

# Metabolický syndrom a erektilní dysfunkce

**PharmDr. Vladimír Végh**  
Edukafarm, Praha

*Schopnost erekce je od dávných dob považována za určitý znak zdraví a životní síly, a na této zkušenosti se v podstatě nic nemění ani v dnešní době. Moderní poznatky naopak naznačují, že problémy s erekcí mohou do ambulancí přivést v časném stadiu i pacienti s takovým nespecifickým onemocněním, jako je metabolický syndrom.*

**Metabolický syndrom** (MS) není přesnou klinickou jednotkou, ale multifaktoriálním syndromem v pravém slova smyslu, charakterizovaným klinickými a laboratorními odchylkami fyziologických hodnot. Vedle označení „metabolický syndrom“ či „syndrom X“ se používá též název „syndrom inzulínové rezistence“, „Reavenův syndrom“ nebo Kaplanův „smrtící kvartet“.<sup>1</sup> Tento kvartet charakterizují následující čtyři složky:

- inzulínová rezistence/glukózová intolerance
- hyperlipidemie
- obezita v horní části těla
- hypertenze

Všechny tyto složky se mohou specifickým způsobem projevit na schopnosti mužů dosáhnout erekce. Známky poruch erekce – erektilní dysfunkci (ED) - nacházíme u velkého počtu pacientů s MS. V rozsáhlé studii 272 325 amerických pacientů pouze 32 % pacientů s ED netrpělo arteriální hypertenzí, hyperlipidemií, diabetes mellitus nebo depresí.<sup>2</sup> Kromě organických příčin je u pacientů s MS v důsledku nižší sebedůvěry, frustrace i zhoršeného celkového zdravotního stavu zvýšené riziko depresí. Tyto příznaky mohou přímo vyvolávat psychogenní ED nebo nasedat na původní organické příčiny a projevy ED tohoto stavu dále prohlubovat.

## INZULINOVÁ REZISTENCE/ /DIABETES MELLITUS

U pacientů s diabetes mellitus (DM) se ED vyskytuje 1,9–4krát častěji a v těžší formě než v nediabetické populaci.<sup>3</sup> Nejčastěji se jedná o organickou ED s multifaktoriální etiologií. Základní úlohu sehrává přítomnost diabetické neuropatie, endoteliální dysfunkce a zrychlení aterosklerózy. Diabetes vede přímo i ke strukturálním změnám kavernózních těles s jejich následnou fibrotizací.<sup>4</sup> V důsledku porušené utilizace glukózy u DM dochází k jejímu hromadění v extra- i intracelulárním prostoru. Jedním z četných důsledků tohoto děje je neenzymová glykace proteinů s následným vznikem pokročilých produktů glykace (AGE). AGE vedou k poškození relaxace hladkého svalstva cév závislé na endotelu snížením působení oxidu dusnatého (NO) a nepříznivě tak ovlivňují erektilní funkci.<sup>5</sup> Kompenzaci diabetu hodnocenou pomocí glykovaného hemoglobinu (HbA<sub>1c</sub>) je možné použít jako nezávislý prediktor vzniku erektilní funkce.<sup>6</sup> ED může být prvním příznakem diabetické angiopatie a poruchy funkce endotelu. V klinické studii s pacienty s DM 2. typu bylo prokázáno, že ED je signifikantním předpovědním faktorem asymptomatického poškození koronárních tepen.<sup>7</sup>

Dalším z etiologických faktorů ED je urogenitální autonomní neuropatie. Diabetes vede k poškození systémů neurotransmiterů a ke strukturálním změnám autonomních nervů, které kontrolují lokální mechanismus penilní erekce.<sup>8</sup>

Psychogenní ED jsou méně časté, protože však výskyt depresí je u pacientů s DM vyšší (zejména ve skupině pacientů s pozdními komplikacemi DM), podílí se na vzniku ED i tato složka a často ji umocňuje.

Kombinace hemodynamických a strukturálních změn má za následek snižování rigidity, oddálení doby dosažení maximální erekce a snížení schopnosti udržení erekce.

Zaznamenání ED v diabetologické ambulanci tak může ošetřujícího lékaře upozornit na různé dosud tiché komplikace doprovázející nedostatečně kompenzovaný diabetes.

## HYPERLIPIDEMIE

Hyperlipidemie je všeobecně považována za jeden z nejdůležitějších vyvolávajících faktorů aterosklerózy. Prevalenci hypercholesterolemie mužů s erektilní dysfunkcí dosahuje až 70 %, v porovnání s 52% prevalencí u mužů, kteří erektilní dysfunkci netrpí.<sup>9</sup> Ateroskleróza v časném stadiu vede k tzv. endotelové dysfunkci, postihující zejména vazodilataci. V kavernózních cévách malého průměru je ve srovnání se stejnými cévami jiných orgánů větší počet endotelových buněk připadajících na gram tkáně.<sup>10</sup>

Ateroskleróza jako generalizované onemocnění postihuje arterie všech orgánů, protože však klinické projevy poškození určitého orgánu jsou závislé na průměru zásobující tepny, projeví se tento patofyziologický stav nejdříve u orgánu s tenčími cévami. Erektální dysfunkce je projevem poškození penilních arterií s průměrem 1–2 mm. Klinická manifestace ED proto může sloužit jako marker počínající ischemické choroby srdeční (ICHS), která vzniká v důsledku poškození koronárních cév s průměrem 3–4 mm. Erektální dysfunkce tak může upozornit na nepoznané a neléčené systémové cévní onemocnění, které může v pozdějších stadiích vést k závažným klinickým formám vaskulárních onemocnění jiných orgánů.<sup>11</sup>

## OBEZITA

Obezita samotná není vyvolávající příčinou ED. Související patofyziologické podmínky se však na vzniku ED významně podílejí. U mužů s BMI nad 30 kg/m<sup>2</sup> (průměrná hodnota BMI 36,9 kg/m<sup>2</sup>) dokázala změna životního stylu, zvýšení fyzické aktivity a snížením tělesné hmotnosti (pokles průměru BMI na 31 kg/m<sup>2</sup> oproti BMI 35 kg/m<sup>2</sup> v kontrolní skupině) odstranit ED u 30 % mužů v intervenované skupině.<sup>12</sup> U pacientů s nedostatečnou pravidelnou fyzickou aktivitou (zátěž více než 130 W méně než 1 x týdně) je až trojnásobně zvýšeno riziko vzniku infarktu myokardu v souvislosti se sexuální aktivitou.<sup>13</sup>

## HYPERTENZE

Hypertenze samotná taktéž není příčinou erektilní dysfunkce, ale je významným rizikovým faktorem rozvoje kardiovaskulárních onemocnění, které podle závažnosti mohou podstatným způsobem omezovat sexuální aktivitu. Sexuální akt pro většinu osob odpovídá středně intenzivní tělesné zátěži, a u pacientů se srdeční nedostatečností nebo nedostatečně kompenzovanou ischemií tak může představovat určité zdravotní riziko. Na vrcholu soulože stoupá systolický krevní tlak na hodnoty 150–180 mmHg, srdeční frekvence dosahuje průměrně 130 tepů za minutu. Energetická zátěž odpovídá zátěži 130 W na bicyklovém ergometru.<sup>14</sup> Je proto důležité individuálně posoudit riziko a podle toho volit další doporučení léčby. U nemocných s vysokým rizikem lze sexuální aktivitu doporučit až po stabilizaci stavu.

## TERAPIE EREKILNÍ DYSFUNKCE PŘI METABOLICKÉM SYNDROMU

Jelikož je ED provázející MS až v 80 % vazogenního původu v důsledku endotelové dysfunkce, jsou lékem první volby inhibitory fosfodiesterázy 5 (PDE-5) (sildenafil, tadalafil, vardenafil). Centrálně působící látky (apomorfin, yohimbin) jsou vhodné spíše jen pro psychogenně podmíněné poruchy erekce. Vzhledem k tomu, že pacient s metabolickým syndromem je ohrožen větším počtem patofyziologických podmínek, je třeba přistupovat k léčbě velmi komplexně.

Jak vyplývá ze známé historie vývoje prvního inhibitory PDE-5 sildenafilu, pochází tato látka z původně neúspěšného pokusu připravit vazodilatačně působící antihypertenzivum. Nepřekvapuje proto, že sildenafil mírně snižuje systémový krevní tlak. V důsledku blokády PDE-5 dochází k poklesu odbourávání vazodilatačně působícího cyklického guanosinmonofosfátu (cGMP). Mírná celková vazodilatace vede ke klinicky nevýznamnému poklesu krevního tlaku o 6–8 mm Hg.

Je zajímavé, že u řady kardiovaskulárních chorob může mít sildenafil dokonce příznivé účinky. U nemocných se srdeční nedostatečností zlepšuje funkci endotelu<sup>15</sup> a zvyšuje pracovní kapacitu.<sup>16</sup> Důležité je, že u těchto nemocných nemá přímý účinek na repolarizaci myokardu, a tedy nepůsobí arytmiogenně.<sup>17</sup> U nemocných s námahovou anginou pectoris mají sildenafil<sup>18</sup> i vardenafil<sup>19</sup> buď neutrální účinek na toleranci zátěže a parametry charakterizující nástup a závažnost ischemie, nebo dokonce některé z těchto parametrů zlepšují. Mechanismem příznivého účinku může být cévní vazodilatace, zlepšení funkce endotelu, ale také inhibice aktivace destiček.<sup>20</sup>

K závažnému poklesu krevního tlaku však může dojít v kombinaci s látkami působícími prostřednictvím oxidu dusnatého (NO) – jedná se o nitráty a molsidomin. Potenciace účinku těchto léků je způsobena obdobným mechanismem jejich účinku – relaxací hladkého cévního svalstva v důsledku vzestupu hladin cGMP. Pokud nemocný dříve užíval nitráty, může být sildenafil podán nejdříve za týden po ukončení jejich podávání. Nitráty pak smějí být použity nejdříve za 24 hodin po užití sildenafilu.<sup>21</sup> Ostatní kardiovaskulární léky, jako jsou inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE), β-blokátory, blokátory vápníkových kanálů, statiny, kyselina acetylsalicylová a trimetazidin, jsou v kombinaci s inhibitory PDE-5 zcela bezpečné.

Včasná zahájení léčby inhibitory PDE-5 zpomaluje fibrotizaci kavernózních těles, která vzniká jako následek snížené oxygenace při ateroskleróze nebo denervace penisu při diabetické neuropatii.<sup>22</sup> Progrese fibrotizace kavernózních těles snižuje úspěšnost léčby inhibitory PDE-5. U pacientů s DM je však účinnost inhibitorů PDE-5 do určité míry nižší než u zdravých pacientů.<sup>23</sup>

U pacienta nereagujícího na léčbu inhibitory PDE-5 představuje možnost léčby intrakavernózní aplikací alprostadilu (prostaglandin E1).

Účinnost je všeobecně vysoká, a to i u diabetické populace, erekce dostatečně k uspokojivé sexuální aktivitě je dosahováno u 69–99 % aplikací.<sup>24</sup> Vzhledem ke složitému způsobu invazivní aplikace však bývá tato léčba pacienty často ukončována. Větší spokojenosti pacientů bude snad dosaženo po uvedení nově vyvíjené topické aplikační formy alprostadilu.<sup>25</sup>

Na etiologii ED se však může spolupodílet také současně podávaná medikamentózní léčba příznaků MS. Je proto vhodné využívat především ty lékové skupiny, které ED nezhoršují. Riziko navození ED antihypertenzní léčbou je malé při podávání blokátorů vápníkových kanálů, inhibitorů ACE a blokátorů receptorů pro angiotenzin (sartanů). Nejrizikovější jsou v tomto směru thiazidová diuretika, β-blokátory a metyldopa.<sup>26</sup>

## ZÁVĚR

Lékař by neměl léčit jenom nemoci, ale především pacienta, proto je vhodné, aby otázky na sexuální život pacienta zaznívaly častěji i v ambulancích kardiologů nebo diabetologů. V současné době máme k dispozici poměrně úspěšné prostředky, které dokážou zabránit psychické nepohodě a frustraci pacienta. Komunikace na toto citlivé téma je však stále v ordinaci lékaře poněkud problematická. Pacienti se často ostýchají, a oceňují proto, když se jich lékař nebo zdravotník diskrétně na sexuální problémy zeptá. Na poruchy erekce by přitom nemělo být nahlíženo jako na pouhé sexuální problémy, ale měly by být přijímány i jako důležitý diagnostický příznak rozvíjejícího se vaskulárního poškození.

### Literatura

- Kaplan NM. The deadly quartet and the insulin resistance syndrome: an historical overview. *Hypertens Res* 1996;19(Suppl 1):S9–S11.
- Seftel AD, Sun P, Swindle R. The prevalence of hypertension, hyperlipidemia, diabetes mellitus and depression in men with erectile dysfunction. *J Urol* 2004;171:2341–2345.
- Corona G, Mannucci E, Mansani R, et al. Organic, relational and psychological factors in erectile dysfunction in men with diabetes mellitus. *Eur Urol* 2004;46:222–228.
- Jevtic MJ, Khawand NY, Vidic B. Clinical significance of ultrastructural findings in the corpora cavernosa of normal and impotent men. *J Urol* 1990;143:289–293.
- Seftel AD, Vaziri ND, Ni Z, et al. Advanced glycation end products in human penis elevation in diabetic tissue, site of deposition, and possible effect through iNOS or eNOS. *Urology* 1997;50:1016–1026.
- Romeo JH, Seftel AD, Madhun ZT, Aron DC. Sexual function in men with diabetes type 2: association with glycemic control. *J Urol* 2000;163:788–791.
- Gazzaruso C, Giordanetti S, De Amici E, et al. Relationship between erectile dysfunction and silent myocardial ischemia in apparently uncomplicated type 2 diabetic patients. *Circulation* 2004;110:22–26.
- Saenz de Tejada I, Goldstein I, Azadzi K, et al. Impaired neurogenic and endothelium-mediated relaxation of penile smooth muscle from diabetic men with impotence. *N Engl J Med* 1989;320:1025–1030.
- Roumeguere T, et al. Erectile dysfunction is associated with a high prevalence of hyperlipidemia and coronary heart disease risk. *Eur Urol* 2003;44:355–359.
- BILLUPS K, et al. Erectile dysfunction is a marker for cardiovascular disease: results of the Monority Health Institute Expert Advisory Panel. *J Sex Med* 2005;2:40–52.
- Hrivňák M. Ischemická choroba srdca a erektilná dysfunkcia. *Sexuológia* 2006;1:11–12.
- Esposito K, Giugliano F, et al. Effect of lifestyle changes on erectile dysfunction in obese men: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:2978–2984.
- Muller JE, Mittleman MA, Maclure M, Sherwood JB, Toffler GH. Triggering myocardial infarction by sexual activity: Low absolute risk and prevention by regular physical exertion. *JAMA* 1996; 275: 1405–1409.
- Meluzin J. Erektlní dysfunkce a srdce. In: Erektlní dysfunkce pod lupou. Ed. Pacík D. Plzeň: Adéla, 2005: 9–16.
- Katz SD, Balidmaj K, Homma S, et al. Acute type 5 phosphodiesterase inhibition with sildenafil enhances flow-mediated vasodilation in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:845–851.
- Bocchi EA, Guimaraes G, Mocelin A, et al. Sildenafil effects on exercise, neurohormonal activation, and erectile dysfunction in congestive heart failure. *Circulation* 2002;106:1097–1103.
- Piccirillo G, Nocco M, Lionetti M, et al. Effects of sildenafil citrate (Viagra) on cardiac repolarization and on autonomic control in subjects with chronic heart failure. *Am Heart J* 2002;143:703–710.
- Fox KM, Thadani U, Ma PTS, et al. Sildenafil citrate does not reduce exercise tolerance in men with erectile dysfunction and chronic stable angina. *Eur Heart J* 2004;24:2206–2212.
- Thadani U, Smith W, Nash S, et al. The effect of vardenafil, a potent and highly selective phosphodiesterase-5 inhibitor for the treatment of erectile dysfunction, on the cardiovascular response to exercise in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:2006–2012.
- Halcax JP, Nour KRA, Zalos G, et al. The effect of sildenafil on human vascular function, platelet activation, and myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1232–1240.
- Kloner RA. Cardiovascular risk and sildenafil. *Am J Cardiol* 2000;86(Suppl):57F–61F.
- Montorsi F, Briganti A, Salonia A, et al. Current and future strategies for preventing and managing erectile dysfunction following radical prostatectomy. *Eur Urol* 2004;45:123.
- Fonseca V, Seftel A, Denne J, Fredlund P. Impact of diabetes mellitus on the severity of erectile dysfunction and response to treatment: analysis of data from tadalafil clinical trials. *Diabetologia* 2004;47:1914–1923.
- Heaton JP, Lording D, Liu SN, et al. Intracavernosal alprostadil is effective for the treatment of erectile dysfunction in diabetic men. *Int J Impot Res* 2001;13:317–321.
- Lee S, Lee J, Choi YW. Design and evaluation of prostaglandin E1 (PGE1) intraurethral liquid formulation employing self-microemulsifying drug delivery system (SMEDDS) for erectile dysfunction treatment. *Biol Pharm Bull* 2008;31:668–672.
- DeBusk R, Drory Y, Goldstein I, et al. Management of sexual dysfunction in patients with cardiovascular disease: Recommendations of the Princeton Consensus panel. *Am J Cardiol* 2000;86:175–181.