

## STRESZCZENIE

Temat pracy obejmuje problematykę zaburzeń seksualnych i składu ciała u pacjentów z chorobą wieńcową, poddanych rehabilitacji kardiologicznej. Głównym celem była analiza zależności pomiędzy ilością tkanki tłuszczowej i mięśniowej w organizmie a obecnością zaburzeń seksualnych. Zakres badania poszerzono o analizę zależności pomiędzy tymi danymi, a wybranymi parametrami socjodemograficznymi i klinicznymi w grupie pacjentów z chorobą wieńcową. W badaniu oceniono zaburzenia erekcji, orgazmu, pożądania, satysfakcji seksualnej i ogólnej satysfakcji.

Funkcjonowanie seksualne mężczyzny stanowi wielowymiarową i złożoną grę czynników fizjologicznych i psychologicznych, stąd częste nakładanie się zaburzeń. Dysfunkcje seksualne dotyczą znaczącej części męskiej populacji, a ich występowanie rośnie wraz z wiekiem, który stanowi jednak tylko jedną z wielu przyczyn tych zaburzeń; do pozostałych możemy także zaliczyć m.in.: nadciśnienie tętnicze, zaburzenia gospodarki lipidowej i androgennej, palenie papierosów, otyłość, cukrzycę, siedzący tryb życia, a także zaburzenia depresyjne. Stanowią one jednocześnie czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Nakładanie się czynników ryzyka, a także doniesienia o większej wrażliwości tkanki erekcyjnej na zmiany miażdżycowe - zgodnie z hipotezą wielkości tętnic – sugerują, by zaburzenia erekcji traktować jako czynnik zwiastujący możliwość wystąpienia incydentu wieńcowego w kolejnych latach.

Dysregulacja gospodarki hormonalnej, insulinooporność, promowanie transkrypcji szlaków cytokin prozapalnych, powodujących uszkodzenie śródbłonna naczyniowego i obniżenie aktywności syntazy tlenu azotu są konsekwencjami otyłości, która w obecnych czasach przyjmuje postać epidemiczną. Są to jednocześnie czynniki, które będą sprzyjać ujawnianiu się zaburzeń seksualnych i zwiększać ryzyko chorób sercowo-naczyniowych. W kontekście opisywanych zależności, istotne miejsce zajmuje gospodarka androgenowa. Zaburzenia seksualne mogą wynikać z hypoandrogenizmu, który może być rezultatem nadmiernej aktywności enzymu aromatazy w przerosniętej tkance tłuszczowej. Co więcej, wraz z wiekiem dochodzi do obniżenia poziomu androgenów, co przyczynia się m.in. do pogorszenia jakości tkanki mięśniowej poprzez przesunięcie równowagi energetycznej w kierunku katabolizmu. W badaniach podkreśla się rolę tolerancji wysiłku w kontekście prawidłowego funkcjonowania seksualnego, w tym także wytrzymałości mięśni dna miednicy. W literaturze nie brakuje również doniesień o wpływie modyfikacji tkanek tłuszczowej i mięśniowej na poprawę funkcji seksualnych np. poprzez ustrukturyzowany trening fizyczny i zbilansowaną dietę.

Badaniu poddano grupę 192 pacjentów ze świeżo rozpoznaną chorobą wieńcową, która była przyczyną hospitalizacji w ośrodku kardiologicznym, skąd pacjentów kierowano do leczenia usprawniającego w ramach rehabilitacji kardiologicznej. Do przeprowadzenia badania posłużono się dokumentacją medyczną oraz trzema narzędziami badawczymi: standaryzowanym kwestionariuszem oceny życia płciowego mężczyzny (IIEF – International Index of Erectile Function), ankietą własnego autorstwa, za pomocą której zgromadzono dane demograficzne, socjoekonomiczne i część danych klinicznych oraz urządzeniem AKERN BIA 101 do oceny składu ciała z użyciem właściwości oporowych tkanek zmierzonych metodą bioimpedancji elektrycznej.

Średni wiek pacjentów włączonych do badania wynosił  $60.3 \pm 8.27$  lat. Zaburzenia erekcji wystąpiły u 81,77% badanych, orgazmu u 46,35% badanych, pożądania u 85,42% badanych, zaburzenia satysfakcji ze stosunku u 89,06% chorych, a zaburzenia ogólnej satysfakcji seksualnej u 81,25% badanych. Wśród czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych nadciśnienie tętnicze wystąpiło

u 62,50% badanych, cukrzyca typu 2 u 28,13%, zaburzenia lipidowe u 39,06%, palenie tytoniu obecnie u 8,33%, w przeszłości u 74,48% badanych. Średni wskaźnik masy ciała (BMI) wynosił  $28.69 \pm 4.2 \text{ kg/m}^2$ , a obwód w pasie  $99.14 \pm 10.05 \text{ cm}$ .

Do najczęściej stosowanych leków należały statyny (96,35%), kwas acetylosalicylowy (96,35%) i beta-adrenolityki (92,23%). Zawał serca z uniesieniem odcinka ST przeżyło 42,71% pacjentów, a bez uniesienia odcinka ST 49,48% pacjentów. Średnia tolerancja wysiłku wynosiła  $6.07 \pm 1.80 \text{ MET}$ . U badanych pacjentów średnia zawartość tkanki tłuszczowej wynosiła 25,38 kg (odch. st. 8,60), tkanki mięśniowej 30,68 kg (odch. st. 3,64), a tkanki mięśni szkieletowej kończyn 23,84 kg (odch. st. 3,22).

Analizując dane związane ze składem ciała oraz z kwestionariusza IIEF stwierdzono, że pacjenci bez zaburzeń erekcji wykazują istotnie większą masę mięśni szkieletowych (SM) w porównaniu do pacjentów z zaburzeniami erekcji (31,82 kg; odch. st. 2,85 vs. 30,43 kg; odch. st. 3,76;  $p=0,05$ ) oraz istotnie większą masę mięśni szkieletowych kończyn (ASMM) (25,60 kg; odch. st. 2,66; vs. 23,46 kg, odch. st. 3,22;  $p<0,001$ ). Pacjenci bez zaburzeń orgazmu także wykazywali się istotnie większą SM i ASMM w stosunku do pacjentów z zaburzeniem orgazmu (odpowiednio SM = 31,26 kg, odch. st. 3,58 vs. 30,01 kg, odch. st. 3,62;  $p=0,02$  oraz ASMM = 24,61 kg, odch. st. 3,18 vs. 22,98 kg, odch. st. 3,07;  $p<0,001$ ). Podobnie pacjenci bez zaburzeń satysfakcji ze stosunku wykazywali istotnie większe SM i ASMM w porównaniu do pacjentów z zaburzeniami satysfakcji ze stosunku (SM = 32,40 kg, odch. st. 3,02 vs. 30,47 kg, odch. st. 3,66;  $p=0,02$  i ASMM = 26,04 kg, odch. st. 2,82 vs. 23,57 kg, odch. st. 3,18  $p<0,001$ ). U pacjentów z zaburzeniami pożądania odnotowano istotnie większą zawartość FM w porównaniu do pacjentów bez zaburzeń pożądania (26,04 kg, odch. st. 2,82 vs. 23,57 kg, odch. st. 3,18  $p<0,001$ ).

Poddając analizie parametry kliniczne w relacji do zaburzeń erekcji wykazano następujące korelacje. Zaburzenia erekcji występowały istotnie statystycznie częściej u osób starszych  $62.14 \pm 7.16 \text{ lat}$  vs.  $52.14 \pm 8.07 \text{ lat}$   $p<0.001$ ) oraz z niższym poziomem hemoglobiny ( $13.73 \pm 1.41 \text{ g/dL}$  u pacjentów z zaburzeniami erekcji vs.  $14.65 \pm 1.13 \text{ g/dL}$  u pacjentów bez zaburzeń erekcji;  $p<0.004$ ) i niższą tolerancją wysiłku ( $5.72 \pm 1.71 \text{ MET}$  u pacjentów z zaburzeniami erekcji vs.  $7.74 \pm 1.18 \text{ MET}$  u pacjentów bez zaburzeń erekcji;  $p<0,001$ ). Zaburzenia erekcji występowały istotnie statystycznie częściej u osób z nadciśnieniem tętniczym (86,21% vs. 75,00%;  $p=0,04$ ) oraz u pacjentów, którzy przeżyli zabieg pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG) (94,87% vs. 78,43%;  $p=0,03$ ) i przyjmowali beta-blokery (83,80% vs. 53,85%;  $p=0,02$ ), blokery kanału wapniowego (96,67% vs. 79,01%;  $p=0,04$ ) i diuretyki (90,28% vs. 76,67%;  $p=0,01$ ).

Zaburzenia orgazmu występowały istotnie częściej u osób starszych ( $63.42 \pm 7.32 \text{ lat}$  vs.  $57.64 \pm 8.14 \text{ lat}$ ;  $p<0.001$ ), a także u osób z mniejszą tolerancją wysiłku ( $5.73 \pm 1.89 \text{ MET}$  vs.  $6.39 \pm 1.66 \text{ MET}$ ;  $p=0.04$ ) oraz u osób po zabiegu CABG (61,54% vs. 42,48%;  $p=0,03$ ) i przyjmujących przewlekłe blokery kanału wapniowego (66,67% vs. 42,59%;  $p=0,01$ ).

Dla parametru pożądania seksualnego stwierdzono istotne korelacje: dla wieku ( $55.82 \pm 8.38 \text{ lat}$  u pacjentów bez zaburzeń pożądania vs.  $61.09 \pm 8.03 \text{ lat}$  u pacjentów z zaburzeniami pożądania;  $p=0.002$ ), BMI (odpowiednio  $26.09 \pm 3.65 \text{ kg/m}^2$  vs.  $29.13 \pm 4.15 \text{ kg/m}^2$ ;  $p<0.001$ ) oraz WC ( $92.14 \pm 9.16 \text{ cm}$  vs.  $100.32 \pm 9.73 \text{ cm}$ ;  $p<0.001$ ). Pacjenci bez zaburzeń pożądania mieli istotnie wyższe stężenie

HDL ( $54.74 \pm 20.74$  mg/dl vs.  $41.84 \pm 10.23$  mg/dl;  $p < 0.001$ ) oraz lepszą tolerancję wysiłku ( $7.66 \pm 1.089$  MET vs.  $5.81 \pm 1.76$  MET;  $p < 0.001$ ). Zaburzenia pożądania występowały istotnie statystycznie częściej u osób z nadciśnieniem tętniczym (89,66% vs. 78,95%;  $p = 0,04$ ) oraz u przyjmujących diuretyki (94,44% vs. 80,00%;  $p = 0,01$ ).

Zaburzenia satysfakcji ze stosunku wykazały istotną zależność od wieku pacjenta ( $51.67 \pm 8.20$  lat bez zaburzeń vs.  $61.38 \pm 7.65$  lat z zaburzeniami satysfakcji;  $p < 0.001$ ) i tolerancji wysiłku ( $7.66 \pm 1.17$  MET vs.  $5.92 \pm 1.78$  MET;  $p < 0.003$ ). Znamienne częściej zaburzenia satysfakcji odnotowano u pacjentów nie podejmujących aktywności fizycznej (91,85% vs. 82,46%;  $p = 0,05$ ). Nadciśnienie tętnicze korelowało istotnie z zaburzeniami satysfakcji ze stosunku seksualnego (93,10% vs. 82,89%;  $p = 0,03$ ). Podobnie stosowanie diuretyków (95,83% vs. 85%;  $p = 0,04$ ).

Analizując satysfakcję ogólną stwierdzono istotną korelację dla wieku ( $57.06 \pm 9.18$  lat – pacjenci bez zaburzeń vs.  $61.07 \pm 7.89$  lat – pacjenci z zaburzeniami satysfakcji ogólnej;  $p = 0.008$ ). Zaburzenia satysfakcji ogólnej zależne były od stężenia glukozy - większe stężenie glukozy sprzyjało zaburzeniom satysfakcji ogólnej ( $111.10 \pm 27.44$  mg/dl vs.  $99.30 \pm 12.60$  mg/dl;  $p = 0.04$ ). Stosowanie diuretyków istotnie zwiększało ryzyko wystąpienia zaburzeń satysfakcji ogólnej (88,89% vs. 76,67%;  $p = 0,04$ ). Stwierdzono także istotne zależności dla parametrów echokardiograficznych. Większy wymiar końcoworozkurczowy lewej komory (LVD) i funkcja skurczowa lewej komory (LVS) były związane istotnie z wystąpieniem zaburzeń satysfakcji ogólnej (odpowiednio  $51.85 \pm 5.04$  mm vs.  $49.23 \pm 1.05$  mm;  $p = 0.03$  oraz  $34.64 \pm 3.19$  mm vs.  $29.23 \pm 7.73$  mm;  $p = 0.03$ ). Co ciekawe, zaburzenia satysfakcji ogólnej dotyczyły także istotnie częściej osób, które w przeszłości nie paliły papierosów (91,84% vs. 77,62%;  $p = 0,04$ ).

Niniejsze badanie wykazało, że zawartość tkanek tłuszczowej i mięśniowej w organizmie może istotnie wpłynąć na funkcjonowanie seksualne pacjenta. Podkreśliło także rolę starzenia się i zachodzących wraz z wiekiem zmian w dystrybucji tkanek. Wyniki potwierdzają wcześniejsze doniesienia o wpływie tolerancji wysiłku na funkcje seksualne, dlatego rehabilitacja kardiologiczna, przeprowadzana zgodnie z odpowiednimi standardami, może w sposób istotny poprawić nie tylko jakość życia pacjenta, ale także jakość różnych aspektów życia seksualnego. Badanie wykazało korelacje składu ciała oraz zaburzeń seksualnych z licznymi parametrami klinicznymi, głównie metabolicznymi, będącymi elementami obrazu klinicznego pacjentów z chorobą sercowo-naczyniową. Wspólnota czynników ryzyka zaburzeń seksualnych i chorób sercowo-naczyniowych wyznacza kierunek postępowania profilaktycznego tych chorób. Co więcej, badanie wskazuje na potrzebę większego zainteresowania jakością tkanki mięśniowej w kontekście zaburzeń seksualnych u pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi.

## ABSTRACT

*The subject of the work covers the connection between sexual disorders and body composition in patients with coronary artery disease undergoing cardiac rehabilitation. The main objective was to evaluate the relation between body fat and muscle mass versus the presence of sexual dysfunction. The scope of the study was extended to include an analysis of the relationship between these data and selected sociodemographic and clinical parameters in the group of patients with coronary artery disease. The study assessed erectile dysfunction, orgasm, sexual desire, sexual satisfaction, and overall satisfaction.*

*Male sexual functioning is a multidimensional and complex interplay between physiological and psychological factors, hence the frequent overlap of disorders. Sexual disorders affect a significant part of the male population and their prevalence increases with age, which, however, is only one of many causes of these dysfunctions; the others can also include: hypertension, disorders of lipid and androgenic metabolism, smoking, obesity, diabetes, sedentary lifestyle, as well as depressive disorders. At the same time, they are also risk factors for cardiovascular diseases. The shared risk factors and increased sensitivity of the erectile tissue to atherosclerotic changes—in accordance with the hypothesis of the size of the arteries—suggest that erectile dysfunction should be treated as a factor heralding the possibility of a coronary incident in the incoming years.*

*Dysregulation of endocrine homeostasis, insulin resistance, promotion of the transcription of pro-inflammatory cytokine pathways, causing damage to the vascular endothelium and reduction of nitric oxide synthase activity are the consequences of obesity, which nowadays seems to take an epidemic form. At the same time, these factors are the ones that will favor the occurrence of sexual disorders and increase the risk of cardiovascular diseases. In the context of the described dependencies, the androgenic homeostasis occupies an important place. Sexual dysfunction may stem from hypoandrogenism, which may result from excessive activity of the aromatase enzyme in hypertrophied adipose tissue. Moreover, the level of androgens decreases with age, which contributes to, among others, the deterioration of the muscle tissue quality by shifting the energy balance towards catabolism. Research emphasizes the role of exercise tolerance in the context of proper sexual functioning, including the endurance of the pelvic floor muscles. In the literature there are also reports on the effect of modifying fat and muscle tissues on improving sexual function, e.g. through a structured physical training and a balanced diet.*

*A group of 192 patients with newly diagnosed coronary artery disease were involved in the study, which was the reason for hospitalization at a cardiological center, from which patients were referred for rehabilitation treatment as part of cardiac rehabilitation. Medical documentation and three research tools were used to conduct the study: a standardized questionnaire for evaluating a man's sex life (IIEF - International Index of Erectile Function), a self-created questionnaire collecting demographic, social and economic data and some clinical data and the AKERN BIA 101 - device assessing body composition by the bioelectrical impedance method using the resistive properties of tissues.*

*The mean age of patients included in the study was  $60.3 \pm 8.27$  years. Erectile dysfunction occurred in 81.77%, orgasm dysfunction in 46.35%, loss of desire in 85.42% of the subjects, disturbances in intercourse satisfaction in 89.06% of patients and disturbances in general sexual satisfaction in 81.25% of subjects. Among the risk factors for cardiovascular diseases, arterial hypertension*

occurred in 62.50% of the subjects, type II diabetes in 28.13%, lipid disorders in 39.06%, current smoking in 8.33%, and smoking in the past in 74.48% of surveyed. The average BMI was  $28.69 \pm 4.2$  kg/m<sup>2</sup> and the average waist circumference was  $99.14 \pm 10.05$  cm.

The most commonly used drugs were statins (96.35%), acetylsalicylic acid (96.35%) and beta-blockers (92.23%). Myocardial infarction with ST segment elevation was experienced by 42.71% of patients and 49.48% of patients had myocardial infarction without ST segment elevation. The mean exercise tolerance was  $6.07 \pm 1.80$  MET.

Among examined patients, the average content of adipose tissue was 25.38 kg [standard deviation (SD) 8.60], muscle tissue was 30.68 kg (SD 3.64), which, in part, consisted of skeletal muscle tissue weighing 23.84 kg (SD 3.22).

Analyzing data related to body composition and the IIEF questionnaire, it was found that patients without erectile dysfunction have significantly higher skeletal muscle mass (SM) compared to patients with erectile dysfunction (31.82 kg, SD 2.85 vs. 30.43 kg, SD 3.76;  $p=0.05$ ) and significantly greater skeletal muscle mass of the limbs (ASMM) (25.60 kg, SD 2.66; vs. 23.46 kg, SD 3.22,  $p<0.001$ ). Patients without orgasmic disorders also had significantly greater SM and ASMM compared to patients with orgasmic disorders (SM = 31.26 kg, SD 3.58 vs. 30.01 kg, SD 3.62;  $p = 0.02$  and ASMM = 24.61 kg, SD 3.18 vs. 22.98 kg, SD 3.07,  $p<0.001$ ). Similarly, patients without sexual satisfaction disorders showed significantly greater SM and ASMM compared to patients with sexual satisfaction disorders (SM = 32.40 kg, SD 3.02 vs. 30.47 kg, SD 3.66  $p=0.02$  and ASMM=26.04 kg, SD 2.82 vs. 23.57 kg, SD 3.18  $p<0.001$ ). Patients with sexual desire disorder had a significantly higher FM content compared to patients without sexual desire disorder (26.04 kg, SD 2.82 vs. 23.57 kg, SD 3.18  $p<0.001$ ).

When analyzing clinical parameters in relation to erectile dysfunction, the following correlations were found: erectile dysfunction occurred statistically significantly more often among older people ( $62.14 \pm 7.16$  years vs.  $52.14 \pm 8.07$  years  $p<0.001$ ) and with lower hemoglobin level ( $13.73 \pm 1.41$  g/dL in patients with erectile dysfunction vs.  $14.65 \pm 1.13$  g/dL in patients without erectile dysfunction;  $p<0.004$ ) and lower exercise tolerance ( $5.72 \pm 1.71$  MET in patients with erectile dysfunction vs.  $7.74 \pm 1.18$  MET in patients without erectile dysfunction,  $p<0.001$ ). erectile dysfunction was statistically significantly more frequent in patients with arterial hypertension (86.21% vs. 75.00%;  $p=0.04$ ) and in patients who underwent coronary artery bypass grafting (CABG) (94.87% vs. 78.43%;  $p=0.03$ ) and were administered  $\beta$ -blockers (83.80% vs. 53.85%;  $p=0.02$ ), calcium channel blockers (96.67% vs. 79.01%;  $p=0.04$ ) and diuretics (90.28% vs. 76.67%;  $p=0.01$ ).

Orgasmic disorders were significantly more common in older people ( $63.42 \pm 7.32$  years vs.  $57.64 \pm 8.14$  years;  $p<0.001$ ), as well as in people with lower exercise tolerance ( $5.73 \pm 1.89$  MET vs.  $6.39 \pm 1.66$  MET;  $p=0.04$ ) and in patients after CABG (61.54% vs. 42.48%;  $p=0.03$ ) and taking calcium channel blockers permanently (66.67% vs. 42.59%;  $p=0.01$ ).

Taking into account the parameter of sexual desire, significant correlations were found: for age ( $55.82 \pm 8.38$  years in patients without desire disorder vs.  $61.09 \pm 8.03$  years in patients with desire disorder;  $p= 0.002$ ), BMI ( $26.09 \pm 3.65$  kg/m<sup>2</sup> vs.  $29.13 \pm 4.15$  kg/m<sup>2</sup>;  $p<0.001$ , respectively) and WC ( $92.14 \pm 9.16$  cm vs.  $100.32 \pm 9.73$  cm;  $p<0.001$ , respectively). Patients without desire disorder had a significantly higher HDL concentration ( $54.74 \pm 20.74$  mg/dl vs.  $41.84 \pm 10.23$  mg/dl;  $p<0.001$ ) and

better exercise tolerance ( $7.66 \pm 1.089$  MET vs.  $5.81 \pm 1.76$  MET;  $p < 0.001$ ). Desire disorder were statistically significantly more frequent in patients with hypertension (89.66% vs. 78.95%;  $p = 0.04$ ) and in those taking diuretics (94.44% vs. 80.00%;  $p = 0.01$ ).

Intercourse satisfaction disorder showed a significant dependence on the patient's age ( $51.67 \pm 8.20$  years without satisfaction disorder vs.  $61.38 \pm 7.65$  years with satisfaction disorder;  $p < 0.001$ ) and exercise tolerance ( $7.66 \pm 1.17$  MET vs.  $5.92 \pm 1.78$  MET;  $p < 0.003$ ). Disturbances in satisfaction were significantly more frequent in patients who did not engage in physical activity (91.85% vs. 82.46%;  $p = 0.05$ ). Impaired satisfaction with sexual intercourse correlated significantly with arterial hypertension (93.10% vs. 82.89%;  $p = 0.03$ ) as well as with the use of diuretic (95.83% vs. 85%;  $p = 0.04$ ).

When assessing overall satisfaction, a significant correlation was found for age ( $57.06 \pm 9.18$  years – patients without disorder vs.  $61.07 \pm 7.89$  years – patients with disorder of general satisfaction;  $p = 0.008$ ). Disturbances in general satisfaction depended on glucose concentration – a higher glucose concentration favored disturbances in general satisfaction ( $111.10 \pm 27.44$  mg/dL vs.  $99.30 \pm 12.60$  mg/dL;  $p = 0.04$ ). The use of diuretics significantly increased the risk of disturbances in general satisfaction (88.89% vs. 76.67%;  $p = 0.04$ ). Significant correlations were also found for echocardiographic parameters. Larger left ventricular end-diastolic diameter (LVD) and left ventricular systolic function (LVS) were significantly associated with disturbances in global satisfaction ( $51.85 \pm 5.04$  mm vs.  $49.23 \pm 1.05$  mm,  $p = 0.03$  and  $34.64 \pm 3.19$  mm vs.  $29.23 \pm 7.73$  mm;  $p = 0.03$ ). Interestingly, disturbances in general satisfaction were also significantly more common among people who had not smoked cigarettes in the past (91.84% vs. 77.62%;  $p = 0.04$ ).

This study showed that the body fat and muscle content can significantly affect patient's sexual functioning. It also highlighted the role of aging and age-related changes in tissue distribution. The results confirm earlier reports on the impact of exercise tolerance on sexual functions, therefore cardiac rehabilitation, carried out in accordance with appropriate standards, can significantly improve not only the patient's quality of life, but also the quality of various aspects of sexual life. The study showed correlations of body composition and sexual dysfunction with numerous clinical parameters, mainly metabolic ones, which are also elements of the overall picture of patients with cardiovascular disease. The „common ground” of risk factors for both sexual disorders and cardiovascular disease is becoming an important direction for the prevention of these diseases. Moreover, the study indicates the need for greater interest in the quality of muscle tissue in the context of sexual dysfunction in patients with cardiovascular diseases.