

## TRABAJO ORIGINAL

# La disfunción eréctil se asocia a elevada prevalencia de obesidad y síndrome metabólico.

## Erectile dysfunction is associated with a high prevalence of obesity and metabolic syndrome.

Costanzo P.\*, Knoblovits P.\*, Rey Valzacchi G.\*\*, Gueglio G.\*\*, Layus O.\*\*\*, Litwak L.\*.

\* Servicio de Endocrinología, Metabolismo y Medicina Nuclear y \*\* Servicio de Urología, Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.

---

### Resumen

La disfunción eréctil (DE) afecta a un porcentaje importante de la población masculina y suele estar relacionada con enfermedades endocrino-metabólicas de las cuales la Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) es la que se asocia con mayor frecuencia, aún en pacientes con buen control glucémico. Estas observaciones unidas al hecho que la DE aparece asociada a otros componentes del síndrome metabólico (SM) tales como hipertensión arterial (HTA), obesidad abdominal, dislipidemia (DLP), aún sin considerar la hiperglucemia manifiesta, nos han orientado a considerar la hipótesis que la DE podría instalarse tempranamente, en pacientes con SM y previamente al diagnóstico de DM2.

Objetivos: Evaluar en un grupo de pacientes con DE: 1) la prevalencia de factores de riesgo metabólicos y cardiovasculares y de SM y 2) la prevalencia de tolerancia alterada a la glucosa.

Se incluyeron 77 pacientes con DE (grupo P) y 17 varones sin DE como grupo control (grupo C). La prevalencia de SM fue determinada según criterios: International Diabetes Federation (IDF) y National Cholesterol Education Program-Third Adult Treatment Panel (NCEP-ATPIII).

La prevalencia de HTA y DLP fue superior en el grupo P vs. grupo C: 82.2 % vs. 23.5 % ( $p=0.03$ ) y 68.5 % vs. 23.5 % ( $p=0.04$ ), respectivamente. Se detectaron 20 nuevos casos de HTA y 24 nuevos casos de DLP. Los pacientes del grupo P presentaron mayor perímetro de cintura y mayor índice de masa corporal vs grupo C:  $105.3 \pm 9.7$  vs.  $98.1 \pm 7.5$  cm ( $p=0.004$ ) y  $29.8 \pm 4.3$  vs.  $26.2 \pm 2.9$  kg/m<sup>2</sup> ( $p=0.0003$ ), respectivamente. La prevalencia de SM-IDF y SM-NCEP-ATPIII fue superior en el grupo P vs. grupo C: 68.5 % vs. 23.5 % ( $p=0.04$ ) y 52.1 % vs 11.8 % ( $p=0.02$ ), respectivamente. No se observaron diferencias en la prevalencia de tolerancia alterada a la glucosa.

Los pacientes con DE presentan una elevada prevalencia de HTA, DLP, obesidad y SM. La detección temprana de éstos factores en pacientes con DE provee una oportunidad única para prevenir la progresión a DM2 y enfermedad cardiovascular.

---

**Dirección Postal:** Hospital Italiano de Buenos Aires, Gascón 450, (1181), CABA. **TE:** 4959-0200, int 4859.

**Correspondencia a:** pablo.costanzo@hospitalitaliano.org.ar

**Palabras clave:** Disfunción eréctil; síndrome metabólico; tolerancia alterada a la glucosa; factores de riesgo cardiovascular.

**Key Words:** Erectile dysfunction; Metabolic syndrome; Impaired glucose tolerance; Cardiovascular risk factors.

## Abstract

**Introduction:** The erectile dysfunction (ED) is associated with metabolic and endocrine diseases and with high frequency to Type 2 Diabetes Mellitus (DM2), even with good glycemic control. Besides ED is associated with others metabolic syndrome (MS) components like hypertension (HT), obesity and dyslipidemia (DLP), without hyperglycemia. These observations has guided us to consider the hypothesis that ED could be installed early in patients with the MS and previously to DM2 diagnosis.

**Aims:** To evaluate in a ED patients group: 1) metabolic and cardiovascular risk factors and MS prevalence; 2) impaired glucose tolerance prevalence.

**Methods:** We included 77 patients with ED (group P). Control group: 17 men without ED (group C). Exclusion criteria: pharmacologic, anatomic or endocrine ED (hypogonadism or hyperprolactinemia), DM2, prior prostatic surgery or chronic illnesses. The erectile function was rated according the International Index of Erectile Function 5. Multiple metabolic and cardiovascular risk factors were evaluated: HT, DLP, obesity, smoking and sedentarism lifestyle. The MS was evaluated according the International Diabetes Federation (IDF) and National Cholesterol Education Program-Third Adult Treatment Panel (NCEP-ATPIII) criteria.

**Results:** The prevalence of HT and DLP was higher in group P vs group C: 82.2 % vs 23.5 % ( $p=0.03$ ) and 68.5 % vs 23.5 % ( $p=0.04$ ), respectively. Twenty new cases of HT and 24 new cases of DLP were detected. Group P patients had a higher waist circumference and body mass index than group C ones:  $105.3 \pm 9.7$  vs  $98.1 \pm 7.5$  cm ( $p=0.004$ ) and  $29.8 \pm 4.3$  vs  $26.2 \pm 2.9$  kg/m<sup>2</sup> ( $p=0.0003$ ), respectively. The prevalence of MS-IDF and MS-NCEP-ATPIII was higher in group P vs group C: 68.5 % vs 23.5 % ( $p=0.04$ ) and 52.1 % vs 11.8 % ( $p=0.02$ ), respectively. No differences were found in impaired glucose tolerance prevalence.

**Conclusion:** Men with ED have a high prevalence of HT, DLP, obesity and MS. Early detection of these factors in patients with ED provides an unique opportunity for DM2 and cardiovascular disease prevention.

## Introducción

La disfunción eréctil (DE) afecta a un porcentaje importante de la población masculina, con una prevalencia estimada del 35 % en hombres entre 40 y 70 años<sup>(1,2)</sup>. La DE suele estar relacionada con enfermedades endocrino-metabólicas de las cuales la Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) es la que se asocia con mayor frecuencia<sup>(3)</sup>. En efecto, la prevalencia de DE en pacientes con DM2 es superior al 50 %. Los mecanismos fisiopatológicos involucrados serían la neuropatía y la microangiopatía resultantes de un mal control metabólico<sup>(4,5)</sup>. Si bien, suele verse la asociación de DE con niveles glucémicos elevados, es frecuente observar DE en pacientes diabéticos con buen control glucémico<sup>(5,6)</sup>. Estas observaciones unidas al hecho que la DE aparece asociada a otros componentes del síndrome metabólico (SM)<sup>(7,8)</sup> tales como hipertensión arterial (HTA), obesidad abdominal, dislipidemias (DLP), etc., aún sin considerar la hiperglucemia manifiesta, nos han orientado a considerar la hipótesis que

la DE podría instalarse tempranamente, en pacientes con SM y previamente al diagnóstico de DM2.

## Objetivos

Nos propusimos, en el presente estudio, evaluar en un grupo de pacientes con DE: 1) la prevalencia de factores de riesgo metabólicos y cardiovasculares y de SM y 2) la prevalencia de tolerancia alterada a la glucosa.

## Material y Métodos

Se evaluaron 94 varones de 40 a 70 años de edad, con pareja estable en los últimos 6 meses, que consultaron al Sector Andrología de los Servicios de Endocrinología o Urología del Hospital Italiano. Del total de varones, 77 eran pacientes con DE (grupo P) y 17 varones sin DE fueron incluidos como grupo control (grupo C); los grupos fueron apareados por edades.

Se consideraron los siguientes criterios de exclusión: DE de etiología medicamentosa, anatómica (Enfermedad de La Peyronie) o endocrinológica (hiperprolactinemia e hipogonadismo), diagnóstico previo de Diabetes mellitus tipo 1 o tipo 2, abuso de alcohol, antecedente de cirugía prostática o pelviana y enfermedad crónica severa.

En ambos grupos se realizó:

**Interrogatorio:** antecedentes personales de HTA, DLP, enfermedades generales, tabaquismo, consumo de alcohol, toma de medicamentos, horas y tipo de actividad física por semana. El grado de actividad física fue evaluado según una escala propuesta en The Da Qing IGT and Diabetes Study<sup>(9)</sup>.

**International Index of Erectile Function (IIEF-5):** cuestionario validado para evaluar el grado de DE que consta de 5 preguntas con 5 respuestas posibles por pregunta con puntajes del 1 al 5 (10). Se consideró DE con score IIEF-5 <21; con este punto de corte el cuestionario tiene 98 % de sensibilidad y 88 % de especificidad para diagnóstico de DE.

**Examen físico:**

- peso (kg) y talla (m) en balanza con altímetro.
- perímetro de cintura (cm) medido con cinta milimetrada a la altura del ombligo, paciente de pie.
- tensión arterial (mmHg) en una sola toma, paciente sentado.

Se realizó cálculo del índice de masa corporal (IMC) según la fórmula: peso (kg)/talla(m<sup>2</sup>). Se consideró normal: IMC < 25 kg/m<sup>2</sup>, sobrepeso: IMC 25 - 29.9 kg/m<sup>2</sup> y obesidad: IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>.

**Laboratorio:** luego de ayuno nocturno de 12 horas, se procedió a la toma de muestra de sangre a las 8:00 a.m., para medición de:

- Testosterona total (Método RIA DSL vr: 2.8-8.8 ng/mL)
- Testosterona biodisponible (Método cálculo de

Vermeulen; v.r: 0.8-6 ng/mL)

- Colesterol total (Método Punto final-Enzimático)
- HDL (Método Enzimático-Directo)
- LDL (Método Cálculo Friedewald Modificado)
- Triglicéridos (Método Punto Final-Enzimático-Thinder)
- Glucemia (Método enzimático-Consumo de O<sub>2</sub>) basal y a los 120 minutos posteriores a la ingestión de 75 g de glucosa en 375 ml de H<sub>2</sub>O.

Se realizó test de tolerancia oral a la glucosa a todos los pacientes independientemente del valor de glucemia basal en ayunas. Se consideró normal un valor de glucemia a los 120 minutos < 140 mg/dL; tolerancia alterada a la glucosa un valor de glucemia a los 120 minutos entre 140 y 199 mg/dL y DM2 cuando este valor fuera ≥ 200 mg/dL.

Se evaluó la prevalencia de SM según las definiciones habitualmente más utilizadas: International Diabetes Federation (IDF) y National Cholesterol Education Program-Third Adult Treatment Panel (NCEP-ATPIII) en ambos grupos (Tabla 1).

Se considera SM según IDF a la presencia de obesidad abdominal (diámetro de cintura ≥94 cm) más 2 de los otros criterios.

Se considera SM según NCEP-ATPIII a la presencia de 3 o más de los criterios propuestos.

**Análisis estadístico:** Los datos fueron analizados utilizando InStat Statistical Software (GraphPad, Software, versión 3.01); se utilizaron como test estadísticos: Mann-Whitney y test de t para muestras no pareadas y Chi cuadrado. Los datos se presentan como X ± DE. Se consideró significativo un valor de p<0.05.

Los pacientes y controles firmaron consentimiento informado y el estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Italiano de Buenos Aires.

Tabla 1: Definiciones de síndrome metabólico según IDF y NCEP-ATPIII. (8,11)

	IDF	NCEP-ATPIII
Glucemia en ayunas (mg/dL)	≥100	≥110
Tensión arterial (mmHg) *	≥130/85	≥130/85
Colesterol HDL (mg/dL) *	<40	<40
Triglicéridos (mg/dL) *	≥150	≥150
Diámetro de cintura (cm)	≥94	>102

\* o toma de medicación para el tratamiento de los mismos.

**Resultados**

De los 77 pacientes con DE (grupo P) evaluados, 2 fueron excluidos por hipogonadismo normogonadotrófico y otros 2 por detección de DM2 al realizar el test de tolerancia oral a la glucosa. En el grupo C, no se detectaron casos de hipogonadismo, hiperprolactinemia o DM2.

No hubo diferencias de edad al comparar los grupos: grupo P  $60.1 \pm 9.1$  y grupo C  $55.8 \pm 8.3$  años, respectivamente. El tiempo de evolución de la DE fue de  $3.7 \pm 3.6$  años de evolución.

Con respecto a los factores de riesgo metabólicos y cardiovasculares, los pacientes del grupo P presentaron una mayor prevalencia de HTA y DLP con respecto al grupo C: 82.2 % vs. 23.5 % ( $p=0.03$ ) y 68.5 % vs. 23.5 % ( $p=0.04$ ), respectivamente. No hallamos diferencias respecto de la prevalencia de tabaquismo: grupo P 15.1 % y grupo C 5.9 % y sedentarismo: grupo P 60.3 % y grupo C 47.1 %, respectivamente. (Figura 1)

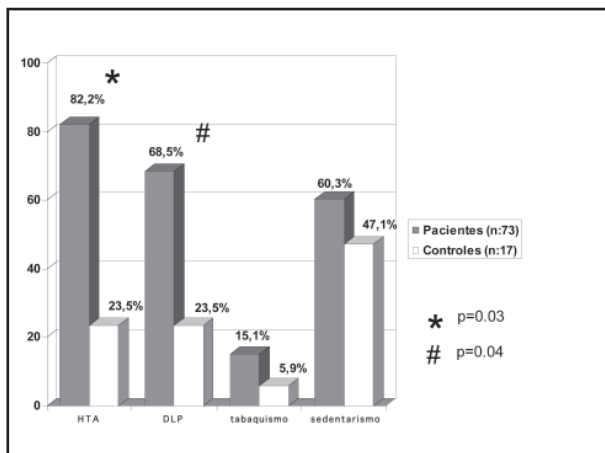
A través de la evaluación de los diferentes componentes del SM, en el grupo P se detectaron 20 casos nuevos de HTA y 24 casos nuevos de DLP.

Los pacientes del grupo P presentaron mayor diámetro de cintura y mayor IMC con respecto a los del grupo C:  $105.3 \pm 9.7$  vs.  $98.1 \pm 7.5$  cm ( $p=0.004$ ) y  $29.8 \pm 4.3$  vs.  $26.2 \pm 2.9$  kg/m<sup>2</sup> ( $p=0.0003$ ), respectivamente.

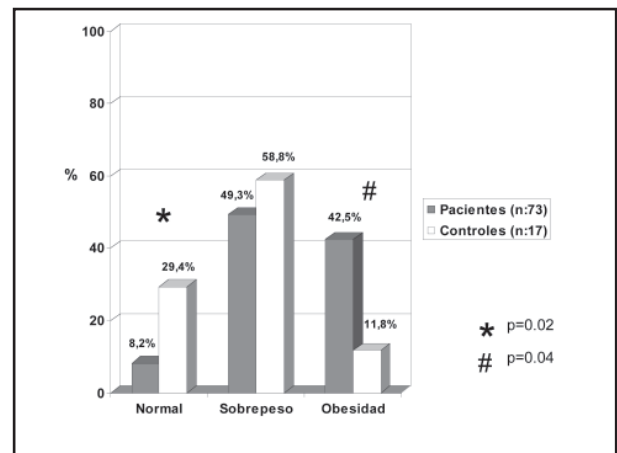
Además, se observó menor porcentaje de pacientes con IMC normal en el grupo P: 8.2 % vs. grupo C: 29.4 % ( $p=0.02$ ), y mayor prevalencia de obesidad en el grupo P: 42.5 % vs grupo C: 11.8 % ( $p=0.04$ ). (Figura 2)

La prevalencia de SM teniendo en cuenta tanto la definición de la IDF como la de NCEP-ATPIII fue superior en el grupo P en comparación con el grupo C (Tabla 2).

No hubo diferencias significativas en la prevalencia de tolerancia alterada a la glucosa entre los pacientes del grupo P y los del grupo C: 16.4 % y 6.7 %, respectivamente.



**Figura 1:** Prevalencia de factores de riesgo metabólico y cardiovascular en pacientes del grupo P en comparación con los del grupo C.



**Figura 2:** Comparación del IMC entre grupo P y grupo C.

**Tabla 2:** Prevalencia de SM según criterios IDF y NCEP-ATPIII.

	grupo P (n:73)	grupo C (n:17)	p
SM-IDF	68.5 %	23.5 %	= 0.04
SM-NCEP-ATPIII	52.1 %	11.8 %	= 0.02

## Discusión

La DM2 y la enfermedad cardiovascular figuran entre las principales causas de mortalidad a nivel mundial. El diagnóstico de estas enfermedades no se realiza tempranamente, sobre todo en varones, estimándose que el diagnóstico de DM2 en ellos se efectúa 4 a 7 años luego del comienzo de la enfermedad<sup>(12)</sup>. Cerca del 50 % de las muertes por enfermedad coronaria ocurren precisamente en esta etapa. Este retraso en el diagnóstico determina que gran parte del daño vascular provocado ya esté presente y sea irreversible.

Los pacientes que presentan SM (caracterizado por DLP, HTA, hiperglucemia y obesidad central) tienen dos veces mayor riesgo de evolucionar a DM2 y tres veces mayor riesgo de padecer enfermedad coronaria con respecto a los sujetos que no lo presentan<sup>(13)</sup>. Por lo tanto, es de suma importancia la detección e intervención temprana en dichos pacientes para prevenir su evolución a las patologías mencionadas.

La erección es un fenómeno neuro-mio-vascular, donde el óxido nítrico (ON) liberado por las células endoteliales juega un rol determinante, permitiendo la relajación del músculo liso con la consecuente repleción sanguínea de los cuerpos cavernosos. El aumento de los radicales libres producido por diferentes factores de riesgo (HTA, DLP, obesidad, tabaquismo, sedentarismo, hiperglucemia) puede facilitar el estrés oxidativo que reduce la producción y disponibilidad de ON con la consiguiente aparición de DE<sup>(14-16)</sup>.

El objetivo de nuestro estudio fue determinar si los pacientes con DE presentan mayor prevalencia tanto de SM como también alteraciones en el metabolismo glucídico.

Al evaluar marcadores de riesgo metabólico y cardiovascular, se halló una mayor prevalencia de HTA y DLP en los pacientes con DE. Además, en este grupo se detectaron 20 nuevos casos de HTA y 24 casos de DLP no diagnosticados previamente. Los pacientes con DE tuvieron mayor diámetro de cintura, IMC y mayor prevalencia de obesidad con respecto a los controles.

Diferentes autores han documentado previamente una mayor prevalencia de obesidad y de

otros factores de riesgo cardiovasculares como HTA y DLP entre los pacientes con DE en comparación con la población general<sup>(17-18)</sup>

En nuestro estudio hallamos una mayor prevalencia de SM en los pacientes con DE comparados con el grupo control tanto utilizando la definición de la IDF: 68.5 % vs. 23.5 % ( $p=0.04$ ), como la del NCEP-ATPIII: 52.1 % vs. 11.8 % ( $p=0.02$ ), respectivamente.

Corona G. y col.<sup>(19)</sup> evaluaron la prevalencia de SM según criterios IDF y NCEP-ATPIII en 1086 pacientes de  $51.9 \pm 12.8$  años con disfunción sexual, entre los que incluyeron sujetos con disminución del deseo, eyaculación precoz, eyaculación retardada y DE (984 pacientes). Hallaron una prevalencia de SM de 44.7 % según criterios IDF y 32 % según criterios NCEP-ATPIII.

Si bien la prevalencia de SM es menor a la hallada en nuestro estudio, esto podría deberse al hecho de haber incluido un grupo heterogéneo de pacientes (no sólo con DE, sino con disfunción del deseo y de la eyaculación). Además, en nuestro estudio la edad media de los pacientes es 10 años mayor; otra diferencia de diseño es que en el estudio de Corona y col. no se utilizó una herramienta objetiva para la caracterización de la DE, sino que se basó en el relato del paciente.

Otro estudio<sup>(20)</sup> que evaluó también la prevalencia de SM según criterios NCEP-ATPIII en 154 pacientes de 53.5 años con DE orgánica halló resultados similares al nuestro, la HTA fue el factor de riesgo más prevalente asociado a DE y el 12 % de los pacientes presentaron tolerancia alterada a la glucosa. El 43 % de los pacientes presentó SM.

Hemos observado una mayor prevalencia de tolerancia alterada a la glucosa en el grupo de pacientes con DE, aunque la diferencia no fue significativa.

Fisiopatológicamente el SM presenta insulino-resistencia (IR) y este mecanismo podría explicar la asociación entre DE y SM. La IR se acompaña de una disminución importante en los niveles de ON debido a menor síntesis y liberación de ON combinado con un consumo exagerado del mismo en tejidos expuestos a altas concentraciones de radicales libres<sup>(21)</sup>. La disminución en los niveles de ON determinaría el comienzo de la disfunción

endotelial en las diferentes arterias del organismo comprometiendo el mecanismo de vasodilatación<sup>(22)</sup>. Es muy probable que esta disfunción endotelial esté presente también en los cuerpos cavernosos, comprometiendo en este caso los mecanismos eréctiles.

El pequeño diámetro (1-2 mm) y el relativamente alto contenido de células endoteliales y musculares lisas por unidad de volumen de tejido comparado con otros órganos, determina que las arterias cavernosas sean más susceptibles al daño por estrés oxidativo<sup>(23)</sup>.

La presencia de disfunción eréctil debiera orientarnos a la búsqueda de factores de riesgo metabólicos y cardiovasculares, así como a la detección de síndrome metabólico en el paciente que la padece. La identificación de los mismos permitiría una intervención terapéutica temprana con el objetivo de prevenir la progresión a Diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular.

#### Agradecimiento

Este trabajo contó con el apoyo y el auspicio de la Fundación DIEM (para la investigación en Diabetes, Ednocrinología y Medicina Molecular)

#### Bibliografía:

1. **Feldman H. A., Goldstein L., Hatzichristou D. G. y col.** Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol* 151: 54-61, 1994.
2. **Jackson G., Betteridge J., Dean J. y col.** A systematic approach to erectile dysfunction in the cardiovascular patient: a consensus statement. *Int. J. Clin Pract* 53: 445-451, 1999.
3. **McCulloch D. K., Campbell I.W., Wu F. C., y col.** The prevalence of diabetic impotence. *Diabetologia* 18:279-83, 1980.
4. **Ziegler D.** Management of erectile dysfunction in diabetic patients. *Diabetes Nutr Metab* 15: 58-65, 2002.
5. **Fedele D., Coscelli C., Santeusano F. y col.** Erectile dysfunction in diabetic subjects in Italy. Gruppo Italiano Studio Deficit Erettile nei Diabetici. *Diabetes Care* 21: 1973-1977, 1998.
6. **Solomon H., Man J., Wierzbicki A. S. y col.** Erectile dysfunction: cardiovascular risk and the role of the cardiologist. *Int J Clin Pract* 57: 96-99, 2003.
7. **Grundy S. M., Brewer H. B., Cleeman J. L. y col.** Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 109: 433-438, 2004.
8. **Expert Panel Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults.** Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 285: 2486-2497, 2001.
9. **Pan X. R., Li G. W., Hu Y. H. y col.** Effects of diet and exercise in preventing NIIDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care* 20: 537-544, 1997.
10. **Rosen R. C., Capelleri J. C., Smith M. D. y col.** 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. *International Journal of Impotence Research* 11: 319-326, 1999.
11. **Alberti K., Zimmet P., Shaw J.** Metabolic syndrome-a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabetic Medicine* 23: 469-480, 2006.
12. **Harris M., Klein R., Welborn T. y col.** Onset of NIDDM occurs at least 4-7 yr before clinical diagnosis. *Diabetes Care* 15: 815-819, 1992.
13. **Isomaa B., Almgren P., Tuomi T. y col.** Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 24: 683-689, 2001.
14. **Jones R. W., Rees R. W., Minhas S. y col.** Oxygen free radicals and the penis. *Expert Opin Pharmacother* 3: 889-897, 2003.
15. **Jeremy J. I., Angelini G. D., Khan M. y col.** Platelets, oxidant stress and erectile dysfunction: an hypothesis. *Cardiovasc Res* 46: 50-54, 2000.
16. **Sullivan M. E., Thompson C. S., Dashwood M. R. y col.** Nitric oxide and penile erection: is

- erectile dysfunction another manifestation of vascular disease? *Cardiovas Res* 43: 658-665, 1999.
17. **Virag R., Bouilly P., Frydman D.** Is impotence an arterial disorder? A study of arterial risk factors in 440 impotent men. *Lancet* 1: 181-184, 1985.
  18. **Walczak M. K., Lokhandwala N., Hodge M. B. y col.** Prevalence of cardiovascular risk factors in erectile dysfunction. *J Gen Specif Med* 5: 19-24, 2002.
  19. **Corona G., Mannucci E., Petrone L. y col.** A comparison of NCEP-ATPIII and IDF metabolic syndrome definitions with relation to metabolic syndrome-associated sexual dysfunction. *J Sex Med* 4: 789-796, 2007.
  20. **Bansal T. C., Guay A. T., Jacobson J. y col.** Incidence of metabolic syndrome and insulin resistance in a population with organic erectile dysfunction. *J Sex Med* 2: 96-103, 2005.
  21. **Cersosimo E., De Fronzo R.** Insulin resistance and endothelial dysfunction: the road map to cardiovascular diseases. *Diabetes/Metabolism research and reviews* 22: 423-436, 2006.
  22. **Mc Farlane S., Banerji M., Sowers J. R.** Insulin resistance and Cardiovascular Disease. *J Clin Endocrinol Metab* 86: 713-719, 2001.
  23. **Kim Y. W., Park S. Y., Kim J. Y. y col.** Metformin restores the penile expression of nitric oxide synthase in high-fat-fed obese rats. *Journal of Andrology* 28: 555-560, 2007.