

Metabolik Sendrom ve Erektile Disfonksiyon İlişkisi

Association Between Metabolic Syndrome And Erectile Dysfunction

Murat ŞAHİN

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Kahramanmaraş

Geliş Tarihi: 23.09.2019 **Kabul Tarihi:** 26.12.2019 **DOI:** 10.17517/ksutfd.62362800

Özet

Metabolik sendrom insülin direnci, hiperinsülinemi, hipertansiyon, obezite ve dislipidemi ile karakterize bir metabolik bozukluktur. Erektile disfonksiyon başarılı bir cinsel ilişki sağlamak için ereksiyonun başlatılamaması ya da sürdürülememesi olarak tanımlanmaktadır. Hem erektil disfonksiyon hem metabolik sendrom endotelial disfonksiyon ve ateroskleroza yol açan ortak risk faktörlerine sahiptirler.

Anahtar kelimeler: Metabolik sendrom, erektil disfonksiyon, insülin direnci, obezite, hipertansiyon

Abstract

Metabolic syndrome is a metabolic dysregulation characterized by insulin resistance, hyperinsulinemia, hypertension, obesity, and dyslipidemia. Erectile dysfunction is defined as the persistent inability to achieve and maintain erection to perform successful sexual intercourse. Both erectile dysfunction and metabolic syndrome share common risk factors that cause endothelial dysfunction and atherosclerosis.

Keywords: Metabolic syndrome, erectile dysfunction, insulin resistance, obesity, hypertension

Yazışma Adresi: Murat ŞAHİN Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı/Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Kahramanmaraş Mail: muratsahin@me.com Tlf: 05324003041

ORCID No: 0000-0001-7969-9157

GİRİŞ

Metabolik sendrom insülin direnci, bozulmuş glukoz toleransı, obezite, hipertansiyon, dislipidemi gibi risk faktörlerinin birlikte görüldüğü bir bozukluktur. Metabolik sendromun içerdiği bozukluklar uzun süreden bu yana biliniyordu ancak bu komponentlerin hepsinin insülin direnci, hiperinsülinemi ve kardiyovasküler hastalıklarla ilişkisinin gösterilmesi metabolik sendrom teriminin ortaya atılmasına yol açmıştır (1). Metabolik sendrom aynı zamanda sendrom X, insülin direnci sendromu ve obezite-dislipidemi sendromu olarak da adlandırılmaktadır. İnsülin direnci, abdominal obezite ve kronik inflamasyon metabolik sendromdaki anahtar bulgulardır ve endotel hasarı ile ilişkili bulunmuşlardır. Endotel hasarı tüm vücutta olduğu gibi penil damarlarda da meydana gelmektedir ve bundan dolayı metabolik sendromda erektil disfonksiyon (ED) izlenmektedir (2).

METABOLİK SENDROM

Epidemiyoloji

Metabolik sendrom sıklığı farklı çalışmalarda değişkenlik göstermektedir. NHANES (Ulusal Sağlık ve Beslenme Müayene Anketi) III(1988-1994) verilerine göre genel sıklığı %22 oranındadır (3). Metabolik sendromun sıklığı giderek artış göstermektedir ve NHANES 1999-2002 yılları arasındaki verileri incelendiğinde metabolik sendrom sıklığının %34.5'e ulaştığı gözlenmektedir (4). Türkiye verilerine baktığımızda tanı kriterlerine göre sıklığı değişmekle birlikte %32.9 ile %43.3 arasında bir sıklık bildirilmektedir (5).

Yüksek sosyoekonomik düzey, sedanter yaşam ve yüksek vücut kitle indeksi metabolik sendrom ile ilişkilidir.

Patofizyoloji

Metabolik sendrom genetik ve çevresel faktörlerin birlikte rol aldığı kompleks olayların sonucunda meydana gelen bir düşük dereceli inflamasyon durumudur. İnsülin direnci, visceral adipozite, dislipidemi, endotelial disfonksiyon, yüksek kan basıncı ve kronik stres bu sendroma katkıda bulunan faktörlerdir.

Adipoz doku adipositler, stromal preadipositler, immün hücreler ve endotelden meydana gelen ve besin fazlalığına hızlı bir şekilde adiposit hipertrofisi ve hiperplazisi yoluyla yanıt veren dinamik bir dokudur. Obeziteyle birlikte oluşan progresif adiposit genişlemesiyle birlikte buraya olan kan akımı desteği yetersiz kalmakta ve sonuçta hipoksi oluşmaktadır. Hipoksi adipoz dokuda nekroz ve makrofaj infiltrasyonuna yol açarak adipositokin denen biyolojik olarak aktif metabolitlerin salınımına yol açmaktadır ve bunun sonucunda inflamasyon yanıtı meydana gelmektedir (6). Adipositokinler serbest yağ asitlerini, proinflamatuvar meditörleri (interlökin-1 ve TNF-alfa), plazminojen aktivatör inhibitör-1'i (PAI-1), C-reaktif proteini (CRP) içermekte ve endokrin, otokrin ve parakrin sinyaller oluşturarak insülin duyarlılığı, oksidatif stres, enerji metabolizması, pıhtılaşma

gibi birçok olayı etkileyen yanıtlar meydana gelmektedir ve sonuçta bu olaylar aterosklerozda hızlanmaya yol açmaktadır. TNF-alfa, adipositlerde bulunan parakrin bir mediyatördür ve lokal etki ederek adipositlerde insülin duyarlılığını azaltmakta ve adipositlerde apoptozisi arttırmaktadır (7). Aynı zamanda serbest yağ asidi (SYA) salınımını daha da arttırarak aterojenik dislipidemiye yol açmaktadır. Yüksek CRP seviyeleri; artmış bel çevresi, insülin direnci, vücut kitle indeksi ve hiperglisemi gibi metabolik sendrom risk faktörleriyle doğrudan ilişkili bulunmuştur. Yüksek CRP seviyelerinin aynı zamanda kardiyovasküler olay için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (8) ve yüksek seviyeler, metabolik sendromu olanlarda da kardiyovasküler sonuçlar için bir yol gösterici olabilir. İnterlökin-6 (IL-6) insanda yağ dokusundan ve iskelet kasından salınmaktadır ve hem inflamatuvar hemde antiinflamatuvar etkilere sahiptir. IL-6 insülin duyarlılığında bozulmaya yol açmaktadır (9) ve aynı zamanda karaciğerden CRP üretiminde önemli faktörlerden birisidir (10). PAI-1 intra-abdominal adipositlerden, plateletlerden ve vasküler endotel hücrelerinden salınmaktadır. Plazma PAI-1 seviyeleri abdominal obezitesi olan bireylerde ve inflamatuvar durumlarda artmaktadır. PAI-1 doku plazminojen aktivatörünü inhibe ederek fibrinolizde bozukluğa ve sonuçta kardiyovasküler yan etkilere yol açmaktadır (11). Adiponektin lipid ve glukoz metabolizmasında etkilidir ve insülin duyarlılığını arttırıcı etki göstermektedir. Hepatik glukoneogenezi inhibe ederek karaciğerin glukoz üretimini azaltmaktadır aynı zamanda kaslarda glukoz transportunu kolaylaştırmaktadır. Adiponektin ile kan basıncı, yüksel yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterol ve trigliserid gibi kardiyovasküler risk faktörleri arasında ters bir ilişki vardır. Adiponektin eksikliği insülin direnci, hiperinsülinemi ile ilişkili bulunmuştur. Adiponektin üretimi TNF-alfa tarafından azaltılmaktadır ve abdominal obezite durumunda artan TNF-alfa'nın etkisiyle adiponektin seviyeleri düşmektedir. Leptin enerji alımını ve doymayı düzenleyen bir adipokindir. Leptin seviyesi obezitede artmaktadır. Leptin reseptörleri sıklıkla hipotalamusta ve beyin sapında bulunmaktadır ve bu reseptörler aracılığıyla doyumluk ve enerji tüketimini kontrol etmektedir. Çoğu kilolu insanda leptin seviyesi yüksektir ancak bu iştahı baskılamamaktadır çünkü leptin direnci bulunmaktadır (12). Leptin aynı zamanda sempatik sinir sisteminde aktivasyona yol açarak kan basıncında artışa yol açmaktadır. Plazma leptin seviyesi adiposit sayısı ile orantılıdır ve leptin seviyesi yüksekliği kardiyovasküler risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Dolaşımda SYA'ların akut artışı iskelet kasında insülin direncine yol açarak insülin aracılı glukoz uptake'ini inhibe eder (13), pankreas beta hücrelerine kronik SYA maruziyeti ise beta hücre fonksiyonlarında bozukluğa yol açmaktadır (14).

İnsülin direnci normal insülin konsantrasyonlarının yağ dokusu, kas dokusu ve karaciğer gibi hedef dokularda yeterli insülin yanıtı oluşturamaması olarak tanımlanmaktadır. Bu durumda pankreas beta hücreleri daha fazla insülin ürete-

rek hiperinsülinemiye yol açmaktadır. İnsülin reseptörüne bağlandığı zaman 2 ayrı yolağı aktive etmektedir, bu yollar fosfatidilinozitol-3 kinaz (PI3K) yolağı ve mitojen aktive protein (MAP) kinaz yolağıdır. İnsülin direncinden PI3K yolağı etkilenirken, MAP kinaz yolağı ise etkilenmemektedir. Bunun sonucunda inhibe olan PI3K yolağından dolayı endotelial NO üretimi azalmakta ve endotelial disfonksiyona yol açmakta, GLUT4 translokasyonunda azalma olduğu için iskelet kası ve yağ dokusunda glukoz uptake'inde azalma olmakta, MAP kinaz yolağı ise insülin direncinden etkilenmemekte ve hiperinsülinemiden dolayı fazla uyarıldığı için endotelial-1 üretimi artmakta ve mitojenik uyarıda ise artış meydana gelmektedir. İnsülin direncinde her 2 yolda oluşan değişikliklerden dolayı vasküler anormallikler oluşmakta ve ateroskleroza yatkınlık oluşturmaktadır (15). İnsülin normalde adipositlerde lipolizi inhibe etmekte dolayısıyla insülin direncinde lipolizde artış meydana gelmekte ve SYA seviyeleri artmaktadır. SYA'leri karaciğerde trigliserid sentezi için substrat olarak kullanılmaktadır. Aynı zamanda insülin PI3K yolağıyla apoB yıkımına yol açmaktadır, insülin direnci durumunda ise apoB yıkılamadığı için VLDL üretiminde artış olmaktadır. İnsülin lipoprotein lipazın aktivitesini düzenlemektedir ve insülin direncinde VLDL yıkımı azalmaktadır (16).

Tanı

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) metabolik sendrom tanımını ilk 1998 yılında yaptı ve insülin direnci esas patofizyolojik mekanizma olarak görüldüğü için tanı kriterlerinde insülin direnci varlığı mutlak kriterlerden birisiydi. Buna göre hastalarda insülin direnci göstergesi olarak bozulmuş glukoz toleransı (BGT), bozulmuş açlık glukozu (BAG), tip 2 DM tanısı veya HOMA-IR gibi metodlarla insülin direnci varlığı gibi bulgulardan en az birisi olmalıdır. 1999 yılında Avrupa İnsülin Direnci Çalışma Grubu (EGIR), WHO kriterlerinde değişiklikler yaptı. EGIR'e göre de insülin direnci ana patofizyolojik mekanizmaydı ve bunun net tanımı yapılmalıydı. İnsülin direnci açlık plazma insülinin 75 persentil üzeri olması olarak tanımlandı. Metabolik sendromun değişik gruplar tarafından belirtilen tüm tanı kriterlerinde ortak olarak dislipidemi, hipertansiyon ve abdominal obezitede bulunmaktadır. Metabolik sendrom tanı kriterleri **Tablo-1'de** özetlenmiştir.

Tablo 1. Metabolik Sendrom tanı kriterleri

	NCEP ATP III 2005	WHO 1999	EGIR 1999	IDF 2006
Mutlak gerekli	yok	İnsülin direnci BAG BGT Tip 2 DM HOMA-IR	Hiperinsülinemi Açlık insülin>75 persentil	Santral obezite Bel çevresi Erkeklerde ≥ 94 cm Kadında ≥ 80 cm
Tanı	5 kriterden 3	Mutlak+2 kriter	Mutlak+2 kriter	Mutlak+2 kriter
Obezite	Bel çevresi Erkeklerde>40 inç Kadında >35 inç	Bel kalça oranı Erkeklerde >0,9 Kadında>0,85 veya BMI >30	Bel çevresi Erkeklerde>94 cm Kadında >80 cm	Zaten mutlak kriterde olmalı
Hiperglisemi	Açlık glukoz ≥100 veya Tedavi almak	Zaten mutlak kriterde olmalı	Zaten mutlak kriterde olmalı	Açlık glukoz ≥100
Dislipidemi	Trigliserid ≥150 Veya HDL Erkeklerde <40 mg/dl Kadında <50 mg/dl Veya Tedavi almak	Trigliserid ≥150 veya HDL Erkeklerde <35 mg/dl Kadında >39 mg/dl	Trigliserid ≥177 veya HDL >39 mg/dl	Trigliserid ≥150 Veya Tedavi almak
Hipertansiyon	Sistolik >130 mmhg veya Diyastolik >85 mmhg veya tedavi almak	≥140/90 mmhg	≥140/90 mmhg	Sistolik >130 mmhg veya Diyastolik >85 mmhg veya tedavi almak
Diğer kriter		mikroalbuminüri		

Kısaltmalar: WHO: Dünya Sağlık Örgütü; EGIR: Avrupa İnsülin Direnci Çalışma Grubu; NCEP ATP: Ulusal Kolesterol eğitim programı; IDF: Uluslar arası Diyabet Federasyonu

Metabolik sendromun erektil disfonksiyon üzerine etkisi

Erektil disfonksiyon cinsel ilişki için yeterli olacak penil ereksiyonu başlatma ve sürdürmede başarısızlık olarak tanımlanmaktadır. Altta yatan sebeplere bağlı olarak erektil disfonksiyon psikojenik, endokrinolojik, nörolojik ve vaskülojenik olarak sınıflandırılmaktadır.

Vaskülojenik erektil disfonksiyon endotel bağımlı düz kas gevşemesinde bozukluk, kavernoöz arterlerde ateroskleroza bağımlı tıkanıklık veya bunların kombinasyonu sonucunda meydana gelmektedir. Endotelial disfonksiyon vaskülojenik ED'de ana patofizyolojik sebeptir ve penil vasküler disfonksiyonu olan erkeklerde diğer vasküler yataklarda da disfonksiyon bulunmaktadır. Normal vasküler endotel anti-inflamatuvar özelliklere sahiptir ancak inflamatuvar durumlarda veya oksidatif stresin arttığı durumlarda endotelial fonksiyonda bozulma meydana gelmektedir.

Metabolik sendromun önemli komponentlerinden birisi insülin direncidir ve tip 2 DM'da bu kavramın içinde yer al-

maktadır. İnsülin direnci ile erektil disfonksiyon arasındaki ilişki çalışmalarda gösterilmiştir. Normal fizyolojik koşullar altında insülin peniste prekapiller sfinkterin gevşemesini uyarak vazodilatasyona yol açmaktadır. İnsülinin vazodilatör etkisi NO sentezi aracılığıyla olmaktadır çünkü insülin direk NO sentezini aktive etmektedir. İnsülin normalde hem vazodilatör olan NO sentezini arttırmakta iken aynı zamanda vazokonstriktör olan endotelin-1 sentezini de arttırmaktadır ancak normal insülin duyarlılığının olduğu ortamda vazodilatör etki daha ağır basmaktadır. İnsülin direnci durumlarında NO sentezinde azalma meydana gelirken (17,18), endotelin-1 sentezi ise korunmaktadır dolayısıyla vazokonstriktör etki daha ağır basmaktadır. Sonuç olarak insülin direnci insüline karşı olan vasküler yanıtı bozarak erektil disfonksiyona katkıda bulunmaktadır. İnsülin direncinde insülinin direk etkilerinin yanı sıra indirek olarak hiperglisemi üzerinden de erektil disfonksiyona katkıda bulunmaktadır. Hiperglisemi durumunda glukoz ile lipidler, proteinler ve nükleik asitler arasında bağlar oluşmakta ve ileri glikasyon son ürünleri (AGE) oluşmaktadır ve bunlar damarlarda kalınlaşma, elastisite kaybı, endotelial disfonksiyon ve ateroskleroza yol açmaktadır. DM hastalarında meydana gelen diyabetik nöropati de erektil disfonksiyona neden olan sebeplerden birisidir. Diyabetik otonom nöropati sonucunda meydana gelebilecek parasempatik aktivitede azalma olması korpus kavernoöz düz kaslarında gevşeme olmamasına neden olmakta ve bu durumda ereksiyon gerçekleşmemektedir. Diyabette meydana gelen periferik nöropati durumunda penis shaftı ve glans penisten erektil merkeze gelen duysal uyarılarda azalma olması da ED'a katkıda bulunmaktadır (19).

Metabolik sendrom komponentlerinden birisi olan dislipidemi, kardiyovasküler hastalıklar ve vaskülojenik ED için de risk faktörüdür. Lipoproteinler plazma lipidlerini taşıyan makromoleküllerdir. Lipoproteinler arasında yük-

sek dansiteli lipoprotein (HDL) ateroskleroza karşı koruyucu iken, düşük dansiteli lipoprotein (LDL) ise ateroskleroz oluşumunda önemli bir belirleyicidir. Yapılan bir çalışmada vaskülojenik ED olan hastalarda LDL'de anlamlı bir artışın ve HDL düşüklüğünün olduğu gözlenmiştir (11), bir başka çalışmada ise HDL seviyesi 90 mg/dl üzerinde olanlarda cinsel disfonksiyon izlenmezken, HDL seviyesi 60 mg/dl'e düştüğünde %7.2 oranında, 30 mg/dl'e düştüğünde ise %16.1 oranında cinsel disfonksiyon izlenmiştir (20). LDL arteryel endotelde ve düz kas hücrelerinde serbest oksijen radikalleri tarafından oksidasyona uğramakta ve oluşan okside LDL endotel için toksik etki meydana getirmektedir (21). Yapılan çalışmalarda okside LDL endotel bağımlı gevşemeyi inhibe etmekte ve vasküler düz kaslarda ise kasılmayı arttırmaktadır (22). Trigliserid yüksekliği ile erektil disfonksiyon arasındaki ilişkiye bakıldığında yapılan çalışmalarda trigliserid yüksekliği bulunan hastalarda asetilkolin uyarısına yanıt olarak düz kaslarda gevşemede bozukluk olduğu gösterilmiştir (23). Hiperkolesterolemi ve ateroskleroz durumunda endotel bağımlı gevşemede bozukluk olmasının nedeni olarak NO sentez ve salınımında bozukluk olması gösterilmektedir.

Hipertansiyon kardiyovasküler hastalıklar için majör bir risk faktörüdür ve metabolik sendromun bir komponentidir. Penil dokuda olduğu gibi tüm vasküler yapılarda dolaşan nörotransmitterler, hormonlar ve endotel kaynaklı faktörler vasküler düz kas tonusunu ayarlamada önemli role sahiptirler. Hipertansiyon sırasında bu faktörlerde bozukluk vasküler düz kas tonusunda atışa ve vazokonstrüksiyona neden olur. Anjiotensin II sistemik kan basıncını kontrol etmede önemli bir role sahiptir aynı zamanda penil ereksiyonun sağlanmasında da önemlidir (24). Anjiotensin II seviyelerinde artış vasküler düz kaslarda kasılma ve sodyum retansiyonuna yol açarak hipertansiyon patogenezinde rol oynamaktadır. Bazı çalışmalarda anjiotensin (AT) II'nin fazla üretimini ED'ye yol açtığı bildirilmiştir (25). Anjiotensin II seviyelerinin ED olan hastalarda kavernoöz damarlarda arttığı gösterilmiştir ve burada AT1 reseptörü aracılığıyla penil arter ve trabeküler vasküler düz kaslarda tonusu düzenledikleri bildirilmiştir. Yapılan bir çalışmada ratlara anjiotensin infüzyonunun nikotinamid adenin dinükleotid difosfat (NADPH) oksidazı aktive edip, serbet oksijen radikalleri oluşturarak ED'ye yol açtığı bildirilmiştir (26). Endotelin-1 endotelden kaynaklanan bir peptid'tir ve en güçlü vazokonstriktörlerden birisidir. Penil dokuda endotelin reseptörlerinin bulunduğu rapor edilmiştir ve endotelinin endotelinA reseptörüne bağlanmasının penil damarlarda vazokonstrüksiyona yol açtığı bildirilmiştir (27). Hipertansiyonda vazokonstriktör uyarılarda artış meydana gelirken, vazodilatör uyarılarda ise azalma meydana gelmektedir. Hipertansiyon durumunda NO biyoyararlanımında azalma meydana gelmektedir ve ED gelişimine katkıda bulunmaktadır. Hipertansiyon patogenezinde etkili faktörlerin yanı sıra hipertansiyon tedavisinde kullanılan ilaçlar da ED'a sebep olabilmektedir. ED'a neden olan antihipertansifler arasında santral etkili antihipertansifler, beta-blokerler ve diüretikler bulunurken, kalsiyum kanal blokerleri ve ACE inhibitörlerinin ED üzerine pek etkisi yoktur (28).

Çıkar çatışması ve finansman beyanı: Bu çalışmada çıkar çatışması yoktur ve finansman desteği alınmamıştır.

KAYNAKLAR

- Huang PL. A comprehensive definition for metabolic syndrome. Vol. 2, DMM Disease Models and Mechanisms. 2009. p. 231–7.
- Sood R, Sharma D, Goel H, Khattar N, Kulshreshtha B, Singh KK. The correlation between erectile dysfunction and metabolic syndrome in an Indian population: A cross-sectional observational study. *Arab J Urol*. 2019;17(3):221–7.
- Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: Findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Am Med Assoc*. 2002;287(3):356–9.
- Ford ES, Giles WH, Mokdad AH. Increasing prevalence of the metabolic syndrome among U.S. adults. *Diabetes Care*. 2004;27(10):2444–9.
- Abacı A, Kılıçkap M, Gökşülük H, Karaaslan D, Barçın C, Kayıkçıoğlu M, et al. Data on prevalence of metabolic syndrome in Turkey: Systematic review, meta-analysis and meta-regression of epidemiological studies on cardiovascular risk factors. *Türk Kardiyol Dern Arsivi-Archives Turkish Soc Cardiol [Internet]*. 2018 [cited 2019 Jun 20];46(7):591–601. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30391988>
- Engin A. The Pathogenesis of Obesity-Associated Adipose Tissue Inflammation. In: *Advances in experimental medicine and biology [Internet]*. 2017 [cited 2019 Jun 20]. p. 221–45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28585201>
- Swaroop JJ, Rajarajeswari D, Naidu JN. Association of TNF- α with insulin resistance in type 2 diabetes mellitus. *Indian J Med Res*. 2012;135(1):127–30.
- Li Y, Zhong X, Cheng G, Zhao C, Zhang L, Hong Y, et al. Hs-CRP and all-cause, cardiovascular, and cancer mortality risk: A meta-analysis. *Atherosclerosis [Internet]*. 2017 Apr [cited 2019 Jun 20];259:75–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28327451>
- Rehman K, Akash MSH, Liaqat A, Kamal S, Qadir MI, Rasul A. Role of Interleukin-6 in Development of Insulin Resistance and Type 2 Diabetes Mellitus. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr [Internet]*. 2017 [cited 2019 Jun 20];27(3):229–36. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29199608>
- Del Giudice M, Gangestad SW. Rethinking IL-6 and CRP: Why they are more than inflammatory biomarkers, and why it matters. *Brain Behav Immun [Internet]*. 2018 May [cited 2019 Jun 20];70:61–75. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29499302>
- Jung RG, Motazedian P, Ramirez FD, Simard T, Di Santo P, Visintini S, et al. Association between plasminogen activator inhibitor-1 and cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *Thromb J [Internet]*. 2018 [cited 2019 Jun 20];16:12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29991926>
- Gruzdeva O, Borodkina D, Uchasova E, Dyleva Y, Barbarash O. Leptin resistance: underlying mechanisms and diagnosis. *Diabetes Metab Syndr Obes [Internet]*. 2019 [cited 2019 Jun 20];12:191–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30774404>
- Rachek LI. Free fatty acids and skeletal muscle insulin resistance. *Prog Mol Biol Transl Sci [Internet]*. 2014 Jan 1 [cited 2019 Jun 20];121:267–92. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128001011000089?via%3Dihub>
- Boden G, Lebed B, Schatz M, Homko C, Lemieux S. Effects of Acute Changes of Plasma Free Fatty Acids on Intramyocellular Fat Content and Insulin Resistance in Healthy Subjects. *Diabetes [Internet]*. 2001 Jul 1 [cited 2019 Jun 19];50(7):1612–7. Available from: <http://diabetes.diabetesjournals.org/cgi/doi/10.2337/diabetes.50.7.1612>
- Kaur J. A comprehensive review on metabolic syndrome. *Cardiol Res Pract [Internet]*. 2014 [cited 2019 Jun 19];2014:943162. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24711954%0Ahttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC3966331>
- Ormazabal V, Nair S, Elfeky O, Aguayo C, Salomon C, Zuñiga FA. Association between insulin resistance and the development of cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol [Internet]*. 2018 [cited 2019 Jun 24];17(1):122. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30170598>
- Sánchez A, Contreras C, Martínez P, Muñoz M, Martínez AC, García-Sacristán A, et al. Endothelin A (ET(A)) receptors are involved in augmented adrenergic vasoconstriction and blunted nitric oxide-mediated relaxation of penile arteries from insulin-resistant obese Zucker rats. *J Sex Med [Internet]*. 2014 Jun [cited 2019 Jul 30];11(6):1463–74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24697908>
- Sansbury BE, Hill BG. Regulation of obesity and insulin resistance by nitric oxide. *Free Radic Biol Med [Internet]*. 2014 Aug [cited 2019 Jun 19];73:383–99. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0891584914002329>
- Phé V, Rouprêt M. Erectile dysfunction and diabetes: A review of the current evidence-based medicine and a synthesis of the main available therapies. *Diabetes Metab [Internet]*. 2012 Feb [cited 2019 Jun 19];38(1):1–13. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1262363611001637>
- 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(1):54–61.
- O. Apostolov E, Ok E, Burns S, Nawaz S, Savenka A, V. Shah S, et al. Carbamylated-Oxidized LDL: Proatherosclerotic Effects on Endothelial Cells and Macrophages. *J Atheroscler Thromb*. 2013;20(12):878–92.
- Ahn TY, Gómez-Coronado D, Martínez V, Cuevas P, Goldstein I, Sáenz De Tejada I. Enhanced contractility of rabbit corpus cavernosum smooth muscle by oxidized low density lipoproteins. *Int J Impot Res*. 1999;11(1):9–14.
- Lewis T V., Dart AM, Chin-Dusting JPF. Endothelium-dependent relaxation by acetylcholine is impaired in hypertriglyceridemic humans with normal levels of plasma LDL cholesterol. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33(3):805–12.
- Zheng H, Liu X, Patel KP. Centrally mediated erectile dysfunction in rats with type 1 diabetes: Role of angiotensin II and superoxide. *J Sex Med*. 2013;10(9):2165–76.
- Fraga-Silva RA, Montecucco F, Mach F, Santos RAS, Stergiopoulos N. Pathophysiological role of the renin-angiotensin system on erectile dysfunction. Vol. 43, *European Journal of Clinical Investigation*. 2013. p. 978–85.
- Jin L, Lagoda G, Leite R, Webb RC, Burnett AL. NADPH oxidase activation: A mechanism of hypertension-associated erectile dysfunction. *J Sex Med*. 2008;5(3):544–51.

27. Gonçalves FZ, Lizarte Neto FS, Novais PC, Gattas D, Lourenço LG, de Carvalho CAM, et al. Expression profile of endothelin receptors (ETA and ETB) and microRNAs-155 and -199 in the corpus cavernosum of rats submitted to chronic alcoholism and diabetes mellitus. *Brazilian J Med Biol Res = Rev Bras Pesqui medicas e Biol* [Internet]. 2018 Mar 1 [cited 2019 Jul 31];51(3):e6329. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29513879>
28. Wang X, Huang W, Zhang Y. Relation between hypertension and erectile dysfunction: a meta-analysis of cross-section studies. *Int J Impot Res* [Internet]. 2018 Jun 22 [cited 2019 Jul 31];30(3):141–6. Available from: <http://www.nature.com/articles/s41443-018-0020-z>