

# Relação entre *diabetes mellitus* e fertilidade masculina

## Relation between diabetes mellitus and male fertility

Andy Petroianu<sup>1</sup>, Luiz Ronaldo Alberti<sup>2</sup>, Marco Antonio Barreto de Melo<sup>3</sup>, Luciana Magalhães de Almeida<sup>4</sup>

### RESUMO

**Objetivo:** O objetivo do presente estudo foi verificar se há relação entre *diabetes mellitus* e infertilidade masculina. **Métodos:** Foi estudado espermograma de 43 indivíduos não-diabéticos e 12 diabéticos (tipo I e tipo II) com idade variando entre 20 e 60 anos. Os diabéticos também foram submetidos à dosagem hormonal de testosterona, prolactina, hormônio folículo-estimulante e hormônio luteinizante, além da glicemia de jejum e hemoglobina glicosilada. **Resultados:** Foram encontrados seis pacientes diabéticos (quatro tipo I e dois pacientes tipo II) com complicações crônicas decorrentes da vasculo- e neuropatia diabéticas. A análise do líquido seminal dos voluntários, não-diabéticos e diabéticos, não mostrou diferenças entre as características dos sêmens: odor, cor, viscosidade e pH. Também não houve diferença entre as concentrações seminais e a porcentagem de espermatozoides móveis durante a primeira hora de observação entre os dois grupos ( $p > 0,05$ ). Foi relatada impotência por quatro diabéticos (33,3%) com complicações crônicas do diabetes, secundárias à neuropatia e à angiopatia diabética. Não foi encontrada impotência em nenhum paciente do grupo não-diabético. Não foram encontradas alterações hormonais significativas nos diabéticos. **Conclusões:** Os resultados sugerem que a neuropatia e insuficiência vascular podem estar relacionadas à disfunção sexual em pacientes diabéticos tipo I e II, sem, entretanto, comprometimento do eixo hipotálamo-hipofisário-gonadal.

**Descritores:** *Diabetes mellitus*/complicações; Infertilidade masculina; Impotência; Espermograma

### ABSTRACT

**Objective:** The objective of the present study was to verify if there is any relation between *diabetes mellitus* and male infertility. **Methods:** the spermograms of 43 non-diabetic subjects and 12 diabetic patients (type 1 and 2) aged 20-60 years were compared. Spermiological findings in diabetic patients were compared with those of normal individuals of the same age. Serum testosterone, prolactin, follicle-stimulant hormone, luteinizing hormone, glucose and glycosilated hemoglobin were assayed in diabetic patients. **Results:** Six diabetic

patients (four type 1 and two type 2) presented chronic complications attributed to neuropathy and vascular insufficiency. No difference was observed in the semen characteristics (odor, color, viscosity and pH) between the control group and the diabetic patients. There were no differences between seminal concentrations and percentage of motile spermatozoa during the first hour of observation in the two groups ( $p < 0.05$ ). Impotence was reported by four diabetic patients (33.3%). Erectile failure was associated with diabetic microangiopathy and neuropathy. There were no controls with impotence. No significant hormonal changes were found in the diabetic patients. **Conclusions:** The present results suggest that neuropathy and vascular insufficiency may be implicated in sexual dysfunction in type 1 and 2 diabetic patients, without significantly affecting the hypothalamic-pituitary-gonadal axis.

**Keywords:** *Diabetes mellitus*/complications; Infertility, male; Impotence; Spermogram

### INTRODUÇÃO

O *diabetes mellitus* primário ou idiopático é uma perturbação crônica do metabolismo de carboidratos, lípidos e proteínas, caracterizada por distúrbios da insulina, hiperglicemia e glicosúria. Essa condição pode levar ao desenvolvimento de arteriosclerose, microangiopatias, nefropatias e neuropatias<sup>(1)</sup>. Apesar de a maior parte das doenças decorrentes do diabetes ser extensamente estudada, as afecções do sistema reprodutor ainda continuam pouco compreendidas<sup>(2)</sup>.

O *diabetes mellitus* tem sido associado a disfunções sexuais tanto em homens quanto em mulheres. Acredita-se que a neuropatia, a insuficiência vascular e os problemas psicológicos possam estar envolvidos na patogenicidade de fenômenos como a impotência, distúrbios da ejaculação e decréscimo da libido, além da diminuição da lubrificação vaginal e disfunções do orgasmo<sup>(2-4)</sup>.

Trabalho realizado no Ambulatório de Endocrinologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG, Belo Horizonte (MG), Brasil.

<sup>1</sup> Professor titular do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG, Belo Horizonte (MG), Brasil.

<sup>2</sup> Doutor; Professor Adjunto da Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG, Belo Horizonte (MG), Brasil.

<sup>3</sup> Mestre; Médica da Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG, Belo Horizonte (MG), Brasil.

<sup>4</sup> Mestre; Médica da Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG, Belo Horizonte (MG), Brasil.

Autor correspondente: Luiz Ronaldo Alberti – Rua Professor Baroni, 151 – apto. 401 – Gutierrez – CEP 30440-140 – Belo Horizonte (MG), Brasil – Tel.: (31) 3223-8656 – e-mail: luizronaldo@zipmail.com.br

Data de submissão: 27/5/2009 – Data de aceite: 17/10/2009

Dinulovic et al. associaram a infertilidade masculina à síntese inadequada de testosterona, causada por mudanças moleculares nas células de Leydig, decorrentes do diabetes<sup>(5)</sup>. A estreita relação entre a função das células de Leydig e de Sertoli poderia explicar também as alterações encontradas no espermograma de pacientes diabéticos. O acometimento do sistema hipofisário-gonadal também interfere nessas desordens<sup>(6)</sup>.

Por outro lado, Miralles-Garcia et al. encontraram indícios de que o diabetes insulino-dependente está associado à diminuição do sêmen ejaculado, redução da vitalidade e motilidade dos espermatozoides, sem alteração da viscosidade do esperma<sup>(7)</sup>. Entretanto, a relação entre infertilidade masculina e a presença de alterações dos níveis plasmáticos da testosterona, hormônio folículoestimulante (FSH), hormônio luteinizante (LH) e prolactina (PRL) ainda é obscura<sup>(8)</sup>. Nos diabéticos portadores de impotência orgânica há redução da testosterona livre. Essa alteração não é verificada nos diabéticos não-impotentes e nos portadores de impotência psicológica, bem como nos homens saudáveis<sup>(6)</sup>.

A ação da insulina na motilidade e no metabolismo dos espermatozoides humanos não está definida. Um defeito na secreção da insulina pode alterar as funções do testículo e das glândulas sexuais acessórias. Normalmente, a concentração da insulina seminal é mais alta do que a sérica<sup>(9)</sup>.

## OBJETIVO

Diante desse hiato na literatura, o objetivo do presente trabalho foi verificar a relação entre o *diabetes mellitus* e a fertilidade masculina.

## MÉTODOS

Esta pesquisa foi realizada de acordo com as recomendações da Declaração de Helsinque e da Resolução 196/96 do Ministério da Saúde, sobre pesquisa envolvendo seres humanos, e foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Todos os pacientes concordaram com a participação nesse estudo por meio de consentimento livre e esclarecido<sup>(10)</sup>.

Foram estudados prospectivamente 55 pacientes masculinos com idade variando entre 20 anos e 40 anos, classificados em: Grupo 1 (n = 43): indivíduos saudáveis; Grupo 2 (n = 12): pacientes portadores de *diabetes mellitus* – provenientes de ambulatório de endocrinologia do Hospital das Clínicas da UFMG.

Todos os pacientes foram submetidos a uma anamnese que constou de história sexual (frequência de relações sexuais, presença de distúrbios eréteis ou ejaculatórios e paternidade anterior). A história familiar

relacionada à infertilidade também foi investigada. Os diabéticos foram questionados ainda sobre o uso de insulina ou de medicamentos hipoglicemiantes, a duração da doença, realização de controle adequado do seu diabetes, além da presença de complicações crônicas e doenças associadas.

Após um período de abstinência sexual de cinco dias, o espermograma foi colhido em um recipiente estéril que era, em seguida, hermeticamente fechado. A análise desse líquido foi realizada na primeira hora após a coleta, consistindo de avaliação das suas características físico-químicas (volume, aspecto, odor, viscosidade e pH) e da análise microscópica, para observar a motilidade e a morfologia dos espermatozoides. Após a diluição do sêmen na proporção de 1:20 (0,1 mililitros de esperma em 1,9 mililitros de solução salina a 0,9%), processou-se sua contagem em câmara de Neubauer. Foi realizada contagem nos cinco quadrantes, os quatro laterais utilizados habitualmente para a contagem de leucócitos e o central destinado à contagem de eritrócitos. O número total obtido foi multiplicado por um milhão para determinar a concentração de espermatozoides por mililitro. Quanto à morfologia, os espermatozoides foram classificados em normais (ovais) e anormais (fusiformes, redondos, amorfos, imaturos, bicéfalos, bicaudados, macrocéfalos e microcéfalos).

Nos diabéticos verificaram-se também dosagens da glicemia em jejum, hemoglobina glicosilada, testosterona, hormônio folículo estimulante (FSH), hormônio luteinizante (LH) e prolactina (PRL). Os valores de referência foram: testosterona: 270 – 1070 ng%; prolactina: até 20 ng/ml; hormônio folículo estimulante: 1,8 – 9,0 mUI/ml; hormônio luteinizante: 0,4 – 5,7 mUI/ml.

As dosagens de glicemia em jejum e da hemoglobina glicosilada foram realizadas no mesmo dia, trinta minutos após a coleta do sangue dos diabéticos, submetidos a jejum de oito horas. Considerou-se normal a glicemia entre 60 e 109 mg% e a hemoglobina glicosilada de até 8,5 g%.

Para a dosagem hormonal, após a coleta em tubos de *vacutainer*, o sangue foi centrifugado e armazenado a uma temperatura de -8 °C por trinta dias, quando foram realizadas todas as análises. Utilizou-se para isso: kit para dosar prolactina (IRMA) fase sólida (IKPR 2) – DPC; kit para dosar hormônio folículo estimulante (IRMA) fase sólida (IKFS 2) – DPC kit para dosar hormônio luteinizante (IRMA) fase sólida (IKLH 2) – DPC; e kit para dosar testosterona (RIE) fase sólida (TKTT 2) – DPC. Cada amostra de soro foi submetida a duas análises.

Para a avaliação estatística foram calculados média e erro padrão da média para a idade dos pacientes<sup>(11)</sup>. Os resultados foram comparados por meio do teste *t* de Student e teste exato de Fisher. Calculou-se também a *Odds Ratio* para a possibilidade de complicação relacio-

nada a diabetes e seu intervalo de confiança de 95%. As diferenças foram consideradas significativas para valores correspondentes a  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

Todos os pacientes concordaram em participar do presente estudo. A média de idade dos não-diabéticos foi de  $28 \pm 3$  anos e a dos diabéticos de  $35 \pm 4$  anos ( $p = 0,34$ ).

Todos os voluntários não-diabéticos apresentaram história sexual e familiar negativas para infertilidade e para distúrbios eréteis, bem como para afecções de risco para o desenvolvimento dessas afecções como diabetes e doença urológica prévia. Quanto ao uso de insulina ou hipoglicemiante oral para controle dos níveis glicêmicos, oito pacientes faziam uso de insulina NPH e quatro faziam uso de glibenclamida. O tempo de diabetes variou de 4 a 18 anos (média de  $8,3 \pm 0,3$  anos), tendo sido superior a dez anos em 75% dos casos. Foram encontrados seis pacientes diabéticos com complicações crônicas decorrentes de vaso e neuropatias diabéticas.

A análise do líquido seminal dos voluntários não-diabéticos (Grupo 1) e diabéticos (Grupo 2) não mostrou diferenças entre as características dos sêmens: odor característico, cor cinza-clara, viscosidade dentro dos limites da normalidade e pH de 7. O volume do líquido ejaculado variou entre 2,0 e 3,2 ( $M = 2,5 \pm 0,2$ ) mililitros no grupo controle e entre 1,5 e 3,0 ( $M = 2,4 \pm 0,5$ ) mililitros ( $p = 0,56$ ) para o grupo de diabéticos. Também não houve diferença entre as concentrações seminais e a porcentagem de espermatozoides móveis durante a primeira hora de observação entre os dois grupos ( $p = 0,18$ ) (Tabelas 1 e 2).

Analisaram-se os líquidos seminais dos diabéticos. Um deles esteve alterado, embora não marcadamente: redução do volume do sêmen ejaculado, menor concentração e motilidade dos espermatozoides. Nele também foram encontradas alterações hormonais sugestivas de disfunção das células de Leydig e de Sertoli (Tabela 3).

**Tabela 1.** Avaliação quantitativa dos tipos de espermatozoides dos pacientes diabéticos e voluntários não-diabéticos (controle)

Morfologia	Grupo	
	Controle (%)	Diabéticos (%)
Oval	29	28
Fusiforame	24	24
Redondo	23	23
Imaturo	7	8
Amorfo	9	8
Bicéfalo	1	1
Bicaudado	1	1
Macrocéfalo	3	3
Microcéfalo	3	4

A porcentagem se relaciona ao total de espermatozoides;  $p = 0,89$

**Tabela 2.** Concentração média e porcentagem de formas móveis de espermatozoides encontradas em voluntários não-diabéticos (controle) e paciente diabéticos

Grupo	Concentração ( $M \pm EPM$ ) (número $\times 10^6/mL$ )	Formas móveis (%)
Controle	$80 \pm 47$	69
Diabéticos	$68 \pm 06$	64

M: média; EPM: erro padrão da média;  $p = 0,18$

Impotência foi relatada por quatro diabéticos (33,3%) (três pacientes tipo I e um paciente tipo II). Nesses casos havia complicações crônicas do diabetes secundárias a neuropatia e a angiopatia diabética. Nenhum paciente do grupo controle apresentou impotência ( $p = 0,0014$ ) ( $OR = 1,50$ ;  $1,01 < OR < 2,24$ ). A maior parte dos diabéticos impotentes (75%) fazia uso de insulina NPH. Não foram encontradas alterações hormonais significativas nos diabéticos (Tabela 3).

## DISCUSSÃO

A impotência sexual masculina, que consiste na dificuldade em se obter ou manter uma ereção completa até o término do coito, é um problema sexual comum dos diabéticos<sup>(4,7)</sup>. A prevalência dessa afecção varia entre 20 e 50 %, aumentando com a idade e a duração do diabetes<sup>(9)</sup>, fato também verificado na presente casuística.

**Tabela 3.** Identificação e características relacionadas à fertilidade de pacientes diabéticos

Diabéticos	Idade (anos)	Duração do diabetes (anos)	Potência sexual	Insulina (U)	Angiopatia e Neuropatia crônica	Líquido seminal	Hemoglobina glicosilada/glicemia	Hormônios
1	21	8	N	50	-	↓	↑	↓
2	34	4	N	74	-	N	N	N
3	28	5	N	60	-	N	N	N
4	37	5	N	40	-	N	↑	N
5	58	7	N	-	P	N	N	↓
6	24	10	N	50	P	N	N	↓
7	60	6	↓	-	P	N	↑	↓
8	38	18	↓	40	P	N	N	N
9	37	6	N	72	-	N	N	↓
10	35	14	↓	50	P	N	N	N
11	46	3	N	-	-	N	↑	N
12	49	14	↓	50	P	N	N	↓

N: normal; ↓: reduzido; ↑: aumentado; P: presente

Boloña et al. relataram a impotência como um distúrbio sexual multifatorial, decorrente de desordens endócrinas, vasculares, neurológicas e psicológicas que atuam desfavoravelmente na ereção<sup>(12)</sup>. Os achados deste trabalho apontam as anormalidades vasculares e neuronais como as maiores responsáveis na impotência diabética. Por outro lado, os hormônios não contribuíram significativamente para essa disfunção.

As características seminais gerais de cor, odor e aspecto foram iguais entre todos os pacientes. Isso ocorreu provavelmente por seleção da amostra, excluindo-se aqueles com indícios de infecção do trato urinário inferior como prostatite ou cistite, mesmo no grupo dos diabéticos.

Estudos prévios relacionando disfunção do eixo hipotálamo-hipofisário-gonadal e impotência obtiveram resultados conflitantes<sup>(8,13)</sup>. Em 2005, Pitteloud et al. verificaram que a população de células de Leydig e os metabólitos da testosterona apresentavam valores reduzidos em proporção inversa ao aumento da resistência à insulina<sup>(14)</sup>. Contudo, outros estudos utilizando dosagens hormonais não verificaram diferença na concentração sérica de testosterona entre diabéticos independentemente de seu desempenho sexual<sup>(12,15)</sup>. Faerman também não encontrou anormalidades no número de células de Leydig e na morfologia testicular de diabéticos impotentes<sup>(16)</sup>.

Segundo Bansal et al., relatos clínicos da era pré-insulina sugeriam que a deficiência de insulina fosse a causa da impotência diabética, uma vez que apontavam disfunção erétil e atrofia testicular como os distúrbios sexuais mais comuns nos diabéticos com mau controle glicêmico. Contudo, a introdução da insulina no tratamento do diabetes não mudou esse quadro<sup>(17)</sup>.

A relação entre diabetes e infertilidade masculina continua sendo questionada<sup>(2,5)</sup>. Garcia-Diez et al. afirmaram que o *diabetes mellitus* tipo 1 (insulino-dependente) reduz o volume do líquido seminal. A concentração, a motilidade, a vitalidade e a porcentagem de formas normais dos espermatozoides também estão diminuídas<sup>(18)</sup>. Por outro lado, Fairburn defendeu a ideia de que infertilidade espermatogênica não era comum em homens diabéticos, mas naqueles que apresentavam ejaculação retrógrada<sup>(19)</sup>. Verificamos, em nosso estudo, apenas um caso de alteração do líquido seminal associado a níveis séricos reduzidos de testosterona e de FSH, com níveis normais de LH, fato que sugere uma disfunção das células de Leydig e de Sertoli.

O estudo apresenta limitações pertinentes ao número reduzido de pacientes e a necessidade de realização de novos espermogramas, que serão realizados na sequência deste estudo, quando então abordaremos dois momentos diferentes, sendo o segundo momento com 12 meses de evolução.

## CONCLUSÕES

Os resultados sugerem que a neuropatia e a insuficiência vascular podem estar relacionadas à disfunção sexual em pacientes diabéticos tipo I e II, sem, entretanto, haver comprometimento do eixo hipotálamo-hipofisário-gonadal.

## REFERÊNCIAS

1. Camilleri M. Clinical practice. Diabetic gastroparesis. *N Engl J Med*. 2007;356(8):820-9.
2. Zarzycki W, Zieniewicz M. Reproductive disturbances in type 1 diabetic women. *Neuro Endocrinol Lett*. 2005;26(6):733-8.
3. Clark W. Testosterone and diabetes. What's the connection? *Diabetes Self Manag*. 2004;21(5):100-3.
4. De Berardis G, Pellegrini F, Franciosi M, Belfiglio M, Di Nardo B, Greenfield S, et al. Clinical and psychological predictors of incidence of self-reported erectile dysfunction in patients with type 2 diabetes. *J Urol*. 2007;177(1):252-7.
5. Dinulovic D, Radonjic G. Diabetes mellitus/male infertility. *Arch Androl*. 1990;25(3):277-93.
6. Bhasin S, Enzlin P, Coviello A, Basson R. Sexual dysfunction in men and women with endocrine disorders. *Lancet*. 2007;369(9561):597-611.
7. Miralles-Garcia JM, Garcia-Diez LC. Specific aspects of erectile dysfunction in endocrinology. *Int J Impot Res*. 2004;16(Suppl 2):S10-2.
8. Ballester J, Munoz MC, Dominguez J, Rigau T, Guinovart JJ, Rodriguez-Gil JE. Insulin-dependent diabetes affects testicular function by FSH- and LH-linked mechanisms. *J Androl*. 2004;25(5):706-19.
9. Chandrashekar V, Bartke A. The impact of altered insulin-like growth factor-I secretion on the neuroendocrine and testicular functions. *Minerva Ginecol*. 2005;57(1):87-97.
10. Petroianu A. Pesquisa em medicina. In: Petroianu A, editor. *Ética, moral e deontologia médicas*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000. p. 174-8.
11. Altman DG, Gardner MJ. Means and their differences. In: Altman DG, Machin D, Bryant TN, Gardner MJ, editor. *Statistics with confidence*. England: British Medical Journal Books; 2000. p. 28-35.
12. Boloña ER, Uraga MV, Haddad RM, Tracz MJ, Sideras K, Kennedy CC, et al. Testosterone use in men with sexual dysfunction: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Mayo Clin Proc*. 2007;82(1):20-8.
13. Chiodini I, Di Lembo S, Morelli V, Epaminonda P, Coletti F, Masserini B, et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal activity in type 2 diabetes mellitus: role of autonomic imbalance. *Metabolism*. 2006;55(8):1135-40.
14. Pitteloud N, Hardin M, Dwyer AA, Valassi E, Yialamas M, Elahi D, et al. Increasing insulin resistance is associated with a decrease in Leydig cell testosterone secretion in men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(5):2636-41.
15. Ballester J, Dominguez J, Munoz MC, Sensat M, Rigau T, Guinovart JJ, et al. Tungstate treatment improves Leydig cell function in streptozotocin-diabetic rats. *J Androl*. 2005;26(6):706-15.
16. Faerman I, Vilar O, Rivarola MA, Rosner JM, Jadzinsky MN, Fox D, et al. Impotence and diabetes. Studies of androgenic function in diabetic impotent males. *Diabetes*. 1972;21(1):23-30.
17. Bansal TC, Guay AT, Jacobson J, Woods BO, Nesto RW. Incidence of metabolic syndrome and insulin resistance in a population with organic erectile dysfunction. *J Sex Med*. 2005;2(1):96-103.
18. Garcia-Diez LC, Corrales-Hernandes JT. Semen characteristics and diabetes mellitus. *Arch Androl*. 1991;26(2):119-28.
19. Fairburn C. The sexual problems of diabetic men. *Br J Hosp Med*. 1981;25(5):484, 487, 489-91.