

e-ISSN: 2345-0592

Online issue

Indexed in *Index Copernicus*

Medical Sciences

Official website:
www.medicisciences.com



Relationship between spermogram parameters, erectile dysfunction and risk of type 2 diabetes mellitus, assessed by FINDRISK questionnaire, in infertile men: the pilot study

Jūratė Pečeliūnienė^{1,2}, Laura Asadauskaitė³, Marius Anglickis⁴, Irena Žukauskaitė⁵, Antanas Norkus⁶, Birutė Žilaitienė⁶

¹*Vilnius University, Faculty of Medicine, Institute of Clinical Medicine, Department of Internal Medicine, Family Medicine and Oncology;*

²*Vilnius University, Faculty of Medicine, Institute of Biomedical Sciences, Pharmacy Center;*

³*Šeškinė polyclinic;*

⁴*Vilnius City Clinical Hospital;*

⁵*Vilnius University Faculty of Philosophy, Institute of Psychology;*

⁶*Institute of Endocrinology, Lithuanian University of Health Sciences*

Abstract

Background: As obesity becomes a global pandemic, the growing numbers of male infertility suggest that chronic non-infectious diseases due to metabolic disorders and lifestyle may have an effect on men's reproductive health, unexplained infertility.

Aim: to evaluate the relationship between the risk of type 2 diabetes mellitus (DM) in infertile men, assessed by FINDRISK, spermogram parameters and erectile dysfunction.

Methods. The study included 18 men diagnosed with infertility of unknown origin. Patients were required to complete a FINDRISK questionnaire, sociodemographic data questionnaire. The results of their spermogram (motility, normality of form) were evaluated.

Results. The FINDRISK results showed that 4 patients (22.2%) were not at risk for DM. Low risk (FINDRISK < 7) was found in 5 patients (27.8%), slightly increased (FINDRISK 7 – 11 points) – 3 patients (16.7%), moderate (FINDRISK 12 – 14) in 4 patients, high (FINDRISK 15 – 20) in 2 patients (11.1%). Calculated FINDRISK correlations with spermogram parameters showed that the higher the FINDRISK results, the lower the Mobility A. Assessing the correlations of different FINDRISK parameters with spermogram results – the average percentage of sperm in normal form in patients who exercise/otherwise

move - 17%, the percentage of those who do not exercise - 5%. Eaters of vegetables, fruits - the average percentage of sperm in normal form was 17%, the average percentage of non-eaters was 5%. Those without a family history of DM had higher Mobility A, higher Mobility B, higher Mobility C and higher sperm counts were normal. Those with erectile dysfunction had higher FINDRISK scores and lower Mobility A scores.

Conclusions. According to the FINDRISK questionnaire, men at higher risk for type 2 diabetes also have more pronounced changes in spermogram parameters and erectile dysfunction. More detailed research is needed to assess whether FINDRISK could be a suitable diagnostic tool for early diagnosis of infertility risk.

Keywords: infertility, men, FINDRISK, spermogram, erectile dysfunction.

Nevaisingų vyrų diabeto rizikos, vetinant FINDRISK klausimynu, spermogramos parametrų ir erekcijos sutrikimų sąsajos: žvalgomasis tyrimas

Jūratė Pečeliūnienė^{1,2}, Laura Asadauskaitė³, Marius Anglickis⁴, Irena Žukauskaitė⁵, Antanas Norkus⁶, Birutė Žilaitienė⁶

¹Vilniaus Universitetas Medicinos fakultetas, Klinikinės Medicinos Institutas, Vidaus ligų, šeimos medicinos ir onkologijos klinika;

²Vilniaus Universitetas Medicinos fakultetas, Biomedicinos Mokslų Institutas, Farmacijos centras;

³Šeškinės poliklinika;

⁴Vilniaus miesto klinikinė ligoninė;

⁵Vilniaus Universitetas Filosofijos fakultetas, Psichologijos Institutas;

⁶Endokrinologijos Institutas, Lietuvos Sveikatos Mokslų Universitetas

Santrauka

Įvadas: Nutukimui tampant pandemine problema, vis labiau augantys vyrų nevaisingumo skaičiai, leidžia manyti, jog metabolinių sutrikimų bei gyvenimo būdo nulemtos lėtinės neinfekcinės ligos, gali turėti įtakos vyrų reprodukcinei sveikatai, nepaaiškintos priežasties nevaisingumui.

Tyrimo tikslas: įvertinti nevaisingų vyrų 2 tipo cukrinio diabeto (CD) rizikos, vertinamos pagal FINDRISK, spermogramos parametrų ir erekcijos sutrikimų sąsajas.

Metodika: Tyrime dalyvavo 18 vyrų, kuriems diagnozuotas neaiškios kilmės nevaisingumas. Pacientai pildė FINDRISK klausimyną, sociodemografinių duomenų anketą, įvertinti jų spermogramos (judrumas, formos normalumas) rezultatai.

Rezultatai: Apskaičiavus FINDRISK rezultatus nustatyta, kad 4 pacientai (22,2 proc.) neturėjo rizikos susirgti CD. Maža rizika (FINDRISK < 7) nustatyta 5 pacientams (27,8 proc.), padidėjusi (7 – 11 balų) – 3 pacientams (16,7 proc.), vidutinė (12 – 14 balų) – 4 pacientams ir didelė (15 – 20 balų) – 2 pacientams (11,1 proc.). FINDRISK koreliacija su spermogramos parametrais - kuo aukštesni FINDRISK rezultatai, tuo mažesnis spermatozoidų Judrumas A. Skirtingų FINDRISK parametrų sąsajos su spermogramos rezultatais – sportuojančių/aktyviai judančių pacientų normalios formos spermatozoidų vidutinis procentas – 17 proc., nesportuojančių/nejudrių – 5 proc. Daržoves, vaisius valgančių vidutinis normalios formos spermatozoidų vidutinis procentas – 17 proc., jų nevalgančių – 5 proc. Neturintys šeimoje sergančių CD turėjo didesnę Judrumą A, didesnę Judrumą B, didesnę Judrumą C, didesnis kiekis spermatozoidų buvo normalios formos. Patiriantys erekcijos sutrikimus turėdavo didesnius FINDRISK balus ir mažesnius Judrumo A įverčius.

Išvados: Vertinant pagal FINDRISK klausimyną, vyrai, turintys didesnę 2 tipo CD riziką, turi labiau išreikštus spermogramos parametrų pokyčius bei erekcijos sutrikimus. Reikalingi išsamesni tyrimai, kad įvertinti ar FINDRISK galėtų būti tinkamas diagnostinis metodas ankstyvajai nevaisingumo rizikos diagnostikai.

Raktiniai žodžiai: Nevaisingumas, vyrai, FINDRISK, spermograma, erekcijos sutrikimai.

Įvadas

Nutukimas, metabolinis sindromas, insulino rezistencija, prediabetas, cukrinis diabetas (CD) ir kitos gyvenimo būdo nulemtos metabolinės ligos sparčiai plinta. Didėja ir vyrų nevaisingumo skaičiai. Manoma, kad metaboliniai sutrikimai gali turėti įtakos vyrų reprodukciniai sveikatai, nevaisingumui [1,2,3]. Plačiausiai ištirtos ir literatūroje daugiausiai aprašomos yra dominuojančios moterų nevaisingumo priežastys, tokios kaip ovuliacijos sutrikimai, endometriozė, kiaušintakių nepraeinamumas, glaudų ryšį su metaboliniu sindromu bei insulino rezistencija turintis policistinių kiaušidžių sindromas. Likusi

nevaisingumo priežasčių dalis yra mažiau ištirta ir aprašyta. Duomenys, nurodantys vyrų nevaisingumo atvejus, dažniausiai remiasi atlikta spermograma. Iš tiesų mes turime nepakankamai žinių apie tikrąjį vyrų nevaisingumo indėlį į poros ir neaiškios kilmės nevaisingumą [3].

Didėjant nutukimo plitimui pasaulyje ir kartu blogėjant vyrų vaisingumo rodikliams, vis daugiau dėmesio skiriama gyvenimo būdo bei jo sąlygotų sindromų sąsajoms su reprodukciniai sveikata [4]. Šios ir kitos priežastys, susijusios su gyvenimo būdo rizikomis kelia poreikį turėti patogų, efektyvų, lengvai ir greitai taikomą visų sričių specialistų darbe diagnostikos metodą, tinkamą vertinti nevaisingumo ir gyvenimo būdo

nulemtų lėtinių neinfekcinių ligų, pvz., CD rizikas, kartu.

FIWO – FIME tyrėjų grupės, siekiant įvertinti FINDRISK (angl.: Finnish Diabetes Risk Score) klausimyno vertę moterų, kurioms diagnozuotas nevaisingumas ir taikomos dirbtinio apvaisinimo procedūros imtyje, atliktame žvalgomajame tyrime buvo nustatyta, kad moterims, turinčioms didesnę 2 tipo CD riziką, reikia daugiau procedūrų, kad pastotų ir išlieka rizika nesėkmingam gydymui, todėl galima teigti, jog FINDRISK anketa gali būti tinkamas įrankis ankstyvajai nevaisingumo rizikos diagnostikai moterų imtyje [5]. Panašūs tyrimai vyrų imtyje Lietuvoje ir pasaulyje iki šiol nebuvo atlikti.

Metodika

Tyrimui atlikti buvo gautas Vilniaus regioninio bioetikos komiteto leidimas Nr. 2021/6-1344-829 (2021 06). Tyrime dalyvavo 18 vyrų, kuriems diagnozuotas neaiškios kilmės nevaisingumas (amžiaus vidurkis – 31,55 metai, neturintys nepilnamečių vaikų, 7 turėjo vidurinę išsilavinimą, 7 – bakalauro, 4 – magistro laipsnį). Pacientai turėjo užpildyti FINDRISK klausimyną, pateikti informaciją apie darbo pobūdį ir gyvenimo būdą, ar patiria stresą, ar susiduria su erekcijos sutrikimais. Taip pat buvo įvertinti jų spermogramos (judrumas, formos normalumas) rezultatai. Koreliacijoms skaičiuoti buvo pasitelktas Spearman koeficientas, palyginimas tarp grupių atliekamas taikant MannWhintney kriterijų.

Rezultatai

Apskaičiavus FINDRISK rezultatus nustatyta, kad 4 pacientai (22,2 proc.) neturėjo rizikos susirgti CD. Maža rizika (FINDRISK < 7) nustatyta 5 pacientams (27,8 proc.), šiek tiek padidėjusi (FINDRISK 7 – 11 balų) – 3 pacientams (16,7 proc.), vidutinė (FINDRISK 12 – 14) – 4 pacientams ir didelė (FINDRISK 15 – 20) – 2 pacientams (11,1 proc.). Apskaičiuotos FINDRISK koreliacijos su spermogramos parametrais parodė, kad kuo aukštesni FINDRISK rezultatai, tuo mažesnis Judrumas A ($\rho = -0,496$, $p = 0,036$). Vertinant skirtingų FINDRISK parametrų sąsajas su spermogramos rezultatais, nustatėme, kad yra sąsajos su trim FINDRISK parametrais – sportuojančių arba kitaip judančių darbe bei laisvalaikio pacientų normalios formos spermatozoidų vidutinis procentas buvo 17 proc., nesportuojančių/nejudrių – 5 proc. ($p = 0,003$). Toks pats rezultatas buvo gautas su daržovių, vaisių ir uogų vartojimu – jas valgančių vidutinis normalios formos spermatozoidų vidutinis procentas buvo 17 proc., jų nevalgančių – 5 proc. ($p = 0,003$). Galiausiai CD šeimos anamnezė taip pat turėjo sąsajas su spermogramos rezultatais: neturinčių šeimoje sergančių CD turėjo didesnę Judrumą A ($M = 1,81$ vs. $M = 0,28$, $p = 0,026$), didesnę Judrumą B ($M = 28,36$ vs. $M = 17,0$, $p = 0,021$), didesnę Judrumą C ($M = 20,3$ vs. $M = 17,7$, $p = 0,022$) ir didesnis kiekis spermatozoidų buvo normalios formos ($M = 13,3$ vs. $M = 1,33$, $p = 0,009$). Buvo palyginti erekcijos sutrikimų patiriančių ir nepatiriančių FINDRISK ir spermogramos rezultatai. Patiriantys erekcijos sutrikimus turėdavo didesnius FINDRISK balus ($M = 10,88$ vs. $M = 4,37$, $p = 0,021$) ir mažesnius Judrumo A įverčius ($M = 0,33$ vs. $M = 2,25$, $p = 0,002$).

Diskusija

Pastaruoju metu daugiausia dėmesio yra skiriama 2 tipo CD ir prediabetinių būklių sąsajoms su kardiovaskulinėmis [6], vėžinėmis ligomis [7], tuo tarpu pasaulyje vis labiau aktualia tampanti nevaisingumo problema lieka sąrašo gale. 2020 m. skelbtame Diabeto Prevencinės Programos Išeičių tyrime (angl.: Diabetes Prevention Program Outcomes Study, DPPOS), atlikus 15 metų stebėjimus, ne tik pabrėžiama nutukimo ir gliukozės tolerancijos sutrikimų įtaka moterų vaisingumui, bet taip pat moterų nevaisingumas įvardijamas kaip vienas iš 2 tipo CD rizikos veiksnių [8]. Šiandien nevaisingumo problemos aktualumą matome didėjant idiopatinio ir neaiškios kilmės nevaisingumo atvejų skaičiui. Gydytojai bei ištyrimo našta daugiausia atitenka moterims [9]. Vyrų imtyje nevaisingumo tyrimų atliekama mažiau.

Remiantis Pasaulio sveikatos organizacijos ir Europos urologų asociacijos duomenimis išskiriamos pagrindinės vyrų nevaisingumo priežastys: įgimtos arba įgytos urogenitalinės sistemos anomalijos, urogenitalinės sistemos infekcijos, padidėjusi kapšelio temperatūra (pvz.: esant varikoceliui), genetinės ligos, imuninės sistemos sutrikimai, endokrininės sistemos sutrikimai, seksualinė disfunkcija. Be to, vyrų nevaisingumo priežastimi gali tapti ir anatinės kliūtys ar kiti veiksniai [1,10]. Vyrų spermos kokybę lemia genetinės ligos, stresas, alkoholis, rūkymas, įgimtos ligos, aplinkos veiksniai, iki 30 – 40 proc. vyrų nevaisingumo atvejų neturi aiškios priežasties [10]. Standartinė spermograma vis dar laikoma svarbiausiu vyrų reprodukcinės sveikatos tyrimu, deja jis yra ribotas, kadangi

tiriamos tik bendrosios spermos savybės, tokios kaip spermatozoidų koncentracija, skaičius, judrumas, morfologija [9,11]. Paskutiniu metu literatūroje vis daugiau dėmesio skiriama genetiniams ir molekuliniais spermos tyrimams [12]. Deja, iki šiol nėra atrasta jokių specifinių požymių, leidžiančių įvertinti visos spermos apvaisinamąjį pajėgumą. Vyro spermos trūkumai gali būti įvairūs: mažas spermos kiekis, mažas spermatozoidų kiekis spermoje arba viename spermos mililitre, spermatozoidų nepakankamas judrumas, patologinės spermatozoidų formos ir kiti [13].

Dažnai šie spermos pokyčiai gali būti siejami su insulino rezistencija, metaboliiniu sindromu, prediabetinėmis būklėmis, oksidaciniu stresu ir jų nulemtais pagumburio-hipofizės-gonadų ašies sutrikimais, padidėjusi androgenų aromatizacija į estrogenus periferiniuose audiniuose, dėl ko mažėja testosterono, vieno svarbiausių hormonų, užtikrinančių spermos kokybę, kiekis organizme [14-16]. Daugiausia tyrimų vertinant gyvenimo veiksnių įtaką spermogramos pokyčiams yra atlikta jau sergančių CD vyrų imtyse. Nustatyta, kad CD sergančių jaunuolių sperma, lyginant su kontroline grupe pasižymi mažesne spermatozoidų koncentracija, ženkliais spermatozoidų morfologijos pokyčiais ir mažesniu spermatozoidų judrumu [17].

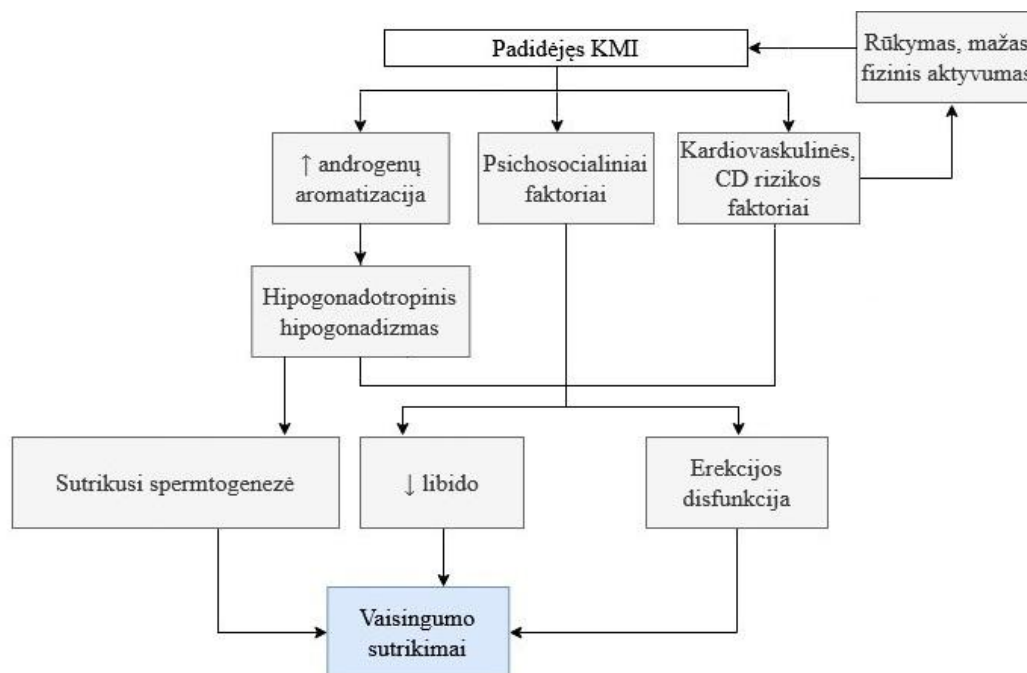
Nors mūsų atliktame tyrime dalyvavo vyrai nesergantys CD, tačiau pagal gyvenimo ypatumus, šeiminių anamnezė, gretutines ligas, turintys padidėjusią riziką CD – gauti panašūs rezultatai. Pastebėta, jog sportuojančių, ar kitaip aktyviai laisvalaikį leidžiančių vyrų spermatozoidai pasižymi didesniu judrumu A, didesniu spermatozoidų kiekiu [18,19]. Mūsų atliktame tyrime sportuojančių pacientų

normalios formos spermatozoidų vidutinis procentas buvo 17%, kai tuo tarpu nesportuojančių tik 5% ($p < 0,005$). Apskaičiuotos FINDRISK koreliacijos su spermogramos rodikliais parodė, kad kuo aukštesni tiriamųjų FINDRISK rezultatai ir didesnė CD atsiradimo rizika, tuo mažesnis yra spermatozoidų judrumas A ($\rho = -0,496$, $p < 0,005$). Tai yra bene svarbiausias veiksnys, vertinant pacientų spermatozoidų judrumą, kadangi jis aprašo progresyviai judriausius spermatozoidus su didžiausia tikimybe apvaisinti kiaušialąstę [20]. Panašūs rezultatai mūsų tyrime gauti ir su daržovių/vaisių vartojimu – jas/juos valgančių pacientų vidutinis normalios formos spermatozoidų procentas buvo 17 proc., kai tuo tarpu jų nevalgančių – 5 proc. ($p < 0,005$). Neabejotinai sveika mityba, kurioje gausu omega-3 rūgščių, antioksidantų (vitamin E, vitamino C, seleno, cinko) ir mažiau sočiųjų riebalų rūgščių, trans-riebalų yra susijusi su ženkliai geresne spermos kokybe ir priešingai – vartojant daug mėsos, sojos produktų, sūrio, kavos ir alkoholio spermos kokybė ženkliai blogėja [21]. Rezultatai parodė, kad teigiama CD šeiminė anamnezė taip pat turi sąsajas su spermogramos rezultatais: neturinčių šeimoje sergančių CD spermatozoidai turėjo didesnę judrumą A ($M = 1,81$ vs. $M = 0,28$, $p < 0,005$), didesnę judrumą B ($M = 28,36$ vs. $M = 17,0$, $p < 0,005$), didesnę judrumą C ($M = 20,3$ vs. $M = 17,7$, $p < 0,005$) ir didesnis kiekis spermatozoidų

buvo normalios formos ($M = 13,3$ vs. $M = 1,33$, $p < 0,005$).

Pastaruoju metu daug dėmesio skiriama ryšio tarp metabolinio sindromo ir nevaisingumo tyrimams. Kiekviena sudedamoji metabolinio sindromo dalis gali turėti įtakos nevaisingumo patogenezei [22].

Viena svarbiausių metabolinio sindromo sudedamųjų dalių – insulino rezistencija. Tyrimų duomenimis, vyrams su idiopatinio nevaisingumo diagnoze insulino rezistencija nustatoma dažniau [22]. Vyrams su hiperinsulinemija taip pat dažniau nustatoma spermatozoidų branduolio ir mitochondrinės deoksiribonukleorūgšties (DNR) pažaidos [22]. Klinikiniais tyrimais nustatyta, jog iki 50 proc. sergančiųjų arterine hipertenzija kartu turi ir hiperinsulinemiją [22]. Arterinės hipertenzijos ryšys su reprodukcinė sveikata daugiausia remiasi endokrininės sistemos sutrikimais [22]. Literatūroje aprašomas ryšys tarp kūno masės indekso (KMI) ir spermos parametrų, nustatyta, jog vyrai su morbidiniu nutukimu, turi 2 kartus didesnę riziką oligospermijai [22]. Nustatytas tiesioginis ryšys tarp KMI ir padidėjusio IgA antikūnų prieš spermatozoidus kiekio [23]. Nutukimas taip pat gali sąlygoti spermos pakitimus – sumažėjusį spermatozoidų kiekį bei judrumą, padidėjusią riziką spermatozoidų DNR pažaidai (1 pav.) [22,24]. Nustatyta atvirkštinė priklausomybė tarp liemens apimties bei liemens/klubų santykio ir spermos tūrio, bendro ir judrių spermatozoidų kiekio joje [25].



1 pav. Kūno masės indekso (KMI) sąsajos su vyrų vaisingumu; sudaryta pagal [24]. (*CD* – *cukrinis diabetas*).

Oksidacinis stresas dažnai siejamas su degeneracinėmis bei sisteminėmis būklėmis, tokiomis kaip senėjimas, autoimuninės, kardiovaskulinės, infekcinės ligos [25,26]. Oksidacinis stresas organizme atsiranda dėl aktyvių deguonies formų (ROS) daugėjimo arba už jų pašalinimą atsakingų antioksidacinių sistemų sumažėjimo, ir galiausiai sukelia trūkius ląstelių DNR grandinėse [25,26].

ROS padaugėjimas bei oksidacinis stresas laikomi svarbiu kenksmingu faktoriumi, prisidedančiu prie vyrų nevaisingumo, pažeidžiant ląstelių plazminių membranų vientisumą, sukeliant pažeidimus spermatozoidų DNR dėl ko atsiranda spermatozoidų funkciniai bei struktūriniai defektai [22,26,27]. Nedideli kiekiai ROS yra būtini kai kuriems fiziologiniams procesams, tokiems kaip spermatozoidų aktyvinimas, tačiau per dideli ROS kiekiai didina oksidacinio streso lygį ir turi įtakos membranos lipidų peroksidacijai, dėl ko sutrinka spermatozoidų judrumas ir sąveika su oocitais [25,27]. Tikslus oksidacinės pažeidimo

sukelto spermatozoidų funkcijos sutrikimo mechanizmas nėra aiškus, bet daugiausia jis siejamas su aksonemų peroksidacine pažeida, intraceliulinio adenozino trifosfato (ATP) kiekio sumažėjimu, branduolio bei mitochondrinės DNR fragmentacija [27]. Spermatozoidai yra ypač jautrūs oksidaciniai pažeidimai dėl didelio polinesočiųjų riebalų rūgščių kiekio, mažo citoplazmos kiekio ir dėl to sumažėjusios antioksidacinės apsaugos [26,27,28].

Daugybė tyrimų aprašo nutukimo įtaką oksidacinio streso patogenezėje [22]. Nustatyta jog didėjant KMI, daugėja ir spermatozoidų DNR pažeidimų [25]. Spermatozoidų DNR pažeidimas lemia ne tik suprastėjusią spermos kokybę ir galimą nevaisingumą, bet taip pat gali būti susiję su blastocistų vystymosi sutrikimais, padidėjusiu persileidimų dažniu, net ir taikant pagalbinį ar dirbtinį apvaisinimą [24].

Šiame tyrime buvo palyginti erekcijos sutrikimų patiriančių ir nepatiriančių pacientų spermogramos rezultatai. Patiriantys erekcijos sutrikimus turėjo didesnius FINDRISK balus (M

= 10,88 vs. M = 4,37, p = 0,021) ir mažesnius spermatozoidų judrumo A įverčius (M= 0,33 vs. M = 2,25, p < 0,005).

Erekcijos disfunkcijos (ED) patogenezėje dalyvauja daug faktorių, tokių kaip endotelio disfunkcija, azoto oksido (NO) išskyrimo sutrikimai, sutrikusi androgenų gamyba, nutukimas, metabolinis sindromas, insulino rezistencija, 2 tipo CD [29]. Vienas svarbiausių mechanizmų lemiančių erekcijos atsiradimą – NO išsiskyrimas akytkūnio endotelyje bei kaverniniuose nervuose. Veikiant neuroninei azoto oksido sintazei (nNOS), išskiriamas NO aktyvuoja guanilo ciklazę, dėl ko didėja ciklinio guanozino monofosfato (cGMP) kiekis, kas sukelia akytkūnio kraujagyslių lygiųjų raumenų atsipalaidavimą ir arteriolių išsiplėtimą [30,31]. NO trūkumas dėl endotelio disfunkcijos sukelia nepakankamą akytkūnio kraujagyslių lygiųjų raumenų atsipalaidavimą, dėl ko ir sutrinka erekcija [30,31]. Endotelio disfunkcija dažnai nustatoma ne tik sergantiems CD, bet ir CD nesergantiems nutukusiems vyrams, taip pat vyrams turintiems sutrikusią gliukozės toleranciją [30]. Pagrindinės priežastys lemiančios ED atsiradimą esant gliukozės tolerancijos sutrikimams – glikotoksinų didėjimas, padidėjęs deguonies laisvųjų radikalų ir reaktyviųjų deguonies formų kiekis, sutrikusi periferinės nervų sistemos neuronuose ekspresuojamos nNOS sintezė, sumažėjusi įvairių baltymų kinazės bei jonų kanalus aktyvuojančio cGMP sintezė ir nuo NO priklausomų nitrerginių neuronų degeneracija [28,32]. Šie procesai sukelia varpos endotelio funkcijos sutrikimus, sutrikdo noradrenerginių ir cholinerginių nervinių skaidulų signalų perdavimą dėl ko didėja varpos akytkūnio kontraktilinis jautrumas ir sutrinka

atsipalaidavimas [31]. Atliekant medicininius tyrimus su pelėmis, nustatyta, jog nNOS sintezuojančių neuronų skaidulų audiniuose su padidėjusiu gliukozės kiekiu aptinkama ženkliai mažiau nei audiniuose, kur gliukozės kiekis nėra padidėjęs [28,33]. Yra žinoma, jog nutukusių vyrų laisvo ir bendro testosterono ir lytinius hormonus sujungiančio baltymo (SHBG) kiekiai yra sumažėję, o uždegiminiuose procesuose dalyvaujančių citokinų ir adipokinų kiekiai padidėję [29]. Nutukusiems vyrams dažnos endotelio disfunkcija ir insulino rezistencija yra vienos iš dažniausių ED priežasčių [29].

Yra nustatyta priklausomybė tarp ED ir padidėjusios liemens apimties esant metaboliniam sindromui [34]. Vienas iš riebalinio audinio išskiriamų adipokinų – rezistinas, kurio koncentracija didėja esant metaboliniam sindromui ir nutukimui, kaip žinoma, dėl skatinamo oksidacinio streso ir slopinamos endotelinės NOS sekrecijos, dalyvauja sukeliant endotelio disfunkciją koronarinėse arterijose, naujausių tyrimų duomenimis, esant insulino rezistencijai ir/ar metaboliniam sindromui, rezistino raiška padidėja ir varpos audiniuose [34]. Literatūroje aprašomas dėl insulino rezistencijos padidėjęs uždegiminių mediatorių, interleukinų, C-reaktyvio baltymo (CRP) kiekis, sąlygoja endotelio pažeidimus ir taip prisideda prie ED patogenezės [34]. Insulino rezistencijai būdinga insulino valdomos vazodiliacijos sutrikimas ir sumažėjusi NO sintezė kraujagyslių endotelyje [34]. Rizikos faktoriai, tokie kaip amžius, prediabetinės būklės, nepakankama glikemijos kontrolė, hipertenzija, dislipidemija, rūkymas, pasyvus gyvenimo būdas taip pat turi įtakos ED atsiradimui [31,33]. Kai kuriems pacientams, ypač vyresnio amžiaus, ED gali būti vienas iš

predikcinių CD simptomų, literatūros duomenimis apie 12 proc. vyrų besikreipiančių pagalbos dėl ED, turi nenustatytą CD [30] ir iki 29 proc. anksčiau nediagnozuotą metabolinį sindromą [29]. Hipogonadizmas išsivystęs vyrams su metaboliniu sindromu, taip pat lemia seksualinės disfunkcijos simptomus, tokius kaip sumažėjęs lytinis potraukis [29]. Todėl vyrai besiskundžiantys ED turėtų būti ištirti dėl rizikos susirgti 2 tipo CD [10].

Ejakuliacijos procese dalyvauja simpatinė nervų sistema, dažnai pažeidžiama neuropatijos atveju. Ji reguliuoja sėklinių pūslelių bei sėklos išmetamųjų kanalų lygiųjų raumenų darbą, tuo pačiu užtikrindama šlapimo pūslės kaklelio užsidarymą, norit išvengti retrogradinio spermatozoido patekimo į šlapimo pūslę. Atlikti tyrimai nurodo jog su ED susiduria 0,3 – 2 proc. vyrų besikreipiančių į vaisingumo specialistus, ir iki 34,6 proc. CD sergančių vyrų [10, 35]. Pacientai su prediabetinėmis būklėmis bei metaboliniu sindromu, turi padidėjusią riziką autonominės neuropatijos išsivystymui, net ir nesant CD diagnozės [36].

Universalus diagnostikos metodo paieška

Norint išvengti metabolinio sindromo, prediabetinių būklių sukeltų komplikacijų, 2 tipo CD išsivystymo, yra svarbi savalaikė diagnostika. Asmenys turintys didelę riziką 2 tipo CD išsivystymui, vien tik pakeitę savo gyvenimo būdą, ją gali sumažinti iki 30 – 60 proc. [37,38]. Norint identifikuoti didelės rizikos pacientus yra reikalingi prognostiniai metodai, kurie galėtų būti taikomi dar pirminiame sveikatos priežiūros lygmenyje. Dažniausiai aukštai CD rizikai ar besimptomiam CD diagnozuoti yra naudojamas gliukozės tyrimas

kraujyje, tačiau gliukozės kraujyje tyrimas parodo tik dabartinę glikemiją būklę, tikroji pradinė prevencija turi nustatyti aukštos rizikos asmenis, jiems dar esant normoglikemijoje [37].

Skirtingi siūlomi prognozavimo metodai apima platų klinikinių kintamųjų spektrą, pradedant nuo paprasčiausių modelių, prognozavimui naudojančių tik amžių, juosmens apimtį, šeiminių anamnezę, fizinį aktyvumą, iki sudėtingesnių, apimančių mitybos ypatybes, socialinius aspektus, išsilavinimą [39]. Dažniausiai klausimynuose vertinami rizikos veiksniai – amžius, KMI, šeiminių CD anamnezė, hipertenzija [39].

Šiandien, ankstyvos 2 tipo CD rizikos vertinimo įrankių paieška išlieka tokios pat svarbios kaip ir prieš 20 metų, stebint ligos pandemiją augimą. 2020 metais pristatyta nauja rizikos vertinimo sistema - NDS (ang. Non-invasive Diabetes Score), paremta tik 3 vertinimo kriterijais: amžiumi, KMI, hipertenzija, kurią siūloma taikyti ne tik sveikatos priežiūros įstaigose, bet ir asmeniniame savęs stebėjime [40]. Taip pat atkreipiamas dėmesys į CD rizikos vertinimo metodų diagnostines galimybes taikant juos skirtingoms lytims. Kraeger ir bendraautorius atliktame tyrime, buvo lyginami 3 diagnostiniai metodai, gautus rezultatus suskirsčius pagal tiriamųjų lytis pastebėta, kad visų trijų klausimynų specifiskumas vyrų imtyje buvo žemesnis, tas pats stebėta ir vertinant AUC reikšmes, 2 iš 3 klausimynų jautrumas vyrų imtyje taip pat buvo žemesnis lyginant su moterimis, tačiau vyrų imtyje, reikalingų ištirti asmenų skaičius, norint gauti teigiamą didelės CD rizikos prognozę, buvo mažesnis, lyginant su moterimis [41]. Lietuvoje, moterų susiduriančių su nevaisingumu imtyje, atliktame tyrime,

nustatyta, kad FINDRISK anketa gali būti sėkmingai naudojama vertinti moterų nevaisingumo riziką [5], o šiuo tyrimu nustatėme, kad FINDRISK anketa gali būti sėkmingai naudojama vertinant ir neaiškios kilmės vaisingumo problemų patiriančių vyro spermogramos parametrų sąsajas su cukrinio diabeto rizika.

FINDRISK anketa

Klinikiniais duomenimis paremtas FINDRISK klausimynas yra plačiausiai rekomenduojamas neinvazinis, prognostinis 2 tipo CD išsivystymo per artimiausius 10 metų įrankis, pritaikytas Europos bei kitoms populiacijoms [38,42].

FINDRISK klausimyne, rizikai nustatyti, naudojami tokie duomenys, kaip tiriamojo amžius, KMI, liemens apimtis, fizinis aktyvumas, vaisių, daržovių, uogų vartojimas, padidėjęs cukraus kiekis kraujyje, šeiminė CD anamnezė [37,43]. Tai – standartinis, universalus ne tik 2 tipo CD rizikos, bet ir prediabeto ir gliukozės tolerancijos sutrikimų vertinimo metodas patvirtintas Vilniaus Universiteto(VU)/Lietuvos Sveikatos Mokslų Universiteto (LSMU) CD priežiūros rekomendacijose, naudojamas tiek bendrojoje, tiek specifinėse (pvz.: kardiologinėje) populiacijose [44], kas parodo klausimyno universalumą.

Apibendrinimas

Vertinant pagal FINDRISK klausimyną, vyrai, turintys didesnę 2 tipo cukrinio diabeto riziką, turi ir labiau išreikštus spermogramos parametrų pokyčius bei erekcijos sutrikimus.

Reikalingi papildomi tyrimai įvertinti ar FINDRISK anketa, naudojama „du viename“ principu, norint įvertinti tiek nevaisingumo, tiek CD riziką, galėtų pasitarnauti kaip unikalus, nereikalaujantis invazinių procedūrų, plačiai, tiek šeimos gydytojo, tiek gydytojo specialisto kabinete pritaikomas metodas, naudojamas siekiant laiku atrinkti, pradėti stebėjimą bei gydymą, pacientams su padidėjusia metabolinių sutrikimų bei nevaisingumo rizika.

Literatūra

1. Klimas V, Drejerienė E, Gričius R ir kt. Nevaisingumo diagnostikos ir gydymo metodika. [el. išteklius] 2019. [žiūrėta 2021 m. lapkričio 1 d.]. Prieiga per internetą: <https://sam.lrv.lt/lt/veiklos-sritys/programos-ir-projektai/sveicarijos-paramos-programa/akuserijos-ir-neonatologijos-diagnostikos-ir-gydymo-metodikos/kitos-metodikos>.
2. Fainberg J, Kashanian J. Recent advances in understanding and managing male infertility. *F1000Research*. 2019;8:670.
3. Aitken R. The Male Is Significantly Implicated as the Cause of Unexplained Infertility. *Thieme. Seminars in Reproductive Medicine*. 2020;.
4. Sengupta P, Dutta S, ir kt. Obesity, systemic inflammation and male infertility. *Chem. Biol. Lett.*, 2020, 7(2), 92-98.
5. Černiauskaitė M, Vaigauskaitė B, ir kt. FINDRISK klausimyno vertė moterų nevaisingumo rizikai vertinti. *Žvalgomasias tyrimas. Lietuvos akušerija ir ginekologija*. 2019;14(4):364-369.
6. Go A, Ambrosy A, ir kt. Statin Therapy and Risk of Incident Diabetes Mellitus in

- Adults With Cardiovascular Risk Factors. *Am J Cardiol.* 2020 Feb 15;125(4):534-541.
7. Goto A, Yamaji T, et al. Diabetes and cancer risk: A Mendelian randomization study. *Int J Cancer.* 2020 Feb 1;146(3):712-719.
 8. Kim C, Younes N, et al. Infertility, Gravidity, and Risk Of Diabetes among High-Risk Women in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020 Mar 1;105(3):e358-e367.
 9. Turner K, Schon S, et al. Male Infertility is a Women's Health Issue – Research and Clinical Evaluation of Male Infertility Is Needed. *Cells* 2020; 9(4): 990–1004.
 10. EAU guidelines on Male Infertility. [el. ištekliūs] 2017. [žiūrėta 2021 m. lapkričio 1 d.]. Prieiga per internetą: <https://uroweb.org/guideline/male-infertility/>.
 11. Kaminski P, Baszynski J, et al. External and Genetic Conditions Determining Male Infertility. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21:5274.
 12. Imani M, Talebi A, et al. Sperm parameters, DNA integrity, and protamine expression in patients with type II diabetes mellitus. *Journal of Obstetrics and Gynaecology.* 2020 Jul 24;1-8.
 13. WHO. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. Sixth edition. [el. ištekliūs] [žiūrėta 2021 m. lapkričio 1 d.]. Prieiga per internetą: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240030787>.
 14. Zhong, O., Ji, L., Wang, J. *et al.* Association of diabetes and obesity with sperm parameters and testosterone levels: a meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr* 13, 109 (2021).
 15. Zhao L and Pang A (2020) Effects of Metabolic Syndrome on Semen Quality and Circulating Sex Hormones: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Endocrinol.* 11:428.
 16. Chen, Yuan-Yuei, et al. Metabolic syndrome and semen quality in adult population." *Journal of diabetes* 12.4 (2020): 294-304.
 17. Baccetti B., la Marca A., Piomboni P., et al. Insulin-dependent diabetes in men is associated with hypothalamo-pituitary derangement and with impairment in semen quality. *Human Reproduction*, 17: 2673-2677, 2002
 18. Vlahos, N., et al. "The impact of physical activity on semen analysis parameters in healthy males undergoing fertility investigation." *Age* 29.5.91 (2020): 30-92.
 19. Gaskins AJ, Afeiche MC, Hauser R, Williams PL, Gillman MW, Tanrikut C, Petrozza JC, Chavarro JE. Paternal physical and sedentary activities in relation to semen quality and reproductive outcomes among couples from a fertility center. *Hum Reprod.* 2014 Nov;29(11):2575-82.
 20. Fertility: assessment and treatment for people with fertility problems. NICE clinical guideline CG156 – updated 06 sept 2017 [el. ištekliūs] [žiūrėta 2021 m. lapkričio 1 d.]. Prieiga per internetą: <https://www.nice.org.uk/guidance/CG156>.
 21. Salas-Huetos A, Bulló M, Salas-Salvadó J. Dietary patterns, foods and nutrients in male fertility parameters and fecundability: a systematic review of observational studies.

- Hum Reprod Update. 2017 Jul 1;23(4):371-389.
22. Saleh A, Amin E, ir kt. Insulin resistance and idiopathic infertility. A potential possible link. *Andrologia*. 2020;00:e13773.
 23. Hinz S, Rais S, ir kt. Effect of obesity on sex hormone levels, antisperm antibodies, and fertility after vasectomy reversal. *Urology*. 2010;76(4): 851–856.
 24. Herath M, Sim I. Obesity – a growing issue for male fertility. *Medicine Today*. 2020:1-5.
 25. Kasturi S, Tannir J, ir kt. The Metabolic Syndrome and Male Infertility. *Journal of Andrology*.2013;29:1-259.
 26. Agarwal A, Sengupta P. Oxidative Stress and Its Association with Male Infertility. In *Male Infertility: Contemporary Clinical Approaches, Andrology, ART and Antioxidants*. Springer Nature. 2020: 57-68.
 27. Bisht S, Faiq M, ir kt. Oxidative stress and male infertility. *Nat Rev Urol*.2017;14: 470–485.
 28. Asafu-Adjei D, Gittens P. Diabetes and Male Infertility. In *Male Infertility: Contemporary Clinical Approaches, Andrology, ART and Antioxidants*. Springer Nature. 2020: 865-871.
 29. Diaz M, Schwarcz M, ir kt. Obesity, low testosterone levels and erectile dysfunction. *Int J Impot Res*.2009;21:89–98.
 30. Malavige L, Levy J. Erectile Dysfunction in Diabetes Mellitus. *J Sex Med* 2009;6:1232–1247.
 31. Dhage S, Ferdousi M, ir kt. Small fibre pathology is associated with erectile dysfunction in men with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2019;e3263.
 32. Wang J, Mi Y, ir kt. Exosomes from adipose-derived stem cells protect against high glucose-induced erectile dysfunction by delivery of corin in a streptozotocin-induced diabetic rat model. *The Japanese Society for Regenerative Medicine*. 2020;14: 227-233.
 33. Yin GN, et al. Establishment of in vitro model of erectile dysfunction for the study of high-glucose-induced angiopathy and neuropathy. *Andrology*. 2017;5:327–35.
 34. Durmus N, Kara E, ir kt. The role of resistin on metabolic syndrome-induced erectile dysfunction and the possible therapeutic effect of Boldine. *Andrology*. 2020; Nov;8(6):1728-1735.
 35. Martins AD, Majzoub A, ir kt. Metabolic Syndrome and Male Fertility. *World J Mens Health*. 2019;37(2):113-127.
 36. Stino A, Smith A. Peripheral neuropathy in prediabetes and the metabolic syndrome. *J Diabetes Investig* 2017; 8: 646– 655.
 37. Lindström J, Tuomilehto J. The diabetes risk score: a practical tool to predict type 2 diabetes risk. *Diabetes Care*. 2003; 26(3):725–31.
 38. Jolle A, Midthjell K, ir kt. Validity of the FINDRISC as a prediction tool for diabetes in a contemporary Norwegian population: a 10-year follow-up of the HUNT study. *BMJ Open Diab Res Care* 2019;7:e000769.
 39. Leiva A, Tauler P, ir kt. Agreement between Type 2 Diabetes Risk Scales in a Caucasian Population: A Systematic Review and Report. *J. Clin. Med*. 2020;9:1546-1565.
 40. Woo Y, Gao B, ir kt. Three-component non-invasive risk score for undiagnosed diabetes in Chinese people: Development, validation

- and longitudinal evaluation. *J Diabetes Investi.* 2020 Mar;11(2):341-348.
41. Kraege V, Vollenweider P, ir kt. Development and multi-cohort validation of a clinical score for predicting type 2 diabetes mellitus. *PLoS ONE.* 2019; 14(10): e0218933.
42. Kraege V, Fabecic J, ir kt. Validation of Seven Type 2 Diabetes Mellitus Risk Scores in a Population-Based Cohort: The CoLaus Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2020;105(3):265–272.
43. II tipo CD rizikos įvertinimo FINDRISK anketa. [el. išteklius] [žiūrėta 2021 m. lapkričio 1 d.]. Prieiga per internetą: http://www.diabetasgaires.lt/failai/files/LE_NTELES/FINRISK%20ANKETA.pdf
44. Vicočkienė Ž, Danytė E, ir kt. Cukrinio diabeto priežiūros rekomendacijos : (metodine ir mokomoji priemonė) / Vilnius : Vilniaus endokrinologu draugija, 2017. – 66 p. ISBN 978-609-95925-0-3.