

Diabetes mellitus a erektilní dysfunkce

MUDr. Ondřej Trojan

TH klinika, s.r.o., Ordinance sexuologie, psychiatrie a psychologie, Praha

Článek připomíná incidenci, etiologii a prevalenci erektilní dysfunkce u diabetických pacientů, shrnuje zkušenosti s užitím PDE₅ inhibitorů i dalších terapeutických postupů včetně psychoterapie.

Klíčová slova: erektilní dysfunkce, diabetes mellitus, inhibitory fosfodiesterázy 5. typu, ateroskleróza, endotel, stárnutí, metabolický syndrom.

Diabetes mellitus a erectile dysfunction

The article reports the incidence, aetiology and prevalence of erectile dysfunction in diabetic patients and summarizes the experience with the use of PDE5 inhibitors as well as other therapeutic strategies, including psychotherapy.

Key words: erectile dysfunction, diabetes mellitus, phosphodiesterase type 5 inhibitors, atherosclerosis, endothelium, aging, metabolic syndrome.

Med. praxi 2011; 8(5): 226–229

Úvod

Incidence obou typů diabetu v populaci jeví vzrůstající tendenci. Důvod pro nárůst DM1T není zcela jasný a bývá kladen do souvislosti s nárůstem autoimunních onemocnění obecně, u DM2T pak hraje roli především zvyšující se incidence obézních jedinců a taktéž zvyšování věku dožití. Často je diabetes součástí metabolického syndromu (hypertenze s možnými kardiálními komplikacemi, obezita a diabetes mellitus).

Odhady populace diabetiků v ČR se blíží k 700 000 (1). Globálně pak je incidence DM v dospělé populaci odhadována na 5,9%; prevalence je ale mnohem vyšší v některých etnických skupinách (3× vyšší u Afrokaribeanů, 5× vyšší u lidí pocházejících z jižní Asie) (2).

V této populaci je u mužů výskyt ED zhruba 2–5× vyšší než v ostatní populaci shodného věku.

Výsledná prevalence ED v populaci diabetiků je dle rozličných studií 35–90% (2, 3, 4, 5). Erektilní dysfunkce je mnohdy prvním symptomem, který upozorní na zhoršený metabolismus cukrů. Současné studie uvádějí, že 12% mužů, kteří vyhledají pomoc pro ED, trpí nediagnostikovaným diabetem.

Etiologie a patogeneze

Vznik erektilní dysfunkce při diabetu je multifaktoriální. Základními organickými faktory jsou vaskulopatie, neuropatie a sekundární hypogonadismus. Velmi často jako komorbidita nacházíme hyperlipidemii, hypertenzi, obezitu (tvořící dohromady metabolický syndrom) a nedostatek fyzických aktivit a anatomické deformace penisu či zánětlivá onemocnění.

Diabetická vaskulopatie

Sestává z makrovaskulopatie, mikrovaskulopatie a endoteliární dysfunkce.

Endoteliární dysfunkce předchází vzniku aterosklerózy a okluzivní makrovaskulární nemoci. Ta pak hraje velkou roli v patofyziologii ED omezením nabídky okysličené krve topořivým tělesům penisu.

Mikrovaskulární onemocnění při diabetu vede k ischemii nervů, neuropatii.

Přesný mechanismus vzniku poruchy endotelu není dosud zcela přesně znám, nicméně je třeba si uvědomit, že jeden z nejdůležitějších pochodů odpovědných za erekci se odehrává v endotelu topořivých těles za účasti NO (oxidu dusnatého). Uvolnění NO stimuluje hladké svalstvo k produkci cAMP (cyklický adenosinmonofosfát). Posledně jmenovaná látka pak způsobí relaxaci hladkého svalstva v kavernózních těleších penisu a tím erekci.

Periferní a autonomní neuropatie

V případě poškození nn. dorsalis penis a nn. pudendales neuropatií dochází ke snížení efektivity přenosu sympatických, parasympatických, motorických i senzorických impulzů oběma směry (centrálně i periferně).

S ED je nejvíce spojována autonomní neuropatie. Dochází k redukci aktivit parasympatiky, která je nezbytná k relaxaci hladkého svalstva kavernózních těles.

Parasympatikus fyziologicky snižuje hladiny noradrenalinu a zvyšuje hladinu acetylcholinu, což obojí stimuluje aktivitu NO syntázy a tedy produkci NO.

Neuropatie vede dále k snížení percepce ascendentních vzrušivých podnětů, zejména

z glandu. Rovněž se snižuje motorická složka, která zvyšuje napětí mm. bulbocavernosi a ischiocavernosi a tím přispívá k udržení erekce.

Hypogonadismus je často asociován s DM2T. Mechanismus jeho vzniku dosud rovněž není plně objasněn. Obviňována bývá snížená hladina SHBG, zvýšená aktivita aromatáz v tukové tkáni vedoucí k přeměně testosteronu na estradiol. Rovněž se objevuje snížená hladina LH, která negativně působí na produkci testosteronu.

Normální koncentrace testosteronu je důležitá pro dostatečné libido, ale jeho přesný význam pro erekci dosud není beze zbytku znám. Ví se, že terapeutický účinek může mít obvykle pouze tehdy, je-li ED spojena s výrazným poklesem endogenního testosteronu. Ten totiž *per se* zvyšuje účinnost PDE5 inhibitorů v samotném topořivém tělese. Studie na zvířatech prokázaly, že parasympatická nervová vlákna obsahující NO syntázu na úrovni topořivých těles jsou testosteron dependentní (6).

Další poruchy asociované s diabetem

Bez hlubšího rozkladu zde pouze zmíním, že se zároveň s diabetem častěji než v ostatní populaci vyskytují další onemocnění zhoršující erekci, zejména:

- Fibróza kavernózních těles
- Peyronieho nemoc
- Balanitida
- Fimóza

I proto je důležité somatické vyšetření genitálu a spolupráce s urologem při řešení případných potíží.

Celkově je tedy zřejmé, že u diabetiků je etiologie ED částečně podobná této u mužů

v obecné populaci, částečně podmíněná specifickými komplikacemi této choroby. Poruchy erekce zhusta nastávají dříve než u mužů, kteří diabetem netrpí a ne vždy jsou adekvátně řešeny.

Mimoto mohou být problémy v sexuální oblasti způsobeny či horšeny psychickými potížemi nebo stresem, případně problémy partnerskými.

Roli může hrát také farmakoterapie. Mnohé medikamenty mohou zhoršit schopnost erekce různými mechanismy a polypragmázie je právě u diabetiků poměrně častá.

Pozornosti je třeba, užívá-li pacient antihypertenziva, diuretika, antidepresiva, antipsychotika, regulátory lipidů, antikonvulziva, antiparkinsonika či léky pro léčbu GI traktu, zejména antiulceróza.

Terapie

Úprava schopnosti dobrého ztopoření je nadále klíčovou součástí komplexního terapeutického přístupu a porozumění mechanismu tohoto složitého jevu může usnadnit volbu správné terapie. Není přitom podstatné z hlediska terapeutického, zda jde o diabetes 1. nebo 2. typu, léčba se neliší. Vzhledem k možným rychle probíhajícím fibrotickým změnám v topořivém tělese je třeba zahájit léčbu poruchy erekce co nejdříve.

Na počátku by se léčení mělo opírat o 3 základní sloupce:

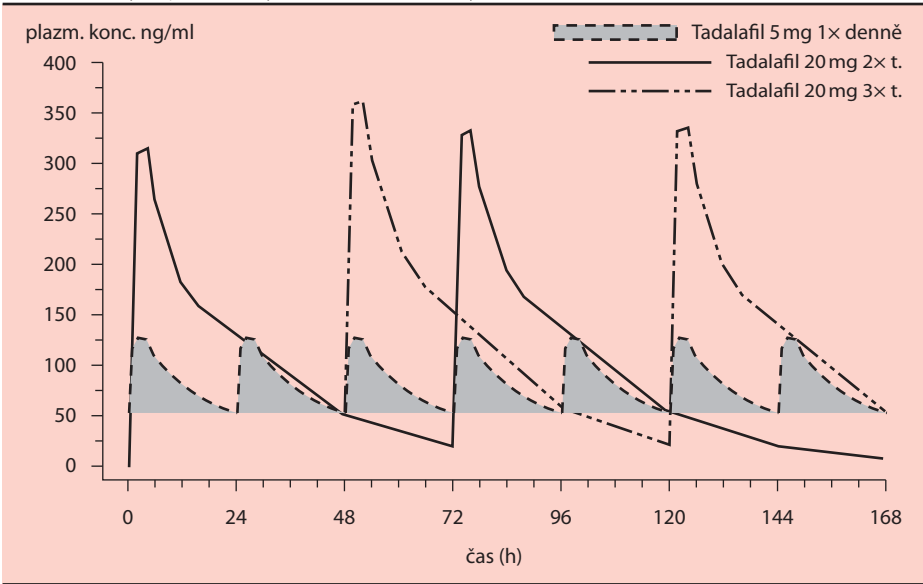
Optimalizace a stabilizace hladin glukózy

Tento bod je převážně v rukou diabetologa, který by měl rozhodnout o terapeutických intervencích (dieta, perorální antidiabetika a/nebo inzulin) a měl by pacienta přiměřeně sledovat. Optimalizace glykemické kontroly vede k oddálení rozvoje angiopatie i neuropatie a tím i rozvoje ED. Muži s vyššími hladinami glukózy a horšími výsledky terapie diabetu trpívají těžšími stupni ED a hůře reagují na její léčbu (7).

Zlepšení v oblasti životního stylu

V této oblasti může spolupracovat internista s lékařem jiných odborností. Často se objevující obezita a hyperlipidemie komplikují stav a pouhá redukce váhy zlepšuje u jinak zdravých obézních mužů schopnost erekce, u diabetiků kromě toho vede k lepší kontrole glykémie farmaky. Celková stimulace organismu pohybem pak má pozitivní vlivy zejména psychické, ale nepochybně i tělesné.

Graf 1. Srovnání efektu užívání tadalafilu 20 mg 2×, resp. 3× týdně a tadalafilu 5 mg 1× denně z hlediska dosažených plazmatických hladin účinné látky



Dietní opatření by měla vést nejen k redukcii hmotnosti, ale též k racionálnímu vyvážení stravy.

Dobrá diagnostika a stanovení terapeutických cílů v sexuální oblasti

O rozsahu a závažnosti ED nás snadno může informovat například dotazník IIEF-5 doplněný informacemi o prezenci či absenci nočních či ranních tumescencí. Tím také získáme představu o případné – nikterak vzácné – psychogenní složce poruchy.

Stanovení cílů v terapii by mělo vést k realistickým očekáváním ze strany pacienta a jeho partnerky a mělo by tím zajistit jeho setrvání na léčbě. Pochopitelně jinou motivaci a jiné cíle může mít muž ve stabilním partnerském vztahu a jině muž, který žije sám.

Léky první volby s periferním účinkem perorálně podané

K lékům první volby jistě dnes patří inhibitory fosfodiesterázy 5. typu (PDE₅). Jsou reprezentovány 3 hlavními zástupci: **sildenafil** (Viagra™), **tadalafil** (Cialis™) a **vardenafil** (Levitra™). Všechny 3 preparáty mají vynikající terapeutický profil. Studie, které byly prováděny zejména na sildenafilu (8) ukazují, že účinnost není závislá ani na době trvání diabetu či ED ani na věku. Celkově však pochopitelně terapeutický efekt nedosahuje obvyklých 80 nebo více procent, ale pohybuje se kolem 60–65 % (9, 10), takže více pacientů bude potřebovat jinou formu terapie.

PDE₅ inhibitory jsou co do účinnosti srovnatelné, liší se poněkud dobou nástupu účinku

Tabulka 1. Rozdíly mezi jednotlivými inhibitory PDE₅ ve farmakokinetice (sestaveno dle SPC jednotlivých léků)

	t _{max} (min.)	T _{1/2} (hod.)
Sildenafil	60	4
Vardenafil	45	5,8
Tadalafil	120	17,5

a délkou jeho trvání. Tadalafil se výrazněji v těchto kvalitách odlišuje nejvýrazněji, a to dobou účinku 36 hodin. S tím ovšem je spojen i delší výskyt případných nežádoucích vedlejších účinků při medikaci tadalafillem (11).

Erekce se v době účinnosti PDE₅ inhibitorů dostavuje při sexuální stimulaci (nejlépe taktilní) a po orgazmu odezní. Protože tedy tyto léky mají u diabetiků nižší účinnost než u běžné populace, doporučuje se terapii zahájit maximálními dávkami. Relativně recentní Vardiho metaanalýza studií účinku PDE₅ inhibitorů (12) potvrzuje jejich účinnost u diabetické subpopulace, zejména při vyšším dávkování.

Iniciální dávkování u diabetických pacientů s ED: Viagra 100 mg., Cialis 20 mg., Levitra 20 mg, cca 30 min. před stykem. V případě Cialisu se však z klinické zkušenosti doporučuje, aby doba užití předcházela styku alespoň o 60–90 minut. Autor sám z klinické praxe i shodných odborných sdělení (13) doporučuje užití 2–3 hod. před stykem. Nezbytné je náležité poučení pacientů s ohledem na předepisovaný medikament, musí být jasně komunikováno, za jak dlouho lze efekt očekávat, jak dlouho trvá léčebný účinek a že nezbytnou součástí úspěchu je dostatečná sexuální stimulace (14). Rovněž pak je třeba pacienta informovat, že zodpovědně lze efekt léčby hodnotit

po minimálně 4 podáních léku, u diabetiků spíše po dvojnásobku pokusů.

Každodenní užívání menších dávek PDE₅ inhibitorů

Tadalafil (Cialis) v dávce 5 mg je určen ke každodennímu užívání. Doporučená dávka je 5 mg denně přibližně ve stejnou dobu. Dávka může být snížena i na 2,5 mg denně v závislosti na individuální účinnosti.

Obecně platí, že toto dávkování má smysl tehdy, je-li ověřena účinnost terapie inhibitory PDE₅. Zejména pacienti, kteří užívají více léků denně (např. antihypertenziva, perorální antidiabetika), mohou ocenit, že rozšířením medikace o jednu pilulku dosáhnou stavu, který znali z mládí.

Pro dobrý efekt stačí sérová hladina 20 ng/ml. Jak patrně, z tohoto hlediska dostatečný efekt má buď každodenní podávání 5 mg tadalafilu nebo medikace 20 mg obden. Klinická zkušenost však jednoznačně potvrzuje mnohdy více než dostatečný efekt dávkování polovičního (2,5 mg/d), přičemž razantně ubývá nežádoucích vedlejších účinků.

Léky první volby s centrálně-periferním účinkem

Sem řadíme především hormonální terapii androgeny. Tato terapie je odůvodněna, pokud je u pacienta zjištěn klinicky i laboratorně hypogonadismus. Důležité je, zda jde o hypogonadismus centrální či periferní, podle toho volíme buď přímo androgeny, nebo naopak například antiestrogenní chemoterapeutika.

Léky první volby v indikaci androgenní substituce budou nejspíše perorální **Undestor™** nebo parenterálně podávané **Nebido™**, případně **Sustanon™**. Dobrý efekt ve snaze zvýšit produkci LH při centrální formě hypogonadizmu prokazuje např. **Tamoxifen™** případně **Anastrozol™**. Samozřejmostí při hormonální terapii musí být pravidelná kontrola PSA, krevního obrazu a doporučuje se rovněž spolupráce s urologem pro dohled na prostatu, i když se dosud přímý vliv léčby testosteronem na vznik karcinomu prostaty neprokázal.

Léky druhé volby – podávané intrakavernózně

Lékem druhé volby jsou dnes jednoznačně intrakavernózní injekce vazoaktivních substancí. V současnosti jednoznačně převládá v léčbě intrakavernózními injekcemi užití **prostaglandinu E₁** (Karon™, dříve též Caverject™, jenž již není více v ČR registrován). Je možné PGE kombinovat

s dalšími vazoaktivními látkami (např. fentolaminem, papaverinem).

K této terapii budeme u diabetiků muset sáhnout častěji, neboť je větší pravděpodobnost, že PDE₅ inhibitory nepovedou k dostatečné úpravě erektilní schopnosti.

Injekce do topořivých těles vedou přímo k relaxaci jejich hladké svaloviny a tím umožňují dobrou erekci, která trvá až 1 hodinu. Důležitým předpokladem je funkčnost venookluzních struktur. Tu je třeba prezervovat časným zahájením terapie poruchy erekce tak, aby nedošlo k fibrotizaci topořivých těles.

Dávka by měla být citlivě titrována. Jako orientační počáteční terapie je uváděno 10 mikrogramů PGE₁. Definitivní dávka u diabetiků bývá okolo 20 mikrogramů.

Tato léčba proto patří do rukou zkušených lékařů, nejčastěji urologů. Pacient musí být poučen o riziku priapizmu a musí se mu dostat vysvětlení, kam se obrátit v případě erekce přetrvávající déle než 3 hodiny. Dalším rizikem (menším však než u papaverinu) je jizvení v topořivých tělesech při dlouhodobé aplikaci.

Další terapeutické linie Podtlakové erektory

Podtlakové erektory (laicky označované jako „vakuové pumpy“) představují pro řadu mužů dobrou alternativu, leč vyžadují použití kvalitních přístrojů u nás běžně nedostupných, a proto je nezbytné spolehnout se na individuální dovoz.

Zařízení sestává z válce, do něhož se penis vzduchotěsně umístí a mechanická či elektrická vývěva způsobí podtlak. Ten vede k rozšíření arterií a erekci. Pro její udržení je třeba ke koření penisu přetáhnout dostatečně silný elastický kroužek, který je vpravdě nejdůležitější součástí podtlakového erektoru a od jeho kvality se odvíjí kvalita erekce a její udržení (tento kroužek zcela absentuje u jednoduchých přístrojů ze sexshopů a před nimi je vhodné pacienta varovat).

Nevýhodou podtlakových erektorů je nižší teplota penisu, jeho nepřírozená lividní barva i možnost drobných kožních petechií. Přesto může být tato terapeutická varianta dobrou alternativou pro některé pacienty, neboť jde o léčbu neinvazivní, bez rizika vazivové proliferace v kavernózních tělesech (pokud je konstrikce ponechána nejvýše do 60 minut na jedno použití) a bez rizika priapizmu.

Penilní implantáty

Implantáty rozličných forem a tvarů jsou považovány za „ultimum refugium“ především pro-

to, že vyžadují radikální a definitivní odstranění původních kavernózních těles penisu. Jde o zásah nevratný. Značná je též finanční náročnost samotných výrobků i operativního zákroku.

K nejčastějším rizikům patří infekce, selhání implantátu, rejekce a s tím spojené nutné reoperace.

V zásadě se dnes používají nejčastěji inflatabilní implantáty, variantou jsou semirigidní.

Psychoterapie

Psychické problémy spjaté s ED jsou takřka vždy přítomny, ať už jako příčina nebo následek. Psychoterapie má nezastupitelnou roli v komplexním řešení problému ED, byť by šlo jen o přístup nesystematický, nabízený nepsychiatrem. Citlivý přístup při získávání anamnézy, budování terapeutického vztahu a snaha motivovat partnerku pacienta k pozitivní angažovanosti a emocionální podpoře jsou postupy, které vhodně potencují farmakoterapii. V řadě případů může být psychoterapie metodou 1. volby. I proto je dobré pacienta motivovat k návštěvě odborného lékaře.

Kombinace terapeutického působení

Výše uvedené léčebné postupy lze takřka libovolně kombinovat (12), výrazný profit přináší takřka vždy zahrnutí psychoterapie do komplexního terapeutického působení.

Náhražková pseudoterapie Napodobeniny léčiv

Především z ekonomické stránky terapie těžší falzifikátoři PDE₅ inhibitorů, kteří nabízejí za velmi příznivé ceny nejčastěji po internetu buď plagiáty originálů nebo napodobeniny s podobnými názvy (např. „Soft Cialis“ apod.).

Pokud tyto preparáty obsahují účinnou látku, bývá její množství výrazně nižší a efekt nedostatečný. Velmi riskantní je i jejich užívání z důvodu mikrobiálního znečištění, často jde o domácí výrobu a riziko infekce je vysoké. Je vhodné tuto informaci znát a pacienty v tomto duchu informovat.

Nicméně i některé oficiální firmy porušily patentové zákony a vyráběly sildenafil (např. Kamagra indické firmy Ajanta Pharma). Při obdržení pak příjemce poštovní zásilky riskuje nepříjemnosti s celníky i policií, neb porušuje zákon o nakládání s léky.

Doplňky stravy

Asi není za stávající legislativy možno úspěšně bojovat s mohutnou reklamou

podporovanými doplňky stravy. Jejich ekonomická moc spolu s absencí příslušných pasáží v etickém kodexu Lékařské komory umožňují, že si výrobci mohou najímat různé populární kvaziodborníky-lékaře, kteří kampaním propůjčí svoji tvář a budí tak pro laiky matoucí zdání serióznosti.

Navíc v řadách sexuologů působí též (jistě zcela opodstatněně) psychologové, jejichž povědomí o medicínské stránce terapie není samozřejmě dostatečně obsažné a mohou dále šířit permizivní poselství ve vztahu k potravním výrobkům. Můžeme například slyšet obhajobu potravních doplňků ve smyslu, že jsou užitečnými pro ty muže, kteří by stejně k lékařům nešli.

Takový výrok lze úspěšně rozporovat tím, že jediný efekt takových výrobků je placebo a pokud zafungují, což se děje asi u pouhých 30 % konzumentů, trvání efektu je velmi krátkodobé. Nicméně tato pseudoterapie oddaluje návštěvu lékaře a tím možnost diagnózy systémového onemocnění, jejímž symptomem může být právě ED. Nehledě na nemalé náklady, které za potravní doplňky pacient vydá. **Zkrátka z medicínského hlediska nejde v žádném případě o terapii lege artis** a zde ji zmiňuji jen proto, že je třeba o ní vědět, neb se pacienti často spontánně na některé přípravky dotazují.

Shrnutí a závěry

Erektilní dysfunkce je porucha týkající se velké části mužské populace nad 40 let věku a při komorbiditě diabetem se objevuje dříve, je těžšího stupně a hůře reaguje na léčbu PDE5 inhibitory. S ohledem na celosvětový nárůst

diabetu obou typů se zvyšuje množství těch, jichž se tento problém dotýká.

Mnoho mužů zatím zůstává se svými obtížemi „ve stínu“, což je způsobeno často i malou připraveností lékařů zabývat se sexuální problematikou u svých pacientů. Je dobré myslet na erektilní funkce u diabetiků v podstatě každého věku a snažit se najít pro něho, resp. pro celý pár optimální řešení.

Inhibitory fosfodiesterázy 5. typu dnes představují jasně léky 1. volby pro terapii ED, spektrum bylo rozšířeno o nízkodávkový tadalafil určený ke každodennímu užívání a na obzoru je generický sildenafil, jenž možná bude zajímavý z hlediska ceny. Pro ty muže, kteří na perorální léčbu nereagují dostatečně nebo jim z nějakého důvodu nevyhovuje, jsou v záloze další možnosti. Především dnes již klasická intrakavernózní terapie PGE1 nebo podtlakový erektor, v krajním případě operativní řešení s penilním implantátem.

Úprava hormonálních hladin androgenů při sekundárním hypogonadizmu zvyšuje účinnost primární terapie ED.

Literatura

1. Prusíková M, Vrablík M, Janotová M. Erektilní dysfunkce z pohledu internisty. *Postgrad. med.*, 2011; 13(1): 26–29.
2. Malavigne LS, Levy JC. Erectile dysfunction in diabetes mellitus. *J Sex Med* 2009; 6: 1232–1247.
3. McCulloch DK, Campbell IW, Wn FC, Prescott RJ, Clarke BF. The prevalence of diabetic impotence. *Diabetologia* 1980; 18: 279–283.
4. Bacon CG, Ilu FB, Giovannucci E, Glasser DB, Mittleman MA, Rimm EB. Association of type and duration of diabetes with erectile dysfunction in a large cohort of men. *Diabetes Care* 2002; 2(5): 1458–1463.

5. De Berardis G, Franciosi M, Belfiglio M, Di Nardo B, Greenfield S, Kaplan SH, Pellegrini F, Sacco M, Tognoni G, Valentini M, Nicolucci A. Erectile dysfunction and quality of life in type 2 diabetic patients: A serious problem too often overlooked. *Diabetes Care* 2002; 25: 284–291.

6. Baba K, et al. Effect of testosterone on the number of NADPH diaphorase-stained nerve fibers in the rat corpus cavernosum and dorsal nerve. *Urology* 2000; 56: 533–538.

7. Fonseca V, et al. Impact of diabetes mellitus on the severity of erectile dysfunction and response to treatment. *Diabetologia*, 2004; 47: 1914–1923.

8. Rendell MS, et al. Sildenafil for treatment of erectile dysfunction in men with diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA*. 1999; 281(5): 421–426.

9. Safarinejad MR. Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction in diabetic men. A randomized double-blind and placebo-controlled study. *J. of Diab. and Its Compl.* 2004; 18: 205–210.

10. Stuckey BGA, et al. Sildenafil citrate for treatment of erectile dysfunction in men with type 1 diabetes. *Diab. Care*, 2003; 2: 279–284.

11. Taylor J, et al. Differences in side-effect duration and related bother levels between phosphodiesterase type 5 inhibitors. *BJU International* 2009.

12. Vardi M, Nini A. Phosphodiesterase inhibitors for erectile dysfunction in patients with diabetes mellitus (Review), *The Cochrane Collaboration*. JohnWiley & Sons, Ltd. 2009.

13. Montorsi F. Ústní sdělení – Symposium o léčbě ED, Kongres EAU, březen 2008.

14. Zámečník L. Non-respondéři léčby erektilní dysfunkce inhibitory fosfodiesterázy 5. typu. *Postgrad. med.*, 2011; 13(1): 31–34.

Článek přijat redakcí: 7. 2. 2011

Článek přijat k publikaci: 28. 2. 2011

MUDr. Ondřej Trojan

TH klinika, s. r. o.

Ordinace sexuologie,

psychiatrie a psychologie

Karlovo náměstí 3, 120 00 Praha 2

sexuologie@centrum.cz

