



* Η συσχέτιση μεταξύ της νεφρικής λειτουργίας και της σεξουαλικής δυσλειτουργίας σε άντρες και γυναίκες ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2

A. Κατσιμάρδου **A. Αϊδίνης** **Γ. Ταρσιδής**
Γ. Κορδαλής **A. Κέφας** **Ε. Ρέππας**
A. Μπούληπου **N. Μόσχα** **Δ. Κουρούπης**
H. Πάιδα **M. Τερζάκη** **Ε. Καρυίδου**
Δ. Μολύβας **Π. Καλμούκος** **A. Βαρουκτσή**
N. Χατζηπαπά **K. Σταυρόπουλος** **Θ. Κουφάκης**
Δ. Πατούλιας **Π. Δουκέλλης** **I. Ζωγράφου**
M. Δούμας

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η διαβητική νεφρική νόσος (ΔΝΝ), η οποία εκφράζεται είτε ως λευκωματουρία είτε ως χαμηλός εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (ΡΣΔ) ή και τα δύο, και η σεξουαλική δυσλειτουργία (ΣΔ) εμφανίζονται συχνά στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (ΣΔτ2). Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η διερεύνηση της συσχέτισης μεταξύ της ΔΝΝ και της ΣΔ, είτε στυτικής δυσλειτουργίας (ΣτΔ) είτε γυναικείας σεξουαλικής δυσλειτουργίας (ΓΣΔ) σε ασθενείς με ΣΔτ2. Σχεδιάστηκε και πραγματοποιήθηκε μια συγχρονική μελέτη παρατήρησης σε ασθενείς με ΣΔτ2. Η παρουσία ΣΔ αξιολογήθηκε με τη χρήση του ερωτηματολογίου International Index of Erectile Function (IIEF) και του ερωτηματολογίου Female Sexual Function Index (FSFI) για άνδρες και γυναίκες, αντίστοιχα, και οι ασθενείς αξιολογήθηκαν για την παρουσία ΔΝΝ. Συνολικά 80 ασθενείς, 50 άνδρες και 30 γυναίκες, συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη. Η ΣΔ ήταν παρούσα στο 80% του πληθυσμού της μελέτης. Από αυτούς, το 45% είχε ΔΝΝ, το 38,5% είχε λευκωματινουρία και το 24,1% είχε ΡΣΔ κάτω από 60 ml/min/1,73m². Ο ΡΣΔ συσχετίστηκε με τη ΣΔ, τη ΣτΔ και τη ΓΣΔ. Επιπλέον, η παρουσία ΣΔ και ΣτΔ αποδείχθηκε σημαντικός προσδιοριστικός παράγοντας για χαμηλότερες τιμές ΡΣΔ σε αναλύσεις πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης. Η ΔΝΝ συσχετίστηκε με χαμηλότερες βαθμολογίες στην κατηγορία της λίπανσης και ο ΡΣΔ με χαμηλότερες βαθμολογίες στις κατηγορίες αναφορικά με την επιθυμία, τη διέγερση, τη λίπανση και τη συνολική βαθμολογία. Ωστόσο, από πολυπαραγοντικές αναλύσεις γραμμικής παλινδρόμησης δεν αναδείχθηκαν σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ τους. Η μεγαλύτερη ηλικία είχε ως αποτέλεσμα σημαντικά χαμηλότερες βαθμολογίες στους τομείς της διέγερσης, της λίπανσης, του οργασμού και της συνολικής βαθμολογίας του ερωτηματολογίου FSFI. Συμπερασματικά, η ΣΔ συναντάται συχνά σε ηλικιωμένους ασθενείς με ΣΔτ2 και η ΔΝΝ επηρεάζει σχεδόν τους μισούς από αυτούς. Ο ΡΣΔ συσχετίστηκε σημαντικά με τη ΣΔ, τη ΣτΔ και τη ΓΣΔ, ενώ η ΣΔ και η ΣτΔ αποδείχθηκαν σημαντικοί προσδιοριστικοί παράγοντες για τα επίπεδα του ΡΣΔ.

🔑 Λέξεις-κλειδιά: Διαβητική νεφρική νόσος, ρυθμός σπειραματικής διήθησης, λευκωματινουρία, σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, σεξουαλική δυσλειτουργία, στυτική δυσλειτουργία, γυναικεία σεξουαλική δυσλειτουργία

* Η εργασία έχει χρηματοδοτηθεί από την Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης.

Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική ΑΠΘ, Ιπποκράτειο Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης

✉ **Αλληλογραφία:** Δούμας Μιχαήλ, Καθηγητής Παθολογίας ΑΠΘ • Β' ΠΠ Κλινική, Ιπποκράτειο Θεσσαλονίκης • Κωνσταντινουπόλεως 49, Θεσσαλονίκη • ΤΚ 54642 • E-mail: michalisdoumas@yahoo.co.uk

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 (ΣΔτ2) επηρεάζει ένα σημαντικό ποσοστό του παγκόσμιου πληθυσμού (> 8%), ενώ η συχνότητα αναμένεται να αυξηθεί ακόμη περισσότερο τα επόμενα χρόνια¹. Οι ασθενείς με ΣΔτ2 κινδυνεύουν να αναπτύξουν μακροαγγειακές και μικροαγγειακές επιπλοκές, ενώ οι επιπλοκές αυτές μπορεί να είναι εμφανείς ακόμη και κατά τη στιγμή της διάγνωσης του ΣΔτ2^{2,3}. Όσον αφορά τις μικροαγγειακές επιπλοκές, η διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια, η νεφροπάθεια, η αυτόνομη νευροπάθεια και η περιφερική νευροπάθεια μπορεί να επηρεάσουν από το 20% έως το 60% των ασθενών με ΣΔτ2⁴⁻⁷. Η διάρκεια του διαβήτη και ο ανεπαρκής γλυκαιμικός έλεγχος αποτελούν σημαντικούς καθοριστικούς παράγοντες για την εκδήλωση μικροαγγειακών επιπλοκών^{8,9}.

Η σεξουαλική δυσλειτουργία έχει συσχετιστεί με τον ΣΔτ2 τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες. Αρχικά, η στυτική δυσλειτουργία (ΣτΔ), η οποία ορίζεται ως η επίμονη ή επαναλαμβανόμενη ανικανότητα επίτευξης ή διατήρησης στύσης επαρκούς για ικανοποιητική σεξουαλική επαφή, εκτιμάται ότι επηρεάζει 3,5 φορές συχνότερα τους διαβητικούς ασθενείς με μία εκτιμώμενη επίπτωση της τάξης του 66% για αυτούς με ΣΔτ2, σύμφωνα με τα αποτελέσματα μεγάλης μετα-ανάλυσης^{19,20}. Η ΣτΔ στους διαβητικούς άνδρες είναι δύσκολο να αντιμετωπιστεί και συσχετίζεται με χειρότερη ποιότητα ζωής^{21,22}. Η αιτιολογία της ΣτΔ στον σακχαρώδη διαβήτη είναι πολυπαραγοντική, με την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, τον υπογοναδισμό, την αυτόνομη νευροπάθεια και την αντίσταση στην ινσουλίνη να συμβάλλουν στην εκδήλωσή της²³. Τέλος, με βάση την υπόθεση του μεγέθους των αρτηριών, η ΣτΔ θεωρείται παράγοντας κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου, ενισχύοντας περισσότερο τον ρόλο της έγκαιρης αναγνώρισης και αντιμετώπισής της στην κλινική πράξη²⁴.

Η γυναικεία σεξουαλική δυσλειτουργία (ΓΣΔ) στις γυναίκες με ΣΔτ2 συχνά παραμελείται και δεν δηλώνεται επαρκώς, πιθανώς λόγω της απροθυμίας των ασθενών και των κλινικών ιατρών να ασχοληθούν με το ζήτημα. Η ΓΣΔ εκτιμάται ότι επηρεάζει το 69% των διαβητικών γυναικών σύμφωνα με τα αποτελέσματα μιας πρόσφατης μετα-ανάλυσης, ενώ επηρεάζονται όλοι οι τομείς της γυναικείας σεξουαλικής λειτουργίας, όπως αυτοί εκφράζονται μέσω του ερωτηματολογίου FSFI²⁵. Στις γυναίκες, προηγούμενες μελέτες που αξιολογούν τις επιπτώσεις του διαβήτη στη σεξουαλική λειτουργία έχουν δείξει

αντικρουόμενα αποτελέσματα. Ειδικότερα, κάποιες έρευνες έδειξαν ότι δεν υπάρχει σχέση μεταξύ της παρουσίας ΓΣΔ και του διαβήτη, ενώ άλλες έδειξαν ότι υπάρχουν σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ του διαβήτη και των διαταραχών της γυναικείας σεξουαλικής λειτουργίας²⁶⁻²⁸. Για παράδειγμα, σε μελέτη μεταξύ νέων προεμμηνοπαυσιακών γυναικών ηλικίας <45 ετών, η παρουσία διαβήτη είχε ως αποτέλεσμα χαμηλότερες τιμές σεξουαλικής λειτουργίας αναφορικά με τη σεξουαλική ορμή, τη διέγερση, τη λίπανση, τον οργασμό και τη συνολική ικανοποίηση σε σύγκριση με υγιείς γυναίκες στην ομάδα ελέγχου²⁹. Επιπλέον, όπως και στις μεγαλύτερες ηλικίες, ο διαβήτης έχει συσχετιστεί με χαμηλή σεξουαλική επιθυμία τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες³⁰. Τέλος, μια συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση έδειξε ότι ο ΣΔτ2 σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο κατά 2,5 φορές για την εμφάνιση ΓΣΔ, αν και όταν εξετάστηκαν μόνο οι μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, η υψηλότερη επικράτηση της ΓΣΔ στις διαβητικές γυναίκες ήταν στατιστικά μη σημαντική³¹. Σε αντίθεση με τη ΣτΔ, οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που εμπλέκονται στην ΓΣΔ είναι πιο περίπλοκοι, ενώ δεν έχει διαπιστωθεί ξεκάθαρη συσχέτιση μεταξύ της ΓΣΔ και της καρδιαγγειακής νόσου³².

Η συσχέτιση μεταξύ της αλβουμινουρίας, του ΡΣΔ και της ΣτΔ έχει διερευνηθεί σε προηγούμενες μελέτες³³⁻³⁵. Παρόμοια, άλλες μελέτες εξέτασαν τη σχέση μεταξύ της ΓΣΔ και της διαβητικής νεφρικής νόσου, ωστόσο, οι αναφορές στη βιβλιογραφία είναι λίγες συγκριτικά με αυτές για τη ΣτΔ³⁶⁻³⁹. Η παρούσα μελέτη αποσκοπεί να εξετάσει αν η σεξουαλική δυσλειτουργία, είτε η ΣτΔ είτε η ΓΣΔ, σχετίζεται με τη νεφρική λειτουργία σε ασθενείς με ΣΔτ2.

ΥΛΙΚΟ - ΜΕΘΟΔΟΙ

Η μελέτη DIAbetic COMplications and Erectile Dysfunction (DIACOMED) είναι μια συγχρονική μελέτη που σχεδιάστηκε και διεξήχθη σύμφωνα με τις αρχές της Διακήρυξης του Ελσίνκι και εγκρίθηκε από την Επιτροπή Βιοηθικής του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης (αριθμός πρωτοκόλλου: 1649, ημερομηνία έγκρισης: 21 Νοεμβρίου 2018). Όλοι οι συμμετέχοντες έδωσαν γραπτή δήλωση συγκατάθεσης πριν ενταχθούν στη μελέτη. Ο πληθυσμός της μελέτης αποτελούνταν από διαδοχικούς ασθενείς με ΣΔτ2, άνδρες και γυναίκες, που επισκέφθηκαν τα εξωτερικά ιατρεία της Β' Προπαιδευτικής Παθολογικής Κλινικής του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης και συμφώνησαν να συμμετάσχουν από τον Νοέμβριο του 2018

έως τον Νοέμβριο του 2020. Για την ένταξη στη μελέτη απαιτήθηκε προηγούμενη διάγνωση για ΣΔτ2, ενώ αποκλείστηκαν από τη μελέτη άτομα κάτω των 18 ετών, με ανικανότητα ή απροθυμία συμμετοχής, με ιστορικό κατάχρησης αλκοόλ ή ναρκωτικών ή με οξεία ασθένεια.

Το ιατρικό ιστορικό και τα ζωτικά σημεία (αρτηριακή πίεση, σφύξεις, βάρος, ύψος) συλλέχθηκαν και καταγράφηκαν. Λήφθηκε επίσης το ιστορικό φαρμακευτικής αγωγής. Η αρτηριακή πίεση μετρήθηκε στο γραφείο με τη χρήση αυτοματοποιημένης ταλαντομετρικής συσκευής σε καθιστή θέση, ενώ πραγματοποιήθηκε επίσης και περιπατητική καταγραφή της αρτηριακής πίεσης (ABPM) επί 24 ώρες, όλα σύμφωνα με τις Κατευθυντήριες Οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Υπέρτασης⁴⁰. Δείγματα αίματος συλλέχθηκαν μετά από 8ωρη νηστεία για την αξιολόγηση της γλυκόζης πλάσματος νηστείας (FPG), της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c), της ηπατικής λειτουργίας, των λιπιδίων [ολική χοληστερόλη (TCchol), τριγλυκερίδια (TG), λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας (HDL-c), λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας (LDL-c)] και της νεφρικής λειτουργίας (ουρία και κρεατινίνη πλάσματος). Σε όλους τους ασθενείς πραγματοποιήθηκε 24ωρη συλλογή ούρων και τα δείγματα εξετάστηκαν για την παρουσία λευκωματινουρίας ή/και λευκωματουρίας.

Για τον υπολογισμό του εκτιμώμενου ρυθμού σπειραματικής διήθησης (PΣΔ) χρησιμοποιήθηκε η εξίσωση του Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI)⁴¹. Η νεφρική λειτουργία υποδιαιρέθηκε σε 5 κατηγορίες με βάση τον PΣΔ: G1 για PΣΔ ≥ 90 ml/min/1,73 m², G2 για PΣΔ 60-89 ml/min/1,73 m², G3 για PΣΔ 30-59 ml/min/1,73 m², G4 για PΣΔ 15-29 ml/min/1,73 m² και, τέλος, G5 για PΣΔ κάτω από 15 ml/min/1,73 m²²¹. Πέραν αυτού, οι ασθενείς χωρίστηκαν σε δύο ομάδες: σε εκείνους με PΣΔ άνω των 60 ml/min/1,73 m² και σε εκείνους με τιμές κάτω από αυτό το επίπεδο.

Επιπλέον, με βάση τα αποτελέσματα της 24ωρης συλλογής ούρων, η λευκωματουρία χωρίστηκε σε τρεις κατηγορίες: A1 (φυσιολογική έως ήπια αυξημένη λευκωματουρία), A2 (μέτρια αυξημένη λευκωματουρία) και A3 (σοβαρά αυξημένη λευκωματουρία), όπως αναφέρεται στις κατευθυντήριες οδηγίες KDIGO του 2012¹¹. Ένας ρυθμός απέκκρισης λευκωματίνης (AER) και ένας ρυθμός απέκκρισης πρωτεϊνών (PER) στα ούρα κάτω από 30 mg/24 h και 150 mg/24 h, αντίστοιχα, ήταν ενδεικτικοί για λευκωματουρία σταδίου A1, ένας AER και PER 30-300 mg/24 h και 150-500 mg/24 h, αντίστοιχα,

ήταν ενδεικτικοί για λευκωματουρία σταδίου A2 και, τέλος, ένας AER άνω των 300 mg/24 h και ένας PER άνω των 500 mg/24 h ήταν ενδεικτικοί για λευκωματουρία σταδίου A3. PΣΔ κάτω από 60 ml/min και/ή λευκωματουρία σταδίου A2 και A3 ήταν απαραίτητα για τη διάγνωση της ΔNN¹⁰.

Η σεξουαλική λειτουργία αξιολογήθηκε με τη χρήση του ερωτηματολογίου International Index of Erectile Function (IIEF) στους άνδρες και του ερωτηματολογίου Female Sexual Function Index (FSFI) στις γυναίκες. Αναλυτικότερα, το ερωτηματολόγιο IIEF αποτελείται από 15 ερωτήσεις που αξιολογούν τη στυτική λειτουργία (EF), την οργασμική λειτουργία, τη σεξουαλική επιθυμία, την ικανοποίηση από τη συνουσία και τη συνολική ικανοποίηση στους άνδρες. Μια βαθμολογία κάτω από 25 στη στυτική λειτουργία είναι ενδεικτική της παρουσίας ΣτΔ, ενώ οι ασθενείς με ΣτΔ ταξινομούνται περαιτέρω σε τέσσερις κατηγορίες: σε εκείνους με ήπια ΣτΔ (βαθμολογίες IIEF-EF 22-25), με ήπια έως μέτρια ΣτΔ (βαθμολογίες IIEF-EF 17-21), με μέτρια ΣτΔ (βαθμολογίες IIEF-EF 11-16) και, τέλος, με σοβαρή ΣτΔ (βαθμολογίες IIEF-EF 6-10)⁴². Ομοίως, το ερωτηματολόγιο FSFI αποτελείται από 19 ερωτήσεις και εξετάζει έξι τομείς της γυναικείας σεξουαλικής λειτουργίας: επιθυμία, διέγερση, λίπανση, οργασμό, ικανοποίηση και πόνο. Μια συνολική βαθμολογία κάτω από 26,55 είναι ενδεικτική παρουσίας γυναικείας σεξουαλικής δυσλειτουργίας (ΓΣΔ)^{43,44}.

Για τις στατιστικές αναλύσεις χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πακέτο SPSS για τις κοινωνικές επιστήμες (IBM SPSS Statistics, έκδοση 28.0). Όλες οι αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν σε επίπεδο σημαντικότητας 0,05. Για τις ποιοτικές μεταβλητές χρησιμοποιήθηκε το τεστ χ^2 , ενώ για τις ποσοτικές μεταβλητές χρησιμοποιήθηκαν το τεστ Kolmogorov-Smirnov και το τεστ Shapiro-Wilk, ανάλογα με τον αριθμό των μεταβλητών. Οι μεταβλητές με κανονική κατανομή εκφράστηκαν ως μέσος όρος \pm τυπική απόκλιση και εκείνες με μη κανονική κατανομή ως διάμεση τιμή (25%-75% εκατοστημόρια). Οι μεταβλητές με κανονική κατανομή αναλύθηκαν περαιτέρω με τις μεθόδους Student's t-test, ANOVA και Pearson, ενώ αυτές με μη κανονική κατανομή με τα στατιστικά εργαλεία Mann-Whitney, Kruskal-Wallis και Spearman. Για τη ΣτΔ και τη ΓΣΔ, πραγματοποιήθηκε μονοπαραγοντική και πολυπαραγοντική ανάλυση λογιστικής παλινδρόμησης με βάση τα ευρήματα της μελέτης ή άλλα δημοσιευμένα δεδομένα, ενώ εφαρμόστηκε επίσης μονοπαραγοντική και πολυπαραγοντική γραμμική λογιστική παλινδρόμηση

για τους διάφορους τομείς των ερωτηματολογίων ΠΕΦ και FSFI ξεχωριστά.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Από τον Νοέμβριο του 2018 έως τον Νοέμβριο του 2020, 80 ασθενείς, 50 άνδρες και 30 γυναίκες, συμφώνησαν να συμμετάσχουν στη μελέτη. Η διάμεση ηλικία των συμμετεχόντων ήταν τα 65 έτη (56-71) και η διάμεση διάρκεια του διαβήτη ήταν τα 10 έτη (6-15,75), ενώ ο γλυκαιμικός έλεγχος απείχε πολύ από τον ιδανικό στους περισσότερους συμμετέχοντες, καθώς το 61,3% είχε HbA1c άνω του 7% και η μέση της HbA1c ήταν 7,15% (6,4-8,2). Όσον αφορά τις συννοσηρότητες, το 78,8% είχε αρτηριακή υπέρταση, το 35% είχε ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου (στεφανιαία νόσος, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή περιφερική αρτηριακή νόσος) και το 75,3% είχε δυσλιπιδαιμία. Αναφορικά με την υπογλυκαιμική φαρμακευτική αγωγή, το 85,1% λάμβανε μετφορμίνη, το 21,6% αναστολέα του συμμεταφορέα νατρίου-γλυκόζης-2 (SGLT2i), το 16,2% αγωνιστή του υποδοχέα γλυκαγονόμορφου πεπτιδίου 1 (GLP1-RA), το 24,3% αναστολέα της διπεπτιδυλικής πεπτιδάσης-4 (DPP-4i), το 29,7% λάμβανε θεραπεία με ινσουλίνη και, τέλος, το 6,8% λάμβανε σουλφονουρία. Επιπλέον, το 60,8% του πληθυσμού της μελέτης ήταν σε θεραπεία με αναστολέα

του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, το 37,8% λάμβανε αναστολέα διαύλων ασβεστίου, το 23% θειαζιδικό διουρητικό, το 39,2% βήτα αποκλειστή, το 9,5% διουρητικό της αγκύλης, το 6,8% ανταγωνιστή του υποδοχέα των αλατοκορτικοειδών και, τέλος, το 55,4% στατίνη. Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ατόμων με ή χωρίς σεξουαλική δυσλειτουργία, ΣτΔ ή ΓΣΔ, αντίστοιχα, σε σχέση με τη λαμβανόμενη φαρμακευτική αγωγή, εκτός από τη σημαντικά υψηλότερη χρήση στατινών μεταξύ των γυναικών με ΓΣΔ, όπως απεικονίζεται στους πίνακες 1, 2 και 3.

Συνολικά, το 80% των συμμετεχόντων είχε σεξουαλική δυσλειτουργία: το 86% των ανδρών είχε ΣτΔ και το 73,3% των γυναικών είχε ΓΣΔ. Από αυτούς, το 10% ήταν ανύπαντροι, το 2,5% ήταν σε σχέση, το 72,5% ήταν παντρεμένοι, το 3,8% ήταν διαζευγμένοι και το 11,3% ήταν χήροι. Η διάμεση τιμή για τη στυτική λειτουργία ήταν 18 (9-22) και η τιμή της διαμέσου για τη συνολική βαθμολογία του FSFI ήταν 19,1 (10,3-25,92), ενώ αναλυτικά οι διάμεσες τιμές για τα διάφορα πεδία των ερωτηματολογίων ΠΕΦ και FSFI παρουσιάζονται στους πίνακες 4 και 5, αντίστοιχα.

Μεταξύ των ατόμων με ΣτΔ, το 23,2% είχε ήπια ΣτΔ, το 32,5% είχε ήπια έως μέτρια ΣτΔ, το 11,6% είχε μέτρια ΣτΔ και, τέλος, το 32,5% είχε σοβαρή

Πίνακας 1. Φαρμακευτική αγωγή του πληθυσμού της μελέτης ως προς την παρουσία σεξουαλικής δυσλειτουργίας.

	Σύνολο ασθενών N=80	Χωρίς σεξουαλική δυσλειτουργία N=16	Με σεξουαλική δυσλειτουργία N=64	P
Μετφορμίνη	67 (84,8%)	14 (87,5%)	53 (84,1%)	0,737
GLP1-RA	12 (15%)	2 (12,5%)	10 (15,6%)	0,754
SGLT2i	18 (22,5%)	3 (18,8%)	15 (23,4%)	0,688
Γλιταζόνες	1 (1,3%)	0 (0%)	1 (1,6%)	0,615
Σουλφονουρίες	7 (8,8%)	1 (6,3%)	6 (9,4%)	0,692
Αναστολείς DPP-4	23 (28,7%)	4 (25%)	19 (29,7%)	0,711
Ινσουλίνη	23 (28,7%)	5 (31,3%)	18 (28,1%)	0,805
ACEi/ARB	50 (62,5%)	9 (56,3%)	41 (64,1%)	0,564
CCB	29 (36,3%)	7 (43,8%)	22 (34,4%)	0,485
Θειαζιδικά διουρητικά	18 (22,5%)	2 (12,5%)	16 (25%)	0,284
Διουρητικά της αγκύλης	9 (11,3%)	0 (0%)	9 (14,1%)	0,111
B αναστολείς	31 (38,8%)	5 (31,3%)	26 (40,6%)	0,491
MRA	6 (7,5%)	0 (0%)	6 (9,4%)	0,203
Στατίνες	46 (57,5%)	6 (37,5%)	40 (80%)	0,07
Εκφράζεται ως n (%)				

ACEi: Αναστολείς του μεταρρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης, ARB: Αναστολέας υποδοχέα αγγειοτενσίνης, CCB: Αναστολέας διαύλων ασβεστίου, DPP-4: Διπεπτιδυλική πεπτιδάση-4, GLP1-RA: Αγωνιστές υποδοχέα γλυκαγονόμορφου πεπτιδίου-1, MRA: Ανταγωνιστές υποδοχέα αλατοκορτικοειδών, SGLT2i: Αναστολείς του συμμεταφορέα γλυκόζης- νατρίου 2.

Πίνακας 2. Φαρμακευτική αγωγή του ανδρικού πληθυσμού της μελέτης ως προς την παρουσία στυτικής λειτουργίας.

	Χωρίς στυτική δυσλειτουργία N=7	Με στυτική δυσλειτουργία N=43	P
Μετφορμίνη	7 (100%)	35 (81,4%)	0,213
GLP1-RA	1 (14,3%)	5 (11,6%)	0,841
SGLT2i	2 (28,6%)	8 (18,6%)	0,541
Γλιταζόνες	0 (0%)	0 (0%)	-
Σουλφονυλουρίες	1 (14,3%)	4 (9,3%)	0,684
Αναστολείς DPP-4	2 (28,6%)	13 (30,2%)	0,929
Ινσουλίνη	3 (42,9%)	11 (25,6%)	0,345
ACEi/ARB	3 (42,9%)	26 (60,5%)	0,381
CCB	3 (42,9%)	15 (34,9%)	0,684
Θειαζιδικά διουρητικά	0 (0%)	11 (25,6%)	0,130
Διουρητικά της αγκύλης	0 (0%)	9 (20,9%)	0,181
Β αναστολείς	3 (42,9%)	20 (46,5%)	0,857
MRA	0 (0%)	4 (9,3%)	0,40
Στατίνες	4 (57,1%)	24 (55,8%)	0,948

ACEi: Αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης, ARB: Αναστολέας υποδοχέα αγγειοτενσίνης, CCB: Αναστολέας διαύλων ασβεστίου, DPP-4: Διπεπτιδυλική πεπτιδάση-4, GLP1-RA: Αγωνιστές υποδοχέα γλυκαγονόμορφου πεπτιδίου-1, MRA: Ανταγωνιστές υποδοχέα αλατοκορτικοειδών, SGLT2i: Αναστολείς του συμμεταφορέα γλυκόζης- νατρίου 2.

Πίνακας 3. Φαρμακευτική αγωγή του γυναικείου πληθυσμού της μελέτης με βάση τη γυναικεία σεξουαλική λειτουργία.

	Χωρίς γυναικεία σεξουαλική δυσλειτουργία N=8	Με γυναικεία σεξουαλική δυσλειτουργία N=22	P
Μετφορμίνη	7 (87,5%)	18 (85,7%)	0,901
GLP1-RA	1 (12,5%)	5 (22,7%)	0,536
SGLT2i	1 (12,5%)	7 (31,8%)	0,290
Γλιταζόνες	0 (0%)	1 (4,5%)	0,540
Σουλφονυλουρίες	0 (0%)	2 (9,1%)	0,377
Αναστολείς DPP-4	2 (25%)	6 (27,3%)	0,901
Ινσουλίνη	2 (25%)	7 (31,8%)	0,719
ACEi/ARB	5 (62,5%)	16 (72,7%)	0,589
CCB	4 (50%)	7 (31,8%)	0,361
Θειαζιδικά διουρητικά	2 (25%)	5 (22,7%)	0,896
Διουρητικά της αγκύλης	0 (0%)	0 (0%)	-
Β αναστολείς	2 (25%)	6 (27,3%)	0,901
MRA	0 (0%)	2 (9,1%)	0,377
Στατίνες	2 (25%)	16 (72,7%)	0,0188

ACEi: Αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης, ARB: Αναστολέας υποδοχέα αγγειοτενσίνης, CCB: Αναστολέας διαύλων ασβεστίου, DPP-4: Διπεπτιδυλική πεπτιδάση-4, GLP1-RA: Αγωνιστές υποδοχέα γλυκαγονόμορφου πεπτιδίου-1, MRA: Ανταγωνιστές υποδοχέα αλατοκορτικοειδών, SGLT2i: Αναστολείς του συμμεταφορέα γλυκόζης- νατρίου 2.

Πίνακας 4. Αποτελέσματα του ερωτηματολογίου IIEF μεταξύ ασθενών με και χωρίς ΔΝΝ.

	Σύνολο ασθενών n=50	Με ΔΝΝ n=24	Χωρίς ΔΝΝ n=26	P
Στυτική λειτουργία	18 (9-22)	20 (11-22,5)	18 (9-22)	0,640
Οργανική λειτουργία	8 (5-9)	8 (5-9)	7,5 (5-9)	0,695
Σεξουαλική επιθυμία	7,5 (4-9)	7,5 (4-9)	7,5 (5-9)	0,768
Ικανοποίηση από τη συνουσία	9 (6-11)	10 (5-11)	9 (6-11)	0,906
Συνολική ικανοποίηση	6 (4-8)	6,5 (4,5-8)	5 (4-7)	0,243

ΔΝΝ: Διαβητική νεφρική νόσος, IIEF: International Index of Erectile Function Score

Πίνακας 5. Αποτελέσματα του ερωτηματολογίου FSFI μεταξύ ασθενών με και χωρίς ΔΝΝ.

	Σύνολο ασθενών n=30	Με ΔΝΝ n=12	Χωρίς ΔΝΝ n=18	P
Επιθυμία	2,4 (1,2-3,6)	1,2 (1,2-3)	2,7 (1,2-3,6)	0,465
Διέγερση	2,7 (1,2-3,67)	1,2 (1,2-3,6)	3,15 (1,5-3,6)	0,232
Λίπανση	3,6 (1,2-4,65)	1,35 (1,2-3,75)	4,05 (2,4-5,1)	0,048
Οργασμός	3,6 (1,2-4,4)	1,8 (1,2-4,4)	3,8 (2,8-4,4)	0,391
Ικανοποίηση	4 (3,6-5,6)	3,8 (3,6-4,4)	4,2 (3,6-5,6)	0,518
Πόνος	3 (1,6-5,2)	2,2 (1,2-4,4)	3,2 (2-5,6)	0,146
Συνολική βαθμολογία	19,1 (10,3-25,92)	12 (9,6-21,25)	21,85 (15,9-26)	0,158

ΔΝΝ: Διαβητική νεφρική νόσος, FSFI: Female Sexual Function Index

ΣτΔ. Τα άτομα με σεξουαλική δυσλειτουργία ήταν στατιστικώς σημαντικά μεγαλύτερα από τα άτομα χωρίς ($p=0,025$) και είχαν χαμηλότερα επίπεδα HbA1c ($p=0,028$), όπως απεικονίζεται στον πίνακα 6. Ωστόσο, η ηλικία και οι τιμές της HbA1c δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ των ατόμων με ή χωρίς ΣτΔ ή ΓΣΔ, αντίστοιχα.

Η διαβητική νεφρική νόσος ήταν παρούσα στο 45% του πληθυσμού της μελέτης. Συγκεκριμένα, το 38,5% είχε λευκωματινουρία και/ή πρωτεϊνουρία άνω των 30 mg/24 h και 150 mg/24 h, αντίστοιχα (24,4% με στάδιο λευκωματουρίας A2 και 14,1% με στάδιο λευκωματουρίας A3), ενώ το 24,1% είχε ΡΣΔ κάτω από 60 ml/min/1,73 m². Με βάση τις τιμές του ΡΣΔ, το 25,7%, το 54,1%, το 17,6% και το 2,7% είχαν στάδια νεφρικής λειτουργίας G1, G2, G3 και G5, αντίστοιχα. Όσον αφορά τις άλλες διαβητικές επιπλοκές, το 23,8% είχε αμφιβληστροειδοπάθεια, το 23,8% είχε διαβητική περιφερική νευροπάθεια και το 44,9% είχε καρδιακή αυτόνομη νευροπάθεια. Ο

επιπολασμός της ΔΝΝ δεν διέφερε μεταξύ των ασθενών με και χωρίς ΣΔ, ΣτΔ ή ΓΣΔ (Πίνακας 6). Παρόμοια, δεν βρέθηκαν διαφορές ανάμεσα στις προαναφερθείσες ομάδες μελέτης και τον επιπολασμό της λευκωματουρίας. Αντιθέτως, η παρουσία ΣΔ, ΣτΔ και ΓΣΔ συσχετίστηκε σημαντικά με χαμηλότερες τιμές ΡΣΔ (για ΣΔ: $p=0,001$, για ΣΤΔ: $p=0,018$, για ΓΣΔ: $p=0,02$). Επιπλέον, η παρουσία ΣΔ συσχετίστηκε με ΡΣΔ κάτω από 60 ml/min/1,73 m² ($p=0,012$).

Καμία συσχέτιση δεν βρέθηκε μεταξύ των διαφόρων πτυχών της ανδρικής σεξουαλικής λειτουργίας, όπως αυτές εκφράζονται από το ερωτηματολόγιο ΠΙΕΦ, και της παρουσίας ΔΝΝ, λευκωματουρίας ή χαμηλότερων τιμών ΡΣΔ. Όσον αφορά τα επιμέρους στοιχεία της γυναικείας σεξουαλικής λειτουργίας, η παρουσία ΔΝΝ συσχετίστηκε σημαντικά με χαμηλότερη βαθμολογία λίπανσης ($p=0,048$), ενώ ένας ΡΣΔ κάτω από 60 ml/min/1,73 m² συσχετίστηκε με χαμηλότερες βαθμολογίες διέγερσης και

Πίνακας 6. Κύρια δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης ανάλογα με την παρουσία ΣΔ, ΣτΔ και ΓΣΔ.

	Με ΣΔ n=64	Χωρίς ΣΔ n=16	P	Με ΣτΔ n=43	Χωρίς ΣτΔ n=7	P	Με ΓΣΔ n=22	Χωρίς ΓΣΔ n=8	P
Ηλικία (έτη)**	65,5 (60-73)	52 (48-59)	0,025	64 (56-72)	59 (53-65)	0,41	65,5 (61-73)	59 (51-65,5)	0,05
ΣΔτ2									
Διάρκεια ΣΔτ2 (έτη)**	10 (6-15)	14 (7,5-21)	0,646	8 (5-10)	17 (10-24)	0,394	14,5 (7-20)	13,5 (6,5-20,5)	1
HbA1c (%)**	6,45 (6,3-7,4)	8,65 (8,3-9,95)	0,028	7,25 (6,4-8)	9,95 (8,7-11,2)	0,157	6,75 (6,3-7,7)	7,85 (6,85-8,7)	0,078
HbA1c κάτω από 7%	27 (42,2%)	4 (25%)	0,207	15 (34,9%)	1 (14,3%)	0,279	12 (54,5%)	3 (37,5%)	0,409
FPG (mg/dl)**	132,5 (113-172)	190,5 (134-218)	0,963	172 (139-194)	161,5 (84-239)	0,493	127 (113-163)	144 (124-154)	0,304
ΔΝΝ									
ΔΝΝ	30 (46,9%)	6 (37,5%)	0,50	20 (46,5%)	4 (57,1%)	0,602	10 (45,5%)	2 (25%)	0,312
Λευκωματινουρία	23 (37,7%)	6 (37,5%)	0,988	16 (40%)	4 (57,1%)	0,397	7 (31,8%)	2 (25%)	0,719
Στάδιο A1	38 (61,3%)	10 (62,5%)	0,528	24 (58,5%)	3 (42,9%)	0,498	15 (68,2%)	6 (75%)	0,677
Στάδιο A2	14 (22,6%)	5 (31,3%)	0,528	9 (22%)	3 (42,9%)	0,498	5 (22,7%)	2 (25%)	0,677
Στάδιο A3	10 (16,1%)	1 (6,3%)	0,528	8 (19,5%)	1 (14,3%)	0,498	2 (9,1%)	0 (0%)	0,677
ΡΣΔ*	71,77 (19,72)	96 (6,48)	0,001	76,57 (20,58)	97 (8,48)	0,018	66,36 (15,19)	81,5 (13,98)	0,02
ΡΣΔ κάτω από 60 ml/min/1,73 m ²	19 (30,2%)	0 (0%)	0,012	12 (28,6%)	0 (0%)	0,104	7 (31,8%)	0 (0%)	0,068
Συννοσηρότητες									
Δυσλιπιδαιμία	48 (77,4%)	10 (66,7%)	0,386	31 (75,6%)	4 (57,1%)	0,31	18 (81,8%)	5 (71,4%)	0,554
Διάρκεια δυσλιπιδαιμίας (έτη)**	10 (5-14)	5,5 (1-10)	0,462	7 (3-10)	10 (10-10)	0,132	10,5 (7,5-14,5)	1 (1-1)	0,044
ΑΥ	52 (81,3%)	11 (68,8%)	0,274	35 (81,4%)	4 (57,1%)	0,151	18 (81,8%)	6 (75%)	0,68
Διάρκεια ΑΥ (έτη)*	9,64 (7,29)	8,5 (7,32)	0,483	6,78 (4,12)	5,5 (6,36)	0,492	11,5 (7,95)	16,25 (1,5)	0,128
Καρδιαγγειακή νόσος (εγκεφαλικό επεισόδιο, ΠΑΝ, ΣΝ)	24 (37,5%)	4 (25%)	0,348	20 (46,5%)	3 (42,9%)	0,857	5 (22,7%)	0 (0%)	0,14
Εκφράζεται ως n (%), μέσος όρος (ΜΟ)*, διάμεσος (25 ^ο -75 ^ο εκατοστημόριο)**									

ΑΥ: Αρτηριακή υπέρταση, ΓΣΔ: γυναικεία σεξουαλική δυσλειτουργία, ΔΝΝ: διαβητική νεφρική νόσος, ΠΑΝ: περιφερική αρτηριακή νόσος, ΡΣΔ: εκτιμώμενος ρυθμός σπειρομετρικής διήθησης, ΣΔ: σεξουαλική δυσλειτουργία, ΣΔτ2: σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, ΣΝ: στεφανιαία νόσος, ΣτΔ: στυτική δυσλειτουργία, FPG: γλυκόζη πλάσματος νηστείας, HbA1c: γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη.

Πίνακας 7. Συσχετίσεις μεταξύ της ηλικίας και των πεδίων του FSFI με το eGFR σε γυναίκες ασθενείς.

	r	P
Επιθυμία	-0,487	0,006
Διέγερση	-0,515	0,004
Λίπανση	-0,742	0,001
Οργασμός	-0,547	0,002
Ικανοποίηση	-0,258	0,169
Πόνος	-0,508	0,004
Συνολική βαθμολογία	-0,610	0,001
eGFR	-0,488	0,001

eGFR: Εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης,
FSFI: Female Sexual Function Index

λίπανσης (για τη διέγερση: $p=0,048$, για τη λίπανση: $p=0,01$). Παρόμοια, βρέθηκε στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση ανάμεσα στον ΡΣΔ και την επιθυμία, τη διέγερση, τη λίπανση και τις συνολικές βαθμολογίες FSFI, όπως απεικονίζεται στον πίνακα 7. Μεταξύ άλλων παραγόντων, η ηλικία συσχετίστηκε σημαντικά με την παρουσία ΣΔ ($p=0,025$) και συσχετίστηκε επίσης αρνητικά με τον ΡΣΔ και με τη συνολική βαθμολογία FSFI, καθώς και με τους τομείς FSFI της επιθυμίας, της διέγερσης, της λίπανσης, του οργασμού και του πόνου (Πίνακας 8).

Οι αναλύσεις μονοπαραγοντικής γραμμικής παλινδρόμησης έδειξαν ότι η ηλικία, ο ΡΣΔ και η HbA1c συσχετίζονται με την επιθυμία, τον πόνο, τη διέγερση και τη συνολική βαθμολογία του ερωτηματολογίου FSFI, ενώ η ηλικία και ο ΡΣΔ μεμονωμένα συσχετίζονται με τους τομείς της λίπανσης και του οργασμού του FSFI. Ωστόσο, οι πολυπαραγοντικές αναλύσεις γραμμικής παλινδρόμησης αποκάλυψαν ότι μεταξύ της ηλικίας, του ΡΣΔ και της HbA1c, μόνο η ηλικία παρέμεινε σημαντικός προσδιοριστικός παράγοντας για τους τομείς της διέγερσης, της λίπανσης και του οργασμού του FSFI, καθώς και για τη συνολική βαθμολογία αυτού ($p=0,003$ για τη διέγερση, $p=0,001$ για τη λίπανση, $p=0,003$ για τον οργασμό και $p=0,001$ για τη συνολική βαθμολογία FSFI, αντίστοιχα). Συγκεκριμένα, για κάθε αύξηση της ηλικίας κατά δέκα έτη, αναμένεται πτώση κατά 0,7 ($\beta=-0,074$, $p=0,032$), 1,2 ($\beta=-0,121$, $p=0,001$), 1 ($\beta=-0,103$, $p=0,005$) και 4,5 ($\beta=-0,456$, $p=0,006$) μονάδες στις τιμές της διέγερσης, της λίπανσης, του οργασμού και τη συνολική βαθμολογία του FSFI, αντίστοιχα. Όσον αφορά τον ΡΣΔ, οι μονοπαραγοντικές αναλύσεις γραμμικής παλινδρόμησης έδειξαν ότι συσχετίζεται με την ηλικία, τη διάρκεια του διαβήτη και την παρουσία καρ-

Πίνακας 8. Συσχετίσεις μεταξύ των πεδίων του FSFI και του ΡΣΔ σε γυναίκες ασθενείς.

	r	P
Επιθυμία	0,373	0,043
Διέγερση	0,436	0,016
Λίπανση	0,475	0,008
Οργασμός	0,324	0,08
Ικανοποίηση	0,111	0,558
Πόνος	0,361	0,05
Συνολική βαθμολογία	0,362	0,049

ΡΣΔ: Εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης,
FSFI: Female Sexual Function Index

διαγγειακής νόσου, ΣΔ, ΣτΔ ή ΓΣΔ. Αντίθετα, οι πολυπαραγοντικές αναλύσεις γραμμικής παλινδρόμησης αποκάλυψαν ότι, μεταξύ των μεταβλητών, μόνο η ΣΔ και η ΣτΔ παρέμειναν σημαντικοί προσδιοριστικοί παράγοντες των επιπέδων του ΡΣΔ ($p=0,001$ και $p=0,001$, αντίστοιχα), ενώ η ΓΣΔ δεν ήταν (Πίνακες 9α, 9β και 9γ).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Σε αυτήν τη συγχρονική μελέτη παρατήρησης που περιελάμβανε σχετικά μεγάλης ηλικίας ασθενείς με ΣΔ2, η σεξουαλική δυσλειτουργία, είτε ΣτΔ είτε ΓΣΔ, ήταν παρούσα στο 80% του συνολικού αριθμού των συμμετεχόντων. Από αυτούς, το 45% είχε ΔΝΝ, το 38,5% είχε λευκωματουρία και/ή πρωτεϊνουρία και το 24,1% είχε ΡΣΔ κάτω από 60 ml/min/1,73 m². Ο ΡΣΔ συσχετίστηκε με τη ΣΔ, τη ΣτΔ και τη ΓΣΔ, ενώ η ΔΝΝ και η λευκωματουρία όχι. Επιπλέον, η ΣΔ και η ΣτΔ αποδείχθηκαν σημαντικοί προσδιοριστικοί παράγοντες για χαμηλότερες τιμές ΡΣΔ σε αναλύσεις πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης. Όσον αφορά τα επιμέρους πεδία της γυναικείας σεξουαλικής λειτουργίας, η ΔΝΝ συσχετίστηκε με χαμηλότερες βαθμολογίες στον τομέα της λίπανσης και ο ΡΣΔ συσχετίστηκε με χαμηλότερες βαθμολογίες στους τομείς της επιθυμίας, της διέγερσης, της λίπανσης και στη συνολική βαθμολογία, ωστόσο, μετά τη διενέργεια ανάλυσης πολυπαραγοντικής γραμμικής παλινδρόμησης δεν διαπιστώθηκαν στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ τους. Αντίθετα, η ηλικία φάνηκε να συμβάλλει σημαντικά στην παρουσία χαμηλότερης βαθμολογίας στους τομείς της διέγερσης, της λίπανσης και του οργασμού, όπως και στη συνολική βαθμολογία του FSFI.

Στον σακχαρώδη διαβήτη, η λευκωματουρία

Πίνακας 9(α,β,γ). Αποτελέσματα πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης για τον ΡΣΔ.**α. Συσχετίσεις μεταξύ της ΣΔ, της ηλικίας, της διάρκειας του διαβήτη και της καρδιαγγειακής νόσου με τον ΡΣΔ**

Μοντέλο	Μη τυποποιημένοι συντελεστές B	Τυποποιημένοι συντελεστές		Τιμή t	Στατιστική σημαντικότητα	95,0% ΔΕ για B	
		Τυπικό σφάλμα	Βήτα			Κατώτατο όριο	Ανώτατο όριο
(Σταθερά)	124,502	13,912		8,950	0,001	96,782	152,221
Ηλικία	-0,489	0,239	-0,223	-2,041	0,045	-0,966	-0,012
Διάρκεια του διαβήτη	-0,580	0,307	-0,198	-1,890	0,063	-1,191	0,031
Καρδιαγγειακή νόσος	-8,251	4,726	-0,174	-1,746	0,085	-17,667	1,164
ΣΔ	-15,860	5,829	-0,281	-2,721	0,008	-27,475	-4,245

ΔΕ: Διάστημα εμπιστοσύνης, ΡΣΔ: Εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης, ΣΔ: Σεξουαλική δυσλειτουργία

β. Συσχετίσεις μεταξύ της ηλικίας, της διάρκειας του διαβήτη, της καρδιαγγειακής νόσου και της ΣτΔ με τον ΡΣΔ

Μοντέλο	Μη τυποποιημένοι συντελεστές B	Τυποποιημένοι συντελεστές		Τιμή t	Στατιστική σημαντικότητα	95,0% ΔΕ για B	
		Τυπικό σφάλμα	Βήτα			Κατώτατο όριο	Ανώτατο όριο
(Σταθερά)	124,019	19,657		6,309	0,000	84,403	163,635
Ηλικία	-0,214	0,334	-0,089	-0,642	0,524	-0,888	0,459
Διάρκεια του διαβήτη	-0,923	0,431	-0,291	-2,144	0,038	-1,791	-0,056
Καρδιαγγειακή νόσος	-16,315	6,421	-0,314	-2,541	0,015	-29,255	-3,376
ΣτΔ	-24,487	9,262	-0,331	-2,644	0,011	-43,152	-5,821

ΔΕ: Διάστημα εμπιστοσύνης, ΣτΔ: Στυτική δυσλειτουργία, ΡΣΔ: Εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης

γ. Συσχετίσεις μεταξύ της ηλικίας, της διάρκειας του διαβήτη και της ΓΣΔ με τον ΡΣΔ

Μοντέλο	Μη τυποποιημένοι συντελεστές B	Τυποποιημένοι συντελεστές		Τιμή t	Στατιστική σημαντικότητα	95,0% ΔΕ για B	
		Τυπικό σφάλμα	Βήτα			Κατώτατο όριο	Ανώτατο όριο
(Σταθερά)	135,405	16,446		8,233	0,000	101,601	169,210
Ηλικία	-0,905	0,268	-0,543	-3,372	0,002	-1,457	-0,353
Διάρκεια του διαβήτη	-0,121	0,347	-0,052	-0,349	0,730	-0,835	0,592
ΓΣΔ	-7,452	5,764	-0,208	-1,293	0,207	-19,301	4,397

ΔΕ: Διάστημα εμπιστοσύνης, ΡΣΔ: Εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης, ΓΣΔ: Γυναικεία σεξουαλική δυσλειτουργία

προκαλείται από πολλούς παράγοντες, οι περισσότεροι από τους οποίους προέρχονται από φλεγμονώδεις διαδικασίες^{16,45}. Η γλυκοζυλίωση της λευκοματίνης, ο σχηματισμός δραστικών μορφών οξυγόνου (reactive oxygen species, ROS), η συσσώρευση τελικών προϊόντων προχωρημένης γλυκοζυλίωσης (advanced glycation end products, AGEs) και άλλων τοξινών έχουν ως αποτέλεσμα την αγγειακή

βλάβη και την ακόλουθη ανάπτυξη λευκοματουρίας, ενώ στην εμφάνιση της φλεγμονής φαίνεται να συμμετέχει και η υπερινσουλιναίμια^{16,46}. Παράλληλα, η αυξημένη πρόσληψη νατρίου και πρωτεϊνών και ο πτωχός έλεγχος της αρτηριακής πίεσης φαίνεται να συμβάλλουν στην εμφάνιση νεφρικής νόσου⁴⁷⁻⁴⁹. Αντίθετα, τα μέτρα για τη βελτιστοποίηση του γλυκαιμικού ελέγχου οδηγούν σε χαμηλότερα ποσοστά

ΔΝΝ⁵⁰. Παρόμοιοι μηχανισμοί οξειδωτικού στρες και ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας εμπλέκονται στην εμφάνιση της ΣτΔ σε ασθενείς με ΣΔτ2⁵¹. Ωστόσο, στη μελέτη μας, η στυτική δυσλειτουργία δε συσχετίστηκε με τη λευκωματουρία. Το εύρημα αυτό έρχεται σε αντίθεση με τα αποτελέσματα προηγούμενων ερευνών, όπου η στυτική δυσλειτουργία συσχετιζόταν με την παρουσία λευκωματουρίας σε ασθενείς με ΣΔτ2. Συγκεκριμένα, μια συγχρονική μελέτη που διεξήχθη στην Ιαπωνία αποκάλυψε ότι οι διαβητικοί ασθενείς με μακρολευκωματινουρία είχαν περισσότερες πιθανότητες να έχουν χαμηλές βαθμολογίες στο ερωτηματολόγιο ΠΕΕF από εκείνους με φυσιολογικά επίπεδα λευκωματινουρίας³⁴. Παρόμοια, άλλη έρευνα σε Αιγύπτιους ασθενείς με ΣΔτ2 αποκάλυψε ότι ο υψηλότερος λόγος λευκωματινής προς κρεατινίνη στα ούρα (UACR) ήταν σημαντικός προγνωστικός παράγοντας για τη διάγνωση της ΣτΔ³⁵. Σε άλλη μελέτη σε Κινέζους ασθενείς με ΣΔτ2, η ΣτΔ διαγνώστηκε με τη χρήση του ερωτηματολογίου ΠΕΕF-5 στο 84,3% των ασθενών. Μεταξύ αυτών, το 58,3% είχε ήπια έως μέτρια ΣτΔ και το 41,7% είχε σοβαρή ΣτΔ. Η βαρύτητα της ΣτΔ συσχετίστηκε με υψηλότερες τιμές UACR και χαμηλότερες τιμές ΡΣΔ, ενώ μετά από ανάλυση πολλαπλής λογιστικής παλινδρόμησης, η λευκωματουρία παρέμεινε ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας για τη ΣτΔ⁵². Οι παρατηρούμενες διαφορές ανάμεσα στα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης και σε αυτά προηγούμενων μελετών ενδεχομένως να αποδίδονται σε διαφορές που αφορούν στον πληθυσμό της μελέτης, όπως είναι η ηλικία, οι συννοσηρότητες, η φυλή και η γεωγραφική διαφοροποίηση.

Τα τελευταία χρόνια έχει παρατηρηθεί μια αλλαγή στον φαινότυπο της ΔΝΝ, με ολοένα και μεγαλύτερη επικράτηση της μη λευκωματινουρικής νεφρικής νόσου. Περίπου οι μισοί ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη με ΡΣΔ κάτω από 60 ml/min/1,73 m² έχουν φυσιολογική απέκκριση λευκωματινής⁵³. Οι λόγοι αυτής της τάσης δεν είναι σαφείς, ωστόσο, μπορεί να υποτεθεί πως η ευρύτερη συνταγογράφηση των αναστολέων ρενίνης-αγγειοτενσίνης στην κλινική πράξη και ο καλύτερος φαρμακολογικός έλεγχος της υπέρτασης και της δυσλιπιδαιμίας μπορεί να έχουν συμβάλει σε αυτό. Επιπλέον, δεδομένου ότι η μη λευκωματινουρική νεφρική νόσος δεν σχετίζεται με τον γλυκαιμικό έλεγχο και τις άλλες μικροαγγειακές επιπλοκές στον ίδιο βαθμό με τη λευκωματινουρική νεφρική νόσο, προτείνεται ότι ο υποκείμενος παθοφυσιολογικός μηχανισμός

είναι η μακροαγγειοπάθεια και όχι η μικροαγγειοπάθεια^{54,55}. Μια άλλη πιθανή εξήγηση είναι ότι ο μειωμένος ΡΣΔ αποτελεί συνέπεια των επαναλαμβανόμενων ή ανεπίλυτων επεισοδίων οξείας νεφρικής ανεπάρκειας που μπορεί να οδηγήσουν σε προοδευτική σπειραματοσκλήρυνση και διάμεση σωληναριακή ίνωση^{55,56}. Όπως και στη μελέτη μας, ο χαμηλός ΡΣΔ έχει συσχετιστεί με τη ΣτΔ σε προγενέστερες μελέτες. Συγκεκριμένα, μια συγχρονική μελέτη σε Κινέζους ασθενείς με ΣΔτ2 διαπίστωσε ότι το 82% εξ αυτών ανέφερε ότι είχε ΣτΔ. Η ηλικία και η διάρκεια του διαβήτη ήταν σημαντικοί παράγοντες πρόβλεψης της ανάπτυξης ΣτΔ. Επίσης, στην ομάδα των ασθενών με ΣτΔ παρατηρήθηκαν υψηλότερα ποσοστά νευροπάθειας και λευκωματουρίας, όπως και υψηλότερες τιμές UACR και κρεατινίνης ορού και χαμηλότερες τιμές ΡΣΔ σε σύγκριση με εκείνους που δεν είχαν ΣτΔ. Όταν έγινε στάθμιση για την ηλικία και τη διάρκεια του διαβήτη, η λευκωματουρία και ο χαμηλότερος ΡΣΔ παρέμειναν σημαντικά συσχετιζόμενα με τη ΣτΔ. Συγκεκριμένα, ο λόγος πιθανοτήτων (Odds Ratio-OR) της ΣτΔ ήταν 2,48 και 4,49 για τη μικροαλβουμινουρία και τη μακροαλβουμινουρία, αντίστοιχα. Ωστόσο, ο OR της σοβαρής ΣτΔ ήταν 2,87 για τη μικροαλβουμινουρία και 10,21 για τη μακροαλβουμινουρία, μεγαλύτερος από εκείνον της ΣτΔ, ενώ τα άτομα με σοβαρή ΣτΔ είχαν χαμηλότερες τιμές ΡΣΔ σε σύγκριση με τα άτομα χωρίς ΣτΔ⁵⁷.

Ο διαβήτης επηρεάζει πολλές πτυχές της γυναικείας σεξουαλικής λειτουργίας. Η υπεργλυκαιμία μπορεί να οδηγήσει σε υψηλότερα ποσοστά λοιμώξεων και μειωμένη λίπανση, ενώ η νευροπάθεια, η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και η αθηρωματική βλάβη φαίνεται να συμβάλλουν επίσης στην εμφάνιση της ΓΣΔ²³. Ωστόσο, μόνο λίγες μελέτες έχουν εξετάσει τη συσχέτισή της με τη ΔΝΝ. Μια συγχρονική μελέτη σε προεμμηνοπαυσιακές διαβητικές γυναίκες έδειξε ότι η λευκωματουρία και η διαβητική νεφροπάθεια συσχετίστηκαν σημαντικά με την παρουσία ΓΣΔ³⁸. Ομοίως, σε άλλη συγχρονική μελέτη σε μεσήλικες γυναίκες διαπιστώθηκε ότι η λευκωματουρία συσχετίζεται σημαντικά με τη σεξουαλική δυσλειτουργία³⁹. Επιπλέον, σε διαβητικές γυναίκες από την Ιορδανία, η παρουσία επιπλοκών όπως η νεφροπάθεια και η αμφιβληστροειδοπάθεια συσχετίστηκε σημαντικά με την παρουσία ΓΣΔ³⁶. Αντίθετα, σε μελέτη που συμμετείχαν γυναίκες από την Κίνα με ΣΔτ2 και υγιή άτομα ελέγχου δεν διαπιστώθηκε συσχέτιση μεταξύ της ΓΣΔ και της διαβητικής νεφροπάθειας, ενώ η ηλικία και η διαβητική νευροπάθεια

αποδείχθηκαν σημαντικοί προσδιοριστικοί παράγοντες για χειρότερη σεξουαλική λειτουργία³⁷.

Η έρευνά μας έχει κάποιους περιορισμούς. Καθώς πρόκειται για συγχρονική μελέτη, δεν μπορεί να διαπιστωθεί σχέση αιτίου και αιτιατού. Επιπλέον, το μέγεθος του δείγματός μας είναι μικρό και με πολλές συννοσηρότητες, γεγονός που ενδεχομένως επηρέασε τα αποτελέσματα. Επιπλέον, διαφορές παρατηρήθηκαν ανάμεσα στα άτομα με σεξουαλική δυσλειτουργία και εκείνα χωρίς, όσον αφορά τη διάρκεια του διαβήτη και τον γλυκαιμικό έλεγχο. Συγκεκριμένα, τα άτομα με ΣΔ είχαν μικρότερη διάρκεια διαβήτη και καλύτερο γλυκαιμικό έλεγχο σε σύγκριση με τα άτομα χωρίς ΣΔ. Δεδομένου ότι και οι δύο παράγοντες σχετίζονται με την εμφάνιση διαβητικών επιπλοκών, όπως η διαβητική νεφροπάθεια, αυτή η παρατηρούμενη διαφορά θα μπορούσε να οδηγήσει στην εξάλειψη οποιασδήποτε πιθανής συσχέτισης μεταξύ λευκωματουρίας και ΣΔ. Επίσης, το 62,5% του πληθυσμού της μελέτης λάμβανε θεραπεία με αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης ή αναστολέα των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης, παράγοντες που είναι γνωστοί για τη θετική τους επίδραση στην εξέλιξη της λευκωματουρίας, επηρεάζοντας περαιτέρω τα αποτελέσματα. Τέλος, η διάγνωση της διαβητικής νεφροπάθειας βασίστηκε σε μία μόνο αξιολόγηση και δεν επαληθεύτηκε με μεταγενέστερες επαναλαμβανόμενες μετρήσεις, οι οποίες απαιτούνται σύμφωνα με τον ορισμό της διαβητικής νεφροπάθειας.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Συμπερασματικά, η σεξουαλική δυσλειτουργία συναντάται συχνά σε ηλικιωμένους ασθενείς με ΣΔτ2, είτε άνδρες είτε γυναίκες, και η ΔΝΝ προσβάλλει σχεδόν τους μισούς από αυτούς. Μεταξύ της ΔΝΝ, της λευκωματινουρίας και του ΡΣΔ, ο τελευταίος συσχετίστηκε σημαντικά με τη ΣΔ, τη ΣτΔ και τη ΓΣΔ, ενώ η ΣΔ και η ΣτΔ αποδείχθηκαν σημαντικοί προσδιοριστικοί παράγοντες για τα επίπεδα του ΡΣΔ. Ωστόσο, μεγαλύτερες προοπτικές μελέτες παρατήρησης απαιτούνται, προκειμένου να επαληθευτεί εάν υπάρχουν αυτές οι συσχετίσεις και να διαπιστωθεί περαιτέρω εάν τα μέτρα για τον έλεγχο της διαβητικής νεφρικής νόσου μπορούν να επηρεάσουν τη σεξουαλική λειτουργία των ασθενών με ΣΔτ2.

Σύγκρουση συμφερόντων: Οι συγγραφείς δεν έχουν καμία σύγκρουση συμφερόντων για τη μελέτη αυτή.

SUMMARY

A. Katsimardou, A. Aidinis, G. Tarasidis, G. Kordalis, A. Kefas, E. Reppas, A. Boulmpou, N. Moscha, D. Kouroupis, I. Paida, M. Terzaki, E. Karypidou, D. Molyvas, P. Kalmoukos, A. Varouktsi, N. Chatzipapa, K. Stavropoulos, Th. Koufakis, D. Patoulis, P. Doukelis, I. Zografou, M. Doumas

The Associations between Kidney Function and Sexual Dysfunction among Males and Females with Type 2 Diabetes Mellitus

Arterial Hypertension 2023; 32: 223-234.

Diabetic kidney disease (DKD), expressed either as albuminuria, low estimated glomerular filtration rate (eGFR) or both, and sexual dysfunction (SD), are common complications among type 2 diabetes mellitus (T2DM) patients. This study aims to assess whether an association exists between DKD and SD, erectile dysfunction (ED) or female sexual dysfunction (FSD) in a T2DM population. A cross-sectional study was designed and conducted among T2DM patients. The presence of SD was assessed using the International Index of Erectile Function and the Female Sexual Function Index questionnaires for males and females, respectively, and patients were evaluated for DKD. Overall, 80 patients, 50 males and 30 females, agreed to participate. Sexual dysfunction was present in 80% of the study population. Among the participants, 45% had DKD, 38.5% had albuminuria and/or proteinuria and 24.1% had an eGFR below 60 mL/min/1.73 m². The eGFR was associated with SD, ED and FSD. Moreover, SD and ED were proven as significant determinants for lower eGFR values in multiple linear regression analyses. DKD was associated with lower lubrication scores and eGFR was associated with lower desire, arousal, lubrication and total scores; however, the multivariate linear regression analyses showed no significant associations between them. Older age resulted in significantly lower arousal, lubrication, orgasm and total FSFI scores. In conclusion, SD is commonly encountered in older T2DM patients and DKD affects almost half of them. The eGFR has been significantly associated with SD, ED and FSD, while SD and ED were proven to be significant determinants for the eGFR levels.

Key-words: Diabetic kidney disease, eGFR, albuminuria, type 2 diabetes mellitus, sexual dysfunction, erectile dysfunction, female sexual dysfunction

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Khan MAB, Hashim MJ, King JK, et al. Epidemiology of Type 2 Diabetes – Global Burden of Disease and DM Trends. *J Epidemiol Glob Health* 2020; 10: 107-11.
2. Faselis C, Katsimardou A, Imprialos K, et al. Microvascular complications of type 2 diabetes mellitus. *Curr Vasc Pharmacol* 2020; 18: 117-24.
3. Viigimaa M, Sachinidis A, Toumpourleka M, et al. Macrovascular complications of type 2 diabetes mellitus. *Curr*

- Vasc Pharmacol* 2020; 18: 110-6.
4. Zelnick LR, Weiss NS, Kestenbaum BR, et al. Diabetes and CKD in the United States population, 2009-2014. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017; 12: 1984-90.
 5. Yau JWY, Rogers SL, Kawasaki R, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2012; 35: 556-64.
 6. Ang L, Jaiswal M, Martin C, et al. Glucose Control and Diabetic Neuropathy: Lessons from Recent Large Clinical Trials. *Curr Diab Rep* 2014; 14: 1-15.
 7. Pop-Busui R, Boulton AJM, Feldman EL, et al. Diabetic neuropathy: A position statement by the American diabetes association. *Diabetes Care* 2017; 40: 136-54.
 8. Zoungas S, Woodward M, Li Q, et al. Impact of age, age at diagnosis and duration of diabetes on the risk of macrovascular and microvascular complications and death in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2014; 57: 2465-74.
 9. Forbes JM, Cooper ME. Mechanisms of diabetic complications. *Physiol Rev* 2013; 93: 137-88.
 10. Tuttle KR, Bakris GL, Bilous RW, et al. Diabetic kidney disease: A report from an ADA consensus conference. *Diabetes Care* 2014; 37: 2864-83.
 11. Levin A, Stevens PE, Bilous RW, et al. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) CKD work group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2013; 3: 1-50.
 12. de Boer IH, Rue TC, Hall YN, et al. Temporal trends in the prevalence of diabetic kidney disease in the United States. *JAMA* 2011; 305: 2532-9.
 13. Afkarian M, Zelnick LR, Hall YN, et al. Clinical manifestations of kidney disease among US adults with diabetes, 1988-2014. *JAMA* 2016; 316: 602-10.
 14. Mogensen CE, Christensen CK, Vittinghus E. The stages in diabetic renal disease: with emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy. *Diabetes* 1983; 32 (Suppl 2): 64-78.
 15. Penno G, Solini A, Bonora E, et al. Clinical significance of nonalbuminuric renal impairment in type 2 diabetes. *J Hypertens* 2011; 29: 1802-9.
 16. Bakris GL, Molitch M. Microalbuminuria as a risk predictor in diabetes: the continuing saga. *Diabetes Care* 2014; 37: 867-75.
 17. Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, et al. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: The United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int* 2003; 63: 225-32.
 18. Coresh J, Turin TC, Matsushita K, et al. Decline in Estimated Glomerular Filtration Rate and Subsequent Risk of End-Stage Renal Disease and Mortality. *JAMA* 2014; 311: 2518-31.
 19. McCabe MP, Sharlip ID, Atalla E, et al. Definitions of Sexual Dysfunctions in Women and Men: A Consensus Statement From the Fourth International Consultation on Sexual Medicine 2015. *J Sex Med* 2016; 13: 135-43.
 20. Kouidrat Y, Pizzol D, Cosco T, et al. High prevalence of erectile dysfunction in diabetes: a systematic review and meta-analysis of 145 studies. *Diabet Med* 2017; 34: 1185-92.
 21. Corona G, Giorda CB, Cucinotta D, et al. Sexual dysfunction at the onset of type 2 diabetes: The interplay of depression, hormonal and cardiovascular factors. *J Sex Med* 2014; 11: 2065-73.
 22. De Berardis G, Franciosi M, Belfiglio M, et al. Erectile Dysfunction and Quality of Life in Type 2 Diabetic Patients: A serious problem too often overlooked. *Diabetes Care* 2002; 25: 284-91.
 23. Maiorino MI, Bellastella G, Esposito K. Diabetes and sexual dysfunction: current perspectives. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2014; 7: 95-105.
 24. Viigimaa M, Vlachopoulos C, Doumas M, et al. Update of the position paper on arterial hypertension and erectile dysfunction. *J Hypertens* 2020; 38: 1220-34.
 25. Rahmanian E, Salari N, Mohammadi M, et al. Evaluation of sexual dysfunction and female sexual dysfunction indicators in women with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr* 2019; 11: 73.
 26. Richters J, Grulich AE, de Visser RO, et al. Sex in Australia: sexual difficulties in a representative sample of adults. *Aust N Z J Public Health* 2003; 27: 164-70.
 27. Kadri N, Mchichi Alami KH, Mchakra Tahiri S. Sexual dysfunction in women: population based epidemiological study. *Arch Womens Ment Health* 2002; 5: 59-63.
 28. Abdo CHN, Oliveira WM, Moreira A, et al. Prevalence of sexual dysfunctions and Correlated conditions in a sample of Brazilian women – results of the Brazilian study on sexual behavior (BSSB). *Int J Impot Res* 2004; 16: 160-6.
 29. Fatemi SS, Taghavi SM. Evaluation of sexual function in women with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Vasc Dis Res* 2009; 6: 38-9.
 30. Eplov L, Giraldi A, Davidsen M, et al. Sexual Desire in a Nationally Representative Danish Population. *J Sex Med* 2007; 4: 47-56.
 31. Pontiroli AE, Cortelazzi D, Morabito A. Female Sexual Dysfunction and Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Sex Med* 2013; 10: 1044-51.
 32. Cipriani S, Simon JA. Sexual Dysfunction as a Harbinger of Cardiovascular Disease in Postmenopausal Women: How Far Are We? *J Sex Med* 2022; 19: 1321-32.
 33. Chuang Y, Chung M, Wang P, et al. Albuminuria is an Independent Risk Factor of Erectile Dysfunction in Men with Type 2 Diabetes. *J Sex Med* 2012; 9: 1055-64.
 34. Fukui M, Tanaka M, Toda H, et al. Andropausal symptoms in men with Type-2 diabetes. *Diabet Med* 2012; 29: 1036-42.
 35. Ghanem YM, Zahran ARM, Younan DN, et al. Prevalence of erectile dysfunction among Egyptian male patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev* 2021; 15: 949-53.
 36. Abu Ali RM, Al Hajeri RM, Khader YS, et al. Sexual Dysfunction in Jordanian Diabetic Women. *Diabetes Care* 2008; 31: 1580-1.
 37. Li F, Wang Y, Xiao L, et al. Frequency, severity, and risk factors related to sexual dysfunction in Chinese women with T2D. *J Diabetes* 2016; 8: 544-51.
 38. Paningbatan J, Aragon J, Landicho-Kanapi MP, et al. Prevalence of Sexual Dysfunction and its Associated Factors among Women with Diabetes Mellitus Type 2 at Makati Clinical Center Outpatient Department. *J Asian Endocr Soc* 2018; 33: 165-73.
 39. Vafaieimaneh J, Raci M, Hosseinzadeh F, et al. Evalu-

- ation of sexual dysfunction in women with type 2 diabetes. *Indian J Endocrinol Metab* 2014; 18: 175-9.
40. Stergiou GS, Palatini P, Parati G, et al. 2021 European Society of Hypertension practice guidelines for office and out-of-office blood pressure measurement. *J Hypertens* 2021; 39: 1293-02.
 41. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009; 150: 604-12.
 42. Cappelleri JC, Rosen RC, Smith MD, et al. Diagnostic evaluation of the erectile function domain of the International Index of Erectile Function. *Urology* 1999; 54: 346-51.
 43. Wiegel M, Meston C, Rosen R. The Female Sexual Function Index (FSFI): Cross-validation and development of clinical cutoff scores. *J Sex Marital Ther* 2005; 31: 1-20.
 44. Rosen R, Brown C, Heiman J, et al. The Female Sexual Function Index (FSFI): a multidimensional self-report instrument for the assessment of female sexual function. *J Sex Marital Ther* 2000; 26: 191-208.
 45. Jensen JS, Borch-Johnsen K, Jensen G, et al. Microalbuminuria reflects a generalized transvascular albumin leakiness in clinically healthy subjects. *Clin Sci (Lond)* 1995; 88: 629-33.
 46. Mykkänen L, Zaccaro DJ, Wagenknecht LE, et al. Microalbuminuria is associated with insulin resistance in non-diabetic subjects: the insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes* 1998; 47: 793-800.
 47. Hoogeveen EK, Kostense PJ, Jager A, et al. Serum homocysteine level and protein intake are related to risk of microalbuminuria: the Hoorn Study. *Kidney Int* 1998; 54: 203-9.
 48. Estacio RO, Jeffers BW, Gifford N, et al. Effect of blood pressure control on diabetic microvascular complications in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23 (Suppl 2): B54-64.
 49. Bakris GL, Smith A. Effects of sodium intake on albumin excretion in patients with diabetic nephropathy treated with long-acting calcium antagonists. *Ann Intern Med* 1996; 125: 201-4.
 50. Bilous R. Microvascular disease: what does the UKPDS tell us about diabetic nephropathy? *Diabet Care* 2008; 25 (Suppl 2): 25-9.
 51. Musicki B, Burnett AL. Endothelial dysfunction in diabetic erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 2007; 19: 129-38.
 52. Yu LW, Kong AP, Tong PC, et al. Evaluation of erectile dysfunction and associated cardiovascular risk using structured questionnaires in Chinese type 2 diabetic men. *Int J Androl* 2010; 33: 853-60.
 53. Penno G, Solini A, Bonora E, et al. Clinical significance of nonalbuminuric renal impairment in type 2 diabetes. *J Hypertens* 2011; 29: 1802-9.
 54. Retnakaran R, Cull CA, Thorne KI, et al. Risk factors for renal dysfunction in type 2 diabetes: U.K. Prospective Diabetes Study 74. *Diabetes* 2006; 55: 1832-9.
 55. Pugliese G. Updating the natural history of diabetic nephropathy. *Acta Diabetol* 2014; 51: 905-15.
 56. Chawla LS, Kimmel PL. Acute kidney injury and chronic kidney disease: an integrated clinical syndrome. *Kidney Int* 2012; 82: 516-24.
 57. Chuang YC, Chung MS, Wang PW, et al. Albuminuria is an Independent Risk Factor of Erectile Dysfunction in Men with Type 2 Diabetes. *J Sex Med* 2012; 9: 1055-64.