

Эректильная дисфункция как проявление урогенитальной автономной нейропатии у больных сахарным диабетом 1 типа: эпидемиология, классификация, патофизиология, диагностика и методы лечения

Галстян Г.Р., Шварц Я.Г., Дубский С.А., Лепетухин А.Е., Роживанов Р.В., Курбатов Д.Г.

ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва
(директор – академик РАН И.И. Дедов)

Нарушения половой функции, характеризующиеся значительным снижением качества жизни пациентов, приводя к бесплодию и проблемам социального характера, наблюдаются более чем у 40% больных сахарным диабетом (СД).

Наиболее распространенным нарушением половой функции у больных СД является эректильная дисфункция. В статье освещены эпидемиология, классификация, патофизиология, диагностика и методы лечения эректильной дисфункции у пациентов с СД 1 типа.

Ключевые слова: урогенитальная диабетическая полинейропатия; эректильная дисфункция; нейрогенная эректильная дисфункция; васкулогенная эректильная дисфункция; смешанная эректильная дисфункция; ингибиторы ФДЭ-5

Erectile dysfunction as a manifestation of urogenital autonomic neuropathy in patients with type 1 diabetes: epidemiology, classification, pathophysiology, diagnosis and treatment options

Galstyan G.R., Shwarts Y.G., Dubskiy S.A., Lepetukhin A.E., Rozhivanov R.V., Kurbatov D.G.
Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

Sexual dysfunction characterized by a significant decline in the quality of life of patients and leading to infertility and problems in social life is diagnosed in more than 40% of patients with diabetes mellitus (DM).

Erectile dysfunction is the most common sexual disorder in DM patients. The article describes epidemiology, classification, pathophysiology, diagnostic and treatment of erectile dysfunction in T1DM patients.

Keywords: urogenital diabetic polyneuropathy; erectile dysfunction; neurogenic erectile dysfunction; vasculogenic erectile dysfunction; mixed erectile dysfunction; PDE-5 inhibitors

DOI: 10.14341/DM20142126-132

Число пациентов с сахарным диабетом (СД) во всем мире прогрессивно увеличивается. По данным International Diabetes Federation, на сегодняшний день более 371 млн человек болеют СД. На долю СД 1 типа (СД1) приходится примерно 10% от общего числа больных СД [1].

Нарушения половой функции, характеризующиеся значительным снижением качества жизни пациента, приводя к бесплодию и проблемам социального характера, наблюдаются более чем у 40% больных СД [2, 3]. Важно отметить, что половые расстройства у больных СД1 отмечаются в более молодом возрасте по сравнению с популяцией без СД [4].

Наиболее распространенным нарушением половой функции у больных СД является эректильная дисфункция (ЭД). В многочисленных исследованиях показано, что ЭД развивается у 35–55% больных СД1 [5], а риск

ЭД у больных СД в 3 раза выше по сравнению с популяцией без СД [6].

Частота развития ЭД у больных СД напрямую зависит не только от возраста пациента, но и от длительности течения основного заболевания и продолжительности периода декомпенсации углеводного обмена [7, 8]. Помимо всех прочих факторов, на развитие ЭД влияет наличие сопутствующих заболеваний, осложнений СД и эффективность проводимой терапии [9]. Так, в нескольких исследованиях изучена связь наличия ЭД и поздних диабетических осложнений и показано, что ЭД выявлялась почти в 2 раза чаще у пациентов, имеющих диабетическую нефропатию или ретинопатию [10].

Наличие ЭД у больных СД может быть косвенным признаком развития или прогрессирования атеросклеротического процесса и ишемической болезни сердца (ИБС), а также являться первым проявлением диабе-

тической нейропатии [11, 12]. Подобное исследование, проведенное Р.В. Роживановым на базе ФГБУ Эндокринологический научный центр (2005), демонстрирует сопоставимые с зарубежными данные по распространенности ЭД среди больных СД 1 и 2 типа, зависимости распространенности от возраста пациентов, длительности течения заболевания, а также взаимосвязи с уровнем компенсации углеводного обмена и наличием осложнений СД [13].

Учитывая широкую распространенность ЭД при СД1, а также понимание того, что данное состояние не только снижает качество жизни молодых пациентов, но также может быть одним из симптомов таких осложнений СД, как диабетическая нейропатия, ИБС, атеросклероз, необходим своевременный, индивидуализированный и комплексный подход к диагностике и лечению ЭД у этой категории больных.

Классификация, патофизиология ЭД

В основе классификации ЭД лежат этиология и патогенез.

Формы ЭД:

- органическая (васкулогенная, нейрогенная, эндокринная);
- психогенная;
- смешанная (органическая патология и психологический фактор);
- медикаментозная.

Функциональное состояние полового члена регулируется тонусом гладкой мускулатуры артериальных сосудов и трабекул кавернозных тел. После сексуальной стимуляции оксид азота (NO), синтезируемый после нервной и эндотелиальной активации, увеличивает концентрацию гуанилатциклазы (ГМФ). Возрастающая концентрация циклического ГМФ (цГМФ) приводит к релаксации гладкомышечных волокон, увеличению артериального притока и веноокклюзии в половом члене. Скорость распада цГМФ зависит от активности фермента 5-фосфодиэстеразы [15].

При СД в основе развития ЭД могут лежать одновременно несколько факторов (атеросклероз + нейропатия, нейропатия + психогенный фактор и др.) [14].

Эрекция полового члена регулируется различными изоформами NO-синтетазы нейронального, эндотелиального и гладкомышечного происхождения [16]. Существует несколько биохимических механизмов, объясняющих возникновение ЭД при СД. Сосудистый и нейрогенный компоненты вместе являются причинами ЭД при СД, так как известно, что эндотелиальная дисфункция приводит к развитию ишемической нейропатии, которая, в свою очередь, оказывает пагубное действие на синтез NO. В множестве исследований показано нарушение эндотелий-зависимой и нейрогенной релаксации в кавернозных телах у больных СД с ЭД. Эта находка ассоциирована с недостаточностью NO. Более того, в некоторых зарубежных исследованиях показано значительное увеличение количества

NO-синтетазасвязывающих участков в тканях кавернозных тел крыс через 2 месяца после индукции СД [17]. Вышеописанный процесс аналогичен тем, что были выявлены в других сосудистых руслах, где эндотелий-зависимая релаксация сосудистой стенки была изменена в результате нарушения синтеза NO вследствие высоких концентраций глюкозы. Таким образом, дефект активности NO-синтетазы играет определенную роль в этиологии ЭД у больных СД вследствие диффузной эндотелиальной дисфункции [18]. Было также показано, что релаксация гладкомышечных клеток в пещеристых телах у больных СД при электростимуляции была слабо выраженной из-за снижения продукции оксида азота NO-синтетазой. Более того, длительная гипергликемия индуцирует увеличение потребления никотинамидадениндинуклеотидфосфата (НАДФН), кофактора в продукции NO, снижая уровень оксида азота [19].

Избыточная генерация свободных радикалов ухудшает NO-индуцированную релаксацию и через накопление конечных продуктов гликирования (advanced glycation end-products (AGE)), циркулирующих в крови, а известно, что AGE также ответственны за развитие диабетических сосудистых осложнений [20].

Было показано, что AGE-продукты, аккумулируясь у больных СД, взаимодействуют со специфическими рецепторами тканей, которые подвергаются сосудистым поражениям.

AGE-продукты увеличивают экспрессию медиаторов сосудистого повреждения, высвобождение которых также стимулируется глюкозой [21, 22, 23].

Помимо всего прочего, механизмом, ответственным за сосудистые повреждения у больных СД, являются индукция ингибитора активатора плазминогена-1 и изменения в генах экспрессии молекул адгезии и Р-селектина [24, 25].

Все эти факторы вовлечены в патофизиологию кардиоваскулярных заболеваний, характеризующихся высокой смертностью (безболевая ишемия миокарда, внезапная сердечная смерть и др.), которые высоко ассоциированы с ЭД [26].

Нейропатия является важной составляющей в развитии диабетической ЭД. Было показано морфологическое повреждение автономных нервных волокон в тканях пещеристых тел у больных СД с ЭД [27]. Наличие периферической нейропатии считается характерным для больных с ЭД, однако снижение скорости проведения нервного импульса по нервному волокну и вариабельность сердечного ритма все же регистрируются немного чаще у больных СД и ЭД, чем у больных с ЭД и полинейропатиями иного происхождения [28].

В многочисленных работах, посвященных патологическим изменениям нервной системы у больных СД, говорится о независимом первичном поражении периферических нервных волокон [29].

Автономная нейропатия представляется основным патогенетическим фактором ЭД у пациентов с СД. Отмечено, что пациенты с проявлениями периферической нейропатии чаще страдают ЭД, чем больные СД без по-

линейропатии [30]. Наиболее популярной метаболической гипотезой является теория полиолового обмена, согласно которой избыток глюкозы при СД метаболизируется по полиоловому типу, в конечном итоге превращаясь в сорбитол и фруктозу, накопление которых в нервных клетках запускает развитие нейропатии [31]. Значимость гипергликемии в развитии диабетической нейропатии клинически подтверждается тем фактом, что при условии достижения компенсации углеводного обмена прогрессирование диабетической нейропатии снижается на 40–60% [32].

Имеет подтверждение и васкулогенная гипотеза развития нейропатии за счет обеднения эндоневрального кровотока, повышения эндоневрального сосудистого сопротивления и уменьшения оксигенации нерва. Согласно данной теории, первичными являются патологические изменения эндоневральных сосудов и связанные с ними гипоксия и ишемия [33].

Все перечисленное говорит о важной роли периферической нейропатии в развитии ЭД у пациентов с СД. Многие авторы характеризуют это состояние как «нейрогенная ЭД», обращая тем самым внимание на ведущую роль диабетической нейропатии в эректильных расстройствах у таких больных [31, 34].

Наряду с нейрогенной и васкулогенной формами ЭД при СД широко распространена эндокринная ЭД, связанная с андрогенным дефицитом [35].

В недавно проведенных исследованиях обнаружено, что NO-синтетаза является андрогензависимым ферментом [36]. Об андрогенной зависимости NO-синтетазы свидетельствует то, что в нервных клетках тазовых парасимпатических ганглиев обнаружены рецепторы к андрогенам, в которых происходит синтез NO и вазоактивного интестинального пептида [37], а также стимуляция синтеза NO в ганглиях под влиянием андрогенов [38]. При этом гипогонадизм является частым симптомом у больных СД [39]. Причины андрогенного дефицита у мужчин с СД различны. Таковыми причинами могут быть избыточная масса тела или ожирение, возрастное снижение секреции тестостерона [40].

Диагностика ЭД у больных СД

При диагностике ЭД обследование пациента проводится по классической схеме, включающей сбор анамнестических данных, осмотр, а также лабораторные и инструментальные методы.

Ключевым моментом в сборе анамнеза у пациентов с СД является оценка течения основного заболевания, наличие или отсутствие осложнений СД, информация о принимаемых лекарственных средствах.

При физикальном обследовании проводится измерение массы тела, роста, индекс массы тела, так как избыточный вес может быть причиной гипогонадизма. В некоторых случаях имеет смысл проводить дифференциальную оценку объема висцерального жира с помощью КТ-сканирования для более корректной оценки и прогнозирования рисков. Помимо этого оценивается

состояние кожных покровов, характер и интенсивность оволосения, состояние мышечной системы и половых органов [41, 42].

При физикальном обследовании, с целью диагностики нейропатии, необходимо выполнение определенного минимума неврологических диагностических методик. Наиболее информативной является оценка кавернозного рефлекса [43]. Может быть рекомендована также оценка температурной, тактильной и вибрационной чувствительности полового члена [44].

Спектр специальных методов обследования при ЭД включает гормональное исследование крови, мониторинг ночных пенильных тумесценций, интракавернозное фармакодинамическое исследование, кавернозографию, ангиографию сосудов полового члена, ультразвуковую доплерографию сосудов полового члена и определение скорости распространения нервного импульса по *n. pudendus* [45].

Все вышеперечисленные методы обследования применяются с целью диагностики ЭД любого происхождения, однако более информативным и единственным в настоящее время методом диагностики нейрогенной формы ЭД при СД является электронейромиография. К тестам, позволяющим оценить состояние сенсорных и эфферентных волокон, относятся промежностная электромиография латентного периода бульбокавернозного рефлекса, крестцовый скрытый тест, оценка вызванных дорсальных соматосенсорных потенциалов и исследование вибрационной перцептивной чувствительности. Для пациентов с СД и ЭД характерно отклонение результатов данных тестов от нормативных показателей. Например, для больных СД характерно увеличение латентного периода бульбокавернозного рефлекса [43]. Однако вышеописанные тесты не дают представления о состоянии эфферентной автономной иннервации, ответственной за эрекцию полового члена. Исходя из вышеизложенного, при регистрации отклонения результатов тестов от нормы можно лишь предположить наличие автономной нейропатии в половом члене [46].

В качестве метода непосредственного исследования автономной кавернозной иннервации может проводиться регистрация электрической активности кавернозной гладкой мускулатуры при помощи интракавернозных или поверхностных накожных электродов. Данные, полученные при помощи этого метода, позволяют оценить состояние нервно-рефлекторной функции полового члена и выявить расстройства на уровне взаимодействия кавернозных тел и нервных окончаний. При исследовании автономной кавернозной иннервации у пациентов с СД регистрируются нерегулярные потенциалы с низкой амплитудой и медленной скоростью деполяризации, а также характерна десинхронизация — парадоксальное повышение активности кавернозной ткани в ответ на введение вазоактивного препарата, в то время как у здоровых пациентов после интракавернозного введения вазоактивных препаратов потенциалы действия отсутствуют [47].

В настоящее время имеется недостаточно данных относительно специфичности и чувствительности данного метода.

Исходя из вышесказанного становится очевидным, что диагностика собственно нейрогенной формы ЭД у больных СД представляет собой сложную задачу, особенно учитывая тот факт, что на сегодняшний день не существует высокочувствительного и специфичного метода диагностики. Следует учитывать то, что нарушение эрекции нередко бывает первым симптомом развивающейся нейропатии. Предположить нейрогенную форму ЭД у пациента с СД можно при наличии других проявлений диабетической нейропатии (снижение температурной, вибрационной и болевой чувствительности, различные проявления кардиоваскулярной и гастроинтестинальной форм автономной диабетической нейропатии, нераспознаваемая гипогликемия). Отсутствие данных за наличие сосудистой недостаточности и гипогонадизма наряду с жалобами на эректильные расстройства также могут свидетельствовать о нейрогенной ЭД.

Лечение ЭД у больных СД

Каждый пациент требует индивидуального подхода в выборе метода лечения ЭД [45]. Учитывая возможность наличия у больных СД специфических осложнений, выбор средств и методов лечения ЭД должен быть обоснованным [48]. Как известно, предпочтительно использование медикаментозных методов лечения ЭД, но, что еще более важно: для эффективной терапии ЭД необходимо достижение стойкой компенсации углеводного обмена.

В настоящее время существует ряд методов местного лечения ЭД: вакуумная терапия, интракавернозная и трансуретральная фармакотерапия. Все эти методы имеют определенные недостатки, которые ограничивают их применение у больных СД, так как сопряжены с возможной травматизацией мягких тканей при интракавернозной фармакотерапии и слизистой оболочки уретры при трансуретральной фармакотерапии, что нежелательно для пациентов с СД ввиду высокого риска инфицирования микротравм [45].

На сегодняшний день препаратами выбора для лечения ЭД являются ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа (силденафил, варденафил, тадалафил, уденафил). Препараты этой группы являются модуляторами эрекции: они селективно ингибируют фермент ФДЭ-5, не оказывая прямого воздействия на гладкомышечные клетки полового члена, но усиливая действие NO, синтезирующегося в ответ на сексуальную стимуляцию. Таким образом, усиливаются физиологические процессы, отвечающие за возникновение и поддержание эрекции в ответ на сексуальную стимуляцию [45].

Многoletний опыт применения силденафила у больных с СД продемонстрировал его высокую эффективность в лечении ЭД [45, 49]. Об этом свидетельствуют также долгосрочные исследования, результаты которых говорят о возможности длительного, безопасного, эффективного применения препарата без увеличения его дозы [50].

Эффективность варденафила в лечении ЭД у больных СД была изучена в многоцентровом двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании, включившем 452 пациента. При оценке результатов исследования через 12 недель применения улучшение эрекции отмечалось у 52% и 72% мужчин, получавших 10 и 20 мг варденафила соответственно, тогда как в группе плацебо улучшение эрекции наблюдалось только у 13% больных [51].

Эффективность и безопасность тадалафила у мужчин, включая больных СД, была изучена в исследовании Fonseca V. и соавт. (2006), в котором был проведен мета-анализ данных двенадцати плацебо-контролируемых исследований у больных с ЭД, СД и без такового. В исследования были включены 1681 мужчина без СД и 637 мужчин с СД 1 и 2 типа, которые получали тадалафил, в дозах 10 и 20 мг либо плацебо в течение 12 недель. Пациенты с СД имели более выраженную ЭД, по сравнению с пациентами без СД, при этом балл по шкале оценки ЭД (МИЭФ) обратно коррелировал с уровнем HbA_{1c}. По сравнению с плацебо, тадалафил в дозах 10 мг и 20 мг достоверно улучшил ЭД в обеих группах, что сопровождалось повышением качества жизни пациентов. При этом эффективность тадалафила не зависела от степени компенсации углеводного обмена и получаемой по поводу СД терапии. Таким образом, несмотря на более тяжелую ЭД у пациентов с СД, тадалафил был эффективен и хорошо переносился [52]. Тадалафил имеет длительный период полувыведения — 17,5 ч, что обеспечивает достоверно большую длительность его действия, возвращая естественность в сексуальные отношения [53]. У пациента появляется возможность вести естественную сексуальную жизнь, что крайне актуально при наличии дополнительных психогенных факторов, отягощающих течение ЭД у больных СД [54].

Вместе с этим, по данным исследователей, у 20–40% пациентов с ЭД терапия ингибиторами ФДЭ-5 оказывается неэффективной, что в ряде случаев связано с наличием у пациентов андрогенного дефицита. Таким образом, в ряде случаев представляется целесообразным назначение комбинированной терапии андрогенами и препаратами ингибиторов ФДЭ-5 с момента постановки диагноза пациентам, обладающим вышеописанными клиническими особенностями, что повышает эффективность терапии до 93% [55, 56, 57].

Применение препаратов ингибиторов ФДЭ-5 при терапии нарушений половой функции у больных СД может иметь и дополнительное преимущество в виде уменьшения симптомов генитальной нейропатии [49].

Так, в исследовании, включившем 16 мужчин с СД 1 и ЭД в возрасте 27 [25; 29] лет с парестезиями в области ствола полового члена и нарушением чувствительности головки, получающих на протяжении 3 месяцев ингибитор ФДЭ-5, были отмечены не только полное устранение ЭД у всех пациентов (балл ЭД на фоне терапии 21 [21, 22], $p < 0,001$) и нормализация спонтанных эрекции, но и статистически значимое уменьшение жалоб, характерных для генитальной нейропатии, а также улучшение температурной чувствительности полового члена [49].

Следует отметить, что нейропротекторное действие ингибиторов ФДЭ-5 было отмечено при диабетической нейропатии. В статье G. Nackett описаны 5 клинических случаев, где пациенты с болевой формой дистальной диабетической нейропатии отмечали значительное уменьшение тяжести симптоматики после регулярного приема ингибиторов ФДЭ-5. Положительное влияние ингибиторов ФДЭ-5 можно объяснить их воздействием на эндотелиальную функцию путем улучшения кровотока по *vasa nervorum* [58].

До настоящего времени наиболее перспективными в отношении лечения болевой формы диабетической полинейропатии являлись препараты альфа-липоевой (тиоктовой) кислоты [59]. В нескольких зарубежных и одном отечественном плацебо неконтролируемом исследовании показана эффективность данных препаратов в отношении лечения как диабетической полинейропатии в целом, так и нейрогенной ЭД в частности. Однако следует учитывать, что эффект имел краткосрочный характер и определялся временем внутривенных инфузий [60].

Однако, несмотря на достаточно широкий выбор средств для консервативной терапии ЭД у пациентов с СД1, существует группа больных, у которых данные методы лечения остаются неэффективными. В таком случае пациентам показано хирургическое лечение — фаллоэндопротезирование.

Заключение

ЭД у молодых пациентов с СД представляет собой серьезную проблему ввиду достаточно широкой распространенности, а также влияния на психологическое состояние больных и качество жизни в целом.

Из всего вышеизложенного становится ясно, что на сегодняшний день в арсенале врача имеется широкий спектр различных методов диагностики ЭД, однако до сих пор не разработано высокоспецифичного и чувствительного метода диагностики именно нейрогенной формы ЭД. Важно учитывать, что своевременная диагностика с правильным определением формы ЭД позволяет обоснованно и взвешенно подобрать терапию для каждого конкретного пациента.

Лечение ЭД у больных СД1 должно быть комплексным и направленным не только на улучшение собственно эректильной функции, а также на устранение патогенетических факторов развития ЭД, таких как хроническая гипергликемия, дислипидемия, андрогенный дефицит. В настоящее время предпочтение отдается медикаментозным методам лечения, лидирующее место среди которых занимают препараты из группы ингибиторов ФДЭ-5 типа благодаря высокой эффективности, безопасности и удобству в применении для пациентов. Стоит отметить, что препараты данной группы обладают нейропротективным действием, что особенно важно для пациентов именно с нейрогенной формой ЭД, однако данный вопрос требует дальнейшего углубленного изучения.

Таким образом, несмотря на большие достижения в разработке методов диагностики и лечения ЭД, по-прежнему остается много нерешенных проблем, требующих дальнейших исследований.

Информация о конфликте интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией рукописи.

Список литературы

1. International Diabetes Federation. 2013. Available from: <http://www.idf.org/worlddiabetesday/toolkit/gp/facts-figures/>
2. Berrada S, Kadri N, Mechakra-Tahiri S, Nejjar C. Prevalence of erectile dysfunction and its correlates: a population-based study in Morocco. *Int J Impot Res* 2003;15 Suppl 1:1–3. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ijir.3900968>
3. Mak R, Backer GD, Kornitzer M, De Meyer JM. Prevalence and Correlates of Erectile Dysfunction in a Population-based Study in Belgium. *European Urology* 2002;41(2):132–138. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0302-2838\(01\)00029-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0302-2838(01)00029-X)
4. Роживанов РВ, Сунцов ЮИ, Курбатов ДГ. Эректильная дисфункция у больных сахарным диабетом по данным контрольно-эпидемиологических исследований. *Сахарный диабет*. 2009;2: 51–54. [Rozhivanov RV, Sunstov YI, Kurbatov DG. Erectile dysfunction in patients with diabetes mellitus: results of epidemiological monitoring. *Diabetes mellitus* 2009; (2):51–54.] DOI: <http://dx.doi.org/10.14341/2072-0351-5398>
5. Bancroft J, Gutierrez P. Erectile Dysfunction in Men With and Without Diabetes Mellitus: a Comparative Study. *Diabet. Med* 1996;13(1):84–89. DOI: [http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9136\(199601\)13:13.3.CO;2-1](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1096-9136(199601)13:13.3.CO;2-1)
6. Schiel R, Müller UA. Prevalence of sexual disorders in a selection-free diabetic population (JEVIN). *Diabetes Research and Clinical Practice* 1999;44(2):115–121. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0168-8227\(99\)00012-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0168-8227(99)00012-1)
7. Vinik A, Richardson D. Erectile dysfunction in diabetes. *Diabetes Rev* 1998;6(1):16–33.
8. Romeo JH, Seftel AD, Madhun ZT, Aron DC. Sexual function in men with diabetes type 2: association with glycemic control. *The Journal of Urology* 2000;163(3):788–791. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5347\(05\)67805-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5347(05)67805-6)
9. Shiri R, Koskimäki J, Hakama M, Häkkinen J, Tammela TLJ, Huhtala H, et al. Effect of chronic diseases on incidence of erectile dysfunction. *Urology* 2003;62(6):1097–1102. PMID: 14665363.
10. Seyoum B. Impotence in Ethiopian diabetic men. *East Afr Med J* 1998;75(4):208–210. PMID: 9745835.
11. Han PY, Ezquerro R, Pan K, Hwang S, Chung Y, Lu J. Comorbidities Associated with Diabetic Foot Complications Among Asian Americans in Southern California. *Journal of the American Podiatric Medical Association* 2003;93(1):37–41. DOI: <http://dx.doi.org/10.7547/87507315-93-1-37>
12. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 2003;26(5):1553–1579. PMID: 12716821.

13. Роживанов РВ. Эректильная дисфункция у больных сахарным диабетом: скрининг, структура, прогностическое значение. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М; 2005. 120с. [Rozhivanov RV. Erekttil'naya disfunktsiya u bol'nykh sakharnym diabetom: skrin-ing, struktura, prognosticheskoe znachenie. [dissertation]. Moscow; 2005. 120p.]
14. Nusbaum MR. Erectile dysfunction: prevalence, etiology, and major risk factors. *J Am Osteopath Assoc* 2002;102(12 Suppl 4):1–6.
15. Rajfer J, Aronson WJ, Bush PA, Dorey FJ, Ignarro LJ. Nitric Oxide as a Mediator of Relaxation of the Corpus Cav-ernosum in Response to Nonadrenergic, Noncholinergic Neurotransmission. *N Engl J Med* 1992;326(2):90–94. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM1992010932620203>
16. Gonzalez CM, Brannigan RE, Bervig T, Zelner D, Podlasek CA, McKenna KE, et al. Protein and gene expression of nitric oxide synthase isoforms I and III in the rat penile shaft. *J Androl* 2001;22:54–61.
17. Sullivan ME, Keoghane SR, Miller MAW. Vascular risk factors and erectile dysfunction. *BJU International* 2002;87(9):838–845. DOI: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1464-410x.2001.02211.x>
18. Sullivan M. Nitric oxide and penile erection: Is erec-tile dysfunction another manifestation of vascular dis-ease. *Cardiovascular Research* 1999;43(3):658–665. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0008-6363\(99\)00135-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0008-6363(99)00135-2)
19. Cartledge JJ, Eardley I, Morrison JFB. Impairment of corpus cavernosal smooth muscle relaxation by glycosylated human haemoglobin. *BJU International* 2001;85(6):735–741. DOI: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1464-410x.2000.00599.x>
20. Cartledge JJ, Eardley I, Morrison JF. Advanced glycation end-products are responsible for the impairment of corpus cavernosal smooth muscle relaxation seen in diabetes. *Br J Urol Int* 2001;87(4):402–407.
21. Ferrara N. Molecular and biological properties of the vascular endothelial growth factor family of proteins. *Endocrine Reviews* 1992;13(1):18–32. DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/er.13.1.18>
22. Hirata C, Nakano K, Nakamura N, Kitagawa Y, Shigeta H, Hasegawa G, et al. Advanced Glycation End Products Induce Expression of Vascular Endothelial Growth Factor by Retinal Müller Cells. *Biochemical and Biophys-ical Research Communications* 1997;236(3):712–715. DOI: <http://dx.doi.org/10.1006/bbrc.1997.7036>
23. Sárman B, Tóth M, Somogyi A. Role of endothelin-1 in dia-betes mellitus. *Diabetes Metab. Rev* 1998;14(2):171–175. DOI: [http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-0895\(199806\)14:2<3.CO;2-G](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1099-0895(199806)14:2<3.CO;2-G)
24. Marfella R, Quagliaro L, Nappo F, Ceriello A, Giug-liano D. Acute hyperglycemia induces an oxidative stress in healthy subjects. *J. Clin. Invest* 2001;108(4):635–636. DOI: <http://dx.doi.org/10.1172/JCI13727>
25. Marfella R, Nappo F, De Angelis L, Paolisso G, Tagliamonte MR, Giugliano D. Hemodynamic effects of acute hyperglycemia in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2000;23(5):658–663. DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/diacare.23.5.658>
26. Reiter AS. Carnitine and its role in cardiovascular disease. *Heart Dis* 1999;1(12):108–113.
27. Lincoln J, Crowe R, Blacklay PF, Pryor JP, Lumley JS, Burnstock G. Changes in the VIPergic, cholinergic and adrenergic innervation of human penile tissue in diabetic and non-diabetic impotent males. *J Urol* 1987;137(5):1053–1059. PMID: 2437329.
28. Hecht MJ, Neundörfer B, Kiesewetter F, Hilz MJ. Neu-ropathy is a major contributing factor to diabetic erectile dysfunction. *Neurological Research* 2001;23(6):651–654. DOI: <http://dx.doi.org/10.1179/016164101101198965>
29. Harati Y. Diabetes and the nervous system. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 1996;25(2):325–359. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0889-8529\(05\)70327-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0889-8529(05)70327-3)
30. Veves A, Webster L, Chen TF, Payne S, Boulton AJM. Aetiopathogenesis and Management of Impotence in Diabetic Males: Four Years Experience from a Com-bined Clinic. *Diabetic Medicine* 1995;12(1):77–82. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-5491.1995.tb02067.x>
31. Hakim LS, Goldstein I. Diabetic sexual dysfunction. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 1996;25(2):379–400. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0889-8529\(05\)70329-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0889-8529(05)70329-7)
32. Stevens MJ, Feldman EL, Greene DA. Diabetic peripheral neuropathy. Current therapy of diabetes mellitus. Eds. R. A. Defronzo. St. Louis: Mosby. 1998:160–165.
33. Балаболкин МИ, Клебанова ЕМ, Креминская ВМ. Па-тогенез ангиопатий при сахарном диабете. *Сахарный диабет*. 1999;1: 2–9. [Balabolkin MI, Klebanova EM, Kreminskaya VM. Patogenez angiopatii pri sakharnom diabete. *Diabetes mellitus*. 1999;(1):2–8.] Available from: <http://endojournals.ru/index.php/dia/article/view/5725> DOI: <http://dx.doi.org/10.14341/2072-0351-5725>.
34. Калинин СЮ, Роживанов РВ. Нейрогенные нарушения по-ловой функции у мужчин, страдающих сахарным диабетом. *Врач*. 2006;(1):48–51. [Kalinchenko SYu, Rozhivanov RV. Neuro-gennye narusheniya polovoy funktsii u muzhchin, stradayushchikh sakharnym diabetom. *Vrach*. 2006;(1): 48–51.]
35. Курбатов ДГ, Роживанов РВ, Приймак ДВ. Эректильная дисфункция у больных сахарным диабетом. *Русский медицинский журнал*. 2009;17(25):1672–1676. [Kurba-tov DG, Rozhivanov RV, Priymak DV. Erekttil'naya disfunktsiya u bol'nykh sakharnym diabetom. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2009; 17(25):1672–1676.]
36. Rossi P, Menchini Fabris F, Fiorini I, Palego P, Simi S, Rossi B, et al. Comparison between plasma concentrations of testosterone, nitric oxide and endothelin 1–2 in penile and brachial venous blood: preliminary results in men with psychogenic impotence. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 1998;52(7–8):308–310. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0753-3322\(98\)80026-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0753-3322(98)80026-7)
37. Schirar A, Chang C, Rousseau JP. Localization of Androgen Recep-tor in Nitric Oxide Synthase- and Vasoactive Intestinal Peptide-Containing Neurons of the Major Pelvic Ganglion Innervating the Rat Penis. *Journal of Neuroendocrinology* 2003;9(2):141–150. DOI: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2826.1997.00557.x>
38. Schiavi RC, White D, Mandeli J, Schreiner-Engel P. Hor-mones and nocturnal penile tumescence in healthy aging men. *Arch Sex Behav* 1993;22(3):207–215. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/BF01541766>
39. Alexopoulou O, Jamart J, Maiter D, Hermans MP, De Hertogh R, De Nayer P, et al. Erectile dysfunction and lower androgenicity in type 1 diabetic patients. *Diabetes Metab* 2001;27(3):329–336. PMID: 11431598.
40. Cunningham MJ. Leptin's Actions on the Repro-ductive Axis: Perspectives and Mechanisms. *Biol-ogy of Reproduction* 1999;60(2):216–222. DOI: <http://dx.doi.org/10.1095/biolreprod60.2.216>
41. Лоран ОБ, Щеплев ПА, Нестеров СН, Кухаркин СА. Современ-ные методы диагностики и лечения эректильных дисфункций. *Русский медицинский журнал*. 2000; 8 (3): 130–134. [Loran OB, Shcheplev PA, Nesterov SN, Kukharkin SA. Sovremennye metody diagnostiki i lecheniya erekttil'nykh disfunktsiy. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2000;8(3):130–134.]
42. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Максимова МА. Федеральная целевая программа «Сахарный диабет». Методические реко-мендации. Москва; 2002. [Dedov II, Shestakova MV, Maksimova MA. Federal'naya tselevaya programma «Sakharnyy diabet». *Metodicheskie rekomendatsii*. Moscow; 2002.]

43. Тиктинский ОЛ, Михайличенко ВВ. Андрология. Москва: Медиа Пресс; 1999. [Tiktinskiy OL, Mikhaylichenko VV. Andrologiya. Moscow:Media Press;1999.]
44. Роживанов РВ, Бондаренко ОН, Удовиченко ОВ, Калинин СЮ, Сунцов ЮИ, Глебов СП. Физикальное неврологическое обследование как скрининг-метод диагностики нейрогенной эректильной дисфункции у больных сахарным диабетом. *Врач.* 2005;(5):29–30. [Rozhivanov RV, Bondarenko ON, Udovichenko OV, Kalinchenko SYu, Suntsov Yul, Glebov SP. Fizikal'noe nevrologicheskoe obsledovanie kak skрининг-metod diagnostiki neyrogennoy erektil'noy disfunktsii u bol'nykh sakharnym diabetom. *Vrach.* 2005;(5):29–30.]
45. Коган МИ, Калинин СЮ, Роживанов РВ. Нарушения половой функции у мужчин при сахарном диабете. Руководство для врачей. Под редакцией М.И. Когана. Москва; 2005. 218 с. [Kogan MI, Kalinichenko SYu, Rozhivanov RV. Narusheniya polovoy funktsii u muzhchin pri sakharnom diabete. *Rukovodstvo dlya vrachev.* Ed. by M.I. Kogana. Moskva; 2005. 218 p.]
46. Мазо ЕБ, Дмитриев ДГ, Худoley ДЮ. Сравнительная оценка показателей электромиографии полового члена и данных микроскопии кавернозной ткани у больных с эректильной дисфункцией в диагностике кавернозной иннервации. *Андрология и генитальная хирургия.* 2000; (1): 55–56. [Mazo EB, Dmitriev DG, Khudoley DYu. Sravnitel'naya otsenka pokazateley elektromiografii polovogo chlena i dannyykh mikroskopii kavernoznoy tkani u bol'nykh s erektil'noy disfunktsiey v diagnostike kavernoznoy inervatsii. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya.* 2000; (1): 55–56.]
47. Aggour A, Mostafa H, El-Shawaf H. Evaluation of the role of corpus cavernosum electromyography as a noninvasive diagnostic tool in male erectile dysfunction. *Int Urol Nephrol* 1998;30(1):75–79.
48. Зубарев АР, Митькова МД, Корякин МВ, Митьков ВВ. Ультразвуковая диагностика наружных половых органов у мужчин. Москва: Видар; 1999. [Zubarev AR, Mit'kova MD, Koryakin MV, Mit'kov VV. Ul'trazvukovaya diagnostika naruzhnykh polovykh organov u muzhchin. Moscow: Vidar; 1999.]
49. Курбатов ДГ, Роживанов РВ. Возможности терапии генитальной нейропатии ингибиторами фосфодиэстеразы 5 типа у больных сахарным диабетом. *Урология.* 2009;(5):48–49. [Kurbatov DG, Rozhivanov RV. Vozmozhnosti terapii genital'noy neyropatii ingibitorami fosfodiesterazy 5 tipa u bol'nykh sakharnym diabetom. *Urologiya.* 2009;(5):48–49.]
50. Рафальский ВВ. Подходы к рациональному выбору ингибиторов фосфодиэстеразы 5 типа. *Фарматека.* 2004; 96(19/20):64–71. [Rafal'skiy VV. Podkhody k ratsional'nomu vyboru ingibitorov fosfodiesterazy 5 tipa. *Farmateka.* 2004; 96(19/20):64–71]
51. Goldstein I, Young JM, Fischer J, Bangert K, Segerson T, Taylor T. Vardenafil, a New Phosphodiesterase Type 5 Inhibitor, in the Treatment of Erectile Dysfunction in Men With Diabetes: A multicenter double-blind placebo-controlled fixed-dose study. *Diabetes Care* 2003;26(3):777–783. DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/diacare.26.3.777>
52. 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(11):1914–1923. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-004-1549-6>
53. Giuliano F, Varfese L. Tadalafil: a novel treatment for erectile dysfunction. *Eur. Heart. J. European Heart Journal Supplements* 2002;4(suppl. H):24–31. Available from: http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/4/suppl_H/H24.full.pdf
54. Saenz de Tejada, I, Anglin G, Knight JR, Emmick JT. Effects of Tadalafil on Erectile Dysfunction in Men With Diabetes. *Diabetes Care* 2002;25(12):2159–2164. DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/diacare.25.12.2159>
55. Yassin A, Diede HE, Saad F, Traish A. Combination therapy of Tadalafil & Testosterone in hypogonadal non-responders. *International Journal of Impotence Research* 2003;15(Suppl. 6):27.
56. Роживанов РВ, Курбатов ДГ. Особенности терапии эректильной дисфункции у пациентов с гипогонадизмом. *Врач.* 2009;(3): 65–69. [Rozhivanov RV, Kurbatov DG. Osobennosti terapii erektil'noy disfunktsii u patsientov s gipogonadizmom. *Vrach.* 2009;(3): 65–69.]
57. Роживанов РВ, Лепетухин АЕ, Дубский СА, Курбатов ДГ. Особенности коррекции сексуальной дисфункции у мужчин, больных сахарным диабетом. *Сахарный диабет.* 2010;(3):30–31. [Rozhivanov R, Lepetukhin A, Dubskiy S, Kurbatov D. Peculiarities of correction of sexual function in men presenting with diabetes mellitus. *Diabetes mellitus.* 2010;(3):30–31.] DOI: <http://dx.doi.org/10.14341/2072-0351-5484>
58. Hackett G. PDE5 inhibitors in diabetic peripheral neuropathy. *International Journal of Clinical Practice* 2006;60(9):1123–1126. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1742-1241.2006.01087.x>
59. Ziegler D. Clinical aspects, diagnosis and therapy of diabetic neuropathy. *Ther Umsch* 1996;53(12):948–957. PubMed PMID: 9036573.
60. Mijnhout, GS, Alkhalaf A, Kleefstra N, Bilo H.J.G. Alpha lipoic acid: a new treatment for neuropathic pain in patients with diabetes. *The Netherlands Journal of Medicine* 2010;64(4):158–162.

Галстян Гагик Радикович

д.м.н., профессор, зав. отделением терапевтических и хирургических методов лечения диабетической стопы, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва

Шварц Яна Григорьевна

аспирант отделения андрологии и урологии, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва

E-mail: dr.shwarts@mail.ru

Дубский Сергей Анатольевич

д.м.н., врач уролог-андролог отделения андрологии и урологии, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва

Лепетухин Александр Евгеньевич

к.м.н., врач уролог-андролог отделения андрологии и урологии, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва

Роживанов Роман Викторович

к.м.н. старший научный сотрудник отделения андрологии и урологии, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва

Курбатов Дмитрий Геннадьевич

д.м.н., профессор, зав. отделением андрологии и урологии, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва