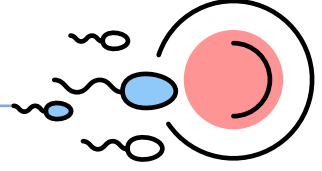


# BÖLÜM 16



## DIABETES MELLİTUS VE İNFERTİLİTE

Ayşe AYDOĞAN<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Diabetes Mellitus (DM); pankreasın insülin sekresyonunda azalma ya da insülin etkisindeki defektler sonucu ortaya çıkan, hiperglisemi ile karakterize edilen metabolik bir bozukluktur. Bu bozukluğun ilerlemesi birçok dokuda mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlara neden olmaktadır (1). Uluslararası Diyabet Federasyonunun 2019'daki verilerine göre; dünya genelindeki DM' li yetişkin insan sayısının 463 milyon olduğu ve bu rakamın 2045 yılında yaklaşık 700 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir. DM prevalansındaki bu artışın birçok etiyolojik ve epidemiyolojik nedeni bulunmaktadır. Bu nedenlerin başlıcaları; nüfus artışı, yaşlanma ve kentleşmenin neden olduğu yaşam tarzı değişimi sonucu ortaya çıkan obezite artışı ve sedanter yaşam tarzının artmasıdır (2). DM'nin birçok akut veya kronik komplikasyonunun olduğu bilinmektedir (3).

Önceleri diyabetin, üreme sisteminde önemli bir etkisinin olmadığı düşünülse de, yapılan son çalışmalar DM'nin infertilite ile ilintili olduğunu açıklar niteliktedir. Diyabetin neden olduğu komplikasyonlar arasında dikkat çeken erkek infertilitesi, son zamanlarda diyabet ve diyabetin moleküler mekanizmaları yönünden birçok araştırmacının dikkatini çekmiş durumdadır (4-9).

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Kafkas Üniversitesi, aydgnayshe@gmail.com

Diyabetin, erkek genital sistemde sebep olduğu biyokimyasal, endokrinolojik ve histolojik değişimler birçok çalışmayla deklare edilmiş olup söz konusu hastalığın infertilite nedenlerinden biri olduğu vurgulanmıştır.

DM'den kaynaklanan oksidatif stresin artışı, hem dişi hem de genitel siteminde apoptozis mekanizmasını indüklemekte ve üreme hücrelerinde çeşitli defektlere neden olmaktadır. Erkek ve dişi genital sistemde oluşan DM komplikasyonları histopatolojik olarak birçok çalışmada tespit edilmiş olup bu komplikasyonların infertiliteye neden olduğu bildirilmiştir.

## KAYNAKLAR

1. Roth KI. Diabetes Treatment Bridging The Divid. *N Engl J Med.* 2007; 356:1499-501.
2. International Diabetes Federation, Diabetes atlas 9th edition. (01.05.2022 tarihinde <https://www.diabetesatlas.org/en/sections/worldwide-toll-of-diabetes.html> adresine ulaşılmıştır).
3. Arslan M, Ayvaz C, Gedik O, Başkal N, Sözen T. Endokrinoloji İç Hastalıkları. Ankara: 2. Güneş Kitabevi; 2003. s. 2279-2232.
4. Alves MG, Martins AD, Rato L, Moreira PI, et al. Molecular mechanisms beyond glucose transport in diabetes-related male infertility. *Biochim Biophys Acta.* 2013;1832 (5):626-35. 3.
5. Altay B, Cetinkalp S, Doganavsargil B, Hekimgil M, et al. Streptozotocin-induced diabetic effects on spermatogenesis with proliferative cell nuclear antigen immunostaining of adult rat testis. *Fertil Steril.* 2003;80:828-31. 4.
6. Jangir RN, Jain GC. Diabetes mellitus induced impairment of male reproductive functions. *Curr Diabetes.* 2014;10 (3):147-57. 6.
7. Bayram S, Kizilay G, Topcu-Tarlacalisir Y. Evaluation of the Fas/FasL signaling pathway in diabetic rat testis. *Biotech Histochem.* 2016;91 (3):204-11. 7.
8. Orman D, Vardi N, Ates B, Taslidere E, Elbe H. Aminoguanidine mitigates apoptosis, testicular seminiferous tubules damage, and oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic rats. *Tissue and Cell.* 2015;47 (3):284-90. 8.
9. Karaca T, Demirtas S, Karaboga I, Ayvazz S. Protective effects of royal jelly against testicular damage in streptozotocin-induced diabetic rats. *Turk J Med Sci.* 2015;45 (1):27- 32.
10. Thong EP, Codner E, Laven JSE, Teede H. Diabetes: a metabolic and reproductive disorder in women. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8:134-49. 5.
11. Whitworth KW, Baird DD, Stene LC, Skjaerven R, Longnecker MP. Fecundability among women with type 1 and type 2 diabetes in the Norwegian Mother and Child Cohort Study. *Diabetologia.* 2011;54:516-22.
12. Sodeman WA. Pathologic Physiology mechanisms of disease. İn: V.Cesur, N.Kemal (çev. ed). Ankara: Hekimler Birliği Vakfı Türkiye Klinikleri yayınevi; 1992.p. 89-102.
13. Hatemi H. Diabetes Mellitusun Tarihçesi. *Aktuel Tıp Dergisi.* 1996; 7: 497-499.
14. Candeğer Y, Temel Y, Gazi I. Diabetes Mellitus'un tarihçesi. İn: Diabetes Mellitus.Gri Tasarım. 2000;13:15.
15. Diyabetin tanı kriterleri. (01.05.2012 tarihinde <http://www.saglik.gov.tr/HM/dosya/1-71375/h/turkiye-diyabet-onleme-ve-kontrol-%20rogrami.pdf>. adresine ulaşılmıştır).

16. American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*.2015;38:8-16.
17. Yakupçebioglu FN. Diabetes Mellituslu Hastaların Tamamlayıcı Ve Alternatif Tedavi Kullanım Durumlarının Belirlenmesi, Yüksek Lisans Tezi, Genel Kurmay Başkanlığı, Gülhane Askeri Tıp Akademisi Komutanlığı Sağlık Bilimleri Ens. Hemşirelik Programı, Ankara 2012.
18. Daneman D. type 1 diabetes. *Lancet*. 2006; 367: 847-58
19. International Diabetes Federation (IDF). Diabetes atlas, 7th edition 2015. (05.05.2012 tarihinde <http://www.diabetesatlas.org/diabetesatlas> adresine ulaşılmıştır).
20. Buchanan TA, Xiang AN. Gestasyonel diabetes mellitus. *The Journal of Clinical Investigation*. 2005; 115 (3): 485-491.
21. Aschner P, Munoz OM, Giron D, Garcia Om, et al. Clinical practice guideline for the prevention, early detection, diagnosis, management and follow up of type 2 diabetes mellitus in adults. *Colomb Med*.2016; 47 (2): 109-131.
22. Satman i, Yılmaz C. Diabetes mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem kılavuzu. İstanbul: Miki Matbaacılık. 2013;15-24.
23. Ogurtsova K, Rocha Fernandes JD, Huang Y, at al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017;128:40-50
24. Bener A, Al-Ansari AA, Ziric M, Al-Hamaq AO. Is male fertility associated with type 2 diabetes mellitus? *Int Urol Nephrology*. 2009;41 (4):777-84.
25. Roy S, Metya SK, Rahaman N, Sannigrahi S, Ahmed F. Ferulic acid in the treatment of post-diabetes testicular damage: relevance to the down regulation of apoptosis correlates with antioxidant status via modulation of TGF-beta1, IL-1beta and Akt signalling. *Cell Biochem Funct*. 2014;32 (1):115-24.
26. Malavige LS, Jayaratne SD, Kathriarachchi ST, at al. Erectile dysfunction among men with diabetes is strongly associated with premature ejaculation and reduced libido. *J Sex Med*.2008;5 (9):2125-34.
27. Aydoğan A, Bingöl SA. Examination of the immunohistochemical localization and gene expression by RT-PCR of the oxytocin receptor in diabetic and non-diabetic mouse testis. *Iran J Basic Med Sci*; 2018; 21 (7):695-700.
28. Shoorei H, Khaki A, Shokoohi M, Khaki AA, Alihemmati A, Moghimian M, et al. Evaluation of carvedilol on pituitary and sexual hormones and their receptors in the testicle of male diabetic rats. *Hum Exp Toxicol*. 2020;39 (8):1019-30.
29. Shrilatha B, Muralidhara. Early oxidative stress in testis and epididymal sperm in streptozotocin-induced diabetic mice: its progression and genotoxic consequences. *Reprod Toxicol*. 2007;23 (4):578-87.
30. Shi GJ, Zheng J, Wu J, et al. Pro-protective effects of Lycium barbarum polysaccharide on male sexual dysfunction and fertility impairments by activating hypothalamic pituitary gonadal axis in streptozotocin-induced type-1 diabetic male mice. *Endocr J*. 2017;64 (9):907-22.
31. Baccetti B, Marca A, Piomboni P, at al. Insulin-dependent diabetes in men is associated with hypothalamo-pituitary derangement and with impairment in semen quality. *Hum Reprod*. 17 (10):2673-7,2002.
32. Altay B, Cetinkalp S, Doganavsargil B, at al. Streptozotocin-induced diabetic effects on spermatogenesis with proliferative cell nuclear antigen immunostaining of adult rat testis. *Fertil Steril*. 2003;80 (2):828-31.

33. Cai L, Chen S, Evans T, Deng DX, et al. Apoptotic germ-cell death and testicular damage in experimental diabetes: prevention by endothelin antagonism. *Urol Res.* 2000;28 (5):342-7. 30.
34. Amaral S, Moreno AJ, Santos MS, et al. Effects of hyperglycemia on sperm and testicular cells of GotoKakizaki and streptozotocin-treated rat models for diabetes. *Theriogenology.* 2006;66 (9):2056-67. 32.
35. Öztürk F, Gül M, Ağkadir M. Deneysel Diyabetin Sıçan Testislerinde Meydana Getirdiği Histolojik Değişiklikler. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences.*2002;22 (2):173-8.
36. Rezaei N, Mardanshahi T, Shafaroudi MM, et al. Effects of L-Carnitine on the Follicle-Stimulating Hormone, Luteinizing Hormone, Testosterone, and Testicular Tissue Oxidative Stress Levels in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *J Evid-Based Integr.*2018;23:25
37. Zhao H, Xu S, Wang Z. Repetitive exposures to lowdose X-rays attenuate testicular apoptotic cell death in streptozotocin-induced diabetes rats. *Toxicol Lett;* 2010. 192: 356-364.
38. Orman D, Vardi N, Ates B, et al. Aminoguanidine mitigates apoptosis, testicular seminiferous tubules damage, and oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic rats. *Tissue and Cell.* 2015;47 (3):284-90.
39. Koh PO. Streptozotocin-induced diabetes increases apoptosis through JNK phosphorylation and Bax activation in rat testes. *J Vet Med Sci.*2007;69 (9):969-71.
40. Isik S, Ozcan HN, Ozuguz U, et al. Evaluation of ovarian reserve based on hormonal parameters, ovarian volume, and antral follicle count in women with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:261-9.
41. Zhao J, Hong X, Zhang H, et al. Pre-pregnancy maternal fasting plasma glucose levels in relation to time to pregnancy among the couples attempting first pregnancy. *Hum Reprod.* 2019;34: 1325-33.
42. Eisenberg ML, Sundaram R, Maisog J, Buck Louis GM. Diabetes, medical comorbidities and couple fecundity. *Hum Reprod.* 2016;31:2369-76.
43. Mattsson K, Nilsson-Condori E, Elmerstig E, et al. Fertility outcomes in women with pre-existing type 2 diabetes prospective cohort study. *Epidemiology.* 2021;116 (2):505-513.
44. Lin S, Lin K, Li W, et al. Maternal diabetes increases apoptosis in mice oocytes, not 2-cell embryos. *Endocrine.*2010;37 (3):460-466.
45. Cox NM, Meurer KA, Carlton CA, et al. Effect of diabetes mellitus during the luteal phase of the oestrous cycle on preovulatory follicular function, ovulation and gonadotrophins in gilts. *Journal of Reproduction and Fertility.* 1994;101 (1):77-86.
46. Kelsey MM, Braffett BH, Geffner ME, et al. Menstrual dysfunction in girls from the treatment options for Type 2 Diabetes in Adolescents and Youth (TODAY) Study. *J Clin Endocrinol Metab.*2018;103:2309-18.
47. Chabrolle C, JeanPierre E, Tosca L, et al. Effects of high levels of glucose on the steroidogenesis and the expression of adiponectin receptors in rat ovarian cells. *Reproductive Biology and Endocrinology.*2008;6 (11):1-14.
48. Ratchford AM, Esguerra CR, Moley KH. Decreased oocyte-granulosa cell gap junction communication and connexin expression in a type 1 diabetic mouse model. *Molecular Endocrinology.*2008;22 (12):2643-2654.
49. Chang AS, Dale AN, Moley KH. Maternal diabetes adversely affects preovulatory oocyte maturation, development, and granulosa cell apoptosis. *Endocrinology.* 2005;146 (5):2445-2453.