

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**AVALIAÇÃO DO EFEITO DA OBESIDADE NA ASSOCIAÇÃO ENTRE DOENÇA
CARDÍACA ISQUÊMICA E DISFUNÇÃO ERÉTIL.**

TESE DE DOUTORADO

CHARLES EDISON RIEDNER

Orientador: Prof. Dr. Ernani Luis Rhoden
Co-Orientadora: Profa. Dra. Sandra Costa Fuchs

PORTO ALEGRE, 2010

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

*AVALIAÇÃO DO EFEITO DA OBESIDADE NA ASSOCIAÇÃO ENTRE DOENÇA
CARDÍACA ISQUÊMICA E DISFUNÇÃO ERÉTIL.*

CHARLES EDISON RIEDNER

Orientador: Prof. Dr. Ernani Luis Rhoden

Co-Orientadora: Profa. Dra. Sandra Costa Fuchs

Tese de Doutorado apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em
Medicina: Ciências Médicas, para
obtenção do grau de Doutor em
Medicina.

Tese de Doutorado

Porto Alegre, 2010

Orientador: Prof. Dr. Ernani Luis Rhoden

Professor Adjunto Livre-Docente da Disciplina de Urologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

Professor do Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Professor Adjunto do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

Pesquisador nível II do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

Co-Orientadora: Prof.^a Dr.^a Sandra Costa Fuchs

Professora Adjunta do Departamento de Medicina Social da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Professora do Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Doutora em Medicina: Clínica Médica, pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Pós-doutorado em Saúde Internacional na *Johns Hopkins University*

Pesquisadora nível Ib do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

LOCAL DE REALIZAÇÃO

- Hospital de Clínicas de Porto Alegre

À minha família, pela compreensão.

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Doutor Ernani Luis Rhoden, meu orientador, todo o agradecimento, que é justo e na medida correta. Seu incentivo acadêmico permeou minha vida desde a época da residência médica, passando pelo mestrado e agora alcançando o doutorado. Foi o mestre no sentido estrito do termo.

À Professora Doutora Sandra Costa Fuchs, co-orientadora, pela disponibilidade e interesse durante toda a pesquisa, desde o delineamento, passando pela implementação e pela coleta de dados, bem como nas longas e intermináveis análises e reanálises dos dados, que geraram frutos profícuos, muitos dos quais floresceram em plenas manhãs de domingos.

À colega pesquisadora e doutoranda Vanessa Zen, cuja ajuda foi essencial na aplicação da antropometria, e à colega pesquisadora e mestranda Daniela Massierer, pela ajuda com os questionários IPAQ.

Ao Gen Bda Med Jaime Mendes da Costa, ao Cel Med Alexandre Falcão Correa e ao TenCel Med Nelson Arthur Prado Rodrigues da Silveira, diretores do Hospital Militar de Área de Porto Alegre durante o período de realização desta pesquisa, pelo incentivo nesta empreitada.

Aos acadêmicos Fernando Bourscheit, Paulo Peroni Pellin, Natan Katz, Márcio Severo Garcia, Karina Biavatti, Isadora Fragonese Antunes e Ana Luisa Zacharias, pela inestimável ajuda durante várias etapas da pesquisa, inclusive no processamento das amostras de sangue.

À gerente do Cardiolab Hipertensão, Flávia Guizzoni, à secretária do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Sr^a Vera Susana Ribeiro, e aos bolsistas Lucas França Garcia, Luciano T. Azevedo, Mariana Andriguetto e Mayara Costa, pela ajuda e pelas respostas prontas aos incessantes emails.

À minha mãe Trudi Riedner, ao meu pai Edison Riedner e ao meu irmão Tiago Cilon Riedner, por terem permitido e sustentado toda a minha formação, que hoje culmina com o sonho, ora realizado, de defender este doutorado.

À minha esposa Angela Z. Coppini Riedner, que é o tesouro de minha vida, meu incentivo e meu amparo. À minha filha recém-nascida, Amanda Coppini Riedner, com os votos de que cresça em sabedoria e amor.

SUMÁRIO

RESUMO.....	08
INTRODUÇÃO.....	10
REVISÃO DA LITERATURA.....	12
Definição, epidemiologia e diagnóstico da disfunção erétil.....	12
Fatores de risco para a disfunção erétil	18
Doença arterial coronariana e disfunção erétil.....	22
Diagnóstico e graduação da doença arterial coronariana.....	24
Associação entre disfunção erétil e os fatores de risco coronarianos.....	31
A disfunção erétil enquanto fator preditivo de eventos cardíacos	34
A disfunção erétil enquanto fator preditivo da extensão da coronariopatia..	38
A disfunção erétil enquanto fator preditivo de coronariopatia subclínica.....	42
A obesidade e sua importância na coronariopatia e na disfunção erétil.....	50
Epidemiologia da obesidade.....	50
A obesidade enquanto fator de risco cardiovascular e de disfunção erétil...	54
Efeitos da obesidade na esfera hormonal e sua relação com a disfunção erétil.....	58
Efeitos da obesidade na esfera lipídica e sua relação como fator de risco para disfunção erétil.....	63

Efeito da obesidade na esfera glicídica.....	66
Influência da obesidade na disfunção endotelial.....	67
Diagnóstico da obesidade.....	70
OBJETIVOS.....	82
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	83
ARTIGO CIENTÍFICO.....	122
CONCLUSÕES.....	146
ANEXO I – Termo de consentimento informado.....	148
ANEXO II – Avaliação da obesidade na ocorrência de disfunção erétil e de doença arterial coronariana.....	149
ANEXO III – Doença arterial coronariana e disfunção erétil, considerando o grupo etário (<60 anos ou ≥60 anos).....	154

RESUMO

Introdução: A associação entre a disfunção erétil (DE) e a doença arterial coronariana (DAC) tem sido ressaltada em vários estudos, mas ainda é incerta a interação da obesidade central nesta associação. O objetivo do estudo foi avaliar se a associação entre DE e DAC difere, em diferentes grupos etários (<60 anos e ≥60 anos), conforme a presença de obesidade e de outros fatores de risco cardiovascular (tabagismo, sedentarismo, dislipidemia, hiperglicemia e hipertensão arterial sistêmica), além dos níveis séricos de testosterona total e de proteína C reativa e do consumo de bebidas alcoólicas.

Método: Dentre os pacientes referenciados à cinecoronariografia no Serviço de Hemodinâmica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, selecionou-se indivíduos consecutivos com e sem DAC, em delineamento tipo casos e controles. Definiu-se como DAC a presença de estenoses angiográficas de pelo menos 50% do diâmetro da luz em qualquer coronária ou ramo com mais de 3 mm de diâmetro. A função erétil foi avaliada pelo *International Index of Erectile Function questionnaire* (IIEF), e os fatores de risco cardiovascular e os níveis séricos de testosterona total e de proteína C reativa foram aferidos por metodologia padrão. A análise estatística incluiu o teste do qui-quadrado de Pearson e regressões logísticas, com intuito de avaliar a associação entre DE e DAC em toda amostra e em pacientes estratificados pela idade de 60 anos. Um $P < 0,05$ foi considerado para fins de significância estatística.

Resultados: A média etária dos pacientes foi de $58,3 \pm 8,9$ anos. Demonstrou-se associação entre DAC e DE apenas nos indivíduos com idade inferior a 60 anos: neste segmento etário a DE ocorria em 68,8% dos homens com DAC *versus* 46,7%

dos homens sem DAC ($P=0,009$). Esta associação se mostrou independente da presença de outros fatores de risco cardiovascular e dos níveis séricos de testosterona total e de proteína C reativa (risco relativo: 2,3, IC 95%: 1,04-5,19). Similarmente, verificou-se que a severidade da DAC era maior entre os indivíduos com DE e idade inferior a 60 anos.

Conclusões: Dentre os homens com idade inferior a 60 anos, aqueles que têm queixas de DE apresentam um risco aumentado (independentemente de outros fatores de risco cardiovascular) de possuir a forma crônica da DAC. Nos homens mais idosos, a queixa de DE não está associada de modo independente com a ocorrência de DAC.

INTRODUÇÃO

Tanto a disfunção erétil quanto a forma crônica da doença coronariana são condições clínicas de grande relevância em termos de saúde pública. A primeira acarreta prejuízo importante à qualidade de vida dos indivíduos, enquanto que a segunda leva a incrementos substanciais na taxa de morbimortalidade populacional. Estas duas afecções representam, genericamente, espectros distintos de uma mesma vasculopatia sistêmica subjacente, pelo que tendem a ocorrer nos indivíduos de mesma faixa etária, acarretando insuficiências vasculares peniana e coronariana, respectivamente.

A análise dos fatores de risco cardiovascular tem subsidiado uma compreensão maior acerca dos mecanismos etiológicos da associação entre a disfunção erétil e a doença coronariana, na medida em que tendem a explicá-las fisiopatologicamente. Em 2005, em dissertação de mestrado, apresentamos os dados referentes à importância da obesidade enquanto fator de risco independente para a ocorrência de disfunção erétil em indivíduos com idade superior a 60 anos. Em outros estudos evidenciou-se que tanto ela como os outros fatores de risco cardiovascular comportavam-se como fatores preditivos independentes tanto de doença coronariana quanto de disfunção erétil.

Mas logo se verificou que a presença de disfunção erétil estava associada à ocorrência de lesões coronarianas ateroscleróticas de um modo independente da coexistência dos tradicionais fatores de risco cardiovascular. Aventou-se, então, a interveniência da idade neste cenário, na medida em que os indivíduos mais velhos tendem a apresentar prevalências mais elevadas de todos os fatores de risco cardiovascular. Como estes fatores encontram-se associados tanto à disfunção erétil

quanto à doença coronariana, é possível que suas prevalências elevadas possam esgotar a capacidade de predição independente da coronariopatia por parte da disfunção erétil no subgrupo mais idoso. Isto poderia eventualmente justificar uma ausência de associação entre a disfunção erétil e a doença coronariana nos indivíduos mais idosos, diferentemente do observado nos mais jovens.

Ainda, verificou-se nas últimas décadas um significativo incremento da importância da obesidade em termos de saúde pública. Esta importância crescente, associada à preocupação recentemente aventada da interação da idade nas análises estatísticas entre disfunção erétil e doença coronariana, fez com que, seguindo a mesma linha de pesquisa do mestrado, surgisse o interesse em estudar o efeito da obesidade, bem como o de outros fatores de risco cardiovascular, na associação entre a disfunção erétil e a doença coronariana, tanto nos indivíduos mais idosos (idade igual ou superior a 60 anos) quanto nos mais jovens (idades inferiores a 60 anos). Para tal, estudou-se a associação entre a função erétil e os achados angiográficos coronarianos de homens submetidos à cinecoronariografia, conforme a presença ou não de obesidade e de outros fatores de risco cardiovascular, nos dois subgrupos etários.

REVISÃO DA LITERATURA

DEFINIÇÃO, EPIDEMIOLOGIA E DIAGNÓSTICO DA DISFUNÇÃO ERÉTIL

Por disfunção erétil (DE) entende-se, conforme consenso do *National Institutes of Health (NIH)* publicado em 1993 (1), a incapacidade de obter ou manter uma ereção rígida o suficiente para uma atividade sexual satisfatória. Esta definição, que caracteriza mais adequadamente a falha do fenômeno erétil, levou a uma precisão epidemiológica mais significativa, já que, anteriormente a ela, englobava-se no termo impotência, conjuntamente à DE, as disfunções do orgasmo e da ejaculação (2). Além disso, tem sido ressaltado que a disfunção erétil representa um termo diagnóstico mais adequado, uma vez que à expressão impotência sexual associava-se, como regra, a uma conotação negativa (3).

A importância da DE encontra amparo em sua prevalência significativa, demonstrada em vários países, associada a uma importante redução da qualidade de vida (3-5).

Ela representa o distúrbio sexual masculino mais comum (3), estimando-se que esteja presente em 10 a 20 milhões de homens nos Estados Unidos, e em mais de 100 milhões em todo o mundo (6, 7). Todavia, a estimativa pontual de sua prevalência tem gerado resultados divergentes. Estudos mostram, por exemplo, uma grande dispersão desta taxa: 16% (8), 18,8% (9), 18,9% (10), 19,9% (11), 22,8% (12), 26,7 (13), 32,2% (14), 40,2% (15), 40,1% (4), 46,2% (16), 47% (17), 51,3% (18),

52% (19), 53,4% (20) e 83% (21) dependendo da população estudada e faixa etária considerada.

Além disso, uma influência geográfica nessa variação da prevalência tem sido descrita, como, por exemplo, no estudo de Rosen et al. (8). Neste estudo, que analisou 27.839 homens com idades entre 20 e 75 anos em oito países, observou-se taxas de DE que variaram de 10%, na Espanha, até 22%, nos Estados Unidos. Isto poderia ser decorrente de diferenças reais entre várias localidades geográficas ou então secundárias a vieses, tais como as diferenças culturais na percepção e na atitude relacionadas à sexualidade entre as populações (22).

Outra fonte de variabilidade, segundo de Boer et al. (23), seria o emprego de diferentes instrumentos para mensurar a DE, uma vez que não há um questionário referenciado como padrão ouro para aferi-la. Estes autores analisaram quatro questionários destinados à avaliação da função erétil, evidenciando uma concordância entre as conceituações de DE de 0,52 (verificada ao comparar o Índice Internacional de Função Erétil – *International Index of Erectile Function (IIEF)* – com o *Cologne Erectile Inventory*) a 0,95 (verificada ao comparar o teste de questão única – *Boxmeer* – com o questionário Enigma – sugerido pela Organização Mundial de Saúde). O emprego do IIEF, no referido estudo, levou às maiores taxas de DE, tanto geral quanto idade-específicas. Todavia, mesmo os testes de questão única têm sido freqüentemente usados no diagnóstico desta afecção (24) e validados em comparação com o IIEF (25).

Ainda que existam múltiplos questionários para o diagnóstico da DE, o mais amplamente utilizado é o IIEF (26), o qual se tornou o instrumento de escolha para a

avaliação da função erétil em ensaios clínicos randomizados envolvendo a resposta a medicações orais para esta disfunção (27).

O IIEF é composto por 15 questões, abrangendo os domínios da função sexual masculina correspondentes à ereção, ao orgasmo, ao desejo sexual, à satisfação pelo intercurso sexual e à satisfação global (28, 29). Pela soma dos valores correspondentes às respostas das questões de número 1 a 5 e 15, obtém-se o escore do domínio da ereção, permitindo a estratificação da DE conforme a sua gravidade em leve (escores entre 17 a 25 pontos), moderada (escore entre 11 e 16 pontos) e grave (escore inferior a 10 pontos), além da função erétil normal (escore igual ou superior a 26) (29).

A aplicabilidade primária destes questionários tem sido no campo da investigação científica populacional, por quantificar a função erétil e permitir a tomada de comparações em termos terapêuticos (22). Por outro lado, para a tomada de decisões terapêuticas frente a um paciente em particular com DE, enfatiza-se a necessidade de embasamento em uma avaliação clínica completa, que inclua um exame físico rigoroso, devendo-se aguardar por melhores evidências quanto à aplicabilidade dos questionários auto-preenchidos para tais fins (26).

Outro fator possivelmente associado com a baixa acurácia da estimativa da prevalência de DE é o fato de que menos de 11,6% dos homens com esta disfunção procuram tratamento médico (30). Além disso, este grupo evidencia um atraso médio de 13 meses desde o início dos sintomas até a primeira consulta (31). Assim, para a correta avaliação dessa patologia, uma pesquisa de base populacional torna-se essencial.

O *Massachusetts Male Aging Study* – MMAS (19) foi o primeiro estudo multidisciplinar com amostra randômica e, atualmente, o mais rigoroso metodologicamente. Entrevistou uma amostra aleatória de 1290 homens não-institucionalizados nos anos de 1987 a 1989, em 11 cidades randomicamente selecionadas nos arredores de Boston, Massachusetts, EUA, mostrando uma prevalência global de DE de 52%. Categorizando a DE conforme a sua intensidade, o estudo verificou prevalências de 10% para DE de intensidade severa e de 25% e de 17% para DE moderada e leve, respectivamente. Ainda, através do seguimento destes indivíduos até os anos de 1995 a 1997, foi possível estabelecer uma estimativa da incidência da DE da ordem de 25,9 casos / 1000 homens / ano, cifra que mostrava um aumento a cada década de vida: 12,4/1000, 29,8/1000 e 46,4/1000 na 4ª, 5ª e 6ª décadas, respectivamente (32).

Atribuía-se esta ocorrência maior de DE em homens mais idosos não exatamente pela idade per se, mas sim por ser este grupo o mais contemplado com doenças crônicas e debilitantes, tais como diabete melito, hipertensão arterial sistêmica, acidente vascular encefálico e outras doenças degenerativas (33-35). Todavia, posteriormente foi demonstrado que a idade exerce um papel independente de risco para a DE, após o controle para a presença de outras doenças e fatores de risco (18, 22, 24).

No Brasil, estudou-se a prevalência de DE em três grandes estudos de base populacional. Em um deles, estudou-se 1286 homens com idades entre 40 e 70 anos e a prevalência de DE foi de 46,2% (16). Nos outros dois, constituídos por amostras de habitantes do Distrito Federal e de 18 capitais brasileiras, analisou-se

2.862 e 5.751 homens, observando-se, respectivamente, taxas de disfunção erétil da ordem de 45,1% (36) e de 43,6% (37).

De forma similar, Rhoden, 2002 (38), verificou uma taxa global de DE de 53,9% nos homens com idades entre 40 e 90 anos, em Porto Alegre. Neste estudo, a DE foi classificada como de intensidade leve em 21,5% dos indivíduos, moderada em 6,3% e severa em 11,9%. Além disto, ao se estratificar os casos por faixa etária, observou-se que 36,4% dos homens entre 40 e 49 anos referiam algum grau de DE, enquanto a correspondente taxa foi de 42,5% entre os 50 e os 59 anos, 58,1% entre os 60 e os 69 anos, 79,4% entre os 70 e os 79 anos e 100% nos indivíduos com mais de 80 anos.

A supracitada prevalência global de DE (53,9%), é muito próxima da referida pelo estudo MMAS (52%), da verificada na cidade de Santos (45,9%) (24) e da relatada nos três estudos brasileiros de base populacional: 46,2% (16), 45,1% (39) e 43,6% (37). Ressalte-se que o primeiro estudo utilizou o IIEF para a caracterização da DE, enquanto os outros estudos referidos definiram a DE através de testes de questão única.

Essa similaridade entre as taxas de DE obtidas em estudos de diferentes localizações geográficas, usando métodos de aferição diversos, tornam o valor de 50% como a melhor estimativa para a prevalência da DE em homens com idades superiores a 40 anos (22). Projetando-se esta taxa na população brasileira, estima-se que mais de 9 milhões de homens com idade igual ou superior a 40 anos apresentem algum grau de DE (24).

O primeiro estudo prospectivo sobre a incidência de DE na América Latina foi realizado por Torres, Moreira & Glasse (40), mostrando que aproximadamente um

milhão de casos novos ocorreriam a cada ano, no Brasil. Posteriormente, em um estudo de coorte envolvendo brasileiros de 40 a 69 anos de idade (41), verificou-se uma incidência de DE de 65,6 casos novos por 1000 pessoas por ano (IC 95%: 49,6-85,2), estimando-se, em projeção nacional, uma incidência de 1.025.600 casos novos de disfunção erétil por ano.

FATORES DE RISCO PARA A DISFUNÇÃO ERÉTIL

Cerca 80% dos casos de DE encontram substrato orgânico em sua fisiopatologia (42), a maioria tendo como base alterações vasculares (43). Daí a importância da observação de fatores de risco desta afecção (14, 19, 44, 45), no sentido de promover estratégias de controle (46, 47) e de prevenção (25, 48, 49).

Muitos são os fatores de risco para a ocorrência da DE. Dentre estes, alguns encontram respaldo em estudos epidemiológicos metodologicamente adequados para caracterizá-los com níveis de evidência elevados (50).

Dentre todos os fatores de risco pesquisados, o mais intensamente associado à DE é a idade (18, 20, 51), cuja associação é referenciada como tendo nível de evidência I (22). Após o controle para outras variáveis sócio-demográficas, médicas e de estilo de vida, constata-se um incremento dos escores médios de IIEF da ordem de 1,1% (IC 95%: 1,0-1,3) para cada ano de vida (52), com uma razão de chances para o diagnóstico de disfunção erétil da ordem de 1,3 (IC 95%: 1,2-1,4) (53)^a

Após a padronização para o efeito da idade, tem-se verificado a associação da DE com as seguintes condições (11, 14, 19, 52, 54-57): hipertensão arterial sistêmica, doença cardíaca isquêmica e diabetes melito – nível de evidência I (22); uso de determinadas medicações (tais como anti-hipertensivos, psicotrópicos, sedativos e anticonvulsivantes) e dislipidemia – nível de evidência II (22). Esta última condição eventualmente é referida, por alguns autores (55, 58), como não tendo associação com a DE, ainda que a maioria dos estudos (8-11, 14, 15, 17, 47, 59)

referencie a dislipidemia como sendo um fator de risco significativo para a ocorrência desta disfunção.

Cita-se que a associação da hipertensão arterial sistêmica com o diabetes acarreta um incremento particular no risco de disfunção erétil. Segundo Parazzini et al. (60), as razões de chance para a ocorrência desta disfunção é de 4,6 (IC 95%: 1,6-13,7) nos indivíduos diabéticos e de 8,1 (IC 95%: 1,2-55) nos diabéticos e hipertensos.

O hábito de vida sedentário – nível de evidência II (22) – está associado à presença de DE (7, 11, 14, 18, 25, 53, 61-63), com uma razão de chances de 1,35 (IC 95%: 1,15-1,60) (14). Ainda, o estresse psíquico mostra-se significativamente associado a esta disfunção (64), aventando-se que possua um efeito preditivo independente (53) – razão de chances de 1,68 (IC 95%: 1,43-1,98) (14). Semelhantemente, a depressão tem sido associada à DE – nível de evidência II (22) – porém a caracterização desta como sendo causa ou conseqüência da DE é por vezes problemática.

A baixa escolaridade – nível de evidência I (22) – tem sido ressaltada em termos de predição de DE (11, 15, 16, 36, 65), o que encontra paralelo com o tipo de profissão do indivíduo, uma vez que as menos intelectualizadas, referidas na literatura de língua inglesa como “*blue collar occupations*”, mostram, após controle para vários outros fatores de risco, uma razão de chances padronizada para a ocorrência de DE da ordem de 1,55 (IC 95%: 1,06-2,28) (65).

A etnia não-branca, embora citada como associada com a presença de DE por alguns autores (16, 18), tem sido considerada como tendo grau de evidência IV

(22). Em estudos americanos, a etnia hispânica promovia uma razão de chances para disfunção erétil de 1,89, após controle em modelo multivariado (54).

O consumo de tabaco – nível de evidência I (22), embora não tenha mostrado associação significativa com a DE segundo alguns autores (15, 58), é citado por vários outros (9, 11, 24, 45, 51, 52, 54, 57, 62, 64, 66-68) como tendo associação com esta disfunção, inclusive duplicando a freqüência dela no seguimento de uma coorte, conforme identificado no estudo de Feldmann et al. (51). Numa coorte de 22.086 profissionais da área da saúde, avaliados num período de 14 anos, observou-se uma razão de chances de 1,5 (IC 95%: 1,3-1,7) para predição de disfunção erétil, após o controle, por análise multivariada, para o efeito dos outros fatores de risco de DE (61). Similarmente, Mirone et al. (67) referenciam uma razão de chances de 1,7 (IC 95%: 1,2-2,4) para a presença de disfunção erétil entre os homens que consomem tabaco, e Parazzini et al. (60) reportam taxas semelhantes (RC: 1,6, IC 95%: 1,1-2,3) entre os ex-fumantes. Clarificando esta estimativa, Gades et al. (68), verificaram maior efeito preditivo de DE, relativo ao consumo de tabaco, dentre os homens na quarta década de vida, com redução progressiva deste efeito nas décadas subseqüentes.

O consumo excessivo de bebidas alcoólicas (11, 15, 62) – nível de evidência III (22) – mostra razão de chances para DE da ordem de 1,4 (IC 95%: 1,1-2,0) (11).

A presença de doença aterosclerótica periférica tem sido associada a esta disfunção sexual, com uma razão de chances para DE de 2,44 (IC 95%: 1,65-3,74) (9). Além disso, o acidente vascular encefálico tem mostrado associação independente com a DE (15, 52, 55).

Outras condições têm sido ocasionalmente reportadas como associadas à DE, tais como alergias, reumatismos e doença pulmonar obstrutiva crônica (10), embora o processo fisiopatológico subjacente a esta correlação não seja conhecido.

Ainda, traumatismos, irradiação ou cirurgias pélvicas, insuficiência renal crônica, hiperplasia benigna da próstata, insuficiência hepática, esclerose múltipla, doença de Alzheimer e desordens endocrinológicas (hipogonadismo, hiperprolactinemia, hipotireoidismo) também têm sido referidos como fatores de risco para DE (22).

Por fim, a obesidade tem sido aventada como fator de risco (5, 25, 48, 51, 52, 61, 62, 69, 70), como será discutido a seguir, evidenciando-se, neste contexto, um nível de evidência II (22).

Dentre os múltiplos fatores de risco para a DE, verifica-se que a presença de um diagnóstico de síndrome metabólica guarda a correlação mais alta com esta disfunção (58). Esta capacidade preditiva singular decorre do fato desta síndrome ser um agregado de fatores de risco coronarianos, cuja capacidade preditiva se complementa, demonstrando-se uma relação linear entre o número de fatores de risco e a prevalência de disfunção erétil (71). Isto é bem retratado considerando-se que a presença de obesidade isoladamente promove uma razão de chances de 1,94 para disfunção erétil; a presença de obesidade mais um nível elevado de triglicérides ou HDL-colesterol promove uma razão de chances de 2,97, enquanto que os obesos com triglicérides e HDL-colesterol elevados têm uma razão de chances para disfunção erétil de 3,38 (72).

DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA E DISFUNÇÃO ERÉTIL

Ainda que a ocorrência de complicações cardíacas severas durante o intercurso sexual seja referida como um evento raro (73), com cerca de 1% dos infartos agudos do miocárdio ocorrendo durante a atividade sexual (74, 75), sabe-se que 53% (76) a 82% (77) dos indivíduos que apresentaram um infarto possuem disfunção erétil. Esta última ocorre em 75% dos homens com angina estável (43). Ainda, 46,4% (78) a 93,4% (79) dos indivíduos com estenoses coronarianas documentadas por cinecoronariografia apresentam esta disfunção. Neste cenário, inúmeros trabalhos (8, 9, 11, 18, 44, 45, 48, 59, 80-83) têm demonstrado uma nítida associação entre a disfunção erétil e a doença cardíaca isquêmica, a qual tem figurado com destaque progressivo ante os demais fatores que afetam a ereção (8, 48), pela sua incidência e morbimortalidade elevadas.

Estima-se que, mundialmente, 60% das 56 milhões de mortes anuais decorram de doenças não-transmissíveis, das quais 47% resultam de doença cardiovascular (84). Esta última configura como principal causa de morte em países industrializados, sendo ainda responsável pela primeira ou segunda causa de óbito nos países em desenvolvimento. Nestes últimos, particularmente, os seus indicadores apresentam um ritmo de crescimento maior do que o verificado nos países desenvolvidos. Entretanto, mesmo a queda da mortalidade cardiovascular idade-específica, vista nos Estados Unidos desde a década de 60, tem desacelerado em função do recrutamento de novos fumantes e, principalmente, em decorrência da epidemia de obesidade, trazendo consigo todas as alterações metabólicas associadas às doenças coronarianas (84, 85).

No Brasil, notamos a carência de um levantamento epidemiológico nacional bem estruturado (84). Estima-se que 34% dos óbitos em nosso país decorram de doença cardiovascular (86), as quais são as principais causas de mortalidade e de morbidade no Brasil, afetando 2 milhões de indivíduos no ano de 2003, gerando 5.123.785 internações hospitalares e causando 266.736 óbitos (87). Dentre estas cardiopatias, a doença arterial coronariana foi responsável por um terço dos óbitos (86) e pela realização de aproximadamente 30.666 angioplastias coronarianas com implante de *stent* e 19.909 cirurgias de revascularização do miocárdio, totalizando um custo anual de 281 milhões de reais, conforme dados relativos ao ano de 2003 (88).

a. Diagnóstico e graduação da doença arterial coronariana

O diagnóstico da doença arterial coronariana em homens com sintomas sugestivos de angina estável tem como abordagem inicial a realização de um eletrocardiograma de esforço. Outras modalidades propedêuticas, como a cintilografia miocárdica e a ecocardiografia de estresse, são reservadas aos indivíduos cujos eletrocardiogramas possam não ser confiáveis no diagnóstico de isquemia, como nos casos de alterações basais do segmento ST e de bloqueio de ramo esquerdo (89). Outra utilidade destas últimas seria nos casos de problemas ortopédicos ou motores, contra-indicando a realização do esforço físico, inerente ao eletrocardiograma de esforço.

Com base nesses testes não-invasivos supracitados, tendo estratificado o risco e concluído pela probabilidade de doença coronariana, procede-se à avaliação angiográfica coronariana. Esta, por sua vez, possui óbices bem pontuais. O primeiro se refere ao seu caráter invasivo, com complicações maiores potenciais, tais como o infarto agudo do miocárdio e o acidente vascular encefálico, incidentes em até 1 em cada 1.000 exames (90). Outras considerações tratam da concordância interobservador e da acurácia do método. A primeira tem sido descrita como da ordem de 65% (91) a 86% (92). Numa avaliação mais detalhada desta variabilidade, Banerjee et al. (93) verificaram que dois cardiologistas confirmavam o número de vasos estenóticos reportados nos laudos da angiografia coronariana em 60% e em 59% dos casos, com uma concordância entre eles de 44%. Por outro lado, a acurácia do método tem sido aferida a partir de estudos que comparam o resultado da angiografia coronariana com os achados patológicos *post mortem*, observando-se

taxas de concordância de 79% (94) a 89% (92). De tudo isto, ainda que se conclua que a angiografia coronariana seja um método confiável e útil no estudo da doença coronariana (92-94), torna-se evidente que se trata de um método imperfeito, “*battered gold standard*” – como descreve Bowman, Kantor & Gerber (95).

As técnicas de análise quantitativa digital têm proporcionado taxas mais favoráveis de variabilidade interobservador, da ordem de 11,2% na análise geral e de apenas 4,2% no percentual de estenose coronariana (96). Nesta modalidade, a análise a partir de dados digitalmente gravados é confiável e reproduzível (97), devendo-se observar, contudo, potenciais vieses de aferição intervenientes, como a taxa de compressão do arquivo gravado (98) e o tipo de programa de computador (*software*) utilizado (99). Sobre este último detalhe, a análise de 10 diferentes *softwares* para angiografia digital demonstrou uma correlação de 0,89 a 0,96 (100).

Outras modalidades diagnósticas têm sido ressaltadas na literatura com vistas aos casos suspeitos de coronariopatia. Dentre estas, as mais citadas tem sido as técnicas tomográficas, graças ao desenvolvimento de aparelhos de 64 ou mais (múltiplos) detectores, capazes de fornecer imagens em 68 ms, com uma resolução espacial quase isotrópica de menos de 0,5 mm (95). A técnica com 64 detectores foi avaliada por uma metanálise recente de 23 estudos, envolvendo 2.045 pacientes, verificando-se valores preditivos positivo e negativo de 69% a 93% e de 96% a 100%, respectivamente (101). Contudo, nesta metanálise é ressaltado que estes índices são afetados pelas elevadas prevalências de estenoses significativas (em torno de 61%) verificadas nos estudos analisados, pelo que descrevem a razão de probabilidades positiva (8,0 a 9,7) e negativa (<0,1), que independem da prevalência. Isto ressalta que as técnicas tomográficas são muito úteis quando

excluem a presença de uma estenose coronariana significativa, porém devem ser confirmadas quando o seu resultado é alterado (95). Semelhantes achados são descritos em outra metanálise (102), com a ressalva de serem necessários estudos de custo-efetividade acerca da eventual vantagem dos aparelhos de 256 detectores, em relação aos de 64.

A tomografia computadorizada de múltiplos canais tem uma sensibilidade adequada para o diagnóstico de uma estenose coronariana significativa (>50%), mas é significativamente deficitária na capacidade de localizar em qual coronária está esta lesão coronariana estenótica (103). Ainda, ao correlacionar os achados tomográficos com a angiografia, verifica-se a ocorrência de resultados falso-positivos por parte da tomografia computadorizada, motivo pelo qual a correlação é imperfeita ($r=0,47$) entre a aferição da extensão da doença coronariana por ambas as técnicas (104). Mesmo que se avenge a possibilidade de que os casos falso-positivos representem lesões coronarianas não-limitantes do fluxo sangüíneo (105), desconhece-se a utilidade clínica deste achado (95).

Assim, atualmente não se encontra indicação de tomografia computadorizada na análise inicial dos casos suspeitos de coronariopatia, devendo resguardá-la como um teste de segunda-linha, útil para os casos sintomáticos cuja probabilidade é intermediária a partir de exames não-invasivos (95).

Cabendo à angiografia coronariana o papel de padrão ouro (*gold standard*) atual na avaliação das estenoses coronarianas (106, 107), muitas formas de quantificação de seus achados têm sido descritas. A principal envolve a presença ou não de uma estenose coronariana significativa, tal como sugerido pelo *Bypass Angioplasty Revascularization Investigation study (BARI study)* (108),

compreendendo a presença de uma estenose com uma redução de 50% ou mais da luz coronariana em relação ao diâmetro vascular imediatamente anterior a ela (razão entre os diâmetros luminiais mínimo e de referência). Já as estenoses chamadas “de alto grau” são aquelas que apresentam mais de 80% de redução do diâmetro vascular na angiografia quantitativa digital, ou mais de 90% na análise angiográfica não-digital (109).

Na análise dos casos de doença coronariana crônica, a quantificação da extensão da coronariopatia tem sido aferida predominantemente de duas formas, ambas essencialmente quantitativas e facilitadas pela realização dos exames em aparelhos de angiografia digital quantitativa, ora disponíveis. A primeira é a forma mais simples e mais amplamente utilizada (110), constando do número de vasos que apresentam pelo menos uma lesão estenótica significativa (111). Outra forma é o chamado escore de Gensini, que procura estimar a quantidade de miocárdio comprometida por cada estenose (112), correspondendo ao escore empregado em estudos importantes que avaliam a associação entre a doença arterial coronariana e a disfunção erétil (113, 114), como será abordado adiante. Para o cálculo deste escore, é considerada a severidade de cada estenose coronariana presente, de acordo com o seu grau de estenose e a importância anatômica do vaso compreendido. Assim, reduções do diâmetro vascular de 25%, 50%, 75%, 90%, 99% e oclusões completas são pontuadas com escores de 1, 2, 4, 8, 16 e 32, respectivamente. Ainda, para cada segmento vascular em que a estenose coronariana se encontrar, é aplicado um fator multiplicador funcional, de acordo com a área de sua perfusão miocárdica correlata, como segue: artéria coronária principal esquerda (x5); segmento proximal da artéria coronária descendente anterior (x2,5); segmento proximal da artéria circunflexa (x2,5); segmento médio da artéria coronária

descendente anterior (x1,5); artéria coronária direita, segmento distal da artéria coronária descendente anterior, artéria posterolateral e artéria marginal obtusa (x1,5); outras (x0,5). Então, para cada estenose presente na angiografia é multiplicado o escore de estenose pelo fator multiplicador funcional, sendo que o somatório destes resultados, conforme o número de estenoses presentes, fornece o escore de Gensini. Os homens que possuem doença coronariana extensa são aqueles que possuem um escore de Gensini >40 (112, 113).

Ringqvist et al. (110) observaram efeitos similares na predição da sobrevida a partir dos dois métodos supracitados de quantificação da extensão da coronariopatia. Ainda, verificaram que com o uso concomitante dos dois métodos de quantificação da extensão da coronariopatia, obtinha-se um ganho médio de 17% na capacidade preditiva de sobrevida aos 6 anos, em relação ao uso de um método, isoladamente.

Ainda que a angiografia coronariana encontre local precípua na propedêutica semiótica dos casos de angina de peito estável, ela recebe uma crítica particular pelo fato de que a quantificação do grau das estenoses coronarianas não predizerem acuradamente a ocorrência de eventos coronarianos agudos, como o infarto agudo do miocárdio. Isto porque, na maioria das vezes, estes últimos não ocorrem em estenoses coronarianas acentuadas, mas sim em placas pequenas e instáveis, ditas vulneráveis. Neste sentido, outras técnicas, como a endossonografia coronariana, mostram-se potencialmente mais úteis (106, 115), ainda que estudos de detalhes morfológicos da estenose coronariana angiográfica tenham procurado uma utilidade neste campo (116, 117).

Adicionalmente, outros dados angiográficos foram ressaltados na literatura, principalmente com vistas à realização eficiente de uma angioplastia transluminal percutânea. Neste sentido, descreveu-se a classificação do *American College of Cardiology/American Heart Association* (118), envolvendo, além da presença de uma estenose coronariana significativa, a extensão desta estenose e a presença ou não de angulação ou tortuosidade do segmento proximal e excentricidade e/ou irregularidade no contorno da placa.

Uma nova forma de análise semi-quantitativa das angiografias coronarianas têm sido proposta em um estudo atualmente em andamento, chamado *Syntax score* (*SYnergy between PCI with TAXUS® and Cardiac Surgery*) (119). Este é obtido, nos moldes do escore de Gensini, pelo somatório dos escores de cada estenose individual. Entretanto, neste método os escores de cada estenose consideram, além do grau de estenose (50 a 99% ou 100%) e de qual vaso coronariano é afetado, o comprimento da estenose e a presença de tortuosidade, de lesões em bifurcações ou trifurcações coronarianas, de lesões ostiais, de calcificação, de trombo coronariano e de lesões coronarianas difusas (119). Ele foi idealizado para antecipar os riscos dos procedimentos de revascularização coronariana cirúrgica ou percutânea (120), mas objetiva também ser uma ferramenta para graduação da complexidade da doença coronariana (119), tendo demonstrado aceitáveis variabilidades inter e intra-observador (120, 121).

Ainda que se tenha validado a utilidade do *Syntax score* na predição de sucesso em curto prazo (1 ano) da angioplastia de lesões coronarianas complexas (120), este resultado deve ser confirmado por estudos com maior tempo de seguimento, particularmente quanto à importância preditiva individual dos

parâmetros qualitativos utilizados, como a presença de tortuosidade e de lesões ostiais. Ainda, a utilidade deste escore em indivíduos sem lesões coronarianas complexas, porém significativas, necessita futura comprovação.

Entretanto, critérios diversos têm sido utilizados em diferentes estudos que trabalham com a definição e com a quantificação das estenoses coronarianas significativas. Por exemplo, no estudo de Ringqvist et al. (110) definiu-se como estenose coronariana significativa a presença de uma estenose com mais de 70% de redução do lúmen coronariano (ou mais de 50%, no caso do tronco da artéria coronária principal). Ainda, no estudo recentemente publicado por Inman et al. (122), comentado adiante, definiu-se como coronariopatia significativa a presença de uma estenose com redução de 75% ou mais do lúmen das artérias descendente anterior, circunflexa e/ou coronária direita, ou de uma estenose com redução de 50% ou mais do lúmen do tronco da artéria coronária principal. Assim, a definição de coronariopatia empregada em cada estudo consitui uma parte essencial da análise destes, com vistas à adequada comparação de seus resultados, diminuindo eventuais viéses decorrentes de definições diversas.

b. Associação entre disfunção erétil e os fatores de risco coronarianos

Por todos os dados epidemiológicos que denotam a importância da doença arterial coronariana, torna-se imperioso saber sobre a distribuição dos fatores de risco cardiovascular no Brasil, para a sua adequada prevenção (84). O sedentarismo, o antecedente de familiares com coronariopatia, a obesidade e a hipertensão arterial sistêmica parecem ser os fatores mais frequentes em nosso meio (123). Em um recente estudo brasileiro de base populacional (124), realizado em 9.211 indivíduos residentes em 16 capitais, de todos os fatores de risco analisados (hipertensão arterial sistêmica, tabagismo, sedentarismo, consumo excessivo de bebidas alcoólicas e obesidade) apenas o consumo excessivo de bebidas alcoólicas não apresentava prevalência acima de 25%, com 47% dos entrevistados reportando 2 ou mais fatores concomitantes, enquanto apenas 17,91% não apresentavam nenhum destes.

Esses fatores de risco, por sua vez, são também considerados como fatores preditivos efetivos da ocorrência de disfunção erétil (44, 125). Dentre eles, em particular, a obesidade tem sido ressaltada, pela frequência elevada e pela morbidade correlata, como fator de risco independente para doença coronariana (70) e para DE (62).

A evidência epidemiológica da associação entre a disfunção erétil e os fatores de risco coronarianos foi sugerida a partir do *Massachusetts Male Aging Study* (19) em 1994, ao demonstrar a importância da diabetes melito, da hipertensão arterial sistêmica, da dislipidemia e do consumo de tabaco nesta disfunção. Por sua vez,

uma coorte aninhada neste estudo, com seguimento de 7 a 10 anos, confirmou a associação da DE com a idade e com vários fatores de risco para aterosclerose vascular (126). Nesta coorte, um nível sérico elevado de LDL-colesterol, um nível sérico baixo de HDL-colesterol, o consumo de tabaco e a presença de diabetes melito ou de hipertensão arterial sistêmica quadruplicavam o risco do indivíduo desenvolver disfunção erétil. Este risco era maior ainda no caso de múltiplos fatores de risco presentes.

Outro estudo prospectivo avaliando os fatores de risco para doença arterial coronariana e a ocorrência de DE foi o de Fung et al. (48), que avaliou uma coorte de 570 homens sem DE, com um seguimento médio de 25 anos. Dos sete fatores de risco avaliados no início do seguimento, a idade, a obesidade (aferida pelo índice de massa corporal), a hipercolesterolemia e a hipertrigliceridemia foram, cada qual, associados ao desenvolvimento de DE. Quanto ao tabagismo, este estudo mostrou uma frequência marginalmente mais incidente no grupo que desenvolveu DE de intensidade severa, em relação aos que se mantiveram sem DE.

Essas análises, todas advindas de estudos que enfocam a ocorrência de doença arterial coronariana, encontram consonância com a presença freqüente dos fatores de risco coronarianos nas séries de casos de homens com DE. Como exemplo tem a série de Walczak et al. (70), reportando-se 79% de sobrepeso ou obesidade, 74% de dislipidemia, 44% de hipertensão arterial sistêmica, 23% de diabetes melito e 16% com consumo de tabaco. Como síntese de sua elevada ocorrência, verificou-se que 92,1% dos indivíduos com DE apresentam um ou mais dos fatores de risco coronarianos (44) e até 30% dos homens com DE apresentavam risco cardiovascular intermediário ou alto (59).

Esta confirmada associação entre a DE e os fatores de risco coronarianos ressalta a importância do dano vascular na origem da DE (127-129). Isto é sugerido também a partir da observação de uma maior prevalência de DE entre as pessoas acometidas por síndromes vasculares (81). Dentre estas síndromes, ressalta-se a elevada ocorrência de DE nos casos de doença cardíaca isquêmica, estando presente em cerca de 49% dos homens atendidos nos centros de emergência por dor torácica aguda (130).

Avaliando indivíduos com disfunção erétil, Speel et al. (131) verificaram que os homens com documentada insuficiência vascular peniana tinham um significativo incremento do escore de Framingham, com maior risco estimado de desenvolvimento de doença arterial coronariana, especialmente entre indivíduos com 50 a 59 anos de idade.

c. A disfunção erétil enquanto fator preditivo de eventos cardíacos

O somatório das sugestões clínicas sobre a associação entre DE e coronariopatia motivou o desenvolvimento de estudos que objetivavam avaliar epidemiologicamente esta possibilidade. Neste contexto evidenciou-se dados confusos, como aqueles advindos do estudo de Frantzen et al. (132), que, ao analisarem uma coorte histórica da Holanda, verificaram que a incidência de DE duplicava no período pós-citrato de sildenafil, o que promovia um significativo declínio do risco relativo de desenvolvimento de doença cardiovascular entre homens com DE, de 1,7 (IC 95%: 0,9-3,3) antes e de 1,1 (IC 95%: 0,6-1,8) após o início do uso do citrato de sildenafil naquele país. Os autores concluíram que a DE poderia eventualmente ser útil como marcadora de doença cardiovascular na era pré-citrato de sildenafil, mas não após. Estas conclusões, embasadas nas incertezas de uma metodologia fraca, com critérios diversos de desfechos, além de outros vieses, tornaram evidente a carência por dados mais sólidos, dada a importância do tema.

Em 2005 foi publicado o primeiro estudo prospectivo sobre DE e eventos cardiovasculares (133). Neste estudo avaliou-se os homens com mais de 55 anos de idade que estavam alocados no grupo placebo do *Prostate Cancer Prevention Trial* (PCPT). Tratava-se de um total de 9.457 homens, dos quais 4.247 não tinham DE na apresentação. Durante o seguimento de 5 anos, 2.420 homens desenvolveram DE. A conclusão foi de que a ocorrência de disfunção erétil predizia significativamente a ocorrência de eventos cardiovasculares (aqui definidos como infarto agudo do miocárdio, revascularização miocárdica, acidente vascular encefálico, insuficiência

cardíaca, parada cardíaca e arritmias não-fatais), com uma razão de chances de 1,45 (IC 95%: 1,25-1,69, $P < 0,001$). A análise global revelou que havia risco aumentado de desfechos cardiovasculares tanto para os casos de DE prevalentes quanto para os casos incidentes durante o acompanhamento. Além disso, a DE revelou-se mais importante que os outros fatores de risco cardiovascular clássicos, como a história familiar de infarto do miocárdio, o tabagismo e a dislipidemia, no que tange à predição dos eventos cardiovasculares.

O estudo supracitado teve o mérito do acompanhamento por cinco anos. Isto foi um ganho metodológico sobre o estudo progressivo de Ponholzer et al. (134), que predizia, com base em modelos matemáticos, que a taxa de coronariopatia seria 65% maior para os homens com DE moderada a severa. Entretanto, significativos vieses ocorreram no estudo de Thompson et al. (133), como o fato da amostra ser altamente selecionada, constituída exclusivamente por homens com mais de 55 anos de idade, que se encontravam em um estudo para prevenção do câncer da próstata. Ainda, a função erétil não foi aferida por um questionário validado. Por fim, a falta de uma revisão da acurácia diagnóstica pode comprometer a avaliação dos desfechos cardiovasculares do estudo (122).

Em 2009 foi publicado o estudo de Inman et al. (122), que veio a somar na construção de uma evidência mais forte da disfunção erétil enquanto sentinela de doença coronariana futura, principalmente por controlar os vieses previamente referenciados dos outros dois estudos supracitados. Neste estudo avaliou-se 1.402 homens que compuseram uma amostra estratificada randômica dos indivíduos com idade entre 40 e 79 anos, residentes em *Olmsted County, Minnesota*, Estados Unidos. Estes indivíduos tinham parceira sexual e não apresentavam antecedentes

de coronariopatia, sendo investigados bianualmente, durante 10 anos, para aferir a ocorrência ou não de DE, enquanto a incidência de eventos cardíacos (aqui definidos como infarto agudo do miocárdio, morte súbita e doença coronariana diagnosticada por cinecoronariografia) nestes indivíduos era obtida pela estrutura de um outro estudo paralelo, em curso na mesma localidade – *Coronary disease surveillance in Olmsted County* (135). Assim, verificou-se que os eventos coronarianos eram significativamente associados à ocorrência de DE (razão de chances: 2,1; IC 95%: 1,5-2,9). Esta associação era mantida mesmo após a padronização do efeito para outros fatores de risco cardiovascular, como a diabetes melito, a hipertensão arterial sistêmica, o tabagismo e a obesidade, em modelo multivariado (razão de chances: 1,8, IC 95%: 1,2-2,6). Apenas a idade demonstrou importante interação nesta predição de eventos cardíacos por parte da DE: enquanto os indivíduos com 40 anos tinham uma RC = 2,7, os com 70 anos tinham uma RC = 0,7.

Estudos menores, como o de Schouten et al. (12), reportaram resultados semelhantes. Este estudo em particular, ainda que metodologicamente inferior ao acima referido, foi composto por 1.248 homens sem doença cardiovascular, acompanhados por um seguimento médio de 6,3 anos, no que tange à ocorrência de eventos cardiovasculares (definidos como infarto agudo do miocárdio, acidente vascular encefálico e morte súbita). Neste estudo observou-se efeito preditivo independente destes desfechos por parte da DE, após controle em modelo multivariado para o efeito da idade e do escore de Framingham (escore de risco cardiovascular), identificando-se uma RC=1,6 (IC 95%: 1,2-2,3).

Recentemente, Araújo et al. (136) publicaram resultados muito similares aos acima descritos. Nesta série avaliou-se prospectivamente 1.709 homens de 40 a 70 anos de idade, por um seguimento médio de 11,7 anos. Os autores observaram, após o controle em modelo multivariado para o efeito da idade e do escore de Framingham, que a presença de DE proporcionava um risco de doença arterial coronariana da ordem de 1,4 (IC 95%: 1,04-1,88).

d. A disfunção erétil enquanto fator preditivo da extensão da coronariopatia

Gazzaruso et al. (113) verificaram que a DE estava associada à ocorrência de coronariopatia significativa (estenose acima de 50%) em homens diabéticos: ela ocorria em 45,8% dos homens com cinecoronariografia alterada e em 15,8% dos controles (P=0,01). Entretanto este estudo não evidenciou qualquer relação da presença de DE com a extensão da coronariopatia, aferida aqui pelo número de vasos e pelo escore de Gensini. Uma das proposições dos autores para esta negativa da associação é a possibilidade de que nos diabéticos a progressão da coronariopatia se dê antes do desenvolvimento do diabetes e da DE, possivelmente durante a fase de resistência à insulina, que sabidamente antecede ao diabetes melito do tipo II em muitos anos. Neste contexto é tangível supor que a DE possa não discriminar adequadamente a extensão da coronariopatia em homens diabéticos do tipo II.

Se por um lado concluiu-se pela ausência de associação entre a disfunção erétil e a extensão da coronariopatia em homens diabéticos, resultados eventualmente discordantes têm sido gerados a partir de estudos semelhantes enfocando a população em geral. Aqui as diferenças na aferição da DE, nos critérios angiográficos de estenose significativa e na taxa de diabéticos inclusa na amostra selecionada constituem-se em explicações para alguns resultados conflituosos reportados (113). Greenstein et al. (137), por exemplo, reportaram que homens com coronariopatia em 1 vaso apresentam ereções significativamente melhores que os homens com lesões em 2 ou 3 vasos. Neste estudo, contudo, observamos um viés

significativo na aferição da DE, por não utilizar um questionário validado, além de outros vieses de confusão, por não controlarem adequadamente os resultados para a idade e para outros fatores de risco intervenientes (114).

Na série de 300 homens com dor torácica aguda avaliados angiograficamente por Montorsi et al. (130), não houve diferenças ao considerar a extensão da coronariopatia em homens com ou sem DE. Semelhantemente ao verificado com os homens diabéticos, esta negativa motivou os autores a avaliar a possibilidade dela ser decorrente da forma clínica de apresentação (síndrome coronariana aguda). Isto foi avaliado em um cuidadoso estudo, também do grupo de Milão – estudo COBRA (114), onde a apresentação inicial como síndrome coronariana crônica (angina estável) determinava uma taxa significativamente maior de DE do que a apresentação aguda (67% *versus* 22%, $P < 0,001$), considerando-se apenas os casos com doença de um vaso. E mais, este estudo verificou dados importantes acerca da associação entre as intensidades da coronariopatia e da disfunção erétil. Ele constatou que o escore IIEF era significativamente menor nos casos de doença de múltiplos vasos (11,5-23 *versus* 16-24, $P < 0,01$), verificando ainda uma relação inversa entre o escore de Gensini e o escore IIEF ($r = -0,31$, $P < 0,01$). Após uma análise multivariada, a presença de DE foi associada a um aumento de 4 vezes na chance do indivíduo ter doença coronariana de múltiplos vasos (OR: 4,2, IC 95%: 2,26-8,00).

Mas, aparentemente, essa associação entre a extensão da coronariopatia e a intensidade da DE se contradiz pela ausência de associação entre a prevalência da DE e a extensão da coronariopatia, vista nos dois estudos supracitados (114, 130). Como explicação, os autores aventam a teoria do mecanismo de “liga e desliga”,

hipoteticamente partindo da definição de coronariopatia significativa como estenose $\geq 50\%$. Isto significa que quando este grau de estenose ocorre em pelo menos um vaso coronariano, ocorre significativa obstrução no fluxo sanguíneo peniano em decorrência do menor calibre das artérias cavernosas. Assim, o fato de ter 2 ou 3 vasos comprometidos não mudaria a prevalência de DE, que já estaria presente desde o comprometimento significativo de 1 dos vasos, mas modificaria, todavia, a intensidade desta disfunção.

Meluzin et al. (138) recentemente confirmaram estes achados, ao reportarem que a taxa de DE era semelhante nos indivíduos que se apresentam à cinecoronariografia com exames normais, estenoses coronarianas significativas ($>50\%$ do lúmen) ou estenoses coronarianas não-significativas (67%, 79% e 76%, respectivamente, $P=NS$). Estes autores evidenciaram, entretanto, que aqueles que se apresentavam com DE tinham maior probabilidade de ter uma estenose significativa (69% *versus* 79%, $P=0,04$), de ter maior número destas estenoses significativas por exame (mediana de 1 *versus* 2, $P=0,004$) e, ainda, uma maior incidência de doenças de três vasos (12% *versus* 25%, $P=0,004$). Este último achado foi ressaltado pelo estudo de Foroutan & Rajabi (78), que ao analisar 401 homens com cinecoronariografia alterada, verificando que aqueles que tinham DE possuíam maior probabilidade de ter doenças em múltiplos vasos. Em consonância a estes achados, Akilli et al. (139) verificaram que a ocorrência de DE em um paciente que apresentava um teste ergométrico alterado era um fator preditivo independente da presença de lesões significativas em duas ou mais coronárias.

Um dado interessante do estudo COBRA (114) é o fato de que 30% dos casos de homens com coronariopatia significativa não apresentavam DE. Os autores

atribuíram este achado à idade, com os coronariopatas mais jovens sendo favorecidos por uma taxa de DE significativamente menor. O mecanismo subjacente a isto poderia ser decorrente de fatores relacionados à própria idade, como mudanças hormonais, metabólicas e inflamatórias, cujo papel em particular necessita de posterior análise por estudos específicos. Em consonância está a observação de Inman et al. (122), de que o efeito preditivo da idade na coronariopatia nunca pode ser explicado totalmente pela ocorrência de DE (semelhantemente mais incidente na população mais velha) e dos demais fatores de risco cardiovascular, havendo campo para as possíveis alterações estruturais vasculares secundárias ao processo de envelhecimento, como rigidez da parede vascular e degeneração arterial.

e. A disfunção erétil enquanto fator preditivo de coronariopatia subclínica

Verificou-se que os sintomas de DE antecederiam os da doença coronariana em 67% das vezes, durante um período médio de 38,8 meses (130). Esta associação temporal entre DE e coronariopatia tem levado à consideração de que a DE pudesse ser utilizada como um marcador clínico de doença cardiovascular isquêmica (140). Ainda, outras possibilidades foram aventadas, como por exemplo o fato da DE poder servir como desfecho intermediário em estudos que objetivem intervenções preventivas para doença cardíaca isquêmica (141). Ainda que a primeira proposição encontre sua confirmação na literatura atual, a segunda permanece no campo das possibilidades a serem testadas (141).

A eventualidade da DE ser um marcador de doença coronariana subclínica (silente), tem importância particular em decorrência desta última condição ser um forte fator preditivo de eventos coronarianos e de morte súbita, principalmente em diabéticos (142). Isto ocorre porque virtualmente todos os casos de síndrome coronariana aguda apresentam lesões coronarianas pregressas, usualmente não diagnosticadas (75), bastando que nelas ocorram algum processo de instabilidade, com subsequente ruptura e erosão (143). Assim, a DE poderia se constituir numa ferramenta útil à decisão de realizar exames de rastreamento para coronariopatia em homens assintomáticos do ponto de vista cardiológico (144).

Gazzaruso et al. (145) sugerem que a DE está forte e independentemente associada à coronariopatia subclínica em homens diabéticos do tipo 2. Neste estudo a DE estava presente em 33,8% dos homens com coronariopatia significativa à

cinecoronariografia e em apenas 4,7% dos homens sem esta alteração (um incremento de 8 vezes) ($P < 0,001$). A análise de regressão logística evidenciou que a DE era o fator preditivo mais efetivo de coronariopatia silente (OR: 14,8, IC 95%: 3,9 – 56,9), quando comparada com o tabagismo, microalbuminúria, HDL-colesterol, LDL-colesterol, índice de massa corporal, dentre outros fatores analisados.

Avaliando a população geral, o grupo liderado por D'Amico (146) encontrou um significativo aumento da prevalência e da extensão da aterosclerose coronariana assintomática em homens com DE, ao avaliar os indivíduos por tomografia computadorizada de múltiplos detectores (*multi-slice*). Segundo este estudo, o incremento nas taxas reportadas não pode ser adequadamente predito pela presença dos fatores de risco cardiovascular tradicionais associados, o que torna implícito a utilidade da DE enquanto possível variável preditiva de coronariopatia. Isto também é sugerido a partir de estudos que utilizam a cinecoronariografia para documentação direta das estenoses coronarianas, os quais revelam que 1 em cada 5 homens com disfunção erétil têm coronariopatia oculta (147), taxa significativamente maior que a de 4% citada para a população em geral (148).

Deve-se ressaltar que o achado de 19% de coronariopatia silente, identificado à cinecoronariografia no estudo de Vlachopoulos et al. (147), foi obtido a partir de 12 homens (24% da amostra) que efetivamente fizeram este exame, os quais foram selecionados por terem alterados os testes não-invasivos de rastreamento. Neste ponto Jackson & Padley (149) ressaltam que a DE está associada também a lesões não-limitantes do fluxo coronariano, as quais não serão identificadas aos estudos de rastreamento, como a ergometria. Assim, há possibilidade da taxa de coronariopatia silente ser mais elevada ainda.

Uma aferição do fluxo da artéria coronária descendente anterior por ecocardiografia transtorácica com *doppler* em indivíduos sem coronariopatia clinicamente evidente e sem diabetes revelou que os que tinham DE apresentavam fluxos significativamente reduzidos, mesmo após o controle para o efeito da idade dos indivíduos (150).

Além da incidência significativamente aumentada de coronariopatia subclínica em indivíduos com DE, Gazzaruso et al. (151) verificaram que os diabéticos com esta condição que tinham DE apresentavam significativo incremento da morbimortalidade cardiovascular em relação aos sem DE (RC= 2,1, IC 95%: 1,6-2,6, $P<0,001$), sendo este o primeiro estudo a sugerir que a DE seja um forte fator preditivo de eventos coronarianos clinicamente manifestos em indivíduos com coronariopatia subclínica.

Como explicação para a ocorrência de coronariopatia subclínica em homens com DE, encontramos a possível atuação de fatores etiopatogênicos comuns, que envolvem a disfunção endotelial, o estado inflamatório e pró-trombótico sistêmico (revelado laboratorialmente pelo aumento dos níveis séricos de substâncias pró-inflamatórias e pró-trombóticas) e o aumento do estresse oxidativo sistêmico (152).

- 1) A disfunção endotelial é considerada a mediadora do processo aterosclerótico que resulta na DE (127, 143, 144, 153) e também na coronariopatia (127, 143, 144, 154). Muitos dos fatores de risco de DE estão também associados a coronariopatia e à disfunção endotelial (125). Entretanto, a DE têm sido associada à ativação endotelial de um modo independente da presença de outros fatores de risco cardiovascular (125),

o que a torna um marcador particularmente útil deste processo de aterosclerose sistêmica incipiente.

A importância da disfunção endotelial foi avaliada de diversos modos neste contexto. Um destes modos é a aferição das citocinas e de outras substâncias marcadoras de ativação endotelial, o que será comentado no próximo ítem. Outro, como utilizado por Stuckey et al. (155), estuda esta disfunção através da ultra-sonografia da artéria braquial. Aqui os autores comprovaram que os homens sem doença coronariana e sem fatores de risco cardiovascular associados, mas com DE, apresentavam evidências de disfunção endotelial, diferentemente do grupo controle. Kaiser et al. (156) encontraram resultados semelhantes, utilizando a mesma técnica de aferição.

Ainda, sugeriu-se que a redução da concentração sérica de células progenitoras endoteliais (que têm a importante capacidade de promover o reparo desta camada vascular eventualmente danificada) em homens com DE constituiria-se no elo de união entre os fatores de risco cardiovascular, disfunção endotelial e DE (157).

- 2) O estado inflamatório sistêmico, por sua vez, tem sido associado à disfunção endotelial, além de se constituir em um significativo fator de risco para eventos cardiovasculares (158).

Vlachopoulos et al. (159) encontraram semelhantes concentrações séricas de substâncias pró-trombóticas e inflamatórias em indivíduos que se apresentavam isoladamente com DE ou com coronariopatia, observando, ao mesmo tempo, significativo incremento destes níveis nos homens com ambas condições associadas. Isto ressalta que a DE e a

coronariopatia compõem fenótipos do mesmo processo de dano endotelial. Neste particular, estudos pregressos já haviam evidenciado que os níveis séricos de marcadores inflamatórios sistêmicos eram elevados em homens com DE e fatores de risco cardiovascular, mas sem coronariopatia clinicamente reconhecida (160, 161).

Verificou-se que, entre homens sem doença coronariana, mas com DE, aqueles que apresentavam níveis séricos mais elevados de proteína C reativa apresentavam fluxo arterial significativamente reduzido na ultrasonografia peniana com *doppler* (162).

Estes marcadores inflamatórios sistêmicos mostraram-se fatores preditivos independentes de DE, após a padronização para o efeito do índice de massa corporal e do tabagismo, revelando uma razão de chances da ordem de 5,37 (IC 95%: 2,12-19,70). Assim, o efeito da ativação bioquímica endotelial parece revelar-se independente da existência de outros fatores de risco cardiovascular associados, endossando a idéia de que a DE se constitui num marcador de aterosclerose incipiente (163), resultados em tudo semelhantes aos verificados por Kaiser et al. (156).

- 3) Por fim, o óxido nítrico é o mais importante mediador da função endotelial, atuando na vasodilatação e na anti-trombose (164). O endotélio disfuncional, em resposta aos múltiplos fatores de risco, produz menos óxido nítrico, o qual é rapidamente degradado pela fosfodiesterase do tipo 5, limitando assim a duração da vasodilatação e tendo impacto negativo

tanto na ereção (125, 152, 165) quanto na doença arterial coronariana (125, 154, 165).

Aqui três campos de pesquisa se destacam. Primeiramente, há evidência de níveis séricos elevados de dimetil L-arginina assimétrica, um reconhecido inibidor competitivo da óxido-nítrico sintetase, nos casos de disfunção endotelial, coronariopatia e DE, mesmo após o controle para o efeito da idade, obesidade, dislipidemia, níveis séricos de proteína C reativa, índice de resistência insulínica e tabagismo (166). Ainda, verificou-se que o óxido nítrico inibe a atividade da rho-quinase (167), sendo que a sua deficiência promove a hiperatividade desta última, a qual tem sido associada tanto à DE quanto à coronariopatia (168). Por fim, aventa-se a possibilidade do endotélio disfuncional também reduzir a secreção de outras substâncias vasodilatadoras, além do óxido nítrico, como o fator hiperpolarizante derivado do endotélio (*endothelium-derived hyperpolarizing factor*), o que tem sido descrito tanto nos casos de DE quanto nos de coronariopatia (169). Estas três substâncias carregam em si a potencialidade terapêutica agregada ao benefício tanto no campo da ereção quanto da doença arterial coronariana, através da inibição das duas primeiras e de um eventual aumento da última.

Tanto a disfunção endotelial, quanto o estado inflamatório sistêmico e as alterações na expressão do óxido nítrico configuram uma alteração única, multifacetada, comum à origem tanto da disfunção erétil quanto da coronariopatia, cuja diferença fenotípica residiria tão somente na intensidade do dano vascular. A

isonomia deste processo etiológico subjacente é corroborada por estudos que avaliam nuances deste processo, detectando, por exemplo, a ausência de polimorfismos da óxido-nítrico sintetase nas estenoses coronarianas de indivíduos com ou sem DE (138), como ocorre ao comparar-se os indivíduos em geral com e sem DE (170). Trata-se do mesmo mecanismo etiopatogênico.

A citada ocorrência inicial de DE, antecedendo de 2 a 5 anos a apresentação clínica de doença arterial coronariana (73), torna real e útil a expressão “janela de curabilidade” (141), refletindo o período em que as ações clínicas específicas, centradas na redução dos fatores de risco cardiovascular em indivíduos com DE, poderiam intervir favoravelmente na redução da morbimortalidade cardiovascular. Montorsi et al. (128) justificam esta janela temporal com base na diferença de diâmetro entre a artéria cavernosa e a coronariana. Estes autores tecem a teoria de que ambos os leitos vasculares, submetidos a um dano endotelial sistêmico, promoveriam sintomas clínicos temporalmente diferenciados, na dependência de seu diâmetro arterial médio.

É nessa janela temporal que se definem as estenoses coronarianas subclínicas. Ainda, é no final desta janela que estas estenoses passam às síndromes clínicas de cardiopatia isquêmica. Assim, aqui se encontra uma oportunidade única para aumentar as medidas preventivas cardiovasculares, com vistas a melhorar a função endotelial e promover um efeito anti-inflamatório sistêmico (71, 144, 171). Apesar da carência de estudos adequadamente destinados a validar esta premissa, a idéia é endossada por distintas recomendações, como o *Second Princeton Consensus Conference*, que definem os indivíduos que se apresentam com DE e sem sintomas cardíacos como pacientes cardiovasculares

“até que se prove em contrário” (172, 173), recomendando a estratificação detalhada do risco cardíaco, a medida cuidadosa da tensão arterial e a determinação dos índices de glicemia e de perfil lipídico, tanto quanto a adoção de medidas que objetivem melhorias no estilo de vida, como emagrecimento e exercícios físicos (144, 174, 175). O tratamento da disfunção endotelial sistêmica oferece assim um potencial de melhoria na função de todo o sistema vascular, com muito provável benefício nos desfechos a ele relacionados (153). Portanto, a atuação clínica face a um paciente com DE não deveria se limitar à avaliação e ao manejo da disfunção de um órgão apenas (176).

No que tange à utilidade da avaliação propedêutica das coronariopatias subclínicas, Kamalesh et al. (177) verificaram que uma ecocardiografia de estresse negativa acarretava num índice semelhante de eventos cardiovasculares entre os indivíduos com e sem disfunção erétil, ressaltando a importância deste teste na aferição do risco cardiológico.

O primeiro estudo que demonstrou diminuição nos eventos coronarianos clinicamente manifestos pela terapêutica de homens com DE e coronariopatia subclínica foi o de Gazzaruso et al. (151), que encontrou uma razão de chances de 0,66 (IC 95%: 0,46-0,97, P=0,03) com o uso de estatinas, em sua série de diabéticos tipo II. A utilidade desta terapêutica na população de homens não-diabéticos com DE e coronariopatia subclínica é desconhecida, bem como a utilidade de outras formas de intervenção, medicamentosas ou comportamentais.

A OBESIDADE E SUA IMPORTÂNCIA NA CORONARIOPATIA E NA DISFUNÇÃO ERÉTIL

A obesidade tem sido ressaltada como fator de risco independente para doença coronariana (70) e para DE (62). Em decorrência de sua incidência elevada na população em geral, tem recebido atenção particular nestas condições clínicas.

a. Epidemiologia da obesidade

Atualmente, a obesidade é uma condição freqüente e a sua incidência encontra-se em processo de aumento progressivo (178-181), tendo alcançado proporções epidêmicas na maioria dos países desenvolvidos (182, 183). Estima-se que 97 milhões de adultos norte-americanos sejam obesos ou estejam com sobrepeso (184).

No Brasil, os melhores dados sobre a problemática da obesidade derivam da Pesquisa Nacional de Vigilância Alimentar e Nutricional, realizada pelo Instituto Nacional de Alimentação e Nutrição, com colaboração do IBGE (185). Nesta, registrou-se o peso e a altura de 62.000 pessoas em 17.920 domicílios distribuídos em cinco macroregiões brasileiras, no período de julho a setembro de 1989. Segundo esta pesquisa, 32,9% apresentam sobrepeso ou obesidade, projetando-se perante a população brasileira da época um total de 27 milhões de indivíduos, dos quais 11 milhões eram homens (prevalência de 27,4%). A obesidade (índice de massa corpora acima de 30 kg/m²) apresentava prevalência de 8%, projetando-se

um total de 6,8 milhões de obesos no Brasil, naquele ano. Dentre as regiões brasileiras, a região sul foi a contemplada pela maior prevalência de sobrepeso e obesidade, com cifras de 34% nos homens e 43% nas mulheres.

Em decorrência dessa significativa frequência, a obesidade constitui um problema de saúde pública (182, 186, 187), cuja importância reside na sua associação com várias doenças crônicas, tais como a doença coronariana, a dislipidemia, a osteoartrite, o diabetes melito, a DE, a hipertensão arterial sistêmica, o acidente vascular encefálico e algumas neoplasias – mama, cólon e rim (180, 184, 188, 189). Além disso, a obesidade tem elevado as taxas de mortalidade populacional, verificadas desde o subgrupo com sobrepeso até os casos de obesidade mórbida, cujo incremento na taxa de mortalidade atinge 1.200% (184, 190). Estima-se que um adulto obeso de 40 anos de idade tenha sua expectativa de vida reduzida em 7 anos em função da obesidade (182).

Estima-se que mais da metade dos adultos com idade entre 35 e 65 anos, vivendo na Europa, Estados Unidos e Austrália, sejam obesos ou estejam com sobrepeso (183, 186). Similarmente ao sobrepeso, que demonstra progressiva ascensão em sua frequência populacional com o passar dos anos, a obesidade tem aumentado sua prevalência nos Estados Unidos de 14,5%, entre os anos de 1976 e 1980, para 22,5%, entre os anos de 1988 e 1994 (191).

Semelhantemente, a citada prevalência de obesidade (índice de massa corporal acima de 30 kg/m²) de 8% verificada na Pesquisa Nacional de Vigilância Alimentar e Nutricional em 1989 (185) é contraposta a taxas de 25,3% verificadas por Silveira, Kac & Barbosa (192), em Pelotas – Rio Grande do Sul, ao utilizar o mesmo critério para a definição de obesidade. A repetição de uma pesquisa mais

ampla, de similar caráter nacional como a primeira, poderá confirmar a muito provável curva ascendente da taxa de obesidade em nosso país.

Esse aumento progressivo da prevalência de obesidade vem sendo atribuído, pelo menos em parte, ao processo de envelhecimento populacional. Em particular, a taxa de obesidade entre os homens idosos tem obtido incremento significativo nas últimas décadas, tornando-se uma característica comum dos indivíduos na 6ª e 7ª décadas de vida, faixa etária a partir da qual a sua freqüência mostra redução progressiva (180). Assim, verificou-se a partir de dados americanos que a prevalência de obesidade demonstrava aumento em função da idade, passando de 12,1%, entre os 18 e 29 anos, para 23,8%, entre os 50 e 59 anos, mas com subsequente declínio de sua magnitude a partir de então (prevalência de 14,6% nos homens com idades superiores a 70 anos) (193). Este declínio da taxa de obesidade em indivíduos idosos foi elegantemente demonstrado por Dos Santos & Sichieri (194), ao reportarem uma redução significativa na taxa de sobrepeso e de obesidade (aqui definidos como $IMC \geq 25\text{kgm}^2$) a partir dos 60 anos: 50,6%, 45,9% e 39,8%, respectivamente, na 6ª, 7ª e 8ª décadas de vida.

A prevalência de obesidade tem variado, além da idade, em função do gênero, da raça e da classe sócio-econômica, tanto em países desenvolvidos quanto nos que se encontram em processo de desenvolvimento (180). As famílias com renda mais baixa apresentam atualmente a maior prevalência de obesidade (195). As mulheres apresentam maior tendência a obesidade (192). Por fim, têm-se ressaltado o papel da raça, observando-se menores taxas de obesidade em subgrupos de homens idosos de origem asiática e taxas mais elevadas em homens oriundos do Oriente Médio e de países ocidentais (180). Já Lerario et al. (196),

reportam, entre os brasileiros de ascendência nipônica, freqüências de sobrepeso e de obesidade, respectivamente, da ordem de 22,4% e de 67% das pessoas, na faixa entre 40 e 79 anos de idade.

b. A obesidade enquanto fator de risco cardiovascular e de disfunção erétil

A obesidade e o sobrepeso respondem por um aumento do risco de disfunção erétil de 30% a 90%, comparado aos indivíduos normais (182). Entretanto, a associação entre o volume de gordura corporal e a disfunção erétil não parece ser linear, apresentando uma maior magnitude nos seus valores extremos. Isto foi recentemente documentado por Cho et al. (197), os quais demonstraram cuidadosamente que a razão de chances para a ocorrência de disfunção erétil era de 9,29 (IC 95%: 2,29-37,72) nos indivíduos com percentual de gordura corporal \geq 28,9%, aferido por bioimpedância elétrica, e de 4,99 (IC 95%: 1,37-18,09) nos com percentual \leq 20,5%, tendo como referencial os indivíduos com taxas percentuais de adiposidade entre 23,3% a 25,8%. Cheng & Ng (53) haviam, primeiramente, identificado um comportamento semelhante desta associação, também com maior magnitude nos valores extremos, utilizando o índice de massa corporal como técnica de aferição da obesidade. Todavia, eles consideraram a atividade física nos cálculos da avaliação multivariada, observando que estas conclusões eram válidas apenas para indivíduos que não faziam atividade física regular (<1.000 Kcal/semana). Nos indivíduos que praticavam atividade física, os índices baixos de massa corporal não constituíam um fator de risco para disfunção sexual.

Atribuiu-se, num primeiro momento, a influência da obesidade na ocorrência de DE como sendo secundária à presença de outros fatores de risco cardiovascular intervenientes, sugerindo-se a importante atuação de potenciais vieses de confusão e acreditando-se que o incremento nas taxas de disfunção erétil não seria decorrente da presença da obesidade *per se* (198); todavia, posteriormente, através

de análises multivariadas, o efeito independente de predição da desta disfunção por parte da obesidade se fez notório (62). Ainda, verificou-se que a diminuição da obesidade acarretava, independentemente, incrementos na função erétil (5, 49).

Assim, a atuação da obesidade enquanto fator de risco é independente da atuação interveniente dos demais fatores comumente relacionados com a ocorrência de doença coronariana (70) e de disfunção erétil (25, 48, 51, 52, 62, 69, 70). Isto tem importância particular em decorrência do concomitante incremento da frequência das três condições com o avançar da idade dos indivíduos (8-11, 14, 15, 18, 20, 24, 45, 48, 51, 199-202), o que tem motivado atenção progressiva.

Essa atenção progressiva proporcionou a identificação de que a distribuição central da obesidade é mais deletéria sobre a função vascular e endotelial do que a obesidade geral (203-205). Isto encontra paralelo com o significativo aumento da taxa de mortalidade, conforme o aumento da obesidade central dos indivíduos (184, 190).

Assim, num cenário de progressivo aumento da taxa de obesidade na população (178), há uma crescente importância da obesidade do tipo central. Isto tem importância uma vez que este tipo de obesidade se comporta como um fator preditivo independente de morbimortalidade (206) e de doença cardíaca isquêmica, mesmo após o controle, em modelos multivariados, para a idade e os índices de obesidade geral (207).

Dentre as pessoas com índices de obesidade geral semelhantes, a presença de obesidade central associa-se significativamente com a presença de outros fatores de risco coronarianos (208-211). Estes, por estarem associados ao desenvolvimento da disfunção erétil, ressaltam a importância da obesidade central no âmbito da função erétil. O primeiro trabalho a controlar o efeito preditivo das medidas

antropométricas de obesidade central para o efeito dos demais fatores de risco de disfunção erétil, incluindo a obesidade geral (aferida pelo índice de massa corporal), foi o de Riedner et al. (212). Neste estudo observou-se que estas medidas (a circunferência da cintura, o índice cintura-quadril, o diâmetro abdominal sagital, a circunferência abdominal máxima e o índice diâmetro abdominal sagital-altura) estavam associadas de modo independente com a disfunção erétil em homens com idade igual ou superior a 60 anos, com uma razão de chances que oscilava entre 7,87 (diâmetro abdominal sagital) a 19,37 (circunferência da cintura). Em estudo semelhante, realizado com 3.941 homens, confirmou-se o efeito preditivo independente da aferição antropométrica da obesidade central (circunferência da cintura) na ocorrência de disfunção erétil, mesmo após o controle para a obesidade geral (índice de massa corporal) (63).

Assim, há uma atuação particular do tipo central na ocorrência de disfunção erétil, o que sugere que a via metabólica que leva à obesidade visceral encontra-se, também, associada a esta disfunção (201).

O tecido adiposo visceral, por possuir sua drenagem venosa para a circulação portal, desempenharia papel crítico na patogênese de uma alteração metabólica mais ampla, a chamada síndrome metabólica, através do aumento na produção de ácidos graxos livres, citocinas e peptídeos vasoativos (213), com repercussões na esfera lipídica, glicídica e hormonal, as quais estão essencialmente integradas às alterações possivelmente relacionadas à disfunção erétil. Esta síndrome metabólica, por sua vez, está diretamente associada à diminuição do fluxo sanguíneo cavernoso em estudos com ultra-sonografia peniana com doppler, o que se atribui à disfunção endotelial subjacente (214).

O *National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III)* (215) define a síndrome metabólica como a presença de três de cinco alterações: elevação dos triglicerídeos e/ou da glicose séricos, hipertensão arterial sistêmica, redução do HDL-colesterol e/ou elevação da circunferência da cintura. Ribeiro-Filho et al. (206), por sua vez, enfatizam o papel da obesidade na definição desta síndrome, a qual estaria presente quando da presença de obesidade central e pelo menos duas das seguintes alterações: hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia, intolerância à glicose e hiperinsulinemia.

c. Efeitos da obesidade na esfera hormonal e sua relação com a disfunção erétil

Acredita-se que, no cenário hormonal, o desenvolvimento da obesidade visceral encontra paralelo com o processo de envelhecimento do homem. Com o avançar da idade, há um decréscimo da massa muscular e um significativo aumento da quantidade de gordura corporal, com subsequente aumento da atividade da aromatase, a qual converte a testosterona em estradiol, levando a uma diminuição dos níveis séricos de testosterona (201), o que é potencializado, no processo de desenvolvimento da obesidade, pela redução dos níveis séricos de globulina carreadora de hormônios sexuais (180, 216-219) e por uma possível insuficiência testicular primária (199). Ainda, ocorre uma menor sensibilidade dos receptores de hormônios sexuais (andrógenos, estrógenos e progestágenos) no eixo hipotálamo-hipófise-testículo, acarretando um declínio na concentração sérica de testosterona e uma perda do seu ritmo circadiano (220). Isto pode ser parcialmente justificado tomando por base a demonstração de apoptose de neurônios das áreas hipotalâmicas envolvidas na produção de hormônios sexuais e no controle dos processos sexuais em idosos (221).

O resultante declínio hormonal favorece ainda mais o acúmulo de gordura central, por reduzir a lipólise abdominal (201, 222). Assim, tem-se referenciado a obesidade como sendo um forte fator preditivo da deficiência hormonal andrógena no homem idoso (180, 217, 223), o que condiz com os achados do estudo MMAS,

segundo o qual os dois mais fortes fatores preditivos da deficiência androgênica seriam o diabetes melito e a obesidade (224).

A importância da obesidade neste cenário foi recentemente documentada por Corona et al. (216), ao verificarem uma relação inversa entre o índice de massa corporal e os níveis de testosterona séricos, mesmo após o controle para a idade e para a ocorrência de síndrome metabólica. Uma correlação semelhante foi vista por Zohdy et al. (225) ($r = -0,431$, $P < 0,0001$). Ainda mais especificamente, Hofstra et al. (226) estimaram em 57,5% a prevalência de hipogonadismo em homens obesos (índice de massa corporal ≥ 30 kg/m²), tendo por base níveis séricos subnormais de testosterona total. Estes autores observaram, também, que os indivíduos obesos com hipogonadismo tinham uma razão de chances de 2,6 e de 6,7, respectivamente, para o desenvolvimento de doença cardiovascular e para o diagnóstico de disfunção erétil, tendo como referência os eugonádicos. Dados como estes acerca papel do hipogonadismo e teorias fisiopatológicas subjacentes tornam atual a especulação do papel integrativo da deficiência hormonal, como denominador comum no que diz respeito ao desenvolvimento de obesidade central, síndrome metabólica, diabetes melito, doença cardiovascular e disfunção erétil em homens (227). Trata-se de especulação, pois ainda não se sabe se a deficiência hormonal é causa ou consequência neste processo (222).

Sabe-se que o declínio dos níveis séricos de testosterona em função da idade é diferenciado entre os indivíduos, entrando em cena, neste aspecto, fatores genéticos e ambientais, tais como o estresse e o sedentarismo (228). O papel exato da idade na determinação da incidência e da natureza das consequências desta

forma híbrida (primária e secundária) de hipogonadismo de início tardio, não é completamente conhecido (229).

Autores como Giagulli, Kaufman & Vermeulen (230), caracterizam, com refinamento teórico, o desenvolvimento do hipogonadismo conforme o grau de obesidade. Nos casos de obesidade moderada e leve, ocorreria um declínio da dosagem sérica de testosterona total às custas, fundamentalmente, de redução da globulina transportadora de hormônios sexuais, causada pela hiperinsulinemia. Apenas nos casos de obesidade significativa (índice de massa corporal superior a 40 kg/m²) é que ocorreria, também, um verdadeiro hipogonadismo hipogonadotrófico, caracterizado pela redução da secreção e da pulsatilidade do LH, o que então levaria, nestes casos, a uma redução dos níveis séricos de testosterona livre.

Apesar do papel da testosterona na patogênese da DE não estar completamente definido (222), a obesidade visceral poderia compor uma explicação em potencial. Ainda, diferentes graus de deficiência hormonal poderiam determinar uma seqüência de eventos moleculares a nível peniano, determinando prejuízos no relaxamento da musculatura lisa cavernosa e disfunção endotelial. Há, também, a possibilidade dos andrógenos modularem diretamente a expressão e a atividade da fosfodiesterase tipo 5 no corpo cavernoso humano (231). Em ratos, por exemplo, verificou-se a existência de uma menor expressão dos receptores dos hormônios sexuais na crura peniana, secundária ao processo de envelhecimento, a qual se encontrou associada a menores índices de pressão intracavernosa (232).

O progressivo acúmulo de gordura central, evidenciado pelo processo de envelhecimento, acarreta resistência tecidual à insulina e à leptina. Esta última substância, produto protéico secretado pelos adipócitos, tem o papel de regular a

massa adiposa através da sinalização de saciedade ou de fome, estando os seus níveis séricos diretamente correlacionados com o grau de obesidade, com a idade e com o declínio dos níveis de testosterona sérica (180). Assim, a resistência à leptina levará à falha em evitar o sobrepeso, o que perpetuará o ciclo hipogonadismo-obesidade, levando a mais obesidade visceral e resistência à insulina. Esta última promove alterações na fração lipídica, observando-se elevados níveis séricos de triglicérides e baixos de HDL.

Esse mecanismo fisiopatológico é ratificado à luz de estudos como o de Rosmond & Bjorntorp (233), os quais verificaram que, em grupo de homens com mais de 50 anos de idade, aqueles com alterações na função pituitária, baixa testosterona e baixo *insulin-like growth factor I* (IGF-I) mostravam significativas alterações nas medidas antropométricas, sugerindo uma associação com a obesidade. Estes autores analisaram estatisticamente sua série com o intuito de verificar as influências das mudanças nos contextos endócrino e bioquímico das medidas antropométricas, sugerindo que a seqüência fisiopatológica mais provável seria: alterações no eixo hipotálamo-hipófise → baixa testosterona e IGF-1 → alterações no índice cintura-quadril → elevação da insulinemia basal → alterações na fração lipídica, havendo ainda uma via de ação direta entre as alterações pituitárias e a hiperinsulinemia basal. Outra via de ação complementar foi verificada, com ação direta das alterações pituitárias sobre o aumento da gordura geral (verificado pelo índice de massa corporal). Isto sugere que a obesidade teria dependência hormonal e mostraria associação com alterações metabólicas e com fatores de risco cardiovascular, havendo ainda uma correlação direta da disfunção hipofisária com o acúmulo geral de gordura.

Segundo Phillips, Jing & Heymsfield (210), a dosagem sérica de testosterona e o índice sérico de estradiol-testosterona encontram-se correlacionados com a insulinemia em modelo de regressão linear múltipla, independente da quantidade de tecido adiposo visceral e da idade.

No mesmo sentido, verificou-se que a reposição de testosterona, sob forma de undecanoato, em homens diabéticos, promovia não só a melhora dos sintomas de privação androgênica, mas também acarretava redução da obesidade visceral e melhorava, significativamente, o controle glicêmico (234).

Tanto a obesidade quanto a presença de alterações metabólicas nos obesos parecem ter influência genética (235), explicando, em parte, o fato de existirem subgrupos de pacientes com obesidade abdominal com alterações metabólicas e hemodinâmicas diversas (233). Isto seria decorrente de alterações genéticas na expressão de várias proteínas, dentre as quais, por exemplo, a 11- β -hidroxiesteróide desidrogenase tipo 1, ao amplificar a ação dos glicocorticóides (236), a lipase hepática (237), ao induzir determinadas alterações lipídicas típicas da síndrome metabólica, e a adiponectina (238), ao induzir resistência à insulina. Além dessa importância genética, a indução, em modelos experimentais em ratos, de obesidade e de síndrome metabólica, através da dieta (203, 239), reforçam o papel ambiental significativo no desenvolvimento da obesidade central e suas alterações metabólicas correspondentes.

d. Efeitos da obesidade na esfera lipídica e sua relação como fator de risco para disfunção erétil

Garaulet et al. (240), evidenciaram, além da correlação significativa e independente entre a obesidade visceral e a dislipidemia, correlações similares entre este padrão de obesidade e o tamanho celular dos adipócitos periviscerais e entre este e as alterações lipídicas séricas. Já com respeito à gordura subcutânea, não observaram o mesmo padrão de correlações. Assim, estes autores consideram a obesidade visceral e a hipertrofia adipocitária perivisceral, juntamente com os níveis séricos de peptídeo C e de fator de necrose tumoral tipo α , os melhores indicadores correlatos ao distúrbio lipoprotéico característico da síndrome metabólica, enquanto os hormônios sexuais e a correspondente globulina transportadora desempenhariam papel protetor para com o padrão lipídico associado a esta síndrome.

As alterações no perfil lipídico, relacionadas à obesidade, são as mesmas citadas como relacionadas à DE. Há sugestão, inclusive, da indicação da DE como desfecho alternativo para estudos clínicos de drogas antilipemiantes (48). Ainda, a importância das alterações lipídicas no mecanismo fisiopatológico da DE é ressaltada ao se verificar o estudo de Saltzman, Guay & Jacobson (47), onde foi verificado que a função erétil melhorava em homens com hipercolesterolemia como único fator de risco para DE, quando tratados com atorvastatina.

No processo de desenvolvimento da obesidade, em modelo experimental em ratos, tem sido verificado que as elevações séricas de glicose e de insulina ocorrem em fases tardias (após 20 semanas de dieta rica em carboidratos), quando passam

a ocorrer, também, alterações na constituição lipídica tecidual. Estas alterações constituem-se no aumento dos ácidos graxos mono-insaturados (ácidos oléico e palmitoléico) e decréscimo dos ácidos graxos poli-insaturados (ácidos linoléico e araquidônico). Similares alterações da composição dos ácidos graxos, todavia restritas ao nível hepático, tendem a ocorrer precocemente (a partir de 4 semanas), paralelas à elevação dos níveis séricos de triglicérides, quando não há nem aumento da glicemia, nem da insulinemia, sugerindo que o fígado seria o sítio inicial do desequilíbrio lipídico. Estas alterações precoces guardam paralelo tanto com o surgimento de obesidade visceral, ainda numa fase em que não haveria obesidade geral ou subcutânea, como com a presença de alterações lipídicas séricas incipientes (239).

As concentrações elevadas de ácidos graxos livres têm sido responsabilizadas por parte das anormalidades metabólicas relacionadas à obesidade. Atribui-se as alterações lipídicas presentes na síndrome metabólica à lipólise excessiva no tecido adiposo visceral, levando a um excesso de ácidos graxos livres na circulação portal e expondo o fígado a uma concentração sérica 10% a 50% maior destes, em relação aos não-obesos (241). Aberrações subseqüentes na composição dos ácidos graxos hepáticos levariam a alterações similares, posteriormente, em outros tecidos (239).

Verificou-se que o papel da obesidade visceral na dislipidemia, a qual é sabidamente um fator de risco para aterosclerose, pode ser parcialmente explicado pela associação entre este tipo de obesidade e a atividade da lipase hepática. Isto explicaria a queda dos níveis séricos de HDL (237).

Sugere-se que, mesmo havendo alterações no tamanho adipocitário perivisceral (240), lipólise excessiva (241) e aumento na atividade da lipase hepática (237), haveria influência genética no desenvolvimento de determinadas alterações lipídicas no grupo de pessoas com obesidade visceral. Neste aspecto, Couillard et al. (242), por exemplo, verificaram que apenas os casos de obesidade visceral que apresentavam a variante C3238G da apolipoproteína CIII tinham hipertrigliceridemia, sendo que tal gene, em heterozigose, acarretava níveis mais elevados de triglicérides em jejum, associados à presença de partículas de LDL mais densas e pequenas.

Já St-Pierre et al. (243), evidenciaram uma interação entre fatores genéticos e ambientais com respeito às alterações lipídicas séricas. Estes autores verificaram que o efeito benéfico de uma mutação 514C>T do gene da lipase hepática, no que tange aos níveis séricos de HDL (a referida mutação tem a capacidade de aumentar o HDL), é obscurecido pela presença de obesidade visceral. Assim, com a presença de obesidade visceral, os níveis de HDL foram significativamente menores em relação aos que tinham a mutação e não eram obesos. Deste modo, segundo os autores, haveria modulação, por um fator ambiental, expresso aqui pela presença de obesidade, das correlações entre polimorfismos genéticos e alterações lipídicas.

Efeito da obesidade na esfera glicídica

Na esfera glicídica, segundo Miyatake et al. (244), a obesidade central é o maior determinante da resistência à insulina. A hiperinsulinemia e a hiperglicemia, verificadas em pacientes obesos, seriam decorrentes da hipersecreção de insulina pelas ilhotas pancreáticas e da resistência hepática à insulina, com uma produção secundária exagerada de glicose pelo tecido hepático (gliconeogênese) (245).

Estudos experimentais em ratos sugerem que a supressão da expressão da adiponectina no tecido adiposo visceral seria um fator contribuinte para o desenvolvimento de resistência à insulina em indivíduos com obesidade central (238). A adiponectina é uma adipocitocina com significativa influência autóctone e parácrina na modulação da sensibilidade à insulina. Esta supressão seria diversa do usual, já que na gordura visceral de indivíduos não-obesos a expressão desta molécula é superior à da gordura subcutânea. Inclusive, verificou-se que a infusão de adiponectina intraperitoneal em ratos promove uma diminuição da obesidade visceral, sugerindo-se um eventual emprego terapêutico (246).

Notam-se importantes similaridades entre a síndrome metabólica e a síndrome de Cushing, apesar da primeira não cursar com a presença de aumento nos níveis séricos de hormônios glicocorticóides. Uma proposição advinda de estudos experimentais em ratos, com vistas a explicar esta semelhança entre as síndromes, está na ocorrência de níveis aberrantemente elevados da enzima 11- β -hidroxi-esteróide desidrogenase do tipo I, a qual amplifica os efeitos intracelulares dos glicocorticóides (236).

e. Influência da obesidade na disfunção endotelial

A disfunção do endotélio vascular é considerada a característica mais importante da maioria das condições associadas à aterosclerose, sendo referida como um evento precoce no processo de aterogênese (247) e particularmente importante para o desenvolvimento de doença arterial coronariana (129), da obesidade (247, 248) e da DE (156, 163, 247). Estas três afecções, todas associadas à disfunção endotelial, têm nesta o seu mecanismo final de atuação, justificando as associações descritas entre elas (247, 249). Particularmente, ela parece ser uma via final comum de atuação de quase todos os fatores de risco para a doença cardíaca isquêmica (250), atuando no processo fisiopatogênico do diabetes melito, da hipertensão arterial sistêmica, da doença cerebrovascular, da insuficiência cardíaca, da dislipidemia, além da doença cardíaca isquêmica e da obesidade (247).

Conforme Giugliano et al. (248), homens obesos (classificados conforme o índice de massa corporal) apresentaram significativamente mais sinais de disfunção endotelial, reportados como respostas pressóricas e agregação plaquetária reduzidas à L-arginina e níveis séricos mais elevados de citocinas pró-inflamatórias – interleucinas 6, 8 e 18 e proteína C reativa. Este comportamento foi exacerbado nos obesos com disfunção erétil.

Esse estado inflamatório sistêmico, verificado nos homens obesos, decorre da secreção por parte do tecido adiposo, de várias adipocininas que influenciam diretamente ou indiretamente as células endoteliais, promovendo a aterosclerose, como leptina, FNT α , inibidor do ativador do plasminogênio tecidual-1, interleucina-6, resistina e outras (251, 252). Já outra adipocinina, a adiponectina, exerce a peculiar

ação anti-aterogênica e anti-inflamatória (253). A secreção preponderante de adipocininas pró ou anti-aterogênicas depende fundamentalmente do sítio adiposo considerado, uma vez que o tecido adiposo visceral, ao contrário do tecido celular subcutâneo, é responsável pela secreção de baixos níveis de adiponectina e de elevados níveis de adipocininas pró-inflamatórias (254).

Os indivíduos com obesidade central apresentam níveis baixos de adiponectina (252), sendo possível que disto decorra parte do incremento do risco cardiovascular visto nestes indivíduos (255). Nos indivíduos com doença arterial coronariana, os níveis séricos de adiponectina mostram-se significativamente mais baixos (252), havendo associação direta dos níveis séricos desta adipocinina com o fluxo sangüíneo coronariano (256).

Dentre as adipocininas pró-inflamatórias, sabe-se que a interleucina 8, elevada nos obesos em geral, apresenta associação com a resistência à insulina e com o desenvolvimento de aterosclerose e de doença coronariana. Sua produção, no tecido adiposo visceral, é da ordem de quatro vezes à verificada no tecido adiposo subcutâneo, sendo que o primeiro expressa uma quantidade de RNA mensageiro para a interleucina 8 correspondente a duas vezes a quantidade expressa pelo segundo (257).

Mas a elevação das citocinas, verificada nos homens obesos, mostra-se sensível a modificações no estilo de vida, observando-se que o emagrecimento e a intensificação da atividade física geram tanto uma significativa redução dos níveis de interleucina 6 e de proteína C reativa, quanto um aumento nos escores do Índice Internacional de Função Erétil (49).

Desta forma, verificou-se que as disfunções erétil e endotelial estão associadas em homens obesos e podem contribuir para seu elevado risco cardiovascular. As citocinas pró-inflamatórias aumentadas e o estado de resistência à insulina promovem uma disponibilidade reduzida de óxido nítrico (258). Semelhantemente, ocorre uma ativação do sistema nervoso simpático, expressa pela atividade nervosa exacerbada junto às fibras musculares do leito vascular, verificadas nos casos de obesidade central (259). Esta reduzida produção de óxido nítrico pelo endotélio disfuncional, associada à vasoconstrição decorrente do aumento do tônus simpático e à aterosclerose incipiente torna ineficaz a resposta do fluxo sanguíneo ao incremento de sua demanda, como ocorre na ereção (154, 258). Assim, o primeiro sinal clínico do dano endotelial difuso em um homem com fatores de risco coronarianos parece ser a ocorrência de DE (57, 258).

Como a obesidade visceral está associada a uma expressão reduzida da óxido nítrico-sintetase peniana neuronal e endotelial, pesquisou-se o efeito do tratamento com metformin na expressão desta enzima no pênis de ratos submetidos a uma dieta hipercalórica. Este fármaco demonstrou nítidos incrementos desta sintetase, diretamente relacionados com a diminuição da taxa de obesidade visceral (260). Foi sugerida também uma atuação central, a nível hipotalâmico, induzindo anorexia em ratos geneticamente obesos (261). Mediante futuros estudos em humanos, eventualmente constitua uma abordagem terapêutica para casos selecionados de obesidade central e disfunção erétil (262).

f. Diagnóstico da obesidade

A par da importância da obesidade como fator de risco para disfunção erétil e de sua significativa frequência populacional, o diagnóstico da obesidade não é considerado um procedimento simples (179, 188). Existem numerosas maneiras de se aferir a obesidade, sendo, muitas delas, técnicas elaboradas e dependentes de exames de imagem, enquanto outras, mais rápidas e práticas, encontram aplicabilidade potencial na propedêutica clínica cotidiana. Dentre estas últimas técnicas, verifica-se a importância da antropometria, ainda que se busque, dentre as diversas medidas antropométricas, aquela que, além de simples e rápida na aferição da obesidade, seja também a mais confiável (186). Isto porque, num espectro de medidas, os extremos são facilmente reconhecidos, o que não ocorre nos demais casos, que podem ser erroneamente classificados (181).

Inicialmente, procurou-se classificar os homens pelo seu grau de obesidade geral. Neste sentido, verificou-se que a quantidade total de gordura corporal poderia ser determinada por densitometria – absorciometria de feixe duplo (*dual X-ray absorptiometry*) – com uma confiabilidade de 97% (263). Com este mesmo intento, desenvolveu-se as técnicas de pletismografia e de bioimpedância (264). As duas primeiras (densitometria e a pletismografia) mostram-se dispendiosas, requerendo técnicos especificamente treinados nesta metodologia, além dos custos com o aparelho em sua aquisição, manutenção e calibragem (265). Já a bioimpedância, por possuir aparelhos portáteis e de fácil emprego, têm merecido atenção especial. A Organização Mundial de Saúde, por exemplo, cita como um dos critérios de obesidade a presença de um percentual de gordura corporal, aferido por

bioimpedância, acima de 25% (266). Contudo, os estudos revelaram que a bioimpedância apresentava uma capacidade preditiva de obesidade limitada (267), quando comparada com a densitometria, principalmente nos indivíduos obesos (268). Em particular, sua acurácia mostrava-se inversamente relacionada ao percentual de gordura corporal dos indivíduos (268, 269).

Assim, pelas limitações supracitadas, enfocou-se a abordagem de outras metodologias que, apesar de não mensurarem diretamente o conteúdo gorduroso corporal, apresentavam correlação direta com este, servindo como potenciais indicadores da obesidade geral. Neste âmbito estudou-se o peso, a circunferência cervical, as dobras cutâneas e o índice de massa corporal (186, 188, 200). No que diz respeito ao peso, foi citado como referencial indicativo de obesidade um valor 20% superior ao peso padrão para a altura, conforme os melhores dados disponíveis populacionais (*National Center for Health Statistics, Department of Health and Human Services, Health and Nutrition Examination Survey I e II*) (270). Semelhantemente, uma circunferência cervical acima de 37 cm (186) e uma espessura das dobras cutâneas acima do percentil 95, considerando cor, sexo e idade (270), são citados como critérios de obesidade. Já o índice de massa corporal, conforme sugerido pela Organização Mundial da Saúde, corresponde à normalidade quando apresenta valores entre 20 e 24,9 kg/m², ao sobrepeso quando entre 25 e 29,9 kg/m² e à obesidade quando igual ou superior a 30 kg/m² (25, 49, 179-181, 187, 271).

Três destas estimativas de obesidade geral supracitadas (peso, espessura das dobras cutâneas e índice de massa corporal) demonstraram capacidades preditivas de hipertensão arterial e de intolerância à glicose idênticas à determinação

do volume adiposo corporal por densitometria (263). Este achado torna questionável que as medidas densitométricas do volume adiposo corporal sejam consideradas o *gold standard* na mensuração da quantidade de gordura corporal que está associada ao risco metabólico, pois desta forma teriam que demonstrar um grau mais elevado de correlação com os desfechos do que aquele apresentado pelas suas medidas estimativas (*surrogates*) (263). Outras considerações, como o tipo de obesidade, poderiam intervir nestas conclusões, pois eventualmente seriam parcialmente quantificados nas medidas estimativas.

Progressivamente, aprofundou-se na predição do risco metabólico a partir de uma ênfase na análise dos tipos de obesidade, com importância para o subtipo central. Esta importância culminou na explicação do porquê do erro sistemático na predição do volume adiposo corporal pelas técnicas de bioimpedância elétrica, como avaliado recentemente por Shafer et al. (268): a única variável preditiva independente deste erro, neste estudo, foi a medida da circunferência da cintura ($r=0,60$, $P<0,0001$). Assim, provavelmente o que a bioimpedância não aferiria corretamente (principalmente no subgrupo obeso) seria o grau de obesidade central.

A problemática com as medidas de obesidade geral é constatada ao considerarmos o índice de massa corporal. Este índice tem demonstrado acurácia limitada na predição do percentual de gordura corporal, particularmente nos indivíduos idosos. Neste sentido, valores deste índice acima de e 30 kg/m^2 predizem um percentual de gordura corporal $\geq 25\%$ com uma especificidade de 95%, mas com uma sensibilidade de apenas 36%, deixando de diagnosticar mais da metade dos homens obesos (272).

As medidas antropométricas de obesidade geral, tais como o índice de massa corporal, mostram correlação significativa e positiva com o volume de gordura subcutânea (273), cabendo a este índice, em particular, 88,9% da variância da aferição deste volume por ressonância nuclear magnética (274). Já a correlação destas medidas antropométricas com o volume adiposo visceral é muito fraca (273, 275), tornando-se ausente a partir de 25 kg/m^2 , em decorrência da grande variabilidade individual da quantidade de gordura visceral (273). Dentre os homens com índice de massa corporal abaixo de 25 kg/m^2 , verifica-se que os detentores de áreas de gordura visceral superiores a 100 cm^2 apresentavam significativamente mais alterações metabólicas (276). Semelhantemente, Ribeiro-Filho et al. (206), verificaram que para o mesmo índice de massa corporal, os homens que apresentaram maiores taxas de obesidade visceral à tomografia computadorizada apresentavam mais alterações metabólicas detectadas em exames laboratoriais. Estes achados ressaltam a idéia já referida de que a obesidade central seria mais útil em estimar os fatores de risco cardiovascular, em relação ao índice de massa corporal.

O tipo de distribuição da gordura corporal no indivíduo teria relevância primaz, já que o excesso de gordura intra-abdominal é um fator preditivo independente de risco para determinadas condições clínicas (181). Assim, enfocando-se os tipos de obesidade, verifica-se que a obesidade do tipo abdominal ou central (visceral) está associada a risco maior de diabete melito e de doenças cardiovasculares (277, 278), assim como maiores taxas de mortalidade em geral (184, 190).

A supracitada valorização da obesidade central foi questionada em uma metanálise publicada por Vazquez et al. (279), que descreveram intervalos de confiança muito similares para as diversas técnicas antropométricas de obesidade

geral e central, no que tange à predição de diabete melito. Entretanto, a determinação do volume de gordura central pelos métodos de imagem apresenta-se como fator preditivo dos fatores de risco cardiovascular (como hipertensão arterial sistêmica, intolerância à glicose e síndrome metabólica) mesmo após a padronização, em análise multivariada, para o efeito das medidas de obesidade geral, como o índice de massa corporal (280, 281). Esta propriedade foi também observada em estudos que empregaram as técnicas antropométricas de aferição da obesidade central (282), demonstrando uma utilidade singular destas, inclusive complementar às medidas antropométricas de obesidade geral, na estratificação do risco cardiovascular.

Essa complementariedade na aferição do risco é ressaltada a partir da observação de que, considerando-se apenas os indivíduos com valores elevados de gordura central, os que apresentam índices de gordura subcutânea elevados têm um menor risco cardiovascular associado (283). Neste ponto verifica-se uma interação entre as duas medidas de obesidade, de modo que a obesidade central prediz mais fortemente a ocorrência de síndrome metabólica em homens com menores medidas de obesidade geral, ainda que sua importância seja demonstrada no espectro de possibilidades destas últimas (284).

A importância peculiar da obesidade central foi diretamente demonstrada a partir de estudos que quantificam o volume adiposo visceral pelas técnicas de imagem, tais como a ressonância nuclear magnética, a tomografia computadorizada e a ultra-sonografia. Considera-se que esta quantificação do tecido adiposo visceral, a partir de exames de imagem, tenha capacidade preditiva independente dos fatores de risco coronarianos, mesmo após o controle para outras variáveis de adiposidade (210). Esta especificidade da quantificação do volume visceral de tecido adiposo

neste intento é endossada por Liu et al. (213), ao demonstrar que a espessura mesentérica (medida por ultra-sonografia) guardava a melhor correlação com a presença de fatores de risco cardiovascular, em detrimento do valor das medidas ecográficas do tecido celular subcutâneo e da gordura pré-peritoneal, bem como da medida, por ressonância nuclear magnética, da gordura abdominal total.

Todavia, ainda que a obesidade visceral seja mais fielmente aferida através dos métodos de imagem (213, 285, 286), as medidas antropométricas têm sido fortemente correlacionadas com o achado de obesidade visceral por estes métodos (206, 273-275, 287-289), de forma que a quantidade de gordura visceral pode ser fielmente estimada através de técnicas antropométricas (287). Como consequência, estas têm adquirido aplicabilidade clínica progressiva, não só por estas associações referidas, mas também por terem mostrado baixa variabilidade inter e intra-observador, dispensando aferições repetitivas ou por diferentes avaliadores, no que tange à precisão de sua medida (290, 291).

As medidas antropométricas que foram reportadas como úteis para a predição de obesidade visceral radiológica são a circunferência da cintura (206, 273, 287-289, 291, 292), o índice cintura-quadril (206, 275, 288, 289, 291, 293) e o diâmetro abdominal sagital (289, 291-295). O índice de massa corporal, embora eventualmente citado como uma possível medida preditiva de obesidade visceral (275, 288), é, fundamentalmente, uma aferição da obesidade geral do indivíduo. Ele está associado de modo significativo com a gordura subcutânea (202, 274), guardando correlação tênue com a gordura visceral, respondendo por apenas 6% de sua variabilidade (275).

Assim, o diagnóstico adequado da obesidade central através das medidas antropométricas é endossado por esses estudos que comparam a antropometria

com as técnicas de imagem, tais como o de Ribeiro-Filho et al. (206), no qual o volume de gordura visceral, medido através da tomografia computadorizada, mostrou uma correlação significativa com a circunferência da cintura ($r=0,55$) e com o índice cintura-quadril ($r=0,54$). Uma correlação semelhante e significativa ($r=0,64$) foi constatada com o emprego do diâmetro abdominal sagital, cujo ponto de corte sugerido pela análise da curva ROC foi de 20,5 cm (294).

Semelhantemente, Jia et al. (288), encontraram correlação significativa ao comparar a quantidade de gordura visceral, medida pela ressonância nuclear magnética, com a circunferência da cintura ($r=0,73-0,77$), assim como, de modo mais tênue, com o índice cintura-quadril. Estudos com a mesma técnica de aferição de obesidade verificaram que o índice cintura-quadril era responsável por 50% da variância do volume de gordura visceral (275), enquanto a circunferência da cintura correspondia a 64,8% desta última (274).

Tem-se descrito a associação entre os fatores de risco cardiovascular e outras medidas antropométricas, também indicadoras de obesidade visceral, tais como o índice cintura-altura (296-300), o índice diâmetro abdominal sagital-coxa (301-304), o índice diâmetro abdominal sagital-altura (305, 306) e o índice cintura-coxa (240, 301, 307, 308). Todavia, estes índices antropométricos carecem de comprovação quanto à sua correlação com o volume de gordura aferido radiologicamente.

Bray et al. (309) verificaram que a aferição do volume adiposo central por tomografia computadorizada não promovia nenhuma vantagem na predição de diabetes melito, em relação às medidas antropométricas consideradas (índice cintura-quadril e circunferência da cintura). Transcendendo estas observações, alguns

autores (286) verificaram uma melhor utilidade clínica das variáveis antropométricas de obesidade central em prever alterações bioquímicas típicas da síndrome metabólica do que a sua própria quantificação através de ressonância nuclear magnética, pelo menos em alguns segmentos populacionais.

Essa importância clínica da aferição da obesidade central através das medidas antropométricas é também verificada ao observar-se que as mudanças destas medidas antecedem as mudanças metabólicas nos pacientes engajados em programas de emagrecimento (310), demonstrando sua sensibilidade perante as alterações correspondentes dos fatores de risco cardiovascular, ainda que esta relação não seja perfeita. Isto tem sido semelhantemente verificado através da medida direta do volume de gordura visceral por métodos de imagem. Neste aspecto, constatou-se que a prática de atividades físicas regulares reduz tanto o volume adiposo visceral quanto o índice de massa corporal e a circunferência da cintura. Todavia, a atividade física determina, também, para cada valor destas variáveis antropométricas, um correspondente valor mais baixo do volume de gordura visceral (311).

A análise de múltiplas medidas antropométricas com vistas à definição de obesidade demonstra vantagens da utilização da circunferência da cintura. Tanto o estudo de Jia et al. (288), ao comparar a área sob a curva ROC traçada para diferentes medidas antropométricas preditivas de obesidade visceral, quanto o de Lemieux et al. (289), ao analisar estas várias medidas em modelo de regressão logística, ressaltam a circunferência da cintura como a medida antropométrica mais conveniente para predizer o volume de gordura visceral radiológica. Perry et al. (286), entusiasmam o emprego da circunferência da cintura. O mesmo fizeram

Kunesova et al. (307), por terem verificado associação entre esta medida e as alterações bioquímicas séricas (colesterol total, HDL-colesterol, triglicerídeos, glicemia de jejum, insulina basal e ácido úrico). Todavia, mesmo a circunferência da cintura, junto com as demais medidas antropométricas, sofre influência da idade (312), refletindo o mecanismo de redistribuição gordurosa que ocorre com o envelhecimento.

Além da idade, há que se considerar a influência das diferentes etnias nas medidas de obesidade central. Isto porque observou-se uma associação com os fatores de risco coronarianos mais conspícua quando a área de gordura visceral, determinada pelas técnicas de imagem, era superior a 120 cm² (211). Entretanto, inúmeros outros pontos de corte foram referenciados, sendo os mais baixos os reportados em estudos japoneses: 92 cm² (313) e 87 cm² (314). Esta variabilidade decorre dos diferentes volumes médios de tecido adiposo visceral, aferidos em segmentos étnicos diferentes, cabendo, por exemplo, aos caucasianos volumes significativamente maiores que aos afro-americanos (315). Contudo, a análise conjunta das medidas de obesidade geral desfaz a importância desta variabilidade nos diversos grupamentos étnicos. Isto foi verificado tanto em estudos que avaliaram a obesidade central pelas técnicas antropométricas (274) quanto através de exames de imagem: ainda que haja uma variabilidade do volume adiposo visceral entre os segmentos étnicos, o índice do volume adiposo visceral em relação ao volume adiposo subcutâneo não diferia significativamente (309).

A avaliação conjunta das medidas de obesidade central e geral demonstra uma complementariedade tanto na avaliação do risco metabólico quanto na precisão diagnóstica, como previamente referenciado. Porém, as medidas antropométricas de obesidade central, tomadas isoladamente, mostram-se afetadas pela

heterogeneidade da composição corpórea, verificada nas diversas etnias, promovendo a inadequação de um mesmo ponto de corte para todos os indivíduos (316), face a distintas relações étnicas entre elas, o volume de tecido visceral adiposo e o risco cardiovascular (315). A cada valor da circunferência da cintura, por exemplo, o risco cardiovascular é maior para os asiáticos do que para os caucasianos (316). Isto explica parte da variância do volume do tecido adiposo visceral que não é predita pela aferição da circunferência da cintura (274), ao adotar um ponto de corte único.

A Federação Internacional de Diabete (*International Diabetes Federation – IDF*) ressalta a importância da variabilidade étnica ao selecionar os critérios para definir obesidade a partir da circunferência da cintura: acima de 94 cm nos indivíduos de origem europeia e 90 cm nos sul-asiáticos, japoneses e chineses (317). As medidas da circunferência da cintura usadas pelo *NCEP-ATP III* (100 cm) (318) e pela Organização Mundial de Saúde (102 cm) (316), mostram-se adequadas para os indivíduos brancos americanos.

Um consenso similar sobre os diferentes pontos de corte em grupos étnicos diferentes não foi atingido nas demais medidas antropométricas de obesidade. Ainda que se tenha sugerido que o índice de massa corporal, à semelhança do índice cintura-altura e do índice entre o volume adiposo visceral em relação ao volume adiposo subcutâneo, não apresente variação étnica importante (309), outros estudos (315, 319) contrapuseram-se a esta sugestão. Assim, aventa-se a necessidade de se particularizar, no futuro, pontos de cortes diferentes desta variável antropométrica conforme as etnias, à semelhança da circunferência da cintura (315). Por outro lado, o índice cintura-quadril, sugerido como tendo variação étnica importante (309),

recentemente demonstrou-se independente desta variação, conforme um estudo australiano com 9.279 indivíduos de diferentes etnias (320), no qual este índice demonstrou maior utilidade e precisão do que a circunferência da cintura.

Comparando-se a avaliação radiológica de obesidade visceral com as medidas antropométricas de obesidade, pesquisou-se modelos diagnósticos com fins de inferir o volume corporal de gordura visceral através da antropometria (211, 293). Tais modelos têm sido referidos como clinicamente mais úteis do que o emprego de medidas antropométricas de obesidade geral (211).

Considerando a correlação geral das medidas antropométricas de obesidade com a presença de obesidade visceral, Owens et al. (293), procuraram analisar por regressão logística três variáveis demográficas (sexo, idade e raça) e treze variáveis antropométricas (peso, altura, índice de massa corporal, dobra cutânea do tríceps, dobra cutânea da panturrilha, diâmetro abdominal sagital, circunferência do quadril, circunferência da cintura, circunferência da coxa, índice cintura-quadril, índice cintura-altura, índice diâmetro abdominal sagital-altura e o percentual de gordura corporal, obtido pela soma das dobras cutâneas do tríceps e da panturrilha), estabelecendo um modelo de predição matemática entre elas e a gordura visceral à ressonância magnética: Tecido Adiposo Visceral = - 124,06 + 16,67 (etnia) + 4,15 (diâmetro sagital abdominal) + 100,89 (índice cintura-quadril), sendo que etnia corresponde a 0 quando se trata de melanodérmicos e a 1 quando de brancos.

Brambilla et al. (274) reportam outra fórmula para o cálculo do volume de gordura visceral identificado por ressonância magnética: Tecido Adiposo Visceral = 1,1 x (circunferência da cintura) - 52,9.

Esse e outros modelos multivariados foram construídos com o objetivo de prever a quantidade de tecido adiposo visceral identificada pelos métodos de

imagem (211, 287, 293). Para tal fim, estes modelos mostram diferenças entre o predito e o observado da ordem de apenas 7,83% (287). Além da predição do volume de gordura detectado radiologicamente, os modelos mostram utilidade na predição de fatores de risco coronarianos, independentemente do grau de obesidade geral (aferido pelo índice de massa corporal) (211).

OBJETIVOS

OBJETIVO GERAL

Estudar a associação entre função erétil e achados angiográficos coronarianos em homens submetidos à cinecoronariografia, conforme a presença ou não de obesidade e de outros fatores de risco cardiovascular (tabagismo, sedentarismo, dislipidemia, hiperglicemia e hipertensão arterial sistêmica), além dos níveis séricos de testosterona total e de proteína C reativa e do consumo de bebidas alcoólicas.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Avaliar a associação de DE com os sinais angiográficos de lesão coronariana significativa: presença de pelo menos uma estenose com redução de mais de 50% do lúmen;
2. Avaliar a associação entre a intensidade da DE e a extensão das lesões coronarianas à cinecoronariografia;
3. Avaliar a associação de DE com achados angiográficos de lesão coronariana, conforme a presença de obesidade e de outros fatores de risco cardiovascular;
4. Estudar o efeito da DE como fator preditivo independente de alterações angiográficas coronarianas;

5. Avaliar o efeito da idade nas associações entre DE e as alterações angiográficas coronarianas, considerando a presença ou não de obesidade e de outros fatores de risco cardiovascular.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. NIH Consensus Development Panel on Impotence. Impotence. JAMA. 1993;270:83-90.
2. Melman A, Gingell JC. The epidemiology and pathophysiology of erectile dysfunction. J Urol. 1999;161:5-11.
3. Carvalhal EF, Carvalhal GF. Fármacos usados em disfunção erétil. In: Fuchs FD WL, Ferreira MBC, editor. Farmacologia clínica. 3 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004. p. 906-18.
4. May M, Gralla O, Knoll N, Fenske S, Spivak I, Ronnebeck C, et al. Erectile dysfunction, discrepancy between high prevalence and low utilization of treatment options: results from the 'Cottbus Survey' with 10 000 men. BJU Int. 2007 Nov;100(5):1110-5.
5. Esposito K, Giugliano D. Obesity, the metabolic syndrome, and sexual dysfunction. Int J Impot Res. 2005;17(5):391-8.
6. Russell ST, Khandheria BK, Nehra A. Erectile dysfunction and cardiovascular disease. Mayo Clin Proc. 2004;79(6):782-94.
7. Hannan JL, Maio MT, Komolova M, Adams MA. Beneficial impact of exercise and obesity interventions on erectile function and its risk factors. J Sex Med. 2009 Mar;6 Suppl 3:254-61.
8. Rosen RC, Fisher WA, Eardley I, Niederberger C, Nadel A, Sand M, et al. The multinational Men's Attitudes to Life Events and Sexuality (MALES) study: I.

Prevalence of erectile dysfunction and related health concerns in the general population. *Curr Med Res Opin.* 2004 2004 May;20(5):607-17.

9. Safarinejad MR. Prevalence and risk factors for erectile dysfunction in a population-based study in Iran. *Int J Impot Res.* 2003 2003 Aug;15(4):246-52.

10. Martin-Morales A, Sanchez-Cruz JJ, Saenz de Tejada I, Rodriguez-Vela L, Jimenez-Cruz JF, Burgos-Rodriguez R. Prevalence and independent risk factors for erectile dysfunction in Spain: results of the Epidemiologia de la Disfuncion Erectil Masculina Study. *J Urol.* 2001;166(2):569-74.

11. Mirone V, Ricci E, Gentile V, Basile Fasolo C, Parazzini F. Determinants of erectile dysfunction risk in a large series of Italian men attending andrology clinics. *Eur Urol.* 2004 2004 Jan;45(1):87-91.

12. Schouten BW, Bohnen AM, Bosch JL, Bernsen RM, Deckers JW, Dohle GR, et al. Erectile dysfunction prospectively associated with cardiovascular disease in the Dutch general population: results from the Krimpen Study. *Int J Impot Res.* 2008 Jan-Feb;20(1):92-9.

13. Ma RC, So WY, Yang X, Yu LW, Kong AP, Ko GT, et al. Erectile dysfunction predicts coronary heart disease in type 2 diabetes. *J Am Coll Cardiol.* 2008 May 27;51(21):2045-50.

14. Ponholzer A, Temml C, Mock K, Marszalek M, Obermayr R, Madersbacher S. Prevalence and risk factors for erectile dysfunction in 2869 men using a validated questionnaire. *Eur Urol.* 2005 2005 Jan;47(1):80-5.

15. Bai Q, Xu QQ, Jiang H, Zhang WL, Wang XH, Zhu JC. Prevalence and risk factors of erectile dysfunction in three cities of China: a community-based study. *Asian J Androl.* 2004 2004 Dec;6(4):343-8.

16. Moreira EDJ, Abdo CH, Torres EB, Lobo CF, Fittipaldi JA. Prevalence and correlates of erectile dysfunction: results of the Brazilian study of sexual behavior. *Urology*. 2001;58(4):583-8.
17. Rao K, Du GH, Yang WM. [Correlation between abnormal serum lipid and erectile dysfunction]. *Zhonghua Nan Ke Xue*. 2005 Feb;11(2):112-5.
18. Tan JK, Hong CY, Png DJ, Liew LC, Wong ML. Erectile dysfunction in Singapore: prevalence and its associated factors - a population-based study. *Singapore Med J*. 2003 2003 Jan;44(1):20-6.
19. 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 1994 Jan;151(1):54-61.
20. Morillo LE, Diaz J, Estevez E, Costa A, Mendez H, Davila H, et al. Prevalence of erectile dysfunction in Colombia, Ecuador, and Venezuela: a population-based study (DENSA). *Int J Impot Res*. 2002 2002 Aug;14(Suppl 2):S10-S8.
21. Aversa A, Isidori AM, Gianfrilli D, Greco EA, Graziottin A, Zizzo G, et al. Are subjects with erectile dysfunction aware of their condition? Results from a retrospective study based on an Italian free-call information service. *J Endocrinol Invest*. 2004 Jun;27(6):548-56.
22. Sociedade Latinoamericana para o Estudo da Impotência e Sexualidade, editor. *I Consenso Latinoamericano de Disfunção Erétil*; 2002 28 a 31 agosto; Costa do Sauípe - Bahia - Brasil. BG Cultural.
23. de Boer BJ, Bots ML, Lycklama A, Nijeholt AA, Moors JP, Pieters HM, et al. Erectile dysfunction in primary care: prevalence and patient characteristics. The ENIGMA study. *Int J Impot Res*. 2004;16(4):358-64.

24. Moreira EDJ, Bestane WJ, Bartolo EB, Fittipaldi JA. Prevalence and determinants of erectile dysfunction in Santos, southeastern Brazil. *Sao Paulo Med J*. 2002 Mar 7;120(2):49-54.
25. 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 Aug 1;56(2):302-6.
26. Broderick GA, Lue TF. Evaluation and nonsurgical management of erectile dysfunction and priapism. In: Walsh PC RA, Vaughan ED, Wein AJ, editor. *Campbell's Urology*. Eighth ed. Philadelphia: WB Saunders; 2002. p. 1619-72.
27. Goldstein I, Lue TF, Padma-Nathan H. Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. Sildenafil Study Group. *N Engl J Med*. 1998;338:1397-404.
28. Bertero E, Hallak J, Gromatzky C, Lucon AM, Arap S. Assessment of sexual function in patients undergoing vasectomy using the international index of erectile function. *Int Braz J Urol*. 2005;31(5):452-8.
29. Rosen RC, Riley A, Wagner G, Osterloh IH, Kirkpatrick J, Mishra A. The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology*. 1997;49(6):822-30.
30. Chew KK, Earle CM, Stuckey BG, Jamrozik K, Keogh EJ. Erectile dysfunction in general medicine practice: prevalence and clinical correlates. *Int J Impot Res*. 2000;12:41-5.
31. Meuleman EJ, Donkers LH, Robertson C, Keech M, Boyle P, Kiemeneij LA. Erectile dysfunction: prevalence and effect on the quality of life. Boxmeer study. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2001;145:576-81.

32. 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.
33. Telöken C. Epidemiologia da impotência sexual. *Urol Contemp.* 2001;7(1):1-3.
34. Sociedade Brasileira de Urologia, editor. I Consenso Brasileiro de Disfunção Erétil; 1998 1-3 abril. BG Cultural.
35. Lue T. Erectile dysfunction. *N Engl J Med.* 2000;342(24):1802-13.
36. Abdo CH, Oliveira WM, Jr., Scanavino Mde T, Martins FG. [Erectile dysfunction: results of the Brazilian Sexual Life Study.]. *Rev Assoc Med Bras.* 2006 Nov-Dec;52(6):424-9.
37. Abdo C, Afif-Abdo J. Estudo populacional do envelhecimento (EPE): primeiros resultados masculinos. *Rev Bras Med.* 2007;64(8):379-83.
38. Rhoden EL, Teloken C, Mafessoni R, Souto CA. Is there any relation between serum levels of total testosterone and the severity of erectile dysfunction? *Int J Impot Res.* 2002 Jun;14(3):167-71.
39. Abdo C. *Descobrimento Sexual do Brasil.* São Paulo: Summus Editorial; 2004.
40. Torres EB, Moreira EDJ, Glasser DB. Incidence of erectile dysfunction in men 40 to 69 years old: longitudinal results from the Bahia erectile dysfunction study (beds) in northeastern Brazil. *Int J Impot Res.* 2001;13(Suppl 2):s15.
41. Moreira EDJ, Lobo CFL, Diament A, Nicolosi A, Glasser DB. Incidence of erectile dysfunction in men 40 to 69 years old: results from a population-based cohort study in Brazil. *Urology.* 2003;61:431-6.
42. El-Sakka AI. Association of risk factors and medical comorbidities with male sexual dysfunctions. *J Sex Med.* 2007 Nov;4(6):1691-700.

43. Kloner RA. Erectile dysfunction and cardiovascular risk factors. *Urol Clin North Am.* 2005 Nov;32(4):397-402, v.
44. El-Sakka AI, Morsy AM, Fagih BI, Nassar AH. Coronary artery risk factors in patients with erectile dysfunction. *J Urol.* 2004 2004 Jul;172(1):251-4.
45. Shiri R, Koskimaki J, Hakkinen J, Tammela TL, Huhtala H, Hakama M, et al. Effects of age, comorbidity and lifestyle factors on erectile function: Tampere Ageing Male Urological Study (TAMUS). *Eur Urol.* 2004 2004 May;45(5):628-33.
46. Pourmand G, Alidaee MR, Rasuli S, Maleki A, Mehraei A. Do cigarette smokers with erectile dysfunction benefit from stopping?: a prospective study. *BJU Int.* 2004;94(9):1310-3.
47. Saltzman EA, Guay AT, Jacobson J. Improvement in erectile function in men with organic erectile dysfunction by correction of elevated cholesterol levels: a clinical observation. *J Urol.* 2004;172(1):255-8.
48. Fung MM, Bettencourt R, Barrett-Connor E. Heart disease risk factors predict erectile dysfunction 25 years later: the Rancho Bernardo Study. *J Am Coll Cardiol.* 2004 2004 Apr 21;43(8):1405-11.
49. 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 2004 Jun 23;291(24):2978-84.
50. Medeiros LR, Stein A. Níveis de evidência e graus de recomendação da medicina baseada em evidências. *Rev AMRIGS.* 2002 jan-jun;46(1,2):43-6.
51. Feldman HA, Johannes CB, Derby CA, Kleinman KP, Mohr BA, Araujo AB, et al. Erectile dysfunction and coronary risk factors: prospective results from the Massachusetts male aging study. *Prev Med.* 2000 2000 Apr;30(4):328-38.

52. Shiri R, Koskimaki J, Hakama M, Hakkinen J, Huhtala H, Tammela TL, et al. Effect of life-style factors on incidence of erectile dysfunction. 2004 [updated 2004 2004 Mar 4; cited 2004]; Available from.
53. Cheng JY, Ng EM. Body mass index, physical activity and erectile dysfunction: an U-shaped relationship from population-based study. *Int J Obes (Lond)*. 2007 Oct;31(10):1571-8.
54. Saigal CS, Wessells H, Pace J, Schonlau M, Wilt TJ. Predictors and prevalence of erectile dysfunction in a racially diverse population. *Arch Intern Med*. 2006 Jan 23;166(2):207-12.
55. Chew KK, Bremner A, Jamrozik K, Earle C, Stuckey B. Male erectile dysfunction and cardiovascular disease: is there an intimate nexus? *J Sex Med*. 2008 Apr;5(4):928-34.
56. Pinnock CB, Stapleton AM, Marshall VR. Erectile dysfunction in the community: a prevalence study. *Med J Aust*. 1999 Oct;171(7):353-7.
57. Kendirci M, Nowfar S, Hellstrom WJ. The impact of vascular risk factors on erectile function. *Timely Top Med Cardiovasc Dis*. 2005 Apr;9:E11.
58. Gunduz MI, Gumus BH, Sekuri C. Relationship between metabolic syndrome and erectile dysfunction. *Asian J Androl*. 2004 Dec;6(4):355-8.
59. Solomon H, Man J, Wierzbicki AS, O'Brien T, Jackson G. Erectile dysfunction: cardiovascular risk and the role of the cardiologist. *Int J Clin Pract*. 2003 Mar;57(2):96-9.
60. Parazzini F, Menchini Fabris F, Bortolotti A, Calabro A, Chatenoud L, Colli E, et al. Frequency and determinants of erectile dysfunction in Italy. *Eur Urol*. 2000 Jan;37(1):43-9.

61. Bacon CG, Mittleman MA, Kawachi I, Giovannucci E, Glasser DB, Rimm EB. A prospective study of risk factors for erectile dysfunction. *J Urol.* 2006 Jul;176(1):217-21.
62. Bacon CG, Mittleman MA, Kawachi I, Giovannucci E, Glasser DB, Rimm EB. Sexual function in men older than 50 years of age: results from the health professionals follow-up study. *Ann Intern Med.* 2003 2003 Aug 5;139(3):161-8.
63. Janiszewski PM, Janssen I, Ross R. Abdominal obesity and physical inactivity are associated with erectile dysfunction independent of body mass index. *J Sex Med.* 2009 Jul;6(7):1990-8.
64. Rowland DL, Thornton JA, Burnett AL. Recognizing the risk of erectile dysfunction in a urology clinic practice. *BJU Int.* 2005 May;95(7):1034-8.
65. Aytac IA, Araujo AB, Johannes CB, Kleinman KP, McKinlay JB. Socioeconomic factors and incidence of erectile dysfunction: findings of the longitudinal Massachusetts Male Aging Study. *Soc Sci Med.* 2000 Sep;51(5):771-8.
66. Maroto-Montero JM, Portuondo-Maseda MT, Lozano-Suarez M, Allona A, de Pablo-Zarzosa C, Morales-Duran MD, et al. Erectile dysfunction in patients in a cardiac rehabilitation program. *Rev Esp Cardiol.* 2008 Sep;61(9):917-22.
67. Mirone V, Imbimbo C, Bortolotti A, Di Cintio E, Colli E, Landoni M, et al. Cigarette smoking as risk factor for erectile dysfunction: results from an Italian epidemiological study. *Eur Urol.* 2002 2002 Mar;41(3):294-7.
68. Gades NM, Nehra A, Jacobson DJ, McGree ME, Girman CJ, Rhodes T, et al. Association between smoking and erectile dysfunction: a population-based study. *Am J Epidemiol.* 2005 Feb;161(4):346-51.

69. Hernandez Moreno PN, Mendoza Martinez R, Hernandez Marin I, Tovar Rodriguez JM, Ayala AR. Epidemiologic assessment of erectile function in a selected mexican population. *Ginecol Obstet Mex.* 2003;71:332-42.
70. Walczak MK, Lokhandwala N, Hodge MB, Guay AT. Prevalence of cardiovascular risk factors in erectile dysfunction. *J Gend Specif Med.* 2002 2002 Nov-Dec;5(6):19-24.
71. Wirth A, Manning M, Buttner H. [Metabolic syndrome and erectile dysfunction. Epidemiologic associations and pathogenetic links]. *Urologe A.* 2007 Mar;46(3):287-92.
72. Bal K, Oder M, Sahin AS, Karatas CT, Demir O, Can E, et al. Prevalence of metabolic syndrome and its association with erectile dysfunction among urologic patients: metabolic backgrounds of erectile dysfunction. *Urology.* 2007 Feb;69(2):356-60.
73. Jackson G. Sexual response in cardiovascular disease. *J Sex Res.* 2009 Mar-Jun;46(2-3):233-6.
74. Bernardo A. Sexuality in patients with coronary disease and heart failure. *Herz.* 2001;26(5):353-9.
75. DeBusk RF. Erectile dysfunction therapy in special populations and applications: coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 2005 Dec 26;96(12B):62M-6M.
76. Stroberg P, Frick E, Hedelin H. Is erectile dysfunction really a clinically useful predictor of cardiovascular disease? *Scand J Urol Nephrol.* 2005;39(1):62-5.
77. Ruzic A, Persic V, Miletic B, Vcev A, Mirat J, Soldo I, et al. Erectile dysfunction after myocardial infarction--myth or a real problem? *Coll Antropol.* 2007 Mar;31(1):185-8.

78. Foroutan SK, Rajabi M. Erectile dysfunction in men with angiographically documented coronary artery disease. *Urol J*. 2007 Winter;4(1):28-32.
79. Chiu AW, Chen KK, Chen MT, Chang LS, Chang MS. Penile brachial index in impotent patients with coronary artery disease. *Eur Urol*. 1991;19(3):213-6.
80. Montorsi F, Briganti A, Salonia A, Rigatti P, Margonato A, Macchi A, et al. Erectile dysfunction prevalence, time of onset and association with risk factors in 300 consecutive patients with acute chest pain and angiographically documented coronary artery disease. *Eur Urol*. 2003 2003 Sep;44(3):360-4.
81. Montorsi P, Ravagnani PM, Galli S, Rotatori F, Briganti A, Salonia A, et al. Common grounds for erectile dysfunction and coronary artery disease. *Curr Opin Urol*. 2004 2004 Nov;14(6):361-5.
82. Blumentals WA, Gomez-Camirero A, Joo S, Vannappagari V. Should erectile dysfunction be considered as a marker for acute myocardial infarction? Results from a retrospective cohort study. *Int J Impot Res*. 2004 2004 Aug;16(4):350-3.
83. Kirby M, Jackson G, Simonsen U. Endothelial dysfunction links erectile dysfunction to heart disease. *Int J Clin Pract*. 2005 Feb;59(2):225-9.
84. Kaiser SE. Aspectos epidemiológicos nas doenças coronariana e cerebrovascular. *Revista da SOCERJ*. 2004;17(1):11-8.
85. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA*. 2002 Dec 4;288(21):2709-16.
86. Gus I. Prevenção da cardiopatia isquêmica. O investimento em saúde. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 1998;70(5):351-3.

87. Azambuja MI, Foppa M, Maranhao MF, Achutti AC. Economic burden of severe cardiovascular diseases in Brazil: an estimate based on secondary data. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 2008 Sep;91(3):148-55, 63-71.
88. Araujo DV, Ferraz MB. [Economic impact of chronic ischemic cardiopathy treatment in Brazil. The challenge of new cardiovascular technology inclusion]. *Arq Bras Cardiol*. 2005 Jul;85(1):1-2.
89. Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, Chaitman BR, Fletcher GF, Froelicher VF, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). *Circulation*. 2002 Oct 1;106(14):1883-92.
90. Batyraliev T, Ayalp MR, Sercelik A, Karben Z, Dinler G, Besnili F, et al. Complications of cardiac catheterization: a single-center study. *Angiology*. 2005 Jan-Feb;56(1):75-80.
91. Zir LM, Miller SW, Dinsmore RE, Gilbert JP, Harthorne JW. Interobserver variability in coronary angiography. *Circulation*. 1976 Apr;53(4):627-32.
92. Trask N, Califf RM, Conley MJ, Kong Y, Peter R, Lee KL, et al. Accuracy and interobserver variability of coronary cineangiography: a comparison with postmortem evaluation. *J Am Coll Cardiol*. 1984 May;3(5):1145-54.
93. Banerjee S, Crook AM, Dawson JR, Timmis AD, Hemingway H. Magnitude and consequences of error in coronary angiography interpretation (the ACRE study). *Am J Cardiol*. 2000 Feb 1;85(3):309-14.
94. Schwartz JN, Kong Y, Hackel DB, Bartel AG. Comparison of angiographic and postmortem findings in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 1975 Aug;36(2):174-8.

95. Bowman AW, Kantor B, Gerber TC. Coronary computed tomographic angiography: current role in the diagnosis and management of coronary artery disease. *Pol Arch Med Wewn.* 2009 Jun;119(6):381-90.
96. Sirnes PA, Myreng Y, Molstad P, Golf S. Reproducibility of quantitative coronary analysis, Assessment of variability due to frame selection, different observers, and different cinefilmless laboratories. *Int J Card Imaging.* 1996 Sep;12(3):197-203.
97. Rigolin VH, Robiolio PA, Spero LA, Harrawood BP, Morris KG, Fortin DF, et al. Compression of digital coronary angiograms does not affect visual or quantitative assessment of coronary artery stenosis severity. *Am J Cardiol.* 1996 Jul 15;78(2):131-5.
98. Tuinenburg JC, Koning G, Hekking E, Zwinderman AH, Becker T, Simon R, et al. American College of Cardiology/European Society of Cardiology International Study of Angiographic Data Compression Phase II: the effects of varying JPEG data compression levels on the quantitative assessment of the degree of stenosis in digital coronary angiography. Joint Photographic Experts Group. *J Am Coll Cardiol.* 2000 Apr;35(5):1380-7.
99. Ramcharitar S, Daeman J, Patterson M, van Guens RJ, Boersma E, Serruys PW, et al. First direct in vivo comparison of two commercially available three-dimensional quantitative coronary angiography systems. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2008 Jan 1;71(1):44-50.
100. Keane D, Haase J, Slager CJ, Montauban van Swijndregt E, Lehmann KG, Ozaki Y, et al. Comparative validation of quantitative coronary angiography systems. Results and implications from a multicenter study using a standardized approach. *Circulation.* 1995 Apr 15;91(8):2174-83.

101. Stein PD, Yaekoub AY, Matta F, Sostman HD. 64-slice CT for diagnosis of coronary artery disease: a systematic review. *Am J Med.* 2008 Aug;121(8):715-25.
102. Mowatt G, Cummins E, Waugh N, Walker S, Cook J, Jia X, et al. Systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of 64-slice or higher computed tomography angiography as an alternative to invasive coronary angiography in the investigation of coronary artery disease. *Health Technol Assess.* 2008 May;12(17):iii-iv, ix-143.
103. Miller JM, Rochitte CE, Dewey M, Arbab-Zadeh A, Niinuma H, Gottlieb I, et al. Diagnostic performance of coronary angiography by 64-row CT. *N Engl J Med.* 2008 Nov 27;359(22):2324-36.
104. Meijboom WB, Meijs MF, Schuijf JD, Cramer MJ, Mollet NR, van Mieghem CA, et al. Diagnostic accuracy of 64-slice computed tomography coronary angiography: a prospective, multicenter, multivendor study. *J Am Coll Cardiol.* 2008 Dec 16;52(25):2135-44.
105. Schuijf JD, van Werkhoven JM, Pundziute G, Jukema JW, Decramer I, Stokkel MP, et al. Invasive versus noninvasive evaluation of coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2008 Mar;1(2):190-9.
106. Saia F, Schaar J, Regar E, Rodriguez G, De Feyter PJ, Mastik F, et al. Clinical imaging of the vulnerable plaque in the coronary arteries: new intracoronary diagnostic methods. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2006 Jan;7(1):21-8.
107. Cazalas G, Sarran A, Amabile N, Chaumoitre K, Marciano-Chagnaud S, Jacquier A, et al. [Comparison of 64 MDCT coronary CTA and coronary angiography in the detection of coronary artery stenosis in low risk patients with stable angina and acute coronary syndrome]. *J Radiol.* 2009 Sep;90(9 Pt 1):1055-66.

108. Botas J, Stadius ML, Bourassa MG, Rosen AD, Schaff HV, Sopko G, et al. Angiographic correlates of lesion relevance and suitability for percutaneous transluminal coronary angioplasty and coronary artery bypass grafting in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation study (BARI). *Am J Cardiol.* 1996 Apr 15;77(10):805-14.
109. Ellis S, Alderman E, Cain K, Fisher L, Sanders W, Bourassa M. Prediction of risk of anterior myocardial infarction by lesion severity and measurement method of stenoses in the left anterior descending coronary distribution: a CASS Registry Study. *J Am Coll Cardiol.* 1988 May;11(5):908-16.
110. Ringqvist I, Fisher LD, Mock M, Davis KB, Wedel H, Chaitman BR, et al. Prognostic value of angiographic indices of coronary artery disease from the Coronary Artery Surgery Study (CASS). *J Clin Invest.* 1983 Jun;71(6):1854-66.
111. Ellis SG, Vandormael MG, Cowley MJ, DiSciascio G, Deligonul U, Topol EJ, et al. Coronary morphologic and clinical determinants of procedural outcome with angioplasty for multivessel coronary disease. Implications for patient selection. Multivessel Angioplasty Prognosis Study Group. *Circulation.* 1990 Oct;82(4):1193-202.
112. Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease. *Am J Cardiol.* 1983 Feb;51(3):606.
113. Gazzaruso C, Pujia A, Solerte SB, Amici ED, Emanuele E, Falcone C, et al. Erectile dysfunction and angiographic extent of coronary artery disease in type II diabetic patients. *Int J Impot Res.* 2006 May-Jun;18(3):311-5.
114. Montorsi P, Ravagnani PM, Galli S, Rotatori F, Veglia F, Briganti A, 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 Nov;27(22):2632-9.

115. Lerakis S, Synetos A, Toutouzas K, Vavuranakis M, Tsiamis E, Stefanadis C. Imaging of the vulnerable plaque: noninvasive and invasive techniques. *Am J Med Sci*. 2008 Oct;336(4):342-8.

116. Wilson RF, Holida MD, White CW. Quantitative angiographic morphology of coronary stenoses leading to myocardial infarction or unstable angina. *Circulation*. 1986 Feb;73(2):286-93.

117. Shen WF, Lu P, Zhang JS, Gong LS, Zhang X, Zheng AF. Relationship between clinical manifestations and coronary angiographic morphology in patients with coronary artery disease. *Chin Med J (Engl)*. 1989 Oct;102(10):756-8.

118. Ryan TJ, Faxon DP, Gunnar RM, Kennedy JW, King SB, 3rd, Loop FD, et al. Guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Subcommittee on Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty). *Circulation*. 1988 Aug;78(2):486-502.

119. Sianos G, Morel MA, Kappetein AP, Morice MC, Colombo A, Dawkins K, et al. The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. *EuroIntervention*. 2005 Aug;1(2):219-27.

120. Serruys PW, Onuma Y, Garg S, Sarno G, van den Brand M, Kappetein AP, et al. Assessment of the SYNTAX score in the Syntax study. *EuroIntervention*. 2009 May;5(1):50-6.

121. Garg S, Girasis C, Sarno G, Goedhart D, Morel MA, Garcia-Garcia HM, et al. The SYNTAX score revisited: a reassessment of the SYNTAX score reproducibility. *Catheter Cardiovasc Interv.* May 1;75(6):946-52.
122. Inman BA, Sauver JL, Jacobson DJ, McGree ME, Nehra A, Lieber MM, et al. A population-based, longitudinal study of erectile dysfunction and future coronary artery disease. *Mayo Clin Proc.* 2009 Feb;84(2):108-13.
123. Gus I, Fischmann A, Medina C. Prevalência dos fatores de risco da doença arterial coronariana no Rio Grande do Sul. *Arquivos brasileiros de cardiologia.* 2002;78:478-83.
124. Pereira JC, Barreto SM, Passos VM. [Cardiovascular risk profile and health self-evaluation in Brazil: a population-based study]. *Rev Panam Salud Publica.* 2009 Jun;25(6):491-8.
125. Francavilla S, Bocchio M, Pelliccione F, Necozone S, Francavilla F. Vascular aetiology of erectile dysfunction. *Int J Androl.* 2005 Dec;28 Suppl 2:35-9.
126. Feldman HA, Johannes CB, Derby CA, Kleinman KP, Mohr BA, Araujo AB, et al. Erectile dysfunction and coronary risk factors: prospective results from the Massachusetts male aging study. *Prev Med.* 2000 Apr;30(4):328-38.
127. Rodriguez JJ, Al Dashti R, Schwarz ER. Linking erectile dysfunction and coronary artery disease. *Int J Impot Res.* 2005 Dec;17 Suppl 1:S12-8.
128. Montorsi P, Ravagnani PM, Galli S, Rotatori F, Briganti A, Salonia A, et al. The artery size hypothesis: a macrovascular link between erectile dysfunction and coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 2005 Dec 26;96(12B):19M-23M.
129. Roumeguere T, Schulman C. Relationship between erectile dysfunction and cardiovascular disease. *Rev Med Brux.* 2004 Dec;25(6):507-11.

130. Montorsi F, Briganti A, Salonia A, Rigatti P, Margonato A, Macchi A, et al. Erectile dysfunction prevalence, time of onset and association with risk factors in 300 consecutive patients with acute chest pain and angiographically documented coronary artery disease. *Eur Urol.* 2003 Sep;44(3):360-4; discussion 4-5.
131. Speel TG, van Langen H, Meuleman EJ. The risk of coronary heart disease in men with erectile dysfunction. *Eur Urol.* 2003 Sep;44(3):366-70; discussion 70-1.
132. Frantzen J, Speel TG, Kiemeny LA, Meuleman EJ. Cardiovascular risk among men seeking help for erectile dysfunction. *Ann Epidemiol.* 2006 Feb;16(2):85-90.
133. Thompson IM, Tangen CM, Goodman PJ, Probstfield JL, Moinpour CM, Coltman CA. Erectile dysfunction and subsequent cardiovascular disease. *JAMA.* 2005 Dec 21;294(23):2996-3002.
134. Ponholzer A, Temml C, Obermayr R, Wehrberger C, Madersbacher S. Is erectile dysfunction an indicator for increased risk of coronary heart disease and stroke? *Eur Urol.* 2005 Sep;48(3):512-8; discussion 7-8.
135. Roger VL, Killian J, Henkel M, Weston SA, Goraya TY, Yawn BP, et al. Coronary disease surveillance in Olmsted County objectives and methodology. *J Clin Epidemiol.* 2002 Jun;55(6):593-601.
136. Araujo AB, Hall SA, Ganz P, Chiu GR, Rosen RC, Kupelian V, et al. Does erectile dysfunction contribute to cardiovascular disease risk prediction beyond the Framingham risk score? *J Am Coll Cardiol.* Jan 26;55(4):350-6.
137. Greenstein A, Chen J, Miller H, Matzkin H, Villa Y, Braf Z. Does severity of ischemic coronary disease correlate with erectile function? *Int J Impot Res.* 1997 Sep;9(3):123-6.

138. Meluzin J, Vasku A, Kincl V, Panovsky R, Sramkova T. Association of coronary artery disease, erectile dysfunction, and endothelial nitric oxide synthase polymorphisms. *Heart Vessels*. 2009 May;24(3):157-63.
139. Akilli H, Gok H, Soylu A, Kayrak M. Severity of coronary artery disease and symptoms of erectile dysfunction in males with a positive exercise treadmill test. *Int J Urol*. 2007 Aug;14(8):733-7.
140. Vrentzos GE, Paraskevas KI, Mikhailidis DP. Erectile dysfunction: a marker of early coronary heart disease. *Hellenic J Cardiol*. 2007 Jul-Aug;48(4):185-91.
141. Miner MM. Erectile dysfunction and the "window of curability": a harbinger of cardiovascular events. *Mayo Clin Proc*. 2009 Feb;84(2):102-4.
142. Cohn PF. Prognosis for patients with different types of silent coronary artery disease. *Circulation*. 1987 Mar;75(3 Pt 2):II33-5.
143. Cheitlin MD. Sexual activity and cardiac risk. *Am J Cardiol*. 2005 Dec 26;96(12B):24M-8M.
144. Billups KL. Erectile dysfunction as an early sign of cardiovascular disease. *Int J Impot Res*. 2005 Dec;17 Suppl 1:S19-24.
145. Gazzaruso C, Giordanetti S, De Amici E, Bertone G, Falcone C, Geroldi D, et al. Relationship between erectile dysfunction and silent myocardial ischemia in apparently uncomplicated type 2 diabetic patients. *Circulation*. 2004 Jul 6;110(1):22-6.
146. Chiurlia E, D'Amico R, Ratti C, Granata AR, Romagnoli R, Modena MG. Subclinical coronary artery atherosclerosis in patients with erectile dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Oct 18;46(8):1503-6.
147. Vlachopoulos C, Rokkas K, Ioakeimidis N, Aggeli C, Michaelides A, Roussakis G, et al. Prevalence of asymptomatic coronary artery disease in men with

vasculogenic erectile dysfunction: a prospective angiographic study. *Eur Urol.* 2005 Dec;48(6):996-1002; discussion -3.

148. Enbergs A, Burger R, Reinecke H, Borggreffe M, Breithardt G, Kerber S. Prevalence of coronary artery disease in a general population without suspicion of coronary artery disease: angiographic analysis of subjects aged 40 to 70 years referred for catheter ablation therapy. *Eur Heart J.* 2000 Jan;21(1):45-52.

149. 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 Jun;62(6):973-6.

150. Borgquist R, Gudmundsson P, Winter R, Nilsson P, Willenheimer R. Erectile dysfunction in healthy subjects predicts reduced coronary flow velocity reserve. *Int J Cardiol.* 2006 Sep 20;112(2):166-70.

151. Gazzaruso C, Solerte SB, Pujia A, Coppola A, Vezzoli M, Salvucci F, 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 May 27;51(21):2040-4.

152. Vlachopoulos C, Ioakeimidis N, Stefanadis C. Erectile dysfunction and coronary artery disease: a relationship for disclosure. *Hellenic J Cardiol.* 2008 Jan-Feb;49(1):1-6.

153. Kirby M, Jackson G, Simonsen U. Endothelial dysfunction links erectile dysfunction to heart disease. *Int J Clin Pract.* 2005 Feb;59(2):225-9.

154. Stein RA. Endothelial dysfunction, erectile dysfunction, and coronary heart disease: the pathophysiologic and clinical linkage. *Rev Urol.* 2003;5 Suppl 7:S21-7.

155. Stuckey BG, Walsh JP, Ching HL, Stuckey AW, Palmer NR, Thompson PL, et al. Erectile dysfunction predicts generalised cardiovascular disease: evidence from a case-control study. *Atherosclerosis*. 2007 Oct;194(2):458-64.
156. Kaiser DR, Billups K, Mason C, Wetterling R, Lundberg JL, Bank AJ. Impaired brachial artery endothelium-dependent and -independent vasodilation in men with erectile dysfunction and no other clinical cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Jan;43(2):179-84.
157. Baumhakel M, Werner N, Bohm M, Nickenig G. Circulating endothelial progenitor cells correlate with erectile function in patients with coronary heart disease. *Eur Heart J*. 2006 Sep;27(18):2184-8.
158. Willerson JT, Ridker PM. Inflammation as a cardiovascular risk factor. *Circulation*. 2004 Jun 1;109(21 Suppl 1):II2-10.
159. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Ioakeimidis N, Rokkas K, Vasiliadou C, Alexopoulos N, et al. Unfavourable endothelial and inflammatory state in erectile dysfunction patients with or without coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2006 Nov;27(22):2640-8.
160. Vlachopoulos C, Rokkas K, Ioakeimidis N, Stefanadis C. Inflammation, metabolic syndrome, erectile dysfunction, and coronary artery disease: common links. *Eur Urol*. 2007 Dec;52(6):1590-600.
161. Billups KL, Kaiser DR, Kelly AS, Wetterling RA, Tsai MY, Hanson N, 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 Aug;15(4):231-6.
162. Billups KL, Kaiser DR, Kelly AS, Wetterling RA, Tsai MY, Hanson N, 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 Aug;15(4):231-6.

163. Bocchio M, Desideri G, Scarpelli P, Necozone S, Properzi G, Spartera C, et al. Endothelial cell activation in men with erectile dysfunction without cardiovascular risk factors and overt vascular damage. *J Urol*. 2004 Apr;171(4):1601-4.
164. Giles TD. Aspects of nitric oxide in health and disease: a focus on hypertension and cardiovascular disease. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2006 Dec;8(12 Suppl 4):2-16.
165. Sullivan ME, Thompson CS, Dashwood MR, Khan MA, Jeremy JY, Morgan RJ, et al. Nitric oxide and penile erection: is erectile dysfunction another manifestation of vascular disease? *Cardiovasc Res*. 1999 Aug 15;43(3):658-65.
166. Elesber AA, Solomon H, Lennon RJ, Mathew V, Prasad A, Pumper G, et al. Coronary endothelial dysfunction is associated with erectile dysfunction and elevated asymmetric dimethylarginine in patients with early atherosclerosis. *Eur Heart J*. 2006 Apr;27(7):824-31.
167. Mills TM, Chitale K, Lewis RW, Webb RC. Nitric oxide inhibits RhoA/Rho-kinase signaling to cause penile erection. *Eur J Pharmacol*. 2002 Mar 29;439(1-3):173-4.
168. Hirooka Y, Shimokawa H. Therapeutic potential of rho-kinase inhibitors in cardiovascular diseases. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2005;5(1):31-9.
169. Yang Q, Yim AP, He GW. The significance of endothelium-derived hyperpolarizing factor in the human circulation. *Curr Vasc Pharmacol*. 2007 Jan;5(1):85-92.
170. Erkan E, Muslumanoglu AY, Oktar T, Sanli O, Ozbek U, Kadioglu A. Polymorphism of endothelial nitric oxide synthase gene in patients with erectile dysfunction. *J Sex Med*. 2006 Jan;3(1):69-75; discussion -6.

171. Vlachopoulos C, Ioakeimidis N, Terentes-Printzios D, Stefanadis C. The triad: erectile dysfunction--endothelial dysfunction--cardiovascular disease. *Curr Pharm Des.* 2008;14(35):3700-14.
172. Jackson G, Rosen RC, Kloner RA, Kostis JB. The second Princeton consensus on sexual dysfunction and cardiac risk: new guidelines for sexual medicine. *J Sex Med.* 2006 Jan;3(1):28-36; discussion
173. Montorsi P, Ravagnani PM, Galli S, Salonia A, Briganti A, Werba JP, et al. Association between erectile dysfunction and coronary artery disease: Matching the right target with the right test in the right patient. *Eur Urol.* 2006 Oct;50(4):721-31.
174. Jackson G. Erectile dysfunction: a marker of silent coronary artery disease. *Eur Heart J.* 2006 Nov;27(22):2613-4.
175. Rosen RC, Jackson G, Kostis JB. Erectile dysfunction and cardiac disease: recommendations of the Second Princeton Conference. *Curr Urol Rep.* 2006 Nov;7(6):490-6.
176. Vela Navarrete R. [Aging and urology: is impotence the first symptom of aging?]. *Actas Urol Esp.* 2002 Nov-Dec;26(10):771-5.
177. Kamallesh M, Ariana A, Matorin R, Sawada S. Negative stress echocardiographic study predicts excellent long-term prognosis in patients with erectile dysfunction. *Int J Cardiol.* 2003 Aug;90(2-3):291-5.
178. Morrill AC, Chinn CD. The obesity epidemic in the United States. *J Public Health Policy.* 2004;25(3-4):353-66.
179. Frankenfield DC, Rowe WA, Cooney RN, Smith JS, Becker D. Limits of body mass index to detect obesity and predict body composition. *Nutrition.* 2001;17(1):26-30.

180. Tan RS, Pu SJ. Impact of obesity on hypogonadism in the andropause. *Int J Androl.* 2002;25:195-201.
181. Noël PH, Pugh JA. Management of overweight and obese adults. *BMJ.* 2002;325:757-61.
182. Esposito K, Giugliano F, Ciotola M, De Sio M, D'Armiento M, Giugliano D. Obesity and sexual dysfunction, male and female. *Int J Impot Res.* 2008 Jul-Aug;20(4):358-65.
183. Crawford D. Population strategies to prevent obesity. *BMJ.* 2002;325:728-9.
184. US National Institute of Health. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluations and Treatment of Overweight and Obesity in Adults: Executive summary. Expert Panel on the Identification, Evaluation and Treatment of Overweight in Adults. *Am J Clin Nutr.* 1998;68(4):899-917.
185. Coitinho DC, Leão MM, Recine E, Sichieri R. Condições Nutricionais da População Brasileira: Adultos e Idosos. Brasília: Instituto Nacional de Alimentação e Nutrição; 1991.
186. Ben-Noun L, Sohar E, Laor A. Neck circumference as a simple screening measure for ident obese patients. *Obes Res.* 2001 477;9(8):470.
187. Weil E, Wachterman M, McCarthy EP, Davis RB, O'Day B, Iezzoni LI, et al. Obesity among adults with disabling conditions. *JAMA.* 2002;288(10):1265-8.
188. Moyad MA. Is obesity a risk factor for prostate cancer, and does it even matter? A hypothesis and different perspective. *Urology.* 2002 2002 Apr;59(4 Suppl 1):41-50.
189. Moyad MA. Obesity, interrelated mechanisms, and exposures and kidney cancer. *Semin Urol Oncol.* 2001;19(4):270-9.

190. Burton BT, Foster WR, Hirsch J, Van Itallie TB. Health implications of obesity: an NIH Consensus Development Conference. *Int J Obes.* 1985;9(3):155-70.
191. Flegal KM, Carroll MD, Kuczmarski RJ, Johnson CL. Overweight and obesity in the United States: prevalence and trends, 1960-1994. *Int J Obes.* 1998;22:39-47.
192. Silveira EA, Kac G, Barbosa LS. [Obesity prevalence and associated factors in the elderly in Pelotas, Rio Grande do Sul State, Brazil: obesity classification according to two cutoff points for body mass index]. *Cad Saude Publica.* 2009 Jul;25(7):1569-77.
193. Mokdad AH, Serdula MK, Dietz WH, Bowman BA, Marks JS, Koplan JP. The spread of the obesity epidemic in the United States, 1991-1998. *J Am Med Assoc.* 1999;282:1519-22.
194. dos Santos DM, Sichieri R. [Body mass index and measures of adiposity among elderly adults.]. *Rev Saude Publica.* 2005 Apr;39(2):163-8.
195. Pinheiro ARO, Freitas SFT, Corso ACT. Uma abordagem epidemiológica da obesidade. *Rev Nutr.* 2004;17(4):523-33.
196. Lerario DD, Gimeno SG, Franco LJ, Iunes M, Ferreira SR. Weight excess and abdominal fat in the metabolic syndrome among Japanese-Brazilians. *Rev Saude Publica.* 2002;36(1):4-11.
197. Cho YG, Song HJ, Lee SK, Jang SN, Jeong JY, Choi YH, et al. The relationship between body fat mass and erectile dysfunction in Korean men: Hallym Aging Study. *Int J Impot Res.* 2009 May-Jun;21(3):179-86.
198. Chung WS, Sohn JH, Park YY. Is obesity an underlying factor in erectile dysfunction? *Eur Urol.* 1999;36(1):68-70.
199. Wespes E, Schulman CC. Male andropause: myth, reality, and treatment. *Int J Impot Res.* 2002 Feb;14(Suppl 1):S93-S8.

200. Durnin JVG, Womersley J. Body fat assessed from total body density and its estimation from skinfold thickness: measurements on 481 men and women aged from 16 to 72 years. *Br J Nutr.* 1974;32(1):77-97.
201. Cohen PG. Aromatase, adiposity, aging and disease. The hypogonadal-metabolic-atherogenic-disease and aging connection. *Med Hypotheses.* 2001;56(6):702-8.
202. Junuzovic D, Mehmedbasic S. Erectile dysfunction--incidence, causes and risk factors. *Med Arh.* 2004;58(1):35-8.
203. da Silva AA, Kuo JJ, Tallam LS, Hall JE. Role of endothelin-1 in blood pressure regulation in a rat model of visceral obesity and hypertension. *Hypertension.* 2004;43(2):383-7.
204. Fain JN, Madan AK, Hiler ML, Cheema P, Bahouth SW. Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix, and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissues of obese humans. *Endocrinology.* 2004;145(5):2273-82.
205. Brook RD, Bard RL, Rubenfire M, Ridker PM, Rajagopalan S. Usefulness of visceral obesity (waist/hip ratio) in predicting vascular endothelial function in healthy overweight adults. *Am J Cardiol.* 2001;88(11):1264-9.
206. Ribeiro-Filho FF, Faria AN, Kohlmann NE, Zanella MT, Ferreira SR. Two-hour insulin determination improves the ability of abdominal fat measurement to identify risk for the metabolic syndrome. *Diabetes Care.* 2003 2003 Jun;26(6):1725-30.
207. Kim SK, Kim HJ, Hur KY, Choi SH, Ahn CW, Lim SK, et al. Visceral fat thickness measured by ultrasonography can estimate not only visceral obesity but also risks of cardiovascular and metabolic diseases. *Am J Clin Nutr.* 2004 2004 Apr;79(4):593-9.

208. Tanaka S, Togashi K, Rankinen T, Perusse L, Leon AS, Rao DC, et al. Sex differences in the relationships of abdominal fat to cardiovascular disease risk among normal-weight white subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2004;28(2):320-3.
209. Jang Y, Kim OY, Ryu HJ, Kim JY, Song SH, Ordovas JM, et al. Visceral fat accumulation determines postprandial lipemic response, lipid peroxidation, DNA damage, and endothelial dysfunction in nonobese Korean men. *J Lipid Res*. 2003 2003 Sep 01;44(12):2356-64.
210. Phillips GB, Jing T, Heymsfield SB. Relationships in men of sex hormones, insulin, adiposity, and risk factors for myocardial infarction. *Metabolism*. 2003 2003 Jun;52(6):784-90.
211. Watanabe J, Tochikubo O. Relationship between visceral fat accumulation and hypertension in obese men. *Clin Exp Hypertens*. 2003 Apr;25(3):199-208.
212. Riedner CE, Rhoden EL, Ribeiro EP, Fuchs SC. Central Obesity is an Independent Predictor of Erectile Dysfunction in Older Men. *J Urol*. 2006 october;176:[no prelo].
213. Liu KH, Chan YL, Chan WB, Kong WL, Kong MO, Chan JC. Sonographic measurement of mesenteric fat thickness is a good correlate with cardiovascular risk factors: comparison with subcutaneous and preperitoneal fat thickness, magnetic resonance imaging and anthropometric indexes. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2003;27(10):1267-73.
214. Demir O, Demir T, Kefi A, Secil M, Comlekci A, Yesil S, et al. Penile vascular impairment in erectile dysfunction patients with metabolic syndrome: penile Doppler ultrasound findings. *Urol Int*. 2009;82(2):175-8.
215. 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 Cholesterol. *JAMA*; 2001. p. 2486-97.

216. Corona G, Mannucci E, Fisher AD, Lotti F, Petrone L, Balercia G, et al. Low levels of androgens in men with erectile dysfunction and obesity. *J Sex Med*. 2008 Oct;5(10):2454-63.

217. Diaz-Arjonilla M, Schwarcz M, Swerdloff RS, Wang C. Obesity, low testosterone levels and erectile dysfunction. *Int J Impot Res*. 2009 Mar-Apr;21(2):89-98.

218. Haffner SM, Valdz RA, Stern MP, Katz MS. Obesity, body fat distribution and sex hormones in men. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1993;17:643-9.

219. Vermeulen A. Decreased androgen levels and obesity in men. *Ann Med*. 1996;28:13-5.

220. Seidman SN. The aging male: androgens, erectile dysfunction, and depression. *J Clin Psychiatry*. 2003;64(Suppl 10):31-7.

221. Morales A. An integral view of the neuroendocrine aspects of male sexual dysfunction and aging. *Can J Urol*. 2003 Apr;10(2):1777-9.

222. Corona G, Mannucci E, Forti G, Maggi M. Hypogonadism, ED, metabolic syndrome and obesity: a pathological link supporting cardiovascular diseases. *Int J Androl*. 2009 Feb 10.

223. Corona G, Forti G, Maggi M. Why can patients with erectile dysfunction be considered lucky? The association with testosterone deficiency and metabolic syndrome. *Aging Male*. 2008 Dec;11(4):193-9.

224. Smith KW, Feldman HA, McKinlay JB. Construction and field validation of a self-administered screener for testosterone deficiency (hypogonadism) in aging men. *Clin Endocrinol*. 2000;53:709-11.

225. Zohdy W, Kamal EE, Ibrahim Y. Androgen deficiency and abnormal penile duplex parameters in obese men with erectile dysfunction. *J Sex Med.* 2007 May;4(3):797-808.
226. Hofstra J, Loves S, van Wageningen B, Ruinemans-Koerts J, Jansen I, de Boer H. High prevalence of hypogonadotropic hypogonadism in men referred for obesity treatment. *Neth J Med.* 2008 Mar;66(3):103-9.
227. Shabsigh R, Arver S, Channer KS, Eardley I, Fabbri A, Gooren L, et al. The triad of erectile dysfunction, hypogonadism and the metabolic syndrome. *Int J Clin Pract.* 2008 May;62(5):791-8.
228. Legros JJ. Towards a consensus regarding androgen substitution therapy for andropause. *Rev Med Liege.* 2000 May;55(5):449-53.
229. Zitzmann M, Nieschlag E. Hypogonadism in the elderly man. Reliable diagnosis and therapy. *Internist.* 2003 Oct;44(10):1313-21.
230. Giagulli VA, Kaufman JM, Vermeulen A. Pathogenesis of the decreased androgen levels in obese men. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;79(4):997-1001.
231. Aversa A, Isidori AM, De-Martino MU, Caprio M, Fabbri E, Rocchietti-March M, et al. Androgens and penile erection: evidence for a direct relationship between free testosterone and cavernous vasodilation in men with erectile dysfunction. *Clin Endocrinol.* 2000 Oct;53(4):517-22.
232. Shirai M, Yamanaka M, Shiina H, Igawa M, Fujime M, Lue TF, et al. Downregulation of androgen, estrogen and progesterone receptor genes and protein is involved in aging-related erectile dysfunction. *Int J Impot Res.* 2003 Dec;15(6):391-6.
233. Rosmond R, Bjorntorp P. The interactions between hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity, testosterone, insulin-like growth factor I and abdominal obesity

with metabolism and blood pressure in men. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1998 Dec;22(12):1184-96.

234. Boyanov MA, Boneva Z, Christov VG. Testosterone supplementation in men with type 2 diabetes, visceral obesity and partial androgen deficiency. *Aging Male*. 2003 Mar;6(1):1-7.

235. Lemieux S. Genetic susceptibility to visceral obesity and related clinical implications. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1997 Oct;21(10):831-8.

236. Morton NM, Paterson JM, Masuzaki H, Holmes MC, Staels B, Fievet C, et al. Novel adipose tissue-mediated resistance to diet-induced visceral obesity in 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1-deficient mice. *Diabetes*. 2004 Apr;53(4):931-8.

237. Sibley SD, Palmer JP, Hirsch IB, Brunzell JD. Visceral obesity, hepatic lipase activity, and dyslipidemia in type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Jul;88(7):3379-84.

238. Altomonte J, Harbaran S, Richter A, Dong H. Fat depot-specific expression of adiponectin is impaired in Zucker fatty rats. *Metabolism*. 2003 Aug;52(8):958-63.

239. Fukuchi S, Hamaguchi K, Seike M, Himeno K, Sakata T, Yoshimatsu H. Role of fatty acid composition in the development of metabolic disorders in sucrose-induced obese rats. *Exp Biol Med*. 2004 Jun;229(6):486-93.

240. Garaulet M, Perez-Llomas F, Zamora S, Tebar FJ. Interrelationship between serum lipid profile, serum hormones and other components of the metabolic syndrome. *J Physiol Biochem*. 2002 Sep;58(3):151-60.

241. Nielsen S, Guo Z, Johnson CM, Hensrud DD, Jensen MD. Splanchnic lipolysis in human obesity. *J Clin Invest*. 2004 Jun;113(11):1582-8.

242. Couillard C, Vohl MC, Engert JC, Lemieux I, Houde A, Almeras N, et al. Effect of apoC-III gene polymorphisms on the lipoprotein-lipid profile of viscerally obese men. *J Lipid Res.* 2003;44(5):986-593.
243. St-Pierre J, Miller-Felix I, Paradis ME, Bergeron J, Lamarche B, Despres JP, et al. Visceral obesity attenuates the effect of the hepatic lipase -514C>T polymorphism on plasma HDL-cholesterol levels in French-Canadian men. *Mol Genet Metab.* 2003 Jan;78(1):31-6.
244. Miyatake N, Nishikawa H, Morishita A, Kunitomi M, Wada J, Suzuki H, et al. Daily walking reduces visceral adipose tissue areas and improves insulin resistance in Japanese obese subjects. *Diabetes Res Clin Pract.* 2002 Nov;58(2):101-7.
245. Duman BS, Turkoglu C, Gunay D, Cagatay P, Demiroglu C, Buyukdevrim AS. The interrelationship between insulin secretion and action in type 2 diabetes mellitus with different degrees of obesity: evidence supporting central obesity. *Diabetes Nutr Metab.* 2003 Aug;16(4):243-50.
246. Masaki T, Chiba S, Yasuda T, Tsubone T, Kakuma T, Shimomura I, et al. Peripheral, but not central, administration of adiponectin reduces visceral adiposity and upregulates the expression of uncoupling protein in agouti yellow (Ay/a) obese mice. *Diabetes.* 2003 Sep;52(9):2266-73.
247. 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. *J Hypertens.* 2005 Feb;23(2):233-46.
248. Giugliano F, Esposito K, Di Palo C, Ciotola M, Giugliano G, Marfella R, et al. Erectile dysfunction associates with endothelial dysfunction and raised

proinflammatory cytokine levels in obese men. *J Endocrinol Invest.* 2004 Jul-Ago;27(7):665-9.

249. Giuliano F. New horizons in erectile and endothelial dysfunction research and therapies. *Int J Impot Res.* 2008 Dec;20 Suppl 2:S2-8.

250. Guay AT. Sexual dysfunction in the diabetic patient. *Int J Impot Res.* 2001 Dec;13(Suppl 5):S47-50.

251. Beltowski J, Jamroz-Wisniewska A, Widomska S. Adiponectin and its role in cardiovascular diseases. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets.* 2008 Mar;8(1):7-46.

252. Chudek J, Wiecek A. Adipose tissue, inflammation and endothelial dysfunction. *Pharmacol Rep.* 2006;58 Suppl:81-8.

253. Bahia L, Aguiar LG, Villela N, Bottino D, Godoy-Matos AF, Geloneze B, et al. Relationship between adipokines, inflammation, and vascular reactivity in lean controls and obese subjects with metabolic syndrome. *Clinics (Sao Paulo).* 2006 Oct;61(5):433-40.

254. Hamdy O, Porramatikul S, Al-Ozairi E. Metabolic obesity: the paradox between visceral and subcutaneous fat. *Curr Diabetes Rev.* 2006 Nov;2(4):367-73.

255. Goldstein BJ, Scalia RG, Ma XL. Protective vascular and myocardial effects of adiponectin. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2009 Jan;6(1):27-35.

256. Selcuk H, Selcuk MT, Temizhan A, Maden O, Saydam GS, Ulupinar H, et al. Decreased plasma concentrations of adiponectin in patients with slow coronary flow. *Heart Vessels.* 2009 Jan;24(1):1-7.

257. Bruun JM, Lihn AS, Madan AK, Pedersen SB, Schiott KM, Fain JN, et al. Higher production of IL-8 in visceral vs. subcutaneous adipose tissue. Implication of

nonadipose cells in adipose tissue. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2004 2003 Sep 16.;286(1):8-13.

258. Potenza MA, Montagnani M. Abnormal insulin signaling: early detection of silent coronary artery disease-erectile dysfunction? *Curr Pharm Des.* 2008;14(35):3737-48.

259. Alvarez GE, Beske SD, Ballard TP, Davy KP. Sympathetic neural activation in visceral obesity. *Circulation.* 2002 Nov;106(20):2533-6.

260. Kim YW, Park SY, Kim JY, Huh JY, Jeon WS, Yoon CJ, et al. Metformin restores the penile expression of nitric oxide synthase in high-fat-fed obese rats. *J Androl.* 2007 Jul-Aug;28(4):555-60.

261. Kumar VB, Bernardo AE, Vyas K, Franko M, Farr S, Lakshmanan L, et al. Effect of metformin on nitric oxide synthase in genetically obese (ob/ob) mice. *Life Sci.* 2001 Oct 26;69(23):2789-99.

262. Tousoulis D, Tsarpalis K, Cokkinos D, Stefanadis C. Effects of insulin resistance on endothelial function: possible mechanisms and clinical implications. *Diabetes Obes Metab.* 2008 Sep;10(10):834-42.

263. Spiegelman D, Israel RG, Bouchard C, Willett WC. Absolute fat mass, percent body fat, and body-fat distribution: which is the real determinant of blood pressure and serum glucose? *Am J Clin Nutr.* 1992 Jun;55(6):1033-44.

264. Lee SY, Gallagher D. Assessment methods in human body composition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2008 Sep;11(5):566-72.

265. Ellis KJ. Selected body composition methods can be used in field studies. *J Nutr.* 2001 May;131(5):1589S-95S.

266. Brozek J, Kihlberg JK, Taylor HL, Keys A. Skinfold distributions in middle-aged american men: a contribution to norms of leanness-fatness. *Ann N Y Acad Sci.* 1963;110:492-502.
267. Pateyjohns IR, Brinkworth GD, Buckley JD, Noakes M, Clifton PM. Comparison of three bioelectrical impedance methods with DXA in overweight and obese men. *Obesity (Silver Spring).* 2006 Nov;14(11):2064-70.
268. Shafer KJ, Siders WA, Johnson LK, Lukaski HC. Validity of segmental multiple-frequency bioelectrical impedance analysis to estimate body composition of adults across a range of body mass indexes. *Nutrition.* 2009 Jan;25(1):25-32.
269. Neovius M, Hemmingsson E, Freyschuss B, Udden J. Bioelectrical impedance underestimates total and truncal fatness in abdominally obese women. *Obesity (Silver Spring).* 2006 Oct;14(10):1731-8.
270. Lowenstein FW. Nutritional status of the elderly in the United States of America, 1971-1974. *J Am Coll Nutr.* 1982;1(2):165-77.
271. Gus M, Fuchs SC, Moreira LB, Moraes RS, Wiehe M, Silva AF, et al. Association between different measurements of obesity and the incidence of hypertension. *Am J Hypertens.* 2004;17(1):50-3.
272. Romero-Corral A, Somers VK, Sierra-Johnson J, Thomas RJ, Collazo-Clavell ML, Korinek J, et al. Accuracy of body mass index in diagnosing obesity in the adult general population. *Int J Obes (Lond).* 2008 Jun;32(6):959-66.
273. Examination Committee of Criteria for 'Obesity Disease' in Japan - Japan Society for the Study of Obesity. New criteria for 'obesity disease' in Japan. *Circ J.* 2002 2002 Nov;66(11):987-92.
274. Brambilla P, Bedogni G, Moreno LA, Goran MI, Gutin B, Fox KR, et al. Crossvalidation of anthropometry against magnetic resonance imaging for the

assessment of visceral and subcutaneous adipose tissue in children. *Int J Obes (Lond)*. 2006 Jan;30(1):23-30.

275. Stewart KJ, DeRegis JR, Turner KL, Bacher AC, Sung J, Hees PS, et al. Usefulness of anthropometrics and dual-energy x-ray absorptiometry for estimating abdominal obesity measured by magnetic resonance imaging in older men and women. *J Cardiopulm Rehabil*. 2003 2003 Mar-Apr;23(2):109-14.

276. Katsuki A, Sumida Y, Urakawa H, Gabazza EC, Murashima S, Maruyama N, et al. Increased visceral fat and serum levels of triglyceride are associated with insulin resistance in Japanese metabolically obese, normal weight subjects with normal glucose tolerance. *Diabetes Care*. 2003 2003 Aug;26(8):2341-4.

277. Cassano PA, Rossner B, Vokonas PS, Weiss ST. Obesity and body fat distribution in relation to the incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus. A prospective cohort study of men in the normative aging study. *Am J Epidemiol*. 1992;136:1474-86.

278. Grinker JA, Tucker KL, Vokonas PS, Rush D. Changes in patterns of fatness in adult men in relation to serum indices of cardiovascular risk: the normative aging study. *Int J Obes*. 2000;24:1369-78.

279. Vazquez G, Duval S, Jacobs DR, Jr., Silventoinen K. Comparison of body mass index, waist circumference, and waist/hip ratio in predicting incident diabetes: a meta-analysis. *Epidemiol Rev*. 2007;29:115-28.

280. Fox CS, Massaro JM, Hoffmann U, Pou KM, Maurovich-Horvat P, Liu CY, et al. Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: association with metabolic risk factors in the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2007 Jul 3;116(1):39-48.

281. Oka R, Miura K, Sakurai M, Nakamura K, Yagi K, Miyamoto S, et al. Impacts of Visceral Adipose Tissue and Subcutaneous Adipose Tissue on Metabolic Risk Factors in Middle-aged Japanese. *Obesity (Silver Spring)*. 2009 Jun 4.
282. Chen L, Peeters A, Magliano DJ, Shaw JE, Welborn TA, Wolfe R, et al. Anthropometric measures and absolute cardiovascular risk estimates in the Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle (AusDiab) Study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2007 Dec;14(6):740-5.
283. Porter SA, Massaro JM, Hoffmann U, Vasan RS, O'Donnel CJ, Fox CS. Abdominal subcutaneous adipose tissue: a protective fat depot? *Diabetes Care*. 2009 Jun;32(6):1068-75.
284. Demerath EW, Reed D, Rogers N, Sun SS, Lee M, Choh AC, et al. Visceral adiposity and its anatomical distribution as predictors of the metabolic syndrome and cardiometabolic risk factor levels. *Am J Clin Nutr*. 2008 Nov;88(5):1263-71.
285. van der Kooy K, Seidell JC. Techniques for the measurement of visceral fat: a practical guide. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1993 1993 Apr;17(4):187-96.
286. Perry AC, Applegate EB, Jackson ML, Deprima S, Goldberg RB, Ross R, et al. Racial differences in visceral adipose tissue but not anthropometric markers of health-related variables. *J Appl Physiol*. 2000;89(2):636-43.
287. Ran X, Li X, Tong N, Li Q, Tang B, Li X. Estimate of human visceral adipose area and abdominal subcutaneous adipose area in obese Chinese by simple anthropometric parameters. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2003;34(3):519-22.
288. Jia WP, Lu JX, Xiang KS, Bao YQ, Lu HJ, Chen L. Prediction of abdominal visceral obesity from body mass index, waist circumference and waist-hip ratio in

Chinese adults: receiver operating characteristic curves analysis. *Biomed Environ Sci.* 2003 Sep;16(3):206-11.

289. Lemieux S, Prud'homme D, Bouchard C, Tremblay A, Despres JP. A single threshold value of waist girth identifies normal-weight and overweight subjects with excess visceral adipose tissue. *Am J Clin Nutr.* 1996 Nov;64(5):685-93.

290. Rasmussen MH, Andersen T, Breum L, Hilsted J, Gotzsche PC. Observer variation in measurements of waist-hip ratio and the abdominal sagittal diameter. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1993 Jun;17(6):323-7.

291. Zamboni M, Turcato E, Armellini F, Kahn HS, Zivelonghi A, Santana H, et al. Sagittal abdominal diameter as a practical predictor of visceral fat. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1998 Jul;22(7):655-60.

292. Pouliot MC, Despres JP, Lemieux S, Moorjani S, Bouchard C, Tremblay A, et al. Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *Am J Cardiol.* 1994 Mar;73(7):460-8.

293. Owens S, Litaker M, Allison J, Riggs S, Ferguson M, Gutin B. Prediction of visceral adipose tissue from simple anthropometric measurements in youths with obesity. *Obes Res.* 1999;7(1):16-22.

294. Sampaio LR, Simoes EJ, Assis AM, Ramos LR. Validity and reliability of the sagittal abdominal diameter as a predictor of visceral abdominal fat. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2007 Aug;51(6):980-6.

295. van der Kooy K, Leenen R, Seidell JC, Deurenberg P, Visser M. Abdominal diameters as indicators of visceral fat: comparison between magnetic resonance imaging and anthropometry. *Br J Nutr.* 1993 Jul;70(1):47-58.

296. Fuchs FD, Gus M, Moreira LB, Moraes RS, Wiehe M, Pereira GM, et al. Anthropometric indices and the incidence of hypertension: a comparative analysis. *Obes Res.* 2005;13(9):1515-7.
297. Lin WY, Lee LT, Chen CY, Lo H, Hsia HH, Liu IL, et al. Optimal cut-off values for obesity: using simple anthropometric indices to predict cardiovascular risk factors in Taiwan. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2002;26(9):1232-8.
298. Hsieh SD, Muto T. The superiority of waist-to-height ratio as an anthropometric index to evaluate clustering of coronary risk factors among non-obese men and women. *Prev Med.* 2005;40(2):216-20.
299. Sargeant LA, Bennett FI, Forrester TE, Cooper RS, Wilks RJ. Predicting incident diabetes in Jamaica: the role of anthropometry. *Obes Res.* 2002;10(8):792-8.
300. Lopatynski J, Mardarowicz G, Szczesniak G. A comparative evaluation of waist circumference, waist-to-hip ratio, waist-to-height ratio and body mass index as indicators of impaired glucose tolerance and as risk factors for type-2 diabetes mellitus. *Ann Univ Mariae Curie Sklodowska.* 2003;58(1):413-9.
301. Kahn HS, Austin H, Williamson DF, Arensberg D. Simple anthropometric indices associated with ischemic heart disease. *J Clin Epidemiol.* 1996 Sep;49(9):1017-24.
302. Kahn HS. Choosing an index for abdominal obesity: an opportunity for epidemiologic clarification. *J Clin Epidemiol.* 1993 May;46(5):491-4.
303. Smith DA, Ness EM, Herbert R, Schechter CB, Phillips RA, Diamond JA, et al. Abdominal diameter index: a more powerful anthropometric measure for prevalent coronary heart disease risk in adult males. *Diabetes Obes Metab.* 2005 Jul;7(4):370-80.

304. Kahn HS, Simoes EJ, Koponen M, Hanzlick R. The abdominal diameter index and sudden coronary death in men. *Am J Cardiol.* 1996 Oct;78(8):961-4.
305. Richelsen B, Pedersen SB. Associations between different anthropometric measurements of fatness and metabolic risk parameters in non-obese, healthy, middle-aged men. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1995 Mar;19(3):169-74.
306. Kumlin L, Dimberg L, Marin P. Ratio of abdominal sagittal diameter to height is strong indicator of coronary risk. *BMJ.* 1996;313(7056):559-60.
307. Kunesova M, Hainer V, Hergetova H, Zak A, Parizkova J, Horejs J, et al. Simple anthropometric measurements--relation to body fat mass, visceral adipose tissue and risk factors of atherogenesis. *Sb Lek.* 1995;96(3):257-67.
308. Flynn MA, Codd MB, Gibney MJ, Keelan ET, Sugrue DD. Indices of obesity and body fat distribution in arteriographically defined coronary artery disease in men. *Ir J Med Sci.* 1993 Dec;162(12):503-9.
309. Bray GA, Jablonski KA, Fujimoto WY, Barrett-Connor E, Haffner S, Hanson RL, et al. Relation of central adiposity and body mass index to the development of diabetes in the Diabetes Prevention Program. *Am J Clin Nutr.* 2008 May;87(5):1212-8.
310. Park HS, Sim SJ, Park JY. Effect of weight reduction on metabolic syndrome in Korean obese patients. *J Korean Med Sci.* 2004 2004 Apr;19(2):202-8.
311. Janssen I, Katzmarzyk PT, Ross R, Leon AS, Skinner JS, Rao DC, et al. Fitness alters the associations of BMI and waist circumference with total and abdominal fat. *Obes Res.* 2004 2004 Mar;12(3):525-37.
312. Perissinotto E, Pisent C, Sergi G, Grigoletto F, ILSA Working Group (Italian Longitudinal Study on Ageing). Anthropometric measurements in the elderly: age and gender differences. *Br J Nutr.* 2002 2002 Feb;87(2):177-86.

313. Eguchi M, Tsuchihashi K, Saitoh S, Odawara Y, Hirano T, Nakata T, et al. Visceral obesity in Japanese patients with metabolic syndrome: reappraisal of diagnostic criteria by CT scan. *Hypertens Res.* 2007 Apr;30(4):315-23.
314. Narisawa S, Nakamura K, Kato K, Yamada K, Sasaki J, Yamamoto M. Appropriate waist circumference cutoff values for persons with multiple cardiovascular risk factors in Japan: a large cross-sectional study. *J Epidemiol.* 2008;18(1):37-42.
315. Carroll JF, Chiapa AL, Rodriguez M, Phelps DR, Cardarelli KM, Vishwanatha JK, et al. Visceral fat, waist circumference, and BMI: impact of race/ethnicity. *Obesity (Silver Spring).* 2008 Mar;16(3):600-7.
316. Misra A, Wasir JS, Vikram NK. Waist circumference criteria for the diagnosis of abdominal obesity are not applicable uniformly to all populations and ethnic groups. *Nutrition.* 2005 Sep;21(9):969-76.
317. Baik I. Optimal Cutoff Points of Waist Circumference for the Criteria of Abdominal Obesity. *Circ J.* 2009 Aug 28.
318. 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 May 16;285(19):2486-97.
319. Beydoun MA, Wang Y. Gender-ethnic disparity in BMI and waist circumference distribution shifts in US adults. *Obesity (Silver Spring).* 2009 Jan;17(1):169-76.
320. Dhaliwal SS, Welborn TA. Measurement error and ethnic comparisons of measures of abdominal obesity. *Prev Med.* 2009 Jul 6.

ARTIGO CIENTÍFICO

**ERECTILE DYSFUNCTION AND CORONARY ARTERY DISEASE: AN
ASSOCIATION RESTRICTED TO YOUNGER MEN**

Charles Edison Riedner, M.D., M.Sc.^{*†}; Ernani Luis Rhoden, M.D., PhD^{*‡}; Sandra C Fuchs, M.D., PhD^{*†}; Marco V. Wainstein, M.D., DSc.^{*†}; Sandro C Gonçalves, M.D., PhD[†]; Rodrigo V Wainstein, M.D., M.Sc.^{*†}; Alexandre C. Zago, M.D., PhD^{*†}; Alcides J Zago, M.D., PhD^{*†}; Jorge P. Ribeiro, M.D., DSc.^{*†}; Flávio Danni Fuchs, M.D., PhD^{*†}.

* Postgraduate Studies Programmes in Medical Sciences and in Cardiology, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), School of Medicine, R. Ramiro Barcelos 2600, CEP 90035-003, Porto Alegre, RS, Brazil.

† Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Division of Cardiology, and the National Institute for Science and Technology for Health Technology Assessment (IATS). R. Ramiro Barcelos 2350, Centro de Pesquisas, Cardiolab-Hipertensão, CEP 90035-003, Porto Alegre, RS, Brazil.

‡ Discipline of Urology, Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), R. Sarmento Leite 245, **CEP** 90050-170, Porto Alegre, RS, Brazil.

Word counting: 3369

Running title: Erectile dysfunction and CAD in younger men

ABSTRACT

Objectives: To investigate if the association between erectile dysfunction (ED) and coronary heart disease (CHD) differs by age.

Background: The association between ED and CHD has been described in various settings, but it is unclear if there is an interaction with age.

Methods: This was a case-control study conducted among patients referred to coronary angiography for diagnostic and therapeutic purposes. Significant CHD was defined in the presence of at least 50% of coronary stenosis in one of the epicardial vessels or branches, with diameter greater than three mm (cases). Controls have been selected among those without significant CAD on the angiography. Erectile function was evaluated by the self-administered International Index of Erectile Function questionnaire. Pearson's chi-square and logistic regression models were employed to test for association in the whole sample and in patients stratified by age.

Results: Patients had on average 58.3 ± 8.9 years. CHD and ED were associated exclusively in patients younger than 60 years (ED in 68.8% of patients with CHD versus 46.7% of patients without CHD, $P = 0.009$). The association was independent of cardiovascular risk factors, testosterone and C-reactive protein (risk ratio 2.3, 95% CI from 1.04 to 5.19). Severity of CHD was higher in patients younger than 60 years with ED.

Conclusions: Men with less than 60 years of age who report erectile dysfunction are at higher risk of having chronic CAD and more severe disease. At older ages, the complaint of erectile dysfunction is not associated with higher risk of having CAD.

Keywords: erectile dysfunction, coronary heart disease, age, coronary artery disease.

ABBREVIATIONS

ED – erectile dysfunction

IIEF – International Index of Erectile Function

OR – Odds ratio

HR – Hazard ratio

CI – Confidence interval

CAD –Coronary artery disease

CHD –Coronary heart disease

INTRODUCTION

Epidemiological surveys have demonstrated that approximately 52% of men older than 40 years of age present some degree of erectile dysfunction (ED) (1), with harmful influence on their quality of life, interpersonal relationships and self-esteem (1). Organic causes are responsible for 80% of the cases of ED (2), and most of them affect the cardiovascular system (3). Erectile dysfunction and cardiovascular disease share many risk factors (4), such as age (5), smoking, dyslipidemia, obesity, and diabetes mellitus, conditions that are present in 92% of men with ED (6). Erectile dysfunction might also be an early manifestation of atherosclerosis and endothelial dysfunction, as a manifestation of vascular damage that occurs concurrently in many territories (7,8). The smaller diameter of the cavernous artery (1 to 2 mm) when compared to the coronary arteries (2 to 4 mm) may account for the clinical precedence of erectile dysfunction over angina pectoris (9). Erectile dysfunction occurs 38 months, on average, before angina in at least 70% of patients (10).

The presence of ED has been observed in 75% of men with stable angina pectoris (3) and in 46% (11) to 93% (12) of men with coronary stenosis documented by coronary angiography, which is in accordance with high prevalence and incidence of cardiovascular events in individuals with ED (13-15). Age is a risk factor for coronary heart disease and ED, but the association between these two conditions in younger men was not fully explored to date. In this report, we demonstrate that the association between coronary heart disease (CHD) and ED is restricted to individuals younger than 60 years of age.

METHODS

This case-control study enrolled 242 men consecutively submitted to coronary angiography for diagnostic and therapeutic purposes in our Institution between March 2007 and April 2009. Acute coronary syndromes, previous percutaneous or surgical revascularization, cardiomyopathy, chronic renal disease, hepatic cirrhosis, previous or current cancer, major pelvic surgery, psychiatric disease or use of psychiatric medications, as well as current or previous treatment for ED or use of medications that may affect androgen levels were criteria for exclusion. The study was approved by Ethics Committee of our Institution, which is accredited by the Office of Human Research Protections as an Institutional Review Board.

Angiographic Data

Off-line detailed quantitative angiographic analysis was performed by three experienced interventional cardiologists blinded to the clinical data and using standardized procedures. Cases had to have significant obstructive coronary artery disease (CAD), defined by at least one stenosis of 50% or greater in the diameter in at least one of the major epicardial vessels - left anterior descendent artery, circumflex artery and right coronary artery – or their branches of 2.5 or more mm of diameter (16). Additionally, the number of vessels with at least one significant stenosis was computed for cases. Controls were those patients with no significant obstructive CAD on the angiography.

Quantitative coronary angiography was performed using an automated edge detection system (SIEMENS®, Germany). A guiding catheter was used for calibration. The following variables were analyzed: minimal lumen diameter (mm); reference vessel diameter (mm); lesion extension (mm); and degree of stenosis (%).

Clinical Protocol

Clinical, socio-demographic and behavioral information, as well as information on risk factors for atherosclerosis and current use of medications, were obtained through a standardized questionnaire after admission. Abusive consumption of alcoholic beverages was defined by ≥ 350 g/week of ethanol or daily consumption of 3.5 glasses of wine, 2 bottles of beer or 2 doses of spirits (17). Smokers were characterized by lifetime consumption of at least 100 cigarettes, and pack-years of smoking was calculated by multiplying the number of packs smoked per day by the number of years smoked (18,19). Physical activity was evaluated by the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) (20), through the determination of the total physical activity (MET-minute/week) and energy expenditure (kcal/day). Sedentary habit was defined by less than 200 kcal/day of physical activity (21). Anthropometric measurements were done by a nutritionist.

Erectile function was evaluated by the self-administered International Index of Erectile Function – (IIEF) questionnaire (22), and points were assigned to

questions 1 to 5, and 15 in order to provide a score for the erectile domain. The standardized questionnaires were applied prior to the procedure by certified interviewers. Presence of ED was determined by a score ≤ 25 points and severity was additionally established as mild (17-25 points), moderate (11-16 points) or severe (≤ 10 points).

Blood pressure was measured in triplicate by an investigator blinded for the IIEF outcome and before the procedure. Weight was measured (kg) with a scale with a precision of 100 g (Filizola®, São Paulo, Brazil), and the height (cm), approximated to intervals closer to 0.5 cm in a wall-mounted stadiometer. Body mass index (BMI) was calculated by the ratio between weight (kg) and the height square (m²).

Central obesity was assessed through body circumferences and sagittal abdominal diameter, measured with an inelastic tape in scales of 0.5 cm. Circumferences were measured with the tape *perpendicular* to the long axis of the body and horizontal to the floor, at the middle point between the iliac crest and the costal margin for the waist and at the level of femoral trochanters for the hip. Waist-hip index was calculated by the ratio between waist and hip circumferences.). Maximum abdominal circumference was measured in the region of higher abdominal perimeter. Sagittal abdominal diameter was assessed by the distance between the exam table, with the men at dorsal decubitus, and the highest point of his abdomen.

Fasting blood glucose, total cholesterol, HDL, LDL, triglycerides, C-reactive protein, and total testosterone (radioimmunoassay, normal range: 300 - 1000 ng/dL) were determined. The presence of dyslipidemia was defined by serum levels of total

cholesterol > 200 mg/dl, LDL > 130 mg/dl, triglycerides > 150 mg/dl, HDL < 35 mg/dl or the use of statins. Hypogonadism was defined by serum levels of total testosterone below 300 ng/dl.

Diabetes mellitus was diagnosed by blood glucose \geq 126 mg/dL or use of hypoglycemic agents, and hypertension by the average of three blood pressure measurements \geq 140/90 mmHg or use of blood pressure-lowering agents.

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using the SPSS® (SPSS®, version 16, Chicago, IL) Socio-demographic, behavioral, clinical and laboratory characteristics distribution by the presence of CAD and ED (yes or no) was tested by Pearson's chi-square, Kruskal-Wallis's test or Analysis of Variance (ANOVA) when applicable. The association between ED and CAD was tested by Pearson's chi-square and by logistic regression models. Models adjusting for age and each cardiovascular risk factors (dyslipidemia, sedentary habit, hypertension, diabetes, smoking, and obesity), and also for total testosterone and C-reactive protein were run separately. Thereafter a full model with all confounding variables was run. All analyses were done for the whole sample and stratified by age, below or above 60 years old.

The sample size was calculated to detect an odds ratio (OR) of 2.0 with p α =0.05 and power of 80%, assuming a prevalence of ED of 60% in controls and 75% in cases, with a ratio between cases and controls of 1.3:1. Thus, the sample size was set at 147 cases and 191 controls.

RESULTS

Among 1005 patients undergoing elective coronary angiography, a sample of 330 were enrolled due to stable angina pectoris (54.9%), previous acute myocardial infarction (15.2%), chest pain with positive exercise testing (16.5%) or positive nuclear myocardial perfusion scan (2.1%), pre-operative evaluation for valve replacement surgery (3.7%), dyspnea precipitated by exertion (3.3%), atypical chest pain (0.8%), abdominal pain on exertion (0.4%) and other indications (2.8%). From these, 88 patients were excluded: 15.4% had a previous angioplasty or coronary artery bypass surgery, 3.6% chronic disabling disease (chronic renal failure or cirrhosis), 1.8% previous or current cancer, 0.3% previous hip surgery, 0.45% due to cognitive deficit, 0.7% because of treatment for ED, 3.7% because limitation to perform anthropometry, and 0.8% refused to participate.

The final sampling included 114 patients with significant CAD (47.1%) and 128 controls, who had, on average, 58.3 ± 8.9 years, ranging from 36 to 82.5 years. Of all men, 25.2% had more than eight years of formal education, 74.8% reported current or past smoking habits and 67.8% had ED, being 33.1% mild, 12% moderate, and 22.7% severe. Table 1 shows that, among several socio-demographic, behavioral and clinical characteristics of cases and controls, only C-reactive protein level was associated to significant CAD. The association of ED with CAD reached borderline statistical significance ($P=0.06$).

Table 2 shows the distribution of potential confounders of the association between ED and CAD. Erectile dysfunction was associated with age higher or equal to 60 years, absence of abusive alcohol consumption, sedentary habits, and use of thiazide diuretics. Age was also associated with severity of ED. In analysis stratified by age, men aged below 60 years with CAD were more likely to have ED versus those without CAD ($P=0.009$) (Figure 1). Overall, there was a linear trend for the occurrence of ED according to the number of vessels with significant atherosclerosis in the angiography studies. The association was significant in men younger than 60 years of age ($P=0.04$) and was absent in patients older than 60 years of age (Figure 2). Erectile dysfunction stratified by severity was not associated with the number of compromised vessels with CAD in the whole sample ($P=0.2$) and in men with 60 or more years of age ($P=0.7$), but was marginally significant in men younger than 60 years of age ($P=0.06$) (data not shown).

Table 3 shows that, among men younger than 60 years, the association of ED with CAD was independent of many potential confounders, either in models with isolate risk factors and age and in the full model. Individuals with less than 60 years of age with ED had 2.3 higher probability of having CAD in comparison with individuals without ED. On the other side, there was no association between ED and CAD in men aged 60 years or older.

DISCUSSION

This study showed that the association between ED and CAD differs by age strata, being restricted to patients with less than 60 years of age. This association was independent of a large number of confounding variables. In men with 60 years of age or more the association between ED and CAD had lower magnitude and was not significant. These findings characterized age as an effect modifier in the association between ED and CAD.

The first prospective study linking ED to cardiovascular disease incidence was reported by Thompson et al in 2005 (14), who identified an OR =1.45 (95% CI: 1.25-1.69) of ED for cardiovascular disease incidence in a post-hoc analysis of a randomized controlled trial. The criteria for enrollment in the trial may have diminished the external validity of their findings, which were also restricted to men older than 54 years. The cohort study by Inman et al (15), which included a random sample of 1402 men, aged 40 to 79 years, from Minnesota, USA, reported a risk of ED of 1.8 (95% CI: 1.2-2.6) for incident CAD, independently of diabetes, hypertension, smoking, and body mass index ≥ 30 kg/m². The risk of ED declined with age (14). The risk of ED for cardiovascular disease was confirmed in the study of Araujo et al (23), independently of age, traditional risk factors, and Framingham risk score. These authors did not explore the influence of age over the association between ED and incident cardiovascular disease.

Our findings showed that age is an important effect modifier of the association between ED and CAD, since it was restricted to individuals younger than 60 years of age.

The association between ED and extent of vessel involvement was explored before (13), showing that patients with acute coronary syndromes had higher frequency of ED when had two or more vessels with lesions in comparison to those with with one vessel disease. Our findings extend this observation to chronic coronary disease and show, again, the association with age. Not only the extension of CAD tended to be higher exclusively in patients younger than 60 years, but the severity of ED tended to be higher by according the number of vessels with disease exclusively in this age stratum.

The association between ED with CAD and with its severity restricted to men younger than 60 years of age has important physiopathological and clinical implications. Since ED and CAD share many risk factors and have similar manifestations over the endothelium, the independence of its association in younger and not older men may be ascribed to temporality, suggesting that ED is a precocious manifestation of vascular disease. After 60 years of age many patients have ED and CAD established, and the association between them may be fully explained by confounding factors. In a clinical context, the complaint of ED in individuals younger than 60 years may recommend screening of CHD, while in older patients the complaint of ED may be handled without a major concern with the existence of concomitant CHD.

Our study has some limitations that deserve mention. The IIEF questionnaire was applied before the coronary angiogram examination for logistic reasons, and participants could have higher levels of anxiety at that moment. Nonetheless, cases and controls were similarly exposed to the anxiety preceding the test, reducing the probability of occurrence of recall bias, and the answers were self-reported. The investigation of patients referred for coronary angiography may have diminished the external validity of our findings for the general population, but it is unlikely that the direction of the associations is different in other settings. The prospective planned design, objective evaluation of CHD, careful evaluation of ED by researchers blinded to the CHD, and multivariate analysis with control for several confounders, such as traditional risk factors, C reactive protein and testosterone, are strengths of our investigation.

In conclusion, men with less than 60 years of age who report ED are at higher risk of having chronic CAD and more severe disease. This association is independent of risk factors for CAD and ED. At older ages, the complaint of ED is not associated with higher risk of having CHD.

REFERENCES

1. 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.
2. El-Sakka AI. Association of risk factors and medical comorbidities with male sexual dysfunctions. *J Sex Med* 2007;4:1691-700.
3. Kloner RA. Erectile dysfunction and cardiovascular risk factors. *Urol Clin North Am* 2005;32:397-402.
4. Ma RC, So WY, Yang X, et al. Erectile dysfunction predicts coronary heart disease in type 2 diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:2045-50.
5. Feldman HA, Johannes CB, Derby CA, et al. Erectile dysfunction and coronary risk factors: prospective results from the Massachusetts male aging study. *Prev Med* 2000;30:328-38.
6. El-Sakka AI, Morsy AM, Fagih BI, Nassar AH. Coronary artery risk factors in patients with erectile dysfunction. *J Urol* 2004;172:251-4.
7. Miner MM. Erectile dysfunction: a harbinger for cardiovascular events and other comorbidities, thereby allowing a 'Window of Curability'. *Int J Clin Pract* 2009;63:1123-6.
8. Montorsi P, Ravagnani PM, Galli S, et al. Common grounds for erectile dysfunction and coronary artery disease. *Curr Opin Urol* 2004;14:361-5.

9. 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;96:19M-23M.
10. Montorsi F, Briganti 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; discussion 364-5.
11. Foroutan SK, Rajabi M. Erectile dysfunction in men with angiographically documented coronary artery disease. *Urol J* 2007;4:28-32.
12. Chiu AW, Chen KK, Chen MT, Chang LS, Chang MS. Penile brachial index in impotent patients with coronary artery disease. *Eur Urol* 1991;19:213-6.
13. Ponholzer A, Temml C, Obermayr R, Wehrberger C, Madersbacher S. Is erectile dysfunction an indicator for increased risk of coronary heart disease and stroke? *Eur Urol* 2005;48:512-8; discussion 517-8.
14. Thompson IM, Tangen CM, Goodman PJ, Probstfield JL, Moinpour CM, Coltman CA. Erectile dysfunction and subsequent cardiovascular disease. *JAMA* 2005;294:2996-3002.
15. Inman BA, Sauver JL, Jacobson DJ, et al. A population-based, longitudinal study of erectile dysfunction and future coronary artery disease. *Mayo Clin Proc* 2009;84:108-13.
16. 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;27:2632-9.

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. Bernaards CM, Twisk JW, Snel J, Van Mechelen W, Kemper HC. Is calculating pack-years retrospectively a valid method to estimate life-time tobacco smoking? A comparison between prospectively calculated pack-years and retrospectively calculated pack-years. *Addiction* 2001;96:1653-61.
19. Halmenschlager G, Rossetto S, Lara GM, Rhoden EL. Evaluation of the effects of cigarette smoking on testosterone levels in adult men. *J Sex Med* 2009;6:1763-72.
20. Hallal PC, Victora CG. Reliability and validity of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ). *Med Sci Sports Exerc* 2004;36:556.
21. Feldman HA, Johannes CB, Derby CA, et al. Erectile dysfunction and coronary risk factors: prospective results from the Massachusetts male aging study. *Prev Med* 2000;30:328-38.
22. Rosen RC, Riley A, Wagner G, Osterloh IH, Kirkpatrick J, Mishra A. The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology* 1997;49:822-30.
23. Araujo AB, Hall SA, Ganz P, et al. Does erectile dysfunction contribute to cardiovascular disease risk prediction beyond the Framingham risk score? *J Am Coll Cardiol* 2010;55:350-6.

Table 1. Socio-demographic, behavioral and clinical characteristics by significant Coronary Artery Disease [n (%), mean \pm standard deviation]

	Coronary Artery Disease [#]		P value
	Yes (cases)	No (controls)	
	n= 114	n=128	
Clinical features			
Age (years)	59.2 \pm 8.9	57.6 \pm 8.9	0.16
<60	64 (56.1)	75 (58.6)	
\geq 60	50 (43.9)	53 (41.4)	
White skin color	74 (64.9)	87 (68)	0.6
Married / partner	100 (87.7)	110 (85.9)	0.7
Consumption of alcoholic beverages			0.6
Abstainers	41 (36)	51 (39.8)	
Social	62 (54.4)	62 (48.4)	
Abusive	11 (9.6)	15 (11.7)	
Smoking (pack-years)	82 (71.9)	99 (77.3)	0.3
0	32 (28.1)	29 (22.7)	
1-19	22 (19.3)	40 (31.3)	
\geq 20	60 (52.6)	59 (46.1)	
Years at school			0.4
0	3 (2.6)	5 (3.9)	
1 – 8	78 (68.4)	95 (74.2)	
> 8	33 (28.9)	28 (21.9)	
Hypertension	94 (82.5)	101 (78.9)	0.5
Diabetes mellitus	27 (23.9)	24 (18.9)	0.3
Sedentarism	85 (74.6)	83 (64.8)	0.1
Use of drugs for CHD			
Betablockers	61 (53.5)	63 (49.2)	0.5
Diuretics	40 (35.1)	52 (40.6)	0.3
Antiarrhythmics	8 (7.0)	19 (14.8)	0.05
Laboratory evaluation			
Dyslipidemia [§]	107 (93.9)	113 (88.3)	0.13
Total cholesterol >200 mg/dl	33 (29.2)	33 (26)	0.6

LDL-cholesterol >130 mg/dl	24 (22)	27 (22)	0.9
Triglycerides >150 mg/dl	46 (40.7)	48 (37.8)	0.6
HDL-cholesterol <40 mg/dl	66 (58.4)	64 (50.4)	0.2
Glucose \geq 126 mg/dl	50 (44.2)	55 (43.3)	0.8
Total testosterone < 300 ng/dl	22 (19.5)	34 (26.8)	0.18
C - reactive protein			0.007 *
<1	26 (23)	40 (31.5)	
1 to 2.99	28 (24.8)	46 (36.2)	
\geq 3	59 (52.2)	41 (32.3)	
Anthropometric measurements			
Waist-hip index	0.99 \pm 0.06	0.99 \pm 0.05	0.7
Waist circumference (cm)	96.5 \pm 10.3	98.8 \pm 11.4	0.1
Maximal abdominal circumference (cm)	99.8 \pm 10.9	102.6 \pm 12.1	0.05
Sagittal abdominal diameter (cm)	24.6 \pm 3.7	25.2 \pm 3.7	0.16
Body mass index (kg/m ²)	27.8 \pm 4.1	28.7 \pm 5.3	0.15
Erectile function			
Erectile dysfunction (IIEF \leq 25)	84 (73.7)	80 (62.5)	0.06
Severity of erectile dysfunction			0.16
Absence (IIEF > 25)	30 (26.3)	48 (37.5)	
Mild (IIEF 17 to 25)	39 (34.2)	41 (32.1)	
Moderate (IIEF 11 to 16)	18 (15.7)	11 (8.5)	
Severe (IIEF < 11)	27 (23.7)	28 (21.8)	
Coronary angiography - number of vessels with CAD #			
0	N/A	128 (52.9)	N/A
1	63 (26)	N/A	N/A
2	30 (12.4)	N/A	N/A
3-4	21 (8.7%)	N/A	N/A

* P<0.05 (df=2)

N/A: not applicable

§ HDL<35, LDL>130, TG>150, cholesterol total >200 and/or statins use

At least one coronary artery with \geq 50% diameter stenosis involving either on major epicardial vessels or branches with > 3 mm diameter

Table 2. Socio-demographic, behavioral and clinical characteristics by presence and severity of erectile dysfunction [n (%) or mean \pm standard deviation]

	Erectile dysfunction		P value	Severity of erectile dysfunction			P value
	No (IIEF>25)	Yes (IIEF \leq 25)		Mild (IIEF 17-25)	Moderate (IIEF 11-16)	Severe (IIEF<11)	
N	78	164		80	29	55	
Clinical features							
Age (years)	54.7 \pm 7.2	60.1 \pm 9.2	<0.001	57.0 \pm 8.3	61.4 \pm 8.8	63.9 \pm 9.1	<0.001*
<60	60 (76.9)	79 (48.2)		49 (61.3)	10 (34.5)	20 (36.4)	
\geq 60	18 (23.1)	85 (51.8)		31 (38.8)	19 (65.5)	35 (63.6)	
White skin color	52 (32.3)	109 (67.7)	0.9	52 (32.3)	19 (11.8)	38 (23.6)	0.9
Married /partner	67 (31.9)	143 (68.1)	0.8	73 (34.8)	27 (12.9)	43 (20.5)	0.11
Alcoholic beverages consumption							
Abstainers	25 (32.1)	67 (49.9)	0.01 #	28 (35)	12 (41.4)	27 (49.1)	0.04 *
Social	38 (48.7)	86 (52.4)		47 (58.8)	16 (55.2)	23 (41.8)	
Abusive	15 (19.2)	11 (6.7)		5 (6.3)	1 (3.4)	5 (9.1)	
Smoking (pack-years)	54 (69.2)	127 (77.4)	0.17	61 (76.2)	20 (69)	46 (83.6)	0.24
0	24 (30.8)	37 (22.6)	0.4	19 (23.8)	9 (31)	9 (16.4)	0.6
1-19	19 (24.4)	43 (26.2)		22 (27.5)	6 (20.7)	15 (27.3)	
\geq 20	35 (44.9)	84 (51.2)		39 (48.8)	14 (48.3)	31 (56.4)	
Years at school							
0	1 (1.3)	7 (4.3)	0.3	2 (2.5)	2 (6.9)	3 (5.5)	0.3
1 - 8	52 (66.7)	121 (73.8)		60 (75)	23 (79.3)	38 (69.1)	
> 8	25 (32.1)	36 (22)		18 (22.5)	4 (13.8)	14 (25.5)	
Hypertension	61 (31.3)	134 (68.7)	0.5	65 (33.3)	21 (10.8)	48 (24.6)	0.4
Diabetes mellitus	13 (25.5)	38 (74.5)	0.25	14 (27.5)	7 (13.7)	17 (33.3)	0.17
Sedentarism	47 (60.3)	121 (73.8)	0.03 #	64 (80)	22 (75.9)	35 (63.6)	0.03 *
Use of drugs for CHD							
Betablockers	36 (29)	88 (71)	0.27	46 (37.1)	15 (12.1)	27 (21.8)	0.5
Diuretics	22 (23.9)	70 (76.1)	0.03 #	27 (29.3)	13 (14.1)	30 (32.6)	0.01 *
Antiarritmics	7 (25.9)	20 (74.1)	0.4	6 (22.2)	6 (22.2)	8 (29.6)	0.19
Laboratorial evaluation							
Dyslipidemia [§]	70 (89.7)	150 (91.5)	0.6	73 (91.2)	28 (96.6)	49 (89.1)	0.7

Total cholesterol >200 mg/dl	22 (33.3)	44 (66.7)	0.8	26 (39.4)	6 (9.1)	12 (18.2)	0.4
LDL-cholesterol >130 mg/dl	18 (35.3)	33 (64.7)	0.6	20 (39.2)	6 (11.8)	7 (13.7)	0.3
HDL-cholesterol <40 mg/dl	36 (38.3)	58 (61.7)	0.1	27 (28.7)	12 (12.8)	19 (20.2)	0.4
Triglycerides >150 mg/dl	45 (34.6)	85 (65.4)	0.4	45 (34.6)	19 (14.6)	21 (16.2)	0.05
Glucose \geq 126 mg/dl	11 (14.3)	21 (12.9)	0.7	6 (7.5)	5 (17.2)	10 (18.5)	0.25
Total testosterona < 300 ng/dl	22 (38.6)	35 (61.4)	0.23	19 (33.3)	4 (7.0)	12 (21.1)	0.4
C-reactive protein							
<1	17 (22.1)	49 (30.1)	0.14	30 (37.5)	5 (17.2)	14 (25.9)	0.08
1 to 2.99	30 (39)	44 (27)		21 (26.3)	11 (37.9)	12 (22.2)	
\geq 3	30 (39)	70 (42.9)		29 (36.3)	13 (44.8)	28 (51.9)	
Anthropometric measures							
Waist-hip index	0.99 \pm 0.05	0.99 \pm 0.05	0.7	0.99 \pm 0.06	0.99 \pm 0.05	0.99 \pm 0.07	0.9
Waist circumference (cm)	98.9 \pm 10.9	97.1 \pm 10.9	0.23	97.7 \pm 9.5	94.3 \pm 8.6	97.7 \pm 13.6	0.28
Maximal abdominal circumference (cm)	102.4 \pm 11.6	100.7 \pm 11.6	0.28	101.3 \pm 10.6	98.4 \pm 9.8	101.2 \pm 13.8	0.4
Sagittal abdominal diameter (cm)	25.1 \pm 3.5	24.8 \pm 3.8	0.6	24.9 \pm 3.6	23.8 \pm 2.6	25.3 \pm 4.5	0.4
Body mass index (kg/m ²)	28.9 \pm 4.9	27.9 \pm 4.7	0.12	28.3 \pm 4.3	26.6 \pm 3.6	28.1 \pm 5.6	0.15
Coronary angiografy							
Significant CAD ##	30 (38.5)	84 (51.2)	0.06	39 (34.2)	18 (15.8)	27 (23.7)	0.16
Number of vessels with coronary artery disease (CAD) ##							
0	48 (61.6)	80 (48.8)	0.03**	41 (51.3)	11 (37.9)	28 (50.9)	0.24
1	19 (24.4)	44 (26.8)		19 (23.8)	12 (41.4)	13 (23.6)	
2	7 (8.9)	23 (14.0)		9 (11.2)	4 (13.8)	10 (18.2)	
3-4	4 (5.1)	17 (10.4)		11 (13.7)	2 (6.9)	4 (7.3)	

P<0.05 (df=1) * P<0.05 (df=3) ** linear trend P=0.03 (df=3) § HDL<35, LDL>130, TG>150, cholesterol total >200 and/or statins use

At least one coronary artery with \geq 50% diameter stenosis on major epicardial vessels or branches with > 3 mm diameter

Table 3. The association of erectile dysfunction with coronary artery disease[#] for the overall sample and according to age (crude OR, OR adjusted for age plus each variable[£] and OR adjusted for the full set of confounding factors^{**})

Confounding factors	Overall sample (N=242)		Age stratum (years)			
			<60 (N=139)		≥ 60 (N=103)	
	OR (95% CI)	P value	OR (95% CI)	P value	OR (95% CI)	P value
No adjustment	1.68 (0.97-2.91)	0.06	2.5 (1.25-5.05)	0.009 *	0.7 (0.26-1.98)	0.5
Thiazides use [£]	1.62 (0.91-2.88)	0.10	2.5 (1.24-5.09)	0.01 *	0.6 (0.23-1.94)	0.4
Dyslipidemia ^{£ §}	1.54 (0.87-2.73)	0.14	2.5 (1.23-5.05)	0.01 *	0.6 (0.21-1.78)	0.4
Sedentarism [£]	1.48 (0.83-2.65)	0.18	2.4 (1.18-4.91)	0.01 *	0.5 (0.19-1.73)	0.4
Alcoholic beverages consumption [£]	1.46 (0.81-2.62)	0.20	2.3 (1.10-4.62)	0.03 *	0.6 (0.19-1.76)	0.3
Hypertension [£]	1.56 (0.88-2.76)	0.13	2.6 (1.29-5.37)	0.008 *	0.6 (0.22-1.89)	0.4
Diabetes mellitus [£]	1.27 (0.68-2.38)	0.45	2.4 (1.17-4.83)	0.02 *	0.6 (0.21-1.72)	0.3
Hyperglycemia [£]	1.52 (0.86-2.71)	0.15	2.4 (1.19-4.96)	0.01 *	0.6 (0.21-1.73)	0.3
Smoking (pack-years) [£]	1.53 (0.86-2.72)	0.14	2.4 (1.16-4.83)	0.02 *	0.6 (0.18-1.69)	0.3
Body mass index [£]	1.51 (0.85-2.68)	0.16	2.4 (1.19-4.90)	0.01 *	0.6 (0.21-1.73)	0.3
Waist circumference [£]	1.51 (0.85-2.69)	0.16	2.4 (1.19-4.92)	0.01 *	0.6 (0.20-1.71)	0.3
Sagittal abdominal diameter [£]	1.59 (0.89-2.83)	0.12	2.6 (1.27-5.27)	0.009 *	0.6 (0.20-1.71)	0.3
Waist-hip index [£]	1.56 (0.88-2.78)	0.12	2.5 (1.23-5.07)	0.01 *	0.6 (0.21-1.73)	0.3
Maximal abdominal circumference [£]	1.52 (0.85-2.69)	0.15	2.4 (1.21-4.96)	0.01 *	0.6 (0.19-1.68)	0.3
Total testosterone [£]	1.48 (0.83-2.63)	0.18	2.2 (1.10-4.59)	0.02 *	0.6 (0.21-1.79)	0.4
C-reactive protein [£]	1.48 (0.83-2.63)	0.18	2.3 (1.13-4.67)	0.02 *	0.6 (0.21-1.76)	0.3
All above ^{**}	1.55 (0.83-2.89)	0.17	2.3 (1.04-5.19)	0.04 *	0.5 (0.14-1.85)	0.3

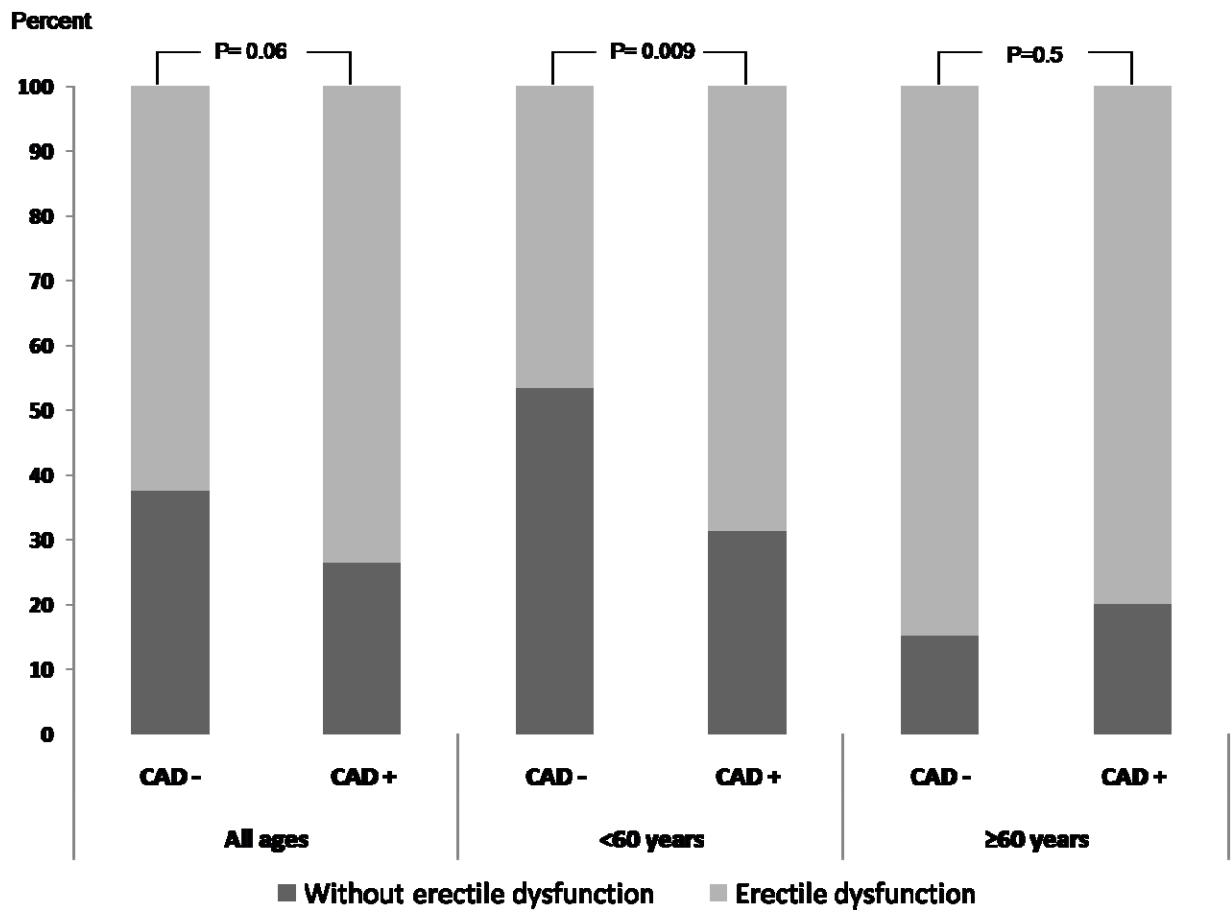
At least one coronary artery with ≥50% diameter stenosis involving either on major epicardial vessels at any site or branches with > 3 mm diameter

§ HDL<35, LDL>130, TG>150, cholesterol total >200 and/or statins use

* P<0.05

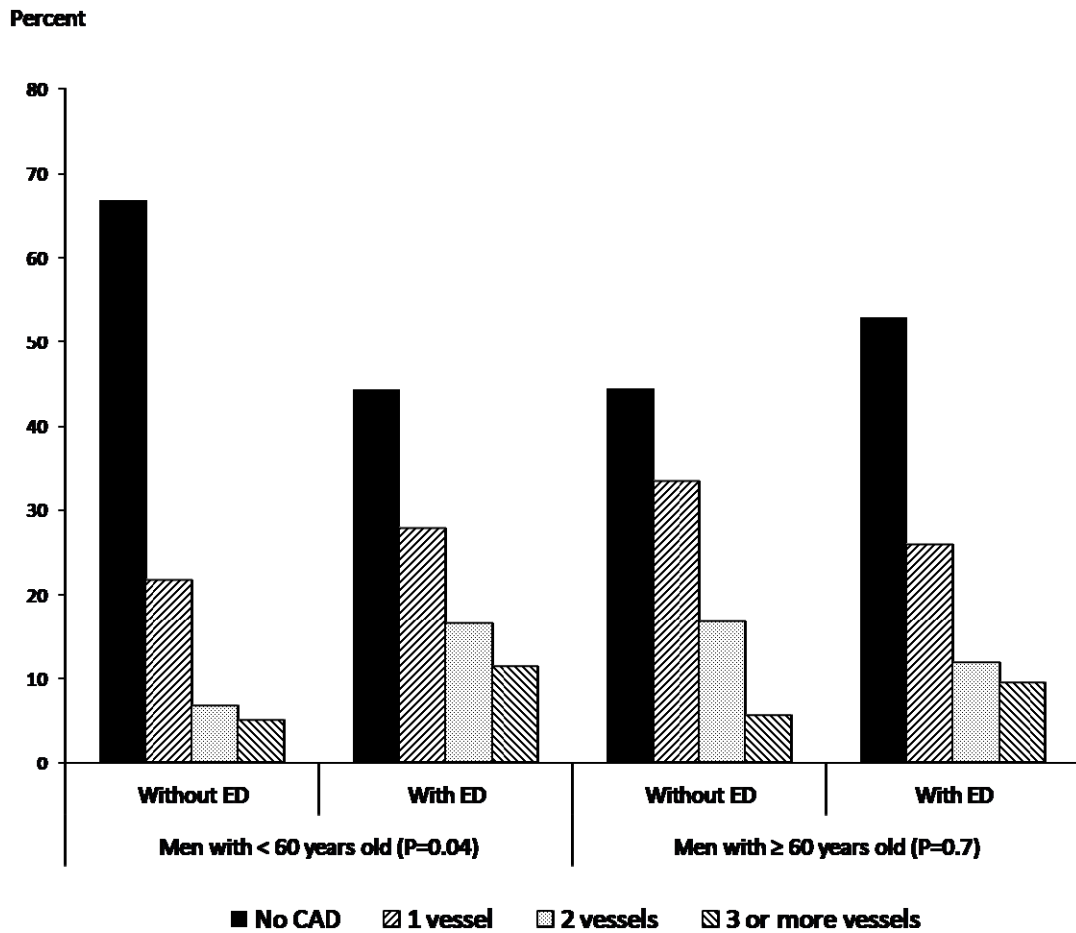
** OR adjusted for age, smoking (pack-years), thiazide use, dyslipidemia, sedentarism, abusive consumption of alcoholic beverages, hypertension, hyperglycemia, body mass index, waist circumference, sagittal abdominal diameter, maximal abdominal circumference, waist-hip ratio and seric levels of total testosterone and C-reactive protein.

Figure 1. Erectile dysfunction by the presence of coronary artery disease (CAD)# according to the age group.



At least one coronary artery with $\geq 50\%$ diameter stenosis involving either on major epicardial vessels or any branches with > 3 mm diameter

Figure 2. Number of vessels (%) with coronary artery disease (CAD)# in men with and without erectile dysfunction, according to the age group.



At least one coronary artery with ≥50% diameter stenosis involving either on major epicardial vessels or any branches with > 3 mm diameter

CONCLUSÕES

No presente estudo, observamos que a ocorrência de disfunção erétil estava associada à ocorrência de doença arterial coronariana nos homens com idade inferior a 60 anos ($P=0,03$), mas não nos indivíduos mais velhos ou no grupo geral.

Ainda, a disfunção erétil estava associada à intensidade da doença arterial coronariana, tanto no grupo geral ($P=0,03$) quanto nos indivíduos com idade inferior a 60 anos ($P=0,04$), mas não nos mais velhos.

A intensidade da disfunção erétil não alterou a prevalência ou a intensidade da doença arterial coronariana.

A presença de obesidade (tanto do tipo geral quanto central), verificada pelos diversos parâmetros antropométricos (índice de massa corporal, índice cintura-quadril, circunferência da cintura, diâmetro abdominal sagital, índice diâmetro abdominal sagital-altura, índice circunferência da cintura-altura e circunferência abdominal máxima), não diferiu conforme a presença de doença arterial coronariana ou de disfunção erétil. Similarmente, não diferiu ao considerar o grupo etário analisado (<60 anos ou com idade ≥ 60 anos).

As análises dos demais fatores de risco cardiovascular (tabagismo, sedentarismo, dislipidemia, hiperglicemia, hipertensão arterial sistêmica), bem como das características clínicas (medicações em uso, consumo de bebidas alcoólicas), sociais (escolaridade e estado civil) e étnicas, além dos níveis séricos de testosterona total, não demonstraram associação significativa com o desfecho (doença arterial coronariana). Apenas os níveis séricos de proteína C reativa elevados demonstraram esta associação ($P=0,007$).

Estudando-se a associação entre a disfunção erétil e a presença de doença arterial coronariana através de modelos de regressão logística, verificou-se que apenas nos indivíduos mais jovens (idade inferior a 60 anos) havia uma associação independente entre estas variáveis, após o controle para o efeito da idade (dentro deste estrato etário), dos demais fatores de risco cardiovascular (tabagismo, sedentarismo, dislipidemia, hiperglicemia, obesidade geral ou central, hipertensão arterial sistêmica), dos fatores associados à ocorrência de disfunção erétil neste estudo (uso de tiazidas e consumo de bebidas alcoólicas), dos fatores associados à ocorrência de doença arterial coronariana neste estudo (proteína C reativa) e dos níveis séricos de testosterona total. O *odds-ratio* bruto desta associação foi de 2,5 (IC 95%: 1,25-5,05) neste subgrupo etário, permanecendo no valor de 2,3 (IC 95%: 1,04-5,19) mesmo após o controle para todos os fatores supramencionados, em modelo único.

A importância destes achados na clínica médica ressalta a utilidade de se valorizar o relato de disfunção erétil nos indivíduos com idade inferior a 60 anos, no intuito de se avaliar um risco aumentado da forma crônica da doença arterial coronariana, além daquele que se estabeleceria a partir da análise dos fatores de risco cardiovascular clássicos.

ANEXO I – TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO

CONSENTIMENTO INFORMADO

O senhor está sendo convidado a participar de um estudo que tem o objetivo de avaliar se a obesidade é mais comum naqueles homens que apresentam concomitantemente problemas de ereção (“impotência sexual”) e doença das coronárias (vasos sanguíneos do coração). Procura-se com isto verificar no nosso meio se estas duas doenças são mais comuns nos homens obesos. Isto poderia ajudar na prevenção destas doenças e na melhora da qualidade de vida dos homens.

O estudo envolve algumas perguntas sobre a qualidade de sua relação sexual e de sua ereção, assim como perguntas sobre alguns hábitos e medicações que esteja usando. Após, será realizada uma série de medidas corporais utilizando fita métrica e balança, além da medida da pressão arterial. Na seqüência irão ser solicitados alguns exames de sangue: colesterol e glicose.

No dia do exame que o senhor veio agendar (chamado cinecoronariografia) não haverá qualquer alteração em virtude do estudo, sendo executado o exame da mesma maneira que é feito em quaisquer outros pacientes. Apenas depois de realizado é que o exame será analisado para saber se há doença nas suas coronárias e qual sua gravidade. Estes dados serão anotados para a pesquisa, sendo que o laudo do seu exame será entregue ao senhor da maneira usual, não sofrendo qualquer mudança em decorrência de sua participação neste estudo.

Todas as informações serão mantidas em sigilo, garantindo a confidencialidade devida.

A decisão de participar ou não do estudo é voluntária e não lhe trará nenhum prejuízo à sua assistência médica caso opte por não participar.

Durante o estudo, em qualquer momento, será garantida a possibilidade de desistir, bastando comunicar sua decisão, não precisando qualquer justificativa.

No caso de qualquer dúvida ou necessidade, poderá entrar em contato com: Dra. Sandra Costa Fuchs (pesquisadora responsável) - Fone 33165605.

Caso o senhor decida participar do estudo, declarando que o acima exposto lhe foi devidamente explicado e as dúvidas eventuais solucionadas, assine a linha abaixo, após colocar seu nome por extenso.

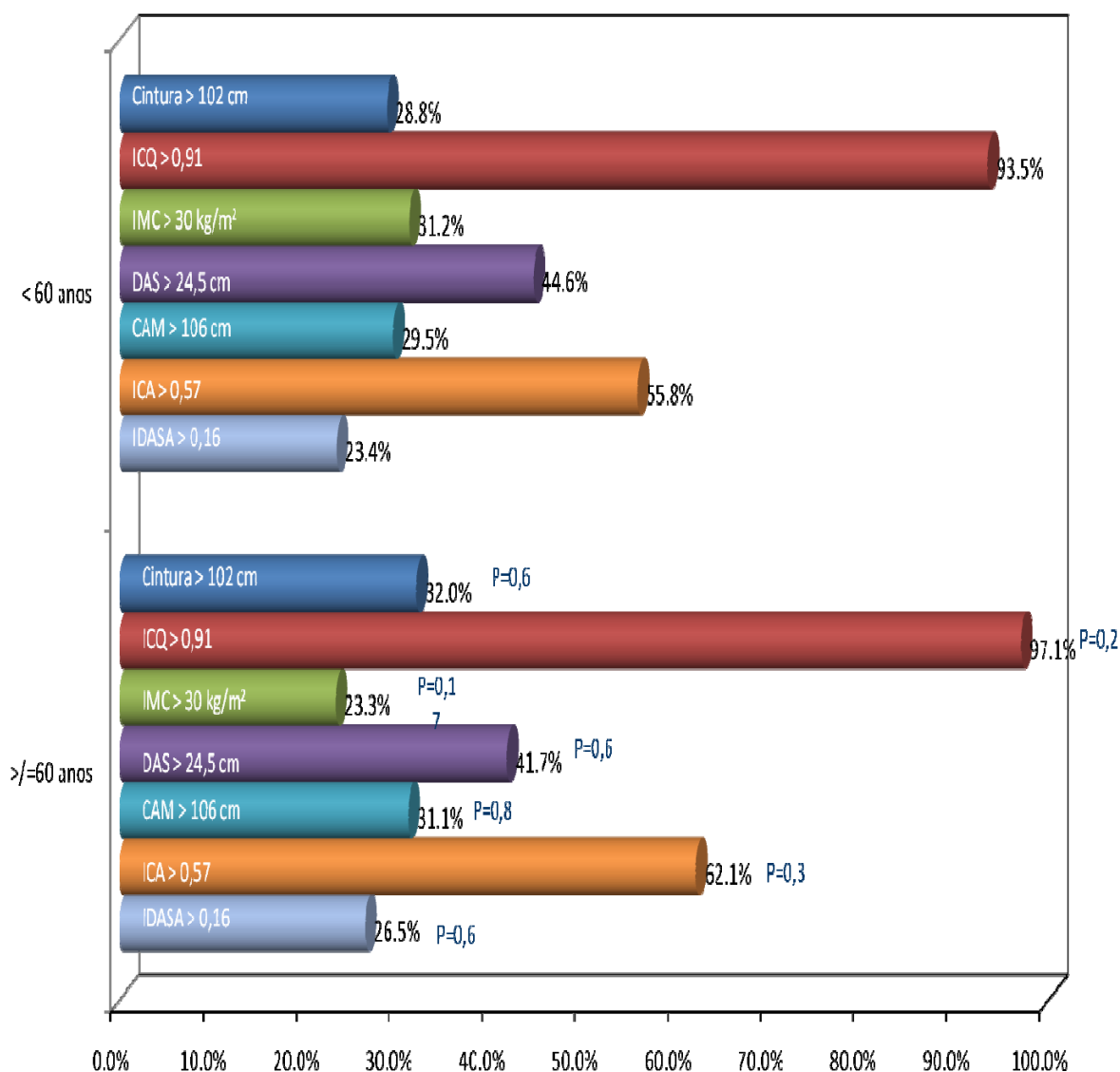
NOME DO PARTICIPANTE: _____ Ass: _____

NOME DO PESQUISADOR: _____ Ass: _____

DATA: ____ / ____ / ____

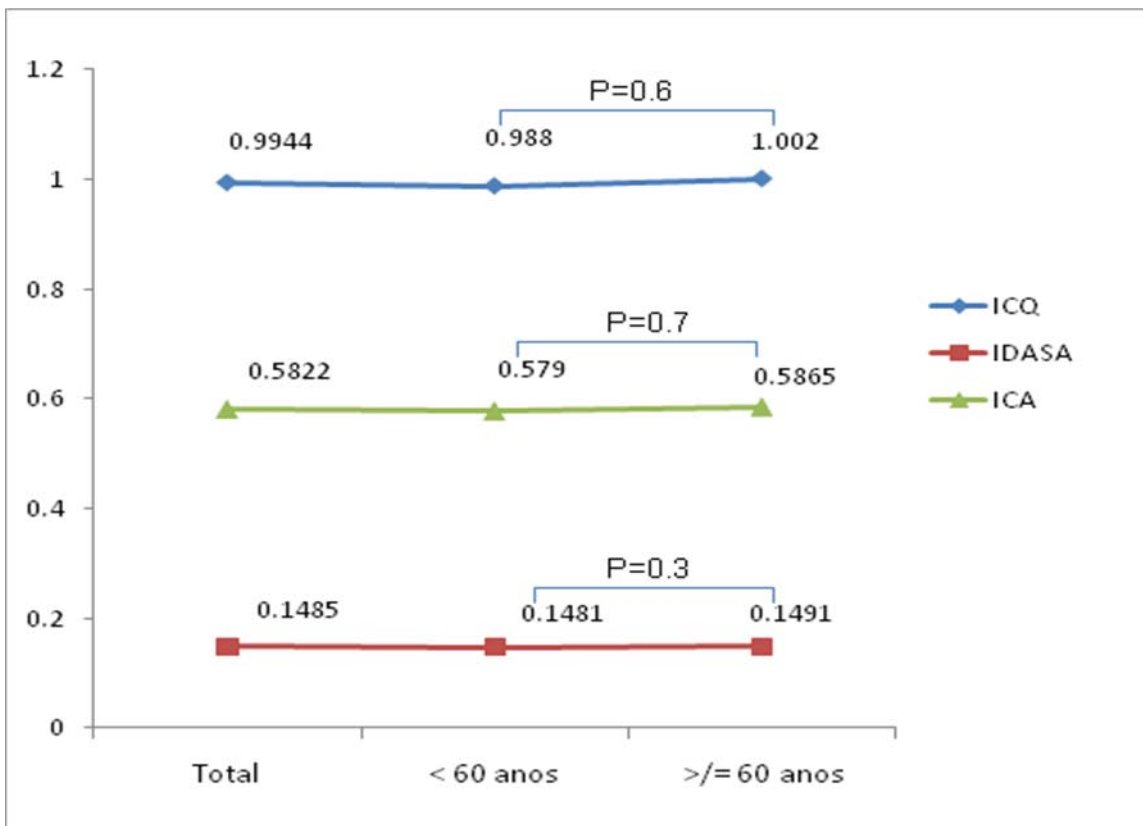
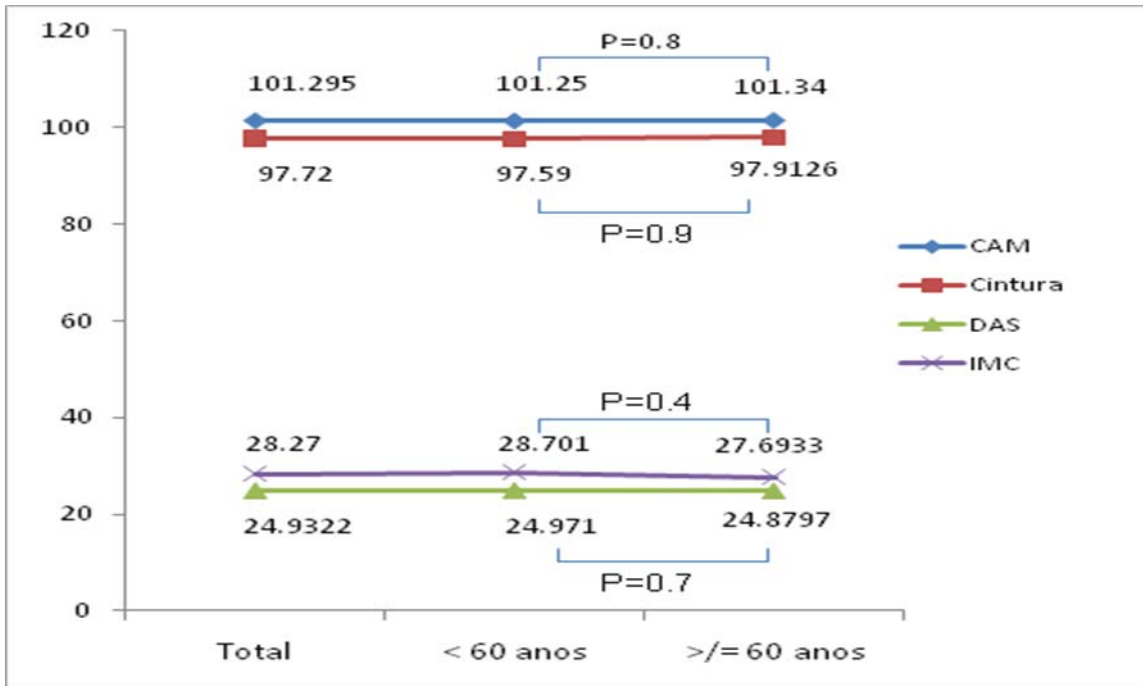
ANEXO II – AVALIAÇÃO DA OBESIDADE NA OCORRÊNCIA DE DISFUNÇÃO ERÉTIL E DE DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA

II.I. PRESENÇA DE OBESIDADE, CONFORME O GRUPO ETÁRIO (<60 ANOS OU ≥60 ANOS)



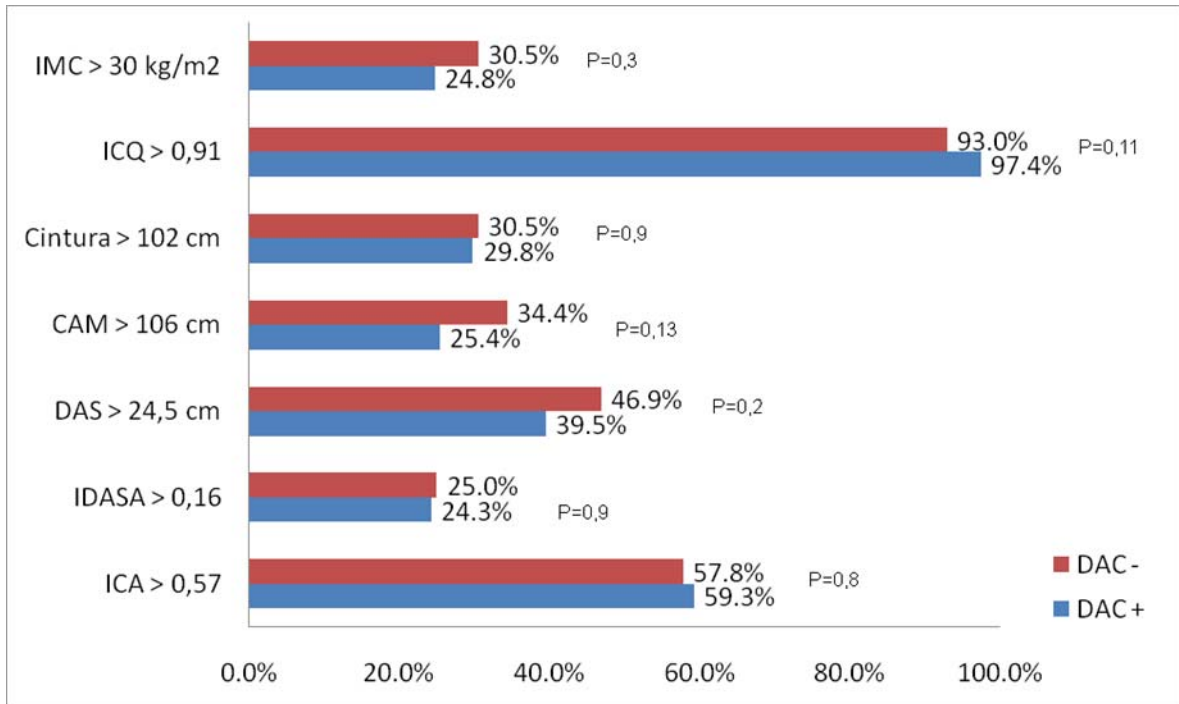
ICQ: índice cintura-quadril, IMC: índice de massa corporal, DAS: diâmetro abdominal sagital, CAM: circunferência abdominal máxima, ICA: índice circunferência da cintura-altura, IDASA: índice diâmetro abdominal sagital-altura.

II.II. MÉDIA DOS ÍNDICES ATROPOMÉTRICOS, CONFORME O GRUPO ETÁRIO (<60 ANOS OU ≥60 ANOS)

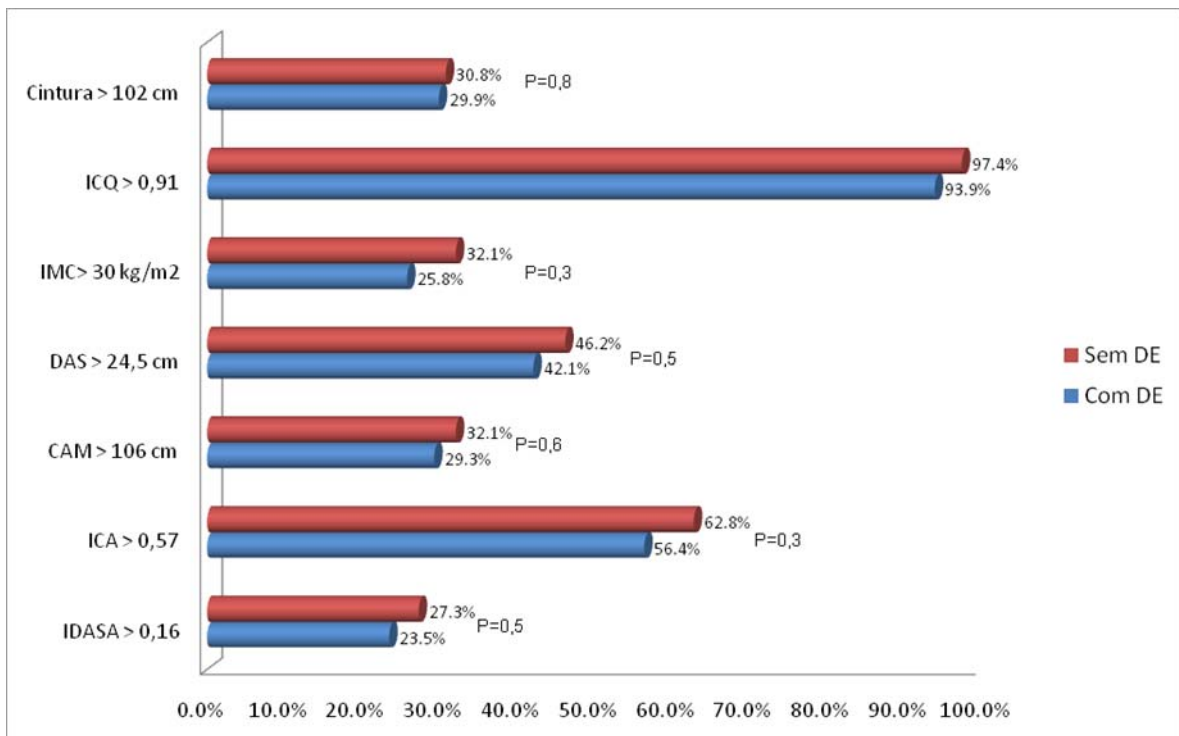


ICQ: índice cintura-quadril, IMC: índice de massa corporal, DAS: diâmetro abdominal sagital, CAM: circunferência abdominal máxima, ICA: índice circunferência da cintura-altura, IDASA: índice diâmetro abdominal sagital-altura.

II.III. PERCENTUAL DE OBESOS DENTRE INDIVÍDUOS COM E SEM DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA



II.IV. PERCENTUAL DE OBESOS DENTRE INDIVÍDUOS COM E SEM DISFUNÇÃO ERÉTIL

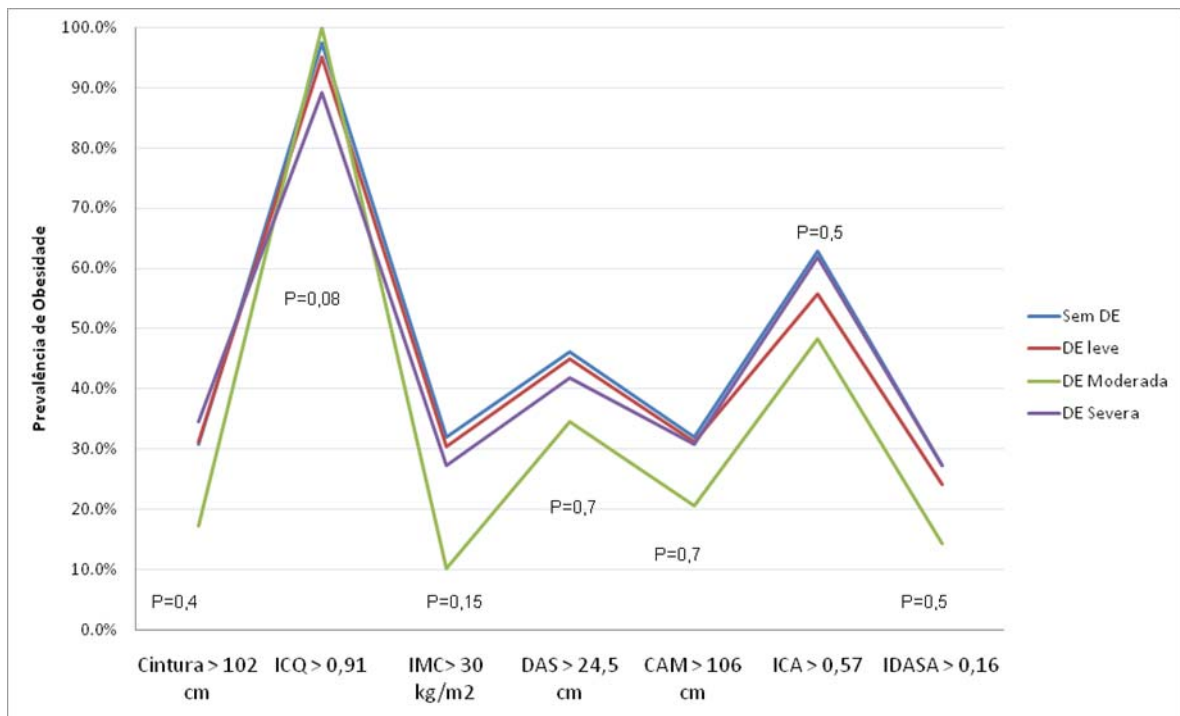


ICQ: índice cintura-quadril, IMC: índice de massa corporal, DAS: diâmetro abdominal sagital, CAM: circunferência abdominal máxima, ICA: índice circunferência da cintura-altura, IDASA: índice diâmetro

abdominal

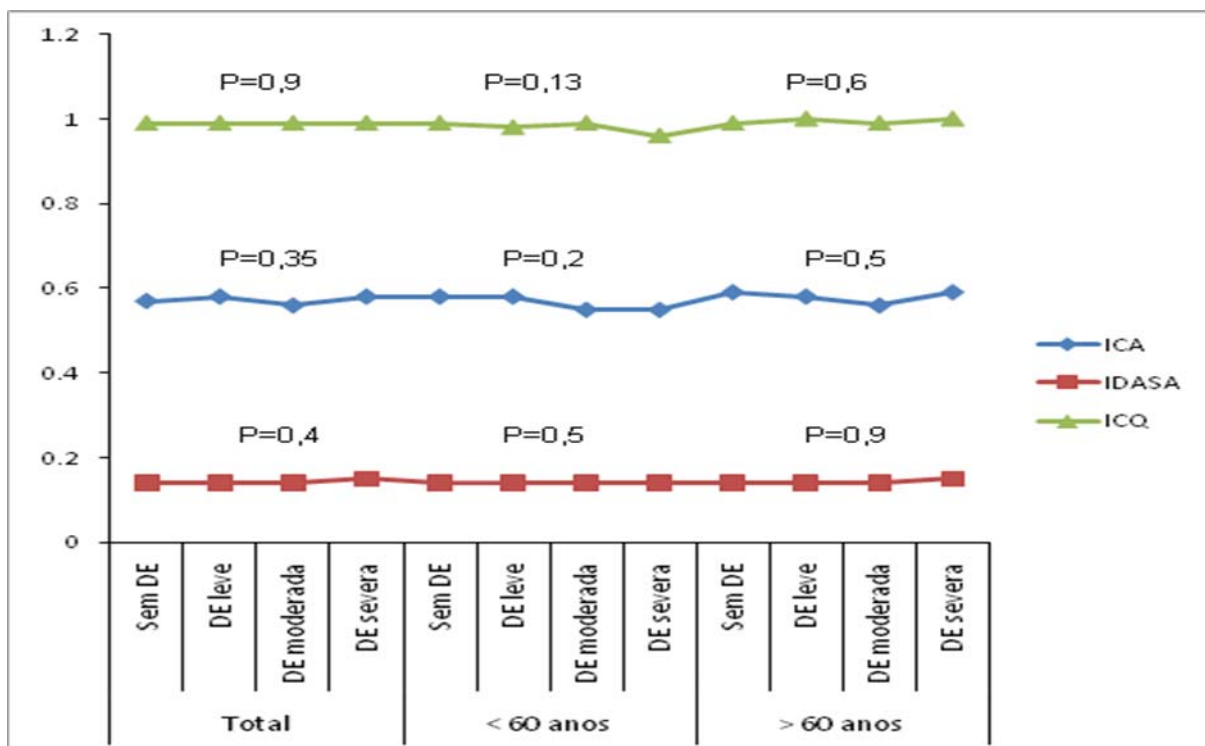
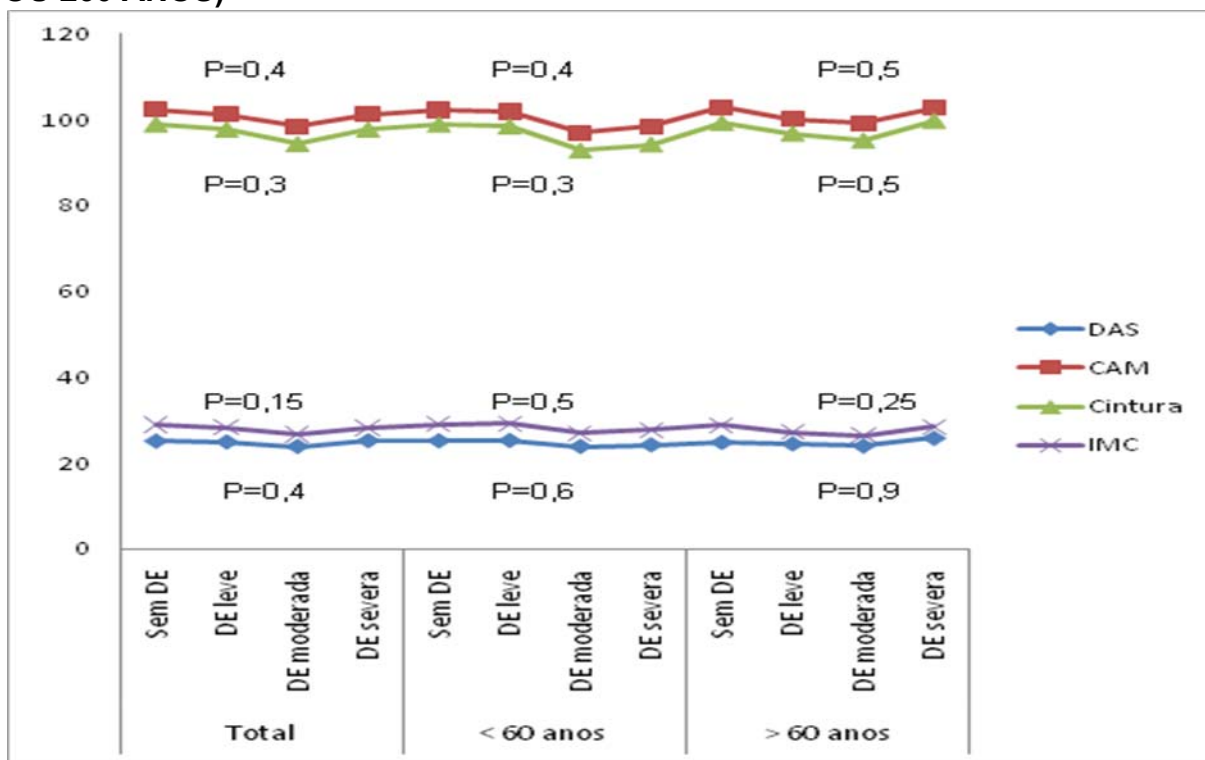
sagital-altura.

II.V. PERCENTUAL DE OBESOS CONFORME A INTENSIDADE DA DISFUNÇÃO ERÉTIL



ICQ: índice cintura-quadril, IMC: índice de massa corporal, DAS: diâmetro abdominal sagital, CAM: circunferência abdominal máxima, ICA: índice circunferência da cintura-altura, IDASA: índice diâmetro abdominal sagital-altura.

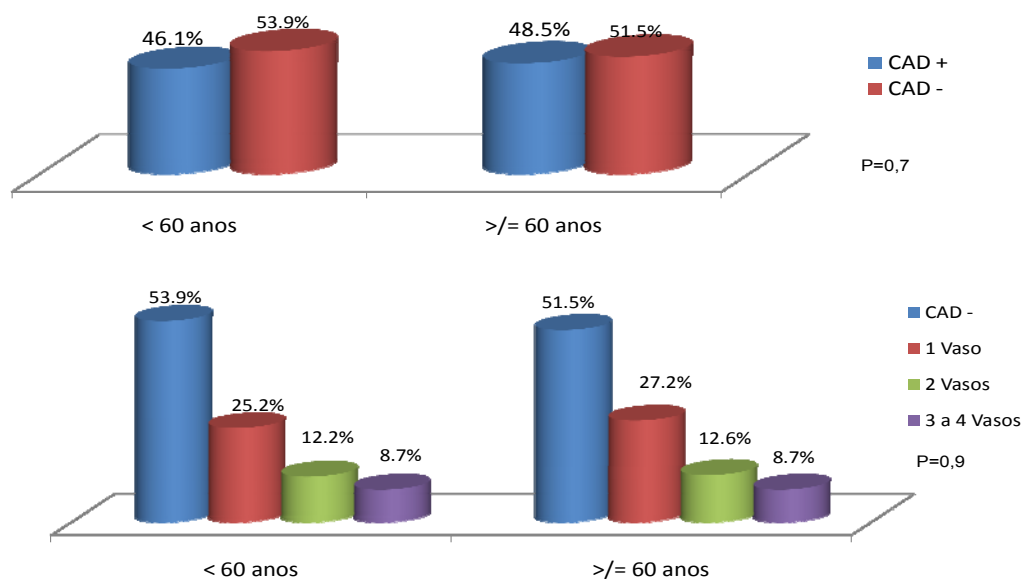
II.VI. MÉDIA DOS ÍNDICES ANTROPOMÉTRICOS CONFORME A PRESENÇA E A INTENSIDADE DA DISFUNÇÃO ERÉTIL E O SUBGRUPO ETÁRIO (<60 ANOS OU ≥60 ANOS)



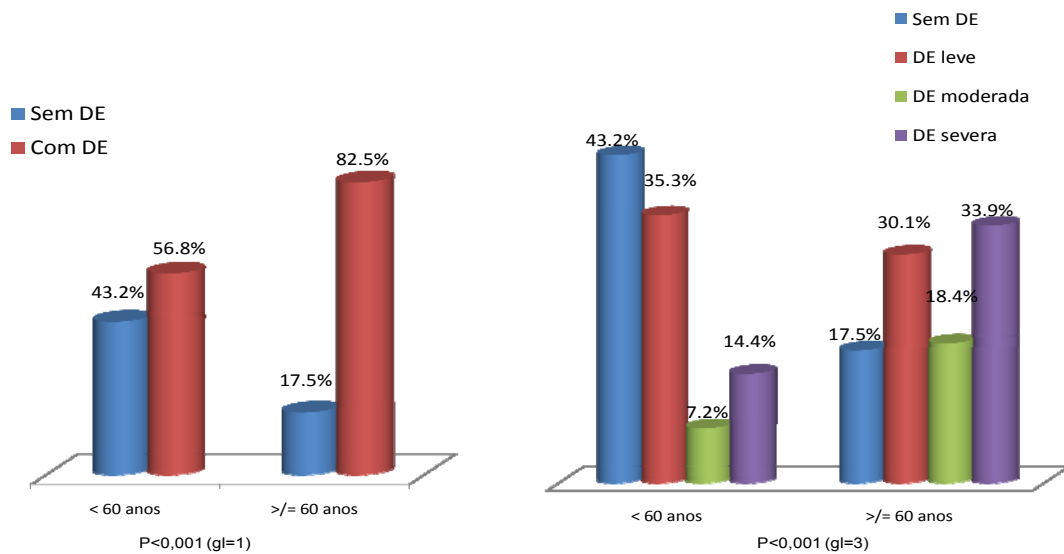
ICQ: índice cintura-quadril, IMC: índice de massa corporal, DAS: diâmetro abdominal sagital, CAM: circunferência abdominal máxima, ICA: índice circunferência da cintura-altura, IDASA: índice diâmetro abdominal sagital-altura.

ANEXO III – DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA E DISFUNÇÃO ERÉTIL, CONSIDERANDO O GRUPO ETÁRIO (<60 ANOS OU ≥60 ANOS)

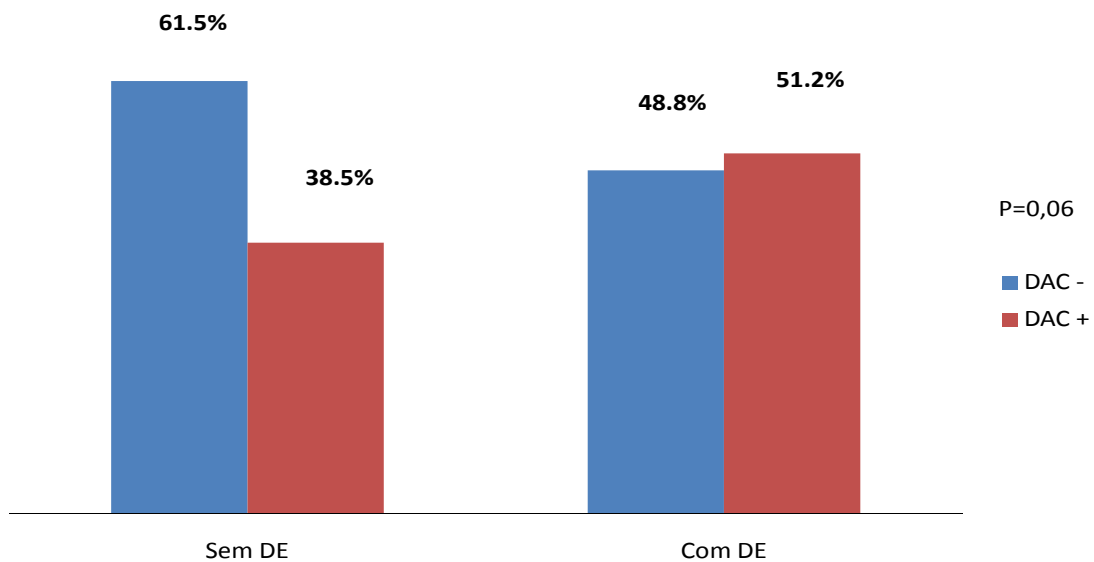
III.I. PRESENÇA E INTENSIDADE DA DOENÇA CORONARIANA, CONFORME O GRUPO ETÁRIO (<60 ANOS OU ≥60 ANOS)



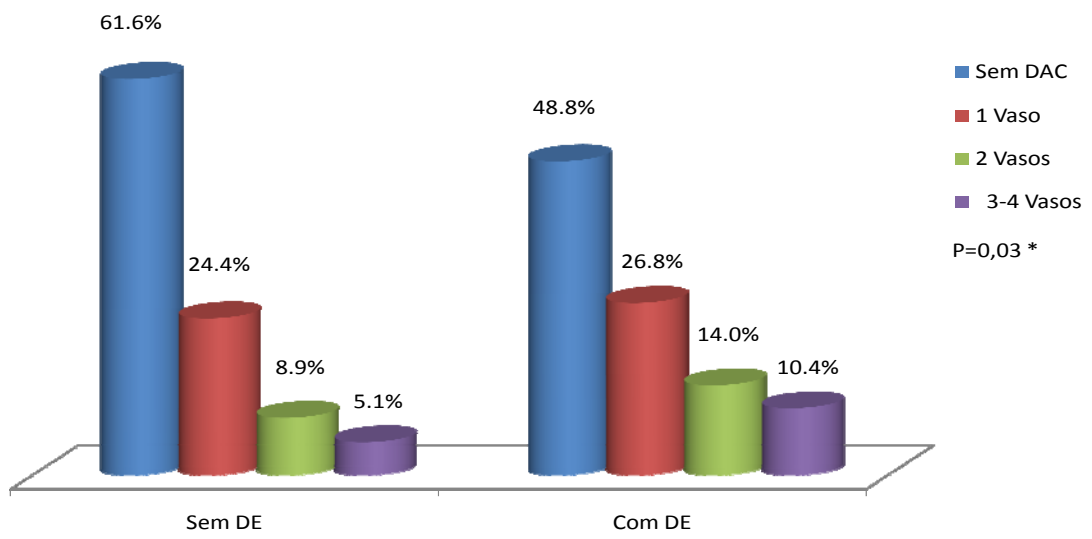
III.II. PRESENÇA E INTENSIDADE DA DISFUNÇÃO ERÉTIL, CONFORME O GRUPO ETÁRIO (<60 ANOS OU ≥60 ANOS)



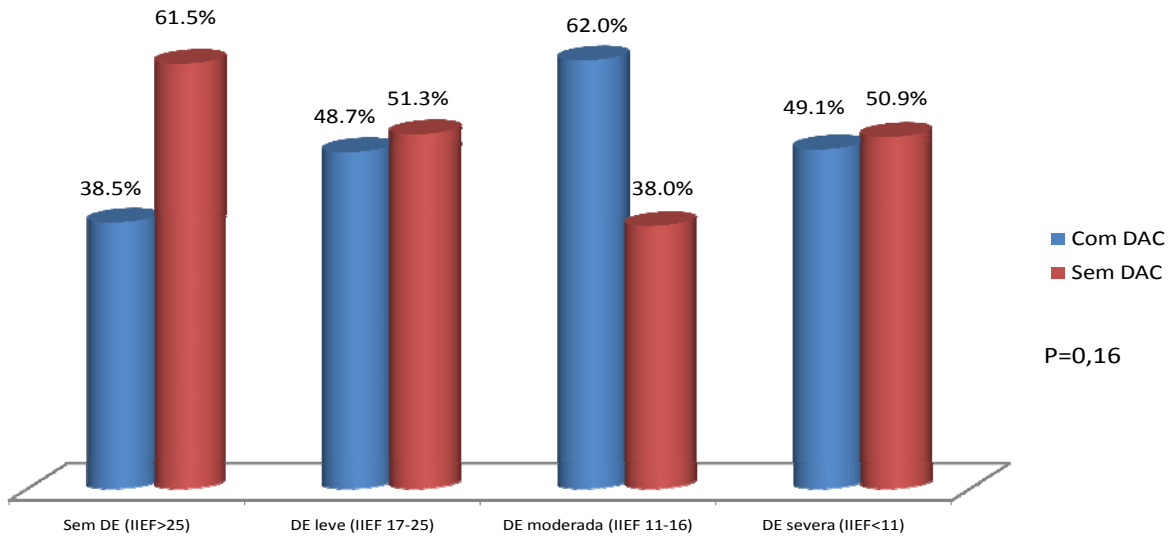
III.III. PRESENÇA DE DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA *VERSUS* A PRESENÇA DE DISFUNÇÃO ERÉTIL



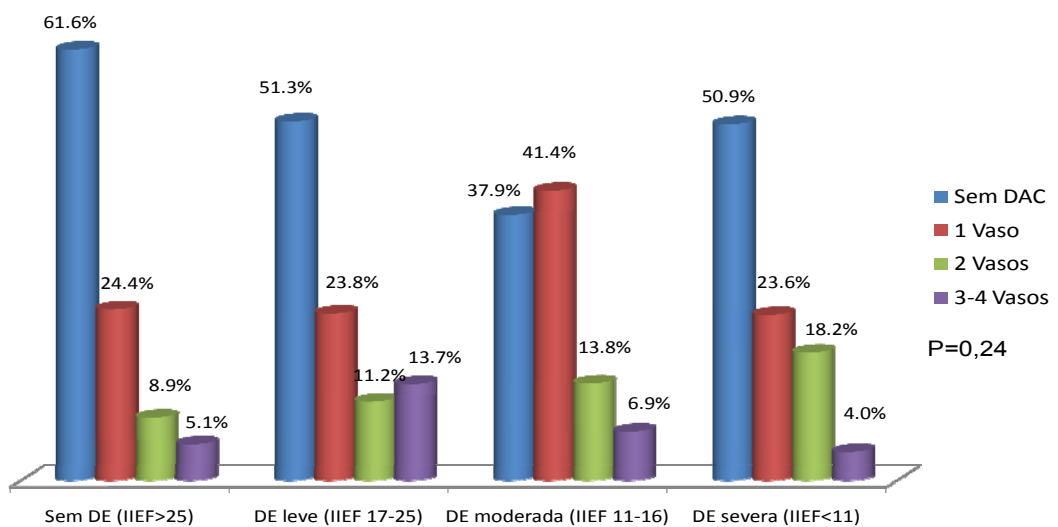
III.IV. PRESENÇA DE DISFUNÇÃO ERÉTIL *VERSUS* INTENSIDADE DA DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA



III.V. INTENSIDADE DA DISFUNÇÃO ERÉTIL *VERSUS* A PRESENÇA DE DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA



III.VI. INTENSIDADE DA DISFUNÇÃO ERÉTIL *VERSUS* A INTENSIDADE DA DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA



III.VII. INTENSIDADE DA DISFUNÇÃO ERÉTIL *VERSUS* A INTENSIDADE DA DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA, CONFORME O GRUPO ETÁRIO (<60 ANOS OU ≥60 ANOS)

