



Σχολή Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας
Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών



Εργαστήριο Χημείας, Βιοχημείας, Κοσμητολογίας

ΠΡΟΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Εφαρμογή βλαστοκυττάρων σε διαβητικούς με στυτική δυσλειτουργία

GRADUATE THESIS

Stem cell therapy in diabetic patients with erectile dysfunction



ΟΝΟΜΑ ΦΟΙΤΗΤΗ(ΤΩΝ)/NAME OF STUDENTS

Παναγιώτα Πετρογιάννη

Panagiota Petrogianni

ΟΝΟΜΑ ΕΙΣΗΓΗΤΗ/NAME OF THE SUPERVISOR

Ευστάθιος Μιχαλόπουλος

Efstathios Michalopoulos

ΑΙΓΑΛΕΩ/AIGALEO 2023



Faculty of Health and Caring Professions
Department of Biomedical Sciences



Laboratory of Chemistry, Biochemistry, Cosmetology

GRADUATE THESIS

Stem cell therapy in diabetic patients with erectile dysfunction

PANAGIOTA PETROGIANNI

Reg. no. 19678258

taniapetrogi@gmail.com

FIRST SUPERVISOR

Efstathios Michalopoulos

SECOND SUPERVISOR

Petros Karkalousos

THIRD SUPERVISOR

Maria Trapali

AIGALEO 2023

Επιτροπή εξέτασης

Ημερομηνία εξέτασης: 02/10/2023

	Ονόματα εξεταστών	Υπογραφή
1 ^{ος} Εξεταστής	Ευστάθιος Μιχαλόπουλος	
2 ^{ος} Εξεταστής	Πέτρος Καρκαλούσος	
3 ^{ος} Εξεταστής	Μαρία Τράπαλη	

Δήλωση συγγραφέα προπτυχιακής διπλωματικής εργασίας

Η κάτωθι υπογεγραμμένη Παναγιώτα Πετρογιάννη του Κωνσταντίνου, με αριθμό μητρώου 19678258 φοιτήτρια του Τμήματος Βιοϊατρικών Επιστημών της Σχολής Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής, δηλώνω ότι:

«Είμαι συγγραφέας αυτής της πτυχιακής/διπλωματικής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην εργασία. Επίσης, οι όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε ακριβώς είτε παραφρασμένες, αναφέρονται στο σύνολό τους, με πλήρη αναφορά στους συγγραφείς, τον εκδοτικό οίκο ή το περιοδικό, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Επίσης, βεβαιώνω ότι αυτή η εργασία έχει συγγραφεί από μένα αποκλειστικά και αποτελεί προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας τόσο δικής μου, όσο και του Ιδρύματος. Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μου ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση του πτυχίου μου».

Παναγιώτα Πετρογιάννη

Υπογραφή φοιτητή/των

Ευχαριστίες

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα της διπλωματικής μου εργασίας, Δρ. Ευστάθιο Μιχαλόπουλο, Ειδικό Λειτουργικό Επιστήμονα, για την ευκαιρία εκπόνησης της παρούσας πτυχιακής εργασίας και κυρίως για τα εποικοδομητικά σχόλια και την πολύτιμη καθοδήγησή του κατά την εκπόνησή της.

Επίσης, ευχαριστώ τον Δρ. Πέτρο Καρκαλούσο, Επίκουρο Καθηγητή Κλινικής Χημείας, και τη Δρ. Μαρία Τράπαλη, Λέκτορα Βιοχημείας και Κλινικής Χημείας, του Τμήματος Βιοϊατρικών Επιστημών, των οποίων η καθοδήγηση, οι εποικοδομητικές διορθώσεις, και οι συμβουλές, υπήρξαν στοχευμένες και καθοριστικές για το τελικό αποτέλεσμα της εργασίας.

Αφιέρωσεις

Στην οικογενειά μου

Περίληψη

Η στυτική δυσλειτουργία (ΣτΔ) έχει αναγνωριστεί ως μία από τις πιο συχνές χρόνιες επιπλοκές του σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ). Ο επιπολασμός της ΣτΔ υπολογίζεται ότι είναι περίπου 67,4% σε όλες τις περιπτώσεις ΣΔ παγκοσμίως. Ο ΣΔ μπορεί να προκαλέσει βλάβες κυρίως στον ενδοθηλιακό και αγγειακό ιστό. Η παθοφυσιολογική διαδικασία που οδηγεί σε ΣτΔ περιλαμβάνει ενδοθηλιακούς, νευρολογικούς, ορμονικούς και ψυχολογικούς παράγοντες. Οι βλάβες στα αιμοφόρα αγγεία και στον στυτικό ιστό λόγω αντίστασης στην ινσουλίνη είναι το χαρακτηριστικό γνώρισμα της ΣτΔ στο ΣΔ. Οι τρέχουσες θεραπείες για ΣτΔ περιλαμβάνουν αναστολείς φωσφοδιεστεράσης-5 (PDE-5i), ενδοουρηθρική θεραπεία, συσκευές κενού και χειρουργική επέμβαση προσθετικής πέους. Ωστόσο, αυτές οι θεραπείες περιορίζονται απλώς στην ανακούφιση των συμπτωμάτων, αλλά όχι την επίλυση της αιτίας του προβλήματος.

Μία πολλά υποσχόμενη προσέγγιση για αποτελεσματική θεραπεία της ΣτΔ αποτελεί η χρήση βλαστοκυττάρων (SCs). Η χρήση βλαστοκυττάρων για τη θεραπεία της ΣτΔ μελετάται επί του παρόντος κυρίως σε πειραματόζωα. Παρόλα αυτά έχει πραγματοποιηθεί ένας μικρός αριθμός κλινικών μελετών με αρκετά ικανοποιητικά αποτελέσματα. Στόχος της παρούσας βιβλιογραφικής εργασίας είναι η διερεύνηση των μελετών που εστιάζουν στη θεραπεία της ΣτΔ με τη χρήση βλαστοκυττάρων. Στις περισσότερες από τις μελέτες παρατηρήθηκε βελτίωση της στύσης στα πειραματόζωα καθώς και βελτίωση στον στυτικό ιστό. Όσον αφορά τον άνθρωπο, η θεραπεία της ΣτΔ με τη χρήση βλαστοκυττάρων, απαιτεί ακόμα αρκετές δοκιμές καθώς υπάρχουν πολλά αναπάντητα ερωτήματα για τον μηχανισμό δράσης αλλά και ηθικοί περιορισμοί, παραμένοντας περιορισμένη επί του παρόντος.

Λέξεις κλειδιά: σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ), στυτική δυσλειτουργία (ΣτΔ), βλαστοκύτταρα (SCs)

Abstract

Erectile dysfunction (ED) has been identified as one of the most common chronic complications of diabetes mellitus (DM). The prevalence of ED is estimated to be approximately 67.4% in all cases of DM worldwide. DM can cause damage mainly to endothelial and vascular tissue. The pathophysiological process leading to ED involves endothelial, neurological, hormonal and psychological factors. Damage to blood vessels and erectile tissue due to insulin resistance is the hallmark of ED in DM. Current treatments for ED include phosphodiesterase-5 inhibitors (PDE-5i), intra-urethral therapy, vacuum devices and penile prosthesis surgery. However, these treatments are limited in merely relieving symptoms, but not solving the cause of the problem.

A promising approach for effective treatment of ED is the use of stem cells. The use of stem cells for the treatment of ED is currently being studied at an experimental level mainly in animals. However, a small number of clinical studies have been performed with quite satisfactory results. The aim of this literature review study is to investigate studies focusing on ED treatment using stem cells. In most of the studies an improvement in erection as well as the erectile tissue was observed in the animal models. Regarding the clinical studies with humans, the treatment of ED using stem cells still requires several trials since there are many unanswered questions concerning the mechanism of action as well as ethical restrictions - as a result, the treatment remains limited at present.

Key words: diabetes mellitus (DM), erectile dysfunction (ED), stem cells (SCs)

Περιεχόμενα

Ευχαριστίες	v
Αφιερώσεις	vi
Περίληψη	viii
Abstract	x
Συνομογραφίες	xiv
Πρόλογος	1
Κεφάλαιο 1. Σακχαρώδης Διαβήτης	4
1.1. Επιδημιολογία του σακχαρώδους διαβήτη	4
1.2. Παθογενετικοί μηχανισμοί	5
1.3. Ταξινόμηση του σακχαρώδους διαβήτη	6
1.3.1. Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου 1	7
1.3.2. Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου 2	8
1.3.3. Σακχαρώδης Διαβήτης Κύησης	10
1.3.4. Ειδικοί τύποι διαβήτη	10
1.4. Επιπλοκές του Σακχαρώδους Διαβήτη	12
1.5. Σακχαρώδης Διαβήτης και σεξουαλική δυσλειτουργία	12
Κεφάλαιο 2. Στυτική Δυσλειτουργία	14
2.1 Επιδημιολογία της στυτικής δυσλειτουργίας	14
2.2 Φυσιολογία της σύσης	15
2.3 Αίτια/Παράγοντες κινδύνου στυτικής δυσλειτουργίας	18
2.3.1 Ψυχογενής στυτική δυσλειτουργία	18
2.3.2 Νευρογενής στυτική δυσλειτουργία	19
2.3.3 Αγγειακή στυτική δυσλειτουργία	19
2.3.4 Ιατρογενής στυτική δυσλειτουργία	20
2.3.5 Επαγόμενη από φάρμακα στυτική δυσλειτουργία	20
2.3.6 Ενδοκρινικά αίτια στυτικής δυσλειτουργίας	21
2.3.7 Στυτική δυσλειτουργία λόγω γήρανσης και τρόπου ζωής	21
2.3.8 Ασθένειες που συνδέονται με στυτική δυσλειτουργία	22
Κεφάλαιο 3. Διαβητική στυτική δυσλειτουργία	23
3.1 Επιδημιολογία διαβητικής στυτικής δυσλειτουργίας	23
3.2 Παθοφυσιολογία διαβητικής στυτικής δυσλειτουργίας	24
3.2.1 Διαβητική Νευροπάθεια	24

3.2.2 Ενδοθηλιακή Δυσλειτουργία	25
3.2.3 Υπογοναδισμός	27
3.3 Επίδραση των αντιδιαβητικών φαρμάκων στη διαβητική στυτική δυσλειτουργία	28
3.3.1 Ινσουλίνη.....	29
3.3.2 Μετφορμίνη	30
3.3.3 Σουλφονουρίες	31
3.3.4 Θειαζολιδινεδιόνες	32
3.3.5 Ακαρβόζη	33
3.3.6 GLP-1 RAS και DPP4i	33
3.3.7 Αναστολείς SGLT2	35
Κεφάλαιο 4. Θεραπευτικές προσεγγίσεις της στυτικής δυσλειτουργίας.....	37
4.1. Ψυχοσεξουαλική θεραπεία	37
4.2 Τροποποιήσεις στον τρόπο ζωής.....	38
4.3 Φαρμακευτική θεραπεία με αναστολείς PDE-5.....	39
4.3.1 Σιλденаφίλη	40
4.3.2 Βαρδεναφίλη	41
4.3.3 Ταδαλαφίλη	42
4.3.4 Αβαναφίλη	43
4.3.5 Ουδεναφίλη	43
4.3.6 Μιροδεναφίλη	44
4.4 Θεραπεία υποκατάστασης τεστοστερόνης.....	45
4.5 Ενδοπεϊκική ένεση	45
4.6 Ενδοουρηθρικό υπόθετο	46
4.7 Συσκευές αντλίας κενού	47
4.8 Χειρουργική τοποθέτηση ενδοπεϊκικών προσθέσεων	48
4.9 Μελλοντικές προοπτικές	48
Κεφάλαιο 5. Βλαστοκύτταρα	50
5.1 Βιολογία βλαστοκυττάρων.....	51
5.2 Ταξινόμηση βλαστοκυττάρων	52
5.2.1 Ταξινόμηση βλαστικών κυττάρων με βάση την ικανότητα διαφοροποίησης.....	52
5.2.2 Ταξινόμηση βλαστικών κυττάρων με βάση την προέλευση.....	55
5.3 Βλαστοκύτταρα στην κλινική πρακτική και στην αναγεννητική ιατρική	57
Κεφάλαιο 6. Θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας με βλαστοκύτταρα	59

6.1 Τύποι βλαστοκυττάρων που χρησιμοποιούνται στη ΣτΔ	59
6.1.1 Εμβρυικά βλαστοκύτταρα	59
6.1.2 Βλαστικά κύτταρα από αίμα ομφάλιου λώρου και πλακούντα	60
6.1.3 Βλαστικά κύτταρα προερχόμενα από το μυελό των οστών	60
6.1.4 Βλαστοκύτταρα προερχόμενα από λιπώδη ιστό	61
6.1.5 Βλαστικά κύτταρα προερχόμενα από σκελετικούς μύες	62
6.1.6 Βλαστοκύτταρα προερχόμενα από όρχεις.....	62
6.2 Μέθοδοι χορήγησης βλαστοκυττάρων για τη θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας.....	63
6.3 Κλινικές μελέτες.....	63
6.4 Παρενέργειες	66
6.5 Πιθανός μηχανισμός δράσης βλαστοκυττάρων στη θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας.....	67
6.6 Μελλοντικές κατευθύνσεις.....	68
Συζήτηση	71
Αναφορές.....	73

Συντομογραφίες

Αγγλική ορολογία		Ελληνική ορολογία
ΣΔ	Diabetes Mellitus	Σακχαρώδης Διαβήτης
ΣΔτ1	Type 1 Diabetes Mellitus	Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου 1
ΣΔτ2	Type 2 Diabetes Mellitus	Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου 2
ΣΔΚ	Gestational Diabetes Mellitus	Σακχαρώδης Διαβήτης Κύησης
ΠΟΥ	Worldwide Health Organization	Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας
ΔΟΔ	International Diabetes Federation	Διεθνής Ομοσπονδία Διαβήτη
IIEF	International Index of Erectile Function	Διεθνής Δείκτης Στυτικής Λειτουργίας
MMAS	Massachusetts Male Aging Study	
EMAS	European Male Aging Study	
SHIM	Sexual Health Inventory for Men	Δείκτης Σεξουαλικής Υγείας για τους Άνδρες
NO	Nitric Oxide	Μονοξείδιο του αζώτου
nNOS	Neuronal Nitric Oxide Synthase	Νευρωνική Συνθάση του NO
eNOS	Endothelial Nitric Oxide Synthase	Ενδοθηλιακή Συνθάση του NO
GTP	Guanosine Triphosphate	Τριφωσφορική Γουανοσίνη
cGMP	Cyclic Guanosine Monophosphate	Κυκλική Μονοφωσφορική Γουανοσίνη
GMP	Guanosine Monophosphate	Μονοφωσφορική Γουανοσίνη
PDE-5	Phosphodiesterase Type 5	Φωσφοδιεστεράση Τύπου 5
PDE-5i	Phosphodiesterase Type 5 Inhibitor	Αναστολέας Φωσφοδιεστεράσης Τύπου 5
ΚΝΣ	Central Nervous System	Κεντρικό Νευρικό Σύστημα
ΔΝ	Diabetic Neuropathy	Διαβητική Νευροπάθεια
AGEs	Advanced Glycation End products	Τελικά Προϊόντα Προχωρημένης Γλυκοζυλίωσης
ΟΣ	Oxidative Stress	Οξειδωτικό Στρές
ROS	Reactive Oxygen Species	Δραστικές Μορφές Οξυγόνου
ET	Endothelin	Ενδοθηλίνη
HbA1c	Hemoglobin A1c	Γλυκοζυλιωμένη Αιμοσφαιρίνη
SU	Sulfonylureas	Σουλφονουριές
ATP	Adenosine Triphosphate	Τριφωσφορική Αδενοσίνη
KATPs	ATP-sensitive potassium channels	Διάλυτοι Ιόντων Καλίου
TZD	Thiazolidinediones	Θειαζολιδινεδιόνες
PPARγ	Peroxisome Proliferator-Activated Receptor gamma	Πολλαπλασιαστικής Υπεροξειοσώματος
ACA	Acarbose	Ακαρβόζη
FDA	Food and Drug Administration	Οργανισμός Ελέγχου Φαρμάκων και Τροφίμων
RCTs	Randomized Controlled Trials	Τυχαιοποιημένες Ελεγχόμενες Μελέτες
TRT	Testosterone Replacement Therapy	Θεραπεία Υποκατάστασης Τεστοστερόνης
MUSE	Medicated Urethral System for Erection	Φαρμακευτικό Ουρηθρικό Σύστημα για τη Στύση
ICM	Inner Cell Mass	Εσωτερική Κυτταρική Μάζα
TE	Trophectoderm	Τροφικό Στρώμα
SCs	Stem Cells	Βλαστοκύτταρα
hESCs	Human Embryonic Stem Cells	Ανθρώπινα Εμβρυικά Βλαστοκύτταρα

PSCs	Pluripotent Stem Cells	Ολοδύναμα Βλαστοκύτταρα
ESCs	Embryonic Stem Cells	Εμβρυικά Βλαστοκύτταρα
iPSCs	Induced Pluripotent Stem Cells	Επαγόμενα Ολοδύναμα Βλαστοκύτταρα
MSCs	Mesenchymal Stem Cells	Μεσεγχυματικά Βλαστοκύτταρα

Πρόλογος

Ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ) αποτελεί ένα από τα συχνότερα προβλήματα υγείας στο σύγχρονο κόσμο παγκοσμίως με συνεχώς ανοδικές τάσεις. Βασικό του χαρακτηριστικό είναι οι επιπλοκές που προκαλούνται σε πολλά συστήματα του ανθρώπινου οργανισμού. Ένα τμήμα αυτών των επιπλοκών, αφορά και την στυτική δυσλειτουργία (ΣτΔ) στον ανδρικό πληθυσμό. Στο πλαίσιο αντιμετώπισης του συγκεκριμένου προβλήματος έχουν αναπτυχθεί διάφορες θεραπευτικές προσεγγίσεις με πιο πρόσφατη αυτή της θεραπείας με βλαστοκύτταρα.

Στο πλαίσιο της παρούσας πτυχιακής εργασίας με θέμα: «Εφαρμογή βλαστοκυττάρων σε διαβητικούς με στυτική δυσλειτουργία», η οποία είναι μία βιβλιογραφικού χαρακτήρα συνθετική εργασία, εστιάζουμε σε αυτήν ακριβώς τη σύγχρονη θεραπευτική προσέγγιση που βρίσκεται σε φάση έρευνας και ανάπτυξης. Η εργασία αναπτύσσεται στις ακόλουθες ενότητες:

Στο πρώτο κεφάλαιο περιλαμβάνονται γενικές πληροφορίες για τον σακχαρώδη διαβήτη. Αναλύεται η επιδημιολογία της ασθένειας, η παθογένεια καθώς και η ταξινόμηση με ταυτόχρονη περιγραφή του κάθε τύπου ΣΔ. Ακολουθεί η αναφορά των επιπλοκών του ΣΔ και η σύνδεσή του με την σεξουαλική δυσλειτουργία.

Στο δεύτερο κεφάλαιο αναλύεται η ΣτΔ, η επιδημιολογία της και περιγράφεται ο μηχανισμός της στύσης ενώ ακολουθεί αναλυτική αναφορά των αιτίων/παραγόντων κινδύνου για την ανάπτυξη ΣτΔ.

Ως απόρροια της παρουσίασης των δύο πρώτων κεφαλαίων, στο τρίτο κεφάλαιο παρουσιάζονται τα ευρήματα της σχετικής έρευνας που αφορά τη σχέση ΣτΔ ως επιπλοκή του ΣΔ. Το κεφάλαιο περιλαμβάνει τα επιδημιολογικά στοιχεία της διαβητικής ΣτΔ, την παθοφυσιολογία της, καθώς και την επίδραση των αντιδιαβητικών φαρμάκων στην ΣτΔ.

Στο τέταρτο κεφάλαιο παρουσιάζονται στοιχεία που αφορούν τη θεραπεία της ΣτΔ όπως η ψυχοσεξουαλική συμβουλευτική, η φαρμακολογική θεραπεία, και άλλου τύπου θεραπευτικά σχήματα.

Το πέμπτο κεφάλαιο εστιάζει στα βλαστοκύτταρα και γίνεται αναφορά στις κατηγορίες βλαστοκυττάρων και τη χρήση βλαστοκυττάρων στην έρευνα.

Στο έκτο κεφάλαιο παρουσιάζεται η θεραπεία της ΣτΔ με βλαστοκύτταρα. Γίνεται αναφορά στις μελέτες σε πειραματόζωα καθώς και σε κλινικές μελέτες, και στα

αποτελέσματα και τις παρενέργειες που αυτές έχουν επιφέρει. Τέλος γίνεται ιδιαίτερη αναφορά στα μέχρι σήμερα ευρήματα της διεθνούς έρευνας για την αποτελεσματικότητα της θεραπείας με βλαστοκύτταρα σε πάσχοντες από διαβητική ΣτΔ.

Μέσα από την ανασκόπηση της ερευνητικής βιβλιογραφίας, επιχειρήσαμε την παρουσίαση των ευρημάτων της σχετικής έρευνας, στοχεύοντας να αναδείξουμε τη σημασία της θεραπευτικής προσέγγισης με βλαστοκύτταρα και την αποτελεσματικότητα της σε διαβητικούς ασθενείς με ΣτΔ.

Κεφάλαιο 1. Σακχαρώδης Διαβήτης

Ο σακχαρώδης διαβήτης αποτελεί έναν συλλογικό όρο για ετερογενείς μεταβολικές παθήσεις με κύριο εύρημα τη χρόνια υπεργλυκαιμία σαν συνέπεια μειωμένης έκκρισης ινσουλίνης, διαταραχής της επίδρασης της ινσουλίνης ή συνδυασμού και των δύο (1).

Η συνεχώς αυξημένη γλυκόζη του αίματος, συνεπάγεται την εμφάνιση κάποιων χαρακτηριστικών συμπτωμάτων όπως πολυδιψία και πολουρία, θολή όραση καθώς και απότομη μείωση του βάρους του ασθενούς ανεξάρτητα από τις διατροφικές συνήθειες που υιοθετεί. Η συμπτωματολογία μπορεί να γίνει σοβαρότερη και ενδεχομένως απειλητική για τη ζωή του ασθενούς, εάν δεν πραγματοποιηθούν βιοχημικές εξετάσεις και ο ασθενής παραμείνει άνευ θεραπείας για μεγάλο χρονικό διάστημα. Τέτοιες σοβαρές κλινικές εκδηλώσεις μπορεί να είναι η κετοξέωση ή το μη κετωτικό υπερωσμωτικό σύνδρομο, που χωρίς τη λήψη άμεσης θεραπείας οδηγεί σε αφυδάτωση, σοκ, κώμα ή ακόμα και θάνατο από επιπλοκές του κυκλοφορικού και του νευρικού συστήματος. Ωστόσο, υπάρχουν περιπτώσεις διαβήτη που τα συμπτώματα δεν είναι σοβαρά ή μπορεί να απουσιάζουν, λόγω του αργού ρυθμού με τον οποίο επιδεινώνεται η υπεργλυκαιμία (2).

Ο έγκαιρος βιοχημικός έλεγχος της ινσουλίνης στο αίμα, βοηθά στο να τεθεί πρώιμη η διάγνωση του σακχαρώδους διαβήτη και να αποφευχθούν σημαντικές μελλοντικές παθολογικές και λειτουργικές δυσλειτουργίες. Ας σημειωθεί ότι η έγκαιρη πρόληψη είναι πάντοτε ζωτικής σημασίας. Εκτιμάται ότι παγκοσμίως το 30 – 80 % των περιπτώσεων διαβήτη δεν διαγιγνώσκεται (3). Η διάγνωση του διαβήτη είναι υψίστης σημασίας τόσο για τη σωματική υγεία του ασθενούς όσο και την ψυχοσυναισθηματική του ισορροπία μιας που η ασθένεια επηρεάζει το σύνολο των τομέων της ζωής του (2).

1.1. Επιδημιολογία του σακχαρώδους διαβήτη

Ο διαβήτης απαντάται σε όλους τους πληθυσμούς παγκοσμίως καθώς και σε όλα τα κοινωνικοοικονομικά στρώματα παρουσιάζοντας μάλιστα σταθερή αύξηση. Σύμφωνα με τον ΠΟΥ το 2014 υπήρχαν 422 εκατομμύρια ενήλικες με διαβήτη παγκοσμίως (4). Ο σταθμισμένος επιπολασμός στον ενήλικο πληθυσμό από 4,7% στις αρχές της δεκαετίας του 1980 αυξήθηκε σε 8,5% το 2014, με τη μεγαλύτερη αύξηση να σημειώνεται στις χώρες χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος (4). Η Διεθνής Ομοσπονδία Διαβήτη (ΔΟΔ) εκτιμά ότι σήμερα 1,1 εκατομμύρια παιδιά και έφηβοι ηλικίας 14-19 ετών πάσχουν από ΣΔτ1 (5), ενώ έως το

2045 εκτιμάται ότι 629 εκατομμύρια άνθρωποι θα ζουν ως διαβητικοί εάν δεν υπάρξει στο μέλλον καμία παρέμβαση για να επιβραδυνθεί η αύξησή του (5).

Κάθε χρόνο, 4 εκατομμύρια θάνατοι προκαλούνται από υπεργλυκαιμία και η ΔΟΔ εκτιμά πως το 2017 δαπανήθηκαν 850 δισεκατομμύρια δολάρια ΗΠΑ για την υγειονομική περίθαλψη των διαβητικών ατόμων παγκοσμίως (5). Σαφώς οι επιπτώσεις του διαβήτη επεκτείνονται πέρα από το άτομο, επηρεάζοντας τις οικογένειές τους και ολόκληρη την κοινωνία. Οι κοινωνικοοικονομικές συνέπειες της ασθένειας είναι ευρείες και απειλούν την εθνική παραγωγικότητα και τις οικονομίες, ιδίως στις αναπτυσσόμενες χώρες, όπου ο διαβήτης συχνά συνοδεύεται από άλλες ασθένειες (2).

1.2. Παθογενετικοί μηχανισμοί

Ο διαβήτης δύναται να αναπτυχθεί μέσω διαφόρων παθογενετικών διαδικασιών όπως αυτών της δυσλειτουργίας ή της αυτοάνοσης καταστροφής των β κυττάρων του παγκρέατος με επακόλουθο την ινσουλινοανεπάρκεια και των διαταραχών που οδηγούν σε ινσουλινοαντίσταση (1).

Οι διαταραχές του μεταβολισμού των υδατανθράκων, του λίπους και των πρωτεϊνών που παρατηρούνται στον σακχαρώδη διαβήτη προέρχονται από την ανεπαρκή δράση της ινσουλίνης στους ιστούς στόχους είτε λόγω ανεπαρκούς έκκρισής της, είτε λόγω ελαττωμένης ανταπόκρισης των ιστών στην κυκλοφορούσα ινσουλίνη σε ένα ή περισσότερα σημεία των πολύπλοκων οδών δράσης της ορμόνης. Συχνά παρατηρείται και η συνύπαρξη των μόλις αναφερόμενων διαταραχών στον ίδιο ασθενή, καθιστώντας την κύρια αιτία της υπεργλυκαιμίας πιο δύσκολο να αποσαφηνιστεί (6).

Η προαναφερόμενη δυσλειτουργία ή η καταστροφή των β-κυττάρων δύναται να προκληθεί από ένα πλήθος διαφορετικών μηχανισμών ή συνδυασμών τους, όπως γενετική προδιάθεση και ανωμαλίες, επιγενετικές διεργασίες, αντίσταση στην ινσουλίνη, αυτοανοσία, φλεγμονή και περιβαλλοντικούς παράγοντες. Η απάντηση στην αιτία της δυσλειτουργίας των β-κυττάρων ή της μειωμένης μάζας β-κυττάρων θα μπορούσε να έχει σημαντικά αποτελέσματα στις θεραπευτικές προσεγγίσεις που στόχο έχουν τη διατήρηση ή τη βελτίωση της ανοχής στη γλυκόζη (7). Γενικότερα, η κατανόηση της κατάστασης των β-κυττάρων μπορεί να βοηθήσει στον καθορισμό υποτύπων του διαβήτη, και να καθοδηγήσει τη θεραπεία (2).

1.3. Ταξινόμηση του σακχαρώδους διαβήτη

Όπως προαναφέρθηκε, το καθοριστικό κοινό χαρακτηριστικό όλων των τύπων διαβήτη είναι η υπεργλυκαιμία, αλλά το πώς προκύπτει αυτή η ασθένεια, το ποιοι είναι οι υπεύθυνοι μηχανισμοί που οδηγούν στην παθογένεια, καθώς και ποια είναι η θεραπεία των πολλαπλών τύπων διαβήτη, ποικίλλουν (2).

Ανάλογα με τη σοβαρότητα της νόσου, ο βαθμός της υπεργλυκαιμίας, με την πάροδο του χρόνου, μπορεί να μεταβάλλεται. Η σοβαρότητα της μεταβολικής ανωμαλίας μπορεί να εξελίσσεται, να υποχωρεί ή να παραμένει η ίδια, γεγονός σημαντικής σημασίας, μιας και καθορίζει την πορεία της θεραπείας (1).

Ο σακχαρώδης διαβήτης είναι μια νόσος που δύσκολα μπορεί να ενταχθεί σε ένα ενιαίο σύστημα ταξινόμησης αφενός λόγω των μέχρι τώρα γνώσεων μας σχετικά με τη νόσο, αφετέρου δε λόγω των ελάχιστων διαθέσιμων πόρων για την έρευνα του διαβήτη στις περισσότερες χώρες του κόσμου (2). Η ύπαρξη όμως ενός ενιαίου συστήματος ταξινόμησης θα βοηθούσε σε μεγάλο βαθμό τόσο την κλινική φροντίδα, όσο και θα παρείχε πιο ακριβή δεδομένα για την αιτιοπαθολογία αλλά και για την επιδημιολογία της νόσου.

Το πώς θα κατατάξουμε έναν ασθενή με διαβήτη στον αντίστοιχο τύπο ασθένειας, συχνά εξαρτάται από τις συνθήκες που επικρατούν κατά τη στιγμή της διάγνωσης, ωστόσο υπάρχουν αρκετά διαβητικά άτομα που δεν μπορούν εύκολα να ενταχθούν σε μια ενιαία κατηγορία (1). Έχοντας αυτό κατά νου, κρίθηκε ότι είναι καλύτερο να καθοριστεί ένα σύστημα ταξινόμησης που θα δίνει προτεραιότητα στην κλινική φροντίδα και θα βοηθά τους επαγγελματίες υγείας να επιλέγουν τις κατάλληλες θεραπείες, καθώς και το αν πρέπει ή όχι να ξεκινήσουν θεραπεία με ινσουλίνη, ιδίως κατά τη στιγμή της διάγνωσης (2).

Θεωρήθηκε ότι οι προϋποθέσεις ενός κλινικά βασισμένου συστήματος ταξινόμησης περιλαμβάνουν την εφαρμογή του σε διεθνές επίπεδο, τη χρήση εύκολων και άμεσα διαθέσιμων κλινικών παραμέτρων και πόρων, την αξιοπιστία του καθώς και τη δίκαιη και εφικτή εφαρμογή του. Το μόνο σύστημα ταξινόμησης που θα μπορούσε επί του παρόντος να συμβάλει σε κάποιο βαθμό στην επίτευξη των παραπάνω στόχων είναι αυτό που βασίζεται σε κλινικές παραμέτρους για τον προσδιορισμό των υποτύπων του διαβήτη. (2)

Έτσι με βάση το προαναφερόμενο σύστημα ταξινόμησης ο διαβήτης έχει ταξινομηθεί στις ακόλουθες γενικές κατηγορίες:

- Διαβήτης τύπου 1: οφείλεται σε αυτοάνοση καταστροφή των β-κυττάρων, που συνήθως οδηγεί σε απόλυτη ανεπάρκεια ινσουλίνης.
- Διαβήτης τύπου 2: οφείλεται σε προοδευτική απώλεια της επαρκούς έκκρισης ινσουλίνης από τα β-κύτταρα, συχνά στο πλαίσιο αντίστασης στην ινσουλίνη.
- Σακχαρώδης διαβήτης κύησης: διαβήτης που διαγιγνώσκεται κατά το δεύτερο ή τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης και δεν είναι σαφώς εμφανής διαβήτης πριν από την κύηση.
- Ειδικοί τύποι διαβήτη που οφείλονται σε άλλα αίτια (8)

Stages Types	Normoglycemia Normal glucose tolerance	Hyperglycemia			
		IGT and/or IFG	Diabetes Mellitus		
			Not insulin requiring	Insulin: for control	Insulin: for survival
Type 1 • Autoimmune • Idiopathic	←————→	————→	————→	————→	
Type 2 • Predom. • insulin resistance • Predom. insulin secretory defects	←————→	————→	- - - - ->	- - - - ->	
Other specific types • Genetic defects of β-cell function • Genetic defects of insulin action • Diseases of exocrine pancreas • Endocrinopathies • Drug or chemical induced • Others	←————→	————→	- - - - ->	- - - - ->	
Gestational hyperglycemia	←————→	————→	- - - - ->	- - - - ->	

Εικ.1 Διαταραχές της γλυκαιμίας: αιτιολογικοί τύποι και στάδια (22)

1.3.1. Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου 1

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου 1 (ΣΔτ1) γνωστός και ως ινσουλινοεξαρτώμενος διαβήτης ή νεανικός διαβήτης, είναι μία χρόνια νόσος που οφείλεται σε απόλυτη ανεπάρκεια έκκρισης ινσουλίνης λόγω μιας κυτταρικά διαμεσολαβούμενης αυτοάνοσης καταστροφής των β-κυττάρων του παγκρέατος, με αποτέλεσμα την υπεργλυκαιμία (1). Αντιπροσωπεύει μόνο το 5-10% των ατόμων με διαβήτη (1) και εμφανίζεται συνήθως στην παιδική και εφηβική ηλικία, χωρίς όμως να είναι απίθανο να εκδηλωθεί σε ενήλικες ή ακόμη και σε άτομα της τρίτης ηλικίας (2). Η αυτοάνοση καταστροφή των β-κυττάρων έχει μεγάλη

πιθανότητα να οφείλεται σε γενετική προδιάθεση αλλά μπορεί επίσης να σχετίζεται με περιβαλλοντικούς παράγοντες που όμως εξακολουθούν να είναι ελάχιστα καθορισμένοι (6).

Σε αυτόν τον τύπο διαβήτη, ο ρυθμός καταστροφής των β-κυττάρων δεν είναι σταθερός καθώς αυξάνεται ή μειώνεται με βάση την ηλικία του ασθενούς (ταχύς κυρίως σε βρέφη και παιδιά και αργός κυρίως σε ενήλικες). Στις μικρότερες ηλικιακές ομάδες, δηλαδή στα παιδιά και στους έφηβους, η κετοξέωση συχνά αποτελεί την πρώτη εκδήλωση της νόσου (9). Άλλοι ασθενείς έχουν μέτρια υπεργλυκαιμία νηστείας που μπορεί να μεταβληθεί γρήγορα σε σοβαρή υπεργλυκαιμία ή/και κετοξέωση παρουσία λοίμωξης ή άλλου στρες. Ακόμα κάποιοι διαβητικοί, ιδίως ενήλικες, μπορεί για πολλά χρόνια να ζουν με δυσλειτουργία των β-κυττάρων, όχι όμως τόσο σοβαρή ώστε να προκαλέσει κετοξέωση. Τα άτομα αυτά, με την πάροδο του χρόνου και την εξέλιξη της νόσου, καταλήγουν να διατρέχουν κίνδυνο για κετοξέωση και εξαρτώνται από την ινσουλίνη για την επιβίωσή τους. Σε αυτό το τελευταίο στάδιο της νόσου, υπάρχει ελάχιστη ή καθόλου έκκριση ινσουλίνης, όπως εκδηλώνεται με χαμηλά ή μη ανιχνεύσιμα επίπεδα C-πεπτιδίου πλάσματος (1).

Την τυπική συμπτωματολογία του ΣΔτ1 αποτελούν η κλασική τριάδα των πολυψία, πολυφαγία, πολυουρία και έντονη υπεργλυκαιμία. Άμεση θεραπεία δεν έχει βρεθεί προς το παρόν και οι ασθενείς εξαρτώνται δια βίου από χορήγηση εξωγενούς ινσουλίνης είτε με τη μορφή ενέσεων - που θεωρείται και η πιο συνηθισμένη - είτε με καινοτόμες προσεγγίσεις όπως αντλίες ινσουλίνης, συνεχής παρακολούθηση της γλυκόζης και υβριδικά συστήματα κλειστού βρόχου, τα οποία συνεχίζονται και δοκιμάζονται. Πλέον, ο εντατικός γλυκαιμικός έλεγχος, έχει συμβάλλει στη μείωση της συχνότητας εμφάνισης μικροαγγειακών και μακροαγγειακών επιπλοκών αλλά ένα μεγάλο ποσοστό των ασθενών με ΣΔτ1, εξακολουθεί να αναπτύσσει αυτές τις επιπλοκές. Η έγκαιρη διάγνωση, η πρόληψη της απώλειας β-κυττάρων και η ανάπτυξη καλύτερων θεραπευτικών επιλογών που θα καθορίσουν μία καλύτερη ποιότητα ζωής για τους πάσχοντες, έχει μεγάλο περιθώριο βελτίωσης και απαιτούνται ακόμα σημαντικές ερευνητικές προσπάθειες (10).

1.3.2. Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου 2

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου 2 (ΣΔτ2) ή αλλιώς μη ινσουλινοεξαρτώμενος διαβήτης αντιπροσωπεύει το μεγαλύτερο ποσοστό των διαβητικών ασθενών που αντιστοιχεί στο 90-95%. Αιτία εμφάνισης του αποτελεί ο συνδυασμός αντίστασης του οργανισμού στη δράση

της ινσουλίνης και της ανεπαρκούς αντισταθμιστικής εκκριντικής απάντησης ινσουλίνης. Τουλάχιστον αρχικά, και συχνά καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής τους, τα άτομα που πάσχουν από ΣΔτ2 δεν χρειάζονται θεραπεία με ινσουλίνη για να επιβιώσουν, αλλά αυτή μπορεί να απαιτείται για τη μείωση της γλυκόζης στο αίμα προκειμένου να αποφευχθούν χρόνιες επιπλοκές (1).

Το χαρακτηριστικό αυτής της μορφής διαβήτη είναι, ότι εμφανίζεται τις περισσότερες φορές σε παχύσαρκους ασθενείς ή και ανθρώπους με αυξημένο ποσοστό σωματικού λίπους που κατανέμεται κυρίως στην κοιλιακή περιοχή. Στον ΣΔτ2, η κετοξέωση αποτελεί αρκετά σπάνιο εύρημα και στις περιπτώσεις που εμφανίζεται συνοδεύεται με το στρες μιας άλλης ασθένειας, όπως η λοίμωξη (1).

Στον ΣΔτ2, αποτελεί συχνό φαινόμενο η ύπαρξη υπεργλυκαιμίας χωρίς την εκδήλωση κλινικών συμπτωμάτων, δυσκολεύοντας και επιβραδύνοντας την διάγνωση της πάθησης. Ο βαθμός υπεργλυκαιμίας αυτός, παρόλο που είναι μικρός για την εμφάνιση έντονων κλινικών συμπτωμάτων, είναι αρκετός ώστε να προκαλέσει παθολογικές και λειτουργικές μεταβολές σε διάφορους ιστούς-στόχους, καθιστώντας τους ασθενείς πιο ευάλωτους στην ανάπτυξη μακροαγγειακών και μικροαγγειακών επιπλοκών. Οι πάσχοντες της συγκεκριμένης κατηγορίας διαβήτη, αν και φαινομενικά έχουν φυσιολογικά ή αυξημένα επίπεδα ινσουλίνης, στην πραγματικότητα, εκκρίνουν ανεπαρκή ποσότητα ινσουλίνης, η οποία δεν αρκεί ώστε να αντισταθμίσει την αντίσταση στην ινσουλίνη που προκύπτει από τη μη φυσιολογική λειτουργία των β-κυττάρων τους. Η ινσουλινοαντίσταση, σπάνια αποκαθίσταται στο φυσιολογικό αλλά μπορεί να βελτιωθεί εφόσον μειωθεί το βάρος του ασθενή ή εάν η υπεργλυκαιμία αντιμετωπιστεί φαρμακολογικά (1).

Ο κίνδυνος ανάπτυξης του ΣΔτ2 αυξάνεται αναλογικά με την ηλικία, την παχυσαρκία και την έλλειψη σωματικής δραστηριότητας. Ομάδες, πιο ευάλωτων στην εμφάνιση ΣΔτ2, ατόμων, αποτελούν γυναίκες με προηγούμενο ΣΔΚ και άτομα με υπέρταση ή δυσλιπιδαιμία. Επιπλέον, η συχνότητά του ποικίλλει σε διάφορες φυλετικές/εθνοτικές υποομάδες. Τέλος, παρουσιάζει ισχυρή σύνδεση με τη γενετική προδιάθεση, ωστόσο η γενετική αυτού του τύπου διαβήτη χρειάζεται περεταίρω διερεύνηση καθώς, λόγω της πολυπλοκότητάς της, δεν έχει καθοριστεί πλήρως (1).

1.3.3. Σακχαρώδης Διαβήτης Κύησης

Ο σακχαρώδης διαβήτης κύησης (ΣΔΚ) είναι μια σοβαρή επιπλοκή της εγκυμοσύνης, κατά την οποία οι γυναίκες, χωρίς προηγουμένως διαγνωσμένο διαβήτη, αναπτύσσουν αυθόρμητη υπεργλυκαιμία κατά τη διάρκεια της κύησης (11). Στις περισσότερες περιπτώσεις, αυτή η υπεργλυκαιμία είναι αποτέλεσμα διαταραγμένης ανοχής στη γλυκόζη λόγω δυσλειτουργίας των β-κυττάρων του παγκρέατος σε ένα υπόβαθρο χρόνιας αντίστασης στην ινσουλίνη (11). Σύμφωνα με τις πιο πρόσφατες εκτιμήσεις της Διεθνούς Ομοσπονδίας Διαβήτη, ο ΣΔΚ επηρεάζει περίπου το 14% των κυήσεων παγκοσμίως, αντιπροσωπεύοντας περίπου 18 εκατομμύρια γεννήσεις ετησίως (12).

Στους παράγοντες κινδύνου για ΣΔΚ περιλαμβάνονται το υπερβολικό βάρος και η παχυσαρκία, η δυτικοποιημένη διατροφή και οι ελλείψεις μικροθρεπτικών συστατικών, η προχωρημένη ηλικία της μητέρας και το οικογενειακό ιστορικό αντίστασης στην ινσουλίνη ή/και οποιασδήποτε μορφής διαβήτη. Ενώ ο ΣΔΚ συνήθως υποχωρεί μετά τον τοκετό, μπορεί να έχει μακροχρόνιες συνέπειες για την υγεία, συμπεριλαμβανομένων του αυξημένου κινδύνου για ΣΔτ2 και καρδιαγγειακή νόσο στη μητέρα καθώς και μελλοντική παχυσαρκία, καρδιαγγειακή νόσο, ΣΔτ2 ή/και ΣΔΚ στο παιδί. Αυτό συμβάλλει σε έναν φαύλο διαγενεακό κύκλο παχυσαρκίας και διαβήτη που επηρεάζει την υγεία του πληθυσμού στο σύνολό του (11).

Δυστυχώς, πέρα από την παρέμβαση στον τρόπο ζωής και την ινσουλινοθεραπεία - της οποίας η αποτελεσματικότητα είναι περιορισμένη εφόσον υπάρχει αντίσταση στην ινσουλίνη - επί του παρόντος, δεν υπάρχει ευρέως αποδεκτή θεραπεία ή στρατηγική πρόληψης για τον ΣΔΚ. Ενώ τα αναδυόμενα από του στόματος αντιδιαβητικά είναι πολλά υποσχόμενα, παραμένουν ανησυχίες σχετικά με τη μακροπρόθεσμη ασφάλειά τους για τη μητέρα και το παιδί (13). Ως εκ τούτου, αναζητούνται ασφαλείς, αποτελεσματικές και εύκολα χορηγούμενες νέες θεραπείες.

1.3.4. Ειδικοί τύποι διαβήτη

1. Μονογονιδιακά ελαττώματα της λειτουργίας των β-κυττάρων: Οι κλινικές εκδηλώσεις των μονογονιδιακών ελαττωμάτων στη λειτουργία των β-κυττάρων περιλαμβάνουν τον διαβήτη ωρίμανσης των νέων, τον μόνιμο νεογνικό διαβήτη, τον παροδικό νεογνικό διαβήτη και το γενετικό σύνδρομο, όπου ο διαβήτης με ανεπάρκεια ινσουλίνης σχετίζεται με συγκεκριμένα κλινικά χαρακτηριστικά (14).

2. Μονογονιδιακά ελαττώματα της δράσης της ινσουλίνης: Τα μονογονιδιακά ελαττώματα της αντίστασης στην ινσουλίνη είναι λιγότερο συχνά από τα μονογονιδιακά ελαττώματα της λειτουργίας των β-κυττάρων. Συνήθως παρουσιάζονται χαρακτηριστικά αντίστασης στην ινσουλίνη σε καταστάσεις ή/και νόσους όπως η παχυσαρκία, η υπερινσουλιναμία, η acanthosis nigricans, η πολυκυστική ωθηκική νόσος και η αρρενοποίηση (15). Ο διαβήτης αναπτύσσεται μόνο όταν τα β-κύτταρα αποτυγχάνουν να αντισταθμίσουν την αντίσταση στην ινσουλίνη (2).
3. Ασθένειες του εξωκρινούς παγκρέατος: Οποιαδήποτε διαδικασία που τραυματίζει διάχυτα το πάγκρεας μπορεί να προκαλέσει διαβήτη. Οι επίκτητες διεργασίες περιλαμβάνουν την παγκρεατίτιδα, το τραύμα, τη λοίμωξη, την παγκρεατεκτομή και το καρκίνωμα του παγκρέατος (16).
4. Ενδοκρινικές διαταραχές: Διάφορες ορμόνες (π.χ. αυξητική ορμόνη, κορτιζόλη, γλυκαγόνη, επινεφρίνη) ανταγωνίζονται τη δράση της ινσουλίνης. Ασθένειες που σχετίζονται με την υπερβολική έκκριση αυτών των ορμονών συνδέονται επίσης με διαβήτη (π.χ. ακρομεγαλία, σύνδρομο Cushing, γλυκαγόνωμα και φαιοχρωμοκύτωμα) (17). Αυτές οι μορφές υπεργλυκαιμίας συνήθως υποχωρούν όταν η υποκείμενη κατάσταση που προκαλεί την περίσσεια ορμονών αντιμετωπιστεί επιτυχώς (2).
5. Διαβήτης που προκαλείται από φάρμακα ή χημικές ουσίες: Πολλά φάρμακα μπορούν να επηρεάσουν την έκκριση ή τη δράση της ινσουλίνης. Αυτά τα φάρμακα μπορεί να μην προκαλούν διαβήτη από μόνα τους, αλλά μπορεί να επισπεύσουν τον διαβήτη σε άτομα με αντίσταση στην ινσουλίνη ή μέτρια δυσλειτουργία των β-κυττάρων (1,2).
6. Διαβήτης που σχετίζεται με λοίμωξη: Ορισμένοι ιοί έχουν συσχετιστεί με καταστροφή των β-κυττάρων και έχουν ενοχοποιηθεί για την πρόκληση ή την πυροδότηση του ΣΔτ1, αλλά ο ρόλος τους στην αιτιολογία του παραμένει αβέβαιος. Ο διαβήτης εμφανίζεται συχνότερα σε ασθενείς με συγγενή ερυθρά (18). Επιπλέον, ο ιός Coxsackie, ο κυτταρομεγαλοϊός, ο αδενοϊός και η παρωτίτιδα έχουν ενοχοποιηθεί για την πρόκληση ορισμένων περιπτώσεων της νόσου (2).

1.4. Επιπλοκές του Σακχαρώδους Διαβήτη

Η συνεχώς αυξημένη γλυκόζη του αίματος που προκαλεί ο ΣΔ, συνεπάγεται με μακροπρόθεσμες επιπλοκές τόσο μικροαγγειακές όσο και μακροαγγειακές σε όλα τα συστήματα οργάνων, με τις πιο συχνές βλάβες να αποτελούν η δυσλειτουργία ή/και ανεπάρκεια των νεφρών, των νεύρων, των οφθαλμών, των αιμοφόρων αγγείων και της καρδιάς. Κάποιες από τις πιο κοινές διαταραχές που προκαλεί ο διαβήτης στα προαναφερόμενα όργανα περιλαμβάνουν αμφιβληστροειδοπάθεια με πιθανή απώλεια της όρασης, νεφροπάθεια που οδηγεί σε νεφρική ανεπάρκεια, περιφερική νευροπάθεια με κίνδυνο έλκους στα πόδια, ακρωτηριασμούς και αρθρώσεις Charcot και αυτόνομη νευροπάθεια που προκαλεί γαστρεντερικά, ουρογεννητικά και καρδιαγγειακά συμπτώματα και σεξουαλική δυσλειτουργία. Παράλληλα, οι ασθενείς με διαβήτη διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο για εμφάνιση κλινικών καταστάσεων όπως η υπέρταση αλλά και σοβαρότερων ασθενειών όπως η αθηροσκληρωτική καρδιαγγειακή νόσος, η περιφερική αρτηριακή νόσος και η εγκεφαλοαγγειακή νόσος. (1)

1.5. Σακχαρώδης Διαβήτης και σεξουαλική δυσλειτουργία

Ο σακχαρώδης διαβήτης έχει συσχετιστεί με σεξουαλική δυσλειτουργία, τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες. Η υπεργλυκαιμία, η οποία αποτελεί κύριο προσδιοριστικό παράγοντα των αγγειακών και μικροαγγειακών διαβητικών επιπλοκών, μπορεί να συμμετέχει στους παθογενετικούς μηχανισμούς της σεξουαλικής δυσλειτουργίας στον διαβήτη. Επιπλέον, τα διαβητικά άτομα μπορεί να παρουσιάζουν διάφορες κλινικές καταστάσεις, όπως υπέρταση, αύξηση σωματικού βάρους και παχυσαρκία, μεταβολικό σύνδρομο και αθηρογενετική δυσλιπιδαιμία, οι οποίες αποτελούν οι ίδιες παράγοντες κινδύνου για σεξουαλική δυσλειτουργία, τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες (19).

Η συσχέτιση του διαβήτη και της γυναικείας σεξουαλικής δυσλειτουργίας δεν έχει διευκρινιστεί απόλυτα. Παρόλα αυτά, η πλειονότητα των μελετών που αφορούν το γυναικείο φύλο αναφέρουν υψηλότερο επιπολασμό σεξουαλικής δυσλειτουργίας στις διαβητικές γυναίκες σε σύγκριση με τις μη διαβητικές γυναίκες (20). Σε γενικές όμως γραμμές, οι ψυχοκοινωνικές συνιστώσες φαίνεται να σχετίζονται περισσότερο από τις φυσιολογικές συνέπειες του διαβήτη για τη γυναικεία σεξουαλική λειτουργία.

Όσον αφορά στον αντρικό πληθυσμό, ο διαβήτης αποτελεί αποδεδειγμένο παράγοντα κινδύνου για σεξουαλική δυσλειτουργία, καθώς τεκμηριώθηκε τριπλάσιος κίνδυνος στυτικής δυσλειτουργίας σε διαβητικούς άνδρες, σε σύγκριση με τους μη διαβητικούς άνδρες (21).

Κεφάλαιο 2. Στυτική Δυσλειτουργία

Η στυτική δυσλειτουργία (ΣτΔ) ορίζεται ως η συνεχής ή επαναλαμβανόμενη αδυναμία επίτευξης ή/και διατήρησης στύσης του πέους επαρκής για σεξουαλική πράξη και ικανοποίηση (23). Επηρεάζει ένα σημαντικό ποσοστό των ανδρών τουλάχιστον περιστασιακά και αφορά κυρίως άνδρες ηλικίας άνω των 40 ετών, χωρίς βέβαια αυτό να σημαίνει ότι νεότεροι άνδρες αποκλείεται να αντιμετωπίσουν το συγκεκριμένο πρόβλημα (24).

Σύμφωνα με το ερωτηματολόγιο πέντε ερωτήσεων του Διεθνούς Δείκτη Στυτικής Λειτουργίας (IIEF-5), η σοβαρότητα της ΣτΔ συχνά περιγράφεται ως ήπια, μέτρια ή σοβαρή, με βαθμολογία 1-7 που υποδηλώνει σοβαρή, 8-11 μέτρια, 12-16 ήπια-μέτρια, 17-21 ήπια και 22-25 καθόλου στυτική δυσλειτουργία (25).

Η ΣτΔ αν και θεωρείται καλοήθης διαταραχή, έχει βαθύ αντίκτυπο στην ποιότητα ζωής πολλών ανδρών (26), επηρεάζοντας τόσο την ψυχική και πιθανώς σωματική τους υγεία καθώς και τη σχέση τους με τα άτομα με τα οποία επιλέγουν να έχουν σεξουαλική επαφή. Πέρα από τη συσχέτισή της με τη σεξουαλική δραστηριότητα, η ΣτΔ δρα και ως δείκτης συστηματικής ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας (25). Έτσι ενδείκνυται οι γιατροί να ρωτούν τους άνδρες για τη σεξουαλική τους υγεία, ώστε να εντοπίζουν αυτούς που πάσχουν από ΣτΔ, να εντοπίζουν δυνητικά απειλητικές για τη ζωή υποκείμενες καταστάσεις που σχετίζονται με τη στυτική δυσλειτουργία, και να βελτιώσουν τη συνολική ποιότητα ζωής των ασθενών (23).

2.1 Επιδημιολογία της στυτικής δυσλειτουργίας

Η επιδημιολογία της ΣτΔ έχει διερευνηθεί από αρκετές μελέτες που έχουν εξετάσει διαφορετικά περιβάλλοντα και πληθυσμούς (25). Δεδομένου ότι η ΣτΔ θεωρείται ως μια κατάσταση που είναι πιο διαδεδομένη στους άνδρες ηλικίας άνω των 40 ετών (24), δύο μελέτες-ορόσημα έχουν παράσχει πολύτιμα αποτελέσματα σε αυτό το πλαίσιο: η Massachusetts Male Ageing Study (MMAS) και η European Male Ageing Study (EMAS). Η MMAS (26), μία κοινωτική, τυχαία δειγματοληπτική έρευνα, έδειξε ένα συνδυασμένο επιπολασμό ήπιας έως μέτριας ΣτΔ σε ποσοστό 52% σε άνδρες ηλικίας 40-70 ετών. Παράλληλα η ΣτΔ συσχετίστηκε στενά με την ηλικία, την κατάσταση της υγείας, τον τρόπο ζωής και τη συναισθηματική λειτουργία (26). Αντίστοιχα, η EMAS (27), η μεγαλύτερη ευρωπαϊκή πολυκεντρική πληθυσμιακή μελέτη σε άνδρες 40-79 ετών, ανέφερε επιπολασμό ΣτΔ

που κυμαίνεται από 6% έως 64% ανάλογα με τις διάφορες ηλικιακές υποομάδες και αυξάνεται με την ηλικία, με μέσο επιπολασμό 30% (27). Ακόμα μία πρόσφατη εκτεταμένη ανάλυση δημοσιευμένων εργασιών σχετικά με τον επιπολασμό της ΣτΔ, που αναφέρθηκε από τη Διεθνή Συμβουλευτική Επιτροπή Σεξουαλικής Ιατρικής, έδειξε ότι ο επιπολασμός της ΣτΔ ήταν 1-10% σε άνδρες ηλικίας κάτω των 40 ετών και 2%-9% στους άνδρες ηλικίας μεταξύ 40 και 49 ετών. Στην ηλικία των 60-69 ετών αυξάνεται στο 20-40% και σε άνδρες ηλικίας άνω των 70 ετών, ο επιπολασμός της ΣτΔ κυμαίνεται από 50% έως 100% (28,29).

Είναι σαφές ότι η ΣτΔ θεωρείται πλέον ένα σημαντικό πρόβλημα υγείας για τον ολόένα και πιο υγιή γηράσκοντα πληθυσμό και έχει μελετηθεί διεξοδικά σε άνδρες άνω των 40 ετών (30). Ο επιπολασμός της ΣτΔ στους νεότερους άνδρες, αν και χρήζει μεγαλύτερης σημασίας λόγω των παθήσεων από τις οποίες πιθανώς να συνοδεύεται, δεν έχει μελετηθεί εκτενώς και δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως η επίπτωση της ΣτΔ σε αυτή την ηλικιακή ομάδα. Στο πλαίσιο αυτό, μια πρόσφατη νατουραλιστική μελέτη (μελέτη στην οποία ο συμμετέχων παρατηρείται χωρίς καμία χειραγώγηση από τον ερευνητή) ανέφερε ότι ένας στους τέσσερις άνδρες που αναζητούν ιατρική βοήθεια για ΣτΔ στην πραγματική ζωή είναι ηλικίας <40 ετών (31). Επιπλέον, μια άλλη μελέτη έδειξε ότι το 22,1% των ανδρών <40 ετών είχε χαμηλό σκορ(<21) στο δείκτη σεξουαλικής υγείας για άνδρες (SHIM)(32).

Σχετικά με τον γεωγραφικό επιπολασμό της ΣτΔ, αν και ο αριθμός των μελετών που τον έχει αξιολογήσει είναι σχετικά μικρός, έχει προκύψει το συμπέρασμα ότι ένας συστηματικά υψηλότερος επιπολασμός επικρατεί στις Ηνωμένες Πολιτείες και στις ανατολικές και νοτιοανατολικές ασιατικές χώρες από ό,τι στην Ευρώπη ή τη Νότια Αμερική. Διάφοροι παράγοντες μπορούν να εξηγήσουν αυτές τις διαφορές, συμπεριλαμβανομένων πολιτιστικών ή κοινωνικοοικονομικών μεταβλητών - ωστόσο, απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για τον εντοπισμό και τη διάκριση πιθανών γενετικών επιδράσεων από τις περιβαλλοντικές επιπτώσεις (25).

2.2 Φυσιολογία της στύσης

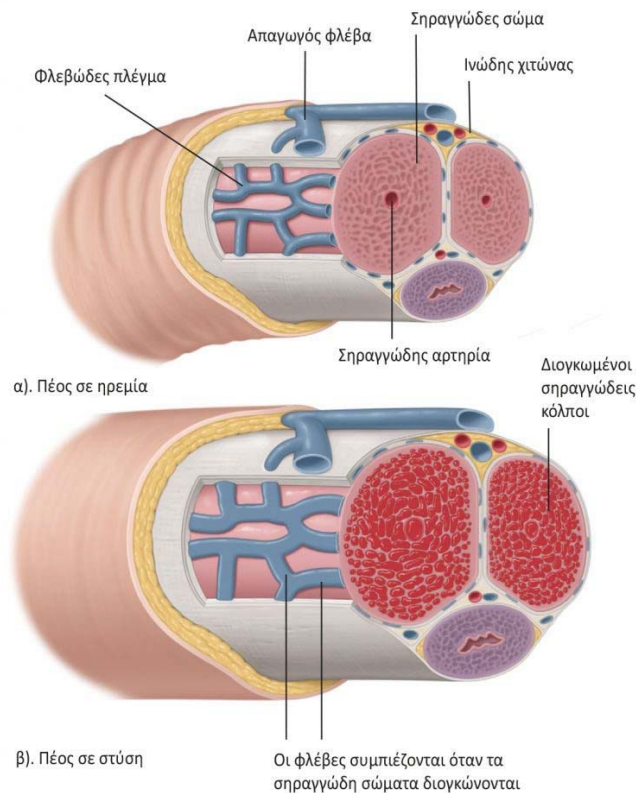
Η στυτική λειτουργία εξαρτάται από μια πολύπλοκη αλληλεπίδραση αγγειακών και νευρικών διεργασιών. Η δυναμική της στύσης στους άνδρες είναι τρισκελής. Πρώτα συμβαίνει η νευρολογικά διαμεσολαβούμενη αρτηριακή εισροή, δεύτερον, ακολουθεί η χαλάρωση

των λείων μυών του σπογγώδους σώματος για να επιτραπεί η ροή του αίματος στο αγγειακό σύστημα του πέους και, τέλος, υπάρχει η φλεβική απόφραξη που επιτρέπει στο αίμα να παραμείνει στο αγγειακό σύστημα του πέους ώστε αυτό να παραμείνει σε στύση. Οποιοδήποτε διαταραχή σε κάποιο από τα παραπάνω τρία στάδια μπορεί να οδηγήσει σε ΣτΔ (33).

Το πέος είναι ένα υδραυλικό όργανο του οποίου η κατάσταση, από τη χαλάρωση έως τις διαφορετικές φάσεις της στύσης, καθορίζεται από το βαθμό πληρότητας των σηραγγωδών σωμάτων με αίμα. Ο όγκος τους καθορίζεται από 2 μεταβλητές - την αρτηριακή εισροή και τη φλεβική εκροή. Η έσω αιδοϊκή αρτηρία παρέχει το μεγαλύτερο μέρος της ροής του αίματος στο πέος μέσω των σηραγγωδών σωματίων, ενώ η φλεβική εκροή γίνεται μέσω ενός δικτύου εύκολα συμπιεζόμενων φλεβιδίων (24).

Το πέος παραμένει σε χαλαρή κατάσταση όταν ο λείος μυς συστέλλεται και βρίσκεται σε στύση όταν ο μύς αυτός χαλαρώνει. Διαφορετικά ερεθίσματα - ψυχογενή (οπτικά, ακουστικά, οσφρητικά, μνήμης, φαντασίας) ή αντανακλαστικά (απτικά) ενεργοποιούν τις κεντρικές ή/και περιφερικές νευρωνικές αλυσίδες που οδηγούν σε σύνθεση και έκκριση μονοξειδίου του αζώτου (NO), από τις μη αδρενεργικές-μη χολινεργικές νευρωνικές απολήξεις, στα σηραγγώδη σώματα, μέσω της ενεργοποίησης της νευρωνικής συνθάσης του μονοξειδίου του αζώτου (nNOS). Αυτή η μικρή ποσότητα NO πυροδοτεί την αρχική χαλάρωση των λείων μυών ξεκινώντας την αιμοδυναμική διαδικασία της στύσης (34). Περαιτέρω, οι μηχανισμοί των υποδοχέων και η διατμητική τάση στο αγγειακό τοίχωμα ενεργοποιούν την ενδοθηλιακή συνθάση του μονοξειδίου του αζώτου (eNOS) και την περαιτέρω απελευθέρωση NO από το ενδοθηλιακά κύτταρα του πέους. Και οι δύο αυτές συνθάσες μεταφέρουν, το NO στο σώμα του λείου μυός του σπογγώδους σωματίου και μετατρέπουν την τριφωσφορική γουανοσίνη (GTP) σε κυκλική μονοφωσφορική γουανοσίνη (cGMP), με τη βοήθεια ενός ενζύμου, της γουανυλικής κυκλάσης. Η cGMP χαλαρώνει τον λείο μυ και επιτρέπει την αιματώσή του. Παράλληλα, ενεργοποιεί την πρωτεϊνική κινάση G, η οποία αναστέλλει την αγωγιμότητα του ασβεστίου και ανοίγει τους, ενεργοποιούμενους από ασβέστιο, διαύλους ιόντων καλίου με αποτέλεσμα την περαιτέρω χαλάρωση των λείων μυών. Η cGMP υδρολύεται σύντομα σε μονοφωσφορική γουανοσίνη (GMP) με τη βοήθεια ενός ενζύμου, της φωσφοδιεστεράσης 5 (PDE5), το οποίο υπάρχει στους λείους μύες του πέους και προκαλεί τη συστολή τους οδηγώντας στην αποσυμφόρηση (34).

Το μονοπάτι Rho A/Rho-Kinase είναι το βασικό μονοπάτι που αναστέλλει τη χαλάρωση των αγγείων των λείων μυών του πέους. Η πρωτεϊνική κινάση που σχετίζεται με τη Rho-σύνδεση (ROCK) είναι μια κινάση η οποία επάγει το σχηματισμό ινών στρες και εστιακών συγκολλήσεων φωσφορυλιώνοντας την ελαφριά αλυσίδα μυοσίνης. Λόγω αυτής της φωσφορυλίωσης, η πρόσδεση της μυοσίνης II στην ακτίνη και η συσταλτικότητα αυξάνεται. Η πρωτεϊνική κινάση C και η ROCK εμπλέκονται στη ρύθμιση του ασβεστίου πρόσληψης ιόντων και αυτά τα ιόντα ασβεστίου, με τη σειρά τους, διεγείρουν μια κινάση της ελαφριάς αλυσίδας της μυοσίνης που επιβάλλει τη συστολή. Ως εκ τούτου, η αναστολή αυτών των οδών θα βοηθήσει στη χαλάρωση των σηραγγωδών λείων μυών και θα παράγει μια διαρκή στύση (33).



Εικ. 2: Πέος σε κατάσταση ηρεμίας και πέος σε στύση (87)

2.3 Αίτια/Παράγοντες κινδύνου στυτικής δυσλειτουργίας

Η κατανόηση μας στην αιτιολογία και τους παράγοντες κινδύνου της ΣτΔ έχει αυξηθεί πολύ τα περασμένα είκοσι χρόνια. Τα τελευταία χρόνια έχει αποδειχθεί ότι η ΣτΔ δεν αποτελεί μία καθαρά ψυχογενή διαταραχή όπως θεωρούνταν στο παρελθόν, αλλά έχει και οργανικά αίτια που μάλιστα αφορούν την πλειοψηφία των περιπτώσεων ΣτΔ, σε ποσοστό πάνω από 80% (25).

Τα αίτια της οργανικής ΣτΔ μπορούν πλέον να διακριθούν σε γενικές γραμμές σε μη ενδοκρινικά και ενδοκρινικά. Στις μη ενδοκρινικές αιτιολογίες κατατάσσονται οι αγγειογενείς, οι νευρογενείς και οι ιατρογενείς. Οι αγγειογενείς που επηρεάζουν την παροχή του αίματος, είναι οι πιο κοινές και μπορεί να περιλαμβάνουν διαταραχές της αρτηριακής εισροής και ανωμαλίες της φλεβικής εκροής. Οι νευρογενείς, επηρεάζουν τη νεύρωση και τη νευρική λειτουργία, ενώ οι ιατρογενείς, σχετίζονται με ιατρική ή χειρουργική θεραπεία καθώς και αιτίες που αφορούν την επίδραση φαρμάκων και ναρκωτικών (25).

Όσον αφορά τους ενδοκρινικούς παράγοντες που οδηγούν σε ΣτΔ, δεν έχει επιτευχθεί πλήρης αποσαφήνιση του μηχανισμού, αλλά υπάρχουν μελέτες που έχουν συσχετίσει την πάθηση με τα μειωμένα επίπεδα τεστοστερόνης ορού. Συχνά, και η οργανική ΣτΔ περιλαμβάνει μια ψυχολογική συνιστώσα - δηλαδή, ανεξάρτητα από το γεγονός που την προκάλεσε, η ΣτΔ επιφέρει αρνητικές επιπτώσεις στις διαπροσωπικές σχέσεις, τη διάθεση και την ποιότητα ζωής (25).

2.3.1 Ψυχογενής στυτική δυσλειτουργία

Η μη οργανική ΣτΔ, γνωστή και ως ψυχογενής ή αδρεναλινο-διαμεσολαβούμενη ΣτΔ δεν έχει μελετηθεί επαρκώς, αλλά αποτελεί σημαντικό παράγοντα που πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά την αξιολόγηση και διαχείριση των ανδρών με αυτή την πάθηση (25). Οι ψυχολογικοί παράγοντες εμπλέκονται σε σημαντικό αριθμό των περιπτώσεων ΣτΔ μόνοι τους ή σε συνδυασμό με οργανικά αίτια (24). Τα συνήθη αίτια της ψυχογενούς ΣτΔ περιλαμβάνουν το άγχος απόδοσης, το στρες, την έλλειψη σεξουαλικής διέγερσης και τις εμφανείς ψυχιατρικές διαταραχές όπως η κατάθλιψη και η σχιζοφρένεια (34). Η συσχέτιση των διαταραχών αυτών με τη ΣτΔ δεν προκαλεί έκπληξη δεδομένου ότι η νοραδρεναλίνη που παράγεται λόγω του στρες, του άγχους και της κατάθλιψης είναι ο πρωταρχικός στυλολυτικός νευροδιαβιβαστής (35).

2.3.2 Νευρογενής στυτική δυσλειτουργία

Η ΣτΔ μπορεί να προκύψει ως αποτέλεσμα ενός πλήθους νευρολογικών προβλημάτων που συνήθως οδηγούν σε ελλειμματική νευρική σηματοδότηση στα σπυρμαγγώδη σώματα. Νευρολογικές διαταραχές όπως η νόσος του Πάρκινσον, το Alzheimer, η σκλήρυνση κατά πλάκας, η νόσος του οσφυϊκού δίσκου, η επιληψία του κροταφικού λοβού, ο τραυματισμός του νωτιαίου μυελού, το εγκεφαλικό επεισόδιο και η τραυματική εγκεφαλική βλάβη συχνά προκαλούν ΣτΔ μειώνοντας τη λίμπιντο ή εμποδίζοντας την έναρξη της στύσης.

Οι βλάβες του ανώτερου κινητικού νευρώνα, δηλαδή πάνω από το νωτιαίο νεύρο (Θ10), δεν οδηγούν σε τοπικές μεταβολές στο πέος, αλλά μπορεί να αναστείλουν τον, διαμεσολαβούμενο από το Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (ΚΝΣ), έλεγχο της στύσης. Αντίθετα, οι ιερολαγόνιες βλάβες (I2-I4), που είναι συνήθως υπεύθυνες για αντανακλαστικές στύσεις, προκαλούν λειτουργικές και δομικές μεταβολές λόγω της μειωμένης νεύρωσης (36). Η λειτουργική αλλαγή που προκύπτει από τέτοιες κακώσεις είναι η μείωση του φορτίου NO που είναι διαθέσιμο στον λείο μυ. Οι δομικές αλλαγές επικεντρώνονται στην απόπτωση των λείων μυϊκών και ενδοθηλιακών κυττάρων των αιμοφόρων αγγείων, καθώς και στην αύξηση των ινωδογενετικών κυτταροκινών που οδηγούν στην κολλαγόνωση του λείου μυός. Οι αλλαγές αυτές έχουν ως αποτέλεσμα την αποτυχία σύγκλεισης των φλεβών κατά τη διάρκεια της στύσης ή αλλιώς φλεβο-αποφρακτική δυσλειτουργία, που συνεπάγεται με την αδυναμία διατήρησης της στύσης (25).

2.3.3 Αγγειακή στυτική δυσλειτουργία

Η αγγειακή ΣτΔ είναι μακράν η συχνότερη αιτιολογία της οργανικής ΣτΔ (25). Προκαλείται λόγω μειωμένης αιματικής εισροής και αρτηριακής ανεπάρκειας ή στένωσης – προβλήματα που αποτελούν απότοκα αγγειακής νόσου και ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας (24).

Καταστάσεις όπως η υπέρταση, η δυσλιπιδαιμία, ο διαβήτης, το κάπνισμα αυξάνουν τον κίνδυνο ανάπτυξης αγγειακής ΣτΔ. Στους υπερτασικούς ασθενείς, η ΣτΔ επηρεάζεται από τη στένωση του αρτηριακού τοιχώματος που επιφέρει η υψηλή αρτηριακή πίεση και όχι από την ίδια την αυξημένη αρτηριακή πίεση(34).

Ανεπαρκής φλεβική απόφραξη είναι μια άλλη σημαντική αιτία αγγειακής ΣτΔ και μπορεί να προκληθεί από το σχηματισμό μεγάλων φλεβικών καναλιών που αποστραγγίζουν τα σπυρμαγγώδη σώματα (34).

2.3.4 Ιατρογενής στυτική δυσλειτουργία

Η πιο συχνή ιατρογενής αιτία ΣτΔ είναι η ριζική πυελική χειρουργική επέμβαση. Γενικά, κατά τη διάρκεια αυτών των επεμβάσεων υπάρχει υψηλός κίνδυνος τραυματισμού του σπυγγώδους νεύρου ή τραυματισμού της επικουρικής αιδοϊκής αρτηρίας και επακόλουθη νευρογενής ΣτΔ. Παρομοίως, τα κατάγματα της πυέλου μπορεί να προκαλέσουν νευρικό και αρτηριακό τραυματισμό που θα οδηγήσει σε ΣτΔ (25). Ωστόσο, με την πρόσφατη εξέλιξη των χειρουργικών τεχνικών, η συχνότητα εμφάνισης ΣτΔ μετά από πυελική χειρουργική επέμβαση, έχει μειωθεί σημαντικά (24).

2.3.5 Επαγόμενη από φάρμακα στυτική δυσλειτουργία

Διάφορα φάρμακα έχουν αποδειχθεί ότι σχετίζονται με την ανάπτυξη ΣτΔ. Μεταξύ των πιο κοινών κατηγοριών φαρμάκων που εμπλέκονται στην ανάπτυξη ΣτΔ, είναι τα ψυχοτρόπα και τα αντιυπερτασικά φάρμακα(24).

Τα ψυχοτρόπα φάρμακα μπορούν να ασκήσουν τις ανασταλτικές τους παρενέργειες παρεμβαίνοντας στην πορεία κεντρικών νευροδιαβιβαστών. Τα αντικαταθλιπτικά, συμπεριλαμβανομένων των εκλεκτικών αναστολέων επαναπρόσληψης σεροτονίνης και της βενλαφαξίνης, είναι τα πιο κοινά ψυχοτρόπα φάρμακα που σχετίζονται με σημαντικά ποσοστά ΣτΔ. Τα αντιψυχωσικά όπως η ρισπεριδόνη και η ολανζαπίνη έχουν την μεγαλύτερη πιθανότητα από όλα τα ψυχοτρόπα φάρμακα να προκαλέσουν ΣτΔ (37).

Όσον αφορά τα φάρμακα κατά της υπέρτασης, τα θειαζιδικά διουρητικά, ακολουθούμενα από τα φάρμακα β-αδρενεργικού αποκλεισμού, είναι οι πιο κοινές ομάδες αντιυπερτασικών φαρμάκων που προκαλούν ΣτΔ. Αντιθέτως, οι α-αποκλειστές, οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης και οι αναστολείς του υποδοχέα της αγγειοτενσίνης είναι τα λιγότερο πιθανά από αυτή την κατηγορία φαρμάκων, που μπορεί να προκαλέσουν την πάθηση (24).

Άλλες ουσίες που μπορεί να επηρεάζουν τη ΣτΔ αποτελούν κάποια αντιανδρογόνα, αντιαρρυθμικά, στατίνες και ναρκωτικά όπως η μαριχουάνα, τα οπιοειδή και η κοκαΐνη (38).

2.3.6 Ενδοκρινικά αίτια στυτικής δυσλειτουργίας

Τα ανδρογόνα θεωρούνται ο κύριος ορμονικός ρυθμιστής της ανάπτυξης του πέους και της φυσιολογίας του. Παράλληλα ενισχύουν τη σεξουαλική επιθυμία και παίζουν σημαντικό ρόλο στη διατήρηση επαρκών στύσεων που σχετίζονται με τον ύπνο, έχοντας όμως περιορισμένη επίδραση στις στύσεις που προκαλούνται από οπτικά ερεθίσματα. Επιπλέον, η τεστοστερόνη έχει άμεσο ρόλο στη ρύθμιση της έκφρασης της συνθάσης του NO (NOS) και της PDE5 στο εσωτερικό του πέους (24).

Όταν ο οργανισμός δεν παράγει την ποσότητα των ανδρογόνων που χρειάζεται, τότε μιλάμε για υπογοναδισμό. Με βάση τον ρόλο των ανδρογόνων και ιδιαίτερα της τεστοστερόνης, που προαναφέρθηκε, γίνεται κατανοητό ότι η ανεπάρκεια ανδρογόνων μειώνει τις νυχτερινές στύσεις και τη λίμπιντο, ωστόσο, η στύση σε απόκριση σε οπτική σεξουαλική διέγερση διατηρείται στους άνδρες με υπογοναδισμό.

Η παρουσία αυξημένης προλακτίνης στο αίμα (υπερπρολακτιναιμία), από οποιαδήποτε αιτία, οδηγεί τόσο σε αναπαραγωγική όσο και σε σεξουαλική δυσλειτουργία αφού η προλακτίνη αναστέλλει την κεντρική ντοπαμινεργική δραστηριότητα και επομένως οδηγεί στην αναστολή των ορμονών απελευθέρωσης γοναδοτροπινών, οι οποίες, με τη σειρά τους, μειώνουν την έκκριση της ωχρινοτρόπου ορμόνης, που είναι υπεύθυνη για την έκκριση τεστοστερόνης με αποτέλεσμα τον υπογοναδοτροπικό υπογοναδισμό (34).

Ωστόσο, ο ρόλος της θεραπείας υποκατάστασης τεστοστερόνης στην ΣτΔ είναι αμφιλεγόμενος αφενός λόγω των αποκλίσεων στα ευρήματα των κλινικών δοκιμών αφετέρου λόγω του γεγονότος ότι τόσο ο υπογοναδισμός όσο και η ΣτΔ είναι κοινά φαινόμενα κατά τη γήρανση. Η αυξανόμενη συσχέτιση της ΣτΔ και της προοδευτικής μείωσης των επιπέδων των ανδρογόνων με τη γήρανση δεν συνεπάγεται απαραίτητα αιτιώδη σχέση (25).

2.3.7 Στυτική δυσλειτουργία λόγω γήρανσης και τρόπου ζωής

Τα ευρήματα από επιδημιολογικές μελέτες επιβεβαιώνουν ότι η ηλικία είναι ο κύριος παράγοντας κινδύνου για τη ΣτΔ καθώς ο επιπολασμός αλλά και η σοβαρότητά της αυξάνεται σε ανάλογο ρυθμό με την ηλικία (24).

Επανελημμένα έχει αποδειχθεί ότι η συνήθεια του καπνίσματος συμβάλλει στην αυξημένη πιθανότητα ανάπτυξης ΣτΔ καθώς μπορεί να προκαλέσει αγγειοσύσπαση και φλεβική διαρροή του πέους λόγω της συσταλτικής επίδρασής του στον σηραγγώδη λείο

μου (34). Στοιχεία από μελέτες παρατήρησης υποδηλώνουν θετική συσχέτιση δόσης-απόκρισης μεταξύ της ποσότητας και της διάρκειας του καπνίσματος και του κινδύνου ΣτΔ (39). Παρόμοια αποτελέσματα έχουν τεκμηριωθεί για την κατάχρηση αλκοόλ. Παρά το γεγονός ότι το αλκοόλ σε μικρές ποσότητες βελτιώνει τη στύση και αυξάνει τη λίμπιντο λόγω της αγγειοδιασταλτικής του δράσης και της καταστολής του, οι μεγάλες ποσότητες μπορεί να προκαλέσουν κεντρική καταστολή, μειωμένη λίμπιντο και παροδική ΣτΔ. Επίσης, ο χρόνιος αλκοολισμός μπορεί να προκαλέσει υπογοναδισμό και πολυνευροπάθεια, οι οποίες μπορεί να επηρεάσουν τη λειτουργία των νεύρων του πέους (40).

Όσον αφορά τη συσχέτιση της ΣτΔ με τις διατροφικές συνήθειες, οι δίαιτες που είναι χαμηλές σε φυτικές ίνες και πλούσιες σε λιπαρά σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο ΣτΔ, κυρίως σε άτομα που πάσχουν από διαβήτη (41). Τέλος, η μεταναάλυση των διαθέσιμων στοιχείων καταδεικνύει ότι η μέτρια και η συχνότερη σωματική δραστηριότητα συνδέονται με μειωμένο κίνδυνο ανάπτυξης ΣτΔ (42). Κατά συνέπεια, τόσο οι διατομεακές όσο και οι προοπτικές επιδημιολογικές μελέτες υποδεικνύουν ότι η παχυσαρκία και το μεταβολικό σύνδρομο σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο ΣτΔ (43). Είναι πιθανό ότι ο υπογοναδισμός που σχετίζεται με την παχυσαρκία και ο αυξημένος καρδιαγγειακός κίνδυνος συσχετίζονται με τον υψηλότερο επιπολασμό της ΣτΔ στους υπέρβαρους και παχύσαρκους άνδρες. Ωστόσο, πρόσφατες κλινικές και πειραματικές μελέτες υποδηλώνουν ότι η συσχέτιση μεταξύ ΣτΔ και κεντρικής παχυσαρκίας είναι ανεξάρτητη από τις συννοσηρότητες που σχετίζονται με την παχυσαρκία και τον υπογοναδισμό (24).

2.3.8 Ασθένειες που συνδέονται με στυτική δυσλειτουργία

Τα ευρήματα από διάφορες διατομεακές και διαχρονικές μελέτες έχουν συνδέσει την ανάπτυξη της ΣτΔ με ένα πλήθος νοσημάτων και παθολογικών καταστάσεων. Αυτά είναι η υπέρταση, η δυσλιπιδαιμία, το μεταβολικό σύνδρομο, η κατάθλιψη, κάποιες νόσοι του κατώτερου ουροποιητικού συστήματος, η καρδιαγγειακή νόσος και ο σακχαρώδης διαβήτης (24). Πρέπει να αναφερθεί ότι οι ασθένειες αυτές δεν συσχετίζονται απλά με την ανάπτυξη ΣτΔ αλλά συχνά συμβαίνει και το αντίστροφο· δηλαδή η ΣτΔ μπορεί να αποτελέσει προάγγελο για μία από αυτές τις ασθένειες, καθιστώντας την έγκαιρη διάγνωση άκρως σημαντική.

Κεφάλαιο 3. Διαβητική στυτική δυσλειτουργία

Ο σακχαρώδης διαβήτης είναι ο δεύτερος πιο συχνός παράγοντας κινδύνου για τη ΣτΔ (24). Μελέτες που έχουν ασχοληθεί με τον επιπολασμό της ΣτΔ σε ασθενείς με διαβήτη, έχουν αναδείξει επανειλημμένα, τόσο την μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης ΣτΔ σε διαβητικούς από ότι στους μη διαβητικούς, αλλά και τη μικρότερη ηλικία εμφάνισής της (34). Παράλληλα, οι διαβητικοί ασθενείς με ΣτΔ θεωρούνται ένας από τους πιο δύσκολα θεραπεύσιμους πληθυσμούς λόγω της πολυπαραγοντικής φυσιολογίας της πάθησης.

3.1 Επιδημιολογία διαβητικής στυτικής δυσλειτουργίας

Πολυμεταβλητές αναλύσεις των διαφόρων πληθυσμιακών ομάδων δείχνουν ότι από όλους τους παράγοντες κινδύνου, ο διαβήτης φέρει τον υψηλότερο κίνδυνο για ΣτΔ. Τα επιδημιολογικά δεδομένα για τη διαβητική ΣτΔ, εξαρτώνται σε μεγάλο βαθμό από την ηλικία, τη διάρκεια, τον τύπο του ΣΔ και τα διαγνωστικά κριτήρια που χρησιμοποιούνται (46). Έχει αποδειχθεί ότι ο επιπολασμός της ΣτΔ στους διαβητικούς άνδρες αυξάνεται από 9 % στο ηλικιακό διάστημα 20-29 ετών, 15 % μεταξύ 30-34 ετών και σε 95 % στην ηλικία 60-70 ετών και η αύξηση αυτή συσχετίζεται με τις παραμέτρους που μόλις αναφέρθηκαν (48). Η ΣτΔ αναπτύσσεται περίπου 10 χρόνια νωρίτερα στους διαβητικούς άνδρες από ό,τι στον γενικό πληθυσμό, είναι 3-4 φορές πιο συχνή και σοβαρότερη, μειώνοντας την ποιότητα ζωής που σχετίζεται με την υγεία. Κατά τη διάρκεια των πρώτων 10 ετών μετά τη διάγνωση του ΣΔ, η ΣτΔ διαπιστώνεται σε περισσότερο από το 50 % των διαβητικών ανδρών (47). Η μελέτη των Corona et al. ανέφερε ένα ποσοστό 19,4%, 15,4%, 10,4% και 21,6% επιπολασμό της ήπιας, ήπιας έως μέτριας, μέτριας και σοβαρής ΣτΔ στους άνδρες με ΣΔ, αντίστοιχα (49).

Μεταξύ διαβήτη τύπου 1 και τύπου 2, σημαντικές διαφορές στη συχνότητα και τον επιπολασμό της ΣτΔ, είναι δύσκολο να προσδιοριστούν, καθώς οι περισσότερες μελέτες δεν έκαναν διάκριση μεταξύ αυτών των δύο κύριων τύπων του της νόσου. Ωστόσο, οι μελέτες που έκαναν διαφοροποίηση μεταξύ ΣΔτ1 και ΣΔτ2 διαπίστωσαν παρόμοιο επιπολασμό της ΣτΔ και στις δύο ομάδες μετά από προσαρμογή για την ηλικία. Σύμφωνα με Vickers et al. ο επιπολασμός της ΣτΔ είναι 32 % στον ΣΔτ1 και 46 % στον ΣΔτ2 (50).

3.2 Παθοφυσιολογία διαβητικής στυτικής δυσλειτουργίας

Η ΣτΔ που μπορεί να εμφανιστεί στους διαβητικούς παρουσιάζει διαφορές σε σύγκριση με την ΣτΔ των ανδρών που δεν πάσχουν από διαβήτη και η παθογενετική διαδικασία της θεωρείται περισσότερο πολύπλοκη. Η διαβητική ΣτΔ οφείλεται κυρίως σε αγγειακά και νευρογενή αίτια, ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, ορμονικές αλλαγές, οξειδωτικές διεργασίες και αλλαγές στο σύστημα του NO (51). Οι αλλαγές αυτές εμφανίζονται και στους δύο βασικούς τύπους διαβήτη αν και είναι περισσότερο έντονες στον ΣΔτ1 (52).

3.2.1 Διαβητική Νευροπάθεια

Η διαβητική νευροπάθεια (ΔΝ) είναι η πιο συχνή διαβητική επιπλοκή, η οποία επηρεάζει το 10%-90% των ατόμων με διαβήτη, ανάλογα με τα διαγνωστικά κριτήρια, την ηλικία και τη διάρκεια του ΣΔ (53). Ολόκληρο το νευρικό σύστημα επηρεάζεται από τη ΔΝ, μία παθογενετική συνιστώσα που παίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη της ΣτΔ. Διαταραχές, ενδέχεται να αναπτυχθούν σε όλα τα στάδια της περίπλοκης διαδικασίας της στύσης, δεδομένου ότι η ΔΝ επηρεάζει όλα τα επίπεδα του νευρικού συστήματος (53).

Τόσο η αυτόνομη όσο και η περιφερική νευροπάθεια συμβάλλουν στην εμφάνιση ΣτΔ. Η περιφερική νευροπάθεια είναι υπεύθυνη για την εξασθένηση των αισθητικών ώσεων από το πέος προς το αντανακλαστικό στυτικό κέντρο και των κινητικών ερεθισμάτων προς τους μύες του πυελικού εδάφους, γεγονός που μειώνει τη συσταλτική δύναμη των λείων μυών του πέους και κατά συνέπεια τη φλεβική εκροή από τα σηραγγώδη σωματίδια (54).

Από την άλλη πλευρά, στην αυτόνομη νευροπάθεια, η παρασυμπαθητική δραστηριότητα η οποία απαιτείται για τη χαλάρωση των λείων μυών των σηραγγώδων σωματίων, είναι μειωμένη ή απουσιάζει εντελώς (55). Επιπλέον, τα αυτόνομα μεταγαγγλιακά παρασυμπαθητικά νεύρα παράγουν nNOS. Η νευρωνική ακεραιότητα του σηραγγώδους νεύρου είναι επομένως ζωτικής σημασίας για τη στύση, δεδομένου ότι το NO που εκκρίνεται είναι υπεύθυνο για την έναρξη του στυτικού μηχανισμού, ο οποίος είναι στη συνέχεια διατηρείται με την ενεργοποίηση του eNOS, γεγονός που υποδηλώνει ότι η διαβητική νευροπάθεια θέτει σε κίνδυνο τόσο την έναρξη όσο και την διατήρηση της στύσης (54).

3.2.2 Ενδοθηλιακή Δυσλειτουργία

Όπως αναφέρθηκε και στο κεφάλαιο 2, για τη σωστή στύση, χρειάζεται να υπάρχει ένα καλά λειτουργικό ενδοθήλιο. Στον διαβήτη, η υπεργλυκαιμία μπορεί να επιδράσει στο ενδοθηλιακό σύστημα με παραπάνω από έναν τρόπους, προκαλώντας παθολογικές καταστάσεις και μηχανισμούς που συνδέονται μεταξύ τους και συμβάλουν στην ανάπτυξη ΣΤΔ.

3.2.2.1 Ελλειπτική σύνθεση NO

Το NO παράγεται από το ενδοθήλιο των αρτηριών του πέους και τους νιτεργικούς νευρώνες, χρησιμοποιώντας την eNOS και τη nNOS, αντίστοιχα. Το NO μεσολαβεί στη χαλάρωση των σπασμωδών σωμάτων μέσω του σχηματισμού της cGMP (51). Η βιοδιαθεσιμότητα του NO μπορεί να μειωθεί από την καταστολή της έκφρασης ή/και δραστηριότητας του eNOS ή από αυξημένη απορρόφηση NO. Σε διαβητικούς άνδρες, τα επίπεδα της eNOS είναι μειωμένα προκαλώντας έτσι ΣΤΔ (46). Επιπλέον ο διαβήτης εξασθενεί τη δραστηριότητα της γουανυλικής κυκλάσης, με αποτέλεσμα να μειώνεται έτσι και η παραγωγή της cGMP (51).

3.2.2.2 Τελικά προϊόντα προχωρημένης γλυκοζυλίωσης (AGEs)

Η γλυκοζυλίωση είναι ένα βιοχημικό φαινόμενο που προκαλείται, όταν λαμβάνονται μεγαλύτερες ποσότητες σακχάρου από αυτές που χρειάζεται το σώμα μας και φυσιολογικά, το φαινόμενο αυτό αυξάνεται κατά τη γήρανση. Όπως γίνεται κατανοητό, σε συνθήκες υπεργλυκαιμίας όπως στον ΣΔ, η διαδικασία της γλυκοζυλίωσης είναι πιο ενεργή και οδηγεί σε μικροδομικές αλλαγές σε μοριακό επίπεδο, οι οποίες μπορούν να θέσουν σε περαιτέρω κίνδυνο τη λειτουργία του ιστού και τελικά οδηγούν σε μακροδομική φθορά (46). Πιο συγκεκριμένα, η υπεργλυκαιμία στα άτομα με ΣΔ έχει ως αποτέλεσμα την περίσσεια σακχάρου και ως εκ τούτου, τη συσσώρευση τελικών προϊόντων προχωρημένης γλυκοζυλίωσης (AGEs), δηλαδή επιβλαβών ενώσεων που προέρχονται από μη ενζυμικές αντιδράσεις μεταξύ γλυκόζης και λιπιδίων, πρωτεϊνών ή νουκλεϊκών οξέων (45).

Τα AGEs συνδέονται ομοιοπολικά με το αγγειακό κολλαγόνο οδηγώντας σε πάχυνση των του αγγειακού τοιχώματος, μείωση της ελαστικότητας, ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και αθηροσκλήρωση (56). Είναι αυξημένα στα σπασμωδή σώματα των διαβητικών ασθενών και προκαλούν διαταραχή της ενδοθηλιακής και νευρωνικής χαλάρωσης των

σηραγγωδών λείων μυών. Παράλληλα, προκαλούν οξειδωτική κυτταρική βλάβη και δημιουργούν ελεύθερες ρίζες που αντιδρούν με το NO, ελαττώνοντας τη βιοδιαθεσιμότητά του, με αποκορύφωμα τη μείωση της cGMP και την εξασθένιση της σηραγγώδους λείας μυϊκής χαλάρωσης με απότοκο την ανάπτυξη της διαβητικής ΣτΔ (51).

3.2.2.3 Οξειδωτικό Στρες

Ένας από τους βασικούς παθογενετικούς παράγοντες στην ανάπτυξη διαβητικών επιπλοκών αποτελεί το οξειδωτικό στρες (ΟΣ). Χρόνια υπεργλυκαιμία προκαλεί την παραγωγή ελεύθερων ριζών (δραστικές μορφές οξυγόνου - ROS) μέσω του σχηματισμού AGEs, υπεροξειδωσης των λιπιδίων, ενεργοποίησης του μονοπατιού των πολυολών, παραγωγής υπεροξειδίου και ενεργοποίησης της πρωτεϊνικής κινάσης C. Οι ROS συμμετέχουν στους περισσότερους μελετημένους μηχανισμούς για την έναρξη και διατήρησης της λειτουργικής και δομικής φθοράς. Στους ασθενείς με διαβητική ΣτΔ, συχνά παρατηρείται αυξημένη οξειδωτική δραστηριότητα και έκφραση φλεγμονωδών δεικτών (46).

3.2.2.4 Ενδοθηλίνες (ET)

Η ενδοθηλίνη (ET) είναι ένας ισχυρός αγγειοσυσπαστικός παράγοντας που απελευθερώνεται από το αγγειακό ενδοθήλιο και έχει αποδειχθεί ότι είναι αυξημένη στο πλάσμα των διαβητικών ασθενών. Η ET-1 έχει 3 ισοπεπτίδια (1, 2 και 3) και 2 υποδοχείς συνδεδεμένους με G-πρωτεΐνη (ETA και ETB). Υπάρχουν στοιχεία που υποδηλώνουν ότι η ΣτΔ στον διαβήτη συνδέεται με μια διαταραγμένη ισορροπία ως προς την αυξημένη αγγειοσύσπαση του πέους ως αποτέλεσμα της ενδοθηλίνης και των υποδοχέων της (51).

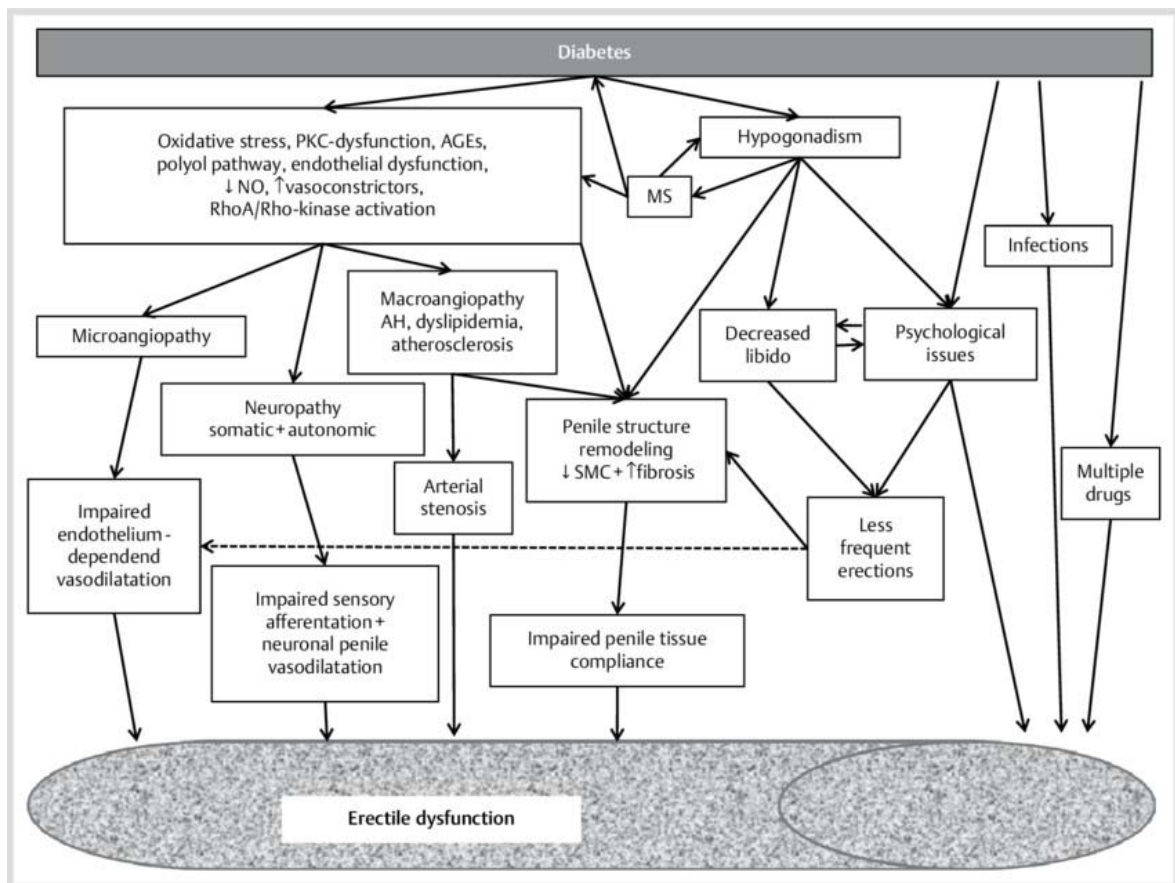
Υποδοχείς ETA βρίσκονται στα λεία μυϊκά κύτταρα και προκαλούν αγγειοσύσπαση και κυτταρικό πολλαπλασιασμό. Οι υποδοχείς ETB παρουσιάζονται κυρίως στο αγγειακό ενδοθήλιο και προκαλούν αγγειοδιαστολή μέσω του NO και της απελευθέρωσης προστακυκλίνης. Με αυτόν τον τρόπο η αύξηση των υποδοχέων ETB και των συνδέσμων τους μπορεί να προκαλέσει ανισορροπία και αγγειοσύσπαση (57).

Η επαγόμενη από την ET-1 αγγειοσύσπαση συνδέεται επίσης με την οδό RhoA/Rho-κινάσης. Η ενεργοποίηση αυτής της οδού μεσολαβεί στην ΣτΔ μέσω της καταστολής της eNOS και της μειωμένης παραγωγής NO στα σηραγγώδη σώματα (45).

3.2.3 Υπογοναδισμός

Έχει αποδειχθεί ότι τα ανδρογόνα ασκούν άμεση επίδραση στον ιστό του πέους για τη διατήρηση της στυτικής λειτουργίας και η ανεπάρκεια ανδρογόνων προκαλεί μεταβολική και δομική ανισορροπία στα σηραγγώδη σώματα, με αποτέλεσμα φλεβική διαρροή και ΣτΔ (58). Τα χαμηλά επίπεδα τεστοστερόνης (συμπεριλαμβανομένης της ολικής, της ελεύθερης και της βιοδιαθέσιμης τεστοστερόνης) αποτελούν κοινό εύρημα στους άνδρες με ΣΔτ2. Οι περισσότεροι από αυτούς παρουσιάζουν κλινικά συμπτώματα υπογοναδισμού, συμπεριλαμβανομένης της ΣτΔ και της μειωμένης λίμπιντο (59) επειδή η τεστοστερόνη ρυθμίζει σχεδόν κάθε βήμα της στυτικής λειτουργίας. Ο υπογοναδισμός στους διαβητικούς άνδρες συνδέεται συνήθως με ηλικία, την παχυσαρκία, το μεταβολικό σύνδρομο και την αντίσταση στην ινσουλίνη (45).

Παρ' όλα αυτά, ο μηχανισμός του υπογοναδισμού στον διαβήτη είναι ακόμη ατελώς κατανοητός. Έχει θεωρηθεί ότι η αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη μπορεί να σχετίζεται με τη χαμηλή συγκέντρωση της σφαιρίνης δέσμευσης των φυλετικών ορμονών στο πλάσμα, η οποία αποτελεί τον κύριο φορέα της τεστοστερόνης, με αποτέλεσμα την χαμηλή ολική τεστοστερόνη στους ασθενείς με διαβήτη. Ένας άλλος πιθανός μηχανισμός θα μπορούσε να είναι η αυξημένη δραστηριότητα της αρωματάσης στον σπλαχνικό λιπώδη ιστό, ενός ενζύμου που μετατρέπει την τεστοστερόνη σε οιστραδιόλη, οδηγώντας σε μείωση της συγκέντρωσης τεστοστερόνης. Τα προκύπτοντα χαμηλά επίπεδα τεστοστερόνης αυξάνουν τη δραστηριότητα της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης, προωθώντας την πρόσληψη των ελεύθερων λιπαρών οξέων στα λιποκύτταρα και τον πολλαπλασιασμό των λιποκυττάρων, αυξάνοντας έτσι περαιτέρω τη σπλαχνική παχυσαρκία. Επίσης εικάζεται ότι η αντίσταση στην ινσουλίνη που σχετίζεται με τον ΣΔτ2 προκαλεί μείωση της δράσης της ινσουλίνης στον υποθάλαμο, οδηγώντας σε υπογοναδοτροπικό υπογοναδισμό (51).



Εικ. 3: Παθογένεια της διαβητικής ΣτΔ (PKC - πρωτεϊνική κινάση C, MS - μεταβολικό σύνδρομο, SMS - λεία μυϊκά κύτταρα, AH - αρτηριακή υπέρταση) (46)

3.3 Επίδραση των αντιδιαβητικών φαρμάκων στη διαβητική στυτική δυσλειτουργία

Η συνεχής αύξηση του ΣΔ παγκοσμίως δημιουργεί ανησυχίες σχετικά με τον αντίκτυπο της νόσου στην παγκόσμια υγεία. Επιπλέον, η συσχέτιση αυτής της σύνθετης μεταβολικής διαταραχής τόσο με τη ΣτΔ όσο και γενικότερα με την ανδρική αναπαραγωγική δυσλειτουργία είναι ανησυχητική, κυρίως λόγω των αυξανόμενων πιθανοτήτων ότι νεαρά άτομα, στην κορυφή του αναπαραγωγικού τους παραθύρου, θα μπορούσαν να επηρεαστούν από τη νόσο, συμβάλλοντας περαιτέρω στην ανησυχητική μείωση της ανδρικής γονιμότητας παγκοσμίως. Ο ακρογωνιαίος λίθος της διαχείρισης του διαβήτη είναι ο γλυκαιμικός έλεγχος, ο οποίος έχει αποδειχθεί ότι είναι αποτελεσματικός στην αποφυγή, ελαχιστοποίηση ή πρόληψη της εμφάνισης ή της ανάπτυξης επιπλοκών που σχετίζονται με τη νόσο (60). Επί του παρόντος, υπάρχει μια μεγάλη ποικιλία διαθέσιμων αντιδιαβητικών θεραπειών, οι οποίες αν και ποικίλλουν ως προς την μηχανισμούς δράσης, την αποτελεσματικότητα, τις

παρενέργειες και το κόστος, έχουν τον ίδιο σκοπό, δηλαδή τον έλεγχο των επιπέδων της γλυκόζης στο αίμα (61). Παρ' όλα αυτά, οι πιθανές επιπτώσεις αυτών των θεραπευτικών παρεμβάσεων στην στυτική λειτουργία έχει διερευνηθεί ελάχιστα και ο πραγματικός αντίκτυπος αυτών των θεραπειών στο ανδρικό αναπαραγωγικό σύστημα μένει να προσδιοριστεί.

3.3.1 Ινσουλίνη

Η ινσουλίνη αποτελεί την πρώτη εισαχθείσα θεραπεία για τον διαβήτη και ως εκ τούτου είναι η πιο μελετημένη αντιδιαβητική ένωση λόγω της φυσιολογικής ύπαρξης και λειτουργία της στο σώμα. Για τον ίδιο λόγο αποτελεί και εξαιρετική περίπτωση μεταξύ όλων των θεραπευτικών προσεγγίσεων που έχουν εξεταστεί. Η ινσουλίνη ρυθμίζει διάφορες πτυχές του ενεργειακού μεταβολισμού, συμπεριλαμβανομένης της απορρόφησης των θρεπτικών συστατικών στα μεταβολικά ενεργά όργανα (π.χ. ήπαρ, σκελετικοί μύες, λιπώδης ιστός), της πρωτεϊνοσύνθεσης, της μείωσης της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c) - μία μορφή αιμοσφαιρίνης που καθορίζει τη μέση τιμή της γλυκόζης στο αίμα - καθώς και της αύξησης του σωματικού βάρους. Αξίζει να σημειωθεί ότι, πέρα από την άσκηση αυτών των μεταβολικών δράσεων, η ινσουλίνη μπορεί να συμμετέχει στην παθοφυσιολογία της ΣτΔ.

Πράγματι, η αντίσταση στην ινσουλίνη στην ΣτΔ που σχετίζεται με τον διαβήτη φαίνεται να συνδέεται στενά με μεταβολές στο συμπαθητικό νευρικό σύστημα και τη σύνθεση NO, δύο βασικά συστήματα που εμπλέκονται στη διατήρηση της ακαμψίας και της διόγκωσης του πέους (62). Μελέτες έχουν δείξει ότι η θεραπεία με ινσουλίνη βελτιώνει τη στυτική λειτουργία σε αρουραίους που πάσχουν από διαβήτη. Οι Yamanaka et al. απέδειξαν ότι οι αρουραίοι που έλαβαν θεραπεία με ινσουλίνη εμφάνισαν υψηλότερη ενδοκοιλιακή πίεση σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, καθώς και μειωμένα επίπεδα αποπτωτικών παραγόντων και αυξημένα επίπεδα αντι-αποπτωτικών παραγόντων (63). Το 2004, οι Shirai et al. ήταν οι πρώτοι που έδειξαν ότι η θεραπεία με ινσουλίνη μπορεί να αποκαταστήσει τη στυτική λειτουργία μέσω της αποκατάστασης των επιπέδων έκφρασης των υποδοχέων ορμονών φύλου σε αρουραίους με ΣΔ (64).

Όσον αφορά κλινικές μελέτες για τη βελτίωση της στυτικής δραστηριότητας με τη χρήση ινσουλίνης, μια παράλληλου βραχίονα, ανοικτής επισήμανσης, τυχαίοποιημένη, ελεγχόμενη μελέτη που διεξήχθη σε άνδρες με ΣΔτ2 με ΣτΔ έδειξε, ότι η χρήση συνεχούς

υποδόριας έγχυσης ινσουλίνης, σε σύγκριση με τη θεραπεία με πολλαπλές ημερήσιες ενέσεις, για έξι μήνες οδήγησε σε αυξημένη στυτική λειτουργία, με μείωση της σοβαρότητας της ΣτΔ ή λύση της ΣτΔ που σχετίζεται με καλύτερο γλυκαιμικό έλεγχο (65).

Ωστόσο, η θεραπεία της ΣτΔ με χορήγηση ινσουλίνης φαίνεται να επιτυγχάνει την πλήρη αποκατάσταση της στυτικής λειτουργίας μόνο εφόσον συνδυαστεί με άλλες θεραπευτικές προσεγγίσεις. Αυτό φάνηκε και στη μελέτη των Wang et al. όπου η μονοθεραπεία με ινσουλίνη σε αρουραίους με ΣΔτ1, αποκατέστησε εν μέρει τη στυτική λειτουργία, αλλά ο συνδυασμός του γλυκαιμικού ελέγχου με αντιοξειδωτική θεραπεία, παρείχε μεγαλύτερη βελτίωση των σεξουαλικών παραμέτρων (66).

Συμπεραίνουμε λοιπόν, ότι η βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου μέσω θεραπείας με ινσουλίνη θα μπορούσε να βοηθήσει στην αποκατάσταση της ΣτΔ που σχετίζεται με τον διαβήτη, όμως είναι περισσότερο αποτελεσματική όταν δεν πρόκειται για μονοθεραπεία αλλά για συνδυασμό μεθόδων.

3.3.2 Μετφορμίνη

Η μετφορμίνη εξακολουθεί να αποτελεί ένα από τα φάρμακα πρώτης γραμμής για τη διαχείριση του ΣΔτ2. Εκτός από τη γνωστή δράση της στη μείωση της γλυκόζης, η μετφορμίνη ευνοεί κάποια απώλεια σωματικού βάρους με μείωση της περιοχής του σπλαχνικού λίπους σε συνδυασμό με πολλαπλές ενδοκρινικές μεταβολές (62). Είναι ενδιαφέρον ότι αρκετές *in vitro* μελέτες, έχουν αποδείξει ότι η μετφορμίνη προλαμβάνει το οξειδωτικό στρες και βελτιώνει τις αγγειακές και ενδοθηλιακές λειτουργίες υπό στρεσογόνα ερεθίσματα, όπως οι ROS και οι φλεγμονώδεις κυτταροκίνες, αποδίδοντας στην ένωση αυτή, αντιφλεγμονώδεις και αντιαθηρογόνες ιδιότητες (67). Ειδικότερα, νέες γνώσεις αποκάλυψαν ότι η μετφορμίνη αποκαθιστά την έκφραση δύο βασικών μεσολαβητών των αγγειοδιασταλτικών αποκρίσεων (ηNOS και eNOS) εντός του ιστού του πέους παχύσαρκων αρουραίων, υποδηλώνοντας έτσι πιθανές θετικές επιπτώσεις στη θεραπεία της ΣτΔ (68).

Αρκετές μελέτες σε ζώα και κλινικές δοκιμές έχουν αναδείξει την πιθανές θετικές επιδράσεις της μετφορμίνης στην ενδοθηλιοεξαρτώμενη αγγειοδιαστολή. Οι Vitale et al. ανέφεραν μια συσχέτιση μεταξύ της βελτίωσης της εξαρτώμενης από το ενδοθήλιο αγγειοδιαστολής και της μείωσης της αντίστασης στην ινσουλίνη μετά τη χορήγηση μετφορμίνης για 3 μήνες σε μια ομάδα ασθενών με μεταβολικό σύνδρομο σε σύγκριση με την αντίστοιχη σε ομάδα εικονικού φαρμάκου (69). Οι Mather et al. τόνισαν παρόμοια

αποτελέσματα μετά τη χορήγηση μετφορμίνης σε μια ομάδα ασθενών με ΣΔτ2 (70). Στη μελέτη τους, παρατηρήθηκε σημαντική βελτίωση στην εξαρτώμενη από το ενδοθήλιο αγγειοδιαστολή σε σύγκριση με εκείνη στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Σύμφωνα με τους Kaya et al. η μετφορμίνη έπαιξε προστατευτικό ρόλο έναντι της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και μπορεί να είναι χρήσιμη για τη θεραπεία της ΣτΔ σε ασθενείς με αντίσταση στην ινσουλίνη (71). Ως εκ τούτου, η μετφορμίνη έχει υποτεθεί ότι ασκεί θετική επίδραση στην ελάττωση της ΣτΔ. Αν και η επίδραση αυτή έχει καταδειχθεί σε ζωικά μοντέλα, η ικανότητα της μετφορμίνης να θεραπεύει την ΣτΔ στους ανθρώπους εξακολουθεί να είναι υπό έρευνα (54).

3.3.3 Σουλφονουλουρίες

Εδώ και αρκετά χρόνια, οι σουλφονουλουρίες (SU) είναι τα πιο συχνά συνταγογραφούμενα φάρμακα για τη θεραπεία του ΣΔτ2, καθώς μπορούν να βελτιώσουν τον γλυκαιμικό έλεγχο μειώνοντας τα επίπεδα της HbA1c, παρά την επαγωγή αύξησης του σωματικού βάρους (72). Οι SUs είναι γνωστό ότι δρουν ως εκκριτικά της ινσουλίνης μέσω της ενεργοποίησης του υποδοχέα SU1 στην κυτταρική επιφάνεια των παγκρεατικών β-κυττάρων. Μετά την ενεργοποίηση του υποδοχέα SU1 από τις ενώσεις αυτές, επέρχεται η αναστολή, των ευαίσθητων στην τριφωσφορική αδενοσίνη (ATP), διαύλων K⁺ (KATPs), καθορίζοντας την εκπόλωση της κυτταρικής μεμβράνης και οδηγώντας στην εξωκυττάρωση των κόκκων που περιέχουν ινσουλίνη (73). Αξίζει να σημειωθεί ότι η έκφραση των KATPs βρέθηκε επίσης σε διάφορους εξωπαγκρεατικούς ιστούς, συμπεριλαμβανομένων των σηραγγώδων λείων μυών, οι οποίοι φυσιολογικά ρυθμίζουν τον μυϊκό τόνο και τη χαλάρωση των αρτηριών αντίστασης του πέους για την προώθηση της στύσης (74). Παρόλο που η παρουσία αυτών των SU-στοχευμένων ιοντικών διαύλων εντός του διαμερίσματος του πέους είναι γνωστή, οι γνώσεις μας για τις επιδράσεις των SUs στην ΣτΔ βασίζονται σε ασυνεπή, επί του παρόντος, δεδομένα.

Οι Insuk et al. κατέδειξαν ότι η ροή K⁺ εντός του ανθρώπινου σηραγγώδους σωματίου μετά από διέγερση με εκλεκτικούς ενεργοποιητές KATP εξουδετερώθηκε πλήρως παρουσία μη εκλεκτικών SUs (γλιβενκλαμίδης και γλιμεπιρίδης), με αποτέλεσμα την αναστολή της αγγειοδιαστολής των μυών (75). Παρομοίως, οι Rubio et al. έδειξαν ότι οι διαύλοι KATP παίζουν βασικό ρόλο στη χαλάρωση των αρτηριών αντίστασης του πέους. Ο αποκλεισμός των διαύλων KATP από την γλιβενκλαμίδα μείωσε σημαντικά τη χαλάρωση

των αρτηριακών μυϊκών κυττάρων, με αποτέλεσμα μειωμένη στυτική λειτουργία (76). Αντίθετα, σε μια διατομεακή ελεγχόμενη κλινική μελέτη, η θεραπεία με βάση τη γλιβενκλαμίδα προκάλεσε σημαντική αύξηση των επιπέδων ολικής και ελεύθερης τεστοστερόνης, της σεξουαλικής ορμής και της στυτικής λειτουργίας σε άτομα με ΣΔτ2 (77). Σε αυτό το πλαίσιο, οι SU φάνηκε να διατηρούν τη σεξουαλική ορμή μέσω της άμεσης διέγερσης της σύνθεσης τεστοστερόνης σε άνδρες με ΣΔτ2 και υπογοναδισμό.

Γενικά, η πρόληψη της ενδοθηλιακής και αγγειακής λειτουργικότητας ως θεραπευτικές επιδράσεις των SU κατά της ανάπτυξης ΣτΔ, αποτελεί ένα αντικείμενο που δεν έχει ακόμα γίνει πλήρως κατανοητό και για το οποίο απαιτούνται περαιτέρω μελέτες.

3.3.4 Θειαζολιδινεδιόνες

Κατά την τελευταία δεκαετία, η φαρμακολογική αντιμετώπιση του ΣΔ βελτιώθηκε με την ανακάλυψη νέων μορίων ευαισθητοποίησης στην ινσουλίνη, όπως οι θειαζολιδινεδιόνες (TZD), που ονομάζονται επίσης γλιταζόνες (62). Οι TZD αυξάνουν την ευαισθησία στην ινσουλίνη μέσω της ενεργοποίησης ενός πυρηνικού υποδοχέα, της ισομορφής γ του υποδοχέα που ενεργοποιείται από τον πολλαπλασιαστή του υπεροξειδωμάτος (PPAR γ), ασκώντας έτσι την αντιδιαβητική τους δράση. Η ενεργοποίηση του PPAR γ , έχει δείξει ευεργετικά αποτελέσματα σε διάφορες καταστάσεις, όπως η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, το οξειδωτικό στρες, η μεταβολική διαταραχές, η αθηροσκλήρωση και η φλεγμονή, οι οποίες αποτελούν παράγοντες κινδύνου για την ΣτΔ (78).

Το 2006, οι Kovanecz et al. διεξήγαγαν μια μελέτη σε αρουραίους με ΣΔτ2 και κατέδειξαν ότι η πιογλιταζόνη, μία κατηγορία TZD θα μπορούσε να αποτρέψει και να βελτιώσει τη φλεβοαποφρακτική δυσλειτουργία μακροπρόθεσμα, χωρίς σημαντική μείωση της γλυκαιμίας, αποδεικνύοντας έτσι τον αγγειοπροστατευτικό της ρόλο μέσω ενός ανεξάρτητου μηχανισμού από τον γλυκαιμικό έλεγχο (79).

Επίσης, μελέτες που διεξήχθησαν με τη χρήση ζωικών μοντέλων, συγκεκριμένα αρουραίων που υποβλήθηκαν σε αμφίπλευρο τραυματισμό του σηραγγώδους νεύρου, έχουν καταδείξει τον νευροπροστατευτικό ρόλο της πιογλιταζόνης. Συγκεκριμένα, οι Aliperti et al. εξέτασαν τις επιδράσεις της πιογλιταζόνης στη στυτική λειτουργία σε ένα μοντέλο αρουραίου που υποβλήθηκε σε προστατεκτομή και κατέδειξαν ότι βελτίωσε την ΣτΔ μέσω της οδού που διαμεσολαβείται από το NO (80).

Αυτά τα αποτελέσματα παρέχουν ενδείξεις ότι οι TZD, ιδίως η πιογλιταζόνη, θα μπορούσαν να δράσουν ως παράγοντας κατά της αγγειοσυσπασσης παρουσία σοβαρής σηραγγώδους δυσλειτουργίας και ως αναγεννητικός παράγοντας για τη διευκόλυνση της λειτουργικής αποκατάστασης της στυτικής δραστηριότητας.

3.3.5 Ακαρβόζη

Η ακαρβόζη (ACA) δρα ως αναστρέψιμος αναστολέας της παγκρεατικής α-αμυλάσης και υδρολάσης, οι οποίες εμπλέκονται στον καταβολισμό των υδατανθράκων, καθυστερώντας έτσι την απορρόφηση της γλυκόζης στο έντερο και καθορίζοντας την απώλεια βάρους. Η αντιυπεργλυκαιμική δράση της ACA είναι ελαφρώς χαμηλότερη από εκείνη της μετφορμίνης και των SU όσον αφορά τη μείωση των επιπέδων της HbA1c. Παρόλο που η ACA έχει επιδείξει αντιοξειδωτικές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες, τα δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα της κατά της διαβητικής ΣτΔ είναι αντικρουόμενα. Με βάση κάποια ευρήματα από μελέτες με πειραματόζωα, υποστηρίζεται η ιδέα ότι μια συνδυαστική θεραπεία που βασίζεται σε τροποποιήσεις του τρόπου ζωής συν τη θεραπεία με ACA θα μπορούσε να βοηθήσει στην αποκατάσταση μιας φυσιολογικής σεξουαλικής λειτουργίας, πιθανώς μέσω της μείωσης των φλεγμονωδών αντιδράσεων και της ενίσχυσης των αντιοξειδωτικών οδών εντός του ιστού του πέους. Ωστόσο, οι σχετικές έρευνες εξακολουθούν να είναι πολύ λίγες για να προτείνουν τη χρήση της στην ΣτΔ (62).

3.3.6 GLP-1 RAS και DPP4i

Οι θεραπείες με βάση την ινκρετίνη, συμπεριλαμβανομένων των DPP4is, που ονομάζονται επίσης γλιπτίνες, και των μιμητικών ινκρετίνης, όπως τα GLP-1RAs, χρησιμοποιούνται ευρέως στην κλινική θεραπεία του ΣΔτ2. Το GLP1 είναι μια ινκρετίνη, μία ορμόνη που παράγεται στο λεπτό έντερο, η οποία είναι ανεπαρκής στους ασθενείς με ΣΔτ2. Η συγκέντρωση της αυτής της ορμόνης αυξάνεται κατά την κατάποση τροφής και όχι μόνο διεγείρει την έκκριση και την απελευθέρωση της ινσουλίνης, αλλά συμβάλλει και στην επιβίωση και την βελτίωση της λειτουργίας των β-κυττάρων. Επιπλέον, προκαλεί ένα αίσθημα κορεσμού και μειώνει τη μεταγευματική παραγωγή γλυκαγόνης, συμβάλλοντας επομένως στη μείωση των επιπέδων της γλυκόζης στο αίμα. Επί του παρόντος, υπάρχουν τέσσερα GLP1 που έχουν εγκριθεί από FDA (Food and Drug Administration) για την θεραπεία του διαβήτη: η

εξενατίδη, η ντουλαγλουτίδη, η αλβιγλουτίδη και η λιραγλουτίδη. Ωστόσο, ελάχιστα είναι γνωστά σχετικά με την επίδραση τους στην ανδρική αναπαραγωγική λειτουργία (60).

Πρόσφατα, οι Cai et al. διαπίστωσαν ότι το GLP-1 είναι σε θέση να αποτρέψει την επαγόμενη από οξειδωτικό στρες δυσλειτουργία και την αυτοφαγία σε ανθρώπινα ενδοθηλιακά κύτταρα υποδηλώνοντας τη δυνητική θεραπευτική εφαρμογή του GLP-1 στην πρόληψη και θεραπεία της ενδοθηλιακής βλάβης που προκαλείται από οξειδωτικό στρες σε άτομα με ΣΔ (81). Είναι σημαντικό ότι η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία αποτελεί βασικό γεγονός όχι μόνο στην ανάπτυξη της αθηροσκλήρωσης, αλλά και της ΣτΔ, καθώς η μειωμένη παραγωγή NO από το ενδοθήλιο και/ή η αυξημένη αδρανοποίηση του NO από ROS είναι θεμελιώδους σημασίας για την πρόκληση στύσης. Από αυτή την άποψη, οι Yuan et al. έδειξαν πρόσφατα ότι η λιραγλουτίδη θα μπορούσε να βελτιώσει τη λειτουργία της στύσης στην ΣτΔ που προκαλείται από διαβήτη ρυθμίζοντας τη δυσλειτουργία των λείων μυών, το οξειδωτικό στρες και την αυτοφαγία σε ένα μοντέλο αρουραίου με ΣΔτ1 (82). Λαμβάνοντας υπόψη μελέτες σε ανθρώπους, μια πρόσφατη αναδρομική μελέτη απέδειξε ότι η λιραγλουτίδη επέτρεψε όχι μόνο την επίτευξη του γλυκαιμικού στόχου και τη μείωση του σωματικού βάρους, αλλά και την επίτευξη σημαντικής βελτίωσης της ΣτΔ σε διαβητικούς παχύσαρκους άνδρες με εμφανή υπογοναδισμό (83). Παρ' όλα αυτά, τα τρέχοντα δεδομένα σχετικά με το GLP-1 και τα ανάλογα του και την αναπαραγωγή εξακολουθούν να είναι λιγοστά και αμφιλεγόμενα.

Αναστολείς του ενζύμου DPP4, αποτελούν μια άλλη αντιδιαβητική προσέγγιση για την αύξηση των επιπέδων των ορμονών ινκρετίνης, αναστέλλοντας την αποικοδόμησή τους και τη μείωση της γλυκόζης. Επί του παρόντος, υπάρχουν πέντε εγκεκριμένοι αναστολείς της DPP4 για τη θεραπεία του διαβήτη: σιταγλιπτίνη, σαξαγλιπτίνη, λιναγλιπτίνη, βιλνταγλιπτίνη και αλογλιπτίνη (60). Στοιχεία από ζωικά μοντέλα υποδηλώνουν ότι DPP4i θα μπορούσε να βελτιώσει τη στυτική λειτουργία σε ασθενείς με ΣΔτ2, προάγοντας την αγγειακή αποκατάσταση και την ενδοθηλιακή λειτουργία (54). Ωστόσο, όπως και το GLP-1, λίγα είναι γνωστά όσον αφορά τις επιδράσεις των αναστολέων DPP4 στην ανδρική γονιμότητα και τη στυτική λειτουργία.

Συνολικά, αυτά τα δεδομένα υπογραμμίζουν ότι οι θεραπείες με βάση τις ινκρετίνες έχουν τη δυνατότητα να συμπεριληφθούν στη φαρμακοθεραπεία της ΣτΔ, ανεξάρτητα από τις ρυθμιστικές επιδράσεις τους στη γλυκόζη. Παρά την ανεπάρκεια μηχανιστικών μελετών σε ανθρώπους, τα μιμητικά ινκρετίνης θα μπορούσαν να προκαλέσουν

αντιοξειδωτικές αποκρίσεις βελτιώνοντας έτσι την ομοιόσταση των λείων μυϊκών κυττάρων των σηραγγωδών αγγείων και τη στυτική δραστηριότητα. Από την άλλη πλευρά, οι DPP4is θα μπορούσαν να ενισχύσουν τα μονοπάτια σηματοδότησης που ρυθμίζουν την ενδοθηλιακή λειτουργία και την αγγειακή αποκατάσταση, συμμετέχοντας έτσι στη βελτίωση της στυτικής απόδοσης (62).

3.3.7 Αναστολείς SGLT2

Οι αναστολείς SGLT2, γνωστοί και ως γλιφλοζίνες, είναι μια νέα κατηγορία από του στόματος χορηγούμενων αντιδιαβητικών φαρμάκων που εγκρίθηκαν για χρήση το 2013. Υπάρχουν τρεις αναστολείς SGLT2 γνωστοί και ως εμπαγλιφλοζίνη, καναγλιφλοζίνη και δαπαγλιφλοζίνη. Τα φάρμακα αυτά δρουν εμποδίζοντας την επαναρρόφηση της γλυκόζης στους νεφρούς, αυξάνοντας την απέκκριση της στα ούρα και μειώνοντας τελικά τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα, ανεξάρτητα από τη δράση της ινσουλίνης (62).

Παρά το σημαντικό επιστημονικό ενδιαφέρον για τους αναστολείς SGLT2, οι επιπτώσεις των φαρμάκων αυτών στην σεξουαλική δυσλειτουργία και πιο συγκεκριμένα τη ΣτΔ, δεν έχουν διερευνηθεί πλήρως. Μόνο μία μελέτη έχει αναλύσει τις πιθανές επιπτώσεις της SGLT2 στην ΣτΔ που σχετίζεται με τον ΣΔτ2 σε αρουραίους που έλαβαν θεραπεία με εμπαγλιφλοζίνη ή εικονικό φάρμακο για 4 εβδομάδες, ακολουθούμενη από θεραπεία με σιλδεναφίλη. Η μελέτη κατέδειξε ότι η εμπαγλιφλοζίνη μπορούσε να βελτιώσει σημαντικά τη στυτική λειτουργία (84).

Οι πιθανές άμεσες επιδράσεις των SGLT2i γενικά στα ανθρώπινα ενδοθηλιακά κύτταρα έχουν επίσης διερευνηθεί από διάφορες μελέτες. Συγκεκριμένα, οι Uthman et al. έδειξαν ότι η εμπαγλιφλοζίνη και η δαπαγλιφλοζίνη ήταν σε θέση να αποκαταστήσουν τη βιοδιαθεσιμότητα του NO, μειώνοντας τη δημιουργία ROS σε ανθρώπινα ενδοθηλιακά κύτταρα στεφανιαίας αρτηρίας και ανθρώπινα ενδοθηλιακά κύτταρα ομφαλικής φλέβας, χωρίς να επηρεάζουν την έκφραση και τη σηματοδότηση του eNOS ή τη λειτουργία του φραγμού (85). Τα δεδομένα που προέκυψαν από πειραματικά μοντέλα έχουν επιβεβαιωθεί και σε κλινικές μελέτες, όπως αποδεικνύεται από μια πρόσφατη πιλοτική μελέτη στην οποία η θεραπεία ατόμων με ΣΔτ2 με δαπαγλιφλοζίνη βελτίωσε σημαντικά τη συστηματική ενδοθηλιακή λειτουργία (86). Ωστόσο, το ερώτημα του εάν η βελτίωση της ΣτΔ λόγω της εμπαγλιφλοζίνης οφείλεται στον καλύτερο γλυκαιμικό έλεγχο ή/και στη μείωση της

φλεγμονώδους κατάστασης που σχετίζεται με τον διαβήτη ή/και εναλλακτικά σε άμεση επίδραση στα ενδοθηλιακά κύτταρα του πέους, απαιτεί περαιτέρω διερεύνηση.

Κεφάλαιο 4. Θεραπευτικές προσεγγίσεις της στυτικής δυσλειτουργίας

Η θεραπεία της ΣτΔ απαιτεί μια πολυτροπική προσέγγιση λόγω της ήδη περιγραφείσας μικτής παθογένειάς της. Η στρατηγική θεραπείας μπορεί να χωριστεί σε γενικά και ειδικά μέτρα και συνήθως κινείται από τις λιγότερο προς τις περισσότερο επεμβατικές επιλογές (45). Τα γενικά μέτρα περιλαμβάνουν τη βελτίωση και τον έλεγχο των κύριων παθογενετικών παραγόντων που οδηγούν σε ΣτΔ ενώ τα ειδικά στοχεύουν και δρουν κατευθείαν στο πάσχον όργανο, δηλαδή το πέος (46). Η σωστή επιλογή των θεραπευτικών επιλογών θα πρέπει να γίνεται απευθυνόμενη στις ανάγκες του ασθενούς και του συντρόφου του και τις προσδοκίες από τη σεξουαλική τους ζωή. Η κλινική παρακολούθηση είναι εξίσου σημαντική με την επιλογή της θεραπείας. Οι γιατροί πρέπει να αξιολογούν όχι μόνο την αποτελεσματικότητα και τις παρενέργειες αλλά και την ικανοποίηση του ασθενούς και του συντρόφου του από τη θεραπεία.

4.1. Ψυχοσεξουαλική θεραπεία

Η ψυχοσεξουαλική θεραπεία αποτελεί μία από τις λιγότερο επεμβατικές μεθόδους αντιμετώπισης της ΣτΔ. Ενδείκνυται κυρίως σε άνδρες με ψυχογενή ΣτΔ ή όταν αναγνωρίζονται σημαντικά ψυχολογικά προβλήματα που οφείλονται στην πάθηση. Οι τεχνικές ψυχοσεξουαλικής θεραπείας περιλαμβάνουν τη σεξουαλική αγωγή, τη διαπροσωπική θεραπεία ή ακόμα και τη συμβουλευτική ζευγαριού σε περίπτωση που υπάρχει σύντροφος (24). Η θεραπεία συνήθως αποτελείται από 5-20 συνεδρίες με τον σύμβουλο και είναι απίθανο να φανεί αποτελεσματική εάν ο άνδρας εγκαταλείψει τη θεραπεία μετά από μία ή δύο μόνο συνεδρίες (89).

Τα δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα των τεχνικών της ψυχοσεξουαλικής συμβουλευτικής, είναι σε μεγάλο βαθμό ασαφή. Παρόλα αυτά, προτείνεται να αποτελεί αναπόσπαστο μέρος οποιασδήποτε θεραπείας για την ΣτΔ ώστε να είναι ελεγχόμενη η καλή ψυχολογική κατάσταση του ασθενούς στην προσπάθειά του να αντιμετωπίσει μία ψυχοφθόρα πάθηση.

4.2 Τροποποιήσεις στον τρόπο ζωής

Πέραν της ψυχοθεραπείας, μία πρώτη προσέγγιση για τη θεραπεία της ΣτΔ αποτελεί η αλλαγή στον τρόπο ζωής του ασθενούς. Τα ευρήματα από πρόσφατες κλινικές μελέτες έδειξαν ότι η στόχευση διαφόρων παραγόντων του τρόπου ζωής που συνήθως σχετίζονται με τη ΣτΔ, όπως το κάπνισμα, η κατανάλωση αλκοόλ, η παχυσαρκία και η περιορισμένη σωματική δραστηριότητα, μπορεί να έχει σημαντικές επιδράσεις στη βελτίωση της στύσης (90).

Είναι αποδεδειγμένο ότι το κάπνισμα και η κατανάλωση αλκοόλ αποτελούν παράγοντες κινδύνου για την ΣτΔ. Τόσο η άμεση χρήση καπνού όσο και η έμμεση έκθεση φαίνεται ένας παγιωμένος παράγοντας κινδύνου για την ΣτΔ. Σε μελέτη που διεξήγαγαν οι Harte και Meston, αποδείχθηκε ότι η διακοπή του καπνίσματος ενίσχυσε σημαντικά τους δείκτες φυσιολογικής και υποκειμενικής σεξουαλικής υγείας σε μακροχρόνια άνδρες καπνιστές, ανεξάρτητα από την αρχική εξασθένηση της στύσης (91). Αντίστοιχα, οι Rourmand et al., σε προοπτική μελέτη, ανέφεραν ευεργετικά αποτελέσματα στη στυτική λειτουργία σε άνδρες που έκοψαν το κάπνισμα καθώς ένα έτος μετά τη διακοπή, η κατάσταση της ΣτΔ βελτιώθηκε σε $\geq 25\%$ των πρώην καπνιστών, αλλά σε κανέναν από τους ενεργούς ακόμη καπνιστές. Επιπλέον, οι άνδρες που διέκοψαν το κάπνισμα συνέχισαν να έχουν, σε μακροχρόνια παρακολούθηση, σημαντικά καλύτερη κατάσταση στυτικής λειτουργίας (92). Όσον αφορά το αλκοόλ, η υπερβολική κατανάλωση και ο αλκοολισμός μπορεί να προκαλέσουν ΣτΔ αλλά μελέτες έχουν δείξει ότι η μικρή έως μέτρια κατανάλωση προσδίδει υψηλότερη προστασία κατά της ΣτΔ.

Τόσο εγκάρσιες όσο και προοπτικές επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν ότι το υπερβολικό βάρος, η παχυσαρκία και το μεταβολικό σύνδρομο σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΣτΔ. Προοπτική μελέτη μεταβλητής διάρκειας, από 5 έως 25 έτη παρακολούθησης, ανέφερε ότι η πιθανότητα ανάπτυξης ΣτΔ στους παχύσαρκους άνδρες είναι 70%-96% υψηλότερη σε σύγκριση με τους άνδρες με φυσιολογικό βάρος (93). Σε μια μελέτη ορόσημο, που συμμετείχαν 110 παχύσαρκοι άνδρες με ΣτΔ, χορηγήθηκε τυχαία ένα εκτεταμένο πρόγραμμα απώλειας βάρους στους μισούς από αυτούς. Δύο χρόνια αργότερα, η πρώτη ομάδα ζύγιζε σημαντικά λιγότερο, ασκούσε περισσότερες σωματικές δραστηριότητες και είχε σημαντική βελτίωση στη ΣτΔ τους σε σύγκριση με τη δεύτερη ομάδα (94). Τα δεδομένα αυτά ήταν επιβεβαιώθηκαν περαιτέρω από μεταγενέστερες μελέτες.

Η σωματική δραστηριότητα έχει ευεργετικές επιδράσεις στην πρόληψη και/ή τη βελτίωση της ΣτΔ σε αρκετές προοπτικές μελέτες. Η μόνη μετα-ανάλυση σχετικά με την άσκηση και την ΣτΔ έδειξε ότι η μέτρια και η υψηλή σωματική δραστηριότητα σχετίζεται με χαμηλότερο κίνδυνο εμφάνισης της πάθησης (95).

Τέλος για τις διατροφικές συνήθειες, αρκετές τυχαιοποιημένες δοκιμές ελέγχου που αναλύουν τις επιδράσεις της μειωμένης θερμιδικής πρόσληψης και της καλύτερης ποιότητας των τροφίμων, ανέφεραν βελτιώσεις στη ΣτΔ. Διατροφικά πρότυπα με υψηλή περιεκτικότητα σε τρόφιμα ολικής άλεσης και όσπρια και λαχανικά και φρούτα και περιορισμό στο κόκκινο κρέας, τα πλήρη λιπαρά γαλακτοκομικά προϊόντα και τα τρόφιμα και ποτά με υψηλή περιεκτικότητα σε πρόσθετα σάκχαρα συνδέονται με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης ΣτΔ (96).

Παρόλο που τα σημερινά στοιχεία υποδηλώνουν ότι η τροποποίηση ορισμένων παραγόντων του τρόπου ζωής μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική βελτίωση της ΣτΔ, σε ορισμένες περιπτώσεις, η εντατική παρέμβαση στον τρόπο ζωής απέτυχε να την επιφέρει, υποδηλώνοντας ότι αυτή η προσέγγιση θα ήταν πιθανότατα αποτελεσματική σε περιπτώσεις ήπιας ΣτΔ. Έτσι, οι περισσότερες περιπτώσεις μπορεί να απαιτούν συνδυασμένη θεραπεία.

4.3 Φαρμακευτική θεραπεία με αναστολείς PDE-5

Οι αναστολείς της φωσφοδιεστεράσης-5 (PDE-5i) αποτελούν πλέον τη θεραπεία πρώτης γραμμής για τη ΣτΔ. Τα φάρμακα αυτά διευκολύνουν τη σύση αναστέλλοντας το ένζυμο PDE-5, το οποίο είναι ειδικά υπεύθυνο για την αποικοδόμηση της cGMP. Η αναστολή αυτή έχει ως αποτέλεσμα την παρατεταμένη δραστηριότητα της cGMP στον σπυγγώδη ιστό, οδηγώντας σε χαλάρωση των λείων μυών, αύξηση της ροής αρτηριακού αίματος, φλεβική συστολή και ως εκ τούτου, άκαμπτη σύση του πέους (97).

Επί του παρόντος, υπάρχουν τέσσερις κύριοι τύποι PDE-5i που διατίθενται για τη θεραπεία της ΣτΔ παγκοσμίως - αυτοί είναι η σιλδεναφίλη, η βαρδεναφίλη, η ταδαλαφίλη και η αβαναφίλη (98). Επιπλέον σε ορισμένες χώρες χρησιμοποιούνται και άλλοι PDE-5i, όπως η μιροδεναφίλη και η ουδεναφίλη. Η διάρκεια δράσης και η μέθοδος χορήγησης κάθε τύπου PDE-5i είναι διαφορετική καθώς οι δομικές τους διαφορές έχουν ως αποτέλεσμα διαφορές στη φαρμακοκινητική και στις δυναμικές ιδιότητες (54). Για το λόγο αυτό, η

δοκιμή όλων των διαθέσιμων PDE-5i μέχρι να γίνει γνωστό ποιος από αυτούς έχει τις καλύτερες επιδράσεις στην στύση του ασθενούς με τις λιγότερες συνολικές παρενέργειες, θα πρέπει να εξεταστεί ως ενδεχόμενο από τους γιατρούς.

4.3.1 Σιλδεναφίλη

Η σιλδεναφίλη ήταν ο πρώτος από του στόματος χορηγούμενος εκλεκτικός αναστολέας PDE-5 που εγκρίθηκε για τη θεραπεία της ΣτΔ, το 1998 (54). Η σιλδεναφίλη είναι ο πιο μελετημένος PDE-5i με τεράστια βάση δεδομένων και έχει γίνει το φάρμακο επιλογής για τους περισσότερους άνδρες με ΣτΔ. Έχει χρησιμοποιηθεί με επιτυχία σε δόσεις 25, 50 και 100 mg στο γενικό πληθυσμό καθώς και σε υποομάδες που είναι δύσκολο να θεραπευτούν, ιδίως στην διαβητική ΣτΔ (46).

Η απορρόφηση της σιλδεναφίλης είναι καλύτερη κατά τη διάρκεια της νηστείας και 30-120 λεπτά (μέσος όρος 60 λεπτά) μετά την κατανάλωση του φαρμάκου, οι συγκεντρώσεις της στο πλάσμα είναι μέγιστες. Έχει χρόνο ημιζωής περίπου 4 ώρες και αποβάλλεται κατά κύριο λόγο με τον ηπατικό μεταβολισμό. Η δόση που συνιστάται συνήθως όταν ξεκινάει η θεραπεία είναι 50 mg, λαμβανόμενα μία ώρα πριν από τη σεξουαλική δραστηριότητα και η μέγιστη συνιστώμενη συχνότητα είναι μία φορά την ημέρα. Η δόση δεν είναι πάντα σταθερή και μπορεί να αυξομειωθεί, συνήθως στα 100 mg ή 25 mg, με κριτήριο την αποτελεσματικότητα και την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών (34).

Η σιλδεναφίλη έχει αξιολογηθεί σε 21 κλινικές δοκιμές διάρκειας έως και έξι μηνών σε περισσότερους από 3000 άνδρες και σε 10 ανοικτές μελέτες επέκτασης. Στην πλειονότητα των ανδρών σε αυτές τις μελέτες, η ΣτΔ προκλήθηκε από οργανικούς ή συνδυασμό οργανικών και ψυχογενών παραγόντων. Τα αποτελέσματα βασίστηκαν κυρίως στις αναφορές των ανδρών (και μερικές φορές των συντρόφων) και τις βαθμολογίες του IIEF. Σε αυτές τις μελέτες, ο αριθμός των στύσεων και τα ποσοστά της συνολικής σεξουαλικής ικανοποίησης ήταν σημαντικά υψηλότερα με τη σιλδεναφίλη από ό,τι με εικονικό φάρμακο (99, 100).

Παράλληλα, η σιλδεναφίλη έχει δοκιμαστεί και σε διαβητικούς άνδρες. Σε μία από τις πρώτες δοκιμές - μία πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη - 268 άνδρες με διαβητική ΣτΔ, τυχαιοποιήθηκαν σε σιλδεναφίλη σε μια ευέλικτη κλιμακούμενη δόση ή εικονικό φάρμακο για περίοδο 12 εβδομάδων.

Στο ενεργό σκέλος, 56 % των ασθενών είχε βελτίωση των στύσεων σε σύγκριση με το 10 % στο εικονικό φάρμακο (101).

Όσον αφορά τις παρενέργειες της σιλденаφίλης, οι περισσότερες είναι ήπιες έως μέτριες και αυτοπεριοριζόμενες σε διάρκεια. Οι πιο συχνές παρενέργειες περιλαμβάνουν πονοκεφάλους, έξαψη, δυσπεψία, ρινική συμφόρηση και ανώμαλη όραση που περιγράφεται ως ήπια και παροδική χρωματική απόχρωση ή αυξημένη ευαισθησία στο φως (100).

4.3.2 Βαρδεναφίλη

Η βαρδεναφίλη είναι ένας ισχυρός αναστολέας PDE-5, του οποίου η αποτελεσματικότητα και η ανεκτικότητα σε δόσεις 5, 10 και 20 mg, αποδείχθηκε σε τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες (RCTs) που συμπεριλάμβαναν μεγάλο πληθυσμό ανδρών με ΣτΔ καθώς και ανδρών που ανήκαν σε δύσκολα αντιμετωπίσιμες ομάδες, όπως οι διαβητικοί, άνδρες που είχαν κάνει προστατεκτομή κ.λπ. (53) Ο χρόνος ημίσειας ζωής του φαρμάκου είναι περίπου 4-5 ώρες, η έναρξη της δράσης είναι εντός 20-30 λεπτών και η διάρκεια δράσης του είναι περίπου 8-12 ώρες.

Η αξιοπιστία της βαρδεναφίλης στη θεραπεία της ΣτΔ προσδιορίστηκε μέσω δύο κλινικών μελετών που έδειξαν μια αυξημένη πιθανότητα διείσδυσης, διατήρησης της στύσης και υψηλότερη γενική σεξουαλική ικανοποίηση σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο. Η πλειονότητα των ασθενών που ανταποκρίθηκαν επιτυχώς στην πρώτη δόση βαρδεναφίλης, ανέφεραν επιτυχείς στύσεις καθ' όλη την θεραπευτική περίοδο που διήρκησε 12 εβδομάδες (102). Σε μια ανοικτή μελέτη με 398 μη προεπιλεγμένους άνδρες, διερευνήθηκαν η αποτελεσματικότητα και η ανεκτικότητα της βαρδεναφίλης, που χρησιμοποιήθηκε σε αρχική δόση 10 mg και τιτλοποιήθηκε σε 5 ή 20 mg. Η θεραπεία είχε διάρκεια 10 εβδομάδες, στο τέλος των οποίων, παρατηρήθηκε βελτίωση στον τομέα της στυτικής λειτουργίας του IIEF από 13,9 σε 25,9 μονάδες, επιτυχής διείσδυσης στο 89%, διατήρησης της στύσης στο 78% και η γενικής ικανοποίησης από τη θεραπεία στο 92% (103).

Ακόμα μία σημαντική έρευνα για την αποτελεσματικότητα της βαρδεναφίλης αποτέλεσε η πολυκεντρική RCT των Goldstein et al.. Στην μελέτη συμμετείχαν 452 άνδρες με διαβητική ΣτΔ από ΣΔτ1 και ΣΔτ2. Οι ασθενείς διαχωρίστηκαν τυχαία σε 3 ομάδες όπου λάμβαναν είτε βαρδεναφίλη 10 mg ή 20 mg ή εικονικό φάρμακο για περίοδο 12 εβδομάδων. Το φάρμακο λαμβανόταν μόνο μία φορά την ημέρα και μία ώρα πριν από τη σεξουαλική επαφή. Μετά το τέλος αυτής της περιόδου, οι ασθενείς λάμβαναν 10 ή 20 mg

βαρδεναφίλη για παρόμοιο χρονικό διάστημα 12 εβδομάδων. Αποδείχθηκε ότι υπήρξε 57% βελτίωση των στύσεων στους άνδρες που έλαβαν βαρδεναφίλη 10 mg και στο 72% των ανδρών που έλαβαν βαρδεναφίλη 20 mg σε σύγκριση με το 13% εκείνων που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης συνοψίστηκαν σε 3 σημαντικά συμπεράσματα: Πρώτον, η βαρδεναφίλη έχει ευνοϊκό δοσοεξαρτώμενο θεραπευτικό προφίλ στην διαβητική ΣτΔ, δεύτερον η αποτελεσματικότητα της βαρδεναφίλης είναι παρούσα ανεξάρτητα από την αρχική σοβαρότητα της ΣτΔ και της γλυκαιμίας και τρίτον, το φάρμακο δεν έχει σοβαρές παρενέργειες και έχει πολύ καλή ανεκτικότητα. Τα ανεπιθύμητα συμβάντα, κυρίως πονοκέφαλος, έξαψη και ρινίτιδα, αναφέρθηκαν από το 13% των ασθενών (104).

4.3.3 Ταδαλαφίλη

Η ταδαλαφίλη είναι ένα αποτελεσματικό φάρμακο για τη θεραπεία της ΣτΔ ανεξάρτητα της διαφορετικής σοβαρότητας και αιτιολογίας. Η πιο σημαντική διαφορά, σε σύγκριση με άλλους διαθέσιμους επί του παρόντος εγκεκριμένους αναστολείς PDE-5, είναι ο μεγάλος χρόνος ημιζωής (17,5 ώρες) που επιτρέπει μια διάρκεια δράσης 24-36 ωρών με δοσολογία κατ' απαίτηση 5, 10 ή 20 mg και πλήρη ημερήσια θεραπευτική κάλυψη με καθημερινή χρήση σε μικρότερη δόση (2,5 και 5 mg) (46). Ενώ η απορρόφηση της σιλδεναφίλης και της βαρδεναφίλης εξαρτάται από την τροφή (γεύματα πλούσια σε λιπαρά), η απορρόφηση της ταδαλαφίλης και οι φαρμακοδυναμικές της ιδιότητες είναι ανεξάρτητες, λόγω της καθυστερημένης δράσης μεταβολισμού του φαρμάκου (105).

Όπως προαναφέρθηκε, η ταδαλαφίλη είναι κατάλληλη και έχει εγκριθεί τόσο για χαμηλές δόσεις σε καθημερινή χρήση όσο και για χρήση κατά παραγγελία για τη θεραπεία της ΣτΔ. Και οι δύο θεραπείες βρέθηκαν να είναι επιτυχείς στη διαχείριση της ΣτΔ μεταξύ ασθενών με ΣΔ (54). Σε μελέτη με 191 διαβητικούς άνδρες όπου χωρισμένοι σε ομάδες, λάμβαναν ταδαλαφίλη 10 mg, 20 mg και εικονικό φάρμακο παρουσιάστηκε βελτίωση των στύσεων 56%, 64% και 25% με αντίστοιχη σειρά (106). Το σχήμα χαμηλής δόσης ταδαλαφίλης σε καθημερινή βάση εγκρίθηκε από τον FDA το 2008, λόγω του σημαντικού του οφέλους. Σε μια μετα-ανάλυση 12 RCTs που περιλάμβαναν 637 ασθενείς μέσης ηλικίας 57 ετών με ΣΔ και μέσο όρο IIEF 12,6 κατά την έναρξη, η χρήση ταδαλαφίλης 20 mg είχε ως αποτέλεσμα 53% ποσοστό ανταπόκρισης και μέση βελτίωση της βαθμολογίας IIEF κατά 7,4 μονάδες έναντι 0,9 μονάδων στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, ανεξάρτητα από

τον γλυκαιμικό έλεγχο (107). Ομοίως, μια ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο 12 εβδομάδων RCT που περιελάμβανε 298 ασθενείς με ΣΔ διαπιστώθηκε ότι η καθημερινή χρήση ταδαλαφίλης 2,5 ή 5 mg προήγαγε σημαντικές βελτιώσεις στο IIEF (108).

Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί μετά τη χορήγηση της ταδαλαφίλης, περιλαμβάνουν πονοκέφαλο, μυαλγία και πόνο στην πλάτη, οι οποίες έχουν ταξινομηθεί ως ήπιες-μέτριες στις περισσότερες περιπτώσεις. Είναι ενδιαφέρον ότι, εκτός από την αποτελεσματικότητά της στη θεραπεία της ΣτΔ, η ημερήσια χρήση της ταδαλαφίλης φάνηκε να βελτιώνει την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, έναν από τους σημαντικότερους παθογενετικούς παράγοντες στη διαβητική ΣτΔ (54).

4.3.4 Αβαναφίλη

Η αβαναφίλη αποτελεί έναν πρόσφατα εγκεκριμένο (2012/2013), για τη διαχείριση της ΣτΔ, PDE-5i, που έχει μελετηθεί κλινικά σε περισσότερους από 1.300 ασθενείς με ΣτΔ οφειλόμενη σε διάφορα αίτια, συμπεριλαμβανομένων του ΣΔ και της ριζικής προστατεκτομής. Χαρακτηριστικό της αποτελεί η ταχεία έναρξη δράσης και η υψηλότερη εξειδίκευση για τη PDE-5 έναντι άλλων ισοενζύμων PDE. Στις περισσότερες μελέτες για την αβαναφίλη, έχουν μελετηθεί τα αποτελέσματα που προκύπτουν μετά από κατά παραγγελία δοσολογία 50, 100 ή 200 mg, λαμβανόμενη μετά από γεύμα (109).

Σε μια πολυκεντρική RCT διάρκειας 12 εβδομάδων, 390 άνδρες με διαβητική ΣτΔ τυχαιοποιήθηκαν 1:1:1 για να λάβουν αβαναφίλη 100 ή 200 mg ή εικονικό φάρμακο. Σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, και οι δύο δόσεις αβαναφίλης - 100 mg και 200 mg – επέφεραν βελτίωση στην στυτική λειτουργία και τη σεξουαλική ικανοποίηση. Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η αβαναφίλη ήταν ασφαλής και αποτελεσματική για τη θεραπεία της ΣτΔ σε άνδρες με διαβήτη και η δράση της ξεκινούσε μέσα σε 15 λεπτά και διαρκούσε περισσότερο από 6 ώρες μετά τη χορήγηση της δόσης. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν με την αβαναφίλη ήταν παρόμοιες με εκείνες που παρατηρήθηκαν με άλλους αναστολείς PDE-5 (110).

4.3.5 Ουδεναφίλη

Η ουδεναφίλη είναι ένας νέος PDE-5i που δεν έχει εγκριθεί σε παγκόσμιο επίπεδο παρά μόνο σε λίγες χώρες, όπως η Κορέα, η Ρωσία και οι Φιλιππίνες. Μέσω κλινικών δοκιμών έχει αποδειχθεί ότι ο χρόνος ημιζωής της ουδεναφίλης κυμαίνεται από 11-13 ώρες και η

διάρκεια δράσης της είναι 24 ώρες. Λαμβάνοντας υπόψη τις φαρμακοκινητικές της ιδιότητες, είναι θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί τόσο μία φορά ημερησίως όσο και κατά παραγγελία (54).

Η ουδεναφίλη έχει επίσης αποδειχθεί αποτελεσματική σε ασθενείς με διαβήτη. Μια ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, διπλή-τυφλή μελέτη 12 εβδομάδων στην οποία συμμετείχαν 147 άνδρες με ΣΔ που αντιμετώπιζαν ΣτΔ διαπίστωσε, ότι η χρήση της ουδεναφίλης 100 και 200 mg είχε ως αποτέλεσμα σημαντικές βελτιώσεις στη βαθμολογία IIEF, χωρίς σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων. Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλάμβαναν έξαψη, πονοκεφάλους, ναυτία και υπεραιμία του επιπεφυκότα, οι οποίες αναφέρθηκαν ως ήπιες στις περισσότερες περιπτώσεις (111). Παρόμοια αποτελέσματα προέκυψαν σε μια μελέτη 12 εβδομάδων που συνέκρινε ουδεναφίλη 50 mg άπαξ ημερησίως και ουδεναφίλη 200 mg κατά παραγγελία σε άνδρες με ΣΔ. Στο τέλος της περιόδου παρέμβασης 8 εβδομάδων, και οι δύο ομάδες είχαν παρόμοιες βελτιώσεις στο IIEF (10,78 μονάδες για τα 200 mg και 9,97 μονάδες για την 50 mg ημερησίως). Αυτές οι βελτιώσεις ήταν δεν διατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια της περιόδου 4 εβδομάδων χωρίς φάρμακα. Και τα δύο σχήματα ήταν καλά ανεκτά, με την έξαψη και τους πονοκεφάλους να καταγράφονται ως τα συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες (112).

4.3.6 Μιροδεναφίλη

Η μιροδεναφίλη είναι ένας PDE-5i δεύτερης γενιάς με υψηλή εκλεκτικότητα για PDE-5 έναντι άλλων ισομορφών PDE και αποτελεί μια αποτελεσματική και καλά ανεκτή θεραπεία σε ένα ευρύ φάσμα ασθενών με ΣτΔ (54). Ο χρόνος ημιζωής του φαρμάκου είναι περίπου 2,5 ώρες και η διάρκεια της δράσης του είναι περίπου 6 ώρες, ενώ ξεκινά να δρά περίπου 30-60 λεπτά μετά την κατανάλωσή του (47).

Η αποτελεσματικότητα της μιροδεναφίλης δοκιμάστηκε σε μία πολυκεντρική RCT, στην οποία συμμετείχαν 112 άτομα που τυχαιοποιήθηκαν είτε σε εικονικό φάρμακο ή σε μιροδεναφίλη 100 mg κατά παραγγελία για 12 εβδομάδες. Η ομάδα που λάμβανε μιροδεναφίλη παρουσίασε σημαντικά μεγαλύτερη βελτίωση της στυτικής λειτουργίας σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Οι αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες περιελάμβαναν κυρίως πονοκεφάλους και έξαψη, οι οποίες ήταν ήπιες σε ένταση (113).

4.4 Θεραπεία υποκατάστασης τεστοστερόνης

Για τους ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται στους αναστολείς PDE-5, η χαμηλή τεστοστερόνη ορού είναι ένας παράγοντας που ενοχοποιείται για την ΣτΔ. Η εξέταση τόσο της ολικής όσο και της ελεύθερης τεστοστερόνης, θα πρέπει να εκτελείται, καθώς η ολική τεστοστερόνη από μόνη της μπορεί να είναι ανεπαρκής για την ανίχνευση υπογοναδισμού. Η έναρξη της θεραπείας ενδείκνυται σε άτομα με συγκέντρωση ολικής τεστοστερόνης < 8 nmol/l και/ή ελεύθερη τεστοστερόνη < 180 pmol/l (114).

Για εκείνους τους ασθενείς με ταυτόχρονη ΣτΔ και υπογοναδισμό, η θεραπεία υποκατάστασης τεστοστερόνης (TRT) είναι μια αποτελεσματική θεραπεία. Μια διπλή-τυφλή ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή της υποδεκανοϊκής τεστοστερόνης μακράς δράσης σε διαβητικούς άνδρες με επίπεδα ολικής τεστοστερόνης 12 nmol/l ή λιγότερο ή με ελεύθερες τεστοστερόνες 250 pmol/l ή λιγότερο, διαπιστώθηκε σημαντική βελτίωση στη στυτική λειτουργία, την ικανοποίηση από τη συνουσία, τη σεξουαλική επιθυμία και τον οργανισμό. Οι βελτιώσεις παρατηρήθηκαν ξεκινώντας από τις 6 εβδομάδες και συνεχίστηκαν στους 18 μήνες. Δεν υπήρξαν ανεπιθύμητες ενέργειες (115). Μια άλλη προοπτική, τυχαίοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη μελέτησε τη χορήγηση 2% διαδερμικής τεστοστερόνης σε υπογοναδικούς άνδρες με διαβήτη ή μεταβολικό σύνδρομο. Τα δεδομένα συλλέχθηκαν επί 12 μήνες και διαπιστώθηκαν όχι μόνο σημαντικές βελτιώσεις στη σεξουαλική υγεία με βάση τη βαθμολογία IIEF, αλλά και βελτιώσεις στην αντίσταση στην ινσουλίνη, επίπεδα χοληστερόλης και λιποπρωτεΐνης Α. Δεν υπήρξε σημαντική διαφορά στα ανεπιθύμητα συμβάντα (116).

Γενικά θεωρείται ότι η TRT όταν ενδείκνυται μπορεί να είναι ευεργετική, και στους περισσότερους άνδρες, ασφαλής. Παρόλα αυτά, οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για την πιθανότητα ανεπιθύμητων αποτελεσμάτων με την TRT, όπως η πολυκυτταραιμία, η ηπατική δυσλειτουργία, η δυσλιπιδαιμία και η επιδείνωση της αποφρακτικής υπνικής άπνοιας. Οι ασθενείς με ενεργό ορμονικό καρκίνο, όπως του προστάτη ή του μαστού, δεν θα πρέπει να λαμβάνουν TRT (117).

4.5 Ενδοπεϊκή ένεση

Η χρήση ενδοπεϊκών ενέσεων θεωρείται θεραπεία δεύτερης γραμμής για τη ΣτΔ. Η προβλέψιμη στύση και η γρήγορη εμφάνισή της, είναι χαρακτηριστικό αυτού του τύπου

θεραπείας καθώς και το κύριο πλεονέκτημά του. Μετά από κατάλληλη εκπαίδευση από ειδικούς, οι πάσχοντες ή και οι σύντροφοί τους, μαθαίνουν να εγχύνουν το πέος με λεπτές βελόνες ενέσεων. Η στύση εμφανίζεται συνήθως εντός 10 λεπτών, ανεξάρτητα από τη σεξουαλική επιθυμία. Η ενδοπεϊκή ένεση συνήθως συνταγογραφείται σε άνδρες που δεν έμειναν ευχαριστημένοι ή απέτυχε η από του στόματος θεραπεία και σε όσους έχουν τραυματισμούς του νωτιαίου μυελού ή μετατραυματική προστατεκτομή.

Τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται στην ένεση είναι συνήθως η αλπροσταδίλη, η παπαβερίνη, η φεντολαμίνη, και το αγγειοδραστικό εντερικό πολυπεπτίδιο ή ένας συνδυασμός παπαβερίνης, φεντολαμίνης και αλπροσταδίνης (trimix). Αν και η αλπροσταδίλη έχει υψηλή αποτελεσματικότητα που φθάνει έως και το 70%, το διάλυμα trimix έχει 90% ποσοστό επιτυχίας (24). Παρόλο όμως που το ποσοστό ανταπόκρισης των ενδοπεϊκών ενέσεων είναι υψηλό, σε μακροχρόνιες μελέτες το 38-80% των ανδρών διέκοψαν τη θεραπεία (118).

Για την αποφυγή παρενεργειών, οι άνδρες πρέπει να λάβουν την κατάλληλη εκπαίδευση και κατάρτιση από το ιατρικό προσωπικό πριν ξεκινήσουν τις κατ' οίκον εγχύσεις. Οι δύο σημαντικότερες παρενέργειες της ενδοπεϊκής έγχυσης είναι ο πριαπισμός (μη υποχωρούσα, παρατεταμένη επώδυνη στύση) και η ίνωση (αντικατάσταση του φυσιολογικού ιστού από ουλώδη ιστό). Ο πριαπισμός μπορεί να αποφευχθεί μέσω προσεκτικής προσαρμογής της δόσης. Για την πρόληψη της ίνωσης, δίνονται συνήθως οδηγίες στους άνδρες να συμπιέζουν το σημείο της ένεσης για 5-10 λεπτά. Η θεραπεία με ενδοπεϊκή ένεση αντενδείκνυται σε άνδρες με δρεπανοκυτταρική αναιμία, σχιζοφρένεια ή άλλες σοβαρές ψυχιατρικές διαταραχές ή σοβαρή φλεβική διαρροή (34).

4.6 Ενδοουρηθρικό υπόθετο

Μια άλλη θεραπεία δεύτερης γραμμής για ασθενείς που δεν έχουν ικανοποιητική ανταπόκριση στους αναστολείς PDE-5 είναι η διουρηθρική εφαρμογή αγγειοδραστικών παραγόντων. Πρόκειται για μια λιγότερο επεμβατική και πιο ανεκτή επιλογή σε σχέση με τις ενδοπεϊκές ενέσεις. Ο πιο συχνά χρησιμοποιούμενος παράγοντας είναι η αλπροσταδίλη που χρησιμοποιείται σε ένα ουρηθρικό υπόθετο που κυκλοφόρησε για πρώτη φορά στην αγορά ως MUSE (Medicated Urethral System for Erection) μετά την έγκρισή του από τον FDA το 1996.

Το MUSE έχει τη μορφή σφαιριδίου που αιωρείται σε πολυαιθυλενογλυκόλη και χορηγείται με έναν εφαρμοστή. Ο αγγειοδραστικός παράγοντας απορροφάται μέσω της ουρήθρας και δρα ως αγγειοδιασταλτικό, διευκολύνοντας τη στύση (114). Το MUSE διατίθεται σε 4 δοσολογίες 125 mcg, 250 mcg, 500 mcg και 1000 mcg και χορηγείται ανάλογα με τις ανάγκες του οργανισμού για την επίτευξη στύσης. Η έναρξη δράσης είναι εντός 5-10 λεπτών μετά τη χορήγηση και η διάρκεια της επίδρασης είναι περίπου 30-60 λεπτά, ωστόσο διαφέρει από ασθενή σε ασθενή (53).

Ο μηχανισμός δράσης περιλαμβάνει την απορρόφηση της ενδοουρηθρικής αλπροσταδίνης από την ουρήθρα και την επακόλουθη μεταφορά της στο σηραγγώδη ιστό, όπου οδηγεί σε αγγειοδιαστολή και χαλαρώνει τον λείο μυ μέσω της αλληλεπίδρασής της με έναν υποδοχέα προστακυκλίνης (51). Η ενδοουρηθρική θεραπεία με αλπροσταδίνη έχει πολύ λίγες συστηματικές επιδράσεις και οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν πόνο στο πέος και πονοκέφαλο ή ζάλη.

4.7 Συσκευές αντλίας κενού

Οι συσκευές αντλίας κενού έγιναν ευρέως διαθέσιμες τη δεκαετία του 1970. Αποτελούνται από έναν ημιδιαφανή σωλήνα, ο οποίος τοποθετείται πάνω από το πέος, και μια προσαρτημένη αντλία κενού. Ο αέρας αντλείται έξω από το σωλήνα και η αρνητική πίεση τραβάει το αίμα στον στυτικό ιστό, παράγοντας διόγκωση. Στη συνέχεια, μια ελαστική ζώνη τοποθετείται και παραμένει σταθερά γύρω από τη βάση του πέους, ώστε να διατηρηθεί η στύση, και ο σωλήνας αφαιρείται (53). Οι συσκευές αντλίας κενού προορίζονται συνήθως για ασθενείς με σταθερές σχέσεις, οι οποίοι απέτυχαν στους από του στόματος χορηγούμενους PDE-5i και έχουν αρνηθεί άλλες πιο επεμβατικές επιλογές (24). Αυτές οι συσκευές είναι φθηνές και έχουν πολύ περιορισμένα μειονεκτήματα. Ωστόσο, οι στύσεις που δημιουργούνται με την εφαρμογή αυτής της μεθόδου είναι αφύσικες και μπορεί να προκαλέσουν ανεπαρκή ακαμψία, πόνο στο πέος και αποτυχία εκσπερμάτισης με αποτέλεσμα, έως και το 30% των ασθενών να διακόπτουν τη χρήση της (119).

4.8 Χειρουργική τοποθέτηση ενδοπεϊκών προσθέσεων

Η εμφύτευση πεικής πρόθεσης, η θεραπεία τρίτης γραμμής για την ΣτΔ, είναι μία από τις λίγες επιτυχημένες χειρουργικές θεραπείες για την πάθηση και χρησιμοποιείται όταν οι φαρμακολογικές και οι μηχανικές προσεγγίσεις δεν επιτυγχάνουν ικανοποιητικά αποτελέσματα ή προκαλούν παρενέργειες που ενοχλούν τον ασθενή (98). Τα εμφυτεύματα πέους παρέχουν μια προβλέψιμη και αξιόπιστη στύση και έχουν το υψηλότερο ποσοστό ικανοποίησης τόσο μεταξύ των ασθενών όσο και μεταξύ των συντρόφων τους από όλες τις διαθέσιμες θεραπείες για την εξασθενημένη στύση (51). Υπάρχουν τρεις κατηγορίες εμφυτευμάτων: υδραυλικά (φουσκωτά), ημιάκαμπτα και σιλικόνης. Το πιο δημοφιλές είδος είναι η φουσκωτή πρόθεση, επειδή ο μηχανισμός δράσης της μοιάζει περισσότερο με τη φυσιολογική στυτική δραστηριότητα (114).

Οι δύο κύριες επιπλοκές που σχετίζονται με τις προθέσεις πέους είναι η μηχανική αστοχία και η λοίμωξη. Ωστόσο, πριν από περίπου 10 χρόνια, η αμερικανική εταιρία Medical Systems εισήγαγε ένα διογκώσιμο εμφύτευμα πέους τριών τεμαχίων εμποτισμένο με τα αντιβιοτικά μινοκυκλίνη και ριφαμπίνη. Έκτοτε, έχει υπάρξει μια σημαντική μείωση των ποσοστών μόλυνσης και επί του παρόντος το ποσοστό λοίμωξης είναι 1 % (120). Για τα μη εμποτισμένα εμφυτεύματα, το ποσοστό κινδύνου λοίμωξης είναι 2,5 % σε αυτόν τον πληθυσμό. Ορισμένες έρευνες έχουν δείξει ότι οι διαβητικοί έχουν αυξημένο κίνδυνο λοίμωξη σε σχέση με τους μη διαβητικούς, αλλά άλλες μελέτες δεν έχουν δείξει διαφορές στα ποσοστά λοίμωξης (51).

4.9 Μελλοντικές προοπτικές

Λόγω της πολυπαραγοντικής φύσης της ΣτΔ, μια μεγάλη ποικιλία θεραπευτικών στόχων βρίσκεται επί του παρόντος υπό διερεύνηση σε ένα εξαιρετικά ενεργό ερευνητικό πεδίο. Μια δυνητική νέα θεραπεία αποτελεί η χαμηλής έντασης πεική λιθοτριψία με κρουστικά κύματα. Αυτή συνίσταται σε 1500 κρούσεις δύο φορές την εβδομάδα για 3-6 εβδομάδες. Σκοπός είναι η διέγερση της νεοαγγείωσης στα σηραγγώδη σώματα με σκοπό τη βελτίωση της αιματικής ροής του πέους και της ενδοθηλιακής λειτουργίας. Η χρήση κρουστικών κυμάτων χαμηλής έντασης μπορεί να μετατρέψει τους μη ανταποκρινόμενους αναστολείς PDE5 σε ανταποκρινόμενους (121).

Στον ορίζοντα βρίσκεται η γονιδιακή θεραπεία, στην οποία θα παρέχονται γονίδια που παράγουν προϊόντα ή πρωτεΐνες τα οποία ενδέχεται να μην λειτουργούν σωστά στον ιστό του πέους των ανδρών με ΣτΔ. Αντικατάσταση της αυτών των πρωτεϊνών μπορεί να οδηγήσει σε βελτίωση της στυτικής λειτουργίας. Πειραματικά ζωικά μοντέλα έχουν καταδείξει βελτίωση στη στυτική λειτουργία με γονιδιακή θεραπεία και ελπιδοφόρα αποτελέσματα αναμένονται στο μέλλον από κλινικές μελέτες. Παρόλα αυτά, η γονιδιακή θεραπεία χρειάζεται ακόμα αρκετή εξέλιξη και μπορεί να λάβει μεγάλο χρονικό διάστημα για τη ρυθμιστική έγκριση και την αποδοχή από το κοινό (89).

Κεφάλαιο 5. Βλαστοκύτταρα

Τα βλαστικά κύτταρα είναι ένας πληθυσμός αδιαφοροποίητων κυττάρων που υπάρχουν στα εμβρυϊκά και ενήλικα στάδια της ζωής και έχουν την ικανότητα να αυτοανανεώνονται, ενώ παράλληλα την ίδια στιγμή έχουν την ικανότητα να δημιουργούν διαφοροποιημένα κύτταρα που αποτελούν δομικά στοιχεία των ιστών και των οργάνων (122). Αποτελούν επομένως ένα θεμελιώδη ακρογωνιαίο λίθο κατά τη διάρκεια της ζωής όλων των σπονδυλωτών, διαδραματίζοντας κεντρικό ρόλο στην παραγωγή νέων κυττάρων και κυττάρων αντικατάστασης για τους ιστούς κατά την ανάπτυξη και την ομοιόσταση, συμπεριλαμβανομένης της επιδιόρθωσης μετά από ασθένεια ή τραυματισμό (123).

Τα κύρια χαρακτηριστικά των βλαστικών κυττάρων είναι τα εξής: (α) η αυτοανανέωση, δηλαδή η ικανότητα εκτεταμένου πολλαπλασιασμού, (β) η κλωνικότητα, η ικανότητα να προκύπτουν από ένα μόνο κύτταρο και (γ) η δραστικότητα, που ορίζεται ως η ικανότητα διαφοροποίησης σε διαφορετικά κύτταρα τύπους. Οι ιδιότητες αυτές μπορεί να διαφέρουν μεταξύ διαφόρων τύπων βλαστικών κυττάρων (122).

Στη σύγχρονη ιατρική, οι πρώτες προσπάθειες χρήσης SCs για την αναγέννηση οργάνων, ξεκίνησαν τη δεκαετία του 1950, με προσπάθειες μεταμόσχευσης μυελού των οστών σε πειραματόζωα. Μέσω των πρωτοποριακών αυτών μελετών, καταστάθηκε δυνατή, μία μείζονος σημασίας θεραπεία, η μεταμόσχευση μυελού των οστών στον άνθρωπο, που χρησιμοποιείται σήμερα ευρέως σε διάφορες διαταραχές του αίματος. Αυτή η νέα θεραπευτική στρατηγική αποκάλυψε την ύπαρξη βλαστικών κυττάρων που αναγεννούν τον ιστό των ενηλίκων (124). Επί του παρόντος, η αναγεννητική ιατρική αποτελεί σημαντικό επίκεντρο της έρευνας όχι μόνο για την εξεύρεση θεραπειών αλλά και για την κατανόηση της βασικής βιολογίας και την παθογένεια των ασθενειών (122). Τα τελευταία χρόνια, οι επιστήμονες έχουν καταφέρει τον εντοπισμό και την καλλιέργεια συγκεκριμένων κυτταρικών για την αναγέννηση ιστών σε διάφορες παθήσεις, όπως η νόσος του Πάρκινσον, η νόσος του Αλτσχάιμερ ή ασθένειες της καρδιάς, των μυών, των πνευμόνων, του ήπατος και άλλων οργάνων, χάρη στις πρόσφατες εξελίξεις στην απομόνωση και την ανάπτυξη των βλαστικών κυττάρων (122).

Παρά τις σημαντικές προόδους στην βιολογία των βλαστικών κυττάρων, ηθικοί περιορισμοί που έχουν προκύψει στην έρευνα τους, περιορίζουν τη χρησιμότητά τους. Ωστόσο, πολλά από τα ζητήματα που περιορίζουν τη θεραπευτική χρήση των SCs, με τον

καιρό παρακάμπτονται, γεγονός που θα μπορούσε να οδηγήσει σε σημαντικές προόδους στη διαχείριση ασθενειών (122).

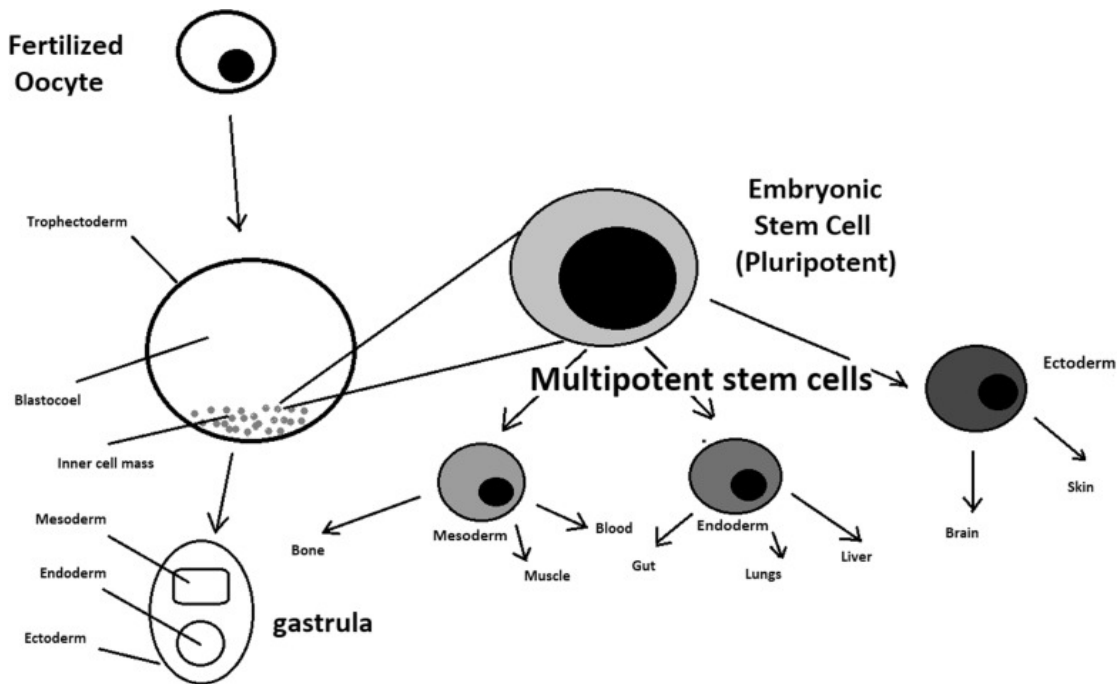
5.1 Βιολογία βλαστοκυττάρων

Μια βλαστοκύστη σχηματίζεται μετά τη γονιμοποίηση σπερματοζωαρίου και ωαρίου. Το εσωτερικό της τοίχωμα είναι επενδεδυμένο με βραχύβια βλαστικά κύτταρα, ονομαζόμενα εμβρυϊκά βλαστικά κύτταρα. Οι βλαστοκύστες αποτελούνται από δύο διαφορετικούς τύπους κυττάρων: την εσωτερική κυτταρική μάζα (ICM), η οποία αναπτύσσεται σε επιβλάστες και προκαλεί την ανάπτυξη του εμβρύου, και το τροφικό στρώμα (TE). Οι βλαστοκύστες είναι υπεύθυνες για τη ρύθμιση του μικροπεριβάλλοντος της ICM. Το TE συνεχίζει να αναπτύσσεται και σχηματίζει τις εξωεμβρυϊκές δομές υποστήριξης που απαιτούνται για την επιτυχή γέννηση του εμβρύου, όπως ο πλακούντας. Καθώς το TE αρχίζει να σχηματίζει μια εξειδικευμένη δομή υποστήριξης, τα κύτταρα της ICM παραμένουν αδιαφοροποίητα, πλήρως ολοδύναμα και πολλαπλασιαστικά (125). Η ολοδυναμία των βλαστικών κυττάρων τους επιτρέπει να σχηματίσουν οποιοδήποτε κύτταρο του οργανισμού.

Τα ανθρώπινα εμβρυϊκά βλαστικά κύτταρα (hESCs) προέρχονται από την ICM. Κατά τη διαδικασία της εμβρυογένεσης, τα κύτταρα σχηματίζουν συσσωματώματα που ονομάζονται βλαστικά στρώματα: ενδόδερμα, μεσόδερμα και εξώδερμα, καθένα από τα οποία τελικά δίνει τη γένεση διαφοροποιημένων κυττάρων και ιστών του εμβρύου και, αργότερα, του ενήλικου οργανισμού. Μετά τη διαφοροποίηση των hESC σε ένα από τα βλαστικά στρώματα, μετατρέπονται σε πολυδύναμα βλαστικά κύτταρα, των οποίων η ισχύς περιορίζεται μόνο στα κύτταρα του βλαστικού στρώματος. Η διαδικασία αυτή είναι σύντομη στην ανθρώπινη ανάπτυξη. Στη συνέχεια, τα πολυδύναμα βλαστικά κύτταρα εμφανίζονται σε όλο τον οργανισμό ως αδιαφοροποίητα κύτταρα και οι βασικές τους ικανότητες είναι ο πολλαπλασιασμός με το σχηματισμό της επόμενης γενιάς βλαστικών κυττάρων και η διαφοροποίηση σε εξειδικευμένα κύτταρα υπό ορισμένες φυσιολογικές συνθήκες.

Τα σήματα που επηρεάζουν τη διαδικασία εξειδίκευσης των βλαστικών κυττάρων μπορούν να χωριστούν σε εξωτερικά, όπως η φυσική επαφή μεταξύ των κυττάρων ή η χημική έκκριση από τον περιβάλλοντα ιστό, και σε εσωτερικά, τα οποία είναι σήματα που ελέγχονται από τα γονίδια στο DNA.

Τα βλαστοκύτταρα λειτουργούν επίσης ως εσωτερικά συστήματα επιδιόρθωσης του σώματος. Η αναπλήρωση και ο σχηματισμός νέων κυττάρων είναι απεριόριστες όσο ένας οργανισμός είναι ζωντανός (126).



Εικ. 4: Ανάπτυξη των ωοκυττάρων και σχηματισμός βλαστικών κυττάρων: το βλαστοκύτταρο, το οποίο σχηματίζεται από τα ωοκύτταρα, αποτελείται από εμβρυϊκά βλαστικά κύτταρα που διαφοροποιούνται αργότερα σε μεσοδερμικά, εξωδερμικά ή ενδοδερμικά κύτταρα. (126)

5.2 Ταξινόμηση βλαστοκυττάρων

Η ικανότητα διαφοροποίησης, ένα από τα κύρια χαρακτηριστικά των βλαστικών κυττάρων, ποικίλλει μεταξύ των βλαστικών κυττάρων ανάλογα με την προέλευσή τους και την καταγωγή τους (122).

5.2.1 Ταξινόμηση βλαστικών κυττάρων με βάση την ικανότητα διαφοροποίησης

Όλα τα βλαστικά κύτταρα μπορούν να κατηγοριοποιηθούν ανάλογα με τη δυνατότητα διαφοροποίησής τους σε 5 ομάδες: παντοδύναμα, ολοδύναμα, πολυδύναμα, ολιγοδύναμα και μονοδύναμα (122).

5.2.1.1 Παντοδύναμα κύτταρα

Τα παντοδύναμα κύτταρα είναι ικανά να διαιρούνται και να διαφοροποιούνται σε κύτταρα ολόκληρου του οργανισμού. Έχουν το υψηλότερο δυναμικό διαφοροποίησης καθώς διαφοροποιούνται και σχηματίζουν τόσο εμβρυϊκές όσο και εξωεμβρυϊκές δομές. Ένα γονιμοποιημένο ωάριο και τα κύτταρα των δύο πρώτων διαιρέσεων είναι παντοδύναμα κύτταρα που μπορούν αργότερα να εξελιχθούν, είτε σε οποιαδήποτε από τις τρεις βλαστικές στιβάδες είτε να σχηματίσουν έναν πλακούντα. Μετά από περίπου 4 ημέρες, η εσωτερική κυτταρική μάζα της βλαστοκύστης γίνεται ολοδύναμη. Αυτή η δομή είναι η πηγή των πολυδύναμων κυττάρων (126).

5.2.1.2 Ολοδύναμα κύτταρα

Τα ολοδύναμα βλαστικά κύτταρα (PSCs) είναι ικανά να διαφοροποιηθούν σε κύτταρα που προκύπτουν από τα 3 βλαστικά στρώματα - το ενδόδερμα, το μεσόδερμα και το εξώδερμα - από τα οποία αναπτύσσονται όλοι οι ιστοί και τα όργανα (127). Αυτό σημαίνει ότι τα βλαστικά κύτταρα αυτά μπορούν να δημιουργήσουν οποιονδήποτε εμβρυϊκό ή ενήλικο τύπο κυττάρων, αλλά όχι εξωεμβρυϊκούς ιστούς, όπως ο πλακούντας. Αυτός είναι ο λόγος για τον οποίο τα ολοδύναμα βλαστικά κύτταρα δεν μπορούν από μόνα τους να αναπτύξουν έναν πλήρη οργανισμό, σε αντίθεση με τα παντοδύναμα κύτταρα όπως το ζυγωτό (122).

Ένα παράδειγμα PSCs αποτελούν τα εμβρυϊκά βλαστικά κύτταρα (ESC). Τα ESCs προέρχονται από την εσωτερική κυτταρική μάζα της βλαστοκύστης. Ακόμα ένα είδος ολοδύναμων κυττάρων αποτελούν τα επαγόμενα ολοδύναμα βλαστικά κύτταρα (iPSCs) που προέρχονται από τη στιβάδα της επιβλάστης των εμφυτευμένων εμβρύων. Τα iPSCs παράγονται τεχνητά από σωματικά κύτταρα και λειτουργούν παρόμοια με τα PSCs. Η καλλιέργεια και η αξιοποίησή τους είναι πολύ υποσχόμενες για την παρούσα και τη μελλοντική αναγεννητική ιατρική (226).

5.2.1.3 Πολυδύναμα κύτταρα

Τα πολυδύναμα βλαστικά κύτταρα έχουν στενότερο φάσμα διαφοροποίησης από τα PSC, πιο συγκεκριμένα βρίσκονται στους περισσότερους ιστούς και διαφοροποιούνται σε κύτταρα από ένα μόνο βλαστικό στρώμα (122).

Τα πιο αναγνωρισμένα πολυδύναμα κύτταρα είναι τα μεσεγχυματικά βλαστικά κύτταρα (MSCs). Τα κύτταρα αυτά μπορούν να προέλθουν από μια ποικιλία ιστών, όπως τον μυελό των οστών, το λιπώδη ιστό, τα οστά, τη γέλη Wharton, το αίμα ομφάλιου λώρου, και το περιφερικό αίμα. Αυτά τα κύτταρα μπορούν να διαφοροποιηθούν σε ιστούς προερχόμενους από το μεσόδερμα, όπως όπως ο λιπώδης ιστός, τα οστά, ο χόνδρος και οι μύες (128).

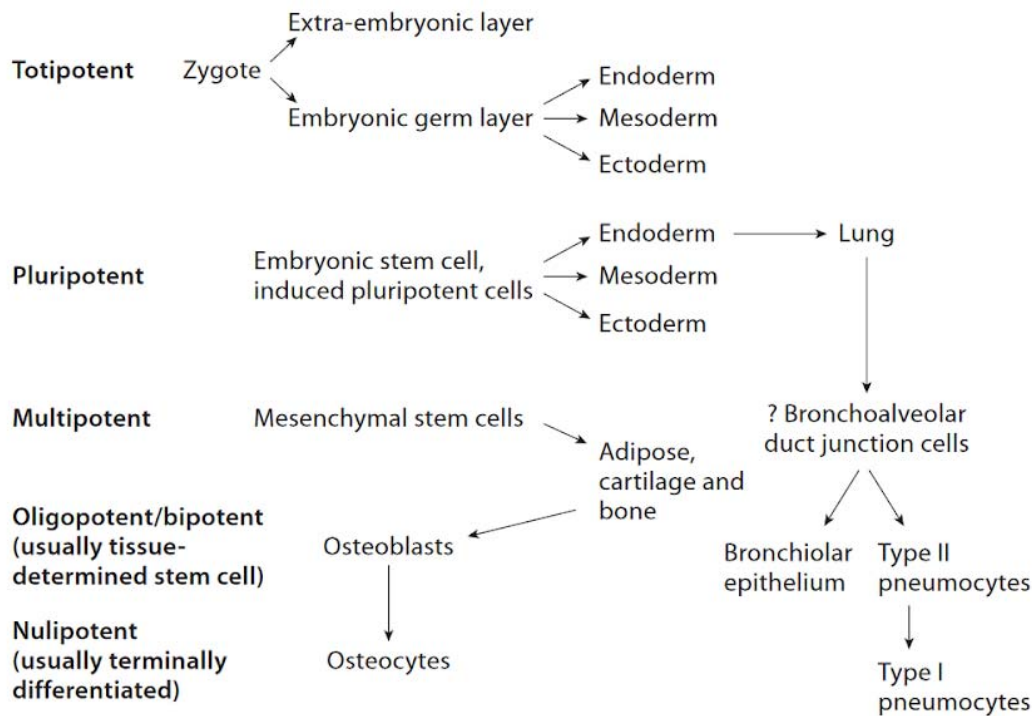
Ακόμη μία κατηγορία πολυδύναμων βλαστοκυττάρων αποτελούν τα αιμοποιητικά βλαστικά κύτταρα, τα οποία εξελίσσονται σε διάφορους τύπους κυττάρων του αίματος. Μετά τη διαφοροποίηση, ένα αιμοποιητικό βλαστικό κύτταρο μετατρέπεται σε ολιγοδύναμο κύτταρο. Οι ικανότητες διαφοροποίησής του περιορίζονται στη συνέχεια σε κύτταρα της γενεαλογικής του γραμμής. Ωστόσο, ορισμένα πολυδύναμα κύτταρα είναι ικανά να μετατραπούν σε άσχετους κυτταρικούς τύπους, γεγονός που συνηγορεί στην ονομασία τους ως πολυδύναμα κύτταρα (126).

5.2.1.4 Ολιγοδύναμα κύτταρα

Τα ολιγοδύναμα βλαστικά κύτταρα είναι ικανά να αυτοανανεώνονται και να σχηματίζουν δύο ή περισσότερες γενεαλογικές γραμμές σε έναν συγκεκριμένο ιστό. Τυπικό παράδειγμα ολιγοδύναμων βλαστικών κυττάρων αποτελούν τα αιμοποιητικά βλαστικά κύτταρα καθώς μπορούν να διαφοροποιηθούν τόσο σε μυελοειδή όσο και σε λεμφοειδή σειρά. Παρομοίως και στον πνεύμονα, μελέτες υποδεικνύουν ότι τα κύτταρα του βρογχοκυψελιδικού πόρου μπορούν να δώσουν σε βρογχιολατρικό επιθήλιο και κυψελιδικό επιθήλιο (122).

5.2.1.5 Μονοδύναμα κύτταρα

Τα μονοδύναμα βλαστικά κύτταρα χαρακτηρίζονται από τις στενότερες δυνατότητες διαφοροποίησης και την ιδιαίτερη ιδιότητα να διαιρούνται επανειλημμένα (126). Πιο συγκεκριμένα, μπορούν να αυτοανανεώνονται και να διαφοροποιούνται σε έναν μόνο συγκεκριμένο κυτταρικό τύπο και να σχηματίζουν μια μόνο γενεαλογική γραμμή. Στα μονοδύναμα βλαστικά κύτταρα ανήκουν τα μυϊκά βλαστικά κύτταρα, τα πνευμονοκύτταρα, τα δερματοκύτταρα κ.ά (122).



Εικ. 5: Η ιεραρχία των βλαστικών κυττάρων. Τα παντοδύναμα κύτταρα σχηματίζουν εμβρυϊκούς και εξωεμβρυϊκούς ιστούς. Τα ολοδύναμα κύτταρα σχηματίζουν και τα 3 βλαστικά στρώματα, ενώ τα πολυδύναμα κύτταρα δημιουργούν κύτταρα που περιορίζονται σε 1 βλαστικό στρώμα. Κύτταρα του βρογχοκυψελιδικού πόρου στον πνεύμονα μπορεί να είναι πολυδύναμα, ενώ τα πνευμονοκύτταρα τύπου II είναι ολιγοδύναμα και διαφοροποιούνται σε πνευμονοκύτταρα τύπου I των κυψελίδων. (122)

5.2.2 Ταξινόμηση βλαστικών κυττάρων με βάση την προέλευση

Η ομαδοποίηση των βλαστοκυττάρων με κριτήριο την προέλευσή τους, τα διαχωρίζει σε τρεις μεγάλες κατηγορίες: εμβρυϊκά βλαστοκύτταρα, ενήλικα βλαστοκύτταρα και iPSCs (129,130).

5.2.2.1 Εμβρυϊκά βλαστικά κύτταρα

Τα εμβρυϊκά βλαστικά κύτταρα (ESCs) προέρχονται από την εσωτερική κυτταρική μάζα της βλαστοκύστης, ένα στάδιο του προεμφυτευτικού εμβρύου, 5-6 ημέρες μετά τη γονιμοποίηση και ανήκουν στην κατηγορία των ολοδύναμων βλαστοκυττάρων. Τα κύτταρα αυτά έχουν την ικανότητα να διαφοροποιούνται σε ιστούς των 3 πρωτογενών βλαστικών

στρωμάτων, καθώς και να διατηρούνται σε αδιαφοροποίητη κατάσταση για παρατεταμένο χρονικό διάστημα σε καλλιέργεια (122).

Η βλαστοκύστη αποτελείται από δύο ομάδες κυττάρων, την εσωτερική κυτταρική μάζα, από την οποία σχηματίζεται το έμβρυο, και μια εξωτερική κυτταρική στιβάδα, τους τροφοβλάστες, που σχηματίζουν τον πλακούντα. Οι εμβρυϊκές βλαστικές κυτταρικές σειρές παράγονται με τον διαχωρισμό των κυττάρων της εσωτερικής κυτταρικής μάζας από τους τροφοβλάστες και τη μεταφορά τους σε ένα τρυβλίο καλλιέργειας όπου διατηρούνται και πολλαπλασιάζονται απεριόριστα σε αδιαφοροποίητη κατάσταση, φυσικά, κάτω από πολύ συγκεκριμένες συνθήκες (129).

Ακόμη και αν θεωρηθεί ότι επιλύονται ηθικά, θρησκευτικά και πολιτικά ζητήματα που σχετίζονται με τα ανθρώπινα εμβρυϊκά βλαστικά κύτταρα, εξακολουθούν να υπάρχουν μια σειρά από εμπόδια που πρέπει να επιλυθούν προτού τα κύτταρα αυτά χρησιμοποιηθούν ευρέως για θεραπεία βασισμένη στα βλαστοκύτταρα (129).

5.2.2.2 Βλαστοκύτταρα ενηλίκων

Όπως όλα τα βλαστικά κύτταρα, έτσι και τα ενήλικα βλαστοκύτταρα, έχουν δύο χαρακτηριστικά στοιχεία. Πρώτον μπορούν να δημιουργούν πανομοιότυπα αντίγραφα του εαυτού τους για μεγάλο χρονικό διάστημα και δεύτερον μπορούν να δώσουν ώριμους κυτταρικούς τύπους με συγκεκριμένη μορφολογία και λειτουργία (129).

Τα ενήλικα βλαστικά κύτταρα βρίσκονται εντός των οργάνων/ιστών ενός ενήλικα και διαδραματίζουν κρίσιμο ρόλο στην αναγέννηση των ιστών και την αυτοανανέωση. Σε μερικές περιπτώσεις είναι ολιγοδύναμα, όμως στις περισσότερες περιπτώσεις είναι μονοδύναμα. Ένα σημαντικό πλεονέκτημα των ενήλικων βλαστοκυττάρων έναντι των εμβρυϊκών βλαστικών κυττάρων αποτελεί το γεγονός ότι είναι αυτόλογα, δηλαδή προέρχονται από τον ίδιο τον ασθενή με αποτέλεσμα να μην εγείρεται ανησυχία για πιθανή απόρριψή τους από τον οργανισμό ή για ηθικές αντιπαραθέσεις (131).

Εξαιτίας των προαναφερόμενων πλεονεκτημάτων τους, τα ενήλικα βλαστικά κύτταρα αποτελούν αντικείμενο μεγάλου ενδιαφέροντος, ο *in vitro* πολλαπλασιασμός τους όμως είναι αρκετά περιορισμένος. Πλήθος εργαστηρίων παγκοσμίως, κερδοσκοπικά και μη, ασκούν προσπάθειες ώστε να διευκρινίσουν πώς να διεγείρουν τον πολλαπλασιασμό αυτών των κυττάρων και πώς να τα κινητοποιήσουν, σε περίπτωση τραυματισμού, ώστε να τα κάνουν επιδιορθωτές ενός κατεστραμμένου οργάνου ή ιστού (129).

5.2.2.3 Επαγόμενα ολοδύναμα βλαστικά κύτταρα

Η αλλαγή της μοίρας των διαφοροποιημένων κυττάρων από τον ένα στον άλλο κυτταρικό τύπο ήταν το επίκεντρο πολλών εργαστηρίων για μεγάλο χρονικό διάστημα. Το 2006, μια ομάδα Ιαπώνων ερευνητών κατάφερε να διαταράξει τη σταθερή κατάσταση των διαφοροποιημένων κυττάρων και να τα επαναφέρει στο επίπεδο των εμβρυϊκών βλαστικών κυττάρων. Αυτοί οι νέοι τύποι ολοδύναμων βλαστικών κυττάρων ονομάστηκαν κύτταρα iPSC (132).

Τα κύτταρα αυτά ήταν παρόμοια με τα ανθρώπινα ESCs ως προς τη μορφολογία, τον πολλαπλασιασμό, τα επιφανειακά αντιγόνα, τη γονιδιακή έκφραση, την επιγενετική κατάσταση των γονιδίων που είναι ειδικά για τα ολοδύναμα κύτταρα, και τη δραστικότητα της τελομεράσης, και μπορούσαν να διαφοροποιηθούν σε κυτταρικούς τύπους των 3 βλαστικών στρωμάτων *in vitro* (133). Τα κύτταρα iPSC, αποτελούν αφενός ένα συναρπαστικό εργαλείο έρευνας και ανάπτυξης φαρμάκων, αφετέρου, έχουν θεραπευτικές δυνατότητες για εξατομικευμένη κυτταρική θεραπεία, επειδή μπορούν να διαιρούνται *in vitro* επ' άοριστον και μπορούν να διαφοροποιηθούν σε οποιοδήποτε ώριμο κύτταρο του ανθρώπινου σώματος (129). Παρόλο όμως που εκφράζουν πανομοιότυπα χαρακτηριστικά με τα ολοδύναμα βλαστικά κύτταρα, δεν είναι ακόμη γνωστό αν τα iPSC και τα ESC θα διέφεραν σημαντικά στην κλινική πρακτική (122).

5.3 Βλαστοκύτταρα στην κλινική πρακτική και στην αναγεννητική ιατρική

Η ευρεία χρήση των βλαστοκυττάρων στη βασική έρευνα καθώς και η συμβολή τους στην ανάπτυξη νέων θεραπευτικών στρατηγικών στην κλινική πρακτική, τα έχουν καταστήσει εξαιρετικά σημαντικό αντικείμενο μελέτης στη σύγχρονη ιατρική (134). Χαρακτηρίζονται από την ικανότητα αυτοανανέωσης, κλωνικότητας και διαφοροποίησης, θεωρούνται πολύτιμα σε ένα ευρύ φάσμα εφαρμογών στις βιολογικές και ιατρικές επιστήμες συμπεριλαμβανομένων της αντικατάστασης κατεστραμμένων ιστών και της αναγέννησης οργάνων. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελούν τα ESCs τα οποία έχουν βοηθήσει σε μεγάλο βαθμό να γίνουν κατανοητές η ανθρώπινη ανάπτυξη και η οργανογένεση (122). Αντίστοιχα, βλαστικά κύτταρα σαν τα iPSCs προσφέρουν την ευκαιρία να δημιουργηθούν ανθρώπινα μοντέλα ασθενειών που θα βελτιώσουν την κατανόηση των παθογενετικών

μηχανισμών των ανθρώπινων ασθενειών και θα επιτρέψουν βελτιώσεις στη θεραπεία με βάση τα κύτταρα για εκφυλιστικές διαταραχές (135).

Η διερεύνηση της κυτταρικής θεραπείας για ένα πλήθος εκφυλιστικών διαταραχών μέσω προκλινικών μελετών και κλινικών δοκιμών έχει, επί του παρόντος, δώσει ελπιδοφόρα αποτελέσματα. Σε αρκετές ασθένειες, όπως τον σακχαρώδη διαβήτη, τη χρόνια μυελοειδή λευχαιμία, την κίρρωση του ήπατος, την πνευμονική ίνωση, τη νόσο του Crohn, την καρδιακή ανεπάρκεια και διάφορες διαταραχές του νευρικού συστήματος, η χρήση βλαστικών κυττάρων ως θεραπεία έχει αποβεί αποτελεσματική λόγω των ανοσοτροποποιητικών επιδράσεών τους. Παρόλα αυτά δεν έχει εγκριθεί ακόμα καθώς χρειάζεται να επιλυθούν διάφορα προβλήματα που αφορούν τη χρήση των SCs (122).

Σαφώς υπάρχουν ζητήματα που θα πρέπει να ληφθούν υπόψη στην κυτταρική θεραπεία και την αναγεννητική ιατρική. Ένα από αυτά είναι η ανοσοενέγερση που εξακολουθεί να αποτελεί προβληματισμό, παρόλο που τα MSC και ο πλακουντιακός ιστός καθώς και τα iPSCs παρακάμπτουν το πρόβλημα. Επίσης η γενετική σταθερότητα των βλαστικών κυττάρων, ιδίως των iPSC, πρέπει να διευκρινιστεί. Γενετική αστάθεια μπορεί να οδηγήσει σε σχηματισμό όγκων. Πράγματι, η πλαστικότητα και η αυτοανανέωση που χαρακτηρίζουν τα βλαστικά κύτταρα, θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε καρκινογένεση στον ιστό του ξενιστή (136), ενώ αυθόρμητα εμφανιζόμενα τερατώματα και συναφείς όγκοι θα μπορούσαν να αναπτυχθούν από τη χρήση ESCs ή iPSCs στη θεραπευτική μεταμόσχευση κυττάρων (137). Τέλος, ένας αριθμός ηθικών ανησυχιών έχουν εγερθεί κυρίως για τη χρήση των ESCs (138), όπως οι ηθικές αντιπαραθέσεις σχετικά με την καταστροφή ενός εμβρύου για τη δημιουργία ESCs. Αυτό μπορεί σήμερα, να παρακαμφθεί δυνητικά από τα iPSCs.

Κεφάλαιο 6. Θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας με βλαστοκύτταρα

Όπως ήδη έχει περιγραφεί, υπάρχουν σήμερα τέσσερις κύριες προσεγγίσεις για τη θεραπεία της ΣτΔ, οι οποίες έχουν υιοθετηθεί παγκοσμίως. Αυτές είναι η από του στόματος φαρμακευτική αγωγή, η ενδοπεϊκή έγχυση, οι συσκευές κενού και η χειρουργική προσθετική πέους. Ωστόσο, όλες οι προαναφερθείσες διαθέσιμες επιλογές μπορούν μόνο να βελτιώσουν τα συμπτώματα χωρίς να αποκαταστήσουν τη βλάβη του ιστού του πέους (98). Για τον λόγο αυτό, με τη συνεχή ενημέρωση της θεωρίας της αναγεννητικής ιατρικής και την επιτυχία πειραμάτων σε ζώα και κλινικών μελετών, τα βλαστοκύτταρα, αποτελούν μία μεγάλης σημασίας μελλοντική προσέγγιση για τη θεραπεία της ΣτΔ. Λόγω της ικανότητας διαφοροποίησής τους σε εξειδικευμένα κύτταρα, τα βλαστοκύτταρα, μπορεί να έχουν τη δυνατότητα να επιδιορθώσουν δομικές βλάβες στον ιστό του πέους και να αποκαταστήσουν τη σωστή στυτική λειτουργία (139). Οι νέες αυτές θεραπευτικές μέθοδοι για την ΣτΔ που περιλαμβάνουν βλαστοκύτταρα, δεν σχεδιάζονται μόνο με θεραπευτική πρόθεση, αλλά στοχεύουν επίσης στην αποφυγή περιττών ανεπιθύμητων επιπτώσεων. Ένας περιορισμένος αριθμός επεμβατικών μελετών τα τελευταία χρόνια έχουν παράσχει στοιχεία για το προφίλ ασφάλειας της χρήσης τους και πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα για τη θεραπεία της ΣτΔ. Ωστόσο, δεν υπάρχουν αρκετές μελέτες για τη δημιουργία κατάλληλου πρωτοκόλλου, δόσης ή κυτταρικής σειράς, και δεν έχει προσδιοριστεί ο μηχανισμός δράσης (140).

6.1 Τύποι βλαστοκυττάρων που χρησιμοποιούνται στη ΣτΔ

Έχουν περιγραφεί διάφορες πηγές βλαστικών κυττάρων, η καθεμία με μοναδικά χαρακτηριστικά και δυναμικές εφαρμογές. Κάποιες από τις περισσότερο χρησιμοποιούμενες κατηγορίες βλαστοκυττάρων για τη θεραπεία τη ΣτΔ αναφέρονται παρακάτω.

6.1.1 Εμβρυικά βλαστοκύτταρα

Τα ESC είναι ολοδύναμα κύτταρα που έχουν μελετηθεί μόνο μία φορά στην έρευνα για την ΣτΔ. Η μελέτη των Bochinski et al. ήταν η πρώτη που ασχολήθηκε με τη χρήση των SCs

για τη θεραπεία της ΣτΔ, και πιο συγκεκριμένα διερεύνησε την επίδραση των ESCs στη νευρογενή ΣτΔ που προκαλείται από τραυματισμό του σηραγγώδους νεύρου. Η μελέτη κατέδειξε βελτιωμένη στυτική λειτουργία όταν τα ESCs εγχύθηκαν στα σηραγγώδη σωματίδια ή στα μείζονα πυελικά γάγγλια (MPG) σε αρουραίους (141). Δεδομένων των ηθικών ανησυχιών σχετικά με τη χρήση εμβρύων ως πηγή θεραπευτικών κυττάρων, δεν έγιναν περαιτέρω μελέτες με τη χρήση ESCs.

6.1.2 Βλαστικά κύτταρα από αίμα ομφάλιου λώρου και πλακούντα

Ο ομφάλιος λώρος και ο πλακούντας, θεωρούνταν προηγουμένως βιολογικά απόβλητα, ωστόσο έχουν πλέον γίνει αποδεκτή πηγή ανθρώπινων SCs και χρησιμοποιούνται ευρέως για την ενίσχυση του ανοσοποιητικού συστήματος. Είναι ενδιαφέρον ότι, εκτός από την κλινική χρήση, το αίμα του ομφάλιου λώρου βρίσκεται πρόσφατα υπό έντονη πειραματική διερεύνηση στα προκλινικά μοντέλα παθοφυσιολογίας πλήθους ασθενειών (142). Βλαστικά κύτταρα από αίμα ομφάλιου λώρου (UCBSC) και από πλακούντα (PSC), έχουν χρησιμοποιηθεί σε σημαντικές κλινικές μελέτες για τη θεραπεία της ΣτΔ έχοντας παράγει ελπιδοφόρα αποτελέσματα.

6.1.3 Βλαστικά κύτταρα προερχόμενα από το μυελό των οστών

Πρόκειται για ενήλικα SCs που θεωρούνται το πρωτότυπο των MSCs. Τα βλαστικά κύτταρα του μυελού των οστών (BMSC), έχουν ολοδύναμη ικανότητα να διαφοροποιούνται σε διαφορετικούς ιστούς και κύτταρα καθώς και να εκκρίνουν πολλές κυτταροκίνες οι οποίες έχουν τροφικές επιδράσεις στην κυτταροπροστασία, την κυτταρική επιβίωση και την ανοσοδιαμόρφωση (143). Η εύκολη απομόνωση και η ex vivo επέκταση αποτελούν βασικά χαρακτηριστικά των κυττάρων αυτών. Επίσης, τα MSCs, εξαλείφουν την ανάγκη ανοσοκαταστολής, αφού λόγω της έλλειψης επιφανειακών μορίων που απαιτούνται για την ενεργοποίηση των T κυττάρων, δεν προκαλούν ανοσολογική απόκριση. Αρκετές προκλινικές μελέτες έχουν δείξει την ευεργετική επίδραση των BMSCs στη στυτική λειτουργία σε διάφορα μοντέλα αρουραίων με παθήσεις που προκαλούν ΣτΔ, όπως ΣΔ, τραυματισμό από σύνθλιψη του σηραγγώδους νεύρου, και γήρανση (144).

6.1.4 Βλαστοκύτταρα προερχόμενα από λιπώδη ιστό

Μια από τις πιο μελετημένες πηγές MSC για τη θεραπεία της ΣτΔ, είναι ο λιπώδης ιστός. Τα βλαστοκύτταρα προερχόμενα από λιπώδη ιστό (ADSC), είναι μεταβολικά ενεργά κύτταρα με σημαντικό ρόλο στην επαναγγείωση των κατεστραμμένων ιστών, την αναστολή της απόπτωσης και τις ανοσοτροποποιητικές διαδικασίες. Διαθέτουν μοναδικές αυτοαναγεννητικές και ολοδυναμικές ικανότητες παρόμοιες με τα BMSC αλλά σε αντίθεση με αυτά, μπορούν να ληφθούν εύκολα και σε μεγάλη ποσότητα (140). Επιπλέον, ασκούν σημαντική παρακρινική δράση με την έκκριση εξωκυττάριας μήτρας (στέρεο κομμάτι ιστού που περιβάλλει τα κύτταρα και ταυτόχρονα υποστηρίζει την ανάπτυξή τους εντός των ιστών), μεγάλου αριθμού κυτταροκινών και άλλων αυξητικών παραγόντων, όλοι τους με αγγειογενετικές και αντι-αποπτωτικές ιδιότητες (145). Τα ADSC είναι πλέον ο πιο συχνά χρησιμοποιούμενος τύπος βλαστοκυττάρων στην έρευνα για τη θεραπεία της ΣτΔ, με 18 μελέτες. Οι κύριοι λόγοι για το αυξημένο ερευνητικό ενδιαφέρον για τα ADSC είναι οι συνολικές αποδεδειγμένες ομοιότητές τους με τα BMSC, η αποδεδειγμένη θεραπευτική αποτελεσματικότητα σε όλους τους ιατρικούς κλάδους, η άφθονη ιστική πηγή, η ευκολία απομόνωσής τους και τέλος η διαθεσιμότητα αυτοματοποιημένων συσκευών απομόνωσης (146).

Υπάρχουν δύο πληθυσμοί SCs που προέρχονται από λιπώδη ιστό και που έχουν χρησιμοποιηθεί στην έρευνα για την ΣτΔ αλλά και σε άλλες έρευνες: τα AD-SVFs και τα ADSCs. Η διαδικασία που ακολουθείται για την απομόνωση των βλαστικών κυττάρων από το λίπος περιλαμβάνει συγκεκριμένα στάδια διήθησης, ενζυματικής κατεργασίας και φυγοκέντρησης, με σκοπό την παραγωγή του στρωματικού αγγειακού κλάσματος (Stromal Vascular Fraction, SVF). Για τη ενζυματική κατεργασία του λίπους χρησιμοποιείται διάλυμα πρωτεάσης, το οποίο έχει την ικανότητα να διασπά τους δεσμούς της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας με τα λιποκύτταρα και τα άλλα κύτταρα του λιπώδους ιστού (147). Μετά την ενζυματική επώαση, το επεξεργασμένο λίπος φυγοκεντρείται με σκοπό το διαχωρισμό του σε τρία στρώματα (λίπος, υδάτινο στρώμα και ίζημα). Το ίζημα, το οποίο αποτελείται από έναν ετερογενή πληθυσμό κυττάρων, ονομάζεται στρωματικό αγγειακό κλάσμα (SVF) και περιέχει τα βλαστικά κύτταρα του λίπους (AD-SVFs). Καλλιέργεια των κυττάρων SVF υπό ειδικές συνθήκες οδηγεί τελικά σε εμφάνιση ενός σχετικά ομοιογενούς πληθυσμού μεσεγχυματικών κυττάρων που ονομάζονται συνήθως ADSC (ή ASC, το οποίο συνιστάται από τη Διεθνή Εταιρεία Εφαρμοσμένων Λιπαρών Technology Society, αλλά μπορεί να

συγγέεται με το ASC για τα ενήλικα βλαστικά κύτταρα) (146). Ένα γραμμάριο λίπους αποδίδει 250.000 κύτταρα SVF, και από αυτά τα κύτταρα μόνο το 2% χαρακτηρίζεται ως ADSC. Τα κύτταρα AD-SVF διαφοροποιούνται σε ενδοθηλιακά κύτταρα και απελευθερώνουν αυξητικούς παράγοντες μέσω παρακρινών επιδράσεων με αποτέλεσμα να ενισχύουν την αγγειογένεση και κατ' επέκταση την στυτική λειτουργία (147). Από την άλλη πλευρά, τα ADSC κατέδειξαν βελτίωση της στυτικής λειτουργίας σε προκλινικές δοκιμές μέσω άμεσου μετασχηματισμού τους σε ενδοθηλιακά κύτταρα, λεία μυϊκά κύτταρα και νευρώνες καθώς και μέσω της απελευθέρωσης διεγερτικών κυτταροκινών (144). Ωστόσο, η πιο χρονοβόρα διαδικασία απομόνωσης, η απαίτηση συγκεκριμένων εγκαταστάσεων και κατάρτισης του προσωπικού και η αυξημένη πιθανότητα αλλοιώσεων των κυτταρικών χαρακτηριστικών, αποτελούν τα προβλήματα που σχετίζονται με τη χρήση των ADSCs και καθιστούν τα SVF πιο εύκολα και επιθυμητά για χρήση (149).

6.1.5 Βλαστικά κύτταρα προερχόμενα από σκελετικούς μύες

Τα βλαστικά κύτταρα από σκελετικούς μύες (SKMSC) είναι μια κατηγορία ολοδύναμων MSC. Μελετήθηκαν εκτενώς λόγω του παρατεταμένου πολλαπλασιασμού τους, της χαμηλής ανοσογονικότητας και της ικανότητάς τους να μετατρέπονται σε διάφορες κυτταρικές σειρές όταν εμφυτεύονται σε διάφορα όργανα (144). Τα SKMSC, έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνουν τη στυτική λειτουργία σε ΣτΔ που οφείλεται στον αμφίπλευρο τραυματισμό σηραγγώδους νεύρου σε μοντέλο αρουραίου (150). Οι Nolazco et al. απέδειξαν την ικανότητά των SKMSC να μετατρέπονται σε λείους μύς στον ιστό του πέους επιπρόσθετα με τη βελτίωση της στυτικής λειτουργίας σε ηλικιωμένα μοντέλα αρουραίων (151). Τέλος, οι Woo et al. επιβεβαίωσαν με παρόμοια ευρήματα σε μοντέλο αρουραίου με τραυματισμό του σηραγγώδους νεύρου και παρατήρησαν την επιβίωση των SKMSC στον ιστό του πέους (152).

6.1.6 Βλαστοκύτταρα προερχόμενα από όρχεις

Μια πρόσφατα δημοσιευμένη μελέτη από τους Choi et al., κατέδειξε την απομόνωση SCs από τον ανθρώπινο όρχι (153). Τα κύτταρα αυτά ήταν θετικά για το CD34 και εντοπίστηκαν στο ορχικό στρώμα, επομένως, είναι πιθανότατα MSCs. Οι συγγραφείς, δήλωσαν ότι τα SC όρχεων μπορεί να αντιπροσωπεύουν μια πολλά υποσχόμενη νέα πηγή αυτόλογων κυττάρων για κλινική χρήση καθώς αποκατέστησαν τη σύση σε μοντέλο αρουραίου με

τραυματισμό σπραγγώδους νεύρου χωρίς να σχηματίσουν τερατώματα. Παρόλαυτά εξακολουθεί να υπάρχει η δυσκολία του ότι οι ασθενείς θα πρέπει να είναι πρόθυμοι να θυσιάσουν τμήματα των όρχεών τους για τη θεραπεία της ΣτΔ τους.

6.2 Μέθοδοι χορήγησης βλαστοκυττάρων για τη θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας

Έχουν προταθεί και εξεταστεί διάφοροι τρόποι χορήγησης βλαστοκυττάρων για τη θεραπεία της ΣτΔ. Με βάση τα δεδομένα διάφορων προκλινικών δοκιμών, η συχνότερα χρησιμοποιούμενη μέθοδος χορήγησης βλαστικών κυττάρων είναι η ενδοπείκη ένεση. Αρκετά έχει εξεταστεί και η ενδοπεριτοναϊκή ένεση, η οποία όμως έδειξε μικρότερη αποτελεσματικότητα στην βελτίωση της στυτικής λειτουργίας από την ενδοπείκη ένεση (154). Η έγχυση βλαστοκυττάρων στον περιπροστατικό ιστό - σε συνδυασμό με ενδοπείκη ένεση ή και όχι - έχει επίσης πραγματοποιηθεί σε άλλες μελέτες και τα αποτελέσματα απεικόνισαν ίση αποτελεσματικότητα με την ενδοπείκη ένεση (155). Σε γενικές γραμμές, η απευθείας έγχυση στο όργανο με την πάθηση έχει πραγματοποιηθεί περισσότερο και έχει προταθεί από πολλές μελέτες, παρά το γεγονός ότι μπορεί να παραμείνει λιγότερο από το 1% των εγχυόμενων βλαστικών κυττάρων στον ιστό-στόχο και ότι υπάρχει μεγάλη πιθανότητα τελικά να διαλυθεί σε λίγες μόνο ημέρες μετά την έγχυση (156). Ο αριθμός των SCs που παραμένει στον ιστό-στόχο μετά την έγχυση, αν και περιορισμένος, έχει σημαντική επίδραση και έχει την ικανότητα να ενεργοποιεί ενδογενείς μηχανισμούς αναγέννησης καθώς και να προωθεί τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση των προγονικών κυττάρων, βελτιώνοντας έτσι την αποκατάσταση του ιστού-στόχου. Όσον αφορά τη θεραπεία της ΣτΔ στον άνθρωπο, έως τώρα, η χορήγηση SCs έχει πραγματοποιηθεί με απευθείας έγχυση στον ιστό-στόχο του πέους ή με ενδοπείκη ένεση (157).

6.3 Κλινικές μελέτες

Η πρώτη κλινική μελέτη δημοσιεύθηκε το 2010 από τους Bahk et al. Στη μελέτη αυτή χρησιμοποιήθηκαν βλαστικά κύτταρα ομφαλοπλακουντιακού αίματος, τα οποία όμως δεν συλλέχθηκαν από ασθενείς αλλά παρασχέθηκαν από μια εταιρεία, καθιστώντας την συγκεκριμένη μελέτη ως καινοτόμα. Στη μελέτη συμμετείχαν 7 άντρες ηλικίας 57-83 ετών, οι οποίοι έπασχαν από διαβητική ΣτΔ και δεν ανταποκρίνονταν στην από του στόματος

φαρμακευτική θεραπεία για περισσότερο από 6 μήνες, έχοντας ως επόμενη λύση την χειρουργική πείκη πρόσθεση. Οι ερευνητές έκαναν έγχυση $1,5 \times 10^7$ βλαστοκυττάρων στο σπυρραγγώδες σώμα του κάθε άνδρα και κατέγραψαν τον IIEF-5, το προφίλ σεξουαλικής συνάντησης, την ερώτηση σφαιρικής αξιολόγησης, το ημερολόγιο στύσης, το ημερολόγιο γλυκόζης αίματος και τη δοσολογία φαρμάκων. Τα αποτελέσματα αποκάλυψαν ότι 3 από τους 6 ασθενείς επανέκτησαν τις πρωινές στύσεις μέσα σε 1 μήνα και αυξήθηκαν σε 5 μετά από 3 μήνες. Επιπλέον, τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα τους μειώθηκαν μετά από δύο εβδομάδες, τονίζοντας ότι η θεραπεία με βλαστικά κύτταρα από ανθρώπινο ομφαλοπλακουντιακό αίμα παρείχε θετικά αποτελέσματα τόσο σε συνθήκες ΣτΔ όσο και σε συνθήκες διαβήτη. Στην παρακολούθηση των 6 μηνών, 2 από τους ασθενείς ολοκλήρωσαν τη σεξουαλική τους ζωή και έφτασαν σε οργασμό υπό την προϋπόθεση της από του στόματος χορήγησης PDE-5i. Μετά από 9 μήνες, και οι 5 ασθενείς αισθάνθηκαν αύξηση της λίμπιντο. Κατά τη διάρκεια ολόκληρης της διαδικασίας παρακολούθησης, δύο ασθενείς παραιτήθηκαν από την εμφύτευση πρόθεσης πέους, και 4 είχαν επανακτήσει τη στυτική τους λειτουργία (158).

Το 2013, αναφέρθηκε η πρώτη χορήγηση BMSC στη θεραπεία ασθενών με ΣτΔ ως αναφορά περίπτωσης από τους Ichim et al.. Η συγκεκριμένη μελέτη πραγματοποιήθηκε σε έναν ασθενή ηλικίας 35 ετών που έπασχε από ΣτΔ και η θεραπεία με PDE-5i δεν έδειχνε να έχει αποτέλεσμα. Ο ασθενής είχε επιπλέον προηγούμενο ιατρικό ιστορικό καπνίσματος και υπερχοληστερολαιμίας. Έγινε χορήγηση αδιευκρίνιστου αριθμού BMSC που αποτέλεσε στην επιστροφή των αυθόρμητων στύσεων, με συνδιασμό όμως φαρμακευτικής αγωγής με αναστολείς PDE-5 ώστε η στύση να διατηρηθεί μέχρι τον οργασμό. Το ευεργετικό αποτέλεσμα ήταν παρόν 18 μήνες μετά τη θεραπεία (159).

Μια άλλη σημαντική μελέτη από το 2016 αξιολόγησε για πρώτη φορά τη χρήση διαφόρων βλαστικών κυττάρων ανά ένεση. Οι Yiu et al. σε πιλοτική μελέτη φάσης I ανέφεραν τις επιδράσεις μίας έγχυσης BMSC σε ασθενείς με αγγειογενή ΣτΔ που είχαν υποβληθεί σε ριζική προστατεκτομή (160). Συγκεκριμένα, χώρισαν τους συμμετέχοντες σε τέσσερις ομάδες και χορήγησαν κλιμακούμενες δόσεις βλαστικών κυττάρων (2×10^7 , 2×10^8 , 1×10^9 ή 2×10^9 βλαστικά κύτταρα). Το IIEF-15, η κλίμακα σκληρότητας της στύσης, η διπλωματική εξέταση του πέους και η τεστ απελευθέρωσης NO στο πέος χρησιμοποιήθηκαν για την αξιολόγηση της στυτικής λειτουργίας. Τα αποτελέσματά τους αποκάλυψαν ότι υπήρξε σημαντική βελτίωση χωρίς σοβαρές παρενέργειες στους ασθενείς που έλαβαν την

υψηλότερη δόση βλαστοκυττάρων στους έξι μήνες μετά τη θεραπεία. Η ίδια ομάδα δημοσίευσε μια μελέτη φάσης II το 2017, αναφέροντας ότι η βέλτιστη δόση βρέθηκε να είναι η 1×9^9 δόση (161).

Σε μια μικρή μελέτη το 2015, οι Garber et al. χορήγησαν $1,5 \times 10^7$ βλαστικά κύτταρα λιπώδους ιστού σε έξι διαβητικούς ασθενείς με ΣτΔ. Τα βλαστικά κύτταρα ελήφθησαν μετά από καλλιέργεια και όχι σε μορφή SVF. Κατά τον πρώτο μήνα της θεραπείας, παρατηρήθηκε επιστροφή των πρωινών στυσεων σε τέσσερις ασθενείς, ενώ κατά τον δωδέκατο μήνα, τέσσερις από τους έξι ασθενείς ήταν σε θέση να κάνουν σεξ με συνδυασμό χρήσης αναστολέων PDE-5 (162). Τα αποτελέσματα αυτά συμφωνούσαν με εκείνα μια Δανικής ομάδας που δημοσιεύθηκαν το 2018. Στην μελέτη αυτή χρησιμοποιήθηκαν βλαστοκύτταρα SVF. Συγκεκριμένα, οι Haahr et al. έδειξαν ότι μια ενδοπείκη έγχυση 8,4-37,2 εκατομμυρίων φρεσκοαπομονωμένων αυτόλογων ADRCs ήταν μια ασφαλής και αποτελεσματική διαδικασία σε ασθενείς με ΣτΔ που είχαν καρκίνο του προστάτη και είχαν υποβληθεί σε ριζική προστατεκτομή (RP). Από τους 21 συμμετέχοντες της έρευνας, οι 8 ανέκτησαν επαρκή στυτική λειτουργία η οποία παρέμεινε καθόλη τη διάρκεια των 12 μηνών περιόδου παρακολούθησης (163).

Ακόμα μία σημαντική μελέτη αποτέλεσε η μελέτη των Levy et al., στην οποία αποδείχθηκε η αποτελεσματικότητα μιας ένεσης βλαστοκυττάρων προερχόμενων από αμνιακό υγρό σε ασθενείς με ΣτΔ. Οι συμμετέχοντες αποτελούσαν 8 άντρες με ΣτΔ που είχαν αποτύχει στην από του στόματος θεραπεία. Στους άντρες αυτούς έγινε έγχυση 1,5mL βλαστικών κυττάρων προερχόμενων από αμνιακό υγρό στη βάση του σπυγγώδους σώματος. Η θεραπεία με MSC παρακολουθήθηκε σε 6 εβδομάδες, 3 μήνες και 6 μήνες για την αξιολόγηση της μέγιστης συστολικής ταχύτητας (PSV), της τελικής διαστολικής ταχύτητας, του μήκους του πέους, του πλάτους του πέους και της στυτικής λειτουργίας μέσω του IIEF-5. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι στις 6 εβδομάδες, 2 ασθενείς ανέπτυξαν αυθόρμητες και διατηρημένες στυσεις οι οποίες επιτεύχθηκαν για έξι μήνες μετά τη χορήγηση PDE-5i. Οι μέσες τιμές PSV των ασθενών στους 3 και 6 μήνες ήταν σημαντικά υψηλότερες από εκείνες πριν από τη θεραπεία. Ωστόσο, η μετρούμενη τελική διαστολική μεταβολή της ταχύτητας, το μήκος του πέους, το πλάτος του πέους και ο IIEF-5 δεν είχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές (164).

Μία άλλη μελέτη που διεξάχθηκε από τους Al Demour et al., επιβεβαίωσε ότι επαναλαμβανόμενες εγχύσεις SCs μυελού των οστών σε τέσσερις ασθενείς με διαβητική

ΣΤΔ, είναι αποτελεσματικές αλλά και ασφαλείς. Στη μελέτη αυτή, ο κάθε ασθενής δέχτηκε από δύο εγχύσεις των 30×10^6 κυττάρων, η καθεμία εντός 30 ημερών. Παρατηρήθηκε βελτίωση της βαθμολογίας IIEF-5 χωρίς παρενέργειες από τις δύο θεραπείες (165).

Τέλος, σε μια πρόσφατη μελέτη των Protogerou et al. (166,167), παρουσιάστηκε μια συνδυασμένη τεχνική χορήγησης βλαστικών κυττάρων. Σε αυτή την πιλοτική μελέτη συμμετείχαν 8 ασθενείς με διαγνωσμένη ΣΤΔ, οι οποίοι κατανεμήθηκαν σε 2 ομάδες. Οι ασθενείς της ομάδας Α έλαβαν μεσεγχυματικά βλαστοκύτταρα προερχόμενα από λιπώδη ιστό (ADMSC) ανασυσταθέντα σε αιμοπεταλιακό λύσμα (PL), ενώ οι ασθενείς της ομάδας Β έλαβαν μόνο PL. Μετά τη χορήγηση MSCs και PL, οι ασθενείς παρουσίασαν βελτιωμένη στυτική λειτουργία μετά από 1 και 3 μήνες παρακολούθησης. Στο τέλος της μελέτης, δεν παρατηρήθηκε καμία διαφορά στο IIEF-5 μεταξύ των δύο ομάδων. Ωστόσο, παρατηρήθηκε σημαντική βελτίωση πριν και μετά τη θεραπεία και στις δύο ομάδες. Αυτή είναι μέχρι στιγμής η μόνη μελέτη που έχει συνδυάσει βλαστικά κύτταρα με PL.

6.4 Παρενέργειες

Συνολικά, δεν αναφέρθηκαν παρενέργειες. Οι Bahk et al. (158) δεν ανέφεραν παρενέργειες. Οι Ichim et al. (159) δεν ανέφεραν παρενέργειες που σχετίζονται με την άμεση έγχυση και ο Garber (162) επίσης δεν ανέφερε καμία ανεπιθύμητη ενέργεια. Οι μόνες παρενέργειες που ανέφεραν οι Yiu et al. (160) αφορούσαν τη θέση όπου έγινε η αναρρόφηση των μονοπύρηνων κυττάρων του μυελού των οστών. Πιο συγκεκριμένα οι ασθενείς αισθάνθηκαν ήπιο μετεγχειρητικό πόνο στο σημείο αναρρόφησης, ο οποίος ήταν παροδικός και δεν υπήρχε κατά την επίσκεψη παρακολούθησης μετά από ένα μήνα. Ακόμα, τα δείγματα τριών ασθενών παρουσίασαν μικροβιακή ανάπτυξη, χωρίς όμως την εμφάνιση κλινικών παρενεργειών. Όσον αφορά τις βιοχημικές εξετάσεις, μοναδικό εύρημα αποτέλεσε η μείωση της αιμοσφαιρίνης λόγω της αναρρόφησης των κυττάρων αλλά δεν χρειάστηκε μετάγγιση αίματος. Τέλος, δεν παρατηρήθηκαν αυξήσεις στις τιμές του ειδικού προστατικού αντιγόνου (PSA), ούτε μεταβολές στην ψηφιακή πρωκτική εξέταση στους ασθενείς μετά τη θεραπεία. Στη μελέτη παρακολούθησης, οι Yiu et al. (161) ανέφεραν για άλλη μια φορά ότι δεν υπήρξαν παρενέργειες και ότι δεν υπήρξε υποτροπή του καρκίνου του προστάτη στα πέντε έτη παρακολούθησης. Οι Haahr et al. (163) ανέφεραν μόνο ήπιες επιδράσεις στο σημείο της ένεσης (παροδική ερυθρότητα και οίδημα, αιματώματα στο

όσχεο και στο πέος) ή στο σημείο της λιποαναρρόφησης- όλοι τους ανάρρωσαν αυθόρμητα. Οι Levy et al. (164) ανέφεραν επίσης ήπιο ερεθισμό στο σημείο της ένεσης που υποχώρησε σε 48 ώρες. Οι Al Demour et al. (165) ανέφεραν μόνο μικρές παρενέργειες από την αναρρόφηση και το σημείο της ένεσης χωρίς παρενέργειες όσον αφορά το νευρικό, καρδιαγγειακό, αναπνευστικό και γαστρεντερικό σύστημα στα δύο χρόνια παρακολούθησης. Τέλος, οι Protogerou et al. (166) δεν ανέφεραν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες σε κανέναν ασθενή εκτός από έναν ελαφρύ πόνο στο σημείο της ένεσης, ο οποίος ήταν στα όρια της ανεκτικότητας.

6.5 Πιθανός μηχανισμός δράσης βλαστοκυττάρων στη θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας

Η θεραπευτική ικανότητα των βλαστοκυττάρων στην ΣτΔ έχει αποδειχθεί και συνεχίζει να αποδεικνύεται σε έρευνες και κλινικές μελέτες. Ωστόσο, ο τρόπος με τον οποίο τα SCs προκαλούν αυτά τα αποτελέσματα παραμένει ελάχιστα κατανοητός. Μέχρι τώρα, έχουν εξεταστεί δύο φαινομενικά αντίθετοι μηχανισμοί μέσω των οποίων τα βλαστοκύτταρα βελτιώνουν τη σύση - η κυτταρική διαφοροποίηση και η παρακρινής δράση (146).

Για την κυτταρική διαφοροποίηση ως θεραπευτικό μηχανισμό, οι άμεσες αποδείξεις είναι ελάχιστες και η δυσκολία στην απόκτηση τέτοιων αποδείξεων έγκειται τόσο στο γεγονός ότι οι μέθοδοι κυτταρικής παρακολούθησης είναι αναξιόπιστες όσο και στο ότι τα μεταμοσχευμένα SC εξαφανίζονται γρήγορα από το σημείο έγχυσης (168). Έτσι, οι περισσότερες μελέτες έχουν καταλήξει στο συμπέρασμα ότι η παρακρινής δράση, δηλαδή η ικανότητα των βλαστικών κυττάρων να εκκρίνουν ευεργετικούς παρακρινείς παράγοντες, ήταν υπεύθυνη για τις θεραπευτικές επιδράσεις τους. Αγγειογενετικοί παράγοντες όπως ο αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας (VEGF), ο βασικός αυξητικός παράγοντας ινοβλαστών και ο SDF-1 εκκρίνονται από τα SCs, επάγοντας την αγγειογένεση και την νεοαγγείωση (98).

Προς υποστήριξη της υπόθεσης της παρακρινούς δράσης των SCs, οι Kendirci et al. (169) διαπίστωσαν ότι τα BMSC αρουραίων σε καλλιέργεια, εκκρίνουν άφθονα τον βασικό αυξητικό παράγοντα ινοβλαστών (κύτταρα του συνδετικού ιστού που παράγουν ουσίες όπως κολλαγόνο και άλλες πρωτεΐνες, υπεύθυνες για την δόμηση του συνδετικού ιστού), με αποτέλεσμα τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, τη διαφοροποίηση, την κυτταρική

αγγειογένεση και την ανάπτυξη του στυτικού ιστού. Αντίστοιχα, οι Albersen et al. (170) έδειξαν ότι η έγχυση λυτικού διαλύματος (το διάλυμα που περιέχει το περιεχόμενο των λυμένων κυττάρων) από ADSC ήταν εξίσου ικανή να αποκαταστήσει τον τραυματισμό του νωτιαίου νεύρου στον αρουραίο όσο και με τα ακατέργαστα ADSC. Επιπλέον, σε δύο ξεχωριστές μελέτες οι Zhang et al. (171,172) διαπίστωσαν ότι τα καλλιεργημένα ADSC αρουραίου εκκρίνουν άφθονα κυτταροκίνη CXCL5, η οποία παρουσιάζει ισχυρές αγγειογενετικές και νευροτροφικές δραστηριότητες *in vitro*. Έτσι, αυτές οι τέσσερις μελέτες παρείχαν έμμεσες ή ενδεικτικές αποδείξεις για την παρακρινή δράση ως θεραπευτικό μηχανισμό.

Η μόνη εύλογη άμεση απόδειξη για παρακρινή δράση καταδείχθηκε σε μια πρόσφατη μελέτη των Nishimatsu et al. (173) που σχετίζεται με την διαβητική ΣτΔ. Στην συγκεκριμένη μελέτη βρέθηκε ότι ένα πεπτίδιο μικρής αλυσίδας με αγγειοδιασταλτικές ιδιότητες, η αδρενομεδουλίνη, μεσολαβεί στη θεραπευτική δράση των ADSC. Αυτό καταδείχθηκε με την μείωση της έκφρασης της αδρενομεδουλίνης σε ADSC, χρησιμοποιώντας siRNA. Τα εν λόγω ADSC είχαν μειωμένη ικανότητα διατήρησης της στυτικής λειτουργίας σε διαβητικούς αρουραίους με ΣτΔ. Σε μια άλλη μελέτη από τους Ryu et al. (174) χορηγήθηκε με υποδόρια ένεση, ο VEGF, αμέσως πριν από την ενδοπεϊκή έγχυση κυττάρων SVF σε ποντίκια με διαβητική ΣτΔ. Η θεραπεία αυτή κατάργησε αποτελεσματικά την επαγόμενη από τα SVF κύτταρα αγγειογένεση στα σηραγγώδη σωματίδια και τη βελτίωση της στυτικής λειτουργίας.

Γενικότερα, οι μελέτες που έχουν γίνει για την άμεση απόδειξη της παρακρινούς δράσης των βλαστοκυττάρων, αν και επιτυχημένες, είναι εξαιρετικά περιορισμένες σε αριθμό. Για το λόγο αυτό δεν είναι προς το παρόν δυνατό να διευκρινιστεί ο μηχανισμός μέσω του οποίου τα βλαστοκύτταρα μπορούν να συντελέσουν στη θεραπεία της ΣτΔ.

6.6 Μελλοντικές κατευθύνσεις

Όπως φάνηκε από τα αποτελέσματα των προκλινικών και κλινικών μελετών, η θεραπεία της ΣτΔ με βλαστοκύτταρα δείχνει ελπιδοφόρα. Παρόλα αυτά δεν έχουν ακόμα διευκρινιστεί αρκετά ερωτήματα που θα την καταστήσουν ασφαλή να εφαρμόζεται τακτικά στις γραμμές θεραπείας της ΣτΔ.

Αρχικά ένα ζήτημα που θα πρέπει να αποσαφηνιστεί περαιτέρω αποτελεί το ποιο είδος βλαστικού κυττάρου είναι το ιδανικό για τη θεραπεία της ΣτΔ. Περαιτέρω σαφήνεια απαιτείται ως προς την προτίμηση αυτόλογων ή αλλογενών κυττάρων, έτσι ώστε να υπάρχει όσο το δυνατόν πιο περιορισμένη ανοσολογική απόκριση από τον οργανισμό. Αν και τα αυτόλογα βλαστικά κύτταρα θα μετρίαζαν τις ανησυχίες για την ανοσογονικότητα καθώς προέρχονται από τον ίδιο τον ασθενή, η απόκτηση τους είναι αρκετά πιο χρονοβόρα και δαπανηρή από τα αλλογενή κύτταρα που βρίσκονται σε τράπεζες (175). Πιο συγκεκριμένα, η αυτόλογη μεταμόσχευση SCs απαιτεί την απομόνωση αυτών των κυττάρων από κάθε μεμονωμένο ξενιστή. Έτσι, σε μια τυπική προκλινική μελέτη, αυτό μπορεί εύκολα να ανέλθει σε 30 ή περισσότερα παρασκευάσματα κυττάρων. Από την άλλη πλευρά, η αλλογενής ή ξενογενής μεταμόσχευση απαιτεί μόνο μία προετοιμασία ή αγορά κυττάρων (176). Όσον αφορά την επιλογή ενός συγκεκριμένου τύπου SC, είναι σημαντικό να εξεταστεί τι είναι πιο πρακτικά εφαρμόσιμο σε κλινικές καταστάσεις. Προς το παρόν, τα ADSCs είναι ο μόνος τύπος κυττάρων που μπορεί να απομονωθεί και να μεταμοσχευθεί αυτόλογα αυθημερόν (177). Παρόλαυτά, απαιτούνται πρόσθετες συγκριτικές μελέτες μεταξύ των ADSC και των AD-SVF ώστε να αποδειχθεί ποια από τις δύο κατηγορίες αποτελεί την καλύτερη επιλογή.

Αβεβαιότητες σχετικά με την κατάλληλη δόση SCs στη θεραπεία της ΣτΔ εξακολουθούν να υπάρχουν. Η βέλτιστη συγκέντρωση κυττάρων ανά έγχυση παραμένει αδιευκρίνιστη και μπορεί να διαφέρει ανάλογα με τον τύπο των SCs. Είναι άγνωστο αν η δοσολογία θα πρέπει να αποφασίζεται με βάση το βάρος του ασθενούς ή μια τυπική συγκέντρωση σε σχέση με το στον ιστό-στόχο. Τα κατάλληλα δοσολογικά προγράμματα χρειάζονται περαιτέρω δοκιμές για να οριστικοποιηθούν και θα είναι πολύτιμο να καθοριστεί εάν οι εφάπαξ ενέσεις θα είναι επαρκείς, ή εάν πολλαπλές ενέσεις σε διαφορετικά χρονικά σημεία θα αποδειχθούν επωφελείς (168). Επιπλέον καλό είναι να αναφερθεί ότι προς το παρόν δεν έχει πραγματοποιηθεί η επιχείρηση φαρμακολογικών τροποποιήσεων των SCs στη θεραπεία της ΣτΔ, αλλά θα μπορούσε να αποτελέσει μελλοντικό στόχο στην προκειμένου να επηρεαστούν οι ικανότητες αυτοανανέωσης και έτσι να παραταθεί η θεραπευτικό τους αποτέλεσμα (144).

Ο καθορισμός του λεπτομερούς μηχανισμού θεραπευτικής επίδρασης με τη μεσολάβηση βλαστικών κυττάρων είναι ουσιαστικός και αποτελεί ένα άλλο ζήτημα που χρήζει διερεύνησης. Επίσης, οι κλινικές προσπάθειες θα πρέπει να τυποποιηθούν. Η

συμφωνία επικυρωμένων μέτρων όπως ο IIEF ή η κλίμακα σκληρότητας στύσης, καθώς και ποσοτικά μέτρα όπως το duplex του πέους, πριν από την εφαρμογή κλινικών δοκιμών μεγάλης κλίμακας θεωρείται απαραίτητη (175).

Όλα αυτά τα ζητήματα που αφορούν τη θεραπεία της ΣτΔ με βλαστοκύτταρα, είναι δύσκολο αλλά εξαιρετικά σημαντικό να επιλυθούν, προκειμένου να αναπτυχθούν καλύτερες θεραπευτικές επιλογές. Επιστημονικά στοιχεία και εξηγήσεις που να αποδεικνύουν τα οφέλη της θεραπείας με SCs για πολλές παθήσεις που οφείλονται στο ΣΔ και σε άλλες καταστάσεις, είναι και υπαρκτά και τεκμηριωμένα. Παρόλα αυτά όμως το ερευνητικό πεδίο που αφορά στις θεραπευτικές προσεγγίσεις με SCs επισείει ηθικές ανησυχίες και συζητήσεις σε παγκόσμιο επίπεδο. Άλυτα ζητήματα όπως οι ηθικές αντιπαραθέσεις για τα εμβρυϊκά βλαστικά κύτταρα, ο σχηματισμός όγκων και η τυχόν απόρριψη των κυττάρων από τον οργανισμό, απειλούν τις θεραπευτικές εφαρμογές (175).

Συζήτηση

Το ενδιαφέρον για τη χρήση βλαστοκυττάρων ως πιθανή κυτταρική αναγεννητική θεραπεία για ένα ευρύ φάσμα ασθενειών, συμπεριλαμβανομένης της ΣτΔ, αυξάνεται, καθώς τα κύτταρα αυτά έχουν την ικανότητα διαφοροποίησης σε διάφορους κυτταρικούς τύπους και αναγέννησης μετά από κάποια ιστική βλάβη. Στόχος της παρούσας εργασίας, ήταν να διερευνηθεί και να αποτυπωθεί η γνώση που έχουμε αποκτήσει μέχρι σήμερα όσον αφορά το ζήτημα της εφαρμογής βλαστοκυττάρων για τη θεραπεία της ΣτΔ, με μία εμβάθυνση στη διαβητική ΣτΔ. Η βιβλιογραφική διερεύνηση ανέδειξε έναν μικρό αριθμό ερευνητικών εργασιών, στοιχείο το οποίο δείχνει ότι βρισκόμαστε στην αρχή μιας ερευνητικής προσπάθειας στο διεθνή χώρο σχετικά με τον τρόπο λειτουργίας των βλαστοκυττάρων στη θεραπεία διαφόρων παθήσεων, όπως η ΣτΔ, στην οποία επικεντρωθήκαμε στην εργασία αυτή.

Στις μελέτες που αναλύθηκαν περιεγράφηκαν διάφορες αιτιολογίες της ΣτΔ. Στις 3 από τις 8 κλινικές μελέτες που ασχοληθήκαμε - των Bahk et al., Garber et al. και Al Demour et al. - αναφέρθηκε θεραπεία με SCs σε ασθενείς με διαβητική ΣτΔ. Αντίστοιχα στις μελέτες των Yiu et al. και Haahr et al. η ΣτΔ των ασθενών οφείλονταν σε ριζική προστατεκτομή, ενώ στις μελέτες των Ichim et al., Levy et al. και Protogerou et al. συμμετείχαν ασθενείς με ΣτΔ προερχόμενη από διάφορες παθολογικές καταστάσεις.

Όσον αφορά τους τύπους βλαστοκυττάρων που χρησιμοποιήθηκαν, προτιμήθηκαν περισσότερο τα BMSC και τα ADSC με εξαίρεση τις μελέτες των Bahk et al. και των Levy et al. που χρησιμοποίησαν SCs ομφαλοπλακουντιακού αίματος και αμνιακού υγρού αντίστοιχα. Η διαφορά στην αποτελεσματικότητα μεταξύ των διάφορων τύπων βλαστικών κυττάρων παραμένει αμφιλεγόμενη καθώς οι μελέτες που έχουν ολοκληρωθεί δεν είναι αρκετές ώστε να γίνει σύγκριση. Η προτίμηση των BMSC και των ADSC θεωρείται ότι γίνεται λόγω της μικρότερης ανοσογονικότητας και της ευκολότερης απομόνωσης, με τα ADSC να υπερτερούν μεταξύ των δύο, λόγω άφθονης ιστικής πηγής.

Η αξιολόγηση της βελτίωσης της συτυτικής λειτουργίας στις μελέτες έγινε κυρίως με τη χρήση της βαθμολογίας του IIEF. Εκτός από τη βαθμολογία IIEF, διάφοροι άλλοι κλινικοί δείκτες καθώς και η μέγιστη συστολική ταχύτητα στην εξέταση Doppler εξετάστηκαν ώστε να φανεί η αποτελεσματικότητα της θεραπείας. Τα αποτελέσματα που προέκυψαν από τις προαναφερθείσες κλινικές μελέτες ήταν όλα θετικά και οι παρενέργειες που

παρουσιάστηκαν ελάχιστες. Παρόλα αυτά το σύνολο των μελετών που έχουν ασχοληθεί με τη θεραπεία της ΣτΔ με βλαστοκύτταρα δεν είναι αρκετό για την εξαγωγή ενός συμπεράσματος.

Σε γενικές γραμμές, τα αναπάντητα ερωτήματα σχετικά με τη θεραπεία της ΣτΔ με βλαστοκύτταρα είναι πολλά. Σημαντικά ζητήματα όπως η χρήση αυτόλογων ή αλλογενών βλαστοκυττάρων, η κατάλληλη συγκέντρωση βλαστοκυττάρων και δοσολογία για τη θεραπεία ή ο πιο αποτελεσματικός τρόπος έγχυσης μένει ακόμα να αποσαφηνιστούν ώστε να γίνει δυνατή η καθιέρωση του συγκεκριμένου τρόπου θεραπείας σε καθημερινή πρακτική. Λόγω του πειραματικού της χαρακτήρα, η θεραπεία με βλαστοκύτταρα, εάν δεν υπάρχει συγκεκριμένο πρωτόκολλο που ακολουθείται, μπορεί να οδηγήσει σε δυσκολία εκτίμησης των αποτελεσμάτων και ασυνεπείς και μεταβλητές αντιδράσεις. Αυτό μπορεί να επιλυθεί μόνο εφόσον, με το πέρασμα του χρόνου, γίνουν αρκετές συγκριτικές μελέτες που θα επιτρέψουν την θέσπιση προτύπων ποιότητας και την προώθηση νομοθετικών μέτρων ώστε να επιτευχθεί μεγαλύτερη ομοιογένεια στα αποτελέσματα.

Συμπερασματικά, η θεραπεία παθήσεων, συμπεριλαμβανομένης της ΣτΔ, με βλαστοκύτταρα αποτελεί ένα πολλά υποσχόμενο ερευνητικό αντικείμενο που υφίσταται ταχεία ανάπτυξη. Επί του παρόντος, ένας περιορισμένος αριθμός προκλινικών και κλινικών μελετών έχουν παράσχει κάποια δεδομένα σχετικά με την ασφάλεια και τη δυναμική αποτελεσματικότητα της θεραπείας με βλαστοκύτταρα στην ΣτΔ. Ωστόσο απαιτούνται περαιτέρω μελέτες υψηλής ποιότητας για την απόκτηση επαρκούς γνώσης της θεραπείας, βελτιστοποίησής της και επίσημης εφαρμογής της.

Αναφορές

1. Diagnosis and Classification of diabetes mellitus. Diapedia [Internet]. 2014 Aug 24; Available from: <http://dx.doi.org/10.14496/dia..20>
2. Kononenko IV, Smirnova OM, Mayorov AY, Shestakova MV. Classification of diabetes. World Health Organization 2019. What's new? Diabetes mellitus [Internet]. 2020 Dec 2;23(4):329–39. Available from: <http://dx.doi.org/10.14341/dm12405>
3. Zimmet P, Alberti KGMM, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. Nature [Internet]. 2001 Dec;414(6865):782–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/414782a>
4. NCD Management-Screening, Diagnosis and Treatment. Global report on diabetes (WHO Ref. no. WHO/NMH/NVI/16.3). [Internet] World Health Organization 2016. Available from: www.who.int/diabetes/global-report
5. Sinclair A, Saeedi P, Kaundal A, Karuranga S, Malanda B, Williams R. Diabetes and global ageing among 65–99-year-old adults: Findings from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. Diabetes Research and Clinical Practice [Internet]. 2020 Apr;162:108078. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108078>
6. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Σακχαρώδης διαβήτης: Διάγνωση και ταξινόμηση (Επιμ. Μπφ. Ν. Κασιίκη, Φ. Ηλιάδης, Α. Ζαντίδης, & Τ. Διδάγγελος). Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά [Internet]. 2010 23(1):78-86. Available from: https://www.hasd.gr/innet/UsersFiles/ngda/documents/Xronika/2010_1o/02_Katsiki.pdf
7. Kahn SE, Cooper ME, Del Prato S. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future. The Lancet [Internet]. 2014 Mar;383(9922):1068–83. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(13\)62154-6](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(13)62154-6)
8. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. Diabetes Care [Internet]. 2021 Dec 16;45(Supplement_1):S17–38. Available from: <http://dx.doi.org/10.2337/dc22-s002>
9. Jackson W, Hofman PL, Robinson EM, Elliot RB, Pilcher CC, Cutfield WS. The changing presentation of children with newly diagnosed type 1 diabetes mellitus. Pediatric Diabetes [Internet]. 2001 Dec;2(4):154–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1034/j.1399-5448.2001.20403.x>
10. Type 1 diabetes mellitus. Nature Reviews Disease Primers [Internet]. 2017 Mar 30;3(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrdp.2017.17>
11. Plows J, Stanley J, Baker P, Reynolds C, Vickers M. The Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus. International Journal of Molecular Sciences [Internet]. 2018 Oct 26;19(11):3342. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms19113342>

12. International Diabetes Federation (IDF). International Year Book and Statesmen's Who's Who [Internet]. Available from: http://dx.doi.org/10.1163/1570-6664_iyb_sim_org_38965
13. Feig DS, Moses RG. Metformin Therapy During Pregnancy. Diabetes Care [Internet]. 2011 Sep 15;34(10):2329–30. Available from: <http://dx.doi.org/10.2337/dc11-1153>
14. Hattersley A, Bruining J, Shield J, Njolstad P, Donaghue K. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006?2007 The diagnosis and management of monogenic diabetes in children. Pediatric Diabetes [Internet]. 2006 Dec;7(6):352–60. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-5448.2006.00217.x>
15. Kahn CR, Flier JS, Bar RS, Archer JA, Gorden P, Martin MM, et al. The Syndromes of Insulin Resistance and Acanthosis Nigrans. New England Journal of Medicine [Internet]. 1976 Apr;294(14):739–45. Available from: <http://dx.doi.org/10.1056/nejm197604012941401>
16. Ewald N, Kaufmann C, Raspe A, Kloer HU, Bretzel RG, Hardt PD. Prevalence of diabetes mellitus secondary to pancreatic diseases (type 3c). Diabetes/Metabolism Research and Reviews [Internet]. 2012 May;28(4):338–42. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/dmrr.2260>
17. MacFarlane IA. Endocrine diseases and diabetes mellitus. In: Pickup JC, Williams G, eds. *Textbook of Diabetes*. 2nd edn. Oxford: Blackwell, 1997: pp 64.1-64.20.
18. Forrest JillM, Menser MargaretA, Burgess JA. HIGH FREQUENCY OF DIABETES MELLITUS IN YOUNG ADULTS WITH CONGENITAL RUBELLA. The Lancet [Internet]. 1971 Aug;298(7720):332–4. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(71\)90057-2](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(71)90057-2)
19. Esposito K, Maiorino MI, Bellastella G. Diabetes and sexual dysfunction: current perspectives. Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy [Internet]. 2014 Mar;95. Available from: <http://dx.doi.org/10.2147/dmso.s36455>
20. Enzlin P, Rosen R, Wiegel M, Brown J, Wessells H, Gatcomb P, et al. Sexual Dysfunction in Women With Type 1 Diabetes. Diabetes Care [Internet]. 2009 May 1;32(5):780–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.2337/dc08-1164>
21. Giugliano F, Maiorino M, Bellastella G, Gicchino M, Giugliano D, Esposito K. Determinants of erectile dysfunction in type 2 diabetes. International Journal of Impotence Research [Internet]. 2010 Feb 11;22(3):204–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ijir.2010.1>
22. Kononenko IV, Smirnova OM, Mayorov AY, Shestakova MV. Classification of diabetes. World Health Organization 2019. What's new? Diabetes mellitus [Internet]. 2020 Dec 2;23(4):329–39. Available from: <http://dx.doi.org/10.14341/dm12405>
23. Irwin GM. Erectile Dysfunction. Primary Care: Clinics in Office Practice [Internet]. 2019 Jun;46(2):249–55. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pop.2019.02.006>
24. Shamloul R, Ghanem H. Erectile dysfunction. The Lancet [Internet]. 2013 Jan;381(9861):153–65. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(12\)60520-0](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(12)60520-0)

25. Yafi FA, Jenkins L, Albersen M, Corona G, Isidori AM, Goldfarb S, et al. Erectile dysfunction. *Nature Reviews Disease Primers* [Internet]. 2016 Feb 4;2(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrdp.2016.3>
26. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ, McKinlay JB. Impotence and Its Medical and Psychosocial Correlates: Results of the Massachusetts Male Aging Study. *Journal of Urology* [Internet]. 1994 Jan;151(1):54–61. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)34871-1](http://dx.doi.org/10.1016/s0022-5347(17)34871-1)
27. Corona G, Lee DM, Forti G, O'Connor DB, Maggi M, O'Neill TW, et al. Age-Related Changes in General and Sexual Health in Middle-Aged and Older Men: Results from the European Male Ageing Study (EMAS). *The Journal of Sexual Medicine* [Internet]. 2010 Apr 1;7(4_Part_1):1362–80. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1743-6109.2009.01601.x>
28. Braun M, Wassmer G, Klotz T, Reifenrath B, Mathers M, Engelmann U. Epidemiology of erectile dysfunction: results of the 'Cologne Male Survey.' *International Journal of Impotence Research* [Internet]. 2000 Dec 1;12(6):305–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ijir.3900622>
29. Pinnock CB, Stapleton AMF, Marshall VR. Erectile dysfunction in the community: a prevalence study. *Medical Journal of Australia* [Internet]. 1999 Oct;171(7):353–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.5694/j.1326-5377.1999.tb123691.x>
30. Corona G, Rastrelli G, Maseroli E, Forti G, Maggi M. Sexual function of the ageing male. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* [Internet]. 2013 Aug;27(4):581–601. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.beem.2013.05.007>
31. Capogrosso P, Colicchia M, Ventimiglia E, Castagna G, Clementi MC, Suardi N, et al. One Patient Out of Four with Newly Diagnosed Erectile Dysfunction Is a Young Man—Worrisome Picture from the Everyday Clinical Practice. *The Journal of Sexual Medicine* [Internet]. 2013 Jul;10(7):1833–41. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/jsm.12179>
32. Heruti R, Shochat T, Tekes-Manova D, Ashkenazi I, Justo D. Prevalence of Erectile Dysfunction Among Young Adults: Results of a Large-scale Survey. *The Journal of Sexual Medicine* [Internet]. 2004 Nov;1(3):284–91. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1743-6109.04041.x>
33. Andersson KE, Wagner G. Physiology of penile erection. *Physiological Reviews* [Internet]. 1995 Jan 1;75(1):191–236. Available from: <http://dx.doi.org/10.1152/physrev.1995.75.1.191>
34. Lue TF. Erectile Dysfunction. Wood AJJ, editor. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2000 Jun 15;342(24):1802–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1056/nejm200006153422407>
35. McCabe MP, Althof SE. A Systematic Review of the Psychosocial Outcomes Associated with Erectile Dysfunction: Does the Impact of Erectile Dysfunction Extend Beyond a Man's Inability to Have Sex? *The Journal of Sexual Medicine*. 2014 Feb;11(2):347–63.

36. Brackett NL, Lynne CM, Ibrahim E, Ohl DA, Sønksen J. Treatment of infertility in men with spinal cord injury. *Nature Reviews Urology* [Internet]. 2010 Feb 16;7(3):162–72. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrurol.2010.7>
37. Serretti A, Chiesa A. A meta-analysis of sexual dysfunction in psychiatric patients taking anti-psychotics. *International Clinical Psychopharmacology* [Internet]. 2011 May;26(3):130–40. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/yic.0b013e328341e434>
38. Baumhäkel M, Schlimmer N, Kratz M, Hacket G, Jackson G, Böhm M. Cardiovascular risk, drugs and erectile function - a systematic analysis. *International Journal of Clinical Practice* [Internet]. 2011 Feb 14;65(3):289–98. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1742-1241.2010.02563.x>
39. Corona G, Mannucci E, Petrone L, Ricca V, Mansani R, Cilotti A, et al. Psychobiological correlates of smoking in patients with erectile dysfunction. *International Journal of Impotence Research* [Internet]. 2005 Jun 2;17(6):527–34. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ijir.3901351>
40. Miller NS, Gold MS. The human sexual response and alcohol and drugs. *Journal of Substance Abuse Treatment* [Internet]. 1988 Jan;5(3):171–7. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/0740-5472\(88\)90006-2](http://dx.doi.org/10.1016/0740-5472(88)90006-2)
41. Wang F, Dai S, Wang M, Morrison H. Erectile Dysfunction and Fruit/Vegetable Consumption Among Diabetic Canadian Men. *Urology* [Internet]. 2013 Dec;82(6):1330–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.urology.2013.07.061>
42. Cheng JYW, Ng EML, Ko JSN, Chen RYL. Physical activity and erectile dysfunction: meta-analysis of population-based studies. *International Journal of Impotence Research* [Internet]. 2006 Aug 24;19(3):245–52. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ijir.3901521>
43. Maggi M, Corona G, Rastrelli G, Filippi S, Vignozzi L, Mannucci E. Erectile dysfunction and central obesity: an Italian perspective. *Asian Journal of Andrology* [Internet]. 2014;16(4):581. Available from: <http://dx.doi.org/10.4103/1008-682x.126386>
44. HE Z, YIN G, LI QQ, ZENG Q, DUAN J. Diabetes Mellitus Causes Male Reproductive Dysfunction: A Review of the Evidence and Mechanisms. *In Vivo* [Internet]. 2021;35(5):2503–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.21873/invivo.12531>
45. Hatzimouratidis K, Hatzichristou D. How to Treat Erectile Dysfunction in Men with Diabetes: from Pathophysiology to Treatment. *Current Diabetes Reports* [Internet]. 2014 Sep 6;14(11). Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s11892-014-0545-6>
46. Kamenov Z. A Comprehensive Review of Erectile Dysfunction in Men with Diabetes. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes* [Internet]. 2014 Dec 11;123(03):141–58. Available from: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0034-1394383>

47. Defeudis G, Gianfrilli D, Di Emidio C, Pofi R, Tuccinardi D, Palermo A, et al. Erectile dysfunction and its management in patients with diabetes mellitus. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders* [Internet]. 2015 Sep;16(3):213–31. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s11154-015-9321-4>
48. Fedele D, Coscelli C, Santeusano F, Bortolotti A, Chatenoud L, Colli E, et al. Erectile dysfunction in diabetic subjects in Italy. Gruppo Italiano Studio Deficit Erettile nei Diabetici. *Diabetes Care* [Internet]. 1998 Nov 1;21(11):1973–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.2337/dia-care.21.11.1973>
49. Corona G, Giorda CB, Cucinotta D, Guida P, Nada E. Sexual Dysfunction at the Onset of Type 2 Diabetes: The Interplay of Depression, Hormonal and Cardiovascular Factors. *The Journal of Sexual Medicine* [Internet]. 2014 Aug;11(8):2065–73. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/jsm.12601>
50. Vickers MA, Wright ER. Erectile dysfunction in the patient with diabetes mellitus. *American Journal of Management of Care* 2004 Jan 1;10(1 Suppl):S3-6.
51. Phé V, Rouprêt M. Erectile dysfunction and diabetes: A review of the current evidence-based medicine and a synthesis of the main available therapies. *Diabetes & Metabolism* [Internet]. 2012 Feb;38(1):1–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabet.2011.09.003>
52. De Tejada IS, Angulo J, Celtek S, González-Cadavid N, Heaton J, Pickard R, et al. Pathophysiology of Erectile Dysfunction. *The Journal of Sexual Medicine* [Internet]. 2005 Jan;2(1):26–39. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1743-6109.2005.20103.x>
53. Jumani D, Patil O. Erectile dysfunction in diabetes mellitus: A review. *Journal of Diabetology* [Internet]. 2020;11(1):1. Available from: http://dx.doi.org/10.4103/jod.jod_42_18
54. Defeudis G, Mazzilli R, Tenuta M, Rossini G, Zamponi V, Olana S, et al. Erectile dysfunction and diabetes: A melting pot of circumstances and treatments. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews* [Internet]. 2021 Sep 21;38(2). Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/dmrr.3494>
55. Bleustein CB, Arezzo JC, Eckholdt H, Melman A. The neuropathy of erectile dysfunction. *International Journal of Impotence Research* [Internet]. 2002 Dec 1;14(6):433–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ijir.3900907>
56. Singh R, Barden A, Mori T, Beilin L. Advanced glycation end-products: a review. *Diabetologia* [Internet]. 2001 Feb 5;44(2):129–46. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s001250051591>
57. Bivalacqua TJ, Usta MF, Champion HC, Kadowitz PJ, Hellstrom WJG. Endothelial Dysfunction in Erectile Dysfunction: Role of the Endothelium in Erectile Physiology and Disease. *Journal of Andrology* [Internet]. 2003 Nov 12;24(S6):S17–37. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/j.1939-4640.2003.tb02743.x>

58. Traish A, Kim N. ORIGINAL RESEARCH—ENDOCRINOLOGY: The Physiological Role of Androgens in Penile Erection: Regulation of Corpus Cavernosum Structure and Function. *The Journal of Sexual Medicine* [Internet]. 2005 Nov;2(6):759–70. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1743-6109.2005.00094.x>
59. Corona G, Mannucci E, Petrone L, Ricca V, Balercia G, Mansani R, et al. Association of hypogonadism and type II diabetes in men attending an outpatient erectile dysfunction clinic. *International Journal of Impotence Research* [Internet]. 2005 Sep 1;18(2):190–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ijir.3901391>
60. Tavares RS, Escada-Rebello S, Sousa MI, Silva A, Ramalho-Santos J, Amaral S. Can Antidiabetic Drugs Improve Male Reproductive (Dys)Function Associated with Diabetes? *Current Medicinal Chemistry* [Internet]. 2019 Sep 20;26(22):4191–222. Available from: <http://dx.doi.org/10.2174/0929867325666181101111404>
61. Tavares RS, Escada-Rebello S, Silva AF, Sousa MI, Ramalho-Santos J, Amaral S. Antidiabetic therapies and male reproductive function: where do we stand? *Reproduction* [Internet]. 2018 Jan;155(1):R13–37. Available from: <http://dx.doi.org/10.1530/rep-17-0390>
62. Cignarelli A, Genchi VA, D’Oria R, Giordano F, Caruso I, Perrini S, et al. Role of Glucose-Lowering Medications in Erectile Dysfunction. *Journal of Clinical Medicine* [Internet]. 2021 Jun 5;10(11):2501. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/jcm10112501>
63. YAMANAKA M, SHIRAI M, SHIINA H, TANAKA Y, TSUJIMURA A, MATSUMIYA K, et al. Diabetes Induced Erectile Dysfunction and Apoptosis in Penile Crura are Recovered by Insulin Treatment in Rats. *Journal of Urology* [Internet]. 2003 Jul;170(1):291–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/01.ju.0000060564.31122.2a>
64. Shirai M, Yamanaka M, Shiina H, Igawa M, Ogishima T, Fujime M, et al. Androgen, estrogen, and progesterone receptor gene regulation during diabetic erectile dysfunction and insulin treatment. *Urology* [Internet]. 2004 Dec;64(6):1244–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.urology.2004.06.062>
65. Kesavadev J, Sadasivan Pillai PB, Shankar A, Warriar RS, Ramachandran L, Jothydev S, et al. Exploratory CSII Randomized Controlled Trial on Erectile Dysfunction in T2DM Patients (ECSII TED). *Journal of Diabetes Science and Technology* [Internet]. 2018 Aug 29;12(6):1252–3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1177/1932296818794704>
66. Wang L, Xu Y, Li H, Lei H, Guan R, Gao Z, et al. Antioxidant icaricide II combined with insulin restores erectile function in streptozotocin-induced type 1 diabetic rats. *Journal of Cellular and Molecular Medicine* [Internet]. 2015 Mar 17;19(5):960–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/jcmm.12480>

67. Mahrouf M, Ouslimani N, Peynet J, Djelidi R, Couturier M, Therond P, et al. Metformin reduces angiotensin-mediated intracellular production of reactive oxygen species in endothelial cells through the inhibition of protein kinase C. *Biochemical Pharmacology* [Internet]. 2006 Jul;72(2):176–83. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bcp.2006.04.027>
68. Kim Y-W, Park S-Y, Kim J-Y, Huh J-Y, Jeon W-S, Yoon C-J, et al. Metformin Restores the Penile Expression of Nitric Oxide Synthase in High-Fat-Fed Obese Rats. *Journal of Andrology* [Internet]. 2007 Feb 7;28(4):555–60. Available from: <http://dx.doi.org/10.2164/jandrol.106.001602>
69. Vitale C, Mercurio G, Cornoldi A, Fini M, Volterrani M, Rosano GM.. Metformin improves endothelial function in patients with metabolic syndrome. *Journal of Internal Medicine* [Internet]. 2005 Sep;258(3):250–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2796.2005.01531.x>
70. Mather KJ, Verma S, Anderson TJ. Improved endothelial function with metformin in type 2 diabetes mellitus. *Journal of the American College of Cardiology* [Internet]. 2001 Apr;37(5):1344–50. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/s0735-1097\(01\)01129-9](http://dx.doi.org/10.1016/s0735-1097(01)01129-9)
71. Kaya C, Uslu Z, Karaman I. Is endothelial function impaired in erectile dysfunction patients? *International Journal of Impotence Research* [Internet]. 2005 Jul 28;18(1):55–60. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ijir.3901371>
72. Goldner MG. Effects of Hypoglycemic Agents on Vascular Complications in Patients With Adult-Onset Diabetes. *JAMA* [Internet]. 1971 Nov 29;218(9):1400. Available from: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.1971.03190220020005>
73. Burke MA, Mutharasan RK, Ardehali H. The Sulfonylurea Receptor, an Atypical ATP-Binding Cassette Protein, and Its Regulation of the K ATP Channel. *Circulation Research* [Internet]. 2008 Feb;102(2):164–76. Available from: <http://dx.doi.org/10.1161/circresaha.107.165324>
74. Lee S, Wang H-Z, Christ G. Characterization of ATP-sensitive potassium channels in human corporal smooth muscle cells. *International Journal of Impotence Research* [Internet]. 1999 Aug 1;11(4):179–88. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ijir.3900398>
75. Insuk S, Chae M, Choi J, Yang D, Sim J, Lee S. Molecular basis and characteristics of KATP channel in human corporal smooth muscle cells. *International Journal of Impotence Research* [Internet]. 2003 Aug 1;15(4):258–66. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ijir.3901013>
76. Ruiz Rubio JL, Hernández M, Rivera de los Arcos L, Benedito S, Recio P, García P, et al. Role of ATP-sensitive K⁺ channels in relaxation of penile resistance arteries. *Urology* [Internet]. 2004 Apr;63(4):800–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.urology.2003.10.071>
77. Al-Kuraishy HM. Erectile Dysfunction and Low Sex Drive in Men with Type 2 DM: The Potential Role of Diabetic Pharmacotherapy. *JOURNAL OF CLINICAL AND DIAGNOSTIC RESEARCH* [Internet]. 2016; Available from: <http://dx.doi.org/10.7860/jcdr/2016/19971.8996>

78. Giannini S, Serio M, Galli A. Pleiotropic effects of thiazolidinediones: Taking a look beyond antidiabetic activity. *Journal of Endocrinological Investigation* [Internet]. 2004 Nov;27(10):982–91. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/bf03347546>
79. KOVANEZ I, FERRINI MG, VERNET D, NOLAZCO G, RAJFER J, GONZALEZ-CADAVID NF. Pioglitazone prevents corporal veno-occlusive dysfunction in a rat model of type 2 diabetes mellitus. *BJU International* [Internet]. 2006 Jul;98(1):116–24. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-410x.2006.06268.x>
80. Aliperti LA, Lasker GF, Hagan SS, Hellstrom JA, Gokce A, Trost LW, et al. Efficacy of Pioglitazone on Erectile Function Recovery in a Rat Model of Cavernous Nerve Injury. *Urology* [Internet]. 2014 Nov;84(5):1122–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.urology.2014.07.033>
81. Cai X, She M, Xu M, Chen H, Li J, Chen X, et al. GLP-1 treatment protects endothelial cells from oxidative stress-induced autophagy and endothelial dysfunction. *International Journal of Biological Sciences* [Internet]. 2018;14(12):1696–708. Available from: <http://dx.doi.org/10.7150/ijbs.27774>
82. Yuan P, Ma D, Gao X, Wang J, Li R, Liu Z, et al. Liraglutide Ameliorates Erectile Dysfunction via Regulating Oxidative Stress, the RhoA/ROCK Pathway and Autophagy in Diabetes Mellitus. *Frontiers in Pharmacology* [Internet]. 2020 Aug 12;11. Available from: <http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2020.01257>
83. Giagulli VA, Carbone MD, Ramunni MI, Licchelli B, De Pergola G, Sabbà C, et al. Adding liraglutide to lifestyle changes, metformin and testosterone therapy boosts erectile function in diabetic obese men with overt hypogonadism. *Andrology* [Internet]. 2015 Oct 7;3(6):1094–103. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/andr.12099>
84. Assaly R, Gorny D, Compagnie S, Mayoux E, Bernabe J, Alexandre L, et al. The Favorable Effect of Empagliflozin on Erectile Function in an Experimental Model of Type 2 Diabetes. *The Journal of Sexual Medicine* [Internet]. 2018 Aug 23;15(9):1224–34. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsxm.2018.07.002>
85. Empagliflozin and Dapagliflozin Reduce ROS Generation and Restore NO Bioavailability in Tumor Necrosis Factor α -Stimulated Human Coronary Arterial Endothelial Cells. *Cellular Physiology and Biochemistry* [Internet]. 2019 Nov 16;53(5):865–86. Available from: <http://dx.doi.org/10.33594/000000178>
86. Solini A, Giannini L, Seghieri M, Vitolo E, Taddei S, Ghiadoni L, et al. Dapagliflozin acutely improves endothelial dysfunction, reduces aortic stiffness and renal resistive index in type 2 diabetic patients: a pilot study. *Cardiovascular Diabetology* [Internet]. 2017 Oct 23;16(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12933-017-0621-8>

87. Διάγνωση του πριαπισμού. Αθήνα: EAU; 2023. Available from: <https://patients.uroweb.org/gr/%CE%B4%CE%B9%CE%AC%CE%B3%CE%BD%CF%89%CF%83%CE%B7-%CF%84%CE%BF%CF%85-%CF%80%CF%81%CE%B9%CE%B1%CF%80%CE%B9%CF%83%CE%BC%CE%BF%CF%8D/>
88. Kamenov Z. A Comprehensive Review of Erectile Dysfunction in Men with Diabetes. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes* [Internet]. 2014 Dec 11;123(03):141–58. Available from: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0034-1394383>
89. Mobley DF, Khera M, Baum N. Recent advances in the treatment of erectile dysfunction. *Postgraduate Medical Journal* [Internet]. 2017 Jul 27;93(1105):679–85. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/postgradmedj-2016-134073>
90. Horasanli K, Boylu U, Kendirci M, Miroglu C. Do lifestyle changes work for improving erectile dysfunction? *Asian Journal of Andrology* [Internet]. 2008 Jan;10(1):28–35. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1745-7262.2008.00363.x>
91. Harte CB, Meston CM. Association between smoking cessation and sexual health in men. *BJU International* [Internet]. 2011 Aug 23;109(6):888–96. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-410x.2011.10503.x>
92. Pourmand G, Alidaee MR, Rasuli S, Maleki A, Mehraei A. Do cigarette smokers with erectile dysfunction benefit from stopping?: a prospective study. *BJU International* [Internet]. 2004 Dec;94(9):1310–3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-410x.2004.05162.x>
93. Shiri R, Koskimäki J, Hakama M, Häkkinen J, Huhtala H, Tammela TLJ, et al. Effect of life-style factors on incidence of erectile dysfunction. *International Journal of Impotence Research* [Internet]. 2004 Mar 4;16(5):389–94. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ijir.3901196>
94. Esposito K, Ciotola M, Giugliano F, Maiorino MI, Autorino R, De Sio M, et al. Effects of Intensive Lifestyle Changes on Erectile Dysfunction in Men. *The Journal of Sexual Medicine* [Internet]. 2009 Jan;6(1):243–50. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1743-6109.2008.01030.x>
95. Cheng JYW, Ng EML, Ko JSN, Chen RYL. Physical activity and erectile dysfunction: meta-analysis of population-based studies. *International Journal of Impotence Research* [Internet]. 2006 Aug 24;19(3):245–52. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ijir.3901521>
96. Esposito K, Giugliano F, Di Palo C, Giugliano G, Marfella R, D’Andrea F, et al. Effect of Lifestyle Changes on Erectile Dysfunction in Obese Men. *JAMA* [Internet]. 2004 Jun 23;291(24):2978. Available from: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.291.24.2978>
97. Corbin JD. Mechanisms of action of PDE5 inhibition in erectile dysfunction. *International Journal of Impotence Research* [Internet]. 2004 Jun 1;16(S1):S4–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ijir.3901205>

98. Pakpahan C, Ibrahim R, William W, Faizah Z, Juniastuti J, Lusida MI, et al. Stem cell therapy and diabetic erectile dysfunction: A critical review. *World Journal of Stem Cells* [Internet]. 2021 Oct 26;13(10):1549–63. Available from: <http://dx.doi.org/10.4252/wjsc.v13.i10.1549>
99. Goldstein I, Lue TF, Padma-Nathan H, Rosen RC, Steers WD, Wicker PA. Oral Sildenafil in the Treatment of Erectile Dysfunction. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 1998 May 14;338(20):1397–404. Available from: <http://dx.doi.org/10.1056/nejm199805143382001>
100. Morales A, Gingell C, Collins M, Wicker P, Osterloh I. Clinical safety of oral sildenafil citrate (VIAGRATM) in the treatment of erectile dysfunction. *International Journal of Impotence Research* [Internet]. 1998 Jun 1;10(2):69–73. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ijir.3900354>
101. Rendell MS, Rajfer J, Wicker PA, Smith MD, for the Sildenafil Diabetes Study Group. Sildenafil for Treatment of Erectile Dysfunction in Men With Diabetes. *JAMA* [Internet]. 1999 Feb 3;281(5):421. Available from: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.281.5.421>
102. Montorsi F, Hellstrom WJG, Valiquette L, Bastuba M, Collins O, Taylor T, et al. Vardenafil provides reliable efficacy over time in men with erectile dysfunction. *Urology* [Internet]. 2004 Dec;64(6):1187–95. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.urology.2004.07.032>
103. Potempa A-J, Ulbrich E, Bernard I, Beneke M. Efficacy of Vardenafil in Men with Erectile Dysfunction: A Flexible-Dose Community Practice Study. *European Urology* [Internet]. 2004 Jul;46(1):73–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2004.03.011>
104. Goldstein I, Young JM, Fischer J, Bangerter K, Segerson T, Taylor T, et al. Vardenafil, a New Phosphodiesterase Type 5 Inhibitor, in the Treatment of Erectile Dysfunction in Men With Diabetes. *Diabetes Care* [Internet]. 2003 Mar 1;26(3):777–83. Available from: <http://dx.doi.org/10.2337/diacare.26.3.777>
105. Padma-Nathan H. Efficacy and tolerability of tadalafil, a novel phosphodiesterase 5 inhibitor, in treatment of erectile dysfunction. *The American Journal of Cardiology* [Internet]. 2003 Nov;92(9):19–25. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/s0002-9149\(03\)00828-2](http://dx.doi.org/10.1016/s0002-9149(03)00828-2)
106. Sáenz de Tejada I, Anglin G, Knight JR, Emmick JT. Effects of Tadalafil on Erectile Dysfunction in Men With Diabetes. *Diabetes Care* [Internet]. 2002 Dec 1;25(12):2159–64. Available from: <http://dx.doi.org/10.2337/diacare.25.12.2159>
107. Fonseca V, Seftel A, Denne J, Fredlund P. Impact of diabetes mellitus on the severity of erectile dysfunction and response to treatment: analysis of data from tadalafil clinical trials. *Diabetologia* [Internet]. 2004 Nov;47(11):1914–23. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-004-1549-6>
108. Hatzichristou D, Gambla M, Rubio-Aurioles E, Buvat J, Brock GB, Spera G, et al. Efficacy of tadalafil once daily in men with diabetes mellitus and erectile dysfunction. *Diabetic Medicine*

- [Internet]. 2008 Feb;25(2):138–46. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-5491.2007.02338.x>
109. Evans J, Burke R. Avanafil for treatment of erectile dysfunction: review of its potential. *Vascular Health and Risk Management* [Internet]. 2012 Aug;5:17. Available from: <http://dx.doi.org/10.2147/vhrm.s26712>
110. Goldstein I, Jones LA, Belkoff LH, Karlin GS, Bowden CH, Peterson CA, et al. Avanafil for the Treatment of Erectile Dysfunction: A Multicenter, Randomized, Double-Blind Study in Men With Diabetes Mellitus. *Mayo Clinic Proceedings* [Internet]. 2012 Sep;87(9):843–52. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2012.06.016>
111. Moon DG, Yang DY, Lee CH, Ahn TY, Min KS, Park K, et al. A Therapeutic Confirmatory Study to Assess the Safety and Efficacy of Zydena® (Udenafil) for the Treatment of Erectile Dysfunction in Male Patients with Diabetes Mellitus. *The Journal of Sexual Medicine* [Internet]. 2011 Jul 1;8(7):2048–61. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1743-6109.2011.02268.x>
112. Park K, Park S, Park S, Cha B, Park I, Min K, et al. Comparison of the efficacy and safety of once-daily dosing and on-demand use of udenafil for type 2 diabetic patients with erectile dysfunction. *Asian Journal of Andrology* [Internet]. 2015;17(1):143. Available from: <http://dx.doi.org/10.4103/1008-682x.135983>
113. Park HJ, Choi HK, Ahn TY, Park JK, Chung WS, Lee SW, et al. Efficacy and Safety of Oral Mirodenafil in the Treatment of Erectile Dysfunction in Diabetic Men in Korea: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *The Journal of Sexual Medicine* [Internet]. 2010 Aug;7(8):2842–50. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1743-6109.2010.01888.x>
114. Redrow GP, Thompson CM, Wang R. Treatment strategies for diabetic patients suffering from erectile dysfunction: an update. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* [Internet]. 2014 Jun 30;15(13):1827–36. Available from: <http://dx.doi.org/10.1517/14656566.2014.934809>
115. Hackett G, Cole N, Bhartia M, Kennedy D, Raju J, Wilkinson P. Testosterone Replacement Therapy with Long-Acting Testosterone Undecanoate Improves Sexual Function and Quality-of-Life Parameters vs. Placebo in a Population of Men with Type 2 Diabetes. *The Journal of Sexual Medicine* [Internet]. 2013 Jun;10(6):1612–27. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/jsm.12146>
116. Jones TH, Arver S, Behre HM, Buvat J, Meuleman E, Moncada I, et al. Testosterone Replacement in Hypogonadal Men With Type 2 Diabetes and/or Metabolic Syndrome (the TIMES2 Study). *Diabetes Care* [Internet]. 2011 Mar 21;34(4):828–37. Available from: <http://dx.doi.org/10.2337/dc10-1233>

117. Seal LJ. Male hypogonadism and testosterone replacement therapy. *Medicine* [Internet]. 2013 Oct;41(10):557–61. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mpmed.2013.07.010>
118. Weiss JN, Badlani GH, Ravalli R, Brettschneider N. Reasons for high drop-out rate with self-injection therapy for impotence. *Int J Impot Res* 1994 Sep;6(3):171-4.
119. Price DE, Cooksey G, Jehu D, Bentley S, Hearnshaw JR, Osborn DE. The Management of Impotence in Diabetic Men by Vacuum Tumescence Therapy. *Diabetic Medicine* [Internet]. 1991 Dec;8(10):964–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-5491.1991.tb01538.x>
120. Carson CC, Mulcahy JJ, Harsch MR. Long-Term Infection Outcomes After Original Antibiotic Impregnated Inflatable Penile Prosthesis Implants: Up to 7.7 Years of Followup. *Journal of Urology* [Internet]. 2011 Feb;185(2):614–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2010.09.094>
121. Frey A, Sønksen J, Fode M. Low-intensity extracorporeal shockwave therapy in the treatment of postprostatectomy erectile dysfunction: a pilot study. *Scandinavian Journal of Urology* [Internet]. 2015 Oct 23;50(2):123–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.3109/21681805.2015.1100675>
122. Kolios G, Moodley Y. Introduction to Stem Cells and Regenerative Medicine. *Respiration* [Internet]. 2012 Dec 13;85(1):3–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1159/000345615>
123. Denham M, Conley B, Olsson F, Cole TJ, Mollard R. Stem Cells: An Overview. *Current Protocols in Cell Biology* [Internet]. 2005 Sep;28(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/0471143030.cb2301s28>
124. Le Blanc K, Ringdén O. Mesenchymal stem cells: properties and role in clinical bone marrow transplantation. *Current Opinion in Immunology* [Internet]. 2006 Oct;18(5):586–91. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.coi.2006.07.004>
125. Sukoyan MA, Vatolin SY, Golubitsa AN, Zhelezova AI, Semenova LA, Serov OL. Embryonic stem cells derived from morulae, inner cell mass, and blastocysts of mink: Comparisons of their pluripotencies. *Molecular Reproduction and Development* [Internet]. 1993 Oct;36(2):148–58. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/mrd.1080360205>
126. Zakrzewski W, Dobrzyński M, Szymonowicz M, Rybak Z. Stem cells: past, present, and future. *Stem Cell Research & Therapy* [Internet]. 2019 Feb 26;10(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13287-019-1165-5>
127. P. De Miguel M, Fuentes-Julián S, Alcaina Y. Pluripotent Stem Cells: Origin, Maintenance and Induction. *Stem Cell Reviews and Reports* [Internet]. 2010 Jul 29;6(4):633–49. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s12015-010-9170-1>

128. Augello A, Kurth T, De Bari C. Mesenchymal stem cells: a perspective from in vitro cultures to in vivo migration and niches. *European Cells and Materials* [Internet]. 2010 Sep 1;20:121–33. Available from: <http://dx.doi.org/10.22203/ecm.v020a11>
129. Ilic D, Polak JM. Stem cells in regenerative medicine: introduction. *British Medical Bulletin* [Internet]. 2011 May 11;98(1):117–26. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/bmb/ldr012>
130. Bongso A, Richards M. History and perspective of stem cell research. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology* [Internet]. 2004 Dec;18(6):827–42. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2004.09.002>
131. Körbling M, Estrov Z. Adult Stem Cells for Tissue Repair — A New Therapeutic Concept? *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2003 Aug 7;349(6):570–82. Available from: <http://dx.doi.org/10.1056/nejmra022361>
132. Takahashi K, Yamanaka S. Induction of Pluripotent Stem Cells from Mouse Embryonic and Adult Fibroblast Cultures by Defined Factors. *Cell* [Internet]. 2006 Aug;126(4):663–76. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2006.07.024>
133. Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, Narita M, Ichisaka T, Tomoda K, et al. Induction of Pluripotent Stem Cells from Adult Human Fibroblasts by Defined Factors. *Cell* [Internet]. 2007 Nov;131(5):861–72. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2007.11.019>
134. Daley GQ. Stem cells: roadmap to the clinic. *Journal of Clinical Investigation* [Internet]. 2010 Jan 4;120(1):8–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1172/jci41801>
135. Chien KR. Regenerative medicine and human models of human disease. *Nature* [Internet]. 2008 May;453(7193):302–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nature07037>
136. Filip S, Mokry J, Horacek J, English D. Stem Cells and the Phenomena of Plasticity and Diversity: A Limiting Property of Carcinogenesis. *Stem Cells and Development* [Internet]. 2008 Dec;17(6):1031–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1089/scd.2007.0234>
137. Cunningham JJ, Ulbright TM, Pera MF, Looijenga LHJ. Lessons from human teratomas to guide development of safe stem cell therapies. *Nature Biotechnology* [Internet]. 2012 Sep;30(9):849–57. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nbt.2329>
138. Zarzeczny A, Caulfield T. Emerging Ethical, Legal and Social Issues Associated with Stem Cell Research & the Current Role of the Moral Status of the Embryo. *Stem Cell Reviews and Reports* [Internet]. 2009 May 14;5(2):96–101. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s12015-009-9062-4>
139. Luo D-S, Li Y-Q, Deng Z-Q, Liu G-H. Progress and prospect of stem cell therapy for diabetic erectile dysfunction. *World Journal of Diabetes* [Internet]. 2021 Dec 15;12(12):2000–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.4239/wjd.v12.i12.2000>

140. Pérez-Aizpurua X, Garranzo-Ibarrola M, Simón-Rodríguez C, García-Cardoso JV, Chávez-Roa C, López-Martín L, et al. Stem Cell Therapy for Erectile Dysfunction: A Step towards a Future Treatment. *Life* [Internet]. 2023 Feb 11;13(2):502. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/life13020502>
141. Bochinski D, Lin GT, Nunes L, Carrion R, Rahman N, Lin CS, et al. The effect of neural embryonic stem cell therapy in a rat model of cavernosal nerve injury. *BJU International* [Internet]. 2004 Oct;94(6):904–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-410x.2003.05057.x>
142. Alatyat SM, Alasmari HM, Aleid OA, Abdel-maksoud MS, Elsherbiny N. Umbilical cord stem cells: Background, processing and applications. *Tissue and Cell* [Internet]. 2020 Aug;65:101351. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tice.2020.101351>
143. Jiang Y, Jahagirdar BN, Reinhardt RL, Schwartz RE, Keene CD, Ortiz-Gonzalez XR, et al. Pluripotency of mesenchymal stem cells derived from adult marrow. *Nature* [Internet]. 2002 Jun 20;418(6893):41–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nature00870>
144. Alwaal A, Zaid UB, Lin C-S, Lue TF. Stem cell treatment of erectile dysfunction. *Advanced Drug Delivery Reviews* [Internet]. 2015 Mar;82–83:137–44. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.addr.2014.11.012>
145. Lin G, Banie L, Ning H, Bella AJ, Lin C, Lue TF. Potential of Adipose-Derived Stem Cells for Treatment of Erectile Dysfunction. *The Journal of Sexual Medicine* [Internet]. 2009 Mar;6:320–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1743-6109.2008.01190.x>
146. Lin C-S. Advances in Stem Cell Therapy for Erectile Dysfunction. *Advances in Andrology* [Internet]. 2014 Mar 12;2014:1–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/140618>
147. Aronowitz JA, Ellenhorn JDI. Adipose Stromal Vascular Fraction Isolation. *Plastic and Reconstructive Surgery* [Internet]. 2013 Dec;132(6):932e–9e. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/prs.0b013e3182a80652>
148. Qiu X, Fandel TM, Ferretti L, Albersen M, Zhang H, Lin G, et al. Both Immediate and Delayed Intracavernous Injection of Autologous Adipose-derived Stromal Vascular Fraction Enhances Recovery of Erectile Function in a Rat Model of Cavernous Nerve Injury. *European Urology* [Internet]. 2012 Oct;62(4):720–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2012.02.003>
149. Varma MJO, Breuls RGM, Schouten TE, Jurgens WJFM, Bontkes HJ, Schuurhuis GJ, et al. Phenotypical and Functional Characterization of Freshly Isolated Adipose Tissue-Derived Stem Cells. *Stem Cells and Development* [Internet]. 2007 Feb;16(1):91–104. Available from: <http://dx.doi.org/10.1089/scd.2006.0026>

150. Kim Y, de Miguel F, Usiene I, Kwon D, Yoshimura N, Huard J, et al. Injection of skeletal muscle-derived cells into the penis improves erectile function. *International Journal of Impotence Research* [Internet]. 2005 Dec 8;18(4):329–34. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ijir.3901434>
151. Nolzco G, Kovanecz I, Vernet D, Gelfand RA, Tsao J, Ferrini MG, et al. Effect of muscle-derived stem cells on the restoration of corpora cavernosa smooth muscle and erectile function in the aged rat. *BJU International* [Internet]. 2008 May;101(9):1156–64. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-410x.2008.07507.x>
152. J.C. Woo, W.J. Bae, S.J. Kim, S.D. Kim, D.W. Sohn, S.H. Hong, J.Y. Lee, T.-K. Hwang, Y.C. Sung, S.W. Kim, Transplantation of muscle-derived stem cells into the corpus cavernosum restores erectile function in a rat model of cavernous nerve injury, *Korean J. Urol.* 52 (2011) 359–363.
153. Choi WY, Jeon HG, Chung Y, Lim JJ, Shin DH, Kim JM, et al. Isolation and Characterization of Novel, Highly Proliferative Human CD34/CD73-Double-Positive Testis-Derived Stem Cells for Cell Therapy. *Stem Cells and Development* [Internet]. 2013 Aug;22(15):2158–73. Available from: <http://dx.doi.org/10.1089/scd.2012.0385>
154. Ryu J-K, Kim D-H, Song K-M, Ryu D-S, Kim S-N, Shin D-H, et al. Intracavernous delivery of clonal mesenchymal stem cells rescues erectile function in the streptozotocin-induced diabetic mouse. *Andrology* [Internet]. 2015 Dec 29;4(1):172–84. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/andr.12138>
155. You D, Jang MJ, Lee J, Suh N, Jeong IG, Sohn DW, et al. Comparative analysis of periprostatic implantation and intracavernosal injection of human adipose tissue-derived stem cells for erectile function recovery in a rat model of cavernous nerve injury. *The Prostate* [Internet]. 2012 Jul 20;73(3):278–86. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/pros.22567>
156. Uccelli A, Moretta L, Pistoia V. Mesenchymal stem cells in health and disease. *Nature Reviews Immunology* [Internet]. 2008 Sep;8(9):726–36. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nri2395>
157. Protogerou V, Chrysikos D, Karampelias V, Spanidis Y, El Bisari S, Troupis T. Erectile Dysfunction Treatment Using Stem Cells: A Review. *Medicines* [Internet]. 2021 Jan 6;8(1):2. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/medicines8010002>
158. Bahk JY, Jung JH, Han H, Min SK, Lee YS. Treatment of diabetic impotence with umbilical cord blood stem cell intracavernosal transplant: preliminary report of 7 cases. *Exp Clin Transplant.* 2010 Jun;8(2):150-60. PMID: 20565373.
159. Ichim TE, Warbington T, Cristea O, Chin JL, Patel AN. Intracavernous administration of bone marrow mononuclear cells: a new method of treating erectile dysfunction? *Journal of*

- Translational Medicine [Internet]. 2013 Jun 9;11(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/1479-5876-11-139>
160. Yiou R, Hamidou L, Birebent B, Bitari D, Lecorvoisier P, Contremoulins I, et al. Safety of Intracavernous Bone Marrow-Mononuclear Cells for Prostatectomy Erectile Dysfunction: An Open Dose-Escalation Pilot Study. *European Urology* [Internet]. 2016 Jun;69(6):988–91. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2015.09.026>
161. Yiou R, Hamidou L, Birebent B, Bitari D, Le Corvoisier P, Contremoulins I, et al. Intracavernous Injections of Bone Marrow Mononucleated Cells for Prostatectomy Erectile Dysfunction: Final Results of the INSTIN Clinical Trial. *European Urology Focus* [Internet]. 2017 Dec;3(6):643–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.euf.2017.06.009>
162. Garber, M.G.; Carlos, N.D. Intracavernous Administration of Adipose Stem Cells: A New Technique of Treating Erectile Dysfunction in Diabetic Patient, Preliminary Report of 6 Cases. *MOJ Cell Sci. Rep.* 2015, 2, 5–8.
163. Haahr MK, Harken Jensen C, Toyserkani NM, Andersen DC, Damkier P, Sørensen JA, et al. A 12-Month Follow-up After a Single Intracavernous Injection of Autologous Adipose-Derived Regenerative Cells in Patients with Erectile Dysfunction Following Radical Prostatectomy: An Open-Label Phase I Clinical Trial. *Urology* [Internet]. 2018 Nov;121:203.e6-203.e13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.urology.2018.06.018>
164. Levy JA, Marchand M, Iorio L, Cassini W, Zahalsky MP. Determining the Feasibility of Managing Erectile Dysfunction in Humans With Placental-Derived Stem Cells. *Journal of Osteopathic Medicine* [Internet]. 2016 Jan 1;116(1):e1–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.7556/jaoa.2016.007>
165. Al Demour S, Jafar H, Adwan S, AlSharif A, Alhawari H, Alrabadi A, et al. Safety and Potential Therapeutic Effect of Two Intracavernous Autologous Bone Marrow Derived Mesenchymal Stem Cells injections in Diabetic Patients with Erectile Dysfunction: An Open Label Phase I Clinical Trial. *Urologia Internationalis* [Internet]. 2018;101(3):358–65. Available from: <http://dx.doi.org/10.1159/000492120>
166. Protogerou V, Michalopoulos E, Mallis P, Gontika I, Dimou Z, Liakouras C, et al. Administration of Adipose Derived Mesenchymal Stem Cells and Platelet Lysate in Erectile Dysfunction: A Single Center Pilot Study. *Bioengineering* [Internet]. 2019 Mar 5;6(1):21. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/bioengineering6010021>
167. Protogerou V, Beshari SE, Michalopoulos E, Mallis P, Chrysikos D, Samolis AA, et al. The Combined Use of Stem Cells and Platelet Lysate Plasma for the Treatment of Erectile

- Dysfunction: A Pilot Study—6 Months Results. *Medicines* [Internet]. 2020 Mar 18;7(3):14. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/medicines7030014>
168. Lin CS, Xin ZC, Dai J, Lue TF. Commonly used mesenchymal stem cell markers and tracking labels: Limitations and challenges. *Histol Histopathol*. 2013;28:1109–1116.
169. Kendirci M, Trost L, Bakondi B, Whitney MJ, Hellstrom WJG, Spees JL. Transplantation of Nonhematopoietic Adult Bone Marrow Stem/Progenitor Cells Isolated by p75 Nerve Growth Factor Receptor Into the Penis Rescues Erectile Function in a Rat Model of Cavernous Nerve Injury. *Journal of Urology* [Internet]. 2010 Oct;184(4):1560–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2010.05.088>
170. Albersen M, Fandel TM, Lin G, Wang G, Banie L, Lin C-S, et al. Injections of Adipose Tissue-Derived Stem Cells and Stem Cell Lysate Improve Recovery of Erectile Function in a Rat Model of Cavernous Nerve Injury. *The Journal of Sexual Medicine* [Internet]. 2010 Oct;7(10):3331–40. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1743-6109.2010.01875.x>
171. Zhang H, Ning H, Banie L, Wang G, Lin G, Lue TF, et al. Adipose tissue-derived stem cells secrete CXCL5 cytokine with chemoattractant and angiogenic properties. *Biochemical and Biophysical Research Communications* [Internet]. 2010 Nov;402(3):560–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbrc.2010.10.090>
172. Zhang H, Yang R, Wang Z, Lin G, Lue TF, Lin C. Adipose Tissue-Derived Stem Cells Secrete CXCL5 Cytokine with Neurotrophic Effects on Cavernous Nerve Regeneration. *The Journal of Sexual Medicine* [Internet]. 2011 Feb;8(2):437–46. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1743-6109.2010.02128.x>
173. Nishimatsu H, Suzuki E, Kumano S, Nomiya A, Liu M, Kume H, et al. Adrenomedullin Mediates Adipose Tissue-Derived Stem Cell-induced Restoration of Erectile Function in Diabetic Rats. *The Journal of Sexual Medicine* [Internet]. 2012 Feb;9(2):482–93. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1743-6109.2011.02469.x>
174. Ryu J, Tumurbaatar M, Jin H, Kim WJ, Kwon M, Piao S, et al. Intracavernous Delivery of Freshly Isolated Stromal Vascular Fraction Rescues Erectile Function by Enhancing Endothelial Regeneration in the Streptozotocin-Induced Diabetic Mouse. *The Journal of Sexual Medicine* [Internet]. 2012 Dec;9(12):3051–65. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1743-6109.2012.02962.x>
175. Matz EL, Terlecki R, Zhang Y, Jackson J, Atala A. Stem Cell Therapy for Erectile Dysfunction. *Sexual Medicine Reviews* [Internet]. 2019 Apr;7(2):321–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.sxmr.2017.12.008>

176. Lin C-S, Xin Z, Dai J, Huang Y-C, Lue TF. Stem-cell therapy for erectile dysfunction. *Expert Opinion on Biological Therapy* [Internet]. 2013 Oct 3;13(11):1585–97. Available from: <http://dx.doi.org/10.1517/14712598.2013.847085>
177. Lin C-S, Xin Z-C, Wang Z, Deng C, Huang Y-C, Lin G, et al. Stem Cell Therapy for Erectile Dysfunction: A Critical Review. *Stem Cells and Development* [Internet]. 2012 Feb 10;21(3):343–51. Available from: <http://dx.doi.org/10.1089/scd.2011.0303>