



Σχολή Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας
Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών



Εργαστήριο Χημείας, Βιοχημείας, Κοσμητολογίας

ΠΡΟΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Σακχαρώδης Διαβήτης και Υπογονιμότητα

GRADUATE THESIS

Diabetes Mellitus and Infertility



ΟΝΟΜΑ ΦΟΙΤΗΤΗ/NAME OF STUDENT

Ευστάθιος Δημουλάς

Efstathios Dimoulas

ΟΝΟΜΑ ΕΙΣΗΓΗΤΗ/NAME OF THE SUPERVISOR

Μαρία Τράπαλη

Maria Trapali

ΑΙΓΑΛΕΩ/ΑΙΓΑΛΕΟ 2022



Faculty of Health and Caring Professions
Department of Biomedical Sciences



Laboratory of Chemistry, Biochemistry, Cosmetology

GRADUATE THESIS
Diabetes Mellitus and Infertility

EFSTATHIOS DIMOULAS
18678240
efstathiosdimoulas@gmail.com

FIRST SUPERVISOR
Maria Trapali

SECOND SUPERVISOR
Petros Karkalousos

THIRD SUPERVISOR
Christine Fountzoula

AIGALEO 2022

Επιτροπή εξέτασης

Ημερομηνία εξέτασης: 11/07/2022

	Ονόματα εξεταστών	Υπογραφή
1 ^{ος} Εξεταστής	Μαρία Τράπαλη, <i>Λέκτορας</i>	
2 ^{ος} Εξεταστής	Πέτρος Καρκαλούσος, <i>Επίκουρος Καθηγητής</i>	
3 ^{ος} Εξεταστής	Χριστίνα Φούντζουλα, <i>Επίκουρη Καθηγήτρια</i>	

Δήλωση συγγραφέα προπτυχιακής διπλωματικής εργασίας

Ο κάτωθι υπογεγραμμένος **Δημουλάς Ευστάθιος** του **Γεωργίου**, με αριθμό μητρώου **18678240** φοιτητής 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».

Ευστάθιος Δημουλάς

Ευχαριστίες

Θα ήθελα να ευχαριστήσω την επιβλέπουσα της διπλωματικής μου εργασίας, την Λέκτορα Βιοχημείας κα Μαρία Τράπαλη για την συνεργασία και την βοήθειά της στην εκπόνηση της παρούσης εργασίας, καθώς και για την υποστηρικτική και ενθαρρυντική στάση που διατήρησε στο πέρας της συνεργασίας μας.

Ευχαριστώ, επίσης, και τα υπόλοιπα μέλη της τριμελούς επιτροπής, τον Επίκουρο Καθηγητή κ. Πέτρο Καρκαλούσο και την Επίκουρη Καθηγήτρια κα Χριστίνα Φούντζουλα για τις παρατηρήσεις τους που συνετέλεσαν στην ολοκλήρωση της εργασίας.

Αφιέρωσεις

Στην οικογένειά μου...

Περίληψη

Η παρούσα διπλωματική εργασία αποτελεί βιβλιογραφική ανασκόπηση και σκοπό έχει να εστιάσει στις βασικές αρχές του σακχαρώδους διαβήτη, της υπογονιμότητας, αλλά και της συσχέτισης αμφοτέρων. Πιο συγκεκριμένα, ο διαβήτης αποτελεί μείζον πρόβλημα της δημόσιας υγείας, με τον - σε υψηλά επίπεδα - επιπολασμό του να έχει την τάση διαρκούς αύξησης. Ο σακχαρώδης διαβήτης δεν αποτελεί μία ενιαία ασθένεια, αφού πρόκειται για μία γενετικά ετερογενή ομάδα διαταραχών με κοινό χαρακτηριστικό τη δυσανεξία στη γλυκόζη, που επηρεάζει εν γένει το ενδοκρινικό σύστημα. Παράλληλα, είναι γνωστό πως στους διαβητικούς ασθενείς αναπαραγωγικής ηλικίας παρουσιάζεται υπογονιμότητα με μεγάλη συχνότητα. Οι δυσμενείς επιδράσεις του σακχαρώδους διαβήτη στην αναπαραγωγική λειτουργία και οι γενικότερες επιπτώσεις διαφαίνονται από τον αυξημένο επιπολασμό της υπογονιμότητας. Παράλληλα, παρατηρείται πως οι γυναίκες με σακχαρώδη διαβήτη (όλων των τύπων), στη διάρκεια της κύησης διατρέχουν αρκετούς κινδύνους, ανάμεσα στους οποίους συγκαταλέγεται και η προεκλαμψία. Ο κίνδυνος αφορά και στα έμβρυα.

Η θεραπεία της υπογονιμότητας, που οφείλεται στο διαβήτη, διακρίνεται σε δύο στάδια. Ειδικότερα, το πρώτο αφορά στην αντιμετώπιση του ΣΔ μέσω της χορήγησης φαρμακευτικής αγωγής, όπως είναι η εξωγενής ινσουλίνη, του υγιεινού τρόπου ζωής και της άθλησης. Στο δεύτερο στάδιο εντάσσεται η αντιμετώπιση των συνεπειών του ΣΔ μέσω αντιοξειδωτικής θεραπείας, της θεραπείας διαβητικής νευροπάθειας και της τεχνολογίας υποβοηθούμενης αναπαραγωγής.

Η παρούσα ανασκόπηση, λοιπόν, στοχεύει να αναδείξει την συσχέτιση του σακχαρώδους διαβήτη και της υπογονιμότητας, με εκτενέστερη αναφορά να γίνεται στα επιμέρους κεφάλαια

Λέξεις κλειδιά: σακχαρώδης διαβήτης, υπογονιμότητα, ΣΔ και υπογονιμότητα, ανδρικός παράγοντας, γυναικείος παράγοντας

Abstract

This thesis is a review and aims to focus on the basic principles of diabetes mellitus, infertility and the correlation of both. More specifically, diabetes is a major public health problem, with an increased prevalence and a tendency of continuous increase. Diabetes mellitus is not a single disease, as it is a genetically heterogeneous group of disorders with a common feature of glucose intolerance that generally affects the endocrine system. At the same time, it is known that a high incidence of infertility occurs in diabetic patients of reproductive age. The adverse effects of diabetes mellitus on reproductive function and the more general implications are evident from the increased prevalence of infertility. At the same time, it has been observed that women with DM (all types) are exposed to several risks during pregnancy, including pre-eclampsia. The risk also affects the fetus.

The treatment of infertility due to DM is divided into two stages. In particular, the first stage involves the treatment of DM through the administration of medication, such as exogenous insulin, a healthy lifestyle and exercise. The second stage involves addressing the consequences of DM through antioxidant therapy, diabetic neuropathy treatment and assisted reproductive technology.

This review, therefore, aims to highlight the association between diabetes mellitus and infertility, with more extensive discussion in each chapter.

Key words: diabetes mellitus, infertility, DM and infertility, male factor, female factor

Περιεχόμενα

Δήλωση συγγραφέα προπτυχιακής διπλωματικής εργασίας.....	iv
Ευχαριστίες	v
Αφιερώσεις	vi
Περίληψη	viii
Abstract	ix
Συνομογραφίες	xiii
Πρόλογος.....	1
Κεφάλαιο 1. ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ	3
1.1. Συστήματα ταξινόμησης διαβήτη	4
1.1.1 Σκοπός ενός συστήματος ταξινόμησης για τον διαβήτη	4
1.1.2 Αποφάσεις κλινικής φροντίδας.....	4
1.1.3 Αιτιοπαθολογία	5
1.1.4 Επιδημιολογικές μελέτες	5
1.2 Ταξινόμηση του σακχαρώδους διαβήτη	6
1.2.1 Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 1 (ΣΔτ1)	8
1.2.2 Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2 (ΣΔτ2)	9
1.2.3 Σακχαρώδης Διαβήτης Κύησης (ΣΔΚ).....	9
1.2.4 Άλλοι Τύποι Σακχαρώδους Διαβήτη	10
1.3 Διαγνωστικές εξετάσεις για τον διαβήτη	10
1.3.1 Γλυκόζη πλάσματος νηστείας και γλυκόζη πλάσματος 2 ωρών	12
1.3.2 Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA1c).....	12
1.4 Διάγνωση	14
Κεφάλαιο 2. ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ	15
2.1 Επιδημιολογία της υπογονιμότητας	15
2.2 Υπογονιμότητα και δημογραφικά στοιχεία	16

2.3 Παράγοντες που επηρεάζουν τη γονιμότητα και των δύο φύλων.....	16
2.3.1 Υπογοναδοτροφικός υπογοναδισμός	16
2.3.2 Υπερπρολακτιναιμία	17
2.3.3 Διαταραχές της ακτινωτής λειτουργίας	17
2.3.4 Κυστική ίνωση (CF)	18
2.3.5 Λοίμωξη	18
2.3.6 Συστηματικές ασθένειες	18
2.3.7 Παράγοντες/ασθένειες που σχετίζονται με τον τρόπο ζωής	19
2.4 Γυναικείος παράγοντας υπογονιμότητας	21
2.4.1 Πρόωρη ωθηκική ανεπάρκεια (POI)	21
2.4.2 Σύνδρομο πολυκυστικών ωθηκών (PCOS).....	22
2.4.3 Ενδομητρίωση	23
2.4.4 Ινομύωματα.....	23
2.4.5 Πολύποδες του ενδομητρίου	24
2.5 Ανδρικός παράγοντας υπογονιμότητας.....	24
2.5.1 Δυσλειτουργία των όρχεων.....	24
2.5.2 Μετα-ορχική βλάβη.....	26
2.5.3 Ποιότητα σπέρματος.....	27
2.6 Χημικές ουσίες που επηρεάζουν το ενδοκρινικό σύστημα	27
Κεφάλαιο 3. Ο ΣΔ ΣΤΗΝ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ	29
3.1 Ο διαβήτης στην ανδρική υπογονιμότητα.....	29
3.1.1. Επιδράσεις στη σπερματογένεση: ο ρόλος της ενδοκρινικής διαταραχής	30
3.1.2. Επίδραση στις παραμέτρους του σπέρματος: ο ρόλος του οξειδωτικού στρες (OS) και των τελικών προϊόντων προηγμένης γλυκοζυλίωσης (AGEs).....	32
3.1.3. Διαβητική νευροπάθεια (Diabetic neuropathy)	35
3.2 Ο διαβήτης στην γυναικεία υπογονιμότητα	37

3.2.1 Ο ΣΔτ1 στην γυναικεία γονιμότητα	37
3.2.2 Ο ΣΔτ2 στην γυναικεία γονιμότητα	38
3.2.3 ΣΔ τύπου 1 & 2 και αναπαραγωγική ικανότητα	38
3.2.4 Εμμηναρχή & έμμηνος κύκλος Διαταραχές στον διαβήτη τύπου 1	39
3.2.5 Υποθαλαμική ανωορρηξία & ΣΔτ1	40
3.2.6 Συσχέτιση μεταξύ ΣΔτ2 και γονιμότητας	41
Κεφάλαιο 4. ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ ΣΕ ΓΥΝΑΙΚΕΣ ΜΕ ΣΔΤ1 ΚΑΙ ΣΔΤ2	43
4.1 Απώλεια της κύησης.....	43
4.2 Προεκλαμψία	44
Κεφάλαιο 5. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑΣ ΠΟΥ ΠΡΟΚΑΛΕΙΤΑΙ ΑΠΟ ΔΙΑΒΗΤΗ	46
5.1. Θεραπευτική αντιμετώπιση του ΣΔ	46
5.1.1. Η θεραπεία στον ΣΔ τύπου1	46
5.1.2. Η θεραπεία στον ΣΔτ2	46
5.2. Αντιμετώπιση των συνεπειών του ΣΔ	47
5.2.1. Αντιοξειδωτική θεραπεία.....	47
5.2.2. Τεχνολογία Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής (ART)	47
5.2.3. Θεραπεία της διαβητικής νευροπάθειας.....	48
Συμπεράσματα	49
Αναφορές.....	51

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
ΑΝΣ	Autonomus Neural System	Αυτόνομο Νευρικό Σύστημα
2h-PG	2hours Plasma Glucose	Γλυκόζη Πλάσματος 2 ωρών
AGEs	Advanced Glycation End products	Τελικά Προϊόντα Προηγμένης Γλυκοζυλίωσης
AMH	Anti-Müllerian Hormone	Αντιμυλλέριος Ορμόνη
AR	Acrosome Reaction	Ακροσωμική Αντίδραση
ART	Assisted Reproductive Technology	Τεχνολογία Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής
AZF	Azoospermia Factor	Παράγων Αζωοσπερμίας
CF	Cystic Fibrosis	Κυστική Ίνωση
CVD	Cardiovascular Disease	Καρδιαγγειακή Νόσος
DKA	Diabetic Ketoacidosis	Διαβητική Κετοξέωση
ED	Erectile Dysfunction	Στυτική Δυσλειτουργία
EDCs	Endocrine Disrupting Compounds	Ενδοκρινικές Διαταρακτικές Ενώσεις
FPG	Fasting Plasma Glucose	Γλυκόζη Πλάσματος Νηστείας
FSH	Follicle Stimulation Hormone	Ωοθυλακιοτρόπος Ορμόνη
GnRH	Gonadotropin Releasing Hormone	Εκκριτική Ορμόνη Γοναδοτροπινών
HbA1c	Hemoglobin A1c	Γλυκοζυλιωμένη Αιμοσφαιρίνη
ICSI	Intracytoplasmic Spermic Injection	Ενδοκυτταροπλάσματική Έγχυση Σπέρματος
IFG	Impaired Glucose Tolerance	Διαταραγμένη Γλυκόζη Νηστείας
IGFBP-1	Insulin-like Growth Factor Blinding Protein-1	Πρωτεΐνη-1 που συνδέει τον παράγοντα ανάπτυξης που μοιάζει με ινσουλίνη
IGT	Impaired Glucose Tolerance	Διαταραγμένη Ανοχή Γλυκόζης
IVF	In Vitro Fertilization	Εξωσωματική Γονιμοποίηση
LADA	Latent Autoimmune Diabetes in Adults	Λανθάνων Αυτοάνοσος Διαβήτης των Ενηλίκων
LH	Luteinizing Hormone	Ωχρινοτρόπος Ορμόνη
OGGT	Oral Glucose Tolerance Test	Δοκιμή Ανοχής Γλυκόζης από το στόμα
OS	Oxidative Stress	Οξειδωτικό Στρες
PCD	Primary Ciliary Dyskinesia	Πρωτοπαθής Ακτινωτή Δυσκινησία
PCOS	Polycystic Ovary Syndrome	Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών
PG	Plasma Glucose	Γλυκόζη Πλάσματος
POI	Primary Ovarian Insufficiency	Πρώρη Ωοθηκική Ανεπάρκεια
RAGE	Receptors for Advanced Glycated End products	Υποδοχείς για Προηγμένα Γλυκοζυλιωμένα Τελικά Προϊόντα
ROS	Reactive Oxygen Species	Δραστικές Μορφές Οξυγόνου
SFR	Standardized Fertility Ratio	Τυποποιημένος Λόγος Γονιμότητας
TAC	Total Antioxidant Capacity	Συνολική Αντιοξειδωτική Ικανότητα
TNF-a	Tumor Necrosis Factor alpha	Παράγων Νέκρωσης Όγκων Άλφα

Πρόλογος

Ο διαβήτης στις μέρες μας αποτελεί μείζον πρόβλημα της δημόσιας υγείας που πλησιάζει τις διαστάσεις επιδημίας σε παγκόσμιο επίπεδο. Ακόμη, ο επιπολασμός των χρόνιων, μη μεταδοτικών ασθενειών αυξάνεται παγκοσμίως με ανησυχητικό ρυθμό.

Σήμερα, περισσότεροι από 1,7 δισεκατομμύρια ενήλικες παγκοσμίως είναι υπέρβαροι, με 312 εκατομμύρια από αυτούς να είναι παχύσαρκοι. Εκτός αυτού, υπογραμμίζεται πως τουλάχιστον 155 εκατομμύρια του παιδικού πληθυσμού είναι υπέρβαρο ή παχύσαρκο. Κάτι που υποδεικνύει πως μία επιδημία διαβήτη βρίσκεται σε εξέλιξη (Tabish 2007).

Ο επιπολασμός του διαβήτη αυξάνεται δραματικά, με μία εκτίμηση με την οποία φαίνεται πως ο παγκόσμιος επιπολασμός θα αυξηθεί κατά περισσότερο από 50% μέχρι το 2030 (Raffel and Goodarzi 2014).

Ανησυχία συνιστά το γεγονός ότι μεγάλο μέρος της αύξησης διαβήτη πρόκειται να συμβεί στις αναπτυσσόμενες χώρες, καθώς επίσης και το ότι υπάρχει αυξανόμενη συχνότητα εμφάνισης διαβήτη Τύπου 2 σε νεαρές ηλικίες, συμπεριλαμβανομένων παχύσαρκων παιδιών, ακόμα και πριν την εφηβική ηλικία. Στις ανεπτυγμένες χώρες τα περισσότερα άτομα με διαβήτη είναι σε μεγάλη ηλικία (υπερήλικες). Στις αναπτυσσόμενες χώρες, αυτοί που προσβάλλονται με μεγαλύτερη συχνότητα είναι σε παραγωγική ηλικία, δηλαδή μεταξύ των 35 και 64 ετών (Tabish 2007).

Είναι σαφώς διαπιστωμένο ότι ο σακχαρώδης διαβήτης δεν είναι μία ενιαία ασθένεια. Πρόκειται για μια γενετικά ετερογενή ομάδα διαταραχών που έχουν ως κοινό χαρακτηριστικό τη δυσανεξία στη γλυκόζη, και επηρεάζει εν γένει το ενδοκρινικό σύστημα.

Συγχρόνως, είναι γνωστή η αυξημένη συχνότητα υπογονιμότητας σε διαβητικούς ασθενείς αναπαραγωγικής ηλικίας, αφού, όπως παρατηρείται, ένα μεγάλο ποσοστό ζευγαριών αντιμετωπίζει σοβαρές δυσκολίες στην γονιμοποίηση. Στον ανδρικό παράγοντα αποδίδεται μεγάλο μέρος της ευθύνης (σχεδόν οι μισές περιπτώσεις) (Basmatzou and Hatziveis 2016). Παρόλα αυτά, οι μηχανισμοί με τους οποίους ο ΣΔ προκαλεί την ανδρική υπογονιμότητα δεν έχουν πλήρως εξηγηθεί ακόμα (Condorelli, La Vignera and Mongioi 2018).

Από τα προαναφερθέντα προκύπτει η ανάγκη να συλλεχθούν νέα δεδομένα και εξελίξεις που αφορούν τον Σακχαρώδη Διαβήτη και την συσχέτιση του με την υπογονιμότητα, θέμα που παρουσιάζει οξύ ενδιαφέρον, λόγω και της ευρείας εμφάνισής της στην σύγχρονη πραγματικότητα.

Τέλος, η παρούσα διπλωματική εργασία, με θέμα “Σακχαρώδης Διαβήτης και Υπογονιμότητα”, η οποία αποτελεί μία βιβλιογραφική ανασκόπηση, θα εστιάσει σε βασικές αρχές του Σακχαρώδους Διαβήτη, της υπογονιμότητας, αλλά και της συσχέτισης των δύο. Ενώ, θα αναπτυχθεί τόσο ο γυναικείος, όσο και ο ανδρικός παράγοντας της υπογονιμότητας.

Κεφάλαιο 1. ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ

Ο σακχαρώδης διαβήτης καθορίζεται από μεταβολικές διαταραχές που χαρακτηρίζονται από την παρουσία και την αναγνώριση υπεργλυκαιμίας όταν εκλείπει η θεραπεία. Οι ετερογενείς αιτιολογίες περιλαμβάνουν ελαττώματα στην έκκριση ινσουλίνης ή τη δράση της ή και τα δύο, και διαταραχές στο μεταβολισμό των υδατανθράκων, του λίπους και των πρωτεϊνών. Οι μακροπρόθεσμες ειδικές επιδράσεις του διαβήτη περιλαμβάνουν, αλλά δεν περιορίζονται σε, αμφιβληστροειδοπάθεια, νεφροπάθεια και νευροπάθεια. Τα άτομα με διαβήτη διατρέχουν επίσης αυξημένο κίνδυνο για άλλες ασθένειες, όπως η καρδιά, η περιφερική αρτηριακή και εγκεφαλοαγγειακή νόσος, η παχυσαρκία, ο καταρράκτης, η στυτική δυσλειτουργία και η μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος. Ιδιαίτερο κίνδυνο ενέχουν και ορισμένες μολυσματικές ασθένειες, όπως η φυματίωση (WHO 2019).

Χαρακτηριστικά συμπτώματα που εμφανίζονται στον ΣΔ είναι η δίψα, η πολουρία, η θολή όραση και η μείωση του βάρους. Δεν είναι σπάνιο να παρατηρούνται μολύνσεις από ζυμομύκητες στα γεννητικά όργανα. Στις σοβαρότερες κλινικές εκδηλώσεις συγκαταλέγονται η κετοξέωση ή μια μη κετωτική υπεροσμωτική κατάσταση, η οποία δύναται να προκαλέσει αφυδάτωση, κώμα ή ακόμη και θάνατο ελλείψει αποτελεσματικής θεραπείας. Παρόλα αυτά, στο ΣΔτ2 τις πλείστες περιπτώσεις η συμπτωματολογία δεν είναι σοβαρή ή μπορεί και να μην υπάρχει λόγω αργής επιδείνωσης της υπεργλυκαιμίας. Έτσι, σε έλλειψη βιοχημικού ελέγχου δεν αποκλείεται η επαρκής υπεργλυκαιμία να δημιουργήσει παθολογικές, αλλά, και λειτουργικές αλλαγές, εφόσον επιμένει για μεγάλο χρονικό διάστημα πριν την διάγνωση, και τελικά συντελεί στην εμφάνιση επιπλοκών κατά την διάγνωση. Φαίνεται πως σε ένα μεγάλο ποσοστό περιστατικών - περίπου 30-80%, αναλόγως της χώρας - μένει αδιάγνωστο (WHO 2019).

Πολύ σημαντικό είναι να αναφερθεί πως η διάγνωση του ΣΔ δεν διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στους ασθενείς μόνο για την υγεία τους, αλλά είναι καθοριστικής σημασίας λόγω του δυνητικού «στίγματος», το οποίο ίσως επακολουθήσει η διάγνωση του ΣΔ. Αυτό δικαιολογείται, καθώς μπορεί να επηρεαστεί τόσο η απασχόληση, όσο η υγεία αλλά και η ασφάλιση ζωής, η κατάσταση οδήγησης, οι διάφορες κοινωνικές ευκαιρίες, με όποιες συνέπειες συνεπάγονται σε ανθρώπινο επίπεδο (WHO 2019).

1.1. Συστήματα ταξινόμησης διαβήτη

1.1.1 Σκοπός ενός συστήματος ταξινόμησης για τον διαβήτη

Το κοινό χαρακτηριστικό που καθορίζει τους υποτύπους του ΣΔ είναι η υπεργλυκαιμία. Ωστόσο, τα αίτια, οι παθογενετικοί μηχανισμοί, το ιστορικό, αλλά και η θεραπευτική αντιμετώπιση του κάθε τύπου είναι διαφορετικά. Ιδανικά, κάθε τύπος ορίζεται από συγκεκριμένα χαρακτηριστικά γνωρίσματα, ειδικά και μοναδικά γι' αυτόν. Όμως, κάποιου τύπου του ΣΔ δεν είναι εύκολο να ταξινομηθούν (American Diabetes Association 2021).

Τρεις είναι οι κυριότεροι λόγοι της ευρείας χρήσης των συστημάτων ταξινόμησης του ΣΔ:

- i. Οδηγούν σε αποφάσεις για την κλινική φροντίδα
- ii. Διεγείρουν την έρευνα στην αιτιοπαθολογία
- iii. Παρέχουν την βάση επιδημιολογικών ερευνών

Και οι τρεις πρωταρχικοί στόχοι θα πρέπει να μπορούν να επιτευχθούν με την βοήθεια των συστημάτων ταξινόμησης, όμως τα κενά στην κατανόηση της αιτιολογίας του ΣΔ είναι αρκετά και η τριπλή εκπλήρωση ακόμα δεν μπορεί να επιτευχθεί με την υπάρχουσα ταξινόμηση (American Diabetes Association 2021).

1.1.2 Αποφάσεις κλινικής φροντίδας

Ιδιαίτερα σημαντική κρίνεται η υποκατηγοριοποίηση του ΣΔ τόσο διαγνωστικά, όσο και θεραπευτικά, στην καθοδήγηση των ασθενών και τη λήψη των θεραπευτικών αποφάσεων, όταν ο γλυκαιμικός έλεγχος δεν κρίνεται ικανοποιητικός. Μία εσφαλμένη θεραπευτική απόφαση θα μπορούσε να θέσει σε κίνδυνο ένα άτομο να αναπτύξει διαβητική κετοξέωση (diabetic ketoacidosis - DKA) ή να οδηγήσει σε περιττή θεραπεία με ινσουλίνη στην περίπτωση ορισμένων μορφών μονογονιδιακού διαβήτη. Ο φαινότυπος τόσο του ΣΔτ1 (υπέρβαροι ή παχύσαρκοι) όσο και του ΣΔτ2 (νεότεροι, φυσιολογικού βάρους) έχουν αλλάξει με την πάροδο του χρόνου και συμβάλλει στην αυξανόμενη δυσκολία των κλινικών ιατρών να ταξινομήσουν τους τύπους διαβήτη (American Diabetes Association 2021).

1.1.3 Αιτιοπαθολογία

Τα προβλήματα στην αντίσταση και έκκριση της ινσουλίνης περιγράφουν αδρά την αιτιολογία και την παθογένεια του ΣΔ, όμως οι υποκείμενες ειδικές ανωμαλίες δεν είναι ιδιαίτερα κατανοητές και συγχρόνως διακρίνονται από πολυπλοκότητα. Παρότι κάποιες ειδικές ανωμαλίες έχουν βρεθεί (π.χ. προβλήματα στην έκκριση ινσουλίνης από γενετικές ανωμαλίες), παραμένει δύσκολη υπόθεση ο καθορισμός των μηχανισμών οι οποίοι ορίζουν τις κοινές μορφές διαβήτη, αφού είναι φανερό πλέον η σύνθετη αλληλεπίδραση γενετικών, επιγενετικών, πρωτεωμικών και μεταβολικών διαδικασιών. Εφόσον προσδιοριστούν αυτές οι ανωμαλίες θα ενισχυθεί η κατανόηση όχι μόνο των υποκειμένων μηχανισμών του ΣΔ, αλλά και της θεραπείας αυτού. Οι γνώσεις μας σχετικά με αυτές τις πολύπλοκες ανωμαλίες, όμως, παραμένουν περιορισμένες εμποδίζοντας την ανάπτυξη και εξέλιξη ενός πρακτικού και χρήσιμου συστήματος ταξινόμησης του ΣΔ (American Diabetes Association 2021).

1.1.4 Επιδημιολογικές μελέτες

Στις περισσότερες επιδημιολογικές μελέτες γίνεται αναφορά του συνολικού επιπολασμού του ΣΔ, χωρίς όμως να διακρίνονται οι υπότυποι, ενώ είναι γνωστή η αξία μιας υποτυποποίησης στις έρευνες αυτές. Χρησιμοποιώντας όλες τις διαθέσιμες κλινικές πληροφορίες μπορεί να πραγματοποιηθεί η υποκατηγοριοποίηση μεταξύ του ΣΔτ1 και του ΣΔτ2. Σε αρκετές μελέτες γίνεται αναφορά στον πληθυσμιακό επιπολασμό και των υπολοίπων μορφών διαβήτη, όπως και του μονογονιδιακού διαβήτη και του διαβήτη που οφείλεται σε παγκρεατική νόσο. Η ταξινόμηση του τύπου διαβήτη είναι ιδιαίτερα σημαντική για τη συχνότητα εμφάνισης και τις μελέτες για τις επιπλοκές που σχετίζονται με τον διαβήτη.

1.2 Ταξινόμηση του σακχαρώδους διαβήτη

Η ταξινόμηση του Σακχαρώδους Διαβήτη μπορεί να γίνει στις εξής γενικές κατηγορίες:

- i. Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 1 - ΣΔτ1 (προκαλείται από αυτοάνοση καταστροφή των β-κυττάρων, η οποία συνήθως οδηγεί σε απόλυτη ανεπάρκεια ινσουλίνης)
- ii. Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2 - ΣΔτ2 (λόγω προοδευτικής απώλειας επαρκούς έκκρισης ινσουλίνης από τα β-κύτταρα - συχνά στο πλαίσιο αντίστασης στην ινσουλίνη)
- iii. Σακχαρώδης Διαβήτης Κύησης - ΣΔΚ (η διάγνωση τίθεται στο 2ο ή 3ο τρίμηνο της κύησης, χωρίς εμφανή διαβήτη πριν από την εγκυμοσύνη)
- iv. Ειδικοί τύποι διαβήτη που οφείλονται σε άλλα αίτια, π.χ. μονογονιδιακά σύνδρομα διαβήτη (όπως ο νεογνικός διαβήτης και ο διαβήτης ωρίμανσης των νέων), ασθένειες του παγκρέατος (όπως η κυστική ίνωση και η παγκρεατίτιδα), και φαρμακευτικές ή χημικά επαγόμενος διαβήτης (όπως με τη χρήση γλυκοκορτικοειδών, στη θεραπεία της HIV/AIDS, ή μετά από μεταμόσχευση οργάνων)

Ο ΣΔτ1 και ο ΣΔτ2 είναι ετερογενείς ασθένειες στις οποίες η κλινική εικόνα και η εξέλιξη της νόσου μπορεί να διαφέρουν σημαντικά. Για τον καθορισμό της θεραπευτικής αντιμετώπισης κρίνεται σημαντική η ταξινόμηση, όμως σε κάποια άτομα είναι δύσκολη η σαφής ταξινόμηση ως ασθενείς ΣΔτ1 ή ΣΔτ2 κατά τη στιγμή της διάγνωσης. Οι κλασικές θεωρήσεις πως ο ΣΔτ2 εμφανίζεται μόνο στους ενήλικες, ενώ ο ΣΔτ1 μόνο στην παιδική ηλικία δεν διακρίνονται πλέον από ακρίβεια, αφού και οι δύο τύποι εμφανίζονται και στις δύο αυτές ομάδες. Τα παιδιά με διαβήτη τύπου 1 παρουσιάζουν συνήθως τα χαρακτηριστικά συμπτώματα της πολουρίας/πολυδιψίας και περίπου το ένα τρίτο παρουσιάζει διαβητική κετοξέωση (diabetic ketoacidosis - DKA). Η έναρξη του ΣΔτ1 μπορεί να είναι πιο μεταβλητή στους ενήλικες, μπορεί να μην παρουσιάζουν τα κλασικά συμπτώματα που παρατηρούνται στα παιδιά και μπορεί να παρουσιάζουν προσωρινή ύφεση από την ανάγκη για ινσουλίνη. Ορισμένες φορές, άτομα με ΣΔτ2 ενδέχεται να παρουσιάσουν διαβητική κετοξέωση, κυρίως σε εθνικές μειονότητες. Είναι σημαντικό να συνειδητοποιήσει ο πάροχος ότι η ταξινόμηση του τύπου διαβήτη δεν είναι πάντα απλή κατά την παρουσίαση και ότι η λανθασμένη διάγνωση είναι συχνή (π.χ. ενήλικες με ΣΔτ1

που διαγιγνώσκονται λανθασμένα ως πάσχοντες από ΣΔτ2, άτομα με διαβήτη ωριμότητας των νέων που διαγιγνώσκονται λανθασμένα ως πάσχοντες από ΣΔτ1 κ.λπ.). Η διάγνωση με την πάροδο του χρόνου είναι πιο εμφανής, παρά τις δυσκολίες στην διάκριση του τύπου ΣΔ στην έναρξη, λόγω της εμφάνισης των διαφορετικών τύπων σε όλες τις ηλικιακές ομάδες (American Diabetes Association 2021).

Οι διάφορες γενετικές και περιβαλλοντικές πτυχές μπορούν να οδηγήσουν σε προοδευτική απώλεια της μάζας και/ή της λειτουργίας των β-κυττάρων, η οποία εκδηλώνεται κλινικά ως υπεργλυκαιμία εξίσου στον ΣΔτ1 και στον ΣΔτ2. Κατά την εμφάνιση της υπεργλυκαιμίας, οι ασθενείς - ανεξαρτήτως του τύπου ΣΔ - διατρέχουν τον κίνδυνο ανάπτυξης των ίδιων χρόνιων επιπλοκών, παρά την διαφορά που ενδέχεται να παρατηρηθεί στον ρυθμό εξέλιξης. Μελλοντικά, θα απαιτείται καλύτερος χαρακτηρισμός των πολλών μονοπατιών που οδηγούν στην καταστροφή ή τη δυσλειτουργία των β-κυττάρων, ούτως ώστε να είναι εφικτό να προσδιοριστούν εξατομικευμένες θεραπείες του ΣΔ (American Diabetes Association 2021).

Στον ΣΔτ1 είναι πιο ανεπτυγμένος ο χαρακτηρισμός της υποκείμενης παθοφυσιολογίας, σε σχέση με τον ΣΔτ2. Καθίσταται σαφές πλέον από έρευνες σε συγγενείς α' βαθμού ασθενών με ΣΔτ1 πως η επίμονη παρουσία δύο ή περισσότερων αυτοαντισωμάτων νησιδίων αποτελεί σχεδόν βέβαιο προγνωστικό παράγοντα κλινικής υπεργλυκαιμίας και διαβήτη. Η ηλικία κατά την πρώτη ανίχνευση αυτοαντισωμάτων, ο αριθμός, η ειδικότητα και ο τίτλος αυτών καθορίζει και τον ρυθμό εξέλιξης. Η διάγνωση του διαβήτη είναι εφικτή νωρίτερα από την εμφάνιση διαβητικής κετοξέωσης από τα επίπεδα της γλυκόζης και της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c), καθότι αυξάνονται πολύ πριν απ' την κλινική εμφάνιση του διαβήτη. Ο προσδιορισμός τριών διακριτών σταδίων του ΣΔτ1 (**Βλ. Πίνακας 1**) χρησιμεύει ως πλαίσιο για μελλοντική έρευνα, αλλά και στην λήψη ρυθμιστικών αποφάσεων. Υπάρχει συζήτηση σχετικά με το αν ο αργά εξελισσόμενος αυτοάνοσος διαβήτης με έναρξη σε ενήλικες θα πρέπει να ονομάζεται λανθάνων αυτοάνοσος διαβήτης των ενηλίκων (LADA) ή αν η κλινική προτεραιότητα είναι η συνειδητοποίηση ότι η αργή αυτοάνοση καταστροφή των β-κυττάρων σημαίνει ότι μπορεί να υπάρχει μακρά διάρκεια οριακής ικανότητας έκκρισης ινσουλίνης. Στην κατηγορία του ΣΔτ1 περιλαμβάνονται όλες οι μορφές διαβήτη που μεσολαβούνται από την αυτοάνοση καταστροφή των β-κυττάρων, για τους σκοπούς της παρούσας ταξινόμησης (American Diabetes Association 2021).

Πίνακας 1. Σταδιοποίηση ΣΔτ1.

	Στάδιο 1	Στάδιο 2	Στάδιο 3
Χαρακτηριστικά	- Αυτοανοσία - Νορμογλυκαιμία - Ασυμπτωματικός	- Αυτοανοσία - Δυσγλυκαιμία - Ασυμπτωματικός	- Νεοεμφανιζόμενη υπεργλυκαιμία - Συμπτωματικός
Διαγνωστικά κριτήρια	- Πολλαπλά Αντισώματα - Απουσία IGT ή IFG	- Πολλαπλά αντισώματα - Δυσγλυκαιμία: IFG ή/και IGT - FPG: 100-125 mg/dL - 2-h PG: 140-199 mg/dL - HbA1c: 5.7-6.4%	- Κλινικά συμπτώματα - ΣΔ με τυποποιημένα κριτήρια

1.2.1 Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 1 (ΣΔτ1)

Ο ΣΔτ1 προκαλείται από την αυτοάνοση καταστροφή των παγκρεατικών κυττάρων, τα οποία παράγουν την ινσουλίνη (β-κύτταρα). Την τυπική συμπτωματολογία του ΣΔτ1 αποτελούν η κλασική τριάδα των πολυδιψία, πολυφαγία και πολυουρία. Συνήθως η διάγνωση της νόσου γίνεται σε άτομα παιδικής και εφηβικής ηλικίας, όπου τις περισσότερες φορές παρατηρείται εμφάνιση συνδυασμού των παραπάνω συμπτωμάτων, όπως και μία έντονη υπεργλυκαιμία, η οποία καθιστά αναγκαία την υποκατάσταση με εξωγενή ινσουλίνη εφ' όρου ζωής. Η μελέτη της παθογένειας του ΣΔτ1 βασίστηκε κυρίως σε δύο ζωικά μοντέλα της νόσου: Και τα δύο χαρακτηρίζονται από προοδευτική καταστροφή των β-κυττάρων με τη μεσολάβηση T-κυττάρων. Παρόλα αυτά, η δυνατότητα μεταφοράς αποτελεσμάτων που προέκυπταν περιορίζεται εξαιτίας των διαφορών μεταξύ των δύο μοντέλων (ανθρώπου - τρωκτικών). Η παρουσία των αυτοαντισωμάτων στον άνθρωπο κατά την στιγμή της διάγνωσης είχε παρουσία σε ένα ποσοστό 70-80%. Οι ανοσοκατασταλτικές και ανοσοπροστατευτικές προσεγγίσεις για την πρόληψη του ΣΔτ1 δεν είχαν ως αποτέλεσμα τη διατήρηση της λειτουργίας των β-κυττάρων ή έδρασαν μόνο προσωρινά. Στους ασθενείς με ΣΔτ1 αναπτύσσονται παγκρεατικές αλλοιώσεις, οι οποίες μπορεί να προκαλέσουν οξεία παγκρεατίτιδα με συσσώρευση λευκοκυττάρων. Από την νόσο επηρεάζονται όχι μόνο τα εξωκρινή, αλλά και τα ενδοκρινή στοιχεία του παγκρέατος (Katsarou, et al. 2017).

1.2.2 Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2 (ΣΔτ2)

Ο ΣΔτ2 παρουσιάζει αυξανόμενο επιπολασμό. Πλέον, πάνω από 370 εκ. άτομα παγκοσμίως, νοσούν από διαβήτη τύπου 2, ως επακόλουθο της διαρκώς αυξανόμενης συχνότητας εμφάνισης της παχυσαρκίας. Ο διαβήτης διαγιγνώσκεται από τα επίπεδα της γλυκόζης νηστείας δύο ωρών (2h-PG) μετά από τυποποιημένο φορτίο γλυκόζης από το στόμα (OGGT). Η διάκριση μεταξύ της διαταραγμένης γλυκόζης νηστείας και/ή διαταραγμένης ανοχής στην γλυκόζη προσδιορίζουν τον προδιαβήτη. Βέβαια, ο ΣΔτ2 θα πρέπει να θεωρείται ως ένα στάδιο νόσου με αυξανόμενη σοβαρότητα, όπου το μέγεθος της ανεπάρκειας των β-κυττάρων συνδέεται με σχέση εξάρτησης με τον βαθμό αύξησης της γλυκόζης πλάσματος. Η αντίσταση στην ινσουλίνη είναι ήδη καλά εδραιωμένη όταν υπάρχει διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη και η αύξηση της γλυκόζης, ακόμη και σε όλο το φυσιολογικό εύρος, οφείλεται στη συνεχή ελάττωση της λειτουργικότητας των β-κυττάρων. Σε κάποιες περιπτώσεις έχει αποδειχθεί πως η νόσος είναι κληρονομούμενη και, έτσι, άτομα με συγγενείς α' βαθμού που νοσούν από διαβήτη διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισής της. Αποδείχθηκε ότι η λειτουργία των β-κυττάρων είναι κληρονομική και ότι η λειτουργία των β-κυττάρων καθορίζει σε σημαντικό βαθμό τη δυσανεξία στη γλυκόζη και τον ΣΔτ2 σε διάφορες φυλετικές και εθνοτικές ομάδες. Σήμερα είναι γνωστό ότι η παθογένεια του ΣΔτ2 είναι ετερογενής και ότι στην ανάπτυξή της εμπλέκονται και άλλες διεργασίες εκτός από την αντίσταση στην ινσουλίνη και τη δυσλειτουργία των β-κυττάρων (Temidayo and du Plessis 2018).

1.2.3 Σακχαρώδης Διαβήτης Κύησης (ΣΔΚ)

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης Κύησης (ΣΔΚ) αποτελεί μία συχνή επιπλοκή της εγκυμοσύνης, στην διάρκεια της οποίας αναπτύσσεται αυθόρμητη υπεργλυκαιμία. Οι πιο πρόσφατες (2017) εκτιμήσεις της Διεθνούς Ομοσπονδίας Διαβήτη (International Diabetes Federation - IDF) υποστηρίζουν πως ο ΣΔΚ φαίνεται να επηρεάζει περίπου το 14% των κυήσεων παγκοσμίως και αντιπροσωπεύει περίπου 18 εκ. γεννήσεις το χρόνο. Το υπερβολικό βάρος (παχυσαρκία), η δυτικοποιημένη διατροφή και οι ελλείψεις μικροθρεπτικών συστατικών, η προχωρημένη ηλικία της μητέρας και το οικογενειακό ιστορικό αντίστασης στην ινσουλίνη και/ή διαβήτη συνιστούν τους παράγοντες κινδύνου. Ενώ ο ΣΔΚ συνήθως υποχωρεί μετά τον τοκετό, μπορεί να έχει μακροχρόνιες συνέπειες για την υγεία,

συμπεριλαμβανομένου του αυξημένου κινδύνου για ΣΔτ2 και καρδιαγγειακή νόσο (Cardiovascular Disease - CVD) στη μητέρα και μελλοντική παχυσαρκία, καρδιαγγειακή νόσο, ΣΔτ2 και/ή ΣΔΚ στο παιδί. Αυτό οδηγεί σε έναν αέναο διαγενεακό κύκλο παχυσαρκίας και διαβήτη, ο οποίος τελικά έχει αρνητική επιρροή στην υγεία του πληθυσμού στο σύνολό του. Προς το παρόν, δεν υπάρχει κάποια ευρέως αποδεκτή θεραπευτική αντιμετώπιση ή στρατηγική για την πρόληψη για τον ΣΔΚ, εκτός της παρέμβασης στον τρόπο ζωής μέσω της διατροφής και της άσκησης και περιστασιακά την ινσουλινοθεραπεία. Βέβαια, η ινσουλινοθεραπεία είναι περιορισμένης αποτελεσματικότητας, εξαιτίας της αντίστασης στην ινσουλίνη που συνήθως υπάρχει. Τα από του στόματος αντιδιαβητικά φάρμακα, όπως η γλυβουρίδη και η μετφορμίνη, αρχίζουν να αναπτύσσονται σημαντικά και οι δυνατότητές τους προμηνύουν καλές προοπτικές. Όμως, οι ανησυχίες σχετικά με την ασφάλειά τους μακροπρόθεσμα, τόσο για την μητέρα όσο και για το παιδί, δεν εκλείπουν. Εξού και αναζητούνται νέες θεραπείες που να είναι ασφαλείς, αποτελεσματικές και συγχρόνως εύκολα χορηγούμενες. Έτσι, για την ανάπτυξη τέτοιων θεραπειών, είναι απαιτούμενη η ενδελεχής κατανόηση της παθοφυσιολογίας του ΣΔΚ, της ρύθμισης της γλυκόζης κατά τη διάρκεια της φυσιολογικής εγκυμοσύνης, της ταξινόμησης του ΣΔΚ, των μορφών, των παραγόντων κινδύνου και, τέλος, τις συνέπειες του ΣΔΚ (Plows, et al. 2018).

1.2.4 Άλλοι Τύποι Σακχαρώδους Διαβήτη

- i. Εξωκρινείς παγκρεατικές παθήσεις (π.χ. παγκρεατίτιδα, κυστική ίνωση, αιμοχρωμάτωση)
- ii. Ενδοκρिनοπάθειες (π.χ. σύνδρομο Cushing, ακρομεγαλία, φαιοχρωμοκύττωμα)
- iii. Φαρμακευτικά-χημικά επαγόμενη (π.χ. γλυκοκορτικοειδή, νευροληπτικά, ιντερφερόνη άλφα, πενταμιδίνη)

1.3 Διαγνωστικές εξετάσεις για τον διαβήτη

Αυτήν τη στιγμή οι εξετάσεις που χρησιμοποιούνται στην διάγνωση του σακχαρώδους διαβήτη είναι τέσσερις. Σε αυτές περιλαμβάνονται οι εξής:

- i. Γλυκόζη πλάσματος νηστείας (FPG)

- ii. Γλυκόζη πλάσματος 2 ωρών – δοκιμασία ανοχής γλυκόζης (2h-PG σε OGTT)
- iii. Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA1c)
- iv. Τυχαία γλυκόζη πλάσματος (PG)

Άτομα με τιμές γλυκόζης πλάσματος νηστείας $\geq 7,0$ mmol/L (126 mg/dl), 2-h γλυκόζη πλάσματος μετά το φορτίο $\geq 11,1$ mmol/L (200 mg/dl) (5), HbA1c $\geq 6,5\%$ (48 mmol/mol) ή τυχαία γλυκόζη αίματος $\geq 11,1$ mmol/L (200 mg/dl) παρουσία σημείων και συμπτωμάτων θεωρείται ότι έχουν διαβήτη. Εάν ανιχνευθούν αυξημένες τιμές σε ασυμπτωματικά άτομα, συνιστάται η επανάληψη της δοκιμής, κατά προτίμηση με την ίδια δοκιμή, το συντομότερο δυνατό σε επόμενη ημέρα για επιβεβαίωση της διάγνωσης (WHO 2019).

Ο διαβήτης μπορεί να διαγνωστεί με βάση τα κριτήρια γλυκόζης πλάσματος, είτε με βάση τη γλυκόζη πλάσματος νηστείας (Fasting Plasma Glucose - FPG) ή την τιμή γλυκόζης πλάσματος 2 ωρών (2-h PG) κατά τη διάρκεια της δοκιμής ανοχής γλυκόζης από το στόμα (OGTT) 75g, ή τα κριτήρια της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c) (**Βλ. Πίνακα 3**) (American Diabetes Association 2021).

Γενικά, η FPG, η 2-h PG σε δοκιμασία ανοχής γλυκόζης (OGTT) 75 g, αλλά και η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη κρίνονται εξίσου βοηθητικές στον διαγνωστικό έλεγχο. Είναι σημαντικό να τονιστεί πως οι εξετάσεις δεν ανιχνεύουν απαραίτητα τον διαβήτη στα ίδια άτομα. Η αποτελεσματικότητα των παρεμβάσεων για την πρωτογενή πρόληψη του διαβήτη τύπου 2 έχει αποδειχθεί κυρίως σε άτομα που έχουν διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη (**IGT**) με ή χωρίς αυξημένη γλυκόζη νηστείας, όχι για άτομα με μεμονωμένη διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας (**IFG**) ή για άτομα με προδιαβήτη που ορίζονται από τα κριτήρια HbA1c (WHO 2019).

Αυτές οι εξετάσεις δύνανται να χρησιμοποιούνται τόσο για τον έλεγχο και τη διάγνωση του σακχαρώδους διαβήτη, αλλά και την ανίχνευση ασθενών με προδιαβήτη. Στα άτομα φαινομενικά χαμηλού κινδύνου η διάγνωση μπορεί να γίνει σε οποιοδήποτε σημείο του φάσματος κλινικών σεναρίων, δηλαδή άτομα που εξετάζονται βάσει της αξιολόγησης κινδύνου εμφάνισης διαβήτη, αλλά και σε συμπτωματικούς ασθενείς (American Diabetes Association 2021).

Πίνακας 2. Κριτήρια ορισμού προδιαβήτη.

FPG	100-125 mg/dL
ή	
2h PG (σε OGTT 75g γλυκόζης)	140-199 mg/dL
ή	
HbA1c	5.7-6.4%

1.3.1 Γλυκόζη πλάσματος νηστείας και γλυκόζη πλάσματος 2 ωρών

Η FPG και η PG 2 ωρών μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη διάγνωση του διαβήτη (Πίνακας 2.2). Παρόλα αυτά, δεν υπάρχει τέλεια συμφωνία μεταξύ των δύο κλινικών δοκιμών. Το ίδιο συμβαίνει και με την γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη και οποιαδήποτε από τις δύο δοκιμασίες που βασίζονται στην μέτρηση της γλυκόζης. Συγκριτικά με την γλυκόζη νηστείας και την γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη, η τιμή της γλυκόζης 2 ωρών φαίνεται να διαγιγνώσκει περισσότερα άτομα με προδιαβήτη και διαβήτη (American Diabetes Association 2021).

1.3.2 Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA1c)

Η διενέργεια της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης συνιστάται να γίνεται με πιστοποιημένες και τυποποιημένες από το NGSP μεθόδους ή από δοκιμασίες αναφοράς εγκεκριμένες από το DCCT (Diabetes Control and Complication Trial). Παρόλο που οι δοκιμασίες A1C σε σημεία περίθαλψης μπορεί να είναι πιστοποιημένες από το NGSP ή εγκεκριμένες από τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ για διάγνωση, δεν είναι πάντα υποχρεωτική η διενέργεια δοκιμών επάρκειας για την εκτέλεση της δοκιμασίας (American Diabetes Association 2021). Έτσι, οι POCs (Point-of-care) δοκιμασίες που είναι εγκεκριμένες για διαγνωστικούς σκοπούς θα πρέπει να διενεργούνται μόνο σε διαπιστευμένα και αδειοδοτημένα κέντρα για την εκτέλεση δοκιμασιών μέτριας έως υψηλής πολυπλοκότητας (Schnell, Crocker and Weng 2017).

Η HbA1c έχει περισσότερα πλεονεκτήματα σε σχέση με την γλυκόζη νηστείας και γλυκόζη 2 ωρών. Για παράδειγμα, έχει μεγαλύτερη ευκολία, καθώς δεν απαιτείται νηστεία. Συγχρόνως, διακρίνεται από μεγαλύτερη προ-αναλυτική σταθερότητα και λιγότερες ημερήσιες διαταραχές σε φάσεις στρες, δίαιτας ή ασθενείας. Βέβαια, τα πλεονεκτήματα αυτά μπορούν να αντισταθμίζονται από την χαμηλότερη ευαισθησία της

γλυκοζυλιωμένης στο καθορισμένο σημείο αποκοπής, το ακριβότερο κόστος, την περιορισμένη διαθεσιμότητά της σε κάποιες αναπτυσσόμενες περιοχές, και την ατελή συσχέτιση μεταξύ των HbA1c και της μέσης γλυκόζης σε ορισμένα άτομα. Σύμφωνα με τα δεδομένα της Εθνικής Έρευνας για την Υγεία και τη Διατροφή (NHANES) η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη με διαγνωστικό κατώφλι το 6,5% (48mmol/mol), διαγιγνώσκει περίπου το 30% των διαβητικών ασθενών που εντοπίζονται συνολικά με τη χρήση γλυκοζυλιωμένης, γλυκόζης νηστείας ή γλυκόζη 2 ωρών (American Diabetes Association 2021).

Όταν χρησιμοποιείται η A1C για τη διάγνωση του διαβήτη, είναι σημαντικό να αναγνωρίσουμε ότι η A1C είναι ένα έμμεσο μέτρο του μέσου όρου του αίματος επίπεδα γλυκόζης και να λαμβάνονται υπόψη άλλοι παράγοντες που μπορεί να επηρεάσουν την γλυκοζυλίωση της σφαιρίνης ανεξάρτητα από τη γλυκαιμία, όπως η αιμοκάθαρση, η εγκυμοσύνη, η θεραπεία του HIV, η ηλικία, η φυλή/εθνικότητα, η κατάσταση εγκυμοσύνης, το γενετικό υπόβαθρο και η αναιμία/αιμοσφαιρινοπάθειες (Wang and Hng 2021).

Πίνακας 3. Κριτήρια για την διάγνωση ΣΔ.

FPG \geq 126 mg/dL (7.0 mmol/L).	Ως νηστεία ορίζεται η έλλειψη θερμιδικής πρόσληψης για τουλάχιστον 8 ώρες.
ή	
2-h PG \geq 200 mg/dL σε OGGT.	Η δοκιμασία θα πρέπει να διενεργείται όπως περιγράφεται από τον ΠΟΥ, χρησιμοποιώντας ένα φορτίο γλυκόζης που περιέχει το ισοδύναμο 75g άνυδρης γλυκόζης διαλυμένης σε νερό.
ή	
HbA1c \geq 6.5% (48 mmol/mol).	Η εξέταση θα πρέπει να διενεργείται σε εργαστήριο που χρησιμοποιεί διαπιστευμένη μέθοδο από το NGSP και τυποποιημένη δοκιμή από το DCCT
ή	
Σε ασθενείς με τυπικά συμπτώματα υπεργλυκαιμίας ή υπεργλυκαιμικής κρίσης, τυχαία γλυκόζη πλάσματος \geq 200 mg/dL (11.1 mmol/L).	

1.4 Διάγνωση

Για να τεθεί διάγνωση του σακχαρώδους διαβήτη σε έναν ασθενή με κλασική συμπτωματολογία είναι αρκετή η μέτρηση της γλυκόζης πλάσματος, σε συνδυασμό με συμπτώματα υπεργλυκαιμίας ή/και υπεργλυκαιμικής κρίσης και μία τυχαία γλυκόζη πλάσματος >200 mg/dL (11.1 mmol/L). Στις περιπτώσεις αυτές, είναι σημαντικό να γνωρίζουμε το επίπεδο της γλυκόζης πλάσματος, καθώς εκτός από το ότι επιβεβαιώνει πως τα συμπτώματα οφείλονται στον ΣΔ, λειτουργεί βοηθητικά για την σωστή απόφαση διαχείρισης του εκάστοτε περιστατικού. Κάποιοι κλινικοί, ίσως, θέλουν να έχουν γνώση και της HbA1c ώστε να καθοριστεί το διάστημα που ο ασθενής έχει υπεργλυκαιμία. Στον Πίνακα ZZZ παρατίθενται τα κριτήρια που οδηγούν στην διάγνωση του ΣΔ (American Diabetes Association 2021).

Κεφάλαιο 2. ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ

Ως υπογονιμότητα ορίζεται η αδυναμία σύλληψης μετά από 1 έτος επαφών χωρίς προφύλαξη. Το ποσοστό των ζευγαριών που πάσχει από υπογονιμότητα ανέρχεται στο 15%, περίπου. Για το 50% των περιπτώσεων υπογόνιμων ζευγαριών, θεωρείται πως ευθύνεται ο ανδρικός παράγοντας. Στο 20% των περιπτώσεων υπογονιμότητας δρα ως μοναδικός παράγοντας, ενώ από κοινού με κάποιον γυναικείο παράγοντα υπογονιμότητας φαίνεται να συμβάλει σε ένα ποσοστό της τάξης του 30% των περιπτώσεων. Σύμφωνα με την πλειονότητα της βιβλιογραφίας, υποδηλώνεται συσχέτιση μεταξύ της ανδρικής υπογονιμότητας και μιας σειράς άλλων ιατρικών καταστάσεων, όπως ογκολογικές, καρδιαγγειακές, αυτοάνοσα και άλλα χρόνια νοσήματα. Η συσχέτιση αυτή δεν έχει προσδιοριστεί πλήρως, παραμένοντας κάπως ασαφής. Οι υποθέσεις σχετικά με τους μηχανισμούς περιλαμβάνουν παράγοντες γενετικούς, αναπτυξιακούς, αλλά και άλλους που συνδέονται με τον τρόπο ζωής. Στις επόμενες ενότητες ακολουθεί μία επισκόπηση σχετικά με τους παράγοντες που συνδέονται με την υπογονιμότητα, τόσο τους ανδρικούς όσο και τους γυναικείους (Choy and Eisenberg 2018).

2.1 Επιδημιολογία της υπογονιμότητας

Στις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, ο επιπολασμός της υπογονιμότητας εκτιμάται πως είναι στον δυτικό κόσμο 1 στα 7 ζευγάρια, και στις αναπτυσσόμενες χώρες 1 στα 4 ζευγάρια. Σε αρκετές περιοχές του κόσμου, όπως η Ν. Ασία, της Κεντρικής Ασίας, ορισμένες χώρες της υποσαχάριας Αφρικής, της Β. Αφρικής, της Μ. Ανατολής και της Κεντρικής και Ανατολικής Ευρώπης, τα ποσοστά της υπογονιμότητας φτάνουν μέχρι και το 30% (Vander Borgh and Wyns 2018).

Το 20 – 30% των περιπτώσεων υπογονιμότητας έχει διαπιστωθεί πως οφείλεται αποκλειστικά σε ανδρικό παράγοντα, όμως συνολικά συντελούν στο 50% των περιπτώσεων. Όμως, αυτά τα στοιχεία δεν αντιπροσωπεύουν όλες τις περιοχές του κόσμου με ακρίβεια. Έρευνες έχουν δείξει πως η ανδρική υπογονιμότητα είναι υψηλότερη στην Αφρική και την Κεντρική και Ανατολική Ευρώπη σε σύγκριση με την Β. Αμερική, την Αυστραλία, με τα ποσοστά να είναι 4,5-6%, 9% και 8-12%, αντίστοιχα. Εν ολίγοις, εκτιμάται πως η υπογονιμότητα επηρεάζει παγκοσμίως μεταξύ 8 και 12% των ζευγαριών αναπαραγωγικής ηλικίας (Agarwal, Mulgund, et al. 2015).

Η πιο κοινή και συχνά εμφανιζόμενη μορφή γυναικείας υπογονιμότητας σε παγκόσμιο επίπεδο είναι η δευτερογενής υπογονιμότητα. Έχει παρατηρηθεί πως η δευτερογενής υπογονιμότητα είναι συχνότερη σε περιοχές με μεγάλα ποσοστά μη ασφαλών αμβλώσεων και κακής φροντίδας μητρότητας, τα οποία οδηγούν ευθύνονται για λοιμώξεις μετά την άμβλωση και τη γέννα (Inhorn and Patrizio 2015).

2.2 Υπογονιμότητα και δημογραφικά στοιχεία

Η αύξηση ή η μείωση του πληθυσμού, αναμφισβήτητα, επηρεάζονται από την γονιμότητα, την υπογονιμότητα και, πιο συγκεκριμένα, τα ποσοστά γονιμότητας, δηλαδή τον μέσο αριθμό γεννήσεων ανά γυναίκα.

Οι περιοχές του κόσμου διαφέρουν σημαντικά ως προς τις δημογραφικές τους τάσεις, με ταχεία αύξηση του πληθυσμού και υψηλά ποσοστά γονιμότητας στις φτωχότερες χώρες, ιδίως σε ορισμένες χώρες της υποσαχάριας Αφρικής, ενώ η μείωση του πληθυσμού, η γήρανση και τα πολύ χαμηλά ποσοστά γονιμότητας αποτελούν θέμα ανησυχίας σε πολλές ανεπτυγμένες χώρες (Bongaarts 2015).

2.3 Παράγοντες που επηρεάζουν τη γονιμότητα και των δύο φύλων

2.3.1 Υπογοναδοτροφικός υπογοναδισμός

Ο υπογοναδοτροφικός υπογοναδισμός οδηγεί σε ανεπαρκή διέγερση των γονάδων από την ωχρινοτρόπο ορμόνη (LH) και την ορμόνη διέγερσης των ωοθυλακίων (FSH), είτε λόγω ανεπαρκούς/απουσίας έκκρισης της υποθαλαμικής γοναδοτροπίνης-επαναλυτικής ορμόνης (GnRH), είτε λόγω εξασθενημένης υπόφυσης. Η κύρια αιτία της ανεπάρκειας της GnRH είναι η αποτυχία της μετανάστευσης των εκκριτικών νευρώνων της GnRH στον πρόσθιο εγκέφαλο. Μπορεί να σχετίζεται με ανοσμία (σύνδρομο Kallmann- KS) ή όχι (νορμοσωμικός ιδιοπαθής υποθαλαμικός υπογοναδισμός). Η εμφάνιση του γενετικού κεντρικού υπογοναδισμού εμφανίζεται συχνότερα στους άνδρες απ' ότι στις γυναίκες. Το σύνδρομο Kallmann, ειδικότερα, έχει επιπολασμό 1 στα 500, με την υπεροχή των ανδρών να είναι σαφής (Vander Borgh and Wyns 2018).

2.3.2 Υπερπρολακτιναιμία

Η προλακτίνη αναστέλλει την έκκριση γοναδοτροφινών που οδηγεί σε ανωορρηξία. Στους άνδρες, η υπερπρολακτιναιμία προκαλεί χαμηλά επίπεδα τεστοστερόνης στον ορό, υπογονιμότητα και σεξουαλική δυσλειτουργία.

Σε μια μεγάλη σειρά ασθενών (1607) με υπερπρολακτιναιμία, η οποία αντιμετωπίστηκε με φαρμακευτική αγωγή, ο επιπολασμός υπολογίζεται να ήταν περίπου 10 ανά 100.000 στον ανδρικό πληθυσμό και 30 ανά 100.000 στον γυναικείο, ενώ ο μέγιστος επιπολασμός παρατηρήθηκε στις γυναίκες ηλικίας 25-34 ετών. Ο πληθυσμιακός επιπολασμός του συμπτωματικού προλακτινώματος που αναφέρεται, κυμαίνεται από 6 - 10 ανά 100.000 έως περίπου 50 ανά 100.000.

Στη μελέτη τους, οι Souter και συν. καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι η υπερπρολακτιναιμία είναι σπάνια μεταξύ ασυμπτωματικών γυναικών με υπογονιμότητα (περίπου 5%). Σε πληθυσμό υπογόνιμων ανδρών, απ' ότι είναι γνωστό, ο επιπολασμός παραμένει άγνωστος (Vander Borgh and Wyns 2018).

2.3.3 Διαταραχές της ακτινωτής λειτουργίας

Η σάλπιγγα ως αγωγός για την μεταφορά σπέρματος και εμβρύων βασίζεται στην αποτελεσματική ακτινωτή δραστηριότητα. Οι βλεφαρίδες των σαλπίγγων είναι δυνατόν να καταστραφούν από παθογόνους παράγοντες ή φλεγμονή, παρόλα αυτά μία πρωτοπαθής διαταραχή της δομής και της λειτουργίας των βλεφαρίδων (πρωτοπαθής ακτινωτή δυσκινησία – PCD) μπορεί να επηρεάσει, επίσης, την σωληναριακή μεταφορά και θα συντελέσει σε έκτοπη εμφύτευση του σάκου κύησης και υπογονιμότητα.

Οι περισσότεροι άνδρες με πρωτοπαθή ακτινωτή δυσκινησία παρουσιάζουν υπογονιμότητα δευτερογενώς λόγω της ακινησίας του σπέρματος ως αποτέλεσμα της ελαττωματικής κίνησης του σπέρματος-σπερματοζωαρίου. Η πρωτοπαθής ακτινωτή δυσκινησία αποτελεί μια σπάνια, αυτοσωμική υπολειπόμενη διαταραχή, της οποίας ο επιπολασμός εκτιμάται περίπου στο 1 στις 10.000 έως και 40.000 ζωντανές γεννήσεις. Σε κάποιες γεωγραφικά αποκομμένες και απομονωμένες κοινότητες ή εθνοτικές ομάδες ενδέχεται να υπάρχει μεγαλύτερος επιπολασμός της PCD εξαιτίας συγγένειας. Τέτοιοι πληθυσμοί είναι αυτοί της Volendam στις Κάτω Χώρες, ο βρετανικός ασιατικός πληθυσμός και οι κοινότητες των ΗΠΑ, Amish και Mennonite (Vander Borgh and Wyns 2018).

2.3.4 Κυστική ίνωση (CF)

Μεταλλάξεις στον ρυθμιστή διαμεμβρανικής αγωγιμότητας της κυστικής ίνωσης (CFTR) επηρεάζουν τόσο την ανδρική όσο και τη γυναικεία γονιμότητα. Η κυστική ίνωση αποτελεί μία πάθηση την οποία χαρακτηρίζει η μη φυσιολογική έκκριση βλέννας. Από αυτήν την πάθηση επηρεάζεται ένα μεγάλο μέρος του πληθυσμού παγκοσμίως, βέβαια παρατηρείται με συχνότερη εμφάνιση στους λευκούς της Β. Ευρώπης (περίπου 1 στα 2500 άτομα) και στους Εβραίους Ασκενάζι (περίπου 1 στα 2270 άτομα). Η CF συνδέεται με την γυναικεία υπογονιμότητα εξαιτίας της άμεσης επίδρασης στα επιθηλιακά κύτταρα της αναπαραγωγικής οδού. Έτσι, η διείσδυση τους σπέρματος παρεμποδίζεται από την παχιά τραχηλική βλέννα. Η επίδραση στην κοιλότητα της μήτρας και στην λειτουργία των σαλπίνγων είναι λιγότερο σημαντική, αν και η επίδραση στην μεταβολισμό των διττανθρακικών μπορεί να οδηγήσει σε προβλήματα με τη χωρητικότητα του σπέρματος εντός της σάλπιγγας. Επίσης, συχνά, παρουσιάζεται συγγενής απουσία του σπερματικού στους πάσχοντες από CF άνδρες. Η υποπλασία ή απλασία των σπερματικών πόρων και των σπερματοδόχων κύστεων μπορεί να είναι είτε αμφοτερόπλευρα είτε μονόπλευρα. Ανάπτυξη των όρχεων και σπερματογένεση δεν είναι γενικά διαταραγμένες (Vander Borght and Wyns 2018).

2.3.5 Λοίμωξη

Η εξασθένηση της γονιμότητας από μολυσματικούς παράγοντες μπορεί να γίνει με αρκετούς διαφορετικούς τρόπους. Αναφορικά με τους άνδρες, οι βλάβες που μπορούν να προκληθούν αφορούν τα όργανα, τα κύτταρα διάμεσου μεσολαβητών φλεγμονής, αλλά και την δημιουργία απόφραξης ή σύνδεσης των παραγόντων με τα σπερματοζωάρια. Όσο για τις γυναίκες, μπορούν να προκληθούν φλεγμονώδη νοσήματα στην πύελο και απόφραξη των σαλπίνγων. Όπως αποδεικνύεται από τα ποσοστά επιτυχίας της εξωσωματικής γονιμοποίησης, η δυνατότητα εμβρυϊκής εμφύτευσης μειώνεται παρουσία υδροσαλπινγγών (Vander Borght and Wyns 2018).

2.3.6 Συστηματικές ασθένειες

Οι σοβαρές συστηματικές ασθένειες, όπως η σήψη ή η σοβαρή νεφρική νόσος, πιστεύεται πως μπορούν να εμποδίζουν την εμφύτευση του εμβρύου. Ορισμένες ασθένειες, όπως ο ασταθής διαβήτης, η ανεξέλεγκτη κοιλιοκάκη, η οποία είναι πέντε φορές πιο διαδεδομένη

σε γυναίκες που εμφανίζουν ανεξήγητη υπογονιμότητα ή επαναλαμβανόμενες αποβολές από ό,τι στον γενικό πληθυσμό, η ανεπάρκεια βιταμίνης D, οι ενεργές αυτοάνοσες καταστάσεις και ο υποκλινικός υποθυρεοειδισμός φαίνεται επίσης να συνδέονται με μειωμένη πιθανότητα σύλληψης (Vander Borght and Wyns 2018).

2.3.7 Παράγοντες/ασθένειες που σχετίζονται με τον τρόπο ζωής

2.3.7.1 Συχνότητα συνουσίας

Τακτική σεξουαλική επαφή, δύο έως τρεις φορές την εβδομάδα που αρχίζει αμέσως μετά την έμμηνο ρύση, είναι καθοριστικός παράγοντας για την σύλληψη και επακόλουθη εγκυμοσύνη (Vander Borght and Wyns 2018).

2.3.7.2 Διατροφικός περιορισμός και υπερβολική άσκηση

Έχει αποδειχθεί πως ο περιορισμός των θερμίδων και η υπερβολική άσκηση μπορούν να οδηγήσουν σε ελάττωση της συχνότητας της ωορρηξίας, κακή ανάπτυξη του ενδομητρίου και αμηνόρροια. Ακόμη και σε ψυχαγωγικά επίπεδα δραστηριότητας μπορεί να παρατηρηθεί η υπογονιμότητα, εφόσον προκαλούνται ανωμαλίες στην έκκριση γοναδοτροφινών και διαταραχές στην ωορρηξία χωρίς να προκαλούν αμηνόρροια.

Επιπρόσθετα, υπάρχουν ενδείξεις πως η ποιότητα του σπέρματος μπορεί να επηρεαστεί από την αθλητική πρακτική. Για τους αθλητές αναψυχής, η άσκηση οδηγεί κυρίως σε θετικές ή καθόλου επιδράσεις. Σε αντίθεση με τους επαγγελματίες αθλητές, οι οποίοι θα πρέπει να γνωρίζουν πως η έντονη προπόνηση ενέχει κινδύνους, όπως την μείωση της συγκέντρωσης του σπέρματος και του ποσοστού των μορφολογικά φυσιολογικών σπερματοζωαρίων. Ακόμη, αρκετοί άνδρες αθλητές, συνήθως, χρησιμοποιούν στεροειδή αναβολικά, τα οποία αναστέλλουν τον άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-γοναδίου και έτσι οδηγούν σε υπογοναδοτροφικό υπογοναδισμό, με αποτέλεσμα τη μερική ή πλήρη αναστολή της σπερματογένεσης (Semet, et al. 2017).

2.3.7.3 Στρες

Οι Gaskin και συν. απέδειξαν, σε πληθυσμό νοσηλευτών, ότι η εργασία περισσότερες ώρες (πάνω από 40 ώρες/εβδομάδα) συνδέεται με αυξημένο χρόνο σύλληψης, υποδηλώνοντας μια σχέση της κούρασης ή του στρες με τη μειωμένη γονιμότητα.

Το σπέρμα, και πιο συγκεκριμένα η ποιότητά του, φαίνεται πως επηρεάζεται από το ψυχικό στρες. Έτσι, και τα μειωμένα επίπεδα τεστοστερόνης σχετίζονται με την σοβαρή κατάθλιψη και, έτσι, επηρεάζουν τις παρακρινικές αλληλεπιδράσεις των όρχεων και τη σπερματογένεση (Vander Borgh and Wyns 2018).

2.3.7.4 Παχυσαρκία

Σύμφωνα με το δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ), παγκοσμίως, το 13% του ανδρικού πληθυσμού και το 21% του γυναικείου διακρίνονται ως παχύσαρκοι.

Οι υπέρβαρες γυναίκες έχουν μειωμένες πιθανότητες για ωορρηξία και αυθόρμητη σύλληψη, ακόμη και μετά από κατάλληλη φροντίδα της υπογονιμότητας. Επίσης, οι γυναίκες αυτές ενέχουν αυξημένο κίνδυνο για αποβολή και συνάμα προδιάθεση δυσμενούς εξέλιξης της κύησης.

Όσον αφορά την παχυσαρκία και την επιρροή της στην ανδρική αναπαραγωγή, δρα αρνητικά μέσω ενδοκρινών παραγόντων, θερμικών, γενετικών και σεξουαλικών μηχανισμών (Vander Borgh and Wyns 2018).

2.3.7.5 Κάπνισμα

Γνωστή είναι, επίσης, η αρνητική επίδραση του καπνίσματος τόσο στην ανδρική όσο και την γυναικεία υπογονιμότητα. Στις καπνίστριες γυναίκες επηρεάζονται όλα τα στάδια της αναπαραγωγικής λειτουργίας, η ωοθυλακιογένεση, η στερεοειδογένεση, η μεταφορά εμβρύων, η δεκτικότητα του ενδομητρίου, η αγγειογένεση του ενδομητρίου, η ροή του αίματος της μήτρας και το μυομήτριο της μήτρας, λόγω της παρουσίας βαρέων μετάλλων, πολυκυκλικών υδρογονανθράκων, νιτροζαμινών και αρωματικών αμινών στον καπνό. Αντιστοίχως και στους καπνιστές άνδρες η αρνητική επίδραση του καπνίσματος είναι σημαντική, καθώς τόσο η παραγωγή, η κινητικότητα και η μορφολογία του σπέρματος επηρεάζονται δραστικά. Τέλος, υπάρχει συσχέτιση και με αυξημένο κίνδυνο βλάβης του DNA (Vander Borgh and Wyns 2018).

2.3.7.6 Πρόσληψη αλκοόλ

Η επίδραση του αλκοόλ στην γονιμότητα δεν είναι ιδιαίτερα σαφής, παρά την γνωστή τερατογόνο δράση του κατά τη διάρκεια της κύησης, εξού και συνιστάται η αποφυγή της κατανάλωσής του. Στους πιθανούς μηχανισμούς, οι οποίοι επηρεάζουν την γονιμότητα,

περιλαμβάνονται η αύξηση των οιστρογόνων που σχετίζεται με το αλκοόλ, οδηγώντας σε μείωση της έκκρισης της ορμόνης διέγερσης των ωοθυλακίων και επακόλουθη μειωμένη ωορρηξία.

Στις πλείστες των μελετών που συμπεριλαμβάνουν το αλκοόλ ως σημείο διερεύνησης, για άτομα με μέτρια κατανάλωση αλκοόλ, δεν έχει αποδειχθεί σημαντική επίδρασή του στον αριθμό των σπερματοζωαρίων. Αντίθετα, στους χρόνιους καταναλωτές αλκοόλ υπάρχουν βάσιμες ενδείξεις για διαταραχή της σπερματογένεσης και μείωση του αριθμού των σπερματοζωαρίων και των επιπέδων τεστοστερόνης (Vander Borgh and Wyns 2018).

2.4 Γυναικείος παράγοντας υπογονιμότητας

2.4.1 Πρόωρη ωοθηκική ανεπάρκεια (POI)

Περίπου 1% των γυναικών παρουσιάζει πρόωρη ωοθηκική ανεπάρκεια. Ως POI χαρακτηρίζεται η παύση των εμμηνορρυσιακών κύκλων με εμφάνιση σε ηλικίες μικρότερες των 40 ετών, με αύξηση της FSH ορού. Τα αίτια είναι γενετικά, περιβαλλοντικά, μολυσματικά (π.χ. σε παρωτίτιδα), σχετιζόμενα με αυτοάνοσες καταστάσεις, μεταβολικές (π.χ. βιοχημική βλάβη παρουσία γαλακτοζαιμίας) και επακόλουθα από θεραπεία καρκίνου ή χειρουργικές επεμβάσεις. Παρόλα αυτά, η προέλευση παραμένει απροσδιόριστη στις περισσότερες περιπτώσεις.

Το σύνδρομο Turner, πιθανόν, αποτελεί την πιο συχνή γενετική αιτία της πρόωρης ωοθηκικής ανεπάρκειας. Μία ακόμα συχνά παρατηρούμενη αιτία της POI είναι η προμετάλλαξη της νοητικής καθυστέρησης του εύθραυστου X. Παρότι από την πλήρη μετάλλαξη (περισσότερες από 200 επαναλήψεις CGG) προκαλείται νοητική υστέρηση και αυτισμός, η παρουσία από 50 έως 200 τριπλέτες επαναλήψεων οδηγεί στην πρόωρη ωοθηκική ανεπάρκεια (Hart 2016).

Στην POI παρατηρείται ελάττωση του αριθμού των αντιρροπιστικών ωοθυλακίων. Με την μέτρηση της κυκλοφορούσας αντιμελλέριου ορμόνης (AMH) φαίνεται πως αντανακλάται ο αριθμός των αντιρρινικών και προ-αντρικών ωοθυλακίων που υπάρχουν στις ωοθήκες και απελευθερώνονται από τα κοκκιοκύτταρα. Έτσι, η συγκέντρωση της AMH είναι ανάλογη του αριθμού των αναπτυσσόμενων ωοθυλακίων των ωοθηκών. Ως εκ τούτου η AMH θεωρείται δείκτης της διαδικασίας της ωοθηκικής γήρανσης. Όμως, η

διατομική μεταβλητότητα των μετρήσεων της AMH είναι αυξημένη. Αυτό οφείλεται στην μεγάλη μεταβλητότητα του αριθμού των αντιρρινικών ωοθυλακίων εντός των ομάδων γυναικών της ίδιας ηλικίας. Επιπροσθέτως, έχει παρατηρηθεί διαφοροποίηση στα επίπεδα της αντιμυλλέριου ορμόνης μεταξύ διαφορετικών εθνικοτήτων. Πιο συγκεκριμένα, στις αφροαμερικανίδες και τις ισπανόφωνες γυναίκες έχουν παρατηρηθεί χαμηλότερα τα επίπεδα της AMH, σε σχέση με εκείνα στις καυκάσιες γυναίκες (Vander Borgh and Wyns 2018).

2.4.2 Σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS)

Το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών διακρίνεται από ετερογένεια, και αποτελεί μία από τις πιο διαδεδομένες ενδοκρινικές διαταραχές στις γυναίκες, καθώς επηρεάζει περίπου το 5-10% των γυναικών. Εκτός από τη διαταραχή της ωορρηξίας και όπως αποδεικνύεται από τα ποσοστά επιτυχίας της εξωσωματικής γονιμοποίησης, η δυνατότητα εμβρυϊκής εμφύτευσης μειώνεται παρουσία PCOS (Vander Borgh and Wyns 2018).

Το σύνδρομο μπορεί να περιγραφεί καλύτερα με τα κλασικά κριτήρια του Ρότερνταμ. Για να δοθεί η διάγνωση θα πρέπει να ακολουθούνται 2 από τα 3 κριτήρια. Πιο συγκεκριμένα, αυτά τα κριτήρια είναι τα εξής:

- i. Σπάνια ή απύσα ωορρηξία (ολιγοσπανιομηνόρροια)
- ii. Υπερηχογραφική εκτίμηση και μορφολογική περιγραφή των ωοθηκών
- iii. Υπερανδρογοναιμία (Rotterdam ESHRE/ASRM - Sponsored PCOS Consensus Workshop 2004)

Επίσης, τα επίπεδα της AMH ορού βρίσκονται αυξημένα στις γυναίκες με PCOS, εξαιτίας του αυξημένου αριθμού των μικρών αντιρρινικών ωοθυλακίων αλλά και των εγγενών χαρακτηριστικών των κοκκιωδών κυττάρων τους που δύνανται να συντελέσουν στην ανωορρηξία.

Η παχυσαρκία έχει συσχετιστεί με την επιδείνωση της μεταβολικής και ωοθυλακιορρηκτικής δυσλειτουργίας που σχετίζεται με το PCOS και έχει βρεθεί ότι η απώλεια βάρους αποκαθιστά την ωορρηξία και μειώνει τον υπερανδρογονισμό. Επιπροσθέτως, ο τρόπος ζωής και οι πολιτισμικοί παράγοντες φαίνεται να επηρεάζουν τις μεταβολικές συνέπειες του συνδρόμου. Αυτό αποδεικνύεται από την φυλετική διαφοροποίηση των φαινοτύπων.

Υπάρχουν επίσης ορισμένες ενδείξεις ότι η χαμηλή κοινωνικοοικονομική κατάσταση συνδέεται στενότερα με φαινότυπους PCOS που χαρακτηρίζονται από μεταβολική δυσλειτουργία και ότι η συσχέτιση κοινωνικοοικονομικής κατάστασης-PCOS είναι πιο έντονη μεταξύ παχύσαρκων γυναικών (Vander Borgh and Wyns 2018).

2.4.3 Ενδομητρίωση

Η ενδομητρίωση περιγράφεται ως μία παθολογική φλεγμονώδης διαδικασία στην πυελική χώρα, η οποία και συνδέεται με την υπογονιμότητα. Η σχετιζόμενη με την ενδομητρίωση υπογονιμότητα προκαλείται από μηχανισμούς όπως ανατομικές στρεβλώσεις, εξαιτίας συμφύσεων και ίνωσης έως ενδοκρινικές ανωμαλίες και ανοσολογικές διαταραχές. Όπως αποδεικνύεται από τα ποσοστά επιτυχίας της εξωσωματικής γονιμοποίησης, η δυνατότητα εμβρυϊκής εμφύτευσης μειώνεται παρουσία ενδομητρίωσης.

Στις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας παραμένει αβέβαιος ο πραγματικός επιπολασμός της ενδομητρίωσης. Ο συνολικός επιπολασμός της ενδομητρίωσης βάσει του πληθυσμού εκτιμάται πως κυμαίνεται σε 0,8 - 6%. Παρόλα αυτά στις υπογόνιμες γυναίκες ο επιπολασμός είναι αρκετά υψηλότερος, κυμαινόμενος από 20 - 50%, όμως παρατηρούνται σημαντικές διακυμάνσεις οφειλόμενες στην ηλικία των γυναικών. Στις περισσότερες μελέτες, οι Ασιάτισσες γυναίκες εμφανίζονται με υψηλότερο επιπολασμό της ενδομητρίωσης (Vander Borgh and Wyns 2018).

2.4.4 Ινομύματα

Τα ινομύματα της μήτρας αποτελούν τους συνηθέστερους καλοήθεις όγκους στη γυναικεία αναπαραγωγική οδό. Παρόλο που ο ρόλος τους στην υπογονιμότητα εξακολουθεί να είναι αμφισβητήσιμος, τα μέχρι σήμερα στοιχεία δείχνουν ότι η ανατομική θέση μπορεί να σχετίζεται με τα αποτελέσματα της αναπαραγωγής. Τα λειομύματα έχει αναφερθεί πως μπορούν να επηρεάσουν την γονιμότητα με διάφορους πιθανούς μηχανισμούς, όπως η ανατομική στρέβλωση της ενδομητρικής κοιλότητας, η μη φυσιολογική συσταλτικότητα της μήτρας, η μειωμένη παροχή αίματος στο ενδομήτριο και η τροποποιημένη δεκτικότητά του.

Τα ινομύματα έχει παρατηρηθεί πως έχουν συχνότερη εμφάνιση στις έγχρωμες γυναίκες, οι οποίες μπορεί να έχουν μεγαλύτερο και υψηλότερο αριθμό ινομυμάτων (Siristatidis, et al. 2016).

2.4.5 Πολύποδες του ενδομητρίου

Η μειωμένη δυνατότητα εμβρυϊκής εμφύτευσης και η πρόωρη απώλεια εγκυμοσύνης αναφέρθηκαν αμφότερες στην παρουσία ενδομητρικών πολύποδων (Hart 2016). Έχουν συσχετιστεί με μειωμένες μεσοεκκριτικές συγκεντρώσεις των IGFBP-1 (Insulin-like growth factor-binding protein 1), TNF α και οστεοποντίνης, ως δεικτών εμφύτευσης, οι οποίες αποδείχθηκε ότι αντιστρέφονται μετά από χειρουργική πολυποδεκτομή (Vander Borgh and Wyns 2018).

2.5 Ανδρικός παράγοντας υπογονιμότητας

2.5.1 Δυσλειτουργία των όρχεων

Η συχνότερη αιτία διαταραχής της σπερματογένεσης είναι η δυσλειτουργία των όρχεων. Η δυσλειτουργία των όρχεων διαιρείται περαιτέρω σε συγγενή, επίκτητη ή ιδιοπαθή ορχική ανεπάρκεια.

Οι εκδηλώσεις της συγγενούς ανεπάρκεια είναι η ανορχία, η ορχική δυσγένεια και η κρυφορχία. Η συγγενής ανεπάρκεια μπορεί, επίσης, να προκληθεί και από γενετικές ανωμαλίες. Σύμφωνα με αρκετές μελέτες, οι λευκοί άνδρες διατρέχουν μεγαλύτερες πιθανότητες εμφάνισης κρυφορχίας από τους έγχρωμους άνδρες, μολονότι σε άλλες μελέτες δεν γίνονται αναφορές για διαφορές μεταξύ φυλετικών πληθυσμών (Jungwirth, et al. 2012).

Στις πιο συχνά εμφανιζόμενες γενετικές ανωμαλίες ανήκουν το σύνδρομο Klinefelter (47,XXY) και οι μικροελλείψεις του Y χρωμοσώματος. Το σύνδρομο Klinefelter έχει επιπολασμό περίπου 1 στους 100 μέχρι 1 στους 500 άνδρες. Τα χαρακτηριστικά που εμφανίζουν οι ενήλικες ασθενείς με το σύνδρομο αυτό είναι ο υπεργοναδοτροπικός υπογοναδισμός, χαμηλά μέχρι μη φυσιολογικά επίπεδα τεστοστερόνης, αυξημένα επίπεδα FSH και LH και μη ανιχνεύσιμα επίπεδα β-αναστολέα στον ορό των περισσότερων ασθενών. Τα άτομα Klinefelter περιγράφονται παραδοσιακά ως υπογόνιμα λόγω της πλήρους απουσίας γεννητικών κυττάρων. Αν και η ανάλυση σπέρματος αποκαλύπτει τις περισσότερες φορές αζωοσπερμία, ορισμένοι άνδρες Klinefelter μπορεί να έχουν μεμονωμένες υπολειμματικές εστίες με σπερματογένεση. Στα άτομα με Klinefelter πιστεύεται πως κάποιες σπερματογονίες είναι δυνατόν να ολοκληρώσουν τη σπερματογενετική διαδικασία, η οποία θα οδηγήσει στον σχηματισμό ώριμων

σπερματοζωαρίων. Βέβαια, οι υποκείμενοι μηχανισμοί του εκφυλισμού των όρχεων παραμένουν ελάχιστα κατανοητοί. Οι διάφορες υποθέσεις που αφορούν την ανεπάρκεια των κυττάρων Leydig, το διαταραγμένο σωματικό περιβάλλον των των όρχεων, δυσλειτουργική επικοινωνία μεταξύ σωματικών και γεννητικών κυττάρων, ατελή αδρανοποίηση του χρωμοσώματος X καθώς και διαταραγμένη αποπτωτική δραστηριότητα των κυττάρων Leydig και Sertoli έχουν περιγραφεί. Αυξημένη έκφραση γονιδίων που βρίσκονται στο χρωμόσωμα X και διαφεύγουν απενεργοποίησης μπορεί να διαδραματίσει σημαντικό ρόλο (Vander Borgh and Wyns 2018).

Οι μικροελλείψεις στην περιοχή του παράγοντα αζωοσπερμίας (Azoospermia Factor - AZF) του Y χρωμοσώματος συσχετίζονται με μεταβαλλόμενες παραμέτρους του σπέρματος και ιστολογικά χαρακτηριστικά των όρχεων που περιλαμβάνουν το σύνδρομο των κυττάρων Sertoli (SCOS) μέχρι και υποσπερματογένεση. Η περιοχή που καθορίζει το ανδρικό φύλο (SRY) βρίσκεται στον βραχύ βραχίονα του χρωμοσώματος Y (Yp11), παρόλα αυτά τα σημαντικά για την σπερματογένεση γονίδια βρίσκονται στο εγγύς τμήμα του μακρού βραχίονα (Yq11), η οποία αναγνωρίζεται ως περιοχή του AZF και χωρίζεται στις υποπεριοχές AZFa, AZFb, και AZFc. Μικροελλείψεις του χρωμοσώματος Y αναφέρονται στο 5-10% των υπογόνιμων ανδρών. Η πιο συχνή μικροέλλειψη παρατηρείται στην υποπεριοχή AZFc και συνοδεύεται από διαγραφή του γονιδίου DAZ και μέτρια έως σοβαρή ολιγοζωοσπερμία, ενώ μικροελλείψεις στις υποπεριοχές AZFa και AZFb έχουν συσχετιστεί με αζωοσπερμία.

Η επίκτητη ορχική ανεπάρκεια μπορεί να προκύψει από τραύμα, συστροφή των όρχεων, ορχίτιδα, εξωγενείς παράγοντες (π.χ. φάρμακα), ενδογενείς παράγοντες (π.χ. συστηματικές ασθένειες, κίρσοκήλη) ή χειρουργική επέμβαση που μπορεί να βλάψει τον αγγειακή ανατομία των όρχεων (Vander Borgh and Wyns 2018).

Περίπου το 11% των ανδρών με φυσιολογική ανάλυση σπέρματος και το 25% των ανδρών με μη φυσιολογικό σπέρμα έχουν κίρσοκήλες. Ο τρόπος με τον οποίο η κίρσοκήλη προκαλεί την υπογονιμότητα δεν είναι γνωστός μέχρι τώρα. Δεν υπάρχει κάποιος μεμονωμένος παράγοντας που να πιστεύεται πως ευθύνεται για τις αρνητικές επιπτώσεις. Το οξειδωτικό στρες κατέχει σημαντικό ρόλο στο πολύπλοκο αυτό παθοφυσιολογικό δίκτυο, καθώς μπορεί να δράσει βλαπτικά άμεσα ή έμμεσα στα γεννητικά κύτταρα, επηρεάζοντας τα μη σπερματογόνα κύτταρα και το βασικό έλασμα των σπερματικών σωληναρίων και επακόλουθο την επαγωγή της απόπτωσης. Η μετατόπιση του ισοζυγίου

των δραστικών μορφών οξυγόνου και ολικής αντιοξειδωτικής ικανότητας οδηγεί οξειδώνει τα λιπαρά οξέα στις μεμβράνες των σπερματοζωαρίων οδηγώντας σε αλλαγές της μορφολογίας, της κινητικότητας και της γονιμοποιητικής ικανότητας των σπερματοζωαρίων. Άλλοι πιθανοί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που εμπλέκονται στην ανδρική υπογονιμότητα που προκαλείται από κίρσοκήλη περιλαμβάνουν την υπερθερμία του οσχέου, την υποξία, την παλινδρόμηση νεφρικών και επινεφριδιακών μεταβολιτών, τις ορμονικές ανισορροπίες και τον σχηματισμό αντισπερμικών αντισωμάτων (Vander Borgh and Wyns 2018).

2.5.2 Μετα-ορχική βλάβη

Η μετα-ορχική ανεπάρκεια οφείλεται είτε σε δυσλειτουργία της εκσπερμάτισης είτε σε παρεμπόδιση της παροχής σπέρματος. Η απόφραξη μπορεί να εντοπίζεται στην επιδιδυμίδα, στον σπερματικό πόρο, ή εκσπερματιστικό πόρο και μπορεί να είναι επίκτητη ή συγγενής.

Η πιο κοινή αιτία μετασπερματικής ανεπάρκεια είναι η απόφραξη της επιδιδυμίδας. Συχνότερες σε επιδιδυμική λοίμωξη μεταξύ των επίκτητων μορφών, θεωρούνται οι δευτεροπαθείς.

Ένας στους 1600 άνδρες εμφανίζει συγγενή αμφοτερόπλευρη απουσία του σπερματικού πόρου. Επίσης, συναντάται και στους περισσότερους άνδρες με κυστική ίνωση. Ένα νέο σύνδρομο, το οποίο αναφέρεται ως σύνδρομο ιγμορίτιδας-γονιμότητας αποτελείται από ένα σπάνιο συνδυασμό συμπτωμάτων όπως βρογχεκτασία, ρινοκολπίτιδα και αζωοσπερμία εξαιτίας λειτουργικής απόφραξης της μεταφοράς του σπέρματος προς τα κάτω κατά μήκος της γεννητικής οδού.

Σε ένα ποσοστό 1-3% των περιπτώσεων μετα-ορχικής ανεπάρκειας ανευρίσκεται απόφραξη του εκσπερματικού πόρου. Οι αποφράξεις αυτές ταξινομούνται ως κυστικές ή μεταφλεγμονώδεις. Οι κυστικές αποφράξεις είναι συνήθως συγγενείς (κύστη του Μυλλεριανού πόρου ή κύστεις ουρογεννητικού κόλπου) και εντοπίζονται μεσολαβικά στον προστάτη μεταξύ των εκσπερματιστικών πόρων. Η μεταφλεγμονώδης απόφραξη του εκσπερματιστικού πόρου είναι συνήθως δευτεροπαθής σε ουρηθρική προστατίτιδα. Οι συγγενείς ή επίκτητες πλήρεις αποφράξεις των εκσπερματιστικών πόρων ή των σπερματοδόχων κύστεων συνδέονται συνήθως με χαμηλό όγκο σπέρματος, μειωμένη ή

ανύπαρκτη σπερματική φρουκτόζη και όξινο pH του σπερματικού υγρού (Vander Borgh and Wyns 2018).

2.5.3 Ποιότητα σπέρματος

Το 2010, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας καθόρισε κατώτερα όρια αναφοράς για τα χαρακτηριστικά του ανθρώπινου σπέρματος με βάση τους άνδρες των οποίων οι σύντροφοι είχαν χρόνο μέχρι την εγκυμοσύνη ≤ 12 μήνες: όγκος σπέρματος, 1,5 mL-συνολικός αριθμός σπερματοζωαρίων, 39 εκατομμύρια ανά εκσπερμάτιση - συγκέντρωση σπερματοζωαρίων, 15 εκατομμύρια ανά mL - ζωτικότητα, 58% ζωντανό - προοδευτική κινητικότητα, 32% - συνολική (προοδευτική + μη προοδευτική) κινητικότητα, 40%-μορφολογικά φυσιολογικές μορφές, 4,0%. Σε αυτόν τον πληθυσμό η ποιότητα του σπέρματος ήταν ανώτερη από αυτήν των ανδρών του γενικού πληθυσμού (μικτός πληθυσμός ανδρών άγνωστης γονιμότητας) και των νορμοζωοσπερμικών ανδρών (βάσει των κριτηρίων του του ΠΟΥ του 1999, με άγνωστη γονιμότητα ή που επισκέπτονταν κλινική υπογονιμότητας). Πιθανή μείωση της ποιότητας του σπέρματος έχει αναφερθεί σε διάφορες μελέτες (WHO 2021).

2.6 Χημικές ουσίες που επηρεάζουν το ενδοκρινικό σύστημα

Ορισμένες εξωγενείς χημικές ουσίες ή μείγματα χημικών ουσιών μπορούν να παρεμβαίνουν σε οποιαδήποτε πτυχή της δράσης των ορμονών. Τέτοιες ουσίες είναι οι Ενδοκρινικές Διαταρακτικές Ενώσεις (EDCs).

Στις βασικότερες EDCs περιλαμβάνονται η δισφαινόλη Α (BPA - μία συνθετική χημική ουσία, η οποία χρησιμοποιείται ευρέως στην κατασκευή πλαστικών και ρητινών), οι φθαλικοί εστέρες και οι εστέρες τους (πλαστικοποιητές, οι οποίοι παρέχουν ελαστικότητα στα υλικά), το φυτοφάρμακο ατραζίνη (χρήση του πραγματοποιείται στην εμπορική καλλιέργεια καλλιεργειών), τα πολυχλωριωμένα διφαινύλια (PCBs – η χρήση των οποίων απαγορεύτηκε από το 1979) και το DDT/DDE (χρησιμοποιείται ως εντομοκτόνο).

Υπάρχουν εκτεταμένες αναφορές από μελέτες σε ζώα για την αρνητική επίδραση των περιβαλλοντικών χημικών ουσιών. Αυτές, αφορούν την γυναικεία γονιμότητα, και πιο συγκεκριμένα την επίδραση στον αριθμό των ωοθυλακίων, στην ωορρηξία, στη μείωση

και την εμφύτευση των εμβρύων. Ωστόσο, στους ανθρώπους τα στοιχεία για τέτοιες αρνητικές συσχετίσεις συχνά απουσιάζουν ή είναι αντιφατικά. Περαιτέρω επιδημιολογικές μελέτες θα πρέπει να βοηθήσουν στην αποσαφήνιση αυτών των συσχετίσεων.

Οι μελέτες σχετικά με την επίδραση των EDCs στην ανδρική αναπαραγωγική ικανότητα δείχνουν συσχέτιση μεταξύ της έκθεσης σε αυτές και μια σειράς από διαταραχές που περιλαμβάνουν αναπτυξιακές ανωμαλίες (π.χ. κρυφορχία, υποσπαδία), σπέρμα κακής ποιότητας, και αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου των όρχεων. Ωστόσο, η εξαγωγή άμεσων συνδέσεων και ο προσδιορισμός των EDCs που μπορεί να διαδραματίζουν αιτιώδη ρόλο σε αυτές τις πτυχές δεν ήταν δυνατή στον άνθρωπο (Sifakis, et al. 2017).

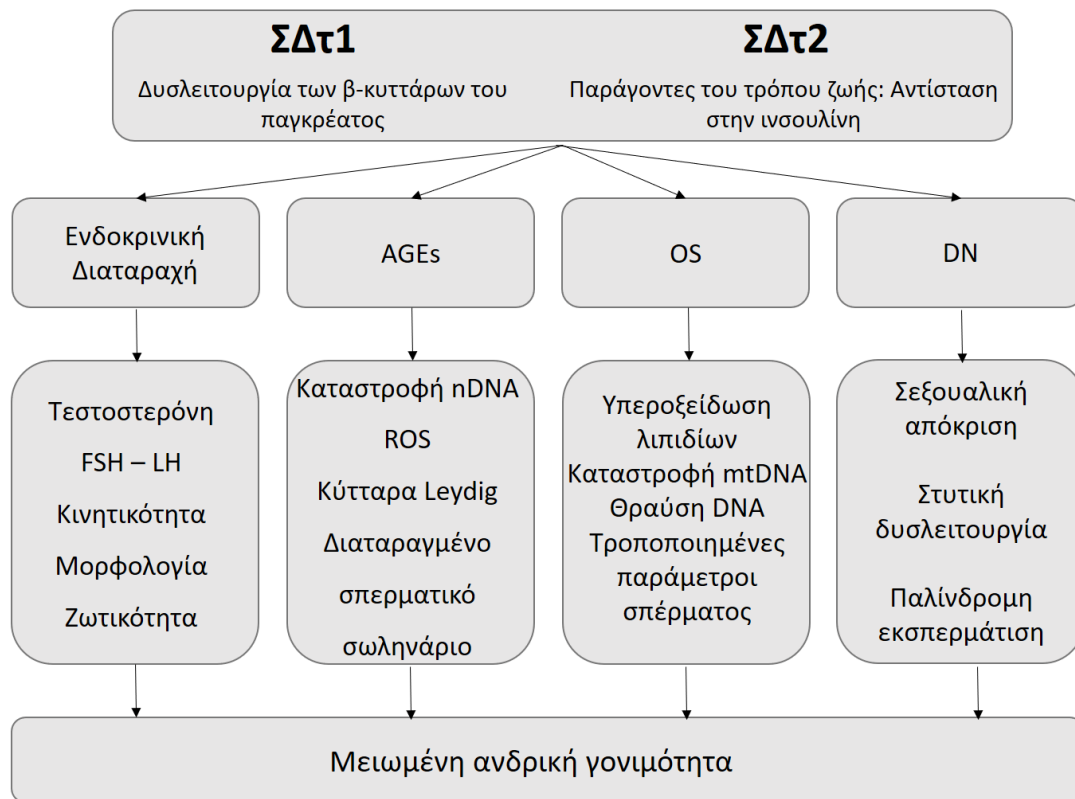
Κεφάλαιο 3. Ο ΣΔ ΣΤΗΝ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ

3.1 Ο διαβήτης στην ανδρική υπογονιμότητα

Οι δυσμενείς επιδράσεις του ΣΔ όχι μόνο στην ανδρική, αλλά και στην γυναικεία αναπαραγωγική λειτουργία είναι τεκμηριωμένη, και οι επιπτώσεις του διαφαίνονται από την αύξηση του επιπολασμού της υπογονιμότητας. Περίπου το 90% των διαβητικών βιώνει αναταραχή στη σεξουαλική λειτουργία, συμπεριλαμβανομένης της μείωση της λίμπιντο, ανικανότητα και υπογονιμότητα. Επιπρόσθετα, οι άνδρες που πάσχουν από ΣΔ είναι πιο πιθανό να έχουν διάφορα σεξουαλικά προβλήματα. Βέβαια, είναι δυνατόν να συμβάλλουν και οι προοδευτικές σωματικές διαταραχές, όπως και η επιδεινούμενη ψυχολογική κατάσταση. Σε ορισμένες μελέτες γίνεται αναφορά στις σχετικές παθολογικές καταστάσεις που έρχονται αντιμέτωποι οι διαβητικοί άνδρες, μεταξύ των οποίων υπογραμμίζονται τα επακόλουθα αναπαραγωγικά ελαττώματα. Αρκετά από τα ευρήματα που εξάγονται αναδεικνύουν τις επιπτώσεις του διαβήτη στις αναπαραγωγικές λειτουργίες των ανδρών τόσο μέσα από ανθρώπινα, όσο και από ζωικά μοντέλα (**Βλ. Πίνακα 4**. Στο **Σχήμα 1** συνοψίζονται επιλεγμένοι μηχανισμοί μέσω των οποίων ο διαβήτης επηρεάζει την ανδρική αναπαραγωγική λειτουργία (Temidayo and du Plessis 2018).

Πίνακας 4. Αντίκτυπος του ΣΔ στις ανδρικές αναπαραγωγικές λειτουργίες (Temidayo και du Plessis 2018).

Τύπος	ΣΔ	Αποτελέσματα
In vivo	ΣΔ τ1 & τ2	Μειωμένος αριθμός σπερματοζωαρίων
In vivo	ΣΔτ1	i. Μειωμένος όγκος σπέρματος ii. Αυξημένη θραύση nDNA iii. Ελλείψεις mtDNA
In vivo	ΣΔτ1	Μειωμένη βλάβη nDNA
In vivo	ΣΔ τ1 & τ2	i. Αυξημένη θραύση nDNA ii. Υπεροξειδωση λιπιδίων iii. Διαταραγμένο δυναμικό μιτοχονδρίων
In vivo	ΣΔτ1	i. Μειωμένη κινητικότητα ii. Μειωμένος όγκος σπέρματος iii. Αυξημένη βλάβη DNA



Σχήμα 1. Μηχανισμοί μέσω των οποίων ο ΣΔ επηρεάζει της ανδρικές αναπαραγωγικές λειτουργίες.

3.1.1. Επιδράσεις στη σπερματογένεση: ο ρόλος της ενδοκρινικής διαταραχής

Υπό κανονικές συνθήκες, ο υποθάλαμος απελευθερώνει την εκλυτική ορμόνη των γοναδοτροπινών (GnRH), διεγείροντας έτσι την πρόσθια υπόφυση να εκκρίνει ωχρινοτρόπο ορμόνη (LH) και ωοθυλακιότροπο ορμόνη (FSH). Η LH διεγείρει τα κύτταρα Leydig να εκκρίνουν τεστοστερόνη και διδροτεστοστερόνη, ενώ η FSH διεγείρει τα κύτταρα Sertoli των σπερματικών σωληναρίων για να βοηθήσει τη διαδικασία της σπερματογένεσης.

Αναμφισβήτητα, τα σπερματοζωάρια είναι ικανά να χρησιμοποιούν τη γλυκόλυση ή/και την οξειδωτική φωσφορυλίωση για την παραγωγή ενέργειας. Τα σπερματοζωάρια, επίσης, έχουν δομή που του επιτρέπει να χρησιμοποιούν εξωτερικές εξόζες (γλυκόζη, φρουκτόζη, μαννόζη) και μικρότερα υποστρώματα (γαλακτικό, κιτρικά αμινοξέα, λιπίδια) για να παράγουν ενέργεια. Αν και είναι γνωστό ότι τα σπερματοζωάρια εκκρίνουν τη δική τους ινσουλίνη, ωστόσο είναι ευαίσθητα στις ορμονικές διακυμάνσεις. Ως επακόλουθο, η έλλειψη ινσουλίνης ή η ανοχή στην ινσουλίνη που υπάρχουν στον

διαβήτη, οδηγούν στην μεταβολή της ενδοκρινικής οδού (μηχανισμός αρνητικής ανατροφοδότησης), που ως αποτέλεσμα έχει την εξασθένηση της ανδρικής αναπαραγωγικής λειτουργίας.

Για την επαγόμενη υπεργλυκαιμία έχουν πραγματοποιηθεί σχετικές μελέτες σε ζώα, οι οποίες έχουν αποκαλύψει κάποιες αρνητικές επιπτώσεις στην αναπαραγωγική λειτουργία των ανδρών σε σχέση με τον τροποποιημένο ενδοκρινικό έλεγχο. Επιπροσθέτως, παρατηρήθηκε μειωμένη κενοποίηση των κυττάρων Sertoli, μειωμένη παραγωγή σπέρματος, μειωμένη γονιμότητα, αλλοίωση της μορφολογίας και της πυκνότητας της επιδιδυμίδας, μειωμένα επίπεδα LH, FSH και τεστοστερόνης στον ορό, μειωμένος αριθμός κυττάρων Leydig και Sertoli και μειωμένος αριθμός σπερματογονίων σε επαγόμενο διαβήτη. Οι επιδράσεις του διαβήτη στην σπερματογένεση έχει αποδειχθεί και σε άνδρες, όχι μόνο σε ζωικά πειραματικά μοντέλα.

Επιπλέον, οι Ballester και συν. ανέφεραν μείωση των κυττάρων Leydig αριθμό και μειωμένη κυτταρική λειτουργία σε επαγόμενη από στρεπτοζοκίνη (STZ) μοντέλο DM σε ποντίκια. Ο μειωμένος αριθμός κυττάρων Leydig που συνδέεται με τη μείωση της LH στον ορό, η οποία εν μέρει εξηγεί τη διεγερτική επίδραση της LH στα κύτταρα Leydig. Η εξασθενημένη λειτουργία των κυττάρων μετρήθηκε με την απώλεια της φωσφορυλίωσης της τυροσίνης, καθώς και τη μειωμένη έκφραση των υποδοχέων GLUT-3, των ανδρογόνων υποδοχέων και των υποδοχέων του ινσουλινόμορφου αυξητικού παράγοντα-1. Αυτά τα αποτελέσματα υποστηρίζονται από διάφορες άλλες μελέτες σε ζώα που διερεύνησαν την επίδραση του ΣΔ στην ανδρική γονιμότητα. Επίσης, ο ΣΔ μεταβάλλει τη σπερματογένεση μέσω ενός μηχανισμού που σχετίζεται με την FSH.

Η ανεπάρκεια ινσουλίνης που υπάρχει στον ΣΔτ1 δεν φαίνεται να επηρεάζει τη σπερματογένεση μέσω άμεσης επίδρασης στο επιθήλιο των σπερματικών σωληναρίων, αλλά αντίθετα μέσω μιας μεταβολής της FSH στον ορό. Η μείωση της FSH ακολουθείται από μείωση της σωληναριακών υποδοχέων FSH σε STZ και επαγωγή ΣΔτ1, προκαλώντας έτσι μια μειωμένη ανταπόκριση του επιθηλίου των σπερματικών σωληναρίων στη διέγερση της FSH. Έτσι, φαίνεται πως ο διαβήτης επηρεάζει την σπερματογένεση διαταράσσοντας τη ρυθμιστική επίδραση της ινσουλίνης στη ρύθμιση της FSH ορού.

Κατά τον ίδιο τρόπο, αποδείχθηκε πως η γλυκόζη είναι ζωτικής σημασίας στην σπερματογένεση και την ακροσωμική αντίδραση (AR - acrosome reaction). Αυτό αποδείχθηκε όταν ένα μέσο σε έλλειψη γλυκόζης ανέστειλε την αυθόρμητη AR, η οποία

αποκαταστάθηκε γρήγορα μετά την ακόλουθη προσθήκη γλυκόζης. Οι GLUTs μεταφέρουν στο κύτταρο αυτά τα υποστρώματα. Οι GLUTs είναι ειδικοί μεταφορείς, οι οποίοι δρουν καταλυτικά στην παθητική διάχυση της γλυκόζης στα κύτταρα των θηλαστικών κατά μήκος μιας βαθμίδας συγκέντρωσης. Η οικογένεια GLUT αποτελείται από 14 μέλη και μπορεί να χωριστεί σε τρεις ομάδες με βάση τις ομοιότητες της αλληλουχίας τους.

Ο GLUT8 ανήκει στους μεταφορείς της κατηγορίας 3 και εκφράζεται κυρίως στους όρχεις. Έρευνα για την έκφραση του GLUT8 σε ανθρώπινα σπερματοζωάρια αποκάλυψε την παρουσία της στο ακρόσωμα και στην περιοχή του μέσου τμήματος των ώριμων σπερματοζωαρίων. Βρέθηκε επίσης στο περιοχή του ακροσώματος και του μεσαίου τμήματος ώριμων σπερματοζωαρίων ποντικού. Ενώ ορισμένες έρευνες εντόπισαν το GLUT8 σε διαφοροποιούμενα σπερματοκύτταρα τύπου σταδίου 1, αλλά όχι σε ώριμα σπερματοζωάρια. Η γλυκόζη που μεταφέρεται στο κύτταρο μετατρέπεται σε ενέργεια, η οποία παίζει σημαντικό ρόλο στην σπερματογένεση και στην κινητικότητα των σπερματοζωαρίων. Η μειωμένη ισοουλίνη προκαλεί διαταραχή στην δραστηριότητα του GLUT8, και συντελεί στην ελάττωση της κινητικότητας των σπερματοζωαρίων και μειωμένη γονιμοποίηση. Αυτό μπορεί να οφείλεται και στην χαμηλότερη απόκριση της γοναδοτροπίνης στην ορμόνη απελευθέρωσης της, στους διαβητικού (Temidayo and du Plessis 2018).

3.1.2. Επίδραση στις παραμέτρους του σπέρματος: ο ρόλος του οξειδωτικού στρες (OS) και των τελικών προϊόντων προηγμένης γλυκοζυλίωσης (AGEs)

Μελέτες έχουν δείξει ότι ο ΣΔ προκαλεί λεπτές μοριακές αλλαγές που είναι απαραίτητες για την ποιότητα και τη λειτουργία του σπέρματος. Μία μελέτη που διεξήχθη σε 52 διαβητικούς άνδρες, έδειξε στην ανάλυση σπέρματος μεγάλη μείωση της κινητικότητας του σπέρματος, συμπεριλαμβανομένου του αριθμού των ταχέως προοδευτικών κυττάρων (Bhattacharya, Ghosh and Nandi 2014). Ακόμη, τα δείγματα σπέρματος που συλλέχθηκαν από διαβητικούς άνδρες σε μία συγκριτική μελέτη σχετικά με την κρυσσοσυντήρηση σπέρματος, έδειξαν μία μείωση των παραμέτρων του σπέρματος συγκριτικά με ομάδες ανδρών με αυτοάνοσες διαταραχές, νεφρικές παθήσεις, ελκώδη κολίτιδα και καρδιακές παθήσεις. Σε μελέτη που αφορούσε τον επιπολασμό της υπογονιμότητας, και υλοποιήθηκε από τους Delfino και συν., αποκαλύφθηκε σημαντική μεταβολή στις κινητικές ιδιότητες του σπέρματος και στη μορφολογία του σπέρματος διαβητικών

ανδρών. Κάποιες άλλες μελέτες δείχνουν, επίσης, σημαντική μείωση τόσο του όγκου του σπέρματος, της κινητικότητας όσο και της μορφολογίας του σπέρματος στο σπέρμα διαβητικών ανδρών. Αποτελέσματα που συσχετίζονται με την ανάπτυξη οξειδωτικού στρες (Bhattacharya, Ghosh and Nandi 2014).

Η επίδραση του ΣΔ στην ανδρική αναπαραγωγική λειτουργία μπορεί επίσης να είναι εξηγείται μέσω του αντίκτυπου του OS, που προκαλείται από την ανισότητα μεταξύ της παραγωγής δραστικών μορφών οξυγόνου (ROS) και των αντιοξειδωτικών αμυντικών μηχανισμών. Η προέλευση των δραστικών μορφών οξυγόνου στο ανδρικό αναπαραγωγική σύστημα κυρίως είναι τα ανώριμα σπερματοζωάρια και τα λευκοκύτταρα. Επιπρόσθετα, είναι δυνατόν να δημιουργηθεί ιστική βλάβη από μηχανισμούς που περιλαμβάνουν επαναλαμβανόμενες ήπιες μεταβολές στον κυτταρικό μεταβολισμό, σε μία σύντομη εμφάνιση υπεργλυκαιμίας. Ένας τεράστιος όγκος δεδομένων δίνει προτεραιότητα σε ορισμένες μεταβολικές οδούς ως κυρίαρχες συμβάλλουν στην κυτταρική βλάβη που προκαλείται από υπεργλυκαιμία, π.χ. αυξημένη γλυκόλυση, αυτοοξειδωση της γλυκόζης, αυξημένη ροή της οδού των πολυολών, αυξημένος σχηματισμός AGE, ενεργοποίηση των ισομορφών της πρωτεϊνικής κινάσης C (PKC) και αυξημένη ροή του μονοπατιού της δεκαεξαμίνης. Στην υπεργλυκαιμία, η υπερβολική παραγωγή οξυγόνου από τα μιτοχόνδρια είναι αποδεδειγμένο πως συντελεί στην προώθηση αυτών των μονοπατιών. Η υπερβολική παραγωγή O₂- αναστέλλει στιγμιαία τη δραστηριότητα της 3-φωσφορική αφυδρογονάση της γλυκεραλδεΐδης, η οποία με τη σειρά της ενεργοποιεί όλες τις οδούς της υπεργλυκαιμικής βλάβης εκτρέποντας τους προγενέστερους γλυκολυτικούς μεταβολίτες σε αυτές τις μονοπάτια. Επιπλέον, όταν οι εξαιρετικά ισχυρές ROS υπερβαίνουν τις αντιοξειδωτική αμυντική ικανότητα του σπέρματος, πολλοί καταρράκτες αντιδράσεων θα που μπορεί να οδηγήσουν σε βλάβη του DNA του σπέρματος και σε μιτοχονδριακές κατακερματισμό του DNA, στη συνέχεια σε αλλοιωμένες παραμέτρους του σπέρματος και στη συνέχεια σε ανδρική υπογονιμότητα (Temidayo and du Plessis 2018).

Η υψηλή περιεκτικότητα σε πολυακόρεστα λιπαρά οξέα στην πλασματική μεμβράνη του σπέρματος είναι ευαίσθητη στις ROS, η εισβολή τους σε αυτήν οδηγεί σε υπεροξειδωση των λιπιδίων. Η υπεροξειδωση των λιπιδίων λαμβάνει χώρα σε 3 στάδια τα οποία είναι η έναρξη, ο πολλαπλασιασμός και ο τερματισμός. Στην φάση της έναρξης, οι ελεύθερες ρίζες αντιδρούν με τις αλυσίδες λιπαρών οξέων σχηματίζοντας τη ρίζα του

υπεροξυλίου των λιπιδίων. Εν συνεχεία, οι ρίζες υπεροξυλίου αντιδρούν αντιστοίχως με τα λιπαρά οξέα παράγοντας ελεύθερες ρίζες, με αποτέλεσμα τον πολλαπλασιασμό της αντίδρασης. Κατά τον τερματισμό, οι δύο ρίζες αντιδρούν μεταξύ τους και οδηγούν στη διάσπαση των λιπιδίων. Ακόμα, είναι γνωστό πως η κύρια αιτία θραύσης των αλυσίδων του DNA είναι η οξειδωση των σακχάρων από -OH. Η οξειδωτική βλάβη μπορεί να προκαλέσει περαιτέρω υποβάθμιση των βάσεων, κατακερματισμό του DNA και διασταυρούμενη σύνδεση των πρωτεϊνών. Το ποσοστό της θραύσης των αλυσίδων του DNA είναι αυξημένο στο σπέρμα των υπογόνιμων ανδρών με ΣΔ. Η απόπτωση, η οποία αποτελεί έναν προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο, μπορεί να προκληθεί από οξειδωτική βλάβη λόγω ROS. Τα υψηλά επίπεδα ROS μεταβάλλουν την ακεραιότητα των μιτοχονδριακών μεμβρανών, με αποτέλεσμα τη βλάβη του DNA των μιτοχονδρίων (mtDNA) και στη συνέχεια επηρεάζει αρνητικά τις λειτουργίες του σπέρματος.

Η αυξημένη παραγωγή ROS κατηγορείται και για τη δημιουργία AGEs, τα οποία αποτελούν προϊόντα μη ενζυματικής αντίδρασης μεταξύ σακχάρων και αμινομάδων πρωτεϊνών, λιπιδίων και DNA σε συνθήκες υπεργλυκαιμίας. Τα AGEs έχουν την δυνατότητα να μεταβάλλουν την φυσιολογική λειτουργία των μακρομορίων είτε άμεσα μέσω της δημιουργίας ROS, είτε έμμεσα με την ενεργοποίηση των υποδοχέων των προηγμένων γλυκοζυλιωμένων τελικών προϊόντων (RAGE). Εκτός αυτού, τα AGEs μπορούν να συντελέσουν στην πρόκληση βλάβης και να δρουν ως μεσολαβητές βλάβης στο ανδρικό αναπαραγωγικό διαβητικών ασθενών (Agarwal, Virk, et al. 2014).

Ο RAGE είναι ένας υποδοχέας που δεσμεύει συνδέτες και αυξάνει την κυτταρική δυσλειτουργία σε φλεγμονώδεις διαταραχές όπως ο ΣΔ, και στους φυσιολογικούς ιστούς εκφράζεται σε χαμηλά επίπεδα. Παρόλα αυτά, σε καταστάσεις όπως ο ΣΔ η μεγάλη του έκφραση μπορεί να οδηγήσει σε ιστική βλάβη. Σε έρευνα σε 21 διαβητικούς άνδρες, με τη μέθοδο της ανοσοϊστοχημείας στους όρχεις, την επιδιδυμίδα και τα σπερματοζωάρια, αποδείχθηκε η ευρεία κατανομή του RAGE στις αναπαραγωγικές οδούς συγκριτικά με μη διαβητικούς άνδρες. Ακόμη, αυξημένος βρίσκεται ο επιπολασμός των ανοσοδραστικών κυττάρων στο σπερματικό επιθήλιο των όρχεων, και τμήματα της επιδιδυμίδας με εμφάνιση διαφόρων βαθμών RAGE ανοσοαντιδραστικότητας σε διαβητικούς άνδρες. Σε αυτούς τους άνδρες, επίσης, βρέθηκε αυξημένη έκφραση του RAGE στο ακροσωμιαίο κάλυμμα των σπερματοζωαρίων. Συνεπώς, υποδηλώνεται ο σημαντικός ρόλος για τις

διαδικασίες γλυκοποίησης στη βλάβη του nDNA του σπέρματος και στην κυτταρική βλάβη (Karimi, et al. 2011).

Επιπρόσθετα, το σπερματικό πλάσμα φαίνεται να διαθέτει ορισμένα βασικά αντιοξειδωτικά συστήματα, τα οποία μπορούν να παρέχουν στα σπερματοζώαρια ένα αμυντικό περιβάλλον έναντι του OS. Ωστόσο, αποδείχθηκε ότι οι διαβητικοί άνδρες έχουν σημαντικά χαμηλότερο συνολική αντιοξειδωτική σπερματική ικανότητα (TAC) σε σύγκριση με τους μη διαβητικούς ομολόγους τους. Αυτή η απόδειξη υποστηρίχθηκε σε μία μελέτη όπου δείχνει πως η σπερματική TAC επιδρά στην ανδρική γονιμότητα και πως τα αυξημένα επίπεδα ROS οδηγούν σε χαμηλά επίπεδα TAC. Το μειωμένο επίπεδο TAC που παρατηρείται στον ΣΔ σχετίζεται με αυξημένα επίπεδα μηνιοαλδεΐδης, το οποίο υποδηλώνει έναν πιθανό ρόλο των AGEs στην υποκίνηση των επιπέδων υπεροξειδωσής των λιπιδίων (Temidayo and du Plessis 2018).

3.1.3. Διαβητική νευροπάθεια (Diabetic neuropathy)

Η διαβητική νευροπάθεια αποτελεί μία από τις πιο συχνές επιπλοκές στον ΣΔ. Αναφέρεται πως επηρεάζεται περίπου το 50% των ασθενών με ΣΔτ1 και ΣΔτ2. Η κατηγοριοποίηση της διαβητικής νευροπάθειας γίνεται σε i) αυτόνομη νευροπάθεια και ii) περιφερική νευροπάθεια, εξαιτίας της επίδρασής της τόσο στο ANΣ, όσο και το ΚΝΣ. Και οι δύο νευροπάθειες προκύπτουν από μικροαγγειακή δυσλειτουργία, η οποία μπορεί να επηρεάσει το αυτόνομο νευρικό σύστημα, και θα οδηγήσει στην αυτόνομη νευροπάθεια και μπορεί επίσης να επηρεάσει το περιφερικό νευρικό σύστημα προκαλώντας περιφερική νευροπάθεια. Δεδομένου ότι το ANΣ εμπλέκεται στη ρύθμιση του κύκλου της σεξουαλικής απόκρισης, η εξασθένησή του από τη διαβητική νευροπάθεια μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη σεξουαλική ανταπόκριση, στυτική δυσλειτουργία (ED - erectile dysfunction) και παλίνδρομη εκσπερμάτιση (Temidayo and du Plessis 2018).

3.1.3.1. Μειωμένη σεξουαλική ανταπόκριση

Η ανδρική σεξουαλική διέγερση/ λίμπιντο είναι αποτέλεσμα σωματικής ή ψυχολογικής διέγερσης, η οποία προκαλεί αγγειοδιαστολή που οδηγεί σε αυξημένη ροή αίματος του πέους. Έχει αναφερθεί ότι η χαμηλή λίμπιντο σχετίζεται με το ΣΔ και ότι επιδεινώνεται με την προοδευτική διαβητική κατάσταση. Η μείωση της σεξουαλικής διέγερσης συσχετίζεται με την σωματική και ψυχολογική ευαισθησία όταν επιδεινώνεται ο ΣΔ. Για παράδειγμα, οι

Fairburn και συν. ανέφεραν την απουσία αισθήματος άντλησης που συνήθως ακολουθεί την εκσπερμάτιση σε πάνω από το ένα τρίτο των διαβητικών ατόμων σε μελέτη τους, με τους ασθενείς αυτούς να περιγράφουν ότι το σπέρμα έρεε από τα όρθιο ή πεσμένο πέος είτε κατά τη διάρκεια είτε πριν από τον οργασμό (Temidayo and du Plessis 2018).

3.1.3.2. Στυτική δυσλειτουργία (ED - erectile dysfunction)

Η στυτική δυσλειτουργία εμφανίζεται χωρίς έλεγχο σε μεγάλο ποσοστό του ανδρικού πληθυσμού, με πιο συχνή εμφάνιση μεταξύ των διαβητικών ανδρών. Βέβαια, ο επιπολασμός της έχει σχέση εξάρτησης με πολλούς παράγοντες, όπως είναι ο πληθυσμός που εξετάζεται, αλλά και ο ορισμός και οι μέθοδοι που χρησιμοποιούνται. Αυτό φαίνεται και στο εξής παράδειγμα, στην Γαλλία το 41,3% ανδρών άνω των 18 ετών, στη Βραζιλία το 33,2% και στην Κίνα το 41,8% εμφανίζουν ED. Όσο για τους μεσήλικες άνδρες στην Γερμανία το 18-48% και στις ΗΠΑ το 50% διαβητικών ανδρών φαίνεται να παρουσιάζουν ED.

Πολύ συχνά, οι νευροδιαβιβαστές με κυριότερο το μονοξειδίο του αζώτου (NO) απελευθερώνονται από τις νευρικές απολήξεις του πέους ή από το ενδοθήλιο στην διάρκεια της φυσιολογικής σεξουαλικής δραστηριότητας, το οποίο χαλαρώνει τις φλεβοκομβικές αρτηρίες και τους γύρω λείους μυς. Ακολούθως, αυξάνεται η αρτηριακή ροή του αίματος στο πέος, το οποίο θα προκαλέσει την στύση. Ωστόσο, οι διαβητικοί άνδρες παρουσιάζουν διαταραχή τόσο στους εξαρτώμενους από το ενδοθήλιο λείους μύες όσο και στον αυτόνομο μηχανισμό που μεσολαβεί στη χαλάρωση. Τέλος, η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία αντικατοπτρίζει την απώλεια της δραστηριότητας και της βιοσύνθεσης του NO στον ενδοθηλιακό επίπεδο, γεγονός που θα οδηγήσει σε ED (Temidayo and du Plessis 2018).

3.1.3.3 Παλίνδρομη εκσπερμάτιση (RE - Retrograde ejaculation)

Το άδειασμα του σπέρματος στην προστατική ουρήθρα δημιουργεί κάποιες αντανακλαστικές ενέργειες, των οποίων ο έλεγχος γίνεται από αισθητικά νεύρα της προστατικής ουρήθρας. Η διαδικασία αυτή διεγείρει ορισμένα κέντρα της ιερής και οσφυϊκής περιοχής του νωτιαίου μυελού που στην συνέχεια θα μεταδώσουν ερεθίσματα σε αυτόνομες και σωματικές οδούς, και τελικά θα προκαλέσουν την εκσπερμάτιση. Ωστόσο, στον ΣΔ η παλίνδρομη εκσπερμάτιση εμφανίζεται λόγω της

εξασθένησης του ANΣ και της επακόλουθης απώλειας της σύσφιξης από τον εξωτερικό σφιγκτήρα της ουρήθρας και της απώλειας άλλων αντανακλαστικών ενεργειών που εμπλέκονται στην εκσπερμάτιση. Η παλίνδρομη εκσπερμάτιση μπορεί να οριστεί ως η παλινδρόμηση του σπέρματος στην ουροδόχο κύστη αντί της εκκένωσης στην πρόσθια ουρήθρα. Ο άνδρας βιώνει την αίσθηση της άντλησης που σχετίζεται με την εκσπερμάτιση, χωρίς όμως το σπέρμα να βγαίνει από το πέος. Σ' αυτούς τους άνδρες, αν γίνει συλλογή των ούρων αμέσως μετά την εκσπερμάτιση παρατηρούνται να είναι θολερά. Τα πολυάριθμα σπερματοζώαρια που βρίσκονται σε δείγμα ούρων μετά από οργασμό, δίνουν την επιβεβαίωση της διάγνωσης της παλίνδρομης εκσπερμάτισης (Temidayo and du Plessis 2018).

3.2 Ο διαβήτης στην γυναικεία υπογονιμότητα

Η αναπαραγωγική ικανότητα (fecundity) ορίζεται ως η φυσική δυνατότητα αναπαραγωγής και γέννησης ζωντανών απογόνων, ενώ η γονιμότητα (fertility) σχετίζεται με την αναπαραγωγική ικανότητα από την άποψη των απογόνων που γεννιούνται ανά ζευγάρι. Σε γενικές γραμμές, η έναρξη της αναπαραγωγικής περιόδου των γυναικών αρχίζει με την έναρξη της εμμηναρχής, και λήγει με την εμμηνόπαυση. Βέβαια, τόσο η αναπαραγωγική ικανότητα όσο και η γονιμότητα ολοκληρώνονται πριν την έναρξη της εμμηνόπαυσης, περίπου στα 40-45 έτη (E. P. Thong, et al. 2020).

3.2.1 Ο ΣΔτ1 στην γυναικεία γονιμότητα

Η γονιμότητα σε γυναίκες με ΣΔτ1 έχει πολύ λίγο αξιολογηθεί. Σε κάποιες μελέτες αναφέρεται ο μειωμένος αριθμός γεννήσεων σε διαβητικές γυναίκες τύπου 1, με μία πρόσφατη μελέτη που διεξήχθη στην Ταϊβάν να δείχνει μικρότερο ποσοστό γεννήσεων στις γυναίκες με ΣΔτ1 σε σχέση με μη διαβητικές γυναίκες. Άλλες μελέτες έχουν δείξει πως τα άτομα με ΣΔτ1 στατιστικά αποκτούν σημαντικά λιγότερους απογόνους συγκριτικά με τα μη διαβητικά αδέρφια τους. Αξίζει να αναφερθεί πως αυτή η επίδραση ήταν πιο εμφανής στις γυναίκες - και γενικότερα τα άτομα - που εμφάνισαν ΣΔ στην παιδική ηλικία.

Σύμφωνα με μία πληθυσμιακή μελέτη στην Σουηδία μεταξύ 1965 και 2004, γυναίκες που νοσηλεύτηκαν με ΣΔτ1 εμφάνιζαν μειωμένο τυποποιημένο λόγο γονιμότητας SFR (ο λόγος του παρατηρούμενου προς τον αναμενόμενο αριθμό γεννήσεων), με ταυτόχρονη παρουσία μικροαγγειακών και καρδιαγγειακών επιπλοκών.

Παρόλα αυτά, δεν έχει αποσαφηνιστεί αν οι γυναίκες με επιπλοκές σχετιζόμενες με τον ΣΔτ1 επιλέγουν να έχουν λιγότερες κυήσεις ή αν, αντιθέτως, η γονιμότητα επηρεάζεται άμεσα από τον κακό μεταβολικό έλεγχο. Παρ' όλα αυτά, ο μειωμένος SFR περιορίστηκε στις γυναίκες που νοσηλεύτηκαν για πρώτη φορά πριν από το 1985, γεγονός που υποδηλώνει ότι ο βελτιωμένος σύγχρονος έλεγχος του διαβήτη μπορεί να βελτιώσει στείριότητα, ενδεχομένως μέσω του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-γονάδων. Ακόμη, είναι πιθανόν η μειωμένη γονιμότητα στον ΣΔτ1 να σχετίζεται με την αυξημένη χρήση εξωγενούς ινσουλίνης, το λεγόμενο δευτερογενές σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών και την αύξηση του ΔΜΣ. Επίσης, ο κίνδυνος υπογονιμότητας δεν περιορίζεται ακόμα και μετά την προσαρμογή της ακανόνιστης εμμήνου ρύσεως. Αν και η χρήση της τεχνολογίας υποβοηθούμενης αναπαραγωγής είναι πολύ συχνή στο PCOS, παραμένει ασαφές αν η χρήση της είναι αυξημένη στις διαβητικές τύπου 1 γυναίκες (E. P. Thong, et al. 2020).

3.2.2 Ο ΣΔτ2 στην γυναικεία γονιμότητα

Τα ποσοστά γονιμότητας σε γυναίκες με ΣΔτ2 δεν έχουν ερευνηθεί όσο αυτών του ΣΔτ1. Στις γυναίκες με ΣΔτ2 αναφέρονται μεγαλύτερες συγκεντρώσεις FSH και μικρότερο μέγεθος των ωοθηκών σε σχέση με γυναίκες αντίστοιχης ηλικίας χωρίς ΣΔ. Αυτό υποδεικνύει χαμηλότερο βαθμό ωοθηκικού αποθέματος. Σύμφωνα με μία μελέτη που αφορούσε 256 παντρεμένες γυναίκες με ΣΔτ2 σε πανεπιστημιακό νοσοκομείο στο Ιράν, φάνηκε πως το ποσοστό γονιμότητας ήταν υψηλό, με μέσο όρο 5 εγκυμοσύνες ανά συμμετέχουσα. Παρόλα αυτά, σ' αυτήν την ομάδα γυναικών υπήρχε χαμηλότερος επιπολασμός PCOS και της υπερανδρογοναιμίας. Έτσι, με δεδομένο την αλληλοεπικάλυψη με το PCOS, τα ποσοστά υπογονιμότητας και η χρήση της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής θα αναμέναμε να είναι πιο υψηλά από αυτό που παρατηρήθηκε, όμως δεν υπάρχουν πολλές έρευνες σε αυτό το πεδίο (E. P. Thong, et al. 2020).

3.2.3 ΣΔ τύπου 1 & 2 και αναπαραγωγική ικανότητα

Συνολικά, δεν υπάρχουν πολλές μελέτες που να εξετάζουν άμεσα τη γονιμότητα σε γυναίκες με αμφότερους τους τύπους διαβήτη. Σε μία έρευνα σε εγκύους μεταξύ 1999 και 2008, τα ποσοστά γονιμότητας σε γυναίκες και με τους δύο τύπου ΣΔ βρέθηκαν μειωμένα, σε σχέση με τα ποσοστά γυναικών χωρίς ΣΔ. Οι λόγοι πιθανότητας της γονιμότητας

ελαττώθηκαν για τις γυναίκες με ΣΔτ1 κατά 24%, και για τις γυναίκες με ΣΔτ2 κατά 36%, αντίστοιχα, συγκριτικά με γυναίκες χωρίς ΣΔ. Ενώ, ο χρόνος για την κύηση αυξήθηκε και στις δύο κατηγορίες γυναικών, παρόλες τις προσαρμογές για τον ΔΜΣ, τη διάρκεια του κύκλου και την κανονικότητα. Αυτή η μείωση στην αναπαραγωγική ικανότητα μπορεί να σχετίζεται με τον υψηλό επιπολασμό του PCOS, το οποίο επηρεάζει την αναπαραγωγική ικανότητα και τη γονιμότητα. Βέβαια, αυτό το πεδίο χρειάζεται περισσότερη μελέτη (E. P. Thong, et al. 2020).

3.2.4 Εμμηναρχή & έμμηνος κύκλος Διαταραχές στον διαβήτη τύπου 1

Μέχρι το 1922, όπου εισήχθη πρώτη φορά η ινσουλίνη στην κλινική φροντίδα του ΣΔτ1, σπανίως υπήρχε εμφάνιση εμμηναρχής σε διαβητικά κορίτσια παιδικής ηλικίας. Ενώ, όταν παρατηρούνταν εμφάνιση, η εμμηνόρροια σταματούσε. Επιτυχία σε επίτευξη εγκυμοσύνης σε γυναίκες με ΣΔτ1 υπάρχει μόνο σε ένα ποσοστό του 2%. Εμφάνιση εμμήνου ρύσεως παρατηρήθηκε με την έναρξη ινσουλινοθεραπείας, παρόλα αυτά δεν εκλείπουν οι διαταραχές του κύκλου.

Νεότερες μελέτες υποστηρίζουν πως η διάγνωση του ΣΔτ1 πριν την εμμηναρχή (κυρίως πριν τα 10 έτη) προκαλεί καθυστέρηση στην ηλικία εμμηναρχή περίπου κατά 1 χρόνο συγκριτικά με τον έλεγχο. Αντίστοιχα αποτελέσματα προκύπτουν σε μελέτες που έχουν διεξαχθεί και σε διαφορετικούς δημογραφικούς πληθυσμούς. Επιπρόσθετα, η καθυστέρηση της εμμηναρχής φαίνεται πως σχετίζεται με την παρουσία διαταραχών στην έμμηνο ρύση. Παράλληλα με την διπλάσια συχνότητα εμφάνισης δυσλειτουργίας στην έμμηνο ρύση σε διαβητικές γυναίκες σε σύγκριση με μη διαβητικές (21,6% έναντι 10,8%), ο ΣΔτ1 επηρεάζει τόσο την διάρκεια του κύκλου (περισσότερες από 31 μέρες), όσο και την διάρκεια της εμμηνόρροιας (περισσότερες από 6 μέρες), αλλά πρόκληση βαριάς εμμήνου ρύσεως με τις πλείστες αναφορές προβλημάτων να γίνονται σε νεαρότερες ηλικίες (κάτω των 29 ετών). Τέλος, παρατηρείται πως πλησιάζοντας στο τέλος της αναπαραγωγικής ηλικίας δεν διαπιστώνονται σημαντικές διαφορές από την διαβητική κατάσταση στις γυναίκες (Livshits και Seidman 2009).

3.2.5 Υποθαλαμική ανωορρηξία & ΣΔτ1

Οι προαναφερθείσες παρατηρήσεις μπορεί να αντανακλούν μια γενική δυσλειτουργία του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-ωοθηκών (HPO).

Η επίδραση του ΣΔτ1 στον αναπαραγωγικό ενδοκρινικό άξονα μπορεί να νοηματοδοτηθεί ως υποθαλαμική ανωοθυλακιορρηξία που μοιάζει με ανορεξία. Οι διαβητικές γυναίκες με χαμηλό δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) έχουν περισσότερες πιθανότητες να παρουσιάσουν διαταραχές της εμμήνου ρύσεως. Στα διαβητικά κορίτσια μικρής ηλικίας διενεργούνται καταβολικές διεργασίες και ο διατροφικός περιορισμός οδηγεί σε ενδοκυτταρική πείνα, ιδίως πριν την διάγνωση και έναρξη της θεραπείας με ινσουλίνη. Εν συνεχεία, αυτό δύναται να διαταράξει την υποθαλαμική παλίνδρομη έκκριση της ορμόνης απελευθέρωσης γοναδοτροφινών (GnRH), με αποτέλεσμα την μειωμένη έκκριση των γοναδοτροπινών.

Οι κύριοι αιτιολογικοί παράγοντες που σχετίζονται με την διαταραχή της λειτουργίας του υποθαλάμου-υπόφυσης φαίνεται πως είναι πράγματι η ανεπαρκής έκλυση της GnRH και/ή μείωση της ευαισθησίας της υπόφυσης στην GnRH. Σε διαβητικές ασθενείς τύπου 1 με αμηνόρροια εντοπίζονται χαμηλότερα βασικά επίπεδα ωχρινοτρόπου ορμόνης (LH) και υπάρχουν διαφορετικές αντιδράσεις της LH στην εξωγενή GnRH, υποδηλώνοντας έτσι ότι οι διαταραχές της εμμήνου ρύσεως σε ασθενείς με ΣΔτ1 είναι κυρίως υποθαλαμικής προέλευσης και όχι πρωτοπαθούς δυσλειτουργίας της υπόφυσης.

Ο νευροενδοκρινικός έλεγχος πρέπει επίσης να λαμβάνεται υπόψη κατά την ερμηνεία των διαταραχών στον άξονα HPO. Οι διαβητικές γυναίκες τύπου 1 παρατηρείται να έχουν χαμηλότερα επίπεδα βασικής προλακτίνης (PRL), άσχετα με την παρουσία διαταραχών της εμμήνου ρύσεως. Ωστόσο, μόνο οι διαβητικές αμηνόρροϊκές ασθενείς έχουν μειωμένη απόκριση της προλακτίνης στους ανταγωνιστές της ντοπαμίνης. Τα αποτελέσματα αυτά υποδηλώνουν ότι οι διαβητικές ασθενείς με διαταραχές της εμμήνου ρύσεως μπορεί να έχουν αυξημένη κεντρική ντοπαμινεργική δραστηριότητα, η οποία με τη σειρά της αναστέλλει την έκκριση της GnRH. Πιστεύεται ότι η έκκριση γοναδοτροφινών ρυθμίζεται από μια αλληλεπίδραση μεταξύ της ντοπαμίνης και των ενδογενών οπιοειδών. Τέλος, μια συσχέτιση μεταξύ διαβήτη τύπου 1 και συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS) αναφέρθηκε σε μια πρόσφατη μελέτη. Η έντονη θεραπεία με ινσουλίνη, που εφαρμόζεται συχνά στον διαβήτη τύπου 1 προκειμένου να αποφευχθούν οι διαβητικές

επιπλοκές, μπορεί να οδηγήσει σε υπερφυσιολογικές δόσεις ινσουλίνης, με αποτέλεσμα να ξεκινήσει στη συνέχεια ο υπερανδρογονισμός και το PCOS. Εκτός από τον εξωγενή υπερινσουλινισμό, η αντίσταση στην ινσουλίνη είναι επίσης πιθανή στις γυναίκες με διαβήτη τύπου 1, λόγω της μειωμένης πρόσληψης γλυκόζης από τους μύες. Αυτό συμβάλλει επίσης στην ανάπτυξη περίσσειας ανδρογόνων στις γυναίκες με διαβήτη τύπου 1. Αυξημένα επίπεδα ολικής και ελεύθερης τεστοστερόνης, αυξημένη LH σε ωοθυλακιοτρόπο ορμόνη αναλογία, μεγαλύτερους όγκους ωοθηκών και ανωμαλίες στη μορφολογία των ωοθηκών, επίσης, μπορεί να παρατηρηθούν. Αυτό είναι ιδιαίτερα εμφανές μεταξύ των γυναικών με την έναρξη της διαβήτη τύπου 1 πριν από την εμμηναρχή (Livshits και Seidman 2009).

3.2.6 Συσχέτιση μεταξύ ΣΔτ2 και γονιμότητας

Οι πλειοψηφία των ασθενών με ΣΔτ2 είναι μετεμμηνοπαυσιακές, αλλά με την αλλαγή των διατροφικών προτύπων και του τρόπου ζωής, αυξάνεται τόσο ο επιπολασμός της παχυσαρκίας, όσο και η συχνότητα εμφάνισης του ΣΔτ2 στην αναπαραγωγική ηλικία.

Ο ΣΔτ2 συνδέεται στενά με την γονιμότητα, τις μεταβολές στην διάρκεια του εμμηνορρυσιακού κύκλου και την ηλικία εμφάνισης της εμμηνόπαυσης. Η σχέση αυτή εξηγείται με τη σύνδεση της νόσου αυτής με το PCOS, την πιο συχνή ορμονική διαταραχή μεταξύ των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας, αλλά και βασικό αίτιο υπογονιμότητας. Με το PCOS συνδέονται έντονα και η αντίσταση στην ινσουλίνη, η παχυσαρκία και ο ΣΔ. Ο ΣΔτ2 και το PCOS διακρίνονται από κοινούς παράγοντες κινδύνου, όπως είναι η υπερινσουλιναιμία, η παχυσαρκία, η υπέρταση και η δυσλιπιδαιμία. Η υπερινσουλιναιμία είναι επακόλουθο της αντίστασης στην ινσουλίνη και προκαλεί ανωορρηξία λόγω αυξημένης έκκρισης ανδρογόνων στις ωοθήκες και τα επινεφρίδια. Ασθενείς με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο διαταραχής στην της ανοχής στην γλυκόζη και εμφάνιση ΣΔτ2 σε νεαρή ηλικία.

Τέλος, η παχυσαρκία είναι κοινή τόσο στο PCOS όσο και σε διαβητικές γυναίκες τύπου 2. Γυναίκες που πάσχουν από παχυσαρκία και επιθυμούν να κυοφορήσουν φαίνεται πως έρχονται αντιμέτωπες με αυξημένο χρόνο μέχρι την σύλληψη, το οποίο όμως δεν συνδέεται με την ηλικία, αλλά συνδέεται με δυσλειτουργία στις ωοθήκες. Έτσι, έχει παρατηρηθεί πως τα βλαστικά κύτταρα που προέρχονται από ωάρια γυναικών με αυξημένο ΔΜΣ δεν κρίνονται ποιοτικά. Σε πιο σύγχρονες μελέτες όπου παρουσιάζεται

ανάλυση του περιβάλλοντος των ωοθηκών, παρατηρείται αυξημένη ενδοθυλακική ινσουλίνη, TRIG, και έκφραση των υποδοχέων λιποπρωτεϊνών σε γυναίκες με αυξημένο βάρος και παχυσαρκία. Επίσης, αυξημένα βρίσκονται τα ελεύθερα ανδρογόνα, και η CRP, το οποίο συνδέεται κακή πρόγνωση στην επίτευξη αναπαραγωγής (E. P. Thong, και συν. 2020).

Κεφάλαιο 4. ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ ΣΕ ΓΥΝΑΙΚΕΣ ΜΕ ΣΔΤ1 ΚΑΙ ΣΔΤ2

Οι γυναίκες και με τους δύο τύπους διαβήτη έχουν αυξημένο κίνδυνο επιπλοκών στην εγκυμοσύνη, συμπεριλαμβανομένης της απώλειας εγκυμοσύνης, της προεκλαμψίας και των νεογνών με μεγάλο μέγεθος σε σχέση με την ηλικία κύησης. Παρόλο που μια ολοκληρωμένη ανασκόπηση όλων των μητρικών και εμβρυϊκών εκβάσεων στις εγκυμοσύνες με διαβήτη τύπου 1 και τύπου 2 ξεφεύγει από το πεδίο εφαρμογής της παρούσας ανασκόπησης αναφέρονται βασικοί τομείς που σχετίζονται με τον διαβήτη τύπου 1 και τύπου 2, συμπεριλαμβανομένης της απώλειας εγκυμοσύνης, των νεογνών μεγάλου για την ηλικία κύησης μεγέθους και τη μακροσωμία (E. P. Thong, και συν. 2020).

4.1 Απώλεια της κύησης

Η αυξημένη περιγεννητική θνησιμότητα, που περιλαμβάνει και την αυτόματη αποβολή και θνησιγένεια, συνδέεται στενά με τον ΣΔΚ. Ο ΣΔτ1 οδηγεί σε 5πλάσιο κίνδυνο θνησιγένειας και 10πλάσιο κίνδυνο εμφάνισης συγγενών δυσπλασιών, από αυτόν που εμφανίζει ο πληθυσμός χωρίς ΣΔ. Ο αυξημένος κίνδυνος απώλειας της κύησης συσχετίζεται στενά με κακό γλυκαιμικό έλεγχο στον ΣΔτ1, όπου ως κυρίαρχες υποκείμενες αιτίες παρατηρούνται οι μείζονες συγγενείς ανωμαλίες και η προωρότητα.

Παρά το γεγονός ότι ο επιπολασμός της αυτόματης αποβολής και του θνησιγενούς τοκετού, τα οποία εμφανίζουν οι γυναίκες με ΣΔτ1, παρατηρείται ελάττωση και βελτίωση σε περίπτωση που υπάρξει φροντίδα του ΣΔ. Ενώ, ο κίνδυνος που αναφέρεται για απώλεια, φαίνεται να είναι μεγαλύτερος από αυτόν του υγιούς πληθυσμού.

Τα βρέφη γυναικών με διαβήτη τύπου 2 στο Ηνωμένο Βασίλειο είχαν διπλάσιο κίνδυνο θνησιγένειας, 2-5 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο περιγεννητικής θνησιμότητας και 11 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο συγγενών αλλοιώσεων σε σύγκριση με τα περιφερειακά και εθνικά στοιχεία. Αντιστοίχως με τις γυναίκες με ΣΔτ1, ο γλυκαιμικός έλεγχος είναι καθοριστικής σημασίας παράγοντας στην περιγεννητική θνησιμότητα, παρά τον αυξημένο επιπολασμό της προχωρημένης ηλικίας και την παχυσαρκία της μητέρας που πιθανόν αυξάνει τον κίνδυνο δυσμενών εμβρυϊκών αποτελεσμάτων στις γυναίκες με ΣΔτ2. Επίσης, στις γυναίκες με PCOS παρατηρείται μεγαλύτερος κίνδυνος για απώλεια της κύησης

συγκριτικά με τις γυναίκες που δεν πάσχουν από το σύνδρομο, κάτι που σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης και στους 2 τύπους ΣΔ.

Οι πρόσφατες έρευνες δεν δείχνουν μεγάλες διαφορές στα ποσοστά περιγεννητικής θνησιμότητας ανάμεσα σε ΣΔτ1 και ΣΔτ2. Βέβαια, η απώλεια της κύησης εμφανίζεται πιο συχνά στο α' τρίμηνο στον ΣΔτ1, και στο γ' τρίμηνο στον ΣΔτ2. Σε μελέτες που πραγματοποιείται αξιολόγηση της ιστολογίας του πλακούντα σε γυναίκες με ΣΔΚ, παρατηρείται μεγάλο αυξημένος επιπολασμός εμφράγματος του πλακούντα στις γυναίκες με ΣΔτ2, το οποίο συνδέεται περισσότερο με αγγειακό αίτιο απ' ότι με γλυκαιμικό που παρατηρείται στις γυναίκες με ΣΔτ1, οι οποίες όμως έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο σχηματισμού ανώμαλου πλακούντα (E. P. Thong, et al. 2020).

4.2 Προεκλαμψία

Ένα ποσοστό της τάξης του 2-7% των κυήσεων επηρεάζεται από την προεκλαμψία, η οποία είναι και βασικό αίτιο μητρικής και εμβρυϊκής νοσηρότητας και θνησιμότητας. Στις γυναίκες με ΣΔ ο κίνδυνος εμφάνισης προεκλαμψίας αυξάνεται από 2 έως 5 φορές, με συχνότερη εμφάνιση στις γυναίκες με ΣΔτ1. Αξιόπιστος προγνωστικός παράγοντας της προεκλαμψίας αποτελεί ο κακός γλυκαιμικός έλεγχος. Μια μετανάλυση των κυήσεων με διαβήτη τύπου 1 έδειξε ότι οι πιθανότητες προεκλαμψίας αυξάνονται κατά 1-5 φορές για κάθε ποσοστιαία αύξηση του επιπέδου της HbA1c. Γενικά, τα αποτελέσματα του τοκετού είναι λιγότερο ευνοϊκά στις κυήσεις γυναικών με διαβήτη τύπου 1 σε σχέση με τις κυήσεις γυναικών με διαβήτη τύπου 2, αν και τα αποτελέσματα αυτά διαφέρουν σημαντικά μεταξύ των διαφόρων προγεννητικών επιπέδων διαβήτη. Οι γυναίκες με ΣΔτ1 εμφανίζουν μεγαλύτερο κίνδυνο για υπογλυκαιμία από τις γυναίκες με ΣΔτ2. Επίσης, φαίνεται να έχουν αυξημένη δυσκολία στη διατήρηση της νορμογλυκαιμίας με τις μεταβαλλόμενες ευαισθησίες στην ινσουλίνη κατά την εγκυμοσύνη. Εκτός αυτού, τον κίνδυνο σχηματισμού ανώμαλου πλακούντα αυξάνουν η μητρική παχυσαρκία και η προεκλαμψία. Αυτοί οι αυξημένοι κίνδυνοι τονίζουν τη σημασία της βελτιστοποίησης του βάρους και των μεταβολικών παραγόντων κινδύνου πριν από τη σύλληψη. Έτσι, οι ανεπιθύμητες συνέπειες σχετιζόμενες με την προεκλαμψία θα μπορούσαν να εμμένουν και μετά την κύηση, όπως έχει παρατηρηθεί μεγάλος κίνδυνος ανάπτυξης αμφιβληστροειδοπάθειας ή νεφροειδοπάθειας σε γυναίκες με ΣΔτ1 με ιστορικό προεκλαμψίας.

Οι γυναίκες με ΣΔτ2 εμφανίζουν διπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης προεκλαμψίας συγκριτικά με τις υγιείς. Σε γυναίκες με ΣΔτ2 η παχυσαρκία και το PCOS είναι κοινά. Ενώ αμφότερες οι καταστάσεις αποτελούν κοινό παράγοντα κινδύνου για προεκλαμψία. Παρά τον βαθμό στον οποίο η παχυσαρκία και το PCOS συμβάλλουν επιζήμια στη μητρική και εμβρυακή ζωή, ακόμα δεν έχουν αποσαφηνιστεί πλήρως. Σύμφωνα με μελέτες, η μητρική παχυσαρκία αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης προεκλαμψίας στον ΣΔτ1, όχι όμως και στον ΣΔτ2. Ακόμη και έτσι, λαμβάνοντας υπόψη τις συσχετίσεις μεταξύ του ΔΜΣ της μητέρας, του συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών, διαβήτη τύπου 2 και του συνολικού κινδύνου εγκυμοσύνης επιπλοκών, οι γυναίκες θα πρέπει ιδανικά να στοχεύουν σε έναν υγιή βάρος πριν από την εγκυμοσύνη, ανεξάρτητα από τον διαβήτη τους κατάσταση (E. P. Thong, et al. 2020).

Κεφάλαιο 5. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑΣ ΠΟΥ ΠΡΟΚΑΛΕΙΤΑΙ ΑΠΟ ΔΙΑΒΗΤΗ

Μόλις διαπιστωθεί ότι ένα άτομο έχει προβλήματα γονιμότητας λόγω διαβητικών επιπλοκών, η θεραπεία θα πρέπει να στοχεύει στη θεραπεία της νόσου μέσω της βελτίωσης της υποκείμενης αιτίας και στη συνέχεια στη θεραπεία των συνεπειών.

5.1. Θεραπευτική αντιμετώπιση του ΣΔ

Η θεραπεία του ΣΔ επικεντρώνεται στον έλεγχο των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα χωρίς να προκαλείται υπογλυκαιμία.

5.1.1. Η θεραπεία στον ΣΔ τύπου1

Η αποτελεσματική θεραπεία του ΣΔτ1 απαιτεί τη χορήγηση επαρκούς ποσότητας εξωγενούς ινσουλίνης για τη διατήρηση του μεταβολισμού της γλυκόζης και επίσης την πρόληψη της υπεργλυκαιμίας. Η ινσουλίνη παρουσιάζεται σε διάφορες μορφές, όπως η βραχείας δράσης ινσουλίνη και η ινσουλίνη που καταβυθίζεται από πρωτεϊνικά παράγωγα. Ο χρόνος ημιζωής της βραχείας δράσης ινσουλίνης είναι 3-8 ώρες, ενώ εκείνος των πρωτεϊνικών παραγώγων είναι 10-48 ώρες. Ωστόσο, η θεραπεία πρέπει να χορηγείται με εξατομικευμένο σχήμα (Temidayo and du Plessis 2018).

5.1.2. Η θεραπεία στον ΣΔτ2

Η αντιμετώπιση του ΣΔτ2 μπορεί να επιτευχθεί μέσω της αυστηρής τήρησης ενός υγιεινού τρόπου ζωής, του ελέγχου της διατροφής, της άσκησης, της απώλειας βάρους και της χρήσης κατάλληλης φαρμακευτικής αγωγής σε μια προσπάθεια αναστροφής της ινσουλίνης αντίστασης στην ινσουλίνη. Παραδείγματα συνταγογραφούμενων φαρμάκων για τον ΣΔτ2 είναι η μετφορμίνη και οι θειαζολιδινεδιόνες. Η μετφορμίνη λειτουργεί βελτιώνοντας την ευαισθησία των ιστών του σώματος στην ινσουλίνη. Οι θειαζολιδινεδιόνες κάνουν τους ιστούς του σώματος πιο ευαίσθητους στην ινσουλίνη, ενώ οι σουλφονουλourίες και οι μεγλιτινίδες διεγείρουν το πάγκρεας να εκκρίνει περισσότερη ινσουλίνη (Temidayo and du Plessis 2018).

5.2. Αντιμετώπιση των συνεπειών του ΣΔ

5.2.1. Αντιοξειδωτική θεραπεία

Τα αντιοξειδωτικά δρουν ανακόπτοντας την οξειδωτική αλυσιδωτή αντίδραση, απομακρύνοντας ή μειώνοντας τον σχηματισμό των ROS. Οι Hughes και συν. ανέφεραν σημαντική προστασία από ένα μέσο που περιείχε ασκορβικό οξύ (600 μmol/L), α-τοκοφερόλη (30 και 60 μmol/L) και ουρικό (400 μmol/L) από τη βλάβη του DNA του σπέρματος με τη μη ενζυματική αντιοξειδωτικά κατά τη διάρκεια μιας διαδικασίας εξωσωματικής γονιμοποίησης (IVF). Μελέτες σχετικά με την αντιοξειδωτική θεραπεία του ΟΣ που σχετίζεται με την ανδρική υπογονιμότητα, ανέφεραν βελτίωση της ποιότητας του σπέρματος και μεγαλύτερο ποσοστό επιτυχίας των διαδικασιών τεχνολογίας υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (ART), αλλά εξακολουθεί να παραμένει ιδιαίτερα αμφισβητούμενη και αμφιλεγόμενη (Temidayo and du Plessis 2018).

5.2.2. Τεχνολογία Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής (ART)

Η υπογονιμότητα μπορεί να μειωθεί σε διαβητικούς άνδρες με στυτική δυσλειτουργία (ED) ή παλίνδρομη εκσπερμάτιση μέσω ενδοκυτταροπλασματικής έγχυσης σπέρματος (ICSI) ή εξωσωματικής γονιμοποίησης. Τα σπερματοζωάρια των διαβητικών ανδρών με ED μπορούν να ληφθούν μέσω βιοψίας όρχεων. Δεδομένου ότι η ICSI-IVF απαιτεί τουλάχιστον ένα σπέρμα, το σπέρμα που λαμβάνεται μπορεί να εγχυθεί στον γυναικείο γαμέτη για γονιμοποίηση. Το γονιμοποιημένο έμβρυο μπορεί στη συνέχεια να μεταφερθεί στο εσωτερικό της μήτρας.

Επίσης, η ICSI-IVF μπορεί επίσης να εφαρμοστεί για τη θεραπεία διαβητικών ανδρών με οπισθοδρομική εκσπερμάτιση. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί με την ανάκτηση των σπερματοζωαρίων από τα ούρα μετά την εκσπερμάτιση αυτών των ανδρών. Οι Nakolettos και συν συμβούλευσαν ότι η παλίνδρομη εκσπερμάτιση είναι ανθεκτική στην μακροχρόνια φαρμακευτική αγωγή μπορεί να αντιμετωπιστεί με τη χρήση της ART (Temidayo and du Plessis 2018).

5.2.3. Θεραπεία της διαβητικής νευροπάθειας

Ο στόχος της διαχείρισης της μειωμένης σεξουαλικής ανταπόκρισης, της ED και της οπισθοδρομικής εκσπερμάτιση, είναι να συμβάλλει στη μείωση της υπογονιμότητας και επίσης να βοηθήσει τους πάσχοντες να απολαμβάνουν τις σεξουαλικές τους δραστηριότητες ανεξάρτητα από τα όρια που θέτει ο νοσούντες. Η θεραπεία μπορεί να επικεντρωθεί σε σωματικές, ψυχολογικές και χειρουργική θεραπεία καθώς και στη φαρμακευτική αγωγή. Σωματική θεραπεία βελτιώνει τη γενική κατάσταση της υγείας του υποκειμένου αλλάζοντας τυχόν αναστρέψιμη σωματική δραστηριότητα που συμβάλλει στο σεξουαλικό πρόβλημα. Η ψυχολογική θεραπεία είναι ότι η πρωτογενής και η δευτερογενής ψυχολογική αντιδράσεις που συμβάλλουν στο πρόβλημα πρέπει να αντιμετωπιστούν. Χειρουργική θεραπεία σημαίνει ότι η χειρουργική αντιμετώπιση της ED περιλαμβάνει την εμφύτευση των προσθετικών υλικών του πέους και της αγγειακής αναγέννησης του πέους. Χειρουργική διαδικασία για τη διόρθωση της οπισθοδρομικής εκσπερμάτισης μπορεί να γίνει με ανακατασκευή του κυστικού σφιγκτήρα της ουροδόχου κύστης. Η φαρμακευτική αγωγή αναφέρεται σε φάρμακα που χρησιμοποιούνται συνήθως για τη διαχείριση της ED που είναι η αβαναφίλη (Stendra), σιλδεναφίλη (Viagra), ταδαλαφίλη (Cialis) και βαρδεναφίλη (Levitra, Staxyn). Όλα αυτά λειτουργούν με τη χαλάρωση των λείων μυών και την ενίσχυση της την αγγειοδιαστολή, καθιστώντας έτσι ευκολότερη την επίτευξη και τη διατήρηση στύση (Temidayo and du Plessis 2018).

Συμπεράσματα

Από τις μελέτες που έχουν διεξαχθεί σχετικά με τον σακχαρώδη διαβήτη και την υπογονιμότητα συνάγεται πως οι δυσμενείς επιδράσεις του στην αναπαραγωγική λειτουργία και οι γενικότερες επιπτώσεις του διαφαίνονται από τον αυξημένο επιπολασμό της υπογονιμότητας. Ο παγκόσμιος επιπολασμός του διαβήτη έχει μια διαρκή ανοδική τάση, γεγονός που κρούει τον κώδωνα του κινδύνου αφού, πλέον, η εμφάνισή του παρατηρείται συχνότερα στον νεαρό πληθυσμό, ο οποίος βρίσκεται σε αναπαραγωγική ηλικία. Οι παράγοντες που συμβάλλουν στην υπογονιμότητα εξαρτώνται από το φύλο του ατόμου, ωστόσο παράλληλα υπάρχουν και εκείνοι που επηρεάζουν και τα δύο φύλα με παρόμοιο τρόπο.

Η μεγάλη επίδραση του σακχαρώδους διαβήτη στην γονιμότητα είναι τεκμηριωμένη και ενισχύεται από την αύξηση στον επιπολασμό της υπογονιμότητας στους διαβητικούς ασθενείς, αφού ένα ποσοστό της τάξης του 90% φαίνεται πως αντιμετωπίζει διαταραχές στην σεξουαλική λειτουργία. Επιπρόσθετα, υπογραμμίζεται πως η ανδρική υπογονιμότητα που προκαλείται από τον διαβήτη είναι πιο συχνή από την γυναικεία.

Εν κατακλείδι, η παρούσα εργασία επιβεβαιώνει την γενική θέση της συσχέτισης του σακχαρώδους διαβήτη με την υπογονιμότητα. Επιπλέον, είναι πολύ σημαντικό με την διαπίστωση ότι ένα άτομο έχει προβλήματα γονιμότητας λόγω διαβητικών επιπλοκών, να εφαρμοσθεί θεραπεία που θα στοχεύει στην ίαση της νόσου μέσω της βελτίωσης της υποκείμενης αιτίας και στη συνέχεια στη θεραπεία των συνεπειών.

Αναφορές

- Agarwal, Ashok, Aditi Mulgund, Alaa Hamada, and Michelle Renee Chyatte. "A unique view on male infertility around the globe." *Reproductive biology and endocrinology : RB&E*, 2015.
- Agarwal, Ashok, Gurpriya Virk, Chloe Ong, and S S du Plessis. "Effect of oxidative stress on male reproduction." *The world journal of men's health*, 2014: 1-17.
- American Diabetes Association. "2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2021." *Diabetes care*, 2021: S15-S33.
- Basmatzou, Thaleia, and Konstantinos Hatziveis. "Diabetes Mellitus and Influences on Human Fertility." *International Journal of Caring Sciences*, 2016: 371-379.
- Bhattacharya, Sudhindra Mohan, Mainak Ghosh, and Nupur Nandi. "Diabetes mellitus and abnormalities in semen analysis." *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 2014: 167-171.
- Bongaarts, John. "Global fertility and population trends." *Seminars in reproductive medicine*, 2015: 5-10.
- Choy, J T, and M L Eisenberg. "Male infertility as a window to health." *Fertility and Sterility*, 2018: 810-814.
- Condorelli, R. A., S. La Vignera, and L. M. Mongioì. "Diabetes Mellitus and Infertility: Different Pathophysiological Effects in Type 1 and Type 2 on Sperm Function." *Frontiers in endocrinology*, 2018: 268-293.
- Dias, T. R., M. G. Alves, B. M. Silva, and P. F. Oliveir. "Sperm glucose transport and metabolism in diabetic individuals." *Molecular and cellular endocrinology*, 2014: 37-45.
- Ding, G. L., et al. "The effects of diabetes on male fertility and epigenetic regulation during spermatogenesis." *Asian journal of andrology*, 2015: 948-953.
- Gandhi, J., et al. "The Role of Diabetes Mellitus in Sexual and Reproductive Health: An Overview of Pathogenesis, Evaluation, and Management." *Current diabetes reviews*, 2017: 573-581.
- Hart , Roger J. "Physiological Aspects of Female Fertility: Role of the Environment, Modern Lifestyle, and Genetics." *Physiological reviews*, 2016: 873-909.
- Inhorn, Marcia C, and Pasquale Patrizio. "Infertility around the globe: new thinking on gender, reproductive technologies and global movements in the 21st century." *Human reproduction update*, 2015: 411-426.
- Jungwirth, A, et al. "European Association of Urology guidelines on Male Infertility: the 2012 update." *European urology*, 2012: 324-332.

- Karimi, J, M T Goodarzi, H Tavalani, and I Amiri. "Relationship between advanced glycation end products and increased lipid peroxidation in semen of diabetic men." *Diabetes research and clinical practice*, 2011: 61-66.
- Katsarou, A, et al. "Type 1 diabetes mellitus." *Nature reviews. Disease primers*, 2017.
- Kim, C., et al. "Infertility, Gravidity, and Risk Of Diabetes among High-Risk Women in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study." *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 2020: 358-367.
- Livshits, Anna, and Daniel S Seidman. "Fertility Issues in Women with Diabetes." *Women's Health*, 2009: 701-707.
- Maresch, C. C., D. C. Stute, M. G. Alves, P. F. Oliveira, D. M. de Kretser, and T. Linn. "Diabetes-induced hyperglycemia impairs male reproductive function: a systematic review." *Human reproduction update*, 2018: 86-105.
- Plows, J F, J L Stanley, P N Baker, C M Reynolds, and M H Vickers. "The pathophysiology of gestational diabetes mellitus." *International journal of molecular sciences*, 2018.
- Raffel, L. J., and M. O. Goodarzi. "Diabetes Mellitus." *Reference Module in Biomedical Sciences*, 2014.
- Rotterdam ESHRE/ASRM - Sponsored PCOS Consensus Workshop. "Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome." *Fertility and sterility*, 2004: 19-25.
- Schnell, O, J B Crocker, and J Weng. "Impact of HbA1c Testing at Point of Care on Diabetes Management." *Journal of diabetes science and technology*, 2017: 611-617.
- Semet, M, et al. "The impact of drugs on male fertility: a review." *Andrology*, 2017: 640-663.
- Sifakis, S, V P Androutsopoulos, A M Tsatsakis, and D A Spandidos. "Human exposure to endocrine disrupting chemicals: effects on the male and female reproductive systems." *Environmental toxicology and pharmacology*, 2017: 56-70.
- Siristatidis, Charakampos, Dennis Vaidakis, Ioannis Rigos, George Chrelias, and Nikolaos Papantoniou. "Leiomyomas and infertility." *Minerva ginecologica*, 2016: 283-296.
- Tabish, S. A. "Is Diabetes Becoming the Biggest Epidemic of the Twenty-first Century?" *International journal of health sciences*, 2007: V-VIII.
- Temidayo, Omolaoye S, and Stefan S du Plessis. "Diabetes mellitus and male infertility." *Asian Pacific Journal of Reproduction*, 2018: 6-14.
- Thong, Eleanor P, Ethel Codner, Joop S E Laven, and Helena Teede. "Diabetes: a metabolic and reproductive disorder in women." *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 2020: 134-149.

Vander Borgh, M, and C Wyns. "Fertility and infertility: Definition and epidemiology." *Clinical biochemistry*, 2018: 2-10.

Wang, M, and T M Hng. "HbA1c: More than just a number." *Australian journal of general practice*, 2021: 628-632.

WHO. "Classification of diabetes mellitus." 2019.

WHO. "WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen." 2021.