

**MADEJ, Karolina, KRAWIEC, Paulina, WOLANIN, Izabela, ZIELONKA, Bartłomiej, KOWALCZYK, Ilona, STACHYRA, Bartłomiej, WOLANIN, Marta, STAWIKOWSKI, Cezary, DENGLER, Barbara & OSIŃSKA, Aleksandra. Diabetics suffer in silence – about sexual dysfunction and modern therapeutic possibilities in diabetes mellitus. Journal of Education, Health and Sport. 2023;20(1):53-61. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.20.01.006>
<https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/43251>
<https://zenodo.org/record/7823704>**

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of December 21, 2021. No. 32343. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 21 grudnia 2021 r. Lp. 32343. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przynależność dyscypliny naukowej: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu).

© The Authors 2023.

This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike.

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.

Received: 21.03.2023. Revised: 21.03.2023. Accepted: 12.04.2023. Published: 13.04.2023.

Diabetycy cierpią w ciszy – o zaburzeniach seksualnych pacjentów z cukrzycą i współczesnych możliwościach terapeutycznych

Diabetics suffer in silence – about sexual dysfunction and modern therapeutic possibilities in diabetes mellitus

Karolina Madej

karolinamadej01@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0007-4571-6650>

1 Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką w Lublinie

Paulina Krawiec

paulina.krawiec96@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-9527-5837>

1 Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką w Lublinie

Izabela Wolanin

izabela-wolanin@wp.pl

<https://orcid.org/0009-0001-3290-5635>

1 Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką w Lublinie

Bartłomiej Zielonka

bvrtlomiej.zi@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0001-7788-1342>

1 Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką w Lublinie

Ilona Kowalczyk

ilonaxkowalczyk@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-8669-3068>

Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny im. prof. W. Orłowskiego CMKP w Warszawie

Bartłomiej Stachyra

bartlomiejstachyra@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0009-2119-416X>

1 Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką w Lublinie

Marta Wolanin

marta.wolanin03@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0000-3988-346X>

1 Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką w Lublinie

Cezary Stawikowski

cezary.stawikowski@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0003-3026-8617>

1 Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką w Lublinie

Barbara Dengler
barbaradengler@poczta.fm
<https://orcid.org/0009-0001-8220-8264>
1 Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką w Lublinie

Aleksandra Osińska
aleksandraosinska23@gmail.com
<https://orcid.org/0009-0002-0351-9724>
1 Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką w Lublinie

ABSTRACT

Introduction

Nowadays, the global incidence of diabetes is on the rise, indicating a growing medical concern due to the persistent increase in cases. This disease is insidious and silent. Despite its long-term asymptomatic course, it secretly damages many organs, leading to distant and often irreversible complications. Early diagnosis of asymptomatic patients with risk factors, the use of screening tests, as well as appropriate control of the disease can significantly delay the process of developing complications; ensuring a longer and better quality of life for patients. A seriously problematic, but rarely discussed, disorder, experienced by some within the male patient group, is erectile dysfunction. Understanding the pathophysiology and the mechanism responsible for this disorder enables early prevention and taking appropriate steps, implementing effective therapy; thus – enhancing and prolonging sexual function and enhancing quality of life of patients with diabetes.

Purpose of the work

This article reviews the state of knowledge based on available research on sexual dysfunction in men with diabetes. The purpose of this review is to present the general issues, pathophysiology, risk factors and contemporary therapeutic options for sexual dysfunction disorders in this group of patients.

Materials and methods

The authors based on databases such as PubMed, Scopus and Google Scholar, created a work summarizing review of currently available publications on the issue of erectile dysfunction in patients with diabetes mellitus. The authors using the terms contained in the „keywords” column, searched for available information contained in other scientific works, on the basis of which they created the above review.

Keywords: diabetes mellitus; sexual dysfunctions; erectile dysfunctions; premature ejaculation; treatment; risk factors; inhibitors PDE-5; sildenafil; vasoactive substances; prostaglandins; alprostadil; diabetic neuropathy; diabetic vasculopathy; complications of diabetes

ABSTRAKT

Wprowadzenie

Cukrzyca stanowi poważny problem medyczny w obecnych czasach, bowiem liczba nowych przypadków stale rośnie w skali światowej. Choroba ta ma podstępny i cichy charakter. Mimo wieloletniego przebiegu bezobjawowego, w sposób utajony uszkadza wiele narządów, prowadząc do odległych i często nieodwracalnych powikłań. Wczesna diagnostyka pacjentów bezobjawowych, posiadających czynniki ryzyka, stosowanie badań przesiewowych, a także odpowiednia kontrola choroby, mogą znacznie opóźnić proces tworzenia powikłań, zapewniając dłuższy i lepszy komfort życia chorych. Jednym z zaburzeń, o których niektórzy pacjenci, głównie płci męskiej nie mają odwagi mówić, a które stanowią poważny problem w tej grupie chorych, są zaburzenia erekcji. Poznanie patofizjologii i mechanizmu odpowiedzialnego za wspomniane zaburzenie, umożliwia wczesne przeciwdziałanie, podjęcie odpowiednich kroków, wdrożenie właściwej terapii, a co za tym idzie - dłuższe życie seksualne w komforcie pacjentów z cukrzycą.

Cel pracy

W artykule tym dokonano przeglądu stanu wiedzy na podstawie dostępnych badań na temat zaburzeń funkcji seksualnych u mężczyzn chorujących na cukrzycę. Celem powyższego przeglądu jest przedstawienie ogólnej problematyki, patofizjologii, czynników ryzyka, współczesnych możliwości terapeutycznych zaburzeń dysfunkcji seksualnych w tej grupie chorych.

Materiały i metodyka

Autorzy w oparciu o bazy danych takie jak PubMed, Scopus i Google Scholar stworzyli pracę podsumowującą przegląd dostępnych obecnie publikacji, dotyczących problematyki zaburzeń erekcji u pacjentów z cukrzycą. Autorzy, posługując się terminami zawartymi w rubryce „słowa klucze”, poszukiwali dostępnych informacji, zawartych w innych pracach naukowych, na podstawie której stworzyli powyższy przegląd.

Słowa klucze: cukrzyca; zaburzenia funkcji seksualnych; zaburzenia erekcji; wytrysk przedwczesny; leczenie; czynniki ryzyka; inhibitory fosfodiesterazy 5; inhibitory PDE-5; sildenafil; substancje wazoaktywne; prostaglandyny; alprostadil; neuropatia cukrzycowa; waskulopatia cukrzycowa; powikłania cukrzycy.

1. Wprowadzenie – Epidemiologia cukrzycy

Cukrzyca jest przewlekłą i wielonarządową chorobą, o cichym i podstępym charakterze, która stanowi jedno z najczęstszych zaburzeń metabolicznych w krajach rozwijających się na świecie. W obecnych czasach stanowi ona jedną z głównych przyczyn zgonów. W związku ze stale rosnącą populacją geriatryczną, obserwuje się wzrost częstości występowania tego zaburzenia na przestrzeni lat. W ciągu ostatnich 30 lat odnotowano znaczny przyrost ilości przypadków cukrzycy w każdym regionie świata, a w szczególności w tych regionach, gdzie silnie wzrósł stopień urbanizacji (Azja, kraje Bliskiego Wschodu). [1] W szczególności zaznacza się to u grupy pacjentów z typem II cukrzycy, których stale przybywa. Cukrzyca typu II (DM2) stanowi 90% przypadków chorych cierpiących na to schorzenie. [4] W związku z narastaniem problemu otyłości, która jest istotnym czynnikiem DM2, dochodzi ciągle do wzrostu przypadków tego typu cukrzycy. [1,2] Choroba ta stanowi problem osiagający rangę epidemiczną. Według World Health Organisation po 2014 roku liczba chorych na cukrzycę osiągnęła ponad 422 miliony, stanowiąc globalny problem. [5] Według źródeł, przewidywany wzrost statystyk na rok 2040 będzie wynosił prawdopodobnie ponad 600 milionów przypadków, a w 2045 roku może osiągnąć nawet 700 milionów przypadków. [1,3] W 2019 roku wykazano, globalny odsetek chorych na cukrzycę typu 2 stanowił 6% mężczyzn i 5% kobiet na świecie. [1] Występujące w cukrzycy uszkodzenie mikrokrążenia podstępnie i bezobjawowo prowadzi do szeregu swoistych dla cukrzycy powikłań, takich jak nefropatia cukrzycowa, retinopatia, neuropatia cukrzycowa. Warto wspomnieć również o dotkliwym problemie, a często pomijanym, który spotyka diabetologicznych pacjentów, jakim jest zaburzenie funkcjonowania seksualnego. Objawy dysfunkcji seksualnych zgłaszane są przez znaczną część powyższych pacjentów, często nawet na wczesnym etapie tworzenia się powikłań, kiedy większość z nich jest jeszcze w stadium bezobjawowym.

2. Zaburzenia erekcji – epidemiologia

Zaburzenia erekcji (Erectil dysfunctions, ED) potocznie zwane „zaburzeniami impotencji”, to przetrwała niezdolność do uzyskania bądź utrzymania wzwodu członka (erekcji), wystarczającego do odbycia satysfakcjonującego stosunku płciowego. Kryterium czasowym jest utrzymywanie się zaburzenia przez 3 miesiące lub dłużej. [8] Zaburzenia erekcji często mogą stanowić pierwszy objaw wielu chorób. Mechanizmami zaburzającymi funkcję seksualną męskiego członka są utrudnienia przepływu krwi w ciałach jamistych prącia, a także uszkodzenie nerwów, stanowiących element łuku odruchowego podczas pobudzenia członka. Wśród przyczyn oraz czynników zwiększających prawdopodobieństwo wystąpienia zaburzeń erekcji dopatruje się zaburzeń metabolicznych takich jak cukrzyca, miażdżyca (są to dwie wiodące jednostki na podłożu organicznym), otyłość, zaburzenia hormonalne (hipogonadyzm, obniżone stężenia testosteronu), zaburzenia neuronalne – SM, choroba Parkinsona, a także uszkodzenia jatrogenne (np. operacje gruczołu krokowego). [10] Wśród populacji męskiej, u której w przeszłości stwierdzono zaburzenia erekcji, około 40% z nich miało nadciśnienie tętnicze, 42% hiperlipidemię, a 20% cukrzycę. Ponadto, warto zwrócić uwagę na aspekt starzenia się organizmu, co w badaniach stanowiło niezależny czynnik ryzyka rozwoju zaburzeń erekcji. W związku z tym wielu mężczyzn nieoptymistycznie zakłada, że upośledzenie seksualne jest nieuniknionym elementem zbliżającej się dla nich starości. [7]

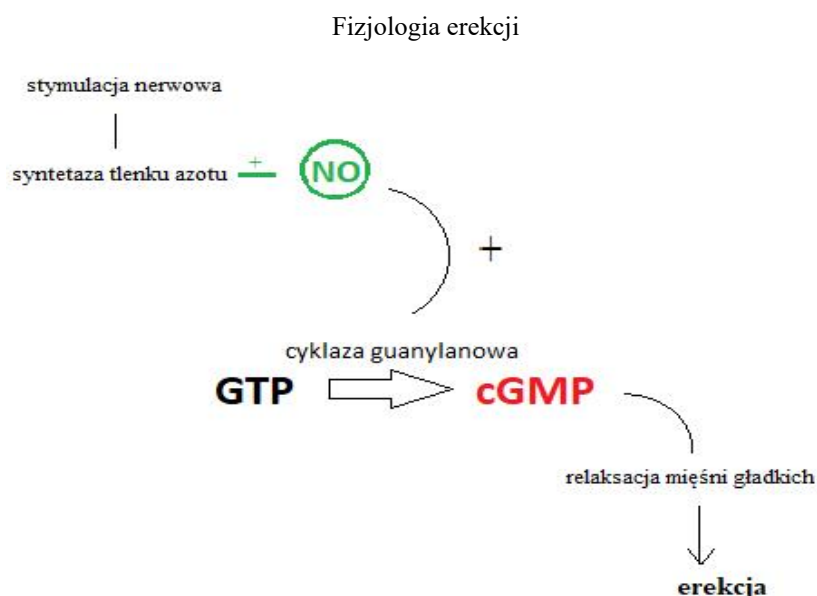
Przyczyny zaburzeń erekcji

Zaburzenia psychogenne
Neurogenne zaburzenia erekcji: urazy rdzenia kręgowego, epilepsja, neuropatia anatomiczna, choroby naczyniowo-mózgowe
Zaburzenia endokrynologiczne: hiperprolaktynemia, hipogonadyzm, choroby tarczycy
Zaburzenia naczyniowe: miażdżyca, nadciśnienie tętnicze, choroba wieńcowa, Zespół Lericha
Choroby ogólnoustrojowe: cukrzyca, PchN, marskość wątroby, RZS
Depresja, zaburzenia poznawcze
Choroba Peyron'a
Podszły wiek
Czynniki środowiskowe: Palenie tytoniu, alkoholizm

Tabela „Przyczyny zaburzeń erekcji” stworzona przez autorów powyższego artykułu przeglądowego na podstawie artykułów „New Treatment Options for Erectile Dysfunction in Patients with Diabetes Mellitus” [21] oraz „An Overview of the Diagnosis and Treatment of Erectile Dysfunction” [23].

3. Fizjologia erekcji

Istotą powstania erekcji jest proces naczyniowy obejmujący napływanie krwi tętniczej do ciał jamistych narządu płciowego z jednoczesnym utrudnieniem odpływu krwi żyłnej. Pod wpływem podniecenia bądź pobudzenia seksualnego powstaje pobudzenie nerwowe. W efekcie dochodzi do wzrostu aktywności przywspółczulnej segmentów krzyżowych rdzenia kręgowego a jednocześnie do zahamowania aktywności współczulnej. Prowadzi to do uwolnienia tlenu azotu (NO) z autonomicznych zakończeń nerwowych, wytwarzanego pod wpływem enzymu „syntetazy tlenu azotu”. Ów związek chemiczny wnika do miocytów ciał jamistych naczyń doprowadzających krew do prącia, gdzie aktywuje enzym „cyklazę guanylową”, katalizujący przemianę guanozynotrifosforanu (GTP) do cyklicznego guanozynomonofosforanu (CGMP). Powstały CGMP działa rozluźniająco na mięśnie gładkie naczyń, powodując zwiększenie dopływu krwi tętniczej do ciał jamistych, które jednocześnie uciskają sieć żylną, zaburzając z niej odpływ krwi. Efektem końcowym powyższych zmian hemodynamicznych jest wzrost ciśnienia wewnątrz ciał jamistych, doprowadzający do erekcji. Zatem zaburzenie któregokolwiek z mechanizmów szlaków nerwowych, naczyniowych bądź obydwu jednocześnie, może doprowadzać do zaburzeń erekcji. [7]



Zaburzenia erekcji są najczęstszą dysfunkcją seksualną u mężczyzn z cukrzycą. Jak dowodzą badania, zgłaszane są średnio przez ok. 63,6% cukrzyków. [6] Mężczyźni chorujący na cukrzycę stanowią ¼ populacji pacjentów cierpiących na zaburzenia erekcji. [27] W jednym z pierwszych badań nad zaburzeniami erekcji w cukrzycy, przeprowadzonych na mężczyznach z Massachusetts, zaburzenia te występowały trzykrotnie częściej u diabetyków oraz pojawiały się około 10-15 lat wcześniej niż u pacjentów zdrowych. [4, 12, 29]. Częstość oraz stopień ciężkości zaburzeń erekcji zdecydowanie zwiększają się wraz z wiekiem chorego, oscylując między wartościami od 33 do 73,8% dla grupy wiekowej w przedziale 21-80 lat. [6] Przeprowadzono badanie na pacjentach z cukrzycą typu 1, w którym udowodniono, że wiek i depresja są jedynymi niezależnymi czynnikami predykcyjnymi dysfunkcji seksualnych w tej populacji. Wielkości glikemii nie odzwierciedlały wpływu na występowanie zaburzeń erekcji. [9] Na podstawie innego badania również wykazano, że wiek jest najbardziej znaczącym czynnikiem etiologicznym dysfunkcji erekcyjnych [8,11]. Dowiedziono, że częstość zaburzeń erekcji u pacjentów w wieku 20-29 lat wynosi około 11%, w porównaniu do chorych w przedziale wiekowym 60-69 lat, gdzie częstość wynosiła już około 63%. Ponadto, zaobserwowano, że ryzyko powyższych zaburzeń u pacjentów w wieku 40-50 lat jest 5 razy wyższe, natomiast w wieku > 50 lat aż 9 razy wyższe w stosunku do chorych poniżej 40 rż. [11] Zaobserwowano, że czynniki takie jak: nikotynizm (3 razy większe ryzyko), nadciśnienie tętnicze (2 razy większe ryzyko), podwyższone BMI (2-5 razy większe ryzyko) są niepodważalnie powiązane ze wzrostem ryzyka występowania zaburzeń erekcji. Te zmiennie, wraz z wiekiem na ciele, stanowią główne czynniki zwiększające ryzyko zaburzeń erekcji u chorych z DM2. [11] Zauważono ponadto, że większość pacjentów, zgłaszających objawy dysfunkcji seksualnych wykazywało dłuższy czas trwania choroby, przyjmowało wyższe dawki insuliny, zwykle u tych pacjentów obserwowano otyłość brzuszna, większość z nich przyjmowała terapię antyhipertensyjną w postaci preparatów ACEI, ARB oraz CCB, często również parametry pracy nerek wskazywały na obniżoną ich funkcję. Pacjenci ci częściej mieli powikłania sercowo-naczyniowe, zaburzenia krążenia mózgowego oraz obwodową neuropatię. [13] Według badania przeprowadzonego przez Fieldman'a i Współautorów występowanie zaburzeń erekcji (ED) stanowić może marker powikłań sercowo-naczyniowych już na wczesnym etapie choroby (na poziomie subklinicznym, co oznacza, że choroba ma charakter utajony i jeszcze nie

ujawnia się klinicznie). Wykazano również, iż obecność zaburzeń erekcji jest powiązana z wyższą częstością występowania choroby wieńcowej u pacjentów z cukrzycą. [12]

4. Patogeneza zaburzeń erekcji

Podłoże zaburzeń erekcji w cukrzycy stanowią dwie główne dysfunkcje – organiczna i psychogenna, z czego pierwsza składowa odgrywa główną rolę etiologiczną. Zaburzenia organiczne są spowodowane nieodwracalnymi zmianami, które zachodzą w naczyniach i nerwach pod wpływem podwyższonych paramentów glikemii. Zmiany te są nieodwracalne a także podstepują wraz z czasem trwania choroby. Zaburzenia hormonalne odgrywają niewielkie znaczenie w etiologii omawianego zaburzenia. [20]

Waskulopatia a zaburzenia erekcji

Jednym z powikłań cukrzycy, które stanowią element patofizjologiczny zaburzeń erekcji, są szeroko pojęte zmiany naczyniowe. Zaliczamy do nich między innymi mikroangiopatie (dotyczące naczyń najmniejszego kalibru), makroangiopatie (dotyczące większych naczyń), a także zaburzenia śródbłonka naczyniowego. Prawdopodobnie wszystkie z nich stanowią podłoże zaburzeń funkcji seksualnych w cukrzycy. [4] Dokładny mechanizm uszkadzający naczynia nie do końca został poznany. Wiadome jest, że zaburzenia śródbłonka są zmianami poprzedzającymi pojawienie się mikro i makroangiopatii. Dochodzi do nich w wyniku odkładania się komórek tłuszczowych, tworzenia blaszek miażdżycowych i zmian zakrzepowych, co prowadzi do okluzji naczyń i zaburzeń przepływu krwi. Poznanymi przyczynami, stojącymi na czele uszkodzenia naczyń są przede wszystkim powstające końcowe produkty glikacji, które poprzez stres oksydacyjny powodują powstawanie toksycznych i destrukcyjnych dla komórek naczyń wolnych rodników. Ponadto, wolne rodniki reagują z tlenkiem azotu, obniżając jego stężenie w komórce. [4] Zaobserwowano, że u pacjentów z cukrzycą poza tworzeniem końcowych produktów glikacji, występują również inne zaburzenia homeostazy naczyniowej, a mianowicie - zwiększona jest tendencja do nadkrzepliwości. Spowodowane jest to zwiększoną produkcją czynników krzepnięcia w stosunku do zmniejszonej ilości t-PA, co w efekcie powoduje zwiększoną zdolność do tworzenia blaszek miażdżycowych w naczyniach, także naczyniach prącia. Ponadto w wyniku zaburzeń mikrokrążenia, dochodzi do ograniczenia średnicy naczyń prącia i zaburzonego przepływu krwi u impotentnych mężczyzn z cukrzycą. [27]

Neuropatia cukrzycowa a zaburzenia erekcji

Neuropatia cukrzycowa, prowadzi do osłabienia unerwienia (zmniejszona jest wrażliwość żołądka prącia na bodźce stymulujące) oraz zmniejszenia przewodzenia w nerwach sromowych z okolicy skóry i mięśni krocza. W neuropatii autonomicznej dochodzi do spadku aktywności układu przywspółczulnego, co w efekcie końcowym powoduje zmniejszenie wytwarzania mediatora działającego rozszerzająco na miocyty - tlenku azotu (NO) - potrzebnego do uzyskania efektywnej erekcji. [4] Wykazano, że u pacjentów z cukrzycą, w ciałach jamistych prącia występuje zmniejszona ilość enzymu syntetazy tlenku azotu, produkującej niezbędny do erekcji NO. [27]

W neuropatii cukrzycowej dochodzi do znacznego spowolnienia przewodzenia impulsu nerwowego. Zmiany te obserwowane są już na wczesnym etapie choroby. Mechanizmem powodującym nieprawidłowości w nerwach jest niedokrwienie oraz niedotlenienie obwodowych nerwów. W naczyniach otaczających i odżywiających nerwy zachodzą zmiany, polegające na pogrubieniu błony podstawnej, śródbłonkowej proliferacji, obrzęku komórek, tworzeniu się materiałów zakrzepowo-zatorowych, oraz zaburzenia w funkcjonowaniu bariery pomiędzy krwią a tkanką nerwową. Dochodzi do zaburzeń w przepływie krwi, co stanowi autonomiczny charakter neuropatii. Zmiany te zapoczątkowane są w dystalnych częściach neuronu, z czasem osiągają bardziej odległe miejsca, szerząc się w sposób proksymalny. [14] W badaniach na szczurach wykazano związek ze spowolnieniem przewodzenia impulsu nerwowego a obniżoną aktywnością pompy Na^+/K^+ ATP-azy nerwów kulszowych u szczurów - enzymu białkowego, mającego znaczący udział w utrzymywaniu potencjału błonowego komórki. [15] Podstawowym mechanizmem metabolicznym działającym na poziomie komórkowym, prowadzącym do neuropatii autonomicznej jest dysfunkcja szlaku polioliowego. W przypadku prawidłowej glikemii, glukoza redukowana jest do sorbitolu, przy udziale enzymu katalizującego reduktazy aldolowej. Produkt tej reakcji przekształcany jest do fruktozy, dzięki enzymowi dehydrogenazie sorbitolu. W przebiegu cukrzycy ten szlak metaboliczny wykazuje zwiększoną aktywność. Nasiloną przemiana glukozy do sorbitolu, powoduje zwiększone odkładanie się tej substancji w nadmiernej ilości w tkance nerwowej, powodując jej strukturalne uszkodzenia. [16] Ponadto, dochodzi do zahamowania aktywności enzymu kinazy białkowej C - PKC- α , a wzrostu PKC- β w ścianie naczyń otaczającego nerw. Zmiany te powodują spadek aktywności wcześniej wspomnianej enzymatycznej pompy Na^+/K^+ ATP-azy, co wywołuje degenerację włókna nerwowego poprzez akumulację jonów Na^+ wewnątrz komórki i jej obrzęk, a w efekcie końcowym zwolnienie przewodzenia nerwowego. [16, 17]

Stres oksydacyjny w neuropatii cukrzycowej

Koncepcja stresu oksydacyjnego mocno zaznacza swoje miejsce w patogenezie neuropatii cukrzycowej. W wyniku hiperglikemii dochodzi do wzrostu substancji o właściwościach utleniających, tym samym do spadku ochronnych przeciwutleniaczy takich jak glutation, askorbinian. [17] W procesie stresu oksydacyjnego biorą udział również substancje, będące produktami nieenzymatycznej glikacji innych cukrów, tłuszczu, protein i nukleotydów. Są nimi tak zwane 'AGE' – zaawansowane (końcowe) produkty glikacji. [18, 27] W chorobach, których występują zaburzenia przemian metabolicznych (takich jak cukrzyca), dochodzi do nadprodukcji ROS, inaczej zwanymi „reaktywnymi formami tlenu”. Substancje te powodują inaktywację NO oraz obniżają jego stężenie w komórce, ograniczając

mechanizmy antyoksydacyjne w komórce, a w konsekwencji poprzez stan zapalny, powodując uszkodzenie tkanek i dysfunkcję śródbłonna. [19]

5. Ocena pacjenta z cukrzycą i zaburzeniami erekcji

Wstępna ocena pacjenta z powyższymi zaburzeniami powinna rozpocząć się przede wszystkim od dobrze zebranego wywiadu dotyczącego klinicznego przebiegu choroby, a także wywiadu seksualnego (w tym ocena libido) i psychospołecznego. Nieodłącznym elementem jest również badanie fizykalne pacjenta, w którym powinniśmy szukać nieprawidłowości takich jak wyczuwalne zwłóknienia ciał jamistych, czy zaburzeń anatomicznych (np. skrzywienia prącia). Wskazane jest, aby posłużyć się dodatkowymi badaniami diagnostycznymi (ocena poziomu HbA_{1c}, profil lipidowy, profil hormonalny – testosteron, PRL, FSH, LH) a także badaniami obrazowymi jak USG prącia w funkcji Doppler. Należy pamiętać o indywidualnym podejściu do każdego pacjenta, zwracając uwagę na obydwie dysfunkcje – organiczną i psychiczną. [20]

6. Metody leczenia zaburzeń erekcji

Doustne leczenie farmakologiczne	Iniekcje docewkowe
Iniekcje do ciał jamistych prącia	Mechanizmy próżniowe

Inhibitory Fosfodiesterazy typu 5 (PDE-5) - sildenafil, wardenafil, tadalafil, awanafil

Inhibitory fosfodiesterazy typu 5 są lekami działającymi obwodowo i bezpośrednio na mioocyty gładkie ciał jamistych prącia. Mechanizmem działania powyższych leków jest odwracalna inhibicja enzymu fosfodiesterazy typu 5 (PDE5), działającego na cGMP. W wyniku zablokowania tego szlaku dochodzi do nagromadzenia się cGMP wewnątrz komórki, co w efekcie obniża poziom wapnia w komórce i doprowadza do relaksacji mięśni gładkich w prąciu i nagromadzenia się krwi w ciałach jamistych. [23] Pierwszym inhibitorem PDE-5, zastosowanym w latach 90', w celu poprawy erekcji, był lek w postaci cytrynianu sildenafilu. [27] Sildenafil oraz wardenafil osiągają początek działania po około 30-60 minutach i są skuteczne przez około 10-12 godzin. Najdłuższe działanie - do 36h wykazuje tadalafil. W tym przypadku należy jednak pamiętać, aby odpowiednio wcześniej przed planowanym stosunkiem przyjąć lek, biorąc pod uwagę to, że czas od momentu przyjęcia preparatu do rozpoczęcia jego działania jest najdłuższy i wynosi około 120 minut. [7] Z drugiej strony najdłuższy czas utrzymywania się działania tego leku daje możliwość większej spontaniczności seksualnej u pacjentów. [23]. Najmniejszą skuteczność wśród inhibitorów PDE-5 wykazuje awanafil, jego długość działania to jedynie 6 godzin. Należy pamiętać o tym, aby pacjent nie przyjmował jednocześnie PDE-5 z nitrataми, w celu uniknięcia znacznych spadków ciśnienia i zagrażającej hipotensji. Należy zachować 24-godzinny odstęp między zastosowaniem PDE-5 a przyjęciem azotanów sublingualis. Zaobserwowano, że skuteczność działania PDE-5 zmniejsza się wraz z przyjmowaniem tłustych posiłków. [7] Podczas stosowania sildenafilu należy unikać picia soku grejpfrutowego. Wykazano, że sok z grejpfrutów hamuje funkcję cytochromu CYP3A4, powodując osłabienie metabolizmu sildenafilu. Aby uniknąć nasilenia niepożądanych efektów ubocznych, a także nadmiernej biodostępności leku, nie należy stosować powyższego połączenia. [27] Inne zaobserwowane efekty uboczne stosowania inhibitorów PDE-5 to zawroty głowy, uderzenia gorąca, zaburzenia żołądkowo-jelitowe i bóle mięśni. Przy wysokich dawkach miały miejsce zaburzenia wzroku. [23] Zmniejszona skuteczność sildenafilu obserwowana była u pacjentów z cukrzycą, a także u pacjentów po przebytych urazach ciał jamistych prącia i operacjach miednicy mniejszej. [23]

Wykazano, że przewlekłe stosowanie sildenafilu (powyżej 4 tygodni) w dawce powyżej 50 mg/dobę, powoduje spadek oporu naczyniowego i poprawę przepływu krwi specyficznie w ciałach jamistych prącia, nie wpływając ogólnie na krążenie ustrojowe. Efektem końcowym jest poprawa erekcji bez wpływu na ciśnienie obwodowe. [28] Badania kliniczne wykazują, że terapia substytucyjna preparatami testosteronu, w połączeniu z inhibitorami fosfodiesterazy-5, może przynieść dobre efekty, w szczególności u młodych pacjentów, gdy stosowanie wyłącznie PDE-5 nie przyniosło oczekiwanych efektów. [27] W badaniu przeprowadzonym przez A. J. Boulton, J. L. Selam, M. Sweeney, D. Ziegler z podwójnie ślełą próbą i kontrolowanym placebo, badano skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania inhibitora fosfodiesterazy-5 - Sildenafilu. W badaniu wzięło udział 220 mężczyzn w wieku powyżej 37rż, chorych cukrzycę typu II, minimum od 35 rż. W momencie badania choroba miała być stabilna klinicznie (hemoglobina glikowana poniżej 11%), a pacjenci utrzymywali stałe związki ze swoimi partnerkami co najmniej 6 miesięcy. Badani zostali poddani 12-tygodniowemu leczeniu metodą podwójnie ślepej próby. Po tym czasie oceniono ich satysfakcję ze współżycia oraz obecność poprawy erekcji. Wykazano, że u pacjentów przyjmujących Sildenafil doszło do znaczącej poprawy życia seksualnego – zwiększyła się zdolność do osiągnięcia erekcji, liczba udanych odbytych stosunków płciowych, poprawiła się ich jakość życia. Wyniki te były niezależne od stężenia hemoglobiny glikowanej, natomiast lepsze wyniki leczenia uzyskano u pacjentów bez znaczących powikłań cukrzycowych. Sildenafil w powyższym badaniu okazał się skuteczną terapią. [22]. W innym badaniu, przeprowadzonym przez U.Kirilmaz i innych, wykazano, że efekty stosowania sildenafilu u pacjentów z cukrzycą, zwiększają się w przypadku wprowadzenia dodatkowo oprócz farmakoterapii, modyfikacji stylu życia (umiarkowany wysiłek fizyczny 3-5 razy w tygodniu po 30 minut) oraz stosowania diety śródziemnomorskiej. U badanych pacjentów, na podstawie kwestionariusza „IIEF-5 „- International Index of Erectile Function, dokonano oceny zaburzeń erekcji. Uzyskano większe osiągnięte wartości w kwestionariuszu, a więc większą satysfakcję z życia seksualnego u pacjentów z lepszą kontrolą glikemii, prowadzących zdrowszy styl

życia i odpowiednio stosujących się do powyższych zaleceń (dieta, ćwiczenia fizyczne). Co oznacza, że aby osiągnąć większą korzyść i skuteczność z zastosowanego inhibitora PDE-5, należy dodatkowo zadbać o zdrowy styl życia. [26] W badaniu pt. „Improvement of vascular function by acute and chronic treatment with the PDE-5 inhibitor sildenafil in experimental diabetes mellitus „przeprowadzonym przez A. Schafer i innych niemieckich naukowców, dowiedziono, że sildenafil, poprzez modyfikację poziomu NO wpływał ochronnie na funkcję naczyń u modelowych szczurów, chorujących na cukrzycę. Próbkę z materiałem pobranym z aorty chorych szczurów poddano elektroforezie, następnie badano metodą Western blot z użyciem przeciwciał przeciwko białku śródbłonkowej syntazy NO (eNOS). U badanych szczurów, sildenafil powodował rozluźnienie komórek mięśniowych aorty in vitro. Wykazano, że przewlekła suplementacja sildenafiliem zmniejsza ekspresję oksydazy NADPH (której poziom był zwiększony u szczurów z cukrzycą), osiągając efekt ochronny na śródbłonek naczyń, poprzez zmniejszenie stresu oksydacyjnego u szczurów z cukrzycą. [25]

Substancje wazoaktywne

W leczeniu zaburzeń erekcji oprócz inhibitorów fosfodiesterazy swoje miejsce znalazły substancje wazoaktywne, jako leki drugiego rzutu. Ten sposób terapii wymaga odpowiedniego wyedukowania pacjenta na temat prawidłowej aplikacji leku. [24]. Substancje te są analogami syntetycznymi prostaglandyny E1. Terapia ta polega na iniekcjach docewkowych oraz do ciał jamistych prącia preparatów zawierających alprostadil. Wspomniany alprostadil oddziałuje na receptory znajdujące się w mięśniach gładkich ciał jamistych prącia, pobudzając cyklazę adenylanową, zwiększając w komórce stężenie cAMP, co w efekcie powoduje rozkurcz mięśni gładkich, umożliwiając erekcję. Preparat podaje się w iniekcjach do ciał jamistych prącia w dawkach początkowych 5–10µg, w boczną część prącia (proksymalnie do żołędzi), osiągając początek erekcji w ciągu 5-10 minut. Należy pamiętać, żeby zachować bezpieczną częstotliwość stosowania leku – alprostadilu w iniekcjach nie powinno się stosować częściej niż raz na 2 dni. Iniekcje docewkowe polegają na wstrzyknięciu preparatu w dawce 125-1000µg, bezpośrednio po mikcji, osiągając początek działania w ciągu 15 minut, a koniec w ciągu 30-60 minut. [23] Głównymi skutkami ubocznymi, jakie zaobserwowano podczas terapii alprostadilem były: ból w miejscu iniekcji, krwawienia z cewki moczowej, zwiększone ryzyko priapizmu (długotrwałego i bolesnego wzwodu członka), a specyficznym u pacjentów z cukrzycą zwiększone ryzyko infekcji dróg moczowych. [21] Głównymi ograniczającymi czynnikami powyższego sposobu terapii, zgłaszanymi przez pacjentów, były: brak spontaniczności w związku z koniecznością wykonania iniekcji przed stosunkiem, strach przed iniekcjami, brak stałości i ciągłości w specyfice terapii, a także obawa przed odległymi powikłaniami związanymi z wielokrotnymi iniekcjami. [24]

Metody niefarmakologiczne – mechanizmy próżniowe „vacuum erection devices”

Poza farmakoterapią doustną, terapią w postaci iniekcji docewkowych i dojamistych, istnieje również mechaniczny sposób leczenia zaburzeń erekcji. Ta forma terapii stanowi leczenie ostatniego rzutu, gdy powyższe metody nie wykazały skuteczności. Metoda ta polega na wszczępieniu aparatu w postaci pompy próżniowej, która zachowuje naturalny mechanizm erekcji. Wykazano stuprocentową skuteczność tej formy leczenia, przy prawidłowym umieszczeniu urządzenia. Wadą jest wysoki koszt terapii, zwiększenie ilości infekcji dróg moczowych u pacjentów z cukrzycą, a także niemożność jej zastosowania u pacjentów z ilością hemoglobiny glikowanej powyżej 11,5%. [24]

Wyrównanie metaboliczne a zaburzenia erekcji

Zaobserwowano, że odpowiedni poziom HbA1c związany jest z prawidłowym działaniem tlenku azotu, odgrywającego podstawową rolę w mechanizmie erekcji. Ponadto, dobra kontrola cukrzycy umożliwia opóźnienie wystąpienia odległych powikłań cukrzycy takich jak neuropatia i waskulopatia, stanowiących podstawowy patomechanizm zaburzeń erekcji u pacjentów z cukrzycą. Znaczenie ma również odpowiednia kontrola profilu lipidowego, zapobieganie otyłości, leczenie nadciśnienia tętniczego oraz palenie tytoniu, zwiększające ryzyko zaburzeń erekcji. [24] Należy zwrócić uwagę na to, że podstawą leczenia zaburzeń seksualnych jest odpowiednie leczenie choroby podstawowej. W przypadku pacjentów z cukrzycą priorytetem jest utrzymanie dobrej kontroli cukrzycy i odpowiedniej wartości hemoglobiny glikowanej. W badaniu przeprowadzonym przez Giuseppe Defeudis i współpracowników, badano wpływ metod leczenia antyhiperglikemicznego na zaburzenia erekcji u pacjentów z cukrzycą oraz stanem przedcukrzycowym. Wykazano, że leczenie analogami GLP-1 ma większą skuteczność w zapobieganiu występowaniu zaburzeń erekcji niż insulinoterapia. Pacjenci przyjmujący analogi GLP-1 zgłaszali jedynie łagodne zaburzenia erekcji. Nasilenie tych zaburzeń było znacznie większe u pacjentów leczonych insuliną, gdzie pojawiały się ciężkie zaburzenia erekcji. [31] W badaniu przeprowadzonym na 36 otyłych mężczyznach z DM2, z BMI powyżej 30 oraz poziomem hemoglobiny glikowanej powyżej 7,5% oceniono wpływ chirurgii metabolicznej na ocenę funkcji seksualnych. Wykazano, że otyłość oraz cukrzyca są niezależnymi czynnikami ryzyka występowania zaburzeń erekcji oraz ejakulacji. Przeprowadzono u nich operację bariatryczną, która jest metodą ostatniego wyboru leczenia choroby otyłościowej u osób dodatkowo obciążonych cukrzycą, nieręgujących na podstawowe metody leczenia przeciw cukrzycowego. W wyniku przeprowadzonych operacji i wyeliminowania czynnika ryzyka zaburzeń seksualnych, jakim była otyłość, a także w wyniku normalizacji poziomu hemoglobiny glikowanej, powyżsi pacjenci zgłosili znaczną poprawę funkcji seksualnych. [29] Jak wspomniano wcześniej, nieprawidłowy poziom lipoprotein działa uszkadzająco na śródbłonek naczyń. Ryzyko to jest znacznie zwiększone u pacjentów z cukrzycą, którzy mają dwukrotnie większe ryzyko zaburzeń lipidowych niż osoby niechorujące na cukrzycę. Prawidłowa kontrola poziomu lipidów umożliwia osiągnięcie większej satysfakcji z życia seksualnego u pacjentów z cukrzycą. Występowanie zaburzeń lipidowych u pacjentów z cukrzycą,

dotatkowo potęguje i nasila problem zaburzeń erekcji. Stosowanie statyn u pacjentów z dyslipidemią i cukrzycą, a co za tym idzie – lepsza kontrola gospodarki lipidowej, zwiększało skuteczność sildenafilu w walce z zaburzeniami erekcji. [30] Zapobieganie otyłości, utrzymanie prawidłowej masy ciała, a także stosowanie zdrowej diety (badania wskazują największą skuteczność diety śródziemnomorskiej, która obejmuje spożywanie dużej ilości produktów bogatych w przeciwutleniacze – substancje zwiększające poziom tlenu azotu zaangażowanego w proces erekcji) umożliwia poprawę funkcji seksualnych u pacjentów z cukrzycą. [29,30,31]

Zaproponowana terapia może okazać się nieskuteczna w przypadku nieprawidłowego leczenia choroby pierwotnej i złej kontroli parametrów glikemicznych, a także w przypadku braku wspomagającej terapii psychologicznej w zależności od potrzeb. Leczenie dysfunkcji seksualnych w cukrzycy należy postrzegać całościowo i indywidualnie wobec każdego pacjenta. [4]

Podsumowanie

Zaburzenia seksualne są jednymi z najczęstszych powikłań zgłaszanych przez pacjentów chorujących na cukrzycę, jak i również jednymi z najbardziej problematycznych, zakłócających życie prywatne, społeczne i seksualne. Bagatelizowanie tego problemu może wiązać się z wieloma konsekwencjami takimi jak zwiększenie odsetka depresji wśród pacjentów, zaburzeń nastroju i objawów psychologicznych u pacjentów cierpiących na zaburzenia erekcji. Kwestia ta, jakże ważna, a będąca nieodłącznym elementem zdrowia pacjenta, jest często pomijana w klinicznej ocenie pacjenta diabetologicznego, jak i często zatajana przez samych pacjentów. Każdy pacjent, chorujący na cukrzycę, powinien zostać oceniony pod względem zaburzeń seksualnych, a poradnictwo seksualne i wczesne leczenie dysfunkcji seksualnych, powinny stać się rutynowym elementem w opiece klinicznej pacjentów diabetologicznych.

Disclosures: no disclosures

Financial support: No financial support was received.

Conflict of interes: The authors declare no conflict of interest.

References:

- [1] Maria G Tinajero Vasanti S Malik, An Update on the Epidemiology of Type 2 Diabetes: A Global Perspective, *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2021 Sep;50(3):337-355, DOI: 10.1016/j.ecl.2021.05.013
- [2] Anne M. Schmidt, Highlighting Diabetes Mellitus: The Epidemic Continues, *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2018 Jan;38(1): e1-e8. DOI: 10.1161/ATVBAHA.117.310221
- [3] Dragan Lovic, Alexia Piperidou, Ioanna Zografou, Haralambos Grassos, Andreas Pittaras, Athanasios Manolis, The Growing Epidemic of Diabetes Mellitus, *Curr Vasc Pharmacol.* 2020;18(2):104-109, DOI: 10.2174/1570161117666190405165911
- [4] Lasantha S. Malavige and Jonathan C. Levy, Erectile Dysfunction in Diabetes Mellitus, *J Sex Med.* 2009 May;6(5):1232-47, DOI: 10.1111/j.1743-6109.2008.01168.x
- [5] Zhou B, Lu Y, Hajifathalian K, et al. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in diabetes since 1980: A pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants. *Lancet* 2016; 387: 1513-30, DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00618-8
- [6] S. C. Siu, S. K. Lo, K. W. Wong, K. M. Ip and Y. S. Wong, Prevalence of and risk factors for erectile dysfunction in Hong Kong diabetic patients, *Diabet Med.* 2001 Sep;18(9):732-8. DOI:10.1046/j.0742-3071.2001.00557.x
- [7] Gretchen M. Irwin, Erectile Dysfunction, MD, MBA, *Prim Care.* 2019 Jun;46(2):249-255, DOI:10.1016/j.pop.2019.02.006
- [8] Virendra N. Sehgal, Erectile Dysfunctions, Govind Srivastava, *Skinmed.* 2003 Nov-Dec;2(6):350-6 DOI:10.1111/j.1540-9740.2003.01950.x
- [9] Paola Caruso, Paolo Cirillo, Carla Carbone, Annalisa Sarnataro, Maria Ida Maiorino, Giuseppe Bellastella, Katherine Esposito, Sexual dysfunctions and short-term glucose variability in young men with type 1 diabetes, *Hormones.* 2021 Sep;20(3):475-482 DOI:0.1007/s42000-021-00295-1
- [10] Bobby B Najari, James A Kashanian, Erectile Dysfunction, *JAMA.* 2016 Nov 1;316(17):1838., DOI: 10.1001/jama.2016.12284
- [11] Adel Al-Hunayan, Manal Al-Mutar, Elijah O. Kehinde, Lukman Thalib and Mounir Al-Ghorory, The prevalence and predictors of erectile dysfunction in men with newly diagnosed with type 2 diabetes mellitus, *BJU Int.* 2007 Jan;99(1):130-4. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2006.06550.x
- [12] HA Feldman, I Goldstein, D G Hatzichristou, R J Krane, J B McKinlay, Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts, *J Urol.* 1994, Jan;151(1):54-61, DOI: 10.1016/s0022-5347(17)34871-1
- [13] L.W. Yu, A.P.Kong, P.C.Tong, C. Tam, G. T. Ko, C-S Ho, W-Y So, R. C. Ma, C-C Chow, J C. Chan, Evaluation of erectile dysfunction and associated cardiovascular risk using structured questionnaires in Chinese type 2 diabetic men, *Int J Androl.* 2010 Dec;33(6):853-60, DOI: 10.1111/j.1365-2605.2009.01026.x
- [14] Anders A. F. Sima, Pathological Definition and Evaluation of Diabetic Neuropathy and Clinical Correlations, DOI: 10.1017/s0317167100040695

- [15] A. A. Sima, S. A. Lattimer, S. Yagihashi, D. A. Greene, Axo-gliai dysjunction. A novel structural lesion that accounts for poorly reversible slowing of nerve conduction in the spontaneously diabetic bio-breeding rat, DOI: 10.1172/JCI112326
- [16] Soroku Yagihashi, Shin-Ichiro Yamagishi, Ryuichi Wada, Pathology and pathogenetic mechanisms of diabetic neuropathy: correlation with clinical signs and symptoms, *Diabetes Res Clin Pract.* 2007 Sep;77 Suppl 1:S184-9, DOI: 10.1016/j.diabres.2007.01.054
- [17] Saikat Dewanjeea, Sonjit Dasa, Anup Kumar Dasb, Niloy Bhattacharjeea, Anjum Dihingiac, Tarun K. Duaa, Jatin Kalitac, Prasenjit Manna, Molecular mechanism of diabetic neuropathy and its pharmacotherapeutic targets, *Eur J Pharmacol.* 2018 Aug 15;833:472-523, DOI: 10.1016/j.ejphar.2018.06.034
- [18] Aaron I. Vinik, Marie-Laure Nevoret, Carolina Casellini, Henri Parson, Diabetic Neuropathy, *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2013 Dec;42(4):747-87, DOI: 10.1016/j.ecl.2013.06.001
- [19] Michael Halim, Alice Halim, The effects of inflammation, aging and oxidative stress on the pathogenesis of diabetes mellitus (type 2 diabetes), *Diabetes Metab Syndr.* 2019 Mar-Apr;13(2):1165-1172, DOI: 10.1016/j.dsx.2019.01.040
- [20] Lawrence S. Hakim, and Irwin Goldstein, Diabetic sexual dysfunction, *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1996 Jun;25(2):379-400, DOI:10.1016/s0889-8529(05)70329-7
- [21] Ansu Basu and Robert E.J. Ryde, New Treatment Options for Erectile Dysfunction in Patients with Diabetes Mellitus, *Drugs;* 64(23):2667-88, DOI: 10.2165/00003495-200464230-00004
- [22] A. J. Boulton, J. L. Selam, M. Sweeney, D. Ziegler, Sildenafil citrate for the treatment of erectile dysfunction in men with Type II diabetes mellitus, *Diabetologia.* 200 Oct; 44(10):1296-301, DOI: 10.1007/s001250100656
- [23] Sivaprakasam Sivalingam, Hashim Hashim and Hartwig Schwaibold , An Overview of the Diagnosis and Treatment of Erectile Dysfunction, *Drugs.* 2006;66(18):2339-55, DOI: 10.2165/00003495-200666180-00006
- [24] Konstantinos Hatzimouratidis & Dimitrios Hatzichristou, How to treat erectile dysfunction in men with diabetes: from pathophysiology to treatment, *Curr Diab Rep.* 2014;14(11):545, DOI: 10.1007/s11892-014-0545-6
- [25] A. Schafer, D. Fraccarollo, S. Pfortsch, U. Flierl, C.Vogt, J. Pfrang, A. Kobsar, T.Renne, M.Eigenthaler, G.Ertl and J.Bauersachs, Improvement of vascular function by acute and chronic treatment with the PDE-5 inhibitor sildenafil in experimental diabetes mellitus, *Br J Pharmacol.* 2008 Mar;153(5):886-93, DOI: 10.1038/sj.bjp.0707459
- [26] Utku Kirilmaz Ozer Guzel, Yilmaz Aslan, Melih Balci, Altug Tuncel, Ali Atan, The effect of lifestyle modification and glycemic control on the efficiency of sildenafil citrate in patients with erectile dysfunction due to type-2 diabetes mellitus, *Aging Male.* 2015;18(4):244-8, DOI: 10.3109/13685538.2015.1072154
- [27] Antonio Aversa, Roberto Bruzziches, Cristiana Vitale, Giuseppe Marazzi, Davide Francomano, Giuseppe Barbaro, Giovanni Spera & Giuseppe MC Rosano, Chronic sildenafil in men with diabetes and erectile dysfunction, *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2007 Jun;3(3):451-64, DOI: 10.1517/17425255.3.3.451
- [28] Yoram Vardi, Boaz Appel, Yaron Ofer, Ilan Greunwald, Lior Dayan, Giris Jacob, Effect of Chronic Sildenafil Treatment on Penile Endothelial Function: A Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Study, *J Urol.* 2009 Dec;182(6):2850-5 DOI: 10.1016/j.juro.2009.08.025
- [29] Fatih Can Karaca, Tuncay Taş, Early Effect of Metabolic Surgery on Erectile Function and Ejaculation: a Pilot Study of Obese Men with Type 2 Diabetes Mellitus, *Obes Surg.* 2020 Dec;30(12):4768-4773, DOI: 10.1007/s11695-020-04879-5
- [30] Abul Kalam Azad, Sumudu Setunge, Shahjada Selim, Shahabul Huda Chowdhury, Mohammad Ferdousur Rahaman, Md Abdul Jalil Chowdhury, Barbora de Courten, Dragan Ilic, Md Nazmul Karim, Dyslipidaemia as a risk factor for erectile dysfunction in type 2 diabetes mellitus patients, *Diabetes Metab Syndr.* 2019 Jan-Feb;13(1):748-75, DOI: 10.1016/j.dsx.2018.11.052
- [31] Giuseppe Defeudis, Alfonso Maria Di Tommaso, Claudia Di Rosa, Danilo Cimadomo, Yeganeh Manon Khazrai, Antongiulio Faggiano, Raffaele Ivan Cincione, Nicola Napoli, and Rossella Mazzilli, The Role of Antihyperglycemic Drugs and Diet on Erectile Function: Results from a Perspective Study on a Population with Prediabetes and Diabetes, *J Clin Med.* 2022 Jun 13;11(12):338, DOI: 10.3390/jcm11123382