

Diyabet ve Cinsel Yaşam

Levent Özcan*, Emre Can Polat**

*Kocaeli Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği

**İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

ÖZ

Diabetes mellitus en sık rastlanan kronik rahatsızlıktır. Diyabet hem erkek hem de kadınlarda cinsel fonksiyon bozukluğu nedenidir. Diyabetik olmayan erkeklerle karşılaştırıldığında diyabetik erkeklerde 3 kat fazla erektil disfonksiyon görülmüştür. Kadınlarda diyabetin cinsel fonksiyonlar üzerine etkisi net olmamakla birlikte yapılan çalışmalarda diyabetik kadınlarda cinsel bozukluklar fazla görülmüştür. Bu makalenin amacı diyabetin cinsel fonksiyonlar üzerindeki etkisini tartışmaktır.

Anahtar kelimeler: diabetes mellitus, erektil disfonksiyon, kadın cinsel disfonksiyonu

ABSTRACT

Diabetes Mellitus and Sexual Life

Diabetes mellitus is one of the most common chronic diseases. It has been associated with sexual dysfunction, both in males and in females. Diabetes is an established risk factor for sexual dysfunction in men, as a threefold increased risk of erectile dysfunction was documented in diabetic men, as compared with nondiabetic men. Among women, evidence regarding the association between diabetes and sexual dysfunction are less conclusive, although most studies have reported a higher prevalence of female sexual dysfunction in diabetic women as compared with nondiabetic women. This paper aims to discuss the impact of diabetes on sexual function.

Keywords: diabetes mellitus, erectile dysfunction, female sexual dysfunction

GİRİŞ

Diabetes mellitus (DM), dünya genelinde hızla artan ve tüm ülkelerde en sık görülen kronik hastalıklardan biridir ⁽¹⁾. DM çeşitli şekillerde sınıflandırılrsa da en sık tip 1, tip 2 ve gestasyonel DM (American Diabetes Association 2011) olarak sınıflandırılır ⁽²⁾.

Sanayileşmiş ülkelerde şişmanlık (BMI ≥ 30 kg/m²), fiziksel aktivite azlığı ve artmış kalori tüketimi gibi bireysel faktörlerle birtakım çevresel faktörler DM insidansında artışa neden olmaktadır ve bu faktörler yaş ve cinsiyetten bağımsız olarak tip 2 DM gelişimi için risk faktörü olarak görülmektedir ⁽³⁾. ABD’de her 6 erişkin kadından birisinin ve 5 erişkin erkekten birisinin ölüm nedenidir ki aynı zamanda gelişmiş ülkelerde en sık ölüm nedenidir ^(4,5). DM makrovasküler (kardiyo-vasküler sistem) ve mikrovasküler (retinopati, nefropati ve nöropati gibi) komplikasyonlarla ilişkilidir ^(6,7) ve diyabete bağlı ölümlerin % 50’sinde kardiyovasküler hastalıklar ve % 10-20’sinde böbrek

yetmezliği sorumlu tutulmaktadır ⁽⁸⁾.

Diyabetin ürolojik komplikasyonları endotelial ve nöronal hasara bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Bu komplikasyonlar basitçe, alt üriner sistem disfonksiyonu, seksüel disfonksiyon ve üriner sistem infeksiyonları olarak sınıflandırılabilir.

Bu makale diyabetin seksüel fonksiyon üzerine etkisi konusunda bilgilendirme amaçlıdır.

Seksüel Disfonksiyon

Diyabet hem erkekte ^(9,10) hem de kadında ^(11,12) seksüel disfonksiyonla ilişkilidir. DM erkeklerde seksüel disfonksiyon için belirlenmiş bir risk faktörüdür ve yapılan çalışmalarda, diyabetik olmayan erkeklerle karşılaştırıldığında diyabetik erkeklerde erektil disfonksiyon (ED) riskinin 3 kat arttığı gösterilmiştir ⁽⁹⁾. Diyabetik olan ve olmayan kadınların karşılaştırıldığı birçok çalışmada, diyabetik kadınlarda seksüel

Alındığı Tarih: 05.05.2015

Kabul Tarihi: 15.07.2015

Yazışma adresi: Dr. Levent Özcan, Kocaeli Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Kocaeli

e-posta: drleventozcan@yahoo.com

disfonksiyon prevalansı yüksek bulunsa da kadınlar arasında, diyabet ve cinsel işlev bozukluğu arasındaki ilişki net değildir ⁽¹³⁾.

a) Erektile Disfonksiyon

ED, başarılı bir cinsel ilişki için penil ereksiyonu sağlamada veya sürdürmede yetersizlik olarak tanımlanır ve erkeğin yaşam kalitesinde bozulmaya yol açar ^(14,15). ED yaşlanmayla beraber en sık görülen seksüel bozukluktur. Yeni yapılmış bir çalışmaya göre, ED sıklığı 40 yaşın altındaki erkeklerde %1-10, 40-49 yaş arasında %2-9, 60-69 yaş arasında %20-40 ve 70 yaşın üstünde %50-100 olarak bulunmuştur ⁽¹⁶⁾. Massachusetts yaşlanan erkek çalışma sonuçlarına göre ise, diyabetik hastalarda olmayanlara göre 3 kat, yaşa göre düzenlenmiş ED sıklığı diyabetik olanlarda 2 kat daha fazla bulunmuştur ⁽¹⁷⁾.

İleri yaş ve uzun süreli diyabetin ED riskini arttırdığı gösterilmiştir ⁽¹¹⁾. Hipergliseminin ED gelişiminde önemli olup olmadığı kesinlik kazanmamıştır. Bazı gözlemsel çalışmaların sonucuna göre, kötü glisemik kontrol ve artan HbA1C düzeyleri arasında ilişki gösterilse de diğer çalışmalarda bu ilişki kanıtlanamamıştır ^(18,19). Bu çelişkiyi gidermek için değişik metodolojik çalışmalara gereksinim vardır. Diyabet ED için risk faktörleri olan hipertansiyon, hiperlipidemi, obesite ve otonomik nöropatiyle karakterizedir ^(20,21). Diyabetin hem mikrovasküler hem de makrovasküler komplikasyonları ED riskini artırır ^(22,23).

Diyabete bağlı ED'nin patogenezi multifaktöryeldir ve vaskülopati, nöropati, visseral yağlanma, insülin direnci ve hipogonadizm üzerinde durulmaktadır.

Diyabetik vaskülopatiden makroanjyopati, mikroanjyopati ve endotelial disfonksiyon sorumludur. Makrovasküler hastalığa bağlı olarak damarlarda aterosklerotik değişiklikler olur ve penisin kan akımı etkilenir. DM ile ilişkili çeşitli kardiyovasküler risk faktörleri, penil arteriyel yetersizliğe neden olarak veya venooklüzyonu bozarak vasküler ED oluşumuna neden olur ^(24,25). Jevtich ve ark. ⁽²⁶⁾ ED'li diyabetik erkeklerin penislerinde %90'a varan kalıcı vasküler değişiklikler bildirmişlerdir. Erektile bağ dokunun fibröz proliferasyonu ile beraber aynı zamanda penil arteriollerin de fibrozisten ciddi oranda etkilendiğini gözlemlemişlerdir. Benzer şekilde Ruzbarsky ve

Michal diyabetiklerde intimanın ciddi fibröz proliferasyonu ile beraber, kavernoöz arterin medial fibröz ve kalsifikasyonu sonucunda arter lümeninde daralma ve trombüs oluşumunu bildirmiştir ⁽²⁷⁾. Simopoulos ve ark.'nın ⁽²⁸⁾ yaptığı bir çalışmada ise, diyabetik tavşan penislerinde korporal vasküler volüm ile kavernoöz arter çap ve lümeninde kontrol grubuna göre azalma saptanmıştır. Streptozosin uygulanmış diyabetik farelerde, normal yaştaki farelere göre korpus kavernozumda düz kas ve endotel hücre yoğunluğunun önemli ölçüde azaldığı gösterilmiştir. Buna dayanarak diyabetik tavşanlarda kavernoöz arterlerdeki ve korpus kavernozumdaki yapısal bozuklukların, yetersiz kan akımı ve/veya venooklüzyonu bozarak ED'ye neden olabileceği belirtilmiştir ⁽²⁹⁾. Penil vasküler yapıların bütünlüğü normal erektil kapasite için önemlidir ve herhangi bir hasar ED'ye yol açabilir. Diyabetteki bu değişiklikler sonucunda arteriyel kan akımı azalmakta ve iskemiye neden olmaktadır. Dahası trabeküler yapıdaki bu bozulmalar diffüz venöz kaçağa yol açarak ayrıca venooklüzif mekanizmayı da etkileyebilir ⁽³⁰⁾. Bir diğer görüş ise korpus kavernozumdaki azalmış oksijen basıncının transforming growth faktör-β sentezini arttırdığı ve bunun da bağ doku sentezini ve fibrozisi arttırdığı şeklindedir ⁽³¹⁾. Vasküler yetersizlikle birlikte, seksüel girişim ve nokturnal penil tümesans sırasında yüksek oksijen basıncının kaybı diyabetik ED'de rol oynuyor olabilir. Benzer mekanizma diyabetik retinopatide rapor edilmiştir ⁽³²⁾. Diyabetik farelerde yapılan son bir çalışmada yüksek TGF-β düzeylerinin nitrik oksit sentaz ekspresyonunu azalttığı gösterilmiştir ⁽³³⁾.

Diyabette gelişen endotelial disfonksiyon sonucunda biyolaranılabilir nitrik oksit (NO) düzeyi azalır bu da penil düz kaslarda yetersiz gevşemeye neden olur. Vasküler endotel yalnızca arteriyel ve venöz kan için bir bariyer değil, aynı zamanda vasküler tonus ve humoral, nöral ve mekanik uyarıların düzenlenmesinde önemli role sahiptir ⁽³⁴⁾. Endotelial disfonksiyonun olası nedenleri arasında ileri glikolizasyon son ürünlerinin birikmesi, NO düzeyinin azalması, serbest oksijen radikallerinin birikmesi ve vazokonstriktif ve vazodilatatör hücre içi yolların dengesinin vazokonstrüksiyon lehine bozulmasıdır ^(35,36). Endotel kolinerjik aktivasyon sırasında artan kan akımını takiben, ereksiyon için kritik olan ve düz kas relaksasyonuna yol açan nitrik oksit salınır ⁽³⁷⁾. Aynı zamanda ereksiyonlar arasındaki flask durumu sürdürmek için de

güçlü bir vazokonstrüktör olan endotelin salınmaktadır⁽³⁸⁾. Diyabette korpus kavernozumdaki endotel hasarına dayanarak; diyabetik farelerde endotel kaynaklı nitrik oksit ekspresyonunda azalma gösterilmiştir⁽³⁹⁾. Bu değişiklik diyabetik farelerde vazokonstrüktör faktör endotelin-1 ile her iki endotelin reseptör alt tipi A ve B'nin ekspresyonunun artmasına bağlanarak açıklanmıştır⁽⁴⁰⁾. Diyabetteki ED nedenlerinden bir diğeri ise endotelden salgılanan vazorelaksan maddelerden biri olan prostosiklin sentezinin inhibisyonu şeklindedir⁽⁴¹⁾. Espetito ve ark.⁽⁴²⁾ diyabetik hastalarda olmayanlara göre endotelial disfonksiyonun önemli belirteci olan endotelial mikropartiküllerin dolaşımında arttığını göstermişlerdir.

Glukoz, protein veya lipidlerin üzerindeki serbest aminoasitlere non enzimatik yolla bağlanabilir. Bir dizi oksidatif ve nonoksidatif reaksiyon sonrası geri dönüşümsüz olarak ileri glikolizasyon son ürünleri olan serbest oksijen radikalleri (SOR) oluşur ve özellikle endotelial ve vasküler düz hücrelerinde birikir⁽⁴³⁾. Bu durum; kollajene çapraz bağlanma yoluyla, elastisite kaybı, endotel disfonksiyon ve sonuçta damarsal yapıların aterosklerozudur. SOR oluşumuna bağlı olarak superoksit anyon düzeyleri yükselir ve invitro olarak NO baskılanması gösterilmiştir.

Diyabetik ED patogeneğinde yer alan, endotel kaynaklı NO ile RhoA/Rho-kinaz-sinyal yolu arasındaki ilişki son dönemlerde araştırılmaktadır. Endotel disfonksiyonunda RhoA'nın potansiyel rolü, RhoA GTPase'in posttranslasyonel asetilasyonunu azaltıp, düşük eNOS protein ve gen ekspresyonunu düzelterek kolesterolü azaltan ve endotel fonksiyonunu güçlendiren statinlerle yapılmış çalışmalardan kaynaklanmaktadır⁽⁴⁴⁾. Farelerde RhoA'nın dominant negatif RhoA mutant tarafından direkt inhibisyonu sonucunda aortik eNOS aktivite ve ekspresyonunda arttığı gözlemlenmiştir⁽⁴⁴⁾. Son dönemlerdeki çalışmalar, RhoA/Rho-kinaz yolunun insan endotel hücrelerinde eNOS gen ekspresyonunu ve enzim aktivitesini baskılayarak endotel kaynaklı NO üretiminin azalmasına katkıda bulunduğunu ortaya koymuştur⁽⁴⁵⁾.

Mikrovasküler hastalık distal dolaşımında iskemik hasara neden olur ve periferik nöropati ile sonuçlanır. Hem somatik hem de otonomik nöropatiler penisten refleksijenik erektil merkezlere giden uyarıları etkileyerek ED gelişimine katkıda bulunur⁽⁴⁶⁾. Aynı

zamanda penis düz kaslarının gevşemesi için gerekli parasempatik aktivite azalır veya kaybolur⁽⁴⁷⁾.

Tip 2 diyabetin ayırt edici özellikleri olan insülin direnci ve visseral yağlanma NO seviyesini azaltarak obez ve diyabetik hastalarda ED'ye neden olur⁽⁴⁸⁾.

Tip 2 diyabetli hastaların %25'inde düşük luteinizan hormon (LH) ve foliküler stimulan hormon (FSH) seviyeleri ve subnormal testesteron konsantrasyonları bulunmuştur⁽⁴⁹⁾. Testesteron, pelvik gangliyonlardan düz kaslara ve korpus kavernozumların endotelial hücrelerine kadar her seviyede ereksiyonu kontrol eder. Kaliteli ereksiyon için yeterli testesteron düzeyinin ne olduğu hâlâ belirsizdir. Klinik ve moleküler çalışmalar ileri yaş hipogonadotropik hastalarda testesteron replasmanının yararını göstermektedir⁽⁵⁰⁾. DM de hipogonadizm nedenleri olarak; insülin rezistansına bağlı olarak seks hormon bağlayan globülin düzeyinde azalma, yağ dokuda testesteronu östradiole çeviren aromataz enzim aktivitesinde artış, leptin direnci nedeni ile LH ve testesteron düzeyinde azalma ve artmış inflamatuvar medyatörlerin gonadotropin sekresyonunu baskılaması olarak düşünülür. Bellastella ve ark.⁽⁵¹⁾ tip 2 DM de hipogonadotropik hipogonadizmin potansiyel otoimmün sebebi olarak kontrol grubuna göre artmış olarak buldukları antipituter antikörleri önermişlerdir⁽⁵²⁾.

Diyabetik ED'nin tedavisinde çiftlerle tedavi alternatifleri tartışılmalıdır. Çiftlerin endişeleri ve tedaviden beklentileri dikkate alınmalıdır. Genel olarak ilk basamak tedavide oral ajanlar kullanılır. Oral tedavinin başarısızlığında intrakavernoza enjeksiyonlar ve son aşamada penis protezler alternatif olarak kullanılır.

Oral tedavide fosfodiesteraz 5 inhibitörleri (PDE5i) olan sildenafil, tadalafil, vardenafil ve udenafil kullanılmaktadır. Bu dört ajanında ortak etkisi fosfodiesteraz 5 enzimini inhibe ederek guanozin 5 monofosfat yıkımını azaltırlar ve nitrik oksit aracılı kavernoza düz kas gevşemesini artırarak ereksiyonu sağlarlar.

Oral tedavinin başarısızlığında intrakavernoza papaverin, fentolamin ve prostaglandin E₁ (tek başına veya kombine) enjeksiyonları iyi bir alternatiftir.

Tüm tedavilerin başarısızlığında penis protez implantasyonları ile yüz güldürücü sonuçlar alınmaktadır.

Sonuç olarak, diyabetik ED patofizyolojisi günümüzde hâlâ net olarak ortaya konamamıştır. Diyabetik erkeklerdeki ED gelişimi vasküler, nörojenik, endotelial ve humoral mekanizmaların rol oynadığı, multifaktöryel, kompleks bir süreçtir.

b) Diyabet ve Kadın Cinsel Sağlığı

Diyabetik kadınlarda cinsel disfonksiyonlar 1980'lerin başında tanımlanmıştır ve cinsel istek azalması, ağrı, lubrikasyon kaybı ve orgazm bozuklukları olarak sınıflanabilir ⁽⁵³⁾. Hem tip 1 hem de tip 2 diyabette benzer sorunlar görülür. Üç bin yüz altmış sekiz diyabetik ve 2823 kontrol grubunun karşılaştırıldığı 26 çalışmanın güncel bir meta analizde cinsel fonksiyon bozuklukları diyabetik kadınlarda fazla olarak bulunmuştur ⁽⁵⁴⁾.

Diyabetik kadınlarda cinsel disfonksiyonun nedenleri arasında hiperglisemi, infeksiyonlar, vasküler/nörolojik hasarlar ve hormonal bozukluklar sayılmaktadır.

Hipergliseminin vajinal mukozal bezlerinin salgılarını bozarak lubrikasyonu azalttığı ve disparoniye neden olduğu gösterilmiştir ⁽⁵⁵⁾. Aynı zamanda artmış genitouriner infeksiyonların da vajinal ağrı nedeni olduğu gösterilmiştir ⁽⁵⁶⁾.

Diyabet kaynaklı damar ve sinir fonksiyon bozuklukları kadın genital organlarında yapısal ve fonksiyonel değişiklikler oluşturarak cinsel yanıtı bozabilir. Değişik hayvan çalışmalarında diyabetin cinsel istek ve orgazm duyusunu azalttığı ⁽⁵⁷⁾, vajina kas tabakası ve epitel kalınlığının azalttığı ve kan akımını azaltarak vajinal fibrozise neden olduğu gösterilmiştir ⁽⁵⁸⁾.

Diyabetik kadınlarda hormonal dengesizliklerin sonucunda da cinsel disfonksiyon olabileceği öne sürülmüştür. Androjen, östrojen ve seks hormonu bağlayan globülin hormonlarındaki dengesizlik epidemiyolojik çalışmalarda gösterilmiştir ⁽⁵⁹⁾. Ayrıca tiroid hastalıkları, hipotalamik- pitüiter bozukluklar ve polikistik over sendromu gibi diyabetle ilişkili endokrin bozukluklar kadın cinsel disfonksiyonuna katkı sağlamaktadır ⁽⁶⁰⁾.

Depresyonun diyabetle ilişkisi gösterilmiştir ⁽⁶¹⁾ ve kadınlarda cinsel disfonksiyonun en önemli nedeni olarak görülmektedir ⁽⁶²⁾. Diyabetik komplikasyonlara bağlı yaşam kalitesinin düşmesi seksüel performansı

da azaltmaktadır.

Diyabetik kadın cinsel disfonksiyonunda tedavi alternatifleri olarak risk faktörlerinin azaltılması (kilo kontrolü, uygun diyet ve düzenli egzersiz), psikoterapiler ve postmenapozal kadınlarda hormon replasman tedavileri sunulmaktadır.

SONUÇ

Günümüzde obezite artışına bağlı olarak diyabet sıklığı artmaktadır. Yaşamı tehdit edici olmasa da seksüel yan etkiler yaşam kalitesini bozduğu için diyabet tedavisi önemlidir. Diyabete bağlı ürolojik komplikasyonların patofizyolojisi net olmamakla birlikte, bir çok etken suçlanmaktadır. Elde edilen yeni sonuçlarla diyabetik hastalara daha iyi tedavi seçenekleri sunulabilecektir.

KAYNAKLAR

1. Maiorino MI, Bellastella G, Esposito K. Diabetes and sexual dysfunction: current perspectives. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2014;6:95-105.
2. Arrellano-Valdez F, Urrutia-Osorio M, Arroyo C, Soto-Vega E. A comprehensive review of urologic complications in patients with diabetes. *SpringerPlus* 2014;3:549.
3. Kopelman PG. Obesity as a medical problem. *Nature* 2000;404:635-643.
4. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics – 2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2013;127:e6-e245. <http://dx.doi.org/10.1161/CIR.0b013e31828124ad>
5. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 5th edition. Update. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2012.
6. Campos C. Chronic hyperglycemia and glucose toxicity: pathology and clinical sequelae. *Postgrad Med* 2012;124:90-97. <http://dx.doi.org/10.3810/pgm.2012.11.2615>
7. Rahman S, Rahman T, Ismail AA, Rashid AR. Diabetes-associated macrovasculopathy: pathophysiology and pathogenesis. *Diabetes Obes Metab* 2007;9:767-780. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1463-1326.2006.00655.x>
8. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas. 5th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2011.
9. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ, McKinlay JB. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol* 1994;151:54-61.
10. Penson DF, Latini DM, Lubeck DP, Wallace KL, Henning JM, Lue TF; Comprehensive Evaluation of Erectile Dysfunction (ExCEED) database. Do impotent men with diabetes have more severe erectile dysfunction and

- worse quality of life than the general population of impotent patients? Results from the Exploratory Comprehensive Evaluation of Erectile Dysfunction (ExCEED) database. *Diabetes Care* 2003;26:1093-1099. <http://dx.doi.org/10.2337/diacare.26.4.1093>
11. Enzlin P, Rosen R, Wiegel M, et al; DCCT/EDIC Research Group. Sexual dysfunction in women with type 1 diabetes: long-term findings from the DCCT/EDIC study cohort. *Diabetes Care* 2009;32:780-785. <http://dx.doi.org/10.2337/dc08-1164>
 12. Abu Ali RM, Al Hajeri RM, Khader YS, Shegem NS, Ajlouni KM. Sexual dysfunction in Jordanian diabetic women. *Diabetes Care* 2008;31:1580-1581. <http://dx.doi.org/10.2337/dc08-0081>
 13. Enzlin P, Mathieu C, Van Den Bruel A, Vanderschueren D, Demyttenaere K. Prevalence and predictors of sexual dysfunction in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:409-414. <http://dx.doi.org/10.2337/diacare.26.2.409>
 14. NIH Consensus Conference. Impotence. NIH Consensus Development Panel on Impotence. *JAMA* 1993;270:83-90. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.1993.03510010089036>
 15. Laumann EO, Paik A, Rosen RC. Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors. *JAMA* 1999;281:537-544. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.281.6.537>
 16. Lewis RW, Fugl-Meyer KS, Corona G, et al. Definitions/epidemiology/risk factors for sexual dysfunction. *J Sex Med* 2010;7:1598-1607. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1743-6109.2010.01778.x>
 17. Johannes CB, Araujo AB, Feldman HA, Derby CA, Kleinman KP, McKinlay JB. Incidence of erectile dysfunction in men 40 to 69 years old: longitudinal results from the Massachusetts male aging study. *J Urol* 2000;163:460-463. [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5347\(05\)67900-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5347(05)67900-1)
 18. Siu SC, Lo SK, Wong KW, Ip KM, Wong YS. Prevalence of and risk factors for erectile dysfunction in Hong Kong diabetic patients. *Diabet Med* 2001;18:732-738. <http://dx.doi.org/10.1046/j.0742-3071.2001.00557.x>
 19. Al-Hunayan A, Al-Mutar M, Kehinde EO, Thalib L, Al-Ghorory M. The prevalence and predictors of erectile dysfunction in men with newly diagnosed with type 2 diabetes mellitus. *BJU Int* 2007;99:130-134. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-410X.2006.06550.x>
 20. Pohnholzer A, Temml C, Mock K, Marszalek M, Obermayr R, Madersbacher S. Prevalence and risk factors for erectile dysfunction in 2869 men using a validated questionnaire. *Eur Urol* 2005;47:80-85. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2004.08.017>
 21. Bortolotti A, Fedele D, Chatenoud L, et al. Cigarette smoking: a risk factor for erectile dysfunction in diabetics. *Eur Urol* 2001;40:392-396. <http://dx.doi.org/10.1159/000049805>
 22. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 2003;26:1553-1579. <http://dx.doi.org/10.2337/diacare.26.5.1553>
 23. Chew SKh, Taouk Y, Xie J, et al. Relationship between diabetic retinopathy, diabetic macular oedema and erectile dysfunction in type 2 diabetics. *Clin Experiment Ophthalmol* 2013;41:683-689. <http://dx.doi.org/10.1111/ceo.12099>
 24. Esposito K, Giugliano F, Martedi E, et al. High proportions of erectile dysfunction in men with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2005;28:1201-1203. <http://dx.doi.org/10.2337/diacare.28.5.1201>
 25. Giuliano FA, Leriche A, Jaudinot EO, de Gendre AS. Prevalence of erectile dysfunction among 7689 patients with diabetes or hypertension, or both. *Urology* 2004;64:1196-1201. <http://dx.doi.org/10.1016/j.urology.2004.08.059>
 26. Jevtich MJ, Kass M, Khawand N. Changes in the corpora cavernosa of impotent diabetics: comparing histological with clinical findings. *J Urol (Paris)* 1985;91:281.
 27. Ruzbarsky V. and Michal V: Morphologic changes in the arterial bed of the penis with aging. Relationship to the pathogenesis of impotence. *Invest Urol* 1997;15:194.
 28. Simopoulos Demetrios N; Gibbons, Simon J.; Corporeal structural and vaskuler micro architecture with x-ray computerized tomography in normal and diabetic rabbits. *The Journal of Urology* 2001;165:1776-1782. [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5347\(05\)66413-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5347(05)66413-0)
 29. Burchart T, Burchart M, Karden J ve ark. Reduction of endothelial and smooth muscle density in the corpora cavernosa of the streptozotocin induced diabetic rat. *The Journal of Urology* 2000;164:1807-1811. [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5347\(05\)67111-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5347(05)67111-X)
 30. Nehra A, Goldstein I, Pabby A, et al. Mechanisms of venous leak in erectile dysfunction in patients with vascular risks factors: a clinicopathologic correlation of corporal veno-occlusion. *J Urol* 1996;156:1320. [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5347\(01\)65578-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5347(01)65578-2)
 31. Moreland RB and Nehra A. Pathophysiology of erectile dysfunction: a molecular basis. In: Textbook of Erectile Dysfunction. Edited by C. C. Carson, R. Kirby and I. Goldstein. Oxford: ISIS Medical Media, 1999; p. 105.
 32. Ideta R, Yamashita H, Tanaka Y, et al. Roles of cytokines in diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol*, 117: 700, 1999) ve nefropatide (Border, W. A. and Noble, N. A.: Evidence that TGF-beta should be a therapeutic target in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 1998;54:1390. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1523-1755.1998.00127.x>
 33. El-Sakka AI, Lin CS, Chui RM et al: Effects of diabetes on nitric oxide synthase and growth factor genes and protein expression in an animal model. *Int J Impot Res* 1999;11:123. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ijir.3900392>
 34. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980;288:373-376. <http://dx.doi.org/10.1038/288373a0>
 35. Thorve VS, Kshirsagar AD, Vyawahare NS, Joshi VS, Ingale KG, Mohite RJ. Diabetes-induced erectile dysfunction: epidemiology, pathophysiology and management. *J Diabetes Complications* 2011;25:129-136. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2010.03.003>
 36. Malavigne LS, Levy JC. Erectile dysfunction in diabetes mellitus. *J Sex Med* 2009;6:1232-1247. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1743-6109.2008.01168.x>
 37. Ignarro LJ, Buga GM, Wood KS, et al. Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1987;84:9265. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.84.24.9265>

38. Saenz de Tejada I, Carson MP, de las Morenas A, et al. Endothelin: localization, synthesis, activity, and receptor types in human penile corpus cavernosum. *Am J Physiol* 1991;261:1078.
39. Vernet D, Cai L and Garban H: Reduction of penile nitric oxide synthase in diabetic BB/WORdp (type I) and BBZ/WORdp (type II) rats with erectile dysfunction. *Endocrinology* 1995;136:5709.
40. Bell CR, Sullivan ME, Dashwood MR, et al. The density and distribution of endothelin 1 and endothelin receptor subtypes in normal and diabetic rat corpus cavernosum. *Br J Urol* 1995;76:203.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-410X.1995.tb07675.x>
41. Jeremy JY, Thompson CS, Mikhailidis DP et al: Experimental diabetes mellitus inhibits prostacyclin synthesis by the rat penis: pathological implications. *Diabetologia* 1985;28:365.
<http://dx.doi.org/10.1007/BF00283145>
42. Esposito K, Ciotola M, Giugliano F, et al. Endothelial microparticles correlate with erectile dysfunction in diabetic men. *Int J Impot Res* 2007;19:161-166.
<http://dx.doi.org/10.1038/sj.ijir.3901500>
43. Singh R, Barden A, Mori T, Beilin L. Advanced glycation end-products: a review. *Diabetologia* 2001;44:129-146.
<http://dx.doi.org/10.1007/s001250051591>
44. Laufs U, Liao JK. Post-transcriptional regulation of endothelial nitric oxide synthase mRNA stability by Rho GTPase. *J Biol Chem* 1998;273:24266-24271.
<http://dx.doi.org/10.1074/jbc.273.37.24266>
45. Ming XF, Viswambharan H, Barandier C, Ruffieux J, Kaibuchi K, Rusconi S, Yang Z. Rho GTPase/Rho kinase negatively regulates endothelial nitric oxide synthase phosphorylation through the inhibition of protein kinase B/Akt in human endothelial cells. *Mol Cell Biol* 2002;22:8467-8477.
<http://dx.doi.org/10.1128/MCB.22.24.8467-8477.2002>
46. Nehra A, Moreland RB. Neurologic erectile dysfunction. *Urol Clin North Am* 2001;28:289-308.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0094-0143\(05\)70139-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0094-0143(05)70139-7)
47. Saenz de Tejada I, Angulo J, Celtek S, et al. Pathophysiology of erectile dysfunction. *J Sex Med* 2005;2:26-39.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1743-6109.2005.20103.x>
48. Esposito K, Giugliano D. Obesity, the metabolic syndrome, and sexual dysfunction in men. *Clin Pharmacol Ther* 2011;90:169-173.
<http://dx.doi.org/10.1038/clpt.2011.91>
49. Kapoor D, Aldred H, Clark S, Channer KS, Jones TH. Clinical and biochemical assessment of hypogonadism in men with type 2 diabetes: correlations with bioavailable testosterone and visceral adiposity. *Diabetes Care* 2007;30:911-917.
<http://dx.doi.org/10.2337/dc06-1426>
50. Isidori AM, Buvat J, Corona G, et al. A critical analysis of the role of testosterone in erectile function: from pathophysiology to treatment - a systematic review. *Eur Urol* 2014;65:99-112.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2013.08.048>
51. Bellastella G, Maiorino MI, Olita L, De Bellis A, Giugliano D, Esposito K. Anti-pituitary antibodies and hypogonadotropic hypogonadism in type 2 diabetes: in search of a role. *Diabetes Care* 2013;36:116-117.
<http://dx.doi.org/10.2337/dc13-0637>
52. Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, et al; American Diabetes Association; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA diabetes trials: a position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *Diabetes Care* 2009;32:187-192.
<http://dx.doi.org/10.2337/dc08-9026>
53. Tyrer G, Steel JM, Ewing DJ, Bancroft J, Warner P, Clarke BF. Sexual responsiveness in diabetic women. *Diabetologia* 1983;24:166-171.
<http://dx.doi.org/10.1007/BF00250156>
54. Pontiroli AE, Cortelazzi D, Morabito A. Female sexual dysfunction and diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Sex Med* 2013;10:1044-1051.
<http://dx.doi.org/10.1111/jsm.12065>
55. Meeking DR, Fosbury JA, Cummings MH. Sexual dysfunction and sexual health concerns in women with diabetes. *Practical Diabetes* 2013;30:327-331.
<http://dx.doi.org/10.1002/pdi.1805>
56. Muniyappa R, Norton M, Dunn ME, Banerji MA. Diabetes and female sexual dysfunction: moving beyond "benign neglect". *Curr Diab Rep* 2005;5:230-236.
<http://dx.doi.org/10.1007/s11892-005-0014-3>
57. Giraldi A, Persson K, Werkström V, Alm P, Wagner G, Andersson KE. Effects of diabetes on neurotransmission in rat vaginal smooth muscle. *Int J Impot Res* 2001;13:58-66.
<http://dx.doi.org/10.1038/sj.ijir.3900648>
58. Park K, Ahn K, Chang JS, Lee SE, Ryu SB, Park YI. Diabetes induced alteration of clitoral hemodynamics and structure in the rabbit. *J Urol* 2002;168:1269-1272.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5347\(05\)64638-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5347(05)64638-1)
59. Feldhaus-Dahir M. The causes and prevalence of hypoactive sexual desire disorder: part I. *Urol Nurs* 2009;29:259-263.
60. Bhasin S, Enzlin P, Coviello A, Basson R. Sexual dysfunction in men and women with endocrine disorders. *Lancet* 2007;369:597-611.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60280-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60280-3)
61. Schram MT, Baan CA, Pouwer F. Depression and quality of life in patients with diabetes: a systematic review from the European depression in diabetes (EDID) research consortium. *Curr Diabetes Rev* 2009;5:112-119.
<http://dx.doi.org/10.2174/157339909788166828>
62. Rockliffe-Fidler C, Kiemle G. Sexual function in diabetic women: a psychological perspective. *Sex Relation Ther* 2003;18:143-159.
<http://dx.doi.org/10.1080/1468199031000099415>