens².

A etiologia da DE é multifactorial, já que a função eréctil depende da complexa conjugação de factores vasculares, neurológicos, hormonais e psicológicos³. No entanto, a DE de origem vasculogénica é predominante, representando mais de 80% dos casos⁴. Esta deve-se fundamentalmente a alterações estruturais e funcionais nos componentes fibroelásticos das trabéculas penianas, músculo liso cavernoso e endotélio, que, conduzindo a uma inadequada expansão sinusoidal, diminuem a rigidez do pénis erecto. A ruptura da integridade funcional do endotélio, denominada disfunção endotelial, é responsável pela modificação da resposta a alterações hemodinâmicas locais, assim como a factores parácrinos e autócrinos, e traduz-se na diminuição da capacidade de relaxamento do músculo liso dependente do endotélio, devido à perda ou diminuição da biodisponibilidade de óxido nítrico (NO) no leito vascular^{5, 6}. Uma vez que a erecção peniana depende do rápido fluxo sanguíneo, que conduz ao aumento da pressão intracavernosa, a ineficaz dilatação do leito vascular irá comprometer definitivamente o estabelecimento da erecção⁷. De igual modo, qualquer perturbação na função dos sistemas arterial e venoso terá um impacto negativo na função eréctil⁸. Assim, os factores de risco para a aterosclerose, e, por conseguinte, para a doença cardiovascular (DCV), de onde se destacam a obesidade, a dislipidemia, a diabetes *mellitus* (DM) e a hipertensão arterial

(HTA), sendo promotores de disfunção endotelial, são-no igualmente da DE^{5, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19}.

Doença Cardiovascular e Disfunção Eréctil

A disfunção endotelial é um factor etiológico comum à DCV sistémica e à DE^{18, 19, 20}, sendo mesmo considerada por *Goldstein*²¹ e *Guay*²² equivalente à DE. Por esse motivo, a DE é actualmente considerada uma manifestação clínica precoce de patologia vascular²³. A aterosclerose, que é sempre precedida pela disfunção endotelial, deve-se a um estado inflamatório sistémico crónico que uniformemente atinge vários leitos vasculares, desde as artérias coronárias até aos vasos penianos. No entanto, devido aos diferentes calibres vasculares, raramente as manifestações clínicas surgem em simultâneo. Assim, de acordo com a hipótese apresentada por *Montorsi e colaboradores*¹⁵, numa fase precoce, uma estenose superior a 50% do lúmen da artéria peniana seria sintomática, enquanto que a mesma sobrecarga aterosclerótica em artérias de maior calibre não teria tradução clínica, só apresentando sintomas numa fase mais tardia. Deste modo, sendo a erecção peniana um evento vascular em que os vasos cavernosos de baixo calibre são particularmente susceptíveis a alterações estruturais e funcionais, considera-se a manifestação de DE preditiva da presença e extensão da aterosclerose, independentemente da presença dos factores de risco classicamente associados à doença aterosclerótica^{4, 5, 15, 24, 25, 26}.

É consensual que a disfunção endotelial é um estágio precoce de doença aterosclerótica, indicativa do risco de eventos cardiovasculares no futuro^{15, 25, 27, 28}, sendo com frequência a DE uma das suas primeiras manifestações^{4, 23}. Inclusivamente, está descrito que a DE antecede em cerca de 39 meses o aparecimento de eventos cardiovasculares,

podendo a sua manifestação servir como indicador do *status* de saúde vascular do homem¹⁵.

Em suma, a DE apresenta-se como um marcador precoce de aterosclerose, do aumento do risco cardiovascular e de doença vascular sistémica em estados subclínicos²⁹. Neste contexto, assume-se que a detecção precoce da DE representa uma oportunidade privilegiada para a implementação de medidas preventivas e/ou terapêuticas da DCV^{23,29}.

Risco Cardiovascular: Síndrome Metabólica e Disfunção Erétil

Considera-se um doente com SMet aquele que acumula três ou mais de um conjunto de alterações metabólicas que incluem a obesidade abdominal, dislipidemia, hiperglicemia e HTA³⁰. Embora a sua etiologia não seja conhecida, sabe-se que há contribuição de factores genéticos, metabólicos e ambientais, incluindo factores alimentares³¹. Do ponto de vista patofisiológico, a SMet está sempre associada à disfunção endotelial que resulta directamente das alterações metabólicas que caracterizam esta síndrome (*vide* tabela 1)³⁰. A

disfunção endotelial, por sua vez, acelera a progressão da aterosclerose com formação de lesões vasculares das quais pode resultar oclusão das artérias cavernosas³². A aterosclerose dos vasos cavernosos associada às alterações da vasodilatação dependente e/ou independente do endotélio, explicam a associação entre a DE e a SMet, não sendo surpreendente que esta disfunção sexual seja muito frequente em homens com esta síndrome^{32,33,34,35,36,37}.

O aumento do risco cardiovascular associado à SMet deve-se ao efeito cumulativo dos factores que a definem, já que cada um deles é um factor de risco independente para a DCV³⁸. A severidade da DE apresentada pelos doentes com SMet está intimamente relacionada com o número e gravidade dos factores de risco vascular^{33,39}. Porém, mantém-se controverso se o risco de DE associado a esta síndrome é superior ao somatório do resultante de cada um dos seus parâmetros⁴⁰. Neste contexto, *Gundüz e colaboradores*³⁶, verificaram existência de DE em todos os indivíduos com SMet da sua amostra e que, independentemente da presença de SMet, a DE estava presente em 95.7% dos doentes obesos (Índice de Massa Corporal [IMC] $\geq 30,0 \text{ kg/m}^2$). Nesta população também foi de-

Tabela 1 - Critérios de diagnóstico da Síndrome Metabólica *

Factor de Risco	NCEP-ATP III †	IDF ‡
Perímetro abdominal §	$\geq 102 \text{ cm}$	$\geq 94 \text{ cm}$ – europeus $\geq 90 \text{ cm}$ – sul asiáticos $\geq 90 \text{ cm}$ – chineses $\geq 85 \text{ cm}$ – japoneses
Triglicédeos (plasma)	$\geq 150 \text{ mg/dL}$	$\geq 150 \text{ mg/dL}$ ou em tratamento
HDL-c (plasma) §	$< 40 \text{ mg/dL}$	$< 40 \text{ mg/dL}$ ou em tratamento
Pressão Arterial	Sistólica $\geq 130 \text{ mmHg}$ Diastólica $\geq 85 \text{ mmHg}$	Sistólica $\geq 130 \text{ mmHg}$ ou Diastólica $\geq 85 \text{ mmHg}$ ou em tratamento
Glicemia em jejum	$\geq 110 \text{ mg/dL}$	$\geq 100 \text{ mg/dL}$ ou diagnóstico prévio de Diabetes <i>mellitus</i>

* Adaptado para português de *Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Cholesterol in Adults*⁸⁷ e de *Alberti e colaboradores*⁸⁸.

† NCEP-ATP III (*National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III*)⁸⁷ preconiza para a definição da SMet a presença de 3 dos 5 critérios enunciados.

‡ IDF (*International Federation of Diabetes*)⁸⁸ define SMet pela presença de um perímetro abdominal superior ao valor de referência indicado, com diferentes limiares de acordo com a raça/ grupos étnicos, acrescido de 2 de quaisquer outros factores de risco.

§ Valores de referência para o perímetro abdominal e HDL-c apresentados referem-se unicamente aos considerados para indivíduos do sexo masculino.

Nota dos autores: Uma vez que os critérios para a SMet definidos pela IDF não são consensualmente aceites por toda a comunidade científica, a maioria dos trabalhos de investigação citados nesta revisão têm por base os parâmetros preconizados pelo NCEP-ATP III, 2001.

monstrada a não existência de correlação entre a DE e a hipercolesterolemia, quando isolada. Curiosamente, verificou-se correlação entre a presença de DE e hipercolesterolemia quando a esta se associava a HTA, o que levou a concluir que na SMet os factores de risco mais importantes para a DE são a obesidade e a combinação de hipercolesterolemia e HTA. Estes resultados foram posteriormente corroborados por *Esposito e colaboradores*³⁵ que, para além de constatarem a grande prevalência de DE em homens com SMet (26.7 versus 13.0%, $P=0.03$), verificaram também que esta é tanto mais prevalente quanto maior for o número de critérios de diagnóstico para esta síndrome, sugerindo que o efeito cumulativo do risco cardiovascular poderá ser determinante para a patogénese da DE.

O aumento da adiposidade visceral é um dos critérios fundamentais para o diagnóstico da SMet, e é também um factor de risco independente quer para a DCV⁴¹, quer para a DE⁴². Embora os factores de risco vascular coexistentes à obesidade contribuam significativamente para o aumento da incidência de DE²⁴, numerosos estudos indicam que a prevalência de DE em homens com excesso de peso (IMC 25.0-29.9 kg/m²) e/ou obesos (IMC ≥ 30.0 kg/m²)^{10, 34, 36, 42, 43, 44}, poderá ser superior a 79%⁴⁵, admitindo-se que o risco de DE aumente 7.6% por kg/m²⁴⁴. Inclusivamente, foi demonstrada uma maior associação entre obesidade e risco de DE, do que entre DE e HTA, ou DE e hipercolesterolemia³⁶.

O tecido adiposo em geral, e particularmente o visceral, é metabolicamente activo e tem acção no processo inflamatório. O adipócito produz citocinas pró-inflamatórias e factores de crescimento que originam lesão endotelial, migração celular e proliferação do músculo liso^{46, 47}. De entre essas citocinas, o Factor de Necrose Tumoral- α (TNF- α) e a Interleucina-6 (IL-6) parecem ser as que mais influenciam a função endotelial, uma vez que induzem a expressão de factores quimiotáticos e moléculas de adesão celular cruciais no processo aterogénico⁴⁷. Os indivíduos obesos apresentam alterações dos índices de função endotelial e concentrações superiores das citocinas pró-inflamatórias IL-6, IL-8, IL-18 e proteína-C reactiva (PCR), o que é compatível com os sinais de falência da função endotelial verificados em homens obesos com DE comparativamente aos congéneres normoponderais⁴⁸. Assim, a obesidade apresenta-se como um dos factores de risco relevante para a deterioração do endotélio em geral e da vascularização peniana em particular^{14, 48, 49}.

A obesidade é um estado de inflamação crónica que aumenta o stresse oxidativo⁴⁸, devido fundamentalmente ao aumento da produção de radicais livres e espécies reactivas de oxigénio, o que reduz a disponibilidade de óxido nítrico (NO) nas células alvo. A apoiar este facto, *Roberts e colaboradores*⁵⁰, mostraram que a redução de indicadores de stresse oxidativo e de PCR sérica, se associa a uma maior disponibilidade de NO e à consequente melhoria da função erétil em homens obesos que participaram em programas de redução de peso, através da modificação do padrão alimentar e da prática regular de exercício físico. Efectivamente, está bem documentado que o controlo de factores de risco potencialmente modificáveis, em particular a redução ponderal e a prática regular de exercício físico, conduzem à diminuição dos níveis de PCR sérica, o que parece contribuir para a melhoria da função vascular peniana e, por conseguinte, da função erétil⁵¹.

Embora os estudos disponíveis relacionem positiva e independentemente o excesso de peso com o risco de DE vasculogénica, a acção da obesidade no desenvolvimento de comorbilidades, como DM, HTA e dislipidemia, não pode ser negligenciada. Estas patologias são também reconhecidos factores de risco para a DE^{12, 14, 16, 24, 36, 42, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59}, e agregam-se na SMet. Salienta-se o papel da obesidade na indução da resistência à insulina, o que leva à perda significativa dos efeitos hemodinâmico e vasodilatador desta hormona⁶⁰, o que em muito contribui para a progressão da disfunção endotelial.

Disfunção Erétil: doença reversível?

O tratamento de primeira linha da DE baseia-se na administração oral de inibidores da fosfodiesterase tipo 5 (iPDE5), devido à sua alta eficácia, tolerância e segurança. Contudo, nem todos os doentes têm indicação para a prescrição deste grupo de fármacos⁶¹. Diversos trabalhos demonstram que o controlo dos factores de risco vascular frequentemente associados à disfunção endotelial e, por conseguinte, à DE, pode conduzir à melhoria da função erétil ou mesmo à reversão desta disfunção sexual, o que corrobora o conceito de reversibilidade das alterações funcionais ateroscleróticas através de intervenções específicas cujo alvo é a manutenção da integridade endotelial⁶². Indubitavelmente, as medidas a preconizar deverão incluir a modificação do estilo de vida,

incluindo a adopção de uma alimentação saudável e equilibrada, actividade física regular¹¹, cessação tabágica⁶³, e controlo glicémico^{64, 65}. Neste contexto, *Esposito e colaboradores*⁶⁶ verificaram que a adopção da dieta tipicamente Mediterrânica se associa à diminuição da prevalência da SMet, à melhoria da função endotelial e a uma significativa redução dos marcadores sistémicos de inflamação. Da mesma forma, verificaram que homens obesos com DE, após perda de peso através de aconselhamento dietético personalizado e um plano de exercício físico, para além duma maior redução ponderal, mostraram melhoria na função endotelial, confirmado pela diminuição dos níveis circulantes de IL-6 e PCR, comparativamente ao grupo controlo que apenas recebeu recomendações genéricas. De salientar que no grupo de intervenção se registou uma melhoria significativa da função erétil em 31% dos homens. Os resultados deste trabalho estão de acordo com outros estudos que demonstram que a prática regular de exercício físico, com dispêndio energético de 4000kcal/semana, não só reduz o risco de DE⁶⁷ como também melhora a função erétil em 30%, enquanto que a obesidade o aumenta na mesma proporção^{9, 11}.

A dislipidemia é não só um parâmetro presente na SMet, mas também um factor de risco para a DE, tendo-se verificado que por cada mmol/L de excesso de colesterol sérico, o risco de DE aumenta 32%, enquanto que o aumento correspondente da concentração sérica das lipoproteínas de alta densidade de colesterol (HDL-c) o diminui em 38%⁵⁸. Apesar de durante muito tempo se ter associado a terapia com estatinas (inibidores da enzima 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A reductase) com a presença de DE, nos últimos anos tem-se vindo a verificar que estes fármacos são passíveis de melhorar a função sexual. Acredita-se que os efeitos benéficos das estatinas sejam devidos às suas propriedades anti-inflamatórias, anti-trombóticas e vasculo-protectoras. Estes designados efeitos pleiotrópicos, concorrem para o restabelecimento da normal função endotelial, e são independentes da capacidade hipolipidemiante do fármaco, pois ocorrem mesmo antes de se verificarem alterações no perfil lipídico^{65, 68, 69, 70, 71, 72, 73}.

Outros factores poderão ter influência, como o hipogonadismo que se associa ao aumento da adiposidade corporal, e, por conseguinte, a um perfil inflamatório⁷⁴, pelo que tem vindo a ser proposto como mais um parâmetro de diagnóstico para a SMet^{33, 75}. Por este motivo, a terapia hormonal de substituição com testosterona apresenta-se

não só promissora no tratamento de homens hipogonádicos, mas também como uma estratégia passível de diminuir o perfil inflamatório e aterogénico⁷⁶, e, deste modo, prevenir a progressão da DE.

Perspectivas Futuras

Os factores de risco cardiovascular apresentam-se como causa para a deterioração do endotélio em geral e da vascularização peniana em particular. Deste modo, a manutenção da viabilidade e integridade vascular cavernosa deve ser o objectivo primordial na prevenção da DE. A estabilidade vascular e a função endotelial nos indivíduos adultos estão dependentes do balanço entre factores pró- e anti-angiogénicos, que controlam a proliferação e migração de células endoteliais e musculares lisas e as interacções entre células e a matriz extracelular⁷⁷. Estudos recentes demonstram que doentes com factores de risco cardiovascular e DE apresentam alteração dos níveis séricos de moléculas angiogénicas, sugerindo uma diminuição da capacidade de reparação endotelial nestes indivíduos^{78, 79, 80}. Nos últimos anos têm vindo a ser propostas terapias para a neovascularização peniana, cujo objectivo é a regeneração da função peniana em locais onde a perfusão sanguínea é inadequada ou insuficiente^{81, 82, 83}. Os mecanismos celulares e moleculares envolvidos na regulação da neovascularização peniana ainda não são totalmente conhecidos, mas a sua compreensão, para a qual temos activamente contribuído, abre perspectivas para novas abordagens preventivas e terapêuticas^{84, 85, 86}.

Resumidamente, os factores de risco cardiovascular desempenham um importante papel na patogénese da DE vasculogénica, sendo consensual que a optimização do controlo destas doenças pode prevenir e/ou alterar o desenvolvimento da DE⁸. Com base em diversos estudos, a *European Association of Urology*³ recomenda que a adopção de estilos de vida que melhorem a função vascular, tais como a manutenção de um peso corporal adequado e a prática regular de exercício físico, deverão preceder ou acompanhar o tratamento da DE.

Referências Bibliográficas

- 1 NIH Consensus Conference. Impotence: NIH Consensus Development Panel on Impotence. JAMA 1993;270(1):83-90.

- 2 McKinlay J. The worldwide prevalence and epidemiology of erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 2000;12 (Suppl 4):S6-11.
- 3 Wespes E, Amar E, Eardley I, Giuliano F, Hatzichristou D, Hatzimouratidis K, et al. Guidelines on Erectile Dysfunction. European Association of Urology; 2009 March. Available from: <http://www.uroweb.org>.
- 4 Brunner H, Cockcroft J, Deanfield J, Donald A, Ferrannini E, Halcox J, et al. Endothelial function and dysfunction. Part II: Association with cardiovascular risk factors and diseases. A statement by the Working Group on Endothelins and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. *Journal of Hypertension* 2005;23:233-46.
- 5 Sullivan M, Keoghane S, Miller M. Vascular risk factors and erectile dysfunction. *BJU Int* 2002;87(9): 838-45.
- 6 Bivalacqua T, Usta M, Champion H, Kadowitz P, Hellstrom W. Endothelial dysfunction in erectile dysfunction: role of endothelium in erectile physiology and disease. *J Androl* 2003;24(6):S17-37.
- 7 Anderson K. Erectile physiological and pathophysiological pathway involved in erectile dysfunction. *J Urol* 2003;170:S6-14.
- 8 Montague D, Jarow J, Broderick G, Dmochowski R, Heaton J, Lue T, et al. Chapter 1: Management of erectile dysfunction: an AUA Update. *J Urol* 2005; 174: 230-9.
- 9 Bacon C, Mittleman M, Kawashi I, Giovannucci E, Glasser D, Rimm E. Sexual function in men older than 50 years of age: results from the Health Professionals Follow-up Study. *Ann Intern Med* 2003;139: 161-8.
- 10 Derby C, Mohr B, Goldstein I, Feldman H, Johannes C, McKinlay J. Modifiable risk factors and erectile dysfunction: can lifestyle changes modify risk? *Urology* 2000; 56:302-6.
- 11 Esposito K, Giugliano F, Di Palo C, Giugliano G, Marfella R, D'Andrea F, et al. Effect of lifestyle changes on erectile dysfunction in obese men: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:2978-84.
- 12 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.
- 13 Kloner R, Mullin S, Shook T, Matthews R, Mayeda G, Burstein S, et al. Erectile dysfunction in the cardiac patient: how common and should we treat? *J Urol* 2003;170:46-50.
- 14 Melman A, Gingell J. The epidemiology and pathophysiology of erectile dysfunction. *J Urol* 1999;161: 5-11.
- 15 Montorsi F, Briganti A, Salonia A, Rigatti P, Margonato A, Macchi A, et al. Erectile dysfunction prevalence, time of onset, and association with risk factors in 300 consecutive patients with acute chest pain and angiographically documented coronary artery disease. *Eur Urol* 2003;44:360-5.
- 16 Roth A, Kalter-Leibovici 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(1):25-30.
- 17 Solomon H, Man J, Wierzbicki A, Jackson G. Relation of erectile dysfunction to angiographic coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2003;91:230-1.
- 18 Celemajer D, Sorensen K, Bull C, Robinson J, Deanfield J. Endothelium-dependent dilatation in the systemic arteries of asymptomatic subjects relates to coronary risk factors and their interactions. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:1468-74.
- 19 Billups K, Bank A, Padma-Nathan H, Katz S, Williams R. Erectile dysfunction as a harbinger for increased cardiometabolic risk. *Int J Impot Res* 2008; 20:236-42.
- 20 Cooke J. The endothelium: a new target for therapy. *Vasc Med* 2000;5:49-53.
- 21 Goldstein I. The association of ED (erectile dysfunction) with ED (endothelium dysfunction) in the International Journal of Impotence Research: the Journal of Sexual Medicine. *Int J Impot Res* 2003;15:229-30.
- 22 Guay A. ED2: Erectile dysfunction = Endothelial dysfunction. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2007;36: 453-63.
- 23 Montorsi P, Montorsi F, Schulman C. Is erectile dysfunction the tip of the iceberg of a systemic vascular disorder? *Eur Urol* 2003;22:352-4.
- 24 Chung W, Sohn J, Park Y. Is obesity an underlying factor in erectile dysfunction? *Eur Urol* 1999;36:68-70.
- 25 Blumentals W, Gomez-Camirero A, Joo S, Vannappagari V. Should erectile dysfunction be considered as a marker for acute myocardial infarction? Results from a retrospective cohort study. *Int J Impot Res* 2004;16:350-3.
- 26 Shabsigh R, Perelman M, Lockhart D, Lue T, Broderick G. Health issues of men: Prevalence and correlates of erectile dysfunction. *J Urol* 2005;174:662-7.
- 27 Barret-Conner E. Heart disease risk factors predict erectile dysfunction 25 years later (The Rancho Bernardo Study). *Am J Cardiol* 2005; 96 (Suppl 12B): 3M-7M.
- 28 Halcox J, Schenke W, Zalos G, Mincemoyer R, Prasad A, Waclawiw M, et al. Prognostic value of coronary vascular endothelial dysfunction. *Circulation* 2002; 106:653-8.
- 29 Solomon H, Man J, Jackson G. Erectile dysfunction and the cardiovascular patient: endothelial dysfunction is the common denominator. *Heart* 2003;89: 251-3.
- 30 Esposito K, Ciotola M, Giugliano F, Schisano B, Autorino R, Iuliano S, et al. Mediterranean diet improves erectile dysfunction in subjects with the metabolic syndrome. *Int J Impot Res* 2006;18:405-10.
- 31 Ferrannini E, Haffner S, Mitchel B, Stern M. Hyperinsulinaemia: the key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome. *Diabetologia* 1991;34:416-22.
- 32 Bansal T, Guay A, Jacobson J, Woods B, Nesto R. Incidence of metabolic syndrome and insulin resis-

- tance in a population with organic erectile dysfunction. *J Sex Med* 2005;2:96-103.
- 33 Corona G, Mannucci E, Schulman C, Mansani R, Balercia G, Chairini V, et al. Psychobiologic correlates of the metabolic syndrome and associated sexual dysfunction. *Eur Urol* 2006;50:595-604.
 - 34 Demir T. Prevalence of erectile dysfunction in patients with metabolic syndrome. *Int J Urol* 2006;13:385-8.
 - 35 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(5):1201-3.
 - 36 Gundüz M, Gümüş B, Sekuri C. Relationship between metabolic syndrome and erectile dysfunction. *Asian J Androl* 2004;6:355-8.
 - 37 Kupelian V, Shabsigh R, Araujo A, O'Donnell A, McKinlay J. Erectile dysfunction as a predictor of the metabolic syndrome in aging men: results from the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol* 2006;176:222-6.
 - 38 Ho J, Cannaday J, Barlow C, Mitchell T, Cooper K, Fitzgerald S. Relation of the number of metabolic syndrome risk factors with all-cause and cardiovascular mortality. *Am J Cardiol* 2008;102:689-92.
 - 39 Bortolotti A, Parazzini F, Colli E, Landoni M. The epidemiology of erectile dysfunction and its risk factors. *Int J Androl* 1997;20:323-34.
 - 40 Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:2289-304.
 - 41 Kopelman P. Obesity as a medical problem. *Nature* 2000;404:635-43.
 - 42 Shiri R, Koskimäki J, Hakama M, Häkkinen J, Huhtala H, Tammela T, et al. Effect of life-style factors on incidence of erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 2004;16:389-94.
 - 43 Bacon C, Mittleman M, Kawachi I, Giovannucci E, Glasser D, Rimmert E, et al. A prospective study of risk factors for erectile dysfunction. *J Urol* 2006;176:217-21.
 - 44 Kratzik C, Schatzi G, Lunglmayr G, Rücklinger E, Huber J. The impact of age, body mass index and testosterone on erectile dysfunction. *J Urol* 2005;174:240-3.
 - 45 Walczak M, Lokhandwala N, Hodge M, Guay A. Prevalence of cardiovascular risk factors in erectile dysfunction. *J Gend Specif Med* 2002;5:19-24.
 - 46 Bhagat K, Balance P. Inflammatory cytokines impair endothelium dependent dilatation in human veins *in vivo*. *Circulation* 1997;96:3042-7.
 - 47 Romano M. Role of IL-6 and its soluble receptor in induction of chemokines and leukocyte recruitment. *Immunity* 1997;6:315-25.
 - 48 Esposito K, Guigliano D. The metabolic syndrome and inflammation: association or causation? *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2004;14:228-32.
 - 49 Esposito K, Giugliano D. Obesity, the metabolic syndrome, and sexual dysfunction. *Int J Impot Res* 2005;17:391-8.
 - 50 Roberts C, Vaziri N, Barnard R. Effect of diet and exercise intervention on blood pressure, insulin, oxidative stress and nitric oxide availability. *Circulation* 2002;106:2530-2.
 - 51 Billups K, Kaiser D, Kelly A, Wetterling R, Tsai M, Hanson M. Relation of C-reactive protein and other cardiovascular risk factors to penile vascular disease in men with erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 2003;15:231-6.
 - 52 Atahan O, Kayigil O, Metin A. Electrical activity of corpus cavernosum in vasculogenic and non-vasculogenic erectile dysfunction. *Scand J Urol Nephrol* 1997;31:549-54.
 - 53 Fung M, Bettencourt R, Barrett-Connor E. Heart disease risk factors predict erectile dysfunction 25 years later: The Rancho Bernardo Study. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1405-11.
 - 54 Johannes C, Araujo A, Feldman H, Derby C, Kleinman K, McKinlay J. Incidence of erectile dysfunction in men 40 to 69 years old: Longitudinal results from the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol* 2000;163:460-3.
 - 55 Nikoobakht M, Nasseh H, Pourkasmaee M. The relationship between lipid profile and erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 2005;6:523-6.
 - 56 Roumeguere T, Wespes E, Carpentier Y, Hoffmann P, Schulman C. Erectile dysfunction is associated with a high prevalence of hyperlipidemia and coronary heart disease risk. *Eur Urol* 2003;44:355-9.
 - 57 Seftel A, Sun P, Swindle R. The prevalence of hypertension, hyperlipidemia, diabetes mellitus and depression in men with erectile dysfunction. *J Urol* 2004;171:2341-5.
 - 58 Solomon H, Man J, Wierzbicki A, O'Brien T, Jackson G. Erectile dysfunction: cardiovascular risk and the role of the cardiologist. *Int J Clin Pract* 2003;57:96-9.
 - 59 Wei M, Macera C, Davis D, Hornung C, Nankin H, Blair S. Total cholesterol and high density lipoprotein cholesterol as important predictors of erectile dysfunction. *Am J Epidemiol* 1994;140:930-7.
 - 60 Doronzo G, Russo I, Mattiello I, Anfossi G, Bosia A, Trovati M. Insulin activates vascular endothelial growth factor in vascular smooth muscle cells: influence of nitric oxide and of insulin resistance. *Eur J Clin Invest* 2004;34:664-73.
 - 61 Horasanli K, Boyle U, Kendirci M, Miroglu C. Do lifestyle changes work for improving erectile dysfunction? *Asian J Androl* 2008;10:28-35.
 - 62 Montorsi P, Ravagnani P, Galli S, Ali S, Briganti A, Salonia A, et al. The triad of endothelial dysfunction, cardiovascular disease, and erectile dysfunction: clinical implications. *Eur Urol* 2009;8:58-66.
 - 63 Celermajer D, Adams R, Clarkson P, Robinson J, McCredie R, Donald A, et al. Passive smoking and impaired endothelium-dependent arterial dilatation in healthy young adults. *N Engl J Med* 1996;334:150-4.

- 64 Nicolosi A, Glasser D, Brock G, Laumann E, Gingell C. Diabetes and sexual function in older adults: results from an international survey. *Br J Diabetes Vasc Dis* 2002;2:336-9.
- 65 Saltzman E, Guay A, Jacobson J. Improvement in erectile function in men with organic erectile dysfunction by correction of elevated cholesterol levels: A clinical observation. *J Urol* 2004;172:255-8.
- 66 Esposito K, Marfella R, Ciotola M, Di Palo C, Giugliano F, Giugliano G, et al. Effect of a Mediterranean-style diet and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome. *JAMA* 2004;292: 1440-6.
- 67 Kratzik C, Lackner J, Märk I, Rücklinger E, Schmidbauer J, Lunglmayr G, et al. How much physical activity is needed to maintain erectile function? Results of the Androx Vienna Municipality Study. *Eur Urol* 2009;55:509-16.
- 68 Castro M, Rizzi E, Rascado R, Nagassakia S, Bendhackb L, Jose E. Atorvastatin enhances sildenafil-induced vasodilatation through nitric oxide-mediated mechanisms. *Eur J Pharmacol* 2004;498:189-94.
- 69 Herrmann H, Levine L, Macaluso Jr J, Walsh M, Bradbury D, Schwartz S, et al. Can Atorvastatin improve the response to Sildenafil in men with erectile dysfunction not initially responsive to Sildenafil? Hypothesis and Pilot Trial Results. *J Sex Med* 2006; 3:303-8.
- 70 John S, Delles C, Jacobi J, Schlaich M, Schneider M, Schmitz G, et al. Rapid improvement of nitric oxide bioavailability after lipid-lowering therapy with cerivastatin within two weeks. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:1351-8.
- 71 Masumoto A, Hirooka Y, Hironaga K. Effect of pravastatin on endothelial function in patients with coronary artery disease (cholesterol-independent effect of pravastatin). *Am J Cardiol* 2001;88:1291-4.
- 72 Tsunekawa T, Hayashi T, Kano H, Sumi D, Matsui-Hirai H, Thakur N, et al. Cerivastatin, a hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor, improves endothelial function elderly diabetic patients within 3 days. *Circulation* 2001;104:376-9.
- 73 Wassmann S, Ribaudo N, Faul A, Laufs U, Bohm M, Nickenig G. Effect of atorvastatin 80 mg on endothelial cell function (forearm blood flow) in patients with pretreatment serum low-density lipoprotein cholesterol levels <130 mg/dL. *Am J Cardiol* 2004; 93:84-8.
- 74 Shores M, Matsumoto A, Sloan K, Kivlahan D. Low serum testosterone and mortality in male veterans. *Arch Int Med* 2006;166:1660-5.
- 75 Makhsida N, Shah J, Yan G, Fisch H, Shabsigh R. Hypogonadism and metabolic syndrome: implications for testosterone therapy. *J Urol* 2005;174:827-34.
- 76 Greco E, Spera G, Aversa A. Combining testosterone and PDE5 inhibitors in erectile dysfunction: basic rationale and clinical evidences. *Eur Urol* 2006;50: 940-7.
- 77 Ferrara N. Role of vascular endothelial growth factor in regulation of physiological angiogenesis. *Am J Cell Physiol* 2001;280:C1358-66.
- 78 Lim H, Blann A, Chong A, Freestone B, Lip G. Plasma vascular endothelial growth factor, angiopoietin-1, and angiopoietin-2 in diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27:2918-24.
- 79 Lim H, Lip G, Blann A. Angiopoietin-1 and Angiopoietin-2 in diabetes mellitus: relationship to VEGF, glycaemic control, endothelial damage/dysfunction and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2005;180:113-8.
- 80 Miyazawa-Hoshimoto S, Takahashi K, Bujo H, Hashimoto N, Saito Y. Elevated serum vascular growth factor is associated with visceral fat accumulation in human obese subjects. *Diabetologia* 2006;46:1483-8.
- 81 Lee M, Ryu J, Oh S, Lee E, Shin H, Song S, et al. Water-soluble lipopolymer as a gene carrier to corpus cavernosum. *Int J Impot Res* 2005;17:326-34.
- 82 Gholami S, Rogers R, Chang J, Ho H, Graziottin T, Lin C, et al. The effect of vascular endothelial growth factor and adeno-associated virus mediated brain derived neurotrophic factor on neurogenic and vasculogenic erectile dysfunction induced by hyperlipidemia. *J Urol* 2003;169:1577-81.
- 83 Rogers R, Graziottin T, Lin C, Kan Y, Lue T. Intracavernosal vascular endothelial growth factor (VEGF) injection and adeno-associated virus-mediated VEGF gene therapy prevent and reverse venogenic erectile dysfunction in rats. *Int J Impot Res* 2003;15: 26-37.
- 84 Neves D, Santos J, Tomada N, Almeida H, Vendeira P. Aging and orchidectomy modulate expression of VEGF receptors (Flt-1 and Flk-1) on corpus cavernosum of the rat. *Ann NY Acad Sci* 2006;1067:164-72.
- 85 Tomada N, Tomada I, Vendeira P, Neves D. Expression of vascular endothelial growth factor and angiopoietins in human corpus cavernosum. *BJU Int* 2010;105:269-73.
- 86 Tomada N, Tomada I, Cruz F, Vendeira P, Neves D. Characterization of VEGF and Angiopoietins in human corpus cavernosum during aging. *J Sex Med* 2010 Jan 6 [*Epub ahead of print*]
- 87 Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Cholesterol in Adults. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285:2486-97.
- 88 Alberti K, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome – a new worldwide definition. A consensus statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med* 2006;23:469-80.