

Tadalafilio vieta gydant gerybinę prostatos hiperplaziją vyrams, turintiems erekcijos sutrikimų

Ieva Rimaitė¹, dr. Albertas Čekauskas^{1, 2}

¹Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas

²Vilniaus universiteto ligoninės *Santaros* klinikų Urologijos skyrius

Gerybinė prostatos hiperplazija ir erekcijos sutrikimai

Gerybinė prostatos hiperplazija (GPH) – tai priešinės liaukos (prostatos) padidėjimas, kuris gali sukelti įvairius šlapinimosi sutrikimus. Tai vyresnio amžiaus vyrų liga, nes su amžiumi veša prostatos jungiamasis audinys, kita lygiųjų raumenų tonusas, todėl pasireiškia šlapinimosi sutrikimai. Ligai progresuojant, gali išsivystyti įvairios komplikacijos, pavyzdžiui, šlapimo takų infekcijos, ūminis šlapimo susilaikymas, lėtinis inkstų nepakankamumas, lytinės funkcijos sutrikimai [1]. Pagrindinės GPH priežastys yra vyresnis amžius (>40 metų), šeiminė anamnezė ir žalingi gyvenimo įpročiai – nutukimas, mažas fizinis aktyvumas, rūkymas [2]. GPH dažniausiai diagnozuojama išklausus paciento nusiskundimus, tarp kurių gali būti dažnas šlapinimasis dieną ir naktį, skubus noras šlapintis, sunkumas pradėti šlapintis ar susilpnėjusi šlapimo srovė. Diagnozei patikslinti galima atlikti fizinę apžiūrą – patikrinti, ar prostata yra padidėjusi, nustatyti prostatos specifinio antigeno baltymo koncentraciją kraujo serume, atlikti ultragarsinį tyrimą, kuriuo pamatuojamas prostatos dydis [3].

Nepaisant to, kad apie GPH ir jos diagnozavimą bei gydymą kalbama vis dažniau, erekcijos sutrikimai ir seksualinė sveikata yra temos, kurios sulaukia mažiau dėmesio, nors, Europos urologų draugijos duomenimis, 58–80 proc. vyrų, sergančių GPH, turi erekcijos sutrikimų [4].

Erekcijos funkcijos sutrikimas arba erekcijos disfunkcija (ED) yra būklė, kai nepavyksta pasiekti ir (arba) palaikyti reikiamo varpos standumo, reikalingo pilnaverčiam lytiniam aktui atlikti [5]. Erekcijos sutrikimai diagnozuojami įvertinus paciento nusiskundimus ir naudojant *Tarptautinę erekcijos funkcijos rodiklio klausimyną* [6]. Lytinės funkcijos sutrikimai gali daryti įtaką paciento ir jo partnerės psichologinei sveikatai – gali atsirasti nerimo sutrikimai, depresija, socialinė izoliacija. Neatsiejama ir fizinė sveikata – padidėja širdies ir kraujagyslių sistemos ligų tikimybė, smegenų kraujotakos sutrikimai ir bendrasis mirštamumas, todėl erekcijos sutrikimai reikšmingai paveikia gyvenimo kokybę [7].

Kaip turėtų būti koreguojamas gyvenimo būdas?

GPH ir erekcijos sutrikimai turi būti gydomi ne tik medikamentais, bet ir keičiant paciento žalingus gyvenimo įpročius. Remiantis tyrimų duomenimis, reguliarus fizinis aktyvumas atlieka svarbų vaidmenį gerinant seksualinę sveikatą ir erekcijos sutrikimus. Fiziniai pratimai ir reguliarus vaikščiojimas sumažina lėtinio uždegimo procesus organizme ir gali tapti pagrindiniu veiksniu, lemiančiu prostatos sveikatą. Taigi vidutinio sunkumo fizinis aktyvumas efektyviai paveikia lytinę sveikatą ir gali užkirsti kelią ankstyviems erekcijos funkcijos sutrikimams [8].

Remiantis daugiau nei 3 dešimtmečius atliktų tyrimų duomenimis, nustatyta, kad yra sąsaja tarp rūkymo ir erekcijos funkcijos sutrikimų. Rūkymo trukmė ir pakmėčių skaičius turi įtakos ED išsivystymui, o rūkymo atsikymas gali padėti išgydyti erekcijos sutrikimus, kai buvo rūkoma trumpą laikotarpį [9]. Patofiziologinio proceso metu rūkymas mažina varpos neuronų ekspresiją ir kraujagyslių endotelio vientisumą. Taip pat rūkymas siejamas su sumažėjusiu testosterono lygiu, būtent šis ryšys paaiškina ir GPH išsivystymo riziką [10–12].

Kitas žalingas įprotis, kurio rekomenduojama atsisakyti, yra alkoholis. Būtent jo koreliaciją sunkiau nustatyti kalbant apie GPH ir ED ryšį. Remiantis kai kuriais tyrimais, mažas alkoholio kiekio suvartojimas gali turėti teigiamą įtaką erekcijos sutrikimams bendrojoje populiacijoje, bet kiti šiai teorijai prieštarauja [13, 14]. Ištyrus atskiras populiacijas, įrodyta, kad net ir mažas alkoholio vartojimas turi įtakos erekcijos sutrikimų išsivystymui [15].

Nutukimas ir dislipidemija yra svarbus rizikos veiksnys vertinant erekcijos sutrikimų vystymąsi dėl endotelio pažeistos ir ilgalaikių uždegiminių procesų organizme. Statinai yra pirmojo pasirinkimo medikamentai dislipidemijai gydyti ir apsaugo kraujagyslių endotelį. Statinai gerina ir erekcijos funkciją. Cukriniu diabetu sergantiems pacientams tikimybė turėti erekcijos sutrikimų yra 35–90 proc., o sutrikimai išsivysto 10–15 metų anksčiau nei tiems, kurie neserga cukriniu diabetu. Pastebėta, kad pasireiškia sunkesnė ED forma ir prastesnė bendra gyvenimo kokybė [16]. Ryšys tarp metabolinio sindromo ir GPH buvo

žinomas jau 1966 metais [17]. Įvairūs tyrimai patvirtina, kad hiperinsulinemija ir diabetas yra rizikos veiksniai, skatinantys vystytis GPH. Vertinant simptominę GPH, diskutuojama ir apie insulino lygį, kaip apie atskirą rizikos veiksnį, – stimuliuojamas prostatos augimas, veikiant insulino augimo faktoriaus receptorius [18]. Antsvorio sumažinimas yra tiesiogiai susijęs su erekcijos funkcijos pagerėjimu. Būtent visceralinis nutukimas yra susijęs ir su GPH. Neseniai atliktoje 19 studijų metaanalizėje nurodoma, kad kūno masės indeksas jaunystėje turi įtakos net GPH fenotipui (buvo atlikta sonografinė studija su 222 jaunais vyrais, kurie siekė medicininio ištyrimo dėl nevaisingumo) [19, 20].

Tadalafilio efektyvumas

Pirmojo pasirinkimo medikamentai erekcijos sutrikimams gydyti yra fosfodiesterazės 5 inhibitoriai (FDE5i). Tadalafilis yra FDE5i, atliekantis 2 pagrindines indikacijas. Jis skiriamas erekcijos sutrikimams ir GPH gydyti. Jis gali būti skiriamas kaip monoterapija arba kartu su kitais vaistais. Tadalafilis selektyviai ir laikinai slopina ciklinio guanozino monofosfato (cGMF) irimą sukeliančią 5 tipo fosfodiesterazę (FDE5). Tuo atveju, kai seksualinės stimuliacijos metu lokaliai išsiskiria azoto oksido, dėl tadalafilio sukkelto FDE5 slopinimo akytkūnyje padidėja cGMF kiekis. Dėl to atsipalaiduoja lygieji raumenys, į varpos audinius priteka kraujas ir pasireiškia erekcija. Tadalafilis gydant erekcijos funkcijos sutrikimą poveikio nesukelia, jeigu nėra seksualinės stimuliacijos. Poveikis, kurį FDE5i sukelia cGMF koncentracijai akytkūnyje, pasireiškia ir lygiesiems prostatos raumenims, šlapimo pūslei ir jų aprūpinimui krauju. Sukeltas kraujagyslių atpalaidavimas pagerina kraujotaką, o tai gali būti mechanizmas, kuriuo sumažinami GH simptomai. Toks poveikis kraujagyslėms gali būti papildytas šlapimo pūslės aferentinių nervų aktyvumo slopinimu ir prostatos bei šlapimo pūslės lygiųjų raumenų atpalaidavimu [21]. FDE5 yra fermentas, kurio būna lygiuosiuose akytkūnio, kraujagyslių ir vidaus organų raumenyse, griaučių raumenyse, trombocituose, inkstuose, plaučiuose ir smegenelėse. FDE5 tadalafilis veikia stipriau nei kitas fosfodiesterazės. FDE5 tadalafilis veikia >10 000 kartų stipriau negu FDE1, FDE2 ir FDE4, tai yra fermentus, kurių yra širdyje, smegenyse, kraujagyslėse, kepenyse ir kituose organuose [22].

Tadalafilio efektyvumas buvo stebimas atsitiktinių imčių, dvigubai aklame, placebo kontroliuojamame tyrime, kurį sudarė 6 klinikinės studijos. Tyrimas buvo atliekamas 12 savaičių. Jame dalyvavo 1 913 pacientų, kurie buvo vyresni nei 18 metų ir turėjo erekcijos sutrikimų. Tiriamieji buvo suskirstyti į skirtingus pogrupius pagal medikamentines tadalafilio dozes – 2,5 mg (n=394), 5 mg (n=923) ir placebo (n=596). Pacientai vartojo 1 dozę per dieną, o po kiekvieno lytinio akto pildė *Seksualinio kontakto profilį*, opriš atliekant tyrimą – *Tarptautinį erekcijos funkcijos rodiklio klausimyną*, kurį turėjo pakartotinai užpildyti 4

savaičių intervalais. Pogrupiai buvo skirstomi pagal tam tikrus veiksnius: etninė grupė, amžius, kūno masės indeksas, alkoholio suvartojimas, rūkymas, gretutinės ligos (pa-vydzdiui, cukrinis diabetas, širdies ir kraujagyslių ligos, dislipidemija), kartu vartojami vaistai (antihipertenziniai vaistai, statinai) ir erekcijos sutrikimų charakteristikos (trukmė, etiologija, sunkumas, ankstesnis FDE5i vartojimas). Pacientų amžiaus vidurkis buvo 58 metai (nuo 20,7 iki 83,2 metų). Trečdalis pacientų buvo nutukę (kūno masės indeksas – 30 kg/m²), >50 proc. vartojo alkoholį, >15 proc. rūkė. Beveik pusė visų tiriamųjų sirgo širdies ir kraujagyslių ligomis, 28 proc. sirgo cukriniu diabetu, 38 proc. – hipertenzija, 90 proc. tiriamųjų mažiausiai 1 metus turėjo vidutinio sunkumo (n=1 170, 61,2 proc.) arba sunkius (n=453, 23,7 proc.) erekcijos sutrikimus ir beveik pusė pacientų anksčiau buvo gydyti FDE5i. Tyrimų rezultatai atskleidė, kad tiek 2,5 mg, tiek 5 mg tadalafilio dozė, skiriama 1 k./p., buvo veiksminga įvairiuose pacientų pogrupiuose. Pacientams, gydytiems placebo grupėje, vidutinis pagerėjimas nepasiekė bendro minimalaus kliniškai svarbaus skirtumo slenksčio nė viename iš pogrupių. Pacientai, kurie buvo gydomi 2,5 mg arba 5 mg tadalafilio 1 k./p., išskyrus tuos, kurie rūkė, vartojo alkoholį, kūno masės indeksas buvo ≥30 kg/m², turėjo erekcijos sutrikimų, ir ne baltosios rasės pacientai, gydomi 2,5 mg tadalafilio.

Tadalafilio 5 mg dozė reikšmingai pagerino erekcijos funkciją visoms etninėms grupėms, tačiau dėl nedidelio ne baltosios rasės žmonių skaičiaus (13,2 proc. visos populiacijos) tolesnė analizė pagal etnines grupes nebuvo atlikta. Kituose tyrimuose tadalafilis buvo veiksmingas visose etninėse grupėse [23].

Remiantis placebo grupės rezultatais, pakoreguotas vidutinis pagerėjimas pasiekė minimalų kliniškai reikšmingą skirtumą nutukusių pacientų grupėje, kurie buvo gydomi 5 mg, o ne 2,5 mg tadalafilio doze. Šis nuo dozės priklausomas atsakas gali atsirasti ne tik dėl vaisto koncentracijos, bet ir dėl su metaboliniu sindromu susijusių uždegiminių procesų organizme. Svarbu paminėti, kad didelis kūno masės indeksas yra tiesiogiai susijęs su didesne erekcijos funkcijos sutrikimų rizika [24], o antsvorio mažinimas ir didesnis fizinis aktyvumas gali pagerinti nutukusių vyrų ED [25]. Tyrimo autoriai priėjo prie išvados, kad gyvenimo būdo keitimas (reguliarus fizinis aktyvumas, visavertė mityba, antsvorio mažinimas) yra susijęs su reikšmingu prostatos ir seksualinės funkcijos pagerėjimu bei turi įtakos atsakui į gydymą [26].

Rūkymas yra labai reikšmingas erekcijos funkcijos pablogėjimo rizikos veiksnys pacientams, kurie serga ir gretutinėmis ligomis, nes rūkymo žala yra susijusi su širdies ir kraujagyslių ligomis, neurologiniais sutrikimais ir būtent kraujagyslių endotelio pažeida [27–29]. Nustatyta, kad vartojantiems 5 mg tadalafilį buvo pastebėtas didesnis pagerėjimas, palyginti su vartojusiais 2,5 mg doze. Reguliarus alkoholio vartojimas neturėjo akivaizdaus poveikio tadalafilio veiksmingumui – šie duomenys pa-

1 lentelė. Tadalafilio sukeltų nepageidaujamų reiškinių, apie kuriuos pranešė ≥ 2 proc. pacientų skirtingų dozių (placebo, 2,5 mg ir 5 mg) grupėse, atvejų skaičius (n, proc.)

Nepageidaujami reiškiniai	Placebo grupė (n=596), proc.	Tadalafilis 2,5 mg (n=394), proc.	Tadalafilis 5 mg (n=923), proc.
Galvos skausmas	(27), 4,5	(10), 2,5	(64), 6,9
Nosies užgulimas	(20), 3,4	(18), 4,6	(28), 3
Nugaros skausmas	(15), 2,5	(11), 2,8	(33), 3,6
Dispepsija	(9), 1,5	(9), 2,3	(37), 4
Gripo simptomai	(15), 2,5	(16), 4,1	(15), 1,6
Raumenų skausmas	(7), 1,2	(6), 1,5	(19), 2,1
Viršutinių kvėpavimo takų infekcija	(4), 0,7	(9), 2,3	(15), 1,6
Sinusitas	(10), 1,7	(10), 2,5	(4), 0,4
Bronchitas	(7), 1,2	(14), 3,6	0
Kosulys	(5), 0,8	(8), 2	(7), 0,8

pildo ankstesnius stebėjimus, rodančius, kad sisteminiams tadalafilio poveikiui alkoholio vartojimas įtakos nedaro [30]. Vyrams, kuriems buvo lengvas, vidutinio sunkumo ar sunkus erekcijos funkcijos sutrikimas, reikšmingas gydymo poveikis buvo pastebėtas pagal visus 3 parametrus vartojant abi dozes, tačiau didesnė dalis pasiekė bendrą minimalaus kliniškai svarbaus skirtumo kriterijų vartojant 5 mg dozę. Taip pat buvo vertinamas *Seksualinio kontakto profilis* ir pacientų pildomas *Tarptautinis erekcijos funkcijos rodiklio klausimynas*. Šie rezultatai parodė didžiausią efektyvumą gydant 5 mg tadalafilium. Pagal šį rodiklį vertinimus erekcijos funkcijos sutrikimai normalizavosi 66,1 proc. pacientų, kuriems buvo lengvas erekcijos funkcijos sutrikimas, 48,0 proc. pacientų – vidutinio sunkumo erekcijos funkcijos sutrikimas, 29,3 proc. pacientų – sunkus erekcijos funkcijos sutrikimas. Visuose 6 klinikiniuose tyrimuose sukeltų nepageidaujamų reiškinių dažnis apibendrintas 1 lentelėje [31].

Kita sisteminė apžvalga buvo atlikta 2020 metais. Joje vertintas tadalafilio, skiriamo monoterapija ar derinamo su kitu vaistu, efektyvumas. Tyrimo metu buvo atlikta sisteminė apžvalga – įvertintas tadalafilio efektyvumas atskirai ir kartu su tamsulozinu gydant GPH ir erekcijos sutrikimus. Tamsulozinas yra vienas dažniausiai skiriamų alfa adrenoblokatorių kaip pirmojo pasirinkimo vaistas apatinių šlapimo takų simptomams, susijusiems su GPH, gydyti. Galimybė gydyti ir GPH, ir erekcijos sutrikimus tik tadalafilium ar tadalafilium kartu su tamsulozinu gali atverti naujas geresnes terapijos strategijas. Tiesa, gydant GPH sukeltus apatinių šlapimo takų simptomus ir ED, labai svarbus yra balansas tarp efektyvumo ir nepageidaujamų reiškinių [32]. Tyrimą sudarė prospektyvieji, retrospektyvieji, atsitiktinių imčių klinikiniai tyrimai ir metaanalizės. Atliktoje sisteminėje apžvalgoje teigiama, kad 5 mg tadalafilis, skiriamas 1 k./d., yra efektyvus gydant tiek erekcijos sutrikimus, tiek GPH ne tik dėl gero efektyvumo, bet ir dėl nedidelio nepageidaujamų reiškinių skaičiaus, kurių buvo šiek tiek daugiau vartojant tadalafilį su tamsulozinu. Kita vertus, sunkaus laipsnio apatinių šlapimo takų simptomai gali būti neišgydomi tadalafilio ar tamsulozino monoterapija, todėl kelių vaistų derinys rekomenduojamas

kaip standartinė terapija, nepaisant didesnio nepageidaujamų reiškinių poveikio. Būtent jaunesniems pacientams terapija deriniu pasižymėjo geresniais rezultatais gydant vidutinio ir sunkaus laipsnio apatinių šlapimo takų simptomus, kai seksualinė funkcija yra sutrikusi. Remiantis tyrimo rezultatais, tadalafilis po 5 mg kartu su tamsulozinu po 0,4 mg buvo efektyviausi gydant šiuos sutrikimus, palyginti su jų monoterapija, išlaikant saugumo ir efektyvumo kriterijus. Šis vaistų derinys lengvai pritaikomas pagal pacientų poreikius, tačiau svarbu paminėti, kad tik tadalafilis gali turėti papildomą teigiamą poveikį erekcijos sutrikimams [33].

Nepageidaujami reiškiniai

Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos duomenimis, pacientams, tadalafilį vartojantiems erekcijos funkcijos sutrikimams arba GPH gydyti, dažniausiai pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos buvo galvos skausmas, dispepsija, nugaros skausmas ir mialgija. Šių reakcijų dažnis didėjo didinant tadalafilio dozę. Nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešta, buvo laikinos ir lengvos arba vidutinio sunkumo [34].

Varpos reabilitacija po radikaliosios prostatektomijos

Abipusė nervus tausojanti radikaloji prostatektomija leidžia pasiekti geresnį pacientų pooperacinį funkcionalumą ir išsaugoti erekciją, tačiau net ir chirurginių metodų patobulinimas ne visada apsaugo nuo ED. PDE5i yra dažniausiai pasirenkami medikamentai erekcijos funkcijos reabilitacijai.

Atsitiktinių imčių, placebo kontroliuojamas tyrimas atskleidė, kad tadalafilis, skiriamas erekcijos funkcijai pagerinti po radikaliosios prostatektomijos su neurovaskulinio pluošto išsaugojimu, yra veiksmingas medikamentas. Buvo tiriamos 3 grupės, kuriose tiriamieji tadalafilį vartojo 1 k./p., pagal poreikį ir placebo. Po 9 mėnesių pacientų, pasiekusių *Tarptautinį erekcijos funkcijos rodiklio* tikslą (>22 balai), dalis buvo gerokai didesnė grupėje,

kuri vartojo tadalafilį 1 k./p., nei placebo grupėje. Vartojant tadalafilį pagal poreikį ir placebo, rezultatai nebuvo statistiškai reikšmingi. Po kelių mėnesių rezultatai visose grupėse buvo panašūs. Tik po 10,5 mėnesių buvo pastebėtas statistiškai reikšmingas skirtumas amžiaus grupėse (<61 metų ir 61–68 metų). Manoma, kad tokie rezultatai buvo dėl per trumpo tyrimo laikotarpio. Nepaisant to, tiriamųjų grupėje, vartojusių tadalafilį 1 k./p., teigiamų rezultatų procentas buvo gerokai didesnis, palyginti su placebo grupe. Vertinant *Seksualinio kontakto profilio klausimyną*, buvo matomas ryškus pagerėjimas grupėje, kuri vartojo 5 mg tadalafilį 1 k./d. Šioje pacientų grupėje buvo pastebėtas ir gerokai mažesnis varpos ilgio sumažėjimas, palyginti su placebo grupe, dėl varpos kaverninio audinio vientisumo palaikymo [35]. Ši išvada taip pat atitinka ir *Memorial Sloan Kettering* vėžio centro analizę, įrodančią, kad 1 k./d. PDE5i gydymų vyrų varpos ilgis padidėjo [36]. Taip pat buvo palygintas tadalafilio farmakologinis efektyvumas su kitais PDE5i. Nustatyta, kad 5 mg tadalafilis dėl koncentracijos plazmoje yra veiksmingesnis visais 24 val.

LITERATŪRA

- Chughtai B, Forde JC, Thomas DD, et al. Benign prostatic hyperplasia. *Nat Rev Dis Primers*. 2016 May 5; 2: 16031. doi: 10.1038/nrdp.2016.31. PMID: 27147135.
- Calogero AE, Burgio G, Condorelli RA, et al. Epidemiology and risk factors of lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia and erectile dysfunction. *Aging Male*. 2019 Mar; 22 (1): 12–19. doi: 10.1080/13685538.2018.1434772. Epub 2018 Feb 2. PMID: 29392976.
- Edwards JL. Diagnosis and Management of Benign Prostatic Hyperplasia. *afp*. 2008 May 15; 77 (10): 1403–10.
- Uroweb – European Association of Urology. MANAGEMENT OF ERECTILE DYSFUNCTION – Uroweb. Available from: <https://uroweb.org/guidelines/sexual-and-reproductive-health/chapter/management-of-erectile-dysfunction>.
- Sooriyamoorthy T, Leslie SW. rectile Dysfunction. 2023 May 30. In: StatePearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. MID: 32965924.
- Rosen RC, Riley A, Wagner G, et al. The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology*. 1997 Jun; 49 (6): 822–30. doi: 10.1016/s0090-4295(97)00238-0. PMID: 9187685.
- Kardasevic A, Milicevic S. The Correlation Between Prostate Volume in Patients with Benign Prostatic Hyperplasia in Relation to Erectile Dysfunction. *Med Arch*. 2016 m. gruodžio; 70 (6): 449–52.
- Esposito K, Giugliano F, Di Palo C, et al. Effect of lifestyle changes on erectile dysfunction in obese men: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004; 291: 2978–2984.
- Shiyi C, Xiaoxu Y, Yunxia W, et al. Smoking and risk of erectile dysfunction: systematic review of observational studies with meta-analysis. *PLoS One*. 2013; 8: e60443.
- Shaarawy M, Mahmoud KZ. Endocrine profile and semen characteristics in male smokers. *Fertil Steril*. 1982; 38: 255–257.
- Celermajer DS, Sorensen KE, Georgakopoulos D, et al. Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. *Circulation*. 1993; 88: 2149–2155.
- Huang YC, Chin CC, Chen CS, et al. Chronic cigarette smoking impairs erectile function through increased oxidative stress and apoptosis, decreased nNOS, endothelial and smooth muscle contents in a rat model. *PLoS One*. 2015; 10: e0140728.
- Eggleston MG. The diuretic action of alcohol in man. *J Physiol (Lond)*. 1942; 101: 172–191.
- Van de Borne P, Mark AL, Montano N, et al. Effects of alcohol on sympathetic activity, hemodynamics, and chemoreflex sensitivity. *Hypertension*. 1997; 29: 1278–1283.
- Bacon CG, Mittleman MA, Kawachi I, et al. Sexual function in men older than 50 years of age: results from the health professionals follow-up study. *Ann Intern Med*. 2003; 139: 161–168.
- DeLay KJ, Haney N, Hellstrom WJ. Modifying risk factors in the management of erectile dysfunction: a review. *World J Mens Health*. 2016; 34: 89–100.
- Bourke JB, Griffin JP. Diabetes mellitus in patients with benign prostatic hyperplasia. *BMJ*. 1968; 4: 492–493.
- Nandeesh H, Koner BC, Dorairajan LN, et al. Hyperinsulinemia and dyslipidemia in non-diabetic benign prostatic hyperplasia. *Clin Chim Acta*. 2006; 370: 89–93.
- Corona G, Vignozzi L, Rastrelli G, et al. Benign prostatic hyperplasia: a new metabolic disease of the aging male and its correlation with sexual dysfunctions. *Int J Endocrinol*. 2014; 2014: 329456.
- Lotti F, Corona G, Colpi GM, et al. Elevated body mass index correlates with higher seminal plasma interleukin 8 levels and ultrasonographic abnormalities of the prostate in men attending an andrology clinic for infertility. *J Endocrinol Invest*. 2011; 34: 336–342.
- Huang SA, Lie JD. Phosphodiesterase-5 (PDE5) Inhibitors In the Management of Erectile Dysfunction. *P T*. 2013 Jul; 38 (7): 407–19. PMID: 24049429; PMCID: PMC3776492.
- David Samuel Kwak, Byung Wook Yoo. Daily Dose of 5 mg Tadalafil Safely Improves Erectile Function and Liver Function Enzymes in Smokers. *J. Mens. Health* 2022, 18(7), 150. <https://doi.org/10.31083/j.jomh1807150>.
- Lewis RW, Sadovsky R, Eardley I, et al. The efficacy of tadalafil in clinical populations. *J Sex Med* 2005; 2: 517–31.
- Bacon CG, Mittleman MA, Kawachi I, et al. Sexual function in men older than 50 years of age: results from the Health Professionals Follow-up Study. *Ann Intern Med* 2003; 139: 161–8.
- Esposito K, Giugliano F, Di Palo C, et al. Effect of lifestyle changes on erectile dysfunction in obese men: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292: 2978–84.
- Gupta BP, Murad H, Clifton MM, et al. The effect of lifestyle modification and cardiovascular risk factor reduction on erectile dysfunction. *Arch Intern Med* 2011; 171: 1797–803.
- Sullivan ME, Keoghane SR, Miller MAW. Vascular risk factors and erectile dysfunction. *BJU Int* 2001; 87: 838–45.
- Feldman HA, Johannes CB, Derby CA, et al. Erectile dysfunction and coronary risk factors: prospective results from the Massachusetts Male Aging Study. *Prevent Med* 2000; 30: 328–38.
- Andersson K-E. Erectile physiological and patho-physiological pathways involved in erectile dysfunction. *J Urology* 2003; 170: S6–14.