

Disfungsi Ereksi Pada Pasien Diabetes, Apa yang Terjadi Pada Enzim *Nitric Oxide Synthetase* (NOS) dan Produksi *Nitric Oxide* (NO)?

Exsa Hadibrata¹, Sutyarso², Sumardi²

¹Program Doktorat, Fakultas MIPA, Universitas Lampung

²Departemen Biologi, Fakultas MIPA, Universitas Lampung

Abstrak

Disfungsi ereksi (DE) adalah ketidakmampuan terus-menerus untuk mencapai atau mempertahankan ereksi penis yang cukup untuk aktivitas seksual. Disfungsi ereksi merupakan salah satu komplikasi dari penyakit diabetes melitus (DM). Saat ini sudah diidentifikasi enzim *Nitric oxide synthetase* (NOS) dan produknya berupa *Nitric oxide* (NO). kedua senyawa tersebut memegang peranan penting dalam terjadinya ereksi. Penyakit DM akan menyebabkan peningkatan kadar gula darah dan juga resistensi insulin. Penyakit DM juga menyebabkan Vaskulopati dan neuropati saraf otonom. Vaskulopati mengakibatkan kerusakan endotel yang berdampak pada penurunan aktivitas endotelial NOS. neuropati saraf otonom berdampak pada penurunan aktivitas saraf parasimpatis sehingga menurunkan aktivitas neuronal NOS. kedua mekanisme tersebut akan menurunkan produksi NO dan penurunan relaksasi otot polos cavernosa sehingga terjadi disfungsi ereksi.

Kata Kunci: disfungsi ereksi, diabetes mellitus, *nitric oxide synthetase*, *nitric oxide*

Erectile Dysfunction in Diabetic Patients, What Happens to the *Nitric Oxide Synthetase* (NOS) Enzyme and *Nitric Oxide* (NO) Production?

Abstract

Erectile dysfunction (ED) is the persistent inability to achieve or maintain a penile erection sufficient for sexual activity. Erectile dysfunction is one of the complications of diabetes mellitus (DM). Currently, the enzyme *Nitric oxide synthase* (NOS) and its product in the form of *Nitric oxide* (NO) have been identified. These two compounds play an important role in the occurrence of an erection. DM disease will cause increased blood sugar levels and also insulin resistance. DM disease also causes vasculopathy and autonomic nerve neuropathy. Vasculopathy results in endothelial damage which results in decreased endothelial NOS activity. Autonomic nerve neuropathy has an impact on decreasing parasympathetic nerve activity, thereby reducing neuronal NOS activity. Both of these mechanisms will reduce NO production and decrease cavernosa smooth muscle relaxation, resulting in erectile dysfunction.

Keywords: erectile dysfunction, diabetes mellitus, *nitric oxide synthetase*, *nitric oxide*

Korespondensi erectile dysfunction, diabetes mellitus, *nitric oxide synthetase*, *nitric oxide*: Exsa Hadibrata, alamat Perum Korpri Sukarame blok C8-21 Kota Bandar Lampung, HP 082183266655, email: exsa.hadibrata@gmail.com

Terbit : 29 November 2023

Pendahuluan

Penyakit diabetes melitus merupakan salah satu penyakit yang menyebabkan disfungsi ereksi pada pria. Disfungsi ereksi (DE) adalah ketidakmampuan terus-menerus untuk mencapai atau mempertahankan ereksi penis yang cukup untuk aktivitas seksual. Disfungsi ereksi adalah masalah kualitas hidup yang signifikan bagi semua pria dan fungsi seksual yang buruk dikaitkan dengan kualitas hidup terkait kesehatan yang lebih buruk. *Nitric oxide synthase* (NOS) adalah enzim yang

paling banyak dipelajari terkait dengan patofisiologi disfungsi ereksi. NOS mengubah asam amino L-arginin menjadi *nitric oxide* (NO) yang memiliki sifat vasodilatasi dan mengarah pada induksi terjadinya ereksi penis¹. Pengaruh penyakit diabetes terhadap enzim NOS sangat menarik untuk dikaji. Tujuan penulisan artikel ini adalah untuk membahas peranan penyakit diabetes terhadap mekanisme biomolekuler yang melibatkan enzim NOS. Kami melakukan pencarian sistematis terhadap Medline dan

Embed database untuk mendapatkan informasi tentang penelitian yang melibatkan manusia dan penelitian pada hewan meliputi epidemiologi, faktor risiko, patofisiologi, dan pengobatan disfungsi ereksi pada pasien diabetes, juga pengaruhnya terhadap enzim NOS.

Epidemiologi/Insidensi Disfungsi Ereksi Pada Pasien Diabetes

Diabetes Melitus Tipe 2 saat ini merupakan penyakit progresif kronis dengan beban berat di belahan dunia yang mempengaruhi banyak bagian tubuh. Penyakit ini dapat mempengaruhi terjadinya disfungsi ereksi pada pria yaitu ketidakmampuan terus-menerus dalam mencapai dan mempertahankan ereksi yang cukup untuk memungkinkan hubungan seksual yang memuaskan.² Pada pria penderita diabetes, disfungsi ereksi biasanya terjadi akibat perubahan mikrovaskuler, neuropati, dan disfungsi endotel.

Disfungsi ereksi adalah salah satu komplikasi dari diabetes. Studi menunjukkan bahwa disfungsi ereksi pada pasien diabetes di dunia sebesar 76,87%, di Irlandia sebesar 59,0%, di Pakistan sebesar 62,5%, di Jepang sebesar 64,6%, di Republik Slovakia melaporkan 74,70%, di Cina sebesar 58,51%, di Jepang sebesar 43,20%, di Italia sebesar 19,5% dan di Iran sebesar 59,5%.³

Pengukuran disfungsi ereksi dapat menggunakan International Index of Erectile Function (IIEF) yang merupakan alat diagnostik skala lima poin untuk menilai fungsi ereksi pria di mana skor IIEF-5 di bawah 22 menunjukkan disfungsi ereksi.³

Prevalensi disfungsi ereksi di antara pria penderita diabetes bervariasi dari 35% hingga 90%. Studi di Massachusetts, disfungsi ereksi 3x lebih sering terjadi pada pasien diabetes dibandingkan dengan pria yang non-diabetes. Disfungsi ereksi terjadi 10–15 tahun lebih awal pada laki-laki penderita diabetes dibandingkan pada nondiabetes. Disfungsi ereksi pada pria penderita diabetes berkaitan dengan kualitas hidup yang lebih buruk serta memiliki kecenderungan kurang responsif terhadap

pengobatan oral, dibandingkan pada laki-laki non-diabetes. Diabetes umumnya terjadi berhubungan dengan penyakit penyerta seperti hipertensi, hiperlipidemia dan sindrom metabolik, yang merupakan faktor risiko terjadinya disfungsi ereksi. Pada pasien lanjut usia, DE bisa menjadi gejala utama pada diabetes. Menurut penelitian terbaru, 12% pria yang mencari bantuan untuk mengatasi disfungsi ereksi yang sebelumnya mengalami diabetes yang tidak terdiagnosis.⁴

Anatomi Corpora Caverosa, Corpus Spongiosum, dan Glans Penis

Corpora cavernosa terdiri dari dua silinder berpasangan yang berbentuk spons dalam selubung tebal tunika albuginea. Bagian proksimal berasal dari permukaan bawah rami puboischial sebagai dua struktur terpisah tetapi bergabung di bawah arcus pubis dan tetap melekat pada kelenjar. Septum di antara kedua corpora cavernosa bersifat tidak utuh pada pria tetapi bersifat utuh pada beberapa spesies, seperti anjing.⁵

Corpora cavernosa didukung oleh kerangka berserat yang terdiri dari tunika albuginea, septum, pilar intrakavernosa, kerangka fibrosa intrakavernosa, periarterial, dan selubung fibrosa perineural. Di dalam tunika terdapat sinusoid yang saling berhubungan lalu dipisahkan oleh trabekula otot polos yang dikelilingi oleh serat elastis, kolagen dan jaringan areolar yang longgar.⁵

Saraf terminal kaverosa dan arteri heliks berhubungan erat dengan arteri otot polos. Setiap corpus cavernosum merupakan konglomerasi sinusoid dengan ukuran lebih besar di tengah dan lebih kecil di tepi.⁵

***Nitric Oxide Synthetase* (NOS) dan *Nitric Oxide* (NO)**

Nitric oxide adalah mediator utama relaksasi pada endotelium di corpus cavernosum. NO dapat mengatur beragam fungsi fisiologis pada mamalia. NO dihasilkan oleh enzim NOS. NOS mengubah asam amino L-arginin menjadi *nitric oxide* (NO). Ada tiga

isoform NOS yaitu neuronal (nNOS), endothelial (eNOS), dan inducible (iNOS).⁶

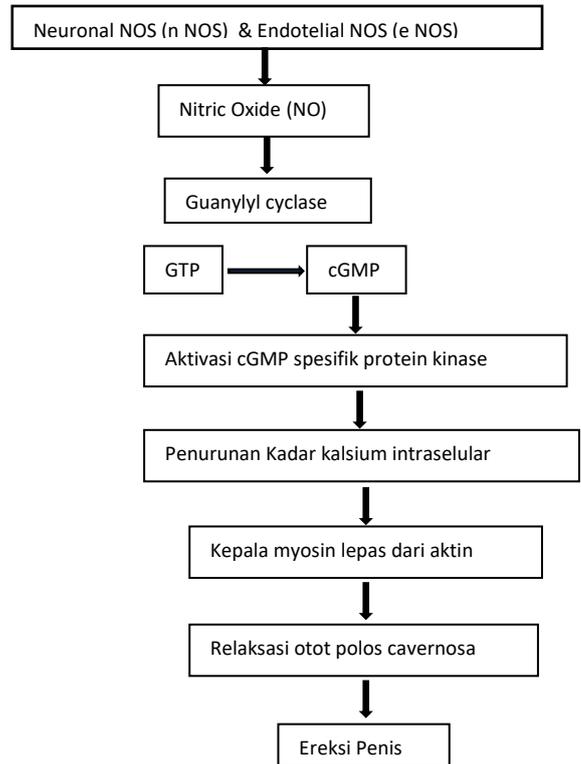
NO juga menimbulkan ereksi ketika disuntikkan ke dalam sistem intracerebroventrikular, menurut mekanisme yang tidak berhubungan dengan transmisi saraf oksitosinergik.⁷

NO diyakini sebagai *nonadrenergic noncholinergic* (NANC) neurotransmitter vasoaktif utama untuk ereksi di korpora kavernosa (penis). Enzim NOS, yang mengkatalisis NO dari konversi L-arginin menjadi L-sitruilin, terdapat pada jaringan saraf, endotel, dan epitel dalam struktur panggul dan urogenital manusia dan berbagai spesies hewan. Respons ereksi dipicu dengan pelepasan awal NO oleh serabut saraf dilator NANC otonom yang mempersarafi korpora kavernosa, endotel vaskular dan sinusoidal. NO kemudian berdifusi melintasi membran otot polos dan mengaktifkan guanylate cyclase (sGC) terlarut, yang mengkatalisis produksi 3',5'-siklik guanosin monofosfat (cGMP). Kemudian cGMP spesifik protein kinase aktif dan menyebabkan penurunan kadar kalsium intraseluler otot polos. Hal ini menyebabkan terjadinya relaksasi otot polos cavernosa dan ereksi penis.^{5,8}

NO dikenal sebagai faktor kunci dalam inisiasi ereksi penis dengan menginduksi relaksasi otot polos di korpus kavernosum. Sebagai neurotransmitter dan pengatur tonus pembuluh darah, produksi NO diatur secara ketat oleh sintase *nitric oxide* konstitutif (cNOSs), seperti neuronal NOS (nNOS), pada neuron penis yang menginervasi korpus kavernosum. Endotel NOS (eNOS) aktif dalam sel endotel vaskular penis dan dalam jalinan trabekuler yang diaktifkan oleh aliran darah.⁹

Hasil penelitian menunjukkan bahwa blokade produksi NO endogen dalam paraventricular nucleus (PVN) dengan N^G-monomethyl-L-arginine (L-NMMA) menumpulkan respons ereksi dan peregangan penis pada N-methyl-D-aspartic acid (NMDA) dalam PVN. Ereksi yang disebabkan oleh NMDA dan respons regangan berkurang secara signifikan pada tikus diabetes dibandingkan dengan tikus kontrol (non-diabetes). Konsisten dengan hasilnya, kadar

protein nNOS dalam PVN menurun pada tikus dengan diabetes. Suntikan adenoviral nNOS dalam PVN menormalkan respons ereksi penis dan menguap terhadap NMDA pada tikus diabetes.¹⁰



Gambar 1. Mekanisme Biomolekuler terjadinya Relaksasi Otot Cavernosa dan Ereksi Penis.^{1,5,8}

Mekanisme Hemodinamik Ereksi dan Patofisiologi Disfungsi Ereksi pada Diabetes

Etiologi disfungsi ereksi pada diabetes dianggap multifaktorial. Berbagai faktor fisik dianggap memainkan peran utama, namun masalah psikologis dan hubungan seringkali muncul bersamaan. Fungsi ereksi normal merupakan hasil proses kompleks yang melibatkan faktor biologis dan psikologis. Ereksi dihasilkan dari impuls saraf yang menghasilkan relaksasi otot polos pembuluh darah dan kavernosa yang menyebabkan peningkatan aliran arteri ke rongga korpus penis.²

Perubahan patofisiologis yang berhubungan dengan diabetes secara luas dapat diklasifikasikan sebagai vaskulopati,

neuropati, hipogonadisme, dan faktor patologis lokal.⁴

Faktor Organik (Vaskulopati)

Vaskulopati diabetik terdiri dari makrovaskulopati, mikrovaskulopati, dan disfungsi endotel, yang semuanya berperan dalam patofisiologi disfungsi ereksi. Penyakit makrovaskuler, yang merupakan komplikasi diabetes, dan penyakit penyerta lainnya yang umumnya dikaitkan dengan diabetes, diperkirakan memainkan peran penting dalam patofisiologi disfungsi ereksi dengan mengurangi aliran darah menuju penis. Disfungsi endotel diperkirakan mendahului dan mempengaruhi terjadinya aterosklerosis, pembentukan plak, dan trombosis yang menyebabkan penyakit makrovaskular oklusif. Montorsi dkk. berhipotesis bahwa perkembangan aterosklerosis pada arteri penis yang relatif lebih kecil dapat menyebabkan disfungsi ereksi sebelum berkembangnya gejala penyakit arteri koroner.⁴

Penyakit mikrovaskuler yang berhubungan dengan diabetes menyebabkan iskemia saraf selain kerusakan saraf langsung, yang menyebabkan neuropati otonom dan perifer.

Disfungsi endotel menyebabkan penurunan aktivitas eNOS, sehingga berkurang produksi NO. Hal ini menyebabkan kurangnya relaksasi otot polos pembuluh darah corpora cavernosa yang mengakibatkan disfungsi ereksi. Disfungsi endotel terjadi pada individu diabetes, pria obesitas nondiabetes dan mereka yang berisiko tinggi terkena diabetes, termasuk individu dengan gangguan toleransi glukosa dan kerabat tingkat pertama pasien diabetes yang normoglikemik. Selain itu, baik hipertensi maupun hiperlipidemia, yang umumnya berhubungan dengan diabetes, merupakan faktor risiko independen terhadap disfungsi endotel.⁴

Neuropati Perifer dan Otonom

Diabetes dikaitkan dengan neuropati perifer dan otonom dan keduanya dapat menyebabkan disfungsi ereksi. Persarafan penis melalui saraf dorsal penis dan perineum,

yang membawa saraf otonom simpatis dan parasimpatis serta saraf somatik sensorik dan motorik. Neuropati otonom sangat berhubungan dengan disfungsi ereksi. Mekanisme disfungsi ereksi pada neuropati otonom disebabkan oleh berkurangnya atau tidak adanya aktivitas parasimpatis yang diperlukan untuk relaksasi otot polos corpus cavernosum. Aksi parasimpatis diperlukan untuk menurunkan kadar norepinefrin serta meningkatkan asetilkolin, menghasilkan peningkatan aktivitas enzim NOS, yang melepaskan NO dari sel endotel dan neuron nonadrenergik dan nonkolinergik.¹¹

Neuropati perifer akibat diabetes menyebabkan gangguan impuls sensorik dari batang dan glans penis ke pusat ereksi refleksogenik. Neuron motorik saraf pudendal mengaktifkan otot dasar panggul yang menyebabkan kontraksi otot bulbo-kavernosa dan iskiokavernosa. Hal ini berkontribusi pada pengurangan aliran keluar vena dari badan kavernosa yang disebabkan oleh kompresi pasif vena subtunis di corpora cavernosa yang membantu mempertahankan ereksi. Bleustein dkk. melaporkan bahwa pada beberapa pria penderita diabetes, disfungsi saraf penis mendahului neuropati saraf perifer lainnya.¹¹

Hipogonadisme

Hipogonadisme sering dikaitkan dengan diabetes tipe 2. Penelitian Kapoor et al. melaporkan bahwa 20% pria diabetes dengan disfungsi ereksi memiliki hipogonadisme dengan kadar testosteron total di bawah 8 nmol/L dan 31% memiliki kadar testosteron total yang rendah antara 8 dan 12 nmol/L. Dalam penelitian yang sama, 50% memiliki kadar testosteron bebas di bawah pedoman *European Association of Urology* terbaru.⁴

Konsentrasi testosteron yang normal penting untuk libido, namun peran pasti testosteron pada ereksi masih harus dikaji lebih lanjut. Ada ketidakpastian mengenai tingkat testosteron yang dibutuhkan untuk fungsi ereksi yang baik. Studi intervensi pada manusia telah menunjukkan efek menguntungkan dari pemberian testosteron

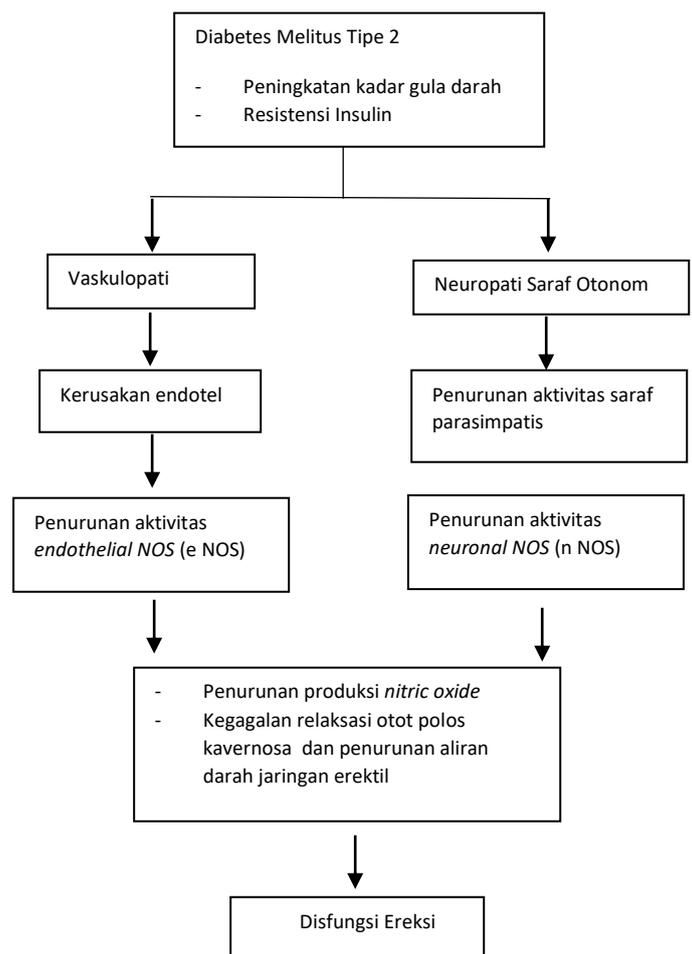
pada disfungsi ereksi pada pria dengan hipogonadisme organik terutama ketika hipogonadisme sebagai penyebab tunggalnya. Pada tingkat otak, testosteron merangsang sintesis, penyimpanan, dan pelepasan neurotransmitter pro-ereksi. Penelitian pada hewan menunjukkan, pada tingkat corpora cavernosa, NOS yang mengandung serat parasimpatis bergantung pada testosteron.⁴

Mekanisme hipogonadisme pada diabetes belum sepenuhnya dipahami. Hipogonadisme dikaitkan dengan obesitas dan bertambahnya usia, yang merupakan faktor umum pada diabetes tipe 2. Konsentrasi plasma globulin pengikat hormon seks yang rendah sebagai pembawa utama testosteron, dianggap sebagai penyebab rendahnya total testosteon pada diabetes. Hal ini mungkin terkait dengan peningkatan resistensi insulin. Dhindsa dkk. dan Kapoor dkk. menunjukkan bahwa kadar testosteron rendah pada diabetes tidak dapat dijelaskan hanya dengan rendahnya kadar plasma globulin pengikat hormon seks, mekanisme lain yang mungkin terjadi adalah peningkatan aktivitas aromatase di jaringan adiposa visceral yang menyebabkan penurunan konsentrasi testosteron melalui konversi menjadi estradiol. Kadar testosteron rendah meningkatkan aktivitas lipoprotein lipase, meningkatkan penyerapan asam lemak bebas ke dalam adiposit dan proliferasi adiposit, yang selanjutnya meningkatkan adipositas visceral. Resistensi leptin yang berhubungan dengan diabetes dan obesitas dapat mengakibatkan berkurangnya sekresi hormon luteinizing dan testosteron.⁴

Dampak DM terhadap NOS dan NO

Mekanisme *Diabetes Mellitus-Induced Erectile Dysfunction* (DMED) merupakan mekanisme yang kompleks dan melibatkan faktor vaskular, neurologis, dan endokrin. Penurunan sintesis atau bioavailabilitas eNOS dan endotel vaskular penis pasien DM karena kerusakan stres oksidatif berpengaruh pada terjadinya disfungsi ereksi. Penelitian menunjukkan bahwa produk akhir glikasi lanjut yang diinduksi oleh hiperglikemia

menyebabkan produksi sejumlah besar spesies oksigen reaktif dan spesies nitrogen reaktif, peningkatan stres oksidatif, penurunan sintesis NOS, disfungsi endotel kavernosa, dan abnormalitas relaksasi otot polos, yang menyebabkan terjadinya disfungsi ereksi. Selain itu, perubahan oksidasi protein pada corpus cavernosum tikus DM meningkat secara signifikan, terutama bermanifestasi sebagai nitrasasi residu tirosin untuk membentuk 3-nitrotyrosine, yang secara langsung menonaktifkan NO dan menginduksi apoptosis pada sel endotel.



Gambar 2. Patofisiologi DM dan Dampaknya Terhadap Enzim NOS dan *Nitric Oxide*.^{2,4}

Pada kasus DM, beberapa teori telah diajukan untuk menjelaskan perubahan produksi NO dan aktivitas NOS. konsentrasi L-arginin berkurang pada tikus diabetes, dimana L-arginin merupakan substrat untuk produksi

NO. Arginase adalah enzim yang bersaing NOS, dalam pemecahan L-arginin. Bentuk yang dapat diinduksi dari enzim ini, arginase II, diekspresikan secara berlebihan pada korpus kavernosum pasien diabetes dan menurunkan regulasi produksi NO.

Faktor penting lainnya adalah pembentukan spesies oksigen reaktif pada DM. Spesies oksigen reaktif dari glikosilasi non-enzimatik dan peningkatan aktivitas oksidase NADPH merusak fungsi endotel dalam jaringan ereksi dan menghancurkan NO. Hal ini menyebabkan penurunan bioavailabilitas NO dan pembentukan peroksinitrit akibat stres nitrosatif, yang sangat beracun dan merusak jaringan ereksi.¹²

Penatalaksanaan Pria Diabetes dengan Disfungsi Ereksi

Manajemen Psikoseksual

Masalah psikoseksual pada pria diabetes dengan disfungsi ereksi dapat diatasi dengan pendekatan gabungan, karena faktor organik dan psikologis sering kali muncul bersamaan. Tingginya tingkat kegagalan dari penatalaksanaan medis dapat ditingkatkan dengan menggabungkan terapi medis dan psikoseksual. Faktor-faktor seperti orientasi seksual, kecemasan, dan masalah hubungan harus diatasi. Perasaan pasien terhadap masalah harus selalu dinilai dan hubungan dokter-pasien dapat digunakan secara efektif dalam terapi.⁴

Modifikasi Faktor Risiko

Kontrol glukosa darah dan faktor risiko lainnya termasuk dislipidemia, hipertensi, dan berat badan sangat penting dipertimbangkan pada semua pasien. Kombinasi manajemen medis dan perubahan gaya hidup terbukti bermanfaat untuk penanganan disfungsi ereksi. Pada pria obesitas nondiabetes dengan disfungsi ereksi, modifikasi gaya hidup telah terbukti meningkatkan fungsi ereksi dan endotel. Kontrol glikemik yang optimal telah terbukti mengurangi perkembangan neurovaskulopati. Keterlambatan

perkembangan neurovaskulopati dapat menunda perkembangan disfungsi ereksi.⁴

Terapi medis yang tersedia saat ini untuk disfungsi ereksi termasuk inhibitor fosfodiesterase tipe 5 oral, alprostadil intraurethral, dan suntikan intracavernosal. Inhibitor fosfodiesterase tipe 5 oral mampu mempotensiasi efek NO dengan mencegah kerusakan cGMP intraseluler, namun obat ini bergantung pada fungsi saraf kavernosa yang utuh.⁶

Simpulan

Penyakit DM dapat menyebabkan terjadinya disfungsi ereksi. Mekanisme disfungsi ereksi pada pasien diabetes yaitu terjadi peningkatan produksi spesies oksigen reaktif dan spesies nitrogen reaktif, peningkatan stres oksidatif, penurunan aktivitas enzim NOS, penurunan produksi NO, disfungsi endotel kavernosa, dan abnormalitas relaksasi otot polos. Hal tersebut berkontribusi terjadinya disfungsi ereksi pada pasien diabetes.

Daftar Pustaka

1. Patel DP, Pastuszak AW, Hotaling JM. Genetics and erectile dysfunction: leveraging early foundations for new discoveries. *Int J Impot Res* [Internet]. 2022;34(3):252–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41443-020-00372-w>
2. Yafi FA, Jenkins L, Albersen M, Corona G, Isidori AM, Goldfarb S, et al. Erectile dysfunction. *Nat Rev Dis Prim*. 2016;2(1):1–47.
3. Tamrakar D, Bhatt DS, Sharma VK, Poudyal AK, Yadav BK. Association Between Erectile Dysfunction and Type 2 Diabetes Mellitus. *J Nepal Health Res Counc*. 2021;19(2):378–83.
4. Malavige LS, Levy JC. Erectile dysfunction in diabetes mellitus. *J Sex Med*. 2009;6(5):1232–47.
5. Campbell NA, Reece JB, Urry LA, Cain ML, Wasserman SA, Minorsky PV, et al. *Biology: Eighth Edition* 8 Jilid 1.

- Pearson-Benjamin Cummings. 2009;1689–99.
6. Soni SD, Song W, West JL, Khera M. Nitric oxide-releasing polymeric microspheres improve diabetes-related erectile dysfunction. *J Sex Med.* 2013;10(8):1915–25.
 7. Gratzke C, Angulo J, Chitale K, Dai YT, Kim NN, Paick JS, et al. Anatomy, physiology, and pathophysiology of erectile dysfunction. *J Sex Med.* 2010;7(1 PART 2):445–75.
 8. Burnett AL. Burnett-2006-The_Journal_of_Clinical_Hypertension. 2006;8(12).
 9. Ahn GJ, Chung HK, Lee CH, Kang KK, Ahn BO. Increased expression of the nitric oxide synthase gene and protein in corpus cavernosum by repeated dosing of udenafil in a rat model of chemical diabetogenesis. *Asian J Androl.* 2009;11(4):435–42.
 10. Zheng H, Bidasee KR, Mayhan WG, Patel KP. Lack of central nitric oxide triggers erectile dysfunction in diabetes. *Am J Physiol - Regul Integr Comp Physiol.* 2007;292(3):1158–64.
 11. Chen Y, Zhou B, Yu Z, Yuan P, Sun T, Gong J, et al. Baicalein Alleviates Erectile Dysfunction Associated With Streptozotocin-Induced Type I Diabetes by Ameliorating Endothelial Nitric Oxide Synthase Dysfunction, Inhibiting Oxidative Stress and Fibrosis. *J Sex Med.* 2020;17(8):1434–47.
 12. Zhang Y, Yang J, Zhuan L, Zang G, Wang T, Liu J. Transplantation of adipose-derived stem cells overexpressing inducible nitric oxide synthase ameliorates diabetes mellitus-induced erectile dysfunction in rats. *PeerJ.* 2019;2019(8):1–17.