



Diyabet ve Cinsel Sorunlar

Prof. Dr. Ateş Kadiođlu

Androloji Bilim Dalı
Üroloji Anabilim Dalı
İstanbul Tıp Fakültesi

Sunu Planı

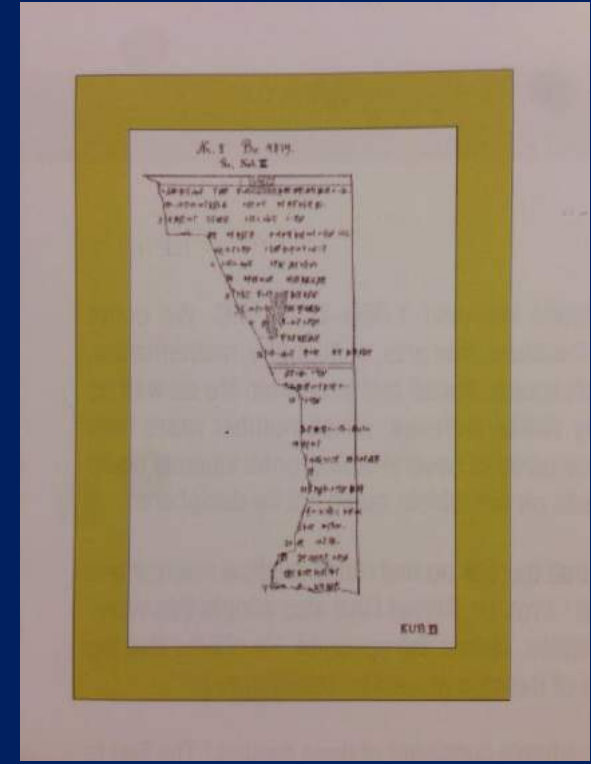
- Cinselliğin Tarihçesi
- Erkek Cinsel İşlev Bozukluğu ve Tedavi
- Kadın Cinsel İşlev Bozukluğu ve Tedavi

Sunu Planı

- Cinselliğin Tarihçesi
- Erkek Cinsel İşlev Bozukluğu ve Tedavi
- Kadın Cinsel İşlev Bozukluğu ve Tedavi



İlk cinsel ilişki -
Anadolu
MÖ 5600



The Ritual Against Impotence
Hititler - MÖ 1650-1200



Erektile disfonksiyon ilk
olarak M.Ö 3000 Mısır
eserlerinde
gösterilmiştir.



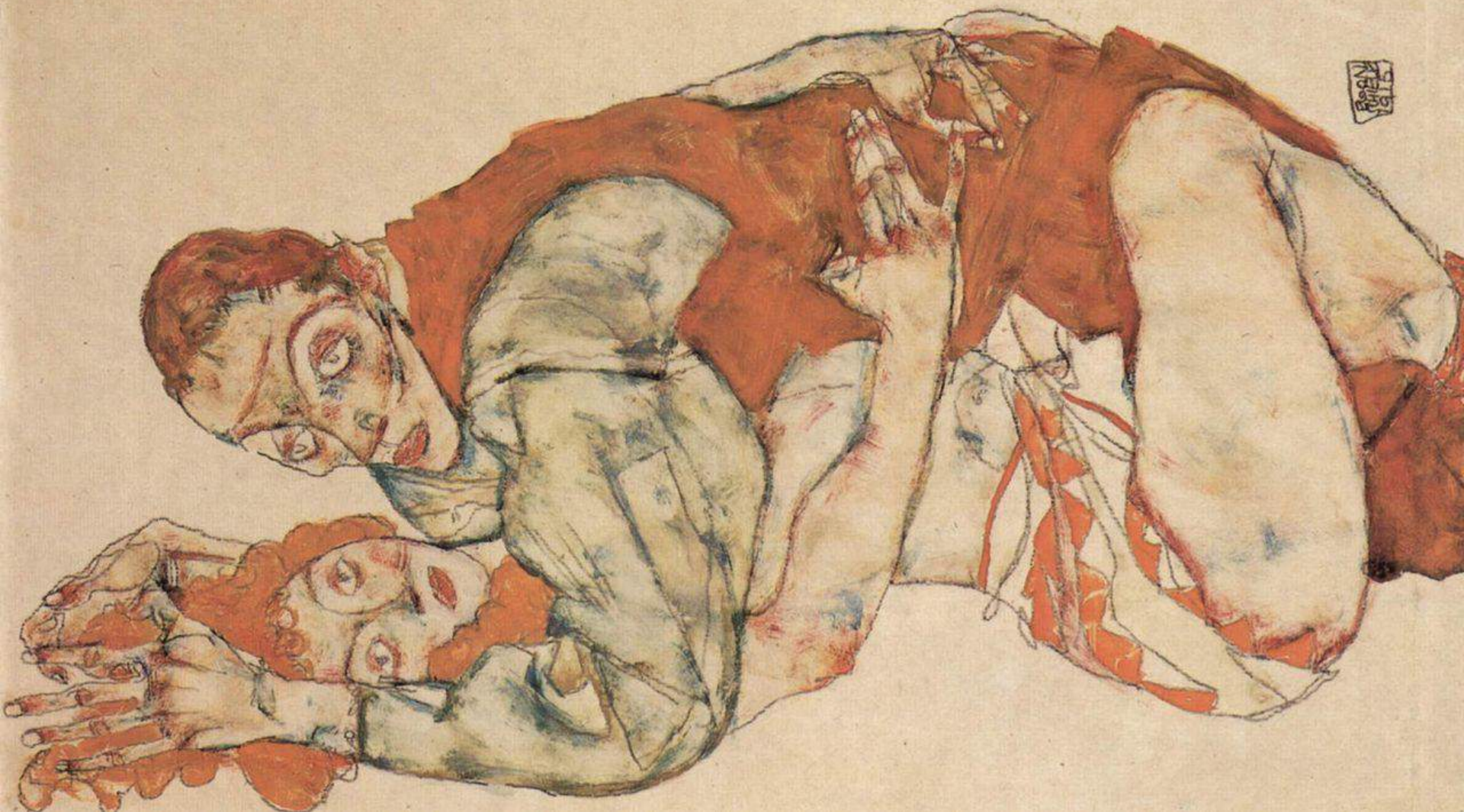
Hattuşaş



Copulation -Da Vinci
1492



Cinsel ilişki sırasında MR
görüntüleme, Schultz W.
1999



Liebesakt 1915, Egon Schiele

Sunu Planı

- Cinselliğin Tarihçesi
- Erkek Cinsel İşlev Bozukluğu ve Tedavi
- Kadın Cinsel İşlev Bozukluğu ve Tedavi

Cinsel Siklus

Evre	Süre	Kadındaki cevap	Erkekteki cevap
Libido	1-2 dakika-saatler	Psikolojik ilgi ve uyarılma	Psikolojik ilgi ve uyarılma
Uyarılma	Dakikalar-saatler	Meme başı ereksiyonu, Klitoral ereksiyon, vajinal lubrikasyon, Vazokonjestion, Göğüste büyüme	Penil Ereksiyon
Orgazm	5-15 saniye	Vajina (1/3 alt) ve pelvik involanter kontr.	Ejakülasyon Cowper's bezi sekresyonu
Rezölüsyon	Dakikalar-saat	Kendini iyi hissetme	Kendini iyi hissetme-Penil detümesans

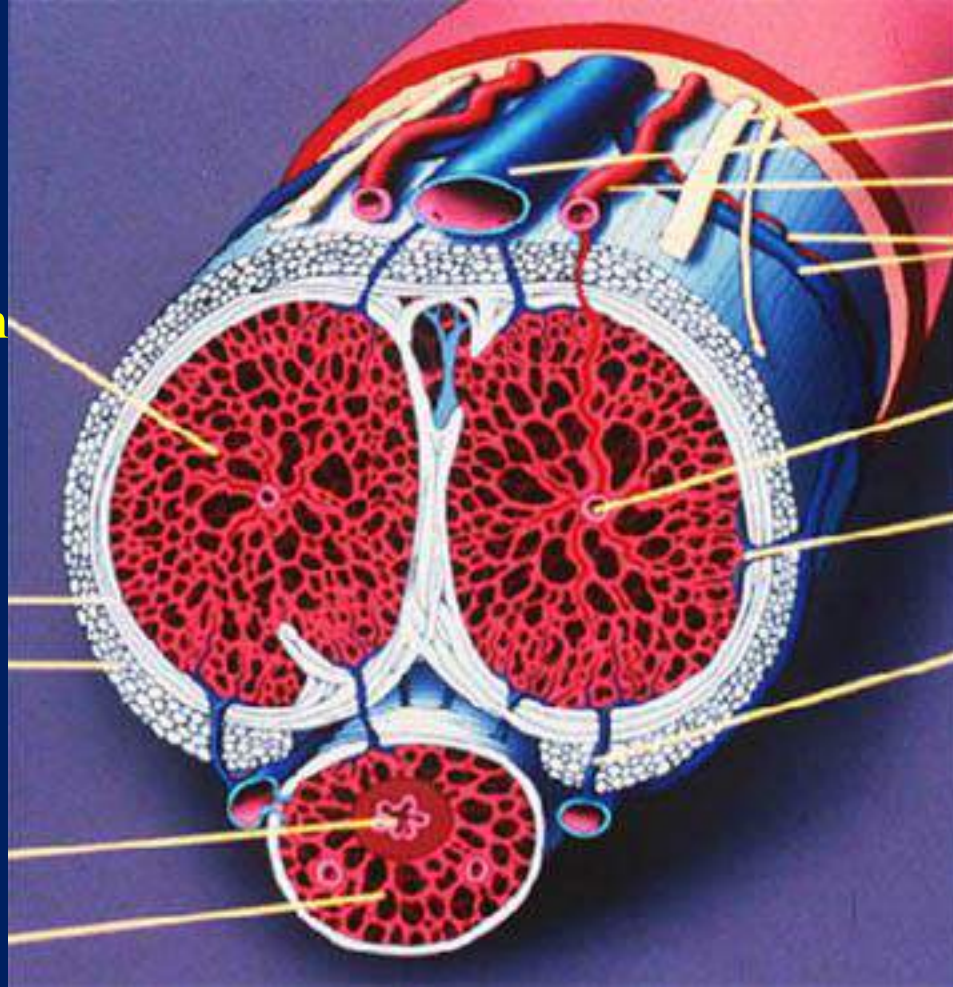
Penis-Anatomi

Korpus Kavernosum

Tunika albuginea
İç sirküler ,
dış longitudinal
tabaka

Uretra

Korpus spongiosum



Dorsal sinir
Derin dorsal ven
Dorsal arter
Sirkumfleks a., v.

Kavernozal Arter

Emissar Venler

Kominikan Venler



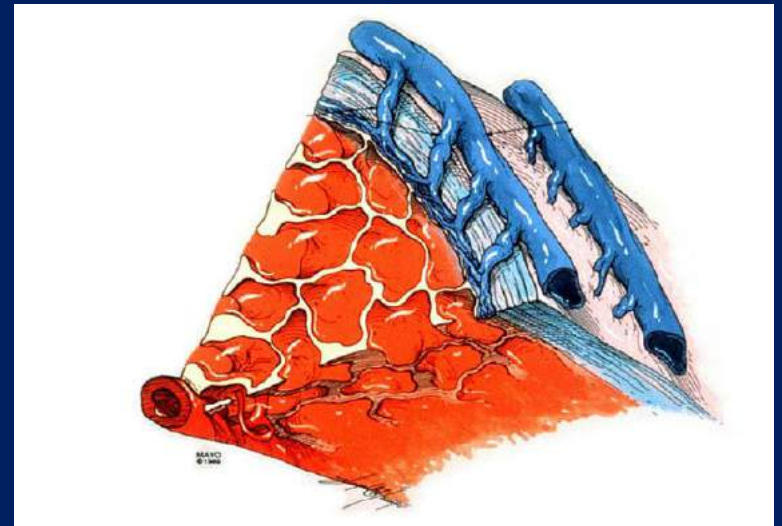
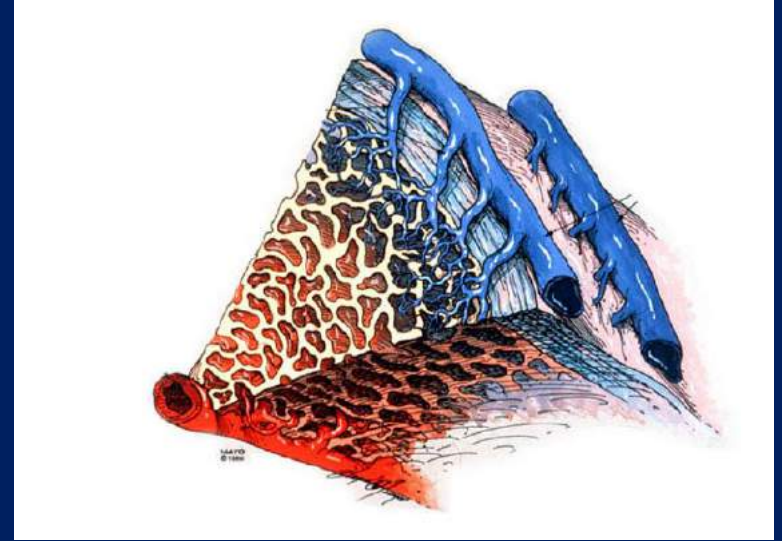
ERECTION



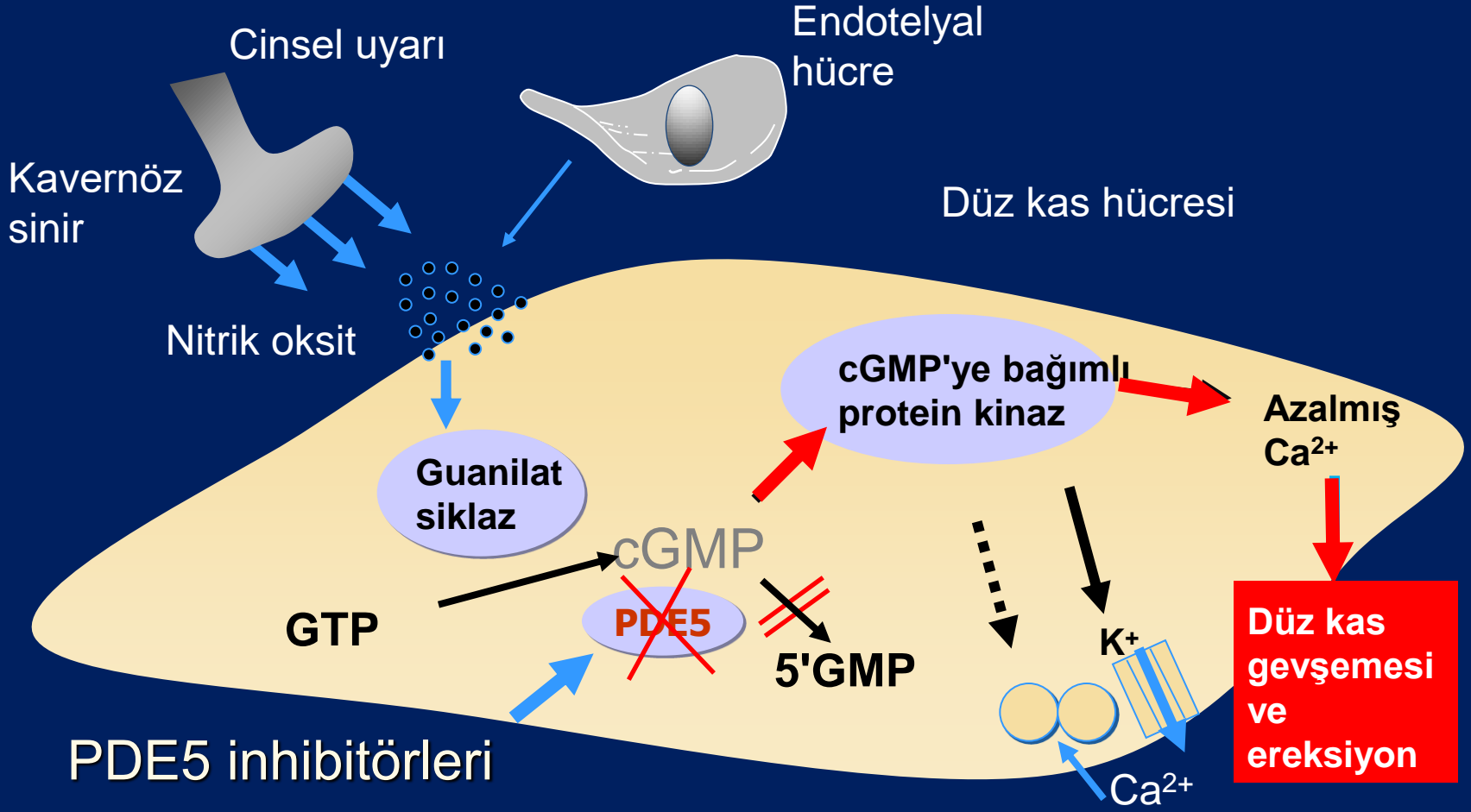
Penil Ereksiyon

- ✦ Arteriyal Dilatasyon
- ✦ Sinuzoidal Relaksasyon
- ✦ Venöz Konstriksiyon

- ✦ Nöronal
- ✦ Hormonal
- ✦ Vasküler - Endotelyal fenomen



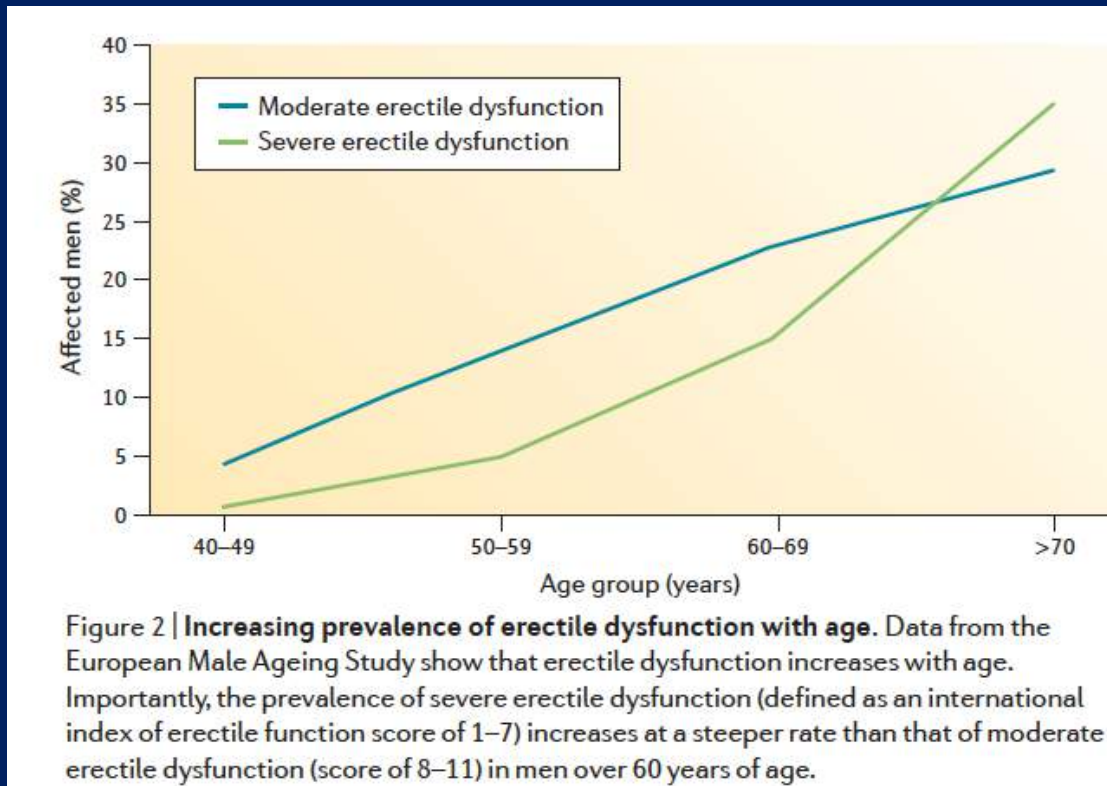
Penil Ereksiyonda Nitrik Oksit–cGMP Mekanizması



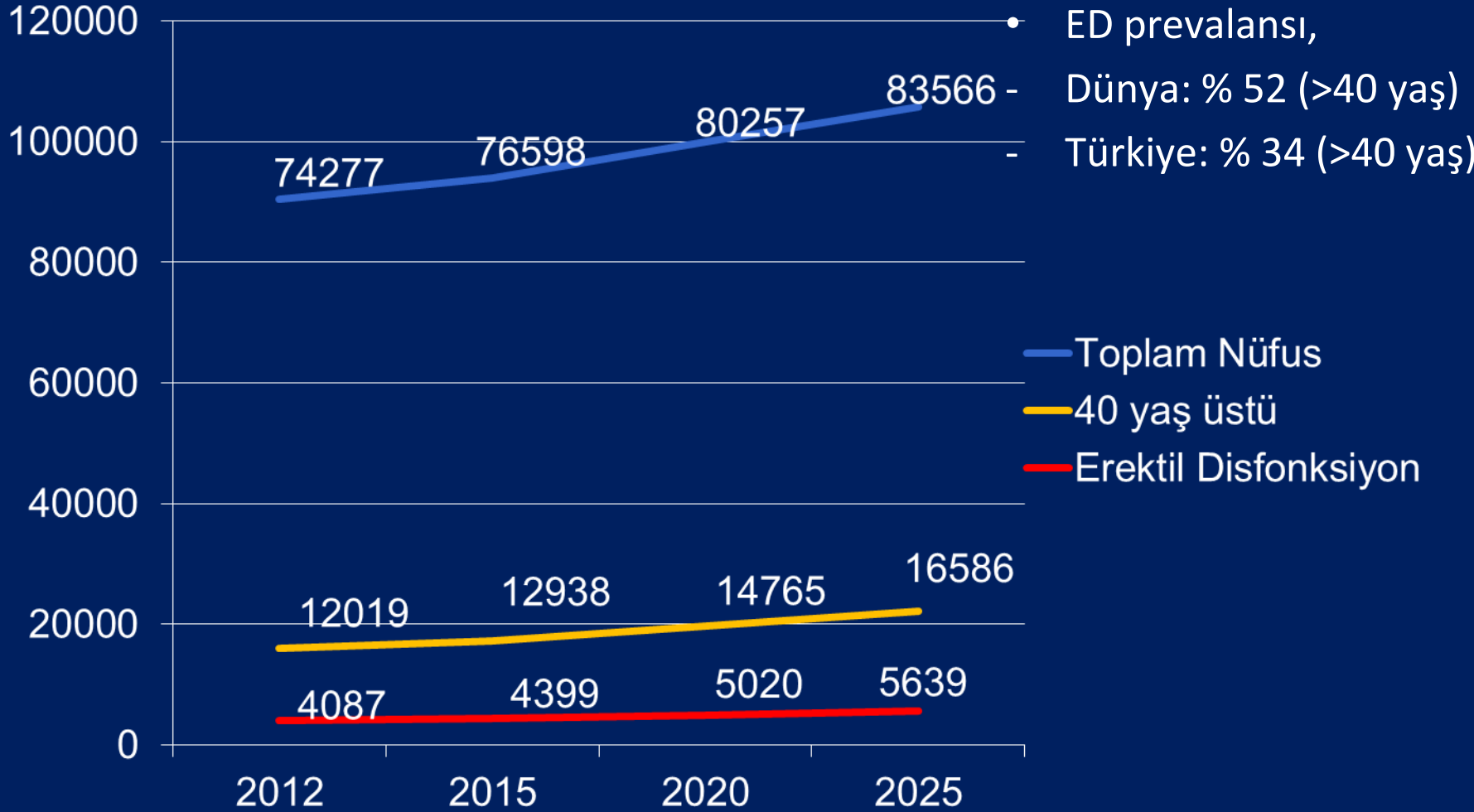
cGMP=Siklik guanozin monofosfat; GTP=Guanozin trifosfat; PDE5=Fosfodiesteraz 5.

Erektil Disfonksiyon

- Erektile disfonksiyon (ED),
 - Tatmin edici bir cinsel ilişki için gerekli ereksiyonu başlatma ya da devam ettirmede kalıcı yetersizlik
 - Bu semptomların 3 ay sürmesi tanı konulması için yeterli kabul edilir (travma ve cerrahi sonrası hariç)



Türkiye Nüfusu Projeksiyon: 2025



2016 nüfus : 4.270.000 – ED (%34)
9.700.000 – AUSS (75%)
2025 hedef nüfus: 5.470.000 – ED
12.440.000 - AUSS

EAU Guidelines on Male Sexual Dysfunction – 2018
Türk Androloji Derneği Erektile Disfonksiyon Prevalans Çalışması Ön Sonuçları Ocak 2012

Kronik hastalık	ED Riskinde Artış*
Diyabet ^{1,2}	· 4.1
Prostat hastalığı ¹	· 2.9
Periferik vasküler hastalık ¹	· 2.6
Kardiyak sorunlar ¹	· 1.8
Hiperlipidemi ¹	· 1.6
Hipertansiyon ^{1,2}	· 1.6
Depresyon ^{3,4}	· 1.8

*Yaşa göre ayarlanmış risk artış oranı.
I-PSS anketindeki prostata ait semptomlar.

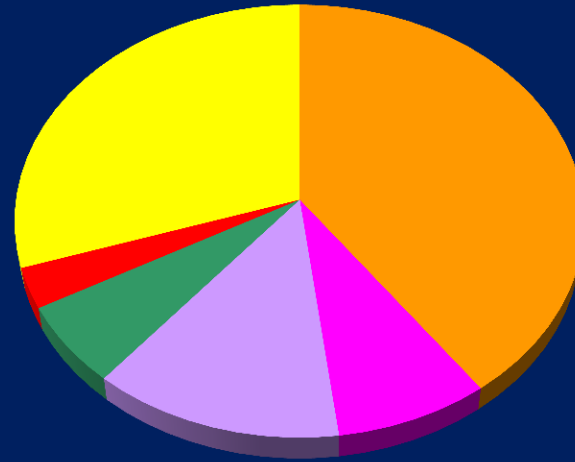
1. Martin-Morales A et al. J Urol. 2001;166:569-575.
2. Braun M et al. Int J Impot Res. 2000;12:305-311.
3. Goldstein I. Am J Cardiol. 2000;86(suppl):41F-45F.
4. Feldman HA et al. J Urol. 1994;151:54-61.

ED-Sıklıkla Eşlik Eden Hastalıklar

Vasküler Hastalıklar
30%

Diabet
40%

Multiple
Sklerozis
3%



Endokin
Hastalıklar
6%

Radikal Cerrahi
13%

Spinal Kord Travması
8%

Erektil Disfonksiyon ve DM

- DM prevalans: %8
- DM'li hastalarda ED: %35-90
- Prevalans;
 - Tip 1 DM: %32
 - Tip 2 DM: %46
- Tanıdan 5-10 yıl sonra ED gelişir
- DM'li hastalarda ED 10-15 yıl daha erken gelişir
 - Daha ciddi
 - Oral tedaviye daha dirençli
 - Hayat kalitesinde düşüş

Erektile Disfonksiyon ve DM

- %12-30 hastada ED ilk semptom
- Yeni tanı DM'li hastaların 3'te 1'inde ED
- Tanıdan 6 yıl sonra %50 ED
- >60 yaş DM'li hastaların %40'ında ciddi ED

Erektil Disfonksiyon ve DM

- İleri yaş ve daha uzun diyabet süresi diyabetik hastalarda artmış ED riski ile ilişkilidir
- DM;
 - HT, hiperlipidemi, obezite, metabolik sendrom, sedanter yaşam, otonomik nöropati ile ilişkili
 - Aynı zamanda ED için risk faktörleri!

Erektil Disfonksiyon ve DM

- Diyabet hastaları tarafından sıklıkla uygulanan çeşitli ilaçların kullanımı ED yapabilir.
 - Antihipertansif ilaçlar (β -blokerler, tiazid diüretikler ve spironolakton),
 - Psikotrop ilaçlar (antidepresanlar)
 - Kolesterol ilaçları (Fibratlar)

Patogenez

- Multifaktöryel
 - Vaskülopati
 - Nöropati
 - Visseral yağlanma
 - İnsülin direnci
 - Hipogonadizm

Maiorino et al., Diabetes Metab Syndr Obes. 2014
Kamenov et al. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2015
Kızılay et al., Sex Med Rev. 2017

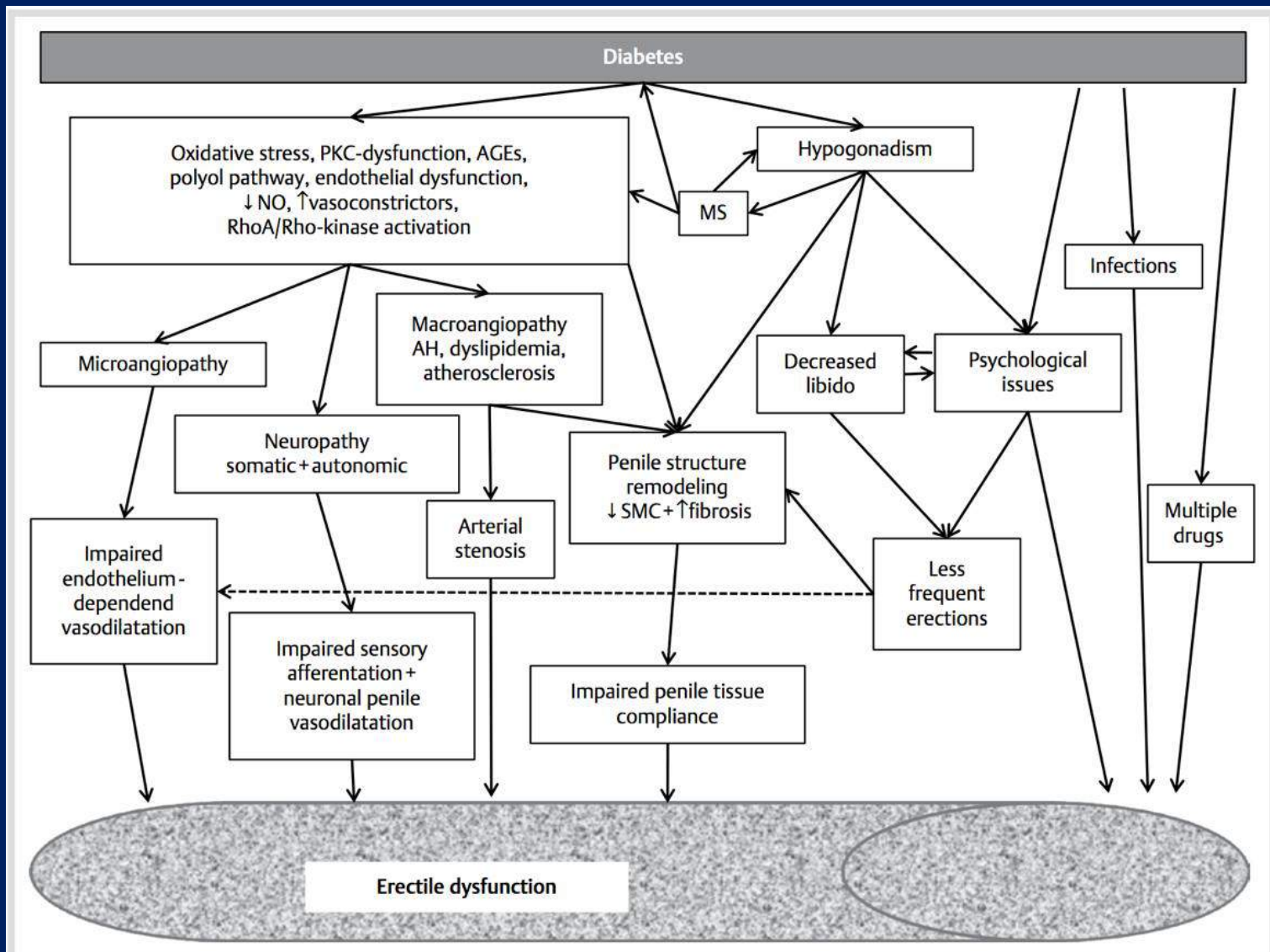


Fig. 3 Pathogenesis of DED. AGEs – advanced glycation end products; PKC – protein kinase C; NO – nitric oxide; MS – metabolic syndrome; SMS – smooth muscle cells; AH – arterial hypertension.

Patogenez - Diabetik vaskülopati/Nöropati

- Makroanjiopati
 - Ateroskleroz → Arteriyel yetmezlik
- Mikroanjiopati
 - Otonomik ve periferik nöropati
 - Penisten refleksojenik merkeze iletilen duyuşal impulşların azalması
- Endotelyal disfonksiyon

Patogenez-Endotelyal Disfonksiyon

- Kr. Hiperglisemi → Endotelyal disfonksiyon
 - NO ↓
 - Korpus kavernozum düz kaslarının yetersiz relaksasyonu
 - Oksidatif stres
 - Glikasyon son ürünlerinin birikimi
 - Bozulmuş endotelyal ve nöronal NO sentezi
 - Vazodilatasyon/Vazokonstriksiyon dengesinin bozulması

Patogenez-İnsülin direnci ve visseral obezite

- Proinflamatuar durum
- NO kullanılabilirliği ve aktivitesinin azalması

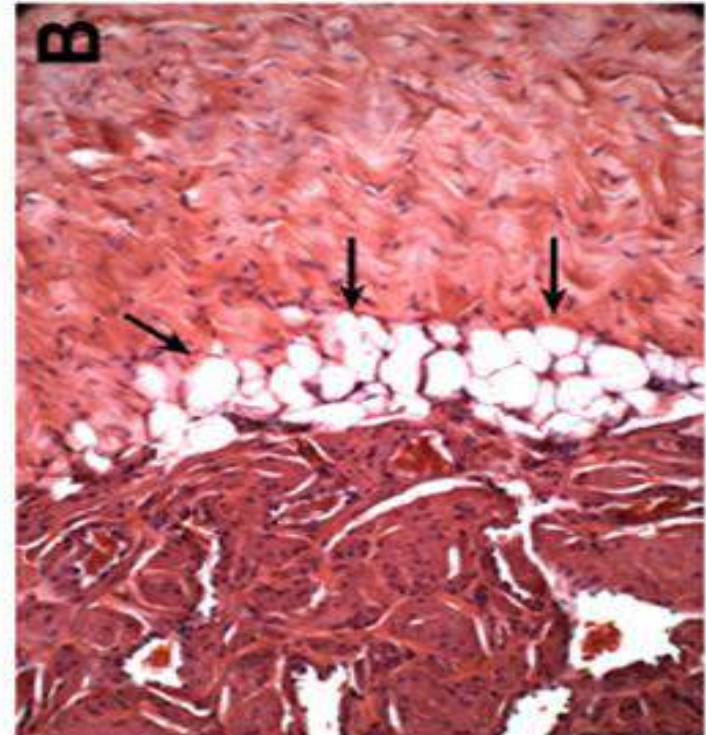
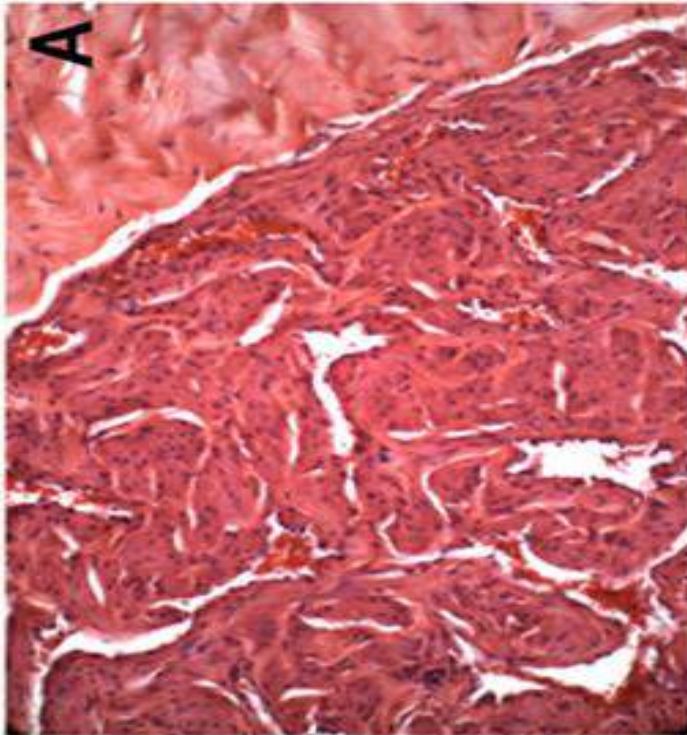
Patogenez-Hormonal

- Testosteron ve serbest testosteron ↓
- Hipogonadizm Tip2 DM'li hastaların 1/3'ünde görülür
- Tip 1 DM'de görülme sıklığı, genel popülasyon ile aynı
- Patofizyoloji; yaş, insülin direnci, glisemik kontrol, OSAS, obezite ile ilişkili

Patogenez-Hormonal

- İnsülin direnci → SHBG ↓
- Visceral yağ dokusu → Aromataz aktivitede artış
Testosteron → E2
- Leptin direnci → LH ve T sekresyonunda düşüş,
inflamatuvar mediatör düzeyinde artış
- Otoimmün patogenez → Tip2 DM'li hastalarda
antipituiter antikor seviyesinde artış, Hipogonadotropik
hipogonadizm

Androjen yoksunluđu korpus kavernosumda
adipozit birikimini artırır. nNOS, e NOS ve PDE5
azalır



Erektıl Disfonksiyon



ED'nun sebeplerinin tanımlanması ve tedavisi



Hayat tarzı değişikliği ve risk faktörlerinin düzeltilmesi



Hasta ve partnerine danışmanlık

Glisemik kontrol (HbA1c <7)

Hastanın ihtiyaç ve beklentilerinin tanımlanması
Ortak karar verme süreci; Tıbbi ve psikososyal tedavi



PDE-5 inhibitörleri



Lokal tedaviler
İntrakavernozal enjeksiyonlar
İntraüretral prostaglandin E1
Vakum cihazı



Tedavinin doğru kullanıldığından emin olma
Yeniden deneme



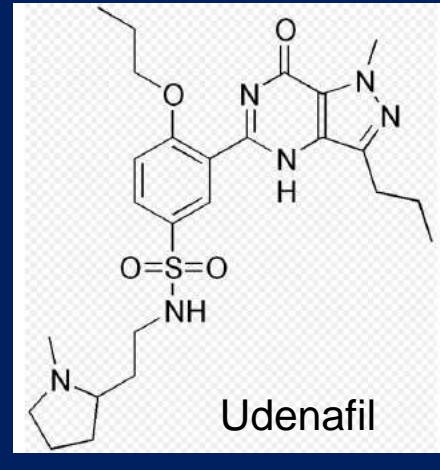
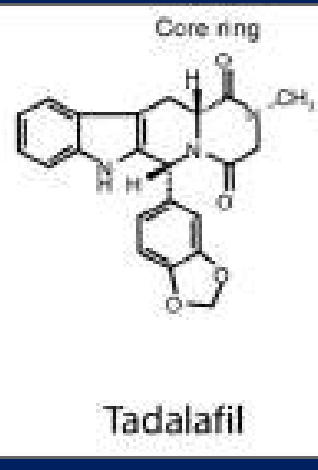
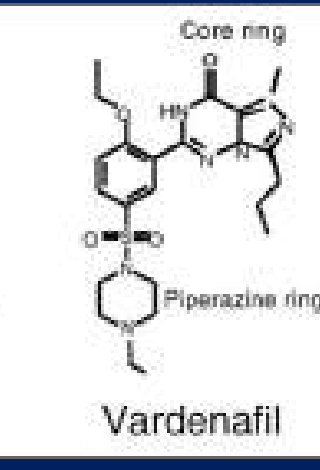
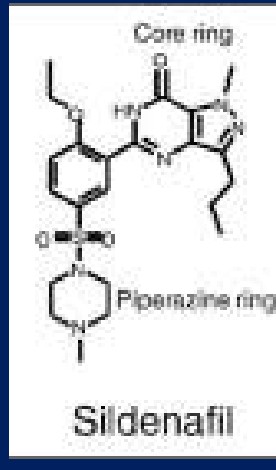
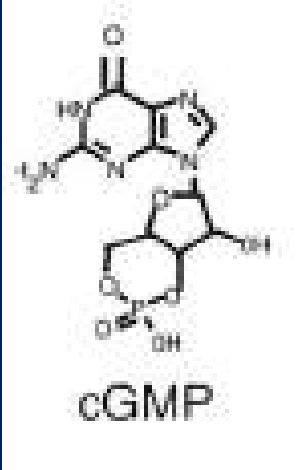
PPI

PDE5 İnhibitörleri



☉ Kahvenin içindeki etken madde olan kafein 2000 sene önce Etiyopyada keşfedilmiştir.

PDE 5 inhibitörlerinin Yapısı



- ✦ Üç PDE 5 inhibitörü de çift halka heterosiklik nitrojen içerir
- ✦ Sildenafil ve Vardenafilin bazı halkaları cGMP ile benzer
- ✦ Tadalafinin ve Udenafilin yapısı diğerlerinden farklı
- ✦ PDE 5 inhibitörleri PDE 5 enzimi tarafından yıkılmazlar

	Sildenafil	Vardenafil	Tadalafil	Vardenafil ADT	Udenafil
Biyoyararlanım (%)	38-41	15	36	18-21.6	38.5
Doz (mg)	25, 50, 100	5, 10, 20	5, 10, 20	10	100-200
C _{max} (ng/ml)	560 (100mg)	20.9 (20 mg)	378 (20 mg)	10.09 (10 mg)	416
T _{1/2} (h)	3-5	4-5	17.5	4.4 – 6	11-13
T _{max} (h)	1 (0.5-2)	0.7 (0.25-3)	2 (0.5-6)	1.5 (0.5-2)	1.1
Etki süresi (h) (başarılı cinsel ilişki %)	4 -8 (%81)	2-8 (%69)	36 (%59 ve %62)	2-8 (%64-71)	12 (%65 ve %83)
Metabolizma CYP	3A4(%79) 2C9(%20)	3A4(major) 3A5 ve 2C9 (minor)	3A4	3A4(major) 3A5 ve 2C9 (minor)	3A4
Aktif metabolit	+ (%20)	+ (%7)	- (%0)	+ (%7)	+ (%50)
Atılım yolu					
İdrar (%)	6-15	2-6	36	2-5	NA
Feçes (%)	73-88	91-95	61	92-95	

Diyabetik hastalarda PDE5 inh kullanımı

- Tüm PDE5 inh eşit derecede etkili
- Diyabetik hastalar, diyabetik olmayan hastalarla karşılaştırıldığında, bu ajanlara yetersiz yanıt verir.
 - Düşük NO aktivitesi
 - Düşük Testosteron düzeyi
 - TRT ile %50 cevap
- Tip2 DM'li hastalarda PDE5 inh yanıt: %56
Normal: %87

Bebb et al., Can J Diabetes. 2018

Kamenov et al. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2015

Testosteron replasman tedavisi

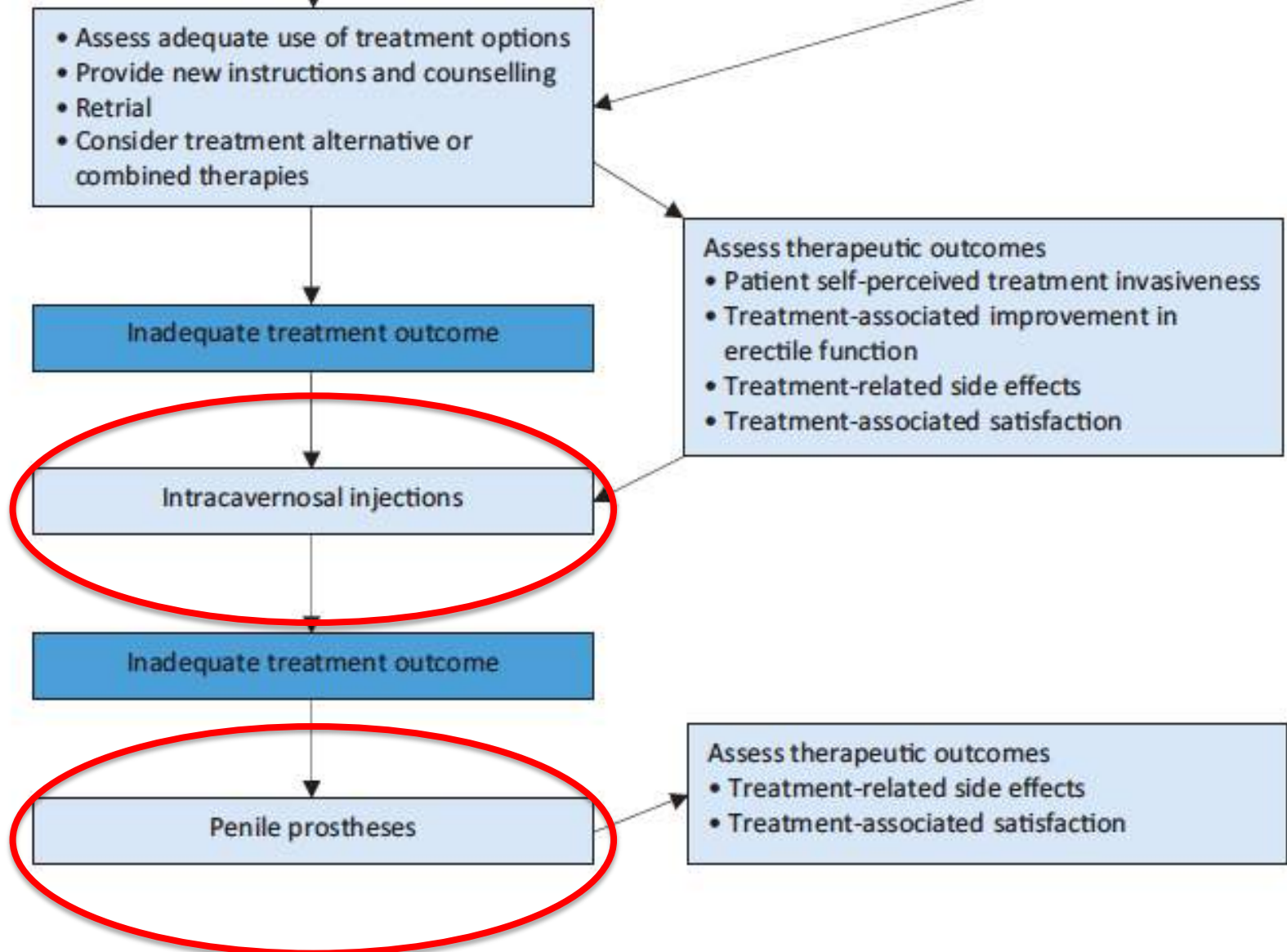
Testosteron seviyesi düşük diyabetik hastalarda önerilir

- Farklı formülasyonlar mevcut
 - Jel, yama, tablet, implant, enjeksiyon
- Tedaviye başlamadan önce hematolojik, kardiyovasküler, meme ve prostatik değerlendirmeler yapılmalıdır.
- Hipogonadal, diyabetik hastalarda TRT ile;
 - HbA1c seviyesinde düşüş
 - Kilo kaybı, visceral obezite ve bel çevresinde düşüş

ED Tedavi-ESWT

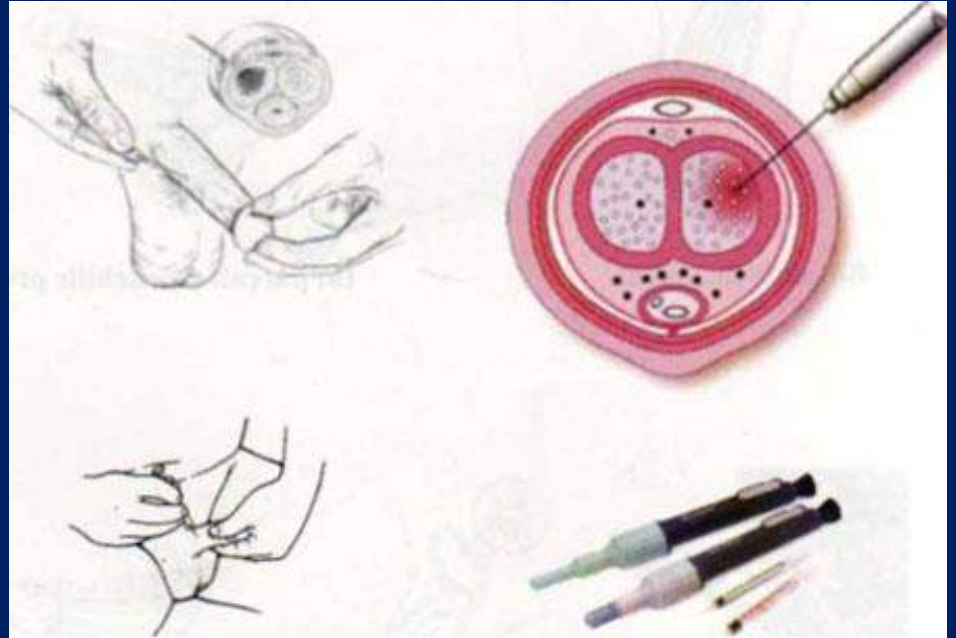
- Tip 1 DM hayvan modelinde;
 - Erektile fonksiyonu ve
 - Penil dokudaki patolojik değişiklikleri iyileştirdiği saptanmıştır

Tedavi

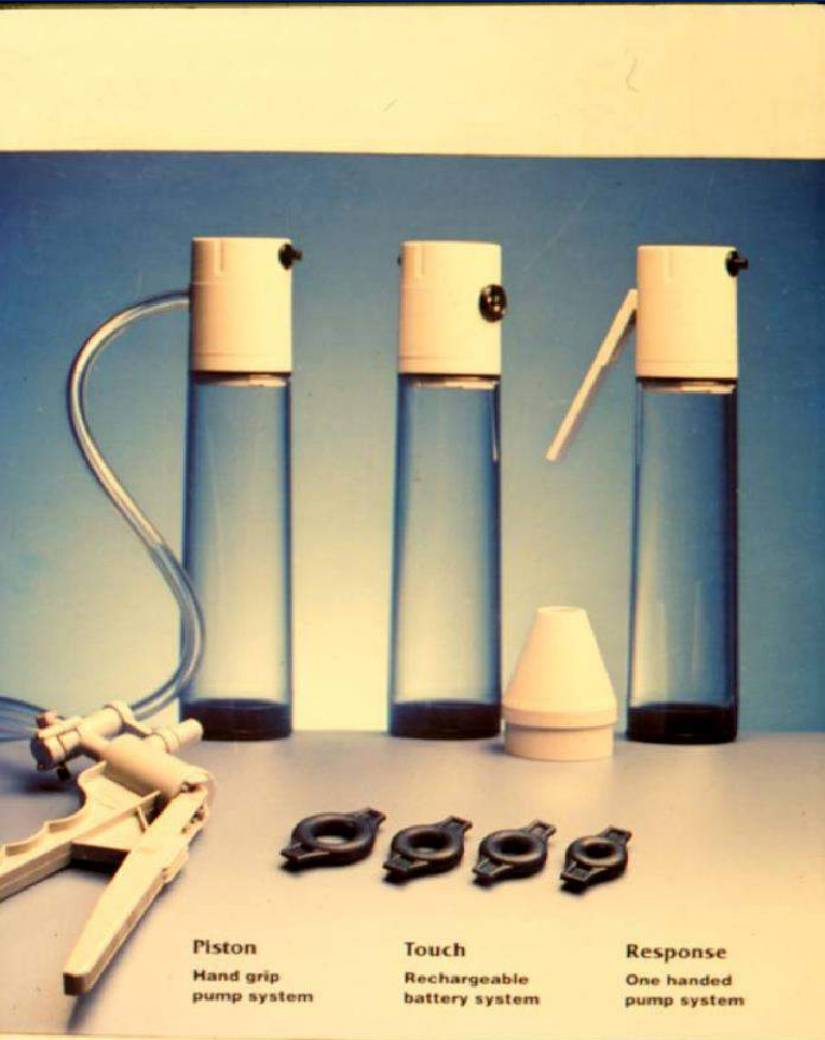


Intrakavernozal Tedavi

- Kombinasyon terapisi:
 - Papaverine
 - Alprostadiil
 - Fentolamin



VAKUM CİHAZI



Penil Protezler

- Malleable
- İki parçalı IPP
- Üç parçalı IPP
 - AMS (AMS 700 CX, CXR ve LGX)
 - Coloplast (Titan ve Titan NB)
- Hasta memnuniyeti: %92-100
- Partner memnuniyeti: %95

Titan[®]

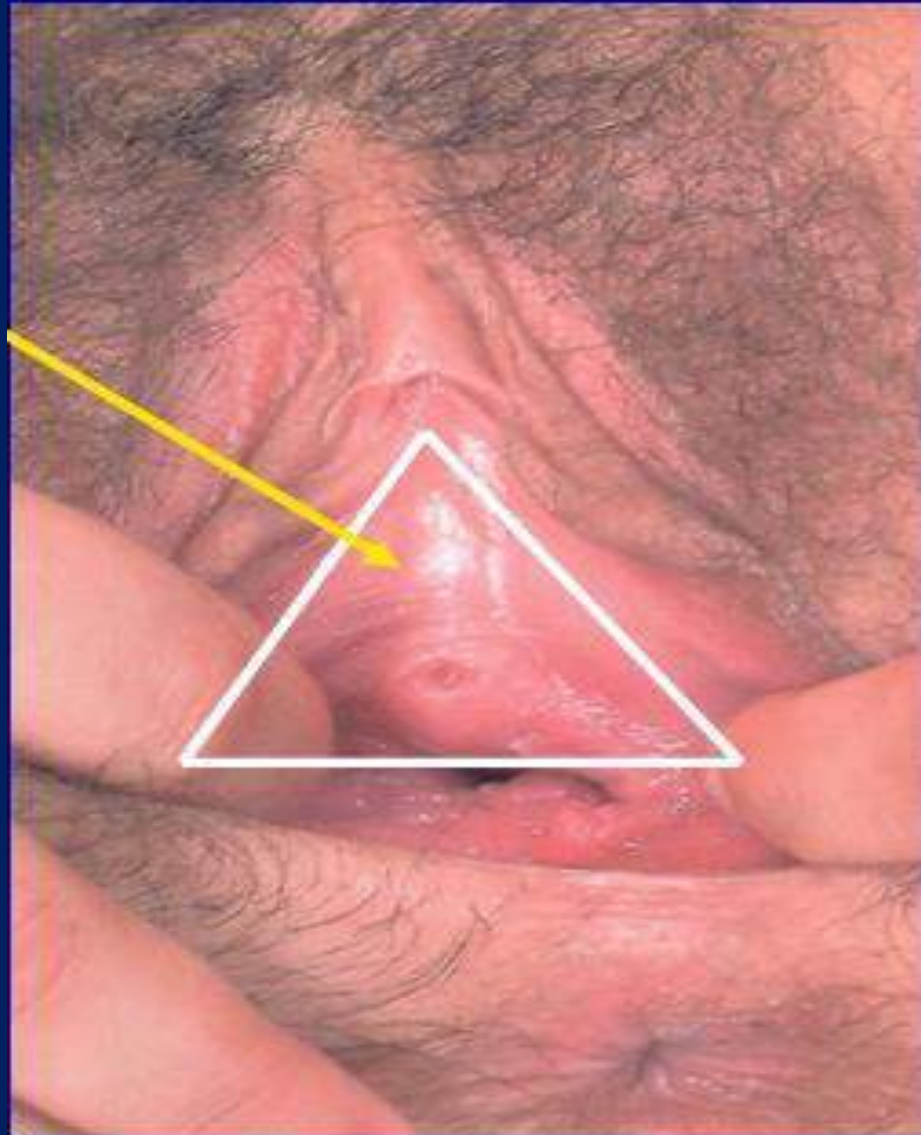


Sunu Planı

- Cinselliğin Tarihçesi
- Erkek Cinsel İşlev Bozukluğu ve Tedavi
- Kadın Cinsel İşlev Bozukluğu ve Tedavi

Periuretral Glans

- Periuretral glans
- Kadın korpus spongiosum
- Erotik doku

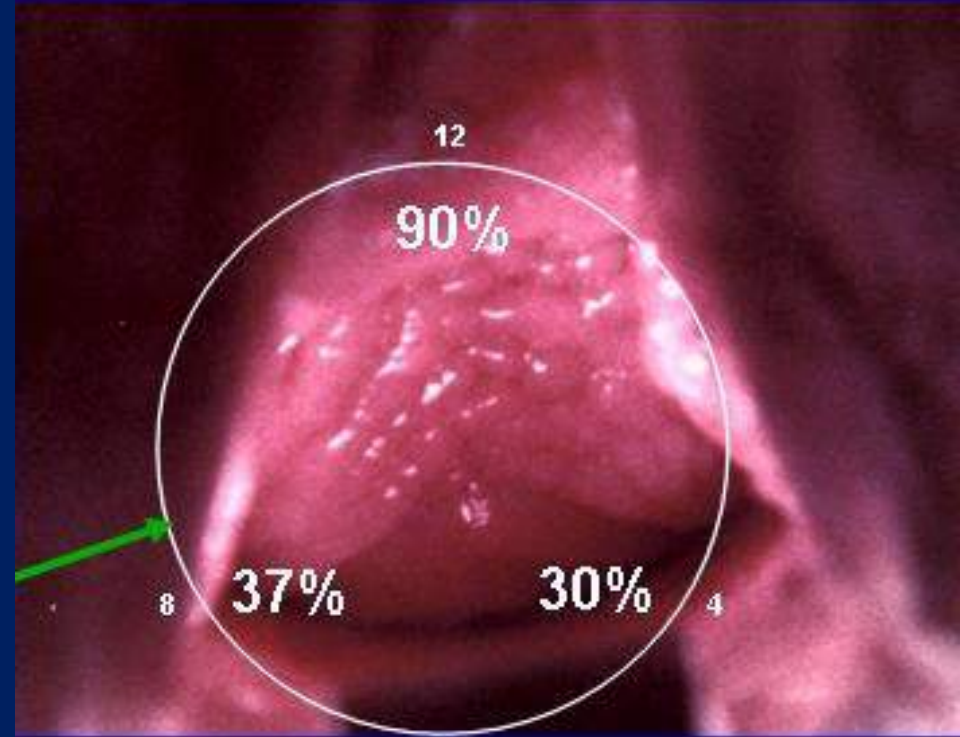


Vajinal sensitivite

- Vajina:

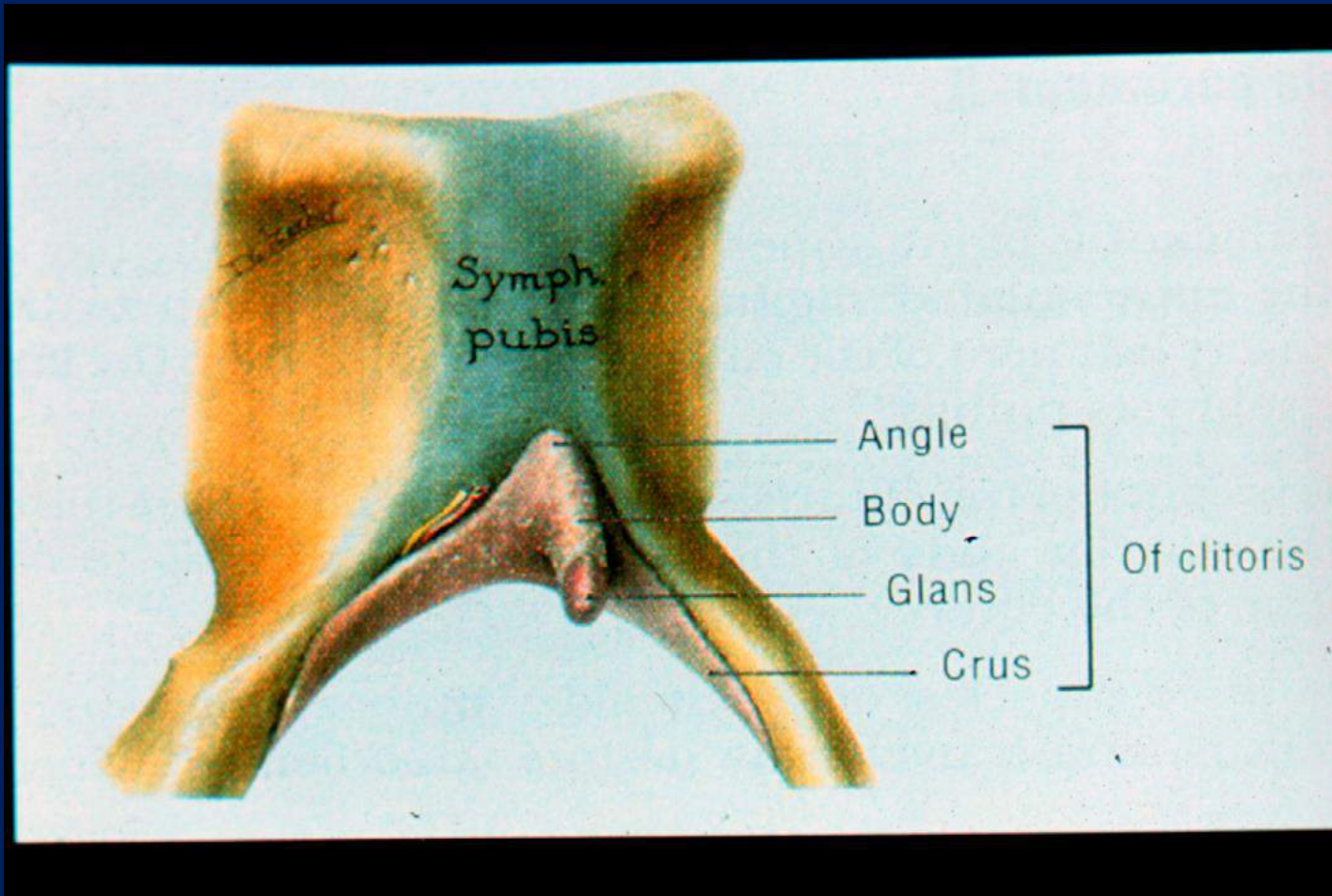
- Distal : proksimale göre daha yoğun sinir sonlanır

- Sensitivite : Ant vajinal duvar > post vajinal duvar

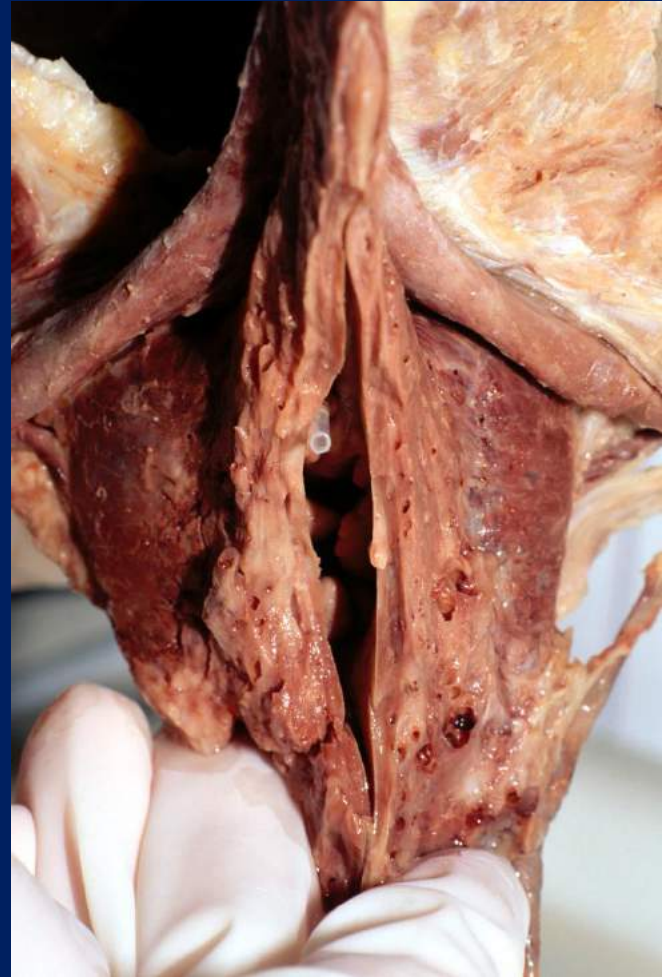
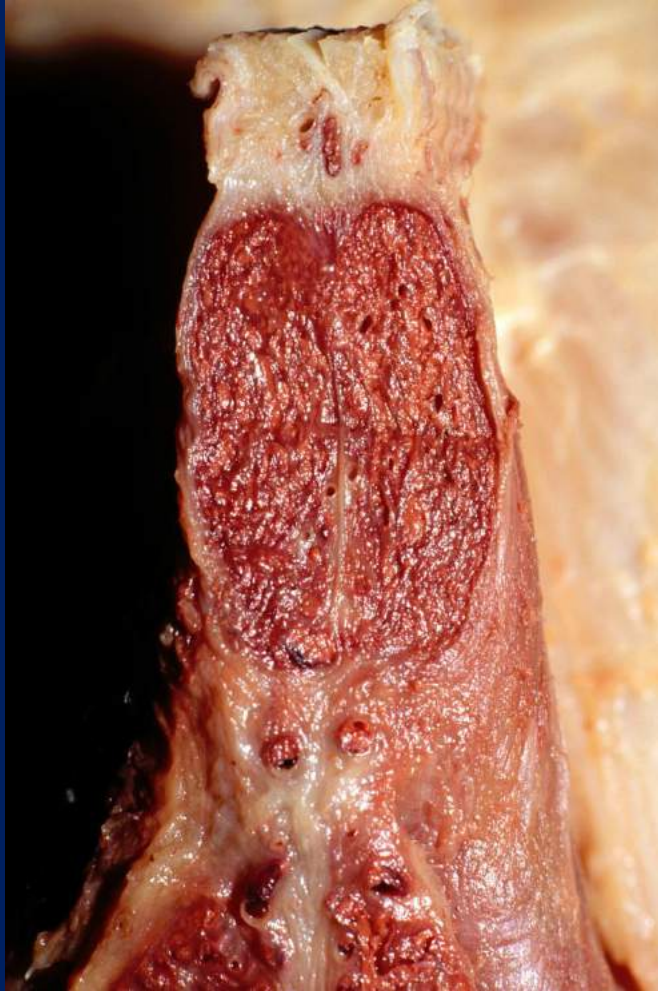


Giraldi et al. J Sex Med 2004; 1: 237–253

Clitoris



Klitoris



DM ve Kadın Cinsel İşlev Bozukluğu

- Cinsel işlev bozukluğu DM'li hastalarda, DM olmayanlara göre;
 - 10-20 yıl erken başlamaktadır
 - Daha sık görülmektedir
- Normal kadınlarda prevalans: %30-60
- DM'li kadınlarda prevalans: %35-88
 - %57 libido kaybı
 - %51 orgazm sorunu
 - %47 lubrikasyon sorunu
 - %38 uyarılma bozukluğu
 - %21 disparoni

- PRL/Oksitosin ve ADH sekresyonu ↑
- Vokalizasyon ve yüz şekli
- Multiple seri orgazmlar
- Geç orgazm :daha zevk verici



Ectasy of St Theresa
Bernini (1644 – 47)

Yalancı orgazm

- Gerçek: orbitofrontal ve medial prefrontal lob aktivasyonu
- Yalancı orgazm : aktivasyon olmaz



Yeşilçam tipi orgazm
12 kere 'evet'

Tip 1 ve 2 DM / Cinsel İşlev Bozukluğu

- Tip 2 DM'lu kadınlar, Tip 1'e göre daha çok etkilenmektedir
- Prevalans:
 - Tip 1 DM: %18-35
 - Tip 2 DM: %42-54
 - Yaşla ilgili faktörler
 - Menopoz
 - Depresyon
 - Komplikasyonlar
 - Kronik hastalıklar, tip 2 DM'de daha yüksek

Patogenez

- Diyabetik kadınlarda cinsel işlev bozukluğu;
 - Hiperglisemi
 - Enfeksiyon
 - Vasküler
 - Nöronal
 - Hormonal
 - Psikolojik bozuklukların zararlı etkilerinden gelişebilir.
- Diyabetik olmayanlara göre risk daha fazla!

Patogenez-Disparoni

- Müköz membranlarda hidrasyonun azalması
- Artmış enfeksiyon insidansı
- Azalmış vajinal kayganlık
- Pelvik ağrı

Patogenez

- Vasküler ve nöronal etkiler
 - Otonom sinir sistemi, Duyu
 - VIP, NO, non-adrenerjik/non-kolinerjik nörotransmitterler
 - (Düz kas gevşemesi ve genital bölgede kan akımı artışı)
- DM'a bağlı;
 - Azalmış sinir ileti sistemi
 - Azalmış klitoral ve vajinal kan akımı
 - Vajina ve klitoral dokuda artmış fibrozis
 - Vajinada azalmış müsküler ve epitelyal kalınlık

Sex Med Rev. 2017

Maiorino et al., J Endocrinol Invest. 2018

Patogenez-Hormonal

- DM, değişen hormon (androjen, östrojen, progesteron ve SHBG) aktivitesiyle ilişkili
 - Östrojen → mukozal epitelin devamlılığında, duyu eşiğinde ve genital kan akımında rol oynamakta
 - Androjenler → Seksüel arzu, uyarılma, orgazm
 - Progesteron → Organlarda reseptör artışı
- DM ile birlikte görülebilen endokrinopatiler, cinsel işlev bozukluđuna neden olabilir
 - Tiroid bozuklukları, hipotalamo-hipofizer boz., PCOS

Patogenez-Depresyon

- Birçok çalışmada diyabetli bir kadında cinsel fonksiyon bozukluğu daha çok psikolojik faktörlerle ilişkilendirilmektedir.
- DM ve cinsel disfonksiyonu olan kadınlar, cinsel disfonksiyonu olmayanlara göre 2 kat daha depresif semptomlara sahip

A Woman's History of Vaginal Orgasm is Discernible from Her Walk

Aurelie Nicholas, MA,* Stuart Brody, PhD,† Pascal de Sutter, PhD,* and François de Carufel, PhD‡

- N:16 (n:7 vajinal orgazmik, n:9 vajinal anorgazmik)
- Yürüyüş tarzı gözönüne alınarak %81.25 oranında vajinal orgazm tahmin edilebilmiş
- Vajinal orgazm: pelvik ve vertebral rotasyonu↑
adım uzunluğu ↑

Tedavi

- Multidisipliner yaklaşım
 - Endokrinolog, Jinekolog, Ürolog ve Psikiyatrist
- Hayat tarzı değişiklikleri
 - Diet, egzersiz, glisemik kontrol, kilo kontrolü
- Psikoterapi
- Eros klitoral terapi cihazı

Farmakolojik Tedavi

- Tibolone
 - Sentetik steroid
 - (östrojenik, progestojenik ve zayıf androjenik etki)
- Fentolamin
- Östrojen (Sistemik/Lokal)
- Apomorfin
- L-arginine
- Alprostadil
- Gingko biloba
- PDE5 inh.

İstek, uyarılma ve
lubrikasyon
üzerinde olumlu
etki

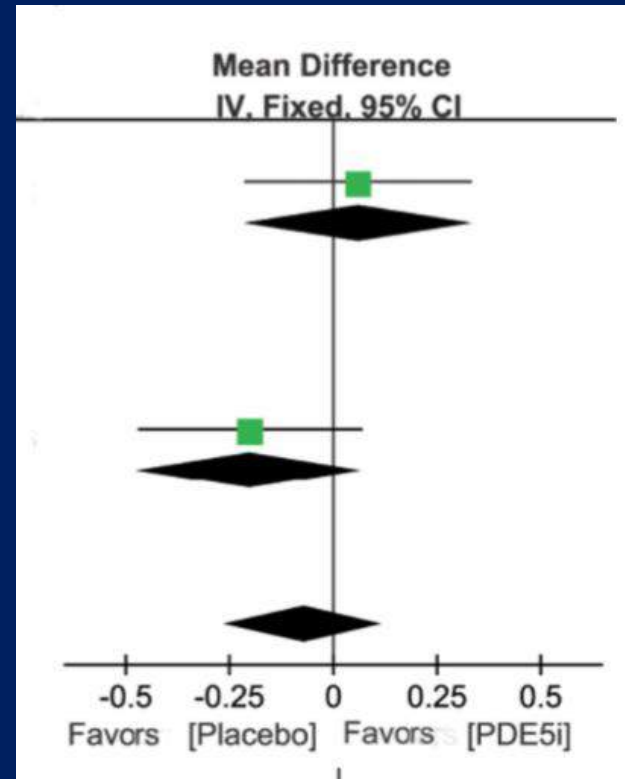
Systematic review and meta-analysis of phosphodiesterase type 5 inhibitors for the treatment of female sexual dysfunction

Liang Gao ^{a,b,1}, Lu Yang ^{a,1}, Shengqiang Qian ^{a,b}, Tao Li ^a, Ping Han ^a, JiuHong Yuan ^{a,b,*}

^a Andrology Laboratory, West China Hospital, Sichuan University, Sichuan, China

^b Department of Urology, West China Hospital, Sichuan University, Sichuan, China

- 14 çalışma
 - 12 çalışma Plasebo vs Sildenafil (25-100mg)
 - 2 çalışma Plasebo vs Sildenafil+Testosteron
 - Cinsel istek, anlamlı fark yok
 - Uyarılma, anlamlı iyileşme
 - (WMD 0.80, 95% CI 0.02–1.58, P = 0.04)
 - Cinsel tatmin (cinsel ilişki sıklığı), anlamlı fark yok
 - (WMD 0.60, 95% CI –0.40 to 1.61; P = 0.24)



Sildenafil improves sexual functioning in premenopausal women with type 1 diabetes who are affected by sexual arousal disorder: a double-blind, crossover, placebo-controlled pilot study

Salvatore Caruso, M.D.,^{a,b} Salvatore Rugolo, M.D.,^a Carmela Agnello, M.D.,^b Giorgia Intelisano, M.D.,^{a,b} Lucia Di Mari, M.D.,^{a,b} and Antonio Cianci, M.D.^a

^a Department of Microbiological Science and Gynaecological Science, and ^b Research Group for Sexology, School of Medicine, University of Catania, Catania, Italy

N:32, premenopausal T1 DM
8 hafta Sildenafil 100 mg

TABLE 1

Qualitative and quantitative aspects of sexuality during the treatment with sildenafil 100 mg and placebo.

Sexual activity	Baseline	Sildenafil	Placebo	<i>P</i> ^a	<i>P</i> ^b	<i>P</i> ^c
Desire	4 ± 1.3	3.9 ± 0.5	4.1 ± 0.6	NS	NS	NS
Arousal	2.9 ± 1.2	3.7 ± 0.5	3.2 ± 0.3	<.01	NS	<.001
Orgasm	2.8 ± 1.4	3.8 ± 0.8	3.1 ± 0.6	<.05	NS	<.001
Enjoyment	3.5 ± 1.1	4 ± 0.5	3.7 ± 0.6	NS	NS	<.001
Satisfied by frequency	3 ± 1.1	3.2 ± 0.7	3.1 ± 0.4	NS	NS	NS
Frequency of intercourse	1.8 ± 1	2.3 ± 0.5	2.4 ± 0.6	NS	<.05	<.05
Frequency of fantasies	2.1 ± 0.8	2.3 ± 0.4	2.2 ± 0.6	NS	NS	NS
Dyspareunia	2.3 ± 1.1	1.4 ± 0.8	2 ± 0.7	<.05	NS	<.05

Note: Values are means ± SD. NS = nonsignificant. *P* values are determined by nonparametric Wilcoxon's rank-sum test.

^a Sildenafil vs. placebo.

^b Placebo vs. baseline.

^c Sildenafil vs. baseline.

Caruso. Sildenafil treatment of diabetic women. *Fertil Steril* 2006.

Farmakolojik Tedavi

- Farmakolojik tedavi
 - Testosteron
 - FDA onaylı değil
 - Flibanserin
 - 5-HT(1A) agonist, 5-HT(2A) antagonist
 - FDA onaylı
 - DM'de etkinliği ve güvenliği için ileri çalışmalar gerekli
 - Ospemifene
 - Doku selektif östrojen agonist/antagonist
 - Vajinal epitel üzerinde olumlu etki
 - FDA onaylı
- Cinsel isteği artırır
- Vajinal lubrikasyon, disparoni tedavisi

Varılan Sonuç

- Erektile disfonksiyon diyabetli yetişkin erkeklerin yaklaşık %34-45'ini etkiler.
- Diyabetli tüm yetişkin erkekler düzenli olarak ED için tarammalıdır.
- PDE5 inh ilk tedavi seçeneğidir. Tedaviye yanıtızsız hastalar hipogonadizm açısından değerlendirilmelidir.
- Hipogonadizm, tip 2 diyabeti olan erkeklerde yaygındır. (%40)

Varılan Sonuç

- DM'lu kadınlar, cinsel disfonksiyon açısından diyabetli olmayanlara göre daha yüksek risk faktörüne sahiptir.
- Tip2 DM, Tip 1'e göre daha olumsuz etkilidir.
- Cinsel istek kaybı, uyarılma ve lubrikasyonda azalma, ağrılı ilişki ve orgazm kaybı en sık görülen cinsel şikayetlerdir.
- Ürologlar, jinekologlar, endokrinologlar ve psikiyatristler, DM'li kadınlarda cinsel işlevin azalmasının tedavisi için multidisipliner bir şekilde çalışmalıdır.