

Ανασκόπηση

Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος του άνδρα, οφειλόμενες στο σακχαρώδη διαβήτη

Α. Κόιου
 Η. Κατσίκης
 Ε. Καλαϊτζάκης
 Ε. Τιμαμπούλου
 Β. Ζουρνατζή
 Λ. Πανίδης

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο σακχαρώδης διαβήτης λόγω της χρόνιας διαδρομής του, προκαλεί διάφορες επιπλοκές. Από τις οδυνηρότερες επιπλοκές του που επιδεινώνουν την ποιότητα της ζωής του άνδρα είναι οι διαταραχές της λειτουργίας του αναπαραγωγικού συστήματος, οι οποίες αποδίδονται στον υπογοναδισμό. Ο υπογοναδισμός στο σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 θεωρείται υποθαλαμικής αιτιολογίας. Η αντίσταση στην ινσουλίνη, με τη συνυπάρχουσα κατά κανόνα παχυσαρκία, συνδέεται με αύξηση των προφλεγμονωδών κυτοκινών, ιδιαίτερα του TNF-α και της IL-1β, οι οποίες προκαλούν ελάττωση της έκκρισης της GnRH και μείωση των επιπέδων της FSH και της LH, με αποτέλεσμα τον υπογοναδοτροπικό υπογοναδισμό. Είναι ενδεχόμενο να εμπλέκονται και άλλοι παράγοντες οι οποίοι όμως δεν έχουν ακόμη διευκρινισθεί. Στο σακχαρώδη διαβήτη τύπου-1 πιστεύεται ότι η ινσουλινοπενία στο μη καλά ρυθμιζόμενο διαβήτη ελαττώνει τη διαθεσιμότητα της γλυκόζης στον εγκέφαλο και έτσι, καταστέλλεται η παλμική έκκριση της GnRH, ενώ παράλληλα εκδηλώνεται δυσλειτουργία των γοναδοτρόπων κυττάρων. Επιπλέον, η παρατεταμένη υπεργλυκαιμία προκαλεί μη ενζυμική γλυκοζυλίωση της LH και μεταβολή των λειτουργικών ή και των βιοχημικών ιδιοτήτων της ορμόνης, με αποτέλεσμα την εκδήλωση γοναδοτροπικής δυσλειτουργίας. Οι βλάβες των σπερματοζωαρίων αποδίδονται, κατά πάσα πιθανότητα, σε απευθείας δράση στον ορχικό ιστό. Σε πειραματόζωα με σακχαρώδη διαβήτη, προκαλούμενου από στρεπτοζοτοκίνη, διαπιστώθηκε καταστολή της λειτουργίας του υποθαλαμικού συστήματος KISS-1, το οποίο, εκτός των άλλων, προκαλεί και γοναδοτροπική ανεπάρκεια. Η υπολεπτιναιμία που είναι αποτέλεσμα της ινσουλινοπενίας στο σακχαρώδη διαβήτη τύπου-1, θεωρείται ότι συμμετέχει στην καταστολή του υποθαλαμικού συστήματος των κισσεπτινών, με επακόλουθο την έκπτωση της λειτουργικότητας του άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-γονάδες και την εκδήλωση των διαταραχών του αναπαραγωγικού συστήματος στους διαβητικούς άνδρες.

Όροι ευρετηρίου: σακχαρώδης διαβήτης στον άνδρα, αναπαραγωγικό σύστημα, άξονας υποθάλαμος-υπόφυση-γονάδες.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο σακχαρώδης διαβήτης είναι μεταβολική νόσος που χαρακτηρίζεται από υπεργλυκαιμία. Η υπεργλυκαιμία ενδέχεται να οφείλεται στην ελλιπή έκκριση ινσουλίνης, στη μειωμένη δραστηριότητά της, ή στο συνδυασμό και των δύο.

Μονάδα Ενδοκρινολογίας και Ανθρώπινης Αναπαραγωγής, Β' Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

Αλληλογραφία:
 Δημήτριος Πανίδης
 Ενδοκρινολόγος,
 Μητροπόλεως 119 546 22, Θεσσαλονίκη
 Τηλ.: 2310-992915 (8.00-13.30)
 2310-230333 (15.00-20.00)
 Κινητό: 6944528324
 E-mail: panidisd@med.auth.gr
 Κατατέθηκε: 10/01/09
 Εγκρίθηκε: 17/06/09

Η χρόνια υπεργλυκαιμία στο σακχαρώδη διαβήτη συνδυάζεται με μακροχρόνια βλάβη, δυσλειτουργία και ανεπάρκεια διαφόρων οργάνων. Ιδιαίτερα, προσβάλλονται τα αιμοφόρα αγγεία (μικροαγγειοπάθεια, μακροαγγειοπάθεια), οι οφθαλμοί, οι νεφροί, τα νεύρα και η καρδιά¹.

ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΤΥΠΟΥ-1

Επίδραση στον άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-όρχεις

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου-1 αφορά το 5-10%, περίπου, των διαβητικών ασθενών¹. Προσβάλλει, κυρίως νέα άτομα, είναι ινσουλινοεξαρτώμενος και εμφανίζει μακρύ χρονικό διάστημα διαδρομής, που του παρέχει τη δυνατότητα να εκδηλώσει διάφορες επιπλοκές, ανάλογα με τη ρυθμισή του.

Ο τύπος αυτός του σακχαρώδη διαβήτη έχει συνδυασθεί με διαταραχές της αναπαραγωγικής λειτουργίας και στους άνδρες και στις γυναίκες². Έχει διαπιστωθεί ότι η ελαττωμένη διαθεσιμότητα γλυκόζης στον εγκέφαλο στο μη καλά ρυθμιζόμενο σακχαρώδη διαβήτη τύπου-1 λόγω της ινσουλινοπενίας, καταστέλλει την κατά εκκριτικά επεισόδια έκκριση της εκλυτικής των γοναδοτροπικών υποθαλαμικής ορμόνης (GnRH). Άρρενες με σακχαρώδη διαβήτη τύπου-1 εμφανίζουν φυσιολογικά ή χαμηλά επίπεδα τεστοστερόνης και εκδηλώνουν ποικιλία απαντήσεων των γοναδοτρόπων κυττάρων στην εξωγενή χορήγηση GnRH³. Η ασυμφωνία των ευρημάτων σε διάφορες μελέτες αντανάκλα, ενδεχομένως, τις διαφορές των κριτηρίων στην επιλογή των ασθενών, στην ηλικία, στο βαθμό του μεταβολικού ελέγχου, στη διάρκεια του σακχαρώδη διαβήτη και στην έκταση των συμπτωματολογικών επιπλοκών⁴.

Συχνές αιμοληψίες για τον προσδιορισμό των εκκριτικών επεισοδίων της LH, σε καλά ρυθμισμένους και σε αρρυθμιστους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου-1, έδειξαν φυσιολογικά και συγκρίσιμα με την ομάδα ελέγχου εκκριτικά επεισόδια της LH. Εντούτοις, η δοκιμασία με εξωγενή χορήγηση GnRH αποκάλυψε ότι οι αρρυθμιστοι διαβητικοί εμφανίζουν ελάττωση του αριθμού και του εύρους των εκκριτικών επεισοδίων της LH, κατά 50%, με συνέπεια τη μείωση της μέσης τιμής των συγκεντρώσεων της ορμόνης αυτής στο αίμα⁴. Φαίνεται ότι στον αρρυθμιστο σακχαρώδη διαβήτη ελαττώνεται, αρχικά η de novo βιοσύνθεση της LH, που είναι απαραίτητη να εφοδιάσει τις αποθήκες των γοναδοτρόπων κυττάρων ύστερα από την πρώτη διέγερση με GnRH. Το γεγονός αυτό έχει ως αποτέλεσμα την επιλεκτική καταστολή του συνόλου των εκκριτικών επεισοδίων της LH⁴. Δεν είναι γνωστό εάν η κατάσταση αυτή είναι αναστρέψιμη. Μελέτες, όμως, σε πειραματικά προκαλούμενο ινσουλινοπενικό σακχαρώδη διαβήτη, όταν η διακοπή της ινσουλίνης διαρκούσε βραχύ χρονικό διάστημα και γινόταν πλήρης επαναχορήγηση της ορ-

μόνης, έδειξαν ότι η έκκριση της LH επανερχόταν στο φυσιολογικό. Φαίνεται, λοιπόν, ότι η ινσουλίνη ή και οι ινσουλινοεξαρτώμενες μεταβολές στη βιοδιαθεσιμότητα της γλυκόζης ρυθμίζουν τη συχνότητα και το εύρος των εκκριτικών επεισοδίων της LH και επομένως, της GnRH. Οι δράσεις αυτές ενισχύονται, δεν εξαρτώνται όμως από τα γοναδικά στεροειδή⁵.

Η παρουσία ινσουλινοπενικού περιβάλλοντος ενδέχεται να διαδραματίζει ζωτικό ρόλο στη δυσλειτουργία των γοναδοτρόπων κυττάρων της υπόφυσης στον αρρυθμιστο σακχαρώδη διαβήτη τύπου-1. Η σχετική έλλειψη της ινσουλίνης ελαττώνει, πιθανόν, τη συχνότητα των εκκριτικών επεισοδίων της GnRH. Έτσι, παρατηρείται αραίωση των μηνυμάτων της GnRH, που δέχεται η υπόφυση από τον υποθάλαμο, και εκδήλωση υπογοναδοτροπικού υπογοναδισμού⁴. Επιπλέον, όπως συμβαίνει με την παρατεταμένη αύξηση των επιπέδων της γλυκόζης στο αίμα, δημιουργείται περιβάλλον στο οποίο προάγεται η μη ενζυμική γλυκοζυλίωση των μορίων της LH μαζί με άλλα μόρια. Το γεγονός αυτό μεταβάλλει τις λειτουργικές ή και τις βιοχημικές ιδιότητες του γλυκοζυλιωμένου μορίου της LH, με αποτέλεσμα την εκδήλωση γοναδοτροπικής δυσλειτουργίας⁴. Σε καλά σχεδιασμένες μελέτες, σε πειραματικά πρότυπα διαβητικών προβάτων, υποστηρίχθηκε η θέση ότι η ινσουλίνη δρα στον εγκέφαλο και ρυθμίζει την έκκριση της GnRH⁶. Στο σημαντικό ερώτημα εάν η ινσουλίνη ασκεί την κεντρική της δράση στην έκκριση της GnRH άμεσα ή έμμεσα, μέσω της χρήσης της γλυκόζης, η απάντηση είναι ότι θεωρείται πιθανή η άμεση δράση της ινσουλίνης, δεδομένου ότι υποδοχείς της ορμόνης είναι διεσπαρμένοι διάχυτα στον εγκέφαλο και μάλιστα, σε σημεία που είναι σημαντικά για τον έλεγχο της έκκρισης της GnRH, όπως ο τοξοειδής πυρήνας και το μέσο φύμα⁷. Επιπλέον, υποδοχείς ινσουλίνης έχουν βρεθεί στα κατεχολαμινεργικά άκρα του υποθαλάμου⁸, σημεία όπου οι κατεχολαμινεργικοί νευροδιαβιβαστές ρυθμίζουν την έκκριση της GnRH στα πρόβατα⁹.

In vitro και in vivo μελέτες έδωσαν αποτελέσματα που στηρίζουν την άποψη ότι η ινσουλίνη στον εγκέφαλο επηρεάζει έντονα το μεταβολισμό στους νευρώνες, μέσω του τρικαρβοξυλικού κύκλου του Krebs στα μιτοχόνδρια¹⁰. Η σημασία της λειτουργικότητας των μιτοχονδρίων επισημάνθηκε και σε μελέτη, στην οποία τα χαμηλά επίπεδα τεστοστερόνης στους άνδρες και η κατεσταλμένη λειτουργία των μιτοχονδρίων προάγουν την αντίσταση στην ινσουλίνη¹¹.

Οι παραπάνω δυσλειτουργίες, που παρατηρούνται στο σακχαρώδη διαβήτη είναι ενδεχόμενο να οδηγούν στη διαταραχή της αναπαραγωγικής λειτουργίας. Είναι πιθανόν ότι ο σακχαρώδης διαβήτης δρα σε διάφορα επίπεδα του άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-γονάδες, όπως διαπιστώνεται από την ελαττωμένη ανταπόκριση

των γοναδοτροπινών στις κατάλληλες διεγερτικές δοκιμασίες, αλλά και από τις διαταραχές στην υπερμικροσκοπική δομή των σπερματοζωαρίων, που διαπιστώθηκαν με ηλεκτρονικό μικροσκόπιο. Η διαταραχή των σπερματοζωαρίων αποδίδεται, μάλλον, σε απευθείας δράση της νόσου στον ορχικό ιστό¹².

ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΤΥΠΟΥ 2

Εισαγωγή

Είναι γνωστό ότι η αναπαραγωγική ηλικία του άνδρα είναι ιδιαίτερα ευαίσθητη στις διαταραχές της μεταβολικής κατάστασης. Έτσι, δυσμενείς μεταβολικές καταστάσεις συνδυάζονται συχνά με διαταραχές της αναπαραγωγικής λειτουργίας¹³. Ο σακχαρώδης διαβήτης, ιδιαίτερα ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, κατατάσσεται στις χρόνιες παθήσεις που μπορούν να προκαλέσουν ελάττωση των επιπέδων της τεστοστερόνης, δηλαδή υπογοναδισμό¹⁴. Η επίπτωση του υπογοναδισμού αυξάνεται με την ηλικία και καθώς η διάγνωση του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, στην πλειονότητα των ανδρών, γίνεται ύστερα από την ηλικία των 40 ετών, παραμένει αβέβαιο εάν η ελάττωση της τεστοστερόνης οφείλεται στην ηλικία ή σχετίζεται με τον σακχαρώδη διαβήτη και τις επιπλοκές του^{15,16}.

Τα βιβλιογραφικά δεδομένα στηρίζουν τη θέση ότι υπάρχει βαθμιαία και σταθερή πτώση της τεστοστερόνης στα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, η οποία αρχίζει, πιθανόν, από την τρίτη δεκαετία¹⁷. Πρέπει να σημειωθεί ότι, εκτός από την ελάττωση των επιπέδων της τεστοστερόνης, οι επιπλοκές από άλλα όργανα ή συστήματα οργάνων επηρεάζουν τη σεξουαλική λειτουργία των ανδρών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Για παράδειγμα, οι βλάβες του αυτόνομου νευρικού συστήματος, συμπαθητικού και παρασυμπαθητικού, μπορεί να οδηγήσουν σε διαταραχές της εκσπερμάτισης και σε στυτική δυσλειτουργία. Επιπλέον, επηρεάζονται η διάθεση, οι σωματικές δυνατότητες, αλλά και οι σχέσεις με το άλλο φύλο¹⁸ και κατά συνέπεια, η ποιότητα ζωής του άνδρα.

Αίτια του υπογοναδισμού

Όπως αναφέρθηκε, υπάρχουν ακόμη κενά στην ερμηνεία των αιτιών του υπογοναδισμού των ανδρών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Τα περισσότερα πάντως βιβλιογραφικά δεδομένα στηρίζουν τη θέση ότι ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 συνδυάζεται με ελάττωση των επιπέδων της τεστοστερόνης. Η ελάττωση των επιπέδων της τεστοστερόνης αποδίδεται κυρίως στη μακροχρόνια πλημμελή ρύθμιση των επιπέδων της γλυκόζης, με αποτέλεσμα τη χρόνια υπεργλυκαιμία. Επιπλέον, αποδίδεται στην αντίσταση των ιστών στη δράση της ινσουλίνης. Η αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης επιδεινώνεται από την παχυσαρκία που παρατηρείται σε μεγάλο ποσοστό

ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.

Συμπερασματικά, ο υπογοναδισμός και η σεξουαλική δυσλειτουργία αποδίδονται στον αρρυθμιστο σακχαρώδη διαβήτη και στην υπεργλυκαιμία που προκαλεί, καθώς και στην αντίσταση στην ινσουλίνη. Φαίνεται όμως ότι οι μηχανισμοί που βρίσκονται κάτω από τις διαταραχές αυτές δεν οφείλονται μόνο στις αγγειακές και στις νευρολογικές επιπλοκές του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2¹³.

Αντίσταση στην ινσουλίνη

Η αντίσταση στην ινσουλίνη αποτελεί ίσως το χαρακτηριστικότερο στοιχείο του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2¹⁹. Αποτελεί, επίσης, συχνή εκδήλωση της παχυσαρκίας και μάλιστα της κεντρικής παχυσαρκίας²⁰⁻²².

Είναι πλέον αποδεκτό ότι η αντίσταση στην ινσουλίνη και η αντισταθμιστική υπερινσουλιναμία οδηγούν στην εμφάνιση διαφόρων βιοχημικών και κλινικών εκδηλώσεων. Έτσι, μία από τις βιοχημικές εκδηλώσεις του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 είναι τα χαμηλά επίπεδα τεστοστερόνης, όπως αποδείχθηκε σε αρκετές μελέτες^{17,18,23}.

Η τεστοστερόνη κυκλοφορεί στο αίμα είτε ως ελεύθερη, σε ποσοστό 2%, ή ως δεσμευμένη, σε ποσοστό 98%. Από το δεσμευμένο κλάσμα το 44% της τεστοστερόνης είναι συνδεδεμένο πολύ ισχυρά με μια β-σφαιρίνη, τη σφαιρίνη που δεσμεύει τις ορμόνες του φύλου (SHBG), και το 54%, περίπου, συνδέεται με μικρότερη συγγένεια με αλβουμίνη και άλλες πρωτεΐνες^{17,19}. Η αλβουμίνη έχει 1000 φορές ασθενέστερη σύνδεση με την τεστοστερόνη από εκείνη της SHBG. Για το λόγο αυτό, η τεστοστερόνη που συνδέεται με την αλβουμίνη αποσυνδέεται εύκολα στα τριχοειδή και αποτελεί, μαζί με την ελεύθερη τεστοστερόνη, το βιοδιαθέσιμο κλάσμα της τεστοστερόνης²⁴. Εξάλλου, το κλάσμα της τεστοστερόνης που είναι συνδεδεμένο με την SHBG αποτελεί απόθεμα τεστοστερόνης στην κυκλοφορία του αίματος.

Η SHBG είναι ετεροδιμερής γλυκοπρωτεΐνη με μοριακό βάρος 95kDa. Παράγεται στο ήπαρ και η συγκέντρωσή της στον ορό μεταβάλλεται από διάφορους παράγοντες. Συγκεκριμένα, η SHBG αυξάνεται από τα οιστρογόνα και τη θυροξίνη. Εξάλλου, τα επίπεδα της SHBG αυξάνονται με την ηλικία. Επιπλέον, οι τιμές της σφαιρίνης αυτής είναι υψηλές σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις, όπως η οξεία και η χρόνια ηπατική νόσος και ο υπογοναδισμός. Αντίθετα, τα επίπεδα της SHBG στον ορό ελαττώνονται από τα ανδρογόνα και τα κορτικοειδή. Ακόμη, ελαττώνονται στην παχυσαρκία και σε καταστάσεις απώλειας λευκόματος. Σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 παρατηρείται ελάττωση των επιπέδων της SHBG, μεγαλύτερη από εκείνη που αντιστοιχεί για την ηλικία και το δείκτη μάζας σώματος. Η SHBG, εκτός από την τεστοστερόνη, συνδέει με μικρότερη συγγένεια την οιστραδιόλη και την διυδρο-

τεστοστερόνη. Η τελευταία, κυκλοφορεί σε ελεύθερη μορφή σε ποσοστό 0,8%^{25,26}.

Τα χαμηλά επίπεδα της τεστοστερόνης και της SHBG συνδέονται με την αντίσταση στην ινσουλίνη και, ακόμη περισσότερο, με την εκδήλωση του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 στους ηλικιωμένους άνδρες^{27,28}. Εντούτοις, δεν έχει απόλυτα διευκρινισθεί αν η σχέση μεταξύ των χαμηλών επιπέδων της τεστοστερόνης, η σχέση δηλαδή του υπογοναδισμού και του σακχαρώδη διαβήτη είναι άμεση ή έμμεση, δεδομένου ότι δεν έχουν κατανοηθεί πλήρως οι αλληλεπιδράσεις των συγκεντρώσεων της τεστοστερόνης και της ινσουλίνης στο αίμα²⁹.

Πρέπει πάντως να σημειωθεί ότι ιδιαίτερη σημασία έχει ο καθορισμός της βαρύτητας και της φύσης του υπογοναδισμού. Απαιτείται δηλαδή να καθορισθεί εάν ο υπογοναδισμός είναι υπογοναδοτροπικός ή υπεργοναδοτροπικός. Εξίσου σημαντικός είναι και ο ορισμός του υπογοναδισμού. Ο ορισμός του υπογοναδισμού παραμένει σημείο αμφιλεγόμενο. Γενικά, ο υπογοναδισμός στον άντρα προσδιορίζεται ως κλινικό σύνδρομο το οποίο είναι αποτέλεσμα της ανεπαρκούς σύνθεσης φυσιολογικών συγκεντρώσεων τεστοστερόνης και φυσιολογικού αριθμού σπερματοζωαρίων από τους όρχεις, λόγω διακοπής σε κάποιο επίπεδο, της αρμονικής συνεργασίας του άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-όρχεις³⁰.

Ο καθιερωμένος τρόπος κατάταξης του υπογοναδισμού είναι:

- α) ο πρωτοπαθής υπογοναδισμός κατά τον οποίο η βλάβη αφορά τον όρχι και συνοδεύεται με αύξηση των επιπέδων της LH και ελάττωση των συγκεντρώσεων της τεστοστερόνης και
- β) ο δευτεροπαθής υπογοναδισμός ο οποίος χαρακτηρίζεται από ανεπάρκεια του άξονα υποθάλαμος-υπόφυση και συνοδεύεται από χαμηλά επίπεδα LH και τεστοστερόνης.

Είναι όμως δυνατόν η εκδήλωση του υπογοναδισμού να συνδυάζεται με επίπεδα γοναδοτροπικών μέσα στα φυσιολογικά όρια³⁰.

Τύπος του υπογοναδισμού

Η ύπαρξη υπογοναδοτροπικού υπογοναδισμού υποθαλαμικής αιτιολογίας, στο σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, αποκτά ιδιαίτερο ενδιαφέρον δεδομένου ότι σχετίζεται με την αντίσταση στην ινσουλίνη. Τα βιβλιογραφικά δεδομένα σε ανθρώπους και σε ποντικούς NIRKO (Neuron-specific Insulin Receptor Knock Out mice) στηρίζουν τη θέση της εμπλοκής του υποθαλάμου στον υπογοναδισμό^{17,31}. Επιπλέον, τα βιβλιογραφικά δεδομένα δείχνουν τη σημασία της αντίστασης στην ινσουλίνη, που εμφανίζεται στο σύνολο σχεδόν των διαβητικών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και της παχυσαρκίας που αφορά μεγάλο μέρος των ασθενών της ομάδας αυτής, για την εκδήλωση του υπογοναδοτροπικού υπογοναδισμού^{17,31}.

Ο συνδυασμός της παχυσαρκίας και της αντίστασης στην ινσουλίνη συνδέεται με αύξηση των επιπέδων των προφλεγμονωδών κυτοκινών στον ορό, όπως του παράγοντα νέκρωσης των όγκων-α (TNF-α), της ιντερλευκίνης-6 (IL-6), της ιντερλευκίνης-1β (IL-1β) και της C αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP). Επιπλέον, συνδέεται με αύξηση των συγκεντρώσεων των διαφόρων μορφών προσκόλλησης. Από τις ουσίες αυτές μόνον ο TNF-α και η IL-1β προκαλούν ελάττωση της έκκρισης της εκλυτικής των γοναδοτροπικών υποθαλαμικής ορμόνης και της LH, όπως διαπιστώθηκε σε *in vitro* μελέτες³². Τονίζεται, πάντως, ότι υπογοναδισμός διαπιστώθηκε και σε σημαντικό αριθμό λεπτόσωμων ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (31,3%), γεγονός που υποδηλώνει ότι και άλλοι παράγοντες, ενδεχομένως, εμπλέκονται εκτός από την παχυσαρκία¹⁷.

Τα μείζονα συμπτώματα του υπογοναδισμού ελέγχονται με ειδικό ερωτηματολόγιο. Ο υπογοναδισμός στην εφηβική ηλικία εκδηλώνεται με την απουσία σημείων έναρξης και εξέλιξης των δευτερογενών χαρακτηρισμών του φύλου. Εξάλλου, οι κλινικές εκδηλώσεις του υπογοναδισμού στον ενήλικα άνδρα περιλαμβάνουν μείωση του όγκου των όρχεων, αραίωση της δευτερογενούς τρίχωσης, ελάττωση της μυϊκής μάζας και ισχύος, αύξηση του σπλαχνικού λίπους, μείωση της σεξουαλικής διάθεσης (libido), ελάττωση της συχνότητας και της ποιότητας των στύσεων, έκπτωση της διανοητικής λειτουργίας, δυσθυμία, μείωση της οστικής πυκνότητας, αναιμία, υπογονιμότητα και γυναιομαστία^{33,34}.

Η στυτική δυσλειτουργία αποτελεί το συχνότερο σύμπτωμα στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, όσον αφορά τον υπογοναδισμό, και παρατηρείται σε ποσοστό υψηλότερο από το 70%¹⁹. Η στυτική δυσλειτουργία μπορεί να οφείλεται σε αγγειακά αίτια (διαβητική αγγειοπάθεια), σε βλάβη του αυτόνομου νευρικού συστήματος (διαβητική νευροπάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος), στον υπογοναδισμό ή στο συνδυασμό τους. Η επίπτωσή της αυξάνεται με την ηλικία και φαίνεται να σχετίζεται με τη διάρκεια του σακχαρώδη διαβήτη, με το βαθμό του μεταβολικού ελέγχου και με την παρουσία άλλων επιπλοκών του σακχαρώδη διαβήτη³⁵.

Σε διάφορες μελέτες υποστηρίχθηκε η ευεργετική δράση της χορήγησης θεραπείας υποκατάστασης με τεστοστερόνη σε διαβητικούς ασθενείς με υπογοναδισμό³⁶. Διαπιστώθηκε λοιπόν ότι η χορήγηση τεστοστερόνης βελτιώνει την αντίσταση στην ινσουλίνη, προάγει τον έλεγχο των επιπέδων της γλυκόζης στο αίμα, ελαττώνει την κοιλιακή παχυσαρκία και μειώνει τα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης στο αίμα, με αποτέλεσμα την ελάττωση του κινδύνου των καρδιαγγειακών επιπτώσεων³⁶. Ο μηχανισμός της ευεργετικής αυτής δράσης της τεστοστερόνης δεν έχει ακόμη διευκρινισθεί. Τα παραπάνω όμως ευρήματα δείχνουν τη σημασία του προσδι-

ορισμού των επιπέδων των ανδρογόνων στους διαβητικούς ασθενείς.

Εκτίμηση του υπογοναδισμού

Στη διάγνωση του υπογοναδισμού συμβάλλει το ιστορικό και η κλινική εξέταση του άνδρα. Η διάγνωση, όμως, τεκμηριώνεται με τον εργαστηριακό έλεγχο. Όπως αναφέρθηκε οι κλινικές εκδηλώσεις του υπογοναδισμού στον ενήλικα άνδρα περιλαμβάνουν μείωση του όγκου των όρχεων, αραιώση της δευτερογενούς τρίχωσης, ελάττωση της μυϊκής μάζας και ισχύος, αύξηση του σπλαχνικού λίπους, μείωση της σεξουαλικής διάθεσης (libido), ελάττωση της συχνότητας και της ποιότητας των στύσεων, έκπτωση της διανοητικής λειτουργίας, δυσθυμία, μείωση της οστικής πυκνότητας, αναιμία, υπογονιμότητα και γυναικομαστία^{34,37}.

Η τεκμηρίωση της διάγνωσης του υπογοναδισμού γίνεται με την ανεύρεση χαμηλών τιμών ολικής τεστοστερόνης στον ορό (ολική τεστοστερόνη <200ng/dl). Μετρήσεις της ελεύθερης τεστοστερόνης και της σφαιρίνης που δεσμεύει τις ορμόνες του φύλου απαιτούνται, σε ορισμένες περιπτώσεις, όπως η παχυσαρκία, όπου ελαττώνονται τα επίπεδα της SHBG, με αποτέλεσμα τη μείωση των τιμών της ολικής τεστοστερόνης, χωρίς όμως να επηρεάζονται οι συγκεντρώσεις της ελεύθερης τεστοστερόνης. Ακόμη, μετρήσεις της ελεύθερης τεστοστερόνης και της SHBG απαιτούνται κατά το γήρας, όπου αυξάνονται οι τιμές της SHBG, με συνέπεια την πολύ μεγαλύτερη ελάττωση της ελεύθερης από εκείνη της ολικής τεστοστερόνης. Αναγκαία κρίνεται επίσης η μέτρηση των γοναδοτροπινών για διαχωρισμό του πρωτοπαθούς από τον δευτεροπαθή υπογοναδισμό.

Πρέπει να σημειωθεί ότι για τη διάγνωση του υπογοναδισμού αντιμετωπίζονται συχνά δυσκολίες, δεδομένου ότι δεν υπάρχουν ειδικά κλινικά συμπτώματα και ομοφωνία για τον καθορισμό των επιπέδων της τεστοστερόνης που προσδιορίζουν τον ευγοναδισμό, τον υπογοναδισμό, ή τις οριακές καταστάσεις³⁷. Ακόμη, διαφοροποιούνται τα αποτελέσματα όταν χρησιμοποιούνται ως κριτήρια οι συγκεντρώσεις της ελεύθερης ή της ολικής τεστοστερόνης. Έτσι, σε μελέτη ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 διαπιστώθηκε ότι όταν χρησιμοποιήθηκαν ως δείκτης οι τιμές της ελεύθερης τεστοστερόνης, που μετρήθηκε είτε άμεσα ή ως δείκτης ελεύθερων ανδρογόνων, το ποσοστό των υπογοναδικών έφθανε το 33%, ενώ όταν χρησιμοποιήθηκαν ως δείκτης τα επίπεδα της ολικής τεστοστερόνης, το ποσοστό των υπογοναδικών ανέρχονταν στο 43,7%, με ψευδώς θετικά αποτελέσματα στο 36% και ψευδώς αρνητικά στο 12%¹⁷. Στη μελέτη αυτή τα κατώτερα φυσιολογικά όρια για την ολική τεστοστερόνη ήταν τα 300ng/ml, για την ελεύθερη τεστοστερόνη τα 50pg/ml (μετρήθηκε με την εξισορροπούμενη διάλυση) και για το δείκτη ελεύ-

θερων ανδρογόνων τα 64,8pg/ml. Σημειώνεται ότι η μέτρηση των επιπέδων της ελεύθερης τεστοστερόνης με ραδιοανοσολογικές μεθόδους δεν είναι αξιόπιστη και δεν πρέπει να χρησιμοποιείται³⁸.

Κατά τη μέτρηση των επιπέδων της FSH και της LH διαπιστώνονται σημαντικά χαμηλότερες τιμές στους υπογοναδικούς άνδρες με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, εύρημα που στηρίζει την άποψη του υπογοναδοτροπικού υπογοναδισμού, με τη διαταραχή να εντοπίζεται στον υποθάλαμο μάλλον και να μη σχετίζεται με το γλυκαιμικό έλεγχο, τη διάρκεια της νόσου, την παρουσία επιπλοκών του σακχαρώδη διαβήτη και την ύπαρξη παχυσαρκίας¹⁷. Έχει υποστηριχθεί ότι η συχνότητα του υπογοναδισμού στους άνδρες με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 είναι υψηλότερη με την πάροδο της ηλικίας^{17,39,40}. Η ελάττωση των επιπέδων της τεστοστερόνης εκδηλώνεται βαθμιαία και σταθερά με την πάροδο της ηλικίας. Η έναρξη του υπογοναδισμού γίνεται από την τρίτη δεκαετία της ζωής και η πτώση των τιμών της ολικής τεστοστερόνης ανά έτος κυμαίνεται από 0,5-2%, ενώ η αύξηση των συγκεντρώσεων της SHBG ανά έτος είναι 1,2%^{39,40}. Η κατανόηση των μεταβολικών επιπτώσεων της βαθμιαίας ελάττωσης των τιμών της τεστοστερόνης αποκαλύπτει, ενδεχομένως, το δυναμικό ρόλο των χαμηλών επιπέδων της ορμόνης αυτής στις μεταβολικές αλλαγές που παρατηρούνται με την πάροδο της ηλικίας, όπως είναι η κεντρική παχυσαρκία, ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 και οι προδιαβητικές καταστάσεις (αντίσταση στην ινσουλίνη, δυσανεξία στη γλυκόζη, μεταβολικό σύνδρομο)⁴¹.

ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ 1 ΚΑΙ ΜΕ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ 2

Καθώς μελετάται η χρόνια πορεία του σακχαρώδη διαβήτη, οι κλινικές, οι βιοχημικές και οι ορμονικές του εκδηλώσεις, καθώς και οι επιπτώσεις του σε διάφορα όργανα και συστήματα με αποτέλεσμα τις ποικίλες επιπλοκές, βελτιώνονται διαρκώς οι γνώσεις στην κατανόηση της νόσου αλλά και οι διαφορές μεταξύ του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 και τύπου 2.

Είναι γνωστό ότι η παχυσαρκία αυξάνει την αντίσταση στην ινσουλίνη, αυξάνει την πιθανότητα εκδήλωσης μεταβολικού συνδρόμου και σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, ελαττώνει τα επίπεδα της τεστοστερόνης και της SHBG και, σε συνδυασμό με την πάροδο της ηλικίας, οδηγεί στην ανάπτυξη υπογοναδοτροπικού υπογοναδισμού^{19-21,27,28}. Επειδή η παχυσαρκία αποτελεί την επιδημία του εικοστού πρώτου αιώνα, μεγάλο ποσοστό νέων ατόμων παρουσιάζει σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.

Έγιναν, λοιπόν, συγκριτικές μελέτες των επιπέδων της τεστοστερόνης σε νέους ασθενείς με σακχαρώδη

διαβήτη τύπου 1 και τύπου 2. Με τις μελέτες αυτές διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 εμφανίζουν φυσιολογικά επίπεδα ολικής τεστοστερόνης, φυσιολογικές ή αυξημένες τιμές SHBG και φυσιολογικές συγκεντρώσεις ελεύθερης τεστοστερόνης, FSH και LH. Αντίθετα, οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 εκδηλώνουν, συνήθως, υπογοναδοτροπικό υπογοναδισμό, με χαμηλότερα επίπεδα ολικής και ελεύθερης τεστοστερόνης και κατεσταλμένη διέγερση της LH από την GnRH^{42,43}. Η παχυσαρκία και η αντίσταση στην ινσουλίνη θεωρούνται από τους σημαντικότερους παράγοντες, που εμπλέκονται στη διαταραχή της λειτουργίας του άξονα υποθάλαμος-υπόφυση. Για την παχυσαρκία αναφέρεται ότι η αυξημένη δραστηριότητα της αρωματάσης του λιπώδη ιστού προκαλεί, σε μεγαλύτερο βαθμό, μετατροπή της τεστοστερόνης σε οιστραδιόλη, με αποτέλεσμα τα αυξημένα επίπεδα οιστραδιόλης να καταστρέφουν τη λειτουργία του άξονα υποθάλαμος-υπόφυση⁴³.

Ενδιαφέροντα ευρήματα διαπιστώθηκαν σε πειραματικά πρότυπα σακχαρώδη διαβήτη ο οποίος προκλήθηκε με στρεπτοζοτοκίνη. Στα πειραματικά αυτά πρότυπα μελετήθηκε το σύστημα των κισσπεπτινών (Kisspeptins)^{44,45}. Οι κισσπεπτίνες είναι οικογένεια πεπτιδίων που κωδικοποιούνται από το γονίδιο kiss-1 και περιλαμβάνουν τη μεταστίνη και την κισσπεπτίνη-10, οι οποίες καταγράφηκαν αρχικά ως πεπτίδια καταστολής των μετασπάσεων⁴⁶. Οι έρευνες στη συνέχεια, έδειξαν ότι το γονίδιο kiss αποτελεί σημαντικό στοιχείο του γοναδοτροπικού άξονα που μειώνεται στο σακχαρώδη διαβήτη των πειραματοζώων, ο οποίος προκαλείται από τη στρεπτοζοτοκίνη. Η ελάττωση αυτή οφείλεται, τουλάχιστον μερικώς, στην έντονη υπολεπτιναϊμία και οδηγεί σε καταστολή της γοναδοτροπικής λειτουργίας. Φαίνεται, λοιπόν ότι τουλάχιστον στα άρρενα πειραματοζώα- όταν παγιωθεί η κατάσταση του σακχαρώδη διαβήτη, προκαλείται καταστολή της λειτουργικότητας του υποθαλαμικού συστήματος που ελέγχεται από τις κισσπεπτίνες. Η διεργασία αυτή οδηγεί σε μειωμένη έκκριση των γοναδοτροπινών, για την οποία σε μεγάλο βαθμό, ευθύνεται η ελάττωση των επιπέδων της λεπτίνης^{13,47}.

ΑΝΑΣΤΡΟΦΗ ΕΚΣΠΕΡΜΑΤΙΣΗ

Στις επιπλοκές του σακχαρώδη διαβήτη που αφορούν τη σεξουαλική λειτουργία περιλαμβάνεται και η ανάστροφη εκσπερμάτιση. Ανάστροφη εκσπερμάτιση είναι η προώθηση του σπέρματος από την πρόσθια ουρήθρα στην ουροδόχο κύστη, επειδή ο έσω σφιγκτήρας της ουροδόχου κύστης βρίσκεται σε χάλαση τη στιγμή της εκσπερμάτισης⁴⁸.

Ανάμεσα στα αίτια που προκαλούν ανάστροφη εκσπερμάτιση συγκαταλέγεται και ο σακχαρώδης διαβήτης^{49,50}, παρατήρηση που έγινε από το 1963⁵¹. Όσον

αφορά το χρόνο εμφάνισης της επιπλοκής αυτής σε σχέση με την έναρξη του διαβήτη, σημειώνεται ότι η αναστροφή εκσπερμάτιση εμφανίζεται συνήθως σε ασθενείς που πάσχουν από τη νόσο για επτά ή περισσότερα χρόνια. Σπάνια, η αναστροφή εκσπερμάτιση εκδηλώνεται πριν από την εμφάνιση του σακχαρώδη διαβήτη.

Αιτία της αναστροφής εκσπερμάτισης στο σακχαρώδη διαβήτη είναι η βλάβη της νευρώσεως του εκσπερματιστικού συστήματος και του αυχένα της ουροδόχου κύστης. Η νευρώση του εκσπερματιστικού συστήματος και του αυχένα της ουροδόχου κύστης επιτελείται από το συμπαθητικό νευρικό σύστημα. Η λειτουργία του συμπαθητικού νευρικού συστήματος στην περιοχή αυτή αποσκοπεί στη διατήρηση κλειστού του έσω κυστικού σφιγκτήρα, με αποτέλεσμα η πρόσθια ουρήθρα να μετατρέπεται, προσωρινά, σε καθαρά γεννητικό πόρο. Οποιαδήποτε βλάβη του συμπαθητικού νευρικού συστήματος στην περιοχή αυτή έχει ως συνέπεια τη διατήρηση ανοικτού του έσω κυστικού σφιγκτήρα, με αποτέλεσμα τη δυνατότητα εμφάνισης αναστροφής εκσπερμάτισης⁵².

Η νευροπάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος είναι αποτέλεσμα της μακρόχρονης πλημμελούς ρύθμισης του σακχαρώδη διαβήτη και αφορά τόσο το συμπαθητικό όσο και το παρασυμπαθητικό σύστημα. Οι βλάβες του συμπαθητικού συστήματος της περιοχής οδηγούν σε αναστροφή εκσπερμάτιση, ενώ οι βλάβες του παρασυμπαθητικού συστήματος έχουν ως αποτέλεσμα τις διαταραχές της στυτικής λειτουργίας.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Ο σακχαρώδης διαβήτης αποτελεί πολύ συχνή μεταβολική νόσο που προσβάλλει και τα δύο φύλα κάθε ηλικίας. Η χρόνια διαδρομή του, σε συνδυασμό με την πλημμελή ρύθμιση, προκαλεί σωρεία επιπλοκών σε όλα τα συστήματα του οργανισμού. Οι επιπλοκές αυτές μπορούν να απειλήσουν τη ζωή (έμφραγμα μυοκαρδίου, εγκεφαλικό επεισόδιο, χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, διαβητική κετοξέωση) ή να χειροτερεύσουν την ποιότητα της ζωής (ακρωτηριασμός άκρων, απώλεια όρασης, αιμοκάθαρση στη χρόνια νεφρική ανεπάρκεια).

Από τις οδυνηρότερες, ίσως, επιπλοκές του σακχαρώδη διαβήτη οι οποίες χειροτερεύουν την ποιότητα της ζωής είναι αυτές που σχετίζονται με τις διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος. Για το λόγο αυτό έγιναν, και συνεχίζουν να γίνονται, πολλές μελέτες που αφορούν τις διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος λόγω σακχαρώδη διαβήτη. Η κατανόηση του μηχανισμού των υποκειμένων διαταραχών θα βοηθήσει στην αποτελεσματικότερη θεραπεία και στην ανακούφιση των ασθενών. Πρέπει, πάντως, να τονισθεί ότι μεγάλη σημασία έχει η πρόληψη των επιπλοκών με την καλή ρύθμιση του σακχαρώδη διαβήτη.

Summary

Koivu E, Katsikis I, Kalaitzakis E, Timamopoulou E, Zournatzi V, Panidis D.

Disturbances of male reproductive system due to diabetes mellitus

Helen Obstet Gynecol 21(3):222-230, 2009

Diabetes mellitus, due to its chronic duration, causes many complications. Among its most uncomplimentary long term complications which are an important cause of decreased life quality in diabetic men are the disorders of the reproductive function. The disorders of the reproductive function are attributed to the hypogonadism, which is caused by diabetes mellitus. Hypogonadotropic hypogonadism in type-2 diabetes mellitus is considered of hypothalamic etiology. Insulin resistance alongside of the usually concurrent obesity is related with increase in levels of proinflammatory cytokines and especially of TNF- α and IL-1 β , which cause decrease in GnRH secretion, decrease of FSH and LH, resulting to hypogonadotropic hypogonadism. It is also speculated the potential interference of additional unidentified up to now agents. In poorly controlled type-1 diabetes mellitus, insulinopenia is considered to reduce glucose availability to brain and thus pulsatile GnRH secretion is repressed, while dysfunction of pituitary gonadotropic cells is evident. Moreover, prolonged hyperglycemia causes nonenzymatic glycation of LH which changes its functional and biochemical properties, resulting in gonadotropic dysfunction. Defective semen may be attributed to a direct testicular effect. In streptozotocin induced diabetic rats a suppressed of function of hypothalamic KiSS-1 system was evident, which among others, causes gonadotropic deficiency. Hypoleptinemia, which is a result of insulinopenia in type-1 diabetes mellitus is considered to contribute to suppression of hypothalamic kisspeptin system, which in turn causes functional disturbance in hypothalamic-pituitary-gonadal axis, resulting in impaired sexual function in diabetic mellitus

Key words: *Diabetes mellitus in men, reproductive system, hypothalamic-pituitary-gonadal axis.*

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2008; 31:S55-S60.
2. Κόϊος Γ, Ζουρντζή Β, Κόϊου Α, Καλαϊτζάκης Ε, Πανίδης Δ. Διαταραχές του εμμηνορρυσιακού κύκλου από ενδοκρινικά και μεταβολικά νοσήματα: σακχαρώδης διαβήτης. Στο: Πανίδης Δ, Ζουρντζή Β, Δίνας Κ, Τζαφέττας Ι, εκδότες. Διαταραχές της ωοθυλακιορρηξίας και της εμμήνου ρύσεως: αίτια, διαγνωστική προσέγγιση και θεραπευτική αντιμετώπιση. Θεσσαλονίκη:Γράμμα, 2009:255-69.
3. Valimaki M, Liewendahl K, Nikkanen P, Pelkonen R. Hormonal changes in severely uncontrolled type (insulin dependent) diabetes mellitus. *Scand J Clin Lab Invest* 1991; 51:385-393.
4. Lopez-Alvarenga JC, Zarinan T, Olivares A, Gonzales-Barranco J, Veldhuis JD, Ulloa-Aguirre A. Poorly controlled type-1 diabetes mellitus in young men selectively suppresses LH secretory burst mass. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:5507-5515.
5. Bucholtz DC, Chiesa A, Pappano WN, Nagatani S, Tsukamura H, Maeda KI, Foster DL. Regulation of pulsatile LH secretion by insulin in the diabetic male lamb. *Biol Reprod* 2000; 62:1248-1255.
6. Tanaka T, Nagatani S, Bucholtz DC, Ohkura S, Tsukamura H, Maeda K, Foster DL. Central action of insulin regulates pulsatile LH secretion in the diabetic sheep model. *Biol Reprod* 2000; 62:1256-1261.
7. Van Houten M, Posner BI, Kopriwa BM, Brawer JR. *Science* 1980; 207:1081-1083.
8. Oliver EH, Sartin JL, Dieberg G, Rahe CH, Marple DN, Kempainen RJ. Effects of acute insulin deficiency on catecholamine and indolamine content and catecholamine turnover in microdissected hypothalamic nuclei in streptozotocin-diabetic rats. *Acta Endocrinol* 1989; 120:343-350.
9. Thiery JC, Martin GB. Neurophysiological control of the secretion of GnRH and LH in the sheep- a review. *Reprod Fertil Dev* 1991; 3:137-173.
10. Bessmann SP, Mohan C, Zaidise I. Intracellular site of insulin action: mitochondrial Krebs Cycle. *Biochemistry* 1986; 83:5067-5070.
11. Pitteloud N, Mootha VK, Dwyer AA, Hardin M, Lee H, Eriksson KF, Tripathy D, Yialamas M, Groop L, Elahi D, Hayes FJ. Relationship between testosterone levels, insulin sensitivity, and mitochondrial function in men. *Diabetes Care* 2005; 28:1636-1642.
12. Baccetti B, La Marca A, Piomboni P, Capitani S, Bruni E, Petraglia F, De Leo V. Insulin-dependent diabetes in men is associated with hypothalamo-pituitary disarrangement and with impairment semen quality. *Human Reprod* 2002; 17:2673-2677.
13. Castellano JM, Navarro VM, Fernandez-Fernandez R, Roa J, Vigo E, Pineda R, Dieguez C, Aguilar E, Pinilla L, Tena-Sempere M. Expression of hypothalamic kiss system and rescue of defective responses by kisspeptin in streptozotocin-induced diabetic male rats. *Diabetes* 2006; 55:2602-2610.
14. Farrel JB, Deshmukh A, Baghaie AA. Low testosterone and the association with type-2 diabetes. *The diabetes educator* 2008; 34:799-807.

15. Selvin E, Feinleib M, Rohrmann S, Rifai N, Nelson WG et al. Androgen and diabetes in men: results from third national health and nutrition examination survey (NHANES III). *Diabetes Care* 2007; 30:234-238.
16. Corona C, Mannucci E, Petrone L, et al. Association of hypogonadism and type-2 diabetes in men attending an outpatient erectile dysfunction clinic. *Int J Impot Res* 2006; 18:190-197.
17. Dhindsa S, Prabhakar S, Sethi M, Bandyopadhyay A, Chaudhuri A, Pandona P. Frequent occurrence of hypogonadotropic hypogonadism in type-2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:5462-5468.
18. Grossmann M, Thomas MC, Panayotopoulos S, Sharpe K. Low testosterone levels are common and associated with insuline resistance in men with diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:1834-1840.
19. Kapoor D, Aldred H, Clark S, Channer KS, Jones TH. Clinical and biochemical assessment of hypogonadism in men with type-2 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30:911-917.
20. Haffner SM, Valdez RA, Stern MP, Katz MS. Obesity, body fat distribution and sex hormones in men. *Int J Obes* 1993; 17:642-649.
21. Haffner SM. Sex hormone-binding protein, insulin resistance, hyperinsulinemia and non-insulin dependent diabetes. *Horm Res* 1996; 45:233-237.
22. Dunaif A. Insulin resistance and the PCOS: mechanisms and implications for pathogenesis. *Endocr Rev* 1997; 18:774-800.
23. Defay R, Papoz L, Barny S, Bonnot-Lours S, Caces E, Simon D. Hormonal status and NIDDM in the European and Melanesian populations of New Caledonia: a case-control study. The CALedonian DIAbetes mellitus (CALDIA) study group. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998; 22:927-934.
24. Pardridge WM. Serum bioavailability of sex steroid hormones. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 15:259-78.
25. Granner DK. Hormones of the Gonads. In: *Harp-er's Review of Biochemistry*. Lange, California, 1985, p. 570-586.
26. Barrett-Connor E, Khaw KT and Yen SS. Endogenous sex hormone levels in older adult men with diabetes mellitus. *Am J Epidemiol*. 1990; 132:895-901.
27. Tibblin G, Adlerberth A, Lindstedt G, Bjorntorp P. The pituitary –gonadal axis and health in elderly men:a study of men born in 1913. *Diabetes* 1996; 45:1605-1609.
28. Haffner SM, Shaten G, Stern MP, Smith GD, Kuller L. Low levels of SHBG and testosterone predict the development of NIDDM in men. *Am J Epidemiol* 1996; 143:889-897.
29. Stellato R, Feldman HL, Hamdy O, Horton SA, McKinlay JB. Testosterone, sex hormone-binding globulin, and the development of type-2 diabetes in middle-aged man: prospective results from the Massachusetts Male Aging Study (MMAS). *Diabetes Care* 2000; 23:490-494.
30. Yassin AA, Saad F. Testosterone and erectile dysfunction. *J Androl* 2008; 29:593-604.
31. Bruning JC, Gautam D, Burks DJ, Gillette J, Schubert M et al. Role of brain insulin receptor in control of body weight and reproduction. *Science* 2000; 289:2122-2125.
32. Watanobe H, Hayakawa Y. Hypothalamic interleukin -1 β and TNF- α , but not interleukin-6, mediate the endotoxin-induced suppression of the reproductive axis in rats. *Endocrinology* 2003; 144:4868-75.
33. Morley JE, Charlton E, Patrick P, Kaiser FE et al. Validation of a screening questionnaire for androgen deficiency in aging males. *Metabolism* 2000; 49:1239-1242.
34. Basaria S, Dobs AS. Hypogonadism and testosterone replacement in elderly men. *Am J Med* 2001; 110:563-572.
35. Fedele D, Coscelli C, Santeusano F, Bortolotti A, Chatenoud L. Erectile dysfunction in diabetic subjects in Italy (Gruppo italiano studio deficit erettile nei diabetici). *Diabetes Care* 1998; 21:1973-1977.
36. Kapoor D, Goodwin E, Channer KS, Jones TH. Testosterone replacement therapy improves insulin resistance, glycaemic control, visceral obesity and hypercholesterolaemia in hypogonadal men with type-2 diabetes. *Eur J Endocrinol* 2006; 154:899-906.
37. Wald M, Meacham RB, Ross LS, Niederberger CS. Testosterone replacement therapy for older men. *J Androl* 2006; 27:126-132.
38. Rosner W. An extraordinarily inaccurate assay for free testosterone is still with us. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:2903-2908.
39. Gray A, Feldman HA, McKinlay JB, Longcope C. Age, disease and changing sex hormone levels in middle-aged men: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73:1016-1025.
40. Harman SM, Metter EJ, Tobin JD, Pearson J, Blackman MR. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men: Baltimore Longitudinal Study of Aging (BLSA). *J Clin Edocrinol Metab* 2001; 86:724-731.
41. Araujo AB, Esche GR, Kupelian V, O'Donnell AB, Travison TG. Prevalence of symptomatic androgen deficiency in men. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:4241-4247.
42. Tomar R, Dhindsa S, Chaudhuri A, Mohanty P, Garg R, Dandona P. Contrasting testosterone con-

- centrations in type-1 and type-2 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29:1120-1122.
43. Chandel A, Dhindsa S, Topiwala S, Chaudhuri A, Dandona P. Testosterone concentration in young patients with diabetes. *Diabetes Care* 2008; 31:2013-2017.
44. Panidis D, Rousso D, Koliakos G, Kourtis A, Katsikis I, Farmakiotis D, Votsi E, Diamanti-Kandarakis E. Plasma metastin levels are negatively correlated with insulin resistance and free androgens in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2006; 85:1778-1783.
45. Votsi E, Rousso D, Katsikis I, Karkanaki A, Kita M, Panidis D. Kisspeptines: a multifunctional peptide system with a role in reproduction, cancer and the cardiovascular system. *Hippokratia* 2008; 12:205-210.
46. Ohtaki T, Shintani, Honda S, Matsumoto H, Hori A, Kanehashi K. Metastasis suppressor gene kiss-1 encodes peptide ligand of a G-protein-coupled receptor. *Nature* 2001; 411:613-617.
47. Castellano JM, Navarro VM, Roa J., Pineda R, SInchez-Garrido MA, GarcΓa-Galiano D, Vigo E, Dieguez C, Aguilar E, Pinilla L, Tena-Sempere M. Alterations in hypothalamic KiSS-1 system in experimental diabetes: early changes and functional consequences. *Endocrinology* 2008; ID:18845637.
48. Πανίδης Δ. Ανάστροφος εκσπερμάτισις. *Νοσοκ Χρον* 1974; 36:1-2.
49. Πανίδης ΚΔ, Παπαδήμας ΣΙ, Λισαίος ΛΓ, Ίγκκος ΓΔ. Ανάστροφος εκσπερμάτισις συνεπεία διαβητικής νευροπαθείας. *MMG* 1975; 3:352-354.
50. Πανίδης Δ, Καλαχάνης Ι, Ρούσσος Δ, Σκιαδόπουλος Σ, Στεργιόπουλος Κ, Μαυροματίδης Γ, Πεχλιβανίδης Κ, Μελεούνη Α, Καραγιάννης Β, Μαιμόπουλος Μ. Υπογονιμότητα λόγω ανάστροφης εκσπερμάτισης οφειλόμενης σε διαβητική νευροπάθεια. *Ελλην Διαβητολ Χρον* 1997; 10:167-170.
51. Green LF, Kelalis PP, Weeks RE. Retrograde ejaculation of semen due to diabetic neuropathy. *Fertil Steril* 1963; 14:617-620.
52. Kandeel FR, Koussa VK, Swerdloff RS. Male sexual function and its disorders: physiology, pathophysiology, clinical investigation, and treatment. *Endocr Rev* 2001; 22:342-388.