

# Экстракорпоральная ударно-волновая терапия низкой интенсивности у мужчин с диабетом и эректильной дисфункцией: систематический предварительный обзор

Matthew M. Mason<sup>1</sup>  | Raghav K. Pai<sup>1</sup> | John M. Masterson<sup>2</sup> | Soum D. Lokeshwar<sup>3</sup> | Kevin Y. Chu<sup>1,4</sup> | Ranjith Ramasamy<sup>1,4</sup> 

<sup>1</sup>University of Miami Miller School of Medicine, Miami, Florida, USA

<sup>2</sup>Department of Surgery, Division of Urology, Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, California, USA

<sup>3</sup>Department of Urology, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut, USA

<sup>4</sup>Desai Sethi Urology Institute, University of Miami Miller School of Medicine, Miami, Florida, USA

## Correspondence

Matthew M. Mason, University of Miami Miller School of Medicine, 1250 South Miami Avenue, Unit 1413, Miami, FL 33130, USA.  
Email: [matthewmason@med.miami.edu](mailto:matthewmason@med.miami.edu)

## Funding information

National Institutes of Health Grant, Grant/Award Number: R01 DK130991; Clinician Scientist Development Grant; American Cancer Society

## Аннотация

Актуальность: Эректильная дисфункция (ЭД) является очень частым осложнением у мужчин с сахарным диабетом (СД). Экстракорпоральная ударно-волновая терапия низкой интенсивности (Li-ESWT) предлагает многообещающий вариант нехирургического лечения ЭД.

Систематический предварительный обзор результатов Li-ESWT у мужчин с диабетом и ЭД еще не проводился.

Цели: Систематический обзор исследований на животных и клинических исследований, связанных с использованием Li-ESWT для лечения ЭД, связанной с СД.

Поиск проводился в источниках данных: PubMed, Embase, The Cochrane Library, Scopus и Web of Science, без ограничений по датам и методам исследования.

Материалы и методы: мы включили качественные исследования, количественные исследования, первичные исследования, метаанализы и исследовательские письма, написанные на английском языке. Полный обзор текста был завершен во всех исследованиях на животных и людях, в которых обсуждалась Li-ESWT для лечения ЭД у субъектов с СД. Извлеченные данные включали цитирование в журнале, год публикации, страну происхождения, дизайн исследования и краткое изложение соответствующих результатов.

Результаты: Наш поиск дал девять клинических исследований и 10 исследований на животных.

Результаты клинических исследований позволяют предположить, что Li-ESWT является безопасным и эффективным методом лечения мужчин с хорошо контролируемым СД и ЭД средней или лучшей степени. Тем не менее, польза менее продолжительна у мужчин с диабетом, чем у мужчин без диабета. Результаты исследований на животных показывают, что Li-ESWT может значительно улучшить эректильную функцию у диабетических моделей крыс с ЭД.

Выводы. Рассмотренные исследования представляют обнадеживающие результаты использования Li-ESWT для лечения мужчин с диабетом и ЭД. Будущие исследования, особенно надежные рандомизированные контролируемые испытания, необходимы для подтверждения этих результатов и обеспечения долгосрочного наблюдения.

## КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

сахарный диабет, эректильная дисфункция, низкоинтенсивная экстракорпоральная ударно-волновая терапия (Li-ESWT), сексуальная функция

## 1 | ВВЕДЕНИЕ

Эректильная дисфункция (ЭД) — это неспособность развивать и поддерживать эрекцию, достаточную для удовлетворительной сексуальной активности. ЭД является одним из наиболее частых последствий сахарного диабета (СД), с распространенностью более 50% у мужчин с диабетом. Мужчины с СД также имеют более тяжелую ЭД, чем мужчины без диабета с ЭД, что приводит к сравнительно худшему качеству жизни.<sup>2</sup>

Хотя большинство пациентов с ЭД успешно лечатся с помощью ингибиторов фосфодиэстеразы-5 (ФДЭ5и) у мужчин с СД более высокий уровень недостаточности ФДЭ5и.<sup>3</sup> У мужчин, которые не реагируют на ФДЭ5и или не переносят их из-за побочных эффектов, дополнительные варианты включают более инвазивные методы лечения, такие как внутри уретральные препараты, интракавернозные инъекции и установка протеза полового члена.<sup>4</sup> Важно отметить, ни один из этих методов лечения, как было показано, не воздействует на лежащую в основе патофизиологии ЭД, а их клинической эффективности препятствуют побочные эффекты и возможные осложнения.<sup>5</sup>

Экстракорпоральная ударно-волновая терапия низкой интенсивности (Li-ESWT) — это новый метод лечения ЭД, который был впервые представлен в 2010 году и вызвал растущий интерес.<sup>6</sup> С тех пор многочисленные исследования связывают использование Li-ESWT со значительным улучшением эректильной функции и минимальными побочными эффектами.<sup>7-15</sup> Хотя механизм, с помощью которого Li-ESWT улучшает эректильную функцию, остается неясным, его эффекты, вероятно, опосредованы индуцированным механическим стрессом, что приводит к потенциальному неоангиогенезу, рекрутированию стволовых клеток/ факторов роста, улучшению кровотока и регенерации нерва.<sup>16</sup> Исследования, изучающие эффективность Li-ESWT у мужчин с ЭД, связанной с СД, немногочисленны, а результаты предыдущих исследований могут быть неприменимы из-за их большого внимания к васкулогенной ЭД или ЭД после радикальной простатэктомии. Таким образом, целью данного исследования является систематический обзор исследований как на животных, так и клинических исследований, связанных с использованием Li-ESWT для лечения ЭД у пациентов с СД.

## 2 | МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве методологии обзора был выбран разнородный характер литературы, описывающей взаимосвязь между Li-ESWT и ЭД, связанной с СД.<sup>17</sup> Предварительный обзор — это относительно новый подход к синтезу доказательств, который обычно проводится, когда доступная литература, относящаяся к предмету, разнообразна и ограничена. Целью предварительного обзора является выявление пробелов в знаниях, уточнение концепций или охват литературы.<sup>18</sup> Они также могут быть полезными предшественниками традиционных систематических обзоров и могут использоваться для подтверждения актуальности критериев включения и потенциальных вопросов.<sup>19</sup> Предпочитаемые элементы отчетности для систематических обзоров и мета-анализов (PRISMA) Расширенный контрольный список предварительного обзора (PRISMA-ScR)<sup>19</sup> применялся и соблюдался при проведении обзора литературы.

Обзор литературы был проведен 20 ноября 2021 г. в пяти базах данных: PubMed, Embase, The Cochrane Library, Scopus и Web of Science. Были использованы следующие поисковые термины: «диабет», «диабетический», «эрекция», «эректильная», «ЭД», «ударная волна», «ударная волна», «ударная волна», «Li-ESWT», «LI. -SWT» и «ESWT».

Были включены качественные исследования, количественные исследования, первичные исследования, метаанализы и исследовательские письма, написанные на английском языке. Полнотекстовый обзор был завершён во всех исследованиях на животных и людях, в которых обсуждалась Li-ESWT для лечения ЭД у субъектов с СД. Рукописи исключались, если они представляли собой систематический обзор, исследовательское письмо, главу или отрывок из книги, отчет о клиническом случае, написанные не на английском языке, или если они представляли собой реферат или презентацию на собрании без соответствующей рукописи. Поиск дал 231 название. Два автора независимо рассмотрели все 132 дедулицированных названия и аннотации. После достижения консенсуса было рассмотрено 79 рукописей, 19 из которых соответствовали критериям включения (рис. 1). Извлеченные данные включали цитирование в журнале, год публикации, страну происхождения, дизайн исследования и краткое изложение соответствующих результатов. Исследования оценивались по уровню доказательности, основанному на дизайне исследования и строгости используемой методологии.

## 3 | РЕЗУЛЬТАТЫ

### 3.1 | Li-ESWT при диабетической ЭД, клинические исследования

Основываясь на предварительно заданных условиях поиска, мы нашли в общей сложности девять клинических исследований. Это включало четыре проспективных исследования, три из которых были одноцентровыми, нерандомизированными, одногрупповыми исследованиями, а одно оставшееся рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование. Мы нашли один объединенный анализ пяти проспективных, рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых исследований; одно единственное место, долгосрочное последующее исследование нескольких предыдущих проспективных испытаний; и три ретроспективных нерандомизированных исследования с одной группой (таблица 1). В то время как несколько клинических исследований, включенных в этот предварительный обзор, были сосредоточены конкретно на мужчинах с диабетом на уровне критериев включения, в других просто сообщались результаты, относящиеся к их диабетической популяции, анализ подгруппы, и поэтому они были включены.

### 3.2 | Проспективные исследования

Среди трех проспективных нерандомизированных одногрупповых исследований все сообщили о значительном улучшении ЭД после Li-ESWT на популяционном уровне с помощью различных показателей эректильной функции, таких как шкалы IIEF-EF, SHIM и EHS.<sup>20,22</sup> Среди диабетиков населения в рамках этих исследований, диабет, по-видимому, является препятствием для эффективности Li-ESWT. Хисасуэ и др. сообщили, что только трое из 10 мужчин-диабетиков, включенных в исследование, достигли EHS, равного трем, через 1 месяц наблюдения, сделав вывод, что мужчины с диабетом не так хорошо реагируют на Li-ESWT.<sup>20</sup> Следует отметить, что мужчины с инсулинозависимым диабетом были исключены из исследования. Однако средний гемоглобин A1c (HbA1c) для населения не сообщается. Мита и др. сообщили, что восемь мужчин с диабетом, включенных в их анализ, имели тенденцию к более тяжелой исходной ЭД, чем мужчины без диабета (IIEF-EF:  $5,0 \pm 2,3$  против  $8,1 \pm 2,9$ ,  $p = 0,02$ ), а продолжительность диабета отрицательно коррелировала с исходной оценкой IIEF-EF.  $r = -0,703$ ,  $p = 0,05$ .<sup>21</sup> Скорость ответа на Li-ESWT была одинаковой у мужчин с диабетом и без него; однако среди мужчин с диабетом те, кто ответил на Li-ESWT, как правило, имели более высокий исходный уровень IIEF-EF, чем те, кто не ответил (IIEF-EF:  $12,5 \pm 1,7$  против  $7,3 \pm 1,6$ ,  $p = 0,03$ ). Этот паттерн не наблюдался у мужчин, не страдающих диабетом.<sup>21</sup>

**TABLE 1** Summary of the characteristics of the included clinical studies

Исследование	Год	Тип исследования	Места	диабетик		Протокол Li-ESWT	Первичный результат	Следовать за	Ключевые результаты
				Мужчины	Мужчины				
Niwaue, et al. <sup>20</sup>	2016	Проспективное, нерандомизированное, однокрупное	Одинокий	56	10	2 раза в неделю x3 недели (x2 с перерывом в 3 недели); 1 сеанс = 1500 ударов при 0,09 мДж/мм2 при 2 Гц	SHIM и EHS в начале исследования, через 1, 3 и 6 месяцев	1, 3, 6 месяцев	Все средние измерения эректильной функции показали значительное улучшение через 1 и 6 месяцев на популяционном уровне. Однако только трое из 10 мужчин с СД достигли EHS 3 через 1 месяц. Исключались инсулинозависимые мужчины с СД. О серьезных нежелательных явлениях не сообщалось.
Vita, et al. <sup>21</sup>	2019	Проспективное, нерандомизированное, однокрупное	Одинокий	425	8	2 раза в неделю x3 недели (x2 с перерывом в 3 недели); 1 сеанс = 1500 ударов при 0,09 мДж/мм2 при 2 Гц	Статистически значимое улучшение показателей ПЕФ-EF, EHS, CGIC-1	После лечения и 3 мес.	Среднее значение HbA1c в популяции составило 8,2% ± 2%. На уровне исследуемой популяции 80% и 75% значительно улучшили эрекцию через 3 месяца с помощью EHS и CGIC-1, соответственно. Мужчины с СД (n=8) имели более тяжелую исходную ЭД по сравнению с пациентами без СД. Мужчины с СД, которые ответили на Li-ESWT, имели более высокий исходный уровень ПЕФ-EF, чем мужчины с СД, которые не ответили. Длительность СД отрицательно коррелировала с исходной оценкой ПЕФ-EF. О серьезных нежелательных явлениях не сообщалось.
Adeladeim, et al. <sup>22</sup>	2021	Проспективное, нерандомизированное, однокрупное	Одинокий	425	183	1 раз в неделю x 6 недель; 1 сеанс = 6000 ударов при 0,16-0,20 мДж/мм2 при 8 Гц	SHIM 22-25 в 6 месяцев	6 месяцев	51,8% исследуемой популяции достигли основного результата по шкале SHIM 22-25 через 6 месяцев наблюдения. Однако мужчины с СД реже реагировали на Li-ESWT, чем мужчины без СД. О серьезных нежелательных явлениях не сообщалось.
Shendy, et al. <sup>23</sup>	2021	Проспективный, рандомизированный, двойной слепой, плацебо-контролируемый,	Одинокий	42	42	2 раза в неделю x3 недели (x2 с 3-недельным перерывом между ними); 1 сеанс = 3000 ударов при 0,09 мДж/мм2 при 2 Гц	улучшение МИЭФ-ЭФ; эрекция подходит для проникновения	3 месяца	Все мужчины имели СД и невропатию, подтвержденную исследованиями нервной проводимости; однако плохо контролируемый СД (HbA1c > 6,5%) и тяжелая ЭД были исключены. В группе лечения наблюдалась значительное улучшение среднего показателя ПЕФ-EF через 3 месяца; 71% в группе лечения достигли эрекции, достаточной для проникновения, по сравнению с 10% в группе с имитацией. О серьезных нежелательных явлениях не сообщалось.

(Continues)

ТАБЛИЦА 1 (продолжение)

Исследование	Год	Тип исследования	Места	Мужчины	Диабетик Мужчины	Протокол Li-ESWT	Протокол Li+ESWT	Следовать за	Ключевые результаты
Srivak, et al. <sup>24</sup>	2021	Объединенный анализ 5 проспективных, рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых	Несколько	109	109	Различный	Изменение оценки ПЕФ-EF после Li-ESWT у мужчин с СД, которые реагируют на PDE5i, по сравнению с теми, кто не отвечает на PDE5i	После лечения и через 1, 6, 12 мес.	Все мужчины в исследовании имели СД; среднее значение HbA1c в популяции не сообщалось. MCID по шкале ПЕФ-EF был достигнут у 50%, 79,5%, 77,3% и 65,9% после шестой ударно-волновой терапии и через 1 месяц, 6 месяцев и 12 месяцев соответственно. ПЕФ-EF был значительно лучше среди ответивших на PDE5i по сравнению с не ответившими на все временные точки. Пятьдесят пять процентов не ответивших были преобразованы в ответивших. О серьезных нежелательных явлениях не сообщалось.
Kitrey, et al. <sup>25</sup>	2018	Долгосрочное наблюдение	Одинокий	156	73	2 раза в неделю x3 недели (x 2 с 3-недельными перерывом между ними); 1 сеанс = 1500 ударов при 0,09 мДж/мм2 при 2 Гц	Снижение ПЕФ-EF через 2 года по сравнению с 1 месяцем/rLi-ESWT	2 года	Только 34% мужчин получили устойчивый эффект от Li-ESWT в течение 2 лет. Только 25% мужчин с СД имели устойчивый ответ через 2 года. Ни у одного мужчины с тяжелой ЭД на исходном уровне и СД не было стойкого ответа через 2 года. О серьезных нежелательных явлениях не сообщалось.
Verze, et al. <sup>26</sup>	2020	Ретроспектива, подобранный пара, сравнение,	Одинокий	78	78	2 раза в неделю x3 недели: 1 сеанс = 1500–2400 ударов при 0,09 мДж/мм2 при 2 Гц; все мужчины также принимают тадалафил	Среднее изменение ПЕФ-5 через 24 недели у мужчин с СД по сравнению с исходным уровнем; по сравнению с группами (Li-ESWT по сравнению с отсутствием Li-ЭУВТ)	4, 12, 24 недели	Все мужчины в популяции имели СД и принимали ФДЭ5и во время исследования; среднее значение HbA1c в популяции не сообщалось. Через 24 недели группа Li-ESWT имела значительно более высокий уровень ПЕФ-5 по сравнению с исходным уровнем и по сравнению с группой без Li-ESWT (p<0,001). О серьезных нежелательных явлениях не сообщалось.
Tzou, et al. <sup>27</sup>	2021	Ретроспективное, нерандомизированное, одностороннее	Одинокий	69	29	1/неделя x12 недель; 1 сеанс = 3000 ударов при 0,20 мДж/мм2 при 4 Гц	MCID ПЕФ-EF в несколько моментов времени	1, 3, 6 12 месяцев	Среди всех мужчин MCID в ПЕФ-EF был достигнут у 56,52%, 53,62%, 55,07% и 46,38% через 1, 3, 6 и 12 месяцев соответственно. При однофакторном анализе неконтролируемый СД был отрицательным предиктором эффективности Li-ESWT. О серьезных нежелательных явлениях не сообщалось.
Geyük, et al. <sup>28</sup>	2021	Ретроспективный, нерандомизированный, односторонний	Одинокий	41	18	1 раз в неделю x5 недель (x2 с интервалом в 6 месяцев); 1 сеанс = 3600 ударов при 0,09 мДж/мм2	ПЕФ-EF ≥ 26 в 6 месяцев	6 месяцев	У всех мужчин, участвовавших в исследовании, уровень HbA1c был < 7%, 61% всех мужчин достигли ПЕФ-EF > 26 через 6 месяцев, ни у кого из них не было тяжелой ЭД на исходном уровне. Пятьдесят шесть процентов мужчин с СД достигли ПЕФ-EF > 26 через 6 месяцев, ни у кого из них не было тяжелой ЭД на исходном уровне. О серьезных нежелательных явлениях не сообщалось.

Сокращения: CGIC-1, клиническое общее впечатление об изменении; СД, сахарный диабет; ЭД, эректильная дисфункция; EHS, оценка состояния эрекции; HbA1c, гемоглобин A1c; ПЕФ-5, международный индекс фертильной функции-5; ПЕФ-EF, международный индекс эректильной функции-эректильная функция; Li-ЭУВТ, низкоинтенсивная экстракорпоральная ударно-волновая терапия; MCID, минимальное клинически значимое различие; PDE5i, ингибитор фосфодиэстеразы-5; SHIM, инвентаризация сексуального здоровья мужчин.

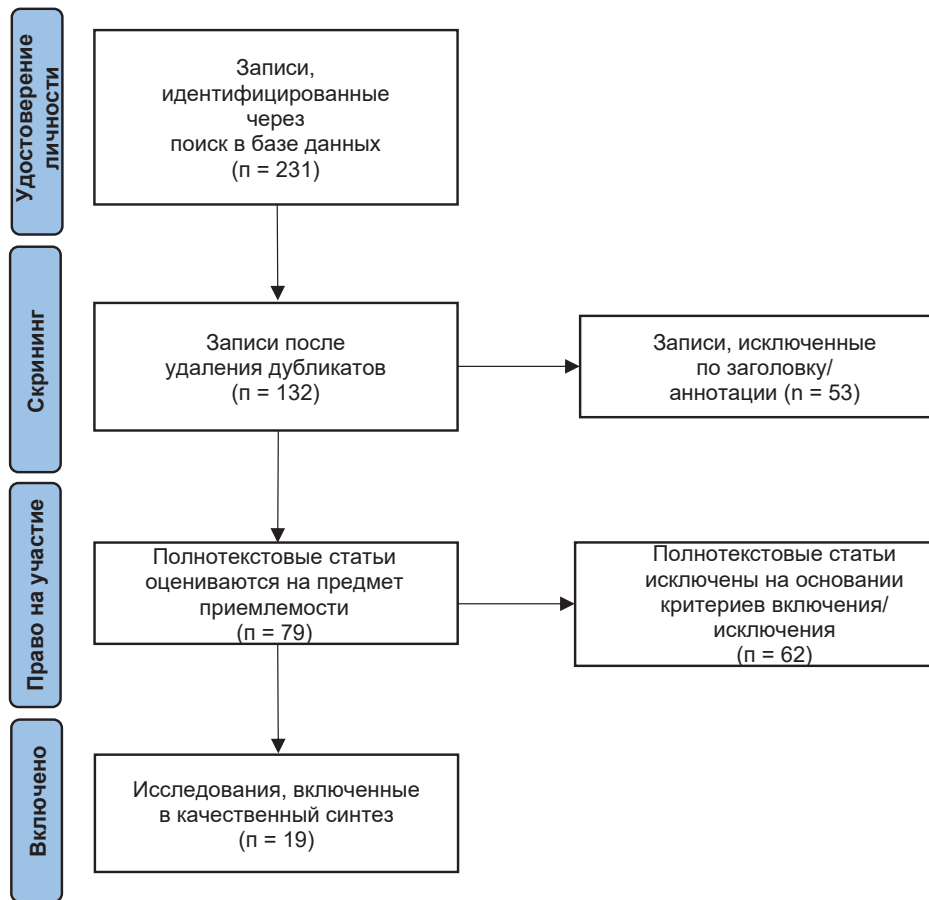


РИСУНОК 1 Блок-схема предпочтительных элементов отчетности для систематических обзоров и метаанализов (PRISMA)

Интересно, что средний уровень HbA1c для исследуемой популяции составил 8,2%, что указывает на то, что диабетическая популяция могла особенно плохо контролироваться. Adedaeim и др. сообщили, что среди их большой исследовательской группы из 425 183 пациента с диабетом с меньшей вероятностью реагировали на Li-ESWT, чем мужчины без диабета (OR 64,8,  $p = 0,0001$ )<sup>22</sup>.

Shendy и др. сообщили о своих результатах проспективного, рандомизированного, двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования 42 мужчин с ЭД, перенесших Li-ESWT, у всех из которых был хорошо контролируемый диабет (HbA1c <6,5%). Они обнаружили значительное улучшение через три месяца в группе лечения по сравнению с группой плацебо по оценке IIEF-EF; кроме того, 71% мужчин в группе лечения достигли эрекции, подходящей для проникновения, по сравнению с 10% в группе имитации.<sup>23</sup> Мужчины с тяжелой ЭД в начале исследования были исключены из этого исследования.

### 3.3 | Ретроспективные исследования

Srivak и др. провели объединенный анализ пяти проспективных, рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых исследований, изучающих эффективность эрекции у мужчин с ЭД, которые реагируют на ФДЭ5i, по сравнению с теми, кто не реагирует.<sup>24</sup>

Авторы решили включить в свои исследования только мужчин с диабетом, создав кумулятивный размер популяции из 109 мужчин-диабетиков с ЭД. Улучшение ЭД определяли как минимальную клинически важную разницу (MCID) в IIEF-EF через один, шесть и 12 месяцев наблюдения после Li-ESWT. MCID в баллах IIEF-EF был достигнут у 50%, 79,5%, 77,3% и 65,9% после шестой ударно-волновой терапии и через 1 месяц, 6 месяцев и 12 месяцев, соответственно. по сравнению с нереспондерами за все время, и 55% нереспондеров PDE5i были преобразованы в респондеров, что позволяет сделать вывод о том, что Li-ESWT может быть полезной дополнительной терапией к PDE5i.<sup>24</sup>

Что касается долговечности Li-ESWT для мужчин с диабетом, Kitrey et al. провели долгосрочное последующее исследование всех мужчин, которые участвовали в различных испытаниях Li-ESWT в их центре. Они сравнили баллы IIEF-EF через 1 месяц и 2 года после Li-ESWT.<sup>25</sup> В целом, только 34% из 156 мужчин продемонстрировали устойчивую пользу от Li-ESWT через 2 года наблюдения. Что касается мужчин с диабетом в их когорте, только 25% из 73 продемонстрировали устойчивое улучшение в течение двух лет. Кроме того, мужчины с диабетом были склонны к более ранней неудаче при однофакторном анализе ( $p = 0,02$ ), и ни один мужчина с диабетом и тяжелой ЭД не продемонстрировал устойчивого улучшения в течение двух лет.<sup>25</sup>

Verze и др. выполнили ретроспективное сравнительное исследование с подобранными парами мужчин-диабетиков с ЭД, которые хорошо реагируют на PDE5i.<sup>26</sup>



Цель исследования состояла в том, чтобы определить, дает ли Li-ESWT дополнительную пользу в этой популяции пациентов с диабетом, которые хорошо реагируют на PDE5i на исходном уровне. Авторы сравнили среднее изменение IIEF-EF от исходного уровня до четырех, двенадцати и 24 недель наблюдения после Li-ESWT; результаты сравнивались внутри и между группами. Через 24 недели когорты Li-ESWT значительно улучшила баллы IIEF-EF по сравнению с исходным уровнем ( $p < 0,001$ ).<sup>26</sup> Кроме того, средний балл IIEF-EF для когорты Li-ESWT был значительно выше через 24 недели, чем когорты без вмешательства ( $p < 0,001$ ).<sup>26</sup>

В 2021 г. были опубликованы два ретроспективных нерандомизированных односторонних исследования, в каждом из которых сообщались аналогичные результаты в отношении эффективности Li-ESWT и влияния диабета на эффективность.<sup>27,28</sup> Tzou et al. обнаружили, что Li-ESWT обеспечивает MCID по шкале IIEF-EF среди 56,52%, 53,62%, 55,07% и 46,38% из 69 тайваньских мужчин с ЭД через 1, 3, 6 и 12 месяцев соответственно. сообщают, что неконтролируемый диабет был связан с отсутствием ответа на Li-ESWT при однофакторном анализе (OR 0,17,  $p = 0,04$ ).<sup>27</sup> Geyik et al. найдено 61%

мужчины с эректильной дисфункцией средней или лучшей степени достигли IIEF-EF  $\geq 26$  через шесть месяцев после Li-ESWT.<sup>28</sup> Сравнительно только 56% мужчин с диабетом

достиг IIEF-EF  $\geq 26$  через шесть месяцев после Li-ESWT; ни у кого из них не было тяжелой ЭД в начале исследования.<sup>28</sup>

### 3.4 Li-ЭУВТ при диабетической ЭД, исследования на животных

Основываясь на предварительно определенных условиях поиска, мы нашли в общей сложности 10 исследований, посвященных использованию Li-ESWT на моделях животных с диабетом. Во всех 10 исследованиях использовалась крысиная модель DMED. Среди них четыре исследования изучали использование только Li-ESWT для улучшения структурных, ангиогенных и нейрогенных факторов полового члена, а также общей эректильной функции. В двух исследованиях изучалось, как корейский травяной состав (KH-204) может потенцировать эффекты Li-ESWT в тканях полового члена крыс с DMED. В трех исследованиях изучалось, как терапия стволовыми клетками может усиливать эффекты Li-ESWT. Наконец, в одном исследовании изучалось, как силденафил может потенцировать эффекты Li-ESWT. Протоколы Li-ESWT, хотя и не полностью идентичные, были одинаковыми в 10 исследованиях. Измеряемые первичные исходы включали, но не ограничивались эректильным ответом ( $\Delta$ ICP/MAP), влияние на стимуляцию гладкой мускулатуры тела и экспрессию VEGF, nNOS, cGMP и NO. В таблице 2 описаны все исследования на животных, использованные модели животных, измеренные первичные результаты, а также протокол, дизайн и основные результаты.

### 3.5 Li-ЭУВТ без адьювантной терапии

Всего в четырех исследованиях изучалось использование Li-ESWT на животных моделях DMED без какой-либо дополнительной терапии. В самом последнем исследовании, проведенном Jeong et al., STZ-диабетические крысы Sprague-Dawley (SD) были разделены на три когорты (контроль, DMED, DMED+Li-ESWT). Было обнаружено, что у крыс DMED наблюдается значительное снижение значений ВЧД/САД, что свидетельствует о снижении эректильной функции. Li-ESWT смогла значительно, но лишь частично восстановить эректильную функцию. Однако было обнаружено, что когорты Li-ESWT значительно улучшила содержание гладких мышц тела наряду с увеличением экспрессии VEGF, nNOS и цГМФ.<sup>29</sup>

Аналогичное исследование Ortaç et al. обнаружили, что уровни eNOS у крыс с DMED значительно снизились. Однако уровни были снижены в когорте Li-ESWT (0,85 против 0,56,  $p < 0,05$ ). Хотя экспрессия VEGF была увеличена у крыс с DMED, получавших Li-ESWT, по сравнению с крысами с DMED, эффект был незначительным. (DMED+Li-ESWT) и использовали аналогичный протокол. Было обнаружено, что Li-ESWT восстанавливает эректильную функцию, измеренную с помощью ВЧД/САД, до уровней, сходных с нормальным контролем. Кроме того, было обнаружено, что Li-ESWT частично, но значительно восстанавливает экспрессию nNOS вместе с содержимым эндотелия и гладких мышц в ткани полового члена крыс DMED по сравнению с нормальным контролем. Они также обнаружили, что у крыс с DMED, подвергшихся Li-ESWT, концентрация мезенхимальных стволовых клеток была значительно выше, чем у крыс с DMED.<sup>31</sup>

На клинической арене остаются разногласия относительно оптимального протокола Li-ESWT, при этом во многих рандомизированных клинических испытаниях отсутствует стандартизация протоколов. различные протоколы Li-ESWT. Крысы разделили на три группы (контроль, DMED и DMED+Li-ESWT). Крысы, получавшие Li-ESWT, получали 100, 200 или 300 ударов три раза в неделю в течение двух недель при 7,33 МПа. Авторы обнаружили, что эректильная функция значительно улучшилась у крыс Li-ESWT с максимальной эффективностью в когорте, получившей 300 разрядов. Точно так же было обнаружено, что Li-ESWT значительно обращает ( $p < 0,01$ ) эндотелиальное повреждение, измеренное с помощью иммунофлуоресцентного окрашивания, наряду с экспрессией VEGF у крыс с DMED в зависимости от дозы.<sup>33</sup> Вместе эти исследования показывают, как Li-ESWT может привести к выздоровлению. в эректильной функции у крыс с DMED, предположительно за счет связанных с этим улучшений структурных, нейрогенных и ангиогенных факторов полового члена.

### 3.6 Li-ESWT с силденафилом

Одно исследование Assaly-Kaadoum et al. исследовали использование Li-ESWT с дополнительным силденафилом на крысиной модели DMED. В исследовании участвовали одна контрольная группа крыс линии Wistar, одна контрольная группа крыс Goto-Kakizaki (GK) (модель диабета II типа) и три экспериментальные группы крыс GK, получавших либо Li-ESWT, силденафил, или комбинация силденафила и Li-ESWT. Авторы обнаружили, что Li-ESWT усиливал эректильную реакцию у крыс GK по сравнению с контролем ( $\Delta$ ICP/MAP = 17%,  $p < 0,05$ ). Кроме того, было обнаружено, что Li-EST в сочетании с силденафилом дополнительно усиливает усиление эректильной функции у крыс GK в сочетании с контрольной группой.

( $\Delta$ ICP/MAP = 33%,  $p < 0,01$ ).<sup>34</sup>

### 3.7 Li-ESWT с KH-204 (состав корейских трав)

В двух исследованиях изучалось использование Li-ESWT с дополнительным введением KH-204, травяной формулы, состоящей из *Cornus officinalis* Sieb. et Zucc, *Lycium chinense* Miller, *Rubus coreanus* Miquel, *Cus-cuta chinensis* Lam и *Schisandra chinensis* Baillon. В самом последнем исследовании, проведенном Jeon et al., крысы SD были разделены на пять когорт (контроль, DMED, DMED+KH-204, DMED+Li-ESWT и DMED+Li-ESWT+KH-204).

ТАБЛИЦА 2. Сводка характеристик включенных исследований на животных

Исследование	Год	Модель животного	Адьювантная терапия	Протокол Li-ESWT	Первичный результат	Ключевые результаты
Jeong et al. <sup>29</sup>	2017	STZ-диабетические крысы SD	Никто	3 раза в неделю x2 недели; 1 сеанс = 300 разрядов при 0,1 мДж/мм <sup>2</sup> при 2 Гц	Эректильная реакция (ΔICP/MAP), влияние на стимуляцию соотношения гладкой мускулатуры/коллагена, экспрессия VEGF в тканях тела, экспрессия nNOS в дорсальном нерве полового члена, экспрессия цГМФ в тканях тела	<p>1. Хоть у крыс с DMED наблюдалась значительное снижение значений ICP/MAP, эректильная функция была значительно, но лишь частично восстановлена с помощью Li-ESWT.</p> <p>2. Соотношение гладкой мускулатуры/коллагена было значительно ниже в когорте DMED по сравнению с контролем; однако Li-ESWT значительно улучшила это соотношение у крыс с DMED.</p> <p>3. Li-ESWT значительно улучшила окрашивание VEGF в тканях тела у крыс с DMED до уровней, сходных с контрольными крысами.</p> <p>4. Экспрессия nNOS была значительно выше в когорте DMED+Li-ESWT, чем в когорте DMED.</p> <p>5. Li-ESWT увеличивал уровни sGMP у крыс с DMED, но не до уровня выше, чем у контрольной группы.</p>
Ortaç et al. <sup>30</sup>	2017	STZ-диабетические крысы SD	Никто	3/ неделя x2 недели; 1 сеанс = 300 разрядов при 0,1 мДж/мм <sup>2</sup> при 2 Гц	Влияние на ангиогенные факторы в ткани полового члена (экспрессия mPNC eNOS и VEGF)	<p>1. Уровни eNOS у крыс с DMED значительно снизились, но уровни были ослаблены в группах Li-ESWT.</p> <p>2. Экспрессия VEGF была снижена у крыс DMED по сравнению с контролем незначительным образом. Экспрессия VEGF повышалась у крыс DMED, получавших Li-ESWT, но эффект не был значительным.</p>
Qiu et al. <sup>31</sup>	2013	STZ-диабетические крысы SD	Никто	3/ неделя x2 недели; 1 сеанс = 300 разрядов при 0,1 мДж/мм <sup>2</sup> при 2 Гц	Эректильный ответ (ΔICP/MAP), экспрессия nNOS в дорсальном нерве полового члена, влияние на стимуляцию содержимого эндотелия и гладкой мускулатуры полового члена, влияние на рекрутирование мезенхимальных стволовых клеток полового члена	<p>1. Li-ESWT значительно восстанавливала эректильную функцию у крыс с DMED до уровня, аналогичного нормальному контролю.</p> <p>2. Li-ESWT частично, но значительно восстановлен nNOS-положительные нервы в синусоидах, вокруг дорсальных артерий и внутри дорсальных нервов у крыс с DMED по сравнению с контролем.</p> <p>3. Li-ESWT частично, но значительно восстанавливал содержание эндотелия и гладких мышц в ткани полового члена крыс с DMED по сравнению с контрольной группой.</p> <p>4. Мезенхимальные стволовые клетки были значительно более сконцентрированы в ткани полового члена крыс в когорте DMED+Li-ESWT, чем в когорте DMED.</p>

(Continues)

ТАБЛИЦА 2 (продолжение)

Исследование	Год	Модель животного	Альтернативная терапия	Протокол Li-ESWT	Первичный результат	Ключевые результаты
Liu et al. <sup>33</sup>	2013	STZ-диабетические крысы SD	Никто	3/ неделя x2 недели; 1 сеанс = 100, 200 или 300 ударов при 7,33 МПа при 2 Гц	Эректильный ответ ( $\Delta$ ICP/MAP), влияние на стимуляцию корпорального венозного матрикса, эффект стимуляции содержания гладких мышц тела, эффект стимуляции содержания эндотелия тела, экспрессия pNOS в дорсальных нервах полового члена, экспрессия VEGF в инкорпоральной ткани	1. Эректильная функция (ICP/MAP) была значительно улучшена у крыс Li-ESWT+DMED по сравнению с крысами с DMED с максимальной эффективностью, отмеченной в каторге 300 разрядов. 2. Li-ESWT улучшил максимальную длину и процент эластических волокон в теле крыс с диабетом, а также соотношение гладкой мускулатуры/коллагена. 3. Li-ESWT значительно реверсировал повреждение эндотелия, измеренное с помощью иммунофлуоресцентного окрашивания с антителом к vWf, при этом эффект возрастал с увеличением дозы лечения. 4. Li-ESWT значительно улучшала экспрессию pNOS по сравнению с крысами с DMED. 5. Li-ESWT значительно улучшала экспрессию VEGF по сравнению с крысами с DMED дозозависимым образом.
Assaly-Kaddour et al. <sup>34</sup>	2016	GK крысы	Силденафил	2 раза в неделю x3 недели (x 2 с 3-недельным перерывом между ними); 1 сеанс = 300 разрядов при 0,09 мДж/мм2	Эректильный ответ ( $\Delta$ ICP/MAP), проэректильный эффект Li-ESWT в сочетании с силденафилом	Li-ESWT усиливал эректильную реакцию у крыс GK по сравнению с контролем; Li-ESWT в сочетании с силденафилом дополнительно усиливал эректильную функцию у крыс GK в сочетании с контролем.
Jeon et al. <sup>35</sup>	2020	STZ-диабетические крысы SD	КН-204	3/ нед x4 нед с/1 дн. перерывом; 1 сеанс = 300 ударов при 0,1 мДж/мм2 при 2 Гц	Эректильная реакция ( $\Delta$ ICP/MAP), кавернозная пролиферация in vivo, миграция клеток-предшественников, защита клеток-предшественников, оксидативный стресс	1. КН-204+Li-ESWT приводил к улучшению внутрикавернозного давления у крыс с DMED. 2. Li-ESWT стимулировала миграцию клеток-предшественников в ткани полового члена. 3. КН-204 защищал кавернозные клетки-предшественники полового члена. 4. КН-204+Li-ESWT улучшает оксидативный стресс.
Jeong et al. <sup>36</sup>	2019	STZ-диабетические крысы SD	КН-204	3/ неделя x2 недели; 1 сеанс = 300 разрядов при 0,1 мДж/мм2 при 2 Гц	Эректильная реакция ( $\Delta$ ICP/MAP), влияние на стимуляцию соотношения гладкой мускулатуры/коллагена, экспрессия VEGF в тканях тела, экспрессия pNOS в дорсальном нерве полового члена	1. DMED+Li-ESWT, DMED+КН-204 и в группах DMED+Li-ESWT/КН-204 эректильная функция значительно улучшилась по сравнению с группой DMED. 2. Группа DMED+Li-ESWT+КН-204 показала значительное восстановление соотношения коллагена гладких мышц и коллагена по сравнению с группой DMED. 3. Группа DMED+Li-ESWT+КН-204 показала значительное улучшение экспрессии VEGF в тканях тела по сравнению с группой DMED. 4. Группа DMED+Li-ESWT+КН-204 показала значительно повышенную экспрессию pNOS в дорсальном пенильном нерве по сравнению с группой DMED.

(Continues)



ТАБЛИЦА 2 (продолжение)

Исследование	Год	Модель животного	Адьювантная терапия	Протокол Li-ESWT	Первичный результат	Ключевые результаты
Shin et al. <sup>37</sup>	2021	STZ-диабетические крысы SD	Терапия стволовыми клетками (SDF1-eMSC)	3/ неделя с 1 дневным перерывом x4 недели; 1 сеанс = 300 разрядов при 0,1 мДж/мм <sup>2</sup> при 2 Гц	Эректильный ответ (ΔICP/MAP), содержание гладких мышц в телах, экспрессия pNOS/NO/α1MF в телах	<p>1. Как Li-ESWT, так и SDF1-eMSC значительно улучшили эректильную реакцию (ICP/MAP) по сравнению с крысами с DMED. Однако группа DMED+Li-ESWT+SDF1-eMSC показала наибольший уровень улучшения по сравнению с любой другой группой.</p> <p>2. И Li-ESWT, и SDF1-eMSC значительно улучшили содержание гладких мышц тела по сравнению с крысами DMED. Однако группа DMED+Li-ESWT+SDF1-eMSC показала наибольший уровень улучшения по сравнению с любой другой группой.</p> <p>3. Как Li-ESWT, так и SDF1-eMSC значительно улучшили экспрессию pNOS/NO/αGMP в организме по сравнению с крысами DMED. Однако группа DMED+Li-ESWT+SDF1-eMSC показала наибольший уровень улучшения по сравнению с любой другой группой.</p>
Zhu et al. <sup>38</sup>	2018	STZ-диабетические крысы SD	Терапия стволовыми клетками (MSCT)	3/ неделя с 1 дневным перерывом x4 недели; 1 сеанс = 300 разрядов при 0,1 мДж/мм <sup>2</sup> при 2 Гц	Эректильный ответ (ΔICP/MAP), гладкие мышцы тела, экспрессия VEGF	<p>1. Как Li-ЭУВТ, так и МСКТ по отдельности улучшили эректильную функцию, измеренную с помощью ВЧД/САД, по сравнению с контрольной группой DM, но группа DM+Li-ESWT+MSCT показала статистически значимо лучшее улучшение, чем группа DM+Li-ESWT.</p> <p>2. В котрге Li-ESWT и MSCT наблюдалось значительное увеличение гладкой мускулатуры сосудов тела. Однако улучшение в котртах DM+Li-ESWT+MSCT было значительно выше, чем в котртах DM+Li-ESWT или DM-MSCT.</p>
Shan et al. <sup>39</sup>	2017	STZ-диабетические крысы SD	Терапия стволовыми клетками (BMSC)	2 раза в неделю x1 неделя; 1 сеанс = 300 ударов при 0,082 мДж/мм <sup>2</sup> при 1 Гц	Количество выживших трансплантированных BMSCs в кавернозной ткани, эректильная реакция, полимеразная цепная реакция в реальном времени, иммуногистохимическая оценка полового члена	<p>1. Li-ESWT привел к увеличению выживаемости трансплантированных СККМ в кавернозных телах, что, вероятно, связано с повышенной экспрессией фактора-1, полученного из стромальных клеток, наряду с усилением ангиогенеза в диабетической кавернозной ткани.</p> <p>2. Комбинация Li-ESWT и трансплантации BMSCs привела к улучшению эректильной функции у крыс с DMED по сравнению с трансплантацией только Li-ЭУВТ или BMSCs.</p>

Сокращения: BMSCs, мезенхимальные стволовые клетки костного мозга; cGMP, циклический гуанозинмонофосфат; DMED, сахарный диабет, эректильная дисфункция; eNOS, эндотелиальная синтаза оксида азота; GK, Гото-Касидзаки; ICP, внутрикавернозное давление; KH-204, корейский травяной состав; Li-ЭУВТ, низкоинтенсивная экстракорпоральная ударно-волновая терапия; MAP, среднее артериальное давление; MSCT, терапия мезенхимальными стволовыми клетками; pNOS – нейрональная синтаза оксида азота; NO, оксид азота; SDF1-eMSC, фактор-1, полученный из стромальных клеток, экспрессирующий сконструированные мезенхимальные стволовые клетки; STZ, стрептозотоцин; VEGF, фактор роста эндотелия сосудов; vWF, фактор фон Виллебранда.

В группе, получавшей как Li-ESWT, так и KH-204, было значительно улучшено внутрикавернозное давление по сравнению с группой DMED, с ВЧД/САД 0,6 по сравнению с 0,2. Кроме того, у когорты Li-ESWT+KH-204 значительно улучшилось внутрикавернозное давление по сравнению с группой крыс, получавших только KH-204 или Li-ESWT. Также было обнаружено, что комбинация Li-ESWT и KH-204 стимулирует образование и пролиферацию эндотелиальных клеточных трубок пупочной вены человека. Наконец, было обнаружено, что KH-204 защищает кавернозные клетки-предшественники полового члена, а комбинация KH-204 и Li-ESWT улучшает общий окислительный стресс.<sup>35</sup>

В сопоставимом исследовании, проведенном Jeong et al., крысы SD были разделены на те же пять когорт (контроль, DMED, DMED+KH-204, DMED+Li-ESWT и DMED+Li-ESWT+KH-204). Авторы обнаружили, что когорта крыс, получавших Li-ESWT, KH-204 или их комбинацию, показала значительно улучшенную эректильную функцию, измеренную с помощью ВЧД/САД, по сравнению с группой DMED. Тем не менее, наибольшее восстановление эректильной функции было обнаружено в группе Li-ESWT+KH-204. Средние отношения ВЧД/САД для групп контроля, DMED, DMED+Li-ESWT, DMED+KH-204 и DMED+Li-ESWT+KH-204 составили  $0,88 \pm 0,13$ ,  $0,25 \pm 0,04$ ,  $0,47 \pm 0,16$ ,  $0,40 \pm 0,15$  и  $0,64 \pm 0,15$  соответственно. Когорта Li-ESWT+KH-204 также показала значительное восстановление соотношения гладкой мускулатуры/коллагена наряду с экспрессией VEGF и nNOS в тканях тела и дорсальном нерве полового члена по сравнению с группой DMED.<sup>36</sup> В целом, эти исследования демонстрируют, как комбинация Применение Li-ESWT с добавкой KH-204 может способствовать лучшему улучшению эректильной функции у крыс с DMED по сравнению с одним Li-ESWT.

### 3.8 | Li-ESWT с терапией стволовыми клетками

Всего в трех исследованиях изучалось использование Li-ESWT с дополнительной терапией стволовыми клетками на крысиных моделях DMED. В самом последнем исследовании, проведенном Shin et al., крысам SD вводили Li-ESWT и дополнительный фактор-1, полученный из стромальных клеток, экспрессирующий сконструированные мезенхимальные стволовые клетки (SDF1-eMSC). Крысы были разделены на пять групп (контроль, DMED, DMED+Li-ESWT, DMED+SDF1-eMSC и DMED+Li-ESWT+SDF1-eMSC). Авторы обнаружили, что как Li-ESWT, так и SDF1-eMSC по отдельности способны значительно улучшить эректильную реакцию по сравнению с крысами с DMED; тем не менее, когорта DMED+Li-ESWT+SDF1-eMSC показала наибольший уровень улучшения. ICP в контрольных когортах, DMED, DMED+Li-ESWT, DMED+SDF1-eMSC и DMED+Li-ESWT+SDF1-eMSC составил  $0,69 \pm 0,13$ ,  $0,27 \pm 0,08$ ,  $0,41 \pm 0,06$ ,  $0,53 \pm 0,08$ , и  $0,60 \pm 0,09$  соответственно. Кроме того, как Li-ESWT, так и SDF1-eMSC значительно улучшали как содержание гладких мышц тела, так и экспрессию nNOS, NO и cGMP по сравнению с крысами с DMED. Тем не менее, когорты DMED+Li-ESWT+SDF1-eMSC показали наибольшее улучшение всех этих параметров.<sup>37</sup> Это улучшение эректильной функции и гладких мышц корпоральных сосудов с Li-ESWT и терапией стволовыми клетками было сходно с результатами, полученными Zhu и соавт., которые ранее изучали эффект Li-ESWT с дополнительной терапией мезенхимальными стволовыми клетками на крысиной модели DMED.<sup>38</sup>

В другом недавнем исследовании, проведенном Shan et al., крысам SD вводили Li-ESWT и дополнительную трансплантацию мезенхимальных стволовых клеток, полученных из костного мозга (BMSC). Крыс разделили на четыре группы (DMED, DMED+CKKM, DMED+Li-ЭУВТ и DMED+Li-ЭУВТ+CKKM). Было обнаружено, что Li-ESWT увеличивает выживаемость трансплантированных BMSCs в кавернозном теле, что, как предполагалось, связано с повышенной экспрессией фактора-1, полученного из стромальных клеток, и усилением ангиогенеза в кавернозных тканях. Кроме того, комбинация Li-ESWT и трансплантации BMSCs привела к улучшению эректильной функции у крыс с моделями DMED по сравнению с любой терапией по отдельности.<sup>39</sup> Эти исследования демонстрируют, что сочетание Li-ESWT с терапией стволовыми клетками может привести к улучшению эректильной функции за счет ряд структурных и сосудистых улучшений по сравнению только с Li-ESWT или терапией стволовыми клетками.

## 4 | ОБСУЖДЕНИЕ

Энергетическая терапия применяется с 1980-х годов, когда ударно-волновая терапия была впервые применена для лечения нефролитиаза. За последние 15 лет Li-ESWT все чаще используется в качестве новой терапии для пациентов с ED после того, как она продемонстрировала эффективность при лечении других заболеваний, включая ишемическую болезнь сердца,<sup>40</sup> сердечную недостаточность,<sup>41</sup> и дефекты костей.<sup>42</sup> Ударные волны представляют собой форму акустической энергии, которая может быть нацелена и сфокусирована на очень специфических анатомических областях.<sup>43</sup> Механизм, с помощью которого Li-ESWT улучшает эректильную функцию, остается неясным, но считается, что стимуляция ударной волной и индуцированный механический стресс позволяют высвободить факторы роста, которые запускают неоангиогенные процессы и, таким образом, усиливают кровоток по всему кавернозному телу.<sup>44</sup> С тех пор как в 2010 году была введена Li-ESWT, было проведено множество рандомизированных контролируемых исследований<sup>7-10</sup> и метаанализов<sup>11-15</sup>, в которых оценивалась и в значительной степени подтверждалась эффективность Li-ESWT в лечении ED. Несмотря на обнадеживающие данные, национальные руководства по-прежнему ограничивают одобрение Li-ESWT, заявляя, что ее следует рассматривать только как экспериментальную терапию.<sup>4,45</sup> Тем не менее, интерес к этой технологии продолжает андрологи, выполняющие Li-ESWT в своей повседневной практике в 2019 году, по сравнению с 14% в 2016 году. Мужчины с диабетом имеют в 3,5 раза более высокий риск развития ED по сравнению со здоровыми людьми из контрольной группы, и все же по-прежнему мало литературы, посвященной изучению использования Li-ESWT в этой популяции пациентов.<sup>46</sup> Из-за многовариантной этиологии ED, связанной с DM, которая включает как сосудистые, так и нейрогенные факторы, результаты исследований, посвященных пациентам с васкулогенной ED или ED после радикальной простатэктомии, могут быть неприменимы. Таким образом, наша цель заключалась в систематическом обзоре как животных, так и клинических исследований, связанных с использованием Li-ESWT для лечения ED у пациентов с DM. Настоящий предварительный обзор девяти клинических исследований и 10 исследований на животных в значительной степени поддерживает использование Li-ESWT, отдельно или в сочетании с дополнительной терапией, при лечении ED, связанной с DM, независимо от изменений в параметрах установки Li-ESWT или протоколах лечения.

В совокупности результаты клинических исследований показывают, что Li-ESWT безопасна и эффективна в краткосрочной перспективе для мужчин с хорошо контролируемым DM и умеренной или лучшей ED. Преимущество Li-ESWT, однако, менее продолжительно у мужчин с диабетом, чем у мужчин без диабета.<sup>22</sup> В частности, мужчины с диабетом с тяжелой ED показали худший ответ на Li-ESWT, чем мужчины с умеренной или легкой ED.<sup>25,28</sup> Li-ESWT также является эффективной дополнительной терапией ED для мужчин с диабетом, которые реагируют на PDE5и, и большинство пациентов, не реагирующих на PDE5и, будут преобразованы в респондеров после терапии.<sup>24</sup> Kitrey et al. обнаружили аналогичные результаты у мужчин без диабета с ED, показав, что Li-ESWT была способна сместить истинных нереспондеров PDE5и на респондеров.<sup>47</sup> Ни в одном испытании не было зарегистрировано каких-либо серьезных побочных эффектов.

Результаты исследований животных по эффективности ли-ESWT для ED в диабетических субъектах выделяют несколько повторяющихся тем. Во-первых, Li-ESWT может значительно улучшить эректильную функцию, которая измеряется! ICP/MAP в RatModels DMMEDACross различные протоколы лечения. 29,31,33–38 Сочетание Li-ESWT и дополнительной терапии, включая НК-20435,36 и терапию стволовыми клетками, 37–39 работает, чтобы усилить улучшение эректильной функции, а также стимуляцию структурных, ангиогенных и нейрогенных факторов. Наконец, Li-ESWT не только улучшает стимуляцию телесного плавного и эндотелиального содержимого, но и увеличивает экспрессию VEGF, NNOS, CGMP и NO в телесных тканях. В сочетании с предыдущими исследованиями, изучающими эту тему, 44 эти результаты могут дополнительно выяснить механизм действия Li-ESWT в улучшении эректильной функции. Насколько нам известно, это новый обзор, оценивающий использование Li-ESWT у диабетических мужчин с ED. Наш обширный поиск в различных базах данных, позволяющий включать различные виды исследований, также является силой этого обзора. Однако этот обзор ограничен гетерогенностью протоколов лечения ударной волны и различными измеренными результатами. Включенные клинические исследования также ограничены относительно небольшими размерами когорт и краткосрочным наблюдением. Необходимы более крупные исследования с долгосрочным наблюдением, чтобы подтвердить эффективность Li-ESWT при лечении диабетических мужчин с ED. Кроме того, различные протоколы Li-ESWT следует напрямую сравнить в этой популяции пациентов, чтобы определить идеальные параметры лечения.

## 5 | ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Этот предварительный обзор подчеркивает обнадеживающие результаты использования Li-ESWT для лечения ED, связанной с DM. Результаты клинических исследований позволяют предположить, что Li-ЭУВТ является безопасным и эффективным методом лечения как отдельно, так и в сочетании с дополнительной терапией у мужчин с хорошо контролируемым DM и умеренной или выраженной ED. В качестве альтернативы, результаты исследований на животных показывают, что Li-ESWT может значительно улучшить эректильную функцию у диабетических моделей крыс с ED. Будущие исследования, особенно надежные рандомизированные контролируемые испытания, необходимы для подтверждения этих результатов и обеспечения долгосрочного наблюдения.

### БЛАГОДАРНОСТИ

Эта работа была поддержана грантом Национального института здравоохранения R01 DK130991 и грантом на развитие ученых-клиницистов от Американского онкологического общества Ранджиту Рамасами.

### CONFLICT OF INTEREST

The authors declare that there is no conflict of interest that could be perceived as prejudicing the impartiality of the research reported.

### AUTHOR CONTRIBUTIONS

*Conceptualization:* MM, KC, and RR. *Literature review:* MM and RP. *Writing – original draft:* MM, RP, JM, and SL. *Writing – review and editing:* MM, JM, KC, SL, and RR.

### ORCID

Matthew M. Mason  <https://orcid.org/0000-0002-0427-459X>

Ranjith Ramasamy  <https://orcid.org/0000-0003-1387-7904>

### REFERENCES

1. Thorve VS, Kshirsagar AD, Vyawahare NS, Joshi VS, Ingale KG, Mohite RJ. Diabetes-induced erectile dysfunction: epidemiology, pathophysiology and management. *J Diabetes Complications*. 2011;25(2):129–136.
2. Penson DF, Latini DM, Lubeck DP, et al. Do impotent men with diabetes have more severe erectile dysfunction and worse quality of life than the general population of impotent patients? Results from the Exploratory Comprehensive Evaluation of Erectile Dysfunction (ExCEED) database. *Diabetes Care*. 2003;26(4):1093–1099.
3. Hatzimouratidis K, Hatzichristou D. How to treat erectile dysfunction in men with diabetes: from pathophysiology to treatment. *Curr Diab Rep*. 2014;14(11):545.
4. Burnett AL, Nehra A, Breaux RH, et al. Erectile dysfunction: AUA guideline. *J Urol*. 2018;200(3):633–641.
5. He L, Wen J, Jiang X, Chen H, Tang Y. Long-term efficacy and safety of self-intracavernous injection of prostaglandin E1 for treatment of erectile dysfunction in China. *Andrologia*. 2011;43(3):208–212.
6. Capogrosso P, Di Mauro M, Fode M, et al. Low-intensity extracorporeal shockwave therapy among urologist practitioners: how the opinion of urologists changed between 2016 and 2019. *Int J Impot Res*. 2020;33(8):839–843.
7. Kalyvianakis D, Hatzichristou D. Low-intensity shockwave therapy improves hemodynamic parameters in patients with vasculogenic erectile dysfunction: a triplex ultrasonography-based sham-controlled trial. *J Sex Med*. 2017;14(7):891–897.
8. Kim KS, Jeong HC, Choi SW, et al. Electromagnetic low-intensity extracorporeal shock wave therapy in patients with erectile dysfunction: a sham-controlled, double-blind, randomized prospective study. *World J Mens Health*. 2020;38(2):236–242.
9. Srinivas Reddy RK, Shultz T, Denes B. Low intensity extracorporeal shockwave therapy for erectile dysfunction: a study in an Indian population. *Can J Urol*. 2015;22(1):7614–7622.
10. Vardi Y, Appel B, Kilchevsky A, Gruenwald I. Does low intensity extracorporeal shock wave therapy have a physiological effect on erectile function? Short-term results of a randomized, double-blind, sham controlled study. *J Urol*. 2012;187(5):1769–1775.
11. Clavijo RI, Kohn TP, Kohn JR, Ramasamy R. Effects of low-intensity extracorporeal shockwave therapy on erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *J Sex Med*. 2017;14(1):27–35.
12. Lu Z, Lin G, Reed-Maldonado A, Wang C, Lee YC, Lue TF. Low-intensity extracorporeal shock wave treatment improves erectile function: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol*. 2017;71(2):223–233.
13. Dong L, Chang D, Zhang X, et al. Effect of low-intensity extracorporeal shock wave on the treatment of erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Am J Mens Health*. 2019;13(2):1557988319846749.

14. Rizk PJ, Krieger JR, Kohn TP, Pastuszak AW. Low-intensity shockwave therapy for erectile dysfunction. *Sex Med Rev.* 2018;6(4):624-630.
15. Sokolakis I, Hatzichristodoulou G. Clinical studies on low intensity extracorporeal shockwave therapy for erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Int J Impot Res.* 2019;31(3):177-194.
16. Tepekoylu C, Wang FS, Kozaryn R, et al. Shock wave treatment induces angiogenesis and mobilizes endogenous CD31/CD34-positive endothelial cells in a hindlimb ischemia model: implications for angiogenesis and vasculogenesis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013;146(4):971-978.
17. Peters MD, Godfrey CM, Khalil H, McInerney P, Parker D, Soares CB. Guidance for conducting systematic scoping reviews. *Int J Evid Based Healthc.* 2015;13(3):141-146.
18. Munn Z, Peters MDJ, Stern C, Tufanaru C, McArthur A, Aromataris E. Systematic review or scoping review? Guidance for authors when choosing between a systematic or scoping review approach. *BMC Med Res Methodol.* 2018;18(1):143.
19. Tricco AC, Lillie E, Zarin W, et al. PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): checklist and explanation. *Ann Intern Med.* 2018;169(7):467-473.
20. Hisasue S, China T, Horiuchi A, et al. Impact of aging and comorbidity on the efficacy of low-intensity shock wave therapy for erectile dysfunction. *Int J Urol.* 2016;23(1):80-84.
21. Vita R, Benvenga S, Giammusso B, La Vignera S. Determinants of early response to low-intensity extracorporeal shockwaves for the treatment of vasculogenic erectile dysfunction: an open-label, prospective study. *J Clin Med.* 2019;8(7):1017.
22. Adeldaem HM, Abouyoussef T, Gebaly OE, et al. Prognostic indicators for successful low-intensity extracorporeal shock wave therapy treatment of erectile dysfunction. *Urology.* 2021;149:133-139.
23. Shendy WS, Elsoghier OM, El Semary MM, Ahmed AA, Ali AF, Saber-Khalaf M. Effect of low-intensity extracorporeal shock wave therapy on diabetic erectile dysfunction: randomised control trial. *Andrologia.* 2021;53(4):e13997.
24. Spivak L, Shultz T, Appel B, Verze P, Yagudaev D, Vinarov A. Low-intensity extracorporeal shockwave therapy for erectile dysfunction in diabetic patients. *Sex Med Rev.* 2021;9(4):619-627.
25. Kitrey ND, Vardi Y, Appel B, et al. Low intensity shock wave treatment for erectile dysfunction-how long does the effect last?. *J Urol.* 2018;200(1):167-170.
26. Verze P, Capece M, Creta M, et al. Efficacy and safety of low-intensity shockwave therapy plus tadalafil 5 mg once daily in men with type 2 diabetes mellitus and erectile dysfunction: a matched-pair comparison study. *Asian J Androl.* 2020;22(4):379-382.
27. Tzou KY, Hu SW, Bamodu OA, Wang YH, Wu WL, Wu CC. Efficacy of penile low-intensity shockwave therapy and determinants of treatment response in Taiwanese Patients with erectile dysfunction. *Biomedicines.* 2021;9(11):1670.
28. Geyik S. A single-centre result of two courses of low-intensity shockwave therapy (Li-SWT) in erectile dysfunction. *Andrologia.* 2021;54:e14324.
29. Jeong HC, Jeon SH, Qun ZG, et al. Effects of next-generation low-energy extracorporeal shockwave therapy on erectile dysfunction in an animal model of diabetes. *World J Mens Health.* 2017;35(3):186-195.
30. Ortaç M, Küçükergin C, Salabaş E, Seçkin Ş, Kadioğlu A. Effect of low-energy shockwave therapy on angiogenic factors in the penile tissue of diabetic rats. *Turkish Journal of Urology.* 2017;43(2):130-134.
31. Qiu X, Lin G, Xin Z, et al. Effects of low-energy shockwave therapy on the erectile function and tissue of a diabetic rat model. *The journal of sexual medicine.* 2013;10(3):738-746.
32. Pai R, Ory J, Delgado C, Ramasamy R. Energy-based therapies for erectile dysfunction: current and future directions. *Urol Clin North Am.* 2021;48(4):603-610.
33. Liu J, Zhou F, Li G-Y, et al. Evaluation of the effect of different doses of low energy shock wave therapy on the erectile function of streptozotocin (STZ)-induced diabetic rats. *International Journal of Molecular Sciences.* 2013;14(5):10661-10673.
34. Assaly-Kaddoum R, Giuliano F, Laurin M, et al. Low intensity extracorporeal shock wave therapy improves erectile function in a model of type II diabetes independently of NO/cGMP pathway. *J Urol.* 2016;196(3):950-956.
35. Jeon SH, Bae WJ, Zhu GQ, et al. Combined treatment with extracorporeal shockwaves therapy and an herbal formulation for activation of penile progenitor cells and antioxidant activity in diabetic erectile dysfunction. *Transl Androl Urol.* 2020;9(2):416-427.
36. Jeong HC, Bae WJ, Zhu GQ, et al. Synergistic effects of extracorporeal shockwave therapy and modified Ojayeonjonghwan on erectile dysfunction in an animal model of diabetes. *Investig Clin Urol.* 2019;60(4):285-294.
37. Shin D, Jeon SH, Tian WJ, et al. Extracorporeal shock wave therapy combined with engineered mesenchymal stem cells expressing stromal cell-derived factor-1 can improve erectile dysfunction in streptozotocin-induced diabetic rats. *Transl Androl Urol.* 2021;10(6):2362-2372.
38. Zhu GQ, Jeon SH, Bae WJ, et al. Efficient promotion of autophagy and angiogenesis using mesenchymal stem cell therapy enhanced by the low-energy shock waves in the treatment of erectile dysfunction. *Stem Cells Int.* 2018;2018:1302672.
39. Shan HT, Zhang HB, Chen WT, et al. Combination of low-energy shock-wave therapy and bone marrow mesenchymal stem cell transplantation to improve the erectile function of diabetic rats. *Asian J Androl.* 2017;19(1):26-33.
40. Burneikaite G, Shkolnik E, Celutkienė J, et al. Cardiac shock-wave therapy in the treatment of coronary artery disease: systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Ultrasound.* 2017;15(1):11.
41. Gollmann-Tepekoylu C, Lobenwein D, Theurl M, et al. Shock wave therapy improves cardiac function in a model of chronic ischemic heart failure: evidence for a mechanism involving VEGF signaling and the extracellular matrix. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(20):e010025.
42. Chen YJ, Wurtz T, Wang CJ, et al. Recruitment of mesenchymal stem cells and expression of TGF-beta 1 and VEGF in the early stage of shock wave-promoted bone regeneration of segmental defect in rats. *J Orthop Res.* 2004;22(3):526-534.
43. Gruenwald I, Appel B, Kitrey ND, Vardi Y. Shockwave treatment of erectile dysfunction. *Ther Adv Urol.* 2013;5(2):95-99.
44. Sokolakis I, Dimitriadis F, Teo P, Hatzichristodoulou G, Hatzichristou D, Giuliano F. The basic science behind low-intensity extracorporeal shockwave therapy for erectile dysfunction: a systematic scoping review of pre-clinical studies. *J Sex Med.* 2019;16(2):168-194.
45. Liu JL, Chu KY, Gabrielson AT, et al. Restorative therapies for erectile dysfunction: position statement from the sexual medicine society of North America (SMSNA). *Sex Med.* 2021;9(3):100343.
46. Kouidrat Y, Pizzol D, Cosco T, et al. High prevalence of erectile dysfunction in diabetes: a systematic review and meta-analysis of 145 studies. *Diabet Med.* 2017;34(9):1185-1192.
47. Kitrey ND, Gruenwald I, Appel B, Shechter A, Massarwa O, Vardi Y. Penile low intensity shock wave treatment is able to shift PDE5i nonresponders to responders: a double-blind, sham controlled study. *J Urol.* 2016;195(5):1550-1555.

**How to cite this article:** Mason MM, Pai RK, Masterson JM, Lokeshwar SD, Chu KY, Ramasamy R. Low-intensity extracorporeal shockwave therapy for diabetic men with erectile dysfunction: A systematic scoping review. *Andrology.* 2022;1-12. <https://doi.org/10.1111/andr.13197>