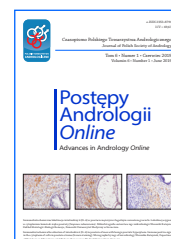




Czasopismo Polskiego Towarzystwa Andrologicznego

Postępy Andrologii Online

Advances in Andrology Online

<http://www.postepyandrologii.pl>

CZYNNIKI RYZYKA ZABURZEŃ EREKCJI

RISK FACTORS FOR ERECTILE DYSFUNCTION

Marta Sochaj 

Katedra Humanizacji Medycyny i Seksuologii, Uniwersytet Zielonogórski

Autor do korespondencji/corresponding author: Marta Sochaj, Katedra Humanizacji Medycyny i Seksuologii, Uniwersytet Zielonogórski, ul. Zyty 28, 65-046 Zielona Góra, tel. +48 608 37 37 53, e-mail: m.sochaj@wlnz.uz.zgora.pl

Otrzymano / received: 19.05.2019 r. • Zaakceptowano/accepted: 20.06.2019 r.

DOI: [10.26404/PAO_2353-8791.2019.03](https://doi.org/10.26404/PAO_2353-8791.2019.03)

Marta Sochaj – absolwentka Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Lekarz, specjalista urolog *Fellow of the European Board of Urology* (FEBU), androlog kliniczny certyfikowany przez Europejską Akademię Andrologiczną (EAA, ang. *European Academy of Andrology*) i Polskiego Towarzystwa Andrologicznego, lekarz medycyny seksualnej *Fellow of the European Committee of Sexual Medicine* (FECSM). Przez trzy lata kształciła się w Wielkiej Brytanii (dwa lata *Foundation Programme* i jeden rok specjalizacji z chirurgii ogólnej). Szkolenie specjalizacyjne z Urologii ukończyła w I Klinice Urologii szpitala im. Wojskowej Akademii Medycznej w Łodzi. Po szkoleniu odbyła

trzy miesięczny staż kliniczny w szpitalu uniwersyteckim w Sheffield w Wielkiej Brytanii (z ramienia Europejskiego Towarzystwa Urologicznego). Asystent w Katedrze Humanizacji Medycyny i Seksuologii Wydziału Lekarskiego i Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Zielonogórskiego. Członek Polskiego Towarzystwa Urologicznego, Polskiego Towarzystwa Andrologicznego, Europejskiego Towarzystwa Urologicznego, Europejskiego Towarzystwa Medycyny Seksualnej.

Marta Sochaj – M.D., graduate of the Faculty of Medicine at Medical University of Lodz. Specialist of urology, Fellow of the European Board of Urology (FEBU), clinical andrologist in European Academy of Andrology (EAA) and Polish Society of Andrology, Fellow of the European Committee of Sexual Medicine (FECSM). Clinical practice obtained in West Midland Deanery in UK (two years of Foundation Programme and one year of general surgery). She completed specialty training in Lodz at Military University Teaching Hospital. She trained for three months at University Hospital in Sheffield, UK (clinical visit within European Association of Urology). Assistant in Faculty of Medicine and Health Science (Bioethics and Sexology Department) at University of Zielona Gora. Member of the Polish Society of Urology, Polish Society of Andrology, European Association of Urology and European Society for Sexual Medicine

Streszczenie

W pracy przedstawiono odmienne patomechanizmy powstawania zaburzeń erekcji i aktualne, potwierdzone naukowo czynniki ryzyka ich występowania. Choroba sercowo naczyniowa, zespół metaboliczny, hipogonadyzm i zaburzenia erekcji mają wiele wspólnych czynników ryzyka i zdają się być manifestacją jednej choroby metabolicznej. W patofizjologii zaburzeń wzwodu odgrywają też rolę czynniki psychogenne, objawy wywołane łagodnym rozrostem prostaty, skutki leczenia farmakologicznego i operacyjnego oraz styl życia. Wnioski z trzeciego konsensusu w Princeton wpłynęły na zmiany algorytmu postępowania u chorych z zaburzeniami erekcji i ryzykiem choroby sercowo-naczyniowej, podkreśliły korzyść modyfikacji wielu wspólnych czynników ryzyka, co hamuje błędne koło metaboliczne i zmniejsza nasilenie objawów choroby.

Słowa kluczowe: zaburzenia erekcji, czynniki ryzyka, hipogonadyzm, choroba sercowo-naczyniowa, zespół metaboliczny.

Abstract

The review demonstrates various pathomechanisms of erectile dysfunction and evidence-based risk factors for this condition. Coronary artery disease, metabolic syndrome, hypogonadism and erectile dysfunction share many risk factors and may be a manifestation of the same metabolic disorder. Many other factors play an important role in pathophysiology of erectile dysfunction: psychogenic factor, lower urinary tract symptoms in BPH (benign prostate hyperplasia), pharmacological and surgical side-effects and life style. The Princeton III Consensus Conference influenced the guidelines algorithm for patients with erectile dysfunction and cardiovascular risk, highlighted benefits from modification of various common risk factors which in fact, may slow down the vicious metabolic circle and decrease the symptoms.

Key words: erectile dysfunction, risk factors, hypogonadism, coronary artery disease, metabolic syndrome

Skróty / Abbreviations

BMI – wskaźnik masy ciała (ang. *body mass index*); BPH – łagodny rozrost prostaty (ang. *benign prostate hyperplasia*); EKG – elektrokardiogram (ang. *electrocardiogram*); EMAS – Europejskie Badanie nad Starzeniem się Mężczyzn (ang. *European Male Ageing Study*); HbA1c – hemoglobina glikowana (ang. *glycated hemoglobin*); hCG – ludzka gonadotropina kosmówkowa (ang. *human chorionic gonadotropin*); HDL – lipoproteina wysokiej gęstości (ang. *high-density lipoprotein*); IIEF – międzynarodowy wskaźnik funkcji erekcyjnej (ang. *International Index of Erectile Function*); IGF1 – insulinopodobny czynnik wzrostu 1 (ang. *insulin-like growth factor 1*); MMAS – badanie z Massachusetts nad starzeniem się mężczyzn (ang. *Massachusetts Male Ageing Study*); MSAM-7 – międzynarodowe badanie ankietowe dotyczące starzenia się mężczyzn (ang. *Multinational Survey of the Ageing Male*); LDL – lipoproteina o niskiej gęstości (ang. *low-density lipoprotein*); LH – hormon luteinizujący (ang. *luteinizing hormone*); LUTS – objawy z dolnych dróg moczowych (ang. *lower urinary tract symptoms*); NOS – syntaza tlenku azotu (ang. *nitric oxide synthase*); nNOS – neuronalna syntaza tlenku azotu (ang. *neuronal nitric oxide synthase*); PDE4 – fosfodiesteraza 4 (ang. *PDE4 – phosphodiesterase 4*); PDE5 – fosfodiesteraza 5 (ang. *PDE5 – phosphodiesterase 5*); ROCK – kinaza białkowa związana z Rho (ang. *Rho-associated protein kinase*); SHBG – glikoproteina wiążąca hormony płciowe (ang. *sex hormone binding globulin*); SHIM – inwentarz zdrowia seksualnego dla mężczyzn (ang. *Sexual Health Inventory for Men*); TGFβ 1 – transformujący czynnik wzrostu β1 (ang. *transforming growth factor β1*); TNFα – czynnik martwicy nowotworów α (ang. *tumor necrosis factor α*)

Wprowadzenie i epidemiologia

Zaburzenia erekcji to niezdolność do osiągnięcia lub utrzymania wzwodu prącia w stopniu umożliwiającym odbycie stosunku płciowego dopochwowego (*National Institutes of Health, 1993*). Zaburzenia te dotyczą głównie starszych mężczyzn, a zachorowalność została określona w dwóch kluczowych badaniach: badaniu z Massachusetts nad starzeniem się mężczyzn (MMAS, ang. *Massachusetts Male Ageing Study*) (*Feldman i wsp., 1994*) oraz europejskim badaniem nad starzeniem się mężczyzn (EMAS, ang. *European Male Ageing Study*) (*Corona i wsp., 2010*). Badanie MMAS wykazało występowanie zaburzeń erekcji w stopniu słabym i umiarkowanym na poziomie 52% u mężczyzn w wieku 40.–70. r.ż. Badanie EMAS, największe europejskie badanie wielośrodkowe mężczyzn w wieku 40.–79. r.ż., uzyskało odmienne wyniki, mianowicie częstość występowania zaburzeń wyniosła 6–64% w zależności od grupy wiekowej i odsetek ten rósł wraz z wiekiem, a jego średnia wartość wynosiła 30%. Przeprowadzono również badania w celu ustalenia globalnej częstości występowania tego schorzenia (*Laumann i wsp., 2005; Nicolsi i wsp., 2004; Rosen i wsp., 2003*). Wyniki tych badań wyraźnie pokazują częstsze występowanie zaburzeń wzwodu u obywateli Stanów Zjednoczonych oraz wschodniej i południowo-wschodniej Azji niż w populacji europejskiej

i południowoamerykańskiej. Wiele czynników może wpływać na takie wyniki: uwarunkowania kulturowe, socjoekonomiczne, dieta, ekspozycja na słońce czy styl życia. Do tej pory nie było badań, które oddzieliłyby wpływ czynników genetycznych od środowiskowych przy kształtowaniu się zaburzeń erekcji.

Większość badań nad zaburzeniami erekcji dotyczyła mężczyzn po 40. r.ż., kiedy często obserwuje się współistnienie kilku chorób (*Corona i wsp., 2013b*). Istnieje silny związek pomiędzy występowaniem zaburzeń wzwodu a objawami z dolnych dróg moczowych (LUTS, ang. *lower urinary tract symptoms*) u mężczyzn z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH, ang. *benign prostate hyperplasia*). Istotą BPH jest stopniowe zmniejszanie średnicy cewki sterczowej, co mężczyzna może odczuwać jako różnorodną gamę LUTS (wąski strumień wypływającego moczu, słabnące ciśnienie strumienia moczu, dłuższe oczekiwanie na początek mikcji i inne objawy). Zależność pomiędzy zaburzeniami erekcji i LUTS pozostaje bardzo silna nawet po wykluczeniu wpływu wieku i chorób towarzyszących (*Seftel i wsp., 2013*). Częstość występowania zaburzeń erekcji i LUTS u mężczyzn z BPH rośnie wraz z wiekiem, a ich występowanie jest spowodowane przez te same czynniki ryzyka pod postacią: nadciśnienia tętniczego, chorób sercowo-naczyniowych, nikotynizmu, otyłości, dyslipidemii, cukrzycy, zespołu metabolicznego, stresu, lęków i depresji (*Gacci i wsp., 2011*).

Ciekawym tematem są zaburzenia erekcji u młodszych mężczyzn (poniżej 40. r.ż.) ze względu na potencjalnie odmienną etiologię (Ludwig i Phillips, 2014). Częstość występowania zaburzeń wzdru w tej grupie ocenia się na około 25% (Capogrosso i wsp., 2013). Na podstawie przeprowadzonych badań można wysunąć hipotezę, że przyczyny są głównie psychogenne. Cechy podłoża psychogenne zaburzeń erekcji to: nagły początek, niezaburzona masturbacja i dobre poranne erekcje, występowanie tymczasowe i współwystępowanie trudnych wydarzeń życiowych lub wcześniejsze problemy psychologiczne.

■ Patofizjologia zaburzeń erekcji

W patofizjologii zaburzeń erekcji można wyróżnić kilka głównych mechanizmów: psychogenne (tzw. nieorganiczny lub zależny od adrenaliny/noradrenaliny układu współczulnego), nieendokrynologiczny (tzw. organiczny: neurogenne, naczyniowy, jatrogenne, wywołany stosowaniem leków, wywodzący się z ciał jamistych), endokrynologiczny (również organiczny: hipogonadyzm oraz wpływ innych hormonów – przedstawione w dalszej części pracy) (Shamloul i Ghanem, 2013; Yafi i wsp., 2016).

Przyczyny psychogenne

Psychogenne mechanizmy zaburzeń erekcji jest najmniej przebadanym zagadnieniem w porównaniu z mechanizmami naczyniowymi, nerwowymi i hormonalnymi. Niemniej należy brać ten czynnik pod rozwagę w trakcie diagnostyki. Zaburzenia erekcji wywołują lęk przed wykonywaniem czynności seksualnych (strach przed porażką w trakcie stosunku płciowego), a noradrenalina wydzielana przez układ współczulny jest głównym neurotransmiterem przeciwdziałającym erekcji (McCabe i Althof, 2014).

Przyczyny nieendokrynologiczne

Przyczyny neurogenne

Neurogenne zaburzenia erekcji są wywołane przez niedostateczny sygnał nerwowy docierający do ciał jamistych. Deficyt nerwowy jest najczęściej skutkiem urazu rdzenia kręgowego, stwardnienia rozsianego, choroby Parkinsona i Alzheimera, padaczki, udaru, dyskopatii lędźwiowej lub urazu ośrodkowego układu nerwowego (Siddiqui i wsp., 2012). Pacjenci poddani operacji w obrębie miednicy (prostataktomia, cystoprostataktomia, brzuszno-kroczoowa resekcja odbytnicy) mają wysokie ryzyko uszkodzenia nerwu jamistego i neurogennych zaburzeń wzdru pręcia. Patomechanizm problemów z erekcją wynika ze zmniejszonej ilości tlenu azotu, który jest potrzebny mięśniom gładkim ciał jamistych do relaksacji i wypełnienia krwią. Z czasem dochodzi do apoptozy mięśni gładkich i przez zwiększone stężenie cytokin do ich włóknienia. Dysfunkcja ta ma charakter weno-okluzyjny (Ferrini i wsp., 2009; Mullhal i wsp., 2008).

W ostatnich dekadach rozwinięto techniki chirurgiczne, które umożliwiają zaoszczędzenie pęczków naczyniowo-nerwowych prostaty i zmniejszenie ryzyka zaburzeń erekcji u wybranych pacjentów.

Przyczyny naczyniowe

W tym mechanizmie dysfunkcja śródbłonna naczyń prowadzi do zmniejszenia napływu krwi z powodu niewydolności tętnicy lub jej zwężenia. Ten patomechanizm jest najczęstszą przyczyną organiczną zaburzeń erekcji oraz może zwiastować uogólnioną chorobę tętnic, co jest szczegółowo omówione w podrozdziale „Czynniki ryzyka”. Prawdopodobieństwo powstania zaburzeń erekcji o podłożu naczyniowym rośnie u mężczyzn z miażdżycą naczyń, nadciśnieniem tętniczym (u przyjmujących leki i u nieprzyjmujących), u chorych z cukrzycą i dyslipidemią (Francis i wsp., 2007; Kupelian i wsp., 2010). Nikotyzm jest kolejnym czynnikiem niszczącym śródbłonek naczyń i tym samym przyczyną zaburzeń erekcji, jednak zaprzestanie palenia zmniejsza ryzyko powikłań (McVary i wsp., 2001).

Hipoksja wynikająca ze zmniejszonego utlenowania ciał jamistych wpływa na zmniejszenie stężenia prostaglandyny E1, która ma za zadanie hamować cytokiny sprzyjające włóknieniu mięśni gładkich, np. transformujący czynnik wzrostu $\beta 1$ (TGF $\beta 1$, ang. *transforming growth factor $\beta 1$*) (Moreland i wsp., 1995). Wraz z nasileniem włóknienia ciała jamiste nie są w stanie efektywnie zacisnąć żył pod osłonką białawą, co prowadzi do dysfunkcji w mechanizmie weno-okluzyjnym.

Przyczyny jatrogenne

Są to przyczyny wywołane leczeniem chirurgicznym, kiedy po ocenie zysków i strat decydujemy się usunąć radykalnie chorobę onkologiczną, wywołując w sposób nieunikniony szkody poboczne w postaci pogorszenia funkcji innych układów ciała. Pod tą nazwą kryją się duże operacje w obrębie miednicy. Przyczyny jatrogenne są z natury neurogenne, dochodzi do uszkodzenia nerwu jamistego oraz dodatkowej tętnicy sromowej (Tal i wsp., 2009).

Zaburzenie erekcji wywołane przyjmowaniem leków

Dominują tutaj leki stosowane w leczeniu nadciśnienia tętniczego i leki psychotropowe. Wśród leków psychotropowych największy wpływ na zaburzenia erekcji mają leki przeciwdepresyjne, w tym inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny. Wśród leków przeciwpsychotycznych silny wpływ na obniżenie erekcji mają rysperydon i olanzapina (Serretti i Chiesa, 2011). W zróżnicowanej grupie leków przeciwnadciśnieniowych szkodliwy wpływ na erekcję mają głównie tiazdy i blokery receptorów β , a działanie ochronne na erekcję wykazują blokery receptorów α , inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę i blokery receptora angiotensyny (Thomas i wsp., 2003). Tabela 1 przedstawia główne grupy leków i środków psychoaktywnych o niekorzystnym działaniu na funkcje seksualne (Baumhakel i wsp., 2011).

Tabela 1. Leki i środki psychoaktywne związane z występowaniem zaburzeń erekcji

Antyandrogeny
Agoniści gonadoliberyny: leuprorelina, goserelina i in. Chemioterapeutyki: cyklofosfamid, busulfan Flutamid, ketokonazol, spironolakton, blokery H ₂ , cimetydyna
Leki przeciw nadciśnieniowe
Tiazydy, β-blokery, blokery kanału wapniowego
Leki przeciw arytmiczne
Digoksylna, amiodaron
Statyny
Brak jednoznacznych danych nt. szkodliwości statyn
Leki psychotropowe
Leki trójpierścieniowe przeciwdepresyjne, selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny, fenotiazyny, butyrofenon
Środki psychoaktywne
Marihuana, opiaty, kokaina

Table 1. Drugs and recreational substances commonly associated with erectile dysfunction

Antiandrogens
Gonadotropin-releasing hormone agonists: leuproleina, goserelina and others Chemotherapy: cyclophosphamide, busulfan Flutamide, ketoconazole, spironolactone, H ₂ blockers, cimetidine
Antihypertensives
Thiazide diuretics, β blockers, calcium channel blockers
Antiarrhythmics
Digoxin, Amiodarone
Statins
There is controversial evidence about the effects of atorvastatin on erectile function
Psychotropic drugs
Tricyclic antidepressants, selective serotonin reuptake inhibitors, phenothiazines, butyrophenones
Recreational substances
Marijuana, opiates, cocaine

Przyczyny endokrynologiczne

Rozwój i funkcje fizjologiczne prącia są oparte na obecności androgenów jako głównego czynnika regulującego (Baskin i wsp., 1997). Występowanie hipogonadyzmu i zaburzeń erekcji jest związane z wiekiem, jednak nie ustalono jednoznacznie, że istnieje między nimi prosty związek przyczynowo-skutkowy. Receptory androgenowe zostały zidentyfikowane w ośrodkowym układzie nerwowym (Hull i wsp., 1999), rdzeniu kręgowym i zwojach miedniczych (włókna cholinergiczne przywspółczulne i włókna współczulne), prąciu oraz mięśniach krocza i miednicy (Isodori i wsp., 2014).

Badania na zwierzętach dowodzą, że niskie stężenie androgenów zmniejsza ciśnienie wewnątrz ciał jamistych (zmniejszony napływ krwi i słabsza wenoakluza) (Mills i wsp., 1998), zmniejsza ilość neuronalnej syntazy tlenku azotu (nNOS, ang. *neuronal nitric oxide synthase*) i zmniejsza aktywność zwojów miedniczych (Lugg i wsp., 1996). Testosteron reguluje stężenie fosfodiesterazy 5 (ang. PDE5, *phosphodiesterase 5*) w obrębie prącia (Traish i wsp., 2003). Jednak suplementacja testosteronu w przypadku

hipogonadyzmu lub kastracji wywierała różny wpływ na poziomy nNOS. W jednych badaniach poziom nNOS wzrastał, w innych nie ulegał zmianie (Lugg i wsp., 1996; Traish i wsp., 1999). W ten sposób odkryto inne drogi metaboliczne, niezależne od tlenku azotu. Jedną z takich dróg jest droga zależna od kinazy białkowej związanej z Rho (ROCK, ang. *Rho-associated protein kinase*), która wpływa na toniczny skurcz mięśni gładkich poprzez jony wapnia. Hipogonadyzm aktywuje kaskadę ROCK1, która zapobiega relaksacji tych mięśni (Vignozzi i wsp., 2007). Jednakże hipogonadyzm nie aktywuje kaskady ROCK2, która reaguje na testosteron w komórkach endotelium (Liao i wsp., 2013). Potrzebne są dalsze badania nad wpływem ścieżki ROCK w regulacji mechanizmu erekcji. Tomada i wsp. (2013) opisali, że zmniejszenie stężenia androgenów powoduje zmniejszenie ilości mięśni gładkich i rozplem tkanki łącznej w ciałach jamistych prącia.

Wpływ hipogonadyzmu na zaburzenia erekcji był oceniany przez Bancroft i Wu (1983), aby zróżnicować odpowiedź centralną od odpowiedzi obwodowej na suplementację testosteronem. Badania wykazały, że androgeny bardziej wzmacniały reakcję seksualną stymulowaną przez libido, fantazje czy poznawcze czynności seksualne niż reakcję stymulowaną przez wrażenia wzrokowe. Istnieje znacznie mniej badań poświęconych wpływom innych hormonów na zaburzenia erekcji (Sansone i wsp., 2014). Szczegółowo badano rolę hormonów tarczycy, prolaktyny, hormonu wzrostu, insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (ILGF1, ang. *insulin-like growth factor 1*), dehydroepiandrosteronu i oksytocyny. Hormony te biorą udział w patofizjologii wzdrodu prącia, jednak ich znaczenie jest mniejsze i potrzeba kolejnych, mocnych dowodów z badań naukowych. W zaburzeniach erekcji, oprócz obniżonego poziomu testosteronu, można stwierdzić nieprawidłowy poziom prolaktyny, która hamuje sekrecję gonadotropin i wywołuje hipogonadyzm. Dlatego w badaniach ambulatoryjnych warto oznaczyć stężenie testosteronu, hormonu luteinizującego (LH, ang. *luteinizing hormone*) i prolaktyny.

Przyczyny wynikające ze stylu życia, wieku i chorób przewlekłych

Z badań obserwacyjnych wynika, że wiek jest podstawowym czynnikiem ryzyka powstawania zaburzeń erekcji, jak wykazały badania MMAS (Feldman i wsp., 1994) i EMAS (Corona i wsp., 2010). Cukrzyca typu 2 jest drugim po wieku najistotniejszym czynnikiem ryzyka zaburzeń erekcji i występuje u 50–75% diabetyków (Lewis i wsp., 2010). Siedzący tryb życia, nikotynizm, nadużywanie alkoholu lub leków, zaburzenia snu, otyłość i zespół metaboliczny – wszystkie te czynniki wiążą się z zaburzeniami erekcji (Shamloul i Ghanem, 2013). Również choroby przewlekłe, jako nieuleczalne i pozostające w tle innych chorób, wpływają niekorzystnie na zaburzenia erekcji, m.in.: przewlekła niewydolność nerek (Bellinghieri i wsp., 2008), wątroby (Huyghe i wsp., 2009), przewlekła obturacyjna choroba płuc (Koseoglu i wsp., 2005).

■ Czynniki ryzyka

Choroba sercowo-naczyniowa

Identyfikacja czynników ryzyka ma kluczowe znaczenie dla ustalenia prawidłowej diagnozy oraz doboru najlepszego leczenia. Zaburzenia erekcji i choroby tętnic mają wspólne czynniki ryzyka, takie jak: wiek, nadciśnienie tętnicze, nikotynizm, cukrzyca oraz zespół metaboliczny, dlatego zaburzenia seksualne uważa się za chorobę naczyniową (Feldman i wsp., 2000; Fung i wsp., 2004). Duże badanie prospektywne z 25-letnim okresem obserwacji wykazało, że wiek, wskaźnik masy ciała (BMI, ang. *body mass index*), stężenie cholesterolu i trójglicerydów są silnie związane z występowaniem zaburzeń erekcji (Fung i wsp., 2004). Inna grupa czynników ryzyka choroby sercowo-naczyniowej w postaci nikotynizmu, wysokiego BMI, nadciśnienia tętniczego i spożywania cholesterolu w diecie zostały określone jako czynniki predykcyjne dysfunkcji seksualnej (Feldman i wsp., 2000). Cukrzyca również zwiększa ryzyko choroby sercowo-naczyniowej i zaburzeń wzrodu. Częstość występowania zaburzeń erekcji u diabetyków powyżej 60. r.ż. wynosi 75% i wskaźnik ten rośnie proporcjonalnie do ciężkości cukrzycy (Gandaglia i wsp., 2013).

Montorsi i wsp. (2003) wykazali, że około połowa pacjentów z ostrym bólem w klatce piersiowej i chorobą wieńcową zdiagnozowaną angiograficznie cierpiała na zaburzenia erekcji. Dysfunkcje seksualne pojawiły się u prawie 70% chorych w tej grupie, ponad 3 lata przed klinicznymi objawami choroby wieńcowej, sugerując zależność czasową pomiędzy wystąpieniem objawów obu chorób. Taka zależność wskazywała na wspólną przyczynę patofizjologiczną i autorzy zaproponowali traktowanie zaburzeń erekcji jako biomarkera objawowej choroby wieńcowej (Montorsi i wsp., 2003). Wzajemną zależność między zaburzeniami erekcji i chorobą wieńcową popartą badaniami angiograficznymi przedstawili Vlachopoulos i wsp. (2005), wykazując obecność bezobjawowej choroby wieńcowej u 20% chorych z zaburzeniami wzrodu. Badanie prospektywne na dużej kohorcie wykazało, że mężczyźni z chorobą wieńcową lub bez tej choroby w wywiadach, a skarżący się na znaczne zaburzenia erekcji, mieli prawie dwukrotnie wyższe ryzyko incydentów sercowych niż mężczyźni bez zaburzeń erekcji (Banks i wsp., 2013). Kolejne badania donoszą również o związku pomiędzy ciężkością zaburzeń erekcji i rozległością choroby wieńcowej. Badanie COBRA wykazało, że zaawansowane zaburzenia erekcji występowały częściej u chorych z wielonaczyniową chorobą wieńcową niż u chorych z jedną zwężoną tętnicą (odpowiednio: 31% vs. 12,5%; $p < 0,01$) (Montorsi i wsp., 2006).

Ponieważ średnica tętnicy grzbietowej prącia wynosi 1–2 mm, a średnica naczyń wieńcowych 3–4 mm, istnieje hipoteza, że dysfunkcja nabłonka szybciej upośledzi przepływ krwi w mniejszej tętnicy i wywoła objawy kliniczne (Montorsi i wsp., 2003). Zgodnie z tą hipotezą objawy seksualne powinny zawsze wyprzedzać objawy wieńcowe

i tak dowodzi badanie Montorsi i wsp. (2006), wykazując, że wystąpienie zaburzeń erekcji wyprzedza o około trzy lata wystąpienie objawów wieńcowych. Jednak inne badanie na małej grupie 31 preparatów autopsyjnych dostarczyło odmienne wyniki. Istotnie klinicznie zwężenie tętnicy prącia występowało w 12,9%, z kolei zwężenia w tętnicach wieńcowych w 87% i w tętnicach biodrowych wewnętrznych w 77% (Ponholzer i wsp., 2012). Stąd konkluzje, że zaburzenia erekcji nie zależą jedynie od drożności tętnicy i przepływu krwi, a są związane z dynamicznymi procesami w śródbłonku i czynnością autonomiczną (Gacci i wsp., 2011).

Inne badania wykazują również udział procesów zapalnych w chorobie naczyniowej, zaburzeniach wzrodu, zespole metabolicznym, otyłości i cukrzycy. W zaburzeniach erekcji podwyższone są wskaźniki stanu zapalnego (białko ostrej fazy, interleukiny 1 β , 6 i 10, czynnik martwicy nowotworów α – TNF α , ang. *tumor necrosis factor α*) oraz czynniki protrombotyczne (czynnik von Willebranda, tkankowy aktywator plazminogenu, fibrynogen) (Vlachopoulos i wsp., 2006). Badano zależność tych wykładników od zaburzeń erekcji u chorych z chorobą naczyniową lub bez niej i opisano brak różnic pomiędzy grupą chorych z izolowanymi zaburzeniami erekcji a grupą chorych z izolowaną chorobą wieńcową (Vlachopoulos i wsp., 2006). Wysłunięto wnioski, że nie „teoria wielkości naczyń”, ale teoria procesów zapalnych może łączyć patofizjologicznie zaburzenia wzrodu i chorobę wieńcową. Podejrzewa się, że proces zapalny i prozakrzepowy u chorych z dysfunkcją seksualną predysponuje do pęknięcia niestabilnej (lecz nie obstrukcyjnej) blaszki miażdżycowej (Gandaglia i wsp., 2014).

Obniżony poziom androgenów jest związany z występowaniem zaburzeń erekcji, zespołu metabolicznego, cukrzycy i choroby sercowo-naczyniowej. Testosteron jest centralnym i obwodowym modulatorem odpowiedzi seksualnej. W układzie naczyniowym androgeny wpływają na śródbłonek naczyń i komórki mięśni gładkich, stąd wpływ hipogonadyzmu na progresję miażdżycy w tętnicach (Mirone i wsp., 2009). Androgeny zmniejszają ekspresję czynników zapalnych i czynników ukierunkowanych na apoptozę w śródbłonku naczyń tętnicznych. Hormony te utrzymują homeostazę mięśni gładkich, a hipogonadyzm skutkuje proliferacją i migracją tych komórek (Mirone i wsp., 2009).

Nasuwa się zatem pytanie, czy istnieje uzasadnienie dla diagnostyki w kierunku choroby sercowo-naczyniowej u chorych z zaburzeniami wzrodu? Na to pytanie szukali odpowiedzi uczestnicy Trzeciej Konferencji Princeton (ang. *Third Princeton Consensus Conference*) w 2012 r. Ustalono, że chorych z zaburzeniami erekcji o podłożu organicznym, bez choroby wieńcowej w wywiadach należy traktować jako grupę o podwyższonym ryzyku choroby sercowo-naczyniowej. Diagnostyka takiej grupy powinna obejmować: 1) wywiad, w tym wiek, klasyczne czynniki ryzyka choroby naczyniowej oraz styl życia; 2) badanie fizykalne w tym pomiar ciśnienia tętniczego,

miar obwodu talii, obliczenie BMI, osłuchiwanie serca, osłuchiwanie tętnic szyjnych oraz badanie tętna na tętnicy udowej i grzbietowej stopy; 3) określenie nasilenia i czas trwania zaburzeń erekcji przy pomocy międzynarodowego wskaźnika funkcji erekcyjnej (IIEF, ang. *International Index of Erectile Function*) lub inwentarza zdrowia seksualnego dla mężczyzn (SHIM, ang. *Sexual Health Inventory for Man*); 4) wykonanie spoczynkowego EKG; 5) poziom glukozy na czczo; 6) ocenę stężenia kreatyniny w surowicy i wskaźnika albumina/kreatynina; 7) ocenę stężenia całkowitego testosteronu; 8) ocenę stężenia cholesterolu, w tym: całkowity, lipoproteina niskiej gęstości (LDL, ang. *low-density lipoprotein*), lipoproteina wysokiej gęstości (HDL, ang. *high-density lipoprotein*) i trójglicerydów (*Nehra i wsp., 2012*).

Po diagnostyce wstępnej należy rozważyć wykonanie próby wysiłkowej, aby ocenić ryzyko sercowo-naczyniowe związane z wykonywaniem aktywności seksualnej. Istnieje zależność pomiędzy ostrym zespołem wieńcowym a okresową aktywnością fizyczną i seksualną (zależność ta maleje ze wzrostem rutynowej aktywności fizycznej) (*Vlachopoulos i wsp., 2013a*). Aktywność seksualna jest ekwiwalentem marszu na odcinku 1 mili w ciągu 20 minut lub energicznego wchodzenia na dwa stopnie schodów przez 10 sekund. Przeprowadzanie próby wysiłkowej służy do podziału chorych na grupę niskiego i wysokiego ryzyka. Na podstawie konsensusu Trzeciej Konferencji w Princeton Europejskie Towarzystwo Urologiczne ustaliło algorytm postępowania w zaburzeniach erekcji (*Vlachopoulos i wsp., 2013b*). Powyższe zalecenia podkreślają rolę lekarza rodzinnego, urologa i kardiologa przy ustaleniu sercowych czynników ryzyka u chorych z dysfunkcją seksualną celem wykrycia grupy mężczyzn wymagających pogłębionej diagnostyki kardiologicznej. Zaburzenia wzrodu i chorobę sercowo-naczyniową można uznać za manifestację tej samej choroby układowej. Wspólne podłoże metaboliczne przejawia się w interakcji czynników ryzyka, androgenów i stanu zapalnego, co prowadzi do miażdżycy tętnic (*Gandaglia i wsp., 2014*).

BPH i LUTS

Międzynarodowe badanie ankietowe przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych i sześciu krajach europejskich MSAM-7 (ang. *Multinational Survey of the Ageing Male*) wykazało, że obecność LUTS jest niezależnym czynnikiem ryzyka dla dysfunkcji seksualnych (*Rosen i wsp., 2003*). Jednak patofizjologiczna przyczyna tej zależności nie jest znana. Następujące hipotezy opisują zależność LUTS i zaburzeń erekcji: wzmocnienie sygnału ROCK, zaburzenie równowagi receptorów α -adrenergicznych, zmniejszenie ekspresji syntazy tlenu azotu, miażdżycza tętnic w miednicy mniejszej oraz nadaktywność autonomiczna, przy czym każdy z tych czynników oddziałuje jednocześnie na pęcherz moczowy, prostatę i prącie (*Ponholzer i wsp., 2007*). Powyższe hipotezy są oparte na badaniach eksperymentalnych. Hipoteza zwiększonej aktywacji kinazy Rho sugeruje zmniejszoną relaksację

mięśni gładkich z jednoczasowym wzrostem oporu pod pęcherzowego i pogorszeniem erekcji (*Bing i wsp., 2003*). Teoria dysregulacji receptorów α -adrenergicznych zakłada zwiększone ich występowanie, co prowadzi do nasilenia objawów LUTS poprzez zwiększenie napięcia szyi pęcherza i prostaty (*Rosen i wsp., 2005*). W łagodnym rozroście prostaty opisano zmniejszoną produkcję syntazy tlenu azotu (NOS, ang. *nitric oxide synthase*) w strefie przejściowej prostaty. To może wpływać na zmianę tonusu prostaty i powodować większą dynamikę objawów LUTS. W modelu zwierzęcym występowanie chorób towarzyszących (cukrzyca, nadciśnienia tętniczego, hiperlipidemii) dodatkowo zmniejszało ekspresję NOS w prostacie, pęcherzu moczowym i prąciu (*McVary i McKenna, 2004*). Fakt, że w prostacie występuje głównie fosfodiesteraza 4 (PDE4, ang. *phosphodiesterase 4*) i PDE5, częściowo tłumaczy poprawę objawów LUTS po leczeniu inhibitorami PDE5 (*Sairam i wsp., 2002*). Miażdżycza tętnic w miednicy mniejszej skutkuje przewlekłym niedokrwieniem pęcherza, prostaty i prącia. Taki stopień miażdżycy musi być rezultatem dodatkowych czynników ryzyka chorób naczyniowych i dysfunkcji seksualnych jak nadciśnienie, cukrzyca, hiperlipidemia i nikotynizm (*Tarcan i wsp., 1998*). W modelu zwierzęcym nerwowy układ autonomiczny wpływa na rozwój prostaty (*McVary i wsp., 1994*) i działa hamująco na mechanizm erekcji. Zespół metaboliczny jako znany czynnik ryzyka zaburzeń erekcji jest podejrzany o pobudzenie układu autonomicznego i wpływ na genę LUTS (*Heidler i wsp., 2007*).

Kolejne badanie przeglądowe sugeruje, że u podłoża zarówno LUTS, jak i dysfunkcji seksualnych może leżeć ten sam patomechanizm, który przyczynia się do rozwoju zespołu metabolicznego. Ze względu na powszechne występowanie obu dolegliwości jednocześnie, autorzy zachęcają do diagnostyki pogłębionej obu schorzeń, nawet gdy chory skarży się tylko na jedną z tych dolegliwości (*De Nunzio i wsp., 2017*).

Czynniki psychogenne i zaburzenia relacji

Zaleca się wykonywanie oceny psychologicznej u pacjentów z zaburzeniami erekcji o podłożu organicznym, nawet jeśli chory przejawia wiele schorzeń organicznych z grupy ryzyka. Dysfunkcje seksualne wywołują stres, co może kształtować zaburzenia natury psychologicznej. Lęk przed odbyciem stosunku płciowego nie jest rzadkim zjawiskiem, może prowadzić do unikania współżycia, utraty pewności siebie i depresji (*Jannini i wsp., 2010*).

Badanie przeprowadzone przed *Boddi i wsp. (2014)* wykazało, że brak prywatności dla aktywności seksualnej wpływa na występowanie zaburzeń erekcji, nawet po wykluczeniu czynników zakłócających obliczenia. Według *Steers (2000)* możliwe są dwa mechanizmy psychogenne zaburzeń erekcji: bezpośrednie hamowanie sygnału z rdzenia kręgowego pochodzące z ośrodkowego układu nerwowego lub podwyższona aktywność układu współczulnego, lub podwyższone obwodowe stężenie katecholamin. Istotne znaczenie dla zdrowia seksualnego

ma również jakość związku partnerskiego. Dowolna dysfunkcja seksualna u jednego z partnerów wpływa na obie osoby w związku, jest odczuwana jako stres i powoduje zaostrenie danego problemu (*Corona i wsp., 2009b*).

Styl życia

Nawyki behawioralne mogą być istotnymi czynnikami prowadzącymi do zaburzeń erekcji. Do najważniejszych zalicza się: nadużywanie alkoholu – istnieje pozytywna korelacja pomiędzy ilością wypijanego alkoholu oraz długością trwania tego nawyku a zaburzeniami erekcji (*Boddi i wsp., 2010*); nikotynizm – jego niekorzystny wpływ jest proporcjonalny do liczby paczkolet, ale jego szkodliwe działanie maleje po zaprzestaniu palenia (*Kovac i wsp., 2015; McVary i wsp., 2001*); dieta – jeżeli jest pozbawiona produktów pełnoziarnistych, roślin strączkowych, warzyw i owoców, a jest bogata w czerwone mięso, dużą ilość produktów mlecznych, napojów o dużej zawartości cukru, może być przyczyną zaburzeń erekcji (*Esposito i wsp., 2010; Wang i wsp., 2013*); aktywność fizyczna – metaanalizy wykazują zmniejszone ryzyko zaburzeń erekcji przy wykonywaniu aktywności fizycznej w stopniu umiarkowanym i często (*Cheng i wsp., 2007*) oraz przy wykonywaniu ćwiczeń aerobowych z umiarkowaną lub dużą intensywnością (*Silva i wsp., 2017*).

Otyłość, zespół metaboliczny, cukrzyca

Na podstawie badań przekrojowych i obserwacyjnych ustalono, że otyłość i zespół metaboliczny wpływają na patogenezę zaburzeń erekcji (*Corona i wsp., 2014a, 2014b*). Inne badanie prospektywne wykazało, że u mężczyzn w wieku 20.–49. r.ż. otyłość prowadziła do zaburzeń erekcji w mechanizmie obniżenia testosteronu (*Jastrzebska i wsp., 2014*). *Riedner i wsp. (2006)* zbadali, że otyłość trzewna zapowiada wystąpienie zaburzeń erekcji. Ustalili, że obwód talii >102 cm (iloraz szans 19,37) jest lepszym wskaźnikiem predykcyjnym zaburzeń erekcji niż maksymalny obwód brzucha >106 cm (iloraz szans 11,72) i stosunek obwodu talii do obwodu bioder >0,91 (iloraz szans 8,56). U mężczyzn otyłych, prowadzących siedzący tryb życia jest wyższy wskaźnik zaburzeń erekcji niż u pozostałych mężczyzn (*Derby i wsp., 2000*). Otyłość mierzona BMI również zwiększa ryzyko zaburzeń erekcji. Analiza wieloczynnikowa w badaniu kohortowym wykazała, że mężczyźni z BMI 25–26,9 kg/m² mieli o 19% wyższe ryzyko rozwinięcia zaburzeń erekcji niż mężczyźni z BMI <25 kg/m². Natomiast mężczyźni z BMI 27–29,9 kg/m² wykazywali ryzyko zaburzeń wzrodu wyższe o 33% w stosunku do grupy bez nadwagi (*Bacon i wsp., 2006*).

Hipogonadyzm można rozpatrywać jako jeden ze skutków nadwagi i otyłości. Z drugiej strony to niskie stężenie testosteronu może przyczynić się do odkładania się nadmiernej ilości tkanki tłuszczowej – w ten sposób powstaje błędne koło. Nie udaje się wskazać pojedynczego czynnika, który dominuje w tym błędnym kole. Stąd też prowadzone są badania nad estrogenami,

leptyną, insuliną i TNF α . Wykazano, że stosowanie letrozolu w niskiej dawce tygodniowej 2,5 mg powoduje wzrost stężenie testosteronu i LH u otyłych mężczyzn z objawowym hipogonadyzmem (*Loves i wsp., 2008*). Insulina stymuluje produkcję testosteronu i zmniejsza stężenie glikoproteiny wiążącej hormony płciowe (SHBG, ang. *sex hormone binding globulin*) (*Pasquali i wsp., 1995*). Leptyna, adipokina z adipocytów, wpływa na zmniejszenie apetytu i zwiększone wydatkowanie energii. Receptory dla leptyny występują w jądrze, dlatego u otyłego mężczyzny nadmiar krążącej leptyny może wpływać na zmniejszoną syntezę testosteronu. W otyłości występuje wysokie stężenie TNF α w surowicy krwi, w następstwie aktywacji kaskady zapalnej. Wykazano, że obecność TNF α w jądrze powoduje małą produkcję testosteronu po stymulacji ludzką gonadotropiną kosmówkową (hCG, ang. *human chorionic gonadotropin*) – co sugeruje udział TNF α w otyłości powiązanej z hipogonadyzmem (*Morales i wsp., 2003*).

Podsumowując, zależności pomiędzy hipogonadyzmem, otyłością i opornością na insulinę są bardzo złożone i wieloczynnikowe. Obecnie na podstawie dotychczasowych badań nie można ustalić, czy otyłość wywołuje hipogonadyzm przez insulinooporność, czy odwrotnie – hipogonadyzm jest przyczyną otyłości i insulinooporności (*Corona i wsp., 2009a*).

Traish i wsp. (2009) wysuwają wniosek, że istnieje zależność pomiędzy niedoborem androgenów a licznymi czynnikami ryzyka w postaci otyłości, cukrzycy, nadciśnienia tętniczego i zaburzeń lipidowych. Taka zależność sugeruje, że za regulację homeostazy odpowiadają androgeny, gdyż ich niedobór wpływa na patogenezę zespołu metabolicznego i choroby sercowo-naczyniowej.

Klasyczny lub organiczny hipogonadyzm charakteryzuje się uszkodzeniem osi podwzgórze-przysadka-jądro. W przypadku niewydolności jądra w starszym wieku można zdiagnozować hipogonadyzm hipergonadotropowy. Są jednak sytuacje, gdy mężczyźni po 50. r.ż., obciążeni licznymi chorobami i otyłością, zgłaszają objawy typowe dla organicznego hipogonadyzmu, mimo iż nie można zdiagnozować uszkodzenia na żadnym piętrze osi podwzgórze-przysadka-jądro, a poziomy gonadotropin są prawidłowe. Taki stan określa się czynnościowym hipogonadyzmem. Po wykluczeniu innych patologii hormonalnych przyczyny obniżenia testosteronu upatruje się w czynnościowej supresji osi podwzgórze-przysadka-jądro, nadmiarze tkanki tłuszczowej, chorobach towarzyszących oraz przyjmowaniu niektórych leków. Analiza literatury przeprowadzona przez *Grossmann i wsp. (2017)* przedstawiła dowody na korzystny wpływ zmiany stylu życia i optymalizacji leczenia chorób towarzyszących w czynnościowym hipogonadyzmie. Ten cel jest trudny do osiągnięcia, ale korzyści dla zdrowia mogą być większe niż sama suplementacja testosteronu.

Zespół metaboliczny jest definiowany jako występowanie co najmniej trzech czynników z grupy: otyłość trzewna, podwyższony poziom trójglicerydów we krwi, podwyższony poziom glikemii na czczo, nadciśnienie

tętnicze i niska wartość HDL we krwi (*Grundy i wsp., 2005*). Zespół metaboliczny występuje bardzo powszechnie, w Stanach Zjednoczonych Ameryki dotyka on średnio 35% populacji i 60% osób po 60. r.ż. (*Aguilar i wsp., 2015*). W związku z powyższym jest jednym z najważniejszych zagadnień dla służby zdrowia na całym świecie, w szczególności w krajach rozwiniętych. Stanowi, nawet roz dzielając jego składowe, ważny czynnik ryzyka chorób sercowo-naczyniowych i śmierci, a jednocześnie znacznie pogarsza funkcje seksualne, w szczególności mężczyzn. Hiperglikemia wpływa negatywnie na funkcje seksualne w mechanizmie naczyniowym, hormonalnym i neurologicznym. Nadciśnienie tętnicze i niektóre leki jemu przeciwdziałające obniżają funkcje erekcyjne. Zwiększona aktywność aromatazy w adipocytach zmienia proporcję testosteronu do estradiolu u otyłych mężczyzn. Jednak aktywne przeciwdziałanie na dowolną składową zespołu metabolicznego może wpłynąć korzystnie na sprawność seksualną (*Schulster i wsp., 2017*).

Zdrowie seksualne może być zaburzone zarówno przez cukrzycę typu 1 i 2, jak i przez stan przedcukrzycowy. Następstwa cukrzycy w postaci neuropatii obwodowej, miażdżycy dużych naczyń i dysfunkcji śródbłonna małych naczyń krwionośnych wraz z współwystępującym hipogonadyzmem przyczyniają się do wystąpienia zaburzeń erekcji jako powikłań cukrzycy (*Corona i wsp., 2014a*). Badanie MMAS wskazało, że mężczyźni chorzy na cukrzycę mają trzykrotnie wyższe ryzyko wystąpienia zaburzeń erekcji niż mężczyźni bez cukrzycy (*Johannes i wsp., 2000*). Zaburzenia wzrodu pojawiają się 10 lub 15 lat wcześniej u mężczyzn z rozpoznaną cukrzycą (*Feldman i wsp., 1994*), ponadto przy współistniejącej cukrzycy zaburzenia te są bardziej nasilone, słabiej reagują na leki doustne i obniżają jakość życia (*Corona i wsp., 2013a; Penson i wsp., 2003*). Zaawansowany wiek mężczyzny i długość choroby zwiększają ryzyko pojawienia się zaburzeń erekcji w grupie cukrzyków (*Giugliano i wsp., 2010; Lewis i wsp., 2010*). Nie ustalono dotychczas, czy hiperglikemia jest czynnikiem ryzyka występowania zaburzeń seksualnych wśród cukrzyków. Niektóre badania wykazują związek pomiędzy nieprawidłową glikemią wyrażoną stężeniem hemoglobiny glikowanej (HbA1c, ang. *glycated hemoglobin*) a zaburzeniami erekcji (*Giugliano i wsp., 2010; Penson i wsp., 2003*). Inne badania nie wykazują tej zależności, jednak charakteryzują się odmienną metodologią badań, co może wpływać na wyniki (*Al-Hunayan i wsp., 2007; Siu i wsp., 2001*). Cukrzyca często występuje łącznie z innymi chorobami, jak: nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia, nadwaga i otyłość, zespół metaboliczny, nikotynizm, siedzący styl życia i neuropatia, a wszystkie wymienione schorzenia stanowią czynniki ryzyka zaburzeń seksualnych (*Ponholzer i wsp., 2005; Rosen i wsp., 2009*). Powikłania cukrzycowe w postaci mikroangiopatii (*Siu i wsp., 2001; Vinik i wsp., 2003*) i makroangiopatii (*Chew i wsp., 2008; Heruti i wsp., 2007*) wpływają na zwiększone ryzyko dysfunkcji seksualnych u mężczyzn obciążonych cukrzycą.

Mężczyźni z cukrzycą w wywiadzie zażywają również liczne leki o dodatkowym niekorzystnym działaniu na funkcje erekcyjne. Są to leki obniżające ciśnienie krwi (β -bloker, diuretyki tiazydowe, spironolakton), leki przeciwdepresyjne oraz fibryny (*Baumhake i wsp., 2011*). W badaniu EMAS wykazano również, że cukrzyca jako składowa zespołu metabolicznego jest związana ze zmniejszoną wydajnością pamięci, funkcji wykonawczych i szybkością przetwarzania informacji (*Tournoy i wsp., 2010*).

Wnioski

Na świecie obserwuje się stały wzrost częstości występowania zespołu metabolicznego, choroby sercowo-naczyniowej i hipogonadyzmu, co sprzyja degradacji sfery seksualnej. Schorzenia te posiadają wspólną gamę czynników ryzyka, przez co mogą manifestować wspólne podłoże metaboliczne. Na podstawie przeprowadzonych badań nie udaje się zdiagnozować ciągu przyczynowo-skutkowego, patofizjologia tych zaburzeń przedstawia się jako błędne koło. Dodatkowo w obniżeniu funkcji seksualnych biorą udział: nieodłączna psychika człowieka, efekt uboczny leczenia operacyjnego i farmakologicznego, objawowy łagodny rozrost prostaty i styl życia. Ze względu na ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych część chorych z zaburzeniami erekcji kieruje się rutynowo na diagnostykę kardiologiczną. Wiedza z badań przyczyniła się do zmiany algorytmów postępowania, wzmocniła podejście interdyscyplinarne oraz pozwoliła zwrócić uwagę na fakt, że wiele czynników ryzyka można modyfikować, co przekłada się za hamowanie błędnego koła metabolicznego, obniżenie ryzyka powikłań naczyniowych i zmniejszenie samych dolegliwości.

Piśmiennictwo

- Aguilar M., Bhuket T., Torres S., Liu B., Wong R.J.: Prevalence of the metabolic syndrome in the United States, 2003–2012. *JAMA*. 2015, 313 (19), 1973–1974. PMID: 25988468. DOI: 10.1001/jama.2015.4260.
- Al-Hunayan A., Al-Mutar M., Kehinde E.O., Thalib L., Al-Ghorory M.: The prevalence and predictors of erectile dysfunction in men with newly diagnosed with type 2 diabetes mellitus. *BJU Int*. 2007, 99 (1), 130–134. PMID: 17026597. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2006.06550.x.
- Bacon C.G., Mittleman M.A., Kawachi I., Giovannucci E., Glasser D.B., Rimm E.B.: A prospective study of risk factors for erectile dysfunction. *J Urol*. 2006, 176 (1), 217–221. PMID: 16753404. DOI: 10.1016/S0022-5347(06)00589-1.
- Bancroft J., Wu F.C.: Changes in erectile responsiveness during androgen replacement therapy. *Arch Sex Behav*. 1983, 12 (1), 59–66. PMID: 6838355.
- Banks E., Joshy G., Abhayaratna W.P., Kritharides L., Macdonald P.S., Korda R.J. i wsp.: Erectile dysfunction severity as a risk marker for cardiovascular disease hospitalisation and all-cause mortality: a prospective cohort study. *PLoS Med*. 2013, 10 (1), e1001372. PMID: 23382654. PMID: PMC3558249. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001372.
- Baskin L.S., Sutherland R.S., DiSandro M.J., Hayward S.W., Lipschutz J., Cunha G.R.: The effect of testosterone on androgen receptors and human penile growth. *J Urol*. 1997, 158 (3 Pt 2), 1113–1118. PMID: 9258152. DOI: 10.1097/00005392-199709000-00108.

- Baumhake M., Schlimmer N., Kratz M., Hackett G., Jackson G., Bohm M.: Cardiovascular risk, drugs and erectile function – a systematic analysis. *Int J Clin Pract.* 2011, 65 (3), 289–298. PMID: 21314866. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2010.02563.x.
- Bellinghieri G., Santoro D., Mallamace A., Savica V.: Sexual dysfunction in chronic renal failure. *J Nephrol.* 2008, 21 Suppl 13, S113–117. PMID: 18446743.
- Bing W., Chang S., Hypolite J.A., DiSanto M.E., Zderic S.A., Rolf L. *i wsp.*: Obstruction-induced changes in urinary bladder smooth muscle contractility: a role for Rho kinase. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2003, 285 (5), F990–997. PMID: 12851253. DOI: 10.1152/ajprenal.00378.2002.
- Boddi V., Corona G., Monami M., Fisher A.D., Bandini E., Melani C. *i wsp.*: Priapus is happier with Venus than with Bacchus. *J Sex Med.* 2010, 7 (8), 2831–2841. PMID: 20626605. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2010.01887.x
- Boddi V., Fisher A.D., Maseroli E., Rastrelli G., Corona G., Jannini E. *i wsp.*: Lack of sexual privacy affects psychological and marital domains of male sexual dysfunction. *J Sex Med.* 2014, 11 (2), 431–438. PMID: 24460627. DOI: 10.1111/jsm.12382.
- Capogrosso P., Colicchia M., Ventimiglia E., Castagna G., Clementi M.C., Suardi N. *i wsp.*: One patient out of four with newly diagnosed erectile dysfunction is a young man – worrisome picture from the everyday clinical practice. *J Sex Med.* 2013, 10 (7), 1833–1841. PMID: 23651423. DOI: 10.1111/jsm.12179.
- Cheng J.Y., Ng E.M., Ko J.S., Chen R.Y.: Physical activity and erectile dysfunction: meta-analysis of population-based studies. *Int J Impot Res.* 2007, 19 (3), 245–252. PMID: 16929337. DOI: 10.1038/sj.ijir.3901521.
- Chew K.K., Bremner A., Jamrozik K., Earle C., Stuckey B.: Male erectile dysfunction and cardiovascular disease: is there an intimate nexus? *J Sex Med.* 2008, 5 (4), 928–934. PMID: 18194189. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2007.00714.x
- Corona G., Giorda C.B., Cucinotta D., Guida P., Nada E.: Sexual dysfunction at the onset of type 2 diabetes: the interplay of depression, hormonal and cardiovascular factors. *J Endocrinol Invest.* 2014a, 11 (8), 2065–2073. PMID: 25041930. DOI: 10.1111/jsm.12601.
- Corona G., Giorda C.B., Cucinotta D., Guida P., Nada E.: The SUBITO-DE study: sexual dysfunction in newly diagnosed type 2 diabetes male patients. *J Endocrinol Invest.* 2013a, 36 (10), 864–868. PMID: 23686080. DOI: 10.3275/8969.
- Corona G., Lee D.M., Forti G., O'Connor D.B., Maggi M., O'Neil T.W. *i wsp.*: Age-related changes in general and sexual health in middle-aged and older men: results from the European Male Ageing Study (EMAS). *J Sex Med.* 2010, 7 (4 Pt 1), 1362–1380. PMID: 19929914. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2009.01601.x.
- Corona G., Mannucci E., Forti G., Maggi M.: Hypogonadism, ED, metabolic syndrome and obesity: a pathological link supporting cardiovascular diseases. *Int J Androl.* 2009a, 32 (6), 587–598. PMID: 19226407. DOI: 10.1111/j.1365-2605.2008.00951.x.
- Corona G., Mannucci E., Lotti F., Boddi V., Jannini E.A., Fisher A.D. *i wsp.*: Impairment of couple relationship in male patients with sexual dysfunction is associated with overt hypogonadism. *J Sex Med.* 2009b, 6 (9), 2591–2600. PMID: 19515208. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2009.01352.x.
- Corona G., Rastrelli G., Filippi S., Vignozzi L., Mannucci E., Maggi M.: Erectile dysfunction and central obesity: an Italian perspective. *Asian J Androl.* 2014b, 16 (4), 581–591. PMID: 24713832. PMID: PMC4104087. DOI: 10.4103/1008-682X.126386.
- Corona G., Rastrelli G., Maseroli E., Forti G., Maggi M.: Sexual function of the ageing male. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2013b, 27 (4), 581–601. PMID: 24054932. DOI: 10.1016/j.beem.2013.05.007.
- De Nunzio C., Roehrborn C.G., Andersson K.E., McVary K.T.: Erectile Dysfunction and Lower Urinary Tract Symptoms. *Eur Urol Focus.* 2017, 3 (4-5), 352–363. PMID: 29191671. DOI: 10.1016/j.euf.2017.11.004.
- Derby C.A., Mohr B.A., Goldstein I., Feldman H.A., Johannes C.B., McKinlay J.B.: Modifiable risk factors and erectile dysfunction: can lifestyle changes modify risk? *Urology.* 2000, 56 (2), 302–306. PMID: 10925098. DOI: 10.1016/s0090-4295(00)00614-2.
- Esposito K., Giugliano F., Maiorino M.I., Giugliano D.: Dietary factors, Mediterranean diet and erectile dysfunction. *J Sex Med.* 2010, 7 (7), 2338–2345. PMID: 20487239. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2010.01842.x.
- Feldman H.A., Goldstein I., Hatzichristou D.G., Krane R.J., McKinlay J.B.: Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol.* 1994, 151 (1), 54–61. PMID: 8254833. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)34871-1.
- Feldman H.A., Johannes C.B., Derby C.A., Kleinman K.P., Mohr B.A., Araujo A.B. *i wsp.*: Erectile dysfunction and coronary risk factors: prospective results from the Massachusetts male aging study. *Prev Med.* 2000, 30 (4), 328–338. PMID: 10731462. DOI: 10.1006/pmed.2000.0643.
- Ferrini M.G., Kovanecz I., Sanchez S., Umeh C., Rajfer J., Gonzalez-Cadavid N.F.: Fibrosis and loss of smooth muscle in the corpora cavernosa precede corporal veno-occlusive dysfunction (CVOD) induced by experimental cavernosal nerve damage in the rat. *J Sex Med.* 2009, 6 (2), 415–428. PMID: 19138364. PMID: PMC2756287 DOI: 10.1111/j.1743-6109.2008.01105.x
- Francis M.E., Kusek J.W., Nyberg L.M., Eggers P.W.: The contribution of common medical conditions and drug exposures to erectile dysfunction in adult males. *J Urol.* 2007, 178 (2), 591–596. PMID: 17570434. DOI: 10.1016/j.juro.2007.03.127.
- Fung M.M., Bettencourt R., Barrett-Connor E.: Heart disease risk factors predict erectile dysfunction 25 years later: the Rancho Bernardo Study. *J Am Coll Cardiol.* 2004, 43 (8), 1405–1411. PMID: 15093875. DOI: 10.1016/j.jacc.2003.11.041
- Gacci M., Eardley I., Giuliano F., Hatzichristou D., Kaplan S.A., Maggi M. *i wsp.*: Critical analysis of the relationship between sexual dysfunctions and lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol.* 2011, 60 (4), 809–825. PMID: 21726934. DOI: 10.1016/j.eururo.2011.06.037.
- Gandaglia G., Briganti A., Jackson G., Kloner R.A., Montorsi F., Montorsi P. *i wsp.*: A systematic review of the association between erectile dysfunction and cardiovascular disease. *Eur Urol.* 2014, 65 (5), 968–978. PMID: 24011423. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.08.023.
- Gandaglia G., Salonia A., Passoni N., Montorsi P., Briganti A., Montorsi F.: Erectile dysfunction as a cardiovascular risk factor in patients with diabetes. *Endocrine.* 2013, 43 (2), 285–292. PMID: 22948773. DOI: 10.1007/s12020-012-9780-2.
- Giugliano F., Maiorino M., Bellastella G., Gicchino M., Giugliano D., Esposito K.: Determinants of erectile dysfunction in type 2 diabetes. *Int J Impot Res.* 2010, 22 (3), 204–209. PMID: 20147958. DOI: 10.1038/ijir.2010.1.
- Grossmann M., Matsumoto A.M.: A Perspective on Middle-Aged and Older Men With Functional Hypogonadism: Focus on Holistic Management. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017, 102 (3), 1067–1075. PMID: 28359097. DOI: 10.1210/je.2016-3580.
- Grundy S.M., Cleeman J.I., Daniels S.R., Donato K.A., Eckel R.H., Franklin B.A. *i wsp.*: Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement: Executive Summary. *Crit Pathw Cardiol.* 2005, 4 (4), 198–203. PMID: 18340209.
- Heidler S., Temml C., Broessner C., Mock K., Rauchenwald M., Madersbacher S. *i wsp.*: Is the metabolic syndrome an independent risk factor for erectile dysfunction? *J Urol.* 2007, 177 (2), 651–654. PMID: 17222651. DOI: 10.1016/j.juro.2006.09.043.
- Heruti R.J., Uri I., Arbel Y., Swartzon M., Galor S., Justo D.: Erectile dysfunction severity might be associated with poor cardiovascular prognosis in diabetic men. *J Sex Med.* 2007, 4 (2), 465–471. PMID: 17367441. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2006.00420.x.
- Hull E.M., Lorrain D.S., Du J., Matuszewich L., Lumley L.A., Putnam S.K. *i wsp.*: Hormone-neurotransmitter interactions in the control of sexual behavior. *Behav Brain Res.* 1999, 105 (1), 105–116. PMID: 10553694. DOI: 10.1016/s0166-4328(99)00086-8.
- Huyghe E., Kamar N., Wagner F., Capietto A.H., El-Kahwaji L., Muscari F. *i wsp.*: Erectile dysfunction in end-stage liver disease men. *J Sex Med.* 2009, 6 (5), 1395–1401. PMID: 19207273. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2008.01169.x.
- Isidori A.M., Buvat J., Corona G., Goldstein I., Jannini E.A., Lenzi A. *i wsp.*: A critical analysis of the role of testosterone in erectile function: from pathophysiology to treatment-a systematic review. *Eur Urol.* 2014, 65 (1), 99–112. PMID: 24050791. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.08.048.
- Isidori A.M., Strollo F., More M., Caprio M., Aversa A., Moretti C. *i wsp.*: Leptin and aging: correlation with endocrine changes in male and female healthy adult populations of different body weights. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000, 85 (5), 1954–1962. PMID: 10843181. DOI: 10.1210/jcem.85.5.6572.

- Jannini E.A., McCabe M.P., Salonia A., Montorsi F., Sachs B.D.: Organic vs. psychogenic? The Manichean diagnosis in sexual medicine. *J Sex Med.* 2010, 7 (5), 1726–1733. PMID: 20537061. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2010.01824.x.
- Jastrzebska S., Walczak-Jedrzejowska R., Kramek E., Marchlewska K., Oszukowska E., Filipiak E. i wsp.: Relationship between sexual function, body mass index and levels of sex steroid hormones in young men. *Endokrynol Pol.* 2014, 65 (3), 203–209. PMID: 24971921. DOI: 10.5603/EP.2014.0028.
- Johannes C.B., Araujo A.B., Feldman H.A., Derby C.A., Kleinman K.P., McKinlay J.B.: Incidence of erectile dysfunction in men 40 to 69 years old: longitudinal results from the Massachusetts male aging study. *J Urol.* 2000, 163 (2), 460–463. PMID: 10647654.
- Koseoglu N., Koseoglu H., Ceylan E., Cimrin H.A., Ozalevli S., Esen A.: Erectile dysfunction prevalence and sexual function status in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Urol.* 2005, 174 (1), 249–252. PMID: 15947648. DOI: 10.1097/01.ju.0000163259.33846.74.
- Kovac J.R., Labbate C., Ramasamy R., Tang D., Lipshultz L.I.: Effects of cigarette smoking on erectile dysfunction. *Andrologia.* 2015, 47 (10), 1087–1092. PMID: 25557907. PMID: PMC4485976. DOI: 10.1111/and.12393.
- Kupelian V., Araujo A.B., Chiu G.R., Rosen R.C., McKinlay J.B.: Relative contributions of modifiable risk factors to erectile dysfunction: results from the Boston Area Community Health (BACH) Survey. *Prev Med.* 2010, 50 (1-2), 19–25. PMID: 19944117. PMID: PMC2813912. DOI: 10.1016/j.ypmed.2009.11.006.
- Laumann E.O., Nicolosi A., Glasser D.B., Paik A., Gingell C., Moreira E. i wsp.: Sexual problems among women and men aged 40–80 y: prevalence and correlates identified in the Global Study of Sexual Attitudes and Behaviors. *Int J Impot Res.* 2005, 17 (1), 39–57. PMID: 15215881. DOI: 10.1038/sj.ijir.3901250.
- Lewis R.W., Fugl-Meyer K.S., Corona G., Hayes R.D., Laumann E.O., Moreira E.D. Jr i wsp.: Definitions/epidemiology/risk factors for sexual dysfunction. *J Sex Med.* 2010, 7 (4 Pt 2), 1598–1607. PMID: 20388160. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2010.01778.x.
- Liao W., Huang W., Guo Y., Xin M., Fu X.: Testosterone promotes vascular endothelial cell migration via upregulation of ROCK-2/moesin cascade. *Mol Biol Rep.* 2013, 40 (12), 6729–6735. PMID: 24065547. DOI: 10.1007/s11033-013-2788-8.
- Loves S., Ruinemans-Koerts J., de Boer H.: Letrozole once a week normalizes serum testosterone in obesity-related male hypogonadism. *Eur J Endocrinol.* 2008, 158 (5), 741–747. PMID: 18426834. DOI: 10.1530/EJE-07-0663.
- Ludwig W., Phillips M.: Organic causes of erectile dysfunction in men under 40. *Urol Int.* 2014, 92 (1), 1–6. PMID: 24281298. DOI: 10.1159/000354931.
- Lugg J., Ng C., Rajfer J., Gonzalez-Cadavid N.: Cavernosal nerve stimulation in the rat reverses castration-induced decrease in penile NOS activity. *Am J Physiol.* 1996, 271 (2 Pt 1), E354–361. PMID: 8770031. DOI: 10.1152/ajpendo.1996.271.2.E354.
- McCabe M.P., Althof S.E.: A systematic review of the psychosocial outcomes associated with erectile dysfunction: does the impact of erectile dysfunction extend beyond a man's inability to have sex? *J Sex Med.* 2014, 11 (2), 347–363. PMID: 24251371. DOI: 10.1111/jsm.12374.
- McVary K.T., Carrier S., Wessells H.: Smoking and erectile dysfunction: evidence based analysis. *J Urol.* 2001, 166 (5), 1624–1632. PMID: 11586190.
- McVary K.T., McKenna K.E.: The relationship between erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms: epidemiological, clinical, and basic science evidence. *Curr Urol Rep.* 2004, 5 (4), 251–257. PMID: 15260924.
- McVary K.T., Razzaq A., Lee C., Venegas M.F., Rademaker A., McKenna K.E.: Growth of the rat prostate gland is facilitated by the autonomic nervous system. *Biol Reprod.* 1994, 51 (1), 99–107. PMID: 7918880. DOI: 10.1095/biolreprod51.1.99.
- Mills T.M., Lewis R.W., Stopper V.S.: Androgenic maintenance of inflow and veno-occlusion during erection in the rat. *Biol Reprod.* 1998, 59 (6), 1413–1418. PMID: 9828186. DOI: 10.1095/biolreprod59.6.1413.
- Mirone V., Imbimbo C., Fusco F., Verze P., Creta M., Tajana G.: Androgens and morphologic remodeling at penile and cardiovascular levels: a common piece in complicated puzzles? *Eur Urol.* 2009, 56 (2), 309–316. PMID: 19147269. DOI: 10.1016/j.eururo.2008.12.037.
- Montorsi F., Briganti A., Salonia A., Rigatti P., Margonato A., Macchi A. i wsp.: Erectile dysfunction prevalence, time of onset and association with risk factors in 300 consecutive patients with acute chest pain and angiographically documented coronary artery disease. *Eur Urol.* 2003, 44 (3), 360–364. PMID: 12932937.
- Montorsi P., Ravagnani P.M., Galli S., Rotatori F., Veglia F., Briganti A. i wsp.: Association between erectile dysfunction and coronary artery disease. Role of coronary clinical presentation and extent of coronary vessels involvement: the COBRA trial. *Eur Heart J.* 2006, 27 (22), 2632–2639. PMID: 16854949. DOI: 10.1093/eurheartj/ehh142.
- Morales V., Santana P., Diaz R., Tabraue C., Gallardo G., Lopez Blanco F. i wsp.: Intratesticular delivery of tumor necrosis factor-alpha and ceramide directly abrogates steroidogenic acute regulatory protein expression and Leydig cell steroidogenesis in adult rats. *Endocrinology.* 2003, 144 (11), 4763–4772. PMID: 12959973. DOI: 10.1210/en.2003-0569.
- Moreland R.B., Traish A., McMillin M.A., Smith B., Goldstein I., Saenz de Tejada I.: PGE1 suppresses the induction of collagen synthesis by transforming growth factor-beta 1 in human corpus cavernosum smooth muscle. *J Urol.* 1995, 153 (3 Pt 1), 826–834. PMID: 7861547.
- Mulhall J.P., Muller A., Donohue J.F., Mullerad M., Kobylarz K., Paduch D.A. i wsp.: The functional and structural consequences of cavernous nerve injury are ameliorated by sildenafil citrate. *J Sex Med.* 2008, 5 (5), 1126–1136. PMID: 18331274. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2008.00794.x.
- National Institutes of Health. Consensus development conference statement. Impotence. December 7-9, 1992. *Int J Impot Res.* 1993, 5 (4), 181–284. PMID: 8173631.
- Nehra A., Jackson G., Miner M., Billups K.L., Burnett A.L., Buvat J. i wsp.: The Princeton III Consensus recommendations for the management of erectile dysfunction and cardiovascular disease. *Mayo Clin Proc.* 2012;87(8):766-778. PMID: 22862865. PMID: PMC3498391. DOI: 10.1016/j.mayocp.2012.06.015.
- Nicolosi A., Laumann E.O., Glasser D.B., Moreira E.D. Jr, Paik A., Gingell C. i wsp.: Sexual behavior and sexual dysfunctions after age 40: the global study of sexual attitudes and behaviors. *Urology.* 2004, 64 (5), 991–997. PMID: 15533492. DOI: 10.1016/j.urology.2004.06.055.
- Pasquali R., Casimirri F., De Iasio R., Mesini P., Boschi S., Chierici R. i wsp.: Insulin regulates testosterone and sex hormone-binding globulin concentrations in adult normal weight and obese men. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995, 80 (2), 654–658. PMID: 7852532. DOI: 10.1210/jcem.80.2.7852532.
- Penson D.F., Latini D.M., Lubeck D.P., Wallace K.L., Henning J.M., Lue T.F.: 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. PMID: 12663579. DOI: 10.2337/diacare.26.4.1093.
- Ponholzer A., Madersbacher S.: Lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction; links for diagnosis, management and treatment. *Int J Impot Res.* 2007, 19 (6), 544–550. PMID: 17611608. DOI: 10.1038/sj.ijir.3901578.
- Ponholzer A., Stopfer J., Bayer G., Susani M., Steinbacher F., Herbst F. i wsp.: Is penile atherosclerosis the link between erectile dysfunction and cardiovascular risk? An autopsy study. *Int J Impot Res.* 2012, 24 (4), 137–140. PMID: 22437107. DOI: 10.1038/ijir.2012.3.
- Ponholzer A., Temml C., Mock K., Marszalek M., Obermayr R., Madersbacher S.: Prevalence and risk factors for erectile dysfunction in 2869 men using a validated questionnaire. *Eur Urol.* 2005, 47 (1), 80–85. PMID: 15582253. DOI: 10.1016/j.eururo.2004.08.017.
- Riedner C.E., Rhoden E.L., Ribeiro E.P., Fuchs S.C.: Central obesity is an independent predictor of erectile dysfunction in older men. *J Urol.* 2006, 176 (4 Pt 1) 1519–1523. PMID: 16952671. DOI: 10.1016/j.juro.2006.06.049.
- Rosen R., Altwein J., Boyle P., Kirby R.S., Lukacs B., Meuleman E. i wsp.: Lower urinary tract symptoms and male sexual dysfunction: the multinational survey of the aging male (MSAM-7). *Eur Urol.* 2003, 44 (6), 637–649. PMID: 14644114. DOI: 10.1055/s-2007-1003364.
- Rosen R.C., Giuliano F., Carson C.C.: Sexual dysfunction and lower urinary tract symptoms (LUTS) associated with benign prostatic hyperplasia (BPH). *Eur Urol.* 2005, 47 (6), 824–837. PMID: 15925080. DOI: 10.1016/j.eururo.2004.12.013.
- Rosen R.C., Wing R.R., Schneider S., Wadden T.A., Foster G.D., West D.S. i wsp.: Erectile dysfunction in type 2 diabetic men: relationship to exercise fitness and cardiovascular risk factors in the Look AHEAD trial. *J Sex Med.* 2009, 6 (5), 1414–1422. PMID: 19192106. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2008.01209.x.

- Sairam K., Kulinskaya E., McNicholas T.A., Boustead G.B., Hanbury D.C.: Sildenafil influences lower urinary tract symptoms. *BJU Int.* 2002, 90 (9), 836–839. PMID: 12460342. DOI: 10.1046/j.1464-410x.2002.03040.x.
- Sansone A., Romanelli F., Gianfrilli D., Lenzi A.: Endocrine evaluation of erectile dysfunction. *Endocrine.* 2014, 46 (3), 423–430. PMID: 24705931. DOI: 10.1007/s12020-014-0254-6.
- Schulster M.L., Liang S.E., Najari B.B.: Metabolic syndrome and sexual dysfunction. *Curr Opin Urol.* 2017, 27 (5), 435–440. PMID: 28650864. DOI: 10.1097/MOU.0000000000000042.
- Seftel A.D., de la Rosette J., Birt J., Porter V., Zarotsky V., Viktrup L.: Coexisting lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction: a systematic review of epidemiological data. *Int J Clin Pract.* 2013, 67 (1) 32–45. PMID: 23082930. DOI: 10.1111/ijcp.12044.
- Serretti A., Chiesa A.: A meta-analysis of sexual dysfunction in psychiatric patients taking antipsychotics. *International clinical psychopharmacology.* 2011;26(3):130-140. PMID: 21191308 DOI: 10.1097/YIC.0b013e328341e434
- Shamloul R., Ghanem H.: Erectile dysfunction. *Lancet.* 2013; 381 (9861), 153–165. PMID: 23040455. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60520-0.
- Siddiqui M.A., Peng B., Shanmugam N., Yeo W., Fook-Chong S., Li Tat J.C. *i wsp.*: Erectile dysfunction in young surgically treated patients with lumbar spine disease: a prospective follow-up study. *Spine.* 2012, 37 (9), 797–801. PMID: 21912318. DOI: 10.1097/BRS.0b013e318232601c.
- Silva A.B., Sousa N., Azevedo L.F., Martins C.: Physical activity and exercise for erectile dysfunction: systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med.* 2017, 51 (19), 1419–1424. PMID: 27707739. DOI: 10.1136/bjsports-2016-096418.
- Siu S.C., Lo S.K., Wong K.W., Ip K.M., Wong Y.S.: Prevalence of and risk factors for erectile dysfunction in Hong Kong diabetic patients. *Diabet Med.* 2001, 18 (9), 732–738. PMID: 11606171. DOI: 10.1046/j.0742-3071.2001.00557.x.
- Steers W.D.: Neural pathways and central sites involved in penile erection: neuroanatomy and clinical implications. *Neurosci Biobehav Rev.* 2000, 24 (5), 507–516. PMID: 10880817
- Tal R., Valenzuela R., Aviv N., Parker M., Waters W.B., Flanigan R.C. *i wsp.*: Persistent erectile dysfunction following radical prostatectomy: the association between nerve-sparing status and the prevalence and chronology of venous leak. *J Sex Med.* 2009, 6 (10), 2813–2819. PMID: 19686421. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2009.01437.x.
- Tarcan T., Azadzi K.M., Siroky M.B., Goldstein I., Krane R.J.: Age-related erectile and voiding dysfunction: the role of arterial insufficiency. *Br J Urol.* 1998, 82 Suppl 1, 26–33. PMID: 9883259. DOI: 10.1046/j.1464-410x.1998.0820s1026.x.
- Thomas A., Woodard C., Rovner E.S., Wein A.J.: Urologic complications of nonurologic medications. *Urol Clin North Am.* 2003, 30 (1), 123–131. PMID: 12580564.
- Tomada I., Tomada N., Almeida H., Neves D.: Androgen depletion in humans leads to cavernous tissue reorganization and upregulation of Sirt1-eNOS axis. *Age.* 2013, 35 (1), 35–47. PMID: 22052036. DOI: 10.1007/s11357-011-9328-z.
- Tournoy J., Lee D.M., Pendleton N., O'Neil T.W., O'Connor D.B., Bartfai G. *i wsp.*: Association of cognitive performance with the metabolic syndrome and with glycaemia in middle-aged and older European men: the European Male Ageing Study. *Diabetes Metab Res Rev.* 2010, 26 (8), 668–676. PMID: 21043047. DOI: 10.1002/dmrr.1144.
- Traish AM, Guay A, Feeley R, Saad F.: The dark side of testosterone deficiency: I. Metabolic syndrome and erectile dysfunction. *J Androl.* 2009;30(1):10-22. PMID: 18641413. DOI: 10.2164/jandrol.108.005215.
- Traish A.M., Munarriz R., O'Connell L., Choi S., Kim S.W., Kim N.N. *i wsp.*: Effects of medical or surgical castration on erectile function in an animal model. *J Androl.* 2003, 24 (3), 381–387. PMID: 12721214.
- Traish A.M., Park K., Dhir V., Kim N.N., Moreland R.B., Goldstein I.: Effects of castration and androgen replacement on erectile function in a rabbit model. *Endocrinology.* 1999, 140 (4), 1861–1868. PMID: 10098525. DOI: 10.1210/endo.140.4.6655.
- Vignozzi L., Morelli A., Filippi S., Ambrosini S., Mancina R., Luconi M. *i wsp.*: Testosterone regulates RhoA/Rho-kinase signaling in two distinct animal models of chemical diabetes. *J Sex Med.* 2007, 4 (3), 620–632. PMID: 17498101. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2007.00440.x.
- Vinik A.I., Maser R.E., Mitchell B.D., Freeman R.: Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes care.* 2003, 26 (5), 1553–1579. PMID: 12716821. DOI: 10.2337/diacare.26.5.1553.
- Vlachopoulos C., Aznaouridis K., Ioakeimidis N., Rokkas K., Vasiliadou C., Alexopoulos N. *i wsp.*: Unfavourable endothelial and inflammatory state in erectile dysfunction patients with or without coronary artery disease. *Eur Heart J.* 2006, 27 (22), 2640–2648. PMID: 17056702. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl341.
- Vlachopoulos C., Jackson G., Stefanadis C., Montorsi P.: Erectile dysfunction in the cardiovascular patient. *Eur Heart J.* 2013a, 34 (27), 2034–2046. PMID: 23616415. DOI: 10.1093/eurheartj/eh112.
- Vlachopoulos C., Rokkas K., Ioakeimidis N., Aggeli C., Michaelides A., Roussakis G. *i wsp.*: Prevalence of asymptomatic coronary artery disease in men with vasculogenic erectile dysfunction: a prospective angiographic study. *Eur Urol.* 2005, 48 (6), 996–1002. PMID: 16174548. DOI: 10.1016/j.eururo.2005.08.002.
- Vlachopoulos C.V., Terentes-Printzios D.G., Ioakeimidis N.K., Aznaouridis K.A., Stefanadis C.I.: Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2013b, 6 (1), 99–109. PMID: 23300267. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.112.966903.
- Wang F., Dai S., Wang M., Morrison H.: Erectile dysfunction and fruit/vegetable consumption among diabetic Canadian men. *Urology.* 2013, 82 (6), 1330–1335. PMID: 24295250. DOI: 10.1016/j.urology.2013.07.061.
- Yafi F.A., Jenkins L., Albersen M., Corona G., Isidori A.M., Goldfarb S. *i wsp.*: Erectile dysfunction. *Nat Rev Dis Primers.* 2016, 2, 16003. PMID: 27188339. PMID: PMC5027992. DOI: 10.1038/nrdp.2016.3.