

Diabetes, metabool- syndroom en erectiestoornissen

Jean-Jacques Legros

Diensthoofd endocrinologie, eenheid voor psychoneuro-endocrinologie, CHU de Liège, ULg

KEYWORDS: DIABETES – METABOLIC SYNDROME –
ERECTILE DYSFUNCTION – ANDROGENIC DEFICIT

We weten al lang dat diabetes een oorzaak is van stoornissen van de seksuele functie bij de man (*erectile dysfunction, ED*). In een grote populatie van Italiaanse diabetespatiënten vonden Fedele et al (1) een prevalentie van ED van gemiddeld 26% bij type 1-diabetespatiënten en van 37% bij type 2-diabetespatiënten. De prevalentie steeg met de leeftijd (10-maal hoger bij mannen van 70 tot 79 jaar dan bij mannen van 19 tot 29 jaar). Diabetes heeft ook een invloed op de seksualiteit van de vrouw, maar de prevalentie blijkt bij hen toch veel lager te zijn en de pathogenese ervan is minder goed onderzocht.

Bij mannen is aangetoond dat de ED vooral wordt veroorzaakt door de vasculaire, neurologische en endocriene complicaties ten gevolge van diabetes. De recente erkenning van het metabool syndroom (MS), dat gekenmerkt wordt door viscerale obesitas, een verminderde gevoeligheid voor insuline (dus metabool nauw verwant met type 2-diabetes) en circulatiestoornissen, heeft de aandacht gevestigd op de mogelijke rol van androgeendeficiëntie in de pathogenese van ED.

In dit korte overzicht bespreken we eerst de pathogenese van de seksuele complicaties bij diabetes en daarna definiëren we het metabool syndroom volgens de nieuwe criteria en bespreken we het verband tussen het metabool syndroom en erectiestoornissen. We zullen daarvoor enkele recente literatuurgegevens en oude publicaties van onze groep gebruiken over het verband tussen stoornissen van het koolhydraatmetabolisme en erectiestoornissen.

Diabetes

De *American Diabetes Association* raadt aan diabetes in te delen naargelang de etiologie en niet meer op basis van de behandeling (type 1, vroeger insulinedependente of juveniele diabetes genoemd en type 2, vroeger niet-insulinedependente of maturity onset diabetes genoemd).

Buiten uitzonderlijke aandoeningen wordt diabetes bij mannen hoofdzakelijk veroorzaakt door insulinetekort of insulineresistentie. Insulinetekort is meestal van immunologische of 'idiopathische' oorsprong en is zelden het gevolg van een trauma of een pancreatitis. Insulinetekort dient met insuline te worden behandeld (type 1). Insulineresistentie is waarschijnlijk van gemengde oorsprong (voeding en genetische factoren), treedt vaak laat op (hoewel meer en meer gevallen bij jongere patiënten worden beschreven en wordt behandeld met niet-farmacologische maatregelen en geneesmiddelen die de werking van insuline op de receptoren van vooral spieren en hersenen verhogen (type 2). Naarmate de β -cellen van het pancreas uitgeput raken, moeten ook type 2-diabetespatiënten behandeld worden met insuline.

De prevalentie van diabetes in de algemene bevolking is minstens 5% en stijgt progressief met de jaren. De prevalentie van type 2-diabetes wordt sterk onderschat omdat de ziekte vaak wordt gebanaliseerd. Gewoonlijk wordt aangenomen dat er 3 tot 4 type 2-diabetespatiënten zijn voor 1 type 1-diabetespatiënt.

De diabetische **complicaties** worden vaak in twee groepen ingedeeld: ten eerste de **acute** complicaties (uitdroging, ketoacidotisch coma: komt vooral voor bij type 1-

diabetes) en **chronische** complicaties. Deze laatste correleren met de duur van de ziekte en de mate van metabole ontregeling en treden vooral op bij type 1-diabetes, al komen ze ook voor bij type 2-diabetes. Het zijn vooral de type 1-diabetespatiënten die chronische complicaties ontwikkelen door insulinedeficiëntie (insuline regelt niet alleen het glucosemetabolisme, maar heeft ook meerdere trofische en anaboliserende effecten), maar er worden ook almaar meer complicaties beschreven bij type 2-diabetes. Het insulinetekort en de chronische hyperglykemie maken de patiënten trouwens zeer gevoelig voor infecties, vooral van de urogenitale streek, één van de mogelijke oorzaken van disfunctie van de mannelijke seksualiteit (2).

De **chronische complicaties** bestaan vooral uit vasculaire en neurologische complicaties (voornamelijk door aantasting van de microcirculatie van de zenuwen) en zijn te wijten aan een chronisch verhoogde glycosylering van eiwitten bij beide types van diabetes.

De eerste studies op seksuologisch vlak werden vooral uitgevoerd bij type 1-diabetes, klinisch het best omschreven ziektebeeld. De angst voor de dagelijkse controle van de glucosurie vroeger en de glykemie nu, de angst voor hyper- en hypoglykemisch coma die hun als een zwaard van Damocles boven het hoofd hangt, en schuldgevoelens over het feit dat ze de ziekte zouden kunnen overdragen op hun kinderen, verklaren gedeeltelijk de het psychologische aspect van de seksuele stoornissen. De laatste jaren is dat probleem grotendeels opgelost dankzij zelfcontrole en zelfmonitoring van de behandeling. Toch worden er worden steeds meer vasculaire complicaties vastgesteld, zowel bij type 1-diabetes als bij type 2-diabetes. Een mogelijke verklaring hiervoor is dat de duur van de

diabetes toeneemt dankzij de toenevende levensverwachting. Het kan ook zijn dat er vaker complicaties worden opgespoord dankzij meer gesofisticeerde technieken.

De prevalentie van type 2-diabetes wordt sterk onderschat omdat de ziekte vaak wordt gebanaliseerd. Gewoonlijk wordt aangenomen dat er 3 tot 4 type 2-diabetespatiënten zijn voor 1 type 1-diabetespatiënt.

De vasculaire complicaties worden klassiek ingedeeld in **macroangiopathie** met perifere (claudicatio intermittens) of centrale (cerebrovasculair accident) atherosclerose en **microangiopathie** door aantasting van de basale membraan van de capillairen. Microangiopathie leidt tot nefropathie, retinopathie en neuropathie (vooral sensibele neuropathie, hoewel ook het ortho- en het parasympathische zenuwstelsel kunnen worden aangetast).

Wat de **erectiefunctie** betreft, is het gemakkelijk te begrijpen dat de som van atherosclerose van de arteria dorsalis penis, aantasting van de sensibele somatische neuronen van de glans (nervus pudendus S3-S4) en aantasting vooral van de parasympathicus (pelviene zenuw S2-S3 die verantwoordelijk is voor de ontremming van de actieve vasoconstrictie in rust), vaak uitmondt in een ED die soms ernstig kan zijn.

Wat de **bloedvaten** betreft, hebben recentere studies aangetoond dat aantasting van de endotheelfunctie en een verhoogde apoptose door oxidatieve letsels ten gevolge van de chronische hyperglykemie ook belangrijk zijn (3, 4).

Naast een effect op de penis kunnen de neuropathie en de angiopathie ook de teelballen aantasten en de androgene functie afzwakken. Dit blijkt echter minder belangrijk te zijn,

behalve bij patiënten met ernstige vasculaire complicaties. Daarenboven is het vooral de concentratievrije testosteron die daalt, eerder dan de totale testosteron. Dat is te verklaren

door de matige stijging van het blokkerende transportproteïne, het *Sex Hormone Binding Globulin* (SHBG), dat vaak wordt gezien bij diabetespatiënten (5).

In een uitstekende recente klinische studie hebben Alexopoulou et al (6) de klinische kenmerken en het hormonale profiel vergeleken bij type 1-diabetespatiënten met (n = 24) of zonder (n = 27) ED. De patiënten met ED zijn ouder en hebben een hogere bloeddruk dan de patiënten zonder. De ED correleert trouwens met de ernst van de neurologische en macrovasculaire complicaties. Die patiënten – dat vermoedde men al, maar nu is het effectief bewezen – nemen ook vaker antihypertensiva, protonpompremmers en antidepressiva in dan de groep zonder ED.

Een interessante vaststelling is dat de andere plasma-androgenen ($\Delta 4$ -androstenedion, DHEA, DHEAs) dalen terwijl de LH-concentratie matig maar significant verhoogd is (6mIE/ml \pm 4,6 versus 3,5 \pm 3; p < 0,02).

Wij toonden vroeger eenzelfde beeld van matige daling van de testosteronspiegel en een matig verhoogde LH-spiegel aan bij patiënten met glucose-intolerantie en hyperinsulinisme bij een glucosetolerantietest (een beeld dat dus aanleunt bij dat van type 2-diabetes) (7). Dit 'endocrinologische beeld' van perifere gonadale insufficiëntie werd ook bevestigd door Corona et al (8) bij patiënten met type

2-diabetes. Dat beeld is anders dan wat wordt gezien bij psychogene ED: bij die patiënten werd inderdaad een lage testosteronconcentratie gemeten, maar wel met een normale of lage

moet dus eerst worden nagegaan of de patiënt fysiek in staat is om een voldoende grote erectie te krijgen. Een androgeensubstitutie therapie die de libido verhoogt, maar geen objec-

(*National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel III* (NCEP-ATPIII) gewijzigd. De definitie van de IDF is universeel, vooral doordat ze een andere drempel voor de buikomtrek hanteert voor Europa dan voor de Verenigde Staten (**Tabel 1**).

Naast een effect op de penis kunnen de neuropathie en de angiopathie ook de teelballen aantasten en de androgene functie afzwakken.

LH-concentratie, wat dus eerder getuigt van een centrale disfunctie (9, 10). De erectiestoornissen bij type 1- en type 2-diabetes zijn dus vooral toe te schrijven aan perifere aantasting, met een tendens tot hypergonadotroop hypogonadisme tot gevolg. Het is belangrijk een dergelijk hypogonadisme op te sporen. Een behandeling met fosfodiësteraseremmers werkt immers enkel als er voldoende testosteronimpregnatie is (stimulerend effect op het NO-synthase). Als een testosteronsubstitutie therapie aangewezen is, dient men echter voorzichtig te werk te gaan. We hebben inderdaad aangetoond dat patiënten met

tieve verbetering van de erectiestoornis geeft, zou immers extra frustrerend kunnen werken, met agressiviteit en angst als gevolg. In dergelijke gevallen dient een chirurgische behandeling (vooral plaatsing van een prothese) te worden overwogen.

Het metabool-syndroom (MS)

Het metaboolsyndroom leunt dicht aan bij type 2-diabetes, want het combineert obesitas en insulineresistentie. Eerst werd een consensus-

Zoals mijn collega en vriend André Scheen (13) zeer goed zei, onderstreept de definitie van het metaboolsyndroom de pathogene rol van het abdominale vetweefsel en vestigt ze de aandacht op het schadelijke effect van een verhoogde buikomtrek, op de gezondheid ook al is de verhoging maar matig. De definitie zegt echter niets over de evaluatie van het cardiovasculaire risico of over de seksuele gevolgen.

In een zeer goed gedocumenteerde psychologische studie hebben Corona et al (14) 803 consecutieve patiënten onderzocht die zich hadden aangemeld op de dienst andrologie voor een probleem van ED. Ze hebben bij deze patiënten de NCEP-ATPIII-criteria toegepast. Bij 29,4% van deze patiënten stelden ze een MS vast. 96,5% van de patiënten met een MS klaagde over ED en 36% over een verminderd seksueel verlangen.

Het belangrijkste punt bij de diagnose van SM is de buikomtrek. Die weerspiegelt immers (hoewel weinig precies) de viscerale vetmassa, die overigens preciezer kan worden geanalyseerd met bifotonabsorptiometrie (DEXA = *Dual Energy X-ray Absorptiometry*). Het teveel aan visceeraal vetweefsel resulteert in een verhoogde productie van vrije vetzuren, die via de vena portae rechtstreeks inwerken op de lever. Dit leidt tot een verhoogde synthese van triglyceriden in de lever, triglyceriden die worden opgenomen in de VLDL-partikels. Doordat de insulineresistentie stoornissen van de lipolyse veroorzaakt, worden dan kleinere, zeer atherogene LDL-partikels gevormd. De toevoer

Tabel 1: Definitie van het metaboolsyndroom (13).

NCEO-ATP III (2001) MS indien	IDF (2005) MS indien
≥ 3 van de volgende 5 componenten:	toename van de buikomtrek (M > 94; V > 80cm in Europa; M > 102; V > 88 in de VS) en ≥ 2 van de volgende:
Toename van de buikomtrek (M > 102; V > 88cm)	Bloeddruk ≥ 130/85 ²
Bloeddruk ≥ 130/80	Triglyceriden ≥ 150mg/dl ^{1,2}
Triglyceriden ≥ 150mg/dl ¹	HDL-C < 40 (M); ≤ 50 (V) mg/dl ^{1,2}
HDL-C < 40 (M); < 50 (V) mg/dl ¹	Glykemie ≥ 100mg/dl ¹
Glykemie ≥ 110mg/dl ¹	

1. Nuchtere waarden
2. Medicamenteuze behandeling van de afwijking

een normaal testosteron depressiever en angstiger zijn dan patiënten met een gedaald testosteron (11). Vooraleer een androgeensubstitutie therapie te starten met progressief hogere doses, eventueel in combinatie met fosfodiësteraseremmers (12),

definitie geformuleerd door de cardiologen, daarna formuleerden de diabetologen een tweede versie.

De International Diabetes Federation (IDF) heeft onlangs de criteria van de Amerikaanse cardiologen uit 2001

van vrije vetzuren naar de lever stimuleert bovendien de plaatselijke glucoseproductie, waardoor de glykemie stijgt.

In de periferie treden de vrije vetzuren in competitie met glucose en gaan ze dus het perifere verbruik van glucose (vooral in de spieren en misschien ook in de hersenen) tegen. Belangrijk is dat die toevoer van vetzuren de fosforylering van de insulinerceptoren in de spieren door het proteïnekinase C stimuleert, wat leidt tot vernietiging van de insulinerceptor en dus tot insulineresistentie. De postprandiale glykemie stijgt doordat er perifeer minder glucose wordt verbruikt, vooral omdat insulineresistentie van de spieren de spiermassa en dus de spieractiviteit zal verminderen. Het teveel aan vrije vetzuren leidt vooral tot leversteatose (leververvetting) en zou het risico van plotselinge dood door ventriculaire ritmestoornissen verhogen, terwijl de hyperglykemie, de hypertensie en de afwijkingen van de lipoproteïnen atherosclerose in de hand werken.

Onlangs werd beweerd dat een teveel aan visceraal vetweefsel een laaggraadig inflammatoir syndroom zou veroorzaken. De ontstekingsmediatoren en vooral $TNF\alpha$, en interleukine 6 werken insulineresistentie in de hand. Ook de stijging van de leptinespiegel en de daling van adiponectine, een antagonistisch hormoon van de adipocyten, werken insulineresistentie in de hand (15). Op het laatste congres van de *American Endocrine Association* (Boston, juni 2006) werd een poster gepresenteerd die aantoonde dat er een significante negatieve correlatie bestond tussen de plasmatestosteronconcentratie en het CRP-gehalte ($r: -0,43; p < 0,0001$) (16). Ook de androgene functie van mannen met een MS is verstoord. Over het algemeen daalt de testosteronspiegel, wat gepaard gaat met een daling van het SHBG (17). Dat laat

vermoeden dat de vrije of biologisch actieve testosteron minder daalt. Maar die daling, ook al is ze niet groot, kan wel significant zijn op metabool vlak. Een behandeling met testosteron bij mannen ouder dan 50 jaar vermindert immers de totale en de LDL-cholesterol zonder effect op de HDL en vermindert ook de viscerale vetmassa (18).

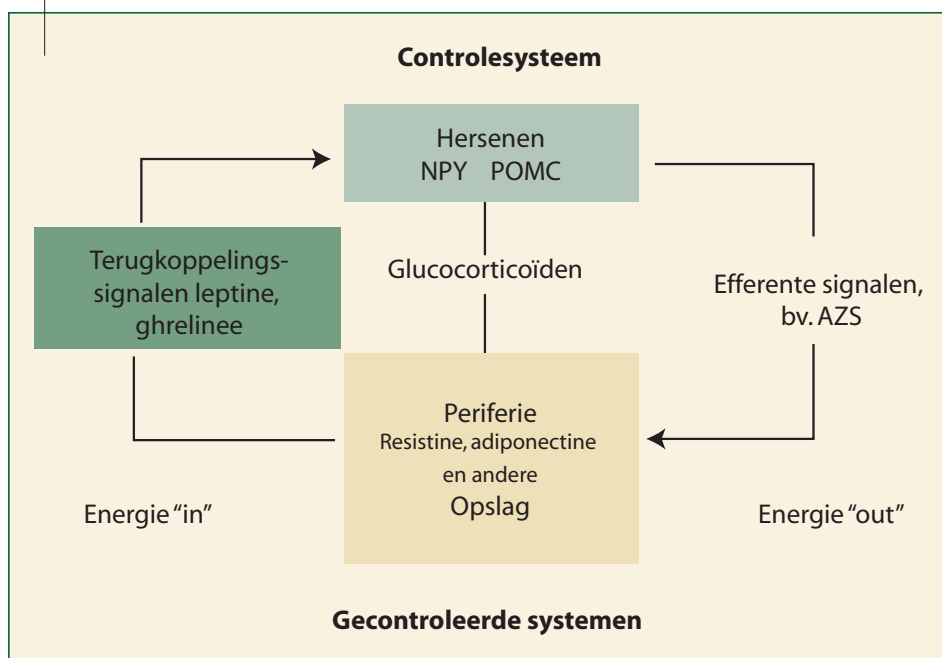
den aantoonde, remt oestradiol de gonadotrope functie bij de man (19). Toch een kanttekening. Oestrogenen in hoge doses zouden een schadelijk effect kunnen hebben op de gonadale as en dus viscerale obesitas, maar waarschijnlijk zijn toch normale doses noodzakelijk opdat het testosteron zou kunnen beschermen tegen die obesitas. De zeldzame mannen met een mutatie van de oestrogeen-

Erectiestoornissen bij diabetes lijken vooral toe te schrijven aan perifere aantasting met een tendens tot hypergonadotroop hypogonadisme tot gevolg.

Het relatieve hypogonadisme bij het MS zou eerder van centrale (laag normaal LH ondanks een matig gedaald testosteron) dan van perifere oorsprong zijn zoals bij diabetes. Dat is dus mogelijk toe te schrijven aan het remmende effect van de pro-inflammatoire cytokines, vooral IL6, op de gonadotrope as (zie hoger). Ook het

receptor vertonen immers niet alleen een ernstige osteoporose, maar ook een duidelijk verhoogd cardiovasculair risico, glucose-intolerantie, atherosclerose en een hoogrisicoprofiel voor serumlipiden. Die parameters verbeteren bij toediening van oestrogenen. De hypothese is dus dat een totale afwezigheid van oestrogenen

Figuur 1: Schema van de centrale en perifere eetlustregelende controlemechanismen (Rohner-Jeanrenaud F, persoonlijke mededeling).



aromatase in het vetweefsel zou een rol kunnen spelen. Dat enzym verhoogt immers de productie van oestradiol. Zoals wij vele jaren gele-

of zeer sterk gedaalde oestrogeenspiegels het metabool syndroom in de hand zouden werken, terwijl een evenwichtige "balans" tussen andro-

genen en oestrogenen (vooral oestra-diol) die complicatie zou kunnen voorkomen (20).

Interessant is verder dat volgens recente gegevens de negatieve correlatie tussen de BMI en de plasma-testosteron-concentratie enkel zou opgaan bij een matig verhoogde BMI. Een dergelijke relatie wordt niet meer teruggevonden bij zeer ernstige obesitas. Dat vestigt opnieuw de aandacht op het belang van het metabolisme van de viscerale vetten, eerder dan op het totale overgewicht. Studies van Smith et al (21) hebben onlangs bevestigd dat gonadale insufficiëntie een rol speelt bij het ontstaan en het verergeren van viscerale obesitas. Zij hebben inderdaad aangetoond dat blokkade van de gonadotrope as door een superagonist van het LHRH bij mannen met prostaatkanker de gevoeligheid voor insuline in bijna 12% van de gevallen vermindert en de vetmassa verhoogt met ongeveer 4%. Wij toonden eerder aan dat er geen correlatie bestaat tussen de afgifte van insuline en verschillende androgene parameters bij patiënten met hyperinsulinisme en ED (22).

Figuur 1 toont de perifere (leptine in het vetweefsel en ghreline in het spijsverteringskanaal) en centrale [neuro-peptide Y (NPY), Propiomelanocortine (POMC)] factoren die de eetlust regelen en de plaats van het autonome zenuwstelsel.

Gezien de vele onderlinge relaties tussen het endocriene systeem en het vetweefsel vermoeden we dat er een interactief schema bestaat dat uitmond in een vicieuze cirkel (**Figuur 2**). Het teveel aan vetweefsel dat het gevolg is van een verhoogde aromataseactiviteit en een toename van de pro-inflammatoire factoren zoals IL6, kan de relatieve remming van het LH en dus van het testosteron verklaren.

Recente gegevens tonen aan dat de omgekeerde relatie tussen de BMI en de plasma-testosteron-concentratie enkel opgaat bij een matig verhoogde BMI.

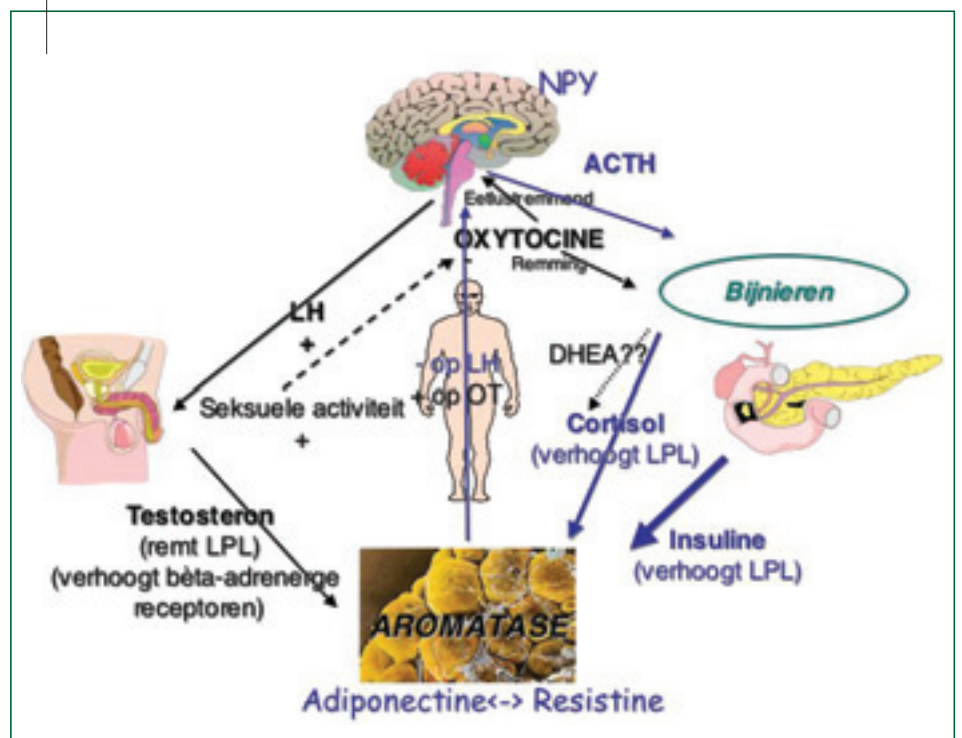
Daardoor vermindert de gunstige remmende werking van testosteron op het lipoproteïnelinepase (LPL). Ter herinnering: het is het LPL dat de opslag van triglyceriden bevordert, vooral in de spieren, wat de toestand van insulineresistentie en dus een verhoogde secretie van insuline in de hand werkt. De insuline verhoogt op haar beurt de activiteit van het lipoproteïnelinepase.

Omgekeerd weten we dat de synthese en de secretie van oxytocine (zusterhormoon van vasopressine in de neurohypofyse) toenemen onder invloed van oestrogenen (9) en verhoogd zijn bij obesitas. Door remming van de corticotrope as (23) zou dat eerder gunstig zijn, vermits het

zou moeten leiden tot een daling van de cortisolspiegel. Het is bekend dat cortisol het lipoproteïnelinepase activeert, vooral in het abdominale vetweefsel.

Tot slot is het interessant om weten dat studies bij ratten aantonen dat factoren die de eetlust regelen, ook een rol zouden kunnen spelen bij het regelen van de voortplantingsfunctie op bepaalde specifieke momenten van de voortplanting. Bij ratten stimuleren eetlustremmende peptiden (vooral leptine) de pulsatiele secretie van LHRH, maar dat enkel voor en in het begin van de puberteit, terwijl eetluststimulerende peptiden (vooral ghreline) de pulsatiele secretie van LHRH remmen, zowel voor de puber-

Figuur 2: Schema dat enkele mogelijke onderlinge relaties tussen het vetweefsel en de gonadale functie bij de man illustreert. U ziet het begin van een 'vicieuze cirkel', waarbij het teveel aan vetweefsel de gonadotrope as kan afremmen. Dit leidt tot activatie van het lipoproteïnelinepase en dus tot een teveel aan vetweefsel (Legros JJ, persoonlijke gegevens).



teit als bij volwassenen (MC Lebrethon, persoonlijke mededeling).

Het is echter nog niet duidelijk wat de juiste betekenis is van die complexe onderlinge relaties voor de gonadale en seksuele stoornissen bij patiënten met een MS.

Conclusie

Disfunctie van de seksualiteit en vooral erectiestoornissen komen vaak voor bij type 1- en type 2-diabetes. Ze hebben een multifactoriële oorzaak en worden vaak verward door een

die eerder doen denken aan een centrale partiële gonadale insufficiëntie. Alles lijkt erop te wijzen dat er zich geleidelijk aan een 'vicieuze cirkel' vormt die de link legt tussen het metabool syndroom (vooral de viscerale obesitas die kenmerkend is voor dat syndroom) en gonadale insufficiëntie.

De erectiestoornissen vergen daarom een multifactoriële aanpak, te beginnen met niet-farmacologische maatregelen en geneesmiddelen die de gevoeligheid voor insuline regelen, en daarna in een tweede fase een hormonale therapie, eventueel in combi-

Studies bij ratten tonen aan dat factoren die de eetlust regelen, een rol zouden kunnen spelen bij het regelen van de voortplantingsfunctie op bepaalde specifieke momenten van de voortplanting.

(soms zeer belangrijk) psychologisch aspect. De neurologische, vasculaire en endocriene diabetische complicaties leiden tot een beeld dat doet denken aan een secundair hypogonadisme, dus een hypogonadisme van testiculaire oorsprong.

Het metabool syndroom, dat gezien de insulineresistentie kan doen denken aan type 2-diabetes, wordt niet alleen gekenmerkt door viscerale obesitas en hypertensie, maar gaat ook gepaard met gonadale afwijkingen

natie met fosfodiësteraseremmers. We mogen nooit de psychologische ondersteuning vergeten. De radicaalste behandelingen (prothesen) worden voorbehouden voor de zwaarste gevallen, voornamelijk patiënten die al zeer lang diabetes hebben.

Referenties

1. Fedele D, Coscelli C, Cucinotta D, et al. Incidence of erectile dysfunction in Italian men with diabetes. *J Urol* 2001;166(4):1368-71.
2. Lambert F. Diabète insulino-dépendant et troubles sexuels 1998, thèse présentée pour un DES en Santé Publique, afdeling "Sexologie", Universiteit van Luik.
3. Quagliari L, Piconi L, Assaloni R, et al. Primary role of superoxide anion generation in the cascade of events leading to endothelial dysfunction and damage in high glucose treated HUVEC. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2006 August 3, sous presse.

4. Gazzaruso C. Erectile dysfunction and coronary atherosclerosis in diabetic patients: pathophysiology, clinical features and treatment. *Expert Review of Cardiovascular Therapy* 2006;4(2):173-80.
5. Van Dam E, Dekker J, Lentjes E, et al. Steroids in adult men with type 1 diabetes. A tendency to hypogonadism. *Diabetes Care* 2003;26:1812-8.
6. Alexopoulos O, Jamart J, Maiter D, et al. Erectile dysfunction and lower androgenicity in type 1 diabetic patients. *Diabetes and Metabolism* 2001;27:329-36.
7. Legros JJ et Daubresse JC. Impuissance sexuelle et troubles du métabolisme glucidique. *Diabète et Métabolisme* 1981;7:135-44.
8. Corona G, Mannucci E, Petrone L, et al. Association of hypogonadism and type II diabetes in men attending an outpatient erectile dysfunction clinic. *Int J Impot Res* 2006a;18:190-7.
9. Legros JJ, Grau, JD. Influence of ethinyl-estradiol on neurohypophyseal content and release of immunoreactive vasopressin, oxytocin and neurophysin and of bio-assayable hormone in the rat. *Nature (New Biology)* 1973;241:247-9.
10. Legros JJ, Franchimont P, Palem-Vliers M, Servais J. FSH, LH and testosterone blood level in patients with psychogenic impotence. *Endocrinologia Experimentalis* 1973;7:59-63.
11. Legros JJ, Servais J, Mormont C. A preliminary study of psychoneuroendocrine relationships in psychogenic impotence. *Psychoneuroendocrinology* 1975;1:203-205.
12. Buvat J, van Ahlen H, Schmitt H, et al. Efficacy and safety of two dosing regimens of tadalafil and patterns of sexual activity in men with diabetes mellitus and erectile dysfunction: scheduled use vs. on-demand regimen evaluation (SURE) study in 14 European Countries. *Journal of Sexual Medicine* 2006;3:512-20.
13. Scheen AJ, Luyckx FH, Lefebvre P.J. Comment j'explore... le syndrome métabolique par les nouvelles définitions de l'IDF. *Rev Med Liege* 2006;61(1):48-52.
14. Corona G, Mannucci E, Schulman C, et al. Psychobiological correlates of the metabolic syndrome and associated sexual dysfunction. *European Urology*, 2006b;50:595-604.
15. Tong PCY, Ho CS, Yeung VTF, et al. Association of testosterone, insulin-like growth factor-I and C-reactive protein with metabolic syndrome in Chinese middle-aged men with a family history of type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:6418-23.
16. Dandona P, Bhatia V, Tomar R, et al. Elevation of C-reactive protein concentrations in patients with hypogonadotropic hypogonadism and type 2 diabetes. *Abstract ENDO061*, 2006;P1-590.
17. Kupelian V, Page ST, Araujo AB, et al. Low sex hormone-binding globulin, total testosterone, and symptomatic androgen deficiency are associated with development of the metabolic syndrome in nonobese men. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(3):843-50.
18. Schleich F et Legros JJ. Effects of androgen substitution on lipid profile in adult and ageing hypogonadal male. *Europ J Endocrinology* 2004;151(4):415-24.
19. Legros JJ, Franchimont P, Burger H, Demoulin A. Influence d'une dose faible d'éthinyl oestradiol sur la libération pulsatile des gonadotrophines et sur leur libération hypophysaire sous l'influence du SLH chez l'homme normal. *C.R.Soc.Biol. (Paris)* 1974;168:1432-7.
20. Goren L. Visceral obesity, the metabolic syndrome, androgens and estrogens. *The Aging Male* 2006;9:75-9.
21. Smith MR, Lee H, Nathan DM. Insulin sensitivity during combined androgen blockade for prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1305-8.
22. Legros JJ, Chiodera P, Mormont C, Servais J. A psychoneuroendocrinological study of sexual impotence in patients with abnormal reaction to a glucose tolerance test. *Adv Biol Psychiat* 1980;5:117-24.
23. Legros JJ, Chiodera P, Demey-Ponsart E. Inhibitory influence of exogenous oxytocin on adrenocorticotropin secretion in normal human subjects. *J. Clin. Endocr. Metab.* 1982;55(6):1035-9.