

Eretilne motnje

Prim.doc.dr. Maja Ravnik-Oblak, dr.med., svetnica
Univerzitetni klinični center Ljubljana, Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni

Uvod

Eretilne motnje imajo pomemben negativen vpliv na samozavest moških in s tem na kakovost življenja. Raziskave kažejo, da ima tovrstne težave vsaj občasno kar polovica moških predvsem v zrelejših letih. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo je zaradi kroničnih zapletov sladkorne bolezni pogostnost še večja, motnje pa se pojavijo v zgodnejšem življenjskem obdobju.

Opišemo jih lahko kot nezmožnost doseganja erekcije, ki je dovolj čvrsta in traja dovolj dolgo, da omogoči začetek in uspešno dokončanje normalnega spolnega odnosa. Veliko moških, ki sicer težav s spolnostjo ne navajajo, pa kljub temu ni zadovoljnih s trdoto erekcije.

Eretilne motnje niso »plod« moderne dobe, o čemer imamo številne dokaze, ki so stari več tisoč let. Našli so stenske risbe iz ledene dobe, ki pričajo, kakšen pomen so pripisovali spolnosti že takrat. Lahko bi torej rekli, da so težave s spolnostjo stare toliko kot je staro človeštvo.

Sladkorna bolezen je ena najbolj razširjenih kroničnih bolezni, po poteku ena najbolj nepredvidljivih in zelo psihično obremenjujoča. V sklopu kroničnih zapletov se pri moških pogosto pojavijo eretilne motnje.

Prevalenca eretilnih motenj pri bolnikih s sladkorno boleznijo

Pri Svetovni zdravstveni organizaciji ocenjujejo, da ima na svetu kar 246 milijonov odraslih ljudi (5,9 % prebivalstva) sladkorno bolezen. Pričakuje se, da bo do leta 2025 na svetu več kot 380 milijonov bolnikov s sladkorno boleznijo (7,1 % prebivalstva), leta 2030 pa 438 milijonov (7,8 %). Še vsaj toliko oseb ima moteno toleranco za glukozo, ki predstavlja predstopnjo v razvoju sladkorne bolezni (1- 4). Na podlagi opravljene mednarodne ankete so ocenili, da je bilo v Sloveniji leta 2007 v celotni populaciji približno 125.000 bolnikov s prepoznano sladkorno boleznijo, kar predstavlja 6,25 %, med odraslimi (starimi od 20 do 79 let) pa je bilo leta 2006 po ocenah Mednarodne federacije za sladkorno bolezen (IDF – International Diabetes Federation) in Zveze evropskih medicinskih sester za sladkorno bolezen (FEND – Federation of European Nurses in Diabetes) v Sloveniji 9,8 % sladkornih bolnikov (4).

Prevalenca erektilnih motenj pri bolnikih s sladkorno boleznijo je po podatkih iz literature zelo različna in se giblje od 27 % do 75 % (5-11). Po rezultatih ankete, opravljene pri 832 bolnikih s sladkorno boleznijo v starosti 18- 75 let v diabetoloških ambulantah na Polikliniki v Ljubljani, je bila prevalenca erektilnih motenj 62 %. Na osnovi teh podatkov sklepamo, da ima v Sloveniji erektilne motnje med 25.000 in 30.000 bolnikov s sladkorno boleznijo.

Odkrivanje erektilnih motenj

Med bolniki s sladkorno boleznijo so erektilne motnje do trikrat pogostejše (12) in se pojavijo prej kot med moškimi brez sladkorne bolezni (13, 14). Eretilne motnje so lahko prisotne že ob odkritju sladkorne bolezni, se pojavljajo med slabšo urejenostjo sladkorne bolezni in ob pojavu kroničnih zapletov sladkorne bolezni (13).

10 let po odkritju sladkorne bolezni ima več kot 50 % bolnikov tudi erektilne motnje (15, 16).

Glede na to, da so erektilne motnje pri bolnikih s sladkorno boleznijo zelo pogoste, bi bilo smiselno bolnike in njegove partnerke že ob odkritju sladkorne bolezni opozoriti na možnost pojava erektilnih motenj tekom bolezni, da bi se na ta način ob njihovem pojavu izognili za partnerske odnose lahko usodnim posledicam.

Prvi in največji problem bolnika z impotenco je priznati resnico samemu sebi. Šele nato nastopi drugi problem, poiskati pomoč pri zdravniku. Še vse preveč je zakoreninjeno mišljenje, da je, kar pač je. Zato je potrebno bolnike je potrebno vprašati, če imajo erektilne motnje, ker jih večina težko sama od sebe začne pogovor z zdravnikom o tej temi.

Eretilne motnje ugotavljamo na osnovi navedkov bolnikov in s pomočjo vprašalnikov, s katerimi odkrijemo več bolnikov kot samo s samooceno bolnikov (7, 8).

Kadar pri bolniku ugotovimo erektilne motnje, ga povprašamo, če se želi zdraviti.

Za uspešno zdravljenje, je potrebno:

- ugotoviti, kakšna je stopnja bolnikove motivacije za zdravljenje erektilnih motenj,
- kakšna je pripravljenost in sposobnost bolnika za učenje in obvladovanje novih tehnik, ki bodo morda potrebne pri zdravljenju,
- kakšen je odnos bolnikove partnerice do erektilnih motenj in zdravljenja le-teh.

Samo približno ena tretjina bolnikov z erektilnimi motnjami se zdravi (17). Med našimi anketiranci se jih je želelo zdraviti 73 %.

Bolnika seznanimo z možnostmi zdravljenja erektilnih motenj.

Vzroki erektilnih motenj pri bolnikih s sladkorno boleznijo

Vzroki erektilnih motenj pri sladkornih bolnikih so enaki kot pri moških brez sladkorne bolezni, različen je le njihov delež. Pri sladkornih bolnikih močno prevladujejo organski vzroki v primerjavi s psihičnimi.

Tabela 1. Vzroki erektilnih motenj pri bolnikih s sladkorno boleznijo (18)

Vaskularni in avtonomna nevropatija	35%
Vaskularni	35%
Avtonomna nevropatija	15%
Psihiatrične motnje	10%
Zdravila	5%

Zaradi kroničnih zapletov sladkorne bolezni je prizadeto predvsem živčevje (periferno in avtonomno), bolj izražene in pri mlajših bolnikih so tudi aterosklerotične spremembe na velikih žilah. Spremembe na venah, ki lahko povzročijo čezmerno odtekanje krvi, ki polni kavernozi telesi, so prisotne v 15% vseh organsko povzročenih erektilnih motenj (19).

Ocenjujejo, da ima približno 8% sladkornih bolnikov nevropatijo že pri odkritju sladkorne bolezni, vsaj pri 50% pa se pojavi v naslednjih 25 letih. Kadar so v sklopu diabetične avtonomne nevropatije poškodovani pelvični parasimpatični živci in prekinjen refleksni lok, spontana erekcija ni več možna. Na prizadetost tega živčevja sklepamo posredno preko mikcijskih motenj, ker so poti nevronov enake, refleksni centri za erekcijo in mikcijo pa locirani v istem sakralnem segmentu (20).

Endokrine motnje so redko vzrok erektilnim motnjam pri sladkornih bolnikih. Najdemo jih pri zmanjšani koncentraciji testosaterona, ščitničnih hormonov in zvečani koncentraciji prolaktina. V naši raziskavi pri približno 60 bolnikih s sladkorno boleznijo in erektilnimi motnjami smo le pri enem bolniku ugotovili latentno hipotirozo.

Številna zdravila, ki jih sladkorni bolniki jemljejo zaradi kroničnih zapletov sladkorne bolezni ali drugih spremljajočih bolezni, so pogosto vzrok za erektilne motnje. To so:

- antiandrogeni
- antiholinergiki
- simpatikolitiki
- diuretiki
- kardiotoniki
- antiaritmiki
- citostatiki
- blokatorji receptorjev beta
- vazodilatatorji
- antidepresivi
- anksiolitiki
- antiepileptiki
- nesteroidna protivnetna zdravila
- blokatorji protonske črpalke
- inhibitorji MAO
- zdravila za Parkinsonovo bolezen
- klofibrat, itd.

Številne substance, katerih uporaba v zadnjem času narašča, tudi lahko povzročajo erektilne motnje:

- alkohol
- amfetamin
- barbiturate
- kokain
- marihuana
- metadon
- nikotin

Zdravljenje erektilnih motenj

Čeprav se v diagnostičnem postopku ravnamo po nekem algoritmu, je pristop k vsakemu bolniku individualen. Z vsakim bolnikom se je potrebno pogovoriti o njegovih spolnih navadah in željah in ga seznaniti z lastnostmi posameznega zdravila oziroma drugega pripomočka, morebitnih stranskih učinkih in tudi s ceno zdravljenja.

Pristop k zdravljenju

- Potrebno je izključiti vsa zdravila, ki zmanjšujejo erektilno sposobnost oziroma jih zamenjati s tistimi, ki nimajo vpliva ali imajo vsaj manjši vpliv nanjo.
- Bolniku svetujemo telesno aktivnost in redukcijo telesne teže, za kateri je znano, da izboljšujeta erektilno funkcijo. Več kot 85 % bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2 je prekomerno težkih, zato je to pomembna terapevtska rezerva, ki jo ti bolniki imajo.
- Bolniku je potrebno razložiti pomen urejenosti sladkorne bolezni za izboljšanje erektilne funkcije.
- Vsem bolnikom in njihovim partnerkam je potrebno nuditi psihološko podporo.
- Kadar menimo, da je vzrok erektilnih motenj psihični, bolnika napotimo k psihiatru ali seksologu.
- Kadar omenjeni ukrepi niso dovolj učinkoviti, dodamo peroralna zdravila iz skupine inhibitorjev PDE5, če zanje bolniki nimajo kontraindikacij. Potrebno jim je razložiti, kako jih uporabljati.

PDE5 inhibitorji

Še pomembnejši trenutek za bolnike z erektilnimi motnjami kot intrakavernozna injekcija, l. 1982 (Virag) pa se je zgodil pred 13 leti, ko se je na tržišču pojavila majhna modra tabletko z imenom Viagra (kemično sildenafil). Njena uporaba se je hitro razširila in jo danes uporablja več kot 40 milijonov moških. Poleg dobre učinkovitosti in enostavne uporabe je pomenila tudi drugačen pristop k obravnavi moških z erektilnimi motnjami. O njih se je začelo razpravljati v zdravniških ambulantah, med »moškimi« pogovori, pisalo se je v časopisih in revijah, tema je postala takorekoč stalnica radijskih in televizijskih oddaj ter spletnih klepetalnic. Zdravljenje, ki je bilo do takrat v domeni

različnih specialistov, se je preselilo v ambulante splošnega zdravnika, ki mu moški, glede na podatke različnih raziskav, tudi najlažje zaupajo svoje težave v spolnosti. Nekaj let kasneje sta se pojavili na tržišču še dve zdravili s podobnim delovanjem: Levitra (vardenafil) in Cialis (tadalafil), v zadnjih letih pa že generiki.

Zdravila se med seboj nekoliko razlikujejo glede začetka učinkovanja po zaužitju tablete, trajanju delovanja, izraženosti neugodnih spremljajočih učinkov, učinkovitosti v povezavi z obrokom hrane, zaužitim alkoholom, itd. Zato je potrebno, da se moški in zdravnik skupaj dogovorita, katero od treh zdravil bi bilo za posameznika najprimernejše. Ker je moški zaradi težav z erekcijo, nekoliko »iz vaje«, je potrebno zdravilo vzeti nekajkrat, da se doseže njegovo maksimalno delovanje in oceni učinkovitost.

Raziskave z različnim odmerki zdravil so pokazale podobno uspešnost vseh treh vrst PDE5 inhibitorjev. Uspešnost zdravljenja z inhibitorji PDE5 je pri bolnikih s sladkorno boleznijo nekoliko slabša kot pri moških, ki sladkorne bolezni nimajo (21), predvsem zaradi večjega deleža bolnikov s težjo stopnjo erektilne motnje. Običajno potrebujejo tudi večje odmerke PDE5 inhibitorjev. Zdravljenje s sildanefilom (odmerek 50 mg do 100 mg) je izboljšalo erektilno funkcijo pri 56 % bolnikov s sladkorno boleznijo in 22 % tistih, ki so jemali placebo (22), zdravljenje s tadalafilom pa je bilo uspešno pri 53 % bolnikov z odmerkom 20 mg v primerjavi s 22 % uspešnostjo pri jemanju placeba (21) oziroma pri 44 % bolnikov z odmerkom 10 mg in 56 % bolnikov z odmerkom 20 mg in 13 % s placebom (23). O izboljšanju erektilne funkcije je poročalo 57 % bolnikov s sladkorno boleznijo, ki je jemalo 10 mg vardenafila in 72 % tistih, ki ga je jemalo 20 mg oziroma 12,6 %, ki je jemalo placebo (24).

Ali PDE5 inhibitorje uporabljati po potrebi ali kronično?

To je vprašanje, ki si ga že vrsto let postavljajo terapevti. Leta 2008 so tadalafil odobrili tudi za vsakodnevno uporabo. Dve raziskavi (25, 26) sta pokazali, da dnevno jemanje 2,5 mg in 5 mg odmerkov tadalafila pomembno izboljša erektilno funkcijo. Delovanje verjetno poteka preko izboljšanja endotelne disfunkcije, kar je opisano tudi v raziskavi o kronični uporabi tadalafila pri bolnikih s sladkorno boleznijo (27). Tak režim zdravljenja je varen in ga bolniki dobro prenašajo (28). Kronična uporaba tadalafila je eden možnih načinov zdravljenja za del bolnikov z erektilnimi motnjami, ki jim jemanje PDE5 inhibitorja po potrebi ne predstavlja optimalnega načina zdravljenja (28).

Za bolnike, ki jim uvajamo zdravljenje s PDE5 inhibitorji, velja nepisano pravilo: preden rečemo, da zdravilo iz te skupine ni učinkovito, je smiselno preizkusiti zdravila iz vseh treh skupin.

Pomembno je tudi, da moški uporablja le zdravila, ki jih kupi (zdravila so zaenkrat še samoplačniška) v lekarni, ker jih je veliko ponarejenih. Ponarejena so lahko kemično nevtralna ali pa celo vsebujejo zdravju škodljive snovi.

Kar nekaj moških je umrlo zaradi hipoglikemije, ker je tabletko vsebovala glibenklamid, ki znižuje krvni sladkor.

Vakuumski aparat

Kot že ime pove, vakuumski aparati delujejo po načelu podtlaka. Na penis natakne cilindar, ki zrakovno leži na koži ob korenu penisa. S črpalko v cilindru dosežemo podtlak, kar povzroči nabrekanje penisa zaradi dotoka pretežno venske krvi v kavernozi telesi. Na cilindru ob korenu penisa je tesnilni obroč, ki ga po doseženi erekciji potisnemo na koren penisa in tako preprečimo odtok krvi iz penisa, nato odstranimo cilindar. Obroč iz posebne gume lahko ostane okrog penisa 30 minut, kar zadostuje za dokončanje spolnega akta. Takšno zdravljenje je povsem nenevarno in je primernejše za starejše bolnike, kar bolniki s sladkorno boleznijo večinoma so (29). Učinkovit je pri približno 90 % moških, pri bolnikih s sladkorno boleznijo pa v približno 75 % (30). Zadovoljstvo pa je zelo različno in se giblje med 27 % in 94 % (29).

Intrakavernozne injekcije vazoaktivnih zdravil

Medikamentozno zdravljenje se je močno spremenilo l. 1982 z intrakavernozno injekcijo vazoaktivnih substanc: papaverina (nespecifični relaksant gladkega mišičja), fentolamina (blokator receptorjev alfa), prostaglandina E₁ (relaksant gladkega mišičja). Kadar je eno zdravilo ali njihova mešanica učinkovita, bolnika naučimo ravnanja z injekcijami (kar je pri sladkornih bolnikih, ki se zdravijo z insulinom enostavnejše), nato pa si zdravilo injicira sam nekaj minut pred želenim spolnim odnosom. Po končanem spolnem aktu, ob pravilnem odmerku zdravila, erekcija praviloma spontano preneha.

Kot zdravilo največkrat uporabljamo prostaglandin E₁-PGE₁ (alprostadil), ki je učinkovit pri približno 70 % bolnikov brez sladkorne bolezni (31) in pri podobnem odstotku bolnikov s sladkorno boleznijo (32), čeprav poročajo tudi o več kot 90 % uspešnosti v posameznih raziskavah (33, 34).

Zdravljenje s testosteronom

Več kot 50 % bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2 ima znižan nivo testosterona oziroma hipogonadizem, kar je več kot dvakrat pogostejše kot pri moških brez sladkorne bolezni. Kombinacija hipogonadizma in erektilnih motenj predstavlja veliko tveganje za srčno-žilna obolenja, zato so bolniki kandidati za zdravljenje s testosteronom (35).

Zdravljenje z embolizacijo penilnih ven

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo je pogosto vzrok erektilnih motenj prizadetost venskega žilnega sistema v penisu, ker je v steni ven namesto mišičnih celi kolagen. Eden od enostavnih načinov zdravljenja je embolizacija globoke penilne vene in njenih vej z različnimi sredstvi (balončki, spirale), ki povzročijo obliteracijo ven (36-39). Uspešnost metode je med 60 % in 80 %. Nekateri raziskave pa kažejo, da je uspešnost žal pogosto le kratkotrajna in se 12 mesecev po posegu približno razpolovi (39).

Rekonstrukcija arterijskega žilja

Ta metoda je tehnično sicer zadovoljiva, vendar so uspehi, predvsem pri sladkornih bolnikih, zaradi generalizirane ateroskleroze žilja, slabi. V poštev pridejo predvsem pri mlajših osebah po poškodbi žilja.

Zdravljenje s kirurškimi vsadki

Bolniki z erektilnimi motnjami, pri katerih farmakološko zdravljenje ni uspešno ali želijo trajno zdravljenje, se lahko odločijo za kirurške vsadke. So pa ti povezani z operativnim posegom, narkozo in tudi z vsemi možnimi pooperativnimi zapleti. Onemogočajo kasnejše druge načine zdravljenja. Protez je več vrst. Najbolj preproste so semiregidne. Bistvena sestavina je kovinska pletenica, obdana s silikonskim plaščem. Rigidnost, obseg in dolžina so stalni (kar je včasih, npr. v kopalkah ali ozkih hlačah lahko moteče), spreminja pa se lahko oblika. Tako imenovane hidravlične proteze so oblj zapletene gradnje. Sestavljajo jih napihljivi cilindri, črpalka, rezervoar, ventili in cevi za povezave delov. Taka proteza spreminja obseg in dolžino, predvsem pa rigidnost in dobro posnema penis v ohlapnem in rigidnem stanju.

Zadovoljstvo z njimi je navajalo med 70 % in 87 % bolnikov (40). Omejitev je visoka cena vsadkov, zapleti pa mehanska okvara vsadka in okužbe (41). Čeprav bi pri bolnikih s sladkorno boleznijo pričakovali več zapletov, pa tega raziskave do zdaj niso potrdile (31).

Opuščanje zdravljenja erektilnih motenj

Nizka komplanca za predpisano zdravljenje predstavlja večni in kompleksni problem, predvsem med bolniki s kroničnimi boleznimi. Izpuščanje odmerkov zdravil ali nepravilno jemanje zdravil ima za posledico nedoseganje pričakovanih učinkov zdravljenja. Zaradi tega so v Ameriki ocenili, da je potrebnih več kot 10 % dodatnih hospitalizacij in približno 23 % sprejemov v negovalne ustanove, kar pomeni dodatnih 100 milijard dolarjev stroškov letno (42). Tudi bolniki z erektilnimi motnjami opuščajo zdravljenje erektilnih motenj, čeprav je le-to v velikem odstotku uspešno in si večina bolnikov (več kot dve tretjini) zdravljenje želi.

Opuščanje PDE1 inhibitorjev

Souverein je s sodelavci poskusil ugotoviti vzroke za opustitev sildenafila, ki je bilo prvo zdravilo iz skupine inhibitorjev PDE1. V raziskavo so vključili 153 bolnikov, ki so se že kdaj prej zdravili zaradi erektilnih motenj in 164 bolnikov, ki še niso bili zdravljeni. Spremljali so jih 18 mesecev. 47,6 % preiskovancev iz prve skupine in 45,6 % iz druge skupine je zdravljenje opustilo. Glavni razlogi so bili:

- starost več kot 60 let,
- zdravljenje sladkorne bolezni,
- uporaba nitratov in
- uporaba plenice zaradi inkontinence (43).

V drugi raziskavi so 100 zaporednim moškim, ki niso poročali o erektilnih motnjah, po operaciji prostate (živce ohranjajoči metodi) ob odpustu iz bolnišnice ponudili PDE1 inhibitor. 49 % jih je zdravljenje odklonilo, 36 % se jih je odločilo za jemanje PDE1 po potrebi, 15 % pa za vsakodnevno rabo. Po 18 mesecih spremljanja so ugotovili, da jih je

72,2 % iz prve skupine zdravljenih in 73,3 % iz druge skupine zdravljenih, zdravljenje opustilo. Dva glavna razloga sta bila:

- manjši učinek od pričakovanega in
- izguba interesa za spolnost zaradi medpartnerskih odnosov (44).

Opuščanje zdravljenja z intrakavernoznimi injekcijami

Mulhall s sodelavci je poskusil ugotoviti, v kakšnem odstotku in zakaj moški z erektilnimi motnjami, zdravljeni s samoinjekcijami vazoaktivnih snovi v penis, opuščajo zdravljenje. Analizirali so podatke iz 6 raziskav, v katere je bilo vključenih 1306 moških, ki so jih v povprečju spremljali 22 mesecev. V povprečju je zdravljenje opustilo 64 % preiskovancev, kljub klinični učinkovitosti pri 70 %- 90 % uporabnikov (pri 40-50 % bolnikov s sladkorno boleznijo).

Glavni razlogi za opustitev so bili:

- predrago zdravljenje
- odklanjanje injekcij v penis
- partnerica ni želela injekcijskega zdravljenja
- bili so brez partnerja
- ponoven pojav spontanih erekcij
- neučinkovitost injekcij (45)

Opuščanje zdravljenja z vakuumskimi pripomočki

Raziskave so pokazale, da moški opuščajo vakuumske pripomočke v 51 % do 81 % (46, 47). Glavni vzroki so:

- nerodno rokovanje
- blokirana ejakulacija
- neugodje zaradi bolečine ob zažemu z obročem
- neprijeten intravaginalni občutek hladnega penisa
- nabavna cena
- nepopolna erekcija
- časovno omejena erekcija (30 minut)

Zaključek

Eretilne motnje so pri bolnikih s sladkorno boleznijo pogoste, zato je potrebno bolnike po njih povprašati. Seznaniti jih je potrebno z možnostmi zdravljenja, se z njimi pogovoriti in se skupno odločiti za najbolj primeren način zdravljenja. Le na ta način bomo pripomogli, da se bo več bolnikov začelo zdraviti in da bo zdravljenje tudi daljše časovno obdobje nadaljevalo. Učinkovito zdravljenje bo izboljšalo kakovost bolnikovega življenja in ugodno vplivalo tudi na urejenost sladkorne bolezni. Žal pa morajo večino zdravil in drugih sredstev za zdravljenje erektilnih motenj bolniki plačati sami. V trenutni ekonomski krizi to predstavlja velik problem. Dejstvo, da se bolnik zaveda, da obstajajo učinkovita zdravila za zdravljenje njegovih spolnih težav, ki pa si jih finančno ne more

privoščiti, še dodatno zmanjšuje kakovost življenja teh bolnikov in lahko pomembno pripomore k pojavu ali poslabšanju depresije, ki je pri bolnikih s sladkorno boleznijo in še posebno tistih, ki imajo tudi erektilne motnje, zelo pogosta.

Literatura

1. Wild S, Roglic G, Sicree R, King H. Global Prevalence of Diabetes: Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27: 1047-53.
2. Diabetes and impaired glucose tolerance. Global burden: prevalence and projections, 2010 and 2030. Dosegljivo na: URL: <http://www.diabetesatlas.org/book/export/html>
3. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Globalestimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2010; 87: 4-14.
4. Nacionalni program za obvladovanje sladkorne bolezni 2010-2020. Dosegljivo na: URL: <http://www.endodiab.si/dotAsset/6990.pdf>
5. Bacon CG, Hu FB, Giovannucci E, Glasser DB, Rimm EB. Association of type and duration of diabetes with erectile dysfunction in large cohort of men. *Diabetes Care* 2002; 25: 1458-63.
6. Yang G, Pan C, Lu J. Prevalence of erectile dysfunction among Chinese men with type 2 diabetes mellitus. *Int J Impot Res* 2010; 22: 310-17.
7. Chew KK, Earle CM, Stuckey BGA, Jamrozik K, Keogh EJ. Erectile dysfunction in general medicine practice: prevalence and clinical correlates. *Int J Imp Res* 2000; 12: 41-5.
8. Giugliano F, Leriche A, Jaudinot EO, de Gendre AS. Prevalence of erectile dysfunction among 7689 patients with diabetes, hypertension, or both. *Urology*, 2004; 64: 1196-1201.
9. Giugliano F, Maiorino M, Bellastella G, Gicchino M, Giugliano D, Esposito K. Determinants of erectile dysfunction in type 2 diabetes. *Int J Impot Res* 2010; 22: 204-9.
10. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, et al. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol* 1994; 151: 54-61.
11. Grover SA, Lowensteyn I, Kaouache M, et al. The prevalence of erectile dysfunction in the primary care setting. Importance of risk factors for diabetes and vascular disease. *Arch Intern Med* 2006; 166: 213-9.
12. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ, McKinlay JB. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male aging study. *J Urol* 1994; 151: 54- 61.
13. Lehman TP, Jacobs JA. Etiology of diabetic impotence. *J Urol* 1983; 129: 291-4.
14. Boulton AJ, Selam JL, Sweeney M, Ziegler D. Sildenafil citrate for the treatment of erectile dysfunction in men with type II diabetes mellitus. *Diabetologia* 2001; 44: 1296-1301.
15. Vinik A, Richardson D. Erectile dysfunction in diabetes. *Diabetes Reviews* 1998; 6: 16-33.

16. Buvat J, Lamaire A, Buvat-Herbau M, Fourlinnie JC, Racadot A, Fossati P. Hyperprolactinemia and sexual function in men. *Horm Res* 1985; 22: 96-203.
17. Morales AM, Cruz JJS, De Tejada IS, Vela LR, Cruz JFJ, Rodriguez RB. Prevalence and independent risk factors for erectile dysfunction in Spain: results of the epidemiologia de la disfuncion erectil masculina study. *J Urol* 2001; 166: 569-575.
18. Ryder REJ, Facey P, Hayward MWJ, Evans WD, Bowsler WG, Peters JR et al. Detailed investigation of the cause of impotence in 20 diabetic men. *Practical Diabetes* 1991; 9: 7-11.
19. Mueller SC, Lue TF. Evaluation of vasculogenic impotence. *Urol Clin North Am* 1988; 15: 65-76.
20. Ellenberg M. Impotence in diabetes: the neurologic factor. *Ann Intern Med* 1971; 75: 213-219.
21. 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.
22. Rendell MS, Rajfer J, Wicker PA, Smith MD for the Sildenafil Diabetes Study Group. Sildenafil for treatment of erectile dysfunction in men with diabetes. *JAMA* 1999; 281: 421-6.
23. De Tejada IS, Anglin G, Knight JR, Emmick JT. Effects of tadalafil on erectile dysfunction in men with diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 2159-64.
24. Goldstein I, Young JM, Fischer J, Bangerter K, Segerson T, Taylor T. The Vardenafil Diabetes Study Group. Vardenafil, a new phosphodiesterase type 5 inhibitor, in the treatment of erectile dysfunction in men with diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 777-783.
25. Rajfer J, Aliotta PJ, Steidle CP, Fitch III WP, Zhao Y, Yu A. Tadalafil dosed once day in men with erectile dysfunction: a randomized, double-blind, placebo-controlled study in the US. *Int J Impot Res* 2007; 19: 95-103.
26. Porst H, Guiliano F, Glina S et al. Evaluation of the efficacy and safety of once-a-day dosing of tadalafil 5 mg and 10 mg in the treatment of erectile dysfunction: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Urol* 2006; 50: 351-9.
27. Hatzichristou D, Gambla M, Rubio-Auriolest E, et al. Efficacy of tadalafil once daily in men with diabetes mellitus and erectile dysfunction. *Diabetic Medicine* 2008; 25: 138-146.
28. Wrishko R, Sorsaburu S, Wong D, Strawbridge A, McGill J. Safety, efficacy, and pharmacokinetic overview of low-dose daily administration of tadalafil. *J Sex Med* 2009; 6: 2039-48.
29. Levine LA, Dimitriou RJ. Vacuum constriction devices in erectile dysfunction. *Urol Clin North Am* 2001; 28: 335-41.
30. Arauz-Pacheco C, Basco M, Ramirez LC, Pita JM, Pruneda L, Raskin P. Treatment of diabetic impotence with a vacuum device: efficacy and effects on psychological status. *Am J Med Sci* 1992; 303: 281-4.

31. Hatzimouratidis K, Amar E, Eardley I, et al. Guidelines on male sexual dysfunction : erectile dysfunction and premature ejaculation. *European Urology* 2010; 57: 804-14.
32. Ravnik-Oblak M, Oblak C, Vodusek DB, Kristl V, Zihelr S. Intracavernous injection of prostaglandin E1 in impotent diabetic men. *Int J Impot Res* 1990; 2: 143-50.
33. The European Alprostadil Study Group. The long-term safety of alprostadil (prostaglandin E1) in patients with erectile dysfunction. *Br J Urol* 1998; 82: 538-43.
34. Heaton JPW, 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: 377- 21.
35. Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R, et al. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, EAU, EAA and ASA recommendations. *Eur Urol* 2009; 55: 121-30.
36. Oblak C, Ravnik-Oblak M, Pavčnik D, Šurlan M, Klančar J. A new method of treatment of impotence in diabetic men. *Diabetologia* 1991; 34 (Suppl 2): A 154.
37. Oblak C. Embolizacija povirja globoke dorzalne penilne vene pri bolnikih z motnjami erekcije zaradi venske insuficience. Doktorsko delo. Ljubljana: Medicinska fakulteta; 1995.
38. Peşkircioğlu L, Tekin I, Boyvat F, Karabulut A, Ozkardeş H. Embolization of the deep dorsal vein for the treatment of erectile impotence due to veno-occlusive dysfunction. *J Urol* 2000; 163: 472-5.
39. Kutlu R, Soylu A. Deep dorsal vein embolization in venogenic erectile dysfunction. *Radiol Oncol* 2009; 43: 17-25.
40. Montague DK, Angermeier KW. Penile prosthesis implantation. *Urol Clin North Am* 2001; 28: 355-61.
41. Montorsi F, Rigatti P, Carmignani G, et al. AMS three-piece inflatable implants for erectile dysfunction: a long-term multi-institutional study in 200 consecutive patients. *Eur urol* 2000; 37: 50-5.
42. Vermeire E, Hearnshaw H, Van Royen P, Denkens J. Patient adherence to treatment: three decades of research. A comprehensive review. *J Clin PharmTher* 2001; 26: 331-342.
43. Souverein PC, Egberts ACG, Meuleman EJH, et al. Sildenafil discontinuation treatment. *I J Impot Res* 2002; 14: 259-65
44. Salonia A, Gallina A, Zanni G, et al. Acceptance of and discontinuation rate from erectile dysfunction oral treatment in patients following bilateral nerve-sparing radical prostatectomy. *Eur Urol* 2008; 53: 464-70
45. Mulhall JP, Jahoda AE, Cairney M, et al. The causes of patients dropout from penile self-injection therapy for impotence. *J Urol*, 1999; 162:1291-4
46. Levine LA, Dimitriou RJ. Vacuum constriction devices in erectile dysfunction. *Urol Clin North Am* 2001; 28: 335-41.
47. Arauz-Pacheco C, Basco M, Ramirez LC, Pita JM, Pruneda L, Raskin P. Treatment of diabetic impotence with a vacuum device: efficacy and effects on psychological status. *Am J Med Sci* 1992; 303: 281-4

