

## REVISIONES

# Síndrome metabólica e medicina sexual. Conceitos actuais e avaliação básica

Pedro Alexandre Simões Vendeira

*Unidade de Andrologia. Serviço de Urologia. Hospital S. João. Oporto. Portugal.*

## RESUMO

Estima-se que no ano de 2025 mais de 320 milhões de homens serão afectados pela disfunção erétil. A associação entre os múltiplos factores de risco para a ateroesclerose e a disfunção erétil está centrada em torno do síndrome de resistência à insulina conhecido como Síndrome Metabólica. Dado que o síndrome metabólica é um estado precursor quer da doença coronária isquémica, quer da diabetes mellitus tipo II, a identificação de um precursor fiável do síndrome metabólica seria fundamental no sentido de constituir uma excelente oportunidade para desencadear uma cascata de atitudes preventivas em torno da doença coronária isquémica, diabetes mellitus tipo II e suas complicações. Os autores fazem a revisão da abordagem actual do síndrome metabólica em paralelismo com a atitude inicial básica de investigação no doente com disfunção erétil, de acordo com recentes dados que apontam a disfunção erétil como estado predictivo do síndrome metabólica. Esta ligação entre disfunção erétil e síndrome metabólica vai implicar uma mudança de paradigma no âmbito da Medicina Sexual no sentido em que a avaliação da saúde sexual masculina no contexto de disfunção erétil está a ser transformada na avaliação da saúde sexual masculina em geral, e, em última instância, na avaliação da saúde global masculina. Os autores reiteraram ainda o valor da avaliação dirigida à disfunção erétil como factor de despiste do síndrome metabólica com particular ênfase no doseamento da glicose em jejum, o perfil lipídico, a medição do perímetro de cintura e a avaliação da pressão arterial. A identificação do síndrome metabólica na avaliação da disfunção erétil pode ainda ser objectivamente medida através de marcadores inflamatórios e de disfunção endotelial tais como a proteína C reactiva, HgbA1c, IL-6 entre outros. As opções do tratamento do síndrome metabólica no contexto de disfunção erétil passam pelo controle apertado dos factores de risco cardiovascular, reabilitação da função endotelial e potenciação das habituais terapêuticas orais para a disfunção erétil. As atitudes preventivas vão assentar sobretudo no despiste dos homens sem factores de risco cardiovasculares evidentes.

**Palavras-chave:** Disfunção erétil. Síndrome metabólica. I-PDE5. Diabetes.

## ABSTRACT

### **Metabolic syndrome and sexual medicine: current concepts and actual management**

By the year 2025, it is estimated that more than 320 million men will be affected by erectile dysfunction. The association between risk factors for atherosclerosis and erectile dysfunction is focused around an insulin resistance syndrome known as the metabolic syndrome. Since metabolic syndrome is a precursor state of coronary heart disease and type II diabetes, the identification of a reliable precursor of the metabolic syndrome would provide an excellent opportunity for the development of preventive attitudes for coronary heart disease, type II diabetes and its complications. The authors review the current concepts and actual management in the metabolic syndrome in the context of erectile dysfunction. The rationale for the incorporation of erectile dysfunction to improve preventive vascular health in men is based in the fact that erectile dysfunction could be a predictive state of the metabolic syndrome. A new paradigm shift is probably in process in the way that male sexual health examination in the context of erectile dysfunction is being transformed into male sexual health and, ultimately, male health. The erectile dysfunction/metabolic syndrome link now mandates a proper evaluation of erectile dysfunction, and we should now consider the need of a fasting blood glucose, fasting lipid panel, measurement of waist circumference and measurement of blood pressure as requisite features of male sexual health evaluation. Identification of the metabolic syndrome on erectile dysfunction evaluation can objectively be measured by endothelial dysfunction and inflammation markers such as CRP, HgbA1c, IL-6 and others. Treatment options of the metabolic syndrome are based in the aggressive management of cardiovascular risk factors, rehabilitation of endothelial function and the improvement of the efficacy of the usual erectile dysfunction medical treatments. The search for men with no obvious cardiovascular risk factors is crucial for obtaining the best results, specially in the field of prevention.

**Key words:** Erectile dysfunction. Metabolic syndrome. I-PDE5. Diabetes.

**Correspondência:** Dr. P.A. Simões Vendeira.  
Rua Companhia dos Caulinos, 499. 4460-205 Senhora da Hora. Matosinhos. Portugal.  
Correio electrónico: vendeira@med.up.pt

## INTRODUÇÃO

Estima-se que no ano de 2025 mais de 320 milhões de homens serão afectados pela disfunção erétil (DE)<sup>1,2</sup>. A DE, definida pela Organização Mundial de Saúde (OMS), como a incapacidade persistente para atingir e/ou manter uma erecção suficiente para permitir uma relação sexual satisfatória, tem vindo a ser progressivamente associada com outras comorbilidades. Na última década observámos um aumento dramático da prevalência da obesidade em todo o mundo (24% dos adultos nos EUA foram classificados como obesos em 2005), devido ao aumento dos estilos de vida sedentários e ao aumento de dietas ricas em gorduras saturadas<sup>3</sup>. A maior parte dos estudos mostram claramente que a obesidade juntamente com outras comorbilidades, nomeadamente a hipertensão arterial, dislipidemia e diabetes tipo II, constituem factores de risco para o desenvolvimento da aterosclerose<sup>4,5</sup>. A disfunção endotelial daqui resultante é causa do aumento da incidência de patologia cardiovascular e cerebrovascular. De uma forma global a maior parte destas alterações estão focadas em torno do síndrome de resistência à insulina, também conhecido como síndrome metabólico (MetS)<sup>5-7</sup>. Também conhecido como Síndrome X, esta alteração metabólica foi descrita pela primeira vez nos anos 20 por Kylin, médico Sueco, contemplando a associação entre hipertensão, hiperglycemia e gota<sup>8</sup>. Actualmente, a definição de MetS não é aceite em todos os seus pormenores, mas em comum existe o critério unificador da resistência à insulina. Só em 1998 a OMS aceitou a designação de MetS, criando a sua própria definição. Outros grupos, nomeadamente o National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III (NCEP: ATP III) criou a sua definição<sup>9</sup>, uma das mais aceites na actualidade e que defende, para demonstrar a existência de MetS a presença de 3 ou mais componentes de 1) perímetro de cintura superior a 102 cm, 2) pressão arterial sistólica superior a 130mmHg ou pressão arterial distólica superior a 85 mmHg, 3) colesterol HDL inferior a 40 mg/dl, 4) triglicerídeos superiores a 150 mg/dl, ou 5) diagnóstico prévio de diabetes ou glicose em jejum superior a 110 mg/dl.

A doença isquémica coronária (DIC) e a diabetes mellitus tipo II (DM) são causas major de morbilidade e mortalidade<sup>10,11</sup>. Só a DIC é responsável por uma em cada cinco mortes<sup>12</sup>. O facto é que, além de já existirem danos vasculares irreparáveis na altura do diagnóstico destas condições, o MetS é considerado um estado precursor destas mesmas condições<sup>10-12</sup>. A identificação de um precursor fiable do MetS traria uma excelente oportunidade no sentido de poder pre-

venir a DIC, a DM e suas complicações. Como os factores de risco para a DIC são os mesmos para a DE e esta também se associa a diabetes, obesidade, hipertensão e dislipidemia<sup>12-14</sup>, é razoável pensar que estas duas situações estejam relacionadas. Desta forma, poderá a DE ser predictiva do MetS?

## AVALIAÇÃO BÁSICA COMBINADA

Avaliando a possível associação entre DE e MetS em estudos populacionais prospectivos como o Massachusetts Male Aging Study (MMAS) que decorreu durante 15 anos e utilizando modelos estatísticos validados, foi possível observar essa associação e ainda estabelecer a DE como predictiva de MetS<sup>10</sup>, mas apenas em homens com índice de massa corporal (IMC) inferior a 25. Isto significa que, juntamente com os homens com IMC superior a 25 (que já por si se apresentam em risco para desenvolver doença cardiovascular), teremos agora que ter em atenção este outro grupo de homens até aqui considerados de baixo risco para MetS e subsequente doença cardiovascular. Este achado sugere um importante “factor de aviso” da DE, providenciando uma excelente janela de oportunidade para uma intervenção precoce (porventura preventiva) neste grupo de homens<sup>10,15</sup>. Em resumo, o racional para a incorporação da DE por forma a poder melhorar a prevenção da saúde vascular masculina baseia-se no facto de que a DE é um sinal precoce de doença cardiovascular sistémica e resistência à insulina<sup>16,17</sup>. Provavelmente estamos na presença de uma nova mudança de paradigma, no sentido em que a avaliação da saúde sexual masculina no contexto de DE está a ser transformada na avaliação da saúde sexual masculina em geral, e, em última instância, na avaliação da saúde global masculina<sup>18</sup>.

Este “link” entre DE e MetS sugere actualmente uma avaliação dirigida à DE, sendo altamente adequado o doseamento da glicose em jejum, o perfil lipídico, a medição do perímetro de cintura e a avaliação da pressão arterial como requisitos do exame da saúde sexual masculina para além da história clínica e exame físico que se incluem na avaliação standard da DE em ambulatório<sup>15,19,20</sup>.

Como a DE está presente cerca de 39 meses antes do aparecimento de eventos cardíacos<sup>21</sup>, a sua avaliação é presentemente o ponto de entrada para a avaliação do status da saúde masculina<sup>22</sup>. A obesidade é um factor de risco independente para o desenvolvimento de doença cardiovascular e está associada com níveis elevados de várias citoquinas pró-inflamatórias<sup>23,24</sup>. Desta forma, a identificação do MetS na avaliação da DE pode ser objectivamente medida através

de marcadores inflamatórios e de disfunção endotelial tais como CRP, Hgb A1c, IL-6, IL-8 entre outros<sup>14,24,25</sup>. A importância da disfunção endotelial na fisiopatologia da doença cardiovascular associada com DM só recentemente foi reconhecida, incluindo o papel da insulina e a resistência à mesma na modulação das funções do endotélio<sup>26</sup>. A disfunção endotelial pode ser um evento inicial na patogénese da atherosclerose e tem sido demonstrada em indivíduos portadores com DM e intolerância à glicose<sup>27</sup>. A atherosclerose é presentemente encarada como uma condição patológica em que o substrato inflamatório é crucial, daí a razão pela qual os marcadores inflamatórios nomeadamente a CRP, estão elevados em indivíduos com DIC<sup>27,28</sup>. Ainda, concentrações plasmáticas elevadas de CRP estão directamente relacionadas com a severidade progressiva da doença vascular peniana de acordo com dados objectivados por ultrassonografia doppler peniana<sup>28</sup>. Recentemente, Corona et al concluíram que a DE é mais severa em doentes com MetS e que se associa com uma incidência aumentada de hipogonadismo<sup>13,29</sup>. Esta situação já observada em doentes com DM, está associada à DIC e constitui uma parcela do crescente risco cardiovascular como parte do MetS. A sua medição deve ser efectuada como rotina em presença de DE e/ou MetS<sup>13,20</sup>. Estes factos levantam algumas implicações importantes em termos de estilos de vida, prevenção e abordagens terapêuticas.

## ABORDAGEM TERAPÊUTICA E PREVENÇÃO

Que dizer do tratamento? Será que a resolução do MetS vai reverter o homem com DE? Actualmente, como seria de esperar, não existe terapêutica farmacológica directa para o MetS. As opções de tratamento estão baseadas no facto de que o endotélio está “à espera”, de que o controle apertado dos factores de risco cardiovascular como medida adjuvante às medições standard para a DE irão potenciar a eficácia global das terapêuticas médicas orais para a DE, e que a busca de homens sem factores de risco cardiovasculares evidentes é crucial para obter os melhores resultados, nomeadamente na campo da medicina preventiva<sup>14,30</sup>.

As opções são: dieta, estatinas, controle da hipertensão arterial, intervenção intensiva nos estilos de vida (tabaco), exercício físico e provavelmente o uso crónico de inibidores orais da fosfodiesterase tipo 5 (I-PDE5). As mudanças nos estilos de vida, incluindo uma dieta pobre em calorias associada a programas adequados de exercício físico melhora a função sexual em homens obesos e resulta na observação do retorno

da função erétil em cerca de 30% de homens com DE<sup>31</sup>. Doentes com excesso de peso e intolerância à glicose baixaram o seu risco absoluto aos 3 anos de desenvolver diabetes de 35 para 15% após redução de 5 kg<sup>32</sup>. Dieta Mediterrânea rica em frutas, vegetais, legumes, cereais integrais e nozes podem ser eficazes *per se* na redução da prevalência da DE em homens com MetS<sup>30,33</sup>. De facto, o score da função endotelial e os marcadores inflamatórios (CRP) melhoraram no grupo submetido a estas medidas<sup>30</sup>. Assim, a escolha de fontes saudáveis de carbohidratos, gorduras e proteínas associada com actividade física regular e monitorizada e ausência de tabaco, é fundamental para vencer a guerra contra as doenças crónicas<sup>33,34</sup>. Este facto torna-se ainda mais importante para indivíduos portadores de factores de risco adicionais tais como DM, obesidade e MetS que sistematicamente falham as tentativas de perda de peso a longo termo<sup>33,35</sup>.

A utilização de I-PDE5 de forma crónica pode vir a ser uma opção em doentes tradicionalmente com respostas menos eficazes a esta abordagem “on demand”, nomeadamente os doentes com DM<sup>24,36</sup>. A frustração pela baixa taxa de resposta deve-se à disfunção endotelial concomitante, o que está de acordo com o facto de que se os I-PDE5 aumentam a cascata de efeitos do ON, uma baixa resposta ao tratamento deverá ser observada se a produção de ON estiver deficitária. A reforçar esta teoria, a utilização de I-PDE5 traduz-se numa melhoria da dilatação da artéria braquial mediada por fluxo, um efeito intrínseco da libertação endotelial de ON<sup>37</sup>. Estudos actualmente em curso procuram demonstrar a hipótese de que a administração crónica de I-PDE5 pode melhorar os marcadores bioquímicos da disfunção endotelial, e, de facto, o tratamento oral diário com I-PDE5 logo no início do tratamento pode proporcionar uma resposta mais eficaz com a utilização subsequente<sup>19,36-39</sup>. De facto, podemos estar perante uma outra mudança de paradigma, pela forma como estamos a olhar para a acção dos I-PDE5 no endotélio e esta mudança parece começar no facto de que a reabilitação endotelial pode ser precursora da reabilitação do tecido eréctil<sup>18,40</sup>. A melhoria dos parâmetros da função eréctil poderá ser um facto, mas não devemos só olhar para o momento presente. Se conseguirmos ver um pouco mais longe, a mudança “on demand” para “once daily” poderá ser convertida para uma forma de prevenção do aparecimento de DE em determinados grupos de risco (diabetes), e ainda no aumento de células progenitoras endoteliais em circulação<sup>41,42</sup>, uma das esperanças futuras na promoção da reversão da disfunção endotelial a longo termo.

O MetS está longe de estar terminado. O facto é que a testosterona também reclama o seu lugar. Hoje,

estamos conscientes que os níveis baixos de testosterona estão associados ao aumento da mortalidade masculina<sup>43</sup> e que o hipogonadismo é um componente fundamental do MetS<sup>29</sup>. Assim, o tratamento do hipogonadismo pode também ter um imenso potencial no atraso ou pausa na progressão do MetS para diabetes ou doença cardiovascular clínica<sup>44-47</sup>. De facto, alguns estudos demonstraram que homens envelhecidos com obesidade e MetS apresentam uma diminuição significativa dos níveis de testosterona total quando comparados com homens envelhecidos mas metabolicamente saudáveis<sup>48</sup>. Estes dados sugerem ainda que a tão bem estabelecida associação entre DE e pré-diabetes/diabetes pode envolver um ambiente de mudança hormonal que requer uma avaliação capaz e um tratamento adequado. A verdade é que não podemos esquecer que a administração de testosterona pode amplificar a resposta do tratamento com I-PDE5 em falhas terapêuticas quando estes são usados em monoterapia<sup>49,50</sup>. Este facto merece sem dúvida uma reflexão aprofundada de acordo com os novos dados sobre sexualidade e MetS.

## Bibliografia

- McKinlay J. The worldwide prevalence and epidemiology of erectile dysfunction. *Int J Impot Res.* 2000;12 Suppl 4:S8-11.
- Müller A, Mulhall J. Cardiovascular disease, metabolic syndrome and erectile dysfunction. *Curr Opin Urol.* 2006;16:435-43.
- CDC. State-specific prevalence of obesity among adults – United States, 2005. *MMWR.* 2006;55:985-8.
- Walczak M, Lokhandwala N, Hodge M, et al. Prevalence of cardiovascular risk factors in erectile dysfunction. *J Gender Specific Med.* 2002;5:19-24.
- Bansal T, Guay A, Jacobson J, et al. Incidence of metabolic syndrome and insulin resistance in a population with organic erectile dysfunction. *J Sex Med.* 2005;2:96-103.
- Ferrannini E, Haffner S, Mitchell B, et al. Hyperinsulinaemia: the key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome. *Diabetologia.* 1991;34:416-22.
- Esposito K, Giugliano D. Obesity, the metabolic syndrome, and sexual dysfunction. *Int J Impot Res.* 2005;17:391-8.
- Eckel R, Grundy S, Zimmet P. The metabolic syndrome. *Lancet.* 2005;365:1415-28.
- Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood 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 blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA.* 2001;285:2486-97.
- Kupelian V, Shabsigh R, Araujo A, et al. 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.
- Heart Disease and Stroke Statistics–2005 Update. Dallas: American Heart Association; 2005.
- Harris M, Klein R, Welborn T, et al. Onset of NIDDM occurs at least 4-7 years before clinical diagnosis. *Diabetes Care.* 1992;15:815-9.
- Corona G, Mannucci E, Schulman C, et al. Psychobiologic correlates of the metabolic syndrome and associated sexual dysfunction. *Eur Urol.* 2006;50:595-604.
- Billups K. Sexual dysfunction and cardiovascular disease: integrative concepts and strategies. *Am J Cardiol.* 2005;96 Suppl:M57-61.
- Sun P, Swindle R. Are men with erectile dysfunction more likely to have hypertension than men without erectile dysfunction? A naturalistic national cohort study. *J Urol.* 2005;174:244-8.
- Kaiser D, Billups K, Mason C, et al. Impaired brachial artery endothelium-dependent and -independent vasodilatation in men with erectile dysfunction and no other clinical cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:179-84.
- Boccio M, Desideri G, Scarpelli P, et al. Endothelial cell activation in men with erectile dysfunction without cardiovascular risk factors and overt vascular damage. *J Urol.* 2004;171:1601-4.
- Seftel A. Erectile dysfunction a decade later: another paradigm shift. *J Urol.* 2006;176:10-1.
- Derby C, Mohr B, Goldstein I, et al. Modifiable risk factors and erectile dysfunction: can lifestyle changes modify risk? *Urology.* 2000;56:302-6.
- Kostis J, Jackson G, Rosen R, et al. Sexual dysfunction and cardiac risk (the Second Princeton Consensus Conference). *Am J Cardiol.* 2005;96:M85-93.
- Montorsi F, Brigandt A, Salonia 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;44:360-4.
- Demir T. Prevalence of erectile dysfunction in patients with metabolic syndrome. *Int J Urol.* 2006;13:385-8.
- Fonseca V, Desouza C, Asnani S, et al. Nontraditional risk factors for cardiovascular disease in diabetes. *Endocr Rev.* 2004;25:153-75.
- Fonseca V, Jawa A. Endothelial and erectile dysfunction, diabetes mellitus, and the metabolic syndrome: common pathways and treatments? *Am J Cardiol.* 2005;96 Suppl:M13-8.
- Jeremy J, Angelini G, Khan M, et al. Platelets, oxidant stress and erectile dysfunction: an hypothesis. *Cardiovasc Res.* 2000;46:50-4.
- Calles-Escandon J, Cipolla M. Diabetes and endothelial dysfunction: a clinical perspective. *Endocr Rev.* 2001;22:36-52.
- Caballero A, Arora S, Saouaf R, et al. Microvascular and macrovascular reactivity is reduced in subjects at risk for type 2 diabetes. *Diabetes.* 1999;48:1856-62.
- Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med.* 1999;340:115-26.
- Makhsida N, Shah J, Yan G, et al. Hypogonadism and metabolic syndrome: implications for testosterone therapy. *J Urol.* 2005;174:827-34.
- Esposito K, Cirotto M, Giugliano F, et al. Mediterranean diet improves erectile dysfunction in subjects with the metabolic syndrome. *Int J Impot Res.* 2006;18:405-10.
- Esposito K, Giugliano F, Palo C, et al. Effect of lifestyle changes on erectile dysfunction in obese men. *JAMA.* 2004;291:2978-84.
- Hamman R, Wing R, Edelstein S, et al. Effect of weight loss with lifestyle intervention on risk of diabetes. *Diabetes Care.* 2006;29:2102-7.
- Giugliano D, Ceriello A, Esposito K. The effects of diet on inflammation. Emphasis on the metabolic syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:677-85.
- Chrysohoou C, Panagiotakis D, Pitsavos C, et al. Adherence to the Mediterranean diet attenuates inflammation and coagulation process in healthy adults: the ATTICA study. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:152-8.
- Flegal K, Graubard B, Williamson D, et al. Excess deaths associated with underweight, overweight, and obesity. *JAMA.* 2005;293:1861-7.
- Halcox J, Nour K, Zalos G, et al. The effect of sildenafil on human vascular function, platelet activation, and myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:1232-40.
- Desouza C, Parulkar A, Lumpkin D, et al. Acute and prolonged effects of sildenafil on brachial artery flow-mediated dilatation in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2002;25:1336-9.
- Ziccardi P, Nappo F, Giugliano G, et al. Reduction of inflammatory cytokine concentrations and improvement of endothelial functions in obese women after weight loss over one year. *Circulation.* 2002;105:804-9.
- De Angelis L, Marfella M, Siniscalchi M, et al. Erectile and endothelial dysfunction in type II diabetes: a possible link. *Diabetologia.* 2001;44:1155-60.
- Raina R, Agarwal A, Zippe C. Management of erectile dysfunction after radical prostatectomy. *Urology.* 2005;66:923-9.
- Foresta C, Lana A, Cabrelle A, et al. PDE-5 inhibitor, vardenafil, increases circulating progenitor cells in humans. *Int J Impot Res.* 2005;17:377-80.

42. Foresta C, Ferlin A, De Toni L, et al. Circulating endothelial cells and endothelial function after chronic treatment in subjects with erectile dysfunction. *Int J Impot Res.* 2006;18:484-8.
43. Shores M, Matsumoto A, Sloan K, et al. Low serum testosterone and mortality in male veterans. *Arch Int Med.* 2006;166:1660-5.
44. Matsumoto A. Andropause: clinical implications of the decline in serum testosterone levels with aging in men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2002;57:M76-99.
45. Ford E, Giles W, Dietz W. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults. *JAMA.* 2002;287:356-9.
46. Laaksonen D, Niskanen L, Punnonen K, et al. The metabolic syndrome and smoking in relation to hypogonadism in middle-aged men: a prospective cohort study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:712-9.
47. Pitteloud N, Mootha V, Dwyer A, et al. Relationship between testosterone levels, insulin sensitivity, and mitochondrial function in men. *Diabetes Care.* 2005;28:1636-42.
48. Kaplan S, Meehan A, Shah A. The age related decrease in testosterone is significantly exacerbated in obese men with the metabolic syndrome. What are the implications for the relatively high incidence of erectile dysfunction observed in these men? *J Urol.* 2006;176:1524-8.
49. Shabsigh R, Kaufman J, Steidle C, et al. Randomized study of testosterone gel as adjunctive therapy to sildenafil in hypogonadal men with erectile dysfunction who do not respond to sildenafil alone. *J Urol.* 2004;172:658-63.
50. 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.