

# SPOLNA MOTNJA OB TERAPIJI Z ANTIDEPRESIVI – KLINIČNI PRIMER

## ANTIDEPRESSANT- INDUCED SEXUAL DYSFUNCTION – CLINICAL CASE

AVTORICA / AUTHOR:

Maja Tršinar, mag. farm., spec. klin. farm.

*Univerzitetna psihiatrična klinika Ljubljana,  
Chengdujska 45, 1260 Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: trsinar.maja@gmail.com

## 1 UVOD

Neželeni učinki na spolno funkcijo se lahko pojavijo ob uporabi vseh farmakoloških skupin antidepresivov, tako selektivnih zaviralcev privzema serotonina (SSRI) kot selektivnih zaviralcev privzema serotonina in noradrenalina (SNRI), tricikličnih antidepresivov (TCA) itd. Največ raziskav navaja spolno motnjo ob uporabi SSRI (1, 2). Po drugi strani ima nezdravljena depresija lahko večji vpliv na celotno spolno delovanje kot sami antidepresivi. Z izboljšanjem

### POVZETEK

Ob zdravljenju z antidepresivi, še posebej s selektivnimi zaviralci privzema serotonina (SSRI), se pogosto pojavijo spolne motnje, ki pomembno vplivajo na kakovost življenja ter lahko prispevajo k slabšemu sodelovanju pri zdravljenju z zdravili. Za uspešnost zdravljenja depresije je tako potrebno oceniti tudi spolno funkcioniranje pacienta, saj lahko z določenimi pristopi in optimizacijo terapije izboljšamo neželene učinke SSRI. V prispevku bo na kliničnem primeru predstavljeno reševanje težav v zvezi s spolno motnjo, najverjetneje povzročeno z uporabo SSRI.

### KLJUČNE BESEDE:

antidepresivi, klinični primer, selektivni zaviralci privzema serotonina, spolna motnja

### ABSTRACT

During treatment with antidepressants, especially with selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), sexual disorders can often occur, significantly affecting the quality of life and contributing to poorer adherence. For the success of the treatment of depression, it is also necessary to assess the sexual functioning of the patient, as certain approaches and optimization of therapy can improve the side effects of SSRIs. The paper will present a clinical case on how to improve sexual dysfunction most likely caused by using SSRIs.

### KEY WORDS:

antidepressants, clinical case, selective serotonin reuptake inhibitors, sexual disorder

simptomov depresije tako lahko izboljšamo tudi spolno zadovoljstvo (3, 4).

Spolna motnja je eden od najpogostejših neželenih učinkov SSRI in se pojavi pri približno 50 % pacientov (5, 6). SSRI naj bi vplivali na različne vidike spolnega delovanja, in sicer na poželenje, vzbujenje in orgazem (1, 2). S SSRI povzročena spolna motnja se pojavlja pri ženskah in pri moških in lahko vodi v opustitev zdravljenja z zdravili (7). Večja pojavnost spolnih motenj je opažena pri ženskah. Najverjetneje je to posledica večje uporabe SSRI pri ženskah, saj SSRI jemlje dvakrat več žensk kot moških. (6). Pojavnost neželenih učinkov na spolno funkcijo med posameznimi SSRI je lahko različna, a je raziskav, v katerih so nepo-

sredno primerjali posamezne SSRI med seboj malo (7). Čeprav mehanizem vpliva SSRI na nastanek spolne motnje ni popolnoma znan, naj bi bili simptomi odvisni od odmerka antidepresiva in genetskih polimorfizmov (3, 6, 7).

## 2 PRIKAZ PRIMERA

Mlajši moški z depresijo s psihotičnimi simptomi ter sladkorno boleznijo tipa 2 ima že nekaj časa težave s spolno funkcijo, natančneje z doseganjem erekcije. Z lečečim psihiatrom sta že poizkusila s spremembo terapije, in sicer najprej z dodatkom bupropiona in nato še trazodona v terapijo, vendar težave še vztrajajo. Psihiater se glede dodatnih možnosti optimizacije terapije posvetuje še s kliničnim farmacevtom. Pacient ima v terapiji naslednja zdravila: gliklazid 120 mg zjutraj, pantoprazol 20 mg zjutraj, bupropion 150 mg zjutraj, escitalopram 20 mg opoldne, trazodon 300 mg zvečer in amisulprid 400 mg zvečer.

## 3 UKREPANJE S SVETOVANJEM IN RAZPRAVA

Priporočen prvi korak pri sumu na spolno motnjo, povzročeno s SSRI, je čakanje nekaj tednov (običajno od 2 do 8 tednov), da simptomi spontano izzvenijo (3, 8), čeprav glede na podatke to običajno ni najbolj učinkovito (9). Prospektivna opazovalna raziskava na 156 pacientih, ki so prejeli enega izmed SSRI (fluoksetin, fluvoksamin, paroksetin, sertralin), je pokazala, da je prišlo v 4 do 6 mesecih do zmernega oz. popolnega izboljšanja le pri 19 % pacientov (9). Izboljšanje se lahko pričakuje predvsem pri pacientih z blago spolno motnjo (10). V primeru, da simptomi vztrajajo, se po 2 do 8 tednih lahko poizkusi z zmanjšanjem odmerka SSRI znotraj terapevtskega območja (torej ne pod najmanjši terapevtski odmerek). Zmanjšanje odmerka naj bi bilo učinkovito v več primerih kot čakanje na spontano izboljšanje simptomov. Glede na podatke prospektivne opazovalne raziskave je zmanjšanje odmerka antidepresiva za 50 % vodilo do zmernega izboljšanja pri vsaj 77 % pacientov (9). Zmanjšanje odmerka je izvedljivo le v primerih, če je depresija v remisiji, ali če pacient prejema antidepresive v dovolj visokih odmerkih (3). Priporoča se počasno

### ALI STE VEDELI?

- Da je pojav spolnih motenj lahko tudi posledica depresije in ne samo neželeni učinek uporabe antidepresivov, predvsem SSRI?
- Da so ukrepi za izboljšanje spolnih motenj pri uporabi SSRI odvisni od stopnje spolne motnje in stopnje depresije?
- Da dodatek bupropiona k terapiji s SSRI lahko izboljša spolne motnje pri ženskah, ne pa pri moških?
- Da je dobro pri pacientu z depresijo preveriti tudi druge dejavnike, ki lahko vplivajo na spolno funkcijo (pridružene bolezni, na primer sladkorna bolezen, srčno-žilna bolezen, hormonsko neravnovesje, ostala sočasna zdravila, na primer antipsihotiki)?

postopno zmanjševanje odmerkov v obdobju več tednov in ob tem pozorno spremljanje pacienta glede morebitnega poslabšanja depresije (7). Pri pacientu bi npr. lahko svetovali zmanjšanje odmerka escitaloprama po 5 mg na 2 do 4 tedne do najmanjšega terapevtskega odmerka 10 mg/dan (7). Dodatna možnost, ki se je glede na opazovalno raziskavo izkazala za učinkovito pri izboljšanju spolne motnje, je prekinitev jemanja SSRI za nekaj dni. Pacienti so za 3 dni prekinili jemanje SSRI. Zadnji odmerek zdravila so vzeli v četrtek zjutraj, v nedeljo opoldne pa so zdravilo ponovno začeli jemati z enakim odmerkom kot pred prekinitvijo. To so ponovili vsak teden v obdobju 4 tednov. Pri polovici pacientov, ki so za nekaj dni prekinili jemanje paroksetina ali sertralina, so se izboljšali libido, doseganje orgazmov in spolno zadovoljstvo, ne pa pri pacientih, ki so prekinili jemanje fluoksetina (zaradi relativno dolge razpolovne dobe slednjega) (11). Ob tem ni prišlo do bistvenega poslabšanja depresivnih simptomov ali pojava odtegnitvenih simptomov (3, 11).

Če do izboljšanja spolnega delovanja ne pride spontano oz. po zmanjšanju odmerka ali prekinitvi jemanja antidepresiva za kratek čas, so naslednji koraki odvisni od stopnje depresije in stopnje spolne motnje. Pri pacientih, ki niso ali pa so le delno odgovorili na zdravljenje s SSRI (zmanjšanje depresivnih simptomov za manj kot 50 %), se priporoča zamenjava antidepresiva. Zamenjava antidepresiva se prav tako priporoča pri pacientih s hudo spolno motnjo, čeprav so zmerno odgovorili na zdravljenje s SSRI (zmanjšanje depresivnih simptomov za enako ali več kot 50 %). Pri pacientih, ki so zmerno odgovorili na zdravljenje s SSRI in imajo blage do zmerne težave s spolno funkcijo, se priporoča uvedba dodatnega zdravila k terapiji s SSRI (7). Za



svetovanje glede terapije pri našem pacientu bi bilo dobro poznati stopnjo depresije in stopnjo spolne motnje. Za oceno stopnje spolne motnje je na voljo več različnih vprašalnikov, npr. Arizonska lestvica spolnih izkušenj in vprašalnik o spremembah spolnega delovanja (*The Arizona Sexual Experience Scale and Changes in Sexual Functioning Questionnaire*) in mednarodni indeks erektilne funkcije (*International Index of Erectile Function*, IIEF-5), ki pa se večinoma uporabljajo v raziskovalne namene in ne toliko v klinični praksi (7). Če ne uporabimo vprašalnikov, je za oceno spolne motnje bolj zanesljiv pogovor s pacientom z uporabo neposrednih vprašanj kot samo pacientovo poročilo o težavah (12).

Pri našem pacientu se je psihiater najprej odločil za uvedbo bupropiona in nato še s trazodona k terapiji s SSRI, vendar težave vztrajajo. Najprej preverimo smiselnost dodajanja bupropiona in/ali trazodona. Trazodon, kot antagonist 5HT<sub>2A</sub> receptorjev, naj bi kot dodatek k terapiji izboljšal s SSRI povzročeno spolno motnjo (4). Bupropion naj bi izmed antidepressivov statistično najmanj povzročal spolne motnje, vendar se je kot dodatek k SSRI izkazal predvsem pri zmanjšanju spolne motnje pri ženskah, in sicer pri težavah z nizkim libidom (4, 7). Glede na to, dodatek bupropiona k SSRI verjetno ne bo učinkovito pri moškem za zmanjšanje erektilne motnje. Prav tako nadaljevanje s trazodonom ni smiselno, če ni prišlo do izboljšanja simptomov spolne motnje, razen če je potreben za zdravljenje same depresije. Če se odločimo za nadaljevanje terapije s SSRI, je glede na priporočila oz. podatke iz več raziskav, pri moškem z motnjo v erekciji, povzročeno s SSRI, smiselno dodati inhibitor 5-fosfodiesteraze, npr. sildenafil, tadalafil (2, 13, 14, 15).

V primeru hujše spolne motnje oz. ob delnem odgovoru na zdravljenje depresije s SSRI bi bilo priporočljivo zamenjati escitalopram za drug antidepressiv. Pri tem so možnosti zamenjava za drug SSRI ali za antidepressiv iz drugega terapevtskega razreda. Glede na podatke so antidepressivi z nižjo incidenco spolnih motenj: bupropion, mirtazapin, agomelatin, moklobemid in vortiooksetin (7). Za našega pacienta sta zaradi pridružene sladkorne bolezni manj primerna bupropion in mirtazapin. Bupropion povečuje tveganje za epileptične napade, hipoglikemija pa je eden od dejavnikov tveganja za njihov nastanek (16). Medtem ko je uporaba mirtazapina povezana s povečanjem apetita in posledično telesne mase, kar tudi ni zaželeno pri zdravljenju sladkorne bolezni (17).

Učinkovita za zmanjšanje spolne motnje bi lahko bila zamenjava escitaloprama za drug SSRI. Vendar je na voljo le malo raziskav, ki bi direktno primerjale posamezne SSRI med seboj (7). Nekateri podatki kažejo, da naj bi bilo več

spolnih motenj pri uporabi escitaloprama in paroksetina kot pri uporabi fluoksetina (18). Na podlagi meta-analize randomiziranih raziskav je bila incidenca spolnih motenj večja pri escitalopramu kot pri fluoksetinu, mirtazapinu, nefazodonu ter večja pri paroksetinu kot pri fluoksetinu, mirtazapinu, nefazodonu in venlafaksinu. Avtorji so sicer zaključili, da natančnega relativnega tveganja za posamezne antidepressive niso mogli oceniti zaradi indirektna primerjave med njimi in širokega intervala zaupanja (19).

Pri pacientu se je glede na potek zdravljenja in znano pojavnost spolnih motenj pri uporabi SSRI najprej sklepalo, da je spolna motnja neželen učinek uporabe escitaloprama, čeprav bi bila pred tem potrebna temeljita ocena najverjetnejšega vzroka (20). Sladkorna bolezen je namreč dejavnik tveganja za nastanek erektilne motnje. Pogostost erektilne motnje pri pacientih s sladkorno boleznijo se povečuje s starostjo, prav tako so dodatni dejavniki tveganja slaba glikemična kontrola, prisotnost mikrovaskularne in srčno-žilne bolezni, periferne ali avtonomne nevropatije, retinopatije in hipogonadizma (21). Tretjina pacientov s sladkorno boleznijo tipa 2 naj bi imela koncentracije testosterona pod spodnjo mejo referenčne vrednosti, kar nakazuje, da poleg diabetične vaskulopatije/nevropatije k nastanku erektilne motnje pri pacientih s sladkorno boleznijo prispeva tudi hormonsko neravnovesje (22).

Dodatno je lahko spolna motnja neželen učinek antipsihotika amisulprida, ki ga pacient prejema. Antipsihotiki zmanjšajo dopaminergični prenos, kar lahko vpliva na libido, lahko pa tudi zvišajo serumske vrednosti prolaktina. Povišana koncentracija prolaktina naj bi bila odgovorna za približno 40 % spolnih motenj povzročenih z antipsihotiki. Ostali mehanizmi nastanka so antiholinergični učinki, blokada adrenergičnih receptorjev alfa 1, sedacija in povišanje telesne mase. Amisulprid je eden izmed antipsihotikov, ki lahko pogosto zvišuje vrednosti prolaktina. Če so pri pacientu vrednosti prolaktina povišane, je smiselno znižanje odmerka amisulprida ali zamenjava amisulprida za antipsihotik z nižjim tveganjem za razvoj hiperprolaktinemije, kot na primer aripiprazol ali kvetiapin (20).

Če povzamemo, je pri našem pacientu klinični farmacevt svetoval naslednje ukrepe:

- Izključitev ostalih možnih vzrokov: urejenost sladkorne bolezni (npr. z meritvijo glikiranega hemoglobina HbA<sub>1c</sub>), prisotnost mikrovaskularne ali srčno-žilne bolezni, hormonsko neravnovesje (preveriti serumske vrednosti testosterona in prolaktina).
- V primeru povišanih vrednosti prolaktina: zamenjavo amisulprida za antipsihotik z nižjim tveganjem za hiperprolaktinemijo (aripiprazol ali kvetiapin).

- Ukinitev bupropiona in trazodona, saj nista imela učinka na izboljšanje spolne motnje. Bupropion je manj primeren za pacienta s sladkorno boleznijo, prav tako kot dodano zdravilo k terapiji s SSRI ne izkazuje učinka na izboljšanje spolne motnje pri moških.
- V primeru, da gre za neželen učinek SSRI: najprej znižanje odmerka escitaloprama na 10 mg/dan, če je to možno z vidika zdravljenja depresije. Če ta ukrep pri pacientu ni izvedljiv oz. nima učinka, pa ali dodatek sildenafilu k obstoječi terapiji s SSRI ali zamenjavo escitaloprama za npr. vortiooksetin. Slednja ukrepa sta odvisna od stopnje oz. odgovora pacienta na zdravljenje z escitalopramom in ocene stopnje spolne motnje.

## 4 SKLEP

Spolne motnje so pogost neželen učinek zdravljenja z antidepressivi, še posebej s SSRI. Za pravilno ukrepanje in optimizacijo terapije je najprej potrebna temeljita ocena najverjetnejšega vzroka, npr. vpliv sočasnih pridruženih bolezni (sladkorna bolezen, srčno-žilna bolezen, hormonsko neravnovesje itd.) (20, 21). Kadar gre za neželen učinek antidepressiva, so koraki ukrepanja povezani s stopnjo depresije in stopnjo spolne motnje (7). Dobro je vedeti, da imamo pred zamenjavo antidepressiva ali dodajanjem novih zdravil v terapijo za izboljšanje neželenega učinka tudi druge možnosti, kot npr. čakanje na spontano izboljšanje, znižanje odmerka antidepressiva itd. (7, 12). Za uspešno zdravljenje depresije je pomembno, da pacienta vprašamo tudi o spolnem zadovoljstvu, saj le-to vpliva na kakovost življenja in lahko pripomore k slabšemu sodelovanju pri zdravljenju z zdravili (12).

## 5 LITERATURA

1. Serretti A, Chiesa A. Treatment-emergent sexual dysfunction related to antidepressants: a meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol.* 2009; 29 (3): 259-66
2. Taylor MJ, Rudkin L, Bullemor-Day P, Lubin J, Chukwujekwu C, Hawton K. Strategies for managing sexual dysfunction induced by antidepressant medication. *Cochrane Database Syst Rev.* [Internet]. 2013 [cited 2023 Feb 13]. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD003382.pub3/epdf/full>
3. Baldwin DS, Foong T. Antidepressant drugs and sexual dysfunction. *Br J Psychiatry [Internet].* 2013 Jun [cited 2023 Feb 13]; 202: 396-7. Available from: <http://bjp.rcpsych.org/content/202/6/396#BIBL> DOI: 10.1192/bjp.bp.112.110650
4. Bazire S. *Psychotropic Drug Directory 2018.* London: Lyoyd-Reinhold Publications Limited; 2018. 542 p.
5. Williams VS, Edin HM, Hogue SL, Fehnel SE, Baldwin DS. Prevalence and impact of antidepressant-associated sexual dysfunction in three European countries: replication in a cross-sectional patient survey. *J Psychopharmacol [Internet].* 2010 Apr [cited 2023 Feb 13];24(4):489-96. Epub 2009 Mar 27. Available from: <http://www.sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav> DOI:10.1177/0269881109102779
6. Perlis RH, Laje G, Smoller JW, Fava M, Rush AJ, McMahon FJ. Genetic and clinical predictors of sexual dysfunction in citalopram-treated depressed patients. *Neuropsychopharmacology [Internet].* 2009 [cited 2023 Feb 13];34(7):1819. Available from: <http://10.1038/npp.2009.4>. Epub 2009 Mar 18.
7. UpToDate. Sexual dysfunction caused by selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs): Management. [Internet]. 2023 [cited 2023 Feb 13]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/sexual-dysfunction-caused-by-selective-serotonin-reuptake-inhibitors-ssris-management?source=history\\_widget#](https://www.uptodate.com/contents/sexual-dysfunction-caused-by-selective-serotonin-reuptake-inhibitors-ssris-management?source=history_widget#)
8. Balon R, Segreaves RT. Survey of treatment practices for sexual dysfunction(s) associated with anti-depressants. *J Sex Marital Ther.* [Internet] 2008 [cited 2023 Feb 20];34(4):353. Available from: : <http://dx.doi.org/10.1080/00926230802096390>
9. Montejó-González AL, Llorca G, Izquierdo JA, Ledesma A, Bousñoño M, Calcedo A et al. SSRI-induced sexual dysfunction: fluoxetine, paroxetine, sertraline, and fluvoxamine in a prospective, multicenter, and descriptive clinical study of 344 patients. *J Sex Marital Ther.* [Internet] 1997 [cited 2023 Feb 20];23(3):176-94. Available from: [https://www.researchgate.net/publication/13928039\\_SSRi-induced\\_sexual\\_dysfunction\\_Fluoxetine\\_paroxetine\\_sertraline\\_and\\_fluvoxamine\\_in\\_a\\_prospective\\_multicenter\\_and\\_descriptive\\_clinical\\_study\\_of\\_344\\_patients](https://www.researchgate.net/publication/13928039_SSRi-induced_sexual_dysfunction_Fluoxetine_paroxetine_sertraline_and_fluvoxamine_in_a_prospective_multicenter_and_descriptive_clinical_study_of_344_patients) DOI:10.1080/00926239708403923
10. Zajecka J. Strategies for the treatment of antidepressant-related sexual dysfunction. *J Clin Psychiatry.* [Internet] 2001[cited 2023 Feb 20];62 Suppl 3:35. Available from: <https://www.psychiatrist.com/read-pdf/20057/>
11. Rothschild AJ. Selective serotonin reuptake inhibitor-induced sexual dysfunction: efficacy of a drug holiday. *Am J Psychiatry.* [Internet] 1995 [cited 2023 Feb 22];152(10):1514. Available from: <https://doi.org/10.1176/ajp.152.10.1514>
12. Taylor D, Barnes TRE, Young AH. *The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry.* 13th Ed. Hoboken, NJ :Wiley-Blackwell; 2018. 343p.
13. Nurnberg HG, Hensley PL, Gelenberg AJ, Fava M, Lauriello J, Paine S. Treatment of antidepressant-associated sexual dysfunction with sildenafil: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2003;289(1):56
14. Segreaves RT, Lee J, Stevenson R, Walker DJ, Wang WC, Dickson RA. Tadalafil for treatment of erectile dysfunction in men on antidepressants. *J Clin Psychopharmacol.* 2007 Feb;27(1):62-6.
15. Eviļyaoğlu Y, Yelsel K, Kobaner M, Alma E, Saygılı M. Efficacy and tolerability of tadalafil for treatment of erectile dysfunction in

- men taking serotonin reuptake inhibitors. *Urology*. [Internet] 2011 May [cited 2023 Feb 22];77(5):1137-41. Epub 2011 Feb 12. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.urology.2010.12.036>
16. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Wellbutrin XR 150 mg<sup>®</sup>. Centralna baza zdravil 2. [Internet]. 2023 [cited 2023 Feb 22]. Available from: [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/43633811C6E1E9D2C12579C2003F66E1/\\$File/s-026827.pdf](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/43633811C6E1E9D2C12579C2003F66E1/$File/s-026827.pdf)
  17. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Mirzaten 30 mg<sup>®</sup>. Centralna baza zdravil 2. [Internet]. 2023 [cited 2023 Feb 22]. Available from: [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/92FA474312DC567EC12579C2003F5879/\\$File/s-026719.pdf](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/92FA474312DC567EC12579C2003F5879/$File/s-026719.pdf)
  18. Gartlehner G, Hansen RA, Morgan LC, Thaler K, Lux L, Van Noord M et al. Comparative benefits and harms of second-generation antidepressants for treating major depressive disorder: an updated meta-analysis. *Ann Intern Med*. [Internet] 2011 Dec [cited 2023 Feb 23];155(11):772-85. Available from: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-155-11-201112060-00009>
  19. Reichenpfader U, Gartlehner G, Morgan LC, Greenblatt A, Nussbaumer B, Hansen RA et al. Sexual dysfunction associated with second-generation antidepressants in patients with major depressive disorder: results from a systematic review with network meta-analysis. *Drug Saf*. 2014 Jan;37(1):19-31.
  20. Taylor D, Barnes TRE, Young AH. *The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry*. 13th Ed. Hoboken, NJ :Wiley-Blackwell; 2018. 141p.
  21. UpToDate. Epidemiology and etiologies of male sexual dysfunction. [Internet]. 2023 [cited 2023 Feb 23]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-etiological-of-male-sexual-dysfunction?search=sexual%20dysfunction%20in%20men&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1#](https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-etiological-of-male-sexual-dysfunction?search=sexual%20dysfunction%20in%20men&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#)
  22. Dhindsa S, Prabhakar S, Sethi M, Bandyopadhyay A, Chaudhuri A et al. Frequent occurrence of hypogonadotropic hypogonadism in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. [Internet] 2004 [cited 2023 Feb 23];89(11):5462. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3167667/>