

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

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Disfunção erétil avaliada pelo escore IIEF-5 em indivíduos com diabetes mellitus tipo 2 e hipertensão arterial sistêmica e sua associação com marcadores de risco cardiovascular

Aluno: Mateus Dornelles Severo

Professor Orientador:

Beatriz D'Agord Schaan

Porto Alegre, junho de 2012

CIP - Catalogação na Publicação

Severo, Mateus Dornelles

Disfunção erétil avaliada pelo escore IIEF-5 em indivíduos com diabetes mellitus tipo 2 e hipertensão arterial sistêmica e sua associação com marcadores de risco cardiovascular / Mateus Dornelles Severo. -- 2012.

61 f.

Orientadora: Beatriz D\Agord Schaan.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia, Porto Alegre, BR-RS, 2012.

1. diabetes mellitus. 2. hipertensão. 3. disfunção erétil. 4. risco cardiovascular. 5. ecocardiograma. I. Schaan, Beatriz D\Agord, orient. II. Título.

AGRADECIMENTOS

A todos os colegas, professores, amigos e família que acreditaram e colaboraram para que meus estudos dessem frutos.

ÍNDICE

1. ABREVIATURAS.....	6
2. INTRODUÇÃO.....	7
3. DIABETES MELLITUS E DISFUNÇÃO ERÉTIL.....	10
3.1. Vasculopatia, diabetes mellitus e disfunção erétil.....	10
3.2. Neuropatia, diabetes mellitus e disfunção erétil.....	11
4. HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA E DISFUNÇÃO ERÉTIL.....	11
5. RISCO CARDIOVASCULAR E DISFUNÇÃO ERÉTIL.....	12
6. OUTROS MARCADORES DE RISCO CARDIOVASCULAR E DISFUNÇÃO ERÉTIL.....	15
6.1. Proteína C reativa.....	15
6.2. Índice tornozelo-braquial.....	17
6.3. Hipertrofia de ventrículo esquerdo e disfunção diastólica.....	18
6.4. Neuropatia autonômica cardiovascular.....	21
7. OBJETIVOS.....	22
8. JUSTIFICATIVA.....	23
9. REFERÊNCIAS.....	23
10. ARTIGO ORIGINAL PARA PUBLICAÇÃO.....	32
11. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	58

11. ANEXOS.....	59
-----------------	----

12. LISTA DE TABELAS

12.1. Revisão:

Tabela 1: IIEF-5 versão português.....	8
Tabela 2: Categorias diagnósticas conforme escore IIEF-5.....	9
Tabela 3: Resultados dos estudos de coorte avaliando a associação entre proteína C reativa e doença cardiovascular.....	16
Tabela 4: Testes para diagnóstico de NAC e ponto de corte considerado anormal.....	22

12.2. Artigo original:

Table 1: Clinical characteristics of participants according to the presence or absence of erectile dysfunction.....	51
Table 2: Cardiovascular risk assessment of participants according to the presence or absence of erectile dysfunction.....	52
Table 3: Echocardiography variables related to cardiac chamber diameters, left ventricular hypertrophy and diastolic function according to the presence or absence of erectile dysfunction.....	53
Table 4: Echocardiography variables related to cardiac chamber diameters, left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction according to the presence or absence of erectile dysfunction and C reactive protein > 3 mg/L.....	54

13. LISTA DE FIGURAS

13.1. Artigo original

Figure 1: Diagram showing the flow of participants.....55

Figure 2: Prevalence of erectile dysfunction by severity.....56

1. ABREVIATURAS

IIEF-5	<i>International Index of Erectile Function</i>
NIH	<i>National Institute of Health</i>
ITB	Índice tornozelo braquial
HVE	Hipertrofia do ventrículo esquerdo
TRIV	Tempo de relaxamento isovolumétrico
NAC	Neuropatia autonômica cardiovascular
PCR	Proteína C reativa

2. INTRODUÇÃO

A disfunção erétil é definida como a incapacidade recorrente ou definitiva em ter ou em manter a ereção com rigidez e por tempo suficiente para completar o ato sexual. É uma condição comum e sua prevalência aumenta com a idade. O estudo MALES avaliou 27.839 homens, entre 20 e 75 anos, em 8 países (incluindo o Brasil), através de um mesmo instrumento, e constatou que apesar da variação entre os diferentes países, a prevalência de disfunção erétil aumenta com a idade e com a presença de comorbidades como doença cardiovascular, dislipidemia e depressão, sendo em média de 16% [1]. Já no estudo realizado em Porto Alegre por Rhoden e colaboradores, a prevalência de disfunção erétil em 965 homens participantes de um programa de rastreamento para câncer de próstata, com média de idade de 60,7 anos, foi de 53,9%. O estudo em questão não avaliou associações da disfunção erétil com as comorbidades [2]. A diferença de prevalência entre estes estudos pode dever-se principalmente à faixa etária mais avançada dos indivíduos estudados por Rhoden e colaboradores.

A etiologia da disfunção erétil é multifatorial [3], podendo resultar de causas orgânicas (vasculares, neurogênicas, hormonais, anatômicas ou induzida por drogas), psicológicas ou uma combinação de ambas. Uma resposta erétil normal resulta de interação entre respostas de neurotransmissores, bioquímicas, vasculares e de músculo liso, iniciadas por estímulos parassimpáticos e simpáticos. A produção de óxido nítrico por células endoteliais após o estímulo parassimpático desencadeia uma cascata molecular que resulta em relaxamento muscular liso e influxo arterial para o interior do corpo cavernoso, o que é seguido pela compressão do retorno venoso, que produz a ereção [4].

Uma maneira objetiva e simples de diagnosticar e graduar a disfunção erétil é através da avaliação dos indivíduos por respostas a questionários validados. A versão resumida com 5

itens do *International Index of Erectile Function* (IIEF-5) [tabelas 1 e 2] é a mais usada atualmente. Os itens deste questionário foram selecionados com base nas suas capacidades de identificar a presença ou ausência de disfunção erétil conforme a definição do *National Institute of Health* (NIH). O escore obtido através da soma dos 5 itens varia de 5 a 25 e apresenta sensibilidade e especificidade de 0,98 e 0,88, respectivamente, quando se assume o valor 21 como ponto de corte, para o diagnóstico de disfunção erétil [5]. O questionário IIEF-5 é validado em vários idiomas, incluindo o português [6].

Tabela 1: IIEF-5 versão português

Pergunta	Possíveis respostas
Q1 – Como você classifica seu grau de confiança em conseguir e manter a ereção?	1 – muito baixo/nenhum 2 – baixo 3 – moderado 4 – elevado 5 – muito elevado
Q2 – Quando você conseguiu atingir a ereção, quantas vezes essa ereção foi suficientemente firme para a penetração?	1 – quase nunca/nunca 2 – poucas vezes (menos da metade das vezes) 3 – algumas vezes (cerca de metade das vezes) 4 – muitas vezes (mais da metade das vezes) 5 – quase sempre/sempre
Q3 – Durante a relação sexual, quantas	1 – quase nunca/nunca

vezes você conseguiu manter a ereção após a penetração?	<p>2 – poucas vezes (menos da metade das vezes)</p> <p>3 – algumas vezes (cerca de metade das vezes)</p> <p>4 – muitas vezes (mais da metade das vezes)</p> <p>5 – quase sempre/sempre</p>
Q4 – Durante as relações sexuais, foi difícil manter a ereção até o final da atividade sexual?	<p>1 – extremamente difícil</p> <p>2 – muito difícil</p> <p>3 – difícil</p> <p>4 – ligeiramente difícil</p> <p>5 – não difícil</p>
Q5 – Quando tentou ter relações sexuais, quantas vezes você sentiu-se satisfeito?	<p>1 – quase nunca/nunca</p> <p>2 – poucas vezes (menos da metade das vezes)</p> <p>3 – algumas vezes (cerca de metade das vezes)</p> <p>4 – muitas vezes (mais da metade das vezes)</p> <p>5 – quase sempre/sempre</p>

Tabela 2: Categorias diagnósticas conforme escore IIEF-5

Escore	Diagnóstico
5-7	Disfunção erétil grave

8-11	Disfunção erétil moderada
12-16	Disfunção erétil leve a moderada
17-21	Disfunção erétil leve
22-25	Sem disfunção erétil

3. DIABETES MELLITUS E DISFUNÇÃO ERÉTIL

O diabetes mellitus é uma doença metabólica caracterizada por hiperglicemia decorrente de defeitos na secreção e/ou na ação da insulina. Os níveis elevados de glicose acabam por danificar vasos e nervos, levando a complicações crônicas microvasculares (retinopatia, neuropatia e nefropatia) e macrovasculares (doença arterial coronariana, acidente vascular cerebral e doença vascular periférica).

Entre 25 e 75% dos homens diabéticos tipo 2 queixam-se de disfunção erétil. A etiologia da disfunção erétil no paciente diabético, assim como no não diabético, é multifatorial [7]. Causas orgânicas vasculares e neurogênicas são particularmente importantes nesses pacientes [4], tendo em vista seu maior risco de vasculopatia e neuropatia relacionadas à hiperglicemia crônica característica da doença.

3.1. Vasculopatia, diabetes mellitus e disfunção erétil

A vasculopatia causada pelo diabetes pode levar à disfunção erétil pelos seguintes mecanismos:

3.1.1. Produtos finais de glicação avançada: a hiperglicemia crônica do diabetes mellitus pode levar a reações não enzimáticas entre glicose e proteínas, lipídios ou ácidos nucleicos. Os produtos finais de glicação avançada provenientes destas reações, ligam-se

covalentemente ao colágeno vascular, resultando em diminuição da elasticidade, disfunção endotelial e aterosclerose. Os produtos finais de glicação avançada encontram-se elevados no interior do corpo cavernoso de pacientes diabéticos, sugerindo possível lesão tecidual [7].

3.1.2. Síntese reduzida de óxido nítrico: o óxido nítrico é importante para o mecanismo de ereção, já que medeia o relaxamento do corpo cavernoso através do GMP cíclico. Contudo, pacientes diabéticos possuem níveis elevados de radicais superóxido no interior do corpo cavernoso [7]. Isso pode explicar a redução dos níveis de óxido nítrico sintetase e a disfunção da musculatura lisa cavernosa.

3.1.3. Aumento dos níveis de endotelina e da densidade de receptor endotelina-B: as endotelinas são uma família de peptídeos secretadas pelo endotélio vascular com propriedades vasoconstritoras e pressóricas, agindo através de dois receptores, A e B. No corpo cavernoso, o receptor endotelina-B tem função vasoconstritora. Indivíduos diabéticos possuem níveis elevados de endotelina-1 e maior densidade de receptores endotelina-B no corpo cavernoso, sugerindo predomínio de resposta vasoconstritora e consequente piora da função erétil [7].

3.2. Neuropatia, diabetes mellitus e disfunção erétil

O dano neuronal é outro mecanismo importante na disfunção erétil no indivíduo diabético. Existe documentação de tempos de latência prolongados dos nervos pudendos, assim como dos reflexos uretral e uretroanal [7]. Estas vias são importantes para a ereção, logo, a neuropatia pode contribuir para disfunção erétil.

4. HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA E DISFUNÇÃO ERÉTEL

Define-se como hipertensão arterial sistêmica a média de 2 ou mais medidas de pressão arterial, aferidas de maneira apropriada em pelo menos duas ocasiões, maiores ou iguais que 140/90 [8]. No Brasil, estima-se que 24% dos homens com mais de 20 anos sejam

hipertensos [9]. Em Porto Alegre, cerca de 1/3 da população maior de 18 anos é hipertensa [10].

Entre os homens hipertensos, a disfunção erétil é uma condição comum. Feldman e colaboradores reportaram prevalência de disfunção erétil de 45,2% em homens hipertensos versus 10% na população geral [11].

O mecanismo pelo qual a hipertensão arterial sistêmica leva à disfunção erétil pode estar relacionado à disfunção endotelial. Níveis persistentemente elevados de pressão arterial podem causar estresse oxidativo e lesão endotelial. Como consequência, artérias, arteríolas e sinusóides do corpo cavernoso perdem sua capacidade de dilatação [12]. Além disto, fatores não endoteliais também podem contribuir [12]. A lesão à musculatura lisa também pode prejudicar a vasodilatação peniana. Apesar de ainda ser matéria de debate, o uso de alguns fármacos anti-hipertensivos parece contribuir para a disfunção erétil, como os diuréticos tiazídicos e betabloqueadores [12]. Este efeito foi especificamente avaliado no estudo TOMHS [13]. Neste estudo, pacientes com hipertensão arterial leve foram randomicamente alocados para tratamento com mudança do estilo de vida mais placebo ou um de cinco fármacos anti-hipertensivos, todos de classes diferentes: acebutolol, anlodipina, clortalidona, enalapril ou doxazosina. A incidência de disfunção erétil em dois anos foi maior com o uso de clortalidona (diurético tiazídico) do que com o placebo (17,1 versus 8,1 por cento); nenhum outro fármaco foi diferente do placebo. No entanto, na avaliação de 48 meses de seguimento, não houve diferença entre os diferentes tipos de anti-hipertensivos quanto à incidência de disfunção erétil. Apesar da crença de que betabloqueadores sejam uma importante causa de disfunção erétil, uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados encontrou apenas um pequeno aumento neste risco (5 em cada 1000 pacientes tratados) [14].

5. RISCO CARDIOVASCULAR E DISFUNÇÃO ERÉTIL

As doenças cardiovasculares são importante causa de morbimortalidade tanto no Brasil quanto em outros países. A mortalidade por estas patologias no Brasil em 2004 foi de 286 por 100.000 habitantes. No mesmo período, nos Estados Unidos da América, a mortalidade por doenças cardiovasculares foi de 179 por 100.000 habitantes [9].

A aterosclerose desempenha importante papel causal em muitas doenças cardiovasculares. Na sua gênese a formação da placa aterosclerótica em artérias coronárias e em outros leitos arteriais é o evento inicial. Estas lesões podem começar já na infância, progredirem durante a vida adulta e culminam com obstrução arterial na meia idade ou posteriormente, o que determina eventos cardiovasculares diversos, tais como infarto agudo do miocárdio, acidente vascular encefálico e necrose de extremidades. Vários fatores de risco foram identificados como contribuintes para o desenvolvimento das doenças ateroscleróticas [15]. Estes fatores de risco são divididos entre modificáveis (diabetes mellitus, hipertensão arterial, tabagismo, dislipidemia, obesidade) e não modificáveis (idade, sexo masculino, história familiar). A partir deste conhecimento a abordagem principal na prevenção primária dessa doença é prevenir/tratar os fatores de risco modificáveis [16]. Interessante observar que a associação de vários fatores de risco aumenta o risco cardiovascular, especialmente em pacientes com diabetes mellitus [17]. No Rio Grande do Sul, Gus e colaboradores encontraram prevalência de hipertensão arterial sistêmica de 33,7%, principalmente quanto maiores à idade, o índice de massa corpórea e quanto mais baixa fosse a renda [18]. Em indivíduos com diagnóstico de diabetes mellitus ou com glicemia de jejum alterada, Schaan e colaboradores observaram uma alta prevalência de obesidade, hipertensão e dislipidemia [19].

Embora potencialmente úteis, fatores de risco cardiovasculares emergentes têm sido sugeridos nos últimos anos, mas ainda não foram incorporados à prática clínica. Dentre eles podem ser citados os marcadores inflamatórios, fibrinogênio e lipemia pós-prandial [16].

Muitos desses fatores de risco são reconhecidamente também associados a uma maior prevalência de disfunção erétil. Além disso, a presença de doença cardiovascular é excelente preditor de disfunção erétil [20].

A disfunção erétil, por sua vez, também é um preditor de eventos cardiovasculares. Dong e colaboradores, através de revisão sistemática com metanálise de 12 estudos de coorte prospectivos, contabilizando 36.744 indivíduos, descreveram riscos relativos, entre os pacientes com disfunção erétil em relação à população de referência, de 1,48 (IC 95%: 1,25 – 1,74) para doença cardiovascular, 1,46 (IC 95%: 1,31 – 1,63) para doença arterial coronariana, 1,35 (IC 95%: 1,19 e 1,54) para acidente vascular encefálico e 1,19 (IC 95%: 1,05 – 1,54) para mortalidade total. Foi feita análise de sensibilidade para controle dos fatores de risco convencionais e os resultados foram similares [21]. No entanto, a grande heterogeneidade e as diferentes ferramentas empregadas para avaliar a disfunção erétil nos estudos incluídos na meta-análise são importantes limitações apontadas pelos autores [21]. De fato, considerando os dois estudos que utilizaram o IIEF-5, um foi negativo [22], e o outro mostrou que a disfunção erétil é preditora de morbidade e mortalidade cardiovascular, mas apenas os pacientes diabéticos com doença coronariana comprovada artérias coronárias foram incluídos [23].

Já o estudo VITAL avaliou prospectivamente 31.296 homens americanos, sem doença cardiovascular prévia, com idade entre 50 e 76 anos que completaram um questionário sobre suplementos, alimentação, exercício físico e saúde pessoal. A disfunção erétil foi avaliada através de apenas uma questão do questionário: "Have you experienced impotence in the last year?" Os participantes foram contatados anualmente por um período médio de 7,8 anos para avaliação de morte por causas cardiovasculares (Classificação Internacional de Doenças 10 Revisão [CID 10]: I00-I15, I20-I52 e I60-I99). Os dados foram ajustados para idade, estado civil, etnia, nível educacional, nível de saúde pessoal autoavaliada, índice de massa corporal,

uso de medicamentos anti-hipertensivos e hipolipemiantes, diabetes mellitus, história familiar de doença cardiovascular, tabagismo e exercício físico. Após ajuste para todas estas variáveis a disfunção erétil não foi capaz de prever o risco de morte por doenças cardiovasculares (HR 0,93, IC 95% 0,76 – 1,15). A maneira subjetiva e não validada de avaliação da disfunção erétil torna difícil a comparação com os outros estudos que avaliaram a mesma questão [24].

6. OUTROS MARCADORES DE RISCO CARDIOVASCULAR E DISFUNÇÃO ERÉTIL

A disfunção erétil também está associada a uma série de marcadores de risco cardiovascular e desfechos substitutos.

6.1. Proteína C reativa

A inflamação tem uma forte participação na aterosclerose. O processo inflamatório contribui tanto para a aterogênese, tanto para a vulnerabilidade da lesão aterosclerótica à ruptura ou à erosão.

Respaldados nessa evidência, marcadores proteicos de inflamação vêm sendo estudados como indicadores não-invasivos de aterosclerose em indivíduos saudáveis e como marcadores de evento recorrente em indivíduos com aterosclerose estabelecida. O biomarcador inflamatório mais estudado é a proteína C reativa, que possui ensaios laboratoriais de alta sensibilidade largamente disponíveis [25]. Fortman e colaboradores resumiram estudos epidemiológicos onde foram incluídos 13 estudos de caso-controle e 11 estudos de coorte. Todos os estudos, com exceção de dois, mostraram correlação linear positiva entre os níveis de proteína C reativa e a incidência de doença arterial coronariana

[26]. A tabela 3 mostra os resultados dos estudos de coorte. Zambon e colaboradores avaliaram de forma retrospectiva 111 homens com e 111 homens sem disfunção erétil com relação aos níveis de proteína C reativa. Os indivíduos com disfunção erétil apresentaram níveis mais elevados de proteína C reativa quando comparados aos sem disfunção (2,1 vs 1,7 mg/L $p= 0,04$). Contudo os pacientes com disfunção erétil possuíam maior prevalência de fatores de risco cardiovascular e não foi feito ajuste para estas covariáveis [27].

Tabela 3: Resultados dos estudos de coorte avaliando a associação entre proteína C reativa e doença cardiovascular

Referência	Número	Idade (anos)	Seguimento (anos)	Razão de chances (IC 95%)*
Agewal	131 homens	56-77	3	1,16 (1,06 – 1,29)
Koenig	936 homens	45-64	8,2	2,70 (1,39 – 5,27)
Harris	279 homens 396 mulheres	77,8	4,6	1,80 (0,9 – 3,6)
Jager	631 homens/mulheres	50-75	5	1,32 (0,52 – 3,35)
Mendall	1239 homens	45-59	13,7	1,53 (0,83 – 2,82)
	1158 homens	45-59	13,7	1,30 (0,59 – 2,86)
Lowe	1595 homens	49-67	6,25	1,60 (0,90–2,83)
Ridker	5742 homens/mulheres	45-73	5	1,17 (1,03–1,33)
Rost	591 homens 871 mulheres	69,1 70,2	12-14	1,6 (0,87–3,13) 2,1 (1,19–3,83)
Pirro	2037 homens	45-76	5,2	1,0 (0,5–1,8)

Strandberg	127 homens	75-85	10	1,22 (1,10–1,35)
	328 mulheres			

* após correção para demais variáveis.

6.2. Índice tornozelo-braquial

O índice tornozelo-braquial (ITB), além de ser usado para diagnóstico e avaliação da severidade da doença arterial periférica, é também indicador de aterosclerose generalizada [28,29]. É definido como a relação entre a maior pressão arterial sistólica medida no tornozelo (artéria tibial posterior ou anterior) e a maior pressão arterial sistólica entre as artérias braquiais, aferidas com esfigmomanômetro aneróide e Doppler vascular portátil [29]. Espera-se que a pressão sistólica dos membros inferiores seja igual ou ligeiramente superior à dos membros superiores. A maioria dos autores considera valores $\leq 0,9$ compatíveis com o diagnóstico de doença arterial periférica, o que ainda se relaciona de forma independente à morbidade e mortalidade cardiovasculares [29]. Quanto menor o valor encontrado, maior a gravidade da doença e maior o risco cardiovascular [28,29]. Pacientes com diabetes mellitus, idosos e com insuficiência renal crônica podem apresentar valores $> 1,3$, o que caracteriza a presença de artérias não compressíveis pela insuflação do manguito e estão associados à doença aterosclerótica com calcificação da camada média e rigidez da parede vascular [29].

Indivíduos com ITB aumentado ($\geq 1,4$) têm maior risco de úlceras, neuropatia, insuficiência cardíaca e acidente vascular cerebral [30]. Estudos longitudinais têm demonstrado uma associação inversa entre os valores de ITB e a incidência de eventos cardiovasculares [31,32,33]. Fatores de risco independentemente associados ao ITB $< 1,0$ identificados foram tabagismo, diabetes mellitus e idade avançada [31]. No *Strong Heart*

Study, diabetes, albuminúria e hipertensão foram mais frequentes nos indivíduos com ITB < 0,90 vs. ITB normal [32].

A importância do ITB na estratificação de risco cardiovascular versus o clássico escore de risco de Framingham foi analisada, demonstrando que sua inclusão na estratificação do risco cardiovascular resultaria em reclassificação na categoria de risco e modificação das recomendações terapêuticas em 19% dos homens e 36% das mulheres [28]. O conjunto de evidências demonstra que a aferição do ITB constitui-se em uma forma não invasiva de aferição do estado aterosclerótico. Valores $\leq 0,90$ e $\geq 1,4$ associam-se, independentemente de outros fatores, à maior risco cardiovascular.

No que se refere à disfunção erétil, o ITB não se correlacionou com o escore IIEF-5. Fukui e colaboradores avaliaram 197 homens com diabetes mellitus com escore IIEF-5 de $10 \pm 6,9$ e ITB $1,1 \pm 0,14$. A correlação entre estas variáveis foi de 0,054 ($p=0,45$). Apesar da aterosclerose aferida pelo ITB e a disfunção erétil terem vias patogênicas semelhantes, neste pequeno estudo tais variáveis não se correlacionaram [34].

6.3. Hipertrofia de ventrículo esquerdo e disfunção diastólica

A hipertrofia do ventrículo esquerdo (HVE), definida como massa ventricular ≥ 125 g/m² em homens e ≥ 110 g/m² em mulheres, tem prevalência de 15 - 20% da população adulta e é marcador de risco cardiovascular, predizendo morbimortalidade cardiovascular independente dos níveis tensionais [35-37]. Em indivíduos com diabetes mellitus tipo 2, a HVE pode ocorrer mesmo na ausência de hipertensão arterial sistêmica [38]. Já quando diabetes mellitus tipo 2 e hipertensão arterial sistêmica coexistem, a HVE torna-se muito prevalente (71%), apesar de apenas uma minoria dos pacientes evoluírem para disfunção ventricular subsequente [39].

A disfunção diastólica em pacientes diabéticos tem prevalência reportada entre 23 e 75% e é considerada a alteração funcional inicial no curso da cardiomiopatia diabética. Contudo, existem algumas controvérsias, já que os critérios diagnósticos de disfunção diastólica evoluíram e fatores como idade, massa ventricular e pressão arterial interferem na medida da função diastólica [40]. Apesar disso, a presença de disfunção diastólica avaliada através do ecocardiograma em pacientes diabéticos está associada com o desenvolvimento subsequente de insuficiência cardíaca e aumento da mortalidade independentemente da presença de hipertensão e doença coronariana [41].

El-Sakka e colabores avaliaram 230 homens através do escore IIEF e ecocardiografia. Houve correlação significativa entre o escore IIEF e variáveis de função diastólica avaliadas pela ecocardiografia [42].

6.3.1. Avaliação ecocardiográfica da hipertrofia de ventrículo esquerdo e da disfunção diastólica

As modalidades utilização para a avaliação morfológica cardíaca são o modo M e o bidimensional. O uso concomitante do Doppler permite a avaliação dos fluxos sanguíneos e da movimentação das paredes cardíacas [43].

No cálculo da massa ventricular esquerda, são usadas a espessura diastólica das paredes, do septo e da parede posterior e as dimensões da cavidade do ventrículo esquerdo [44].

Após o cálculo da massa do ventrículo esquerdo, devem-se indexar os valores pela superfície corpórea ou estatura dos indivíduos. A melhor indexação ainda é motivo de debate, contudo, a divisão pela superfície corpórea subestima a massa nos indivíduos obesos, por isso

nesse grupo em especial seria recomendável a indexação pela estatura. Porém, não há dados conclusivos sobre sua utilização na estimativa de risco cardiovascular. A indexação pela estatura é feita elevando-se a altura do indivíduo em metros à potência de 2,7 [44].

A avaliação da geometria do ventrículo esquerdo é tão importante quanto à avaliação da massa, pois apresenta valor prognóstico: quando a espessura relativa da parede posterior, obtida pela soma das espessuras do septo e da parede posterior, dividindo-se o resultado pelo diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo [43], está aumentada, há risco aumentado de morbimortalidade cardiovascular, mesmo quando não há aumento de massa ventricular [44]. A hipertrofia concêntrica apresenta o mais expressivo risco cardiovascular: nos pacientes sem doença arterial coronariana prévia, o risco de morte aumenta de 1,5% para 4,2%/ ano. Já os pacientes que já apresentam doença arterial coronariana, têm seu risco elevado de 2,7% para 7,6%/ ano [44].

Na avaliação da função diastólica, o ecodopplercardiograma pode ser usado de diversas formas para se inferir indícios de disfunção. A função diastólica pode ser avaliada das seguintes formas: pelo fluxo diastólico transmitral, através da mensuração das ondas E (fase inicial de enchimento rápido) e A (contração atrial), relação das ondas E/A e tempo de desaceleração da onda E; pelos fluxos em veia pulmonares e mensuração das ondas S, D e A, sendo que esta forma tem a limitação da difícil aquisição técnica através do Doppler transtorácico; pela avaliação da movimentação miocárdica durante a diástole, através do Doppler tecidual no anel mitral junto à parede septal e parede lateral, com mensuração do pico de velocidade das ondas E' e A' (doppler tecidual), e cálculo da relação E/E' [43,44].

O tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV) também é uma ferramenta importante na avaliação da função diastólica. Começa no fechamento da valva aórtica e termina na

abertura da valva mitral. Quando ocorre alteração no relaxamento diastólico, o TRIV em geral é superior a 100 m/s [44].

A relação E/A apresenta-se diminuída nas fases iniciais da disfunção diastólica e aumentada na insuficiência grave, contudo, analisada isoladamente, é de difícil interpretação na disfunção diastólica moderada, quando apresenta-se normal [43]. Com a evolução da disfunção, há aumento da pressão do átrio esquerdo, que provoca abertura mais precoce da valva mitral e, com isso, diminuição do TRIV e aumento da velocidade da onda E mitral, tornando a aumentar a relação E–A e a deixa igual ou maior que 1,0. Com o aumento da pressão do ventrículo esquerdo, há diminuição do tempo de desaceleração da onda E. A esse conjunto de fenômenos decorrentes da piora do relaxamento, cuja tradução ecocardiográfica simulam normalidade, dá-se o nome de “pseudonormalização” [44].

A relação E/E' correlaciona-se com a pressão de enchimento do ventrículo esquerdo, sendo que valor acima de 15 é considerado forte indicativo de pressões de enchimento aumentadas, enquanto valores até 8 são considerados como representativos de pressões de enchimento baixas. A correlação do índice se mantém na insuficiência cardíaca com ou sem fração de ejeção preservada e no padrão pseudonormal de disfunção diastólica. Assim, constitui-se num dado importante na avaliação da relação E/A quando essa está normal, atuando na diferenciação dos pacientes hígidos daqueles que apresentam disfunção diastólica com padrão pseudonormal [45].

6.4. Neuropatia autonômica cardiovascular

A neuropatia autonômica cardiovascular é definida como a piora no controle autonômico do sistema cardiovascular. A prevalência varia enormemente dependendo da população e dos critérios utilizados para fazer o diagnóstico [46]. A tabela 4 mostra cinco

testes realizados para se estabelecer o diagnóstico de neuropatia autonômica cardiovascular e seus pontos de corte segundo Neumann e colaboradores [47].

A neuropatia autonômica cardiovascular associa-se de maneira significativa com a mortalidade cardiovascular e, em alguns estudos, também com isquemia miocárdica silenciosa, acidente vascular encefálico e morbidade perioperatória [48].

A disfunção erétil por sua vez é considerada manifestação de neuropatia autonômica. Associa-se positivamente tanto com neuropatia sensitiva quanto motora [49]. A associação de NAC e disfunção erétil ainda não foi avaliada em estudos epidemiológicos.

Tabela 4: Testes para diagnóstico de NAC e ponto de corte considerado anormal

Teste	Ponto de corte
Resposta da frequência cardíaca a manobra respiratório	< 6
Índice de Valsalva	< 1,21
Resposta da frequência cardíaca a posição supina	< 1,06
Resposta da pressão arterial a posição supina	> 20
Resposta da pressão arterial ao handgrip	< 10

7. OBJETIVOS

7.1. Descrever a prevalência de disfunção erétil, bem como sua graduação através do IIEF-5, em indivíduos com diabetes mellitus tipo 2 e hipertensão arterial sistêmica, atendidos em ambulatórios de referência;

7.2. Descrever a associação entre a presença/ausência de disfunção erétil e marcadores de risco cardiovascular: proteína C reativa, variáveis ecocardiográficas de HVE e disfunção diastólica, ITB e neuropatia autonômica cardiovascular.

7.3. Descrever correlação entre o escore IIEF-5 e marcadores de risco cardiovascular: proteína C reativa, variáveis ecocardiográficas de HVE e função diastólica e ITB.

8. JUSTIFICATIVA

Uma vez que a disfunção erétil:

- pode ser fácil e rapidamente avaliada por questionário simples (IIEF-5);
- prediz eventos cardiovasculares;
- está associada a marcadores de risco cardiovascular clássicos;

Passa a ser importante saber o quanto o escore IIEF-5 se associa com marcadores inflamatórios (PCR) e com lesão em órgãos-alvo subclínicas sabidamente também preditores de eventos cardiovasculares, mas de metodologia mais complexa. Isso pode ser mais uma evidência para respaldar o uso do escore IIEF-5 como método de reestratificação de risco cardiovascular.

9. REFERÊNCIAS:

[1] - Rosen RC, Fisher WA, Eardley I, Niederberger C, Nadel A, Sand M, Men's Attitudes to Life Events and Sexuality (MALES) Study. 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;20(5):607.

[2] - Rhoden EL, Telöken C, Sogari PR, Vargas Souto CA. The use of the simplified International Index of Erectile Function (IIEF-5) as a diagnostic tool to study the prevalence of erectile dysfunction. *Int J Impot Res.* 2002 Aug;14(4):245-50.

[3] - Heidelbaugh JJ. Management of erectile dysfunction. *Am Fam Physician.* 2010 Feb 1;81(3):305-12.

[4] - McVary KT. Clinical practice. Erectile dysfunction. *N Engl J Med.* 2007 Dec 13;357(24):2472-81.

[5] - Rosen RC, Cappelleri JC, Smith MD, Lipsky J, Peña BM. Development and evaluation of an abridged, 5-item version of the International Index of Erectile Function (IIEF-5) as a diagnostic tool for erectile dysfunction. *Int J Impot Res.* 1999 Dec;11(6):319-26.

[6] – Ribeiro JLP, Santos A. Metric properties of a portuguese version of th abridged, 5-item version of the internetional indez of erectile function (IIEF-5). *Psicologia, Saúde e Doenças.* 2007;8(2):271-74.

[7] - Thorve VS, Kshirsagar AD, Vyawahare NS, Joshi VS, Ingale KG, Mohite RJ. Diabetes-induced erectile dysfunction: epidemiology, pathophysiology and management. *J Diabetes Complications.* 2011 Mar-Apr;25(2):129-36.

[8] - Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ, National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure, National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The

Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 2003;289(19):2560.

[9] - Schmidt MI, Duncan BB, Azevedo e Silva G, Menezes AM, Monteiro CA, Barreto SM, Chor D, Menezes PR. Chronic non-communicable diseases in Brazil: burden and current challenges. *Lancet*. 2011 Jun 4;377(9781):1949-61.

[10] - Fuchs SC, Petter JG, Accordi MC, Zen VL, Pizzol AD Jr, Moreira LB, Fuchs FD. Establishing the prevalence of hypertension. Influence of sampling criteria. *Arq Bras Cardiol*. 2001 Jun;76(6):445-52.

[11] - 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.

[12] - Kloner R. Erectile dysfunction and hypertension. *Int J Impot Res*. 2007 May-Jun;19(3):296-302.

[13] - Grimm RH Jr, Grandits GA, Prineas RJ, McDonald RH, Lewis CE, Flack JM, Yunis C, Svendsen K, Liebson PR, Elmer PJ. Long-term effects on sexual function of five antihypertensive drugs and nutritional hygienic treatment in hypertensive men and women. Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS). *Hypertension*. 1997;29(1 Pt 1):8.

[14] - Ko DT, Hebert PR, Coffey CS, Sedrakyan A, Curtis JP, Krumholz HM. Beta-blocker therapy and symptoms of depression, fatigue, and sexual dysfunction. *JAMA*. 2002;288(3):351.

[15] - Wilson PW. Established risk factors and coronary artery disease: the Framingham Study. *Am J Hypertens*. 1994;7(7 Pt 2):7S.

[16] - Greenland P, Alpert JS, Beller GA, Benjamin EJ, Budoff MJ, Fayad ZA, Foster E, Hlatky MA, Hodgson JM, Kushner FG, Lauer MS, Shaw LJ, Smith SC Jr, Taylor AJ, Weintraub WS, Wenger NK, Jacobs AK, Smith SC Jr, Anderson JL, Albert N, Buller CE, Creager MA, Ettinger SM, Guyton RA, Halperin JL, Hochman JS, Kushner FG, Nishimura R, Ohman EM, Page RL, Stevenson WG, Tarkington LG, Yancy CW; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Dec 14;56(25):e50-103.

[17] - Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care*. 1993 Feb;16(2):434-44.

[18] - Gus I, Harzheim E, Zaslavsky C, Medina C, Gus M. Prevalence, awareness, and control of systemic arterial hypertension in the state of Rio Grande do Sul. *Arq Bras Cardiol*. 2004 Nov;83(5):429-33; 424-8.

[19] - Schaan BD, Harzheim E, Gus I. Cardiac risk profile in diabetes mellitus and impaired fasting glucose. *Rev Saude Publica*. 2004 Aug;38(4):529-36.

[20] - Montorsi P, Ravagnani PM, Galli S, Rotatori F, Briganti A, Salonia A, Dehò F, Montorsi F. Common grounds for erectile dysfunction and coronary artery disease. *Curr Opin Urol*. 2004 Nov;14(6):361-5.

[21] - Dong JY, Zhang YH, Qin LQ. Erectile dysfunction and risk of cardiovascular disease: meta-analysis of prospective cohort studies. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Sep 20;58(13):1378-85.

[22] - Ponholzer A, Gutjahr G, Temml C, Madersbacher S. Is erectile dysfunction a predictor of cardiovascular events or stroke? A prospective study using a validated questionnaire. *Int J Impot Res* 2010;22: 25–9.

[23] - Gazzaruso C, Solerte SB, Pujia A, Coppola A, Vezzoli M, Salvucci F, Valenti C, Giustina A, Garzaniti A. 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.

[24] - Hotaling JM, Walsh TJ, Macleod LC, Heckbert S, Pocobelli G, Wessells H, White E. Erectile Dysfunction Is Not Independently Associated with Cardiovascular Death: Data from the Vitamins and Lifestyle (VITAL) Study. *J Sex Med*. 2012 Jul 3.

[25] - Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation*. 2003;107(3):363.

[26] - Fortmann SP, Ford E, Criqui MH, Folsom AR, Harris TB, Hong Y, Pearson TA, Siscovick D, Vinicor F, Wilson PF; CDC; AHA. CDC/AHA Workshop on Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease: Application to Clinical and Public Health Practice: report from the population science discussion group. *Circulation*. 2004 Dec 21;110(25):e554-9.

[27] - Zambon JP, Mendonça RR, Wroclawski ML, Karam Junior A, Santos RD, Carvalho JA, Wroclawski ER. Cardiovascular and metabolic syndrome risk among men with and without erectile dysfunction: case-control study. *Sao Paulo Med J*. 2010 May;128(3):137-40.

[28] - Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, Heald CL, Lee RJ, Chambless LE, Folsom AR, Hirsch AT, Dramaix M, deBacker G, Wautrecht JC, Kornitzer M, Newman AB, Cushman M, Sutton-Tyrrell K, Fowkes FG, Lee AJ, Price JF, d'Agostino RB, Murabito JM, Norman PE,

Jamrozik K, Curb JD, Masaki KH, Rodriguez BL, Dekker JM, Bouter LM, Heine RJ, Nijpels G, Stehouwer CD, Ferrucci L, McDermott MM, Stoffers HE, Hooi JD, Knottnerus JA, Ogren M, Hedblad B, Witteman JC, Breteler MM, Hunink MG, Hofman A, Criqui MH, Langer RD, Fronck A, Hiatt WR, Hamman R, Resnick HE, Guralnik J, McDermott MM. (2008) Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA* 300, 197-208.

[29] - Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG, Bell K, Caporusso J, Durand-Zaleski I, Komori K, Lammer J, Liapis C, Novo S, Razavi M, Robbs J, Schaper N, Shigematsu H, Sapoval M, White C, White J, Clement , Creager M, Jaff M, Mohler E, Rutherford RB, Sheehan P, Sillesen H, Rosenfield K. (2007) Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 33 Suppl 1, S1-75.

[30] - Allison, M.A., Hiatt, W.R., Hirsch, A.T., Coll, J.R. and Criqui, M.H. (2008) A high ankle-brachial index is associated with increased cardiovascular disease morbidity and lower quality of life. *J Am Coll Cardiol* 51, 1292-8.

[31] - Newman, A.B., Tyrrell, K.S. and Kuller, L.H. (1997) Mortality over four years in SHEP participants with a low ankle-arm index. *J Am Geriatr Soc* 45, 1472-8.

[32] - Resnick HE, Lindsay RS, McDermott MM, Devereux RB, Jones KL, Fabsitz RR, Howard BV. (2004) Relationship of high and low ankle brachial index to all-cause and cardiovascular disease mortality: the Strong Heart Study. *Circulation* 109, 733-9.

[33] - van der Meer, IM, Bots ML, Hofman A, del Sol AI, van der Kuip DA, Witteman JC. (2004) Predictive value of noninvasive measures of atherosclerosis for incident myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation* 109, 1089-94.

- [34] - Fukui M, Tanaka M, Okada H, Iwase H, Mineoka Y, Senmaru T, Ohnishi M, Mogami S, Kitagawa Y, Yamazaki M, Hasegawa G, Nakamura N. Five-item version of the international index of erectile function correlated with albuminuria and subclinical atherosclerosis in men with type 2 diabetes. *J Atheroscler Thromb*. 2011;18(11):991-7.
- [35] - Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WP, Castelli WP. Prognostic Implications of Echocardiographically Determined Left Ventricular Mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990; 322: 1561-6.
- [36] - Haider AW, Larson MG, Benjamin, EJ, Levy D. Increased left ventricular mass and hypertrophy are associated with increased risk for sudden death. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1454-9.
- [37] - The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and Society of Cardiology (ESC) of the European. Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2007; 25: 1105- 87.
- [38] - Eguchi K, Boden-Albala B, Jin Z, Rundek T, Sacco RL, Homma S, et al. Association between diabetes mellitus and left ventricular hypertrophy in a multiethnic population. *Am J Cardiol* 2008; 101: 1787-91.
- [39] - Dawson A, Morris AD, Struthers AD. The epidemiology of left ventricular hypertrophy in type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2005; 48: 1971-9.
- [40] - Ernande L, Bergerot C, Rietzschel ER, De Buyzere ML, Thibault H, Pignonblanc PG, Croisille P, Ovize M, Groisne L, Moulin P, Gillebert TC, Derumeaux G. Diastolic dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus: is it really the first marker of diabetic cardiomyopathy? *J Am Soc Echocardiogr*. 2011 Nov;24(11):1268-1275.

[41] - From AM, Scott CG, Chen HH. The development of heart failure in patients with diabetes mellitus and pre-clinical diastolic dysfunction a population-based study. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Jan 26;55(4):300-5.

[42] - El-Sakka AI, Morsy AM, Fagih BI. Severity of erectile dysfunction could predict left ventricular diastolic dysfunction in patients without overt cardiac complaint. *J Sex Med*. 2011 Sep;8(9):2590-7.

[43] - Santos, ABS. Metabolismo da matriz extracelular e função diastólica em indivíduos com síndrome metabólica [dissertação]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2010. 53p. Disponível em URL: <http://hdl.handle.net/10183/28707>.

[44] - Graziosi P. Análise ecocardiográfica da função diastólica do ventrículo esquerdo na hipertensão arterial. *HiperAtivo* 1998; 3: 175-88.

[45] - Paulus WJ, Tschöpe, C, Sanderson, JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *European Heart J* 2007; 28: 2539–50.

[46] - Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, Freeman R, Horowitz M, Kempler P, Lauria G, Malik RA, Spallone V, Vinik A, Bernardi L, Valensi P; Toronto Diabetic Neuropathy Expert Group. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care*. 2010 Oct;33(10):2285-93.

[47] – Neumann CR, Schmid H. Polineuropatia do “diabetes mellitus”: caracterização clínica e padronização dos testes autonômicos e somáticos [tese]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 1999. Disponível em <http://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/7361/000542791.pdf?sequence=1>.

[48] - Valensi P, Sachs RN, Harfouche B, Lormeau B, Paries J, Cosson E. Predictive value of cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients with or without silent myocardial ischemia. *Diabetes Care*. 2001; 24: 339–343.

[49] - Gazzaruso C, Giordanetti S, De Amici E, Bertone G, Falcone C, Geroldi D, Fratino P, Solerte SB, Garzaniti A. Relationship between erectile dysfunction and silent myocardial ischemia in apparently uncomplicated type 2 diabetic patients. *Circulation*. 2004 Jul 6;110(1):22-6.

Association between erectile dysfunction in type 2 diabetes mellitus hypertensive patients and echocardiographic variables of ventricular hypertrophy and diastolic function

Mateus Dornelles Severo¹, Liana Farias Leiria², Priscila dos Santos Ledur¹, Alexandre Dalpiaz Becker¹, Fernanda Musa Aguiar³, Daniela Massierer², Valéria Centeno Freitas², Miguel Gus², Beatriz D'Agord Schaan³

¹Endocrine Division, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil, ²Cadiology Division, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil, and ³Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil.

Keywords: erectile dysfunction; diabetes mellitus, type 2; echocardiography; hypertension.

***Corresponding author:** Beatriz D. Schaan, MD, ScD

Serviço de Endocrinologia - Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Rua Ramiro Barcelos 2350, prédio 12, 4º andar

90035-003 Porto Alegre, RS

Phone/Fax: +55 51 3359-8127

E-mail: beatrizschaan@gmail.com

***Conflict of interest:** All authors have no conflict of interest to declare.

Abstract

Aims: A cross-sectional study was conducted in order to assess the prevalence of erectile dysfunction among individuals with diabetes and hypertension and to assess the association between erectile dysfunction and cardiovascular risk variables including hypertrophy and diastolic function

Methods: We evaluated 114 men with type 2 diabetes mellitus and hypertension selected at a tertiary care teaching hospital in Southern Brazil. Erectile dysfunction was assessed by the IIEF-5 score. We evaluated clinical and laboratory variables, transthoracic echocardiography, test for evaluation of cardiac autonomic neuropathy, C-reactive protein and ankle brachial index (ABI). Comparisons between patients with erectile dysfunction (IIEF-5 < 22) and without erectile dysfunction (IIEF-5 \geq 22) and with erectile dysfunction and CRP > 3 mg/L vs. without erectile dysfunction (to attain a clinical phenotype of higher risk) were performed using analysis of covariance using age, blood pressure and HbA1c as covariates.

Results: Patients were 56.8 ± 5.7 years-old, systolic and diastolic blood pressure were 150.7 ± 19.5 mmHg and 85.4 ± 11.4 mmHg, respectively, and HbA1c was $8.0 \pm 1.7\%$. The majority (74.6%) had a diagnosis of erectile dysfunction according to the IIEF-5 score. Comparisons between the groups above described did not show any association between the cardiovascular risk variables and erectile dysfunction. There was a slight lower left ventricular ejection fraction in men with erectile dysfunction (64.91 ± 7.26 vs. 68.10 ± 3.96 %, $p = 0.004$).

Conclusion: The prevalence of erectile dysfunction in a high-risk population for cardiovascular diseases assessed by IIEF-5 score was ~ 75 percent. Erectile dysfunction assessed by IIEF-5 score this sample of severely ill diabetic and hypertensive individuals is not associated with clinically significant changes in echocardiographic variables, as well as with other cardiovascular risk factors.

Introduction

Erectile dysfunction is defined as recurrent or permanent inability to achieve or maintain an erection with rigidity and long enough to complete sexual intercourse. It is a common condition and its prevalence increases with age. The MALES study evaluated 27,839 men between 20 and 75 years in eight countries (including Brazil), and found that despite the variation between countries, the prevalence of erectile dysfunction increases with age and with the presence of comorbidities such as cardiovascular disease, dyslipidemia and depression, with an average of 16% [1].

Validated questionnaires are a simple and objective way to diagnose and grade erectile dysfunction. The short version with five items of the International Index of Erectile Function (IIEF-5) is currently the most widely used. It has a sensitivity and specificity for the diagnosis of erectile dysfunction of 0.98 and 0.88, respectively. The items in this questionnaire were selected based on their ability to identify the presence or absence of erectile dysfunction as defined by the National Institutes of Health (NIH) [2]. It was translated into many languages, including Portuguese [3].

From 25 to 75% of type 2 diabetic men complain of erectile dysfunction. Its etiology in these patients, as well as in non-diabetic, is multifactorial [4]. Chronic hyperglycemia increases the risk of vascular disease and neuropathy [5].

Among hypertensive men, erectile dysfunction is also a common condition. Feldman and colleagues reported a prevalence of 45.2% and 10.0% of erectile dysfunction in hypertensive men and in the general population, respectively [6].

Erectile dysfunction as a condition related to vascular dysfunction may be an independent predictor of cardiovascular events. In a systematic review and meta-analysis of 12 prospective cohort studies, including 36,744 individuals, Dong and colleagues reported an association between erectile dysfunction and cardiovascular disease, coronary heart disease,

stroke and total mortality but only two of the included studies used the IIEF-5 to assess erectile dysfunction [7].

C-reactive protein is a marker of cardiovascular risk [8] well studied and with highly sensitive laboratory tests widely available, making it very attractive. A study in Brazil [9] showed that subjects with erectile dysfunction may have higher levels of C-reactive protein compared to those without ED. Since erectile dysfunction and C-reactive protein are independently associated with increased cardiovascular risk, a plausible hypothesis would be that individuals with both these factors could have an even greater risk.

The aim of this study is to evaluate the association between erectile dysfunction measured by the IIEF-5 questionnaire and cardiovascular risk markers such as the C-reactive protein (CRP), cardiovascular autonomic neuropathy (CAN), ankle-brachial index (ABI) and echocardiography variables of hypertrophy and diastolic function.

Patients and Methods

Study population

This cross-sectional study was conducted in the Outpatient Clinic of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (Porto Alegre, RS, Brazil).

The study population was a convenience sample of a larger study and was composed of men selected from a consecutive sample of 2342 patients screened through review of medical records for participation between March 2011 and September 2011. The included patients were from general and specialty outpatients clinics (Internal Medicine, Endocrinology and Cardiology), had a previous diagnosis of type 2 diabetes mellitus and hypertension, were in treatment for both conditions, and were aged less than 65 years. These criteria were chosen to ensure the formation of a high cardiovascular risk cohort for larger study. Exclusion criteria were: body mass index (BMI) $> 35\text{kg/m}^2$, chronic renal failure on

renal replacement therapy, cancer and arrhythmias (e.g., atrial fibrillation) that could interfere with blood pressure measurement. Exclusion criteria sought to ensure appropriate technical conditions for the exams, as well as to exclude diseases that reduce too much life expectancy. According to these criteria, 114 men were included from the larger study (Figure 1).

Data collection

Patients who met the inclusion and didn't meet exclusion criteria and agreed to participate underwent a demographic and clinical baseline data collection, including the assessment of duration of diabetes and its known chronic complications, smoking habits, previous cardiovascular diseases, medication in use, BMI and blood pressure levels. Blood pressure was measured in both arms after 15 minutes of rest with an automatic sphygmomanometer (ONROM Comfort III Visomat Incoterm, Germany) and cuff appropriate for arm circumference. The highest office blood pressure level was considered for analysis.

The selected individuals were submitted to ambulatory blood pressure monitoring (ABPM), echocardiography, ABI assessment and autonomic neuropathy tests. ABPM was performed in a working day (Spacelabs 90207, Spacelabs, Redmond, USA). Readings were obtained at 15-minute intervals during the day and 20-minute intervals during the night, for 24 hours throughout the period studied. Based on the ABPM results, the mean 24-hour systolic (SBP) and diastolic (DBP) blood pressures were calculated for each patient. If ABPM records had less than 6 and 18 measures during the night and the day periods, respectively, it was dismissed.

Echocardiography images were obtained according to the recommendations of the American Society of Echocardiography [10], using standard parasternal and apical views with subjects in the partial left decubitus position using a commercially available instrument (GE Healthcare VIVID 7, Fairfield, USA) equipped with a 4 MHz transducer. Left ventricular

volumes and ejection was calculated by the Simpson formula, and ventricular mass was calculated based on wall thickness and adjusted in two ways: to the body surface area and indexed to body height to the power of 2.7. Relative wall thickness (RWT) was defined as “septum + posterior wall thickness”, and the result divided by left ventricular diastolic diameter. Diastolic function was evaluated from mitral inflow Doppler measurements (maximum early flow velocity in diastole- E wave- and maximum late velocity flow in diastole- A wave). Peak early (E') and peak late (A') tissue Doppler velocities were assessed at the mitral annulus, considering values as the average of septal and lateral wall measurements.

For the ABI, patients rested for 15 to 30 minutes prior to measuring the ankle pressure. A blood pressure cuff was placed just above the ankle. While listening to either the dorsalis pedis or posterior tibial artery signal with a continuous wave Doppler, the cuff was inflated to a pressure above which the audible Doppler signal disappears. The pressure in the cuff was slowly released just until the pedal signal returns and this systolic pressure was recorded. The measurement was repeated in the same manner for the other pedal vessel in the ipsilateral extremity and the process was repeated in the contralateral lower extremity. The systolic brachial artery pressure was measured bilaterally in a similar fashion with the blood pressure cuff placed around the upper arm and using the continuous wave Doppler. The ABI for each lower extremity was calculated by dividing the higher ankle pressure (dorsalis pedis or posterior tibial artery) in each lower extremity by the higher of the two brachial artery systolic pressures. The lowest measure was considered for the analysis [11].

Five autonomic neuropathy tests were performed using a digital eletrocardiography (VNS-Rythm Neurosoft, Ivanovo, Rússia), as proposed by Ewing [12]. Tests were performed as follows: 1. Heart rate response to deep breathing – the subject breathed deeply and evenly at 6 breaths/min (the examiner told the subject when each period of 5 seconds was ending and

whether he/she must make an inspiratory or expiratory movement). The maximum and minimum heart rates during each breathing cycle were measured and the mean of the differences during three successive breathing cycles was taken as the response; 2. Heart rate response to standing: the subject lied quietly and got up unaided. The longest RR interval (around the 30th beat) and the shortest RR (around the 15th beat) were recorded, and then their ratio was calculated; 3. Heart rate response to the Valsalva maneuver: the subject blew into a mouthpiece at the pressure of 40 mmHg for 15 seconds (the examiner must saw jugular engorgement during the test). The longest RR interval shortly after the maneuver and the shortest RR interval during the maneuver were measured and then their ratio was calculated; 4. Blood pressure response to standing: the maneuver was the same as described in 2. The difference in blood pressure measured in the lying down position and one minute after standing was taken as the measure of postural blood pressure change; 5. Blood pressure response to sustained handgrip: the handgrip was maintained at 30% of the maximum voluntary contraction using a handgrip dynamometer up to a maximum of 5 minutes, blood pressure was measured every minute. The difference between the diastolic blood pressure just before beginning the contraction and the maximal one during the maneuver was taken as the response. The normal responses to these tests have been standardized in our center and are: 1. > 6 beats/minute for subjects 30 years old or more; 2. > 1.06; 3. > 1.21; 4. < -20 mmHg; 5. > 10 mmHg [13, 14]. All patients were classified for data analysis according to the number of abnormal tests, as follows: all tests within the normal range: without cardiovascular autonomic neuropathy; one abnormal test: possible cardiovascular autonomic neuropathy; at least two abnormal heart rate tests: confirmed cardiovascular autonomic neuropathy; orthostatic hypotension in association with one abnormal heart rate test: severe cardiovascular autonomic neuropathy [13, 14].

Blood samples were obtained in the fasting state using commercial kits for laboratory analysis of the following parameters: plasma glucose, measured by the glucose oxidase method, serum creatinine measured by Jaffé's reaction, and glycated hemoglobin (HbA1c), measured by ion-exchange HPLC (Merck-Hitachi L-9100 HbA1c analyzer; Merck, Darmstadt, Germany). Total serum cholesterol and triglycerides were measured by enzymatic-colorimetric methods (Merck Diagnostica, Darmstadt, Germany; Boehringer Mannheim, Buenos Aires, Argentina) and HDL cholesterol by a homogeneous direct method (autoanalyzer, ADVIA 1650, Tarrytown, USA). Low-density lipoprotein (LDL) cholesterol was calculated using the Friedewald's formula. Glomerular filtration rate was calculated using the MDRD (Modification of diet in renal disease) equation [15]. C-reactive protein was measured by a nephelometry (Bayer nephelometer, Tarrytown, USA), capable of evaluating values in the range of 1 a 4 mg/l. Urinary albumin excretion has been evaluated by immunoturbidimetry (MICROALB- AMES Kit, Tarrytown, USA), normoalbuminuria was defined as 17 mg/L [16].

The IIEF-5 questionnaire consists of only five questions and each question is scored on a five-point ordinal scale where lower values represent poorer sexual function [2]. Thus, a response of 0 for a question is considered the least functional, whereas a response of 5 is considered the most functional. The possible scores for the IIEF-5 range from 1 to 25 (one question has scores of 1 – 5), and a score above 21 is considered as normal erectile function and at or below this cutoff, erectile dysfunction. According to this scale, erectile dysfunction is classified into four categories based on IIEF-5 scores: severe (1 - 7), moderate (8 – 11), mild to moderate (12 – 16), mild (17 – 21), and no erectile dysfunction (22-25). Trained physicians interviewed each men in an individual room with a total guarantee of confidentiality.

Ethical Aspects

The study was approved by the Ethics Committee of the Institution, and all patients signed a written informed consent before entering the study.

Statistical Analysis

Considering the prevalence of erectile dysfunction vs without erectile dysfunction of 4:1, 80% power, bilateral alpha error of 5%, 10% difference in septal thickness, standard deviation of 0.1 cm, the sample size was calculated on 52 individuals. Considering 20% difference in the E/E' ratio, standard deviation of 2.4 and 3, respectively for each group, same power and alpha error, the sample size was estimated at 91 individuals. We include in the analysis 114 men of the larger study. Data are presented as mean and standard deviation or median and confidence intervals. Comparisons were performed after dividing the sample in two groups: patients with erectile dysfunction (IIEF-5 < 22) and patients without erectile dysfunction (IIEF-5 ≥ 22) [3]. Further analyzes were performed comparing individuals without erectile dysfunction vs. individuals with erectile dysfunction and CRP > 3 mg/L [17], in order to attain a clinical phenotype of an even higher risk. Comparison between subjects with CRP ≤ 3 mg/L vs. those with CRP > 3 mg/L was also done in order to check data consistency. Continuous variables with normal distribution were compared between groups of interest using appropriate parametric tests: unpaired Student's *t*-test. Variables without normal distribution were analyzed using nonparametric tests (Mann-Whitney test). Continuous variables were correlated using the Spearman correlation coefficient. The relationship between categorical variables was evaluated by the Chi-Square test or the Fisher's exact test. The significance level was set at 5%. Analysis of covariance (ANCOVA) was also employed using age, systolic blood pressure and HbA1c as covariates in three different models: model

1: age + HbA1c, model 2: age + systolic blood pressure and model 3: systolic blood pressure + HbA1c. Data were analyzed with the statistical software SPSS 18.0 (SPSS, Chicago).

Results

Clinical characteristics of the 114 patients evaluated are described in Table 1. Age, HbA1c, office systolic and diastolic blood pressure were 56.8 ± 5.7 years, $8.0 \pm 1.7\%$, 150.7 ± 19.5 mmHg and 85.4 ± 11.4 mmHg, respectively. Median diabetes duration was 10 (5.5 – 16) years. Two thirds of them were smokers or former smokers and one third of them had a previous cardiovascular event. All patients, except one, used metformin, sulphonylurea or insulin. Diuretics and angiotensin converting enzyme inhibitors were the antihypertensive drugs most used. The majority of patients used antiplatelet and statin therapy. From the patients studied, 25.4% did not have erectile dysfunction, 19.3% had mild erectile dysfunction, 22.8% had mild to moderate erectile dysfunction, 11.4% had moderate erectile dysfunction and 21.1% had severe erectile dysfunction (Figure 2).

Table 2 shows the cardiovascular risk assessment of participants (CRP, ABMP measurements, CAN and ABI) according to the presence or absence of erectile dysfunction. All ABPM parameters were similar between groups; 69.3% had ineffective blood pressure control considering 24h mean blood pressure $< 130/80$ [18]. C-reactive protein higher than 3 mg/L was observed in 41.2% of patients, cardiovascular autonomic neuropathy was detected in 64.9%, and abnormal ABI was observed in 9.6% of them. There were no differences between groups considering these variables.

Echocardiographic parameters are shown in Tables 3 (comparisons of men with *vs.* without erectile dysfunction) and 4 (comparisons of men with erectile dysfunction and CRP > 3 mg/L *vs.* men without erectile dysfunction). Lower ejection fraction was observed in men with erectile dysfunction as compared to those without. After analysis of covariance,

considering the three proposed models, this finding remained statistically significant ($p = 0.02$ for the three models). Considering the comparisons performed between men with erectile dysfunction and CRP > 3 mg/L men *vs.* those without erectile dysfunction, left ventricular ejection fraction was maintained trivially lower in men with erectile dysfunction. After analysis of covariance, the results maintained the lower left ventricular ejection fraction in these men, except when applied model 1 (Table 4). When patients were stratified using only CRP levels higher or lower than 3 mg/L, all echocardiographic variables were similar between the groups. Left ventricular ejection fraction was 66.05 ± 7.2 and 65.89 ± 6.0 % ($p = 0.90$) for CRP ≤ 3 mg/L and CRP > 3 mg/dL, respectively.

The IIEF-5 score was inversely correlated with ambulatory systolic ($r = -0.39$, $p = 0.001$) and diastolic blood pressure ($r = -0.27$, $p = 0.03$) and with HbA1c ($r = -0.27$, $p = 0.03$). No other correlation was statistically significant.

Discussion

In the present study we showed that $\sim 75\%$ of men with diabetes and hypertension treated in a tertiary care center have some degree of erectile dysfunction. This prevalence is 50% higher than that reported by Rhoden in our country for individuals with similar age from the general population [19], but is very similar to the prevalence reported by Yang in a Chinese population of individuals with diabetes [20]. Moreover, it is one of the highest rates of erectile dysfunction reported in literature [21]. Advanced age, poor glycemic and blood pressure control, and the particularly high risk population studied (hypertension and diabetes association, patients from a tertiary center) probably contributed to this high prevalence in this study.

Diastolic dysfunction, left ventricular hypertrophy and high levels of CRP are associated with worse cardiovascular outcomes in diabetic patients [22, 23]. Few studies

analyzed the association between CRP and echocardiographic variables of diastolic dysfunction (IVRT and E/E' ratio) with erectile dysfunction in nondiabetic patients [24, 25]. We could not find another study evaluating this association in diabetic hypertensive patients. In a such high risk group we did not find a consistent association between these variables and erectile dysfunction measured by the IIEF-5 questionnaire. We found a lower left ventricle ejection fraction in subjects with erectile dysfunction, as compared to those with no erectile dysfunction. However, this difference has questionable clinical relevance. Moreover, multiple comparisons may have been responsible for this difference. Since the study population consists of individuals with poorly controlled diabetes and hypertension, subtle differences may not be perceptible considering the high cardiovascular risk.

The presence or absence of erectile dysfunction measured by the IIEF-5 score did not discriminate subjects considering the clinical variables of cardiovascular risk. The only variables that correlated with the IIEF-5 score were office blood pressure levels and HbA1c. Our results are consistent with others reported in the literature regarding these correlations [26]. However, they differ mainly with respect to lack of correlation between microalbuminuria, diabetes duration and age with the IIEF-5 score [26]. The clinical profile of the seriously ill, and not very large number of patients, may have contributed to this result.

Cardiovascular autonomic neuropathy is usually reported as associated with high cardiovascular mortality [27] and, in some studies, also with silent myocardial ischemia, stroke, and perioperative morbidity [28]. Moreover, autonomic neuropathy is usually regarded as an important contributor factor for erectile dysfunction [4]. However, we could not observe association between erectile dysfunction with the presence of cardiovascular autonomic neuropathy, which is in accordance with data from other authors [29], although they had excluded patients with hypertension. The present study has the advantage of a larger sample, which strengthens our findings.

Longitudinal population-based studies have shown an inverse association between ABI values and the incidence of cardiovascular events [29-32]. We did not find correlation between ABI with the IIEF-5 score and this result is in accordance with Fukui et. al results [33]. Although neuropathy and vasculopathy are part of the pathophysiology of erectile dysfunction, their evaluation through the ABI and cardiovascular autonomic assessment is not associated with the IIEF-5 score. Possibly other factors not assessed in our study, as endothelial function, psychosocial factors and relative deficiency of androgens may be important covariates in the evaluation of erectile dysfunction in diabetic and hypertensive patients [4]. Moreover, larger sample may be required in order to evince more subtle differences since our study has about 30% of power to most of the variables.

A recent systematic review of prospective cohort studies suggested that erectile dysfunction significantly increases the risk of CVD, coronary heart disease, stroke, and all-cause mortality, independently of conventional cardiovascular risk factors [7]. However, high heterogeneity and different tools employed to evaluate erectile dysfunction in the studies included in the meta-analysis are important limitations pointed out by the authors [7]. Indeed, considering the two studies that used the IIEF-5, one was negative [34], and the other showed that erectile dysfunction is a predictor of cardiovascular morbidity and mortality, but only diabetic patients with established angiographically proven coronary artery disease were included [35]. The present observation, that the same score could not predict classical markers of cardiovascular risk in patients with diabetes and hypertension could be accounted for the different diseases of the populations studied – established, atherosclerotic disease *vs.* high cardiovascular risk but yet not in fact ill individuals (diabetic hypertensive patients), the lower number of subjects that we evaluated, and/or the different outcomes [35]. The VITAL study also failed to demonstrate association between erectile dysfunction and cardiovascular disease in a cohort of men after adjustment for multiple variables. However, this study did not use the

IIEF-5 as an evaluation tool [36]. Thus, in a scenario where the search for new ways to stratify the cardiovascular risk, the IIEF-5 score should be better evaluated and its best application must be identified. A simple and easy to use tool may be useful in stratifying cardiovascular risk in selected groups of individuals.

Conclusion

The prevalence of erectile dysfunction in a high-risk population for cardiovascular diseases assessed by IIEF-5 score was ~ 75 percent.

Erectile dysfunction assessed by IIEF-5 score this sample of severely ill diabetic and hypertensive individuals is not associated with clinically significant changes in echocardiographic variables, as well as with other cardiovascular risk factors.

References

[1] - Rosen RC, Fisher WA, Eardley I, Niederberger C, Nadel A, Sand M, Men's Attitudes to Life Events and Sexuality (MALES) Study. 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;20(5):607.

[2] - Rosen RC, Cappelleri JC, Smith MD, Lipsky J, Peña BM. Development and evaluation of an abridged, 5-item version of the International Index of Erectile Function (IIEF-5) as a diagnostic tool for erectile dysfunction. *Int J Impot Res.* 1999 Dec;11(6):319-26.

[3] – Ribeiro JLP, Santos A. Metric properties of a portuguese version of th abridged, 5-item version of the internetional indez of erectile function (IIEF-5). *Psicologia, Saúde e Doenças.* 2007;8(2):271-74.

[4] - Thorve VS, Kshirsagar AD, Vyawahare NS, Joshi VS, Ingale KG, Mohite RJ. Diabetes-induced erectile dysfunction: epidemiology, pathophysiology and management. *J Diabetes Complications*. 2011 Mar-Apr;25(2):129-36.

[5] - McVary KT. Clinical practice. Erectile dysfunction. *N Engl J Med*. 2007 Dec 13;357(24):2472-81.

[6] - 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.

[7] - Dong JY, Zhang YH, Qin LQ. Erectile dysfunction and risk of cardiovascular disease: meta-analysis of prospective cohort studies. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Sep 20;58(13):1378-85.

[8] - Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation*. 2003;107(3):363.

[9] - Zambon JP, Mendonça RR, Wroclawski ML, Karam Junior A, Santos RD, Carvalho JA, Wroclawski ER. Cardiovascular and metabolic syndrome risk among men with and without erectile dysfunction: case-control study. *Sao Paulo Med J*. 2010 May;128(3):137-40.

[10] - Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005; 18: 1440-63.

[11] - Espinola-Klein C, Rupprecht HJ, Bickel C, Lackner K, Savvidis S, Messow CM, Munzel T, Blankenberg S; AtheroGene Investigators. Different calculations of ankle-

brachial index and their impact on cardiovascular risk prediction. *Circulation*. 2008 Aug 26;118(9):961-7.

[12] - Ewing DJ, Martyn CN, Young RJ and Clarke BF. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. *Diabetes Care*. 1985 8, 491-8.

[13] – Neumann C, Schmid H. Standardization of a computerized method for calculating autonomic function test responses in healthy subjects and patients with diabetes mellitus. *Braz J Med Biol Res*. 1997 Feb;30(2):197-205.

[14] - Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, Freeman R, Horowitz M, Kempler P, Lauria G, Malik RA, Spallone V, Vinik A, Bernardi L, Valensi P; Toronto Diabetic Neuropathy Expert Group. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care*. 2010 Oct;33(10):2285-93.

[15] - Levey AS, Greene T, Kusek JW, et. al. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine. *J Am Soc Nephrol*. 11:A0828, 2000.

[16] - Zelmanovitz T, Gross JL, Oliveira JR, Paggi A, Tatsch M, Azevedo MJ. The receiver operating characteristics curve in the evaluation of a random urine specimen as a screening test for diabetic nephropathy. *Diabetes Care*. 1997 Apr;20(4):516-9.

[17] - Wilson PW, Pencina M, Jacques P, Selhub J, D'Agostino R Sr, O'Donnell CJ. C-reactive protein and reclassification of cardiovascular risk in the Framingham Heart Study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2008;1(2):92.

[18] - Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, Heagerty AM, Kjeldsen SE, Laurent S, Narkiewicz K, Ruilope L, Rynkiewicz A, Schmieder RE, Boudier HA, Zanchetti A, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hellems I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Erdine S, Kiowski W, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Lindholm LH, Viigimaa M, Adamopoulos S, Agabiti-Rosei E,

Ambrosioni E, Bertomeu V, Clement D, Erdine S, Farsang C, Gaita D, Lip G, Mallion JM, Manolis AJ, Nilsson PM, O'Brien E, Ponikowski P, Redon J, Ruschitzka F, Tamargo J, van Zwieten P, Waeber B, Williams B, Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension, European Society of Cardiology.

[19] - Rhoden EL, Telöken C, Sogari PR, Vargas Souto CA. The use of the simplified International Index of Erectile Function (IIEF-5) as a diagnostic tool to study the prevalence of erectile dysfunction. *Int J Impot Res.* 2002 Aug;14(4):245-50.

[20] - Yang G, Pan C, Lu J. Prevalence of erectile dysfunction among Chinese men with type 2 diabetes mellitus. *Int J Impot Res.* 2010 Sep-Oct;22(5):310-7.

[21] - Isidro ML. Sexual dysfunction in men with type 2 diabetes. *Postgrad Med J.* 2012 Mar;88(1037):152-9.

[22] - Fortmann SP, Ford E, Criqui MH, Folsom AR, Harris TB, Hong Y, Pearson TA, Siscovick D, Vinicor F, Wilson PF; CDC; AHA. CDC/AHA Workshop on Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease: Application to Clinical and Public Health Practice: report from the population science discussion group. *Circulation.* 2004 Dec 21;110(25):e554-9.

[23] - From AM, Scott CG, Chen HH. The development of heart failure in patients with diabetes mellitus and pre-clinical diastolic dysfunction a population-based study. *J Am Coll Cardiol.* 2010 Jan 26;55(4):300-5.

[24] - El-Sakka AI, Morsy AM, Fagih BI. Severity of erectile dysfunction could predict left ventricular diastolic dysfunction in patients without overt cardiac complaint. *J Sex Med.* 2011 Sep;8(9):2590-7.

[25] - Zambon JP, Mendonça RR, Wroclawski ML, Karam Junior A, Santos RD, Carvalho JA, Wroclawski ER. Cardiovascular and metabolic syndrome risk among men with

and without erectile dysfunction: case-control study. *Sao Paulo Med J.* 2010 May;128(3):137-40.

[26] - Chuang YC, Chung MS, Wang PW, Lee WC, Chen CD, Chang HW, Yang KD, Chancellor MB, Liu RT. Albuminuria is an independent risk factor of erectile dysfunction in men with type 2 diabetes. *J Sex Med.* 2012 Apr;9(4):1055-64.

[27] - Vinik AI, Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Circulation.* 2007 Jan 23;115(3):387-97.

[28] - Valensi P, Sachs RN, Harfouche B, Lormeau B, Paries J, Cosson E. Predictive value of cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients with or without silent myocardial ischemia. *Diabetes Care.* 2001; 24: 339–343.

[29] - Debono M, Cachia E, Cassar A, Calleja N, Mallia M, Vassallo J. Is erectile dysfunction a sentinel symptom for cardiovascular autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes? *Andrologia.* 2008 Feb;40(1):1-6.

[30] - Newman, A.B., Tyrrell, K.S. and Kuller, L.H. (1997) Mortality over four years in SHEP participants with a low ankle-arm index. *J Am Geriatr Soc* 45, 1472-8.

[31] - Resnick HE, Lindsay RS, McDermott MM, Devereux RB, Jones KL, Fabsitz RR, Howard BV. (2004) Relationship of high and low ankle brachial index to all-cause and cardiovascular disease mortality: the Strong Heart Study. *Circulation* 109, 733-9.

[32] - van der Meer, IM, Bots ML, Hofman A, del Sol AI, van der Kuip DA, Witteman JC. (2004) Predictive value of noninvasive measures of atherosclerosis for incident myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation* 109, 1089-94.

[33] - Fukui M, Tanaka M, Okada H, Iwase H, Mineoka Y, Senmaru T, Ohnishi M, Mogami S, Kitagawa Y, Yamazaki M, Hasegawa G, Nakamura N. Five-item version of the international index of erectile function correlated with albuminuria and subclinical atherosclerosis in men with type 2 diabetes. *J Atheroscler Thromb.* 2011;18(11):991-7.

[34] - Ponholzer A, Gutjahr G, Temml C, Madersbacher S. Is erectile dysfunction a predictor of cardiovascular events or stroke? A prospective study using a validated questionnaire. *Int J Impot Res* 2010;22: 25–9.

[35] - Gazzaruso C, Solerte SB, Pujia A, Coppola A, Vezzoli M, Salvucci F, Valenti C, Giustina A, Garzaniti A. 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.

[36] - Hotaling JM, Walsh TJ, Macleod LC, Heckbert S, Pocobelli G, Wessells H, White E. Erectile Dysfunction Is Not Independently Associated with Cardiovascular Death: Data from the Vitamins and Lifestyle (VITAL) Study. *J Sex Med*. 2012 Jul 3.

Table 1: Clinical characteristics of participants according to the presence or absence of erectile dysfunction

Characteristic	Without erectile dysfunction (n = 32)	With erectile dysfunction (n = 82)	p
Age (years)	56.8 ± 6.0	56.7 ± 5.7	0.95
Caucasian	20 (62.5)	66 (80.5)	0.78
Duration of diabetes (years)	8 (5.3 - 14)	10 (5 - 16)	0.27
Body mass index (kg/m²)	30.1 ± 3.1	30.0 ± 4.3	0.61
Waist (cm)	105.5 ± 7.4	103.7 ± 10.5	0.31
Systolic blood pressure (mmHg)	146.2 ± 16.3	152.3 ± 20.6	0.13
Diastolic blood pressure (mmHg)	83.1 ± 7.9	86.1 ± 12.4	0.12
Smoking			0.55
No	9 (32.1)	26 (35.6)	
Yes	3 (10.7)	13 (17.8)	
Former	16 (57.1)	34 (46.6)	
Cardiovascular diseases			
Acute myocardial infarction	5 (17.9)	13 (17.8)	1.00
Coronary artery bypass grafting	1 (3.6)	3 (4.1)	1.00
Percutaneous coronary intervention	4 (14.3)	10 (13.7)	1.00
Heart failure	2 (7.1)	2 (2.7)	0.31
Stroke	4 (14.3)	5 (6.8)	0.26
Antidiabetics			
Metformin	27 (96.4)	64 (87.7)	0.28
Sulphonylurea	11 (39.9)	30 (41.1)	1.00
Insulin	10 (35.7)	29 (39.4)	0.89
Other	0	1 (1.4)	1.00
Antihypertensives			
Diuretic	23 (82.1)	51 (69.9)	0.32
Angiotensin converting enzyme inhibitor	22 (78.6)	58 (79.5)	1.00
Angiotensin II receptor blocker	1 (3.6)	6 (8.2)	0.67
Calcium channel blocker	10 (35.7)	22 (30.1)	0.76
Beta blocker	14 (50)	37 (50.7)	1.00
Other	7.1 (7.1)	13 (17.8)	0.22
Antiplatelets	18 (64.3)	55 (75.3)	0.39
Statin	22 (78.6)	57 (78.1)	1.00
HbA1c (%)	7.7 ± 1.7	8.3 ± 1.7	0.10
Total cholesterol (mg/dL)	169.7 ± 32.6	170.2 ± 38.8	0.94
HDL cholesterol (mg/dL)	38 (34 - 47)	35 (31 - 41)	0.08
Triglycerides (mg/dL)	144 (99.5 - 208.3)	151 (104 - 267)	0.27
Glomerular filtration rate (mL/min)	87.9 (75.2 - 99.6)	78.7 (63.3 - 95.0)	0.15
Albuminuria (mg/L)	9.8 (3.3 - 101.5)	11.3 (4.7 - 61.8)	0.53

Continuous variables are expressed as mean ± standard deviation or median (interquartile range). Categorical variables are expressed as number (%). Glomerular filtration rate was calculated by the MDRD equation. HbA1c: glycated hemoglobin. Student's *t*-test, Mann-Whitney, chi-square and Fisher's exact test.

Table 2: Cardiovascular risk assessment of participants according to the presence or absence of erectile dysfunction

Characteristic	Without erectile dysfunction (n = 32)	With erectile dysfunction (n = 82)	p
C-reactive protein (mg/L)	1.8 (0.57 – 5.62)	2.94 (0.55 – 7.67)	0.43
ABPM (mmHg)			
24h mean systolic blood pressure	131.2 ± 12.1	131.7 ± 19.5	0.91
24h mean diastolic blood pressure	79.3 ± 8.1	78.7 ± 8.0	0.70
Daytime systolic blood pressure	134.5 ± 12.1	134.1 ± 15.3	0.91
Daytime diastolic blood pressure	82.3 ± 8.7	80.6 ± 9.1	0.38
Night systolic blood pressure	123.5 ± 15.5	127.1 ± 17.3	0.32
Night diastolic blood pressure	72.7 ± 9.5	72.0 ± 10.3	0.74
Cardiovascular autonomic neuropathy*			0.84
Absent	9 (32.1)	27 (26.7)	
Early	11 (39.3)	22 (30.1)	
Confirmed	6 (21.4)	19 (26.0)	
Severe	2 (7.1)	5 (6.8)	
Ankle-brachial index	1.11 (1.0 – 1.2)	1.13 (1.0 – 1.2)	0.37

Continuous variables are expressed as mean ± standard deviation or median (interquartile range). Categorical variables are expressed as number (%). ABPM: ambulatory blood pressure monitoring. Student's *t* test, Mann-Whitney, Chi-Square.

*Thirteen patients could not be classified due to artifacts that made it impossible to interpret the electrocardiogram.

Table 3: Echocardiography variables related to cardiac chamber diameters, left ventricular hypertrophy and diastolic function according to the presence or absence of erectile dysfunction

Characteristics	Without erectile dysfunction (n = 32)	With erectile dysfunction (n = 82)	P
Cardiac chamber diameters			
Aorta (cm)	3.46 ± 0.3	3.38 ± 0.3	0.23
Left Atrium (cm)	3.88 ± 0.5	4.02 ± 0.4	0.12
LVSD (cm)	3.03 ± 0.3	3.07 ± 0.5	0.57
LVDD (cm)	4.91 ± 0.4	4.80 ± 0.5	0.28
Right Ventricle (cm)	2.25 ± 0.2	2.18 ± 0.3	0.25
LVEF (%)	68.10 ± 3.9	64.91 ± 7.3	0.004
Left ventricular hypertrophy			
RWT	0.44 ± 0.1	0.43 ± 0.1	0.46
Septum Thickness (cm)	1.10 ± 0.1	1.06 ± 0.1	0.13
PW Thickness (cm)	1.05 ± 0.2	1.00 ± 0.1	0.80
LVMI (g/m ²)	117.9 ± 32.6	107.10 ± 31.7	0.12
LAVI (mL/m ²)	27.3 ± 8.1	30.00 ± 9.0	0.16
Diastolic function			
E wave velocity (m/s)	0.75 ± 0.2	0.73 ± 0.2	0.61
A wave velocity (m/s)	0.76 ± 0.2	0.78 ± 0.2	0.72
E wave DT (m/s)	235.7 ± 48.3	231.1 ± 38.9	0.60
A wave length (cm/s)	202.5 ± 47.4	183.8 ± 46.0	0.07
E/A ratio (m)	0.98 ± 0.3	0.99 ± 0.31	0.87
E' wave velocity (m/s)	0.10 ± 0.1	0.08 ± 0.10	0.46
A' wave velocity (m/s)	0.09 ± 0.02	0.09 ± 0.03	0.90
E/E'ratio	9.9 ± 2.4	10.82 ± 4.3	0.17
IVRT (m/s)	107.6 ± 16.2	115.4 ± 23.1	0.06

Data are mean ± SD. LVSD: Left ventricular systolic diameter; LVDD: Left ventricular diastolic diameter; LVEF: left ventricular ejection fraction; RWT: relative wall thickness; PW: posterior wall; LVMI: left ventricular mass index; LAVI: left atrial volume index; IVTR: isovolumetric relaxation time; DT: E wave deceleration time. Student's *t* test.

Table 4: Echocardiography variables related to cardiac chamber diameters, left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction according to the presence or absence of erectile dysfunction and C reactive protein >3 mg/L

Characteristics	Without erectile dysfunction (n = 32)	With erectile dysfunction and CRP > 3 mg/L (n = 39)	P
Cardiac chamber diameters			
Aorta (cm)	3.46 ± 0.3	3.37 ± 0.3	0.21
Left Atrium (cm)	3.88 ± 0.5	4.05 ± 0.4	0.10
LVSD (cm)	3.03 ± 0.3	3.04 ± 0.4	0.93
LVDD (cm)	4.91 ± 0.4	4.80 ± 0.5	0.33
Right Ventricle (cm)	2.25 ± 0.2	2.22 ± 0.2	0.62
LVEF (%)	68.10 ± 3.9	65.40 ± 6.4	0.04*
Left ventricular hypertrophy			
RWT	0.44 ± 0.1	0.44 ± 0.1	0.44
Septum Thickness (cm)	1.10 ± 0.2	1.08 ± 0.2	0.44
PW Thickness (cm)	1.05 ± 1.2	1.01 ± 0.1	0.30
LVMI (g/m ²)	117.9 ± 32.5	110.2 ± 30.3	0.32
LAVI (mL/m ²)	27.35 ± 8.1	29.90 ± 7.8	0.21
Diastolic funtion			
E wave velocity (m/s)	0.75 ± 0.2	0.74 ± 0.2	0.93
A wave velocity (m/s)	0.76 ± 0.2	0.78 ± 0.2	0.58
E wave DT (m/s)	235.7 ± 48.3	231.1 ± 38.9	0.19
A wave length (cm/s)	202.5 ± 47.4	179.4 ± 42.5	0.05
E/A ratio (m)	0.98 ± 0.3	0.98 ± 0.3	0.49
E' wave velocity (m/s)	0.10 ± 0.1	0.09 ± 0.1	0.87
A' wave velocity (m/s)	0.09 ± 0.02	0.09 ± 0.02	0.85
E/E'ratio	9.9 ± 2.4	10.98 ± 3.9	0.19
IVRT (m/s)	107.6 ± 16.9	115.4 ± 23.2	0.07

*p M1: 0.06; p M2: 0.02; p M3: 0.03

Data are mean ± SD. LVSD: Left ventricular systolic diameter; LVDD: Left ventricular diastolic diameter; LVEF: left ventricular ejection fraction; RWT: relative wall tickness; PW: posterior wall; LVMI: left ventricular mass index; LAVI: left atrial volume index; IVTR: isovolumetric relaxation time; DT: E wave deceleration time. Student's *t* test and ANCOVA for statistical analysis. M1: ANCOVA model 1 (covariates: age and HbA1c); M2: ANCOVA model 2 (covariates: age and systolic blood pressure); M3: ANCOVA model 3 (covariates: systolic blood pressure + HbA1c).

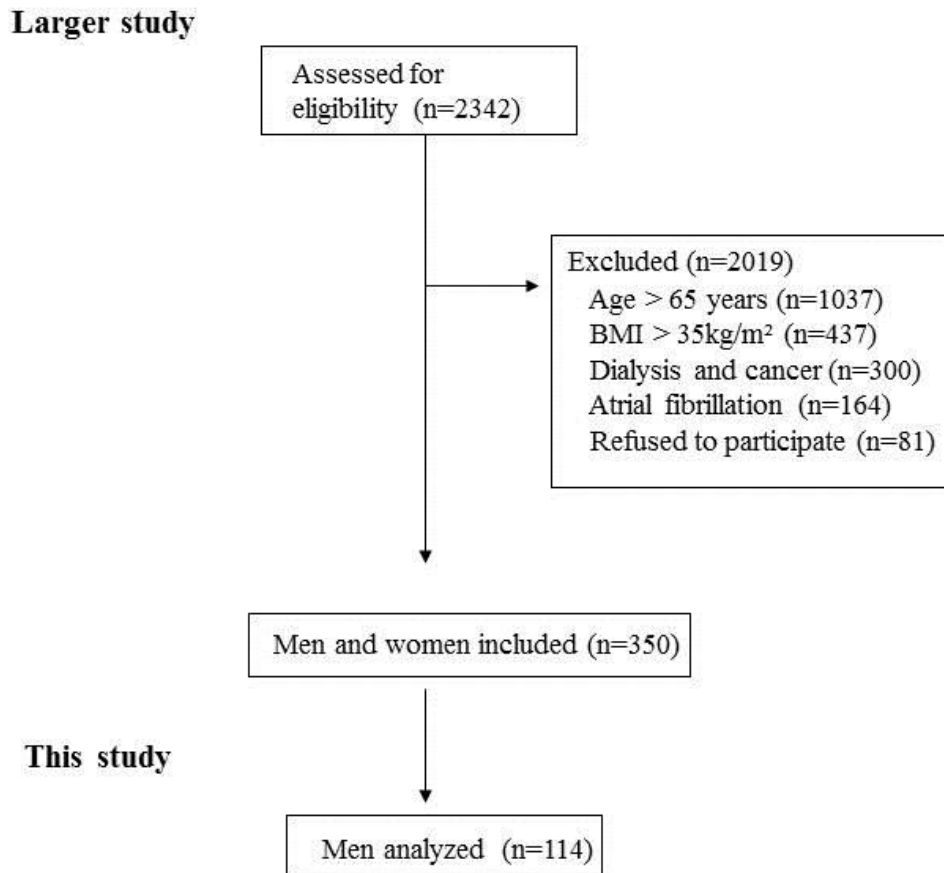
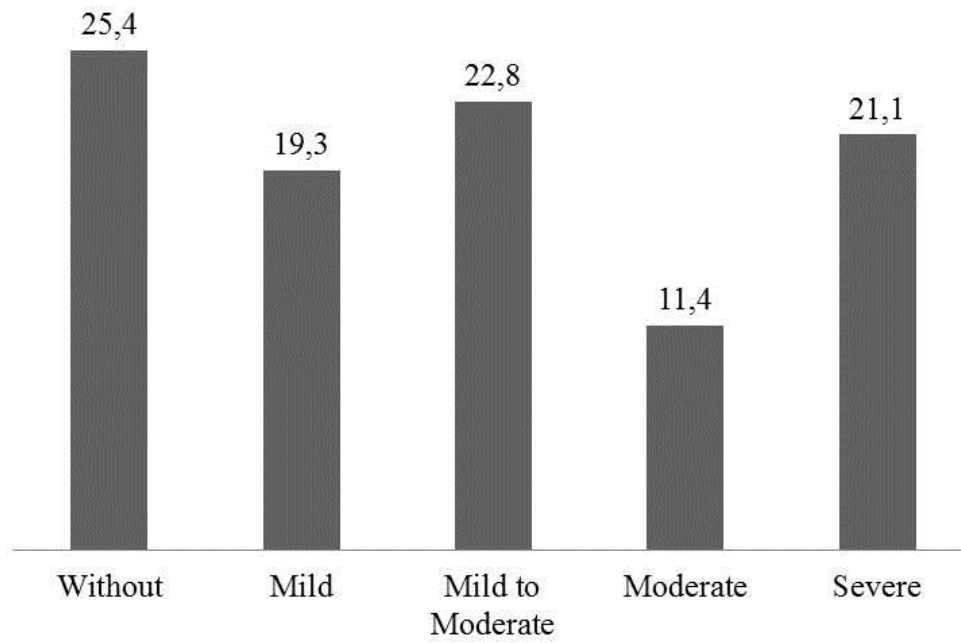
Figure 1: Diagram showing the flow of participants

Figure 2: Prevalence of erectile dysfunction by severity

11. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A prevalência de disfunção erétil em uma população de alto risco para doenças cardiovasculares avaliados pelo escore IIEF-5 foi de aproximadamente 75 por cento.

A disfunção erétil avaliada pelo escore IIEF-5 nesta amostra de pacientes diabéticos e hipertensos gravemente doentes não está associada a alterações clinicamente significativas nas variáveis ecocardiográficas, bem como com outros fatores de risco cardiovascular.

Anexos**Anexo 1. Termo de consentimento livre e esclarecido****HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE****COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA****CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO****Utilização de diferentes métodos de avaliação não invasiva para caracterização de risco cardiovascular em pacientes hipertensos portadores de diabetes mellitus tipo 2**

(Nome completo do PACIENTE - preencher em letra de forma) RG / Estado

O Sr. (a) está sendo convidado a participar de uma pesquisa que tem por objetivo avaliar o risco cardiovascular causado pela hipertensão e pelo diabetes. Para isto, serão feitos exames (Monitorização de Pressão de 24 horas (MAPA), será feito exame de fundo de olho (FO), testes de Ewing, índice tornozelo-braquial (ITB), ecocardiograma e exames laboratoriais de rotina), como descritos abaixo:

A MAPA é um exame que permite que tenhamos várias medidas de sua pressão em 24 horas, incluindo a noite. O equipamento fica acoplado ao corpo, braço e abdômen, o que pode eventualmente ser desconfortável, mas ele não pode ser retirado antes do final do exame, sob pena de comprometer o resultado final. Os riscos que o Sr. (a) ficará exposto serão insignificantes, incluindo eventual formigamento no braço durante a compressão do manguito nas medidas de pressão. O FO é a realização de uma fotografia digital do olho e exige o uso de um colírio que é rotineiramente utilizado em avaliações oftalmológicas e produz momentâneo aumento da pupila. O procedimento possui mínimos riscos de complicações que serão avaliados individualmente antes da realização do exame pelo oftalmologista responsável. O ITB consiste na verificação da pressão arterial no tornozelo e no braço, e não exige maiores recomendações. Os testes de Ewing avaliam a frequência dos batimentos de seu coração monitorados por eletrocardiograma durante a respiração e mudanças de posição. O ecocardiograma permite avaliar imagens do coração e sua função e não traz riscos. Todos os outros exames (de laboratório) serão os da rotina de sua avaliação aqui no HCPA.

Inicialmente será aplicado um questionário com dados de sua história médica e coletados dados de exame físico como peso, altura, medida da cintura e quadril e aferição da pressão arterial. Após, o Sr. (a) será encaminhado para as avaliações já referidas.

Estes exames aos quais os Sr. (a) esta sendo submetido, lhe proporcionarão benefícios imediatos e tardios. Os imediatos consistem em verificar de forma muito precisa sua pressão arterial, como está seu diabetes e a função dos seus rins. Os benéficos tardios compreendem o acompanhamento da evolução da sua doença bem como possíveis tratamentos no futuro.

Não haverá despesas pessoais para o Sr. (a) em qualquer fase desta pesquisa, incluindo exames e consultas. Também não haverá compensações financeiras relacionadas à sua participação.

Foi dada a liberdade de retirar meu consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem que isso me traga prejuízo. A informação será utilizada somente para fins de pesquisa.

A minha assinatura neste Consentimento Livre e Esclarecido dará autorização ao coordenador do estudo, ao Comitê de Ética do hospital de utilizarem os dados obtidos quando se fizer necessário, incluindo a divulgação dos mesmos, sempre preservando minha privacidade.

O voluntário que assina este documento declara ter recebido uma explicação clara e completa sobre a pesquisa acima mencionada a que se submete de livre e espontânea vontade. Posso contatar com a Dra Beatriz Schaan e equipe relacionada para esclarecimento de qualquer dúvida através dos telefones de contato 0xx51 21018127 (Dra Beatriz Schaan), ou 0xx 51 21018491 (Ambulatório de HAS do HCPA).

Assino o presente documento, em duas vias de igual teor, ficando uma em minha posse.

Porto Alegre, _____, _____, _____.
(dia) (mês) (ano)

Assinatura do Voluntário: _____

Anexo 2. Ficha clínica de atendimentoIdentificação

Nome: _____

Nº do Registro: _____ Data Nascimento: ____/____/_____

Sexo: () F () M Fones contato: 1 _____; 2 _____

Dentre as opções qual você enquadra: () 1. Branco () 2. Preto () 3. Mulato () 4. Oriental () 5. Índio () 6. Outros

História familiar de DM: () negativa () positiva : _____

Tabagismo = () Nunca fumou; () Sou fumante há ____ anos, e fumo em média ____ cigarros por dia.; () Sou ex-fumante. Parei de fumar há ____ meses/anos, fumei por ____ anos, em média ____ cigarros por dia.

Histórico

Comorbidades:

Drogas em uso:

Sim	Não	
		IAM prévio
		CRM prévia
		ACTP prévia
		IC

() IECA	() Insulina	() VDD
() Diurético	() Metformina	() AC
() ARA II	() Sulfoniluréias	() BB
() Sinvastatina	() Antiagregante	

Tempo de DM referido (anos): _____

Exame Físico

Data: / / _

PAS:

PAD:

FC:

Peso: Altura:

Cintura: Quadril:

Laboratório (validade de até 6 meses)

Glicose (mg/dL)

HbA1c (% Hb)

PCR (mg/L)

Colesterol Total (mg/dL)

Triglicérides (mg/dL)

Microalbuminúria (mg/dl)

EQU (proteínas)

Data	Checklist
	MAPA
	FO
	ITB
	TNA
	ECOCARDIO