

PRINCIPAIS ALTERAÇÕES TESTICULARES OBSERVADAS EM RATOS DIABÉTICOS

MAIN TESTICULAR CHANGES OBSERVED IN DIABETIC RATS

Vitor Caiaffo.¹; Fabrício Bezerra de Sá²; Joaquim Evêncio Neto²; Belisa Duarte Ribeiro de Oliveira³; Valdemiro Amaro da Silva Júnior⁴.

¹ Núcleo de Ciências da Vida, Centro Acadêmico do Agreste, Universidade Federal de Pernambuco, Brasil

² Departamento de Morfologia e Fisiologia Animal, Universidade Federal Rural de Pernambuco, Recife, Brasil.

³ Departamento de Fisioterapia, Centro Universitário Tabosa de Almeida, Caruaru, Brasil.

⁴ Departamento de Medicina Veterinária, Universidade Federal Rural de Pernambuco, Recife, Brasil.

Resumo

Introdução: A *diabetes mellitus* (DM) é uma condição de hiperglicemia crônica e representa uma das maiores preocupações para a saúde global. É uma desordem metabólica resultante do defeito na secreção e/ou resistência da insulina. Independente do tipo, a DM é causa de disfunção sexual masculina, afetando a função reprodutiva masculina, incluindo o controle endócrino da espermatogênese, a própria espermatogênese, disfunção erétil e na ejaculação. **Objetivo:** O presente artigo analisou alterações histomorfométricas testiculares e no padrão espermático, a apoptose e o estresse oxidativo decorrente da DM em modelos experimentais com ratos. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão narrativa da literatura, utilizando a seguinte pergunta norteadora: Quais são as principais alterações testiculares observadas em ratos diabéticos? **Resultados:** A disfunção testicular é marcada por diminuição do peso dos testículos, da contagem e motilidade espermática, além da morfologia do epitélio seminífero. A alteração nos níveis de testosterona também é uma característica dos animais diabéticos. Estudos prévios demonstram que o DM eleva a apoptose nas células germinativas testiculares e pode interromper a espermatogênese, influenciando, principalmente, a família das proteínas Bcl-2 e as caspases. Além disso, a DM também provoca aumento do estresse oxidativo nas células testiculares. O excesso de produção de espécies reativas de oxigênio (ROS), através da cadeia de transportadora de elétrons mitocondrial, tem sido demonstrado na DM.

Conclusão: O entendimento das diversas perturbações testiculares ocasionadas pode elucidar diversos questionamentos a respeito da disfunção sexual ocasionada pela DM nesses animais, até mesmo, proporcionar o desenvolvimento de estratégias e/ou medicamentos que consigam conter o avanço destes danos testiculares.

Palavras-chave: Diabetes; Testículos; Apoptose; Estresse oxidativo.

Abstract

Introduction: Diabetes mellitus (DM) is a condition of chronic hyperglycemia and represents one of the biggest concerns for global health. It is a metabolic disorder resulting from a defect in insulin secretion and/or resistance. Regardless of the type, DM is a cause of male sexual dysfunction, affecting male reproductive function, including endocrine control of spermatogenesis, spermatogenesis itself, erectile dysfunction and ejaculation.

Objective: This article analyzed testicular histomorphometric changes and sperm pattern, apoptosis and oxidative stress resulting from DM in experimental models with rats.

Methodology: This is a narrative review of the literature, using the following guiding question: What are the main testicular changes observed in diabetic rats?

Results: Testicular dysfunction is marked by a decrease in testicular weight, sperm count and motility, in addition to the morphology of the seminiferous epithelium. Changes in testosterone levels are also a characteristic of diabetic animals. Previous studies demonstrate that DM increases apoptosis in testicular germ cells and can interrupt spermatogenesis, mainly influencing the Bcl-2 family of proteins and caspases. Furthermore, DM also causes increased oxidative stress in testicular cells. Excess production of reactive oxygen species (ROS), through the mitochondrial electron transport chain, has been demonstrated in DM. **Conclusion:** Understanding the various testicular disorders caused can clarify several questions regarding the sexual dysfunction caused by DM in these animals, and even provide the development of strategies and/or medications that can contain the progression of these testicular damages.

Keywords: Post-Acute covid-19 Syndrome; Physical Functional Performance; Physical Fitness; Physical Examination; Bibliometrics.

Recebido em: 20-03-2025

Publicado em: 29-06-2026

Autor correspondente

Vitor Caiaffo

Av. Venezuela, 244 - Bairro: Universitário, Caruaru - PE

CEP: 55016-470

Email: vitor.brito@ufpe.br

1. Introdução

A *diabetes mellitus* (DM) é uma síndrome metabólica de etiologia multifatorial, caracterizada por hiperglicemia crônica, resultante de alterações na secreção de insulina, resistência à sua ação ou ambas as condições combinadas^{1, 2}. É considerada uma das maiores preocupações de saúde pública no mundo, com crescente prevalência associada a fatores genéticos, ambientais e comportamentais³. A DM é classificada em dois principais tipos: a DM tipo 1 (DM1), de natureza autoimune, na qual ocorre destruição progressiva das células β pancreáticas, levando à deficiência absoluta de insulina⁴; e a DM tipo 2 (DM2), caracterizada pela resistência periférica à insulina associada à secreção ineficaz deste hormônio, e está comumente associada à obesidade, sedentarismo e envelhecimento^{5,6}.

Tanto a DM tipo 1 quanto a DM tipo 2 estão amplamente associadas à disfunção sexual masculina e comprometimento da função reprodutiva, evidenciado em estudos com humanos e modelos animais. Entre os aspectos afetados estão o controle endócrino da espermatogênese, a espermatogênese propriamente dita, a disfunção erétil, e os distúrbios na ejaculação^{7, 8}. A disfunção testicular nesses contextos geralmente se manifesta na redução do peso testicular, queda na contagem e motilidade dos espermatozoides, e alterações na morfologia do epitélio seminífero, além de níveis diminuídos de testosterona em modelos diabéticos^{8,9}.

Estudos demonstram que o DM eleva a apoptose nas células germinativas testiculares e pode levar a uma interrupção da espermatogênese¹⁰. Diversas proteínas podem estar

envolvidas nesse mecanismo apoptótico, incluindo as proteínas da família Bcl-2 e as caspases. Sabe-se que a Bcl-2 e a Bcl-X_L são fatores anti-apoptóticos que inibem a morte celular, enquanto a Bax e a Bad são pró-apoptóticas, acelerando a morte celular por apoptose^{11, 12}. Embora a apoptose ocorra em testículos de animais diabéticos, seu mecanismo ainda não é bem elucidado¹³.

O estresse oxidativo (OS) é amplamente aceito como um atuante direto na patogênese de várias complicações do DM¹⁴. O excesso de produção de espécies reativas de oxigênio (ROS), através da cadeia de transportadora de elétrons mitocondrial, tem sido demonstrada em DM. A peroxidação lipídica é uma importante consequência biológica do dano oxidativo celular em pacientes com DM. Produtos séricos originados pela lipoperoxidação, tais como malondialdeído (MDA) refletem o estresse oxidativo. O aumento nas ROS faz com que a modificação não específica de ácidos nucleicos, proteínas, e fosfolípidos conduzam a danos no DNA, RNA, e proteínas e as alterações nos níveis de enzimas antioxidantes. Todos esses eventos resultam em danos teciduais e celulares. O dano tecidual induzido pelos radicais livres parece ser um fator importante na patogênese da DM e suas complicações¹⁵. Experimentalmente, a droga streptozotocina (STZ) induz o DM, provavelmente por meio da geração de ROS, levando à destruição das células β das ilhotas pancreáticas¹⁶.

Dessa forma, o presente estudo trata-se de uma revisão narrativa da literatura e tem por objetivo relatar as alterações histomorfométricas, no padrão espermático, nas vias de sinalização apoptótica, bem como os danos causados pelo estresse oxidativo que ocorrem nos testículos de ratos diabéticos.

2. Metodologia

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura com o objetivo de relatar e analisar os principais danos testiculares associados ao diabetes mellitus em modelos experimentais com ratos. A elaboração deste estudo seguiu os princípios básicos das revisões narrativas, permitindo uma abordagem ampla, interpretativa e crítica sobre o tema.

A pergunta norteadora que guiou a busca e a seleção dos estudos foi a seguinte: Quais são as principais alterações testiculares observadas em ratos diabéticos? Para responder a essa questão, foram realizadas buscas, entre maio de 2024 e julho de 2025, nas bases de dados PubMed, Scopus, SciELO, utilizando os descritores em português, inglês e espanhol combinados por pelos operadores booleanos AND e OR, resultando na seguinte estratégia de busca: (diabetes mellitus OR diabetes) AND (testículos OR testículos OR testes OR "testes" OR testicles OR "testicular") AND (ratos OR ratas OR rats OR "diabetic rats") AND ("dano testicular" OR "lesão testicular" OR "daño testicular" OR "lesión testicular" OR "testicular damage" OR "testicular injury").

Foram incluídos artigos publicados em português, inglês e espanhol, que abordavam experimentalmente os efeitos do diabetes mellitus nos testículos de ratos diabéticos, sem restrição de ano. Os critérios de inclusão abrangeram estudos originais com modelo animal e que apresentavam descrição dos achados morfológicos, histológicos, bioquímicos, apoptóticos e sobre o estresse oxidativo relacionados aos testículos. Foram

excluídos estudos com outros modelos animais ou que não abordavam especificamente os danos testiculares.

A seleção dos artigos foi feita em três etapas: (1) identificação e triagem, (2) elegibilidade e (3) inclusão. Durante a etapa da identificação e triagem foram identificados os artigos em duplicidade e foi realizada a leitura dos títulos e resumos. Em seguida, todos os artigos foram lidos na íntegra, e por fim, foram analisados os artigos que se enquadram na temática principal do artigo. Após essa triagem, os dados extraídos foram organizados de forma descritiva, considerando os principais tipos de danos testiculares observados nos modelos diabéticos e os mecanismos fisiopatológicos propostos.

Essa abordagem permitiu avaliar quantitativamente as alterações testiculares induzidas pelo diabetes mellitus em ratos, utilizando análises histomorfométricas e comparações estatísticas entre grupos controle e diabético. A aplicação desses métodos possibilitou uma compreensão mais detalhada das repercussões da doença sobre a espermatogênese e a estrutura testicular, fornecendo bases para novas investigações sobre os mecanismos reprodutivos afetados.

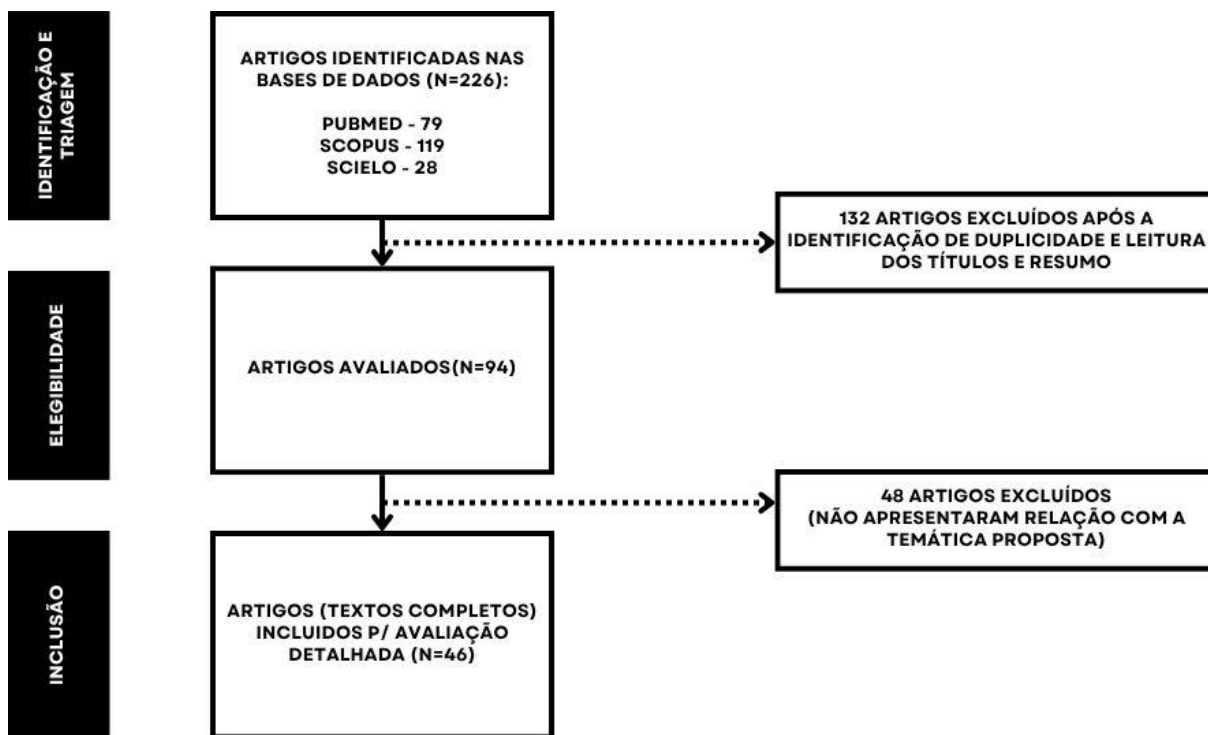
3. Resultados

A busca nas bases de dados PubMed (79 artigos), Scopus (119 artigos), SciELO (28 artigos) resultou em um total de 226 estudos inicialmente identificados. Após a identificação de duplicidade de artigos e a triagem por título e resumo, 132 artigos foram excluídos, restando 94. Todos estes 94 artigos foram selecionados para leitura na íntegra. Desses, 46 estudos atenderam ao critério de inclusão (relatar e analisar

danos testiculares em ratos em decorrência do diabetes mellitus) e compuseram a versão final do artigo conforme Fluxograma PRISMA abaixo.

Foram incluídos no estudo artigos originais (estudos clínicos, randomizados, controlados, experimentais) e também revisões de literatura.

Figura 1 - Fluxograma PRISMA da estratégia metodológica de busca dos artigos



Fonte: Autoria própria, 2025

Os estudos analisados revelaram uma ampla variedade de danos testiculares associados ao diabetes mellitus em modelos experimentais com ratos. As alterações mais frequentemente descritas foram: **Alterações histomorfométricas testiculares e no padrão espermático**, indicando prejuízo estrutural significativo dos testículos, como desorganização do epitélio germinativo, diminuição da contagem e viabilidade espermática, além de alterações na morfologia dos espermatozoides; **Evidências de apoptose celular**, especialmente em células

germinativas, frequentemente mediada pela via mitocondrial e pelo aumento na expressão de caspases e **Estresse oxidativo aumentado**, com elevação dos níveis de espécies reativas de oxigênio (ROS) e redução dos principais marcadores antioxidantes, como a glutathiona e a superóxido dismutase.

Além dos achados isolados, vários estudos destacaram uma interação complexa entre os mecanismos fisiopatológicos, sugerindo que o dano testicular em ratos diabéticos resulta de um processo multifatorial, envolvendo modificações

histológicas e morfométricas, apoptose celular e estresse oxidativo.

Esses resultados reforçam a relevância dos modelos experimentais com ratos na compreensão das consequências

4. Discussão

De forma geral, os achados deste estudo evidenciam que o diabetes mellitus exerce efeitos deletérios significativos sobre a estrutura e a função testicular, resultado de múltiplos mecanismos fisiopatológicos interligados. As alterações morfológicas e morfométricas observadas refletem a combinação entre estresse oxidativo, apoptose celular e desorganização do epitélio seminífero. Esses elementos sustentam a hipótese de que o dano testicular em modelos experimentais diabéticos decorre de um processo multifatorial e progressivo. A seguir, discutem-se em maior detalhe as principais alterações histomorfométricas e espermáticas observadas, bem como suas possíveis implicações para a função reprodutiva masculina.

Alterações histomorfométricas testiculares e no padrão espermático

Tanto a DM tipo 1 quanto a DM tipo 2, em modelos animais, promovem redução significativa não apenas no peso corporal, mas também nos órgãos reprodutivos masculinos, como testículos, epidídimos, vesículas seminais, ductos deferentes e próstata^{17, 18}. Esse efeito é ainda mais evidente em animais pré-púberes (juvenis), cujos testículos são particularmente vulneráveis à insulino hiperglicêmico¹⁹. Ricci et al. (2009)²⁰ relataram que, em ratos diabéticos induzidos por STZ durante a fase pré-púbere, ocorreu uma redução acentuada do diâmetro dos túbulos seminíferos, acompanhada de

reprodutivas do diabetes mellitus, apontando para a importância de estratégias terapêuticas que visem à proteção testicular em indivíduos acometidos pela doença.

desorganização do epitélio — classificadas como totalmente ou parcialmente desorganizadas, com falhas nos estágios espermatogênicos. Também observaram atrofia tubular e retenção espermatogênica em animais adultos induzidos ao diabetes, com presença predominante de células germinativas meióticas nos lúmens tubulares mais gravemente afetados. Esses achados destacam alterações morfológicas progressivas e dependentes da idade de início da diabetes.

A barreira hemato-testicular (BTB) é formada por junções estreitas (tight junctions) entre células de Sertoli, compostas principalmente por proteínas como occludina, claudinas e ZO-1, e é essencial para manter o ambiente adluminal necessário à espermatogênese²¹. Modelos animais de diabetes mellitus induzida por streptozotocina (DM-STZ) evidenciam que a hiperglicemia compromete a expressão e a localização da occludina, resultando em perda da integridade da BTB e maior permeabilidade tubular^{20, 21}.

Além disso, estudos recentes demonstraram que compostos antioxidantes como aucubina reestabelecem a integridade das junções celulares, prevenindo a redistribuição disfuncional da occludina em testes de ratos diabéticos²². Essa perda da estrutura do BTB pode comprometer não apenas o suporte metabólico às células germinativas, mas também favorecer respostas imunes aberrantes ou

infiltração de toxinas no ambiente tubulo-intersticial.

Outra modificação importante que ocorre no DM é com relação aos parâmetros espermáticos. Um dos primeiros estudos clínicos mostram que pacientes com diabetes tipo 1 apresentam uma tendência a piores valores dos parâmetros espermáticos, porém apenas a motilidade e a morfologia se apresentaram significativamente piores em relação ao grupo controle²³. Em outro estudo subsequente²⁴ com paciente diabéticos tipo 1, avaliou o volume seminal e a motilidade e morfologia espermática, encontrou redução destes parâmetros, no entanto, os níveis de frutose e glicose seminal foram significativamente maiores quando comparados ao grupo controle. Contrariando tais resultados, Ali et al. (1993)²⁵ mostraram um aumento na contagem total do esperma e na concentração espermática em pacientes com diabetes tipo 1. Entretanto, a motilidade espermática e o volume seminal foram menores que o grupo controle, enquanto que a morfologia do esperma e sua qualidade não foram afetadas.

Ao analisar o sêmen de pacientes tanto com diabetes tipo 1 como tipo 2, Delfino et al. (1997)²⁶ encontraram alterações qualitativas; os efeitos mais importantes foram relacionados às propriedades cinéticas, especialmente a motilidade progressiva e a morfologia espermática também apresentou-se muito comprometida.

Alterações nas vias de sinalização apoptótica

Algumas proteínas relacionadas com a apoptose são influenciadas pela DM. Normalmente, na ausência de um

estímulo apoptótico, a Bcl-XL sequestra a Bax e inibe sua função pró-apoptótica²⁷. No entanto, um sinal apoptótico induz uma dimerização da Bad com a proteína Bcl-XL e esta ligação libera a Bax da Bcl-XL^{27, 28}. A Bax liberada sofre uma translocação para a membrana mitocondrial e o processo apoptótico subsequente leva a um aumento da permeabilidade mitocondrial, induzindo a uma liberação do citocromo C e ativação da caspase-3^{27,29}.

Koh (2007)¹⁶, utilizando ratos diabéticos induzidos por streptozotcina, demonstrou uma distribuição positiva de células apoptóticas (espermatogônias e espermátócitos) nos testículos através do teste TUNEL (Terminal deoxynucleotidyl transferase (TdT) dUTP nick end Labeling). Este mesmo autor encontrou um índice apoptótico de $32,3 \pm 2,9\%$ nos animais diabéticos contra $3,6 \pm 0,5\%$ nos animais controle. Também foi mensurado neste estudo os níveis das proteínas anti-apoptóticas, Bcl-2 e Bcl-XL, por meio da análise de Western Blot, revelando diminuição destas proteínas nos animais diabéticos. Em contrapartida, as proteínas Bax e Bad (pró-apoptóticas) demonstraram-se aumentadas no grupo diabético.

Em modelos de ratos com diabetes induzida por estreptozotocina (STZ), a hiperglicemia crônica está associada a aumento da apoptose testicular, caracterizada pela diminuição da expressão da proteína antiapoptótica Bcl-2 e aumento da pró-apoptótica Bax, o que resulta em elevação da razão Bax/Bcl-2 e ativação das vias mitocondriais envolvendo caspase-3 e JNK^{30,31}.

Koh et al. (2007a)³² observaram que, nas fases agudas (1 dia após a indução com STZ), não ocorrem alterações significativas nas proteínas Bcl-2 e Bcl-xL

nos testículos. No entanto, em estágios mais avançados da diabetes, essas proteínas são reguladas negativamente, favorecendo a apoptose testicular^{16,33}.

Estudos também demonstraram que o tratamento com insulina em ratos diabéticos restaura os níveis de Bcl-2, reduz a expressão de Bax e caspase-3, e consequentemente diminui os índices de apoptose testicular^{34, 35}. Além disso, compostos bioativos como curcumina, icariin e propólis, especialmente quando associados à metformina, mostraram efeitos protetores sobre os testículos diabéticos ao reduzir o estresse oxidativo, modular a inflamação via NF- κ B e preservar a estrutura e massa testicular, com regulação favorável das proteínas Bcl-2 e Bax^{30,31}.

Uma revisão recente³⁷ destaca que os membros da família Bcl-2, além de atuarem na regulação da apoptose, também desempenham papel central na homeostase bioenergética e metabólica celular, o que reforça sua importância nos mecanismos patológicos associados à disfunção reprodutiva em indivíduos diabéticos.

Estresse Oxidativo x Testículos Diabéticos

Evidências crescentes demonstram que o estresse oxidativo está significativamente aumentado no diabetes mellitus, principalmente devido à superprodução de espécies reativas de oxigênio (ROS) e à redução da capacidade antioxidante celular^{36,37}. A hiperglicemia crônica ativa múltiplas vias bioquímicas que aumentam a geração de radicais livres, incluindo o aumento da glicólise, a ativação da via do sorbitol, a auto-oxidação da glicose e a glicação não enzimática de proteínas²⁹.

O sistema de defesa antioxidante é composto por enzimas como a

superóxido dismutase (SOD), a catalase (CAT), a glutathione peroxidase (GPx), a glutathione reductase (GR) e a glutathione S-transferase (GST), além de moléculas de baixo peso molecular, como a glutathione reduzida (GSH), que atua como cofator essencial^{39,40}. A GST participa ativamente na conjugação de GSH a xenobióticos e produtos de peroxidação lipídica, é fundamental na detoxificação celular.

Estudos mostram que a expressão de GST pode ser modulada por hormônios como a insulina. Kim et al. (2003)⁴¹ demonstraram que a insulina regula positivamente a expressão de isoformas de GST em células hepáticas, por meio da via PI3K/Akt, sugerindo que a deficiência de insulina no diabetes pode comprometer esse importante sistema antioxidante.

Alguns estudos demonstraram alterações nos níveis de malondialdeído, na peroxidação lipídica e da glutathione. Shrilatha e Muralidhara (2007)⁴², utilizando ratos diabéticos induzidos por streptozotocina, demonstraram uma elevação da peroxidação lipídica após duas semanas da indução diabética. Esse mesmo estudo mostrou um aumento de 30-75% nos níveis de MDA nos testículos dos animais diabéticos. Além disso, também foi observada uma elevação do MDA na mitocôndria (31-128%) e nas frações microsomais dos testículos (38-102%). Corroborando com estes achados, Aybek et al., (2008)⁴³ também demonstraram uma elevação do MDA em animais diabéticos tanto numa idade precoce como tardia.

Em testículos diabéticos, a redução significativa da atividade de enzimas antioxidantes (catalase, G-Px, G-Red, e o SOD) e concomitante aumento dos níveis de GST são características comuns do dano oxidativo⁴⁴.

Em modelos experimentais de diabetes mellitus induzida por STZ, o comprometimento contínuo das enzimas antioxidantes—superóxido dismutase (SOD), glutaciona peroxidase (GPx) e glutaciona redutase (GR)—pode resultar não apenas de depleção mas também de inativação funcional pela atuação excessiva de espécies reativas de oxigênio (ROS) ^{44,45}.

A diminuição da atividade da SOD eleva os níveis do radical superóxido (O_2^-), o qual pode oxidar ou inativar a GPx. Da mesma forma, se a GPx não elimina adequadamente peróxido de hidrogênio (H_2O_2), o acúmulo deste pode levar à inativação da própria SOD. Essa interação recíproca agrava a deterioração do status redox celular ⁴⁵.

O prolongado declínio na atividade dessas enzimas antioxidantes nos testículos diabéticos, aliado ao aumento da peroxidação lipídica (LPO), destaca que as gônadas estão sob forte estresse oxidativo ^{44,45}.

Estudos recentes indicam que o nível da glutaciona reduzida (GSH) diminui em torno de 15 a 25% em modelos animais de diabetes mellitus induzida por estreptozotocina (STZ), em comparação com animais controles ^{42,43,44}. A GSH é um importante regulador do estado redox celular, e sua redução é amplamente considerada um marcador confiável de estresse oxidativo ⁴⁶.

A depleção da forma reduzida da GSH no citosol testicular sugere o papel crucial da GSH e das enzimas relacionadas na proteção contra o dano oxidativo. Essa diminuição pode ser parcialmente atribuída à inibição da atividade da glutaciona redutase (G-Red), responsável pela regeneração da GSH a partir da sua forma oxidada ⁴⁵. A glutaciona redutase é

susceptível à inativação pelo ânion superóxido, e a redução da atividade da superóxido dismutase (SOD) pode aumentar o acúmulo de radicais superóxidos, potencialmente danificando a G-Red e diminuindo o conteúdo de GSH nos testículos ^{44,45}.

Além disso, a redução dos mecanismos de reciclagem antioxidante, como a diminuição dos níveis de vitamina E observada em modelos diabéticos (redução entre 11% e 32%), contribui ainda mais para o declínio dos níveis de GSH nos testículos ⁴².

5. Conclusão

A diabetes mellitus induz uma diversidade de alterações testiculares em modelos experimentais com ratos. Desde modificações morfológicas como peso, quebra da barreira hematotesticular, contagem espermática e modificações na motilidade espermática até alterações nas vias apoptóticas e no sistema de defesa a partir da destruição e/ou inativação de enzimas antioxidantes. Dessa forma, o entendimento das diversas perturbações testiculares ocasionadas pode elucidar diversos questionamentos a respeito da disfunção sexual ocasionada pela DM e, até mesmo, proporcionar o desenvolvimento de estratégias e/ou medicamentos que consigam conter o avanço destes danos testiculares, evitando assim, um comprometimento da função testicular em pacientes e em animais portadores dessa doença.

6. Conflito de interesses

Os autores declaram que não houve conflito de interesse de nenhuma natureza para a realização do trabalho.

7. Referências

1. Galicia-Garcia U, Benito-Vicente A, Jebari S, Larrea-Sebal A, Siddiqi H, Uribe KB, et al. Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. **International Journal of Molecular Science**. 2020;21(17):6275.
2. World Health Organization. **Diabetes**. Geneva; 2024.
3. Lucer J. Type 1 Diabetes Mellitus. In: **StatPearls** [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
4. Popoviciu MS, Kaka N, Sethi Y, Patel N, Chopra H, Cavalu S. Type 1 Diabetes Mellitus and Autoimmune Diseases: A Critical Review of the Association and the Application of Personalized Medicine. **Journal of personalized medicine**. 2023;13(3):422.
5. Szendroedi J, Phielix E, Roden M. The role of mitochondria in insulin resistance and type 2 diabetes mellitus. **Nature reviews. Endocrinology**. 2011;8(2):92-103.
6. Li M, Chi X, Wang Y, Setrerrahmane S, Xie W, Xu H. Type 2 diabetes: recent advances in pathogenesis and management. **Signal transduction and targeted therapy**. 2022;8(5).
7. Maresch CC, Stute DC, Alves MG, Oliveira PF, de Kretser DM, Linn T. Diabetes-induced hyperglycemia impairs male reproductive function: a systematic review. **Human Reproduction Update**. 2018;24(1):86-105.
8. Huang R, Chen J, Guo B, Jiang C, Sun W. Diabetes-induced male infertility: potential mechanisms and treatment options. **Molecular Medicine**. 2024;30(1):11.
9. AbbasiHormozi S, Kouhkan A, Shahverdi A, Parikar A, Shirin A, Vesali S. How much obesity and diabetes do impair male fertility? **Reproductive Biology and Endocrinology**. 2023;21(1):48.
10. Baynes JW, Thorpe SR. Role of oxidative stress in diabetic complications. **Diabetes**. 1999;48:1-9.
11. Annunziata L, Domenico F, Pietro T. Glyco-oxidation in diabetes and related diseases. **Clinica Chimica Acta**. 2005;2:236-250.
12. Tavridou A, Unwin NC, Laker MF, White M, Alberti GK. Serum concentrations of vitamin A and E in impaired glucose tolerance. **Clinica Chimica Acta**. 1997;266:129-140.
13. Sainio-Pollanen S, Henriksen K, Parvinen M, Simell O, Pollanen P. Stage-specific degeneration of germ cells in the seminiferous tubules of non-obese diabetic mice. **International Journal of Andrology**. 1997;20(4):243-253.
14. Oltvai ZN, Milliman CL, Korsmeyer SJ. Bcl-2 heterodimerizes in vivo with a conserved homolog, Bax, that accelerates programmed cell death. **Cell**. 1993;74(4):609-619.
15. Yang J, Liu X, Bhalla K, Kim CN, Ibrado AM, Cai J, et al. Prevention of apoptosis by Bcl-2: release of cytochrome c from mitochondria blocked. **Science**. 1997;275(5303):1129-1132.
16. Koh P. Streptozotocin-induced diabetes increases the interaction of

- Bad/Bcl-XL and decreases the binding of pBad/14-3-3 in rat testis. **Life Sciences**. 2007;81:1079-1084.
17. He Z, Yin G, Li QQ, Zeng Q, Duan J. Diabetes Mellitus Causes Male Reproductive Dysfunction: A Review of the Evidence and Mechanisms. **In Vivo**. 2021;35(5):2503-2511.
 18. Carvalho RPR, Guimarães-Ervilha LO, Viana AGA, Ribeiro IM, Ramirez-Lopez C, Machado-Neves M. A systematic review and meta-analysis of the effects of diabetes on human and murine epididymis. **Andrology**. 2025.Epub ahead of print.
 19. Rato L, Alves MG, Dias TR, Cavaco JE, Oliveira PF. Testicular Metabolic Reprogramming in Neonatal Streptozotocin-Induced Type 2 Diabetic Rats Impairs Glycolytic Flux and Promotes Glycogen Synthesis. **Journal of diabetes research**. 2015:973142.
 20. Ricci G, Catizone A, Esposito R, Pisanti FA, Vietri MT, Galdieri M. Diabetic rat testes: morphological and functional alterations. **Andrologia**. 2009;41(6):361-8.
 21. 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.
 22. Wei J, Lu X, Bao X, Zhang C, Li J, Ren C, et al. Aucubin supplementation alleviates diabetes-induced disruption of blood-testis barrier and testicular damage via stabilizing cell junction integrity. **European Journal of Pharmacology**. 2023;938:175430.
 23. Barták V, Josífko M, Horácková M. Juvenile diabetes and human sperm quality. **International Journal of Fertility**. 1975;20(1):30-2.
 24. Padrón RS, Dambay A, Suárez R, Más J. Semen analyses in adolescent diabetic patients. **Acta Diabetologica Latina**. 1984;21(2):115-21.
 25. Ali ST, Shaikh RN, Siddiqi NA, Siddiqi PQ. Semen analysis in insulin-dependent/non-insulin-dependent diabetic men with/without neuropathy. **Archives of Andrology**. 1993;30:47-54.
 26. Delfino M, Imbrogno N, Elia J, Capogreco F, Mazzilli F. Prevalence of diabetes mellitus in male partners of infertile couples. **Minerva Urologica e Nefrologica**. 2007;59(2):131-5.
 27. Yang E, Imbrogno N, Elia J, Capogreco F, Mazzilli F. Bad, a heterodimeric partner for Bcl-XL and Bcl-2, displaces Bax and promotes cell death. **Cell**. 1995;80(2):285-291.
 28. Zha J, Harada H, Yang E, Jokel J, Korsmeyer SJ. Serine phosphorylation of death agonist BAD in response to survival factor results in binding to 14-3-3 not BCL-x(L). **Cell**. 1996;87(4):619-628.
 29. Henshall DC, Tmohiro A, Schindler AK, Lan JQ, Tiekoter KL, et al. Activation of Bcl-2-associated death protein and counter response of Akt within cell populations during seizure-induced neuronal death. **The Journal of Neuroscience**. 2002;22(19):8458-8465.
 30. Zha W, Bai Y, Xu L, Liu Y, Yang Z, Gao H, Li J. Curcumin Attenuates

- Testicular Injury in Rats with Streptozotocin-Induced Diabetes. **BioMed Research International**. 2018;2018:7468019.
31. He W, Liu H, Hu L, Wang Y, Huang L, Liang A, et al. Icariin improves testicular dysfunction via enhancing proliferation and inhibiting mitochondria-dependent apoptosis pathway in high-fat diet and streptozotocin-induced diabetic rats. **Reproductive Biology and Endocrinology**. 2021;19(1):168
 32. Koh PO. Streptozotocin-induced diabetes increases apoptosis through JNK activation in rat testis. *The Journal of Veterinary Medical Science*. 2007;69(10):1011–1014.
 33. Perez-Serna AA, et al. Bcl-2 and Bcl-xL in Diabetes: Contributions to Endocrine Pancreas Viability and Function. **Biomedicines**. 2025;13(1):223.
 34. Seethalakshmi L, Menon M, Diamond D. The effect of streptozotocin-induced diabetes on the neuroendocrine-male reproductive tract axis of the adult rat. **The Journal of Urology**. 1987;138(1):190-4.
 35. Minas A, Talebi H, Taravat Ray M, Yari Eaisalou M, Alves MG, Razi M. Insulin treatment to type 1 male diabetic rats protects fertility by avoiding testicular apoptosis and cell cycle arrest. **Gene**. 2021;799:145847.
 36. Maritim AC, Sanders RA, Watkins JB 3rd. Diabetes, oxidative stress, and antioxidants: a review. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*. 2003;17(1):24-38.
 37. Caturano A, D'Angelo M, Mormone A, Russo V, Mollica MP, Salvatore T. et al. Oxidative Stress in Type 2 Diabetes: Impacts from Pathogenesis to Lifestyle Modifications. **Current Issues in Molecular Biology**. 2023;45(8):6651-6666.
 38. Osman AAM, Seres-Bokor A, Ducza E. Diabetes mellitus therapy in the light of oxidative stress and cardiovascular complications. **Journal of Diabetes Complications**. 2025;39(2):108941.
 39. Los E, Ford G, Tuell D, Macariola D Jr., Stone W. The Roles of Glutathione and Oxidative Stress in Diabetes and COVID-19. **Oxygen**. 2024; 4(3):351-362.
 40. Cecerska-Heryć E, Engwert W, Michałow J, Marciniak J, Birger R, Serwin N, et al. Oxidative stress markers and inflammation in type 1 and 2 diabetes are affected by BMI, treatment type, and complications. **Sci Rep**. 2025 Jul 2;15(1):23605.
 41. Kim SK, Abdelmegeed MA, Novak RF. Identification of the insulin signaling cascade in the regulation of alpha-class glutathione S-transferase expression in primary cultured rat hepatocytes. **The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics** 2006;316(3):1255-61.
 42. Shrilatha B, Muralidhara. Occurrence of oxidative impairments, response of antioxidant defences and associated biochemical perturbations in male reproductive milieu in the streptozotocin-diabetic rat. **International Journal of Andrology**. 2007;30:508–518.

43. Aybek H, Aybek Z, Rota S, Sen N, Akbulut M. The effects of diabetes mellitus, age, and vitamin E on testicular oxidative stress. **Fertility and Sterility**. 2008;90(3):755–760.
44. Ashour AM. Propolis attenuates diabetes-induced testicular injury by protecting against DNA damage and suppressing cellular stress. **Frontiers in Pharmacology**. 2024 Jul 11;15:1416238.
45. Nna VU, Abu Bakar AB, Ahmad A, Eleazu CO, Mohamed M. Oxidative Stress, NF- κ B-Mediated Inflammation and Apoptosis in the Testes of Streptozotocin-Induced Diabetic Rats: Combined Protective Effects of Malaysian Propolis and Metformin. **Antioxidants**. 2019; 8(10):465
46. Forman HJ, Zhang H, Rinna A. Glutathione: overview of its protective roles, measurement, and biosynthesis. **Molecular Aspects of Medicine**. 2009;30(1-2):1-12.