

Metabolik sendrom ile erektil disfonksiyon ilişkisi

Relationship between metabolic syndrome and erectile dysfunction

Cem Nedim Yüçetürk, Berat Cem Özgür

Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği, Ankara

Özet

Erektil disfonksiyon (ED) ile hipertansiyon, dislipidemi, glukoz intoleransı ve obezite gibi aterosklerotik risk faktörleri arasında kuvvetli bir ilişki vardır ve tümü metabolik sendromun (MS) bileşenleri olarak bilinir. Risk faktörlerinin sayısı ile ED prevalansı ve aynı zamanda MS ile ED arasındaki ilişki son yıllarda gösterilmiştir. Klinik ve epidemiyolojik araştırmalar MS ve kardiyovasküler hastalık arasındaki bağlantıyı kanıtlamıştır. Erektil disfonksiyon ve kardiyovasküler hastalıklar, endotelial disfonksiyona neden olan, hipertansiyon, diyabet, dislipidemi, obezite ve sigara tüketimi gibi aynı risk faktörlerini paylaşırlar. Mevcut literatürler ED ile endotelial disfonksiyon arasında güçlü bağlantı olduğuna dair kanıtlar içermektedir. Erektil disfonksiyonun başlangıcı, sistemik vasküler hastalıkların en erken belirtilerinden biri olarak görülür ve subklinik kardiyovasküler hastalıklar için erken bir belirteç olarak kabul edilebilir. ED, diabeti olan erkeklerde daha sık görülür ve prevalansı yaş ve diabetin süresi ile artma eğilimindedir. Özellikle MS'ü olan hastalarda multifaktöryel ED etyolojisi mevcut problemi çözmeye zorluğunu artırmaktadır. Bu hasta popülasyonunda müdahale ihtiyacını belirlemede sistematik bir değerlendirme gereklidir.

Anahtar Kelimeler: Metabolik sendrom, erektil disfonksiyon, endotelial disfonksiyon

Abstract

There is a strong association between erectile dysfunction (ED) and the atherosclerotic risk factors, such as hypertension, dyslipidemia, glucose intolerance and obesity and they are well known as the components of metabolic syndrome. Relationship between the number of these risk factors and the prevalence of ED have been demonstrated by recent literature which underlines the link between metabolic syndrome and erectile dysfunction. It has also been proven the association between metabolic syndrome and cardiovascular disease by clinical and epidemiologic studies. Erectile dysfunction and cardiovascular disease share the same risk factors (hypertension, diabetes, dyslipidemia, obesity, and smoking) all of which may cause endothelial dysfunction. Existing literature offers strong evidence that endothelial dysfunction and erectile dysfunction are linked. The earliest signs of systemic vascular disease is the onset of erectile dysfunction and might be considered as an early marker for subclinical cardiovascular disease. Erectile dysfunction is more common in diabetic males and its prevalence tends to increase with age and duration of diabetes. The multifactorial etiology of ED, especially in patients with the metabolic syndrome, increases the difficulty of managing this problem. A systematic evaluation should be required in this patient population in order to determine the need of intervention.

Key Words: Metabolic syndrome, erectile dysfunction, endothelial dysfunction

Geliş tarihi (Submitted): 31.05.2013

Kabul tarihi (Accepted): 05.06.2013

Yazışma / Correspondence

Uzm. Dr. Cem Nedim Yüçetürk
Sağlık Bakanlığı, Ankara Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği,
06340 Altındağ-Ankara
Tel: 0312 595 37 09
Faks: 0312 363 33 96
E-mail:yuceturkcm@yahoo.com

Giriş

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından 1999'da tanımlanan metabolik sendrom (MS) terimi genel obezite (vücut kitle indeksinde artış), abdominal obezite (bel çevresi veya bel/kalça oranı fazlalığı), dislipidemi (düşük high density lipoprotein (HDL) ve yüksek trigliserid düzeyleri), hiperglisemi, hipertansiyon ve insülin direnci gibi faktörleri içerir. Tüm bu faktörlerin bir araya gelmesi kardiyovasküler hastalıklar için de risk oluşturmaktadır (1). Metabolik sendrom prevalansına göz atıldığında yaşın bir risk faktörü olduğu Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Metabolik Sendrom Çalışma Grubu tarafından hazırlanan Metabolik Sendrom Kılavuzunda vurgulanmıştır; ve 20-29 yaş aralığında %6.7, 60-69 yaşlarda %43.5 olarak bildirilmiştir. Metabolik sendrom kriterlerinden olan obezite; insülin direnci, hipertansiyon ve dislipidemi aynı zamanda endotelial disfonksiyon ile de birliktelik gösterir (1,2).

Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

Epidemiyolojik çalışmalara göre 5 farklı metabolik sendrom tanı kriterleri tanımlanmıştır. Dünya Sağlık Örgütü (1999), European Group for the Study of Insulin Resistance (1999) (3), American College of Endocrinology (2003) (4), Adult Treatment Panel III (ATP III) kılavuzu (2001) (5) ve International Diabetic Federation Consensus Group (2005)(6) bu tanımlamaları yapmıştır. Ülkemizde Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Metabolik Sendrom Çalışma Grubu, tanı kriterleri içinde insülin direncinin olması gerekliliğini savunduğu için 1999 Dünya Sağlık Örgütü tanı kriterlerini (Tablo 1) ve insülin direncini içermeyen ama geniş ve kabul görmüş kullanım alanı olan, sıkı metabolik eşik değerler hedefleyen NCEP ATP III (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III) tanı kriterlerini önermektedir (Tablo 2).

Tablo 1: Dünya Sağlık Örgütü-1999, Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

Aşağıdakilerden en az biri:

- İnsülin direnci
 - Bozulmuş glukoz toleransı
 - Aşkar diabetes mellitus
- ve

Aşağıdakilerden en az ikisi olmalıdır:

- Hipertansiyon (kan basıncı > 140/90 mmHg veya antihipertansif kullanıyor olmak)
- Dislipidemi (trigliserid düzeyi > 150 mg/dl veya HDL düzeyi erkekte < 35 mg/dl, kadında < 39 mg/dl)
- Abdominal obezite (VKİ > 30 kg/m² veya bel/kalça oranı erkekte > 0.90, kadında > 0.85)
- Mikroalbuminüri (idrara albumin atılımı > 20 mcg/dakika veya albumin/kreatinin oranı > 30 mg/g)

Tablo 2: National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III (ATP III)-2001, Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

Aşağıdakilerden en az üçü olmalıdır:

- Abdominal obezite (bel çevresi: erkeklerde > 102 cm, kadınlarda > 88 cm)
- Hipertrigliseridemi (≥150 mg/dl)
- Düşük HDL (erkeklerde < 40 mg/dl, kadınlarda < 50 mg/dl)
- Hipertansiyon (kan basıncı ≥ 130/85 mmHg)
- Hiperglisemi (açlık kan glukozu ≥ 110 mg/dl)

Eretil disfonksiyon (ED) çoğu zaman empotans terimi yerine kullanılmakta olup yeterli bir cinsel performans için gerekli ereksiyonu sağlayamama veya sürdürmemeye durumu olarak tanımlanır (7). ABD'de 30 milyondan fazla, tüm dünyada ise 100 milyondan fazla erkeği etkileyen bir sorundur ve yaş en önemli etyolojik nedendir (8). 40-70 yaş arası erkeklerde %52 oranında görülmektedir (9). Yaşları 50-93 olan ve prostat kanseri hikayesi olmayan 31742 erkeği kapsayan bir çalışmada %33 ED rapor edilmiş ileri yaşla beraber bu oran %61'e yükselmiştir (10). ED kişinin ekonomik, sosyal ve psikolojik hayatını etkileyen önemli bir sağlık problemidir. Etiyolojisinde suçlanan risk faktörleri diabet, hipertansiyon, ateroskleroz, sigara içimi, azalmış fiziksel aktivite, kalp hastalığı ve çoklu ilaç kullanımınıdır (8,11). ED için geçerli bu risk faktörlerinin birçoğu aynı zamanda insülin rezistansı veya metabolik sendromun da bileşenleridir. İnsülin rezistansı, kardiyovasküler ve tip II diabet için risk faktörleri olan ve MS olarak bilinen abdominal obezite, hipertansiyon, ateroskleroz, dislipidemi, proinflatuar ve protrombotik durumlarla çok sıkı birliktelik gösterir (12,13). Endotelial disfonksiyon MS zemininde gelişen ve ED'ye neden olan aynı zamanda koroner arter etyolojisinde de

suçlanan önemli bir parametredir (14).

Metabolik Sendrom Epidemiyolojisi

Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) kriterlerine göre yaklaşık 47 milyon ABD'li bireyde MS mevcuttur ve %44'ü 50 ve üstü yaş grubundadır (15,16). MS görülme sıklığı, glukoz toleransında bozulma ve tip II diabet erkeklerde kadınlardan daha fazla oranda artmaktadır. Normal glukoz toleransı olan erkeklerin %15'inde, kadınların %10'unda, bozulmuş glukoz toleransı olan erkeklerin %64'ünde, kadınların %42'sinde ve tip II diabeti olan erkeklerin %84'ünde, kadınların %78'inde MS belirtilmiştir (17). Türkiye'de yapılan bir çalışmada 9.2 milyon kişide MS varlığı tespit edilirken, populasyon bazlı bir başka çalışmada %33,4 oranında MS saptanmıştır (18,19).

MS'nin belirgin olarak koroner arter hastalığı (KAH) riskini artırdığını gösteren bir çalışmada koroner arter komplikasyonlarının MS'li hastalarda 1.5 kat fazla olduğu vurgulanmıştır (20). MS'nin hem kendisi bir bütün olarak, hem de bileşenlerinin tek tek etkisi ile KAH riski değişebilmektedir. Yapılan prospektif bir çalışma 4 yıllık miyokard enfarktüs riskinin hipertansiyon veya tip II diabet varlığında 2.5 kat, ikisinin beraber olması durumunda ise 8 kat arttığını göstermiştir (21).

Metabolik Sendrom Patofizyolojisi ve Bileşenleri

MS patofizyolojisinde insülin direnci, insülin direnci ile birlikte oldukça sık görülen hipertansiyon ve kardiyovasküler komplikasyonlar (22), trigliserid ve LDL'de artış, HDL düzeyinde azalma ile oluşan dislipidemi, akut faz reaktanları yüksekliği ile seyreden proinflatuar süreç, fibinojen ve plazminojen aktivatör inhibitörünün yüksekliğinin görüldüğü protrombotik durum rol oynamaktadır.

En çok kabul gören hipotez insülin direncidir. Endojen veya eksojen insüline karşı biyolojik yanıtızlık vardır. Bu nedenle insülin rezistans sendromu terimi de MS yerine kullanılmaktadır. İnsülin rezistansı normal glisemik düzeyleri sağlayabilmek için gerekli olan insülinin etkisindeki bir problem nedeniyle hiperinsülinemi oluşması şeklinde tanımlanmıştır. Hiperglisemi ile birlikte seyretmez ancak insülin direncinin ileri evresinde hiperglisemi görülür. Fiziksel inaktivite, obezite, yaşın ilerlemesi ve genetik faktörler insülin direncine yol açar.

Aşikar diabet veya bozulmuş glukoz tolerans varlığı

MS tanı kriterleri ile örtüşmektedir. Bozulmuş açlık glukozu ve glukoz toleransı olan kişilerde aşikar diabet riski artmıştır.

İnsülin direnci varlığında esansiyel hipertansiyon riski bulunmaktadır. İnsülinin periferik vazodilatör etkisine direnç geliştiği için hipertansiyon olduğu şeklinde yorumlar vardır. MS'da insülin direnci ilerledikçe HDL düşmekte, trigliserid düzeyleri artmakta buna bağlı olarak kardiyovasküler hastalık riski yükselmektedir.

Abdominal obezite insülin direncinin önemli bir göstergesidir. Her obez hasta MS açısından taranmalı ve visceral adipozite göstergesi olarak vücut kitle indexi yerine bel çevresi ölçümü kullanılmalıdır.

MS'lu hastalarda KAH riski 3 kat artmıştır. Kardiyovasküler mortalite MS'li hastalarda %12, olmayanlarda %2.2'dir. C- reaktif protein (CRP) düzeyleri MS bileşenleriyle birliktelik gösterir ve CRP düzeyi arttıkça kardiyovasküler risk artar.

Vasküler endotelten vazodilatör (nitrik oksit) ve vazokonstriktör (anjiyotensin II) maddeler salınır. Aralardaki dengenin kaybı endotel disfonksiyonu şeklinde tanımlanır. İnsülin direnci plazminojen aktivatör inhibitör-1, faktör VII, faktör VIII, von-Willebrand faktör ve fibrinojen düzeylerini yükselterek makrovasküler hastalık riskini artırır.

Eretil Disfonksiyon Patofizyolojisi ve Metabolik Sendrom Komponentlerinin ED Üzerine Etkisi

ED genelde psikojenik, organik veya miks (hem organik hem psikojenik) olmak üzere sınıflandırılır. Organik nedenler nörojenik, hormonal, vasküler, ilaç bağımlı ve penil etyolojileri kapsar. ED, penil ereksiyonun oluşmasından sorumlu tüm aşamalarda bozukluklar sonucu meydana gelir (23). Özellikle diabetik hastalarda MS'ü olan ED'den sorumlu bozukluklar ve onların indirekt etki mekanizmaları arasında; dislipidemi, ED ile bağlantılı çoklu ilaç tedavileri (diüretikler, β blokerler gibi), sinuzoidal endotel hücrelerin disfonksiyonu sonucu oluşan nitrik oksit salınımindaki azalma ve vazodilatasyon bozukluğu, obezite, insülin direnci, hipogonadizm, periferik vasküler hastalık ve inflamasyon sayılabilir (24). ED ile KVH riski faktörleri birbirine benzerdir (25). Bu faktörlerden bazılarının düzelmesi sonradan oluşan veya var olan bir ED'yi düzeltebilir. MS'ü olan insanların çoğunda ED, KVH'ların ilk habercisi olabilir.

ED özellikle diabeti olan erkeklerin yaklaşık %35-75'inde görülür. Diabetli erkeklerde ED'nin yaşla eşleştirilmiş kontrol gruplarına göre 5-10 yıl önce meydana geldiği bildirilmiştir (26). Toplum bazlı kesitsel bir anket çalışmasında diabeti olan 541 erkekteki ED prevalansı yaşla beraber progresif artış göstermekte 20-24 yaşlarda oran %6 iken, 55-59 yaşlarda %52'ye yükselmektedir (27). Diabetik hastalarda ED'nin sıklığı Fedele ve ark. (28) tarafından 10000 erkek üzerinde çalışılmış ve 3 yıl takip sonrasında yıllık ED insidansı %6.8 olarak bulunmuştur. Diabet tiplerine göre değerlendirildiğinde ED prevalansı tip I diabeti olanlarda %4.5 iken, tip II diabeti olanlarda %7.4 olarak tespit edilmiştir (29).

Diabetik hastalarda ED insidansı ve prevalansı yaş (>50), zayıf glisemik kontrol ve diabetin süresi (genç yaşta teşhis edilen diabet) ile ilişkilidir (30). Bir kohort çalışmasında tip I diabeti olan hastaların en az 10 yıllık takipleri sonunda 21-30 yaşlarda %1.1, 50-60 yaşlarda %55 ve 60 üstü yaşlarda %75 ED rapor edilmiştir (31). Diabetik erkeklerdeki HbA1C seviyesi ile ED arasında bir ilişki olduğu ancak HbA1C değerlerinin düzelmesinin ED'yi de düzeltebileceği gibi bir durum henüz netlik kazanmamıştır. Periferik nöropati olması da ED riskini artırır, bu durum belki de teşhis konamayan otonamik bir nöropatiye bağlı olabilir. Diabetik nöropatisi olan hastaların neredeyse %100'ünde ED gelişecektir.

Yaşam tarzı veya obezite gibi kesin değiştirilebilir risk faktörlerinin düzelmesi sonradan oluşacak olan ED'yi önleyebilir veya var olan ED'yi düzeltebilir (25). Health Professionals Follow-up Study'nin yaşları 50-93 olan 31742 erkek üzerinde yaptıkları çalışmada fiziksel olarak aktif erkeklerin az veya hiç aktivitesi olmayanlara göre %30 daha az ED riski taşıdıklarını göstermişlerdir (10). Yine aynı çalışma ile uzun süre TV izleyen, sigara içen ve fazla kilolu olanların artan ED riski ile karşı karşıya kaldıklarını bildirmişlerdir. Esposito ve ark. obezitesi olan ancak başka önemli bir komorbid rahatsızlığı olmayan 110 erkeği kapsayan randomize kontrollü çalışmalarında 2 yıl sonunda egzersiz yapan ve hızlı kilo veren obez erkeklerin 1/3'ünde ED'nin düzeldiğini belirtmişlerdir (32).

Endotelyum damar sağlığının korunmasında önemli bir yer tutar. MS ve diabeti olanlarda KVH'nın patogenezinde endotelyal disfonksiyonun önemi anlaşılacak kabul görmüştür (33-35). Koroner arterlerde oluşan vaskü-

ler veya endotelyal hasarların benzerinin penil erektil dokunun primer arteri olan kavernoza arterlerde de olduğu söylenmektedir (36). ED ve endotelyal disfonksiyon arasındaki ilişkinin varlığı De Angelis ve arkadaşlarının yaptıkları çalışma sonunda saptanmıştır (37).

Endotelyal disfonksiyon ve KVH'nın risk faktörlerinden birisi de daha az olmak üzere CRP'dir (38). Bir çalışmada KVH'nın ana ve acil risk faktörleri, ED'si olan ancak klinik koroner arter hastalığı olmayan erkeklerdeki penil vasküler hastalığın şiddeti ile arasındaki ilişki araştırılmış, toplamda 137 ED'li erkekte penil dopler ultrasonografi ile ciddi penil vasküler hastalık tespit edilmiş, CRP seviyelerinin klinik olarak anlamlı şekilde penil vasküler hastalığı artırdığı sonucuna varmışlardır (39).

Nitrik oksit (NO) endotelyumdan salındığı bilinen en potent vazodilatatördür. Endotelyal enzim olan nitrik oksit sentaz (eNOS) tarafından L-argininden sentezlenir. NO biyoyararlanımı değişik mekanizmalarla azalabilir (azalmış yapım, artmış oksidatif strese bağlı NO yıkımı veya her ikisi birlikte). eNOS deaktivasyonu genellikle endojen bir inhibitör olan asimetrik dimethyl-L-arginin (ADMA)'in artan plazma seviyeleri ile ilişkilidir (38). Artan ADMA seviyeleri endotelyal disfonksiyon ve artan KVH riski ile ilişkilidir. Yükselen ADMA seviyeleri hipertansiyon, dislipidemi, hiperglisemi, hiperhomosistini ve renal yetmezlik gibi değişik durumlarda gözlenebilir ve endotelyal disfonksiyonun bu durumların tek nedeni olduğuna inanılır. Plazma ADMA konsantrasyonundaki artışlar insülin rezistan bireylerde görülen endotelyal disfonksiyona katkıda bulunabilirler (40,41). Plazma ve doku ADMA seviyelerindeki yüksekliklerin de ED yapabileceği Masuda ve ark. (42) hayvan çalışması ile ortaya konmuştur. Tavşanlarda parsiyel damar oklüzyonu ile uyarılmış kavernoza iskemiden 2 hafta sonra kavernoza dokuda artmış ADMA seviyelerini göstermişlerdir.

ED ile glisemik kontrol seviyesi arasındaki bağlantı ile ilgili gittikçe artan kanıtlar bulunmaktadır. Hayvan deneylerinde in vitro olarak HbA1C'nin önemli ölçüde endotelyal NO bağlantılı korpus kavernozaum relaksasyonunu bozduğu saptanmıştır. Bu kısmi olarak superoksit anyonların yapımına ve NO'nun extraselüler inaktivasyonuna bağlıdır. Ancak glisemik kontrolün sağlanması sonucunda ED'nin düzeldiğini gösteren iyi dizayn edilmiş çalışmalara gerek duyulmaktadır.

Total kolesterol ve HDL kolesterol ED'nin önemli prediktörleridir. Ortalama yaşı 51, ortalama takip süresi 22 ay olan 3250 erkeği kapsayan bir çalışmada takip süresince 71 hastada ED gelişmiş ve total kolesterolü 240 mg/dlt üzerinde olanlarda ED riski 1.83 kat artmıştır. HDL kolesterol seviyesinin 60 mg/dlt üzerinde olması ED riskini 0.3 kat artırmıştır. Yüksek total kolesterol ve düşük HDL kolesterol ED için risk faktörleridir (43). ED ile hiperlipidemi arasındaki korelasyonu göstermesi açısından yapılan bir çalışma, 4 ay boyunca kolesterol düşürücü günlük atorvastatin kullanımının ED'de düzelleme sağladığını göstermiştir. Ancak bu düzelmelerin direkt lipid seviyesinin düşmesiyle mi veya indirekt olarak endotelial disfonksiyondaki iyileşme sonucu mu olduğu net değildir (44).

Metabolik Sendrom Tedavisinin ED Üzerine Etkisi

MS'un değişik komponentlerinin tedavisinde kullanılan birçok ilacın ED üzerine etkisi olabilir (8,11). Özellikle diabeti olan ED'li erkeklerde ilaç hikayesi önemle sorgulanmalıdır. Bu hastalar sıklıkla hipertansiyon, dislipidemi, depresyon, nöropatik ağrı ve diabet tedavisi için çoklu ilaç kullanırlar. ED'yi indükleyen major ilaçlar özellikle non-selektif β bloker gibi antihipertansifler, sempatolitikler ve diüretiklerdir. Ana sorun bu ilaçlar diabet ve MS'da genellikle değiştirilemezler. β bloker tedavi, kalp yetmezliği ve KAH olan hastalarda gereklidir. Var olan bu problemler yeterli tedavi edilmez ise ED alevlenebilir. Klinisyen, ED'ye en az neden olan ajanları seçerek en uygun tedaviyi yapmalıdır.

Metabolik Sendromu Olan ED Hastalarında Tedavi Etkinliği

ED tedavileri psikoseksüel danışmanlık, androjen yerine koyma tedavisi (eksikliğinde), oral ve intrakavernoz ilaç tedavisi ve cerrahi tedaviyi kapsar. Son yıllarda ED'deki tedavi seçenekleri özellikle fosfodiesteraz tip 5 (PDE-5) inhibitörlerinin ortaya çıkmasıyla genişlemiştir. Ancak MS ve ED'ü olan önemli orandaki erkekte uygun tedavi modalitelerine rağmen düşük cevaplar alınmaktadır (45,46).

Sildenafil ED tedavisinde klinik kullanıma giren ve etkinliği FDA tarafından onaylanan ilk PDE-5 inhibitördür. Bu grupta Tadalafil ve Vardanafil daha yeni ajanlardır. Tüm bunlar potent ve selektif cGMP spesifik PDE-5 inhibitörleridir. cGMP'nin yıkımını önler ve seksüel stimülasyona bir cevap olarak korporeal düz kas relaksasyo-

nunun iyileşmesini ve sürdürülmesini sağlar. 11 rando-mize, çift kör plasebo kontrollü çalışmaların metaanalizinde sildenafil sitrat kullanan diabetli hastalarda tip I diabeti olanlarda %59, tip II diabeti olanlarda %63 ereksiyonda iyileşme rapor edilmiştir (45).

20 mg dozda tadalafil alan diabetli erkeklerin %76'sında ereksiyonlarda iyileşme, tüm grubun %58'inde cinsel birleşmeyi tamamlayabilecek yeterli ereksiyonlar sağlanabilmiştir. Diabeti olmayan erkeklerde bu oranlar sırasıyla %81 ve %75'tir (47).

Vardanafil'in 5, 10 ve 20 mg dozlarında kullanımı ile diabetik olmayan erkeklerde %71 ve %75 oranında ereksiyonlarda iyileşme saptanmıştır. Diabetik olanlarda 10 mg doza cevap %57 iken, 20 mg doz ile bu oran %72 olmuştur (48).

Diabetik erkeklerde düşük cevap oranları bozulmuş endotelial fonksiyon ile ilişkilidir (37). Bu, NO salını-mında düşmeye neden olmaktadır. PDE-5 inhibitörleri NO salınımını artırmaktadır. Eğer NO yapımı çok azalmış ise etkili olmaları olası değildir. Yapılan çalışmalar sildenafil sitratın direkt olarak endotel fonksiyonunu düzelttiğini ortaya koymuştur (49). Benzer bulgulara bir başka çalışmada da değinilmiştir (50). Bunun yanı sıra sildenafil sitrat epikardiyal koroner arterleri genişletmekte ve KAH'da trombosit aktivasyonunu inhibe etmektedir (51).

Kardiyovasküler Risk Belirteci: ED

ED'nin bilinen birçok kardiyovasküler risk faktörleri ile ilişkisinin (yaş, diabet, hipertansiyon, hiperlipidemi ve sigara) yanında, yakın zamanda çok da bilinmeyen kardiyovasküler risk faktörleri ile de bağlantılı olduğu anlaşılmıştır (endotelial disfonksiyon). Bu nedenden dolayı ED'nin görülmesi bazı vasküler (koroner, serebrovasküler, periferik) hastalıklar için erken uyarı işareti olabilir. Yakın zamanlı bir çalışmada komplike olmayan diabeti olan ve anjiyografik olarak sessiz KAH olan 133 erkekte ve diabeti olan egzersiz EKG'de, stres ekokardiografide miyokardiyal iskemi saptanmayan 127 erkekte ED prevalansı araştırılmış ve ED prevalansının anlamlı olarak sessiz KAH olanlarda arttığı bulunmuştur (52). ED sessiz KAH'nın en önemli prediktör faktörü gibi görülmektedir.

Hastalarda önemli endişe verici bir kardiyovasküler problem de nitrat tedavisi ile PDE-5 inhibitörlerinin beraber kullanımınıdır. Bu iki ilacın kullanımındaki kontren-

dikasyon ölümüne kadar götürebilen hipotansiyon riskidir. Hemodinamik olarak PDE-5 inhibitörlerinin hafif nitrat benzer etkileri vardır. Sağlıklı erkeklerde tek doz 100 mg sildenafil geçici olarak kan basıncını düşürmektedir ve ilaç alımından 6 saat sonra tekrar eski seviyesine gelmektedir. 24 saat içinde PDE-5 inhibitörü almış hastalarda anjina tedavisi için kısa etkili nitratlar kullanılmalıdır.

Corona ve ark. (53) yaptıkları bir çalışmada penil vasküler akımın %80 kesinlikte sessiz kardiyovasküler hastalığı gösterdiğini belirtmişlerdir. Penil vasküler akımdaki bozulmanın altta yatan endotelial disfonksiyonu gösterdiği ve bunun KVH ile ED arasında patogenetik bir bağlantıyı işaret ettiği bildirilmiştir (54).

Sonuç olarak MS'ü olan ED'li hastaların etyolojisinde birçok faktör rol oynar. ED'nin nedeni ne olursa olsun tüm sebeplere yönelik tedaviler için çaba gösterilmelidir. ED ve MS'ü olan hastalar için komorbid faktörlerle başa çıkmada en iyi sonuçları sağlamada multidisipliner yaklaşım önerilmektedir. Diabet, ED'yi alevlendiren birçok değişik faktörle bağlantılı kronik bir bozukluktur (obezite, kötü glisemik kontrol, dislipidemi, mikro ve makrovasküler hastalık, otonomik nöropati). Endotelial disfonksiyon, MS'ü olan hastalarda ED yapan ve tedavisi çok daha zor olan en önemli faktördür. MS ve onun ilişkili olduğu durumların görülmesinde ED bir risk belirteci olarak mutlaka dikkate alınmalıdır.

Kaynaklar

1. Arıkan E. Obezite ve sendrom. Türkiye Klinikleri Endokrinoloji 2005; 1: 18-22.
2. Demir M. Obezite ve endotel hücre sistemi. Türkiye Klinikleri Endokrinoloji 2005; 1: 31-5.
3. Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). Diabet Med 1999; 16: 442-3.
4. Einhorn D, Reaven GM, Cobin RH. et al. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. Endocr Pract 2003; 9: 237-52.
5. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001; 285: 2486-97.
6. Adams RJ, Appleton S, Wilson DH, et al. Population comparison of two clinical approaches to the metabolic syndrome: Implications of the new International Diabetes Federa-

- tion consensus definition. Diabetes Care 2005; 28: 2777-9.
7. NIH Consensus Conference. Impotence. NIH Consensus Development Panel on Impotence. JAMA 1993; 270: 83-90.
8. Matfin G: New treatments for erectile dysfunction. Fertil Steril 2003; 80: 40-5.
9. Mulhall J, Teloken P, Barnas J. Vasculogenic erectile dysfunction is a predictor of abnormal stress echocardiography. J Sex Med 2009; 6: 820-5.
10. Bacon CG, Mittleman MA, Kawachi I, et al.: Sexual function in men older than 50 years of age: results from the health professionals follow-up study. Ann Intern Med 2003; 139: 161-8.
11. Guay AT, Spark RF, Bansal S, et al. American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of male sexual dysfunction: a couple's problem—2003 update. Endocr Pract 2003; 9: 77-95.
12. Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI, et al. Definition of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. Circulation 2004; 109: 433-8.
13. Guven S, Kuenzi J, Matfin G: Diabetes mellitus and the metabolic syndrome. In Pathophysiology. Edited by Porth CM. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 987-1015.
14. La Vignera S, Condorelli RA, Tumino S, et al. Original evaluation of endothelial dysfunction in men with erectile dysfunction and metabolic syndrome. Int J Impot Res. 2012; 24 : 150-4.
15. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of The Metabolic Syndrome Among US Adults: Findings From The Third National Health and Nutrition Examination Survey. JAMA 2002; 287: 356-9.
16. Alexander CM, Landsmann PB, Teutsch SM, Haffner SM. NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. Diabetes 2003; 52: 1210-4.
17. Ginsberg HN, Stahlenhoef AF. The Metabolic Syndrome: Targetting dyslipidemia to reduce coronary risk. J Cardiovasc Risk 2003; 10: 121-28.
18. Onat A, Ceyhan K, Başar O, et al. Metabolic syndrome: major impact on coronary risk in a population with low cholesterol levels a prospective and cross-sectional evaluation. Atherosclerosis 2002; 165: 285-92.
19. Özşahin AK, Gökçel A, Sezgin N et al. Prevalence of the metabolic syndrome in a Turkish adult population. Diabetes Nutr Metab 2004; 17: 230- 4.
20. Gorman JC, Rhodes T, Mercuri M, et al. The metabolic syndrome and risk of major coronary events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study and Air Force/ Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/Tex-

- CAPS). *Am J Cardiol* 2004; 93: 136-41.
21. Asman G, Schulte H. The Prospective Cardiovascular Munster (PROCAM) Study: Prevalence of Hyperlipidemia in Persons with Hypertension and/or Diabetes Mellitus and the Relationship to Coronary Heart Disease. *Am Heart J* 1998; 116: 1713-24.
 22. Jastrzebska M, Przybycien K, Chelstowski K, et al. Increased levels of factor VII, fibrinogen and activity of plasminogen activator inhibitor during postprandial tryglyceridemia in patients with ischemic heart disease confirmed by angiography. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 1999; 9: 33-40.
 23. El-Sakka AI, Tayeb KA. Vascular impairment of erection in patients with diabetes and Peyronie's disease: Is that an accumulative? *J Sex Med* 2009; 6: 1736-42.
 24. Matfin G, Jawa A, Fonseca VA. Erectile dysfunction: inter-relationship with the metabolic syndrome. *Curr Diab Rep* 2005; 5: 64-9.
 25. Saigal CS. Obesity and erectile dysfunction: common problems, common solution? *JAMA* 2004; 291: 3011-2.
 26. Romeo JH, Seftel AD, Madhun ZT, Aron DC. Sexual function in men with diabetes type 2: association with glycemic control. *J Urol* 2000; 163: 788-91.
 27. McCulloch DK, Campbell IW, Wu FC, et al.: The prevalence of diabetic impotence. *Diabetologia* 1980; 18: 279-83.
 28. Fedele D, Coscelli C, Santeusano F, et al. Erectile dysfunction in diabetic subjects in Italy. Gruppo Italiano Studio Deficit Eretille nei Diabetici. *Diabetes Care* 1998; 21: 1973-7.
 29. Fedele D, Coscelli C, Cucinotta D, et al. Diade Study Group. Incidence of erectile dysfunction in Italian men with diabetes. *J Urol* 2001; 166: 1368-71.
 30. Fedele D. Therapy insight: Sexual and bladder dysfunction associated with diabetes mellitus. *Nat Clin Pract Urol* 2005; 2: 282-90.
 31. Klein R, Klein BE, Lee KE, et al.: Prevalence of self-reported erectile dysfunction in people with long-term IDDM. *Diabetes Care* 1996; 19: 135-41.
 32. Esposito K, Giugliano F, Di Palo C, et al.: Effect of lifestyle changes on erectile dysfunction in obese men: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 2978- 84.
 33. Calles-Escandon J, Cipolla M. Diabetes and endothelial dysfunction: a clinical perspective. *Endocr Rev* 2001; 22: 36-52.
 34. Richardson D, Vinik A. Etiology and treatment of erectile failure in diabetes mellitus. *Curr Diab Rep* 2002; 2: 501-9.
 35. Solomon H, Man JW, Jackson G. Erectile dysfunction and the cardiovascular patient: endothelial dysfunction is the common denominator. *Heart* 2003; 89: 251-3.
 36. Levine LA, Kloner RA: Importance of asking questions about erectile dysfunction. *Am J Cardiol* 2000; 86: 1210-3.
 37. De Angelis L, Marfella MA, Siniscalchi M, et al. Erectile and endothelial dysfunction in type II diabetes: a possible link. *Diabetologia* 2001; 44: 1155-60.
 38. Theuma P, Fonseca VA. Novel cardiovascular risk factors and macrovascular and microvascular complications of diabetes. *Curr Drug Targets* 2003; 4: 477-86.
 39. Billups KL, Kaiser DR, Kelly AS, et al. Relation of C-reactive protein and other cardiovascular risk factors to penile vascular disease in men with erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 2003; 15: 231- 6.
 40. Chan NN, Chan JC: Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a potential link between endothelial dysfunction and cardiovascular diseases in insulin resistance syndrome? *Diabetologia* 2002; 45: 1609- 16.
 41. Nash DT: Insulin resistance, ADMA levels, and cardiovascular disease. *JAMA* 2002; 287: 1451- 2.
 42. Masuda H, Tsujii T, Okuno T, et al. Accumulated endogenous NOS inhibitors, decreased NOS activity, and impaired cavernosal relaxation with ischemia. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2002; 282: 1730- 8.
 43. Wei M, Macera CA, Davis DR, et al. Total cholesterol and high density lipoprotein cholesterol as important predictors of erectile dysfunction. *Am J Epidemiol* 1994; 140: 930-7.
 44. 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: 255- 8.
 45. Fink HA, Mac DR, Rutks IR, et al. Sildenafil for male erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1349- 60.
 46. Corona G, Razzoli E, Forti G, Maggi M. The use of phosphodiesterase 5 inhibitors with concomitant medications. *J Endocrinol Invest* 2008; 31: 799-808.
 47. Brock GB, McMahon CG, Chen KK, et al. Efficacy and safety of tadalafil for the treatment of erectile dysfunction: results of integrated analyses. *J Urol* 2002; 168: 1332- 6.
 48. Porst H, Rosen R, Padma-Nathan H, et al. The efficacy and tolerability of vardenafil, a new, oral, selective phosphodiesterase type 5 inhibitor, in patients with erectile dysfunction: the first at-home clinical trial. *Int J Impot Res* 2001; 13: 192- 9.
 49. DeSouza C, Parulkar A, Lumpkin D, et al. Acute and prolonged effects of sildenafil on brachial artery flow-mediated dilatation in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 1336- 9.
 50. Katz SD, Balidemaj K, Homma S, et al. Acute type 5 phosphodiesterase inhibition with sildenafil enhances flow-mediated vasodilation in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 845- 51.
 51. Halcox JP, Nour KR, Zalos G, et al. The effect of sildenafil on human vascular function, platelet activation, and myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1232- 40.
 52. Gazzaruso C, Giordanetti S, De Amici E, et al. Relationship between erectile dysfunction and silent myocardial is-

hemia in apparently uncomplicated type 2 diabetic patients. *Circulation* 2004; 110: 22– 6.

53. Corona G, Mannuci E, Forti G, Maggi M. Hypogonadism, ED, metabolic syndrome and obesity: a pathological link supporting cardiovascular diseases. *Int J And* 2009; 32: 587-98.
54. Montorsi P, Ravagnani PM, Galli S, 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; 50: 721- 31.