

Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος, στον άνδρα και στη γυναίκα, οφειλόμενες στο σακχαρώδη διαβήτη

¹Δ. ΠΑΝΙΔΗΣ, ²ΑΙΚΑΤΕΡΙΝΗ ΚΟΪΟΥ, ³Η. ΚΑΤΣΙΚΗΣ

36

*¹Καθηγητής Ενδοκρινολογίας Α.Π.Θ., ²Ιατρός, ³Μαιευτήρας-Γυναικολόγος
Μονάδα Ενδοκρινολογίας και Ανθρώπινης Αναπαραγωγής, Β' Μαιευτική και
Γυναικολογική Κλινική, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης*

Α. Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος του άνδρα, οφειλόμενες στο σακχαρώδη διαβήτη

1. Εισαγωγή

Ο σακχαρώδης διαβήτης είναι μεταβολική νόσος, που χαρακτηρίζεται από υπεργλυκαιμία. Η υπεργλυκαιμία ενδέχεται να οφείλεται στην ελλιπή έκκριση ινσουλίνης, στη μειωμένη δραστηριότητά της, ή στο συνδυασμό και των δύο.

Η χρόνια υπεργλυκαιμία στο σακχαρώδη διαβήτη συνδυάζεται με μακροχρόνια βλάβη, δυσλειτουργία και ανεπάρκεια διαφόρων οργάνων. Ιδιαίτερα, προσβάλλονται τα αιμοφόρα αγγεία (μικροαγγειοπάθεια, μακροαγγειοπάθεια), οι οφθαλμοί, οι νεφροί, τα νεύρα και η καρδιά.

2. Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1 αφορά το 5-10%, περίπου, των διαβητικών ασθενών. Προσβάλλει, κυρίως, νέα άτομα, είναι ινσουλινοεξαρτώμενος και εμφανίζει μακρύ χρονικό διάστημα διαδρομής, που του παρέχει τη δυνατότητα να εκδηλώσει διάφορες επιπλοκές, ανάλογα με τη ρύθμισή του.

Ο τύπος αυτός του σακχαρώδη διαβήτη έχει συνδυασθεί με διαταραχές της αναπαραγωγικής λειτουργίας και στους άνδρες και στις γυναίκες. Έχει διαπιστωθεί ότι η ελαττωμένη διαθεσιμότητα γλυκόζης στον εγκέφαλο, στο μη καλά ρυθμιζόμενο σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1, λόγω της ινσουλινοπενίας, καταστέλλει την κατά εκκριτικά επεισόδια έκκριση της εκλυτικής των γοναδοτροπινών υποθαλαμικής ορμόνης (GnRH). Άρρενες με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 εμφανίζουν φυσιολογικά ή χαμηλά επίπεδα τεστο-στερόνης και εκδηλώνουν ποικιλία απαντήσεων των γοναδοτρόπων

κυττάρων στην εξωγενή χορήγηση GnRH. Η ασυμφωνία των ευρημάτων σε διάφορες μελέτες αντανακλά, ενδεχομένως, τις διαφορές των κριτηρίων στην επιλογή των ασθενών, στην ηλικία, στο βαθμό του μεταβολικού ελέγχου, στη διάρκεια του σακχαρώδη διαβήτη και στην έκταση των συμπαραμαρτουσών επιπλοκών.

Συχνές αιμοληψίες, για τον προσδιορισμό των εκκριτικών επεισοδίων της LH, σε καλά ρυθμισμένους και σε αρρύθμιστους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1, έδειξαν φυσιολογικά και συγκρίσιμα με την ομάδα ελέγχου εκκριτικά επεισόδια της LH. Εντούτοις, η δοκιμασία με εξωγενή χορήγηση GnRH αποκάλυψε ότι οι αρρύθμιστοι διαβητικοί εμφανίζουν ελάττωση του αριθμού και του εύρους των εκκριτικών επεισοδίων της LH, κατά 50%, με συνέπεια τη μείωση της μέσης τιμής των συγκεντρώσεων της ορμόνης αυτής στο αίμα. Φαίνεται ότι στον αρρύθμιστο σακχαρώδη διαβήτη ελαττώνεται, αρχικά, η de novo βιοσύνθεση της LH, που είναι απαραίτητη να εφοδιάσει τις αποθήκες των γοναδοτρόπων κυττάρων, ύστερα από την πρώτη διέγερση με GnRH. Το γεγονός αυτό έχει ως αποτέλεσμα την επιλεκτική καταστολή του συνόλου των εκκριτικών επεισοδίων της LH. Δεν είναι γνωστό εάν η κατάσταση αυτή είναι αναστρέψιμη. Μελέτες, όμως, σε πειραματικά προκαλούμενο ισουλινοπενικό σακχαρώδη διαβήτη, όταν η διακοπή της ισουλίνης διαρκούσε βραχύ χρονικό διάστημα και γινόταν πλήρης επαναχορήγηση της ορμόνης, έδειξαν ότι η έκκριση της LH επανερχόταν στο φυσιολογικό. Φαίνεται, λοιπόν, ότι η ισουλίνη ή και οι ισουλινοεξαρτώμενες μεταβολές στη βιοδιαθεσιμότητα της γλυκόζης ρυθμίζουν τη συχνότητα και το εύρος των εκκριτικών επεισοδίων της LH και, επομένως, της GnRH. Οι δράσεις αυτές ενισχύονται, δεν εξαρτώνται όμως, από τα γοναδικά στεροειδή.

Η παρουσία ισουλινοπενικού περιβάλλοντος ενδέχεται να διαδραματίζει ζωτικό ρόλο στη δυσλειτουργία των γοναδοτρόπων κυττάρων της υπόφυσης, στον αρρύθμιστο σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1. Η σχετική έλλειψη της ισουλίνης ελαττώνει, πιθανόν, τη συχνότητα των εκκριτικών επεισοδίων της GnRH. Έτσι, παρατηρείται αραίωση των μηνυμάτων της GnRH, που δέχεται η υπόφυση από τον υποθάλαμο, και εκδήλωση υπογοναδοτροφικού υπογοναδισμού. Επιπλέον, όπως συμβαίνει με την παρατεταμένη αύξηση των επιπέδων της γλυκόζης στο αίμα, δημιουργείται περιβάλλον, στο οποίο προάγεται η μη ενζυμική γλυκοζυλίωση των μορίων της LH, μαζί με άλλα μόρια. Το γεγονός αυτό μεταβάλλει τις λειτουργικές ή και τις βιοχημικές ιδιότητες του γλυκοζυλιωμένου μορίου της LH, με αποτέλεσμα την εκδήλωση γοναδοτροφικής δυσλειτουργίας. Σε καλά σχεδιασμένες μελέτες, σε πειραματικά πρότυπα διαβητικών προβάτων, υποστηρίχθηκε η θέση ότι η ισουλίνη δρα στον εγκέφαλο και ρυθμίζει την έκκριση της GnRH. Στο σημαντικό ερώτημα εάν η ισουλίνη ασκεί την κεντρική της δράση στην έκκριση της GnRH άμεσα ή έμμεσα, μέσω της χρήσης της γλυκόζης, η απάντηση είναι ότι θεωρείται πιθανή η άμεση δράση της ισουλίνης, δεδομένου ότι υποδοχείς της ορμόνης είναι διεσπαρμένοι διάχυτα στον εγκέφαλο και, μάλιστα, σε σημεία που είναι σημαντικά για τον έλεγχο

της έκκρισης της GnRH, όπως ο τοξοειδής πυρήνας και το μέσο φύμα. Επιπλέον, υποδοχείς ινσουλίνης έχουν βρεθεί στα κατεχολαμινεργικά άκρα του υποθαλάμου, σημεία όπου οι κατεχολαμινεργικοί νευροδιαβιβαστές ρυθμίζουν την έκκριση της GnRH στα πρόβατα.

In vitro και in vivo μελέτες έδωσαν αποτελέσματα, που στηρίζουν την άποψη ότι η ινσουλίνη στον εγκέφαλο επηρεάζει έντονα το μεταβολισμό στους νευρώνες, μέσω του τρικαρβοξυλικού κύκλου του Krebs στα μιτοχόνδρια. Η σημασία της λειτουργικότητας των μιτοχονδρίων επισημάνθηκε και σε μελέτη, στην οποία τα χαμηλά επίπεδα τεστοστερόνης στους άνδρες και η κατεσταλμένη λειτουργία των μιτοχονδρίων προάγουν την αντίσταση στην ινσουλίνη.

Οι παραπάνω δυσλειτουργίες, που παρατηρούνται στο σακχαρώδη διαβήτη, είναι ενδεχόμενο να οδηγούν στη διαταραχή της αναπαραγωγικής λειτουργίας. Είναι πιθανόν ότι ο σακχαρώδης διαβήτης δρα σε διάφορα επίπεδα του άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-γονάδες, όπως διαπιστώνεται από την ελαττωμένη ανταπόκριση των γοναδοτροπινών στις κατάλληλες διεγερτικές δοκιμασίες, αλλά και από τις διαταραχές στην υπερμικροσκοπική δομή των σπερματοζωαρίων, που διαπιστώθηκαν με ηλεκτρονικό μικροσκόπιο. Η διαταραχή των σπερματοζωαρίων αποδίδεται, μάλλον, σε απευθείας δράση της νόσου στον ορχικό ιστό.

3. Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2

Είναι γνωστό ότι η αναπαραγωγική ηλικία του άνδρα είναι ιδιαίτερα ευαίσθητη στις διαταραχές της μεταβολικής κατάστασης. Έτσι, δυσμενείς μεταβολικές καταστάσεις συνδυάζονται, συχνά, με διαταραχές της αναπαραγωγικής λειτουργίας. Ο σακχαρώδης διαβήτης, ιδιαίτερα ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, κατατάσσεται στις χρόνιες παθήσεις, που μπορούν να προκαλέσουν ελάττωση των επιπέδων της τεστοστερόνης, δηλαδή υπογοναδισμό. Η επίπτωση του υπογοναδισμού αυξάνεται με την ηλικία, και καθώς η διάγνωση του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, στην πλειονότητα των ανδρών, γίνεται ύστερα από την ηλικία των 40 ετών, παραμένει αβέβαιο εάν η ελάττωση της τεστοστερόνης οφείλεται στην ηλικία ή σχετίζεται με τον σακχαρώδη διαβήτη και τις επιπλοκές του.

Τα βιβλιογραφικά δεδομένα στηρίζουν τη θέση ότι υπάρχει βαθμιαία και σταθερή πτώση της τεστοστερόνης, στα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, η οποία αρχίζει, πιθανόν, από την τρίτη δεκαετία. Πρέπει να σημειωθεί ότι, εκτός από την ελάττωση των επιπέδων της τεστοστερόνης, οι επιπλοκές από άλλα όργανα ή συστήματα οργάνων επηρεάζουν τη σεξουαλική λειτουργία των ανδρών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Για παράδειγμα, οι βλάβες του αυτόνομου νευρικού συστήματος, συμπαθητικού και παρασυμπαθητικού, μπορεί να οδηγήσουν σε διαταραχές της εκσπερμάτισης και σε στυτική δυσλειτουργία. Επιπλέον, επηρεάζονται η διάθεση, οι σωματικές δυνατότητες, αλλά και οι σχέσεις με το άλλο φύλο και, κατά συνέπεια, η ποιότητα ζωής του άνδρα.

3.1. Τύπος υπογοναδισμού

Η ύπαρξη υπογοναδοτροπικού υπογοναδισμού, υποθαλαμικής αιτιολογίας, στο σακχαρώδη διαβήτη τύπου-2, αποκτά ιδιαίτερο ενδιαφέρον, δεδομένου ότι σχετίζεται με την αντίσταση στην ινσουλίνη. Τα βιβλιογραφικά δεδομένα σε ανθρώπους και σε ποντικούς NIRKO (Neuron-specific Insulin Receptor Knock Out mice) στηρίζουν τη θέση της εμπλοκής του υποθαλάμου στον υπογοναδισμό. Επιπλέον, τα βιβλιογραφικά δεδομένα δείχνουν τη σημασία της αντίστασης στην ινσουλίνη, που εμφανίζεται στο σύνολο, σχεδόν, των διαβητικών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, και της παχυσαρκίας, που αφορά μεγάλο μέρος των ασθενών της ομάδας αυτής, για την εκδήλωση του υπογοναδοτροπικού υπογοναδισμού.

Ο συνδυασμός της παχυσαρκίας και της αντίστασης στην ινσουλίνη συνδέεται με αύξηση των επιπέδων των προφλεγμονωδών κιτοκινών στον ορό, όπως του παράγοντα νέκρωσης των όγκων-α (TNF-α), της ιντερλευκίνης-6 (IL-6), της ιντερλευκίνης-1β (IL-1β) και της C αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP). Επιπλέον, συνδέεται με αύξηση των συγκεντρώσεων των διαφόρων μορίων προσκόλλησης. Από τις ουσίες αυτές μόνον ο TNF-α και η IL-1β προκαλούν ελάττωση της έκκρισης της εκλυτικής των γοναδοτροπινών υποθαλαμικής ορμόνης και της LH, όπως διαπιστώθηκε σε *in vitro* μελέτες. Τονίζεται, πάντως, ότι υπογοναδισμός διαπιστώθηκε και σε σημαντικό αριθμό λεπτόσωμων ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (31,3%), γεγονός που υποδηλώνει ότι και άλλοι παράγοντες, ενδεχομένως, εμπλέκονται, εκτός από την παχυσαρκία.

Τα μείζονα συμπτώματα του υπογοναδισμού ελέγχονται με ειδικό ερωτηματολόγιο. Ο υπογοναδισμός στην εφηβική ηλικία εκδηλώνεται με την απουσία σημείων έναρξης και εξέλιξης των δευτερογενών χαρακτήρων του φύλου. Εξάλλου, οι κλινικές εκδηλώσεις του υπογοναδισμού στον ενήλικα άνδρα περιλαμβάνουν μείωση του όγκου των όρχεων, αραίωση της δευτερογενούς τρίχωσης, ελάττωση της μυϊκής μάζας και ισχύος, αύξηση του σπλαχνικού λίπους, μείωση της σεξουαλικής διάθεσης (libido), ελάττωση της συχνότητας και της ποιότητας των στύσεων, έκπτωση της διανοητικής λειτουργίας, δυσθυμία, μείωση της οστικής πυκνότητας, αναιμία, υπογονιμότητα και γυναικομαστία.

Η στυτική δυσλειτουργία αποτελεί το συχνότερο σύμπτωμα στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, όσον αφορά τον υπογοναδισμό, και παρατηρείται σε ποσοστό υψηλότερο από το 70%. Η στυτική δυσλειτουργία μπορεί να οφείλεται σε αγγειακά αίτια (διαβητική αγγειοπάθεια), σε βλάβη του αυτόνομου νευρικού συστήματος (διαβητική νευροπάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος), στον υπογοναδισμό ή στο συνδυασμό τους. Η επίπτωσή της αυξάνεται με την ηλικία και φαίνεται να σχετίζεται με τη διάρκεια του σακχαρώδη διαβήτη, με το βαθμό του μεταβολικού ελέγχου και με την παρουσία άλλων επιπλοκών του σακχαρώδη διαβήτη.

Σε διάφορες μελέτες υποστηρίχθηκε η ευεργετική δράση της χορήγησης θε-

ραρείας υποκατάστασης με τεστοστερόνη σε διαβητικούς ασθενείς με υπογοναδισμό. Διαπιστώθηκε, λοιπόν, ότι η χορήγηση τεστοστερόνης βελτιώνει την αντίσταση στην ινσουλίνη, προάγει τον έλεγχο των επιπέδων της γλυκόζης στο αίμα, ελαττώνει την κοιλιακή παχυσαρκία και μειώνει τα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης στο αίμα, με αποτέλεσμα την ελάττωση του κινδύνου των καρδιαγγειακών επιπλοκών. Ο μηχανισμός της ευεργετικής αυτής δράσης της τεστοστερόνης δεν έχει, ακόμη, διευκρινισθεί. Τα παραπάνω, όμως, ευρήματα δείχνουν τη σημασία του προσδιορισμού των επιπέδων των ανδρογόνων στους διαβητικούς ασθενείς.

4. Συγκριτικές μελέτες ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 και με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2

Καθώς μελετάται η χρόνια πορεία του σακχαρώδη διαβήτη, οι κλινικές, οι βιοχημικές και οι ορμονικές του εκδηλώσεις, καθώς και οι επιπλώσεις του σε διάφορα όργανα και συστήματα, με αποτέλεσμα τις ποικίλες επιπλοκές, βελτιώνονται διαισθητικά οι γνώσεις στην κατανόηση της νόσου, αλλά και οι διαφορές μεταξύ του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 και τύπου 2.

Είναι γνωστό ότι η παχυσαρκία αυξάνει την αντίσταση στην ινσουλίνη, αυξάνει την πιθανότητα εκδήλωσης μεταβολικού συνδρόμου και σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, ελαττώνει τα επίπεδα της τεστοστερόνης και της SHBG και, σε συνδυασμό με την πάροδο της ηλικίας, οδηγεί στην ανάπτυξη υπογοναδοτροπικού υπογοναδισμού. Επειδή η παχυσαρκία αποτελεί την επιδημία του εικοστού πρώτου αιώνα, μεγάλο ποσοστό νέων ατόμων παρουσιάζει σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Έγιναν, λοιπόν, συγκριτικές μελέτες των επιπέδων της τεστοστερόνης σε νέους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 και τύπου 2. Με τις μελέτες αυτές διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 εμφανίζουν φυσιολογικά επίπεδα ολικής τεστοστερόνης, φυσιολογικές ή αυξημένες τιμές SHBG και φυσιολογικές συγκεντρώσεις ελεύθερης τεστοστερόνης, FSH και LH. Αντίθετα, οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 εκδηλώνουν, συνήθως, υπογοναδοτροπικό υπογοναδισμό, με χαμηλότερα επίπεδα ολικής και ελεύθερης τεστοστερόνης και κατεσταλμένη διέγερση της LH από την GnRH. Η παχυσαρκία και η αντίσταση στην ινσουλίνη θεωρούνται από τους σημαντικότερους παράγοντες, που εμπλέκονται στη διαταραχή της λειτουργίας του άξονα υποθάλαμος-υπόφυση. Για την παχυσαρκία αναφέρεται ότι η αυξημένη δραστηριότητα της αρωματάσης του λιπώδους ιστού προκαλεί, σε μεγαλύτερο βαθμό, μετατροπή της τεστοστερόνης σε οιστραδιόλη, με αποτέλεσμα τα αυξημένα επίπεδα οιστραδιόλης να καταστέλλουν τη λειτουργία του άξονα υποθάλαμος-υπόφυση.

Ενδιαφέροντα ευρήματα διαπιστώθηκαν σε πειραματικά πρότυπα σακχαρώδη διαβήτη, ο οποίος προκλήθηκε με στρεπτοζοτοκίνη. Στα πειραματικά αυτά πρότυπα μελετήθηκε το σύστημα των κισσπεπτινών (Kisspeptins). Οι κισσπεπτίνες είναι οικογένεια πεπτιδίων, που κωδικοποιούνται από το γονίδιο kiss-1 και περιλαμβάν-

νουν τη μεταστίνη και την κισσπεπτίνη-10, οι οποίες καταγράφηκαν, αρχικά, ως πεπτίδια καταστολής των μεταστάσεων. Οι έρευνες, στη συνέχεια, έδειξαν ότι το γονίδιο kiss αποτελεί σημαντικό στοιχείο του γοναδοτροπικού άξονα, που μειώνεται στο σακχαρώδη διαβήτη των πειραματόζων, ο οποίος προκαλείται από τη στρεπτοζοτοκίνη. Η ελάττωση αυτή οφείλεται, τουλάχιστον μερικώς, στην έντονη υπολεπτιναιμία και οδηγεί σε καταστολή της γοναδοτροπικής λειτουργίας. Φαίνεται, λοιπόν, ότι, τουλάχιστον στα άρρενα πειραματόζωα, όταν παγιωθεί η κατάσταση του σακχαρώδη διαβήτη, προκαλείται καταστολή της λειτουργικότητας του υποθαλαμικού συστήματος, που ελέγχεται από τις κισσπεπτίνες. Η διεργασία αυτή οδηγεί σε μειωμένη έκκριση των γοναδοτροπινών, για την οποία, σε μεγάλο βαθμό, ευθύνεται η ελάττωση των επιπέδων της λεπτίνης.

5. Ανάστροφη εκσπερμάτιση

Στις επιπλοκές του σακχαρώδη διαβήτη, που αφορούν τη σεξουαλική λειτουργία, περιλαμβάνεται και η ανάστροφη εκσπερμάτιση. Ανάστροφη εκσπερμάτιση είναι η προώθηση του σπέρματος από την πρόσθια ουρήθρα στην ουροδόχο κύστη, επειδή ο έσω σφιγκτήρας της ουροδόχου κύστης βρίσκεται σε χάλαση τη στιγμή της εκσπερμάτισης.

Ανάμεσα στα αίτια, που προκαλούν ανάστροφη εκσπερμάτιση, συγκαταλέγεται και ο σακχαρώδης διαβήτης, παρατήρηση που έγινε από το 1963. Όσον αφορά το χρόνο εμφάνισης της επιπλοκής αυτής, σε σχέση με την έναρξη του διαβήτη, σημειώνεται ότι η ανάστροφη εκσπερμάτιση εμφανίζεται, συνήθως, σε ασθενείς που πάσχουν από τη νόσο για επτά ή περισσότερα χρόνια. Σπάνια, η ανάστροφη εκσπερμάτιση εκδηλώνεται πριν από την εμφάνιση του σακχαρώδη διαβήτη.

Αιτία της ανάστροφης εκσπερμάτισης στο σακχαρώδη διαβήτη είναι η βλάβη της νεύρωσης του εκσπερματιστικού συστήματος και του αυχένα της ουροδόχου κύστης. Η νεύρωση του εκσπερματιστικού συστήματος και του αυχένα της ουροδόχου κύστης επιτελείται από το συμπαθητικό νευρικό σύστημα. Η λειτουργία του συμπαθητικού νευρικού συστήματος στην περιοχή αυτή αποσκοπεί στη διατήρηση κλειστού του έσω κυστικού σφιγκτήρα, με αποτέλεσμα η πρόσθια ουρήθρα να μετατρέπεται, προσωρινά, σε καθαρά γεννητικό πόρο. Οποιαδήποτε βλάβη του συμπαθητικού νευρικού συστήματος στην περιοχή αυτή έχει ως συνέπεια τη διατήρηση ανοικτού του έσω κυστικού σφιγκτήρα, με αποτέλεσμα τη δυνατότητα εμφάνισης ανάστροφης εκσπερμάτισης.

Η νευροπάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος είναι αποτέλεσμα της μακρόχρονης πλημμελούς ρύθμισης του σακχαρώδη διαβήτη και αφορά τόσο το συμπαθητικό όσο και το παρασυμπαθητικό σύστημα. Οι βλάβες του συμπαθητικού συστήματος της περιοχής οδηγούν σε ανάστροφη εκσπερμάτιση, ενώ οι βλάβες του παρασυμπαθητικού συστήματος έχουν ως αποτέλεσμα τις διαταραχές της στυτικής λειτουργίας.

B. Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος της γυναίκας, οφειλόμενες στο σακχαρώδη διαβήτη

1. Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1

1.1. Εισαγωγή

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1, ανάλογα με την ηλικία έναρξης, μπορεί να προκαλέσει καθυστέρηση της εμμηναρχής, ολιγομηνόρροια, πρωτοπαθή ή δευτεροπαθή αμηνόρροια και υπογονιμότητα, οι οποίες αποδίδονται σε πιθανές διαταραχές της λειτουργίας του άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-ωοθήκες. Η εισαγωγή της ινσουλίνης, στη ρύθμιση του μεταβολισμού της γλυκόζης, οδήγησε σε μεγάλη βελτίωση των διαταραχών της εμμήνου ρύσεως. Δεδομένου ότι η απόλυτη ρύθμιση του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 είναι πρακτικά ανέφικτη, θα υπάρχουν πάντα ανάλογες διαταραχές της εμμήνου ρύσεως. Τονίζεται ιδιαίτερα ότι η χρήση μεγάλων δόσεων ινσουλίνης, για τη στενή ρύθμιση του σακχαρώδη διαβήτη, σε συνδυασμό με την υπάρχουσα αντίσταση στην ινσουλίνη στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1, μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση κλινικών σημείων του PCOS, καθώς και στην υπερηχογραφική εικόνα πολυκυστικής μορφολογίας των ωοθηκών.

1.2. Λειτουργία του άξονα υποθάλαμος-υπόφυση

Μελέτες σε διαβητικά πειραματόζωα, πριν και ύστερα από κατάλληλη αγωγή με ινσουλίνη, αποκάλυψαν καταστολή της λειτουργίας του άξονα υποθάλαμος-υπόφυση. Η ανεπαρκής έκκριση της GnRH ή η ελάττωση της ευαισθησίας της υπόφυσης στη δράση της GnRH θεωρήθηκαν ως βασικοί αιτιολογικοί παράγοντες.

Η απάντηση των γοναδοτροπινών στη GnRH σε διαβητικές γυναίκες έδειξε ότι υπάρχει επίδραση του μεταβολισμού της γλυκόζης στη λειτουργία της υπόφυσης. Εντούτοις, η απάντηση αυτή δεν μπορεί να ερμηνεύσει, από μόνη της, όλες τις διαταραχές της εμμήνου ρύσεως. Σε διαβητικές ασθενείς, που δε ρυθμίζονται σωστά, το μεταβολικό stress, το οποίο προκαλείται από τη διαβητική κετοξέωση, ενεργοποιεί κατεχολαμινεργική απάντηση από τα επινεφρίδια, δεδομένου ότι διαπιστώνεται αύξηση των επιπέδων της επινεφρίνης και της νορεπινεφρίνης. Η δοπαμίνη, πρόδρομη ουσία της επινεφρίνης και της νορεπινεφρίνης, δεν διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, κάτω από φυσιολογικές συνθήκες. Είναι, όμως, δυνατό, η διαπερατότητα του νευροϋποδοχέα της δοπαμίνης να τροποποιείται στις διαβητικές γυναίκες. Η δοπαμίνη αναστέλλει την έκκριση της LH, είναι, όμως, αιτία αύξησης των επιπέδων άλλων κατεχολαμινών στο κεντρικό και στο περιφερικό νευρικό σύστημα. Η αύξηση αυτή προκαλεί, στη συνέχεια, μεταβολικές διαταραχές σε μη θεραπευόμενες ασθενείς. Οι μεταβολικές διαταραχές οδηγούν σε παθολογική έκκριση των γοναδοτροπινών. Εκτός από τις λειτουργικές ανωμαλίες στον υποθάλαμο και στην υπόφυση, οι μεταβολές του τόνου των ενδορφινών (σύστημα ενδογενών οπιούχων) οδηγούν, άμεσα ή έμμεσα, στην αύξηση του δοπαμινεργικού

τόνου και στην ελάττωση της έκκρισης της LH, μεταβολές οι οποίες θεωρούνται ως πιθανές αιτίες των διαταραχών της εμμήνου ρύσεως.

1.3. Ωοθηκική λειτουργία

Η στεροειδογένεση στην ωοθηκική καταστέλλεται, ως άμεσο ή έμμεσο επακόλουθο της έκπτωσης της λειτουργίας του άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-ωοθήκες. Έχει διαπιστωθεί ότι διαβητικές αμνηορροϊκές γυναίκες εμφανίζουν χαμηλότερα επίπεδα SHBG, οιστραδιόλης, τεστοστερόνης και άλλων ανδρογόνων και οιστρογόνων, σε σύγκριση με διαβητικές γυναίκες, που παρουσιάζουν φυσιολογική έμμηνο ρύση και με μάρτυρες. Τα χαμηλότερα επίπεδα των παραμέτρων αυτών αποδίδονται στην καταστολή της λειτουργίας του άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-ωοθήκες.

Σημειώνεται ότι στις γυναίκες με ινσουλινο-εξαρτώμενο σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1, διαπιστώνεται, σε αυξημένο ποσοστό (67,9%), εκδήλωση αυτοάνοσης ωοθηκίτιδας, με ανεύρεση ωοθηκικών αντισωμάτων και πρώιμης εκδήλωσης διαταραχών της εμμήνου ρύσεως, όπως η αμηνόρροια.

1.4. Επισημάνσεις

Ενδιαφέρουσα παρατήρηση είναι ότι οι γυναίκες με ινσουλινο-εξαρτώμενο σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1, εκδηλώνουν, συχνά, υπερανδρογονισμό (κλινικές εκδηλώσεις υπερανδρογοναιμίας) και πολυκυστική μορφολογία των ωοθηκών στο υπερηχογράφημα. Βρέθηκε, λοιπόν, υψηλό ποσοστό PCOS σε γυναίκες με ινσουλινο-εξαρτώμενο σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 (18,8% έναντι 6,5 % στο γενικό πληθυσμό, $p < 0,005$). Το υψηλό ποσοστό PCOS, σε γυναίκες με ινσουλινο-εξαρτώμενο σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1, αποδόθηκε στις αυξημένες θεραπευτικές δόσεις της ινσουλίνης, που χρησιμοποιούνται για την επίτευξη καλύτερης ρύθμισης του σακχαρώδη διαβήτη, και στην υπάρχουσα αντίσταση στην ινσουλίνη και στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1. Έτσι, αυξάνονται οι απαιτήσεις της ινσουλίνης, για καλύτερη ρύθμιση του σακχαρώδη διαβήτη, με αποτέλεσμα να δημιουργείται ο συνδυασμός αντίστασης στην ινσουλίνη-υπερινσουλιναίμια, χαρακτηριστικό εύρημα του συνδρόμου των πολυκυστικών ωοθηκών. Ο συνδυασμός αυτός, οδηγεί σε αύξηση της συχνότητας εκδήλωσης υπερτρίχωσης, η οποία αποτελεί το δείκτη της κυκλοφορίας αυξημένων επιπέδων ανδρογόνων, και θεωρείται ως κλινικό σημείο του υπερανδρογονισμού. Πριν από την επιτυχή ρύθμιση του σακχάρου, με τη χρήση ινσουλίνης, οι διαταραχές που εμφάνιζαν οι γυναίκες στη λειτουργία του γεννητικού άξονα, περιλάμβαναν καθυστέρηση της ήβης, ολιγομηνόρροια ή αμηνόρροια, ολιγοωοθυλακιόρρηξια και υπογονιμότητα. Οι διαταραχές αυτές αποδίδονται στην πλημμελή ρύθμιση του σακχάρου αίματος, με αποτέλεσμα την κακή επίπτωση στην υγεία της ασθενούς. Ωστόσο, ύστερα από την ευρεία και ορθότερη χρήση της ινσουλίνης, φάνηκε ότι οι διαταραχές της εμμήνου ρύσεως είναι συχνές στις διαβητικές γυναίκες με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1, ανεξάρτητα από την καλή ή

μη καλή ρύθμιση του σακχάρου, ενώ τα αυξημένα επίπεδα των ανδρογόνων στον ορό φαίνεται ότι διαδραματίζουν κάποιο ρόλο στις εκδηλώσεις τους.

2. Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2

2.1. Εισαγωγή

Έχει αναφερθεί ότι ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 συνδέεται με διαταραχές της εμμήνου ρύσεως και με υπογονιμότητα. Συστηματικές μελέτες των μεταβολικών επιδράσεων του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 στον άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-ωθήκες, έχουν δώσει στοιχεία, που ενισχύουν την άποψη της ύπαρξης σχέσης ανάμεσα στις παθήσεις αυτές και στις διαταραχές της εμμήνου ρύσεως (καθυστέρηση της εμμηναρχής, oligομηνόρροια, πρωτοπαθής και δευτεροπαθής αμηνόρροια). Οι διαταραχές αυτές οδηγούν σε μείωση της αναπαραγωγικής δυνατότητας και της γονιμότητας. Σημειώνεται ότι ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 και ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1, όπως είναι σήμερα αποδεκτό, αποτελούν ξεχωριστές νοσολογικές οντότητες.

2.2. Παθογένεια

Υψηλό ποσοστό γυναικών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (>80%) εμφανίζει αντίσταση στην ινσουλίνη. Αποτέλεσμα της αντίστασης στην ινσουλίνη είναι η αντισταθμιστική υπερινσουλιναιμία, για να διατηρηθεί η μεταβολική κατάσταση του οργανισμού, που ελέγχεται από την ινσουλίνη. Ενώ, όμως, η υπερινσουλιναιμία καλύπτει το μεταβολικό έλεγχο χρήσης της γλυκόζης από τους ιστούς στόχους (μύες, ήπαρ, λιπώδης ιστός), έχει επιπτώσεις στη λειτουργία άλλων οργάνων. Το ρυθμιστικό σύστημα της ωθήκης που σχετίζεται με την ινσουλίνη επηρεάζει, με πολλούς τρόπους, τη λειτουργία της ωθήκης και έχει επιπτώσεις στα χαρακτηριστικά της εμμήνου ρύσεως. Η υπερινσουλιναιμία, δηλαδή, είναι η βασική αιτία της εμφάνισης ποικιλίας κλινικών και εργαστηριακών εκδηλώσεων. Η υπερανδρογοναιμία, οι διαταραχές του μεταβολισμού των υδατανθράκων, με αποτέλεσμα την εκδήλωση του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, η διέγερση της σύνθεσης των στεροειδών του φύλου, η ελάττωση της σύνθεσης της SHBG, η επαγωγή της σύνθεσης των υποδοχέων του IGF-I, η ελάττωση της σύνθεσης των δεσμευτικών πρωτεϊνών των αυξητικών παραγόντων, η ευαισθητοποίηση των κυττάρων της ωθήκης στην LH, η ευαισθητοποίηση του συστήματος υποθάλαμος-υπόφυση στη GnRH και η σχέση με τη λεπτίνη, θεωρούνται αποτέλεσμα της δράσης της υπερινσουλιναιμίας, λόγω αντίστασης στην ινσουλίνη. Το σύνολο των παραπάνω παραγόντων, επηρεάζει, άμεσα ή έμμεσα, τον εμμηνορρυσιακό κύκλο της γυναίκας, με αποτέλεσμα την πιθανότητα εκδήλωσης των διαφόρων διαταραχών της ωοθυλακιορρηξίας και της εμμήνου ρύσεως, αλλά και την κλινική εκδήλωση υπογονιμότητας, υπερανδρογονισμού και εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.

2.3. Σχέση του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και του συνδρόμου των πολυκυστικών ωοθηκών

Ποσοστό 30-70% των γυναικών με PCOS και 80-100% των γυναικών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 εκδηλώνουν, άλλοτε άλλου βαθμού, αντίσταση στην ινσουλίνη. Ο κίνδυνος εκδήλωσης σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, ανάμεσα στις γυναίκες με PCOS, είναι 5-10 φορές μεγαλύτερος από ό,τι στον γενικό πληθυσμό. Στις γυναίκες της αναπαραγωγικής ηλικίας, που πάσχουν από σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, η επίπτωση του PCOS είναι πολύ μεγαλύτερη από εκείνη του γενικού πληθυσμού.

Οι ασθενείς, λοιπόν, με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 εμφανίζουν αντίσταση στην ινσουλίνη, η οποία αποτελεί και ουσιαστικό στοιχείο υψηλού ποσοστού γυναικών με το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών. Προκύπτει, λοιπόν, εύλογα το ερώτημα: οι γυναίκες που πάσχουν από σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης PCOS; Υπάρχουν πολλά βιβλιογραφικά δεδομένα, που στηρίζουν την άποψη αυτή. Πράγματι, ομάδα ερευνητών διαπίστωσε ότι ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό διαβήτη της εγκυμοσύνης εμφάνιζαν πολυκυστική μορφολογία των ωοθηκών στο υπερηχογράφημα σε ποσοστό 41%, υπερτρίχωση σε ποσοστό 18%, και διαταραχές της εμμήνου ρύσεως σε ποσοστό 15%, ποσοστά, δηλαδή, πολύ υψηλότερα από εκείνα της ομάδας των μαρτύρων. Ωστόσο, τα επίπεδα των γοναδοτροπινών και των ανδρογόνων στον ορό δεν διέφεραν στις δύο ομάδες. Επιπλέον, και άλλοι ερευνητές διαπίστωσαν παρόμοια ευρήματα σε γυναίκες με διαβήτη της εγκυμοσύνης. Πρέπει, πάντως, να σημειωθεί ότι, παρά την ύπαρξη υπερινσουλιναιμίας, δεν εμφανίζουν όλες οι γυναίκες πολυκυστική μορφολογία των ωοθηκών, παρατήρηση που υποδηλώνει ότι η υπερινσουλιναιμία, από μόνη της, δεν αρκεί για την εμφάνιση του υπερηχογραφικού αυτού ευρήματος.

Είναι, γενικά, αποδεκτό ότι η αντίσταση στην ινσουλίνη διαδραματίζει ουσιαστικό ρόλο στην ανάπτυξη του PCOS και του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Στην πράξη, όμως, φαίνεται ότι η αντίσταση στην ινσουλίνη έχει ως αποτέλεσμα την εκδήλωση μιας ποικιλίας φαινοτύπων. Μία ομάδα γυναικών θα εκδηλώσει, πρωταρχικά, PCOS, έτσι ώστε η υπερινσουλιναιμία να οδηγήσει σε, άλλοτε άλλου βαθμού, αυξημένη σύνθεση ανδρογόνων. Οι μισές, περίπου, γυναίκες με PCOS θα εμφανίσουν δυσανεξία στη γλυκόζη και, τελικά, σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Άλλη ομάδα θα αναπτύξει σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, με βασική εκδήλωση τη δυσανεξία στη γλυκόζη, η οποία προηγείται από την κλινική εκδήλωση του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, ενώ υπάρχουν λίγες ενδείξεις υπερανδρογοναιμίας στην ομάδα αυτή των γυναικών. Εκτός από την αντίσταση στην ινσουλίνη, στις γυναίκες με PCOS διαπιστώνεται και δυσλειτουργία των β-κυττάρων του παγκρέατος, που είναι ανεξάρτητη από την παχυσαρκία και τη δυσανεξία στη γλυκόζη. Έτσι, η διαταραχή της λειτουργίας των β-κυττάρων του παγκρέατος, η οποία είναι προϋπόθεση εκδήλωσης του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, διαπιστώνεται και στο PCOS, το οποίο αποτελεί μοναδικό φαινότυπο αντίστασης στην ινσουλίνη και συνεισφέρει στην αύξηση του

κινδύνου εκδήλωσης σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.

Στο PCOS, όταν υπάρχει και οικογενειακό ιστορικό σακχαρώδη διαβήτη, επιδεινώνεται η έκκριση και η ανοχή της γλυκόζης. Επιπλέον, και οι γυναίκες χωρίς οικογενειακό ιστορικό σακχαρώδη διαβήτη, εμφανίζουν σε υψηλό ποσοστό δυσανεξία στη γλυκόζη. Παράγοντες που σχετίζονται με τη δυσανεξία στη γλυκόζη στο PCOS (ηλικία, BMI, WHR, οικογενειακό ιστορικό σακχαρώδη διαβήτη) παρατηρούνται στους πληθυσμούς που μελετήθηκαν. Το γεγονός αυτό υποδηλώνει ότι η παθογένεια του σακχαρώδη διαβήτη είναι η ίδια σε όλες τις ομάδες. Η υποκείμενη γενετική διαταραχή, η δυσλειτουργία, δηλαδή, των β-κυττάρων του παγκρέατος, επιδεινώνει την αντίσταση στην ινσουλίνη. Η γενετική διαταραχή, σε συνδυασμό με εξωγενείς παράγοντες (παχυσαρκία, τρόπος ζωής), επιδεινώνουν την αντίσταση στην ινσουλίνη, με αποτέλεσμα τη δυσανεξία στη γλυκόζη. Η αντίσταση στην ινσουλίνη και η δυσανεξία στη γλυκόζη προηγούνται και οδηγούν τελικά στην εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.

Συμπερασματικά, η αντίσταση στην ινσουλίνη παρατηρείται στο 10-25% του γενικού πληθυσμού και εξαρτάται από το βαθμό της παχυσαρκίας. Οι δύο κοινές διαταραχές, που συνδυάζονται με αντίσταση στην ινσουλίνη, δηλαδή το PCOS και ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, παρατηρούνται, επίσης, σε σημαντικό ποσοστό γυναικών του γενικού πληθυσμού. Έτσι, το PCOS, που θεωρείται η συχνότερη ενδοκρινολογική των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας, προσβάλλει το 4-8 % των γυναικών της ηλικίας αυτής, ενώ ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 προσβάλλει το 2%, περίπου, των γυναικών της αντίστοιχης ηλικίας.

Η ακριβής φύση και οι μηχανισμοί των σχέσεων των δύο παθήσεων δεν είναι, τελείως, γνωστοί. Είναι, όμως, ευρέως αποδεκτό ότι η αντίσταση στην ινσουλίνη διαδραματίζει βασικό ρόλο στην εκδήλωση των δύο διαταραχών. Φαίνεται ότι η αντίσταση στην ινσουλίνη έχει ως αποτέλεσμα την εκδήλωση διαφορετικών κλινικών φαινοτύπων. Έτσι, μερικές γυναίκες θα εμφανίσουν PCOS και θα εκδηλώσουν, ως απάντηση στην υπερινσουλιναιμία, την αυξημένη σύνθεση ανδρογόνων. Σημειώνεται ότι το 50% των ασθενών της ομάδας αυτής, εμφανίζει διαταραχή της ανοχής στη γλυκόζη, ενώ αυξημένο ποσοστό εκδηλώνει σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Άλλες γυναίκες με αντίσταση στην ινσουλίνη θα εκδηλώσουν σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, όπου η διαταραχή του μεταβολισμού της γλυκόζης είναι η βασική εκδήλωση. Υπάρχουν άτομα στην ομάδα αυτή, που μπορούν να δώσουν περιορισμένα σημεία υπερανδρογονισμού.

Οι διαφορετικές εκδηλώσεις, λόγω αντίστασης στην ινσουλίνη, οφείλονται στην παρουσία συνυπάρχουσας γενετικής διαταραχής στο επίπεδο της ωοθήκης ή του παγκρέατος, με αποτέλεσμα την πρόκληση κλινικής σημειολογίας PCOS ή σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, αντίστοιχα. Για την εκδήλωσή τους θεωρείται απαραίτητη η παρουσία αντίστασης στην ινσουλίνη.

Υψηλό ποσοστό γυναικών με PCOS, εμφανίζει διαταραχές της εμμήνου ρύσεως

(ολιγομηνόρροια). Οι γυναίκες με PCOS παρουσιάζουν 5-10 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να εμφανίσουν σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Επιπλέον, οι γυναίκες με διαταραχές της εμμήνου ρύσεως, ιδιαίτερα με ολιγομηνόρροια, εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Εύλογα, λοιπόν, προκύπτουν τα παρακάτω ερωτήματα:

- μήπως οι γυναίκες με διαταραχές της εμμήνου ρύσεως, που εκδηλώνουν, στη συνέχεια, σακχαρώδη διαβήτη, ανήκουν πάντοτε στον ίδιο πληθυσμό με αυτές που πάσχουν από PCOS, και οι ποικίλες διαφορές στις εκδηλώσεις τους οφείλονται στην ετερογένεια της πάθησης του PCOS;
- Υπάρχει κάποια σχέση των διαφόρων φαινοτύπων του PCOS και του σακχαρώδη διαβήτη τύπου-2;

Ανευρίσκονται πολλά κοινά σημεία, όπως η αντίσταση στην ινσουλίνη, η παχυσαρκία, οι διαταραχές της εμμήνου ρύσεως, οι διαταραχές της ανοχής στη γλυκόζη, η δυσλειτουργία των β-κυττάρων του παγκρέατος, η καλύτερευση της κατάστασης των ασθενών ύστερα από τη βελτίωση των ίδιων παραμέτρων (ελάττωση βάρους, αλλαγή τρόπου ζωής, χρήση ευαισθητοποιητών της ινσουλίνης), που δείχνουν τη στενή τους σχέση.

- Οι γυναίκες της αναπαραγωγικής ηλικίας, που εκδηλώνουν σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, του οποίου προηγήθηκαν διαταραχές της εμμήνου ρύσεως, μήπως ανήκουν σε κάποιο φαινότυπο του PCOS;
- Υπάρχει δυνατότητα προσδιορισμού των διαφορών σε μοριακό επίπεδο;
- Πόσο θα βοηθούσε η γονιδιακή ανάλυση και η σύγκριση των γυναικών με PCOS, που εκδηλώνουν σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 στην αναπαραγωγική ηλικία, και γυναικών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 στην ίδια ηλικία, χωρίς χαρακτηριστικά PCOS;

Οι απαντήσεις στα ερωτήματα αυτά, θα έδιναν, προφανώς, ενδιαφέρουσες πληροφορίες για τις σχέσεις μεταξύ των δύο παθήσεων ή θα καταδείκνυαν τι είναι αυτό που τις διαφοροποιεί. Οποσδήποτε, είναι απαραίτητες καλά σχεδιασμένες μελέτες, με τη συμμετοχή επιστημόνων διαφόρων ειδικοτήτων, στην προσπάθεια να φωτισθεί η σχέση των μεγάλων κλινικών οντοτήτων, δηλαδή του PCOS και του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Η ανεύρεση των σχέσεων μεταξύ των δύο αυτών νοσολογικών οντοτήτων, θα βοηθούσε στην πληρέστερη κατανόηση της παθοφυσιολογίας τους, και στην ορθότερη αντιμετώπισή τους, επωφελεία τόσο των ασθενών όσο και του κοινωνικού συνόλου, δεδομένης της παγκόσμιας επίπτωσής τους και των διαφόρων επιπλοκών τους, οι οποίες επηρεάζουν την ποιότητα της ζωής, και επιφέρουν, πολλές φορές, δυσβάστακτες οικονομικές θυσίες.

Γ. Βιβλιογραφία

- Conn JJ, Jacobs HS, Conay GS. The prevalence of polycystic ovaries in women with type-2 diabetes mellitus. *Clin Endocrinol* 2000;52:81-6.
- Kandeel FR, Koussa VK, Swerdloff RS. Male sexual function and its disorders: physiology, pathophysiology, clinical investigation, and treatment. *Endocr Rev* 2001;22:342-88.
- Kousta E, Cela E, Lawrence NJ, Penny A, Millauer B, White D, Wilson H, Robinson S, Johnston D, McCarthy M, Franks S. The prevalence of polycystic ovaries in women with a history of gestational diabetes. *Clin Endocrinol* 2001;53:501-7.
- Lopez-Alvarenga JC, Zarinan T, Olivares A, Gonzales-Barranco J, Veldhuis JD and Ulloa-Aguirre A. Poorly controlled type-1 diabetes mellitus in young men selectively suppresses LH secretory burst mass. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:5507-15.
- Arrais RF, Dib SA. The hypothalamus-pituitary-ovary axis and type-1 diabetes mellitus: a mini review. *Hum Reprod* 2006;21:327-37.
- Selvin E, Feinleib M, Rohrmann S, Rifai N, Nelson WG et al. Androgen and diabetes in men: results from third national health and nutrition examination survey (NHANES III). *Diabetes Care* 2007; 30:234-8.
- American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2008; 31:S55-S60.
- Castellano JM, Navarro VM, Roa J, Pineda R, S̃nchez-Garrido MA, Garc̃a-Galiano D, Vigo E, Dieguez C, Aguilar E, Pinilla L, Tena-Sempere M. Alterations in hypothalamic KiSS-1 system in experimental diabetes: early changes and functional consequences. *Endocrinology* 2008;ID: 18845637.
- Farrel JB, Deshmukh A, Baghaie AA. Low testosterone and the association with type-2 diabetes. *The diabetes educator* 2008;34:799-807.
- Grossmann M, Thomas MC, Panayotopoulos S, Sharpe K, et al. Low testosterone levels are common and associated with insuline resistance in men with diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:1834-40.
- Nestler JE. Metformin for the treatment of the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2008;358:47-54.
- Κόιος Γ, Ζουρνατζή Β, Κόιου Α, Κалаϊτζάκης Ε, Πανίδης Δ. Διαταραχές του εμμηνορρυσιακού κύκλου από ενδοκρινικά και μεταβολικά νοσήματα: σακχαρώδης διαβήτης. Στο: Πανίδης Δ, Ζουρνατζή Β, Δίνας Κ, Τζαφέττας Ι, εκδότες, Διαταραχές της ωοθυλακιορρηξίας και της εμμήνου ρύσεως: αίτια, διαγνωστική προσέγγιση και θεραπευτική αντιμετώπιση. Θεσσαλονίκη:Γράμμα, 2009:255-69.

Δ. Ερωτήσεις πολλαπλής επιλογής

1. Οι διαταραχές της αναπαραγωγικής λειτουργίας στους άνδρες με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 οφείλονται σε διαταραχή της λειτουργίας:
 - α. του υποθαλάμου
 - β. της υπόφυσης
 - γ. των όρχεων
 - δ. όλων των παραπάνω
2. Η ασυμφωνία των ευρημάτων στις διάφορες μελέτες, όσον αφορά τα επίπεδα τεστοστερόνης σε άνδρες με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1, οφείλεται:
 - α. στις διαφορές των κριτηρίων στην επιλογή των ασθενών
 - β. στη διαφορετική ηλικία των ασθενών που μελετήθηκαν
 - γ. στο βαθμό του μεταβολικού ελέγχου
 - δ. στη διάρκεια του σακχαρώδη διαβήτη
 - ε. στην έκταση των συμπαρामαρτουςών επιπλοκών
 - στ. σε όλα τα παραπάνω
 - ζ. σε κανένα από τα παραπάνω
3. Η συχνότητα και το εύρος των εκκριτικών επεισοδίων της GnRH ρυθμίζεται από:
 - α. την ινσουλίνη
 - β. τις ινσουλινοεξαρτώμενες μεταβολές στη διαθεσιμότητα της γλυκόζης
 - γ. τα γοναδικά στεροειδή
 - δ. από όλα τα παραπάνω
 - ε. από κανένα από τα παραπάνω
4. Ο υπογοναδισμός των ανδρών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 οφείλεται σε διαταραχή της λειτουργίας:
 - α. του υποθαλάμου
 - β. της υπόφυσης
 - γ. των όρχεων
 - δ. όλων των παραπάνω
 - ε. κανενός από τα παραπάνω

5. Ποιοι από τους παρακάτω παράγοντες προκαλούν ελάττωση της έκκρισης της GnRH από τον υποθάλαμο σε άνδρες με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2;
- α. η παχυσαρκία
 - β. η αντίσταση στην ινσουλίνη
 - γ. ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων-α (TNF-α)
 - δ. η ιντερλευκίνη-1β (IL-1β)
 - ε. κανένα από τους παραπάνω
 - στ. όλοι οι παραπάνω
6. Ποιο είναι το συχνότερο σύμπτωμα του υπογοναδισμού στους άνδρες με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2;
- α. η μείωση του όγκου των όρχεων
 - β. η αραίωση της δευτερογενούς τρίχωσης
 - γ. η ελάττωση της μυϊκής μάζας και ισχύος
 - δ. η στυτική δυσλειτουργία
 - ε. η αύξηση του σπλαγχνικού λίπους
 - στ. η έκπτωση της διανοητικής λειτουργίας
 - ζ. η μείωση της οστικής πυκνότητας
7. Η διαταραχή του άξονα υποθάλαμος-υπόφυση σε γυναίκες με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1, που δε ρυθμίζονται επαρκώς, οφείλεται σε:
- α. ανεπαρκή έκκριση της GnRH
 - β. ελάττωση της ευαισθησίας της υπόφυσης στη δράση της GnRH
 - γ. μεταβολικό στρες, που προκαλεί η διαβητική κετοξέωση
 - δ. όλα τα παραπάνω
 - ε. κανένα από τα παραπάνω
8. Γυναίκες με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 εμφανίζουν αυτοάνοση ωθηκίτιδα σε:
- α. αυξημένο ποσοστό
 - β. ελαττωμένο ποσοστό
 - γ. φυσιολογικό ποσοστό
9. Η εκδήλωση, σε υψηλότερο ποσοστό, υπερανδρογονισμού και πολυκυστικής μορφολογίας των ωθηκών στις γυναίκες με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 αποδίδεται σε:
- α. αυξημένες θεραπευτικές δόσεις της ινσουλίνης
 - β. αντίσταση στην ινσουλίνη
 - γ. κανένα από τα παραπάνω
 - δ. στο α και στο β

10. Ποιο είναι το πλέον κοινό χαρακτηριστικό του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και του συνδρόμου των πολυκυστικών ωοθηκών;
- α. η αντίσταση στην ινσουλίνη και η αντισταθμιστική υπερινσουλιναιμία
 - β. οι διαταραχές του μεταβολισμού των υδατανθράκων
 - γ. ο υπερανδρογονισμός
 - δ. η ανωοθυλακιορρηξία
 - ε. η πολυκυστική μορφολογία των ωοθηκών
 - στ. κανένα από τα παραπάνω

Σωστές απαντήσεις κατά σειρά

δ,ζ,δ,α,στ,δ,δ,α,δ,α