

Diyabet Erkek İnfertilitesine Neden Olabilir mi?

Ayşegül Hanikoğlu¹

Şinasi Bayram²

Elif Delen³

Özet

Diabetes mellitus (DM), genellikle diyabet olarak bilinen, insülin hormonunun yetersiz olması veya üretilen insülini hücrelerin yeterince kullanamaması durumunda gelişen kronik, metabolik bir hastalıktır. Ve bu hastalıkla oksidatif stres arasındaki ilişki uzun zamandır çalışılmaktadır. Uzun süreli hiperglisemik durumun, mitokondriyal oksijen tüketimini artırarak mitokondriyal işlevi bozduğu bilinmektedir. Artan ROS üretimi veya endojen antioksidanların azalan aktivitesi, β -hücre disfonksiyonlarını ve insülin direncini indükler. Fizyolojik koşullarda ROS sperm hareketi, volümü, akrozom oluşumu ve yumurta sperm birleşimini indüklerken, diyabet gibi patolojik koşullarda patolojik üretilen ROS inflamasyona, DNA hasarına, mitokondriyal disfonksiyona ve bunun sonucu olarak apoptoza neden olur.

Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus (DM), genellikle diyabet olarak bilinen, insülin hormonunun yetersiz olması veya üretilen insülini hücrelerin yeterince kullanamaması durumunda gelişen kronik, metabolik bir hastalıktır. Diyabet için karakteristik bir durum olan hiperglisemi; bozulmuş protein, yağ ve karbonhidrat metabolizması ile seyrederek, çeşitli doku ve organlarda dejeneratif sonuçlara yol açar (Tonnie, Rathmann, Hoyer, Brinks, & Kuss, 2021). Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) tarafından 2021'de yayınlanan verilere göre, nispeten yüksek bir diyabet prevalans oranı

- 1 İstanbul Sağlık ve Teknoloji Üniversitesi, ORCID: 0000-0003-1086-2184, aysegul.hanikoglu@istun.edu.tr
- 2 İstanbul Sağlık ve Teknoloji Üniversitesi, ORCID: 0000-0003-4785-475, sinasi.bayram@istun.edu.tr
- 3 İstanbul Sağlık ve Teknoloji Üniversitesi, ORCID: 0000-0002-2913-0728, elif.delen@istun.edu.tr

bulunmaktadır. IDF'ye göre; 2021'de dünya çapında 537 milyon diyabet hastası olacağı öngürülürken, 2030'da bu sayının 643 milyon ve 2045'de 783 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir (Tonnie et al., 2021). Bu beklenen artışın temel nedenlerinin ise; genetik ve çevresel faktörler, kötü beslenme, fiziksel aktivite azlığı ve obezite olduğu düşünülmektedir (Harris, 2016; Tonnie et al., 2021), Dünya Sağlık Örgütü (Tonnie et al., 2021) diyabeti;

- Tip1 Diyabet
- Tip2 Diyabet
- Gestasyonel Diyabet
- “Sekonder Diyabet” veya “Spesifik Nedenlere Bağlı Diyabet” Olarak sınıflandırmaktadır

Tip 1 Diyabet (T1DM)

Juvenil veya çocukluk diyabeti olarak da adlandırılan tip 1 diyabet, insülin hormonunu üreten pankreatik beta hücrelerinin bağışıklık sistemi tarafından yok edilmesiyle ortaya çıkar. Bu durumda, insülin hormonu üretimi ya hiç yoktur ya da çok azdır. Bu nedenle, bu kişiler vücutta keton cisimciklerinin birikmesinden kaynaklanacak ketoasidozdan kaçınmak için dışarıdan insülin hormonu almalıdırlar. İnsülin hormonuna bağımlı DM olarak da bilinen tip 1 diyabet için temel risk faktörleri arasında; genotip, cinsiyet, yaş, ırk ve coğrafya bulunmaktadır. Diyabetin belirtileri arasında; yorgunluk, ağızda kuruma, idrara çıkma sıklığında artış, kilo verme ve görmede bulanıklık gibi ani başlangıçlı semptomlar olarak sıralanabilir (Maahs, West, Lawrence, & Mayer-Davis, 2010).

Tip 2 Diyabet (T2DM)

Diyabetin bu formu, pankreas hücrelerinin insülin salgılayamamasından ya da insülin reseptör direncinden kaynaklanır. İnsülin, hücre reseptörlerindeki direnç nedeniyle hücreye giremez ve bu durum, insülinin çevresindeki dokular üzerindeki etkisini sınırlar.

Diğer diyabet formlarıyla karşılaştırıldığında, toplumda çok daha yaygın olarak görülür. Tip 2 diyabetin önemli risk faktörleri arasında; beslenme problemleri, hareketsizlik ve obezite yer alır. Genel olarak, klinik teşhis için kan lipidleri, keton cisimleri ve belirli metabolitlerin ölçümleri kullanılır. Bulanık görme, kilo kaybı, aşırı idrar (poliüri) ve ketoasidoz klinik belirtilere örnektir. Tip 2 diyabet tedavisinde insülin gereksinimi karşılamak amacıyla oral anti-diyabetik ilaçlar kullanılır (Aschner, 2020).

Tip 2 diyabet, yetişkinlerde sıklıkla görülen ancak teşhis edilmesi son derece güç olan bir diyabet türüdür. Birçok diyabet hastası, hastalığın semptomlarını tanımlamanın zor olması ve bireylerin yıllık kontrollerini yaptırmayı ertelemeleri nedeniyle teşhis edilememektedir (Assem et al., 2012).

Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM)

Genellikle gebeliğin 24.-28. haftaları esnasında teşhis edilen, hamileliğe özgü bir hiperglisemi türüdür ve kişilerde glukoz toleransının bozulduğu gözlemlenir. 25 yaşından sonra oluşan hamilelik, kalıtsal yatkınlık ve obezite, gestasyonel diyabeti artırma riski olan faktörlerdir (IDE, 2019; WHO, 2016).

Sekonder Diyabet veya Spesifik Nedenlere Bağlı Diyabet

Nadir görülen bir “diyabet” türüdür. Tüm vakaların %1 ine karşılık gelir. Genellikle kan glukoz seviyesinde artış 25 yaşından önce gözlemlenmeye başlar. β hücre fonksiyonunu ve insülin salınımını etkileyen genetik hasarlar, enfeksiyonlar, bazı ilaçlar ve kimyasal maddeler sekonder diyabetin gelişimine neden olan faktörlerdir (IDE, 2019; WHO, 2016).

Diyabet ve Oksidatif Stres

Tedavi sürecinde olmayan diyabetik bireyler çeşitli komplikasyonlara karşı hassastır ve kötü kontrol edilen hastalık süreçleri ölümcül olabilmektedir. Nefropati, nöropati, retinopati ve vasküler bozukluklar DM'nin başlıca komplikasyonlarıdır. Diyabet komplikasyonları ile ilişkili moleküler süreçler hakkında bazı bilgilere sahip olsak da, henüz bu konuda etkin bir tedavi oluşturacak yeterli bilgilere sahip olmadığımız bilinmektedir. İlk kez 1982 yılında diyabetle oksidatif stres arasındaki ilişkiyi gösteren bir çalışma yayımlandı (Matkovics, Varga, Szabo, & Witas, 1982) ve diyabetik komplikasyonların patogeneğinde önemli bir rol oynadığı bulundu. Bununla birlikte, altta yatan kesin mekanizmalar henüz tam olarak anlaşılabilmiştir. Tip 2 diyabette ortaya çıkan hiperglisemi, inflamasyon ve dislipidemi gibi çeşitli anormalliklerden oksidatif stresin sorumlu olabileceği bildirilmiştir (Paoletti, Bolego, Poli, & Cignarella, 2006). Uzun süreli hiperglisemik durumun, mitokondriyal oksijen tüketimini artırarak mitokondriyal işlevi bozduğu bilinmektedir. Artan ROS üretimi veya endojen antioksidanların azalan aktivitesi, β -hücre disfonksiyonlarını ve insülin direncini indükler. Oksidatif stresin, diyabetli hastaların ölümlerinden sorumlu olan diyabetik komplikasyonlarla yakından ilişkili olduğu düşünülmektedir (Ighodaro, 2018; Zhang et al., 2020).

REAKTİF OKSİJEN TÜRLERİ

“Reaktif oksijen türleri (ROS)”, oksijenin metabolize edilmesiyle yeterli miktarda oluşan hidrojen peroksit (H_2O_2), süperoksit radikali ($O_2^{\cdot-}$), hidroksil radikali (OH^{\cdot})’dir. ‘OH’ ROS’un en güçlü şeklidir. ROS, hücrede farklı serbest radikallerle sonuçlanan farklı serbest radikalleri içeren zincir reaksiyonları oluşturabilir. (Zorov, Juhaszova, & Sollott, 2014).

Yaşlanma, radyasyon, enflamasyon, yüksek parsiyel oksijen basıncı (pO_2), ozon (O_3), azot dioksit (NO_2^{\cdot}), kimyasal maddeler ve ilaçlar gibi etmenler ROS oluşumunu arttırmaktadır. $O_2^{\cdot-}$, OH^{\cdot} ve H_2O_2 gibi ROS’ın canlı organizmalardan uzaklaştırılması ve bu türleri süpürebilen antioksidanların araştırılmasına olan alana ilgi günümüzde giderek artış göstermektedir. Bundan dolayı, ROS’ın saptanması ve antioksidanların bu radikalleri süpürme aktivitesini belirleyebilmek için duyarlı, basit ve hızlı yöntemlere ihtiyaç duyulmuştur. Birçok radikal türü vardır fakat biyolojik sistemlerde en sık görülen oksijenden oluşan ve ortak olarak ROS olarak isimlendirilen radikallerdir (Borisov, Siletsky, Nastasi, & Forte, 2021).

Zincirleme reaksiyonlar sonucunda yeni serbest radikaller oluşur ve birçok serbest radikal, ilave radikaller oluşturma kapasitesine sahiptir. Örneğin, süperoksit, bir elektron içeren ve nötr bir molekül olan (H_2O_2) bir anyon radikali. Hidrojen peroksit tekrar bir elektrona katıldığında, bir radikal (OH) üretilir. Son olarak, hidroksil radikali bir OH iyonuna (veya H_2O) dönüştürülür. Sonuç olarak, bir elektron oksijenden suya aktarılır ve ROS türlerinin oluşumuyla sonuçlanır. (Liu et al., 2022).

ROS’lar birden farklı hastalıklara sebep olabilir ve bu türlerin dengelenmemesinden kaynaklanan “**oksidatif stres**” ile baş etmenin en etkili yollarından biriside bu radikal süpürücü bileşiklerce zengin gıdaların var olduğu beslenme şeklidir. Bu nedenle bu tür gıdaları, ROS türlerini süpürme özelliklerine göre belirlemek ve sınıflara ayırmak için bilim dünyasında kabul gören hızlı, kullanışlı, basit, ucuz ve duyarlı radikal süpürülmesine odaklı antioksidan aktivite yöntemlerine gerek duyulmaktadır.

Oksijen, yaşam için önem arz eden bir elementtir fakat zararlı etkileri vücut üzerinde de respit edilmiştir. İnsan vücudunda oksijen, ros benzeri oksijen, süperoksit anyon radikalleri ve hidroksil radikallerinden oluşur. ROS vücutta zaten bulunan antioksidanlar tarafından azaltılmadıkça veya yemek yiyerek antioksidan kapasite güçlendirilmedikçe; “Oksidatif stres” koşulları altında, DNA/hücre zarları gibi biyolojik yapıların radikal zincir reaksiyonları, bağışıklık sistemi hastalıklarında, hücresel aşınma ve yaşlanmada, kanserde, koroner kalp hastalığında, mutajaizmde ve lipoproteinde (LDL) oksidatif

hasara neden olur. (Fang, Bonavida, Agrawal, & Thankam, 2023; Yang & Lian, 2020). Oksidatif stres, antioksidan savunma ve oksidan oluşumu arasındaki dengenin oksidanlar yönünde bozulması durumudur. Antioksidan-oksidan dengesinin korunması, organizmanın sağlıklı bir yaşamın devam ettirilebilmesi için son derece önemlidir. Stabil metabolik süreç sırasında, serbest radikaller endojen olarak üretilir. Serbest radikallerin meydana gelmesine sebep olan diğer ekzojen unsurlar; radyasyon, güneş ışınları, sigara, çevre kirliliğidir. Reaktif yapılarından dolayı serbest radikaller; protein, lipit, nükleik asit olmak üzere tüm hücre bileşenleriyle hem zarar verme hem de etkileşebilme özelliğine sahiptirler. Örnek verilecek olursa, hücrenin zar yapısında deformasyonuna sebep olurlar, enzim etkinliğinde değişikliklere sebep olurlar, diğer moleküller ve proteinlerle kovalent bağ kurarlar, koenzim aktivasyonunu yavaşlatırlar, sinir iletisinde olumsuz etki yaratırlar, DNA zedelenmesi ve bundan dolayı mutasyonlara ve lipit peroksidasyonuna sebep olurlar (Raut & Khullar, 2023).

Antioksidanları vücut içine almanın endojen ve eksojen olmak üzere 2 yolu vardır. Doğal antioksidanlar, esas olarak vitaminler (C ve E), karotenoidler ve fenolik bileşikler vücudu oksidatif hasardan korur. Yapılan pek çok çalışma sebze ve meyve tüketimini arttırmanın kanser ve kalp hastalıklarının oluşma riskini azalttığını göstermiştir. Polifenoller ve bunların türevleri antioksidanların en önemlileridir. Oksidatif sistemde, bu tür bileşikler farklı davranabilirler. Örneğin, oksijen konsantrasyonunu düşürebilirler veya hidroksil radikali, süperoksit anyon radikali gibi ROS türlerini süpürürler. Hidroksil radikalleri gibi birincil radikalleri süpürerek zincir reaksiyonların başlamasını önlerler (Prasad, Gupta, & Tyagi, 2017).

Antioksidanların;

ROS'ların meydana gelmesindeki ve bunların oluşturduğu hasarı önlemedeki etkileri

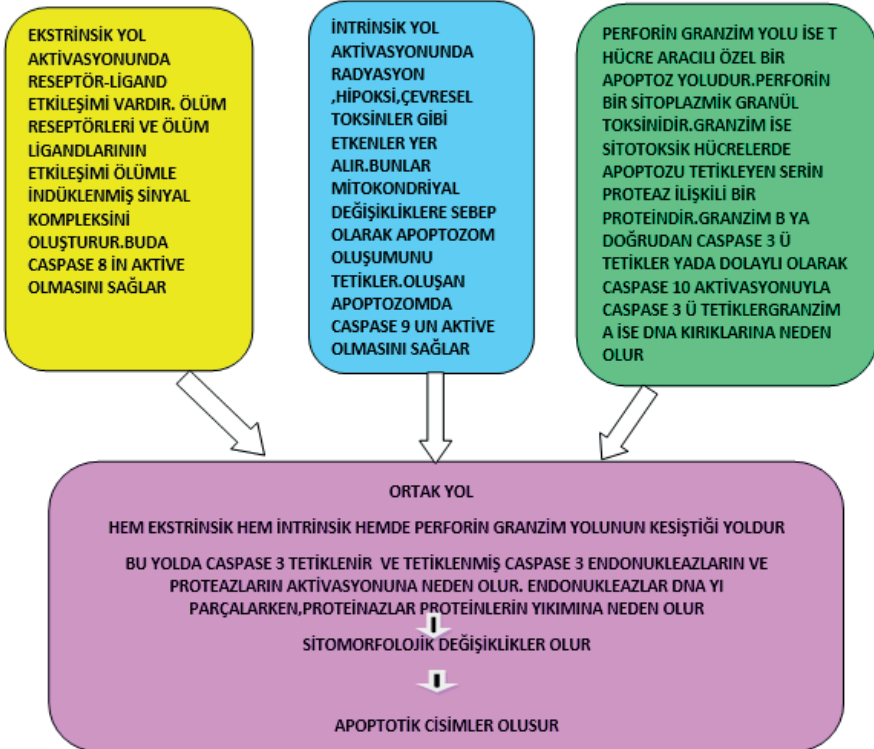
- i. Serbest radikallerin meydana getirdiği hasarda onarıcı etkiye sahiptir.
- ii. Serbest oksijen radikallerini etkileyip alıkoyma veya daha az reaktif bir moleküle değiştirme (toplayıcı) etkisine sahiptir (SOD, katalaz, GSH-Px).
- iii. Serbest oksijen radikalleriyle etkileşip onlara bir hidrojen aktarır, aktivitelerini azaltma veya inaktif şekle dönüştürme “bastırıcı” etkidir (Askorbik asit, α - tokoferol, flavonoidler).
- iv. Serbest oksijen radikallerini bağlayarak zincir reaksiyonlarını kırıp fonksiyonlarını engelleyici etki “zincir kırıcı” etkidir (Hemoglobin, seruloplazmin, albümin).

Reaktif Oksijen Türlerinin Apoptoz Üzerine Etkisi

Apoptoz tanımı itibarıyla hücrelerin kontrollü olarak yıkımını sağlayan süreçtir. Fizyolojik koşullarda hücrelerin yenilenmesi, yaşlanma, immün yanıt oluşumu gibi süreçlerde rol oynamaktadır (Norbury & Hickson, 2001). Patolojik koşullarda ise nörodejeneratif hastalıklar, diyabet, kanser, infertilite ve otoimmün hastalıklar başta olmak üzere pek çok hastalıkta gözlemlenen bir süreçtir (Elmore, 2007).

İnflamasyonun mu reaktif oksijen türleri oluşumunu tetiklediği yoksa reaktif oksijen türlerinin mi inflamasyonu tetiklediği bilinmemekle birlikte, bu iki sürecin etkileşimi DNA da ve diğer hücresel bileşenlerde hasara neden olur (Kay, Thadhani, Samson, & Engelward, 2019).

Mitokondriyal hasarda, mitokondride geçirgenlik değişimine neden olur ve sitokrom C salınımını tetikler. Sitokrom C salınımı ise caspase aktivasyonuna neden olarak apoptoz sürecini tetikler (Halliwell, 2007). Apoptozun gerçekleşmesinde ekstrinsik yol, intrinsik yol ve perforin granzim yolu olmak üzere 3 yol aktiftir. Aşağıdaki şekilde bu mekanizma gösterilmiştir (Şekil 1) (Elmore, 2007).



Şekil1:Apoptoz Yolakları (Elmore, 2007)

REAKTİF OKSİJEN TÜRLERİNİN İNFERTİLİTE ÜZERİNE ETKİSİ

Reaktif oksijen türlerinin, özellikle endojen olarak üretilen H_2O_2 nin sperm hareket ve kalitesini etkilediğine dair birçok çalışma bulunmaktadır. Oksidatif stres, endojen veya eksojen üretilen reaktif oksijen türlerinin vücut savunma sistemi tarafından uzaklaştırılmaması sonucu oluşan biyokimyasal yanıttır. Reaktif oksijen türleri vücudun fizyolojik olarak çalışmasında büyük öneme sahip olmakla birlikte; aşırı artmış reaktif oksijen türleri, inflamasyon ve oksidatif stres süreçleri, DNA hasarı, mitokondri hasarı, aşırı artmış lipid peroksidasyonu ve artmış protein yıkımına bunlarında sonucu olarak apoptozun tetiklenmesine neden olur. Fizyolojik koşullarda ROS ve antioksidan sistem arasında denge olduğunda ROS; akrozom oluşumunu, sperm hareketini ve tirozin fosforilasyonunu arttırdığı içinde ZP3 proteinine bağlanmayı ve spermle oosit in birleşmesini kolaylaştırır (Wagner, Cheng, & Ko, 2018).

Patolojik koşullarda, örneğin diyabette, glukoz otooksidasyonu hidroksil radikallerinin aşırı artışına ve aşırı artmış glikasyon son ürün artışına (AGE) artışına neden olur. İnfertilite ve diyabeti olan erkeklerde bu oran, diyabeti olmayan erkeklere göre anlamlı olarak daha fazla tespit edilmiştir. Artmış ROS üretimi, azalmış antioksidan kapasite oksidatif strese neden olur. Spermatazoa plazma membranında bol miktarda çoklu doymamış yağ asidi (PUFA) bulunduğu için de oksidatif stres arttığında lipid peroksidasyonunda aşırı bir artış meydana gelir. Bu şekilde mitokondriyal hasara ek olarak DNA hasarı gelişir ve sonuç olarak hücre apoptoza girer. Patolojik apoptoz ise yeni sperm oluşumunu azaltır, sperm motilitesini ve sperm kalitesini düşürür (Tian et al., 2020).

Diabetes Mellitus ve Erkek İnfertilitesi

Son yıllarda diyabetin bilinen komplikasyonlarının yanı sıra, erkek üreme sistemi üzerinde de olumsuz etkileri olabileceği endişesini doğrulayan çok fazla çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda diyabetin erkek üreme organlarında ve hormonal sistemde oluşturduğu hasarların kısırlığa yol açabileceği vurgulanmaktadır. (Aziz, Kamel, Mohamed, & Ahmed, 2018; Khosravi, Sedaghat, Baluchnejadmojarad, & Roghani, 2019; Omolaoye, Skosana, & du Plessis, 2018). 201 yılında yayınlanan bir klinik çalışma sonucunda tüp bebek tedavilerine başvuran erkek hastaların infertilite ile ilgili incelemelerinde diyabetin dikkate alınması gerekliliği vurgulanmıştır. (Niederberger, 2018).

Araştırmalara göre diyabet, erkeklerin üreme potansiyelini çeşitli şekillerde düşürüyor. Laboratuvar bulguları arasında hormonal düzensizlikler, DNA

hasarı, histopatolojik hasar, semen hacmi ve kalitesinde azalma, sperm sayısı ve hareketliliğinde azalma olduğu bildirilmiştir (Khosravi et al., 2019). Erkek bireylerde diyabetin klinik bulguları; Retrograd ejakülasyon, libido azalması ve erektil fonksiyonda meydana gelen sorunlar şeklinde özetlenebilir (Ebokaiwe et al., 2018; Johnson, Cheng, Tsou, & Kong, 2019; Khosravi et al., 2019). Glikoz ve/veya insülin hormonundaki dramatik değişiklikler, spermatogenik seri hücrelerin büyümesi üzerinde olumsuz bir etkiye sahiptir ve hiperglisemi, anormal geri bildirimlerle ve gonadotropin salgılayan hormon (GnRH) stimülasyonuna duyarlılığın azalmasıyla ilişkilendirilmiştir. Ayrıca diyabetin hipotalamus-hipofiz-testis eksenini değiştirerek testosteron, “luteinize edici hormon (LH)” ve “folikül uyarıcı hormon (FSH)” düzeylerini düşürdüğü gösterilmiştir (Ali, Alameri, Al Rumaidh, & Ethaib, 2022).

Üretilen “reaktif oksijen türevleri (ROS)” ve bunların birikmesinden kaynaklanan “oksidatif stres”in birçok hiperglisemi sorununun altında yatan nedenlerden biri olduğu bilinmektedir. Hücrelerde ROS birikiminin, programlanmış hücre ölümünün bir şekli olan “apoptosis” mekanizmasını aktive etmenin yanı sıra sperm hücreleri üzerinde zararlı etkisinin olduğunun altı çizilmiştir. Çalışmalar, diyabetin neden olduğu önemli histopatolojik hasarın infertiliteye ne kadar yol açabileceğini ve bu incelemelerde diyabetin testis dokusunda neden olduğu histolojik değişiklikler;

- Hücresel dejenerasyon,
- Atrofik tübüllerde ve apoptotik hücrelerde artış,
- Germinal epitel disfonksiyonubazal membranın kalınlaşması,
- İnterstisyel boşluğun genişlemesi
- Azalmış sperm sayısı,
- Vaskülarizasyon ve vakuolizasyon,
- Çok çekirdekli büyük hücrelerin görünümü,

Germinal epitel hücrelerinin tübül lümeninde ortaya çıkması olarak özetlenebilir (Aziz et al., 2018; El-Behery et al., 2019; Ersoy & Kizilay, 2018; Khosravi et al., 2019).

Tüm bu gerçekler göz önüne alındığında, dünya çapında yaygınlığının hızla arttığı bilinen diyabetin, erkeklerin doğurganlık potansiyeline hızlı şekilde etki edeceğini varsaymak mantıklıdır. Son yıllarda yapılan çalışmalar, diyabetin üreme kapasitesi üzerindeki olumsuz etkisini azaltmak amacıyla, diyabetin etkisiyle artan ROS’u ve ROS’ların neden olduğu apoptotik mekanizmayı inhibe etmeye odaklanmıştır.

Kaynaklar

- Ali, B. R., Alameri, A. N., Al Rumaidh, S., & Ethaib, S. (2022). Correlation between reproductive hormones levels and semen quality in patients with diabetes. *J Med Life*, *15*(12), 1507-1510. doi: 10.25122/jml-2022-0079
- Aschner, P. (2020). Insulin Therapy in Type 2 Diabetes. *Am J Ther*, *27*(1), e79-e90. doi: 10.1097/MJT.0000000000001088
- Assem, M., Sibenaller, Z., Agarwal, S., Al-Keilani, M. S., Alqudah, M. A., & Ryken, T. C. (2012). Enhancing diagnosis, prognosis, and therapeutic outcome prediction of gliomas using genomics. *OMICs*, *16*(3), 113-122. doi: 10.1089/omi.2011.0031
- Aziz, N. M., Kamel, M. Y., Mohamed, M. S., & Ahmed, S. M. (2018). Antioxidant, anti-inflammatory, and anti-apoptotic effects of zinc supplementation in testes of rats with experimentally induced diabetes. *Appl Physiol Nutr Metab*, *43*(10), 1010-1018. doi: 10.1139/apnm-2018-0070
- Borisov, V. B., Siletsky, S. A., Nastasi, M. R., & Forte, E. (2021). ROS Defense Systems and Terminal Oxidases in Bacteria. *Antioxidants (Basel)*, *10*(6). doi: 10.3390/antiox10060839
- Ebokaiwe, A. P., Ijomone, O. M., Osawe, S. O., Chukwu, C. J., Ejike, C., Zhang, G., & Wang, F. (2018). Alteration in sperm characteristics, endocrine balance and redox status in rats rendered diabetic by streptozotocin treatment: attenuating role of *Loranthus micranthus*. *Redox Rep*, *23*(1), 194-205. doi: 10.1080/13510002.2018.1540675
- El-Behery, E. I., El-Naseery, N. I., El-Ghazali, H. M., Elewa, Y. H. A., Mahdy, E. A. A., El-Hady, E., & Konsowa, M. M. H. (2019). The efficacy of chronic zinc oxide nanoparticles using on testicular damage in the streptozotocin-induced diabetic rat model. *Acta Histochem*, *121*(1), 84-93. doi: 10.1016/j.acthis.2018.10.010
- Elmore, S. (2007). Apoptosis: a review of programmed cell death. *Toxicol Pathol*, *35*(4), 495-516. doi: 10.1080/01926230701320337
- Ersoy, O., & Kizilay, G. (2018). Effects of fucoidan on diabetic rat testicular tissue. *Bio-tech Histochem*, *93*(4), 277-285. doi: 10.1080/10520295.2018.1434679
- Fang, W. H., Bonavida, V., Agrawal, D. K., & Thankam, F. G. (2023). Hyperlipidemia in tendon injury: chronicles of low-density lipoproteins. *Cell Tissue Res*. doi: 10.1007/s00441-023-03748-8
- Halliwell, B. (2007). Biochemistry of oxidative stress. *Biochem Soc Trans*, *35*(Pt 5), 1147-1150. doi: 10.1042/BST0351147
- Harris, M. J. (2016). We Need More Reports of Global Health Anesthesia Articles. *Anesthesiology*, *124*(2), 267-269. doi: 10.1097/ALN.0000000000000954
- IDF (2019). IDF Atlas 9th Edition.

- Ighodaro, O. M. (2018). Molecular pathways associated with oxidative stress in diabetes mellitus. *Biomed Pharmacother*, *108*, 656-662. doi: 10.1016/j.biopha.2018.09.058
- Johnson, A., Cheng, S. C., Tsou, D., & Kong, Z. L. (2019). Attenuation of reproductive dysfunction in diabetic male rats with timber cultured *Antrodia cinnamomea* ethanol extract. *Biomed Pharmacother*, *112*, 108684. doi: 10.1016/j.biopha.2019.108684
- Kay, J., Thadhani, E., Samson, L., & Engelward, B. (2019). Inflammation-induced DNA damage, mutations and cancer. *DNA Repair (Amst)*, *83*, 102673. doi: 10.1016/j.dnarep.2019.102673
- Khosravi, Z., Sedaghat, R., Baluchnejadmojarad, T., & Roghani, M. (2019). Diosgenin ameliorates testicular damage in streptozotocin-diabetic rats through attenuation of apoptosis, oxidative stress, and inflammation. *Int Immunopharmacol*, *70*, 37-46. doi: 10.1016/j.intimp.2019.01.047
- Liu, Z., Wang, Q., Qiu, W., Lyu, Y., Zhu, Z., Zhao, X., & Zhu, W. H. (2022). AIE-active luminogens as highly efficient free-radical ROS photogenerator for image-guided photodynamic therapy. *Chem Sci*, *13*(12), 3599-3608. doi: 10.1039/d2sc00067a
- Maahs, D. M., West, N. A., Lawrence, J. M., & Mayer-Davis, E. J. (2010). Epidemiology of type 1 diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am*, *39*(3), 481-497. doi: 10.1016/j.ecl.2010.05.011
- Matkovic, B., Varga, S. I., Szabo, L., & Witas, H. (1982). The effect of diabetes on the activities of the peroxide metabolism enzymes. *Horm Metab Res*, *14*(2), 77-79. doi: 10.1055/s-2007-1018928
- Niederberger, C. (2018). Re: Risk of Diabetes According to Male Factor Infertility: A Register-Based Cohort Study. *J Urol*, *199*(2), 330. doi: 10.1016/j.juro.2017.11.029
- Norbury, C. J., & Hickson, I. D. (2001). Cellular responses to DNA damage. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, *41*, 367-401. doi: 10.1146/annurev.pharmtox.41.1.367
- Omolaoye, T. S., Skosana, B. T., & du Plessis, S. S. (2018). Diabetes mellitus- induction: Effect of different streptozotocin doses on male reproductive parameters. *Acta Histochem*, *120*(2), 103-109. doi: 10.1016/j.acthis.2017.12.005
- Paoletti, R., Bolego, C., Poli, A., & Cignarella, A. (2006). Metabolic syndrome, inflammation and atherosclerosis. *Vasc Health Risk Manag*, *2*(2), 145-152. doi: 10.2147/vhrm.2006.2.2.145
- Prasad, S., Gupta, S. C., & Tyagi, A. K. (2017). Reactive oxygen species (ROS) and cancer: Role of antioxidative nutraceuticals. *Cancer Lett*, *387*, 95-105. doi: 10.1016/j.canlet.2016.03.042

- Raut, S. K., & Khullar, M. (2023). Oxidative stress in metabolic diseases: current scenario and therapeutic relevance. *Mol Cell Biochem*, 478(1), 185-196. doi: 10.1007/s11010-022-04496-z
- Tian, Y., Song, W., Xu, D., Chen, X., Li, X., & Zhao, Y. (2020). Autophagy Induced by ROS Aggravates Testis Oxidative Damage in Diabetes via Breaking the Feedforward Loop Linking p62 and Nrf2. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 7156579. doi: 10.1155/2020/7156579
- Tonnies, T., Rathmann, W., Hoyer, A., Brinks, R., & Kuss, O. (2021). Quantifying the underestimation of projected global diabetes prevalence by the International Diabetes Federation (IDF) Diabetes Atlas. *BMJ Open Diabetes Res Care*, 9(1). doi: 10.1136/bmjdr-2021-002122
- Wagner, H., Cheng, J. W., & Ko, E. Y. (2018). Role of reactive oxygen species in male infertility: An updated review of literature. *Arab J Urol*, 16(1), 35-43. doi: 10.1016/j.aju.2017.11.001
- WHO. (2016). Global Reports.
- Yang, S., & Lian, G. (2020). ROS and diseases: role in metabolism and energy supply. *Mol Cell Biochem*, 467(1-2), 1-12. doi: 10.1007/s11010-019-03667-9
- Zhang, P., Li, T., Wu, X., Nice, E. C., Huang, C., & Zhang, Y. (2020). Oxidative stress and diabetes: antioxidative strategies. *Front Med*, 14(5), 583-600. doi: 10.1007/s11684-019-0729-1
- Zorov, D. B., Juhaszova, M., & Sollott, S. J. (2014). Mitochondrial reactive oxygen species (ROS) and ROS-induced ROS release. *Physiol Rev*, 94(3), 909-950. doi: 10.1152/physrev.00026.2013