

Stárnutí mužů a jeho komplikace – erektální dysfunkce a deficit testosteronu

MUDr. Tatána Šrámková, CSc.

Sexuologické oddělení FN Brno

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

Klinika traumatologie LF Masarykovy univerzity Brno

Sexualita představuje důležitou životní komponentu, přesto jsou sexuální problémy seniorů povětšinou lékaři ignorovány. I proto jsou epidemiologická data, týkající se sexuality této věkové skupiny, limitována. Sexuální aktivita představuje benefit pro zdraví, sexuální dysfunkce vedou ke zhoršení nálady, prožívání a celkové životní spokojenosti. U obou pohlaví ve stáří dochází k úbytku pohlavních hormonů, což má za následek změnu tělesného vzhledu, růst kardiovaskulární morbidity, zvyšující se počet úrazů při osteoporóze, narušení psychických a v neposlední řadě i sexuálních funkcí. V sexualitě starých jsme stále ještě svědky přetrvávajícího mýtu, že staří lidé jsou asexuální. To je důvod, proč praktičtí lékaři, ale i specialisté, nekomunikují se seniory na téma jejich sexuálního života. Cílem je seznámit praktické lékaře se symptomy mužského stárnutí, diagnostikou a léčbou erektální dysfunkce a deficitu testosteronu.

Klíčová slova: stárnutí, erektální dysfunkce, late-onset hypogonadismus, diagnostika, léčba.

Aging male and its complications – erectile dysfunction and testosterone deficiency syndrome

Sexuality is an important living component, yet the sexual problems of seniors are mostly ignored by doctors. This is why epidemiological data relating to the sexuality of this age group are limited. Sexual activity is a health benefit, sexual dysfunction leads to a deterioration in mood, experiencing and overall life satisfaction. For both sexes in the elderly, there is a decrease in sex hormones, resulting in a change in body appearance, the increase in cardio-vascular morbidity, an increase in osteoporosis injuries, psychological disturbances and, last but not least, sexual function. In the sexuality of the old, we still see the persistent myth that the old men are asexual. This is why GPs, as well as specialists, do not communicate with the elderly about their sexual life.

Key words: aging, erectile dysfunction, late-onset hypogonadism, diagnosis, therapy.

Úvod

Celosvětově je patrný trend rostoucího podílu starší populace. Zvyšuje se průměrný věk, narůstá počet chorob spojených se stárnutím: kardiovaskulárních, cerebrovaskulárních, demence, DM 2. Spolu se zvyšujícím se věkem mužů, který je spojený s kardiovaskulární morbiditou, DM 2 a onkologickými nemocemi, roste prevalence a incidence erektální dysfunkce (ED). Prevalence testosterone deficiency syndrome (TDS) je významná u mužů nad 40 let věku a představuje významný zdravotní problém,

protože na základě vztahu nízkých hladin testosteronu a diabetu, kardiovaskulárních onemocnění (KVO) a osteoporózy vede ke snížení délky a kvality života (1). S ohledem na sexualitu byli senioři považováni za asexuální. S prodlužujícím se lidským věkem se však stávají častějšími pacienti sexuologických ordinací. Tomuto vývoji napomáhá i zlepšená informovanost. Hladina mužského pohlavního hormonu testosteronu od 35. roku věku klesá každý rok o 0,4 %. DM 2, metabolický syndrom, obezita, ateroskleróza jsou spojeny s vysokou prevalencí hypogona-

dismu s pozdním nástupem, late-onset hypogonadism, LOH (2).

Role testosteronu u muže, testosteron a erekce

Hlavním fyziologickým účinkem testosteronu v mužské sexuální odpovědi je regulace načasování erektálního procesu jako funkce sexuální touhy, čímž se koordinuje erekce penisu se sexem. Spojení mezi ED, hypogonadismem a kardiovaskulárními onemocněními, metabolickým syndromem a DM 2 je dnes prokázáno,

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Tatána Šrámková, CSc., sramkova.t@gmail.com

Sexuologické oddělení FN Brno, Netroufalky 1, 625 00 Brno

Cit. zkr: Med. praxi 2018; 15(2): 103–106

Článek přijat redakcí: 3. 1. 2018

Článek přijat k publikaci: 30. 1. 2018

Tab. 1. Symptomy vztahující se k androgennímu deficitu (7)

Celkový T nmol/l	Symptom
15–20	bez potíží (> 20 plnohodnotná hladina)
12–15	snížené libido a sexuální aktivita, pokles energie
10–12	nadváha, obezita, snížení ranních erekcí
8–10	deprese, poruchy spánku, hypoproxie, DM 2
3–8	ED, návaly horka
0–3	poruchy spermatogeneze

erektilní dysfunkce bývá často jejich první klinickou manifestací. Muž trpící ED, pokud se dostaví k lékaři, má šanci, že se na KVO či DM 2 přijde „včas“. Diagnostikování těchto chorob může být užitečné při motivování mužů s ED ke zlepšení jejich životního stylu (2, 3). Testosteron (T) má anaboličnou a androgenní účinnost, potlačuje známky zánětu, má imunomodulační aktivitu, potlačuje expresi TNF-alfa, cytokinů IL-1beta, IL6 a zvyšuje tvorbu anti-aterogenního cytokinu IL-10, stimuluje lipolýzu, inhibuje aktivitu lipoprotein-lipázy. Důležitý je jeho protektivní vliv na některé rizikové faktory KVO: obvod pasu, růst HDL cholesterolu, zvyšuje aktivitu syntázy oxidu dusnatého (NOS), produkci oxidu dusnatého (NO), tím ovlivňuje vaskulární tonus, cévní dilataci a průtok. Oxid dusnatý je zásadní pro kaskádu reakcí vedoucích k erekci. Erektce je nervově-cévní děj, jehož klíčovým momentem je relaxace hladké svaloviny topořivých těles. Oxid dusnatý (NO) uvolňovaný z konců nervových zakončení a cévního endotelu při sexuální stimulaci vede k relaxaci hladkého svalstva topořivých těles prostřednictvím cyklického guanosinmonofosfátu (cGMP). Vazodilataci erektilní tkáně, naplněním sinusoidálních prostor krví je dosaženo erekce (3, 4, 5).

Testosteron a stárnutí

Prevalence LOH je 25 % ve věku 40–62 let, ve věku nad 80 let > 50 %. Funkce Leydigových buněk s věkem klesá, v důsledku toho postupně klesá hladina testosteronu. Pokles testosteronu je pozvolný, nelze proto hovořit o mužské andropauze jako paralele ženské menopauzy. Pokles hladin androgenů u muže v průběhu stárnutí zřídka dosahuje stupně srovnatelného se stavem po kastraci. Fyziologický pokles hladiny testosteronu je od 35. roku věku, roční pokles je o 0,4 % celkového T. Až 20 % mužů nad 75 let má hladiny T odpovídající mladým mužům, jsou to nositelé genu pro dlouhověkost zpomalující apoptózu (2). Nízká hladina testosteronu odpovídá u mužů za snížený zájem o sex. Za sníženým zájmem

o sex může stát i deprese. U starých mužů se setkáváme s poklesem frekvence ranních erekcí, sníženou sexuální touhou i koitální frekvencí, objevuje se erektilní dysfunkce a problémy s dosažením orgasmu či předčasnou ejakulací. Varlata i penis ztrácejí pružnost, ochabují. Kůže ztrácí turgor, zmenšuje se ochlupení. Roste počet zdravotních problémů. Zvyšuje se počet mužů trpících karcinomem prostaty, DM 2 a neurodegenerativními onemocněními. Důsledkem deplece androgenů je osteoporóza s rizikem vzniku zlomenin. Stoupá kardiovaskulární nemocnost, tím se (i díky diabetu) zvyšuje incidence erektilní dysfunkce. Muži nad 70 let trpí ve více jak 70 % ED, ejakulace dosahují buď předčasně za nedokonalé ztopořené penisu, nebo jí naopak nedosáhnou vůbec (20 %) – pro již insuficientní kardiovaskulární systém, který jim nedovolí styk dokončit. Ejakulát nevystřikuje, ale pouze vytéká a jeho množství se zmenšuje (2, 3, 5).

Příznaky nedostatku testosteronu

Hypotestosteronemie je spojena s přítomností aterosklerózy a rizikovými faktory KVO jako jsou viscerální obezita, inzulinová rezistence, dyslipidemie, hypertenze. Hypotestosteronemie je prediktor iktu a ischemických atak. Erektilní dysfunkce, spojená s nízkou hladinou testosteronu, tak představuje první nápadný příznak KVO či DM 2. Epidemiologické studie prokazují, že muži mající nízkou hladinu testosteronu se dožívají nižšího věku a mají vyšší úmrtnost na kardiologická, onkologická i respirační onemocnění (1, 2, 3). Symptomy hypotestosteronemie zahrnují oblast virility (snížená vitalita, úbytek svalové hmoty a síly, řídnutí ochlupení, abdominální obezita), sexuálních funkcí (snížení libida, omezení sexuální aktivity, zhoršení kvality koitální erekce, ale i ranních a nočních erekcí, méně intenzivní ejakulace, snížený objem ejakulátu), vazomotoriku a nervový systém (epizodické pocení, návaly horka, insomnie) a poruchy psychických funkcí (podrážděnost nebo letargie, snížený pocit spo-

kojenosti, nedostatečná motivace, nízké sebevědomí, snížená duševní energie, symptomy deprese, pocit strachu, problémy s krátkodobou pamětí). Typický pacient si stěžuje na ztrátu nebo snížení sexuální touhy a sexuální aktivity, únavu, erektilní dysfunkci a zhoršení ranních erekcí (2, 5, 6, 7, 8, 9) (tabulka 1).

Epidemiologické studie ukazují na vztah mezi testosteronem a obezitou a testosteronem a metabolickým syndromem. Nízká hladina celkového T predikuje rozvoj centrální obezity a akumulaci intraabdominálního tuku. Nízká hladina T < 7 nmol/l zdvojnásobuje pravděpodobnost vzniku DM 2 a je asociována s rozvojem metabolického syndromu bez ohledu na věk a existenci obezity. Třetina diabetiků trpí hypogonadismem, proto by všichni pacienti s DM 2 měli být testováni, zda netrpí nedostatkem testosteronu (3, 8). Nutno zdůraznit, že LOH není obvykle jediným vyvolávajícím činitelem kardiovaskulárních onemocnění či diabetu 2. typu a dalších uvedených chorob, jde vesměs o multifaktoriální systémová onemocnění, u kterých však hypogonadismus může hrát významnou roli.

Diagnostika hypogonadismu

U muže s podezřením na late-onset hypogonadismus provádíme komplexní vyšetření somatické (gynekomastie, ochlupení, BMI, obvod pasu, velikost a konzistence varlat, penis, digitální rektální vyšetření), laboratorní a dotazníkové. Hladiny T jsou vyšší ráno než v průběhu dne, vzhledem k tomuto cirkadiánnímu rytmu by měla být krev na stanovení T odebrána ráno. Průkaz hypotestosteronemie provádíme biochemickými testy, odběr krve je vhodné realizovat mezi 8. a 10. hodinou, doporučuje se opakovat měření 1–2krát. Dle Guidelines EAU (Doporučení Evropské urologické společnosti) je dolní mez tT (celkový testosteron) 8–12 nmol/l cutt-off tT = 12,1 nmol/l. Za nízkou hladinu se považuje tT < 11 nmol/l. Dle prof. Stárky je subnormální tT < 7 nmol/l, šedá zóna 7–11 nmol/l, fyziologická hladina 11–35 nmol/l. Ke stanovení hladiny T by nemělo dojít při akutním onemocnění. Jednorázový laboratorní nález nízké hladiny T zvláště bez klinických symptomů nemusí znamenat hypogonadismus. Subjektivně prožívané symptomy nemusí být specifické (únava, snížení svalové síly, poruchy paměti), proto je nutná diferenciální diagnostika (3, 5, 6, 9).

Substituční androgenní léčba

Cílem léčby je dosažení fyziologických hladin testosteronu u hypogonadálních mužů, zlepšení kvality života, sexuálních funkcí, svalové síly, zvýšení energie, kostní denzity, pocitu životní pohody, zlepšení kardiovaskulární morbidity. Přesto léčbu podstupuje < 10 % postižených mužů ve srovnání s odhadem prevalence a vzbábám na kardiovaskulární onemocnění, osteoporózu, cukrovku, metabolický syndrom, sexuální funkce, sarkopenii či psychickou pohodu. Důvody jsou nedostatečné povědomí lékařů o přidružených onemocněních ve vztahu k hypotestosteronemii a možnosti substituční terapie testosteronem, nepodložené obavy ve vztahu ke karcinomu prostaty či nedostatečné znalosti guidelines. Je-li diagnóza LOH potvrzena, je doporučena úprava životního stylu, zejména úbytek váhy, a substituce T. Během léčby pacient musí být pravidelně monitorován provedením fyzikálního vyšetření, komplexní krevní analýzy včetně hematokritu, lipidového profilu a PSA, digitálního rektálního vyšetření, a to v půlročních intervalech (5, 9, 10). Nejsou žádné důkazy, že testosteron replacement therapy (TRT) je spojena s vývojem závažné kardiovaskulární příhody. TRT zlepšuje některé důležité modifikovatelné rizikové faktory kardiovaskulárních chorob (5). K TRT je dostupná léčba orální undekanoátem, injekční směsí esterů ve formě depotních injekcí a transdermální. Efekt perorální TRT je limitovaný. Hlavní nevýhodou je nepravidelná střevní absorpce perorálních léků, která ztěžuje dosažení individuální optimální terapeutické dávky, a nutnost užívání léku několikrát denně k dosažení stabilních plazmatických hladin testosteronu. Depotní intramuskulární injekce s frekvencí aplikace jedenkrát za tři týdny nebo jedenkrát za tři měsíce jsou pro pacienty pohodlné, ovšem s riziky, které s sebou nese dlouhodobé působení depotního preparátu včetně rizika návratu symptomů TDS před koncem aplikačního období, což řada pacientů špatně toleruje. Nevýhodou je kromě bolestivé aplikace (olejový roztok) zmíněná nevyrovnaná plazmatická hladina T. Podle EAU by v terapii měly být upřednostněny krátkodobě působící transdermální gely. Pacient musí být důkladně poučený o jejich aplikaci na kůži (nejčastěji v oblasti ramene) a opatřeních vedoucích k eliminaci rizika přenosu T na jinou osobu. Účinek gelových forem nastupuje velmi rychle do 24 hodin

a trvá přibližně 48 hodin, což umožňuje rychle posoudit dosažený klinický efekt a individuálně přizpůsobit dávku. Nutnost každodenní aplikace však u některých nemocných zhoršuje compliance. Při denní aplikaci TST gelu je dosaženo fyziologické hladiny bez jejího kolísání, v případě potřeby může být terapie kdykoli ukončena. Jistou nevýhodou může představovat cena transdermálních gelů (3, 5, 9, 10). Podle mých klinických zkušeností pacienti dosahují nejlepšího terapeutického odpovědi (dosažení stabilní hladiny T) a subjektivní spokojenosti při TRT pomocí transdermálních gelů.

Erektilní dysfunkce u stárnoucích a její léčba

ED u stárnoucích má organickou etiologii, nejčastěji vaskulární. Kardiovaskulární morbidita s věkem narůstá s rizikem manifestace ED. S postupným nárůstem prevalence i incidence DM 2, metabolického syndromu a obezity přibývá mužů s ED. Erektilní dysfunkce u diabetiků si zasluhuje náležitou pozornost, protože může být první manifestací endoteliální dysfunkce nebo již systémové aterosklerózy včetně němé ischemie myokardu. V závislosti na věku, typu DM a jeho trvání je prevalence diabetické ED (DED) od 32–90 %. Diabetici dnes žijí déle, avšak s rizikem vývoje pozdních diabetických komplikací. V korelaci s globálním stárnutím populace očekáváme nárůst pacientů s DED v budoucnosti. Hlavní faktory hrající roli v komplexní patogenezi DED jsou diabetická neuropatie, endoteliální dysfunkce, dyslipidemie, arteriální hypertenze, venookluzivní dysfunkce, hypogonadismus, strukturální přestavba corpora cavernosa, psychogenní komponenta a vedlejší účinky léků. Klíčovou roli hraje úbytek schopnosti relaxace hladkého svalstva topořivých těles a insuficientní systém NOS. V důsledku cévních změn dochází k omezení přítoku krve do topořivých těles až u 95 % diabetiků. Chronická dysglykemie poškozuje mechanismus relaxace hladkého svalstva a vazodilatace corpora cavernosa (NO-cGMP). Neurogení ED, která vzniká při polyneuropatii autonomních i somatických nervů, participuje na 30–80 % případů ED. Diabetici mají vyšší prevalence hypogonadismu. Androgenní substituce by měla být zahájena u symptomatických diabetiků, benefitem pro výslednou kvalitu erekce je kombinace PDE5-I s TRT (11).

Léčba erektilní dysfunkce u seniorů se neliší od terapeutických postupů v nižších věkových kategoriích. Podle Guidelines EAU z roku 2017 je první linie léčby zastoupena inhibitory fosfodiesterázy 5 (PDE5-I). Moderní generace léků, PDE5-I, zasahují do probíhající erekce zabráněním degradace cGMP, který vede ke zlepšení rigidity erekce a prodloužení délky jejího trvání (4). Podávání PDE5-I je i ve stáří bezpečné za respektování závěrů Princetonského konsensu a kontraindikací, zejména užívání nitrátů při ICHS. Sexuální aktivita odpovídá mírné až střední fyzické zátěži 5–6 METs (130 W), korelátem je ujít 1,6 km za 20 minut. Pokud muž zvládá odpovídající zátěž bez problémů, můžeme mu povolit realizaci sexuální aktivity a předepisu-je PDE5-I. Důležitá je titrace dávky léku dle terapeutické odpovědi, dostatečný počet opakování a správné načasování podání PDE5-I (4). U seniorů s komorbiditami KVO a DM 2 se není třeba obávat podávání PDE5-I, protože mají výhodný profil s ohledem na bezpečnost podání. Výzkumy naznačují jejich možný vliv na hypertrofii levé komory a rané stadium srdečního selhání. PDE5-I navozují plicní a systémovou vazodilataci, zvyšují kontraktilitu myokardu, snižují tuhost tepen, apoptózu, fibrózu a hypertrofii prostřednictvím mechanismu zahrnujícího NO, cGMP a Rho-kinázy. Užívání inhibitorů PDE5 má u nemocných s kardiovaskulárními chorobami protektivní efekt na zlepšení funkce cévního endotelu, má pozitivní vliv na průtok krve koronárními tepnami, zlepšuje koronární rezervu (12, 13, 14). U seniorů trpících benigní hyperplazií prostaty je při podávání PDE5-I nezanedbatelný efekt na symptomy LUTS (Low Urinary Tract Syndrome), zejména vedou k redukci obstrukce odtoku moči. Doporučený je tadalafil 5 mg, který je v této indikaci zaregistrovaný (4). Nízkodávkovaný tadalafil 5 mg denně v kombinaci se 100 mg sildenafilu je podle mých klinických zkušeností „TOP“ perorální léčba ED u mužů s hůře léčitelnou těžkou ED – diabetiků, kardiaků, mužů po radikální prostatektomii. Suplementace androgenů (TRT) zvýší sexuální touhu a současně terapeutický efekt podávaných PDE5-I. U nonresponérů PDE5-I indikujeme lokální léčbu prostaglandinem E1. Jedná se o relativně nový způsob léčby ED. Aplikace alprostadil krému do meatu uretry je jednoduchá, dostačuje edukace nemocného a nácvik techniky aplikace na modelu. Rovněž intrakavernózní injekční léč-

ba prostaglandinem E 1 je bezpečná a účinná u diabetiků, mužů po radikální prostatektomii či s KVO. Mnohdy je jemná motorika seniorů zhoršená, tato skutečnost vyžaduje při návěku přípravy autoinjekce a autoaplikace trpělivost ze strany lékaře i nemocného. Někdy se osvědčuje, pokud aplikaci injekce provádí poučená partnerka (15). Použití podtlakových přístrojů je vhodnou metodou k dosažení erekce za předpokladu, že nemocný neužívá antikoagulační, smíří se s horší kvalitou erekce a nutností naložení těsnícího kroužku na kořen penisu. Použití kvalitních podtlakových přístrojů se uplatňuje i v penilní rehabilitaci u mužů po radikální prostatektomii, ale i u pacientů s m. Peyronie po aplikaci klostridiové kolagenázy. Z chirurgických metod při selhání konzervativní terapie ED není u seniorů doporučena venózní ligace stejně jako revaskularizace, tyto metody jsou vyhrazeny

pro mladší muže. Implantace penilní protézy je možná za předpokladu funkčního partnerského vztahu a dobrého somatického (i psychického) stavu nemocného.

Souhrn

Hlavním fyziologickým účinkem testosteronu v mužské sexuální odpovědi je regulace načasování erektivního procesu jako funkce sexuální touhy. ED stárnoucích mužů má svůj původ v doprovodných komorbiditách, nejčastější etiologie je vaskulární. V léčbě ED u stárnoucích používáme PDE5-I, u non-respondérů alprostadil v lokální či intrakavernózní aplikaci. Benefitem kombinované terapie PDE5-I s androgenní substitucí u hypogonadálních mužů je dosažení velmi dobré erekce zejména u diabetiků, mužů s KVO a metabolickým syndromem. Praktický lékař by měl pátrat po LOH u diabetiků, pacientů s metabolickým syn-

dromem, chronickou obstrukční plicní nemocí, viscerální obezitou, aterosklerózou, osteoporózou, renální insuficiencí, hemodialyzovaných, s onemocněním jater, u nemocných s únavou, návaly tepla, snížením sexuální touhy, poruchou spánku, zhoršením erekce a zmenšením objemu ejakulátu. Podle EAU by v androgenní terapii měly být upřednostněny krátkodobě působící preparáty ve formě gelů. Pacient musí být pravidelně monitorován. Benefitem TRT pro pacienta je dosažení fyziologických hladin T, zvýšení kvality života, zlepšení sexuálních funkcí, svalové síly a hmoty, zvýšení energie, kostní denzity, pocitu životní pohody a zlepšení kardiovaskulární morbidit. Vzhledem k tomu, že úmrtí na kardiovaskulární onemocnění jsou stále na prvním místě pomyšlného žebříčku, je diagnostika late-onset hypogonadismu důležitá z hlediska zlepšení morbidit i mortality na KVO a zlepšení kvality života.

LITERATURA

1. Araujo AB, Dixon JM, Suarez EA, Murad MH, et al. Endogenous testosterone and mortality in men: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96(10): 3007–3019.
2. Stárka L. Endokrinologie stárnutí. *Interní medicína pro praxi* 2002; 6: 280–289.
3. Stárka L. Mužský hypogonadismus a civilizační onemocnění. *Čas Lék Čes.* 2012; 151(2): 69–72.
4. Hatzimouratidis K, Giuliano F, Moncada I, Muneer A, Salonia A, Verze P. EAU Guidelines on male sexual dysfunction: Erectile Dysfunction and Premature Ejaculation 2017 <https://uroweb.org/guideline/male-sexual-dysfunction/>
5. Dohle GR, Arvec S, Bettocchi C, Jones TH, Kliesch S. Male Hypogonadism. Guidelines EAU 2017 <http://uroweb.org/guideline/male-hypogonadism/>
6. Fryšák Z, Karásek D, Halenka M. Hypogonadismus mužů –

- příčiny, diagnostika, léčba. *Urolog. pro Praxi* 2010; 11(2): 75–77.
7. Zitzmann M, Faber S, Nieschlag E. Association of specific symptoms and metabolic risks with serum testosterone in older men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91,1(11): 4335–4343.
8. Wang CH, Jackson G, Jones TH, Matsumoto AM, Nehra A, et al. Low testosterone associated with obesity and the metabolic syndrome contributes to sexual dysfunction and cardiovascular disease risk in men with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2011; 34(7): 1669–1675.
9. Poršová, Dutuit I. Mužský hypogonadismus. Nedostatečná funkce mužských pohlavních žláz. Praha 2005; Maxdorf, 183 s.
10. Morales A, Bella AJ, Chun S, Lee J, Assimakopoulos P, et al. A practical guide to diagnosis, management and treatment of testosterone deficiency for Canadian physicians. *Can Urol Assoc J* 2010; 4(4): 269–275.
11. Kamenov ZA. A comprehensive review of erectile dys-

function in men with diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2015; 3: 141–158.

12. Aversa A, Vitale C, Volteranni M, Fabbri A, Spera G, et al. Chronic administration of sildenafil improves markers of endothelial function in men with type 2 diabetes. *Diabet Med.* 2008; 25: 37–44.
13. Jackson G, et al. Update on clinical trials of tadalafil demonstrates no increased risk of cardiovascular adverse events. *J Sex Med* 2004; 1: 161–167.
14. Guazzi M, Vicenzi M, Arena R, et al. PDE5 inhibitors with sildenafil improves left ventricular diastolic function, cardiac geometry, and clinical status in patients with stable systolic heart failure results of a 1-year, prospective, randomized, placebo-controlled study. *Circ Heart Fail.* 2011; 4: 8–17.
15. Šrámková T. Sexuologie pro zdravotníky. Praha: Galén, 2015: 237.