

Disfunção eréctil e obesidade

Inês Tomada^a, Nuno Tomada^b e Pedro Vendeira^b

^a*Faculdade de Ciências da Nutrição e Alimentação. Laboratório de Biologia Celular e Molecular. Faculdade de Medicina e IBMC. Universidade do Porto. Porto, Portugal.*

^b*Serviço de Urologia. Hospital de S. João. Laboratório de Biologia Celular e Molecular. Faculdade de Medicina e IBMC. Universidade do Porto. Porto, Portugal.*

RESUMO

A disfunção eréctil (DE), definida como a incapacidade em obter e/ou manter uma erecção suficiente para um desempenho sexual satisfatório, relaciona-se com a saúde física e psicológica do homem, e tem um impacto negativo altamente significativo na sua qualidade de vida.

Diversos estudos epidemiológicos demonstram não só a elevada prevalência da DE na população geral, como também uma correlação entre os factores de risco comuns para a DE e para a doença cardiovascular (DCV), alguns dos quais potencialmente modificáveis. Recentemente foi demonstrada uma elevada prevalência de DE em homens obesos, pelo que se acredita que a obesidade pode ser um factor independente preditivo de DE.

Embora estejam disponíveis diversas opções terapêuticas para a DE, nenhuma delas oferece uma resposta completa para todos os doentes. Assim, as primeiras medidas terapêuticas devem ser dirigidas a possíveis factores de risco ou intervir em causas potencialmente modificáveis, tais como a obesidade e o sedentarismo. No momento actual, em que a obesidade atinge proporções epidémicas, a alteração dos factores de risco comportamentais pode teoricamente ser uma estratégia segura para reduzir o risco quer da disfunção endotelial quer da DE.

Os autores fazem uma revisão do papel da doença cardiovascular e da obesidade na etiopatogenia da DE, bem como da relação entre estas entidades.

Palabras chave: Obesidade. Disfunção eréctil. Factores de risco cardiovascular. Estilo de vida.

ABSTRACT

Erectile dysfunction and obesity

Erectile dysfunction (ED), defined as the inability to achieve or maintain an erection sufficient for a satisfactory sexual performance, is related with physical and psychological issues in men's health, and has a strong negative impact on their quality of life.

Many epidemiologic studies show not only the high prevalence of ED worldwide but also the correlation between common risks factors for ED and cardiovascular disease, some of them potentially modifiable. Recent studies indicate a high prevalence of ED in obese men, so it is believed that obesity may be an independent predictive factor of this disease.

Although many treatment options are available, none of them offers a complete response to all patients. Thus, the most effective approach must be directed to act in possible risk factors or potentially modifiable ones, as obesity and sedentarism.

Actually, obesity is reaching epidemic proportions and the modification of behavioral risk factors theoretically may be a safe strategy to reduce the risk of both erectile and endothelial dysfunctions.

An overview is given on the role of cardiovascular disease and obesity in the pathophysiology of ED, as well as the links between these entities.

Key words: Obesity. Erectile Dysfunction. Cardiovascular risks factors. Lifestyle.

Correspondencia: I. Tomada.
Cruz Grega - Clínica Médico Cirúrgica, Lda.
Rua António Bessa Leite, 1516 - Edif. E - 5.º Esq.
4150-077 Porto, Portugal.
Correo electrónico: inestomada@sapo.pt

INTRODUÇÃO

A disfunção erétil (DE), definida como a incapacidade em obter e/ou manter uma erecção suficiente para um desempenho sexual satisfatório¹, afecta mais de 152 milhões de homens em todo o mundo². É uma importante causa de diminuição da qualidade de vida, sendo a disfunção sexual mais prevalente no homem entre os 50 e 80 anos de idade³.

A função erétil depende da complexa conjugação de factores vasculares, neurológicos, hormonais e psicológicos. O fenómeno neurovascular subjacente à erecção implica dilatação do leito vascular, relaxamento do músculo liso do tecido erétil (corpos cavernosos e esponjoso), aumento do fluxo de sangue intracavernoso e uma normal função veno-oclusiva. Quaisquer factores que perturbem a função dos sistemas arterial e venoso irão ter um impacto negativo na função erétil^{4,5}.

A etiologia da DE é multifactorial, contudo estudos desenvolvidos na última década demonstram que mais de 80% dos casos têm origem orgânica. A etiologia vasculogénica é predominante especialmente após os 40 anos, sendo o envelhecimento, a diabetes mellitus (DM), a hipertensão arterial (HTA) e a hipercolesterolemia factores de risco reconhecidos para a DE^{6,7}.

A DE de causa orgânica deve-se fundamentalmente a alterações estruturais e funcionais nos componentes fibroelásticos das trabéculas penianas, músculo liso cavernoso e endotélio, que conduzem a uma inadequada expansão sinusoidal diminuindo a rigidez do pénis erecto. Um dos factores responsáveis pela DE vasculogénica parece ser a disfunção veno-oclusiva traduzida em modificações do fluxo arterial e do relaxamento do músculo liso cavernoso, associadas a fibrose cavernosa. Pode também conduzir à ruptura da integridade funcional do endotélio vascular, o que modifica a capacidade de resposta do endotélio a alterações hemodinâmicas locais e a factores parácrinos e autócrinos, sendo esta situação conhecida como disfunção endotelial. A disfunção endotelial que alguns autores consideram mesmo equivalente à DE⁸, implica diminuição da capacidade de relaxamento do músculo liso dependente do endotélio, o que se deve à perda ou diminuição da biodisponibilidade do óxido nítrico (NO) no leito vascular⁹. Anomalias deste sistema vasodilatador desempenham um importante papel na fisiopatologia da DE^{6,7,9-11}.

Actualmente, reconhece-se que os factores de risco cardiovascular desempenham um importante papel na etiopatogenia da DE vasculogénica. Vários estudos demonstram que o risco de DE aumenta na presença de DM, HTA e/ou dislipidemia. É consensual que a

optimização do controlo destas doenças pode prevenir a DE. Da mesma forma, 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, podem também prevenir ou mesmo reverter parcialmente a DE⁴.

DISFUNÇÃO ERÉTIL COMO MARCADOR DE RISCO CARDIOVASCULAR

Diversos estudos epidemiológicos relacionam o risco de DE com factores de risco cardiovascular potencialmente modificáveis^{6,7,10,12-23} considerando-se a disfunção endotelial como a etiologia principal quer da doença cardiovascular (DCV) sistémica quer da DE, dado que a disfunção endotelial e a aterosclerose afectam tanto as artérias coronárias como o leito vascular^{16,21,24}.

A aterosclerose é uma patologia sistémica que uniformemente afecta vários leitos vasculares. Contudo, as manifestações clínicas raramente surgem em simultâneo num mesmo doente, hipoteticamente, devido aos diferentes calibres das artérias nas várias áreas vasculares. Assim, 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 seria assintomática, só apresentando sintomas numa fase mais avançada. Devido ao calibre reduzido dos vasos penianos, a DE representaria uma evidência clínica precoce de uma patologia vascular difusa, largamente sub-clínica¹⁶.

Os resultados do Cross-National Survey on Men's Health Issues²², permitiram concluir que a DE deve ser considerada factor de prognóstico da saúde em geral, dado que a sua gravidade aumenta na presença de comorbilidades, como a DM, HTA e dislipidemia. Embora a DE seja frequente em doentes com doença aterosclerótica avançada, a manifestação de DE em homens relativamente jovens sem DCV evidente nem factores de risco associados, sugere que esta pode ser uma das primeiras manifestações de doença vascular sistémica¹¹.

Desta forma, e dado que a erecção peniana é um processo vascular em que os vasos cavernosos de baixo calibre são particularmente susceptíveis a alterações estruturais e funcionais, considera-se que a DE é um sinal preditivo de outras patologias associadas ao sistema cardiovascular^{5,7,11,16,24}.

Em resumo, a DE pode representar apenas a *ponta do iceberg*, devendo a sua presença alertar para a presença de patologia cardiovascular potencialmente grave¹⁶. Assim, os factores de risco cardiovascular conço-

rrentes para a DE, deverão constituir alvo de estratégias também para a prevenção desta patologia^{5,17,18}.

DISFUNÇÃO ERÉCTIL E OBESIDADE

A obesidade, doença crónica em que o excesso de gordura acumulada no tecido adiposo se associa a um risco acrescido de diversas morbilidades e mortalidade, atinge actualmente proporções epidémicas^{25,26}. Estima-se que cerca de 750 milhões de pessoas tenham excesso de peso (índice de massa corporal* [IMC]: 25.0-29.9 kg/m²) e 315 milhões sejam obesos (IMC \geq 30 kg/m²)²⁶.

Estudos recentes indicam uma elevada prevalência de DE em homens obesos^{7,15,17,23,27-30}. A prevalência de excesso de peso ou obesidade em homens que referem DE poderá ser superior a 79%²⁷, embora os factores de risco vasculares frequentemente relacionados com a obesidade tenham um papel significativo²¹. É de salientar, que foi já demonstrada uma maior associação entre obesidade e risco de DE, do que entre DE e HTA, ou DE e ingestão de alimentos ricos em colesterol¹⁵.

Os resultados dos trabalhos de Kratzik et al²⁸, sobre a influência da idade e IMC no risco de DE, permitiram concluir que o risco de DE aumenta 8.2% por ano de vida e 7.6% por 1 kg/m². Estes dados são corroborados por outros autores levando-os a considerar a obesidade como mais um factor independente preditivo de DE^{17,23,31}.

O tecido adiposo em geral, e a adiposidade visceral em particular, é um tecido metabolicamente activo com acção no processo inflamatório. A produção de citocinas e factores de crescimento por este tecido, por si só conduz a lesão endotelial, migração celular e proliferação das células musculares lisas^{32,33}. Entre as várias citocinas libertadas pelos adipócitos, o factor de necrose tumoral- α (TNF- α) e a interleucina-6 (IL-6) parecem ser os factores que exercem maior influência na função endotelial, induzindo a expressão de citocinas quimiotáticas e moléculas de adesão, as quais são cruciais no processo aterogénico¹⁰. Os indivíduos obesos apresentam alterações dos índices de função endotelial e concentrações superiores das citocinas proinflamatórias IL-6, IL-8, IL-18 e PCR, tendo Giugliano et al³⁴ verificado que o comprometimento

da função endotelial era superior em homens obesos com DE comparativamente aos obesos sem a doença.

Assim, a obesidade apresenta-se como um dos factores de risco para a deterioração do endotélio em geral e da vascularização peniana em particular⁵⁻⁷.

Por outro lado, a obesidade associa-se com frequência à resistência à insulina, o que leva à diminuição significativa dos efeitos hemodinâmico e vasodilatador desta hormona³⁵. A disfunção endotelial causada pela obesidade e resistência à insulina parece ser causada por um aumento no stress oxidativo³⁶. A obesidade, tal como outros factores de risco para a DCV, pode mesmo ser considerada um estado crónico de stress oxidativo e inflamação pois aumenta a produção de radicais livres (radicais superóxido e outras espécies reactivas de oxigénio), o que compromete a biodisponibilidade de NO para as células alvo. Com base nisto, Roberts et al³⁷, verificaram em homens obesos que participaram em programas de redução de peso, através da modificação do padrão alimentar e da prática regular de exercício físico, redução dos indicadores de stress oxidativo e níveis de PCR o que se associou a uma maior disponibilidade de NO e consequente melhoria da função erétil. Alterações do estilo de vida que conduzam à diminuição dos níveis de PCR podem contribuir para a melhoria da doença vascular peniana e, por conseguinte, da função erétil³⁸.

Embora os estudos disponíveis relacionem positivamente o excesso de peso com o risco de DE vasculogénica, não podemos negligenciar o papel marcado da obesidade para o desenvolvimento de comorbilidades como DM, HTA e hiperlipidemia.

O síndrome metabólico (SM) é definido pela presença de 3 dos 5 seguintes factores de risco: obesidade abdominal, aumento da pressão arterial, aumento da glicemia em jejum, hipertrigliceridemia, e diminuição das HDL-CT. Sabe-se que todos estes factores promovem a disfunção endotelial e por isso são partilhados com a DE^{36,39}. Assim, não constitui surpresa que a DE seja muito frequente em homens com SM^{20,29,40-43}.

Gunduz et al²⁹, verificaram que todos os indivíduos com SM da sua amostra apresentavam DE e que, independentemente, da presença de SM, a DE estava presente em 95.7% dos doentes obesos (IMC \geq 30.0 kg/m²). Neste trabalho também se verificou que a DE não se correlacionava significativamente com os níveis de CT ($p > 0.05$), mas somente quando à hipercolesterolemia se associava a HTA ($p < 0.01$), o que levou os autores a concluir que após o SM, os factores de risco mais importantes para a DE são a obesidade e a combinação de hipercolesterolemia e HTA. Estes resultados foram posteriormente corro-

*A utilização do índice de massa corporal (IMC) ou índice de Quetelet (razão do peso em quilogramas pelo quadrado da estatura em metros) [Quetelet A. *Physique Sociale: essai sur le développement des facultés de l'homme*. Brussels, Belgium: C Muquardt; 1869], para definir e classificar a obesidade, foi recomendada pelo *National Institutes of Health*, em 1998. Embora se reconheçam diversas limitações deste índice, ele apresenta uma boa correlação com a quantidade de gordura corporal na maioria dos indivíduos.

borados por Esposito et al²⁰. Estes autores, para além de constatarem a grande prevalência de DE em homens com SM (26.7 vs 13%; $p = 0.03$), verificaram também que a prevalência de DE aumentava com o número de critérios de diagnóstico para esta síndrome, sugerindo que o efeito cumulativo do risco cardiovascular pode ser fulcral para a patogénese da DE.

Assim, tem-se vindo a estudar os benefícios da redução ponderal e da prática regular de exercício físico como medidas que visem melhorar a função eréctil.

Esposito et al⁴⁴, para além de terem verificado que a adopção da dieta tipicamente Mediterrânea se associava à diminuição da prevalência de SM, bem como à melhoria da função endotelial e a uma significativa redução dos marcadores sistémicos de inflamação vascular, verificaram também em homens obesos com DE que um programa intensivo para perda de peso, através de aconselhamento dietético personalizado e um plano de exercício físico, para além duma maior perda de peso (IMC de 36.9 ± 2.5 para 31.2 ± 2.1 vs IMC de 36.4 ± 2.3 para 35.7 ± 2.5) ($p < 0.001$), alterações favoráveis da função endotelial avaliada pelos níveis circulantes de IL-6 ($p = 0.03$) e PCR ($p = 0.02$), em relação ao grupo controlo que apenas recebeu recomendações genéricas. De salientar que no grupo de intervenção se registou uma melhoria significativa da função eréctil ($p < 0.001$) em 31% dos homens. Os autores concluíram que alterações no estilo de vida podem melhorar a função eréctil em cerca de 1/3 dos indivíduos obesos com DE⁴⁵. Os resultados deste último trabalho estão de acordo com os estudos disponíveis que revelam que a prática regular de exercício físico está associada à redução do risco de DE e/ou melhoria da função eréctil em 30%, enquanto que a obesidade o aumenta na mesma proporção^{18,44}.

Deste modo, admite-se 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, seja imperativa para a profilaxia da doença⁴. A European Association of Urology⁴⁶ recomenda mesmo que as alterações comportamentais, como as enunciadas, deverão preceder ou acompanhar o tratamento da DE.

PERSPECTIVAS FUTURAS

Apesar de existir muita informação relativamente à história natural da DE, pouca atenção tem sido dada à sua profilaxia. Dado que a reversão espontânea da DE não é frequente, e pelo facto dos tratamentos médicos serem invasivos, dispendiosos, ou se desconhecerem os seus efeitos a longo-prazo, a identificação de potenciais meios de prevenção torna-se imperativa.

Tal como em todo o sistema vascular, a manutenção da viabilidade vascular cavernosa está sob o controlo de factores de crescimento angiogénicos que promovem a proliferação e migração de células endoteliais e musculares lisas⁴⁷, reconhecendo-se já que as terapêuticas conducentes à neovascularização peniana são promissoras quer na prevenção quer no tratamento de muitas das formas de DE⁴⁸.

Apesar dos acontecimentos celulares e moleculares envolvidos na regulação da neovascularização peniana ainda não serem totalmente conhecidos, sabe-se que a sobrevivência da célula endotelial depende continuamente do balanço entre factores pró e anti-angiogénicos, pelo que uma melhor compreensão destes mecanismos permitirá a identificação de novas abordagens preventivas e terapêuticas.

Todavia, os potenciais benefícios da redução ponderal são de especial relevância para os indivíduos com DE e factores de risco cardiovascular, pois não só poderão melhorar a sua saúde em geral como também a função eréctil. No futuro, serão necessários mais estudos epidemiológicos que clarifiquem a importância da adopção de estilos de vida saudáveis na prevenção e controlo da DE.

Referências bibliográficas

1. National Institutes of Health Consensus Conference. Impotence: National Institutes of Health Development Panel on Impotence. *JAMA*. 1993;270:83-90.
2. McKinlay JB. The worldwide prevalence and epidemiology of erectile dysfunction. *Int J Impot Res*. 2000;12 Suppl 4:S6-11.
3. Althof SE. Quality of life and erectile dysfunction. *Urology*. 2002;59:803-10.
4. Montague DK, Jarow JP, Broderick GA, Dmochowski RR, Heaton JP, Lue TF, et al. Chapter 1: Management of erectile dysfunction: an AUA Update. *J Urol*. 2005;174:230-9.
5. Kolodny L. Erectile dysfunction and vascular disease. What is the connection? *Postgrad Med*. 2003;114:30-40.
6. Melman A, Gingell JC. The epidemiology and pathophysiology of erectile dysfunction. *J Urol*. 1999;161:5-11.
7. Sullivan ME, Keoghane SR, Miller MA. Vascular risk factors and erectile dysfunction. *BJU Int*. 2002;87:838-45.
8. 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.
9. Bivalacqua T, Usta M, Champion H, Kadowitz PJ, Hellstrom WJG. Endothelial dysfunction in erectile dysfunction: role of endothelium in erectile physiology and disease. *J Androl*. 2003;24:S17-37.
10. Esposito K, Giugliano D. Obesity, the metabolic syndrome, and sexual dysfunction. *Int J Impot Res*. 2005;17:391-8.
11. Brunner H, Cockcroft JR, 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.
12. Johannes CB, Araujo AB, Feldman HA, Derby CA, Kleinman KP, McKinlay JB. 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.
13. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ, McKinlay JB. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol*. 1994;151:54-61.

14. Martín-Morales A, Sánchez-Cruz JJ, Sáenz de Tejada I, Rodríguez-Vela L, Jiménez-Cruz JF, Burgos-Rodríguez R. Prevalence and independent risk factors for erectile dysfunction in Spain: results of the Epidemiología de la Disfunción Erectil Masculina Study. *J Urol.* 2001;166:569-75.
15. Nehra A, Kulaksizoglu H. Global perspectives and controversies in the epidemiology of male erectile dysfunction. *Curr Opin Urol.* 2002;12:493-6.
16. Montorsi P, Montorsi F, Schulman CC. Is erectile dysfunction the tip of the iceberg of a systemic vascular disorder? *Eur Urol.* 2003;22:352-4.
17. Derby CA, Mohr BA, Goldstein I, Feldman HA, Johannes CB, McKinlay JB. Modifiable risk factors and erectile dysfunction: can lifestyle changes modify risk? *Urology.* 2000;56:302-6.
18. Bacon CG, Mittleman MA, Kawachi I, et al. 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.
19. Roth A, Kalter-Leibovici O, Kerbis Y, Tenenbaum-Koren E, Juza C, Sobol T, et al. Prevalence and risk factors for erectile dysfunction in men with diabetes, hypertension, or both diseases: a community survey among 1,412 Israeli men. *Clin Cardiol.* 2003;26:25-30.
20. 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.
21. Chung WS, Sohn JH, Park YY. Is obesity an underlying factor in erectile dysfunction? *Eur Urol.* 1999;36:68-70.
22. Shabsigh R, Perelman MA, Lockhart DC, Lue TF, Broderick GA. Health issues of men: Prevalence and correlates of erectile dysfunction. *J Urol.* 2005;174:662-7.
23. Shiri R, Koskimäki J, Hakama M, et al. Effect of life-style factors on incidence of erectile dysfunction. *Int J Impot Res.* 2004;16:389-94.
24. Blumentals WA. 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.
25. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation. WHO Technical Reports, No 894. Geneva: World Health Organization; 2000.
26. World Health Organization, Nutrition Section. Controlling the Global Obesity Epidemic [accedido Nov 2006]. Disponible en: <http://www.who.int/nut/obs.htm>
27. Walczak MK, Lokhandwala N, Hodge MB, Guay AT. Prevalence of cardiovascular risk factors in erectile dysfunction. *J Gend Specif Med.* 2002;5:19-24.
28. Kratzik CW, Schatz G, Lunglmayr G, et al. The impact of age, body mass index and testosterone on erectile dysfunction. *J Urol.* 2005;174:240-3.
29. Gundüz MI, Gümüş BH, Sekuri C. Relationship between metabolic syndrome and erectile dysfunction. *Asian J Androl.* 2004;6:355-8.
30. Bacon CG. A prospective study of risk factors for erectile dysfunction. *J Urol.* 2006;176:217-21.
31. Burchardt M, Burchardt T, Baer L, Kiss AJ, Pawar RV, Shabsigh A, et al. Hypertension is associated with severe erectile dysfunction. *J Urol.* 2000;164:1188-91.
32. Bhagat K, Balance P. Inflammatory cytokines impair endothelium dependent dilatation in human veins in vivo. *Circulation.* 1997;96:3042-7.
33. Romano M. Role of IL-6 and its soluble receptor in induction of chemokines and leukocyte recruitment. *Immunity.* 1997;6:315-25.
34. Giugliano F, Esposito K, di Palo C, Ciotola M, Giugliano G, Marfella R, et al. Erectile dysfunction associates with endothelial dysfunction and raised proinflammatory cytokines levels in obese men. *J Endocrinol Invest.* 2004;27:665-9.
35. 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.
36. Ceriello A, Motz E. Is oxidative stress the pathogenic mechanism underlying insulin resistance, diabetes, and cardiovascular disease? The common soil hypothesis revisited. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;24:816-23.
37. Roberts C, Vaziri ND, Barnard RJ. Effect of diet and exercise intervention on blood pressure, insulin, oxidative stress and nitric oxide availability. *Circulation.* 2002;106:2530-2.
38. Billups KL, Kaiser DR, Kelly AS, Wetterling RA, Tsai MY, Hanson H, et al. 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.
39. Celermajer DS, Sorensen KE, Bull C, Robinson J, Deanfield JE. Endothelium-dependent dilation in the systemic arteries of asymptomatic subjects relates to coronary risk factors and their interactions. *J Am Coll Cardiol.* 1994;24:1468-74.
40. Bal K, Oder M, Sahin AS, 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.
41. Ponholzer A, Temml C, Obermayr R, et al. Is ED an indicator for increased risk of coronary heart disease and stroke? *Eur Urol.* 2005;48:513-8.
42. Demir T. Prevalence of erectile dysfunction in patients with metabolic syndrome. *Int J Urol.* 2006;13:385-8.
43. Bansal TC, Guay AT, Jacobson J, Woods BO, Nesto RW. Incidence of metabolic syndrome and insulin resistance in a population with organic erectile dysfunction. *J Sex Med.* 2005;2:96-103.
44. 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.
45. 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.
46. Wespes E, Amar E, Hatzichristou D, Montorsi F, Pryor J, Vardi Y. Guidelines on Erectile Dysfunction. European Association of Urology; 2007 April. Disponible en: http://www.uroweb.org/index.php?structure_id=140.
47. Liu X, Lin C, Graziottin T, Resplande J, Lue TF. Vascular endothelial growth factor promotes proliferation and migration of cavernous smooth muscle cells. *J Urol.* 2001;166:354-60.
48. Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N Engl J Med.* 1971;285:1182-6.