

Erektilní-endoteliální dysfunkce u pacienta s diabetes mellitus druhého typu

MUDr. Taťána Šrámková, CSc.

Urologická klinika a Sexuologický ústav 1. LF Karlovy univerzity a VFN Praha, LF Masarykovy univerzity Brno

Počet pacientů trpících diabetem 2. typu výrazně narůstá. Diabetes mellitus vede ke vzniku závažných sexuálních dysfunkcí a infertility. Erektilní dysfunkce má u diabetiků vysokou prevalenci spojenou s endoteliální dysfunkcí a/nebo aterosklerózou a němou ischemií myokardu. V kazuistice je popsán případ diabetika trpícího erektilní dysfunkcí a endoteliální dysfunkcí neúspěšně léčeného inhibitory fosofdiesterázy 5 (I-PDE5). Zavedením intrakavernózní léčby Alprostadilem (prostaglandin E1) 20 µcg byl problém terapie erektilní dysfunkce úspěšně vyřešen. Průkaz endoteliální dysfunkce a vysoký Cardio-Ankle Vascular Stiffness Index (CAVI) dokumentuje riziko závažných kardiovaskulárních komplikací včetně ischemické choroby srdeční u diabetika trpícího erektilní dysfunkcí.

Klíčová slova: diabetes mellitus, erektilní dysfunkce, endoteliální dysfunkce, ateroskleróza.

Erectile- endothelial dysfunction in patient with type 2 diabetes mellitus

Number of patients suffering from type 2 diabetes mellitus dramatically increases. Its effects on sexuality are serious sexual dysfunction and infertility. Erectile dysfunction is highly prevalent in type two diabetes mellitus, and is associated with the endothelial dysfunction and/or with the atherosclerosis and silent myocardial ischemia. Case report describes a diabetic man suffering from ED and endothelial dysfunction. The treatment of erectile dysfunction with PDE5 inhibitors was unsuccessfully. The treatment with intracavernosal Alprostadil (prostaglandin E1) 20 µcg was successful. Diagnosis of the endothelial dysfunction and the higher index of Cardio-Ankle Vascular Stiffness Index (CAVI) is associated with the risk of the serious cardiovascular complications including coronary artery diseases and stroke in diabetic patient suffering from erectile dysfunction.

Key words: diabetes mellitus, erectile dysfunction, endothelial dysfunction, atherosclerosis.

Interní Med. 2014; 16(1): 26–30

Úvod

Diabetes mellitus představuje epidemii tohoto století. Diabetes mellitus (DM) je chronické onemocnění s vysokou morbiditou, invaliditou a mortalitou. Celosvětově narůstá počet diabetiků a předpokládá se, že v roce 2025 bude DM postihovat 300 milionů lidí s důsledky ekonomickými, společenskými a sociálními. V roce 2006 bylo v ČR evidováno 748 500 diabetiků, což je 7,5 % populace. Komplikace diabetu zasahují do řady medicínských oborů a vyžadují komplexní péči. Diabetes mellitus běžně provází poruchy sexuálních funkcí – nejčastější je erektilní dysfunkce (ED). Erektalní dysfunkce postihuje muže s DM I. typu již v mladém věku. Za neplodností mladého diabetika stojí často erektilní dysfunkce a/nebo retrográdní ejakulace. Na druhé straně při screeningovém vyšetřování muže s erektilní dysfunkcí sexuolog-androlog diagnostikuje diabetes mellitus u dosud nerozpoznaného diabetika (1).

Erektalní dysfunkce u diabetes mellitus

Riziko vzniku ED u DM I. a II. typu koreluje s věkem, délkou trvání diabetu, přítomností mikrovaskulárních i makrovaskulárních komplikací, periferní neuropatií, retinopatií, dyslipidemií,

koreluje s hodnotou glykovaného hemoglobinu, Body mass indexu, kouřením, obezitou, hypertenzí a sedavým způsobem života (2). Sexualitu v celé její šíři ovlivňuje množství handicapujících komplikací diabetu, např. těžké zrakové postižení až slepota při diabetické retinopatii, amputace končetin jako důsledek diabetické mikroangiopatie a aterosklerózy, zvýšené riziko vzniku srdečního infarktu či CMP jako důsledek akcelerované aterosklerózy (1).

Prevalence erektilní dysfunkce u pacientů s DM

Prevalence ED u diabetiků je 35–90 %. ED se u diabetiků objevuje o 10–15 let dříve než u ostatní populace. Prevalence ED u mladších mužů s cukrovkou od 40 do 60 let je vyšší než prevalence ED u stejné věkové kategorie mužů ne-diabetiků (3). ED se u diabetiků může manifestovat jako první projev cukrovky nebo v období její metabolické dekompenzace, či po různé době od stanovení její diagnózy. Kompenzace diabetu hodnocená pomocí glykovaného hemoglobinu je nezávislým prediktivním faktorem erektilní funkce. U diabetiků byla prokázána souvislost ED, hypogonadizmu, obvodu pasu, metabolického syndromu. Diabetici trpí častěji spánkovou apnoe, ICHS i syndromem

LUTS (Lower Urinary Tract Symptoms, dysfunkce dolních močových cest). ED je silným prediktorem kardiovaskulární morbidity a mortality u diabetiků s němou formou ICHS. Terapie statiny a I-PDE5 může redukovat vznik závažné kardiovaskulární příhody u diabetiků s ED (4).

Etiologie erektilní dysfunkce u DM

Etiologie ED je kombinovaná organická (vaskulární, neurogení) a psychogení. Klíčovou roli hraje úbytek schopnosti relaxace hladkého svalstva topořivých těles a insuficientní systém NOS (syntáza oxidu dusnatého). Neuropatie, poškození hladké svaloviny topořivých těles zahrnující její degenerativní změny, endoteliální dysfunkce a akcelerovaná ateroskleróza vedou k ED. V důsledku cévních změn dochází k omezení přítoku krve do topořivých těles až u 95 % diabetiků. Polyneuropatie autonomních i somatických nervů při segmentální demyelinizaci v důsledku degenerace Schwannových buněk participuje na 30–80 % ED u diabetiků. Příčiny psychogení etiologie u DM zahrnují strach, úzkost, depresi, stres, sexuální fobii (5, 4, 1).

Diagnostické testy ED u DM

Dotazníkové vyšetření, při kterém lékař používá validizovaný dotazník, je důležité k verifikaci

závažnosti ED. Nejčastěji je používán pětibodový Mezinárodní dotazník erektilní funkce IIEF-5: skóre jednotlivých odpovědí je 0–5, součet 22–25 bodů znamená fyziologický stav, 17–21 lehkou erektilní dysfunkci, 7–16 středně-těžkou ED, 6 bodů a méně značí těžkou ED (6).

Endoteliální dysfunkce u nemocných s DM, měření funkce endotelu

Diabetes mellitus, hypertenze, hypercholesterolemie, metabolický syndrom a stárnutí tvoří klíčový vztah mezi ED a ICHS se společným jmenovatelem endoteliální dysfunkce (7). ED může být první klinickou manifestací endoteliální dysfunkce. Endoteliální dysfunkce se u mužů s ED objevuje dříve, než se klinicky manifestuje hypertenze, dyslipidemie či diabetes mellitus. Muži trpící ED se tak stávají nositeli systémového vaskulárního onemocnění. Hyperglykemie přispívá k metabolickému poškození, které podporuje vznik endoteliální dysfunkce a vaskulární komplikace. Hyperglykemie způsobuje tvorbu koncových produktů glykosylace ovlivňující normální funkci endotelu několika způsoby: inaktivuje eNOS a tím znemožňuje vznik eNO (endoteliální oxid dusnatý), vytváří ROS (reaktivní kyslíkové radikály), ovlivňuje endoteliální růstové faktory. Existuje hypotéza, že u mužů s DM je apoptóza buněk endotelu topořivých těles jedním z klíčových mechanismů vzniku ED (7). Periferní arteriální tonometrie (PAT) je nová, neinvazivní technika založená na bilaterální srovnávací pletysmografii měření periferní arteriální pulzové vlny brachiální tepny (8). Snímací senzory jsou naloženy na oba ukazováky (obrázek 1). První fáze je klidové měření v délce 5 minut, druhá fáze spočívá v provedení okluze nedominantní horní končetiny nafouknutím manžety tonometru 60 mmHg nad hodnotu systolického krevního tlaku pacienta (200–300 mmHg) 5 minut. Po odstranění komprese následuje třetí fáze měření v délce pěti minut. Výsledkem funkčního endotelu je dosažení vazodilatace závislé na eNOS/eNO. Signály jsou zpracovány pomocí speciálního softwaru, vyhodnocení spočívá v získání RHI (reaktivní hyperemický index). Hodnota RHI nižší než 1,67 znamená endoteliální dysfunkci, hodnota 1,67–2,07 je tzv. „šedá zóna“ – nemocný je ohrožen vznikem endoteliální dysfunkce v budoucnosti, dosažená hodnota RHI větší než 2,07 představuje fyziologický nálezk. Vyšetření je prováděno v rámci prevence, má prediktivní hodnotu. Dysfunkce endotelu jako první stadium aterosklerózy je terapeuticky ovlivnitelná – medikamentózně a změnou životního stylu (9, 8).

Cardio-Ankle Vascular Stiffness Index v diagnostice subklinické aterosklerózy u pacientů DM

Index CAVI odráží elasticitu tepen ve směru srdce-kotníky. Ztráta elastických vlastností tepen se považuje za počáteční signál vzniku aterosklerózy. CAVI kritéria jsou: $9,0 \leq \text{CAVI}$ znamená možnou aterosklerózu, $8,0 \leq \text{CAVI} < 9,0$ představuje šedou zónu, $\text{CAVI} < 8,0$ jsou normální hodnoty. CAVI je pro nemocného nenáročná, neinvazivní, ambulantně prováděná vyšetření, nezávislé na TK v době vyšetření, odráží cévní věk pacienta, rozlišuje stupeň ICHS, odráží efekt léčby a modifikace životního stylu. Pro nemocného má toto vyšetření motivační charakter vedoucí ke změně životního stylu a zlepšení compliance při léčbě (10).

Obrázek 1. ENDO-PAT 2000, snímací senzor naložený na ukazovák, měření periferního arteriálního tonu brachiální arterie před a po okluzi



Endo-PAT2000



Obrázek 2. Křivka pacienta s DM s prokázanou endoteliální dysfunkcí. Absence postokluzivní vazodilatace, která je závislá na endotelem zprostředkované reakci (NO). RHI (reaktivní hyperemický index) = 0,94

PAT Signals

Control Arm



Occluded Arm



Baseline (05:24)

Occlusion (06:13)

Dilatation (04:41)

Study Results

RHI: 0,94

Endothelial Dysfunction

Heart rate: 74 bpm

v rámci první linie léčby používat podtlakové přístroje. V rámci první linie léčby mohou diabetici s lehkou či středně těžkou vaskulární etiologií ED podstoupit novou terapii lineární aplikaci rázové vlny (LSWT), která zlepšuje hemodynamiku penisu. U diabetiků non-respondérů léčby I-PDE5 je v druhé linii indikován intrakavernózní test s vytestováním účinné dávky PG E1 s následnou autoaplikační léčbou v domácích podmínkách. Implantace penilní endoprotézy je metodou výrazně okrajovou. U diabetiků je zatížena možným rizikem infekčních komplikací (13, 14).

Kazuistika

Muž s DM 2. typu narozený v roce 1949 byl v péči Sexuologického oddělení FNB od roku 2005, od svých 56 let. Od doby diagnostiky DM (2004) pozoroval zhoršení erekce, poslední 4 roky (od roku 2007) byl stav dle nemocného již velmi špatný. Po celou dobu byl neúspěšně léčený yohimbinem, sildenafilem a tadalafil. V roce 2011 byl nemocný odeslán do mé péče. V rodinné anamnéze měl výskyt diabetu se závažnými komplikacemi: babička i matka ke konci života osleply na podkladě diabetické retinopatie. V osobní anamnéze pacient uvedl, že cukrovku má diagnostikovanou od roku 2004. Kromě diabetu se léčil pro hypertenzi a dyslipidemii. Užíval perorální antidiabetika v kombinaci s inzulinoterapií. Byl 14 let stop-kuřák, abstinent. Manželka byla o osm let mladší, dle nemocného měli a mají hezký vztah, vždy byla k léčbě poruch erekce vstřícná. Ženatý byl pacient 36 let. Vyučil se zámečnickem, v době vyšetření pobíral plný invalidní důchod. Provedli jsme základní tělesné a laboratorní vyšetření, stanovili jsme stupeň erektilní dysfunkce. Vyšetření odhalilo nekontrolovanou hypertenzi (TK 160/80 mmHg), obezitu: BMI 35, obvod pasu 116 cm. Laboratorním vyšetřením byla zjištěna hladina glykemie 15,2 mmol/l, cholesterol celkový 3,3 mmol/l, LDL 1,67 mmol/l, HDL 1,67 mmol/l, hladina celkového testosteronu byla snížena na 9,25 nmol/l. Hormony štítné žlázy fT4 a TSH byly v normě. Hladina PSA byla 0,69 mikrog/l, digitální rektální vyšetření ukázalo fyziologický nález. Erektilní dysfunkce dle IIEF-5 skóre (International Index of Erectile Function) byla středně těžká, počet dosažených bodů byl 9. K léčbě ED byla při neúspěchu perorální léčby I-PDE5 indikována intrakavernózní léčba prostaglandinem E1 (Alprostadil). Nemocný byl seznámen se zásadami léčby i případnými komplikacemi. Podepsal informovaný souhlas, součástí kterého bylo uvedení urologického pracoviště s nepřetržitým provozem, kam by se nemocný měl dostavit v případě komplikací. Urologa by měl vyhledat, pokud by

erekce navozená injekcí trvala 4 hodiny, v takovém případě hovoříme o prolongované erekci. Během ambulantně prováděných sezení byl cíl vytestovat účinnou dávku PGE1, která povede k dosažení erekce dostatečné rigidity. Iniciální dávka byla 5 µg s postupným navyšováním na 10, 15 a 20 µg. Vytestovaná účinná dávka byla 20 µg PGE1. Nemocný si osvojil techniku přípravy autoinjekce a autoaplikaci do topořivých těles penisu. Léčbu používá dosud s dobrým efektem a dosažením partnerské satisfakce. Během dvou let používání intrakavernózní léčby nebyly žádné komplikace. Aplikaci nemocný provádí jednou až dvakrát týdně. Ke zhodnocení efektu léčby nemocný vyplnil dotazník IIEF-5 (International Index of Erectile Function), ve kterém dosáhl 22 bodů. Pacient pravidelně každé tři měsíce podstupuje kontrolní vyšetření včetně palpačního hodnocení tkáně penisu a sonografického vyšetření s cílem detekce případných fibrotických změn. Vzhledem k sekundárnímu hypogonadizmu u diabetika byla do léčby zavedena androgenní substituce s nutností sledování hematokritu, PSA a provádění digitálního rektálního vyšetření. Byla doporučena změna životosprávy, úbytek váhy, pohyb, kontrola hypertenze, cholesterolémie a zlepšení kompenzace diabetu. V roce 2012 jsme měli zapůjčen přístroj na diagnostiku endoteliální dysfunkce a provedení tohoto testu bylo plně indikované. Vyšetření endoteliální funkce přístrojem ENDO-PAT 2000 odhalilo endoteliální dysfunkci, RHI (reaktivní hyperemický index) byl 0,94 (obrázek 2). V roce 2013 jsme doplnili vyšetření o stanovení CAVI. Index CAVI byl u nemocného vlevo 9,8, vpravo 9,1. Dosažený index je za hranicí možné aterosklerózy. Výsledný cévní věk byl o 6–10 let vyšší než kalendářní věk nemocného. Na podkladě vyšetření endotelu a CAVI v souladu s dosaženými patologickými výsledky, představujícími predikci ICHS, byl nemocný odeslán do ambulance kardiologa.

Diskuze ke kazuistice

ED je běžnou komplikací DM, která může předcházet diabetickou retinopatii či nefropatii. Pokud v léčbě ED selhávají I-PDE5, je indikace, pokud nemocný neodmítá, zavedení intrakavernózní léčby. Vzhledem k dobrému efektu intrakavernózní léčby u diabetiků a potenciálně kurativnímu efektu intrakavernózní aplikace vazoaktivní látky, spočívající ve zlepšení hemodynamiky penisu, není otálení při její indikaci na místě. V případě prezentovaného nemocného bych měla výhrady k velmi dlouhému „hluchému“ pětiletému období neúspěšné léčby. S počtem neúspěšných pokusů

léčby klesá compliance nemocného. Nejčastější a nejbezpečnější je použití při intrakavernózní terapii prostaglandinu E1 v dávce 5 až 20 µg. Intrakavernózně aplikovaný PGE1 aktivuje enzym adenylcyklázu štěpící adenosintrifosfát na cyklický adenosinmonofosfát (cAMP). Cyklický AMP vede ke snížení intracelulární koncentrace kalciových iontů, způsobuje hyperpolarizaci s následnou relaxací buněk hladké svaloviny topořivých těles. Výsledkem je zvýšení přítoku krve do topořivých těles, omezení venózního odtoku, vzestup intrakavernózního tlaku a vznik erekce. Naředěný roztok alprostadilu má omezenou dobu expirace, nemocný ho může používat 4 týdny. Alprostadil musí být uchovávaný při teplotě 2 – 5 st Celsia. Efekt léčby PGE1 je 87–93,5 %. Jednou za tři měsíce pacient podstoupí sonografickou kontrolu s cílem vyloučení fibrotických změn penisu. U aplikace PGE1 se vyskytují mezi 0,5–2 %, po přerušení léčby mizí. Komplikací aplikace PGE1 je vznik prolongované erekce (5 %) v délce trvání 4–6 hodin a priapizmu (1 %), pokud erekce trvá déle jak 6 hodin. Až 20 % pacientů pociťuje bolest po aplikaci, častěji diabetici, u kterých byla bolest popsána až ve 24 % (15). Infekční komplikace jsou eliminovány při dodržování zásad aseptiky. Ve své klinické praxi jsem infekční komplikaci při dvacetiletém používání intrakavernózní léčby nezaznamenala u diabetiků, paraplegiků, kardiaků či onkologicky nemocných. Účinná dávka PGE1 bývá u pacientů s diabetem okolo 20 µg, terapeutická dávka > 10 µg svědčí o vaskulární etiologii ED. Dnes jsou diabetici s těžkou ED spolu s pacienty po radikální prostatektomii nejčastější cílovou skupinou pro intrakavernózní léčbu. Pokud nedosáhneme žádoucího efektu při monoterapii PGE1, můžeme nemocnému doporučit kombinaci PGE1 s inhibitory PDE5. Intrakavernózní léčba i její kombinace s I-PDE5 patří do rukou zkušeného androloga. Možnou alternativou je přidání nízkodávkovaného tadalafilu v denním podání nebo sildeanfilu či tadalafilu on-demand. Tadalafil v dávce 5 mg může být používán v monoterapii u diabetiků s lehkou ED, eliminuje plánování sexuálního styku. V randomizované, dvojité slepé, placebem kontrolované 12týdenní klinické studii tadalafil signifikantně zlepšoval erektilní funkci i celkovou satisfakci. Běžnými nežádoucími účinky byly cefalea, bolesti zad a dyspepsie (16). Korekce sekundárního hypogonadizmu, který provází diabetiky, zvláště obézní, zlepši symptomatologii aging-male – náladu, sexuální apetenci, svalový turgor, kognitivní funkce (1). Diabetici jsou rizikovou skupinou ohroženou vznikem ICHS. Včasná diagnostika endoteliální dysfunkce jako

prvního stupně aterosklerózy, stanovení indexu CAVI v rámci detekce možné aterosklerózy, je pro další prognózu nemocného i doprovodnou klinickou péči důležitá. Na tato vyšetření navazující motivace pro změnu životosprávy, zavedení pohybu, úbytek váhy, kompenzace diabetu vede ke zlepšení celkového stavu diabetika.

Závěr

Pacienti s DM jsou rizikovou skupinou pro vznik erektilní dysfunkce, endoteliální dysfunkce a ICHS. Erektilní dysfunkce by měla být léčena v souladu s Guidelines EAU (13). Prvním krokem je užití I-PDE5. Pokud má perorální léčba nedostatečný efekt, nemělo by se otálet se zavedením intrakavernózní léčby PGE1. Tento způsob léčby je u diabetiků bezpečný a účinný. U všech mužů trpících ED, zvláště pak u mužů s DM, by měly být zhodnoceny rizikové faktory s cílem vyloučit ICHS. Diabatiky se třemi a více rizikovými faktory ICHS a/nebo s nálezem endoteliální dysfunkce a indexem CAVI ≥ 9 je třeba odeslat na konzultaci ke kardiologovi a motivovat je k léčbě komorbidit (hypertenze, dyslipidemie, obezita). Změna životního stylu s úpravou životosprávy, zavedením pohybového režimu, úbytkem váhy, vyloučením kouření tabáku je nezbytná (1).

Literatura

1. Šrámková T. Poruchy sexuality u somatických onemocnění a jejich léčba. Grada-Publishing, Praha 2013: 2329.
2. Malavigne LS, Levy JC. Erectile dysfunction in diabetes mellitus. J Sex Med 2009; 6(5): 1232–1247.
3. Kempler P, Amarengo G, Freeman R, Frontoni S, Horowitz M, et al. Management strategies for gastrointestinal, erectile, bladder and sudomotor dysfunction in patients with diabetes. Diabetes Metab Res 2011; 27: 655–677.
4. Gazzaruso C, Solerte SB, Pujia A, et al. Erectile dysfunction is a predictor of cardiovascular events and death in diabetic patients with angiographically proven asymptomatic coronary artery disease: a potential protective role for statins and 5-phosphodiesterase inhibitors. J Am Cardiol 2008; 51(21): 2040–2044.
5. Čechurová D. Erektilní dysfunkce z pohledu diabetologa. In.: Pacík D., editor: Erektilní dysfunkce pod lupou. 1. vydání, Adéla, Plzeň, 2005: 17–23.
6. Rosen RC, Riley A, Wagner G, Osterloh IH, Kirkpatrick J, et al. The International Index of Erectile Function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. Urology 1997; 49(6): 822–830.
7. Costa C, Virag R. The endothelial-erectile dysfunction connection: An Essentials update. J Sex Med 2009; 6(9): 2390–2404.
8. Tamlar R, Bar-Chama N. Assessment of endothelial function in the patients with erectile dysfunction: an opportunity for the urologist. J Impot Res 2008; 20(4): 370–377.
9. Kaiser DR, Billups K, Mason C, Wetterlin R, Lundberg JL, et al. Impaired Brachial Artery Endothelium – dependent and independent vasodilation in men with erectile dysfunction and no other clinical cardiovascular disease. JACC (Journal of the American College of Cardiology) 2004; 43(2): 179–184.
10. Nakamura K, Tomaru T, Yamamura S, Miyashita Y, Shirai K, Noike H. Cardio-ankle vascular index is a candidate predictor of coronary atherosclerosis. Circ J 2008; 72(4): 598–604.
11. Tamlar R, Deveney T. Hypogonadism, erectile dysfunction, and type 2 diabetes mellitus: what the clinician needs to know. Postgrad Med 2010; 122(6): 165–175.
12. Corona G, Rastrelli G, Morelli A, Vignozzi L, Mannucci E. Hypogonadism and metabolic syndrome. J Endocrinol Invest 2011; 34(7): 557–567.
13. E. Wespes E, Eardley I, Giuliano F, Hatzichristou D, Hatzimouratidis K, Moncada I, Salonia A, Vardi Y. Male Sexual Dysfunction: Erectile dysfunction and premature ejaculation. Guidelines EAU 2013. http://www.uroweb.org/gls/pdf/14_Male%20Sexual%20Dysfunction_LR.pdf.
14. Daneš L. Erektilní dysfunkce u pacienta s diabetem I. typu. Kazuistiky v diabetologii 2004; 2(3): 20–21.
15. Heaton JP, Lording D, Liu SN, Litonjua AD, Guangwei L, et al. Intracavernosal alprostadil is effective for the treatment of erectile dysfunction in diabetic men. Int J Impot Res 2001; 13(6): 317–321.
16. Hatzichristou D, Gambla M, Rubio-Aurioles E, Buvat J, Brock GB, et al. Efficacy of tadalafil once daily in men with diabetes mellitus and erectile dysfunction. Diabet Med 2008; 25(2): 138–146.

Článek přijat redakcí: 27. 11. 2013
Článek přijat k publikaci: 6. 1. 2014

MUDr. Tatána Šrámková, CSc.
Urologická klinika a Sexuologický ústav
1. LF Karlovy univerzity a VFN Praha
LF Masarykovy univerzity Brno
sramkova.t@gmail.com

