

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ



Α΄ ΠΡΟΠΑΙΔΕΥΤΙΚΗ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΚΑΙ ΕΙΔΙΚΗ ΝΟΣΟΛΟΓΙΑ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ

ΛΑΪΚΟ

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: Π. Π. ΣΦΗΚΑΚΗΣ

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΠΜΣ: Νικόλαος Τεντολούρης

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΑΙ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ»

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Διαταραχές αναπαραγωγικής λειτουργίας σε άνδρες με σακχαρώδη διαβήτη

ΚΥΡΑ ΜΑΡΙΑ ΦΟΥΤΟΥΛΗ

ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ: ΣΤΑΥΡΟΥΛΑ ΠΑΣΧΟΥ, ΕΠΙΚΟΥΡΗ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΛΟΓΙΑΣ,  
ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΛΟΓΙΚΗ ΜΟΝΑΔΑ ΚΑΙ ΔΙΑΒΗΤΟΛΟΓΙΚΟ ΚΕΝΤΡΟ, ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ  
ΕΘΝΙΚΟΥ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟΥ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ, Γ.Ν.Α. <<ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ>>

ΑΘΗΝΑ 2024

**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**



**Α΄ ΠΡΟΠΑΙΔΕΥΤΙΚΗ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΚΑΙ ΕΙΔΙΚΗ ΝΟΣΟΛΟΓΙΑ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ**

**ΛΑΪΚΟ**

**ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: Π. Π. ΣΦΗΚΑΚΗΣ**

**ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΠΜΣ: Νικόλαος Τεντολούρης**

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ**

**«ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΑΙ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ»**

**ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**Διαταραχές αναπαραγωγικής λειτουργίας σε άνδρες με σακχαρώδη διαβήτη**

**ΚΥΡΑ ΜΑΡΙΑ ΦΟΥΤΟΥΛΗ**

**ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ: ΣΤΑΥΡΟΥΛΑ ΠΑΣΧΟΥ, ΕΠΙΚΟΥΡΗ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΛΟΓΙΑΣ,  
ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΛΟΓΙΚΗ ΜΟΝΑΔΑ ΚΑΙ ΔΙΑΒΗΤΟΛΟΓΙΚΟ ΚΕΝΤΡΟ, ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ  
ΕΘΝΙΚΟΥ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟΥ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ, Γ.Ν.Α. <<ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ>>**

**ΑΘΗΝΑ 2024**

## ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Σταυρούλα Πάσχου, Επίκουρη Καθηγήτρια Ενδοκρινολογίας, Ενδοκρινολογική Μονάδα και Διαβητολογικό Κέντρο, Θεραπευτική Κλινική ΕΚΠΑ, Γ.Ν.Α. <<Αλεξάνδρα>>

Νικόλαος Κ. Τεντολούρης, Καθηγητής Παθολογίας, Α΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Διευθυντής Διαβητολογικού Κέντρου, ΓΝΑ «Λαϊκό» Σακχαρώδης Διαβήτη και Παχυσαρκία

Γιάννης Αδαμάκης, Καθηγητής Ουρολογίας, Α΄ Ουρολογική Κλινική ΓΝΑ «Λαϊκό»

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΕΞΕΤΑΣΗΣ

\*\*/\*\*/2024

## Ευχαριστίες

Ολοκληρώνοντας την διπλωματική μου εργασία στα πλαίσια του μεταπτυχιακού προγράμματος με τίτλο << Σακχαρώδης διαβήτης και παχυσαρκία>> θα ήθελα να ευχαριστήσω πρωτίστως, εκ βάθους καρδιάς, τον διευθυντή του εν λόγω μεταπτυχιακού προγράμματος κ. Νικόλαο Τεντολούρη και την επιβλέπουσα της εργασίας μου, επίκουρη καθηγήτρια ενδοκρινολογίας, κ. Πάσχου Σταυρούλα, για την άμεση και άριστη συνεργασία και εκπαίδευση που έλαβα απλόχερα σε αυτό το διαρκές ταξίδι για την εκπόνηση της εργασίας μου. Επιπροσθέτως θα ήθελα να ευχαριστήσω τους γονείς και τον σύντροφό μου, που με στηρίζουν διαρκώς και αδιαλλείπτως, σε όλα τα στάδια της προσωπικής και ακαδημαϊκής μου εξέλιξης, όλα αυτά τα χρόνια. Η εργασία αυτή είναι αφιερωμένη στον παππού μου, που έφυγε προσφάτως, ως ένδειξη αγάπης και τιμής για όσα μου προσέφερε από παιδί. Ευχαριστώ παππού.

## Πίνακας περιεχομένων

|   |    |
|---|----|
| Περίληψη .....  | 7  |
| Abstract.....   | 9  |
| Εισαγωγή.....   | 11 |
| Κεφάλαιο 1: Παθοφυσιολογία του σακχαρώδη διαβήτη και η επίδρασή του στην αναπαραγωγική λειτουργία ..... | 14 |
| 1.1. Επισκόπηση των τύπων και των επιπλοκών του σακχαρώδη διαβήτη                                       | 14 |
| 1.2. Μηχανισμοί των επιπτώσεων του DM στην αναπαραγωγική υγεία.....                                     | 17 |
| 1.3. Αγγειακές και νευρολογικές επιπτώσεις του DM .....   | 20 |
| Κεφάλαιο 2: Στυτική δυσλειτουργία και σακχαρώδης διαβήτης .....   | 22 |
| 2.1. Επιπολασμός και επιδημιολογία .....  | 22 |
| 2.2. Παθοφυσιολογία .....   | 23 |
| 2.3. Επιπτώσεις στην ποιότητα ζωής.....   | 25 |
| 2.4. Διαχείριση και θεραπεία .....  | 27 |
| Κεφάλαιο 3: Υπογοναδισμός και σακχαρώδης διαβήτης .....   | 31 |
| 3.1. Επίπεδα τεστοστερόνης σε διαβητικούς άνδρες .....  | 31 |
| 3.2. Κλινικές επιπτώσεις του υπογοναδισμού .....  | 33 |
| 3.3. Θεραπευτικές προσεγγίσεις .....  | 36 |
| Κεφάλαιο 4: Ζητήματα γονιμότητας σε άνδρες με σακχαρώδη διαβήτη .....                                   | 40 |
| 4.1. Ποιότητα σπέρματος και διαβήτης .....  | 40 |
| 4.2. Γενετικοί και επιγενετικοί παράγοντες.....   | 43 |

|   |    |
|---|----|
| 4.3. Τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής.....  | 47 |
| Κεφάλαιο 5: Ψυχολογικές και συναισθηματικές επιπτώσεις των αναπαραγωγικών διαταραχών στους διαβητικούς άνδρες ..... | 50 |
| 5.1. Ψυχολογική δυσφορία και σεξουαλική δυσλειτουργία.....  | 50 |
| 5.2. Επιπτώσεις στις σχέσεις .....  | 52 |
| 5.3. Μηχανισμοί αντιμετώπισης και ψυχολογική υποστήριξη .....   | 53 |
| Κεφάλαιο 6: Σακχαρώδη Διαβήτη στην αναπαραγωγική υγεία των ανδρών..   | 56 |
| Συμπεράσματα .....  | 64 |
| Βιβλιογραφία.....   | 68 |

## Περίληψη

Ο σακχαρώδης διαβήτης (Diabetes Mellitus, DM) είναι μια κοινή μεταβολική νόσος που έχει σημαντικές επιπτώσεις σε πολλά συστήματα του σώματος, συμπεριλαμβανομένης της υγείας του αναπαραγωγικού συστήματος των ανδρών. Η παρούσα ανασκόπηση της βιβλιογραφίας διερευνά τον τρόπο με τον οποίο ο διαβήτης επηρεάζει την αναπαραγωγική υγεία των ανδρών, με ιδιαίτερη προσοχή στη συχνότητα και τις υποκείμενες αιτίες της στυτικής δυσλειτουργίας (Erectile Dysfunction, ED), του υπογοναδισμού και της μειωμένης ποιότητας του σπέρματος. Η ανασκόπηση εξετάζει τους τρόπους με τους οποίους αυτά τα αναπαραγωγικά προβλήματα επιδεινώνονται από τη χρόνια υπεργλυκαιμία, την αντίσταση στην ινσουλίνη και τις συναφείς επιπλοκές, θέτοντας σοβαρά εμπόδια στη σεξουαλική και αναπαραγωγική υγεία.

Η ανασκόπηση υπογραμμίζει τις σημαντικές ψυχολογικές και συναισθηματικές επιπτώσεις των διαταραχών της αναπαραγωγής στους άνδρες με διαβήτη, εκτός από τις φυσιολογικές επιπτώσεις τους. Οι ασθένειες αυτές συχνά οδηγούν σε άγχος, προβλήματα στις σχέσεις και χαμηλότερη ποιότητα ζωής, γι' αυτό και η θεραπεία πρέπει να είναι ολοκληρωμένη και να περιλαμβάνει τόσο ιατρικές όσο και ψυχολογικές παρεμβάσεις.

Συζητούνται θεραπευτικές επιλογές που καλύπτουν τα πάντα, από προηγμένες τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (Assisted Reproductive Techniques, ART) έως φαρμακολογικές θεραπείες και τροποποιήσεις του τρόπου ζωής. Κατά τη διαχείριση αυτών των πολύπλοκων θεμάτων, υπογραμμίζεται η σημασία της εξατομικευμένης φροντίδας, της έγκαιρης ανίχνευσης και της διεπιστημονικής συνεργασίας. Η ανασκόπηση υπογραμμίζει επίσης σημαντικούς τομείς για περαιτέρω

έρευνα, ιδίως όσον αφορά την κατανόηση των γενετικών και επιγενετικών συνιστωσών που εμπλέκονται και των μακροπρόθεσμων συνεπειών για τους ασθενείς και τους απογόνους τους.

Η παρούσα ανασκόπηση επιχειρεί να βελτιώσει την ευαισθητοποίηση και να κατευθύνει την κλινική πρακτική προσφέροντας μια ενδελεχή ανάλυση της σχέσης μεταξύ της ανδρικής αναπαραγωγικής υγείας και του διαβήτη, οδηγώντας τελικά σε καλύτερα αποτελέσματα για τους άνδρες που επηρεάζονται από αυτές τις δύσκολες καταστάσεις.

**Λέξεις – Κλειδιά:** Σακχαρώδης διαβήτης, ανδρική αναπαραγωγική υγεία, στυτική δυσλειτουργία, υπογοναδισμός, ποιότητα σπέρματος, γονιμότητα, αντίσταση στην ινσουλίνη, οξειδωτικό στρες, ψυχολογικές επιπτώσεις, τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, θεραπεία υποκατάστασης με τεστοστερόνη, γενετικοί παράγοντες, επιγενετικοί παράγοντες.



## **Abstract**

Diabetes mellitus (DM) is a common metabolic disease that has a major impact on many body systems, including the health of men's reproductive systems. This review of the literature investigates how diabetes affects men's reproductive health, with particular attention to the frequency and underlying causes of erectile dysfunction (ED), hypogonadism, and reduced semen quality. The review examines the ways in which these reproductive problems are exacerbated by chronic hyperglycemia, insulin resistance, and associated complications, posing serious obstacles to sexual and reproductive health.

The review emphasizes the significant psychological and emotional ramifications of reproductive disorders in men with diabetes, in addition to their physiological effects. These illnesses frequently result in distress, problems in relationships, and a lower quality of life, so treatment must be comprehensive and involve both medical and psychological interventions.

Treatment options are discussed that cover everything from advanced assisted reproductive techniques (ART) to pharmacological therapies and lifestyle modifications. In managing these complex issues, the significance of individualized care, early detection, and multidisciplinary collaboration is underscored. The review also highlights important areas for further investigation, especially with regard to comprehending the genetic and epigenetic components involved and the long-term consequences for patients and their progeny.

This review attempts to improve awareness and direct clinical practice by offering a thorough analysis of the relationship between male reproductive health and

diabetes, ultimately leading to better outcomes for men who are impacted by these difficult conditions.

**Keywords;** Diabetes Mellitus, Male Reproductive Health, Erectile Dysfunction, Hypogonadism, Semen Quality, Fertility, Insulin Resistance, Oxidative Stress, Psychological Impact, Assisted Reproductive Techniques, Testosterone Replacement Therapy, Genetic Factors, Epigenetic Factors.

## Εισαγωγή

Ο σακχαρώδης διαβήτης είναι μια μακροχρόνια μεταβολική νόσος που χαρακτηρίζεται από ανωμαλίες στην παραγωγή, τη δράση ή και τα δύο της ορμόνης ινσουλίνης, η οποία οδηγεί σε επίμονη υπεργλυκαιμία. Ο διαβήτης είναι μία από τις πιο συχνές μη μεταδοτικές ασθένειες στον κόσμο. Λόγω του ευρέος φάσματος των επιπλοκών του, οι οποίες επηρεάζουν σχεδόν κάθε οργανικό σύστημα, ο διαβήτης αποτελεί σοβαρή πρόκληση για τη δημόσια υγεία [36]. Αν και οι επιπτώσεις του διαβήτη στην καρδιά, τους νεφρούς και το νευρικό σύστημα είναι καλά τεκμηριωμένες, οι επιπτώσεις του στην ανδρική αναπαραγωγική υγεία έχουν προσελκύσει πρόσφατα μεγαλύτερη προσοχή. Αυτό οφείλεται κυρίως στο γεγονός ότι γίνεται όλο και πιο σαφές ότι οι άνδρες με διαβήτη εμφανίζουν συχνά αναπαραγωγικές διαταραχές, όπως στυτική δυσλειτουργία, υπογοναδισμό και μειωμένη γονιμότητα, οι οποίες μπορεί να έχουν σοβαρό αρνητικό αντίκτυπο στην ποιότητα ζωής τους [45].

Αγγειακοί, νευρολογικοί και ορμονικοί παράγοντες αλληλεπιδρούν για να μεσολαβήσουν στην πολύπλοκη σχέση μεταξύ της ανδρικής αναπαραγωγικής υγείας και του διαβήτη. Μία από τις πιο συχνές αναπαραγωγικές διαταραχές στους άνδρες με διαβήτη, η ED, είναι αποτέλεσμα της χρόνιας υπεργλυκαιμίας, του χαρακτηριστικού του διαβήτη που προκαλεί ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, οξειδωτικό στρες και νευρική βλάβη [41]. Ο διαβήτης συνδέεται επίσης συχνά με ορμονικές ανισορροπίες, συγκεκριμένα με χαμηλά επίπεδα τεστοστερόνης, τα οποία επιδεινώνουν τις δυσκολίες που έχουν αυτά τα άτομα να μείνουν έγκυοι. Τα προβλήματα με την κινητικότητα, τη μορφολογία και τη συγκέντρωση του σπέρματος που σχετίζονται με τη χαμηλή ποιότητα του σπέρματος στους διαβητικούς άνδρες επιδεινώνουν περαιτέρω την υπογονιμότητά τους [142].

Πέρα από τις προφανείς σωματικές επιπτώσεις των αναπαραγωγικών διαταραχών, οι καταστάσεις αυτές συνεπάγονται σημαντικό ψυχολογικό και συναισθηματικό κόστος. Η υπογονιμότητα και η σεξουαλική δυσλειτουργία μπορεί να οδηγήσουν σε κατάθλιψη, χαμηλή αυτοεκτίμηση και αίσθημα ανεπάρκειας, τα οποία μπορούν να αυξήσουν το βάρος της ύπαρξης μιας χρόνιας ασθένειας όπως ο διαβήτης. Επιπλέον, τα προβλήματα αυτά συχνά επηρεάζουν όχι μόνο το άτομο-έχουν επίσης αντίκτυπο στις κοινωνικές αλληλεπιδράσεις και τις προσωπικές σχέσεις, γεγονός που μειώνει την ποιότητα ζωής των ανδρών με διαβήτη [122].

Η διεξοδική κατανόηση των υποκείμενων παθοφυσιολογικών μηχανισμών, των κλινικών επιπτώσεων και των πιθανών στρατηγικών θεραπείας είναι απαραίτητη, δεδομένης της πολύπλοκης φύσης των διαταραχών της αναπαραγωγής στους άνδρες με διαβήτη [36]. Στόχος της παρούσας εργασίας είναι να προσφέρει μια ενδελεχή ανάλυση αυτών των στοιχείων. Ξεκινά με μια περίληψη των διαφόρων μορφών διαβήτη και των επιπλοκών του, και στη συνέχεια προχωρά σε μια λεπτομερή εξέταση των τρόπων με τους οποίους ο διαβήτης επηρεάζει την αναπαραγωγική υγεία. Το δοκίμιο καλύπτει επίσης τις διάφορες διαθέσιμες θεραπευτικές επιλογές, που κυμαίνονται από προηγμένες τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής έως τροποποιήσεις του τρόπου ζωής, καθώς και τις κλινικές επιπτώσεις αυτών των αναπαραγωγικών διαταραχών, συμπεριλαμβανομένων των επιπτώσεών τους στις σχέσεις και την ψυχολογική ευημερία.

Στην παρούσα εργασία εξετάζεται την τρέχουσα βιβλιογραφία και τονίζει την ανάγκη για μια διεπιστημονική προσέγγιση για τη διαχείριση των διαταραχών της αναπαραγωγής στους άνδρες με διαβήτη, δίνοντας ιδιαίτερη έμφαση στη σημασία της έγκαιρης ανίχνευσης, των εξατομικευμένων σχεδίων θεραπείας και της ψυχολογικής υποστήριξης. Το δοκίμιο εντοπίζει επίσης τομείς στους οποίους απαιτείται

περισσότερη έρευνα, ιδίως για να κατανοηθούν οι μακροπρόθεσμες συνέπειες του διαβήτη στην ανδρική γονιμότητα και οι πιθανές επιπτώσεις στη γενιά.

# Κεφάλαιο 1: Παθοφυσιολογία του σακχαρώδη διαβήτη και η επίδρασή του στην αναπαραγωγική λειτουργία

## 1.1. Επισκόπηση των τύπων και των επιπλοκών του σακχαρώδη διαβήτη

Η υπεργλυκαιμία, μια χρόνια μεταβολική νόσος που προκαλείται από ανεπάρκεια είτε της σύνθεσης είτε της δραστηριότητας της ινσουλίνης είτε και των δύο, αποτελεί χαρακτηριστικό γνώρισμα του σακχαρώδη διαβήτη (diabetes mellitus, DM). Υπάρχουν διάφορες μορφές της νόσου, οι επικρατέστερες από τις οποίες είναι ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1 (Type 1 Diabetes Mellitus, T1DM) και ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 (Type 2 Diabetes Mellitus, T2DM). Αν και η παθογένεια, η αιτιολογία και η κλινική παρουσίαση αυτών των ειδών ποικίλλει σημαντικά, οδηγούν επίσης σε ποικίλες συνέπειες που επηρεάζουν διάφορα συστήματα οργάνων [5].

### Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1

Η αυτοάνοση νόσος που είναι γνωστή ως διαβήτης τύπου 1 χαρακτηρίζεται από τον εκφυλισμό των β-κυττάρων του παγκρέατος, τα οποία είναι υπεύθυνα για την παραγωγή ινσουλίνης. Από αυτό προκύπτει απόλυτη έλλειψη ινσουλίνης. Ο T1DM αποτελεί περίπου το 5-10% όλων των περιπτώσεων διαβήτη και συχνά εκδηλώνεται στην παιδική ηλικία ή στην πρώιμη ενήλικη ζωή [103]. Για να ελέγχουν τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα τους, οι ασθενείς με T1DM πρέπει να λαμβάνουν ινσουλίνη για το υπόλοιπο της ζωής τους. Ο T1DM έχει πολύπλοκη αιτιολογία που περιλαμβάνει ανοσοδιαμεσολαβούμενους μηχανισμούς, περιβαλλοντικές μεταβλητές και γενετική προδιάθεση. Αν και δεν μπορεί να αποφευχθεί, τα μακροχρόνια μικροαγγειακά και μακροαγγειακά προβλήματα καθώς και οι οξείες συνέπειες όπως η διαβητική κετοξέωση μπορούν να αποφευχθούν με έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία [31].

## Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2

Πάνω από το 90-95% όλων των περιπτώσεων διαβήτη προκαλείται από διαβήτη τύπου 2. Η αντίσταση στην ινσουλίνη, ή η αναποτελεσματική ανταπόκριση των κυττάρων του οργανισμού στην ινσουλίνη, σε συνδυασμό με ένα προοδευτικό σχετικό έλλειμμα ινσουλίνης είναι τα κύρια χαρακτηριστικά του [5]. Σε αντίθεση με τον διαβήτη τύπου 1, ο διαβήτης τύπου 2 συνδέεται συχνότερα με παράγοντες του τρόπου ζωής, όπως η παχυσαρκία, η αδράνεια και η κακή διατροφή, ωστόσο η γενετική μπορεί να διαδραματίσει μεγάλο ρόλο. Αν και η ασθένεια συνήθως εντοπίζεται στην ώριμη ηλικία, τα αυξανόμενα ποσοστά παχυσαρκίας τον καθιστούν πιο συχνό στους νεότερους ανθρώπους. Η θεραπεία με ινσουλίνη χρησιμοποιείται περιστασιακά σε συνδυασμό με αλλαγές στον τρόπο ζωής και υπογλυκαιμικά φάρμακα από το στόμα για τη διαχείριση του διαβήτη τύπου 2 [113].

## Σακχαρώδης διαβήτης κύησης (Gestational Diabetes Mellitus, GDM)

Η εγκυμοσύνη είναι η κύρια αιτία του GDM, ο οποίος χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση δυσανεξίας στη γλυκόζη. Η προεκλαμψία, ο καισαρικός τοκετός, η ανάπτυξη διαβήτη τύπου 2 στη μετέπειτα ζωή της μητέρας, η μακροσωμία, η υπογλυκαιμία του νεογνού και η μεγαλύτερη πιθανότητα παχυσαρκίας και διαβήτη στους απογόνους είναι μεταξύ των κινδύνων που συνδέονται με τον GDM [93].

## Προβλήματα που σχετίζονται με τον σακχαρώδη διαβήτη

Τα προβλήματα που σχετίζονται με τον σακχαρώδη διαβήτη μπορούν χονδρικά να κατηγοριοποιηθούν είτε ως μακροαγγειακά είτε ως μικροαγγειακά, τα οποία προκαλούνται και τα δύο από την επίμονη υπεργλυκαιμία [20].

Μεταξύ των μικροαγγειακών επιπλοκών είναι:

- ✚ Η συχνότερη αιτία τύφλωσης σε άτομα εργάσιμης ηλικίας είναι η διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια. Η παρατεταμένη υπεργλυκαιμία βλάπτει τα αιμοφόρα αγγεία του αμφιβληστροειδούς, με αποτέλεσμα την εξασθένηση της όρασης και, σε ακραίες περιπτώσεις, την τύφλωση [67].
- ✚ Η διαβητική νεφροπάθεια είναι ο όρος που χρησιμοποιείται για να περιγράψει τη διαβητική νεφρική βλάβη. Η κατάσταση αυτή μπορεί να εξελιχθεί σε νεφρική νόσο τελικού σταδίου και χρόνια νεφρική νόσο, οι οποίες χρειάζονται αιμοκάθαρση ή μεταμόσχευση νεφρού [114].
- ✚ Διαβητική νευροπάθεια: Η νευρική βλάβη που σχετίζεται με τον διαβήτη, ιδίως στα περιφερικά νεύρα, μπορεί να προκαλέσει συμπτώματα όπως πόνο, μυρμήγκιασμα και, σε ακραίες περιπτώσεις, απώλεια της λειτουργίας των άκρων που έχουν προσβληθεί. Η αυτόνομη νευροπάθεια μπορεί να προκαλέσει προβλήματα με το καρδιαγγειακό, το ουρογεννητικό και το γαστρεντερικό σύστημα, τα οποία μπορεί να περιλαμβάνουν γαστροπάρεση και στυτική δυσλειτουργία [139].

Μεταξύ των μακροαγγειακών επιπλοκών είναι:

- ✚ Καρδιαγγειακή νόσος (Cardiovascular Disease, CVD): Ο διαβήτης αυξάνει τον κίνδυνο αθηροσκλήρωσης, η οποία με τη σειρά της προκαλεί έμφραγμα του μυοκαρδίου, στεφανιαία νόσο και εγκεφαλικό επεισόδιο. Για τα άτομα με διαβήτη, η καρδιαγγειακή νόσος είναι η κύρια αιτία θανάτου [73].
- ✚ Η ασθένεια που είναι γνωστή ως περιφερική αρτηριοπάθεια (Peripheral Artery Disease, PAD): ορίζεται από τη στένωση των περιφερικών



αρτηριών, συχνότερα στα πόδια. Σοβαρές περιπτώσεις PAD μπορεί να οδηγήσουν σε γάγγραινα και ακρωτηριασμό εκτός από δυσφορία και έλκος [117].

Πρόσθετες δυσκολίες:

- ✚ Διαβητικό πόδι: Εάν δεν αντιμετωπιστεί, ο συνδυασμός νευροπάθειας και PAD μπορεί να οδηγήσει σε λοιμώξεις, έλκη στα πόδια και τελικά ακρωτηριασμούς [101].
- ✚ Γνωστική έκπτωση: Νέες έρευνες δείχνουν ότι ο διαβήτης μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου Αλτσχάιμερ και να συμβάλει στη γνωστική παρακμή [16].

## **1.2. Μηχανισμοί των επιπτώσεων του DM στην αναπαραγωγική υγεία**

Η αναπαραγωγική υγεία των ανδρών επηρεάζεται σε μεγάλο βαθμό από τον σακχαρώδη διαβήτη, ο οποίος προκαλείται από μια σειρά περίπλοκων διαδικασιών που περιλαμβάνουν ορμονικές, κυκλοφορικές, νευρολογικές και ψυχολογικές οδούς. Μια ποικιλία αναπαραγωγικών ασθενειών, όπως η στυτική δυσλειτουργία, ο υπογοναδισμός και η μειωμένη γονιμότητα, προκαλούνται από αυτά τα διασυνδεδεμένα συστήματα [48].

Η επίδραση που έχει ο σακχαρώδης διαβήτης στην αγγειακή λειτουργία είναι ένας από τους κύριους τρόπους με τους οποίους επηρεάζει την υγεία του αναπαραγωγικού συστήματος. Ο διαβήτης χαρακτηρίζεται από χρόνια υπεργλυκαιμία, η οποία βλάπτει την ενδοθηλιακή λειτουργία και μειώνει τη ροή του αίματος σε διάφορα όργανα, συμπεριλαμβανομένων των αναπαραγωγικών οργάνων [62].

Τα ενδοθηλιακά κύτταρα που επενδύουν τα αιμοφόρα αγγεία διαδραματίζουν κρίσιμο ρόλο στον έλεγχο της ροής του αίματος και στη διατήρηση της υγείας των αγγείων. Τα υψηλά επίπεδα γλυκόζης στο αίμα στον διαβήτη έχουν ως αποτέλεσμα τη δημιουργία τελικών προϊόντων προηγμένης γλυκοποίησης και δραστικών ειδών οξυγόνου, τα οποία βλάπτουν τα ενδοθηλιακά κύτταρα και μειώνουν τη διαθέσιμη ποσότητα μονοξειδίου του αζώτου, ενός κρίσιμου συστατικού της αγγειοδιαστολής [105]. Η μειωμένη ροή αίματος στο πέος ως αποτέλεσμα της μειωμένης διαθεσιμότητας μονοξειδίου του αζώτου επιδεινώνει τη στυτική δυσλειτουργία. Ο DM επηρεάζει έως και το 75% των ανδρών που πάσχουν από διαβήτη, καθιστώντας την μία από τις πιο διαδεδομένες συνέπειες της νόσου [29].

Ο αντίκτυπος του διαβήτη στο ενδοκρινικό σύστημα, δηλαδή στον άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-γωναδίων (Hypothalamic-Pituitary-Gonadal, HPG), είναι ένας άλλος σημαντικός μηχανισμός. Ο άξονας HPG ελέγχει την παραγωγή τεστοστερόνης, η οποία είναι απαραίτητη για την υγεία του ανδρικού αναπαραγωγικού συστήματος. Οι άνδρες που πάσχουν από διαβήτη, ιδίως εκείνοι με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, εμφανίζουν συχνά υπογοναδισμό, ο οποίος ορίζεται από χαμηλά επίπεδα τεστοστερόνης. Αυτή η διαταραχή ονομάζεται μερικές φορές «υπογοναδισμός που σχετίζεται με τον διαβήτη» και πιστεύεται ότι προκαλείται από διάφορες μεταβλητές, όπως η παχυσαρκία, η χρόνια φλεγμονή και η αντίσταση στην ινσουλίνη [48]. Ένα από τα κύρια χαρακτηριστικά του T2DM είναι η αντίσταση στην ινσουλίνη, η οποία οδηγεί σε υπερινσουλιναίμια. Αυτό έχει αποδειχθεί ότι έχει δυσμενείς επιπτώσεις στον άξονα HPG, μειώνοντας την απελευθέρωση της ωχρινοτρόπου ορμόνης, η οποία με τη σειρά της μειώνει τα επίπεδα τεστοστερόνης. Επιπλέον, η παχυσαρκία -η οποία συχνά συνδέεται με διαβήτη τύπου 2- αυξάνει τη μετατροπή της τεστοστερόνης στον λιπώδη ιστό σε οιστραδιόλη, η οποία επιδεινώνει τον υπογοναδισμό [144].

Η επίδραση του σακχαρώδη διαβήτη στην αναπαραγωγική υγεία διαμεσολαβείται επίσης σημαντικά από τη νευρολογική βλάβη, συμπεριλαμβανομένης της αυτόνομης νευροπάθειας. Τα νεύρα που ρυθμίζουν τις ακούσιες δραστηριότητες του σώματος, όπως η σεξουαλική λειτουργία, επηρεάζονται από την αυτόνομη νευροπάθεια. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε μια ποικιλία σεξουαλικών δυσλειτουργιών στους άνδρες, όπως διαταραχές εκσπερμάτισης και ED [137]. Το αυτόνομο νευρικό σύστημα είναι ζωτικής σημασίας για τη διαδικασία στύσης του πέους και ο τραυματισμός αυτού του συστήματος μπορεί να επηρεάσει τα σήματα που απαιτούνται για την επίτευξη και τη διατήρηση της στύσης. Επιπλέον, η νευροπάθεια μπορεί να βλάψει τα αισθητήρια νεύρα, με αποτέλεσμα τη μειωμένη σεξουαλική ευχαρίστηση και ευαισθησία του πέους, γεγονός που επιδεινώνει τη σεξουαλική δυσλειτουργία στους άνδρες με διαβήτη [60].

Επιπλέον, η ποιότητα του σπέρματος και η γονιμότητα μπορεί να επηρεαστούν άμεσα από τον διαβήτη. Η γονιμότητα παρεμποδίζεται από την υπεργλυκαιμία και το οξειδωτικό στρες, τα οποία έχει αποδειχθεί ότι βλάπτουν το DNA του σπέρματος και μειώνουν την κινητικότητα του σπέρματος [8]. Έρευνες έχουν δείξει ότι, σε σύγκριση με άνδρες χωρίς διαβήτη, οι άνδρες με διαβήτη είχαν συχνά μικρότερο όγκο σπέρματος, χαμηλότερες συγκεντρώσεις σπέρματος και μειωμένη κινητικότητα σπέρματος [4]. Η ακεραιότητα της μεμβράνης του σπέρματος και η μιτοχονδριακή δραστηριότητα επηρεάζονται επίσης από το οξειδωτικό στρες που συνδέεται με τον διαβήτη και οι δύο διαδικασίες είναι απαραίτητες για την κινητικότητα του σπέρματος και την ικανότητα γονιμοποίησης ενός ωαρίου. Επιπλέον, τα τελικά προϊόντα προηγμένης γλυκοποίησης που δημιουργούνται από τη μακροχρόνια υπεργλυκαιμία μπορούν να συσσωρευτούν στους όρχεις, προκαλώντας δομική και λειτουργική βλάβη

στα σπερματικά σωληνάκια, τα οποία είναι υπεύθυνα για την παραγωγή σπέρματος [27].

Το στρες, το άγχος και η θλίψη είναι παραδείγματα ψυχολογικών μεταβλητών που παίζουν σημαντικό ρόλο στους μηχανισμούς που συνδέουν τον διαβήτη με προβλήματα στην αναπαραγωγική υγεία. Ο διαβήτης μπορεί να προκαλέσει σοβαρή ψυχολογική δυσφορία λόγω της χρόνιας φύσης του και των σωματικών προβλημάτων που προκαλεί [54]. Σε έναν φαύλο κύκλο όπου η σεξουαλική δυσλειτουργία οδηγεί σε ψυχολογικό στρες, το οποίο επιδεινώνει τη δυσλειτουργία, η σεξουαλική δυσλειτουργία μπορεί να επιδεινωθεί από αυτή την αγωνία. Η κατάθλιψη συνδέεται ιδιαίτερα με τη μειωμένη λίμπιντο και τη στυτική λειτουργία και η κατάθλιψη είναι πιο συχνή σε άτομα με διαβήτη [15].

### **1.3. Αγγειακές και νευρολογικές επιπτώσεις του DM**

Ο σακχαρώδης διαβήτης έχει σημαντικές επιπτώσεις στο νευρολογικό και το αγγειακό σύστημα, τα οποία είναι απαραίτητα για τη διατήρηση της υγείας της ανδρικής αναπαραγωγής. Αυτές οι αλληλένδετες επιδράσεις είναι σημαντικές για την ανάπτυξη άλλων αναπαραγωγικών προβλημάτων και σεξουαλικής δυσλειτουργίας, ιδίως στυτικής δυσλειτουργίας, στους άνδρες με διαβήτη [48].

Η διαβητική νευροπάθεια, μια συχνή επιπλοκή που επηρεάζει έως και το 50% των ατόμων με διαβήτη, είναι κυρίως υπεύθυνη για τις νευρολογικές επιπτώσεις του διαβήτη. Η παρατεταμένη υπεργλυκαιμία βλάπτει άμεσα τις νευρικές ίνες και διαταράσσει τη νευρική σηματοδότηση, οδηγώντας σε διαβητική νευροπάθεια [37]. Η αυτόνομη νευροπάθεια, η οποία επηρεάζει τα νεύρα που ελέγχουν τις ακούσιες σωματικές λειτουργίες, είναι ιδιαίτερα επιβλαβής όταν πρόκειται για την ανδρική

αναπαραγωγική υγεία. Επειδή μεσολαβεί στη χαλάρωση των λείων μυών στις αρτηρίες του πέους, η οποία επιτρέπει την αυξημένη ροή του αίματος, το αυτόνομο νευρικό σύστημα είναι απαραίτητο για τη διαδικασία της στύσης [9]. Ο DM μπορεί να προκύψει από βλάβη αυτών των νεύρων, η οποία θα εμποδίσει τη διαδικασία. Περιπλέκοντας περαιτέρω τη σεξουαλική λειτουργία, η διαβητική νευροπάθεια μπορεί επίσης να οδηγήσει σε αισθητηριακά ελλείμματα που μειώνουν την ευαισθησία του πέους και μειώνουν τη σεξουαλική ευχαρίστηση [29].

Η μειωμένη ροή του αίματος και η νευρική βλάβη συμβάλλουν και επιδεινώνουν η μία την άλλη στον φαύλο κύκλο των αγγειακών και νευρολογικών βλαβών που βιώνουν οι άνδρες με διαβήτη. Αυτή η αλληλεπίδραση επηρεάζει τη γονιμότητα και άλλες πτυχές της αναπαραγωγικής υγείας εκτός από την πρόκληση σεξουαλικής δυσλειτουργίας [45]. Για παράδειγμα, η σπερματογένεση μπορεί να επηρεαστεί από τη μειωμένη ροή αίματος στους όρχεις και οι διαταραχές που σχετίζονται με την εκσπερμάτιση μπορεί να προκύψουν από εγκεφαλική βλάβη [119]. Η κατανόηση των αγγειακών και νευρολογικών συνεπειών του σακχαρώδη διαβήτη είναι ζωτικής σημασίας για τη διαμόρφωση ολοκληρωμένων θεραπευτικών σχεδίων που αποσκοπούν στη βελτίωση της αναπαραγωγικής υγείας των ανδρών με τη νόσο, υπογραμμίζοντας την ανάγκη άμεσης και αποτελεσματικής αντιμετώπισης αυτών των επιπλοκών [145].

## **Κεφάλαιο 2: Στυτική δυσλειτουργία και σακχαρώδης διαβήτης**

### **2.1. Επιπολασμός και επιδημιολογία**

Ένα σημαντικό ποσοστό ανδρών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 και 2 εμφανίζει στυτική δυσλειτουργία, μια διαδεδομένη και σοβαρή επιπλοκή του DM. Ο αυξημένος κίνδυνος και η επιβάρυνση της DM στον διαβητικό πληθυσμό αναδεικνύονται από τον καλά τεκμηριωμένο επιπολασμό και την επιδημιολογία της DM σε άνδρες με διαβήτη [29].

Η έρευνα έχει επανειλημμένα καταδείξει ότι οι άνδρες με διαβήτη έχουν σημαντικά αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ED σε σύγκριση με τους άνδρες χωρίς διαβήτη. Ο επιπολασμός της ED στους άνδρες με διαβήτη κυμαίνεται από 35% έως 75% με βάση τον πληθυσμό της μελέτης και τα διαγνωστικά πρότυπα που εφαρμόζονται. Σε σύγκριση με τον γενικό ανδρικό πληθυσμό, όπου ο εκτιμώμενος επιπολασμός της ED κυμαίνεται μεταξύ 15% και 30%, αυτός είναι σημαντικά υψηλότερος [64]. Οι πολλαπλοί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που σχετίζονται με τον διαβήτη, όπως η αγγειακή βλάβη, η νευροπάθεια και οι ορμονικές ανισορροπίες, συμβάλλουν όλοι στην ανάπτυξη και τη σοβαρότητα της ED, γι' αυτό και η ED είναι πιο συχνή στους άνδρες με διαβήτη [94].

Επιδημιολογικές έρευνες έχουν καταδείξει μια ισχυρή συσχέτιση μεταξύ της σοβαρότητας και της διάρκειας του διαβήτη και της πιθανότητας εμφάνισης ED. Οι άνδρες που έχουν διαβήτη για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα είναι πιο πιθανό να αναπτύξουν ED- μετά από δέκα χρόνια, ο κίνδυνος αυξάνεται δραματικά [100]. Καθώς η χρόνια υπεργλυκαιμία προκαλεί ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, μειωμένη διαθεσιμότητα μονοξειδίου του αζώτου και αυτόνομη νευροπάθεια - επιπλοκές που

συμβάλλουν στην ED - ο κακός γλυκαιμικός έλεγχος είναι επίσης σημαντικός παράγοντας κινδύνου. Επιπλέον, οι άνδρες που έχουν ανεξέλεγκτο διαβήτη έχουν αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν σοβαρή ED [44].

Όσον αφορά τον επιπολασμό της ED στους άνδρες με διαβήτη, η ηλικία είναι ένας άλλος κρίσιμος παράγοντας. Οι άνδρες με διαβήτη παρουσιάζουν μια πιο έντονη αύξηση του επιπολασμού της ED λόγω ηλικίας, παρόλο που η ED επηρεάζει όλους τους άνδρες εξίσου [29]. Δέκα έως δεκαπέντε χρόνια νωρίτερα από τους μη διαβητικούς ομολόγους τους, οι άνδρες με διαβήτη είναι πιο πιθανό να αναπτύξουν ED. Οι άνδρες με διαβήτη που αναπτύσσουν ED σε νεαρή ηλικία αντιμετωπίζουν σοβαρές συνέπειες για την ποιότητα ζωής τους, επειδή διακυβεύεται η λίμπιντό τους στα χρόνια που είναι πιο δραστήριοι σεξουαλικά [96].

Ο τύπος του διαβήτη έχει επίσης αντίκτυπο στον επιπολασμό της ED. Σε μεγάλο βαθμό λόγω του υψηλότερου επιπολασμού των συναφών παραγόντων κινδύνου, όπως η παχυσαρκία, η υπέρταση και η δυσλιπιδαιμία στους ασθενείς με T2DM, οι άνδρες με T2DM έχουν περισσότερες πιθανότητες να αναπτύξουν ED από εκείνους με T1DM. Ωστόσο, οι άνδρες με T1DM δεν έχουν ανοσία και εξακολουθούν να έχουν πολύ υψηλότερο επιπολασμό ED από τον συνολικό πληθυσμό [83].

## **2.2. Παθοφυσιολογία**

Οι άνδρες με σακχαρώδη διαβήτη εμφανίζουν στυτική δυσλειτουργία λόγω μιας πολυπαραγοντικής παθοφυσιολογίας που περιλαμβάνει περίπλοκες αλληλεπιδράσεις μεταξύ αγγειακών, νευρολογικών και ορμονικών παραγόντων. Η υψηλή συχνότητα της ED στους άνδρες με διαβήτη προκαλείται από αυτούς τους αλληλένδετους

μηχανισμούς, γεγονός που την καθιστά μια σοβαρή επιπλοκή που μειώνει την ποιότητα ζωής τους [135].

Η αγγειακή δυσλειτουργία αποτελεί βασική συνιστώσα της παθοφυσιολογίας της ED στον διαβήτη. Το χαρακτηριστικό γνώρισμα του διαβήτη, η χρόνια υπεργλυκαιμία, προκαλεί ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, η οποία χαρακτηρίζεται από μείωση της ικανότητας του ενδοθηλίου να παράγει νιτρικό οξείδιο [118]. Επειδή μεσολαβεί στη χαλάρωση των λείων μυϊκών κυττάρων στο σπηλαιώδες σώμα, αυξάνοντας τη ροή του αίματος στους ιστούς του πέους, το NO αποτελεί βασικό μόριο στη διαδικασία στύσης του πέους [129]. Τα αντιδραστικά είδη οξυγόνου και τα τελικά προϊόντα προχωρημένης γλυκοζυλίωσης που προκαλούνται από τον διαβήτη βλάπτουν τα ενδοθηλιακά κύτταρα, γεγονός που μειώνει τη διαθεσιμότητα του NO και μειώνει την αγγειοδιαστολή. Η επακόλουθη αγγειακή ανεπάρκεια καθιστά αδύνατο για το πέος να λάβει επαρκή ροή αίματος, η οποία είναι απαραίτητη για την επίτευξη και τη διατήρηση της στύσης [44].

Η αυτόνομη νευροπάθεια ειδικότερα είναι ένα κρίσιμο συστατικό της παθοφυσιολογίας της διαβητικής ED. Η παρατεταμένη έκθεση σε αυξημένα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα βλάπτει τα νεύρα που ρυθμίζουν τη στύση, οδηγώντας σε νευροπάθεια που προκαλείται από τον διαβήτη [137]. Η έναρξη και η διατήρηση μιας στύσης εξαρτώνται σε μεγάλο βαθμό από το αυτόνομο νευρικό σύστημα, το οποίο αποτελείται από το συμπαθητικό και το παρασυμπαθητικό νεύρο [80]. Ένας πρόσθετος παράγοντας στην ανάπτυξη της ED είναι η διαταραχή των μονοπατιών σηματοδότησης που απαιτούνται για τη χαλάρωση των λείων μυών στο corpus cavernosum που προκαλείται από τη βλάβη αυτών των νεύρων. Επιπλέον, η αισθητηριακή νευροπάθεια μπορεί να μειώσει την αίσθηση του πέους, γεγονός που καθιστά τη στύση δυσκολότερη και λιγότερο ικανοποιητική σεξουαλικά [129].



Οι ορμονικές μεταβολές που σχετίζονται με τον διαβήτη παίζουν επίσης ρόλο στην παθοφυσιολογία της ED. Οι άνδρες με διαβήτη, ιδίως εκείνοι με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, έχουν συχνά χαμηλά επίπεδα τεστοστερόνης ή υπογοναδισμό [23]. Δεδομένου ότι η τεστοστερόνη επηρεάζει τη λίμπιντο και εμπλέκεται στις φυσιολογικές διεργασίες που οδηγούν σε στύση, είναι απαραίτητη για τη φυσιολογική στυτική λειτουργία. Η αντίσταση στην ινσουλίνη, η παχυσαρκία και η χρόνια φλεγμονή είναι μεταξύ των μηχανισμών που υποκρύπτουν τον υπογοναδισμό που προκαλείται από τον διαβήτη [121]. Αυτοί οι παράγοντες μπορούν να επηρεάσουν τον άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-γοναδικών αδένων, με αποτέλεσμα τη μείωση της παραγωγής τεστοστερόνης. Η μείωση των επιπέδων τεστοστερόνης μπορεί να επιδεινώσει τη στυτική δυσλειτουργία και να μειώσει την επιθυμία για σεξουαλική δραστηριότητα [110].

Εκτός από αυτές τις μεταβλητές, η ύπαρξη συννοσηροτήτων που συχνά συνδέονται με τον διαβήτη, όπως η παχυσαρκία, η δυσλιπιδαιμία και η υπέρταση, μπορεί να επιδεινώσει τους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς που προκαλούν ED. Οι συνέπειες του διαβήτη στη στυτική δυσλειτουργία μπορεί να επιδεινωθούν από αυτές τις διαταραχές, οι οποίες μπορούν επίσης να επιδεινώσουν την αγγειακή λειτουργία, να αυξήσουν το οξειδωτικό στρες και να προκαλέσουν ενδοθηλιακή βλάβη [58].

### **2.3. Επιπτώσεις στην ποιότητα ζωής**

Οι άνδρες με σακχαρώδη διαβήτη που εμφανίζουν στυτική δυσλειτουργία υποφέρουν σε μεγάλο βαθμό από μειωμένη ποιότητα ζωής που περιλαμβάνει όχι μόνο τη σωματική υγεία αλλά και την ψυχική και κοινωνική ευεξία, καθώς και τη συνολική ικανοποίηση από τη ζωή και τις κοινωνικές σχέσεις [11]. Επειδή ο διαβήτης

είναι μια χρόνια πάθηση και η ED παρουσιάζει σημαντικές προκλήσεις, υπάρχει μια σύνθετη αλληλεπίδραση παραγόντων που μπορεί να επηρεάσει αρνητικά την ποιότητα ζωής αυτών των ανθρώπων [29].

Η μείωση της σεξουαλικής ικανοποίησης και της οικειότητας είναι μία από τις πιο άμεσες επιπτώσεις της ED στην ποιότητα ζωής. Ένα μεγάλο μέρος της συνολικής αίσθησης ευεξίας πολλών ανδρών είναι η σεξουαλική τους υγεία [115]. Επειδή η αδυναμία σεξουαλικής απόδοσης συχνά έρχεται σε σύγκρουση με τις συμβατικές ιδέες του ανδρισμού και της προσωπικής ταυτότητας, οι διατροφικές διαταραχές μπορεί να προκαλέσουν απογοήτευση, χαμηλή αυτοεκτίμηση και αισθήματα ανεπάρκειας. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε έναν φαύλο κύκλο, σύμφωνα με τον οποίο το άγχος και το στρες που προκαλούν οι διατροφικές διαταραχές επιδεινώνουν την ασθένεια, η οποία με τη σειρά της προκαλεί περαιτέρω επιδείνωση της σεξουαλικής λειτουργίας [34].

Το ψυχολογικό κόστος της ED είναι υψηλό. Το άγχος και η κατάθλιψη είναι πιο πιθανό να πλήξουν τους άνδρες με διαβήτη που έχουν ED. Τα συναισθήματα απελπισίας και κοινωνικής απομάκρυνσης μπορεί να προκύψουν από το συνδυασμό της ψυχολογικής επιβάρυνσης της διαχείρισης μιας χρόνιας ασθένειας όπως ο διαβήτης με το πρόσθετο άγχος των διατροφικών διαταραχών [33]. Ένα καθοδικό σπирάλ τόσο στην ψυχολογική όσο και στη σεξουαλική υγεία μπορεί να ξεκινήσει από την κατάθλιψη, η οποία μπορεί στη συνέχεια να έχει δυσμενείς επιπτώσεις στη σεξουαλική επιθυμία και απόδοση. Η οικειότητα και η επικοινωνία μεταξύ των συντρόφων μπορεί να υποφέρουν ως αποτέλεσμα αυτής της συναισθηματικής δυσφορίας, μειώνοντας περαιτέρω την ποιότητα ζωής των συντρόφων [71].

Στους άνδρες με διαβήτη, η ED μπορεί επίσης να έχει αντίκτυπο στις κοινωνικές σχέσεις. Οι άνδρες που αντιμετωπίζουν σεξουαλική δυσλειτουργία μπορεί να είναι

απρόθυμοι να μιλήσουν γι' αυτό, ακόμη και με τους επαγγελματίες υγείας, γεγονός που μπορεί να αναβάλει τη διάγνωση και τη θεραπεία [26]. Οι σχέσεις με τις συντρόφους μπορεί να υποφέρουν ως αποτέλεσμα αυτής της απροθυμίας να ζητήσουν βοήθεια, καθώς μπορεί να οδηγήσει σε παρεξηγήσεις, εχθρότητα και συναισθηματική απομάκρυνση. Οι άνδρες μπορεί να αποτραβηχτούν από τις κοινωνικές δραστηριότητες λόγω συναισθημάτων ντροπής ή χαμηλής αυτοεκτίμησης, γεγονός που μπορεί να έχει αντίκτυπο όχι μόνο στις ρομαντικές σχέσεις αλλά και στις φιλίες και τις κοινωνικές αλληλεπιδράσεις [104].

Επιπλέον, οι επιπτώσεις της ED στην ποιότητα ζωής δεν περιορίζονται στο άτομο- έχουν επίσης αντίκτυπο στην ποιότητα ζωής του συντρόφου. Τα προβλήματα στις σχέσεις μπορεί να προκύψουν λόγω των προσωπικών εμπειριών των συντρόφων με απογοήτευση, απόρριψη ή ενοχή. Αυτό υπογραμμίζει πόσο κρίσιμη είναι η αντιμετώπιση της ED όχι μόνο ως αυτόνομη ιατρική κατάσταση αλλά και ως παράγοντας που επηρεάζει βαθιά τις γενικότερες ψυχοκοινωνικές πτυχές της ζωής [34].

#### **2.4. Διαχείριση και θεραπεία**

Οι άνδρες με σακχαρώδη διαβήτη που εμφανίζουν στυτική δυσλειτουργία πρέπει να λαμβάνουν πολυτροπική φροντίδα που να αντιμετωπίζει τα υποκείμενα αίτια της πάθησης, την ανακούφιση από τα συμπτώματα και τη βελτίωση της συνολικής ποιότητας ζωής. Ένας συνδυασμός φαρμακολογικών παρεμβάσεων, αλλαγών στον τρόπο ζωής και, σε ορισμένες περιπτώσεις, προηγμένων θεραπειών ή χειρουργικών επιλογών είναι απαραίτητος για την αποτελεσματική διαχείριση [29].

Αλλαγές στον τρόπο ζωής

Η τροποποίηση του τρόπου ζωής του ατόμου είναι απαραίτητη για τη διαχείριση της DM σε άνδρες με διαβήτη. Ο καλύτερος γλυκαιμικός έλεγχος είναι απαραίτητος, επειδή ο προσεκτικός έλεγχος της γλυκόζης στο αίμα μπορεί να σταματήσει ή να μειώσει την αγγειακή και νευρολογική βλάβη που προκαλεί ED [112]. Η συχνή άσκηση έχει πολλές θετικές επιδράσεις στον οργανισμό, συμπεριλαμβανομένης της βελτιωμένης ροής του αίματος, της μειωμένης αντίστασης στην ινσουλίνη και της βελτιωμένης καρδιαγγειακής υγείας. Η απώλεια βάρους μπορεί να βελτιώσει δραματικά τη στυτική λειτουργία μειώνοντας τις βλαβερές συνέπειες της παχυσαρκίας στα επίπεδα τεστοστερόνης και την αγγειακή υγεία, ειδικά σε άνδρες με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Επιπλέον, δεδομένου ότι το κάπνισμα επιδεινώνει την αγγειακή βλάβη και συνδέεται στενά με την εμφάνιση της ED, η διακοπή του καπνίσματος είναι απαραίτητη [99].

#### Φαρμακευτικές παρεμβάσεις

Οι άνδρες με διαβήτη που έχουν ED θα πρέπει πρώτα να δοκιμάσουν από του στόματος αναστολείς της φωσφοδιεστεράσης τύπου 5 (Phosphodiesterase Type 5, PDE5), όπως η βαρδεναφίλη (Levitra), η ταδαλαφίλη (Cialis) και η σιλδεναφίλη (Viagra). Αυτά τα φάρμακα λειτουργούν ενισχύοντας τις επιδράσεις του μονοξειδίου του αζώτου, το οποίο αυξάνει τη ροή του αίματος στο πέος και διευκολύνει τη στύση [49]. Οι αναστολείς PDE5 είναι γενικά χρήσιμοι στη θεραπεία των ανδρών με διαβήτη-ωστόσο, λόγω της σοβαρότητας της υποκείμενης αγγειακής και νευρολογικής βλάβης που σχετίζεται με τη νόσο, η αποτελεσματικότητά τους μπορεί να είναι χαμηλότερη σε αυτόν τον πληθυσμό από ό,τι σε άλλους. Άλλες φαρμακολογικές επιλογές για τους άνδρες που δεν ανταποκρίνονται στους αναστολείς PDE5 περιλαμβάνουν ενδοουρηθρικά υπόθετα ή ενδοκοιλιακές ενέσεις αγγειοδιασταλτικών παραγόντων όπως η αλπροσταδίλη [75].

## Ορμονική θεραπεία

Η θεραπεία υποκατάστασης τεστοστερόνης (Testosterone Replacement Therapy, TRT) μπορεί να ληφθεί υπόψη εάν ο υπογοναδισμός ή τα χαμηλά επίπεδα τεστοστερόνης είναι ένας παράγοντας που συμβάλλει στην ED. Η TRT μπορεί να βοηθήσει τους άνδρες με ανεπάρκεια τεστοστερόνης με τη λίμπιντο, τη στυτική λειτουργία και τη γενική σεξουαλική ικανοποίηση. Ωστόσο, λόγω των πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών και αντενδείξεων, η χρήση TRT πρέπει να παρακολουθείται στενά, ιδίως σε άνδρες που πάσχουν από καρδιαγγειακές παθήσεις [14].

## Θεραπείες αιχμής

Για τους άνδρες που δεν ανταποκρίνονται στις φαρμακολογικές θεραπείες και στις τροποποιήσεις του τρόπου ζωής μπορεί να απαιτηθούν προηγμένες θεραπείες. Οι συσκευές στύσης υπό κενό είναι μια χρήσιμη μη επεμβατική επιλογή που παράγουν μηχανικά στύση αυξάνοντας τη ροή του αίματος στο πέος [89]. Για σοβαρές περιπτώσεις DM, τα εμφυτεύματα πέους - τα οποία συνεπάγονται τη χειρουργική εμφύτευση προσθετικών συσκευών στο πέος - προσφέρουν μια πιο μακροπρόθεσμη λύση. Αν και πολύ επιτυχημένα, αυτά τα εμφυτεύματα χρησιμοποιούνται συνήθως ως τελευταία επιλογή όταν έχουν εξαντληθεί όλες οι άλλες επιλογές [22].

## Ψυχολογική βοήθεια

Λαμβάνοντας υπόψη τις βαθιές ψυχολογικές επιπτώσεις της DM, ιδίως σε άνδρες με μακροχρόνιες ασθένειες όπως ο διαβήτης, η ψυχολογική υποστήριξη αποτελεί κρίσιμο μέρος της θεραπείας. Η συμβουλευτική μπορεί να βοηθήσει στην αντιμετώπιση των σχεσιακών και συναισθηματικών πτυχών της ED, μειώνοντας το άγχος και ενισχύοντας τα αποτελέσματα της θεραπείας [54]. Μπορεί να γίνει μόνη της

ή με έναν σύντροφο. Όταν πρόκειται για τη θεραπεία του άγχους απόδοσης και άλλων ψυχολογικών εμποδίων στη σεξουαλική λειτουργία, η γνωσιακή-συμπεριφορική θεραπεία λειτουργεί θετικά [7].

## **Κεφάλαιο 3: Υπογοναδισμός και σακχαρώδης διαβήτης**

### **3.1. Επίπεδα τεστοστερόνης σε διαβητικούς άνδρες**

Τα χαμηλά επίπεδα τεστοστερόνης, ή υπογοναδισμός, είναι ένα κοινό και σοβαρό πρόβλημα για τους άνδρες με σακχαρώδη διαβήτη, ιδίως για τους διαβητικούς τύπου 2 [43]. Η κύρια ορμόνη που εμπλέκεται στο ανδρικό φύλο, η τεστοστερόνη, είναι απαραίτητη για τη διατήρηση μιας σειράς φυσιολογικών διεργασιών, όπως η υγιής σεξουαλική ανάπτυξη, η μυϊκή μάζα, η οστική πυκνότητα και η γενική ευεξία. Ο διαβήτης και ο υπογοναδισμός έχουν μια περίπλοκη σχέση που επηρεάζεται από έναν αριθμό ορμονικών, φλεγμονωδών και μεταβολικών μεταβλητών [95].

Ο υπογοναδισμός είναι σημαντικά συχνότερος στους άνδρες με T2DM απ' ό,τι στον γενικό πληθυσμό. Οι έρευνες δείχνουν ότι τα χαμηλά επίπεδα τεστοστερόνης μπορεί να επηρεάζουν έως και το 50% των ανδρών με διαβήτη τύπου 2, σε αντίθεση με περίπου 20-30% των ατόμων της ίδιας ηλικιακής ομάδας στο γενικό πληθυσμό [40]. Αυτή η διαφορά μπορεί να αποδοθεί εν μέρει στη μεταβολική δυσλειτουργία που συνδέεται με τον διαβήτη τύπου 2, συγκεκριμένα στην αντίσταση στην ινσουλίνη, η οποία αποτελεί σημαντικό παράγοντα μείωσης των επιπέδων τεστοστερόνης [23].

Η παχυσαρκία, ιδίως η σπλαχνική παχυσαρκία (κοιλιακό λίπος), συνδέεται στενά με την αντίσταση στην ινσουλίνη, ένα καθοριστικό χαρακτηριστικό του διαβήτη τύπου 2. Εκτός του ότι χρησιμεύει ως αποθήκη για επιπλέον ενέργεια, ο λιπώδης ιστός, ιδιαίτερα το σπλαχνικό λίπος, είναι ένα ενεργό ενδοκρινικό όργανο που παράγει μια ποικιλία ορμονών και φλεγμονωδών κυτοκινών [144]. Το ένζυμο αρωματάση, το οποίο είναι πιο ενεργό στον λιπώδη ιστό, μετατρέπει την τεστοστερόνη σε οιστραδιόλη, μια μορφή οιστρογόνου, συχνότερα στους άνδρες που έχουν σημαντική

σπλαχνική παχυσαρκία. Αυτή η αυξημένη αρωματοποίηση οδηγεί σε υπογοναδισμό μειώνοντας τα επίπεδα τεστοστερόνης στο αίμα [25].

Επιπλέον, ο άξονας υποθαλάμου-υπόφυσης-γοναδικών αδένων, ο οποίος ελέγχει την παραγωγή τεστοστερόνης, επηρεάζεται άμεσα από την αντίσταση στην ινσουλίνη. Η ορμόνη απελευθέρωσης γοναδοτροπινών (Gonadotropin-releasing hormone, GnRH) απελευθερώνεται κανονικά από τον υποθάλαμο και προκαλεί την απελευθέρωση της ωχρινοτρόπου ορμόνης (luteinizing hormone, LH) από την υπόφυση [82]. Στη συνέχεια, η LH διεγείρει τους όρχεις να παράγουν περισσότερη τεστοστερόνη. Αλλά στους άνδρες που είναι ανθεκτικοί στην ινσουλίνη, ο άξονας HPG μπορεί να μην λειτουργεί σωστά, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε λιγότερη έκκριση GnRH και LH και, τελικά, σε λιγότερη παραγωγή τεστοστερόνης [98]. Η διαταραχή που προκαλείται από τη χρόνια φλεγμονή που συχνά σχετίζεται με τον διαβήτη τύπου 2 επιδεινώνεται από προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες όπως η ιντερλευκίνη-6 και ο παράγοντας νέκρωσης όγκων άλφα που μπορούν να αναστείλουν περαιτέρω τον άξονα HPG [87].

Εκτός από τα προαναφερθέντα μεταβολικά και ορμονικά στοιχεία, η χρόνια υπεργλυκαιμία του διαβήτη μπορεί να επιδεινώσει την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και το οξειδωτικό στρες, τα οποία συνδέονται και τα δύο με την εμφάνιση υπογοναδισμού [84]. Τα κύτταρα Leydig που παράγουν τεστοστερόνη στους όρχεις είναι ευαίσθητα στο οξειδωτικό στρες, το οποίο μειώνει τη σύνθεση της τεστοστερόνης. Η λειτουργία των όρχεων μπορεί να επηρεαστεί από την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, η οποία επίσης μειώνει τα επίπεδα τεστοστερόνης παρεμποδίζοντας τη ροή του αίματος [88].

Πέρα από τη σεξουαλική δυσλειτουργία, η χαμηλή τεστοστερόνη στους άνδρες με διαβήτη μπορεί να προκαλέσει συμπτώματα όπως η μειωμένη λίμπιντο και η



στυτική δυσλειτουργία [11]. Σε αυτούς τους άνδρες, ο υπογοναδισμός συνδέεται επίσης με αυξημένο σωματικό λίπος, μειωμένη οστική πυκνότητα, μειωμένη μυϊκή μάζα και δύναμη και γενική μείωση της ποιότητας ζωής. Επιπλέον, τα χαμηλά επίπεδα τεστοστερόνης μπορεί να επιδεινώσουν την αντίσταση στην ινσουλίνη, ξεκινώντας έναν φαύλο κύκλο που κάνει τη διαχείριση του διαβήτη ακόμη πιο δύσκολη [79].

Η υψηλή συχνότητα και οι ουσιαστικές επιπτώσεις του υπογοναδισμού στους άνδρες με διαβήτη καθιστούν επιτακτική την ανάγκη οι επαγγελματίες υγείας να ελέγχουν τακτικά τα επίπεδα τεστοστερόνης των διαβητικών ασθενών τους, ιδίως εκείνων που παρουσιάζουν συμπτώματα όπως στυτική δυσλειτουργία, κόπωση ή μειωμένη λίμπιντο [120]. Είναι επιτακτική ανάγκη οι άνδρες με διαβήτη να λαμβάνουν έγκαιρη αναγνώριση και κατάλληλη διαχείριση, η οποία μπορεί να περιλαμβάνει τροποποιήσεις του τρόπου ζωής, απώλεια βάρους και θεραπεία υποκατάστασης με τεστοστερόνη, προκειμένου να ελαχιστοποιηθούν οι αρνητικές επιπτώσεις του υπογοναδισμού και να βελτιωθεί η γενική υγεία και η ποιότητα ζωής τους [29].

### **3.2. Κλινικές επιπτώσεις του υπογοναδισμού**

Οι άνδρες που πάσχουν από υπογοναδισμό, ιδίως αν έχουν σακχαρώδη διαβήτη, μπορεί να έχουν ποικίλα κλινικά προβλήματα που επηρεάζουν την ψυχική και σωματική τους ευεξία [68]. Αυτή η κατάσταση χαμηλής τεστοστερόνης έχει σημαντικό αντίκτυπο στην ανάπτυξη πολλαπλών προβλημάτων υγείας, όπως μεταβολικές διαταραχές, καρδιαγγειακοί κίνδυνοι, σεξουαλική δυσλειτουργία και γενική ποιότητα ζωής. Οι επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης που θεραπεύουν διαβητικούς άνδρες πρέπει να κατανοήσουν αυτές τις κλινικές προεκτάσεις, διότι ο υπογοναδισμός που δεν αντιμετωπίζεται μπορεί να έχει

σημαντική αρνητική επίδραση στα αποτελέσματα των ασθενών και στη συνολική υγεία [126].

### 1. Μειωμένη σεξουαλική λειτουργία

Η σεξουαλική δυσλειτουργία, η οποία περιλαμβάνει τη μειωμένη λίμπιντο, τη στυτική δυσλειτουργία και τη μειωμένη σεξουαλική ικανοποίηση, είναι μία από τις πιο εμφανείς και οξείες κλινικές επιπτώσεις του υπογοναδισμού στους άνδρες. Τα χαμηλά επίπεδα τεστοστερόνης μπορεί να οδηγήσουν σε μειωμένη λίμπιντο και σε προβλήματα απόκτησης ή διατήρησης στύσης [134]. Η τεστοστερόνη είναι απαραίτητη για τη φυσιολογική σεξουαλική επιθυμία και τη στυτική λειτουργία. Στους άνδρες με διαβήτη, η πρόσθετη επιβάρυνση του υπογοναδισμού επιδεινώνει τα ζητήματα σεξουαλικής υγείας, δεδομένου ότι αυτοί οι άνδρες διατρέχουν ήδη υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης DM από αγγειακές και νευρολογικές επιπλοκές. Αυτό μπορεί να επιδεινώσει την ψυχολογική δυσφορία, έχοντας σημαντικό αρνητικό αντίκτυπο στις σχέσεις και την ποιότητα ζωής [3].

### 2. Αντίσταση στην ινσουλίνη και μεταβολική δυσλειτουργία

Η μεταβολική δυσλειτουργία συνδέεται στενά με τον υπογοναδισμό και είναι ιδιαίτερα προβληματική στους άνδρες που πάσχουν από σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Η τεστοστερόνη είναι απαραίτητη για τον έλεγχο του μεταβολισμού της γλυκόζης και της κατανομής του λίπους [102]. Η σπλαχνική παχυσαρκία ή το κοιλιακό λίπος συνδέεται με χαμηλά επίπεδα τεστοστερόνης και αναγνωρίζεται ως παράγοντας κινδύνου για την αντίσταση στην ινσουλίνη. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα έναν φαύλο κύκλο όπου η αντίσταση στην ινσουλίνη μειώνει την παραγωγή τεστοστερόνης, η οποία με τη σειρά της επιδεινώνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη [91]. Ως εκ τούτου, ο υπογοναδισμός στους άνδρες με διαβήτη μπορεί να επιδεινώσει τη μεταβολική τους

νόσο, καθιστώντας τον έλεγχο της γλυκόζης στο αίμα πιο δύσκολο και αυξάνοντας την πιθανότητα περισσότερων επιπλοκών [111].

Εκτός από την επίδρασή της στο μεταβολισμό της γλυκόζης, η δυσλιπιδαιμία - μια κατάσταση που χαρακτηρίζεται από ασυνήθιστα υψηλά επίπεδα τριγλυκεριδίων και χοληστερόλης- συνδέεται επίσης με τον υπογοναδισμό, γεγονός που αυξάνει τον κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου στους άνδρες με διαβήτη. Ως εκ τούτου, η διαχείριση της μεταβολικής υγείας ενός άνδρα γίνεται ακόμη πιο περίπλοκη όταν αυτός έχει υπογοναδισμό εκτός από διαβήτη [116].

### 3. Κίνδυνος καρδιαγγειακής νόσου

Υπάρχουν άφθονα στοιχεία που συνδέουν τον υπογοναδισμό με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου. Ο αυξημένος κίνδυνος καρδιαγγειακών νοσημάτων, όπως η αθηροσκλήρωση, οι καρδιακές προσβολές και τα εγκεφαλικά επεισόδια, συνδέεται με τα χαμηλά επίπεδα τεστοστερόνης. Η τεστοστερόνη είναι απαραίτητη για την υγεία των φλεβών, επειδή έχει αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες και υποστηρίζει τη φυσιολογική ενδοθηλιακή λειτουργία [59]. Η απουσία αυτών των προστατευτικών επιδράσεων αυξάνει τον κίνδυνο αγγειακών επιπλοκών στους άνδρες με υπογοναδισμό. Ο υπογοναδισμός επιδεινώνει τους κινδύνους καρδιαγγειακής νόσου σε άνδρες με διαβήτη, οι οποίοι είναι ήδη πιο ευάλωτοι σε αυτήν λόγω των συνεπειών της μακροχρόνιας υπεργλυκαιμίας και της αντίστασης στην ινσουλίνη. Αυτό υπογραμμίζει τη σημασία της έγκαιρης ανίχνευσης και θεραπείας [132].

### 4. Υγεία των οστών και μυϊκή μάζα

Η έλλειψη τεστοστερόνης μπορεί να οδηγήσει σε οστεοπόρωση (αποδυνάμωση των οστών) και σαρκοπενία (απώλεια μυϊκής μάζας). Η τεστοστερόνη είναι απαραίτητη για τη διατήρηση της οστικής πυκνότητας και της μυϊκής μάζας. Οι

άνδρες που είναι υπογοναδικοί έχουν συχνά ασθενέστερους μύες, φτωχότερη σωματική απόδοση και υψηλότερο κίνδυνο καταγμάτων λόγω των αποδυναμωμένων οστών τους [124]. Αυτό είναι ιδιαίτερα ανησυχητικό για τους άνδρες με διαβήτη, καθώς μπορεί ήδη να αγωνίζονται με μειωμένη κινητικότητα και σωματική δραστηριότητα λόγω άλλων επιπλοκών που σχετίζονται με τον διαβήτη, όπως η αγγειακή νόσος ή η νευροπάθεια. Η αντίσταση στην ινσουλίνη μπορεί να επιδεινωθεί από την απώλεια μυών, γεγονός που δημιουργεί έναν φαύλο κύκλο που υποβαθμίζει τόσο τη σωματική λειτουργία όσο και τη μεταβολική υγεία [97].

### 5. Επίδραση στο μυαλό

Οι ψυχολογικές επιπτώσεις του υπογοναδισμού είναι βαθιές και συχνά υποτιμώνται. Οι διαταραχές της διάθεσης, όπως το άγχος, η ευερεθιστότητα και η κατάθλιψη, συνδέονται με τα χαμηλά επίπεδα τεστοστερόνης. Ο υπογοναδισμός στους άνδρες συνδέεται συνήθως με κόπωση, μειωμένα κίνητρα και μειωμένη γνωστική λειτουργία, τα οποία μπορούν να επηρεάσουν αρνητικά την ποιότητα ζωής ενός ατόμου [51]. Οι άνδρες με διαβήτη μπορεί να βιώνουν μεγαλύτερη συναισθηματική δυσφορία ως αποτέλεσμα της ψυχολογικής επιβάρυνσης που συνεπάγεται η διαχείριση μιας χρόνιας πάθησης όπως ο διαβήτης και τα σωματικά σημάδια του υπογοναδισμού, τα οποία μπορεί να επιδεινώσουν τη διαχείριση του διαβήτη και να επηρεάσουν αρνητικά τα συνολικά αποτελέσματα της υγείας [54].

### 3.3. Θεραπευτικές προσεγγίσεις

Οι άνδρες με σακχαρώδη διαβήτη που πάσχουν από υπογοναδισμό πρέπει να αντιμετωπίζονται με μια πολύπλευρη, εξατομικευμένη στρατηγική που λαμβάνει υπόψη τη μοναδική ορμονική τους ανεπάρκεια καθώς και τυχόν συναφή προβλήματα

υγείας [28]. Η αποκατάσταση των επιπέδων τεστοστερόνης είναι μόνο ένας στόχος της αποτελεσματικής διαχείρισης του υπογοναδισμού- άλλοι στόχοι περιλαμβάνουν τη βελτίωση των γενικών αποτελεσμάτων της υγείας, όπως η ποιότητα ζωής, ο μεταβολικός έλεγχος και η σεξουαλική λειτουργία. Οι πολλές μέθοδοι αντιμετώπισης του υπογοναδισμού στους άνδρες με διαβήτη εξετάζονται σε αυτό το κείμενο [14].

Η αλλαγή του τρόπου ζωής του ατόμου είναι απαραίτητη για τον έλεγχο του υπογοναδισμού, ιδίως στους άνδρες με διαβήτη τύπου 2. Τα μειωμένα επίπεδα τεστοστερόνης προκαλούνται σε μεγάλο βαθμό από την παχυσαρκία, ιδίως από τη συσσώρευση σπλαχνικού λίπους. Αυτό συμβαίνει ως αποτέλεσμα του ενζύμου αρωματάση που είναι πιο ενεργό στον λιπώδη ιστό, ιδιαίτερα στην κοιλιακή περιοχή, το οποίο αυξάνει τη μετατροπή της τεστοστερόνης σε οιστρογόνα [143]. Για να καταπολεμηθεί αυτό, ο περιορισμός των θερμίδων και η συνεπής άσκηση μπορούν να προκαλέσουν απώλεια βάρους, η οποία μειώνει αυτή τη μετατροπή και αυξάνει τα επίπεδα τεστοστερόνης. Έχει αποδειχθεί ότι η άσκηση, ιδίως η προπόνηση αντίστασης, αυξάνει την παραγωγή τεστοστερόνης και ενισχύει την ευαισθησία στην ινσουλίνη, δύο σημαντικά αποτελέσματα για τους άνδρες με διαβήτη [19]. Εκτός από τη βοήθεια στη διαχείριση του υπογοναδισμού, αυτές οι τροποποιήσεις του τρόπου ζωής ενισχύουν επίσης τον γλυκαιμικό έλεγχο και τη συνολική μεταβολική υγεία, αντιμετωπίζοντας τα ευρύτερα ζητήματα υγείας που σχετίζονται με τον διαβήτη [102].

Η κύρια ιατρική παρέμβαση για τους άνδρες με κλινικά σημαντικό υπογοναδισμό είναι η θεραπεία υποκατάστασης με τεστοστερόνη. Τα διαδερμικά επιθέματα ή τζελ, τα υποδόρια εμφυτεύματα και οι ενδομυϊκές ενέσεις είναι μερικοί από τους τρόπους με τους οποίους μπορεί να εφαρμοστεί η TRT. Η αποκατάσταση των επιπέδων τεστοστερόνης σε ένα φυσιολογικό φυσιολογικό εύρος είναι ο πρωταρχικός στόχος της θεραπείας υποκατάστασης τεστοστερόνης [141]. Αυτό θα

βοηθήσει στην ανακούφιση των συμπτωμάτων του υπογοναδισμού, τα οποία περιλαμβάνουν χαμηλή λίμπιντο, στυτική δυσλειτουργία, κόπωση και εναλλαγές της διάθεσης. Για τους άνδρες με διαβήτη, η TRT παρέχει επιπλέον πλεονεκτήματα. Έχει αποδειχθεί ότι ανακουφίζει ορισμένα από τα μεταβολικά ζητήματα που σχετίζονται με τον διαβήτη, μειώνοντας το σπλαχνικό λίπος, αυξάνοντας την ευαισθησία στην ινσουλίνη και έχοντας θετική επίδραση στα λιπιδαιμικά προφίλ [69]. Η TRT μπορεί επίσης να αυξήσει τη δύναμη και τη μυϊκή μάζα, γεγονός που είναι ιδιαίτερα επωφελές για τους άνδρες με διαβήτη που μπορεί να αναπτύξουν σαρκοπενία ή μυϊκή απώλεια ως αποτέλεσμα της ασθένειάς τους. Επειδή όμως η TRT μπορεί να έχει ανεπιθύμητες ενέργειες όπως η ερυθροκυττάρωση (μη φυσιολογική αύξηση των ερυθρών αιμοσφαιρίων), η οποία μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο θρομβοεμβολικών επεισοδίων, και να επιδεινώσει προϋπάρχουσες παθήσεις του προστάτη, πρέπει να παρακολουθείται στενά [125]. Είναι ζωτικής σημασίας να προγραμματίζετε τακτικές εξετάσεις ρουτίνας με ιατρικούς επαγγελματίες για να παρακολουθείτε την υγεία του προστάτη σας, τον αιματοκρίτη και τα επίπεδα τεστοστερόνης ενώ βρίσκεστε σε TRT [86].

Στους διαβητικούς άνδρες, η αντιμετώπιση συνοδών παθήσεων όπως η παχυσαρκία, η υπέρταση και η δυσλιπιδαιμία είναι απαραίτητη για τη θεραπεία του υπογοναδισμού. Η διαχείριση αυτών των ασθενειών μπορεί να έχει ευεργετική επίδραση στη γενική υγεία και στα επίπεδα τεστοστερόνης [23]. Για παράδειγμα, έχει αποδειχθεί ότι η αντιμετώπιση της παχυσαρκίας με βαριατρική χειρουργική επέμβαση σε πολύ παχύσαρκα άτομα βελτιώνει τα υπογοναδικά συμπτώματα και αυξάνει δραματικά τα επίπεδα τεστοστερόνης [30].

Εάν η TRT δεν ενδείκνυται ή εάν υπάρχουν συγκεκριμένες αντενδείξεις, μπορεί να ληφθούν υπόψη εναλλακτικές φαρμακολογικές παρεμβάσεις. Για παράδειγμα,

αυξάνοντας την έκκριση γοναδοτροπινών, μπορούν να χρησιμοποιηθούν εκλεκτικοί διαμορφωτές υποδοχέων οιστρογόνων, όπως η κιτρική κλομιφαίνη, για να διεγείρουν την ενδογενή παραγωγή τεστοστερόνης [50]. Οι άνδρες που είναι παχύσαρκοι και έχουν αυξημένα επίπεδα οιστρογόνων μπορεί επίσης να ωφεληθούν από τη χρήση αναστολέων αρωματάσης, οι οποίοι εμποδίζουν τη μετατροπή της τεστοστερόνης σε οιστρογόνα [63].

Με τις σημαντικές ψυχολογικές επιπτώσεις του υπογοναδισμού, οι οποίες περιλαμβάνουν συμπτώματα όπως άγχος, κατάθλιψη και χαμηλότερη ποιότητα ζωής, είναι ζωτικής σημασίας να ενσωματωθεί η ψυχολογική υποστήριξη στο σχέδιο θεραπείας [51]. Η συμμόρφωση με τη θεραπεία και η συναισθηματική ευημερία μπορούν να ενισχυθούν με την αντιμετώπιση των ζητημάτων ψυχικής υγείας που σχετίζονται με τον υπογοναδισμό μέσω της χρήσης συμβουλευτικής, γνωσιακής-συμπεριφορικής θεραπείας και άλλων ψυχολογικών παρεμβάσεων [92].

## **Κεφάλαιο 4: Ζητήματα γονιμότητας σε άνδρες με σακχαρώδη διαβήτη**

### **4.1. Ποιότητα σπέρματος και διαβήτης**

Οι άνδρες με σακχαρώδη διαβήτη και τα προβλήματα γονιμότητάς τους αναγνωρίζονται όλο και περισσότερο ως σημαντικές πτυχές της αναπαραγωγικής υγείας. Η ποιότητα του σπέρματος είναι ένα από τα σημαντικότερα από αυτά τα προβλήματα, επειδή ο διαβήτης μπορεί να έχει επιζήμιο αντίκτυπο στη συγκέντρωση του σπέρματος, την κινητικότητα, τη μορφολογία και την ακεραιότητα του DNA, μεταξύ άλλων σημαντικών πτυχών του σπέρματος. Για να μπορέσουν οι άνδρες με διαβήτη να ξεπεράσουν την υπογονιμότητά τους, είναι σημαντικό να κατανοήσουν πώς η ασθένεια επηρεάζει την ποιότητα του σπέρματός τους [32].

#### **Επίδραση στη συγκέντρωση του σπέρματος**

Ένας σημαντικός τρόπος με τον οποίο ο διαβήτης επηρεάζει την ποιότητα του σπέρματος είναι η αλλαγή της συγκέντρωσης του σπέρματος. Οι άνδρες με διαβήτη έχουν συνήθως λιγότερο σπέρμα από τους άνδρες χωρίς τη νόσο, σύμφωνα με διάφορες μελέτες. Η μείωση αυτή είναι αποτέλεσμα της συνεργασίας πολλαπλών παραγόντων. Ένα από τα χαρακτηριστικά γνωρίσματα του διαβήτη είναι η χρόνια υπεργλυκαιμία, η οποία προκαλεί αντιδραστικά είδη οξυγόνου (Reactive Oxygen Species, ROS) και οξειδωτικό στρες [142]. Τα σπερματογενετικά κύτταρα στους όρχεις μπορεί να υποστούν βλάβη από αυτές τις ROS, γεγονός που θα μειώσει την παραγωγή σπέρματος. Επιπλέον, τα χαμηλά επίπεδα τεστοστερόνης συνδέονται με ορμονικές ανισορροπίες στον διαβήτη, οι οποίες μπορεί να επιδεινώσουν τη σπερματογένεση - τη διαδικασία με την οποία δημιουργείται το σπέρμα. Οι άνδρες που προσπαθούν να συλλάβουν θα πρέπει να ανησυχούν ιδιαίτερα για αυτή τη



μείωση της συγκέντρωσης του σπέρματος, επειδή ο χαμηλότερος αριθμός σπερματοζωαρίων συνδέεται άμεσα με χαμηλότερες δυνατότητες γονιμότητας [55].

#### Επίδραση στην κινητικότητα του σπέρματος

Μια άλλη σημαντική πτυχή που επηρεάζεται σημαντικά από τον διαβήτη είναι η κινητικότητα του σπέρματος, ή η ικανότητα του σπέρματος να κολυμπά και να κινείται αποτελεσματικά προς το ωάριο. Η ασθενοζωοσπερμία, ή η μειωμένη κινητικότητα του σπέρματος, είναι ένα κοινό σύμπτωμα του διαβήτη στους άνδρες. Η μείωση της κινητικότητας μπορεί να αποδοθεί σε πολλαπλά στοιχεία. Πρώτα απ' όλα, το οξειδωτικό στρες που προκαλείται από τα αυξημένα επίπεδα γλυκόζης στους άνδρες με διαβήτη μπορεί να βλάψει το μιτοχονδριακό DNA του σπέρματος [45]. Η ενέργεια που απαιτείται για την κινητικότητα των σπερματοζωαρίων παράγεται από τα μιτοχόνδρια- η βλάβη αυτών των οργανιδίων μειώνει την ικανότητά τους να παράγουν ενέργεια, γεγονός που προκαλεί υποτονικότητα ή ακινησία των σπερματοζωαρίων. Επιπλέον, η ατελής ή οπισθοδρομική εκσπερμάτιση - κατά την οποία το σπέρμα εισέρχεται στην ουροδόχο κύστη και όχι στην ουρήθρα - μπορεί να είναι αποτέλεσμα νευροπάθειας που προκαλείται από τον διαβήτη, η οποία βλάπτει τα νεύρα που ρυθμίζουν την εκσπερμάτιση και μειώνει την κινητικότητα του απελευθερωμένου σπέρματος [90].

#### Αλλαγές στη μορφολογία του σπέρματος

Μια άλλη πτυχή της ποιότητας του σπέρματος που επηρεάζεται αρνητικά από τον διαβήτη είναι η μορφολογία του σπέρματος ή η δομή και η μορφή του σπέρματος. Το ποσοστό των σπερματοζωαρίων με μη φυσιολογικά σχήματα είναι υψηλότερο στους άνδρες με διαβήτη. Τα ελαττώματα στην κεφαλή, το μέσο ή την ουρά του σπέρματος -όλα αυτά είναι απαραίτητα για μια επιτυχή γονιμοποίηση- μπορούν να

θεωρηθούν ως ανώμαλη μορφολογία [142]. Τα προϊόντα τελικής γλυκοποίησης και το οξειδωτικό στρες σχετίζονται και πάλι με αυξημένη συχνότητα εμφάνισης ανώμαλης μορφολογίας του σπέρματος στους άνδρες με διαβήτη. Αυτά τα AGEs, τα οποία δημιουργούνται ως αποτέλεσμα της επίμονης υπεργλυκαιμίας, μπορούν να προκαλέσουν ελαττώματα στο σπέρμα αλλάζοντας τη δομή των πρωτεϊνών τους. Τα σπερματοζωάρια με μη φυσιολογικά σχήματα δυσκολεύονται περισσότερο να διαπεράσουν το ωάριο, γεγονός που μειώνει την πιθανότητα γονιμοποίησης [57].

#### Συνοχή του DNA και οργάνωση της χρωματίνης

Ο διαβήτης έχει σημαντική επίδραση στη γενετική σύνθεση των σπερματοζωαρίων εκτός από την εξωτερική τους εμφάνιση. Για να μεταβιβαστούν οι γενετικές πληροφορίες στους απογόνους, η δομή της χρωματίνης και η ακεραιότητα του DNA είναι απαραίτητες. Το αυξημένο οξειδωτικό στρες και η παρουσία ROS στους άνδρες με διαβήτη μπορεί να προκαλέσει κατακερματισμό του DNA στα σπερματοζωάρια [32]. Όταν οι αλυσίδες του DNA διαλύονται, αυτό αναφέρεται ως κατακερματισμός του DNA. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε μεταλλάξεις ή σε ακατάλληλη γονιμοποίηση του ωαρίου από το σπέρμα. Οι βλάβες στο DNA του σπέρματος μπορεί να οδηγήσουν σε πρώιμη εμβρυϊκή απώλεια ή ανώμαλη ανάπτυξη στους απογόνους, ακόμη και σε περιπτώσεις όπου πραγματοποιείται γονιμοποίηση [1]. Ο διαβήτης μπορεί επίσης να αλλάξει την επιγενετική σύνθεση του σπέρματος, η οποία μπορεί να επηρεάσει την έκφραση ορισμένων γονιδίων στο αναπτυσσόμενο έμβρυο και ενδεχομένως να οδηγήσει σε μακροπρόθεσμα προβλήματα υγείας για τους απογόνους [127].

#### Θεμελιώδεις ιδιότητες του υγρού

Οι άνδρες με διαβήτη έχουν επίσης χαμηλότερης ποιότητας σπερματικό υγρό, το οποίο τροφοδοτεί και θωρακίζει το σπέρμα κατά τη διέλευσή του από το γυναικείο αναπαραγωγικό σύστημα [131]. Ο διαβήτης μπορεί να αλλάξει τη σύνθεση του σπερματικού πλάσματος αυξάνοντας τα επίπεδα των φλεγμονωδών κυτταροκινών και μειώνοντας την αντιοξειδωτική του ικανότητα. Το περιβάλλον του σπέρματος γίνεται εχθρικό ως αποτέλεσμα αυτών των τροποποιήσεων, γεγονός που μειώνει περαιτέρω τη βιωσιμότητα και τη λειτουργικότητά του [13].

#### **4.2. Γενετικοί και επιγενετικοί παράγοντες**

Η κατανόηση της περίπλοκης σχέσης μεταξύ της ανδρικής γονιμότητας και του σακχαρώδη διαβήτη είναι ζωτικής σημασίας, ιδίως υπό το πρίσμα της σημαντικής επιρροής των γενετικών και επιγενετικών παραγόντων στην ποιότητα του σπέρματος και τη γενική αναπαραγωγική υγεία. Οι άνδρες με διαβήτη αντιμετωπίζουν σημαντικές προκλήσεις στο να γίνουν γόνιμοι λόγω ενός συνδυασμού γενετικών προδιαθέσεων, αλλαγών στη γονιδιακή έκφραση και περιβαλλοντικών παραγόντων όπως η χρόνια υπεργλυκαιμία. Αυτή η διερεύνηση των γενετικών και επιγενετικών μεταβλητών ρίχνει φως στις πτυχές των αναπαραγωγικών προβλημάτων που σχετίζονται με τον διαβήτη και είναι κληρονομικές, καθώς και στις πιθανές μακροπρόθεσμες συνέπειες για τους απογόνους [32].

##### **Γενετικά στοιχεία**

Υπάρχουν άφθονα στοιχεία που συνδέουν γενετικούς παράγοντες με τον διαβήτη, ιδίως με τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Όντας μια πολυγονιδιακή διαταραχή, ο διαβήτης τύπου 2 επηρεάζεται από πολλά γονίδια. Είναι γνωστό ότι ο κίνδυνος του T2DM αυξάνεται από συγκεκριμένες γενετικές παραλλαγές που

συνδέονται με την παχυσαρκία, τη δυσλειτουργία των β-κυττάρων και την αντίσταση στην ινσουλίνη [47]. Αυτές οι γενετικές προδιαθέσεις επηρεάζουν άμεσα την ανδρική γονιμότητα εκτός από το να επηρεάζουν την ανάπτυξη του διαβήτη. Για παράδειγμα, οι γενετικές παραλλαγές που επηρεάζουν τη σηματοδότηση της ινσουλίνης μπορούν να προκαλέσουν μεταβολικές διαταραχές που έχουν δυσμενή επίδραση στη σπερματογένεση, τη διαδικασία παραγωγής σπέρματος. Ένα χαρακτηριστικό γνώρισμα του διαβήτη τύπου 2 είναι η αντίσταση στην ινσουλίνη, η οποία έχει συνδεθεί με ορμονικές ανισορροπίες όπως τα χαμηλά επίπεδα τεστοστερόνης, τα οποία είναι απαραίτητα για την υγιή ανάπτυξη και λειτουργία του σπέρματος [147].

Επιπλέον, η βλάβη που σχετίζεται με την υπεργλυκαιμία μπορεί να ενταθεί από γενετικές μεταλλάξεις ή πολυμορφισμούς σε γονίδια που σχετίζονται με την απόκριση στο οξειδωτικό στρες [42]. Παραλλαγές σε γονίδια που κωδικοποιούν αντιοξειδωτικά ένζυμα, όπως η υπεροξειδάση της γλουταθειόνης και η δισμουτάση του υπεροξειδίου, για παράδειγμα, μπορεί να οδηγήσουν σε ανεπαρκή απόκριση στο οξειδωτικό στρες, γεγονός που αυξάνει τις βλάβες που προκαλεί το οξειδωτικό στρες στο DNA και τις κυτταρικές δομές του σπέρματος. Λόγω αυτής της γενετικής προδιάθεσης στο οξειδωτικό στρες, η μειωμένη κινητικότητα, η ανώμαλη μορφολογία και ο κατακερματισμός του DNA είναι μερικές μόνο από τις αρνητικές επιπτώσεις του διαβήτη στην ποιότητα του σπέρματος [78].

#### Όψεις της επιγενετικής

Οι κληρονομικές τροποποιήσεις της γονιδιακής έκφρασης που δεν συνεπάγονται αλλαγές στην ίδια την αλληλουχία του DNA αναφέρονται ως επιγενετική. Οι περιβαλλοντικοί παράγοντες, συμπεριλαμβανομένης της διατροφής, του τρόπου ζωής και των καταστάσεων ασθενειών όπως ο διαβήτης, επηρεάζουν συχνά αυτές τις

αλλαγές. Όταν υπάρχει διαβήτης, η χρόνια υπεργλυκαιμία και οι συναφείς μεταβολικές ανωμαλίες μπορεί να προκαλέσουν επιγενετικές αλλαγές στην ανταπόκριση, οι οποίες μπορούν να αλλάξουν την έκφραση των γονιδίων των σπερματοζωαρίων και να επηρεάσουν την ανδρική γονιμότητα [76].

Η μεθυλίωση του DNA, η οποία είναι η προσθήκη μιας μεθυλικής ομάδας στο μόριο του DNA και συνήθως λειτουργεί για την καταστολή της γονιδιακής έκφρασης, είναι μία από τις κύριες επιγενετικές διεργασίες. Έχουν βρεθεί ανώμαλα πρότυπα μεθυλίωσης του DNA στο σπέρμα ανδρών με διαβήτη, ιδίως σε γονίδια που σχετίζονται με τον μεταβολισμό και την αναπαραγωγή [61]. Η απορρύθμιση ζωτικών γονιδίων που είναι απαραίτητα για την υγιή ανάπτυξη και λειτουργία του σπέρματος μπορεί να προκύψει από αυτά τα μη φυσιολογικά μοτίβα μεθυλίωσης, γεγονός που μπορεί να επιδεινώσει την υπογονιμότητα. Επιπλέον, η τροποποιημένη μεθυλίωση του DNA στο σπέρμα μπορεί να μεταφερθεί στους απογόνους, θέτοντάς τους ενδεχομένως σε κίνδυνο για μεταβολικές ασθένειες όπως ο διαβήτης και άλλες ασθένειες [109].

Ένας άλλος επιγενετικός μηχανισμός που επηρεάζει τη δομή της χρωματίνης και την έκφραση των γονιδίων είναι η τροποποίηση των ιστονών. Η χρόνια φλεγμονή και το οξειδωτικό στρες στον διαβήτη μπορούν να προκαλέσουν ανώμαλες τροποποιήσεις ιστονών στα κύτταρα του σπέρματος, οι οποίες μπορούν να διαταράξουν τη συσκευασία του DNA και να αλλάξουν τα πρότυπα έκφρασης συγκεκριμένων γονιδίων [65]. Αυτές οι τροποποιήσεις μπορεί να μειώσουν την ποιότητα και τη λειτουργία του σπέρματος, αυξάνοντας την πιθανότητα υπογονιμότητας. Επιπλέον, οι επιγενετικές τροποποιήσεις στο σπέρμα δεν περιορίζονται σε ένα άτομο- μπορούν να μεταβιβαστούν στην επόμενη γενιά, επηρεάζοντας δυνητικά την ανάπτυξη και την ευημερία των απογόνων [130].

Μικρά μη κωδικοποιητικά RNAs γνωστά ως microRNAs (miRNAs) στοχεύουν τα αγγελιοφόρα RNAs (mRNAs) για αναστολή ή αποικοδόμηση της μετάφρασης, προκειμένου να ελέγχουν την έκφραση ορισμένων γονιδίων. Έχει βρεθεί ότι ορισμένα miRNAs εκφράζονται διαφορετικά σε κύτταρα σπέρματος από άνδρες με διαβήτη [56]. Αυτά τα miRNAs είναι απαραίτητα για τον έλεγχο γονιδίων που σχετίζονται με τις αποκρίσεις στο στρες, την απόπτωση και τη σπερματογένεση. Οι μεταβολές στο προφίλ των miRNA του σπέρματος που σχετίζονται με τον διαβήτη μπορεί να επηρεάσουν αυτές τις λειτουργίες, με αποτέλεσμα χαμηλότερη γονιμότητα και χαμηλότερης ποιότητας σπέρμα. Επιπλέον, οι τροποποιήσεις των miRNA μπορούν να μεταβιβαστούν στους απογόνους, επηρεάζοντας τη γονιδιακή τους έκφραση και καθιστώντας τους ενδεχομένως πιο ευάλωτους σε μεταβολικές ασθένειες, όπως και άλλες επιγενετικές τροποποιήσεις [53].

#### Συνέπειες για τα παιδιά

Οι γενετικές και επιγενετικές μεταβολές που σχετίζονται με τον διαβήτη έχουν σημαντικό αντίκτυπο στους απογόνους των διαβητικών ανδρών εκτός από τη γονιμότητά τους. Τα παιδιά μπορεί να έχουν προδιάθεση για υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη και άλλων μεταβολικών διαταραχών, εάν οι επιγενετικές αλλαγές του σπέρματος κληρονομούνται [76]. Για παράδειγμα, οι επιγενετικές τροποποιήσεις στο πατρικό σπέρμα συνδέονται με τροποποιημένο μεταβολισμό της γλυκόζης και ευαισθησία στην ινσουλίνη σε παιδιά διαβητικών πατέρων. Αυτή η διαγενεακή επίδραση υπογραμμίζει πόσο ζωτικής σημασίας είναι η αποτελεσματική διαχείριση του διαβήτη πριν από την εγκυμοσύνη, προκειμένου να μειωθεί η πιθανότητα μεταβίβασης επιβλαβών επιγενετικών αλλαγών στο έμβρυο [72].

### 4.3. Τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής

Η χρήση των τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής έχει αποκτήσει ολοένα και μεγαλύτερη σημασία για τα υπογόνιμα ζευγάρια, ιδίως εκείνα στα οποία ένας από τους άνδρες συντρόφους πάσχει από σακχαρώδη διαβήτη. Η ανδρική γονιμότητα μπορεί να επηρεαστεί αρνητικά από τον διαβήτη μέσω διαφόρων μηχανισμών, όπως η μειωμένη ποιότητα του σπέρματος, οι ορμονικές διαταραχές και η στυτική δυσλειτουργία, που μπορεί να καταστήσουν τη φυσική σύλληψη πιο δύσκολη [77]. Με τη χρήση ιατρικής τεχνολογίας αιχμής, η ART προσφέρει σε αυτά τα ζευγάρια μια ποικιλία επιλογών για να τα βοηθήσει να μείνουν έγκυοι και να ξεπεράσουν τα εμπόδια που θέτει ο διαβήτης στη γονιμότητα [52].

Μία από τις πιο συχνά χρησιμοποιούμενες μεθόδους ART είναι η ενδομήτρια σπερματέγχυση (Intrauterine Insemination, IUI). Η IUI αποφεύγει τυχόν εμπόδια στο γυναικείο αναπαραγωγικό σύστημα, εγχέοντας συμπυκνωμένο, καθαρισμένο σπέρμα απευθείας στη μήτρα [21]. Οι άνδρες με διαβήτη που μπορεί να έχουν ήπιες ανωμαλίες στο σπέρμα ή μειωμένη κινητικότητα του σπέρματος θα βρουν αυτή τη μέθοδο ιδιαίτερα χρήσιμη. Σε σύγκριση με τη φυσική επαφή, η IUI αυξάνει τις πιθανότητες γονιμοποίησης με την παροχή σπέρματος πιο κοντά στο ωάριο, ιδίως σε περιπτώσεις όπου η ποιότητα του σπέρματος είναι κάπως μειωμένη [32].

Η συνιστώμενη μέθοδος ART για άνδρες με πιο σοβαρές ανωμαλίες του σπέρματος, όπως χαμηλός αριθμός σπερματοζωαρίων ή σοβαρά προβλήματα κινητικότητας, είναι συχνά η εξωσωματική γονιμοποίηση (IVF) με ενδοκυτταροπλασματική έγχυση σπέρματος (Intracytoplasmic Sperm Injection, ICSI) [85]. Η εξωσωματική γονιμοποίηση, ή IVF, είναι η αφαίρεση ωαρίων από τη γυναίκα σύντροφο και η γονιμοποίησή τους σε εργαστηριακό περιβάλλον με τη χρήση σπέρματος. Η ICSI, μια προσαρμοσμένη έκδοση της εξωσωματικής γονιμοποίησης,

είναι ιδιαίτερα χρήσιμη για τους διαβητικούς άνδρες των οποίων οι παράμετροι του σπέρματος είναι σοβαρά μειωμένες. Με την απευθείας έγχυση ενός μόνο σπερματοζωαρίου σε ένα ωάριο, η ICSI παρακάμπτει έναν αριθμό φυσικών εμποδίων του σώματος για τη γονιμοποίηση [140]. Η μέθοδος αυτή μπορεί να αυξήσει σημαντικά το ποσοστό γονιμοποίησης ακόμη και σε περιπτώσεις όπου το σπέρμα κανονικά δεν θα μπορούσε να περάσει μέσα από το ωάριο. Η ICSI έχει αποδειχθεί ότι είναι μια πολύ επιτυχημένη τεχνική για την αντιμετώπιση των δυσκολιών που προκαλούνται από τη χαμηλή ποιότητα του σπέρματος, η οποία είναι χαρακτηριστική στους άνδρες που πάσχουν από διαβήτη [39].

Για τους άνδρες με διαβήτη που παρουσιάζουν αζωοσπερμία (έλλειψη σπέρματος στην εκσπερμάτιση), η οποία μπορεί να προκληθεί από βλάβη των όρχεων ή οπισθοδρομική εκσπερμάτιση (η επαναδρομολόγηση του σπέρματος προς την ουροδόχο κύστη αντί προς την ουρήθρα), μπορεί να απαιτηθούν διαδικασίες ανάκτησης σπέρματος όπως η ορχική εκχύλιση σπέρματος ή η διαδερμική αναρρόφηση επιδιδυμικού σπέρματος [123]. Μέσω αυτών των διαδικασιών, το σπέρμα από τους όρχεις ή την επιδιδυμίδα εξάγεται απευθείας και χρησιμοποιείται σε θεραπείες IVF/ICSI. Αυτές οι διαδικασίες είναι πιο παρεμβατικές, αλλά δίνουν στους άνδρες που διαφορετικά δεν θα μπορούσαν να δωρίσουν σπέρμα για τη σύλληψη ρεαλιστικές εναλλακτικές λύσεις [66].

Ο προεμφυτευτικός γενετικός έλεγχος (Preimplantation Genetic Testing, PGT), ο οποίος μπορεί να συνδυαστεί με την εξωσωματική γονιμοποίηση, είναι μια άλλη μέθοδος αιχμής στον τομέα της υποβοηθούμενης αναπαραγωγικής τεχνολογίας. Προτού τα έμβρυα εισαχθούν στη μήτρα, η PGT επιτρέπει τον έλεγχό τους για γενετικές διαταραχές [35]. Εάν υπάρχει ανησυχία για τη μεταβίβαση γενετικών προδιαθέσεων για διαβήτη ή άλλες συναφείς παθήσεις, αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό



για τα ζευγάρια στα οποία ο άνδρας σύντροφος έχει την πάθηση. Με την επιλογή εμβρύων που στερούνται αυτών των γενετικών δεικτών, η PGT μπορεί να βοηθήσει στη μείωση της πιθανότητας οι απόγονοι να αναπτύξουν κληρονομικό διαβήτη [133].

Οι τεχνικές διατήρησης της γονιμότητας, όπως η κρυοσυντήρηση σπέρματος, περιλαμβάνονται στην ART. Η κατάψυξη σπέρματος για μεταγενέστερη χρήση μπορεί να είναι μια βιώσιμη επιλογή για τους διαβητικούς άνδρες που ανησυχούν για τη μελλοντική τους γονιμότητα, ιδίως εάν υπάρχει πιθανότητα ότι παράγοντες που σχετίζονται με την ηλικία ή η εξέλιξη του διαβήτη θα επιδεινώσουν την ποιότητα του σπέρματος. Οι μελλοντικές διαδικασίες ART μπορούν να κάνουν χρήση του κρυοσυντηρημένου σπέρματος, προσφέροντας ευελιξία και άνεση [74].

## **Κεφάλαιο 5: Ψυχολογικές και συναισθηματικές επιπτώσεις των αναπαραγωγικών διαταραχών στους διαβητικούς άνδρες**

Για τους άνδρες με σακχαρώδη διαβήτη, οι αναπαραγωγικές διαταραχές, όπως ο υπογοναδισμός και η στυτική δυσλειτουργία, αποτελούν συχνές επιπλοκές. Αυτές οι ασθένειες έχουν σημαντικό ψυχολογικό και συναισθηματικό κόστος εκτός από τα σωματικά τους συμπτώματα, τα οποία μπορούν να επηρεάσουν αρνητικά τις σχέσεις των ανδρών, την ψυχική υγεία και τη γενική ποιότητα ζωής [29]. Το παρόν κεφάλαιο εξετάζει τις ψυχολογικές και συναισθηματικές επιπτώσεις των αναπαραγωγικών διαταραχών στους άνδρες με διαβήτη, με ιδιαίτερη έμφαση στη σεξουαλική δυσλειτουργία και την ψυχολογική δυσφορία, καθώς και τις επιπτώσεις στις σχέσεις και τις στρατηγικές αντιμετώπισης και ψυχολογικής υποστήριξης στις οποίες μπορούν να έχουν πρόσβαση τα άτομα αυτά.

### **5.1. Ψυχολογική δυσφορία και σεξουαλική δυσλειτουργία**

Για τους άνδρες με διαβήτη, μία από τις πιο οδυνηρές επιπλοκές είναι η σεξουαλική δυσλειτουργία, ιδίως η στυτική δυσλειτουργία. Η DM μπορεί να έχει σημαντικές ψυχολογικές επιπτώσεις, με αποτέλεσμα τη χαμηλή αυτοεκτίμηση, την απώλεια ανδρισμού και το αίσθημα ανεπάρκειας [11]. Δεδομένου ότι οι άνδρες συχνά ταυτίζουν τη σεξουαλική τους απόδοση με την ταυτότητα και την αίσθηση της αξίας τους, η αδυναμία να αποκτήσουν ή να διατηρήσουν στύση μπορεί να προκαλέσει σοβαρή συναισθηματική δυσφορία. Ο χρόνιος χαρακτήρας του διαβήτη, ο οποίος επιβάλλει ήδη σημαντικό ψυχολογικό βάρος στους ανθρώπους, συχνά επιδεινώνει αυτή τη δυσφορία [128].

Στους άνδρες με διαβήτη, υπάρχει μια αμοιβαία σχέση μεταξύ της ψυχολογικής δυσφορίας και της σεξουαλικής δυσλειτουργίας. Αφενός, η σεξουαλική δυσλειτουργία μπορεί να γίνει πιο σοβαρή λόγω του άγχους και της κατάθλιψης που προκαλεί ο διαβήτης και οι επιπλοκές του. Για παράδειγμα, το άγχος και το στρες μπορεί να προκαλέσουν ή να επιδεινώσουν τη DM, με αποτέλεσμα να δημιουργείται ένας φαύλος κύκλος όπου η σεξουαλική δυσλειτουργία προκαλεί ψυχολογική δυσφορία, η οποία με τη σειρά της επιδεινώνει τη σεξουαλική δυσλειτουργία [12]. Αντίστροφα, η ύπαρξη DM μπορεί να οδηγήσει σε ψυχολογικά προβλήματα όπως άγχος, κατάθλιψη και χαμηλή αυτοεκτίμηση. Οι άνδρες με αυτή την πάθηση μπορεί να βιώνουν συναισθήματα αμηχανίας ή ντροπής, τα οποία μπορεί να επιδεινώσουν την ψυχολογική τους δυσφορία προκαλώντας τους να αποσυρθούν κοινωνικά και να απομονωθούν [17].

Τα ψυχολογικά συμπτώματα μπορεί επίσης να προκληθούν από υπογοναδισμό ή χαμηλά επίπεδα τεστοστερόνης, εκτός από την ED. Τα χαμηλά επίπεδα τεστοστερόνης συνδέονται με συμπτώματα όπως η εξάντληση, η ευερεθιστότητα και η κατάθλιψη. Η τεστοστερόνη αποτελεί βασική ορμόνη στη ρύθμιση της διάθεσης [51]. Οι άνδρες που είναι υπογοναδικοί μπορεί να αισθάνονται λιγότερο κινητοποιημένοι και γεμάτοι ζωή, γεγονός που μπορεί να τους αφήσει να αισθάνονται ανεπαρκείς και απελπισμένοι. Είναι ζωτικής σημασίας η αντιμετώπιση των συναισθηματικών καθώς και των σωματικών συνιστωσών των αναπαραγωγικών διαταραχών στους άνδρες με διαβήτη, καθώς αυτά τα ψυχολογικά συμπτώματα μπορεί να έχουν επιζήμιο αντίκτυπο στη συνολική ποιότητα ζωής ενός άνδρα [68].

## 5.2. ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΣΤΙΣ ΣΧΕΣΕΙΣ

Οι άνδρες με διαβήτη που αντιμετωπίζουν αναπαραγωγικές διαταραχές αντιμετωπίζουν ψυχολογικές και συναισθηματικές δυσκολίες που υπερβαίνουν το άτομο και έχουν μεγάλη επίδραση στις σχέσεις [54]. Οι περισσότερες ρομαντικές σχέσεις εξαρτώνται από τη σεξουαλική οικειότητα και όταν ο ένας σύντροφος δεν μπορεί να κάνει σεξ λόγω DM ή χαμηλής λίμπιντο, αυτό μπορεί να οδηγήσει σε ένταση και δυσαρέσκεια. Οι αυξημένες συγκρούσεις, η μείωση της συναισθηματικής οικειότητας και, σε ορισμένες περιπτώσεις, το τέλος της σχέσης είναι όλα πιθανά αποτελέσματα αυτής της έντασης [136].

Όταν υπάρχει σεξουαλική δυσλειτουργία, οι σύντροφοι συχνά δυσκολεύονται να επικοινωνήσουν μεταξύ τους. Οι άνδρες με DM μπορεί να κρατούν την ασθένειά τους μυστική από αμηχανία ή φόβο απόρριψης, γεγονός που μπορεί να προκαλέσει κακή επικοινωνία και συναισθηματική απομάκρυνση [38]. Η ανασφάλεια και η δυσαρέσκεια μπορεί να προκύψουν όταν οι σύντροφοι πιστεύουν λανθασμένα ότι η μείωση της έλξης ή η απιστία είναι ο λόγος για την έλλειψη σεξουαλικής δραστηριότητας. Εάν δεν υπάρχει ανοιχτή επικοινωνία, η συνεργασία μπορεί να επιδεινωθεί και τα δύο μέρη μπορεί να αισθάνονται μόνα και αποξενωμένα [107].

Το συναισθηματικό τίμημα που μπορεί να έχουν οι αναπαραγωγικές διαταραχές στις μακροχρόνιες σχέσεις μπορεί να είναι ιδιαίτερα υψηλό. Η ανεπίλυτη σεξουαλική δυσλειτουργία έχει τη δυνατότητα να αποδυναμώσει τα θεμέλια οικειότητας και εμπιστοσύνης μιας σχέσης με την πάροδο του χρόνου [70]. Καθώς ο σύντροφος χωρίς διαβήτη περιηγείται στη συναισθηματική πολυπλοκότητα της υποστήριξης του συντρόφου του σε αυτές τις προκλήσεις, μπορεί να αισθάνεται απογοητευμένος, λυπημένος ή αβοήθητος. Η δυναμική της σχέσης μπορεί να γίνει ακόμη πιο περίπλοκη ως αποτέλεσμα αυτής της δυναμικής, γεγονός που μπορεί να

κάνει τον έναν σύντροφο να αισθάνεται ως ο φροντιστής, ενώ ο άλλος γίνεται όλο και πιο εξαρτημένος [46].

Τα αναπαραγωγικά προβλήματα που σχετίζονται με τον διαβήτη μπορεί να προκαλέσουν πρόσθετο συναισθηματικό και ψυχολογικό στρες στα ζευγάρια που προσπαθούν να συλλάβουν. Και οι δύο σύντροφοι μπορεί να βιώσουν συναισθήματα απώλειας, θλίψης και ανεπάρκειας ως αποτέλεσμα της αδυναμίας τους να συλλάβουν με φυσικό τρόπο [108]. Το ψυχολογικό τίμημα που προκαλεί η υπογονιμότητα μπορεί να προκαλέσει συζυγική διχόνοια, ιδίως εάν υπάρχει έλλειψη κατανόησης και υποστήριξης μεταξύ του ζευγαριού ή εάν δεν μπορούν να συμφωνήσουν για το πώς θα προχωρήσουν με τη θεραπεία. Σε αυτές τις περιπτώσεις, μπορεί να χρειαστεί περισσότερη υποστήριξη για να ξεπεράσει η σχέση τις δυσκολίες που παρουσιάζει η υπογονιμότητα και να διατηρήσει έναν ισχυρό συναισθηματικό δεσμό [122].

### **5.3. Μηχανισμοί αντιμετώπισης και ψυχολογική υποστήριξη**

Η εξέταση των υγιών στρατηγικών προσαρμογής και η λειτουργία της ψυχολογικής υποστήριξης στην αντιμετώπιση αυτών των δυσκολιών είναι ζωτικής σημασίας, δεδομένου ότι οι διαταραχές της αναπαραγωγής στους διαβητικούς άνδρες έχουν σημαντική ψυχολογική και συναισθηματική επίδραση. Αν και οι μηχανισμοί αντιμετώπισης μπορεί να διαφέρουν σημαντικά από άτομο σε άτομο, συχνά αποτελούνται από τακτικές όπως η αναζήτηση ιατρικής βοήθειας, η ενθάρρυνση της ειλικρινούς επικοινωνίας με τους συντρόφους και η συμμετοχή σε δραστηριότητες που ανακουφίζουν από το άγχος [54].

Η λήψη ιατρικής βοήθειας είναι απαραίτητη για τη διαχείριση των αναπαραγωγικών διαταραχών. Μέρος της ψυχολογικής δυσφορίας που σχετίζεται με

την ED ή τον υπογοναδισμό μπορεί να μειωθεί με τη θεραπεία των υποκείμενων φυσικών αιτιών αυτών των καταστάσεων με φαρμακευτική αγωγή, τροποποιήσεις του τρόπου ζωής ή τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής. Η επίγνωση ότι διαχειρίζονται ενεργά την κατάστασή τους μπορεί να δώσει σε πολλούς άνδρες μια αίσθηση ελέγχου και να μειώσει την αδυναμία τους [146].

Μια άλλη βασική στρατηγική αντιμετώπισης είναι η ανοιχτή επικοινωνία με τις συντρόφους. Τα ζευγάρια μπορούν να αντιμετωπίσουν καλύτερα τις συναισθηματικές δυσκολίες που συνοδεύουν τη σεξουαλική δυσλειτουργία όταν επικοινωνούν με ειλικρίνεια για τις ανησυχίες, τις αγωνίες και τις προσδοκίες τους γύρω από αυτήν [10]. Το ξεκαθάρισμα των παρανοήσεων, η μείωση των συναισθημάτων μοναξιάς και η ενίσχυση του συναισθηματικού δεσμού μπορούν να επιτευχθούν μέσω αυτής της επικοινωνίας. Η συμβουλευτική ζεύγους μπορεί να είναι χρήσιμη σε ορισμένες περιπτώσεις, προσφέροντας ένα ασφαλές περιβάλλον όπου και οι δύο σύντροφοι μπορούν να επικοινωνήσουν τα συναισθήματά τους και να συνεργαστούν για να βρουν λύσεις [24][18].

Οι άνδρες μπορούν επίσης να ωφεληθούν από δραστηριότητες ανακούφισης από το άγχος, όπως η άσκηση, ο διαλογισμός ή τα χόμπι, προκειμένου να διαχειριστούν τις ψυχολογικές επιπτώσεις των διαταραχών της αναπαραγωγής. Ειδικότερα, η τακτική σωματική δραστηριότητα έχει αποδειχθεί ότι ανεβάζει τη γενική ευεξία, μειώνει το στρες και βελτιώνει τη διάθεση. Η άσκηση βοηθά επίσης τους άνδρες με διαβήτη να διαχειρίζονται καλύτερα τα επίπεδα σακχάρου στο αίμα τους, γεγονός που μπορεί να βελτιώσει τη σεξουαλική τους απόδοση [81].

Οι άνδρες χρειάζονται ψυχολογική υποστήριξη, όπως ατομική συμβουλευτική και συμμετοχή σε ομάδες υποστήριξης, για να τους βοηθήσει να διαχειριστούν τις

συναισθηματικές δυσκολίες που σχετίζονται με τις διαταραχές της αναπαραγωγής [138]. Όταν πρόκειται για τη θεραπεία των αρνητικών μοτίβων σκέψης και συμπεριφορών που συνδέονται με την κατάθλιψη, το άγχος και τη σεξουαλική δυσλειτουργία, η γνωσιακή-συμπεριφορική θεραπεία λειτουργεί ιδιαίτερα καλά. Οι άνδρες που λαμβάνουν γνωσιακή-συμπεριφορική θεραπεία μπορούν να μειώσουν το ψυχολογικό τίμημα που τους προκαλεί η πάθησή τους, να ενισχύσουν την αυτοεκτίμησή τους και να μάθουν πιο αποτελεσματικούς μηχανισμούς αντιμετώπισης [92].

Οι άνδρες έχουν την ευκαιρία να συνδεθούν με άλλους που περνούν παρόμοιους αγώνες σε ομάδες υποστήριξης. Η μάθηση από τους άλλους και η ανταλλαγή εμπειριών μπορούν να βοηθήσουν στη διαχείριση των ψυχολογικών επιπτώσεων των διαταραχών της αναπαραγωγής και να μειώσουν τα αισθήματα απομόνωσης. Εκτός από την παροχή υποστήριξης και έμπνευσης, οι ομάδες υποστήριξης μπορούν να βοηθήσουν τους άνδρες να διατηρήσουν μια θετική νοοτροπία παρά την ασθένειά τους [138].

## **Κεφάλαιο 6: Σακχαρώδη Διαβήτη στην αναπαραγωγική υγεία των ανδρών**

Η ανδρική αναπαραγωγική υγεία επηρεάζεται σε μεγάλο βαθμό από τον σακχαρώδη διαβήτη, ιδίως τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, μέσω μιας σειράς οδών που περιλαμβάνουν νευροπάθεια, αγγειοπάθεια, οξειδωτικό στρες και ορμονικές διαταραχές. Ορισμένοι παράγοντες συνδέονται με αναπαραγωγικές δυσλειτουργίες όπως ο υπογοναδισμός, η στυτική δυσλειτουργία και η αλλοιωμένη ποιότητα του σπέρματος. Οι ερευνητές Ray και Pramanik [106] και He et al. [45] έχουν μελετήσει αυτά τα θέματα με μεγάλη λεπτομέρεια. Τα βασικά ευρήματα της έρευνάς τους συνοψίζονται σε αυτή την ανασκόπηση, η οποία παρέχει μια διεξοδική ανάλυση των τρόπων με τους οποίους το T2DM επηρεάζει την ανδρική αναπαραγωγική υγεία.

Ένα από τα πιο διαδεδομένα αναπαραγωγικά προβλήματα που συνδέονται με τον διαβήτη τύπου 2 είναι η στυτική δυσλειτουργία. Οι άνδρες με T2DM έχουν επιπολασμό ED που κυμαίνεται από 35% έως 75% και ο κίνδυνος εμφάνισης ED είναι περισσότερο από τρεις φορές υψηλότερος από αυτόν των ανδρών χωρίς διαβήτη, σύμφωνα με τους Ray και Pramanik [106]. Η ED αυτού του πληθυσμού έχει πολύπλοκη παθοφυσιολογία. Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, όπου η χρόνια υπεργλυκαιμία οδηγεί σε μειωμένη παραγωγή μονοξειδίου του αζώτου, ενός κρίσιμου μορίου για την αγγειοδιαστολή και τη στύση, αναγνωρίζεται από τους Ray και Pramanik ως η κύρια αιτία. Μια πρόσθετη επιπλοκή του διαβήτη τύπου 2 είναι η αυτόνομη νευροπάθεια, η οποία εξασθενεί τα νευρικά σήματα που είναι απαραίτητα για την έναρξη και τη διατήρηση της στύσης.

Οι ερευνητές He et al. [45] αναπτύσσουν το θέμα αυτό τονίζοντας πώς το οξειδωτικό στρες επιδεινώνει την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία. Εξηγούν πώς οι



διαβητικοί άνδρες δυσκολεύονται να επιτύχουν και να διατηρήσουν μια στύση λόγω της συσσώρευσης προηγμένων τελικών προϊόντων γλυκοποίησης στους ιστούς του πέους, γεγονός που επηρεάζει περαιτέρω την αγγειακή λειτουργία. Η σοβαρότητα της ED επηρεάζεται επίσης από ψυχολογικούς παράγοντες, όπως το άγχος και η κατάθλιψη, οι οποίοι είναι πιο συνηθισμένοι σε άτομα με μακροχρόνιες ασθένειες όπως ο διαβήτης.

Οι αναστολείς της PDE5 συνιστώνται από τους Ray και Pramanik ως η πρώτη γραμμή θεραπείας. Σταματώντας τη διάσπαση της κυκλικής μονοφωσφορικής γουανοσίνης, τα φάρμακα αυτά αυξάνουν τα αποτελέσματα του NO ενισχύοντας τη ροή του αίματος στο πέος. Επισημαίνουν πάντως ότι λόγω της σοβαρότερης υποκείμενης αγγειακής και νευρολογικής βλάβης, το ποσοστό ανταπόκρισης στους αναστολείς PDE5 στους διαβητικούς άνδρες μπορεί να είναι χαμηλότερο από ό,τι στον γενικό πληθυσμό, παρά το γεγονός ότι είναι αποτελεσματικοί.

Τα χαμηλά επίπεδα τεστοστερόνης, ή υπογοναδισμός, είναι ένα σημαντικό αναπαραγωγικό πρόβλημα στους άνδρες με διαβήτη τύπου 2. Σύμφωνα με τους Ray και Pramanik [106], μεταξύ 30% και 40% του πληθυσμού αυτού πάσχει υπογοναδικά. Η παχυσαρκία και η αντίσταση στην ινσουλίνη είναι κοινές συννοσηρότητες του διαβήτη τύπου 2 και συνδέονται στενά με χαμηλότερα επίπεδα τεστοστερόνης. Η παχυσαρκία, σύμφωνα με τους Ray και Pramanik, αυξάνει τη δραστηριότητα του ενζύμου αρωματάση, το οποίο μειώνει ακόμη περισσότερο τα επίπεδα τεστοστερόνης μετατρέποντας την τεστοστερόνη σε οιστρογόνα.

Στη συζήτησή τους για τις νευροενδοκρινικές πτυχές του υπογοναδισμού στους άνδρες με διαβήτη, οι He et al. [45] επισημαίνουν ότι η αντίσταση στην ινσουλίνη μπορεί να θέσει σε κίνδυνο τον άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-γοναδικών αδένων, με

αποτέλεσμα τη μειωμένη έκκριση γοναδοτροπινών, συμπεριλαμβανομένης της ωοθυλακιοτρόπου ορμόνης και της ωχρινοτρόπου ορμόνης. Η μειωμένη λίμπινο, η εξάντληση και η μειωμένη μυϊκή μάζα είναι μερικά από τα συμπτώματα του υπογοναδισμού που επιδεινώνονται από αυτή τη διαταραχή, η οποία οδηγεί σε μειωμένη παραγωγή τεστοστερόνης.

Έχει προταθεί η χρήση θεραπείας υποκατάστασης τεστοστερόνης για τη θεραπεία του υπογοναδισμού σε άνδρες με διαβήτη. Σύμφωνα με τους Ray και Pramanik [106], η TRT μπορεί να αυξήσει την ευαισθησία στην ινσουλίνη και να ανακουφίσει συμπτώματα όπως η στυτική δυσλειτουργία και η χαμηλή λίμπινο. Ωστόσο, απευθύνουν προειδοποίηση ότι η TRT θα πρέπει να παρακολουθείται στενά λόγω πιθανών κινδύνων, όπως καρδιαγγειακά ζητήματα.

Οι άνδρες με T2DM μπορεί να εμφανίσουν υπογονιμότητα ή στειρότητα ως αποτέλεσμα των επιζήμιων επιπτώσεων της νόσου στην ποιότητα του σπέρματος. Σύμφωνα με τους Ray και Pramanik [106], υπάρχουν αξιοσημείωτες αλλαγές στις παραμέτρους του σπέρματος, όπως η συγκέντρωση, η κινητικότητα και η μορφολογία του σπέρματος, και σχεδόν το 50% των ανδρών με διαβήτη έχουν υπογονιμότητα ή υπογονιμότητα σε κάποιο βαθμό. Επισημαίνουν ότι το οξειδωτικό στρες που προκαλείται από την επίμονη υπεργλυκαιμία βλάπτει το DNA του σπέρματος και θέτει σε κίνδυνο τη μιτοχονδριακή λειτουργία, γεγονός που μειώνει την κινητικότητα και τη βιωσιμότητα του σπέρματος.

Σύμφωνα με τον He et al. [45], η παρουσία προηγμένων τελικών προϊόντων γλυκοποίησης στο σπερματικό πλάσμα μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο οξειδωτικό στρες και κατακερματισμό του DNA, γεγονός που μπορεί να υποβαθμίσει περαιτέρω την ποιότητα του σπέρματος. Η ανδρική γονιμότητα επηρεάζεται σε μεγάλο βαθμό

από αυτές τις ανωμαλίες στο σπέρμα, γεγονός που καθιστά δύσκολη τη φυσική σύλληψη για τους διαβητικούς άνδρες.

Δεν υπάρχουν πολλές εξειδικευμένες θεραπείες διαθέσιμες αυτή τη στιγμή για την υπογονιμότητα που προκαλείται από τον διαβήτη. Οι Ray και Pramanik [106] μιλούν για τα πιθανά πλεονεκτήματα της αντιοξειδωτικής θεραπείας και του γλυκαιμικού ελέγχου, αλλά χρειάζεται περισσότερη έρευνα για να καθοριστεί η αποτελεσματικότητα αυτών των στρατηγικών. Για τα ζευγάρια με σοβαρά προβλήματα υπογονιμότητας ως αποτέλεσμα του διαβήτη, μπορεί να απαιτούνται τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, όπως η ενδομήτρια σπερματέγχυση ή η εξωσωματική γονιμοποίηση.

Οι μελέτες των He et al. [45] και Ray και Pramanik [106] αναδεικνύουν τη σημαντική επίδραση που έχει ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 στην αναπαραγωγική υγεία των ανδρών. Για τους άνδρες με διαβήτη, η στυτική δυσλειτουργία, ο υπογοναδισμός και η κακή ποιότητα σπέρματος είναι κοινά προβλήματα που μειώνουν την ποιότητα ζωής και δυσχεραίνουν τη σύλληψη. Μια διεπιστημονική προσέγγιση είναι απαραίτητη για την αποτελεσματική διαχείριση και θα πρέπει να περιλαμβάνει συνεχή έλεγχο, τροποποιήσεις του τρόπου ζωής, φαρμακολογικές θεραπείες και ενδεχομένως τεχνολογίες υποβοηθούμενης αναπαραγωγής. Προκειμένου να βελτιωθούν τα αναπαραγωγικά αποτελέσματα των ανδρών με διαβήτη, η μελλοντική έρευνα θα πρέπει να αποσαφηνίσει τις μακροπρόθεσμες επιπτώσεις του διαβήτη στην ανδρική γονιμότητα και να αναπτύξει προσαρμοσμένες παρεμβάσεις.

Η μελέτη των Andlib et al.[6] προσφέρει μια ενδελεχή εξέταση της περίπλοκης σχέσης μεταξύ της σεξουαλικής υγείας των ανδρών και του σακχαρώδη διαβήτη, με

έμφαση στις ανωμαλίες των ορμονών του φύλου και στον τρόπο με τον οποίο επηρεάζουν τη σεξουαλική δυσλειτουργία.

Οι Andlib et al.[6] υπογραμμίζουν ότι ένας πρωταρχικός παράγοντας που συμβάλλει στις αναπαραγωγικές δυσλειτουργίες που παρατηρούνται στους άνδρες με διαβήτη είναι οι ορμονικές ανισορροπίες. Ο υπογοναδισμός, μια σημαντική ορμονική ανωμαλία που χαρακτηρίζεται από χαμηλά επίπεδα τεστοστερόνης, είναι μία από τις διαταραχές που διαπιστώνονται. Μελέτες δείχνουν ότι έως και το 40% των ανδρών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 παρουσιάζουν κάποιου βαθμού ανεπάρκεια τεστοστερόνης, καθιστώντας την κατάσταση αυτή ιδιαίτερα συχνή σε αυτόν τον πληθυσμό.

Οι συγγραφείς εξηγούν διάφορους μηχανισμούς που διέπουν αυτή την ανισορροπία των ορμονών. Ένας κεντρικός μηχανισμός που διέπει τον διαβήτη τύπου 2 είναι η αντίσταση στην ινσουλίνη. Η μειωμένη έκκριση γοναδοτροπίνης-εκλυτικής ορμόνης από τον υποθάλαμο σχετίζεται με αντίσταση στην ινσουλίνη και χαμηλότερα επίπεδα ωχρινοτρόπου ορμόνης και ωοθυλακιοτρόπου ορμόνης. Τελικά, οι όρχεις παράγουν λιγότερη τεστοστερόνη ως αποτέλεσμα αυτών των ορμονικών αλλαγών. Επιπλέον, η παχυσαρκία, η οποία συνδέεται συχνά με διαβήτη τύπου 2, επιδεινώνει τον υπογοναδισμό αυξάνοντας τη δραστηριότητα της αρωματάσης του λιπώδους ιστού, η οποία μειώνει τα επίπεδα τεστοστερόνης μετατρέποντάς την σε οιστρογόνα.

Επιπλέον, έχει αποδειχθεί ότι η μακροχρόνια υπεργλυκαιμία στον διαβήτη προκαλεί οξειδωτικό στρες, το οποίο βλάπτει τα κύτταρα Leydig στους όρχεις και μειώνει την ικανότητά τους να παράγουν τεστοστερόνη. Αυτό το οξειδωτικό στρες διαταράσσει περαιτέρω τον άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-γοναδίων και παρατείνει

τον κύκλο της ορμονικής ανισορροπίας, ο οποίος με τη σειρά του συμβάλλει στη γενική φλεγμονώδη κατάσταση που συνδέεται με τον διαβήτη.

Οι Andlib et al.[6] έχουν επισημάνει τη σεξουαλική δυσλειτουργία ως σημαντική και οδυνηρή επιπλοκή του διαβήτη. Ο συνηθέστερος τύπος σεξουαλικής δυσλειτουργίας μεταξύ των ανδρών με διαβήτη είναι η στυτική δυσλειτουργία, η οποία είναι πολύ πιο συχνή στους διαβητικούς άνδρες από ό,τι στους μη διαβητικούς άνδρες, σύμφωνα με τους συγγραφείς. Στην περίπτωση αυτή, η παθοφυσιολογία της ED είναι πολύπλοκη και περιλαμβάνει στοιχεία του νευρολογικού, του ορμονικού και του αγγειακού συστήματος.

Οι Andlib et al.[6] περιγράφουν πώς η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία που προκαλείται από την υπεργλυκαιμία μειώνει τη διαθεσιμότητα του μονοξειδίου του αζώτου, γεγονός που εμποδίζει την αγγειοδιαστολή που απαιτείται για τη στύση. Επιπλέον, τα νευρικά σήματα που είναι απαραίτητα για την επίτευξη και τη διατήρηση της στύσης παρεμποδίζονται από τη διαβητική νευροπάθεια, ιδίως την αυτόνομη νευροπάθεια. Οι ορμονικές ανισορροπίες που αναφέρθηκαν προηγουμένως, ιδίως τα χαμηλά επίπεδα τεστοστερόνης, επιδεινώνουν το φαινόμενο αυτό, καθώς υποβαθμίζουν περαιτέρω τη λίμπιντο και τη στυτική λειτουργία.

Τα αποτελέσματα της μελέτης του Andlib et al.[6] έχουν σημαντικές προεκτάσεις για την κλινική πρακτική. Οι συγγραφείς υποστηρίζουν τον έλεγχο ρουτίνας των επιπέδων τεστοστερόνης σε άνδρες με διαβήτη, ιδίως σε εκείνους που παρουσιάζουν υπογοναδισμό ή συμπτώματα σεξουαλικής δυσλειτουργίας. Η έγκαιρη παρέμβαση μπορεί να διευκολυνθεί με την έγκαιρη ανίχνευση των ορμονικών ανισορροπιών, η οποία μπορεί να μειώσει τη σοβαρότητα αυτών των επιπλοκών.

Οι συγγραφείς εξετάζουν έναν αριθμό θεραπευτικών μεθόδων, συμπεριλαμβανομένης της θεραπείας υποκατάστασης τεστοστερόνης για άνδρες με υπογοναδισμό που είναι κλινικά σημαντικός. Οι Andlib et al.[6] προειδοποιούν ότι, αν και η TRT έχει αποδειχθεί ότι ανακουφίζει συμπτώματα όπως η στυτική δυσλειτουργία και η χαμηλή λίμπιντο, θα πρέπει να χρησιμοποιείται με φειδώ και να παρακολουθείται στενά για τυχόν πιθανές παρενέργειες, ιδίως εκείνες που σχετίζονται με το καρδιαγγειακό σύστημα.

Τονίζεται επίσης στην μελέτη πώς οι τροποποιήσεις του τρόπου ζωής, όπως η άσκηση και η απώλεια βάρους, μπορούν να βοηθήσουν τη μεταβολική και αναπαραγωγική υγεία των διαβητικών ανδρών. Ορισμένες παρεμβάσεις έχουν τη δυνατότητα να μετριάσουν την αντίσταση στην ινσουλίνη, να ενισχύσουν την ορμονική ομοιόσταση και να μετριάσουν ορισμένες σεξουαλικές δυσλειτουργίες που συνδέονται με τον διαβήτη. Επιπλέον, οι συγγραφείς σημειώνουν ότι οι αναστολείς της φωσφοδιεστεράσης τύπου 5 είναι χρήσιμοι για τη βελτίωση της στυτικής λειτουργίας μέσω της αγγειοδιαστολής που μεσολαβείται από το NO και συνεπώς θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ως θεραπεία πρώτης γραμμής για την ED σε άνδρες με διαβήτη.

Οι Andlib et al.[6] προτείνουν μια σειρά θεμάτων για πρόσθετη μελέτη. Χρειάζεται περισσότερη έρευνα για να προσδιοριστούν οι ακριβείς μοριακές οδοί μέσω των οποίων ο διαβήτης μεταβάλλει τον άξονα HPG και επηρεάζει τη λειτουργία των κυττάρων Leydig. Απαιτείται περισσότερη διαχρονική έρευνα, σύμφωνα με τους συγγραφείς, για την αξιολόγηση των μακροπρόθεσμων επιδράσεων της TRT σε άνδρες με διαβήτη, ιδίως όσον αφορά τις καρδιαγγειακές εκβάσεις.

Η ανασκόπηση των Andlib et al.[6] προσφέρει μια διεξοδική ανάλυση των μηχανισμών μέσω των οποίων η σεξουαλική δυσλειτουργία των ανδρών και τα μη

φυσιολογικά επίπεδα των ορμονών του φύλου προκαλούνται από τον σακχαρώδη διαβήτη. Οι συγγραφείς τονίζουν τη σημασία τόσο του τρόπου ζωής όσο και των ιατρικών προσεγγίσεων για τη διαχείριση αυτών των επιπλοκών, καθώς και την αναγκαιότητα της έγκαιρης ανίχνευσης και παρέμβασης. Τα ευρήματά τους υπογραμμίζουν την ανάγκη για περισσότερη έρευνα προκειμένου να κατανοηθούν πλήρως οι περίπλοκες σχέσεις μεταξύ της ανδρικής αναπαραγωγικής υγείας και του διαβήτη, προκειμένου να βελτιωθούν τα αποτελέσματα για όσους επηρεάζονται.

## Συμπεράσματα

Οι περίπλοκες αλληλεπιδράσεις μεταξύ του σακχαρώδη διαβήτη και της ανδρικής αναπαραγωγικής υγείας διερευνήθηκαν στην παρούσα ανασκόπηση, με έμφαση στις ουσιαστικές επιπτώσεις του διαβήτη σε διάφορες πτυχές της ανδρικής γονιμότητας και της σεξουαλικής λειτουργίας. Τα κύρια συμπεράσματα αυτής της έρευνας δείχνουν ότι οι άνδρες που πάσχουν από διαβήτη έχουν σημαντικά αυξημένες πιθανότητες να αναπτύξουν αναπαραγωγικά προβλήματα, όπως κακή ποιότητα σπέρματος, υπογοναδισμό και στυτική δυσλειτουργία. Οι καταστάσεις αυτές προκαλούνται από μια συρροή ορμονικών, αγγειακών και νευρολογικών ανωμαλιών που συνδέονται με την αντίσταση στην ινσουλίνη και την επίμονη υπεργλυκαιμία -δύο από τα κύρια συμπτώματα του διαβήτη.

Σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό, οι άνδρες με διαβήτη έχουν υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης στυτικής δυσλειτουργίας. Η ED αυτής της ομάδας έχει μια σύνθετη παθοφυσιολογία που περιλαμβάνει ψυχολογικούς παράγοντες, αυτόνομη νευροπάθεια και ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, οι οποίες επιδεινώνονται από τον ανεπαρκή γλυκαιμικό έλεγχο. Τα χαμηλά επίπεδα τεστοστερόνης, ή υπογοναδισμός, είναι ένα άλλο κοινό πρόβλημα, ειδικά σε άνδρες με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Η διαταραχή αυτή επιδεινώνει τη διαχείριση του διαβήτη προκαλώντας μεταβολικά και ψυχολογικά προβλήματα. Συνδέεται με παχυσαρκία, αντίσταση στην ινσουλίνη και χρόνια φλεγμονή.

Η ανασκόπηση τόνισε επίσης πώς ο διαβήτης μειώνει την ποιότητα του σπέρματος αυξάνοντας τον κατακερματισμό του DNA και μειώνοντας τη συγκέντρωση, την κινητικότητα και τη μορφολογία του σπέρματος. Οι ορμονικές ανισορροπίες, το οξειδωτικό στρες και οι επιγενετικές τροποποιήσεις είναι οι αιτίες



αυτών των αλλαγών στην ποιότητα του σπέρματος, οι οποίες μειώνουν τη γονιμότητα. Επιπλέον, είναι αδύνατο να αγνοηθεί το ψυχολογικό και συναισθηματικό τμήμα που έχουν οι αναπαραγωγικές διαταραχές στους διαβητικούς άνδρες, καθώς τα προβλήματα αυτά έχουν σημαντικό αρνητικό αντίκτυπο στις σχέσεις τους, στην ψυχική τους υγεία και στη γενικότερη ποιότητα ζωής τους.

Τα συμπεράσματα της ανασκόπησης έχουν σημαντικές προεκτάσεις για την κλινική πρακτική. Πρώτα απ' όλα, λαμβάνοντας υπόψη τον υψηλό επιπολασμό αυτών των καταστάσεων, οι πάροχοι υγειονομικής περίθαλψης θα πρέπει να είναι ιδιαίτερα προσεκτικοί κατά τον έλεγχο για διαταραχές της αναπαραγωγής σε άνδρες με διαβήτη. Οι άνδρες με διαβήτη θα πρέπει να λαμβάνουν τακτικές αξιολογήσεις της στυτικής τους λειτουργίας, των επιπέδων τεστοστερόνης και της ποιότητας του σπέρματος ως μέρος του σχεδίου φροντίδας τους, ιδίως εάν ο διαβήτης τους είναι κακώς ρυθμισμένος ή υπάρχει για μεγάλο χρονικό διάστημα. Η ποιότητα ζωής των ασθενών μπορεί να βελτιωθεί με την έγκαιρη ανίχνευση και παρέμβαση, η οποία μπορεί επίσης να σταματήσει ή να επιβραδύνει την εξέλιξη αυτών των διαταραχών.

Επιπλέον, η διαχείριση των περίπλοκων σχέσεων μεταξύ διαβήτη και αναπαραγωγικής υγείας απαιτεί διεπιστημονική προσέγγιση. Για την παροχή ολοκληρωμένης φροντίδας που λαμβάνει υπόψη τόσο τις σωματικές όσο και τις ψυχολογικές πτυχές αυτών των καταστάσεων, είναι απαραίτητη η συνεργασία μεταξύ ενδοκρινολόγων, ουρολόγων, ψυχολόγων και ειδικών σε θέματα αναπαραγωγής. Θα πρέπει να καταρτίζονται εξατομικευμένα σχέδια θεραπείας, λαμβάνοντας υπόψη τις συννοσηρότητες, τις προτιμήσεις και τα μοναδικά αναπαραγωγικά προβλήματα του ασθενούς. Θα πρέπει να δοθεί προτεραιότητα σε παρεμβάσεις στον τρόπο ζωής που βελτιώνουν τον μεταβολικό έλεγχο και την αναπαραγωγική λειτουργία, όπως η άσκηση και η διαχείριση του βάρους.

Ένα κρίσιμο μέρος της θεραπείας θα πρέπει επίσης να περιλαμβάνει ψυχολογική υποστήριξη, καθώς το ψυχολογικό τμήμα που προκαλούν οι αναπαραγωγικές διαταραχές μπορεί να καταστήσει τη διαχείριση του διαβήτη πιο δύσκολη. Οι ομάδες υποστήριξης, η γνωσιακή-συμπεριφορική θεραπεία και η συμβουλευτική μπορούν να βοηθήσουν τους ασθενείς να διαχειριστούν τις ψυχολογικές επιπτώσεις αυτών των ασθενειών και να βελτιώσουν τη γενική τους ευεξία.

Παρόλο που η κατανόηση της σχέσης μεταξύ διαβήτη και ανδρικής αναπαραγωγικής υγείας έχει προχωρήσει σημαντικά, υπάρχουν ακόμη ορισμένοι τομείς που χρειάζονται περισσότερη έρευνα. Ειδικότερα, ο ρόλος του οξειδωτικού στρες, της φλεγμονής και των επιγενετικών τροποποιήσεων θα πρέπει να διερευνηθεί προκειμένου να αποσαφηνιστούν οι μοριακοί μηχανισμοί που διέπουν τις αναπαραγωγικές επιπλοκές του διαβήτη σε μελλοντικές έρευνες. Η βαθύτερη κατανόηση αυτών των μονοπατιών μπορεί να οδηγήσει στη δημιουργία εστιασμένων θεραπειών που θα αντιμετωπίζουν τις υποκείμενες αιτίες της αναπαραγωγικής δυσλειτουργίας των ανδρών που σχετίζεται με τον διαβήτη.

Για τη διερεύνηση των μακροπρόθεσμων συνεπειών του διαβήτη στην ανδρική γονιμότητα, συμπεριλαμβανομένης της επίδρασης στην υγεία των απογόνων, απαιτούνται διαχρονικές μελέτες. Οι μελέτες αυτές μπορούν να ρίξουν φως στον τρόπο με τον οποίο ο διαβήτης επηρεάζει τις επόμενες γενιές, καθώς και στα πιθανά πλεονεκτήματα της γλυκαιμικής διαχείρισης και της έγκαιρης παρέμβασης για τη μείωση αυτών των κινδύνων.

Επιπλέον, οι μελέτες θα πρέπει να εξετάσουν την αποτελεσματικότητα διαφορετικών θεραπευτικών προσεγγίσεων, όπως η θεραπεία υποκατάστασης με

τεστοστερόνη, οι αναστολείς της φωσφοδιεστεράσης τύπου 5 και οι τεχνολογίες υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, για τον έλεγχο των αναπαραγωγικών διαταραχών στους άνδρες με διαβήτη. Η συγκριτική έρευνα μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τον προEDιορισμό των ασφαλέστερων και αποτελεσματικότερων μεθόδων για διάφορους πληθυσμούς ασθενών.

Συμπερασματικά, η ενίσχυση της αναπαραγωγικής υγείας και της συνολικής ποιότητας ζωής των ανδρών με διαβήτη απαιτεί συνεχή έρευνα και μια ολοκληρωμένη προσέγγιση της κλινικής φροντίδας. Οι επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης μπορούν να βοηθήσουν αυτούς τους άνδρες να βελτιώσουν τη γενική τους ευημερία και τα αναπαραγωγικά τους αποτελέσματα, αντιμετωπίζοντας τις ειδικές δυσκολίες που προκαλεί ο διαβήτης.

## Βιβλιογραφία

- [1 ]. Agarwal, A., Majzoub, A., Baskaran, S., Selvam, M. K. P., Cho, C. L., Henkel, R., ... & Shah, R. (2020). Sperm DNA fragmentation: a new guideline for clinicians. *The world journal of men's health*, 38(4), 412.
- [2 ]. Akkus, E., Kadioglu, A., Esen, A., Doran, S., Ergen, A., Anafarta, K., ... & Turkish Erectile Dysfunction Prevalence Study Group. (2002). Prevalence and correlates of erectile dysfunction in Turkey: a population-based study. *European urology*, 41(3), 298-304.
- [3 ]. Al Hayek, A. A., Robert, A. A., Alshammari, G., Hakami, H., & Al Dawish, M. A. (2017). Assessment of hypogonadism in men with type 2 diabetes: a cross-sectional study from Saudi Arabia. *Clinical Medicine Insights: Endocrinology and Diabetes*, 10, 1179551417710209.
- [4 ]. Ali, B. R., Alameri, A. N., Rumaidh, S. A., & Ethaib, S. (2022). Correlation between reproductive hormones levels and semen quality in patients with diabetes. *Journal of Medicine and life*, 15(12), 1507.
- [5 ]. American Diabetes Association. (2010). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care*, 33(Supplement\_1), S62-S69.
- [6 ]. Andlib, N., Sajad, M., Kumar, R., & Thakur, S. C. (2023). Abnormalities in sex hormones and sexual dysfunction in males with diabetes mellitus: A mechanistic insight. *Acta Histochemica*, 125(1), 151974.
- [7 ]. Atallah, S., Haydar, A., Jabbour, T., Kfoury, P., & Sader, G. (2021). The effectiveness of psychological interventions alone, or in combination with

phosphodiesterase-5 inhibitors, for the treatment of erectile dysfunction: A systematic review. *Arab journal of urology*, 19(3), 310-322.

[8 ]. Ayad, B., Omolaoye, T. S., Louw, N., Ramsunder, Y., Skosana, B. T., Oyeipo, P. I., & Du Plessis, S. S. (2022). Oxidative stress and male infertility: evidence from a research perspective. *Frontiers in reproductive health*, 4, 822257.

[9 ]. Azadzo, K. M., Yang, J., & Siroky, M. B. (2013). Neural regulation of sexual function in men. *World journal of clinical urology*, 2(3), 32.

[10 ]. Badr, H., & Carmack Taylor, C. L. (2009). Sexual dysfunction and spousal communication in couples coping with prostate cancer. *Psycho-Oncology: Journal of the Psychological, Social and Behavioral Dimensions of Cancer*, 18(7), 735-746.

[11 ]. Bahar, A., Elyasi, F., Moosazadeh, M., Afradi, G., & Kashi, Z. (2020). Sexual dysfunction in men with type II diabetes. *Caspian Journal of Internal Medicine*, 11(3), 295.

[12 ]. Bąk, E., Marcisz, C., Krzemińska, S., Dobrzyń-Matusiak, D., Foltyn, A., & Droszol-Cop, A. (2017). Relationships of sexual dysfunction with depression and acceptance of illness in women and men with type 2 diabetes mellitus. *International journal of environmental research and public health*, 14(9), 1073.

[13 ]. Bassey, I. E., Isong, I. K. P., Esiere, K. U. S., Essien, O. E., Udoh, A. E., & Akpan, U. O. (2019). Seminal oxidative stress markers, calcium, magnesium, and semen profile of infertile diabetic and nondiabetic Nigerian men. *International journal of applied and basic medical research*, 9(3), 159-164.

- [14 ]. Bassil, N., Alkaade, S., & Morley, J. E. (2009). The benefits and risks of testosterone replacement therapy: a review. *Therapeutics and clinical risk management*, 427-448.
- [15 ]. Basson, R., & Gilks, T. (2018). Women's sexual dysfunction associated with psychiatric disorders and their treatment. *Women's health*, 14, 1745506518762664.
- [16 ]. Bellia, C., Lombardo, M., Meloni, M., Della-Morte, D., Bellia, A., & Lauro, D. (2022). Diabetes and cognitive decline. *Advances in clinical chemistry*, 108, 37-71.
- [17 ]. Brandt, L., Liu, S., Heim, C., & Heinz, A. (2022). The effects of social isolation stress and discrimination on mental health. *Translational psychiatry*, 12(1), 398.
- [18 ]. Brandt, L., Liu, S., Heim, C., & Heinz, A. (2022). The effects of social isolation stress and discrimination on mental health. *Translational psychiatry*, 12(1), 398.
- [19 ]. Brennan, A. M., Standley, R. A., Anthony, S. J., Grench, K. E., Helbling, N. L., DeLany, J. P., ... & Goodpaster, B. H. (2022). Weight loss and exercise differentially affect insulin sensitivity, body composition, cardiorespiratory fitness, and muscle strength in older adults with obesity: a randomized controlled trial. *The Journals of Gerontology: Series A*, 77(5), 1088-1097.
- [20 ]. Cade, W. T. (2008). Diabetes-related microvascular and macrovascular diseases in the physical therapy setting. *Physical therapy*, 88(11), 1322-1335.
- [21 ]. Cantineau, A. E., Rutten, A. G., & Cohlen, B. J. (2021). Agents for ovarian stimulation for intrauterine insemination (IUI) in ovulatory women with infertility. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (11).
- [22 ]. Cavayero, C. T., & McIntosh, G. V. (2020). Penile prosthesis implantation.

- [23 ]. Cheung, K. K. T., Luk, A. O. Y., So, W. Y., Ma, R. C. W., Kong, A. P. S., Chow, F. C. C., & Chan, J. C. N. (2015). Testosterone level in men with type 2 diabetes mellitus and related metabolic effects: A review of current evidence. *Journal of diabetes investigation*, 6(2), 112-123.
- [24 ]. Christensen, A., Doss, B. D., & Jacobson, N. S. (2020). *Integrative behavioral couple therapy: A therapist's guide to creating acceptance and change*. WW Norton & Company.
- [25 ]. Cohen, P. G. (2001). Aromatase, adiposity, aging and disease. The hypogonadal-metabolic-atherogenic-disease and aging connection. *Medical hypotheses*, 56(6), 702-708.
- [26 ]. Cooper, S., Leon, N., Namadingo, H., Bobrow, K., & Farmer, A. J. (2018). " My wife's mistrust. That's the saddest part of being a diabetic": A qualitative study of sexual well-being in men with Type 2 diabetes in sub-Saharan Africa. *PloS one*, 13(9), e0202413.
- [27 ]. Costa, J., Braga, P. C., Rebelo, I., Oliveira, P. F., & Alves, M. G. (2023). Mitochondria quality control and male fertility. *Biology*, 12(6), 827.
- [28 ]. Dandona, P., & Dhindsa, S. (2011). Update: hypogonadotropic hypogonadism in type 2 diabetes and obesity. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 96(9), 2643-2651.
- [29 ]. Defeudis, G., Mazzilli, R., Tenuta, M., Rossini, G., Zamponi, V., Olana, S., ... & Gianfrilli, D. (2022). Erectile dysfunction and diabetes: A melting pot of circumstances and treatments. *Diabetes/metabolism research and reviews*, 38(2), e3494.

- [30 ]. Di Vincenzo, A., Busetto, L., Vettor, R., & Rossato, M. (2018). Obesity, male reproductive function and bariatric surgery. *Frontiers in endocrinology*, 9, 769.
- [31 ]. DiMeglio, L. A., Evans-Molina, C., & Oram, R. A. (2018). Type 1 diabetes. *The Lancet*, 391(10138), 2449-2462.
- [32 ]. Ding, G. L., Liu, Y., Liu, M. E., Pan, J. X., Guo, M. X., Sheng, J. Z., & Huang, H. F. (2015). The effects of diabetes on male fertility and epigenetic regulation during spermatogenesis. *Asian journal of andrology*, 17(6), 948-953.
- [33 ]. Dziewa, M., Bańka, B., Herbet, M., & Piątkowska-Chmiel, I. (2023). Eating disorders and diabetes: Facing the dual challenge. *Nutrients*, 15(18), 3955.
- [34 ]. Elterman, D. S., Bhattacharyya, S. K., Mafilios, M., Woodward, E., Nitschelm, K., & Burnett, A. L. (2021). The quality of life and economic burden of erectile dysfunction. *Research and Reports in Urology*, 79-86.
- [35 ]. Fesahat, F., Montazeri, F., & Hoseini, S. M. (2020). Preimplantation genetic testing in assisted reproduction technology. *Journal of gynecology obstetrics and human reproduction*, 49(5), 101723.
- [36 ]. Galicia-Garcia, U., Benito-Vicente, A., Jebari, S., Larrea-Sebal, A., Siddiqi, H., Uribe, K. B., ... & Martín, C. (2020). Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus. *International journal of molecular sciences*, 21(17), 6275.
- [37 ]. Galiero, R., Caturano, A., Vetrano, E., Beccia, D., Brin, C., Alfano, M., ... & Sasso, F. C. (2023). Peripheral neuropathy in diabetes mellitus: pathogenetic mechanisms and diagnostic options. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(4), 3554.



- [38 ]. Getie Mekonnen, E., Yeshita, H. Y., & Bishaw Geremew, A. (2021). Sexual dysfunction among men with diabetes mellitus attending chronic out-patient department at the three hospitals of Northwest Amhara region, Ethiopia: Prevalence and associated factors. *PLoS One*, 16(8), e0256015.
- [39 ]. Giacobbe, M., Conatti, M., Gomes, A., Bonetti, T. C., & Monteleone, P. A. (2022). Effectivity of conventional in vitro fertilization (IVF) and intracytoplasmic sperm injection (ICSI) when male factor is absent: a perspective point of view. *JBRA Assisted Reproduction*, 26(1), 123.
- [40 ]. Gianatti, E. J., & Grossmann, M. (2020). Testosterone deficiency in men with Type 2 diabetes: pathophysiology and treatment. *Diabetic Medicine*, 37(2), 174-186.
- [41 ]. Giri, B., Dey, S., Das, T., Sarkar, M., Banerjee, J., & Dash, S. K. (2018). Chronic hyperglycemia mediated physiological alteration and metabolic distortion leads to organ dysfunction, infection, cancer progression and other pathophysiological consequences: An update on glucose toxicity. *Biomedicine & pharmacotherapy*, 107, 306-328.
- [42 ]. González, P., Lozano, P., Ros, G., & Solano, F. (2023). Hyperglycemia and oxidative stress: An integral, updated and critical overview of their metabolic interconnections. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(11), 9352.
- [43 ]. Grossmann, M. (2011). Low testosterone in men with type 2 diabetes: significance and treatment. *The journal of clinical endocrinology & metabolism*, 96(8), 2341-2353.
- [44 ]. Hadi, H. A., & Suwaidi, J. A. (2007). Endothelial dysfunction in diabetes mellitus. *Vascular health and risk management*, 3(6), 853-876.

- [45 ]. He, Z., Yin, G., Li, Q. Q., Zeng, Q., & Duan, J. (2021). Diabetes mellitus causes male reproductive dysfunction: A review of the evidence and mechanisms. *in vivo*, 35(5), 2503-2511.
- [46 ]. Helgeson, V. S., Mascatelli, K., Seltman, H., Korytkowski, M., & Hausmann, L. R. (2016). Implications of supportive and unsupportive behavior for couples with newly diagnosed diabetes. *Health Psychology*, 35(10), 1047.
- [47 ]. Himanshu, D., Ali, W., & Wamique, M. (2020). Type 2 diabetes mellitus: pathogenesis and genetic diagnosis. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*, 19, 1959-1966.
- [48 ]. Huang, R., Chen, J., Guo, B., Jiang, C., & Sun, W. (2024). Diabetes-induced male infertility: potential mechanisms and treatment options. *Molecular Medicine*, 30(1), 11.
- [49 ]. Huang, S. A., & Lie, J. D. (2013). Phosphodiesterase-5 (PDE5) inhibitors in the management of erectile dysfunction. *Pharmacy and therapeutics*, 38(7), 407.
- [50 ]. Huijben, M., Lock, M. T. W. T., de Kemp, V. F., Beck, J. J. H., De Kort, L. M. O., & van Breda, H. M. K. (2023). Clomiphene citrate: A potential alternative for testosterone therapy in hypogonadal males. *Endocrinology, diabetes & metabolism*, 6(3), e416.
- [51 ]. Indirli, R., Lanzi, V., Arosio, M., Mantovani, G., & Ferrante, E. (2023). The association of hypogonadism with depression and its treatments. *Frontiers in Endocrinology*, 14, 1198437.
- [52 ]. Jain, M., & Singh, M. (2022). Assisted reproductive technology (ART) techniques.

- [53 ]. Joshi, M., Sethi, S., Mehta, P., Kumari, A., & Rajender, S. (2023). Small RNAs, spermatogenesis, and male infertility: a decade of retrospect. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 21(1), 106.
- [54 ]. Kalra, S., Jena, B. N., & Yeravdekar, R. (2018). Emotional and psychological needs of people with diabetes. *Indian journal of endocrinology and metabolism*, 22(5), 696-704.
- [55 ]. Kaltsas, A. (2023). Oxidative stress and male infertility: the protective role of antioxidants. *Medicina*, 59(10), 1769.
- [56 ]. Kamalidehghan, B., Habibi, M., Afjeh, S. S., Shoai, M., Alidoost, S., Almasi Ghale, R., ... & Pouresmaeili, F. (2020). The importance of small non-coding RNAs in human reproduction: a review article. *The application of clinical genetics*, 1-11.
- [57 ]. Karimi, J., Goodarzi, M. T., Tavilani, H., Khodadadi, I., & Amiri, I. (2011). Relationship between advanced glycation end products and increased lipid peroxidation in semen of diabetic men. *Diabetes research and clinical practice*, 91(1), 61-66.
- [58 ]. Katsimardou, A., Patoulas, D., Zografou, I., Siskos, F., Stavropoulos, K., Imprialos, K., ... & Doulas, M. (2023). The impact of metabolic syndrome components on erectile function in patients with type 2 diabetes. *Metabolites*, 13(5), 617.
- [59 ]. Kaur, H., & Werstuck, G. H. (2021). The effect of testosterone on cardiovascular disease and cardiovascular risk factors in men: a review of clinical and preclinical data. *CJC open*, 3(10), 1238-1248.
- [60 ]. Khera, M. (2013). *Physiology of Erections and Pathophysiology of Erectile Dysfunction*. *Erectile Dysfunction*.

- [61 ]. Kiselev, I. S., Kulakova, O. G., Boyko, A. N., & Favorova, O. O. (2021). DNA methylation as an epigenetic mechanism in the development of multiple sclerosis. *Acta Naturae*, 13(2), 45.
- [62 ]. Kolluru, G. K., Bir, S. C., & Kevil, C. G. (2012). Endothelial dysfunction and diabetes: effects on angiogenesis, vascular remodeling, and wound healing. *International journal of vascular medicine*, 2012(1), 918267.
- [63 ]. Korani, M. (2023). Aromatase inhibitors in male: A literature review. *Medicina Clínica Práctica*, 6(1), 100356.
- [64 ]. Kouidrat, Y., Pizzol, D., Cosco, T., Thompson, T., Carnaghi, M., Bertoldo, A., ... & Veronese, N. (2017). High prevalence of erectile dysfunction in diabetes: a systematic review and meta-analysis of 145 studies. *Diabetic Medicine*, 34(9), 1185-1192.
- [65 ]. Kowluru, R. A., & Mohammad, G. (2022). Epigenetic modifications in diabetes. *Metabolism*, 126, 154920.
- [66 ]. Kresch, E., Efimenko, I., Gonzalez, D., Rizk, P. J., & Ramasamy, R. (2021). Novel methods to enhance surgical sperm retrieval: a systematic review. *Arab Journal of Urology*, 19(3), 227-237.
- [67 ]. Kropp, M., Golubnitschaja, O., Mazurakova, A., Koklesova, L., Sargheini, N., Vo, T. T. K. S., ... & Thumann, G. (2023). Diabetic retinopathy as the leading cause of blindness and early predictor of cascading complications—risks and mitigation. *Epma Journal*, 14(1), 21-42.

- [68 ]. Kumar, P., Kumar, N., Thakur, D. S., & Patidar, A. (2010). Male hypogonadism: Symptoms and treatment. *Journal of advanced pharmaceutical technology & research*, 1(3), 297-301.
- [69 ]. Kumari, K., Kumar, R., Memon, A., Kumari, B., Tehrim, M., Kumari, P., ... & Kumar, A. (2023). Treatment with testosterone therapy in type 2 diabetic hypogonadal adult males: a systematic review and meta-analysis. *Clinics and Practice*, 13(2), 454-469.
- [70 ]. Lafortune, D., Girard, M., Dussault, É., Philibert, M., Hébert, M., Boislard, M. A., ... & Godbout, N. (2023). Who seeks sex therapy? Sexual dysfunction prevalence and correlates, and help-seeking among clinical and community samples. *PLoS One*, 18(3), e0282618.
- [71 ]. Lapping-Carr, L., Mustanski, B., Ryan, D. T., Costales, C., & Newcomb, M. E. (2023). Stress and depression are associated with sexual function and satisfaction in young men who have sex with men. *Archives of Sexual Behavior*, 52(5), 2083-2096.
- [72 ]. Legoff, L., D'Cruz, S. C., Tevosian, S., Primig, M., & Smagulova, F. (2019). Transgenerational inheritance of environmentally induced epigenetic alterations during mammalian development. *Cells*, 8(12), 1559.
- [73 ]. Leon, B. M., & Maddox, T. M. (2015). Diabetes and cardiovascular disease: epidemiology, biological mechanisms, treatment recommendations and future research. *World journal of diabetes*, 6(13), 1246.
- [74 ]. Li, Q., Lan, Q. Y., Zhu, W. B., Fan, L. Q., & Huang, C. (2024). Fertility preservation in adult male patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Open*, 2024(1), hoae006.

- [75 ]. Li, X., Zhao, Q., Wang, J., Wang, J., Dai, H., Li, H., & Wang, B. (2018). Efficacy and safety of PDE5 inhibitors in the treatment of diabetes mellitus erectile dysfunction: protocol for a systematic review. *Medicine*, 97(40), e12559.
- [76 ]. Ling, C., & Rönn, T. (2019). Epigenetics in human obesity and type 2 diabetes. *Cell metabolism*, 29(5), 1028-1044.
- [77 ]. Lotti, F., & Maggi, M. (2023). Effects of diabetes mellitus on sperm quality and fertility outcomes: Clinical evidence. *Andrology*, 11(2), 399-416.
- [78 ]. Lubos, E., Loscalzo, J., & Handy, D. E. (2011). Glutathione peroxidase-1 in health and disease: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities.
- [79 ]. Lunenfeld, B., Mskhalaya, G., Zitzmann, M., Arver, S., Kalinchenko, S., Tishova, Y., & Morgentaler, A. (2015). Recommendations on the diagnosis, treatment and monitoring of hypogonadism in men. *The Aging Male*, 18(1), 5-15.
- [80 ]. MacDonald, S. M., & Burnett, A. L. (2021). Physiology of erection and pathophysiology of erectile dysfunction. *Urologic Clinics*, 48(4), 513-525.
- [81 ]. Mahindru, A., Patil, P., & Agrawal, V. (2023). Role of physical activity on mental health and well-being: A review. *Cureus*, 15(1).
- [82 ]. Marques, P., Skorupskaite, K., Rozario, K. S., Anderson, R. A., & George, J. T. (2022). Physiology of GNRH and gonadotropin secretion. *Endotext* [internet]. .
- [83 ]. Martín-Timón, I., Sevillano-Collantes, C., Segura-Galindo, A., & del Cañizo-Gómez, F. J. (2014). Type 2 diabetes and cardiovascular disease: have all risk factors the same strength?. *World journal of diabetes*, 5(4), 444.
- [84 ]. Maruhashi, T., & Higashi, Y. (2021). Pathophysiological association between diabetes mellitus and endothelial dysfunction. *Antioxidants*, 10(8), 1306.

- [85 ]. Merchant, R., Gandhi, G., & Allahbadia, G. N. (2011). In vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection for male infertility. *Indian Journal of Urology*, 27(1), 121-132.
- [86 ]. Miah, S., Tharakan, T., Gallagher, K. A., Shah, T. T., Winkler, M., Jayasena, C. N., ... & Minhas, S. (2019). The effects of testosterone replacement therapy on the prostate: a clinical perspective. *F1000Research*, 8.
- [87 ]. Mirza, S., Hossain, M., Mathews, C., Martinez, P., Pino, P., Gay, J. L., ... & Fisher-Hoch, S. P. (2012). Type 2-diabetes is associated with elevated levels of TNF-alpha, IL-6 and adiponectin and low levels of leptin in a population of Mexican Americans: a cross-sectional study. *Cytokine*, 57(1), 136-142.
- [88 ]. Monageng, E., Offor, U., Takalani, N. B., Mohlala, K., & Opuwari, C. S. (2023). A review on the impact of oxidative stress and medicinal plants on Leydig cells. *Antioxidants*, 12(8), 1559.
- [89 ]. Montague, D. K. (2002). Nonpharmacologic treatment of erectile dysfunction. *Reviews in Urology*, 4(Suppl 3), S9.
- [90 ]. Moustakli, E., Zikopoulos, A., Skentou, C., Bouba, I., Tsirka, G., Stavros, S., ... & Zachariou, A. (2023). Sperm mitochondrial content and mitochondrial DNA to nuclear DNA ratio are associated with body mass index and progressive motility. *Biomedicines*, 11(11), 3014.
- [91 ]. Muraleedharan, V., & Jones, T. H. (2010). Testosterone and the metabolic syndrome. *Therapeutic advances in endocrinology and metabolism*, 1(5), 207-223.

- [92 ]. Nakao, M., Shirotzuki, K., & Sugaya, N. (2021). Cognitive–behavioral therapy for management of mental health and stress-related disorders: Recent advances in techniques and technologies. *BioPsychoSocial medicine*, 15(1), 16.
- [93 ]. Nakshine, V. S., & Jogdand, S. D. (2023). A Comprehensive Review of Gestational Diabetes Mellitus: Impacts on Maternal Health, Fetal Development, Childhood Outcomes, and Long-Term Treatment Strategies. *Cureus*, 15(10).
- [94 ]. Narasimman, M., Sandler, M., Bernstein, A., Loloi, J., Saltzman, R. G., Bernie, H., & Ramasamy, R. (2024). A primer on the restorative therapies for erectile dysfunction: a narrative review. *Sexual medicine reviews*, qeae012.
- [95 ]. Nassar, G. N., & Leslie, S. W. (2018). *Physiology, testosterone*.
- [96 ]. Nisahan, B., Kumanan, T., Rajeshkannan, N., Peranantharajah, T., & Aravinthan, M. (2019). Erectile dysfunction and associated factors among men with diabetes mellitus from a tertiary diabetic center in Northern Sri Lanka. *BMC research notes*, 12, 1-6.
- [97 ]. Nomura, T., Kawae, T., Kataoka, H., & Ikeda, Y. (2018). Aging, physical activity, and diabetic complications related to loss of muscle strength in patients with type 2 diabetes. *Physical therapy research*, 21(2), 33-38.
- [98 ]. Oduwole, O. O., Huhtaniemi, I. T., & Misrahi, M. (2021). The roles of luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone and testosterone in spermatogenesis and folliculogenesis revisited. *International journal of molecular sciences*, 22(23), 12735.
- [99 ]. Park, H. J., Rhie, S. J., & Shim, I. (2023). The effects of physical exercise therapy on weight control: Its regulation of adipocyte physiology and metabolic capacity. *Journal of exercise rehabilitation*, 19(3), 141.



- [100]. Parmar, R. S., Verma, S., Pathak, V. K., & Bhadoria, A. S. (2022). Prevalence of erectile dysfunction in Type 2 diabetes mellitus (T2DM) and its predictors among diabetic men. *Journal of Family Medicine and Primary Care*, 11(7), 3875-3879.
- [101]. Peter-Riesch, B. (2016). The diabetic foot: the never-ending challenge. *Novelties in diabetes*, 31, 108-134.
- [102]. Pivonello, R., Menafrà, D., Riccio, E., Garifalos, F., Mazzella, M., De Angelis, C., & Colao, A. (2019). Metabolic disorders and male hypogonadotropic hypogonadism. *Frontiers in endocrinology*, 10, 345.
- [103]. Popoviciu, M. S., Kaka, N., Sethi, Y., Patel, N., Chopra, H., & Cavalu, S. (2023). Type 1 diabetes mellitus and autoimmune diseases: a critical review of the association and the application of personalized medicine. *Journal of Personalized Medicine*, 13(3), 422.
- [104]. Prizeman, K., Weinstein, N., & McCabe, C. (2023). Effects of mental health stigma on loneliness, social isolation, and relationships in young people with depression symptoms. *BMC psychiatry*, 23(1), 527.
- [105]. Rask-Madsen, C., & King, G. L. (2013). Vascular complications of diabetes: mechanisms of injury and protective factors. *Cell metabolism*, 17(1), 20-33.
- [106]. Ray, S., & Pramanik, S. (2020). Reproductive dysfunctions in males with type 2 diabetes mellitus: an updated review. *Diabetes*.
- [107]. Rokach, A., & Chan, S. H. (2023). Love and infidelity: Causes and consequences. *International journal of environmental research and public health*, 20(5), 3904.

- [108]. Rooney, K. L., & Domar, A. D. (2018). The relationship between stress and infertility. *Dialogues in clinical neuroscience*, 20(1), 41-47.
- [109]. Rotondo, J. C., Lanzillotti, C., Mazziotta, C., Tognon, M., & Martini, F. (2021). Epigenetics of male infertility: the role of DNA methylation. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 9, 689624.
- [110]. Roychoudhury, S., Chakraborty, S., Choudhury, A. P., Das, A., Jha, N. K., Slama, P., ... & Kesari, K. K. (2021). Environmental factors-induced oxidative stress: Hormonal and molecular pathway disruptions in hypogonadism and erectile dysfunction. *Antioxidants*, 10(6), 837.
- [111]. Russo, V., Chen, R., & Armamento-Villareal, R. (2021). Hypogonadism, type-2 diabetes mellitus, and bone health: a narrative review. *Frontiers in Endocrinology*, 11, 607240.
- [112]. Salama, I. I., Sami, S. M., Salama, S. I., Abdel-Latif, G. A., Aboulghate, A., Raslan, H. M., ... & El-Deeb, S. E. (2023). Impact of lifestyle modification on glycemic control and cognitive function among Type II diabetes mellitus patients. *Future Science OA*, 9(1), FSO835.
- [113]. Sami, W., Ansari, T., Butt, N. S., & Ab Hamid, M. R. (2017). Effect of diet on type 2 diabetes mellitus: A review. *International journal of health sciences*, 11(2), 65.
- [114]. Samsu, N. (2021). Diabetic nephropathy: challenges in pathogenesis, diagnosis, and treatment. *BioMed research international*, 2021(1), 1497449.
- [115]. Sand, M. S., Fisher, W., Rosen, R., Heiman, J., & Eardley, I. (2008). Erectile dysfunction and constructs of masculinity and quality of life in the multinational Men's

Attitudes to Life Events and Sexuality (MALES) study. *The journal of sexual medicine*, 5(3), 583-594.

[116]. Schofield, J. D., Liu, Y., Rao-Balakrishna, P., Malik, R. A., & Soran, H. (2016). Diabetes dyslipidemia. *Diabetes therapy*, 7, 203-219.

[117]. Schorr, E. N., & Treat-Jacobson, D. (2013). Methods of symptom evaluation and their impact on peripheral artery disease (PAD) symptom prevalence: a review. *Vascular Medicine*, 18(2), 95-111.

[118]. Sena, C. M., Pereira, A. M., & Seiça, R. (2013). Endothelial dysfunction—a major mediator of diabetic vascular disease. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-molecular basis of Disease*, 1832(12), 2216-2231.

[119]. Sengupta, P., & Cho, C. L. (2019). The pathophysiology of male infertility. In *Male infertility in reproductive medicine* (pp. 1-9). CRC Press.

[120]. Serwaa, D., Bello, F. A., Osungbade, K. O., Nkansah, C., Osei-Boakye, F., Appiah, S. K., ... & Owusu, E. (2021). Prevalence and determinants of low testosterone levels in men with type 2 diabetes mellitus; a case-control study in a district hospital in Ghana. *PLOS Global Public Health*, 1(12), e0000052.

[121]. Shabsigh, R., Arver, S., Channer, K. S., Eardley, I., Fabbri, A., Gooren, L., ... & Zitzmann, M. (2008). The triad of erectile dysfunction, hypogonadism and the metabolic syndrome. *International Journal of Clinical Practice*, 62(5), 791-798.

[122]. Sharma, A., & Shrivastava, D. (2022). Psychological problems related to infertility. *Cureus*, 14(10).

[123]. Sharma, M., & Leslie, S. (2023). Azoospermia. *StatPearls*.

- [124]. Shigehara, K., Izumi, K., Kadono, Y., & Mizokami, A. (2021). Testosterone and bone health in men: a narrative review. *Journal of Clinical Medicine*, 10(3), 530.
- [125]. Shigehara, K., Kato, Y., Izumi, K., & Mizokami, A. (2022). Relationship between testosterone and sarcopenia in older-adult men: a narrative review. *Journal of Clinical Medicine*, 11(20), 6202.
- [126]. Sizar, O., Leslie, S. W., & Schwartz, J. (2022). Male Hypogonadism.
- [127]. Słupecka-Ziemilska, M., Wychowański, P., & Puzianowska-Kuznicka, M. (2020). Gestational diabetes mellitus affects offspring's epigenome. Is there a way to reduce the negative consequences?. *Nutrients*, 12(9), 2792.
- [128]. Sooriyamoorthy, T., & Leslie, S. W. (2020). Erectile dysfunction.
- [129]. Souza, I. L. L. D., Ferreira, E. D. S., Vasconcelos, L. H. C., Cavalcante, F. D. A., & Silva, B. A. D. (2022). Erectile dysfunction: key role of cavernous smooth muscle cells. *Frontiers in Pharmacology*, 13, 895044.
- [130]. Stuppia, L., Franzago, M., Ballerini, P., Gatta, V., & Antonucci, I. (2015). Epigenetics and male reproduction: the consequences of paternal lifestyle on fertility, embryo development, and children lifetime health. *Clinical epigenetics*, 7, 1-15.
- [131]. Temidayo, S. O., & Du Plessis, S. S. (2018). Diabetes mellitus and male infertility. *Asian Pacific Journal of Reproduction*, 7(1), 6-14.
- [132]. Traish, A. M. (2023). Major cardiovascular disease risk in men with testosterone deficiency (hypogonadism): appraisal of short, medium and long-term testosterone therapy—a narrative review. *Sexual Medicine Reviews*, 11(4), 384-394.

- [133]. Treff, N. R., Eccles, J., Lello, L., Bechor, E., Hsu, J., Plunkett, K., ... & Tellier, L. C. (2019). Utility and first clinical application of screening embryos for polygenic disease risk reduction. *Frontiers in Endocrinology*, 10, 845.
- [134]. Tsujimura, A. (2013). The relationship between testosterone deficiency and men's health. *The world journal of men's health*, 31(2), 126.
- [135]. Ubhenin, A. E., Anura, F., Idris, R. I., & Innih, S. O. (2024). Erectile Dysfunction in Men with Diabetes: Pathophysiology and Treatment Approaches. *Journal of Applied Sciences and Environmental Management*, 28(6), 1719-1727.
- [136]. van Lankveld, J. J., Dewitte, M., Verboon, P., & van Hooren, S. A. (2021). Associations of intimacy, partner responsiveness, and attachment-related emotional needs with sexual desire. *Frontiers in Psychology*, 12, 665967.
- [137]. Verrotti, A., Prezioso, G., Scattoni, R., & Chiarelli, F. (2014). Autonomic neuropathy in diabetes mellitus. *Frontiers in endocrinology*, 5, 205.
- [138]. Vickery, A. (2022). 'It's made me feel less isolated because there are other people who are experiencing the same or very similar to you': Men's experiences of using mental health support groups. *Health & Social Care in the Community*, 30(6), 2383-2391.
- [139]. Vinik, A. I., Nevoret, M. L., Casellini, C., & Parson, H. (2013). Diabetic neuropathy. *Endocrinology and metabolism clinics*, 42(4), 747-787.
- [140]. von Schondorf-Gleicher, A., Mochizuki, L., Orvieto, R., Patrizio, P., Caplan, A. S., & Gleicher, N. (2022). Revisiting selected ethical aspects of current clinical in vitro fertilization (IVF) practice. *Journal of assisted reproduction and genetics*, 39(3), 591-604.

- [141]. Wang, C., & Swerdloff, R. S. (2022). Testosterone replacement therapy in hypogonadal men. *Endocrinology and Metabolism Clinics*, 51(1), 77-98.
- [142]. Wang, J., Bao, B., Feng, J., Zhao, Q., Dai, H., Meng, F., ... & Li, H. (2021). Effects of diabetes mellitus on sperm quality in the Db/Db mouse model and the role of the FoxO1 pathway. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, 27, e928232-1.
- [143]. Wittert, G., & Grossmann, M. (2022). Obesity, type 2 diabetes, and testosterone in ageing men. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 23(6), 1233-1242.
- [144]. Wondmkun, Y. T. (2020). Obesity, insulin resistance, and type 2 diabetes: associations and therapeutic implications. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*, 3611-3616.
- [145]. Yachmaneni Jr, A., Jajoo, S., Mahakalkar, C., Kshirsagar, S., & Dhole, S. (2023). A comprehensive review of the vascular consequences of diabetes in the lower extremities: current approaches to management and evaluation of clinical outcomes. *Cureus*, 15(10).
- [146]. Yafi, F. A., Jenkins, L., Albersen, M., Corona, G., Isidori, A. M., Goldfarb, S., ... & Hellstrom, W. J. (2016). Erectile dysfunction. *Nature reviews Disease primers*, 2(1), 1-20.
- [147]. Zańko, A., Siewko, K., Krętowski, A. J., & Milewski, R. (2022). Lifestyle, insulin resistance and semen quality as co-dependent factors of male infertility. *International journal of environmental research and public health*, 20(1), 732.