

Rola wybranych czynników żywieniowych w zaburzeniach erekcji

The role of selected nutritional factors in erectile dysfunction

Katarzyna Okręglicka¹, Żaneta Skwierczyńska¹, Klaudia Wiśniewska²

¹Zakład Medycyny Społecznej i Zdrowia Publicznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

²Instytut Żywności i Żywienia im. prof. dr. n. med. Aleksandra Szczygła w Warszawie

Streszczenie

Obecnie na świecie obserwuje się wzrost zapadalności na choroby cywilizacyjne związane z konsumpcyjnym trybem życia. Powszechny dostęp do żywności często związany z jej nadmierną podażą, żywność wysoko przetworzona, bogata w tłuszcze nasycone i węglowodany proste oraz siedzący tryb życia sprzyjają nadwadze i otyłości, cukrzycy, chorobom układu krążenia, a także zaburzeniom erekcji (ED).

Zaburzenia erekcji zostały zdefiniowane jako niezdolność do osiągnięcia lub utrzymania sztywności prącia wystarczającej dla satysfakcji seksualnej. Dysfunkcja erekcji często występuje w społeczeństwach zachodnich i dotyczy głównie mężczyzn powyżej 40. roku życia. Szacuje się, że liczba osób cierpiących z powodu ED zwiększy się do 322 milionów w 2025 roku. Obecnie uważa się, że ED są jednym z głównych problemów zdrowotnych w starzejących się społeczeństwach.

Tlenek azotu (NO), uwalniany przez śródbłonek i zakończenia nerwów układu przywspółczulnego, jest podstawowym neuroprzekaznikiem zaangażowanym w proces erekcji prącia. Rozszerza naczynia krwionośne penisa, co jest niezbędne w procesie erekcji. Niewystarczająca produkcja śródbłonkowego NO leży u podstaw tych zaburzeń.

Wysokie spożycie energii, tłuszczu i cukru charakterystyczne dla diety zachodniej, w dłuższej perspektywie, powoduje dysfunkcję śródbłonka i obniżenie ekspresji śródbłonkowego NO, co jest ważnym czynnikiem przyczyniającym się do rozwoju ED.

Niezdrowe nawyki żywieniowe, w szczególności nadmiar niektórych makroskładników w diecie, zwłaszcza tłuszczu i węglowodanów prostych wywołują zaburzenia czynności śródbłonka i utratę homeostazy naczyń, które mogą inicjować i utrzymywać ED.

Zmiany w stylu życia, takie jak zrównoważona dieta, czyli dostarczanie odpowiedniej dla wieku i indywidualnych potrzeb żywieniowych ilości tłuszczu, węglowodanów złożonych, białka i mikroelementów oraz witamin powinny być pierwszym krokiem w profilaktyce oraz leczeniu ED.

Słowa kluczowe: zaburzenia erekcji, dieta w zaburzeniach erekcji, izoflawony, antyoksydanty, dieta śródziemnomorska

Seksuologia Pol. 2016; 14 (2): 79–87

Abstract

Lifestyle diseases characterize those diseases whose occurrence is primarily based on the daily habits of people and are a result of an inappropriate relationship of people with their environment. The current overconsumption of processed and energy-dense food products of poor nutritional value combined with our sedentary lifestyle have contributed to the overweight, obesity, type 2 diabetes mellitus, cardiovascular diseases and erectile dysfunction (ED).

Erectile dysfunction is defined as the recurrent or consistent inability to obtain and/or maintain a penile erection sufficient for satisfactory sexual performance. Erectile dysfunction is a common medical disorder in Western societies that primarily affects men older than 40 years of age. Moreover, the worldwide prevalence of erectile dysfunction has been predicted to reach 322 million cases by the year 2025. Clearly, erectile dysfunction is now regarded as a major health problem for the increasingly healthy ageing population.

Adres do korespondencji: dr inż. Katarzyna Okręglicka

ul. Oczki 3, 02–007 Warszawa

tel. 22 621 51 97, faks: 22 621 52 56

tel. +48 602 880 391

e-mail: katarzyna.okreglicka@wum.edu.pl

Nadesłano: 20.10.2016

Przyjęto do druku: 1.12.2016

Nitric oxide (NO) released from the endothelium and the parasympathetic nerve terminals, is the primary neurotransmitter involved in penile erection. NO widens the blood vessels of the penis which is necessary in the process of erection. Insufficient production of endothelial NO is the main reason of these disorders. Dietary components significantly affect the proper functioning of the endothelium. High-calories and high-fat and high-sugar western diets, in the long term, cause endothelial dysfunction and lowering endothelial nitric oxide expression, which is a major contributor to the development of the ED.

Unhealthy diet habits, in particular excess of certain dietary compounds within the diet, and in particular, fat and carbohydrate overload, can induce disturbances of endothelial function and loss of vascular homeostasis, which can initiate and sustain ED. Lifestyle changes such as a balanced diet — providing the proper quantities of fat, complex carbohydrates, proteins, and micronutrients and vitamins depending on age, and nutritional needs of the individual should be the first step in the prevention and treatment of erectile dysfunction.

Key words: erectile dysfunction, nutrition in erectile dysfunction, isoflavones, antioxidants, mediterranean diet

Seksuologia Pol. 2016; 14 (2): 79–87

Wstęp

Śródbłonek naczyniowy odgrywa istotną rolę w utrzymaniu homeostazy naczyń w penisie. Stanowi nie tylko barierę dla krwi, ale jest również istotnym czynnikiem w regulacji napięcia naczyń krwionośnych oraz przepływu krwi w odpowiedzi na bodźce nerwowe, humoralne i mechaniczne. Komórki śródbłonka, położone na granicy faz między ścianą naczyń a krwią, syntetyzują wazoaktywne, działające na naczynia, mediatory. Wzrost prącia zależy od równowagi między czynnikami zwężającymi i rozszerzającymi naczynia, które wpływają na skurcz i rozkurcz jamistych mięśni gładkich i tym samym regulują dopływ krwi oraz określają stan funkcjonalny penisa [1]. W kontrolę erekcji zaangażowanych jest kilka transmittorów, ale wydaje się, że główną rolę odgrywa tlenek azotu [2].

Tlenek azotu (NO, *nitric oxide*) jest uważany za główny stymulator rozszerzenia naczyń krwionośnych ciał jamistych i wzwodu prącia. Powstaje z prekursora aminokwasu L-argininy na skutek działania enzymu syntazy tlenu azotu (NOS, *nitric oxide synthase*), występującej w postaci trzech głównych izoform: neuronalnej NOS (nNOS, *neuronal nitric oxide synthase*), indukowanej (iNOS, *induced nitric oxide synthase*) i śródbłonkowej NOS (eNOS, *endothelial nitric oxide synthase*). Wszystkie trzy izoformy wykryto w prąciu, ale nNOS i eNOS są głównymi, konstytutywnie aktywnymi enzymami NOS w tkance prącia. Neuronalna syntaza tlenu azotu znajduje się w nerwach jamistych i ich zakończeniach w obrębie ciał jamistych, jak również w gałęziach nerwów grzbietowych prącia i spłotów nerwowych w błonie głębokich tętnic jamistych [3].

Epidemiologia i problem zaburzeń erekcji

Zaburzenia erekcji (ED, *erectile dysfunction*) zostały określone, jako utrzymująca się niezdolność

do osiągnięcia lub utrzymania sztywności prącia, wystarczającej dla satysfakcji seksualnej [4]. Stopień zaburzeń erekcji może być zobiektywizowany przez pięciopunktowy Międzynarodowy Wskaźnik Funkcji Erekcji (IIEF-5), co pozwala zaklasyfikować zaburzenia erekcji jako łagodne, umiarkowane lub ciężkie, oparte na podstawie wyników. Wskaźnik ów sprawdza pięć głównych dziedzin seksualności: pożądanie seksualne, funkcję erekcji i orgazmu, satysfakcję płciową oraz ogólne zadowolenie z życia seksualnego. Wyniki IIEF-5 określa się w przedziale pomiędzy 5 i 25. Nasilenie ED jest podzielone na pięć kategorii: ciężkie (wyniki IIEF-5: 5–7), umiarkowane (8–11), łagodne do umiarkowanych (12–16), łagodne (17–21) i brak (22–25) [5].

Większość przypadków zaburzeń erekcji ma pochodzenie wieloczynnikowe, a do najczęstszych przyczyn można zaliczyć: występowanie chorób ogólnoustrojowych, sercowo-naczyniowych, zaburzeń endokrynologicznych i neurologicznych. Znaczenie mogą mieć również czynniki psychologiczne i jatrogenne. Neurologiczne przyczyny zaburzeń erekcji mogą mieć swoje korzenie w ośrodkowym lub obwodowym układzie nerwowym. Do głównych przyczyn zaburzeń erekcji o podłożu neurogennym można zaliczyć: guzy, incydenty naczyniowo-mózgowe, zapalenie mózgu, chorobę Parkinsona, stwardnienie rozsiane, demencję i padaczkę [6]. Szacuje się jednak, że połowa dysfunkcji erekcji dotyczy zaburzeń naczyniowych. Naczyniowe ED skutkują zaburzeniami relaksacji mięśni gładkich bądź niedrożnością tętnic jamistych [7].

Każde zaburzenie powodujące dysfunkcję śródbłonka (END, *endothelial dysfunction*) będzie kolidowało z rozszerzeniem naczyń krwionośnych, zapobiegając tym samym erekcji. Dysfunkcja śródbłonka jest wczesnym markerem rozwoju miażdżycy [8]. Dysfunkcja śródbłonka jest kluczowym czynnikiem w patofizjologii zaburzeń erekcji, a mężczyźni z END prącia mają ją także w innych naczyniach krwionośnych [9].

Częstość występowania ED wzrasta na całym świecie. Przewiduje się, że liczba mężczyzn z dysfunkcją erekcji wzrośnie ze 150 milionów w 1995 roku do około 322 milionów w roku 2025 [10]. Rozpowszechnienie dysfunkcji erekcji jest wysokie u mężczyzn w każdym wieku i zwiększa się znacznie w podeszłym [11]. Zaburzenia erekcji dotyczą 40% mężczyzn w wieku powyżej 40. roku życia i jednego na trzech mężczyzn w wieku powyżej 70. roku życia [12]. Inne dane natomiast mówią o 52% mężczyzn w przedziale wiekowym 40–70 lat [13]. Zaburzenie to dotyczy 30% pacjentów z nadciśnieniem tętniczym [14] i około połowy pacjentów chorych na cukrzycę [15]. Zaburzenia erekcji są powszechne w Stanach Zjednoczonych, gdzie około 18–30 milionów mężczyzn powyżej 20. roku życia cierpi z tego powodu [16]. Najcięższa postać (zdefiniowana jako niemożność osiągnięcia erekcji do końca życia) występuje u 2% mężczyzn w wieku 20–39 lat, wzrastając do 47% mężczyzn w wieku 75 lat [17]. Z kolei dane pochodzące z *Global Online Survey Sexuality*, które jest światowym badaniem epidemiologicznym seksualności i zaburzeń seksualnych wskazują, że wskaźnik rozpowszechnienia zaburzeń erekcji na Bliskim Wschodzie wynosił w 2010 roku 47%, a w Stanach Zjednoczonych kształtował się na poziomie 33,7% [18].

Śródbłonek naczyniowy odgrywa istotną rolę w utrzymaniu homeostazy naczyń w penisie. Nie tylko służy jako bariera dla krwi, ale jest również istotnym czynnikiem w regulacji napięcia naczyń krwionośnych oraz przepływu krwi w odpowiedzi na bodźce nerwowe, humoralne i mechaniczne. Komórki śródbłonka, położone na granicy faz między ścianą naczynia a krwią, syntetyzują wazoaktywne, działające na naczynia, mediatory. Wzwód prącia zależy od równowagi między czynnikami zwężającym i rozszerzającym naczynia, które wpływają na skurcz i rozkurcz jamistych mięśni gładkich i tym samym regulują dopływ krwi oraz określają stan funkcjonalny penisa [19]. W kontrolę erekcji zaangażowanych jest kilka transmiterów. Tlenek azotu, dopamina, acetylocholina, oksytocyna, hormon adrenokortykotropowy pobudzają proces erekcji, enkefaliny pełnią rolę hamującą, zaś serotonina może działać na obydwa sposoby [2].

Tlenek azotu jest uważany za główny stymulator rozszerzenia naczyń krwionośnych ciał jamistych i wzwodu prącia. Powstaje z prekursora aminokwasu L-argininy przez działanie enzymu syntazy tlenu azotu (NOS, *NO synthase*), występującej w postaci trzech głównych izoform: neuronalnej NOS (nNOS, *neuronal NOS*), indukowanej (iNOS, *induced NOS*) i śródbłonkowej NOS (eNOS, *endothelial NOS*). Wszystkie trzy izoformy wykryto w prąciu, ale nNOS i eNOS są głównymi, konstytutywnie aktywnymi enzymami NOS w tkance

prącia. Neuronalna syntaza tlenu azotu znajduje się w nerwach jamistych i ich zakończeniach w obrębie ciał jamistych, jak również w gałęziach nerwów grzbietowych prącia i splotów nerwowych w błonie głębokich tętnic jamistych [2].

Śródbłonkowa syntaza tlenu azotu w znacznym stopniu znajduje się w komórkach śródbłonka, obejmujących jamiste przestrzenie (sinusoidy) i tętnice ślimakowe, lecz nie jest obecna w kolagenowych komórkach mięśni gładkich [20]. Tlenek azotu pochodzenia śródbłonkowego, w dużym stopniu generowany w odpowiedzi na odkształcenia ścian naczyń wywołane przez wzrost przepływu krwi i ciśnienia w prąciu, jest uważany za czynnik, utrzymujący proces erekcji, a w określonych warunkach, mogący nawet zapewnić erekcję przy braku nNOS, co wykazano w badaniu na zwierzętach [21].

Poszerzenie naczyń prącia jest niezbędne w procesie erekcji. Niewystarczająca produkcja śródbłonkowego tlenu azotu leży u podstaw tych zaburzeń [2, 3]. W patogenezie zaburzeń erekcji dużą rolę odgrywa nieprawidłowe żywienie. Zmiany w stylu życia dotyczące w szczególności obniżenia spożycia niekorzystnych dla zdrowia węglowodanów prostych i tłuszczów pochodzenia zwierzęcego oraz zwiększenie spożycia produktów o działaniu wspomagającym oraz edukacja pacjenta pod kątem prawidłowego żywienia powinny być pierwszym krokiem w profilaktyce oraz leczeniu dysfunkcji erekcji.

Antyoksydanty

U mężczyzn z ED, wewnątrzkomórkowy poziom zredukowanego glutationu jest znacząco niższy w porównaniu z mężczyznami z prawidłową funkcją erekcji. Glutation to najważniejszy wewnątrzkomórkowy antyoksydant oraz istotny kofaktor dla NOS. Dostarczanie odpowiedniej ilości przeciwutleniaczy utrzymuje glutation w stanie zredukowanym. Niskie stężenie zredukowanego glutationu u pacjentów z cukrzycą oraz ujemna korelacja z poziomem glukozy we krwi sugerują, że otyłość, cukrzyca oraz zwiększone spożycie cukru zmniejszają produkcję NO poprzez naczyniowy stres oksydacyjny, spowodowany wzrostem krążącej glukozy, co może mieć bezpośredni wpływ na rozwój ED [22].

Granat, borówki, czekolada, zielona herbata i czerwone wino zawierają duże ilości polifenoli, które powodują wzrost stężenia NO, co zostało udowodnione w badaniach zarówno na zwierzętach jak i ludziach [23, 24]. Antyoksydanty promują syntezę tlenu azotu, a także chronią przed jego degradacją. Zwiększenie amplitudy fali tętna, pośredniczące w rozszerzeniu naczyń uzyskano już przez 4–5-dniowe podawanie

bogatego w antyoksydanty kakao (821 mg flawonoli/dzień) u zdrowych osób, co wiąże się z poprawą koncepcji. Wykazano, że działanie tlenu azotu, erekcja i funkcje naczyń mogą być polepszone nawet u osób bez jakichkolwiek jawnych zaburzeń funkcjonalnych [25]. Ponadto jednorazowe podanie kakao bez cukru (805,2 mg flawonoidów w dawce 23,4 g) i gorzkiej czekolady (821 mg w dawce 74g) wykazuje korzystny wpływ na funkcje śródbłonna, ten korzystny efekt działania flawonoidów jest jednak znoszony przez dodatek cukru (słodzone kakao: 805,2 mg flawonoidów w dawce 114,9 g) [26]. Dobrze udokumentowane działanie ochronne przeciwutleniaczy na układ sercowo-naczyniowy warzyw i owoców również wspierają tę hipotezę. Agarwal i wsp. [27] w 2006 roku wykazali, że terapia antyoksydantami może poprawić funkcję śródbłonna, pozytywnie ingerując w funkcję erekcji. Kofeina, która także wykazuje właściwości przeciwutleniające [28, 29], zmniejsza ryzyko wystąpienia ED, zwłaszcza gdy jest spożywana w ilości zawartej w około 2–3 filiżanek kawy dziennie (170–375 mg kofeiny/dobę). Redukcję tę zaobserwowano w badaniu przeprowadzonym wśród mężczyzn powyżej 20. roku życia ($n = 3724$), nie tylko u osób zdrowych, ale również u osób z nadwagą i otyłością, nadciśnieniem tętniczym. Zależności tych nie zaobserwowano jedynie u mężczyzn chorych na cukrzycę [30].

Zasugerowano również, że spożywanie komercyjnych preparatów antyoksydantów dostępnych bez recepty poprawia funkcję erekcji i naczyń krwionośnych. Dwoma przykładami, potwierdzonymi klinicznie są bogate w przeciwutleniacze suplementy żeń-szenia (głównie grupa związków zwana ginsenozydami) i pycnogenol otrzymywany z kory sosny. W badaniu przeprowadzonym przez de Andrade i wsp. [31] zaobserwowano znaczącą poprawę funkcji erekcyjnych u 60% uczestników badania z łagodnymi zaburzeniami erekcji i u 40% z łagodnymi do umiarkowanych przyjmujących preparat czerwonego żeń-szenia w dawce dobowej 1000 mg. W prospektywnym i randomizowanym badaniu przeprowadzonym przez Stanislavova i jego zespół [32] wykazano z kolei, że codzienne spożycie 3 g L-argininy i 80 mg pycnogenolu jest wysoce skuteczne w przypadku zaburzeń erekcji, podwaja częstotliwość stosunków płciowych oraz wiąże się ze wzrostem IIEF-5 średnio z 15 do 27.

Korzystne działanie wydaje się również wywierać regularne spożycie soku z granatu, który jest bogatym źródłem związków polifenolowych zwiększających ilość i biodostępność śródbłonkowego tlenu azotu. Polifenole bezpośrednio wpływają również na zmiany miażdżycowe związane z zaburzeniami erekcji poprzez ograniczenie rozwoju blaszki miażdżycowej [33]. W ba-

daniu opublikowanym w 2016 roku [34] sprawdzano z kolei zależność pomiędzy zwyczajowym spożyciem flawonoidów a występowaniem zaburzeń erekcji w grupie obejmującej ponad 25 tysięcy mężczyzn w wieku 40–75 lat. Podczas 10-letniej obserwacji zaburzenia erekcji odnotowano u około 36% osób. Wykazano, że spożycie flawonów, flawanonów i antocyjanów wiązało się z istotnie statystycznie mniejszą szansą na wystąpienie zaburzeń erekcji w całej grupie. Natomiast po uwzględnieniu wieku badanych okazało się, że większe spożycie tych związków było istotne jedynie wśród starszych mężczyzn — powyżej 70. roku życia.

W ciągu dwóch ostatnich dekad gromadzone dowody łączyły spożycie soi z korzystnymi efektami zdrowotnymi, a większość badań wiązała się z obecnością izoflawonów w jej nasionach. Dobrym źródłem tych związków mogą być również nasiona pozostałych roślin strączkowych, soczewica oraz szpinak i koniuczyna czerwona. Izoflawony: genisteina i diazeina są flawonoidami należącymi do fitoestrogenów, czyli grupy niesteroidowych substancji roślinnych, których struktura chemiczna wykazuje podobieństwo do 17- β -estradiolu, ale słabszą bioaktywność od estradiolu. Mimo że izoflawony występują w wielu produktach, najwięcej badań nad ich wpływem na zdrowie wiąże się ze spożyciem soi i jej przetworów.

Spożycie soi zostało powiązane głównie z obniżeniem ryzyka chorób układu krążenia [35] i nowotworu piersi [36]. Dostępne wyniki badań dotyczące skutków zdrowotnych konsumpcji soi są jednak niejednoznaczne, opublikowano również raporty wskazujące na niekorzystny wpływ izoflawonów, co zostało powiązane z ich działaniem zbliżonym do estrogenów [37]. Badania Sherrill i wsp. [38] dotyczące szkodliwego działania na rozrodczość u szczurów, wzmocniły dyskusję na temat estrogenowych skutków spożywania izoflawonów pochodzących z produktów sojowych. Dostępne są nieliczne dane, wskazujące na symptomy feminizacji, na przykład na ryzyko wystąpienia ginekomastii będącej efektem spożycia soi [39]. Niektórzy badacze doszli jednak do wniosku, że izoflawony nie wywołują takich objawów u mężczyzn spożywających je nawet w dużych ilościach [40].

Siepmann i jego zespół [41] opisali przypadek 19-letniego pacjenta z cukrzycą typu 1 z nagłym wystąpieniem utraty libido i zaburzeń erekcji po spożyciu dużych ilości produktów sojowych obecnych w diecie wegańskiej, stosowanej przez ponad rok. Dieta ta dostarczała 360 mg izoflawonów na dobę i zawierała między innymi takie produkty jak: nasiona soi, tofu, sos sojowy, mleko, ciasteczka i orzechy sojowe. U pacjenta zbadano stężenia wolnego i całkowitego testosteronu oraz dehydroepiandrosteronu (DHEA) we krwi, na-

stępnie stale je monitorowano w ciągu dwóch lat od zaprzestania diety wegańskiej. Podczas przestrzegania przez pacjenta diety wegańskiej koncentracja wolnego testosteronu wynosiła 35,5 pg/ml i była poniżej wartości prawidłowych (50–200 pg/ml). Stężenie całkowitego testosteronu równe było 339 ng/dl, czyli tuż przy dolnej granicy normy (260–1000 ng/dl) a stężenie DHEA podwyższone i wynoszące 1976 ng/dl, przy normie od 180–1250 ng/dl. Parametry te uległy normalizacji w ciągu roku od zaprzestania stosowania diety. Regulacja stężeń testosteronu i DHEA była równoległa ze stałą poprawą objawów, a pełna funkcja seksualna została odzyskana po roku od zaprzestania stosowania diety wegańskiej. Objawy hipogonadyzmu i zaburzeń erekcji u pacjenta wiązały się z wysokim spożyciem izoflawonów (360 mg/d.), podczas gdy średnia podaż izoflawonów wraz z dietą w krajach zachodnich wynosi 2 mg/dobę [42]. Obniżone stężenie wolnego testosteronu i podwyższone stężenie DHEA sygnalizują, że izoflawony bywają przyczyną niewystarczającej produkcji testosteronu. Zbyt niskie stężenie testosteronu może powodować z hipogonadyzm i ED [41].

Witamina D

Zaburzenia erekcji często towarzyszą chorobom sercowo-naczyniowym (ChSN), cukrzycy i nadciśnieniu, co może się wiązać z niedoborem witaminy D [43]. Niedobór witaminy D jest czynnikiem ryzyka ChSN, szczególnie poprzez związek z dwiema głównymi cechami chorób układu krążenia: sztywnością tętnic [44] i podwyższonym stężeniem białka C-reaktywnego, co wpływa na ogólną dysfunkcję śródbłonna naczyń. Śródbłonek wykazuje przeciwzapalne właściwości, wtedy, gdy jego funkcja jest zaburzona w stanach zapalnych i zwiększonym stresie oksydacyjnym. Stan zapalny prowadzi do powstawania i progresji płytek miażdżycowych, a zarówno ED, jak i choroby układu krążenia są związane z tym procesem. Witamina D może hamować proces zapalny poprzez zmniejszenie stężenia białka C-reaktywnego oraz poprawę profilu cytokin. Witamina D ma działanie hamujące dysfunkcję śródbłonna i w ten sposób zmniejsza ED [45].

Naczyniowa forma ED jest najczęściej spowodowana przez miażdżycę tętnic i/lub dysfunkcję śródbłonna. Rzeczywiście, rozwój ED i miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej (ASCVD, *atherosclerotic cardiovascular disease*) mają wiele wspólnych czynników ryzyka, a ED zostały niezależnie związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia przyszłych zdarzeń ASCVD [46]. W związku z tym, ED mogą być stosowane jako marker ChSN i w celu identyfikacji mężczyzn ze zwiększonym ryzykiem ASCVD [47]. Niskie stężenie witaminy D

w surowicy, zdefiniowane jako 25-hydroksywitamina D [25(OH)D] poniżej 30 ng/ml, jak oszacowano, dotyczy miliarda osób na całym świecie [48]. Niskie stężenie 25(OH)D jest również związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zdarzeń klinicznych ASCVD, głównie poprzez znane czynniki ryzyka, takie jak: nadciśnienie, cukrzyca, stan zapalny i zaburzenia czynności śródbłonna [49].

W opublikowanym w 2014 roku badaniu Barassi i wsp. [50] podjęli próbę zbadania zależności pomiędzy stężeniem witaminy 25(OH)D we krwi a zaburzeniami erekcji wśród mężczyzn w wieku 30–60 lat. Wykazano, że ciężkość zaburzeń erekcji koreluje ze stężeniem witaminy D w organizmie — im większy występuje niedobór, tym cięższy przebieg mają ED. Autorzy badania sugerują, że u mężczyzn z ED stężenie witaminy D powinno być regularnie badane i utrzymywane na optymalnym poziomie.

Kolejnym silnym markerem zwiększonego ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, a także czynnikiem ryzyka dla zaburzeń erekcji jest również zwapnienie tętnic. U mężczyzn z ED obserwuje się o 40% częstszy rozwój zwapnienia tętnic wieńcowych w porównaniu z osobami bez ED. Stężenie witaminy D w surowicy i zwapnienie tętnic mają silną odwrotną zależność — im niższe stężenie witaminy D w surowicy, tym większe ryzyko zwapnienia naczyń tętniczych [51].

Występowanie cukrzycy jest ważnym predykatorem dla ChSN, zwiększa ich ryzyko prawie 2,5-krotnie [52]. U podstawy tego mechanizmu znajduje się dysfunkcja śródbłonna, co sprawia, że cukrzyca jest również ściśle związana z ryzykiem zaburzeń erekcji [53]. W trzyletnim badaniu porównano efekt suplementacji diety witaminą D i wapniem z podawaniem placebo. Zaobserwowano 15-krotny wzrost stężenia glukozy w osoczu krwi i 18-krotny wzrost występowania insulinooporności wśród uczestników badania otrzymujących placebo w porównaniu z grupą badawczą suplementowaną witaminą D i wapniem [54]. Ponadto, suplementacja dużymi dawkami witaminy D (10000 j.m. na dobę), przez 4 tygodnie u osób z zaburzeniami glikemii, wiązała się z poprawą wrażliwości tkanek na insulinę [55]. W 16-tygodniowym randomizowanym badaniu kontrolowanym placebo wykazano wzrost funkcji komórek β trzustki oraz 37-procentowy wzrost wydzielania insuliny w wyniku dobowej suplementacji diety 2000 j.m. witaminą D [56].

Zaburzenia erekcji dotyczą bardzo często mężczyzn z nadciśnieniem tętniczym. Wykazano, że nasilenie ED wśród pacjentów z nadciśnieniem było związane z wiekiem, czasem trwania nadciśnienia oraz obecnością choroby naczyń obwodowych [57]. Witamina D może hamować nadciśnienie tętnicze

przez modulowanie aktywności układu renina–angiotensyna, kaskady białek niezbędnych w regulacji ciśnienia krwi. Istnieje bezpośredni związek między nadciśnieniem tętniczym, ekspozycją na światło słoneczne oraz udarem mózgu, a częstość występowania nadciśnienia jest znacznie wyższa w zimie niż w lecie. Wynik jednego z badań obejmujących pacjentów w podeszłym wieku z nadciśnieniem tętniczym wykazał, że wartość ciśnienia krwi zimą była wyższa niż w okresie letnim (średnio 165/90 mm Hg v. 134/74 mm Hg). Zaobserwowano także dwukrotnie większą ilość incydentów udaru mózgu i ataku serca w okresie zimowym [58]. Z kolei wynik badania Formana i wsp. [59] pokazał, że mężczyźni z najniższym stężeniem witaminy D byli narażeni na 6,13 raza większe ryzyko zachorowania na nadciśnienie.

Również otyłość jest silnie związana z ED [60]. W badaniu otyłych mężczyzn dysfunkcja erekcji korelowała z podwyższonymi stężeniami prozapalnych cytokin, dysfunkcją śródbłonna oraz obniżoną produkcją tlenu azotu [61]. Znalezione również korelację oceny zaburzeń erekcji ze wskaźnikiem masy ciała (BMI, *body mass index*) i stosunkiem obwodu talii do bioder (WHR, *waist-to-hip ratio*).

U 110 otyłych mężczyzn bez cukrzycy ED były silnie skorelowane z WHR i ulegały znaczącej poprawie wraz ze spadkiem masy ciała i wzrostem aktywności fizycznej. Utrata masy ciała i wzmożony trening fizyczny były również związane z obniżeniem stężenia glukozy, insuliny, triglicerydów, wartości WHR, ciśnienia tętniczego, a także zwiększeniem wydzielania śródbłonkowego tlenu azotu [62].

W porównaniu z mężczyznami z prawidłową masą ciała (BMI < 25 kg/m²), mężczyźni z BMI pomiędzy 25–26,9 kg/m² wykazywali o 19% większe ryzyko ED, mężczyźni z BMI między 27–29,9 kg/m² mieli o 33% większe ryzyko rozwoju ED, a u otyłych mężczyzn (BMI > 30 kg/m²) to ryzyko było prawie dwukrotnie większe [63]. Otyłość jest odrębnym czynnikiem ryzyka rozwoju ED. Redukcja masy ciała poprawia funkcję erekcji. Trzydzieści procent otyłych mężczyzn z ED odzyskało prawidłową aktywność seksualną po dwóch latach zdrowego stylu życia. Efekt ten był w największym stopniu zależny od regularnej aktywności fizycznej i redukcji masy ciała [61]. Wyniki metaanalizy dwudziestu jeden badań wskazują na o 35% większą częstość występowania niedoboru witaminy D u osobników otyłych w porównaniu ze zdrowymi (PR: 1,35, 95% CI: 1,21–1,50) oraz o 24% większe niż w grupie z nadwagą (PR: 1,24, 95% CI: 1,14–1,34). Wyniki te wskazują, że częstość występowania niedoboru witaminy D jest większa u pacjentów otyłych. Niedobór witaminy D związany z otyłością nie zależy od wieku, szerokości geograficznej, punktu odcięcia określającego niedobór witaminy

D i wskaźnika rozwoju społecznego w miejscu badania [64]. Wśród otyłych mężczyzn, którzy poddali się terapii dietetycznej i energicznym ćwiczeniom fizycznym zwiększona wrażliwość tkanek na insulinę (objawiająca się zredukowaną ilością krążącej insuliny) powiązana była ze wzrostem produkcji tlenu azotu [65].

Otyłość jest stanem przewlekłego stresu oksydacyjnego i zapalenia [66]. Została ona pozytywnie skojarzona z dysfunkcją śródbłonna i zwiększoną koncentracją markerów zapalenia naczyń w surowicy krwi [67]. Monocyty tkanki tłuszczowej uwalniają różne cytokiny i inne związki zapalne, takie jak: czynnik martwicy nowotworów alfa, interleukina-6, powodujące ogólnoustrojową oporność na insulinę. Oporność na insulinę skutkuje podwyższeniem stężenia krążącej glukozy, co w konsekwencji redukuje insulinową stymulację produkcji NO. Wszystkie te czynniki utrwalają stan stresu oksydacyjnego, który sprzyja miażdżycy i przyspiesza degradację NO.

Wynik opublikowanego w 2016 roku przez Farag i wsp. [68] badania przeprowadzonego w grupie 3390 mężczyzn ≥ 20. roku życia bez stwierdzonej ASCVD wskazuje na udział niedoboru witaminy D, jako niezależnego czynnika ryzyka ED. Wykazano występowanie niedoboru witaminy D i ED odpowiednio u 30% i 15,2% uczestników badania. Stężenie 25(OH)D było mniejsze u mężczyzn z ED w porównaniu z tymi bez ED (odpowiednio: 22,8 v. 24,3 ng/ml, p = 0,0005), a po uwzględnieniu zmiennych, takich jak: stylu życia, choroby współistniejące i przyjmowane leki, u mężczyzn z niedoborem 25(OH)D częściej występowały zaburzenia erekcji w porównaniu z tymi ze stężeniem witaminy D ≥ 30 ng/ml (PR: 1,30, 95% CI 1,08–1,57).

Dieta śródziemnomorska

Analizowanie wzorów żywieniowych jest w coraz większym stopniu stosowane jako alternatywna metoda dla tradycyjnej analizy pojedynczych składników żywieniowych, ponieważ pozwala ocenić kumulacyjny efekt stosowanej diety. Dwoma głównymi wzorami żywieniowymi są: model charakteryzujący się wysokim spożyciem warzyw, owoców, pełnoziarnistych produktów zbożowych, drobiu oraz zachodni wzór żywienia związany ze zwiększoną konsumpcją czerwonego mięsa, wysokotłuszczowych produktów mlecznych, produktów z oczyszczonego ziarna zbóż. Zaobserwowano dodatnią korelację między zachodnim wzorem żywienia a markerami otyłości, chorób sercowo-naczyniowych, zapalenia i dysfunkcji śródbłonna. Wzór żywieniowy, zbliżony do diety śródziemnomorskiej częściej spotykany był u osób niecierpiących na zaburzenie erekcji [69, 70].

Dieta śródziemnomorska charakteryzuje się dużym spożyciem warzyw, owoców, oliwy z oliwek, produktów pełnoziarnistych, roślin strączkowych, umiarkowaną konsumpcją ryb, orzechów, czerwonego wina oraz małą podażą czerwonego, przetworzonego mięsa i wysokotłuszczowych produktów mlecznych. Na podstawie badań zaproponowano ją jako zdrowy wzór żywienia. Jej przestrzeganie wiąże się z mniejszą umiarkowaną ze wszystkich przyczyn i z powodu poszczególnych chorób. Zauważono liniową korelację między przestrzeganiem zasad diety śródziemnomorskiej i brakiem zaburzeń erekcji, podczas gdy występowanie ciężkich ED wiązało się z odwrotną relacją. W badaniu mężczyzn z cukrzycą typu 2 znaleziono pozytywny związek między stosowaniem diety śródziemnomorskiej a wynikami IIEF-5: mężczyźni w największym stopniu przestrzegający zasad diety mieli najniższą częstość występowania globalnych i ciężkich zaburzeń erekcji o około 10% i byli bardziej skłonni do prowadzenia aktywnego życia seksualnego w porównaniu z mężczyznami stosującymi się do diety w mniejszym stopniu [71]. Przeanalizowano także wpływ stosowania diety śródziemnomorskiej u chorych z zespołem metabolicznym i ED. Grupa interwencyjna miała za zadanie spożywanie codziennie przynajmniej 250–300 g owoców, 125–150 g warzyw, 25–50 g orzechów, 400 g produktów zbożowych z pełnego ziarna, a także zwiększenie spożycia oliwy z oliwek. Po okresie dwóch lat mężczyźni przestrzegający diety mieli wyższy procentowy udział energii pochodzącej z wielonienasyconych i jednonienasyconych kwasów tłuszczowych, wykazywali większe spożycie kwasów tłuszczowych omega-3, a mniejsze nasyconych kwasów tłuszczowych. Również spożycie warzyw, owoców, orzechów, pełnoziarnistych produktów zbożowych, oliwy z oliwek było znacząco większe w grupie interwencyjnej. Wynik IIEF-5 równy bądź większy 22 obecny był w przypadku 13 z 30 mężczyzn z grupy interwencyjnej oraz 2 z 30 mężczyzn z grupy kontrolnej. Poprawa funkcji erekcji była istotnie związana ze zwiększonym spożyciem warzyw, owoców, pełnoziarnistych produktów zbożowych, orzechów, wielonienasyconych i jednonienasyconych kwasów tłuszczowych, a także ze zmniejszoną konsumpcją nasyconych kwasów tłuszczowych [72].

Podsumowanie

Zaburzenia erekcji są silnie związane ze złymi nawykami żywieniowymi i z rzeczywistymi oraz zblizającymi się chorobami sercowo-naczyniowymi. Najważniejszym aspektem obniżającej się męskiej potencji jest to, że może być sygnałem ostrzegawczym osłabionej funkcji naczyń i predykatorem chorób układu krążenia [73].

Mężczyźni z ED mają obniżone stężenie naczyniowego NO, który odgrywa kluczową rolę w rozszerzeniu naczyń krwionośnych prącia i procesie erekcji. Zmniejszenie naczyniowego NO jest także związane z otyłością brzuszną, wysokim spożyciem tłuszczu i cukru, które to czynniki stanowią przyczynę stresu oksydacyjnego i dysfunkcji śródbłonna. Utrata masy ciała powoduje wzrost wrażliwości tkanek na insulinę i wzrost produkcji tlenu azotu przez śródbłonek. Silne antyoksydanty lub duże dawki słabszych antyoksydantów również powodują wzrost produkcji naczyniowego tlenu azotu, poprawę funkcji naczyń i erekcji [1–4].

Czynniki ryzyka zaburzeń erekcji są czynnikami podlegającymi modyfikacji. Zmiany w stylu życia, w tym: utrata nadmiernej masy ciała, obniżenie spożycia tłuszczu i cukru, zwiększenie spożycia antyoksydantów, realizacja dziennego zapotrzebowania na witaminę D, urozmaicona dieta powinny stanowić kompleksowe podejście w celu maksymalizacji funkcji erekcji, skutkujące satysfakcją pacjenta i poprawą zdrowia naczyń, a także obniżeniem ryzyka chorób układu krążenia oraz długowiecznością.

Aby dokładnie zbadać rolę czynników żywieniowych w zaburzeniach erekcji, konieczne jest prowadzenie dalszych badań. Nadal brakuje wiarygodnych i dobrze przeprowadzonych analiz wpływu wielu istotnych, powszechnie spożywanych składników pożywienia, takich jak kofeina, guarana czy izoflawony. Również w wielu badaniach wykazany jest jedynie pośredni mechanizm wpływu czynników żywieniowych na zaburzenia erekcji.

Piśmiennictwo

1. McMahon C.G. Erectile dysfunction. *Internal Medicine Journal* 2014; 44: 18–26.
2. Andersson K.E. Mechanisms of penile erection and basis for pharmacological treatment of erectile dysfunction 2011; 63: 811–859.
3. Magee T.R., Kovanecz I., Davila H.H. i wsp. Antisense and short hairpin RNA (shRNA) constructs targeting PIN (Protein Inhibitor of NOS) ameliorate aging-related erectile dysfunction in the rat. *J. Sex. Med.* 2007; 4: 633–643.
4. NIH Consensus Development Panel on Impotence. NIH Consensus Conference. Impotence. *JAMA* 1993; 270: 83–90.
5. Makhlof A., Kparker A., Niederberger C.S. Depression and erectile dysfunction. *Urol. Clin. North Am.* 2007; 34: 565–574.
6. Valles Antuña C., Ferrández Gómez J.M., Escaf S., Ferrández-González F. Neurogenic etiology in patients with erectile dysfunction. *Arch. Esp. Urol.* 2008; 61: 403–411.
7. Kloner R.A. Erectile dysfunction and cardiovascular risk factors. *Urol. Clin. North Am.* 2005; 32: 397–402.
8. Ghiadoni L., Taddei S., Virdis A. Hypertension and endothelial dysfunction: therapeutic approach. *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2012; 10: 42–60.
9. Vlachopoulos C., Rokkas K., Ioakeimidis N., Stefanadis C. Inflammation, metabolic syndrome, erectile dysfunction, and coronary artery disease: common links. *Eur. Urol.* 2007; 52: 1590–1600.
10. Ayta I.A., McKinlay J.B., Krane R.J. The likely worldwide increase in erectile dysfunction between 1995 and 2025 and some possible policy consequences. *BJU Int.* 1999; 84: 50–56.
11. La Vignera S., Condorelli R., Vicari E., D'Agata R., Calogero A.E. Physical activity and erectile dysfunction in middle-aged men. *J. Androl.* 2012; 33: 154–161.

12. Jackson G., Boon N., Eardley I. i wsp. Erectile dysfunction and coronary artery disease prediction: evidence-based guidance and consensus. *Int. J. Clin. Pract.* 2010; 64: 848–857.
13. Laumann E.O., Nicolosi A., Glasser D.B. i wsp. For the GSSAB Investigators' Group: 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: 39–57.
14. Nunes K.P., Labazi H., Webb R.C. New insights into hypertension-associated erectile dysfunction. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2012; 21: 163–170.
15. Hatzimouratidis K., Hatzichristou D. How to treat erectile dysfunction in men with diabetes: from pathophysiology to treatment. *Curr. Diab. Rep.* 2014; 14: 545.
16. Araujo A.B., Hall S.A., Ganz P. i wsp. Does erectile dysfunction contribute to cardiovascular disease risk prediction beyond the Framingham risk score? *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 55: 350–356.
17. Saigal C.S., Wessells H., Pace J. i wsp. Urologic Diseases in America Project Predictors and prevalence of erectile dysfunction in a racially diverse population. *Arch. Intern. Med.* 2006; 166: 207–212.
18. Shaeer O., Shaeer K. The Global Online Sexuality Survey (GOSS): the United States of America in 2011. Chapter I: erectile dysfunction among English-speakers. *J. Sex Med.* 2012; 9: 3018–3027.
19. Prieto D. Physiological regulation of penile arteries and veins. *Int. J. Impot. Res.* 2008; 20: 17–29.
20. Dail W.G., Barba V., Leyba L. i wsp. Neural and endothelial nitric oxide synthase activity in rat penile erectile tissue. *Cell Tissue Res.* 1995; 282: 109–116.
21. Burnett A.L., Nelson R.J., Calvin D.C. i wsp. Nitric oxide-dependent penile erection in mice lacking neuronal nitric oxide synthase. *Mol. Med.* 1996; 2: 288–296.
22. Tagliabue M., Pinach S., Di Bisceglie C. i wsp. Glutathione levels in patients with erectile dysfunction, with or without diabetes mellitus. *Int. J. Androl.* 2005; 28: 156–162.
23. Kalea A.Z., Clark K., Schuschke D.A., Klimis-Zacas D.J. Vascular reactivity is affected by dietary consumption of wild blueberries in the Sprague-Dawley rat. *J. Med. Food* 2009; 12: 21–28.
24. Persson I.A., Josefsson M., Persson K., Andersson R.G. Tea flavanols inhibit angiotensin-converting enzyme activity and increase nitric oxide production in human endothelial cells. *J. Pharm. Pharmacol.* 2006; 58: 1139–1144.
25. Fisher N.D., Hughes M., Gerhard-Herman M., Hollenberg N.K. Flavanol-rich cocoa induces nitric-oxide-dependent vasodilation in healthy humans. *J. Hypertens.* 2003; 21: 2281–2286.
26. Faridi Z., Njike V.Y., Dutta S. i wsp. Acute dark chocolate and cocoa ingestion and endothelial function: a randomized controlled crossover trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 2008; 88: 58–63.
27. Agarwal A., Nandipati K.C., Sharma R.K., Zippe C.D., Raina R. Role of oxidative stress in the pathophysiological mechanism of erectile dysfunction. *J. Androl.* 2006; 27: 335–347.
28. Shi X., Dalal N.S., Jain A.C. Antioxidant behaviour of caffeine: efficient scavenging of hydroxyl radicals. *Food Chem. Toxicol.* 1991; 29: 1–6.
29. Devasagayam T.P., Kamat J.P., Mohan H. i wsp. Caffeine as an antioxidant: inhibition of lipid peroxidation induced by reactive oxygen species. *Biochim. Biophys. Acta* 1996; 1282: 63–70.
30. Lopez D.S., Wang R., Tsilidis K.K. i wsp. Role of Caffeine Intake on Erectile Dysfunction in US Men: Results from NHANES 2001–2004. *PLoS One* 2015; 28; 10: e0123547.
31. de Andrade E., de Mesquita A.A., Claro Jde A. i wsp. Study of the efficacy of Korean Red Ginseng in the treatment of erectile dysfunction. *Asian J. Androl.* 2007; 9: 241–244.
32. Stanislavov R., Nikolova V., Rhodewald P. Improvement of erectile function with Prelox: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over trial. *Int. J. Impot. Res.* 2008; 20: 173–180.
33. Azadzi K.M., Schulman R.L., Aviram M., Siroky M.B. Oxidative stress in arteriogenic erectile dysfunction: prophylactic role of antioxidants. *J. Urol.* 2005; 174: 386–393.
34. Cassidy A., Franz M., Rimm E.B. Dietary flavonoid intake and incidence of erectile dysfunction. *Am. J. Clin. Nutr.* 2016; 103: 534–541.
35. Messina M. A brief historical overview of the past decades of soy and isoflavone research. *J. Nutr.* 2010; 140: 1350S–1354S.
36. Wu A.H., Yu M.C., Tseng C.C., Stanczyk F.Z., Pike M.C. Dietary patterns and breast cancer risk in Asian American women. *Am. J. Chin. Nutr.* 2009; 89: 1145–1154.
37. Chavarro J.E., Toth T.L., Sadio S.M., Hauser R. Soy food and isoflavones intake in relation to semen quality parameters among men from an infertility clinic. *Hum. Reprod.* 2008; 23: 2584–2560.
38. Sherrill J.D., Sparks M., Dennis J. i wsp. Developmental exposures of Male rats to soy isoflavones impact Leydig cell differentiation. *Biol. Reprod.* 2010; 83: 488–501.
39. Mertinez J., Lewi J.E. An unusual case of gynecomastia associated with soy product consumption. *Endocr. Pract.* 2008; 14: 415–418.
40. Messina M. Soybean isoflavone exposure does not have feminizing effects on men: a critical examination of the clinical evidence. *Fertil. Steril.* 2010; 93: 2095–2104.
41. Siepmann Timo M.D., Roofeh J., Kiefer W.F., Edelhofer G. Hypogonadism and erectile dysfunction associated with soy product consumption. *Nutrition* 2011; 27: 859–862.
42. Van Erp-Baart M.A., Brants H.A., Kiely M. i wsp. Isoflavone intake in four different European countries: the VENUS approach. *Br. J. Nutr.* 2003; 89: S25–30.
43. Sorenson M., Grant W.B. Does vitamin D deficiency contribute to erectile dysfunction? *Dermatoendocrinol.* 2012; 4: 128–136.
44. Giallauria F., Milaneschi Y., Tanaka T. i wsp. Arterial stiffness and vitamin D levels: The Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012; 97: 3717–3723.
45. Van de Luijckgaarden K.M., Voûte M.T., Hoeks S.E. i wsp. Vitamin D deficiency may be an independent risk factor for arterial disease. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2012; 44: 301–306.
46. Chung R.Y., Chan D., Woo J. i wsp. Erectile dysfunction is associated with subsequent cardiovascular and respiratory mortality in cohort of 1,436 Chinese elderly men. *J. Sex. Med.* 2015; 12: 1568–1576.
47. Gandaglia G., Briganti A., Jackson G. i wsp. A systematic review of the association between erectile dysfunction and cardiovascular disease. *Eur. Urol.* 2014; 65: 968–978.
48. Holick M.F. Vitamin D deficiency. *New Engl. J. Med* 2007; 357: 266–281.
49. Lutsey P.L., Michos E.D. Vitamin D, calcium, and atherosclerotic risk: evidence from serum levels and supplementation studies. *Curr. Atheroscler. Rep.* 2013; 15: 293.
50. Barassi A., Pezzilli R., Colpi G.M. i wsp. Vitamin D and erectile dysfunction. *J. Sex. Med.* 2014; 11: 2792–2800.
51. Lee J.H., Ngengwe R., Jones P., Tang F., O'Keefe J.H. Erectile dysfunction as a coronary artery disease risk equivalent. *J. Nucl. Cardiol.* 2008; 15: 800–803.
52. Franco O.H., Steyerberg E.W., Hu F.B., Mackenbach J., Nusselder W. Associations of diabetes mellitus with total life expectancy and life expectancy with and without cardiovascular disease. *Arch. Intern. Med.* 2007; 167: 1145–1151.
53. Tousoulis D., Kampoli A.M., Stefanadis C. Diabetes mellitus and vascular endothelial dysfunction: current perspectives. *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2012; 10: 19–32.
54. Pittas A.G., Harris S.S., Stark P.C., Dawson-Hughes B. The effects of calcium and vitamin D supplementation on blood glucose and markers of inflammation in nondiabetic adults. *Diabetes Care* 2007; 30: 980–986.
55. Nazarian S., St Peter J.V., Boston R.C., Jones S.A., Mariash C.N. Vitamin D3 supplementation improves insulin sensitivity in subjects with impaired fasting glucose. *Transl. Res.* 2011; 158: 276–81.
56. Mitri J., Dawson-Hughes B., Hu F.B., Pittas A.G. Effects of vitamin D and calcium supplementation on pancreatic β cell function,

- insulin sensitivity, and glycemia in adults at high risk of diabetes: the Calcium and Vitamin D for Diabetes Mellitus (CaDDM) randomized controlled trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 2011; 94: 486–494.
57. Prisant L.M., Loebl D.H., Waller J.L. Arterial elasticity and erectile dysfunction in hypertensive men. *J. Clin. Hypertension* 2006; 8: 768–774.
 58. Charach G., Rabinovich P.D., Weintraub M. Seasonal changes in blood pressure and frequency of related complications in elderly Israeli patients with essential hypertension. *Gerontology* 2004; 50: 315–321.
 59. Forman J.P., Giovannucci E., Holmes M.D. i wsp. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension. *Hypertension* 2007; 49: 1063–1069.
 60. 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: 1405–1411.
 61. Giugliano F., Esposito K., Di Palo C. i wsp. Erectile dysfunction associates with endothelial dysfunction and raised proinflammatory cytokines in obese men. *J. Endocrinol. Invest.* 2004; 27: 665–666.
 62. Esposito K., Giugliano F., Di Palo C. i wsp. Effect of life style changes of erectile dysfunction in obese men: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 2978–2984.
 63. Blanker M.H., Bohnen A.M., Groeneweld F.P. i wsp. Correlates for erectile and ejaculatory dysfunction in older Dutch men: a community-based study. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2001; 49: 436.
 64. Pereira-Santos M., Costa P.R., Assis A.M., Santos C.A., Santos D.B. Obesity and vitamin D deficiency: a systematic review and meta-analysis. *Obes. Rev.* 2015; 16: 341–349.
 65. Roberts C.K., Vaziri N.D., Barnard J. Effect of diet and exercise intervention on blood pressure, insulin, oxidative stress, and nitric oxide availability. *Circulation* 2002; 106: 2530–2532.
 66. Koskimaki J., Shiri R., Tammela T., Hakkinen J., Hakama M., Auvinen A. Regular intercourse protects against erectile dysfunction: tampere aging male urologic study. *Am. J. Med.* 2008; 121: 592–596.
 67. Ziccardi P., Nappo F., Giugliano G. Reduction of inflammatory cytokine concentrations and improvement of endothelial functions in obese women after weight loss over one year. *Circulation* 2002; 105: 804–809.
 68. Farag Y.M., Guallar E., Zhao D. i wsp. Vitamin D deficiency is independently associated with greater prevalence of erectile dysfunction: The National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2001–2004. *Atherosclerosis* 2016; 29: 61–67.
 69. Esposito K., Giugliano F., De Sio M. i wsp. Dietary factors in erectile dysfunction. *Int. J. Impot. Res.* 2006; 18: 370–374.
 70. Ramírez R., Pedro-Botet J., García M. i wsp. Erectile dysfunction and cardiovascular risk factors in a Mediterranean diet cohort. *Intern. Med. J.* 2016; 46: 52–56.
 71. Giugliano F., Maiorino M.I., Bellastella G. i wsp. Adherence to Mediterranean diet and erectile dysfunction in men with type 2 diabetes. *J. Sex. Med.* 2010; 7: 1911–1917.
 72. Esposito K., Ciotola M., Giugliano F. i wsp. Mediterranean diet improves erectile dysfunction in subjects with metabolic syndrome. *Int. J. Impot. Res.* 2006; 18: 405–410.
 73. Randrup E., Baum N., Feibus A. Erectile dysfunction and cardiovascular disease. *Postgrad. Med.* 2015; 127: 166–172.