

Statusartikel

Ugeskr Læger 2022;184:V03220227

Erekttil dysfunktion og metabolisk syndrom

Klara Kvorning Ternov¹, Peter Busch Østergren^{1, 2}, Mikkel Fode^{1, 2} & Lars Lund^{3, 4}

1) Afdeling for Urinvejssygdomme, Københavns Universitetshospital – Herlev og Gentofte Hospital, 2) Institut for Klinisk Medicin, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet, 3) Urologisk Afdeling, Odense Universitetshospital, 4) Klinisk Institut, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Syddansk Universitet

Ugeskr Læger 2022;184:V03220227

HOVEDBUDSKABER

- Erekttil dysfunktion er associeret med metabolisk syndrom.
- Mænd med erekttil dysfunktion bør udredes med BMI, taljemål, blodtryk, HbA_{1c} og lipider.
- Mænd med metabolisk syndrom skal have gennemgået livsstilsændringer (kost, rygning, alkohol og motion). Diabetes, hypertension og dyslipidæmi skal være farmakologisk velreguleret.

Erekttil dysfunktion (ED) er manglende evne til at få eller vedligeholde en erektion. Det danske SEXUS-studie undersøgte danskernes seksuelle lyst, erfaring, adfærd og holdninger [1]. Undersøgelsen fandt sted i 2017-2018 og var et studie blandt 15-89-årige danskere. Der blev i alt udsendt spørgeskemaer til 215.000 mænd og kvinder med svar fra i alt 64.706 personer. SEXUS-undersøgelsen viste bl.a., at ca. 32% af mænd > 55 år har ED, og forekomsten stiger med alderen, idet 70% har det ved en alder > 75 år [1].

ED er associeret til nedsat selvværd og livskvalitet samt dårligt fungerende parforhold [2]. ED er desuden stærkt associeret til både forekomst og udvikling af alvorlig kardiovaskulær sygdom. Dette er en vigtig erkendelse, fordi kardiovaskulære sygdom er en af de hyppigste dødsårsager blandt mænd i Danmark [3]. I en ældre undersøgelse fra 1994 fandt man, at risikoen for ED var forøget hos mænd med kendt hjerte-kar-sygdom, diabetes, hypertension og lavt niveau af højdensitetslipoprotein (HDL) [4]. Disse resultater er senere bekræftet i bl.a. European Male Aging Study, hvor ED også var associeret med hjerte-kar-sygdom, diabetes, rygning og overvægt [5]. Baggrunden for dette er formentlig en fælles patogenese, hvor rejsningsmekanismen påvirkes af de samme faktorer, som udløser hjerte-kar-sygdom. Her er det såkaldte metaboliske syndrom (MetS) centralt. Der findes forskellige definitioner af MetS, men alle omfatter en kombination af 1) relativ insulinresistens eller diabetes, 2) overvægt, 3) forhøjet blodtryk og 4) dyslipidæmi. Formålet med denne statusartikel er at give et overblik over ED hos mænd med MetS.

REJSNINGSFUNKTIONEN OG ÅRSAGER TIL EREKTIL DYSFUNKTION HOS MÆND MED METABOLISK SYNDROM

Ved seksuel stimulation tilvejebringes den naturlige erektion ved, at erektionscentret i rygmarvens S2-S4-segment sender signal gennem de kavernøse nerver til penis, hvor der frigøres nitrogenoxid (NO) og acetylkolin. Dette fører til øget blodtilstrømning til penis og til en stigning i den intracellulære koncentration af cyklisk guanosin-3,5-monofosfat (cGMP) samt fald i den intracellulære koncentration af calcium og dermed relaksation af den glatte muskulatur. Corpus cavernosum fyldes med blod, og mekanoreceptorer i endotelet frigør endnu mere NO, så erektionen når sit maksimum. Det øgede tryk i corpus cavernosum resulterer i en kompression af

venolerne under tunica albuginea, hvilket forhindrer venøst tilbageløb. Erektionen aftager, når de sympatiske nerver genaktiveres efter seksuel aktivitet, og cGMP nedbrydes af fosfodiesterase-5 (PDE5). Dysfunktion af hvert af disse elementer kan medføre ED, hvilket altså kan udløses af vaskulære årsager og nerveskade [6].

Ved åreforkalkning nedsættes blodgennemstrømningen til penis, hvilket kan resultere i svagere rejsninger. Da graden af aterosklerose antages at være relativt ensartet i kroppen, og da de penile arterier har en mindre diameter (1-2 mm) end koronararterier (3-4 mm), vil symptomer i form af ED give sig til udtryk før kardielle sygdomme. ED opstår derfor oftest 3-5 år før symptomatisk kardiovaskulær sygdom og er dermed et vigtigt symptom for opportunistisk screening [3, 7]. Denne teori er kendt som småkarshypotesen. En anden teori er, at endoteldysfunktion er den væsentligste faktor i udviklingen af ED, idet rejsningsmekanismen er mere følsom over for dette end andre dele af kredsløbet [8].

Ved MetS er der en systemisk inflammatorisk tilstand, som kan medføre endoteldysfunktion, hvilket i sig selv kan give rejsningsbesvær [8]. Endotelet er her præget af en proinflammatorisk og protrombotisk tilstand karakteriseret ved en reduktion i produktionen af vasodilatorer, især NO [9]. Forhøjede værdier af flere cirkulerende inflammatoriske markører øger sværhedsgraden af ED. De inflammatoriske markører har vist sig at hæmme produktionen af NO, hvilket resulterer i vedligeholdelse af vasokonstriktion i corpora cavernosa [8, 10].

En kombination af ovenstående mekanismer ses ved rygning. Tobak kan forårsage hjerte-kar-sygdom og ED ved nikotininduceret hypertension, endotelskade og nedsat NO-medieret vasodilatation [11].

Endelig kan nerveskade af forskellig ætiologi forårsage ED. Ved ED og MetS er det udviklingen af perifer neuropati, som er bekymrende. Både hyperglykæmi og MetS er associeret med udvikling af perifer neuropati [12].

SAMMENHÆNG MELLE MEREKTI DYSFUNKTION OG METABOLISK SYNDROM

Flere studier har påvist en sammenhæng mellem MetS og en øget risiko for ED. I en metaanalyse af otte tværsnitsstudier med i alt 12.067 patienter fandt man, at risikoen for ED var 2,7 gange forøget hos mænd med MetS i forhold til mænd uden MetS. I alle inkluderede studier fandt man en positiv association mellem ED og MetS, om end der var en stor studievariation i effektstørrelsen (oddsratio (OR): 1,34-12,02) [13].

Diabetes mellitus

Det er velkendt, at mænd med diabetes har en øget risiko for ED med en forekomst på 35-90%. Ydermere udvikler mænd med diabetes ED 10-15 år tidligere end baggrundsbefolkningen [14].

ED forekom hos 33% af 1.503 mænd med nyligt (< 24 måneder) diagnosticeret type 2-diabetes (T2D) i et observationelt studie [15]. Det bemærkes dog, at forekomsten og sværhedsgraden steg med varigheden af T2D. Dårlig glykæmisk kontrol og insulinkrævende T2D var positivt associeret med ED i en systematisk oversigt af fem tværsnitsstudier med 3.299 mænd med T2D [16].

Overvægt og abdominal fedme

Overvægt er ligeledes en af komponenterne ved MetS, som har vist sig at være en selvstændig risikofaktor for ED [14]. Mænd med ED havde højere BMI-niveau og større taljemål end mænd uden ED i en metaanalyse af 45 studier med 42.489 mænd. Desuden forekom ED 1,31 gange hyppigere hos overvægtige (BMI 25-29,9 kg/m²) og 1,60 gange hyppigere hos svært overvægtige (BMI ≥ 30 kg/m²) sammenlignet med normalvægtige mænd [17].

Hypertension

ED forekommer hyppigt (op til 68%) hos mænd med hypertension [7]. Sværhedsgraden af ED var mild hos 7,7%, moderat hos 15,4% og svær hos 45,2% i et observationelt spørgeskema studie af 104 mænd med hypertension [18]. Ydermere forekom hypertension hyppigere hos mænd med ED (42%) end hos aldersmatchende mænd uden ED (19%) i et nationalt kohortestudie [18].

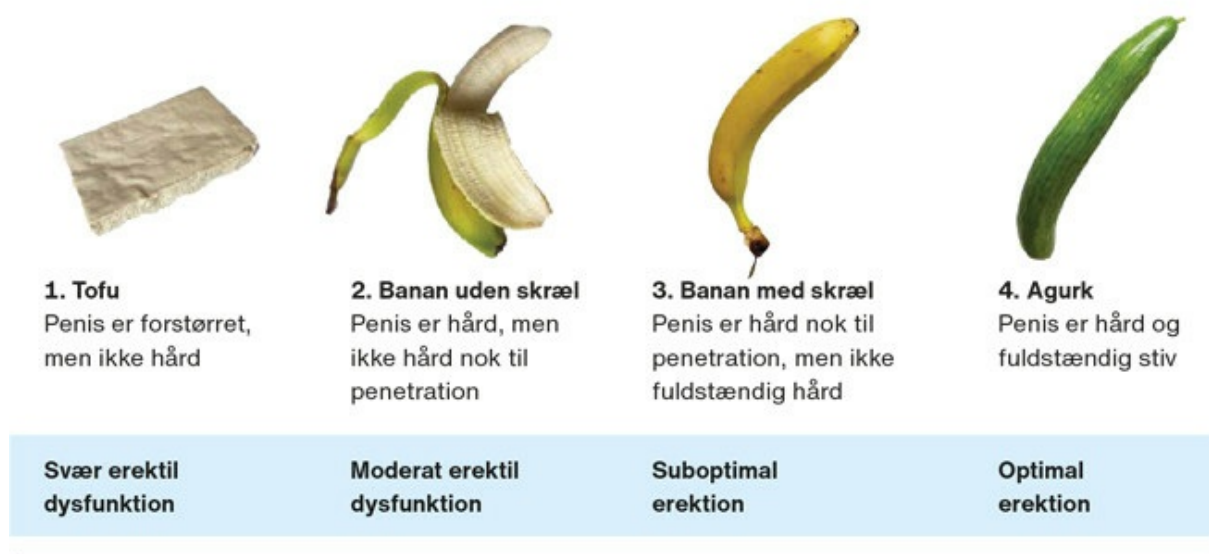
Dyslipidæmi

Dyslipidæmi øger også risikoen for ED og er en selvstændig risikofaktor for ED hos op til 42% af mænd med dyslipidæmi [19]. Desuden stiger risikoen for ED med stigende koncentration af total kolesterol, hvorimod risikoen falder med stigende koncentrationer af HDL [7]. I den tidligere nævnte metaanalyse af otte studier fandt man, at forhøjet triglyceridniveau øgede risikoen for ED med en faktor 1,27 [13].

VURDERING AF PATIENTEN MED EREKTIL DYSFUNKTION

Vurdering af patienten med ED kræver en grundig anamnese og objektiv undersøgelse. Anamnesen bør omfatte en grundig beskrivelse af symptomer, debut og udvikling af ED. Her kan man eventuelt inkludere Erection Hardness Scale (Figur 1) eller spørgeskemaer (f.eks. International Index of Erectile Function) [20]. ED kan klassificeres som primært organisk eller primært psykisk betinget, om end der ofte er tale om en blanding. Man bør derfor altid spørge ind til psykosociale forhold og partnerforhold samt sikre, at der ikke er tale om urealistiske forventninger. Hos metabolisk udsatte mænd vil der oftest også være organiske symptomer til stede, hvilket omfatter en gradvis udvikling af ED, der er til stede i alle sammenhænge (f.eks. både sammen med partner og ved masturbation) med udeblivelse af morgenrejsning [21]. Man bør spørge ind til komorbiditeter, medicinliste, misbrug og gennemgå KRAM-faktorerne (kost, rygning, alkohol og motion). Der bør foretages en grundig objektiv undersøgelse (Tabel 1) og en metabolisk screening (Tabel 2). Formålet med en god anamnese og objektiv undersøgelse er at erkende underliggende årsager til ED [22].

FIGUR 1 Vurdering af patienten med erektil dysfunktion kræver en grundig anamnese og en objektiv undersøgelse. Anamnesen bør omfatte en beskrivelse af symptomer, og til dette formål kan man evt. inkludere Erection Hardness Scale, som her er illustreret.



TABEL 1 Objektiv undersøgelse af mænd med erektil dysfunktion.

| Undersøgelse | Bemærkning |
|------------------------------|---|
| <i>Generel vurdering</i> | - |
| Vurdering af almen tilstand | |
| <i>Kardiovaskulær status</i> | - |
| Hjertestetoskopi | |
| Ankelhævelse | |
| Perifere pulse | |
| <i>Neurologisk status</i> | |
| Perifer sensorik | - |
| Perifer vibrationssans | - |
| Evt. bulbokavernøs refleks | Sjældent brugt til vurdering af neurologisk status |
| <i>Hypogonadisme</i> | - |
| Hårvækst | |
| Fedtfordeling | |
| Gynækomasti | |
| Testikelstørrelse | |
| <i>Genitalia externa</i> | Kan påvirke erektion |
| Phimosi | |
| Frenulum breve | |
| Peyronies sygdom | |
| <i>Øvrige</i> | |
| Rektal eksploration | Udføres efter individuel vurdering Vurdering af prostatatumor før evt. testosteronsubstitution Prostata er ofte forstørret ved metabolisk syndrom |

TABEL 2 Metabolisk screening af mænd med erektil dysfunktion.

| |
|-------------------------|
| <i>Undersøgelser</i> |
| BMI |
| Taljemål |
| Blodtryk |
| <i>Blodprøver</i> |
| HbA _{1c} |
| Triglycerid |
| Total kolesterol |
| Højdensitetslipoprotein |
| Lavdensitetslipoprotein |

Der kan også være indikation for at supplere blodprøver med en testosteronmåling ved subjektive eller objektive tegn på hypogonadisme, der er særligt hyppig hos diabetikere (Tabel 1). Subjektive symptomer inkluderer nedsat libido, nedsat energi og øget irriterabilitet. Man skal være opmærksom på, at selvom MetS og nedsat libido er associeret til hypogonadisme, kræves der meget lave koncentrationer af testosteron, før det i sig selv forårsager ED [7, 8, 23]. Testosteronsubstitution er indiceret ved en kombination af symptomer og biokemisk testosteronmangel. Der findes ikke en universelt accepteret grænseværdi, men i hovedparten af litteraturen betragtes værdier > 12 nmol/l som normale og værdier < 8 nmol/l som nedsatte, mens værdier herimellem repræsenterer et grænseområde. Nogle tilstande, herunder overvægt, kan medføre lave niveauer af seksualhormonbindende globulin og derved andelen af biotilgængeligt testosteron. Det gør, at koncentrationen af total testosteron kan fremstå nedsat, uden der er tale om en egentlig mangeltilstand [22].

BEHANDLING AF UNDERLIGGENDE SYGDOM

Første skridt i behandling af ED, som er associeret til underliggende MetS, er en god kontrol af de enkelte metaboliske komponenter. En omfattende tilgang med både livsstilsændringer og farmakologisk behandling har god effekt på både MetS og ED [22]. Dette indebærer bl.a. at supportere vægttab og motion samt behandle hyperkolesterolemie og hypertension. Ved diabetes bør en god glykæmisk kontrol med nærnormal koncentration af HbA_{1c} efterstræbes [14, 16]. Ydermere har middelhavsdiæt samt nedtrapning af tobak og alkohol ved overforbrug vist sig at have en gavnlig effekt på ED [6, 24].

I en metaanalyse af otte populationsbaserede studier fandt man, at moderat (OR = 0,53) og høj (OR = 0,42) fysisk aktivitet er associeret med en lavere risiko for ED sammenlignet med lav fysisk aktivitet [25]. Desuden havde mænd med ED bedring af erektil funktion, efter at de påbegyndte fysisk aktivitet (fra mild til hård konditionstræning), i samtlige ti kontrollerede interventionsstudier i en systematisk oversigtsartikel [26]. Forfatterne af ovenstående systematiske oversigtsartikel anbefaler 160 minutters moderat til hård

konditionstræning hver uge i seks måneder for at bedre den erektil funktion hos mænd, som lider af ED og fysisk inaktivitet, fedme, hypertension, MetS og/eller kardiovaskulær sygdom [26].

Vægttab hos mænd med ED og overvægt kan med fordel anbefales. I et studie af abdominalt svært overvægtige (BMI ≥ 30 kg/m², taljemål ≥ 102 cm) mænd, som modtog otte ugers lavkaloriediæt, viste 10% vægttab sig at forbedre erektionen [27].

Flere prospektive studier har afkræftet den tidligere hypotese om, at statiner øger risikoen for ED. I henhold til flere metaanalyser har statiner alene eller i kombination med PDE5-hæmmere derimod en positiv effekt på erektil funktion hos mænd med ED og dyslipidæmi [28, 29].

Behandling af hypertension med angiotensinreceptorblokkere, angiotensinkonverterende enzym-hæmmere og calciumkanalblokkere har ligeledes enten en gavnlig eller neutral effekt på ED. Behandling med thiazider og betablokkere (undtagen nebivolol) har derimod en negativ effekt på erektil funktion [19, 30].

Blodtryksbehandlingen hos patienten med hypertension og ED bør så vidt muligt tage højde for dette.

SYMPTOMBEHANDLING

Symptombehandling kan igangsættes parallelt med eller efter ovenstående behandlingstiltag for underliggende sygdom. I korte træk er førstevalgsbehandling en PDE5-hæmmer, og korrekt brug er afgørende for effekt. Man bør være opmærksom på, at patienter med neuropati kan være behandlingsresistente over for PDE5-hæmmer, ligesom denne behandling virker dårligere ved lave testosteronniveauer. Som andevalgsbehandling kan man vælge mellem penil injektionsbehandling, intrauretral alprostadil og vakuumpumpe med penisring, hvoraf førstnævnte har størst effekt. Tredjevalgsbehandling er penisimplantat. De symptomatiske behandlinger er tidligere beskrevet i Ugeskrift for Læger [21].

KONKLUSION

Mænd med ED er i øget risiko for at have MetS og bør derfor tilbydes opportunistisk screening. De enkelte komponenter af MetS er også associeret med ED, og disse bør reguleres som første skridt i behandlingen af ED. Det vigtigste er at behandle de underliggende metaboliske sygdomme (livsstilsændringer og medicinsk). Symptombehandling af ED kan opstartes parallelt eller efterfølgende.

Korrespondance Klara Kvorning Ternov. E-mail: klara.kvorning.tenov@regionh.dk

Antaget 23. juni 2022

Publiceret på ugeskriftet.dk 17. oktober 2022

Interessekonflikter Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2022;184:V03220227

SUMMARY

Erectile dysfunction and metabolic syndrome

Klara Kvorning Ternov, Peter Busch Østergren, Mikkel Fode & Lars Lund

Ugeskr Læger 2022;184:V03220227

Ugeskr Læger 2022;184:V03220227

This review covers erectile dysfunction (ED) in men with metabolic syndrome. Men suffering from metabolic syndrome, and all its components, are at increased risk of ED. Men with ED should be metabolically screened with BMI, waist circumference, blood pressure, HbA_{1c} and lipids. Components of the metabolic syndrome should be well-controlled as first step in treating ED using lifestyle changes and pharmaceutical therapies. Symptomatic treatments include phosphodiesterase type 5 inhibitors, penile injections, intraurethral medication, vacuum pumps and penile implants.

REFERENCER

1. Frisch M, Moseholm E, Andersson M et al. Sex i Danmark. Nøgletal fra Projekt SEXUS 2017-2018. Statens Serum Institut & Aalborg Universitet, 2019.
2. Tan HM, Tong SF, Ho CCK. Men's health: sexual dysfunction, physical, and psychological health - is there a link? *J Sex Med.* 2012;9(3):663-71.
3. Fode M, Sønksen J. Erektile dysfunktion kan fungere som prædiktør for kardiovaskulær sygdom. *Ugeskr Læger.* 2014;176(10A):V04130210.
4. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG et al. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol.* 1994;151(1):54-61.
5. Corona G, Petrone L, Mannucci E et al. Assessment of the relational factor in male patients consulting for sexual dysfunction: the concept of couple sexual dysfunction. *J Androl.* 2006;27(6):795-801.
6. Yafi FA, Jenkins L, Albersen M et al. Erectile dysfunction. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;2:16003.
7. Jackson G, Montorsi P, Adams MA et al. Cardiovascular aspects of sexual medicine. *J Sex Med.* 2010;7(4 Pt 2):1608-26.
8. Sanchez E, Pastuszak AW, Khera M. Erectile dysfunction, metabolic syndrome, and cardiovascular risks: facts and controversies. *Transl Androl Urol.* 2017;6(1):28-36.
9. Hadi HAR, Carr CS, Al Suwaidi J. Endothelial dysfunction: cardiovascular risk factors, therapy, and outcome. *Vasc Health Risk Manag.* 2005;1(3):183-98.
10. Leisegang K, Henkel R, Agarwal A. Obesity and metabolic syndrome associated with systemic inflammation and the impact on the male reproductive system. *Am J Reprod Immunol.* 2019;82(5):e13178.
11. Kovac JR, Labbate C, Ramasamy R et al. Effects of cigarette smoking on erectile dysfunction. *Andrologia.* 2015;47(10):1087-92.
12. Grisold A, Callaghan BC, Feldman EL. Mediators of diabetic neuropathy: is hyperglycemia the only culprit? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2017;24(2):103-111.
13. Besiroglu H, Otunctemur A, Ozbek E. The relationship between metabolic syndrome, its components, and erectile dysfunction: a systematic review and a meta-analysis of observational studies. *J Sex Med.* 2015;12(6):1309-18.
14. DeLay KJ, Haney N, Hellstrom WJ. Modifying risk factors in the management of erectile dysfunction: a review. *World J Mens Health.* 2016;34(2):89-100
15. Corona G, Giorda CB, Cucinotta D et al. Sexual dysfunction at the onset of type 2 diabetes: the interplay of depression, hormonal and cardiovascular factors. *J Sex Med.* 2014;11(8):2065-73.
16. Binmoammar TA, Hassounah S, Alsaad S et al. The impact of poor glycaemic control on the prevalence of erectile dysfunction in men with type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *JRSM Open.* 2016;7(3):2054270415622602.
17. Pizzol D, Smith L, Fontana L et al. Associations between body mass index, waist circumference and erectile dysfunction: a systematic review and META-analysis. *Rev Endocr Metab Disord.* 2020;21(4):657-666.
18. Kloner R. Erectile dysfunction and hypertension. *Int J Impot Res.* 2007;19(3):296-302.
19. Alberti L, Torlasco C, Lauretta L et al. Erectile dysfunction in heart failure patients: a critical reappraisal. *Andrology.* 2013;1(2):177-91.
20. Rosen RC, Riley A, Wagner G et al. The International Index of Erectile Function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology.* 1997;49(6):822-30.
21. Fode M, Wiborg MH, Fojecki G et al. Organisk rejsningsbesvær. *Ugeskr Læger.* 2020;182(4):V09190546.
22. Salonia A, Bettocchi C, Boeri L et al. European Association of Urology Guidelines on Sexual and Reproductive Health-2021

- update: male sexual dysfunction. *Eur Urol.* 2021;80(3):333-357.
23. Zitzmann M, Faber S, Nieschlag E. Association of specific symptoms and metabolic risks with serum testosterone in older men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(11):4335-43.
 24. Gupta BP, Murad MH, Clifton MM et al. The effect of lifestyle modification and cardiovascular risk factor reduction on erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2011;171(20):1797-803.
 25. Cheng JYW, Ng EML, Ko JSN, Chen RYL. Physical activity and erectile dysfunction: meta-analysis of population-based studies. *Int J Impot Res.* 2007;19(3):245-52.
 26. Gerbild H, Larsen CM, Graugaard C, Josefsson KA. Physical activity to improve erectile function: a systematic review of intervention studies. *Sex Med.* 2018;6(2):75-89.
 27. Khoo J, Piantadosi C, Worthley S, Wittert GA. Effects of a low-energy diet on sexual function and lower urinary tract symptoms in obese men. *Int J Obes (Lond).* 2010;34(9):1396-403.
 28. Cui Y, Zong H, Yan H, Zhang Y. The effect of statins on erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *J Sex Med.* 2014;11(6):1367-75.
 29. Cai X, Tian Y, Wu T et al. The role of statins in erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Asian J Androl.* 2014;16(3):461-6.
 30. Baumhäkel M, Schlimmer N, Kratz M et al. Cardiovascular risk, drugs and erectile function - a systematic analysis. *Int J Clin Pract.* 2011;65(3):289-98. Erratum: *Int J Clin Pract.* 2011;65(4):516.