

## Enfermedades autoinmunes y su relación con la fertilidad masculina

### Autoimmune diseases and their relation with male fertility

Valentina Velásquez Rivera<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-8382-8449>

Walter D. Cardona Maya<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0003-0062-6444>

<sup>1</sup>Universidad de Antioquia, Facultad de Medicina, Departamento de Microbiología y Parasitología, Grupo de Reproducción. Medellín, Colombia.

\*Autor para la correspondencia: [wdario.cardona@udea.edu.co](mailto:wdario.cardona@udea.edu.co)

#### RESUMEN

**Introducción:** Las enfermedades autoinmunes ocurren cuando el sistema inmune falla en el reconocimiento propio, y en algunas ocasiones estas alteraciones repercuten negativamente sobre la fertilidad masculina.

**Objetivo:** Analizar como algunas enfermedades autoinmunes y sus tratamientos afectan la fertilidad masculina.

**Métodos:** Se realizó una revisión sistemática de la literatura, en las bases de datos *PubMed* y *SciELO*, buscando artículos publicados desde el año 2000 sobre enfermedades autoinmunes y parámetros seminales. Se incluyeron 27 artículos sobre diabetes mellitus, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple y artritis reumatoide.

**Conclusiones:** Las enfermedades autoinmunes que alteran el perfil endocrino, aumentan el estrés oxidativo, producen disfunción sexual, alteran los parámetros seminales y aumentan la producción de anticuerpos antiespermatozoides. Estas enfermedades y su tratamiento influyen negativamente en la sexualidad y la fertilidad de los pacientes, tanto desde el punto de vista fisiológico como psicológico, por lo que la reproducción pasaría a un segundo plano en estos casos. Es necesario estudiarlas con un enfoque multidisciplinario para garantizar a los pacientes una mejor calidad de vida, y se puedan buscar alternativas de tratamiento que no afecten la fertilidad de las parejas que desean tener descendencia.

**Palabras clave:** enfermedades autoinmunes; espermatozoides; fertilidad humana.

## ABSTRACT

**Introduction:** Autoimmune disease occur when the immune system fails in its own recognition, and sometimes these alterations negatively impact in male fertility.

**Objective:** Analyze how some autoimmune diseases and their treatments affect male fertility.

**Methods:** It was conducted a systematic review of literature in *PubMed* and *SciELO* databases, looking for articles published since 2000 on autoimmune diseases and seminal parameters. 27 articles on diabetes mellitus, systemic lupus erythematosus, multiple sclerosis and reumathoide arthritis were included.

**Conclusions:** The autoimmune diseases that alter the endocrine profile increase the oxidative stress, produce sexual dysfunction, affect the seminal parameters and increase the production of anti-sperm antibodies. These diseases and their treatment negatively impact in sexuality and fertility of the patients from the physiological and psychological point of view, so reproduction will be in a second level in these cases. It is needed to study these diseases with a multidisciplinary approach to guarantee a better life quality to patients, and that can be find treatment alternatives which won't affect the fertility of couples that want to have descendants.

**Keywords:** autoimmune diseases; sperm; human fertility.

Recibido: 14/04/2020

Aprobado: 09/05/2020

## Introducción

La principal función del sistema inmunológico es la defensa del organismo mediante el reconocimiento de los antígenos. Sin embargo, puede fallar por una inapropiada respuesta (inmunodeficiencia), por errores en el reconocimiento de lo propio (autoinmunidad) o por una excesiva respuesta (hipersensibilidad).<sup>(1)</sup>

Particularmente durante las enfermedades, el sistema inmune presenta alteraciones en las cuales reconoce las moléculas propias del organismo, tanto de manera específica como generalizada. En el primer caso, como ocurre en la diabetes mellitus tipo 1 (DM1), las células autoinmunes generan alta cantidad de radicales libres<sup>(2)</sup> que afectan las células beta

del páncreas, productoras de insulina. Mientras que, en el segundo caso, la respuesta está dirigida contra un sistema de órganos, como el sistema nervioso central en el caso de la esclerosis múltiple (EM),<sup>(3)</sup> el tejido conectivo en la artritis reumatoide (AR)<sup>(4)</sup> o contra múltiples sistemas como en el lupus eritematoso sistémico (LES).<sup>(3)</sup>

El 8,5 % de la población adulta mundial padece DM 1,<sup>(5)</sup> una enfermedad metabólica crónica caracterizada por un estado de hiperglicemia.<sup>(6)</sup> En hombres se ha demostrado que es un factor de riesgo para la infertilidad<sup>(7)</sup> que causa disfunción eréctil, problemas de la eyaculación y disminución de la libido, complicaciones que se producen debido a daños vasculares y neuronales.<sup>(8)</sup>

De otro lado la esclerosis múltiple, afecta a más de dos millones de personas en el mundo, consiste en la desmielinización de los axones, que provoca lesiones en la sustancia blanca de todo el sistema nervioso central.<sup>(9)</sup> En el curso de la enfermedad, puede alterarse el eje hipotálamo-hipófisis-gonadal,<sup>(10)</sup> que interfiere con la producción de hormonas gonadales y la función reproductiva.<sup>(11)</sup> Se ha evidenciado disminución de testosterona en el suero sanguíneo, que afecta la producción de espermatozoides, la disminución de la libido y la competencia sexual.<sup>(12)</sup>

En el mismo sentido, la artritis reumatoide, es una alteración que afecta a 1 % de la población humana. Se caracteriza por una alteración del líquido sinovial y del tejido conectivo en las articulaciones,<sup>(4)</sup> la cual se ha asociado con la disminución de la testosterona sérica, que ocasiona disfunción sexual.<sup>(13)</sup>

Finalmente, en el mundo se estima que existen cerca de cinco millones de personas con lupus eritematoso sistémico (LES).<sup>(14)</sup> Es una enfermedad que afecta múltiples sistemas y es una de las causas de infertilidad, ya que induce daño en los túbulos seminíferos, y ocasiona alteraciones espermáticas y disminución del volumen testicular.<sup>(15)</sup>

Por lo tanto, el objetivo de esta revisión sistemática de la literatura fue analizar como algunas enfermedades autoinmunes y sus tratamientos afectan la fertilidad masculina.

## Métodos

Se realizó una revisión sistemática de la literatura, sobre algunas de las enfermedades autoinmunes y su influencia sobre la reproducción masculina, por medio de la búsqueda de artículos publicados desde el año 2000 hasta el 2019, en las bases de datos *Pubmed* y *SciELO*. Se utilizaron las siguiente palabras clave: *Systemic lupus erythematosus*,

*diabetes mellitus, rheumatoid arthritis, multiple sclerosis, sperm, fertility y human.* Se excluyeron los estudios en modelos animales y los que no evaluaran las enfermedades autoinmunes seleccionadas. Finalmente, las referencias de cada artículo fueron analizadas con el propósito de ampliar la información a analizar.

## Resultados

La búsqueda inicial en las bases de datos arrojó 328 resultados en *PubMed* y 527 en *SciELO*. Se descartaron 760 artículos duplicados, sin relación con la influencia de enfermedades autoinmunes como DM1, EM, AR y LES sobre los parámetros seminales y la reproducción masculina y los artículos fuera del rango de tiempo propuesto. Finalmente se analizaron 27 artículos: 19 sobre DM1, 6 sobre LES, uno sobre EM y otro sobre AR. Un artículo evaluó simultáneamente dos enfermedades.

### Diabetes mellitus tipo 1

Los parámetros seminales estuvieron por encima de los límites inferiores de referencia indicados como normales por la Organización Mundial de la Salud, sin diferencias entre los pacientes diabéticos y los controles en la mayoría de los estudios.<sup>(16,17,18,19,20,21,22,23,24)</sup> Otros estudios evidencian en los diabéticos menor movilidad progresiva y morfología normal,<sup>(25,26,27,28,29,30,31)</sup> mayor fragmentación del ADN,<sup>(17,18,19,20,22,25,26,27,28,29,30)</sup> mayor concentración de especies reactivas de oxígeno,<sup>(19,20,23,26,28,32)</sup> mayor alteración del potencial de la membrana mitocondrial<sup>(17)</sup> y más alteraciones morfológicas durante la ecografía del epidídimo<sup>(29,31,32,33)</sup> (Tabla 1).

Los trastornos endocrinos tienen un mecanismo por el cual se disminuye la calidad espermática,<sup>(34)</sup> los pacientes con DM1 presentan mayor concentración de testosterona y hormona luteinizante (LH).<sup>(35)</sup> Sin embargo, la falta de insulina lleva a inhibir algunos procesos fisiológicos como la reproducción, disminuye la hormona folículo estimulante (FSH) y la hormona luteinizante, ambas hormonas encargadas de regular la espermatogénesis.<sup>(36,37)</sup> En una investigación sobre el eje hipotálamo-hipófisis-gonadal, se administró la hormona liberadora de gonadotropina y al evaluar la respuesta a esa hormona, se concluyó que los hombres diabéticos tuvieron una menor respuesta<sup>(16)</sup> (Tabla 1).

**Tabla 1 - Diabetes mellitus tipo 1 y alteraciones en la fertilidad masculina**

Autores	Año	Población de estudio	Resultados
Perfil endocrino			
<i>Baccetti B, y otros</i> <sup>(16)</sup>	2002	22 pacientes diabéticos y 24 controles.	La respuesta de LH y FSH a la hormona liberadora de gonadotropina y la movilidad espermática fueron menores en los hombres diabéticos. Mayor inmadurez y apoptosis espermática en pacientes.
Peroxidación lipídica			
<i>Mallidis C, y otros</i> <sup>(17)</sup>	2009	13 pacientes con DM1 y 9 controles.	Mayor concentración de carboximetil-lisina en los controles.
<i>Mallidis C y otros</i> <sup>(18)</sup>	2009	12 pacientes con DM1 y 4 controles.	Alteraciones en genes involucrados en la respuesta al estrés oxidativo, metabolismo, replicación y reparación del ADN.
<i>Agbaje y otros</i> <sup>(19)</sup>	2008	11 pacientes con DM1 y 12 controles.	Mayor fragmentación del ADN y mayores concentraciones de 8-oxo-2'-desoxiguanosina en pacientes.
<i>Amiri I y otros</i> <sup>(20)</sup>	2011	17 pacientes con DM1, 15 con DM2 y 35 controles.	Niveles de nitratos/nitrito y 8-oxo-2'-desoxiguanosina aumentados en pacientes.
<i>Mallidis C y otros</i> <sup>(21)</sup>	2007	14 pacientes con DM1, 7 con DM2 y 31 controles.	Mayor cantidad de RAGE en diabéticos.
<i>Karimi J y otros</i> <sup>(22)</sup>	2011	17 pacientes con DM1, 15 con DM2 y 35 controles.	Niveles de AGE y peroxidación lipídica aumentados y menor capacidad antioxidante en pacientes diabéticos.
<i>Karimi J y otros</i> <sup>(23)</sup>	2012	17 pacientes con DM1, 15 con DM2 y 35 controles.	Niveles de RAGE y fragmentación del ADN mayor en diabéticos.
<i>Kriegel TM y otros</i> <sup>(25)</sup>	2009	2 pacientes con DM1, 2 pacientes obesos, 5 controles.	8 diferentes proteínas aumentadas en DM1, incluyendo la proteína inducible por prolactina, anexina 1, ferritina mitocondrial y semenogelina.
<i>Paasch U y otros</i> <sup>(26)</sup>	2011	8 pacientes con DM1, 7 con DM2, 13 pacientes obesos sin DM y 21 controles.	Correlación positiva entre las tres enfermedades metabólicas y las concentraciones de semenogelin-1, clusterina y lactotransferrina.
<i>Roessner C y otros</i> <sup>(27)</sup>	2012	13 pacientes con DM1 y 14 con DM2 y 18 controles.	La interrupción del potencial de membrana mitocondrial aumentada en DM1 y DM2.
Reproducción asistida			
<i>Mulholland J y otros</i> <sup>(28)</sup>	2011	18 hombres con Diabetes.	Tasas de FIV e ICSI menor en diabéticos.
Disfunción sexual			
<i>Fedder J y otros</i> <sup>(43)</sup>	2013	27 pacientes con DM y 18 controles.	34,6 % de diabéticos con más de 20 años de diagnóstico presentan eyaculación

			retrograda.
Ecografía del epidídimo			
<i>La Vignera S y otros</i> <sup>(29)</sup>	2015	32 pacientes con DM1 y 20 controles.	Menor movilidad espermática, función mitocondrial anormal y diámetros mayores post-eyaculatorios del epidídimo en pacientes.
<i>La Vignera S y otros</i> <sup>(32)</sup>	2009	17 pacientes con DM2, 2 con DM1 y 1 con diabetes autoinmune latente en adultos.	Los pacientes con mejor hemoglobina glicada, menor tiempo de duración de la enfermedad y vaciamiento vesicular normal después de eyacular, tuvieron menor concentración de especies reactivas de oxígeno.
<i>La Vignera S y otros</i> <sup>(33)</sup>	2009	110 pacientes con DM.	El 16 % de los pacientes presentan disfunción eréctil y/o volumen testicular disminuido, el 45 % y el 24 % volumen prostático y grosor de las vesículas seminales aumentados, y el 34 % con evidencia microbiológica.
Citoquinas			
<i>Lu X y otros</i> <sup>(30)</sup>	2017	30 pacientes con DM1 y 30 controles.	Aumento de IL-17 e IL-18 en pacientes con DM1.
Parámetros seminales			
<i>Agbaje I y otros</i> <sup>(24)</sup>	2007	27 pacientes con DM1 y 29 controles.	Volumen seminal menor en hombres diabéticos y mayor fragmentación de ADN.
<i>Condorelli RA y otros</i> <sup>(31)</sup>	2018	38 pacientes con DM1, 55 con DM2 y 100 controles.	DM1 y DM2 presenta mayor concentración de leucocitos, especies reactivas de oxígeno, fragmentación del ADN, lipoperoxidación, LH y menor viabilidad y testosterona total disminuida.

Los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 presentan mayor concentración de productos finales de la glicación y de su receptor,<sup>(17,22)</sup> relacionados con mayor estrés oxidativo, daño en el ADN,<sup>(17,21,22,23,28)</sup> además de un aumento del nucleósido de ADN oxidado 8-oxo-2'-desoxiguanosina en los pacientes.<sup>(19,21)</sup>

Por otra parte, los pacientes diabéticos presentan una alteración de los genes asociados a la replicación, reparación del ADN y respuesta al estrés oxidativo,<sup>(18)</sup> y se ha detectado que existen alrededor de 12 proteínas aumentadas en los espermatozoides de pacientes diabéticos<sup>(25,26)</sup> dentro de las cuales se encuentran proteínas del complejo *Eppin* (SEGM-1, clusterina y lactotransferrina),<sup>(26)</sup> que aumentan el estrés oxidativo y la fragmentación del ADN.<sup>(25,26)</sup>

Los trastornos eyaculatorios se han relacionado como una complicación de la diabetes,<sup>(38)</sup> debido a una neuropatía que deteriora los nervios que controlan el esfínter uretral.<sup>(39)</sup> La disfunción eréctil es tres veces más frecuente en hombres con

diabetes<sup>(8)</sup> debido a que los estados prolongados de hiperglicemia llevan a una disfunción endotelial y causan una relajación del músculo liso e incorrecta erección del pene,<sup>(8,37,40,41)</sup> el 50 – 75 % de los pacientes presentan complicaciones como eyaculación precoz, disminución de la libido y eyaculación retrograda.<sup>(37,42,43)</sup>

En biopsias testiculares se observan capilares testiculares y endotelios linfáticos con anomalías relacionadas con interrupción en la espermatogénesis y aumento de la densidad vascular que podrían conducir a una mayor temperatura escrotal y causar la apoptosis de células germinales.<sup>(44)</sup> Se evidencia que los pacientes con DM1, tienen mayor volumen del epidídimo<sup>(29,31)</sup> y mayor grosor de las vesículas seminales, lo que indica un vaciamiento vesicular alterado, que aumenta la concentración de especies reactivas de oxígeno.<sup>(32,33)</sup>

El aumento de glucosa sérica induce una alta secreción de IL17 e IL18, que causa disminución en la calidad seminal, aumento en la fragmentación del ADN,<sup>(30)</sup> alteraciones relacionadas con una fertilidad masculina disminuida, mayores tasas de abortos espontáneos y peores resultados durante las técnicas de reproducción asistida, como son la inseminación intrauterina, la fecundación *in vitro* (FIV) o la inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI).<sup>(45)</sup> Mulholland y otros realizaron un estudio retrospectivo y encontraron que las tasas de fecundación no variaban significativamente entre diabéticos (FIV: 68 % e ICSI: 62 %) y no diabéticos (FIV: 70 % e ICSI: 71 %), aunque fueron algo mejores en los que no padecían diabetes.<sup>(28)</sup>

### Esclerosis múltiple

Los pacientes con esclerosis múltiple (EM), tienen niveles basales de LH, FSH y testosterona significativamente más bajos, pero la globulina fijadora de hormonas sexuales, por el contrario, es mayor y la función del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal se encuentra alterada. Estas alteraciones se correlacionan con la progresión de la enfermedad, y la hormona liberadora de gonadotropina no produce ningún aumento en los niveles de LH y FSH en los pacientes con EM en comparación con los controles. El análisis seminal presentó menos concentración, movilidad y morfología de las células espermáticas en pacientes con EM.<sup>(46)</sup>

Además, la disfunción sexual es un problema común entre los pacientes con esclerosis múltiple, 30 - 70 % presenta disminución de la libido; 39 % disfunción eréctil; 50 - 85 % capacidad orgásmica reducida, 50 % eyaculación precoz y

eyaculación retrograda y 50 % ausencia de eyaculación o eyaculación retardada.<sup>(47,48)</sup> Debido a la disminución de testosterona o al deterioro de las vías de la médula espinal que compromete los segmentos espinales sacrosomales se afecta también la erección del pene<sup>(47)</sup> y la producción de espermatozoides.<sup>(48)</sup>

En una revisión de *Cavalla P* se plantea que el tratamiento utilizado para la esclerosis múltiple puede ser también causa del daño en la función sexual masculina. La imipramina y amitriptilina, pueden inhibir el sistema nervioso parasimpático e interferir con la eyaculación; la mitoxantroma, vincristina, vinblastina y prednisona, causan azoospermia transitoria. La ciclofosfamida causa una disfunción gonadal severa y azoospermia en 50 - 90 % de los pacientes.<sup>(48)</sup>

### **Artritis reumatoide**

La artritis reumatoide (AR) tiene en su patogénesis la producción de alteraciones en las articulaciones,<sup>(4)</sup> afecta la fertilidad masculina debido al dolor articular durante los movimientos realizados en las relaciones sexuales, produce anticuerpos anti espermatozoides en 42 % de los pacientes,<sup>(5)</sup> que son responsables de 10 - 30 % de los casos de infertilidad debido a que generalmente afectan la movilidad y el transporte de los espermatozoides a través del tracto reproductivo femenino.<sup>(49)</sup> La AR altera también el perfil endocrino por un aumento de LH y FSH, disminuye la libido, produce disfunción eréctil y escasez en la eyaculación.<sup>(50)</sup>

Finalmente, el tratamiento con metrotexate causa oligospermia, tiene acción mutagénica, afecta las células germinales e induce la producción de espermatozoides cromosómicamente anormales. Sin embargo, los efectos son reversibles, por lo que se recomienda en casos masculinos, esperar tres meses para que pase un ciclo completo de la gametogénesis antes de iniciar el tratamiento para intentar concebir un hijo.<sup>(51)</sup>

### **Lupus eritematoso sistémico**

Los pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) presentan un menor tamaño testicular<sup>(52,53)</sup> lo que puede deberse a la temprana aparición de la enfermedad, antes del completo desarrollo y crecimiento de los testículos,<sup>(54)</sup> o por la baja concentración de testosterona (Tabla 2).<sup>(49,53,54,55)</sup>



**Tabla 2 - Lupus eritematoso sistémico y alteraciones en la fertilidad masculina**

Autores	Año	Población de estudio	Resultados
Función gonadal			
Soares PMF y otros <sup>(52)</sup>	2007	35 hombres con LES y 35 controles.	Menor tamaño testicular, menor concentración, volumen y morfología espermática normal y además de anticuerpos anti espermatozoides en el 40 % de los casos.
Almeida da Silva CA y otros <sup>(53)</sup>	2009	25 hombres con LES y 8 controles.	Mayor disfunción sexual, atrofia testicular, FSH y LH aumentadas, anormalidades espermáticas y menor número de embarazos en pacientes.
Vecchi AP y otros <sup>(54)</sup>	2010	25 pacientes con LES 25 controles.	Menor tamaño del pene y de los testículos, FSH alto y testosterona bajo y presencia de oligo/azoospermia en pacientes.
Rabelo-Junior CN y otros <sup>(55)</sup>	2013	10 pacientes con LES asociada a SAF y 20 controles.	Disminución de movilidad, concentración, morfología normal, y mayor frecuencia de disfunción eréctil en pacientes tratados con ciclofosfamida.
Suehiro RM y otros <sup>(58)</sup>	2008	34 hombres con LES.	8 pacientes tenían inhibina B sérica baja con FSH y LH aumentada.
Tiseo BC y otros <sup>(59)</sup>	2019	28 hombres con LES y 34 controles.	Parámetros seminales similares entre ambos grupos, y pacientes con LES presentan mayor fragmentación del ADN.

SAF = síndrome antifosfolípido.

El tratamiento con ciclofosfamida<sup>(56)</sup> se relacionó con un deterioro en la espermatogénesis, azoospermia transitoria,<sup>(57)</sup> malformaciones en el aparato reproductivo, anormalidades en los parámetros seminales,<sup>(54,55,58)</sup> inhibina B disminuida, además de LH y FSH séricas aumentada.<sup>(58)</sup>

El deterioro de la función testicular se ha asociado a una lesión inmunopatológica. El 42 % de los pacientes con LES presenta anticuerpos anti espermatozoides en suero, plasma seminal y en la superficie de los espermatozoides que trae como consecuencia su inmovilización y aglutinación, lo que impide su interacción con el oocito.<sup>(49)</sup>

Otros problemas asociados con LES son la disfunción eréctil en 20 % de los pacientes, el volumen testicular disminuido en 36 % y 48 % de los pacientes presenta problemas en la calidad seminal debido a la disfunción provocada en las células de Sertoli.<sup>(50,59)</sup> Además, esta enfermedad se ha asociado con aneuploidías, especialmente en pacientes con la espermatogénesis comprometida.<sup>(50)</sup>

## Conclusiones

Las enfermedades autoinmunes y sus tratamientos, tienen una influencia negativa en la sexualidad y la fertilidad de los pacientes, tanto desde el punto de vista fisiológico, como psicológico, por lo que la reproducción pasaría a un segundo plano para quienes las padecen. Sin embargo, cada enfermedad es diferente, por lo que es necesario estudiarlas multidisciplinariamente para garantizar que los pacientes tengan mejor calidad de vida, y se puedan buscar alternativas de tratamiento que no afecten la fertilidad de aquellas parejas que desean tener descendencia.

## Referencias bibliográficas

1. Moreno-Rodríguez J. Respuesta inmune y mecanismos de autoinmunidad. México: Noriega UTEHA; 1996. p. 15-26.
2. Olvera-Granados CP, Leo-Amador GE, Hernández-Montiel HL. Páncreas y células beta: mecanismos de diferenciación, morfogénesis y especificación celular endocrina. ¿Regeneración?. Boletín Médico del Hospital Infantil de México [Internet]. 2008 [citado 20/10/2017];65(4):306-24. Disponible en: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1665-11462008000400009](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-11462008000400009)
3. Kokuina E. De la autoinmunidad a las enfermedades autoinmunes. Rev Cubana Med [Internet]. 2001 [citado 20/10/2017];40(1):36-44. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75232001000100006](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232001000100006)
4. Tobón S, Cadena J, San Pedro EM, Alpi, SV, Anaya JM. Evaluación de la calidad de vida en pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide. International Journal of Psychology and Psychological Therapy [Internet]. 2005 [citado 20/10/2017];5(1):47-61. Disponible en: <https://www.ijpsy.com/volumen5/num1/109/evaluacin-de-la-calidad-de-vida-en-pacientes-ES.pdf>
5. Informe mundial sobre la diabetes [Internet]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2016 [citado 11/07/2018]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/254649?locale-attribute=es&>

6. Vlad I, Popa AR. Epidemiology of diabetes mellitus: a current review. Romanian Journal of Diabetes Nutrition and Metabolic Diseases [Internet]. 2012 [citado 11/07/2018];19(4):433-40. Disponible en: [https://content.sciendo.com/configurable/contentpage/journals\\$002frjdnmd\\$002f19\\$002f4\\$002farticle-p433.xml](https://content.sciendo.com/configurable/contentpage/journals$002frjdnmd$002f19$002f4$002farticle-p433.xml)
7. Dinulovic D, Radonjic G. Diabetes mellitus/male infertility. Archives of Andrology [Internet]. 1990 [citado 11/07/2018];25(3):277-93. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/01485019008987617>
8. Kizilay, F, Gali HE, Serefoglu EC. Diabetes and sexuality. Sex Med Rev [Internet]. 2017 [citado 11/07/2018];5(1):45-51. Disponible en [https://www.smr.jsexmed.org/article/S2050-0521\(16\)30028-2/fulltext](https://www.smr.jsexmed.org/article/S2050-0521(16)30028-2/fulltext)
9. Fernández Fernández O, Fernández Sánchez VE. Esclerosis múltiple. Concepto. Etiopatogenia. Fisiopatología. Manifestaciones clínicas. Investigaciones paraclínicas. Diagnóstico. Historia natural. Programa de Formación Médica Continuada Acreditado [Internet]. 2007 [citado 11/07/2018];9(76):4867-77. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=2273426>
10. Reichlin S. 1999. Neuroendocrine Consequence of Systemic Inflammation. Nutrition and Immune Function [Internet]. Washington, D.C.: National Academy Press; 1999 [citado 11/07/2018]; p. 391-407. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK230972/>
11. Rivier C, Riverst S. Effect of Stress on the Activity of the Hypothalamic-Pituitary-Gonadal Axis: Peripheral and Central Mechanisms. Biol Reprod [Internet]. 1991 [citado 11/07/2018];45(4):523-32. Disponible en: <https://academic.oup.com/biolreprod/article/45/4/523/2762983>
12. Dewis ME, Thornton NG. Sexual Dysfunction in Multiple Sclerosis. J Neurosci Nurs [Internet]. 1989 [citado 11/07/2018];21(3):175-9. Disponible en: [https://journals.lww.com/jnnonline/Abstract/1989/06000/Sexual\\_Dysfunction\\_in\\_Multiple\\_Sclerosis.7.aspx](https://journals.lww.com/jnnonline/Abstract/1989/06000/Sexual_Dysfunction_in_Multiple_Sclerosis.7.aspx)
13. Ostenses M. New insights into sexual functioning and fertility in rheumatic diseases. Best Pract Res Clin Rheumatol [Internet]. 2004 [citado 11/07/2018];18(2):219-32. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1521694204000142>
14. Pons Estel GJ, Alarcón GS, Scofield L, Reinlib L, Cooper GS. Understanding the epidemiology and progression of systemic lupus erythematosus. Semin Arthritis Rheum

- [Internet]. 2010 [citado 11/07/2018];39(4):257-68. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2813992/pdf/nihms104220.pdf>
15. Vinaccia S, Quiceno JM, Zapata C, Abad L, Pineda R, Anaya JM. Calidad de vida en pacientes con lupus eritematoso sistémico. Revista Colombiana de Psicología [Internet]. 2006 [citado 11/07/2018];15:57-65. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/804/80401507.pdf>
16. Baccetti B, La Marca A, Piomboni P, Capitani S, Bruni E, Petraglia F, De Leo V. Insulin-dependent diabetes in men is associated with hypothalamo-pituitary derangement and with impairment in semen quality. Hum Reprod [Internet]. 2002 [citado 11/07/2018];17(10):267-37. Disponible en: <https://academic.oup.com/humrep/article/17/10/2673/607757>
17. Mallidis C, Agbaje IM, Rogers DA, Glenn JV, Pringle R, Atkinson AB et al., Advanced glycation end products accumulate in the reproductive tract of men with diabetes. Int J Androl [Internet]. 2009 Aug [citado 11/07/2018];32(4):295-305. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2605.2007.00849.x>
18. Mallidis C, Agbaje I, O'Neill J, McClure N. The influence of type 1 diabetes mellitus on spermatogenic gene expression. Fertil Steril [Internet]. 2009 [citado 11/07/2018];92(6):2085-87. Disponible en: [https://www.fertstert.org/article/S0015-0282\(09\)01298-9/fulltext](https://www.fertstert.org/article/S0015-0282(09)01298-9/fulltext)
19. Agbaje IM, McVicar CM, Schock BC, McClure N, Atkinson AB, Rogers D, Lewis SEM. Increased concentrations of the oxidative DNA adduct 7, 8-dihydro-8-oxo-2-deoxyguanosine in the germ-line of men with type 1 diabetes. Reprod Biomed Online [Internet]. 2008 [citado 11/07/2018];16(3):401-9. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1472648310606025>
20. Amiri I, Karimi J, Piri H, Goodarzi MT, Tavilani H, Khodadadi I, Ghorbani M. Association between nitric oxide and 8-hydroxydeoxyguanosine levels in semen of diabetic men. Syst Biol Reprod Med [Internet]. 2011 [citado 11/07/2018];57(6):292-5. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/19396368.2011.621508>
21. Mallidis C, Agbaje I, Rogers D, Glenn J, McCullough S, Atkinson AB, et al. Distribution of the receptor for advanced glycation end products in the human male reproductive tract: prevalence in men with diabetes mellitus. Hum Reprod [Internet]. 2007 [citado 11/07/2018];22(8):2169-77. Disponible en: <https://academic.oup.com/humrep/article/22/8/2169/645978>

22. Karimi J, Goodarzi MT, Tavailani H, Khodadadi I, Amiri I. (2011). Relationship between advanced glycation end products and increased lipid peroxidation in semen of diabetic men. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2011 [citado 11/07/2018];91(1):61-6. Disponible en: [https://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/article/S0168-8227\(10\)00493-6/fulltext](https://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/article/S0168-8227(10)00493-6/fulltext)
23. Karimi J, Goodarzi MT, Tavailani H, Khodadadi I, Amiri I. Increased receptor for advanced glycation end products in spermatozoa of diabetic men and its association with sperm nuclear DNA fragmentation. *Andrologia*. 2012;44(Suppl 1):280-6. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1439-0272.2011.01178.x>
24. Agbaje I, Rogers DA, McVicar CM, McClure N, Atkinson AB, Mallidis C, Lewis SEM. Insulin dependant diabetes mellitus: implications for male reproductive function. *Human Reproduction* [Internet]. 20017 [citado 11/07/2018];22(7):1871-7. Disponible en: <https://academic.oup.com/humrep/article/22/7/1871/2356821>
25. Kriegel TM, Heidenreich F, Kettner K, Pursche T, Hoflack B, Grunewald S, Paasch U. Identification of diabetes-and obesity-associated proteomic changes in human spermatozoa by difference gel electrophoresis. *Reprod Biomed Online* [Internet]. 2009 [citado 11/07/2018];19(5):660-70. Disponible en: [https://www.rbmojournal.com/article/S1472-6483\(09\)00065-0/fulltext](https://www.rbmojournal.com/article/S1472-6483(09)00065-0/fulltext)
26. Paasch U, Heidenreich F, Pursche T, Kuhlisch E, Kettner K, Grunewald S, Kriegel TM. Identification of increased amounts of eppin protein complex components in sperm cells of diabetic and obese individuals by difference gel electrophoresis. *Mol Cell Proteomics* [Internet]. 2011 [citado 11/07/2018];10(8):110-87. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3149092/>
27. Roessner C, Paasch U, Kratzsch J, Glander HJ, Grunewald S. Sperm apoptosis signalling in diabetic men. *Reprod Biomed Online* [Internet]. 2012 [citado 11/07/2018];25(3):292-9. Disponible en: [https://www.rbmojournal.com/article/S1472-6483\(12\)00346-X/fulltext](https://www.rbmojournal.com/article/S1472-6483(12)00346-X/fulltext)
28. Mulholland J, Mallidis C, Agbaje I, McClure N. Male diabetes mellitus and assisted reproduction treatment outcome. *Reprod Biomed Online* [Internet]. 2011 [citado 11/07/2018];22(2):215-9. Disponible en: [https://www.rbmojournal.com/article/S1472-6483\(10\)00652-8/fulltext](https://www.rbmojournal.com/article/S1472-6483(10)00652-8/fulltext)

29. La Vignera S, Condorelli RA, Di Mauro M, Lo Presti D, Mongioì LM, Russo G, Calogero AE. Reproductive function in male patients with type 1 diabetes mellitus. *Andrology*. 2015;3(6):1082-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/andr.12097>
30. Lu X, Huang Y, Zhang H, Zhao J. Effect of diabetes mellitus on the quality and cytokine content of human semen. *J Reprod Immunol* [Internet]. 2017 [citado 11/07/2018];123:1-2. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0165037817301547?via%3Dihub>
31. Condorelli RA, La Vignera S, Mongioì LM, Alamo A, Calogero AE. Diabetes mellitus and infertility: Different pathophysiological effects in type 1 and type 2 on sperm function. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2018 [citado 11/07/2018];9:268-75. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2018.00268/full>
32. La Vignera S, Lanzafame F, Di Mauro M, Condorelli R, Vicari E. Spermatic and ultrasound characterization of young diabetic patients. *Arch Ital Urol Androl*. 2009;81(4):245-7.
33. La Vignera S, Calogero AE, Condorelli R, Lanzafame F, Giammusso B, Vicari E. Andrological characterization of the patient with diabetes mellitus. *Minerva Endocrinol* [Internet]. 2009 [citado 11/07/2018];34(1):1-9. Disponible en: <https://www.minervamedica.it/en/journals/minervaendocrinologica/article.php?cod=R07Y2009N01A0001>
34. Pergialiotis V, Prodromidou A, Frountzas M, Korou LM, Vlachos GD, Perrea D. Diabetes mellitus and functional sperm characteristics: A meta-analysis of observational studies. *J Diabetes Complications* [Internet]. 2016 [citado 11/07/2018];30(6):1167-76. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1056872716300915>
35. La Vignera S, Condorelli R, Vicari E, D'Agata R, Calogero AE. Diabetes Mellitus and Sperm Parameters. *J Androl* [Internet]. 2012 [citado 11/07/2018];33(2):145-53. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2164/jandrol.111.013193#:~:text=Diabetic%20N%20europathy%20%80%94,sperm%20motility%20and%20semen%20volume>
36. Schoeller EL, Schon S, Moley KH. The effects of type 1 diabetes on the hypothalamic, pituitary and testes axis. *Cell and Tissue Research* [Internet]. 2012

- [citado 11/07/2018];349(3):839-47. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5402694/pdf/nihms835565.pdf>
37. Alves MG, Martins AD, Rato L, Moreira PI, Socorro S, Oliveira PF. Molecular mechanisms beyond glucose transport in diabetes-related male infertility. *Biochim Biophys Acta* [Internet]. 2013 [citado 11/07/2018];1832(5):626-35. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0925443913000252>
38. Amidu N, Owiredu WK, Alidu H, Sarpong C, Gyasi-Sarpong CK, Quaye L. Association between metabolic syndrome and sexual dysfunction among men with clinically diagnosed diabetes. *Diabetol Metab Syndr* [Internet]. 2013 [citado 11/07/2018];5:42-8. Disponible en: <https://dmsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1758-5996-5-42>
39. Gandhi J, Dagur G, Warren K, Smith N, Ali Khan S. Effect of diabetes mellitus on sexual arousal and intercourse. *Transl Biomed* [Internet]. 2016 [citado 11/07/2018];7(2):57-69. Disponible en: <https://www.transbiomedicine.com/translational-biomedicine/effect-of-diabetes-mellitus-on-sexual-arousal-andintercourse.php?aid=9541#:~:text=Hypoactive%20sexual%20desire%20disorder,-Hormonal%20imbalance%20regarding&text=Diabetic%20neuropathy%20may%20also>
40. Glenn DRJ, McClure N, Lewis SEM. The hidden impact of diabetes on male sexual dysfunction and fertility. *Hum Fertil (Camb)* [Internet]. 2003 [citado 11/07/2018];6(4):174-9. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/1464770312331369453>
41. Gaunay G, Nagler HM, Stember DS. Reproductive sequelae of diabetes in male patients. *Endocrinol Metab Clin North Am* [Internet]. 2013 [citado 11/07/2018];42(4):899-914. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0889852913000625?via%3Dihub>
42. Shi GJ, Li ZM, Zheng J, Chen J, Han XX, Wu J, et al. Diabetes associated with male reproductive system damages: Onset of presentation, pathophysiological mechanisms and drug intervention. *Biomed Pharmacother* [Internet]. 2017 [citado 11/07/2018];90:562-74. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0753332216328815?via%3Dihub>

43. Fedder J, Kaspersen MD, Brandslund I, Højgaard A. Retrograde ejaculation and sexual dysfunction in men with diabetes mellitus: a prospective, controlled study. *Andrology*. 2013;1(4):602-6. DOI: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.2047-2927.2013.00083.x>
44. Alves MG, Martins AD, Cavaco JE, Socorro S, Oliveira PF. Diabetes, insulin-mediated glucose metabolism and Sertoli/blood-testis barrier function. *Tissue Barriers* 2013;1(2):e23992. DOI: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.4161/tisb.23992>
45. Mallidis C, Agbaje I, McClure N, Kliesch S. [The influence of diabetes mellitus on male reproductive function: a poorly investigated aspect of male infertility] *Urology* [Internet]. 2011 [citado 11/07/2018];50(1):33-7. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00120-010-2440-3>
46. Safarinejad MR. Evaluation of endocrine profile, hypothalamic-pituitary-testis axis and semen quality in multiple sclerosis. *J Neuroendocrinol*. 2008 Dec;20(12):1368-75. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2008.01791.x>
47. Previnaire JG, Lecourt G, Soler JM, Denys P. Sexual disorders in men with multiple sclerosis: evaluation and management. *Ann Phys Rehabil Med* [Internet]. 2014 [citado 11/07/2018];57(5):329-36. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1877065714017217?via%3Dihub>
48. Cavalla P, Rovei V, Masera S, Vercellino M, Massobrio M, Mutani R, Revelli A. Fertility in patients with multiple sclerosis: current knowledge and future perspectives. *Neurol Sci* [Internet]. 2006 Sep [citado 11/07/2018];27(4):231-9. Disponible en <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10072-006-0676-x>
49. Restrepo B, Cardona Maya W. Anticuerpos antiespermatozoides y su asociación con la fertilidad. *Actas Urológicas Españolas* [Internet]. 2013 [citado 11/07/2018];37(9):571-8. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0210480612003853>
50. Tiseo BC, Cocuzza M, Bonfá E, Srougi M, Clovis A. Male fertility potential alteration in rheumatic diseases: a systematic review. *Int Braz J Urol* [Internet]. 2016 [citado 11/07/2018];42(1):11-21. Disponible en: [http://www.intbrazjurol.com.br/pdf/vol42n01/Tiseo\\_11\\_21.pdf](http://www.intbrazjurol.com.br/pdf/vol42n01/Tiseo_11_21.pdf)
51. Gutierrez JC, Hwang K. The toxicity of methotrexate in male fertility and paternal teratogenicity. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2017;13(1):51-58. DOI: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/17425255.2017.1230198>



52. Soares PMF, Borba EF, Bonfa E, Hallak J, Corrêa AL, Silva CAA. Gonad evaluation in male systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2007;56(7):2352-61. DOI: <https://doi.org/10.1002/art.22660>
53. Almeida da Silva CA, Bonfá E, Ferrerira Borba E, Presto Braga P, Ferreira Soares PM, Pantoja de Moraes AJ, Saito O, Cocuzza M. Reproductive health in male systemic lupus erythematosus. *Revista Brasileira de Reumatologia* [Internet]. 2009 [citado 11/07/2018];49(3):207-22. Disponible en: [https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S048250042009000300003&script=sci\\_arttext&lng=ES](https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S048250042009000300003&script=sci_arttext&lng=ES)
54. Vecchi AP, Borba EF, Bonfa E, Cocuzza M, Pieri P, Kim CA, Silva CA. Penile anthropometry in systemic lupus erythematosus patients. *Lupus.* [Internet]. 2011 [citado 11/07/2018];20(5):512-8. Disponible en: [https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0961203310384121?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub++0pubmed&](https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0961203310384121?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed&)
55. Rabelo-Júnior CN, Bonfá E, Carvalho JF, Cocuzza M, Saito O, Abdo CH, Silva CA. Penile alterations with severe sperm abnormalities in antiphospholipid syndrome associated with systemic lupus erythematosus. *Clinical Rheumatology* [Internet]. 2013 [citado 11/07/2018];32(1):109-13. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10067-012-2083-4>
56. Pareja MV, Criado ML, Hernández AS. Lupus eritematoso sistémico y síndrome antifosfolipídico: fertilidad y complicaciones obstétricas y fetales de la gestación. *Clínica e Investigación en Ginecología y Obstetricia* [Internet]. 2009 [citado 11/07/2018];36(5):173-80. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-clinica-e-investigacion-ginecologia-obstetricia-7-articulo-lupus-eritematoso-sistemico-sindrome-antifosfolipidico-S0210573X09000835>
57. Nahata L, Sivaraman V, Quinn GP. Fertility counseling and preservation practices in youth with lupus and vasculitis undergoing gonadotoxic therapy. *Fertil Steril* [Internet]. 2016 [citado 11/07/2018];106(6):1470-4. Disponible en: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0015-0282\(16\)62539-6](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0015-0282(16)62539-6)
58. Suehiro RM, Borba EF, Bonfa E, Okay TS, Cocuzza M, Soares PMF, Silva, CAA. Testicular Sertoli cell function in male systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* [Internet]. 2008 [citado 11/07/2018];47(11):1692-7. Disponible en: <https://academic.oup.com/rheumatology/article/47/11/1692/1789500>

59. Tiseo BC, Bonfá E, Borba EF, Munhoz GA, Wood GJA, Srougi M, et al. Complete urological evaluation including sperm DNA fragmentation in male systemic lupus erythematosus patients. *Lupus*. [Internet]. 2019 [citado 11/07/2018];28(1):59-65. Disponible en [https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0961203318815764?url\\_ver=Z39.882003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%20%20pubmed](https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0961203318815764?url_ver=Z39.882003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed)

### **Conflicto de intereses**

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### **Contribución de los autores**

*Valentina Velásquez Rivera* (conceptualización, revisión de bibliografía y redacción del manuscrito).

*Walter D. Cardona Maya* (conceptualización, revisión de bibliografía, redacción y revisión de la versión final).

### **Financiación**

*Valentina Velásquez Rivera* participó en el programa Talento Joven e Impacto regional - Minciencias.