

Marek Derkacz¹, Iwona Chmiel-Perzyńska², Andrzej Nowakowski¹

¹Katedra i Klinika Endokrynologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

²Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Etiopatogeneza zaburzeń płodności wśród mężczyzn chorych na cukrzycę

Etiopathogenesis of fertility disorders in diabetic men

STRESZCZENIE

Zaburzenia płodności dotyczą około 15% par starających się o potomstwo. U około 30–50% par w wieku reprodukcyjnym przyczyną trudności z zajściem w ciążę są zaburzenia czynności męskiego układu rozrodczego. Wśród przyczyn męskiej niepłodności coraz częściej wymienia się cukrzycę, na którą choruje w Polsce około 400 tysięcy mężczyzn po 20. roku życia. Jak się szacuje, występowanie zaburzeń seksualnych może dotyczyć nawet co 2. mężczyzny chorego na cukrzycę. Do najczęściej wymienianych zaburzeń płodności w przebiegu tej choroby zalicza się: impotencję, zaburzenia funkcji jąder, zmniejszoną zdolność do zapłodnienia i ejakulację wsteczną. Ze względu na rosnącą zachorowalność, wcześniejsze występowanie cukrzycy i coraz częściej odkładaną w czasie decyzję o posiadaniu potomstwa, już w najbliższej przyszłości zaburzenia metaboliczne związane z cukrzycą mogą się stać jedną z częstszych przyczyn zaburzeń płodności wśród mężczyzn. (Diabet. Prakt. 2008, 9, 5: 227–232)

Słowa kluczowe: cukrzyca, powikłania cukrzycy, zaburzenia płodności, funkcje seksualne

ABSTRACT

Fertility disorders concern about 15% couples trying to have offspring. The causes of difficulty in getting

pregnant in 30–50% of couples are male reproductive system disorders. Nowadays diabetes is more often mentioned as a cause of male infertility. There are 400.000 men over the age of 20 years who suffer from diabetes in Poland. It is estimated that every second man who reports having erectile dysfunction has diabetes. The most often mentioned fertility disturbances in the course of diabetes are: impotence, disorders of testis function, decreased ability to fertilize and retrograde ejaculation.

Because the growing morbidity, earlier occurrence of diabetes and more often putting decision of having babies aside in time, metabolic disturbances in diabetes may become one of more frequent causes of fertility disorders in men. (Diabet. Prakt. 2008, 9, 5: 227–232)

Key words: diabetes, diabetic complications, fertility disorders, sexual functions

Wstęp

Niepłodność to częściowy bądź całkowity brak zdolności do wytwarzania funkcjonalnych lub żywych gamet. Niepłodność męska oznacza niemożność zapłodnienia, częściowy bądź całkowity brak zdolności do wytwarzania żywych plemników lub niezdolność do odbycia stosunku [1]. Zaburzenia płodności dotyczą 1 na 6 par starających się o potomstwo [2]. Coraz większe znaczenie przypisuje się zaburzeniom funkcji rozrodczych występującym u mężczyzn. Szacuje się, że u około 30–50% par w wieku reprodukcyjnym przyczyną niepłodności są właśnie zaburzenia czynności męskiego układu rozrodczego [3]. Wśród głównych przyczyn niepłodności, oprócz wieku, czynników środowiskowych,

Adres do korespondencji: dr med. Marek Derkacz

Klinika Endokrynologii UM w Lublinie

ul. Jaczewskiego 8, 20–954 Lublin

tel./faks: (081) 724 46 68

e-mail: marekderkacz@interia.pl

Diabetologia Praktyczna 2008, tom 9, 5, 227–232

Copyright © 2008 Via Medica

Nadesłano: 8.10.2008 Przyjęto do druku: 29.10.2008

stylu życia, wad układu moczowo-płciowego czy infekcji narządów miednicy mniejszej, coraz częściej wymienia się choroby ogólnoustrojowe, związane z nimi długotrwałe przyjmowanie leków, a także zaburzenia hormonalne. Cukrzyca i jej powikłania stanowią coraz częstszy problem medyczny. Na całym świecie każdego roku rośnie liczba nowych zachorowań, a diagnozy są stawiane w coraz młodszych grupach wiekowych. Szacuje się, że obecnie w Polsce na cukrzycę może chorować około 400 tysięcy mężczyzn po 20. roku życia. Do 2025 roku zachorowalność na cukrzycę wśród mężczyzn w wieku reprodukcyjnym najprawdopodobniej wzrośnie do około 500 tysięcy [4].

Cukrzyca a zaburzenia męskich funkcji seksualnych

Już na początku XX wieku cukrzycę wymieniano jako jedną z przyczyn zaburzeń funkcji seksualnych [5, 6]. Ich występowanie może dotyczyć nawet połowy mężczyzn chorych na cukrzycę. Do najczęściej wymienianych zaburzeń zalicza się: impotencję, zaburzenia funkcji jąder, zmniejszoną zdolność do zapłodnienia oraz ejakulację wsteczną [7]. Mimo częstego występowania zaburzeń seksualnych wśród chorych na cukrzycę, osoby te stanowią jedynie około 1% pacjentów zgłaszających się do ośrodków zajmujących się leczeniem bezpłodności [8]. Ze względu na wzrost zachorowalności i coraz wcześniejsze występowanie obu typów cukrzycy [9, 10] oraz odkładaną w czasie decyzję o posiadaniu potomstwa, już w najbliższej przyszłości zaburzenia metaboliczne związane z tą chorobą mogą się stać jedną z częstszych przyczyn zaburzeń płodności wśród mężczyzn.

Cukrzyca typu 1

Problem bezpłodności dotyczy głównie młodych mężczyzn chorych na cukrzycę typu 1. Każdego roku w populacji europejskiej obserwuje się około 3-procentowy wzrost zapadalności na ten typ cukrzycy, zwiększa się również liczba rozpoznań ustalonych już w okresie wczesnego dzieciństwa [9]. U ponad 90% chorych na cukrzycę typu 1 rozpoznanie choroby ustala się przed ukończeniem 30. roku życia [10]. Tezę, że występowanie cukrzycy w coraz młodszych grupach wiekowych wiąże się z pogorszeniem płodności, mogą potwierdzać wyniki badań eksperymentalnych przeprowadzanych na zwierzętach [11].

Cukrzyca typu 2

Rozpoczynająca się zwykle po 50. roku życia cukrzyca typu 2 prawdopodobnie będzie stanowiła

znacznie mniejszy problem dla prokreacji, bowiem w tym wieku na posiadanie potomstwa decyduje się mniejsza liczba mężczyzn. Należy się jednak liczyć z faktem, że poprzez wywołanie zaburzeń potencji choroba może w istotnym stopniu pogarszać jakość ich życia, a także być jedną z przyczyn depresji, która często współwystępuje w cukrzycy.

Etiopatogeneza zaburzeń funkcji seksualnych

Według Morano [12] istotnym czynnikiem, który niekorzystnie wpływa na erekcję, jest neuropatia włókien autonomicznych ciał jamistych prącia. W ciałach jamistych u chorych na cukrzycę cierpiących na zaburzenia erekcji obserwowano zmiany w morfologii autonomicznych włókien nerwowych. Bleustein i wsp. [13] opisali zaburzenia funkcji zarówno zmienilizowanych włókien nerwowych o dużej średnicy (odpowiedzialnych za prawidłowe odczuwanie bodźców, takich jak dotyk, zmiana ciśnienia czy wibracja), jak i aksonów o małej średnicy (odpowiedzialnych za prawidłowe odczuwanie bodźców termicznych) wśród chorych na cukrzycę. Wśród badanych pacjentów z cukrzycą i zaburzeniami erekcji znacznie częściej obserwowano zaburzenia czucia w obrębie żołądki prącia [14].

Według Yanga i wsp. [14] bardzo ważnym czynnikiem wśród wszystkich przyczyn zaburzeń funkcji seksualnych u chorych na cukrzycę są zaburzenia naczyniowe. Ich podstawą jest dysfunkcja śródbłonna naczyniowego (endotelium). Zaburzenia funkcji śródbłonna prowadzą do upośledzenia produkcji czynników regulujących stany skurczowe błony mięśniowej naczyń. Hiperglikemia — poprzez wpływ na produkcję endotelialnej syntazy tlenu azotu (NOS, *nitric oxide synthase*) — prowadzi do hamowania wytwarzania NO [15]. Według Morano i wsp. w przebiegu choroby dochodzi również do nadekspresji czynników wzrostowych śródbłonna naczyniowego (VEGF, *vascular endothelial growth factor*) oraz endoteliny 1, co dodatkowo nasila zaburzenia funkcji śródbłonna. Utrzymujące się stany hiperglikemiczne prowadzą do nasilenia zjawiska stresu oksydacyjnego oraz do zaburzeń w produkcji i działaniu hormonów, czynników wzrostu i cytokin.

Według Mallidisa i wsp. [16] istotny wpływ na występowanie zaburzeń płodności wśród mężczyzn wywierają końcowe produkty zaawansowanej glikacji (AGE, *advanced glycation end product*), których większe stężenia obserwuje się w jądrach, najądrzach i nasieniu u chorych na cukrzycę, w porównaniu ze zdrowymi mężczyznami [16]. Produkty AGE, wią-

ząc się ze swoistymi receptorami w błonie komórkowej (RAGE), prowadzą do aktywacji głównego enzymu odpowiedzialnego za powstawanie wolnych rodników tlenowych — NADPH-oksydazy, co skutkuje nasileniem zjawiska stresu oksydacyjnego [17]. Ponadto, jak sugerują Amaral i wsp., stres oksydacyjny związany z cukrzycą może niekorzystnie wpływać na funkcję mitochondriów zlokalizowanych w komórkach jąder, co może stanowić przyczynę zaburzeń funkcji rozrodczych wśród chorych na cukrzycę [7].

Jak twierdzą Vrentzos i wsp. [18], dodatkowym czynnikiem zwiększającym ryzyko wystąpienia zaburzeń erekcji jest dyslipidemia, często współwystępująca w cukrzycy. Hiperlipidemia może zaburzać funkcje seksualne poprzez upośledzenie funkcji komórek śródbłonna i mięśni gładkich prącia. Utlenione lipoproteiny o niskiej gęstości (LDL, *low density lipoprotein*) niekorzystnie wpływają na relaksację ciał jamistych prącia, co utrudnia napływ krwi i wystąpienie erekcji. Wysokie stężenie cholesterolu całkowitego w surowicy krwi i niskie frakcji stężenie lipoprotein o dużej gęstości (HDL, *high density lipoprotein*) wiążą się z dużym ryzykiem zaburzeń erekcji [18].

U pacjentów z cukrzycą i zaburzeniami erekcji opisywano również występowanie podwyższonego stężenia homocysteiny, w porównaniu z mężczyznami chorymi na cukrzycę bez zaburzeń erekcji. Homocysteina jest niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju miażdżycy. W badaniu *Eurodiab Prospective Complications Study* oraz w badaniu przeprowadzonym przez Wotherspooona i wsp. wykazano, że zwiększone stężenia homocysteiny występujące w przebiegu cukrzycy wiążą się z częstszym występowaniem powikłań o charakterze mikro- i makronaczyniowym, wzrostem ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych, mikroalbuminurią, a także z rozwojem retinopatii proliferacyjnej i nieproliferacyjnej [19, 20]. Jak sugerują autorzy cytowanego badania *Eurodiab Prospective Complications Study*, homocysteinemia może być również traktowana jako czynnik ryzyka zaburzeń erekcji u chorych na cukrzycę [20].

Wpływ leków na funkcje seksualne

Długi czas trwania choroby oraz leki często stosowane w terapii powikłań sercowo-naczyniowych towarzyszących cukrzycy zwiększają ryzyko zaburzeń erekcji, a stosowanie niektórych preparatów kardjologicznych może wpływać na funkcje seksualne chorych (zwłaszcza powszechnie stosowane preparaty

z grupy leków β -adrenolitycznych oraz diuretyki tiazydowe) [21, 22]. Jednak w opublikowanym w 2007 roku badaniu ONTARGET/TRANSCEND, w którym uczestniczyło 1357 pacjentów, wykazano jedynie niekorzystny wpływ leków z grupy antagonistów wapnia. Nie wykazano związku między występowaniem zaburzeń erekcji a stosowaniem preparatów z takich grup, jak leki β -adrenolityczne, diuretyki, inhibitory konwertazy angiotensyny, antagoniści receptora angiotensynowego typu 1 (AT-1) i α -adrenolityki [23]. Być może stwierdzony w powyższym badaniu brak niekorzystnego oddziaływania większości środków farmakologicznych stosowanych w leczeniu nadciśnienia tętniczego wiąże się ze stosowaniem coraz bardziej selektywnych preparatów nowej generacji, a także tendencją do stosowania kilku leków w mniejszych dawkach. Poza tym zastrzeżenie kryteriów diagnostycznych i wskazań do rozpoczęcia farmakoterapii w przypadku nadciśnienia tętniczego powoduje opóźnienie powstawania powikłań narządowych, które również mogą być przyczyną zaburzeń erekcji. Dostępne w piśmiennictwie dane sugerują, że stosowanie leków z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny i antagonistów receptora AT-1 może nawet poprawiać funkcje seksualne, między innymi poprzez polepszenie perfuzji w ciałach jamistych prącia i wzrost aktywności seksualnej [24–26]. Wydaje się jednak, że zagadnienie to wymaga przeprowadzenia dalszych badań obserwacyjnych.

Zaburzenia erekcji

Do najczęściej wymienianych przyczyn zaburzeń płodności w przebiegu cukrzycy zalicza się zaburzenia erekcji. Prawidłowa erekcja jest złożonym zjawiskiem neurowaskularnym, uwarunkowanym prawidłową funkcją neuronalną, sprawnym układem naczyniowym i brakiem patologii w tkankach ciał jamistych prącia [27]. Natomiast zaburzenia erekcji są stanem utrzymującej się niezdolności do osiągnięcia i utrzymania wzwodu mimo odpowiedniej stymulacji seksualnej. W populacji ogólnej objawy dotyczą najczęściej mężczyzn po 40. roku życia. W przypadku chorych na cukrzycę zaburzenia wzwodu zazwyczaj rozpoczynają się o 10–15 lat wcześniej i jak donoszą Selvin i wsp., mogą występować nawet u 50% osób z cukrzycą [28]. Zaburzenia erekcji obserwuje się również w grupie młodych mężczyzn z rozpoznaną cukrzycą typu 1. Częstość występowania zaburzeń erekcji według Demira i wsp. [29] wzrasta wraz z czasem trwania choroby i zależy od stopnia wyrównania metabolicznego cukrzycy.

Zmiany strukturalne męskich narządów płciowych

Zaburzenia metaboliczne związane z hiperglikemią mogą prowadzić do zmian strukturalnych męskich narządów płciowych. W przebiegu cukrzycy opisywano częstsze występowanie choroby Peyroniego (PD, *Peyroni disease*), będącej jedną z przyczyn zaburzeń erekcji. Jak twierdzą Tefekli i wsp. [30], stwardnienie ciał jamistych prącia może występować nawet u 11% mężczyzn z cukrzycą trwającą ponad 5 lat.

U pacjentów z wieloletnią cukrzycą opisywano częstsze niż w populacji ogólnej przypadki zwapnienia nasieniowodów [31, 32], co także może stanowić jedną z przyczyn zaburzeń płodności w tej grupie chorych. Zaburzenia gospodarki węglowodanowej mogą również prowadzić do regresji i spadku całkowitej masy gruczołu krokowego, który rozwija się w okresie dojrzewania. W modelu cukrzycy doświadczalnej u szczurów stwierdzono redukcję wielkości nabłonka gruczołowego z jednoczesną transformacją komórek groniastych do prymitywnych komórek sześciennych, z mniej widocznymi granulakami i pęcherzykami wydzielniczymi. Jednocześnie obserwowano wzrost objętości przestrzeni śródmiąższowej. Powyższe zmiany nie wiązały się jednak z całkowitym zniesieniem czynności wydzielniczej gruczołu. Podawanie insuliny młodym samcom tylko częściowo zapobiegało niekorzystnemu wpływowi cukrzycy na komórki prostaty [33].

W literaturze opisywano również zmiany zachodzące w najądrzach, jądrach i produkowanych przez nie gametach. Cukrzyca u szczurów wywołana podaniem streptozocyny w okresie przedpokwitaniowym wiązała się nie tylko z mniejszą ogólną masą ciała, ale również z mniejszą całkowitą masą najądrzy w zakresie głowy, trzonu i ogona. Natomiast podawanie insuliny zapobiegało niekorzystnemu wpływowi cukrzycy na rozwijające się komórki najądrzy [34]. W modelu doświadczalnym obserwowano także zmniejszenie średnicy kanalików nasienych z jednoczesnym pogrubieniem błony podstawnej oraz występowanie większego odsetka plemników z uszkodzonym DNA [35]. Według El Atata i wsp. [36] cukrzyca może również prowadzić do zawału jąder, będącego najprawdopodobniej następstwem zmian mikroangiopatycznych wywołanych wieloletnim procesem chorobowym.

Cukrzyca a jakość nasienia

Liczba plemników w nasieniu jest jednym z najważniejszych kryteriów w określaniu męskiej

płodności. W modelu cukrzycy doświadczalnej obserwowano spadek liczby plemników oraz mniejszą ruchliwość gamet, w porównaniu z grupą kontrolną. Plemniki cechowały się mniejszą zdolnością do zapłodnienia, co potwierdził mniejsza o 20% liczba blastocyst otrzymanych w wyniku zapłodnienia [37].

Niekorzystny wpływ cukrzycy na komórki rozrodcze potwierdzono w badaniach przeprowadzonych z udziałem ludzi. W nasieniu mężczyzn chorych na cukrzycę stwierdzano istotnie większy odsetek plemników z uszkodzeniami zarówno w obrębie jądrowego, jak i mitochondrialnego DNA (nDNA i mDNA), w porównaniu z osobami bez zaburzeń gospodarki węglowodanowej. Jak się przypuszcza, patologia ta może wywierać istotny wpływ na funkcje rozrodcze mężczyzn chorych na cukrzycę [38]. Z kolei w badaniach Delfino i wsp. [8] stwierdzono również wyższe stężenie fruktozy w nasieniu chorych na cukrzycę, w porównaniu z nasieniem zdrowych mężczyzn.

Zaburzenia wydzielania hormonów płciowych

Jak piszą Corona i wsp., zaburzenia metaboliczne w przebiegu cukrzycy mogą także prowadzić do zaburzeń funkcji hormonalnej jąder. U około 25% mężczyzn z cukrzycą typu 2 i współistniejącymi zaburzeniami erekcji dochodzi do hipogonadyzmu (spadek stężenia całkowitego testosteronu w surowicy krwi poniżej dolnej granicy normy), co najprawdopodobniej wiąże się z upośledzonym wydzielaniem hormonu luteinizującego (LH, *luteinizing hormone*) [39]. Z kolei według Ballestera i wsp. [40] spadek ilości nasienia i upośledzenie płodności mogą być także związane z redukcją stężeń hormonu folikulotropowego (FSH, *follicle stimulating hormone*), będącego następstwem deficytu bądź zmniejszenia stężenia insuliny. W modelu eksperymentalnej cukrzycy oprócz redukcji stężenia LH, FSH i testosteronu obserwowano również zmniejszenie aktywności enzymów produkowanych przez komórki Leydiga — dehydrogenaz 3- β - i 17- β -hydroksysteroidowej. Jak sugerują Sudha i Valli, najprawdopodobniej główną przyczyną zaburzeń funkcji komórek Leydiga w cukrzycy jest upośledzenie czynności osi przysadka–gonady [41]. W komórkach Leydiga w przebiegu cukrzycy stwierdzono znacznie mniejszą ekspresję genu dla dehydrogenazy 3- β -hydroksysteroidowej, w porównaniu z grupą kontrolną. Enzym ten jest katalizatorem w procesie syntezy progesteronu z pregnenolonu, 17-hydroksyprogesteronu z 17-hydroksypregnenolonu i androstenendionu z dehydroepiandrosteronu. W badaniu przeprowadzo-

nym przez Kima i Moleya stwierdzono również mniejszą ekspresję genów dla białek GLUT 8 i GLUT 9b, będących transporterami glukozy, oraz brak ekspresji genu dla białka GLUT 9a [42]. Nie wykazano natomiast różnicy w ekspresji genów dla GLUT 1, 3 i 5. Zaburzenie transportu glukozy przez powyższe transportery może wpływać na prawidłową spermatogenezę, steroidogenezę i funkcje plemników. Zmniejszona produkcja testosteronu przez komórki jąder może być również wynikiem braku stymulującego działania insuliny na komórki Leydiga [43]. Według Fushimiego i wsp. lepsze wyrównanie metaboliczne pacjentów wiąże się z wyższym stężeniem wolnego testosteronu w surowicy krwi, a korzystny wpływ na syntezę testosteronu w komórkach Leydiga wywiera również insulina podawana egzogenicznie [43]. Jak twierdzą Nakanishi i wsp., zaburzeniom potencji występującym wśród chorych na cukrzycę często towarzyszy zmniejszenie libido [26].

Zaburzenia ejakulacji

Wśród chorych na cukrzycę również częściej obserwuje się czynnościowe zaburzenia ejakulacji. Według Delfino i wsp. ejakulację wsteczną, polegającą na wytrysku nasienia skierowanym wstecznie w kierunku pęcherza moczowego, rozpoznaje się u około 30% mężczyzn chorych na cukrzycę, leczonych z powodu niepłodności [8]. W rozpoznaniu tego zaburzenia pomocne jest oznaczenie objętości ejakulatu oraz badanie moczu w kierunku obecności w nim plemników. Rozpoznanie można ustalić w przypadku stwierdzenia aspermii (ilość nasienia w 1 porcji ejakulatu < 0,5 ml) oraz obecności plemników w próbce moczu uzyskanej tuż po stosunku [44, 45].

Podsumowanie

Na podstawie dotychczas przeprowadzonych badań wydaje się, że zarówno cukrzyca, jak i stopień jej wyrównania mogą znacząco wpływać na funkcje rozrodcze u mężczyzn. Wyższe średnie wartości glikemii na czczo, glikemii popołudniowej, a także stężenia hemoglobiny glikowanej — co jest równoznaczne ze złym wyrównaniem metabolicznym — dodatkowo korelują z częstością występowania zaburzeń płodności [20]. Podobny wpływ wywierają zaburzenia lipidowe [18, 19]. Również pogorszenie parametrów nasienia, które występuje w cukrzycy [42], może być przyczyną coraz częstszych zaburzeń płodności wśród mężczyzn. Wydaje się zatem, że w profilaktyce występowania zaburzeń funkcji seksualnych, a więc również zaburzeń płodności, niezwykle istotne są wczesna diagnostyka cukrzycy oraz wdrożenie lecze-

nia, którego celem jest jak najlepsze wyrównanie metaboliczne, co w konsekwencji skutkuje opóźnieniem powstawania powikłań choroby.

PIŚMIENNICTWO

1. Komender J., Mossakowski M.J., Orłowski T. i wsp. *Wielki słownik medyczny (praca zbiorowa)*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1996; 844.
2. Schmidt L., Munster K. Infertility, involuntary infecundity, and the seeking of medical advice in industrialized countries 1970–1992: a review of concepts, measurements and results. *Hum. Reprod.* 1995; 10: 1407–1418.
3. Bakalczuk G., Jakiel G., Bakalczuk S. Leczenie bezpłodności i zaburzeń erekcji — nowe spojrzenie u progu XXI w. *Przew. Lek.* 2002; 5: 32–33.
4. King H., Aubert R.E., Herman W.H. Global burden of diabetes, 1995–2025. Prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 1998; 21: 1414–1431.
5. Von Noorden C. *Die Zuckerkrankheit und ihre Behandlung*. August Hirschwald, Berlin 1903.
6. Naunyn B. *Der diabetes mellitus*. Alfred Holder, Vienna 1906.
7. Amaral S., Oliveira P.J., Ramalho-Santos J. Diabetes and the impairment of reproductive function: possible role of mitochondria and reactive oxygen species. *Curr. Diabetes Rev.* 2008; 4: 46–54.
8. Delfino M., Imbrogno N., Elia J., Capogreco F., Mazzilli F. Prevalence of diabetes mellitus in male partners of infertile couples. *Minerva Urol. Nefrol.* 2007; 59: 131–135.
9. EURODIAB. Variation and trends in incidence of childhood diabetes in Europe. EURODIAB ACE Study Group. *Lancet* 2000; 355: 873–876.
10. Williams G., Pickup J. *Handbook of Diabetes*. Blackwell Publishing, Massachusetts 2004.
11. Frenkel G.P., Homonnai Z.T., Drasin N., Sofer A., Kaplan R., Kraicer P.F. Fertility of the streptozotocin-diabetic male rat. *Andrologia* 1978; 10: 127–136.
12. Morano S. Pathophysiology of diabetic sexual dysfunction. *J. Endocrinol. Invest.* 2003; 26: 65–69.
13. Bleustein C.B., Arezzo J.C., Eckholdt H., Melman A. The neuropathy of erectile dysfunction. *Int. J. Impot. Res.* 2002; 14: 433–439.
14. Yang R., Dai Y.T., Sun Z.Y. Vascular factors in the pathogenesis of diabetic erectile dysfunction. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2007; 13: 255–259.
15. De Vriese A.S., Verbeuren T.J., Van de Voorde J., Lameire N.H., Vanhoute P.M. Endothelial dysfunction in diabetes. *Br. J. Pharmacol.* 2000; 130: 963–974.
16. Mallidis C., Agbaje I., Rogers D. Distribution of the receptor for advanced glycation end products in the human male reproductive tract: prevalence in men with diabetes mellitus. *Hum. Reprod.* 2007; 22: 2169–2177.
17. Wautier M.P., Chappey O., Corda S., Stern D.M., Schmidt A.M., Wautier J.L. Activation of NADPH oxidase by AGE links oxidant stress to altered gene expression via RAGE. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2001; 280: E685–E694.
18. Vrentzos G.E., Paraskevas K.I., Mikhailidis D.P. Dyslipidemia as a risk factor for erectile dysfunction. *Curr. Med. Chem.* 2007; 14: 1765–1770.
19. Soedamah-Muthu S.S., Chaturvedi N., Teerlink T., Idzior-Walus B., Fuller J.H., Stehouwer C.D. Eurodiab Prospective Complications Study Group: plasma homocysteine and microvascular and macrovascular complications in type 1 diabetes: a cross-sectional nested case-control study. *J. Intern. Med* 2005; 258: 450–459.
20. Wotherspoon F., Laight D.W., Browne D.L. i wsp. Plasma homocysteine, oxidative stress and endothelial function in patients

- with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria. *Diabet. Med.* 2006; 23: 1350–1356.
21. Baldé N.M., Diallo A.B., Baldé M.C. i wsp. Erectile dysfunction and diabetes in Conakry (Guinea): frequency and clinical characteristics from 187 diabetic patients. *Ann. Endocrinol.* 2006; 67: 338–342.
 22. Reffelmann T., Klöner R.A. Sexual function in hypertensive patients receiving treatment. *Vasc. Health Risk Manag.* 2006; 2: 447–455.
 23. Böhm M., Baumhäkel M., Probstfield J.L. i wsp. ONTARGET/TRANSCEND-Investigators. Sexual function, satisfaction, and association of erectile dysfunction with cardiovascular disease and risk factors in cardiovascular high-risk patients: substudy of the ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE-INtolerant Subjects with Cardiovascular Disease (ONTARGET/TRANSCEND). *Am. Heart J.* 2007; 154: 94–101.
 24. Fogari R., Zoppi A. Effect of antihypertensive agents on quality of life in the elderly. *Drugs Aging* 2004; 21: 377–393.
 25. Düsing R. Sexual dysfunction in male patients with hypertension: influence of antihypertensive drugs. *Drugs* 2005; 65: 773–786.
 26. Nakanishi S., Yamane K., Kamei N., Okubo M., Kohno N. Erectile dysfunction is strongly linked with decreased libido in diabetic men. *Aging Male* 2004; 7: 113–119.
 27. Giuliano F.A., Rampin O., Benoit G., Jardin A. Neural control of penile erection. *Urol. Clin. North Am.* 1995; 22: 747–766.
 28. Selvin E., Burnett A.L., Platz E.A. Prevalence and risk factors for erectile dysfunction in the US. *Am. J. Med.* 2007; 120: 151–157.
 29. Demir T., Cömlekci A., Demir O i wsp. A possible new risk factor in diabetic patients with erectile dysfunction: homocysteinemia. *J. Diabet. Complic.* 2008 (doi:10.1016/j.jdiacomp.2007.04.001).
 30. Tefekli A., Kandirali E., Erol B., Tunc M., Kadioglu A. Peyroni's disease: a silent consequence of diabetes mellitus. *Asian J. Androl.* 2006; 8: 75–79.
 31. Culver G.J., Tannenhaus J. Calcification of the vas deferens in diabetes. *J. Am. Med. Assoc.* 1960; 173: 648–651.
 32. Rodriguez-de-Velasquez A., Yoder I.C., Velasquez P.A., Papanicolaou N. Imaging the effects of diabetes on the genitourinary system. *Radiographics* 1995; 15: 1051–1068.
 33. Soudamani S., Yuvaraj S., Malini T., Balasubramanian K. Experimental diabetes has adverse effects on the differentiation of ventral prostate during sexual maturation of rats. *Anat. Rec. A. Discov. Mol. Cell. Evol. Biol.* 2005; 287: 1281–1289.
 34. Soudamani S., Malini T., Balasubramanian K. Effects of streptozotocin-diabetes and insulin replacement on the epididymis of prepubertal rats: histological and histomorphometric studies. *Endocr. Res.* 2005; 31: 81–98.
 35. Guneli E., Tugyan K., Ozturk H., Gumustekin M., Cilaker S., Uysal N. Effect of melatonin on testicular damage in streptozotocin-induced diabetes rats. *Eur. Surg. Res.* 2008; 40: 354–360.
 36. El Atat R., Derouiche A., Kourda N. i wsp. Segmental infarction of the testis: an exceptional complication of diabetes microangiopathy. *Int. J. Impot. Res.* 2007; 19: 615–616.
 37. Kim S.T., Moley K. Paternal effect on embryo quality in diabetic mice is related to poor sperm quality and associated with decreased glucose transporter expression. *Reproduction* 2008; 136: 313–322.
 38. Agbaje I.M., Rogers D.A., McVicar C.M. i wsp. Insulin dependant diabetes mellitus: implications for male reproductive function. *Hum. Reprod.* 2007; 22: 1871–1877.
 39. Corona G., Mannucci E., Petrone L. i wsp. Association of hypogonadism and type II diabetes in men attending an outpatient erectile dysfunction clinic. *Int. J. Impot. Res.* 2005; 1: 52–68.
 40. Ballester J., Muñoz M.C., Domínguez J., Rigau T., Guinovart J.J., Rodríguez-Gil J.E. Insulin-dependent diabetes affects testicular function by FSH- and LH-linked mechanisms. *J. Androl.* 2004; 25: 706–719.
 41. Sudha S., Valli G. Influence of streptozotocin-induced diabetes and insulin treatment on the pituitary-testicular axis during sexual maturation in rats. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* 2000; 108: 14–20.
 42. Kim S.T., Moley K.H. The expression of GLUT8, GLUT9a, and GLUT9b in the mouse testis and sperm. *Reprod. Sci.* 2007; 14: 445–455.
 43. Fushimi H., Horie H., Inoue T. i wsp. Low testosterone levels in diabetic men and animals: a possible role in testicular impotence. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 1989; 6: 297–301.
 44. Hershlag A., Schiff S.F., DeCherney A.H. Clinical review: retrograde ejaculation. *Hum. Reprod.* 1991; 6: 255–258.
 45. Yavetz H., Yogev L., Hauser R., Lessing J.B., Paz G., Homonnai Z.T. Retrograde ejaculation. *Hum. Reprod.* 1994; 9: 3.