

Disfunción eréctil y enfermedad cardiovascular: ¿qué sabemos hasta el momento?

Carrillo-Córdova Luis Daniel,¹ Carrillo-Esper Raúl,² Villena-López Elba Luz,¹ Carrillo-Córdova Jorge Raúl,³ Carrillo-Córdova Carlos Alberto,⁴ Carrillo-Córdova Dulce María.⁴



■ RESUMEN

La prevalencia de la disfunción eréctil (DE) abarca del 20% a 35% de la población general, y en pacientes con enfermedad cardiovascular (ECV), ésta puede ser del 50% a 70%. La asociación de DE con los factores de riesgo para ECV puede ser explicada por daño endotelial de los vasos peneanos, los cuales tienen un papel crucial para lograr y mantener una erección. La presencia y severidad de la DE se correlaciona con la presencia de ECV, y es un síntoma precoz de enfermedad aterogénica. Por lo tanto, todo paciente con DE tiene que ser estudiado de forma directa y agresiva para diagnosticar o tratar de manera precoz la ECV, ya que se ha encontrado que presentan un mayor número de muertes y complicaciones asociadas a esta.

Palabras clave: Disfunción eréctil, enfermedad cardiovascular, daño endotelial, México.

■ ABSTRACT

There is a 20% to 35% prevalence of erectile dysfunction (ED) in the general population and it can be 50% to 70% in patients with cardiovascular disease (CVD). ED association with CVD risk factors can be explained by penile vessel endothelial damage, given that these vessels play a crucial role in achieving and maintaining erection. The presence and severity of ED is correlated with the presence of CVD and is an early symptom of atherogenic disease. A large number of deaths and complications associated with CVD have been found in ED patients, therefore they should be directly and aggressively studied for CVD in order to receive early diagnosis and treatment.

Keywords: *Erectile dysfunction, cardiovascular disease, endothelial damage, Mexico.*



1 Departamento de Cirugía, Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", México D.F., México.

2 Unidad de Terapia Intensiva, Fundación Clínica Médica Sur, México D.F., México.

3 Departamento de Cirugía, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", México D.F., México.

4 Universidad Nacional Autónoma de México, México D.F., México.

Correspondencia: Dr. Luis Daniel Carrillo Córdova. Cerro Teponaxtle 109, Colonia Campestre Churubusco, C.P. 04200, México D.F., México. Teléfono: (55) 5689 5614. Correo electrónico: ldcarcor@hotmail.com

■ INTRODUCCIÓN

La disfunción eréctil (DE) se define como la incapacidad de lograr o mantener una erección capaz de satisfacer el desempeño sexual.¹ Existe evidencia que muestra la correlación existente entre la DE, hipertensión, dislipidemia y diabetes, hecho que apoya una etiología vascular de la DE.² Los factores de riesgo cardiovascular han sido encontrados también en pacientes con DE, y su severidad se ha relacionado con el número y severidad de estos.^{3,4}

Aunado a esto, se ha reportado DE en pacientes con enfermedad vascular como: enfermedad coronaria (EC),^{5,6} enfermedad cerebrovascular⁷ y disfunción endotelial secundaria a infección por virus de hepatitis.⁸ Todo esto, se puede explicar tomando en cuenta que la DE y las enfermedades vasculares comparten una disfunción de la vía del óxido nítrico, la cual conlleva a una incapacidad de vasodilatación de manera temprana, llegando a anomalías estructurales en su fase crónica.

■ PATOGÉNESIS

La DE es un fenómeno neurovascular mediado por hormonas, mecanismos biomecánicos e interacciones bioquímicas locales. En el pasado, se consideraba a la DE como una enfermedad de origen principalmente psicológico, pero hoy en día se ha demostrado que la mayoría de los pacientes con DE tienen una enfermedad orgánica de base, caracterizada en la mayoría de los casos por patología vascular asociada a disfunción endotelial. Los pacientes con DE muy frecuentemente sufrirán un fuerte estrés psicológico por causa de su enfermedad. Por lo tanto, se puede llegar a la conclusión de que la DE tiene un componente tanto orgánico como psicológico.¹

■ FUNCIÓN ERÉCTIL NORMAL

La erección peniana es un proceso hemodinámico que depende de la interacción entre los sistemas nervioso, endocrino y vascular. Con la estimulación sexual, los sistemas parasimpático y simpático favorecen la producción de monofosfato de guanosina cíclico (cGMP), resultando en la relajación del músculo liso vascular y el incremento del flujo sanguíneo del pene. Este incremento en el flujo ocasiona la expansión del espacio sinusoidal, comprimiendo los espacios venosos e impidiendo que la sangre fluya fuera del pene, y así se mantiene una erección rígida.²

■ DISFUNCIÓN ERÉCTIL

La DE es el resultado de factores físicos (hormonal, nervioso, vascular o cavernoso) y psicológicos, que interfieren

en esta secuencia. Dentro de las causas físicas se incluyen procesos quirúrgicos que dañan alguna de estas vías y enfermedades sistémicas, que afectan el endotelio vascular o la función nerviosa, tales como la obesidad, hipertensión, diabetes, dislipidemia, tabaquismo, enfermedad vascular periférica y EC. El papel de la enfermedad vascular es pilar para explicar la fisiopatología de esta enfermedad, actualmente se acepta que en la mayoría de los casos de DE subyacen a una enfermedad vascular de origen endotelial. La combinación de disfunción endotelial y una función alterada del flujo sanguíneo mediada por el músculo liso, llevan a la dificultad o incapacidad de lograr o mantener una erección.²⁻⁴

■ FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

Existe evidencia que demuestra la asociación entre DE y los factores de riesgo para enfermedad cardiovascular (ECV). Los factores de riesgo cardiovascular que han demostrado una asociación con la DE son: diabetes mellitus, obesidad, tabaquismo e hipertensión.⁹ Se ha descrito la alta prevalencia de enfermedades, tales como: hipertensión, dislipidemia y diabetes mellitus en grandes poblaciones de pacientes con DE, estando presente en el 68% de estos, alguno de estos tres diagnósticos.² Un estudio canadiense demostró la asociación entre DE, hiperglicemia, glucosa alterada en ayuno y síndrome metabólico.¹⁰ Los pacientes con diabetes mellitus tienen una probabilidad tres veces mayor a desarrollar DE, cuando se comparan con población sana. La prevalencia de DE en estos pacientes puede llegar a ser tan alta como del 75%, siendo el tiempo de evolución con diabetes mellitus y los niveles de hemoglobina glucosilada, los factores que más influyen en el desarrollo de DE.^{11,12} Con la evidencia existente es posible afirmar que los factores de riesgo para ECV lo son también para la DE, convirtiéndola en un indicador temprano de ésta (**Figura 1**).

■ DISFUNCIÓN ENDOTELIAL

La ateroesclerosis es un evento que inicia durante la infancia de manera asintomática, siendo clínicamente evidente en la edad adulta. El primer evento en presentarse durante la evolución de la ateroesclerosis es la disfunción endotelial. Esta inicia con una disminución de los agentes vasodilatadores, siendo el más importante el óxido nítrico, con vasoconstricción subsecuente, durante esta etapa la pared de los vasos muestra una estructura normal; el daño repetido a ésta, lleva a alteraciones macroscópicas observadas en la enfermedad crónica.

Este daño endotelial ocasiona la formación de una placa que causa dilatación de la pared elástica del vaso, y finalmente, la obstrucción crónica o una ruptura

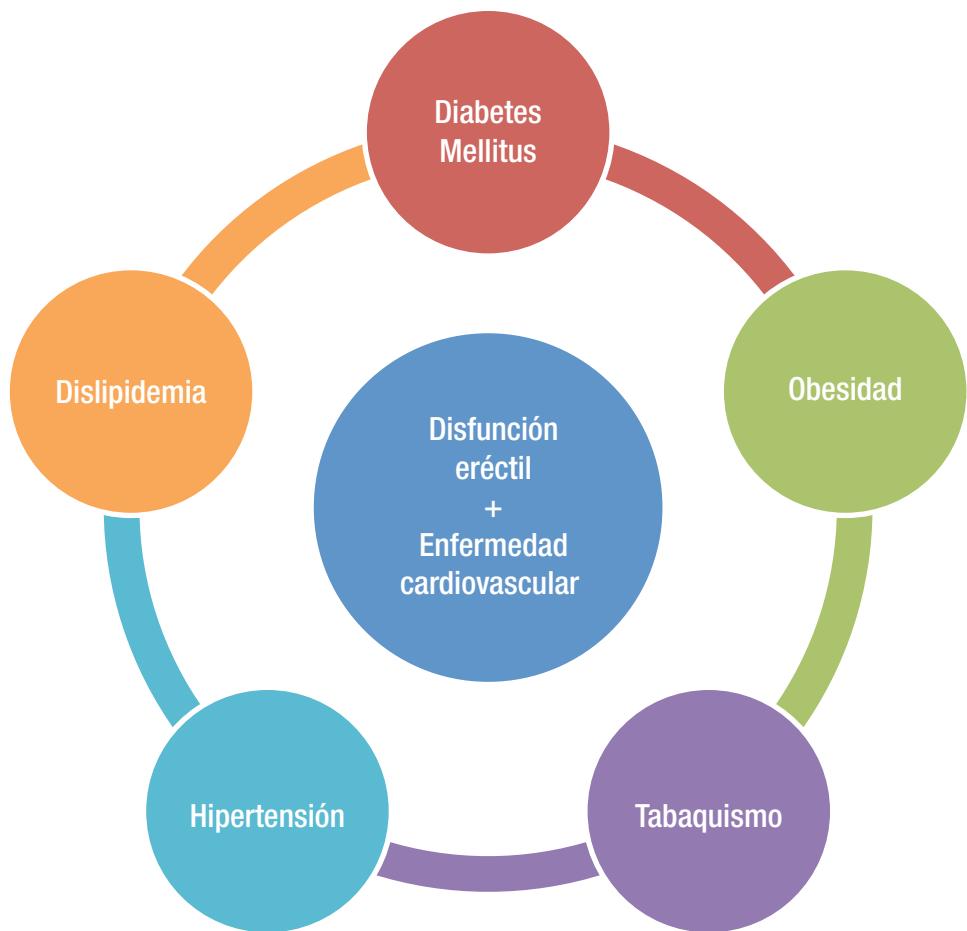


Figura 1. Factores de riesgo cardiovascular asociados a disfunción eréctil. Los factores de riesgo cardiovascular que han demostrado una asociación directa con disfunción eréctil en distintos ensayos clínicos son: diabetes mellitus, obesidad, tabaquismo, hipertensión y dislipidemia.

aguda, que desencadena los eventos cardiovasculares agudos.¹³ Este crecimiento crónico de la placa permite una dilatación de la pared del vaso de hasta un 40%, pero una vez alcanzado este, la placa comienza a obstruir el flujo sanguíneo, dando inicio a la última fase de la ateroesclerosis. Esta etapa es caracterizada por cambios y síntomas clínicos compatibles con obstrucción vascular.

El endotelio juega un papel clave en esta etapa, pues regula la composición y estabilidad de la placa¹⁴ (**Figura 2**). La severidad y la velocidad de desarrollo del proceso aterogénico es el resultado de una interacción entre factores ambientales, genéticos, bioquímicos y mecánicos. Los factores de riesgo cardiovascular son clave para el pronóstico y evolución de la aterogénesis. Se ha demostrado que el grado de disfunción endotelial

se relaciona con el número de factores de riesgo presentes en el paciente, y con la incapacidad de vasodilatación mediada por óxido nítrico.^{15,16}

■ DISFUNCIÓN ERÉCTIL Y DISFUNCIÓN ENDOTELIAL

La disfunción endotelial es una pieza clave en el paciente con DE, especialmente durante la primer etapa de esta enfermedad. Esta etapa es seguida por un flujo arterial deficiente de las arterias hipogástrica y pudenda, fibrosis cavernosa e hipoxia, que en conjunto acentúan la progresión de la disfunción sexual.¹⁷ Dentro de la evidencia científica que demuestra una relación entre la disfunción endotelial y la DE (**Figura 3**), sobresalen los trabajos realizados por Bocchio y colaboradores,¹⁸

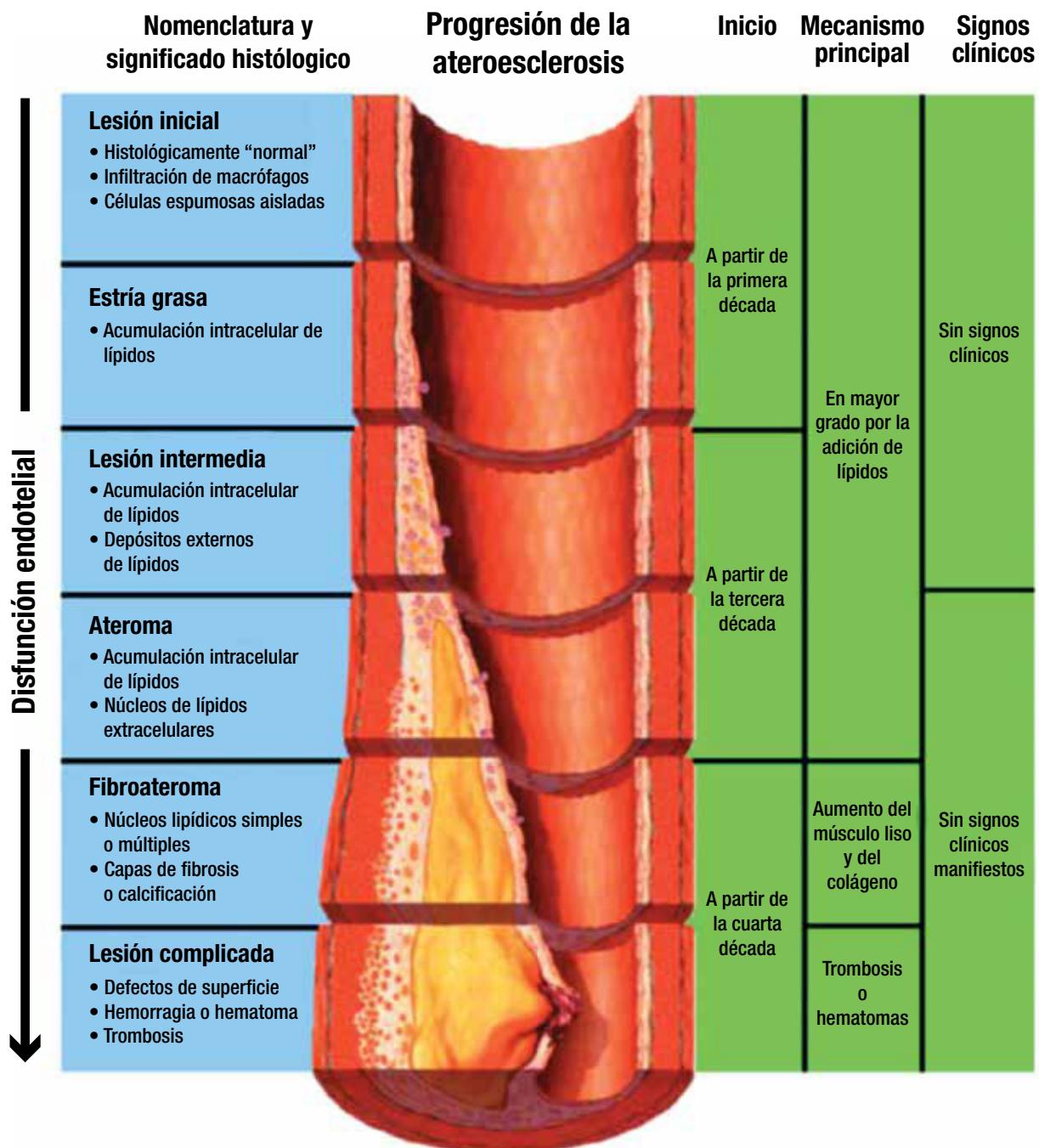


Figura 2. Disfunción endotelial. En la figura se muestran los diferentes estadios en el desarrollo de la placa aterogénica mediada por la disfunción endotelial.

donde se compararon marcadores séricos de activación endotelial en 45 pacientes con DE, pero sin factores de riesgo para ECV (grupo uno), en 45 pacientes con DE y factores de riesgo para ECV (grupo dos) y en un grupo control de 25 sujetos sanos.

Posteriormente, los pacientes con DE fueron divididos en dos grupos, DE con diabetes (grupo tres) y DE con hipertensión (grupo cuatro). El Doppler peniano fue negativo en el grupo uno, y positivo para los grupos dos y tres. Los niveles de marcadores de daño endotelial fueron significativamente más altos en el grupo uno, que en el grupo control. El marcador que mostró ser el mejor predictor para DE fue la endotelina-1, siendo sugerido por el autor como un marcador temprano de DE, independiente de los factores de riesgo cardiovascular. Kaiser y colaboradores¹⁹ midieron la vasodilatación dependiente e independiente del endotelio en 30 sujetos con diagnóstico de DE vasculogénica (definida como un pico sistólico en el Doppler peneano < 35 cm/s), pero sin factores de riesgo cardiovascular ni enfermedad vascular. Compararon sus mediciones con un grupo control de 27 sujetos sanos.

El flujo arterial braquial así como la vasodilatación mediada por la nitroglicerina fueron significativamente menores en los pacientes con DE, llegando a la conclusión que la DE en estos pacientes era secundaria a enfermedad vascular periférica. Elesber y colaboradores²⁰ evaluaron la función endotelial coronaria en 56 pacientes con sospecha de EC, pero con angiograma coronario normal. Se formaron dos grupos, el primero con una respuesta normal a los vasodilatadores (n=24) y el segundo con respuesta anormal (n=32). Los pacientes del segundo grupo mostraron una función sexual anormal, evaluada por medio del índice internacional de función eréctil, así como niveles mayores de dimetil L-arginina asimétrica (DAA). Este fue el primer estudio en

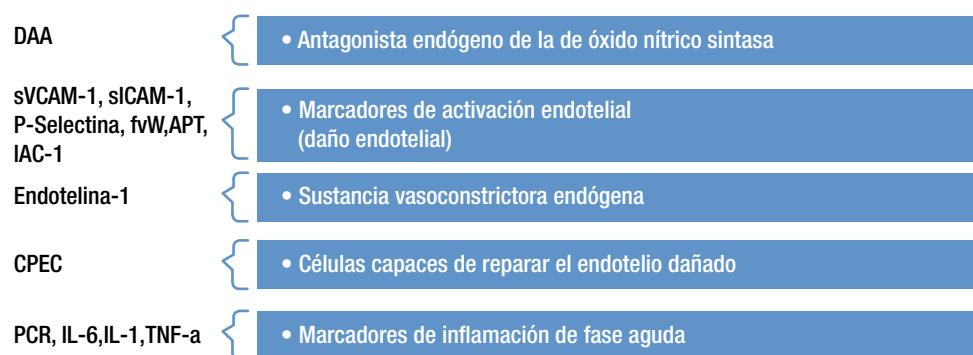
demostrar una correlación entre EC secundaria a disfunción endotelial y DE. Una concentración plasmática aumentada de DAA podría jugar un papel clave en los mecanismos de disfunción endotelial de estos pacientes. Este grupo de estudios demuestran el rol de la disfunción endotelial en etapas tempranas de la DE. Esta disfunción puede ser evaluada en la circulación coronaria y periférica, pudiendo ser reflejo de una patología generalizada del músculo liso vascular.

Los factores de riesgo clásicos para ECV no son los únicos determinantes de disfunción endotelial. Se ha descrito que un estado subclínico de inflamación crónica es un factor de riesgo adicional al desarrollo de aterogénesis. Un estudio reciente demostró la relación que existe entre síndrome metabólico, DE y enfermedad carotídea.²¹ Midieron la concentración sérica de distintas citosinas de fase aguda (IL-1, IL-6, TNF- α , PCR) y de marcadores protrombóticos (fvW, factor de activación del plasminógeno-1, activador tisular del plasminógeno y fibrinógeno) en pacientes con DE y EC. Reportaron un aumento significativo de estos marcadores en pacientes con DE y EC. Con estos resultados los autores sugirieron que tanto la EC como la DE, son patologías de base inflamatoria y pueden ser consideradas enfermedades equivalentes.

Con estos estudios se puede afirmar que pacientes con DE tienen un riesgo a 10 años de desarrollar ECV, igual a la de un paciente diagnosticado con diabetes o EC.

■ RELACIÓN ENTRE DISFUCIÓN ERÉCTIL Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

En el ensayo de prevención de cáncer de próstata,²² 9457 sujetos pertenecientes al grupo placebo, fueron



DAA: dimetil L-arginina asimétrica; sVCAM-1: molécula de adhesión celular soluble; sICAM-1: molécula de adhesión intracelular; fvW: factor de von Willebrand; PCR: proteína C reactiva; IL-1: interleucina 1; IL-6: interleucina 6; TNF- α : factor de necrosis tumoral α ; APT: activador del plasminógeno tisular.

Figura 3. Marcadores séricos de daño endotelial en pacientes con disfunción eréctil.

evaluados en intervalos de tres meses para DE y ECV subsecuente, se incluyó infarto de miocardio (IM), revascularización coronaria, accidente cerebral vascular (ACV), ataque isquémico transitorio (AIT), insuficiencia cardiaca congestiva (ICC), infarto cardiaco fatal (ICF) y arritmias cardíacas secundarias a IM. El riesgo relativo (RR) ajustado a otros factores de riesgo fue de 1.45 (intervalo de confianza IC 95% = 1.25-1.69; $p < 0.001$) para sujetos con diagnóstico de DE. Con estos datos, los autores concluyeron que cuando existe historia de DE, este factor independiente confiere más riesgo que el antecedente personal o familiar de IM, tabaquismo y dislipidemia, de padecer un evento vascular nuevo (RR = 1.36, 1.57 y 1.05, respectivamente). Este estudio apoyó la idea de que la DE es una enfermedad predominantemente de origen vascular.

Distintos estudios realizados en pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus, han mostrado que la DE se asocia a un mayor riesgo de eventos vasculares futuros. Gazzaruso y colaboradores²³ realizaron un estudio en 291 pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, con EC subclínica, y encontró que aquellos que desarrollaron eventos cardiovasculares graves (IM, ECV, ICF), en el curso de cuatro años tenían una prevalencia mayor de DE (61.2%), que los que permanecieron con enfermedad silente (36.4%) ($p = 0.001$). Tras el análisis multivariado, la DE mostró ser un importante predictor de ECV, y aún sabiendo que los pacientes con diabetes tienen un riesgo aumentado de padecer ECV, el hecho de ser diagnosticados con DE aumenta aún más este riesgo. Ma y colaboradores²⁴ estudiaron 2 306 pacientes con diagnóstico de diabetes y sin evidencia de padecer ECV. En el curso de cuatro años, la incidencia de ECV fue mayor cuando coexistía el diagnóstico de DE (19.7/1 000 persona-año) en comparación con los que no tenían (9.5/1 000 persona-año). Tras el análisis y el ajuste de distintos factores como edad, tiempo de evolución con la enfermedad, hipertensión y albúminuria, la DE permaneció como un predictor independiente de ECV (RR = 1.58; IC 95% = 1.08-2.30; $p = 0.018$).

■ LA DISFUCIÓN ERÉCTIL PRECEDE Y PREDICE A LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

En un estudio realizado en una población de 1 549 hombres con ECV, se encontró que aquellos con DE tenían un riesgo dos veces mayor de morir por cualquier tipo de enfermedad (11.3% vs 5.6%) y 1.6 veces mayor riesgo de morir por complicaciones cardiovasculares, tales como: IM, ACV, ICF, ICC (16.2% vs 10.3%) durante un seguimiento realizado por 54 meses.²⁵

Estudios de imagen respaldan los estudios ya mencionados. Jackson y Padley²⁶ estudiaron 20 pacientes con DE y sin ECV o diabetes. Once presentaron

puntuaciones de calcio en las arterias coronarias de 5, y EC demostrada por angiografía (EC), además dos presentaron electrocardiograma alterado. Cuatro pacientes presentaron puntuaciones de calcio entre seis y 17; y enfermedad de placa simple cuando se realizó tomografía axial computarizada (TAC). Con estos datos, se concluyó que la DE puede ser un predictor subclínico de EC indetectable por medio de electrocardiografía. Min y colaboradores,²⁷ estudiaron 221 hombres sometidos a TAC bajo estrés cardiaco. Encontraron que los pacientes con DE presentaron EC en niveles más severos (con puntuación igual o mayor a 8), que los pacientes sin DE (43% vs 17%). La disfunción del ventrículo izquierdo fue significativamente más común en los pacientes con DE (24% vs 11%). Montorsi y colaboradores^{28,29} dividieron a un grupo de 285 pacientes en tres grupos: grupo uno, pacientes con síndrome coronario agudo (SICA) y enfermedad de un vaso; grupo dos, SICA con enfermedad de dos y cuatro vasos; y finalmente, grupo tres, síndrome coronario crónico. El grupo control estuvo conformado por 95 pacientes con EC, pero arterias coronarias normales en angiografía. La prevalencia de DE se correlacionó con el grado de EC y con el número de síntomas, cuando se realizó una regresión logística se encontró que la edad (OR = 1.1), enfermedad de un vaso vs enfermedad de dos y tres vasos (OR = 2.53) y SICA vs síndrome coronario crónico (OR = 2.32) fueron predictores independientes estadísticamente significativos de DE. En pacientes con EC clínica, la DE precedió en dos a tres años a la EC. Estos resultados apoyan la teoría de que la DE predice y se correlaciona con la severidad de la EC. La hipótesis del "tamaño arterial" puede ayudar a explicar la relación existente entre DE y ECV. La hipótesis afirma que un vaso de mayor calibre puede tolerar mejor la misma cantidad de placa que un vaso de menor calibre.

La arteria peniana tiene un diámetro de 1-2 mm, mientras que la arteria descendente anterior tiene un diámetro de 3-4 mm. Por lo tanto, síntomas de un flujo sanguíneo reducido en la arteria peniana (DE) se verán de manera más precoz, que los síntomas observados en la reducción de flujo de arterias de mayor calibre como lo son las arterias coronarias.¹³

■ CONCLUSIÓN

Esta revisión demuestra la relación existente entre DE y ECV, convirtiendo a la DE en un síntoma predictor de la ECV. Todo paciente con diagnóstico de DE debe ser considerado como un paciente con ECV hasta no demostrar lo contrario. La disfunción endotelial es la vía en común entre estas dos patologías, estando presente desde etapas precoces de la enfermedad hasta el desarrollo de la placa arterial. La literatura médica revisada, demuestra que la DE es un predictor independiente del desarrollo de ECV, mostrando también una correlación con la

intensidad de ésta. Los médicos deben interrogar de manera dirigida, antecedentes de DE en todos los hombres, y tiene que perderse el tabú que existe al hablar de esta enfermedad. Pruebas de función cardiaca invasivas y no invasivas deberán ser realizadas en pacientes con diagnóstico de DE, y un tratamiento agresivo deberá ser instaurado, ya que la DE se considera una enfermedad equivalente a ECV.

■ CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

■ FINANCIAMIENTO

Los autores no recibieron patrocinio para llevar a cabo este artículo.

REFERENCIAS

1. NIH Consensus Conference. Impotence. NIH Consensus Development Panel on Impotence. *JAMA* 1993;270(1):83-90.
2. Seftei AD, Sun P, Swindle R. The prevalence of hypertension, hyperlipidemia, diabetes mellitus and depression in men with erectile dysfunction. *J Urol* 2004;171(6 Pt 1):2341-2345.
3. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou D, et al. Impotence and its medical and psychological correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol* 1994;151(1):54-61.
4. Bortolotti A, Parazzini F, Colli E, et al. The epidemiology of erectile dysfunction and its risk factors. *Int J Androl* 1997;20(6):323-334.
5. Montorsi F, Brigand 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(3):360-364.
6. Kloner R, Mullin S, Shook T, et al. Erectile dysfunction in the cardiac patient: how common and should we treat? *J Urol* 2003;170(2 Pt 2):S46-50.
7. Korpelainen JT, Kauhanen ML, Kemola H, et al. Sexual dysfunction in stroke patients. *Acta Neurol Scand* 1998;98(6):400-405.
8. Durazzo M, Premoli A, Di Bisceglie C, et al. Male sexual disturbances in liver diseases: what do we know? *J Endocrinol Invest* 2010;33(7):501-505.
9. Saigal CS, Wessells H, Pace J, et al. Predictors and prevalence of erectile dysfunction in a racially diverse population. *Arch Intern Med* 2006;166(2):207-212.
10. Grover SA, Lowenstein I, Kaouache M, et al. The prevalence of erectile dysfunction in the primary care setting: importance of risk factors for diabetes and vascular disease. *Arch Intern Med* 2006;166(2):213-219.
11. Bacon CG, Hu FB, Giovannucci E, et al. Association and type and duration of diabetes with erectile dysfunction in a large cohort of men. *Diabetes Care* 2002;25(8):1458-1463.
12. Rhoden EL, Ribeiro EP, Riedner CE, et al. Glycosylated hemoglobin levels and the severity of erectile function in diabetic men. *BJU Int* 2005;95(4):615-617.
13. Welt FG, Simon DI. Atherosclerosis and plaque rupture. *Catheter Cardiovasc Interv* 2001;53(1):56-63.
14. Crisby M, Nordin-Fredrikson G, Shah PK, et al. Pravastatin treatment increases collagen content and decreases lipid content, inflammation, metalloproteinases, and cell death in human carotid plaques: implications for plaque stabilization. *Circulation* 2001;103(7):926-933.
15. Vita JA, Treasure CB, Nabel EG, et al. Coronary vasomotor response to acetylcholine relates to risk factors for coronary artery disease. *Circulation* 1990;81(2):491-497.
16. Celermajer DS, Sorensen KE, Bull C, et al. Endothelium-dependent dilation in the systemic arteries of asymptomatic subjects relates to coronary risk factors and their interaction. *J Am Coll Cardiol* 1994;24(6):1468-1474.
17. Azadzoi KM, Goldstein I. Erectile dysfunction due to atherosclerotic vascular disease: the development of an animal model. *J Urol* 1992;147(6):1675-1681.
18. Bocchio 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(4):1601-1604.
19. Kaiser DR, Billups K, Mason C, et al. Impaired brachial artery endothelium-dependent and independent vasodilation in men with erectile dysfunction and no other clinical cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(2):179-184.
20. Elesber AA, Solomon H, Lennon RJ, et al. Coronary endothelium dysfunction is associated with erectile dysfunction and elevated asymmetric dimethylarginine in patients with early atherosclerosis. *Eur Heart J* 2006;27(7):824-831.
21. Vlachopoulos C, Rokkas K, Loakeimidis N, et al. Inflammation, metabolic syndrome, erectile dysfunction and coronary artery disease: common links. *Eur Urol* 2007;52(6):1590-1600.
22. Thompson IM, Tamgen CM, Goodman PJ, et al. Erectile dysfunction and subsequent cardiovascular disease. *JAMA* 2005;294(23):2996-3002.
23. Gazzaruso C, Solerte SB, Pujia A, et al. Erectile dysfunction as a predictor of cardiovascular events and death in diabetic patients with angiographically proven asymptomatic coronary artery disease: a potential protective role for statins and 5-phosphodiesterase inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 2008;51(21):2040-2044.
24. Ma RC, So WY, Yang X, et al. Erectile dysfunction predicts coronary artery disease in type 2 diabetics. *J Am Coll Cardiol* 2008;51(21):2045-2050.
25. Bohm M, Baumhakel M, Teo K, et al. Erectile dysfunction predicts cardiovascular events in high-risk patients receiving telmisartan, ramipril, or both: the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease (ONTARGET/TRANSCEND) trials. *Circulation* 2010;121(12):1439-1446.
26. Jackson G, Padley S. Erectile dysfunction and silent coronary artery disease: abnormal computed tomography coronary angiogram in the presence of normal exercise ECGs. *Int J Clin Pract* 2008;62(6):973-976.
27. Min JK, Williams KA, Okwuosa TM, et al. Prediction of coronary heart disease by erectile dysfunction in men referred for nuclear stress testing. *Arch Intern Med* 2006;166(2):201-206.
28. Montorsi P, Ravagnani PM, Galli S, 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(22):2632-2639.
29. Montorsi P, Ravagnani PM, Galli S, et al. The artery size hypothesis: a macrovascular link between erectile dysfunction and coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2005;96(12B):19M-23M.