

당뇨병과 성기능장애

김종대

건양대학교 의과대학 건양대학교병원 내분비내과

Diabetes and Sexual Dysfunction

Jong-Dai Kim

Division of Endocrinology, Department of Internal Medicine, Konyang University Hospital, Konyang University College of Medicine, Daejeon, Korea

Abstract

Type 2 diabetes can produce various sexual dysfunctions in both men and women. Prevalence of sexual dysfunction is 25~75% in type 2 diabetes, which is three times that of the general population. As hyperglycemia persists, atherosclerosis progresses, and macrovascular and microvascular complications can occur. Autonomic neuropathy and hypogonadism are principal causes of various sexual dysfunctions such as erectile dysfunction, retrograde ejaculation, and premature ejaculation in males and loss of libido, vaginal dryness, anorgasmia, and dyspareunia in females. Although erectile dysfunction is reversible in early stages, it is more difficult to control as diabetes and associated autonomic dysfunction and microvascular complications progress. Sexual dysfunction can decrease quality of life in type 2 diabetes patients and is a marker of vascular dysfunction. Sexual dysfunction has prognostic value for cardiovascular events in type 2 diabetes. This illustrates the importance of sexual function evaluation in type 2 diabetes patients.

Keywords: Diabetes complications; Erectile dysfunction; Hypogonadism

Corresponding author: Jong-Dai Kim

Division of Endocrinology, Department of Internal Medicine, Konyang University Hospital, 158 Gwanjeodong-ro, Seo-gu, Daejeon 35365, Korea, E-mail: jdkim@kyuh.ac.kr

Received: Jan. 31, 2023; Accepted: Feb. 14, 2023

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2023 Korean Diabetes Association

서론

당뇨병이 있는 남성과 여성 모두가 다양한 성기능장애를 경험할 수 있다. 남성 당뇨병환자의 성기능장애는 주로 발기부전증으로 나타나며, 유병률은 25~75% 정도로 당뇨병이 없는 일반인보다 3배 정도 높은 빈도를 보인다[1]. 자율신경병증과 동반된 생식샘기능저하증이 다양한 성기능장애를 발생시키는 중요한 원인이며, 남성은 발기부전과 역행사정, 조기사정 등이 발생하고 여성은 성적관심장애, 질건조, 성적 흥분 감소, 무극치감증 및 성교통증 같은 성기능장애가 나타난다[2].

남성 당뇨병환자의 대표적 성기능장애인 발기부전은 발생 초기에는 회복이 가능하지만, 당뇨병이 진행되고 자율신경계와 혈관질환이 악화되면서 치료가 어려운 상태로 남게 된다. 발기부전 초기에는 발기 강직도와 유지시간이 줄어들고 후기에는 완전한 발기가 발생하지 않는 전형적인 발기부전이 나타난다[3]. 여성 당뇨병환자는 혈당조절 상태와 자율신경장애, 혈관장애 및 갱년기 여성호르몬 상태 같은 신체건강요인과 우울증의 심리요인이 성기능장애에 영향을 준다[4]. 여성 당뇨병환자의 성기능장애는 병인이 명확하지 않아 유병률과 상태를 파악하기 어려우나 대략 여성 당뇨병환자의 30~47%에서 성기능장애가 발생하는 것으로 조사되었다.

본론

1. 발기부전

1) 유병률 및 자연경과

발기부전은 전신적인 혈관질환과 심근경색증으로 인한 조기사망 발생의 표지자로 알려져 있고 비만과 성기능장애는 밀접한 관계가 있다. 또한 비만과 동반된 여러 대사이상은 공통된 병태생리를 공유하며 이런 대사증후군에서 발기부전 발생률이 증가하여, 특히 중년 남성에서 발생하는 발기부전은 비만과 동반된 대사증후군에서 높은 발병률을 보인다. 발기 기능유지에 중요한 매개체인 산화질소(nitric oxide, NO)

는 강력한 항혈전효과를 지닌 혈소판 응집억제인자로 혈관의 긴장상태를 조절하는 효과가 있다. 발기부전환자의 내피세포와 신경말단에서 내피세포 기능이상으로 NO 분비가 감소하게 되면 당뇨병환자의 심혈관질환 발생 가능성이 증가하게 된다[5]. 따라서 당뇨병환자의 발기부전 증상은 심혈관질환을 조기에 예측할 수 있는 중요한 예측인자로 생각할 수 있고, 초기 진단을 통하여 증상 없는 심혈관질환 같은 만성혈관 합병증관리에 유용한 지표로 평가하여야 한다.

발기부전 유병률은 당뇨병의 형태, 환자의 나이, 유병기간 및 인종에 따라 32~90%까지 다양하게 조사되었다[6]. 국내 한 연구에서는 발기부전이 발견된 당뇨병환자가 25.8~39.6%로 외국 발병률과 유사한 양상을 나타내었다[7]. 연구결과 당뇨병 유병기간이 길수록, 공복혈당 및 당화혈색소 수치가 높을수록 발기부전 정도가 심한 것으로 보고되었다. 특히 심혈관질환이 동반되면 발기부전의 빈도가 더 높아진다.

2) 발기부전 기전

당뇨병 발기부전은 매우 다양한 병인으로 발생하며 음경해면체 평활근의 내피 의존성 이완 기능장애와 자율신경말단의 NO 생성의 결함이 중요한 원인이다. 혈관내피세포와 신경세포들은 세포 내외의 혈당을 조절하는 작용기전이 없어 고혈당 상황에서 세포 내 혈당을 일정하게 유지할 수 없고, 다른 세포들보다 고혈당에 의한 당독성에 쉽게 손상된다. 음경내피세포 기능부전은 발기조직 내의 NO-cyclic guanosine monophosphate (cGMP) 신호전달체계의 기능 이상을 원인으로 이해하고 있으며 그 외 다양한 변화요소가 여기에 관여한다고 알려져 있다[8]. 대부분 당뇨병합병증의 주된 원인으로 산화스트레스를 우선 중요한 요인으로 생각할 수 있다. 음경 세포조직 내 당 농도 증가는 미토콘드리아 트라이카복실산(tricarboxylic acid, TCA) 회로의 진행을 방해하게 되고 주변의 산소분자와 결합하여 반응산소종(reactive oxygen species, ROS)을 증가시키고, 중요한 항산화 기전인 환원형 글루타치온의 농도가 감소하고 지질과산화(lipid peroxidation)가 증가한다. 세포내 ROS 증가는 내피세포 기능부전과 신경고사를 유발할 수 있는 당뇨병 발기부전의 가장 핵심적

인 병태생리로 작용한다. 음경조직 내 중요한 신경전달물질인 NO의 활성화 상태도 발기부전의 요인이며 당뇨병환자에서는 NO의 생물학적 활성도가 감소하고 내피산화질소생성효소(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)의 발현과 기능이 억제되어 음경해면체의 이완경로의 장애를 유발한다. NO는 대표적인 내피기원 이완인자(endothelium derived relaxing factor, EDRF)로 작용하는데, 감소되면 내피조직에서 EDRF의 분비가 감소하여 음경조직의 이완장애가 발생해 내피세포 기능부전의 원인이 된다. 당뇨병 발기부전환자는 다양한 혈관 이완경로 작용감소와 함께 수축경로의 항진도 관찰된다. 대표적인 평활근에서의 이완경로인 NO-cGMP 경로와 수축경로인 RhoA-Rho 키나제 경로는 상호 길항적으로 작용하는데, 당뇨병에서 RhoA-Rho 키나제 경로 항진과 endothelin-1의 활성화와 단백질인산화효소C (protein kinase C) 경로가 활성화되어 평활근 수축작용이 강화된다. 혈관이완인자인 eNOS의 감소와 혈관수축인자인 endothelin-1의 증가는 염증유발물질을 활성화시킨다. 또한 고혈당으로 당분해 과정에서 발생하는 최종당화산물(advanced glycation end products, AGEs)의 세포내 증가는 지질이나 세포외기질과 결합되어 세포기능변성을 발생한다.

남성호르몬 혈중농도가 정상범위 내 있는 경우는 발기기능에 영향을 주지 않으나 혈중농도가 감소한 경우에는 발기 기능 감소를 발생시킬 수 있다. 다양한 메타분석 결과 당뇨병이 있는 남성은 남성호르몬인 테스토스테론 혈중농도가 유의하게 낮았으며, 일부 전향연구에서는 혈중 테스토스테론이 높은 경우 당뇨병 발생 위험률이 42%까지 감소되어 낮은 남성호르몬 농도는 당뇨병 같은 대사질환의 위험인자로 생각할 수 있다. 또한 테스토스테론 농도는 허리둘레나 체질량지수와 반비례 관계에 있고, 특히 복부지방은 높은 아로마타이즈 효소 활성을 갖고 있어 테스토스테론이 에스트로젠으로 전환되어 대사후후환자는 저테스토스테론혈증이 발기부전의 원인이 될 수 있다. 그 외 당뇨병환자는 다양한 종류의 약물을 복용할 기회가 많아 항고혈압제나 항우울제를 포함한 정신신경과 약제들 복용 시 수면과 항콜린성 작용, 프로락틴 상승을 통해 성욕감퇴, 발기부전을 유발할 수 있다. 결과적으

로 당뇨병으로 NO 생물학적 활성도 감소와 산화스트레스 증가, AGEs 증가, 엔도텔린(endothelin) 활성화 증가, RhoA-Rho 키나제 경로 항진 같은 변화로 음경해면체 내피세포에 기능장애가 발생하고 당뇨병신경병증, 생식샘기능저하증 및 다양한 약제가 당뇨병환자에서 발기부전의 원인이 된다.

3) 진단

남성 당뇨병환자의 발기부전 평가는 어려움이 많다. 대부분 환자들이 처음에 자신의 성기능문제에 대해 밝히기를 싫어하기 때문에 세심한 전문가의 접근이 필요하다. 병력청취와 신체검사는 발기부전의 원인과 치료를 결정하는 데 중요하다. 정확한 진단을 위하여 여러 가지 검사가 필요하지만 초기 진료 때는 환자의 전신상태 및 동반질환, 치료동기, 원하는 치료방법에 따라 최소한의 검사와 치료를 시행하는 것을 원칙으로 한다. 병력청취를 통해 발기부전 원인으로 심인성과 기질성을 판단하는 것이 가장 중요하며 원인에 따라 검사와 진단을 시행하는 것이 원칙이다. 상담 내용에 발기부전 기간, 발생 시점, 사정장애나 성욕감소 동반 여부, 발기 강직도, 지속 시간, 새벽발기 여부, 이전 치료법 등을 포함한다. 대부분 심인성 발기부전은 초기에 만족스러운 성관계가 가능한 정도의 발기가 충분히 유지되지 않는 정도의 증상을 보이며 발기장애가 특정한 대상자에서만 나타나고, 아침발기 현상이나 야간발기 현상은 정상이면서 증상이 서서히 악화되는 임상소견을 보인다[5].

자율신경병증에 의한 발기부전은 병력청취에서 자위행위가 불가능하고, 방광기능이상 증상을 동반하며, 하지의 발한, 감각이상과 진동감각 소실이 동반되고 발기기능 감소가 서서히 진행하여 아침 또는 야간팽창 현상이 감소하거나 없어지는 것으로 진단할 수 있다. 이학적 검사로는 항문 주위의 감각상태검사와 직장수지검사로 항문괄약근의 긴장상태검사 및 항문 자극에 대한 항문의 주름과 수축반응상태가 감소한 경우 자율신경병증에 의한 발기부전으로 진단할 수 있다. 보행 중에 간헐적 파행, 말초동맥의 맥압 촉진 감소는 혈관 이상이 있는 소견이다.

검사실 검사로 혈중 테스토스테론과 프로락틴은 모든 발기

부전환자에서 측정하여 확인한다. 전립샘질환 증상이 있는 경우 전립샘특이항원(prostate specific antigen)을 측정한다. 환자에서 음경과 고환 위축이 발견되거나 여성형유방이 있는지 확인한다. 발기부전 증상을 객관화하기 위하여 많은 설문지가 개발되어 있다. 이런 설문지들 가운데 신뢰도와 민감도가 가장 입증된 국제발기능측정설문지(International Index of Erectile Function, IIEF)-5가 임상에서 가장 많이 사용되고 있다.

4) 치료

치료 전 상담과 진찰소견을 통하여 위험인자를 치료하고 우선 생활습관 교정만 시행하여도 발기부전을 개선하는 데 많은 효과를 얻을 수 있다. 혈당, 혈압 및 이상지질혈증을 적절하게 조절하고, 금연과 금주를 시행하고, 복용 중인 약물을 확인하여 발기부전의 원인이 되는 약을 변경하도록 한다.

① 발기기능장애의 경구 약물

• 포스포다이에스테라제-5 (phosphodiesterase-5, PDE5)억제제: 생활습관 관리와 심리치료로 발기부전 치료에 충분한 효과가 없으면 약물치료와 침습적 치료를 시행한다. 발기부전 치료 초기에는 주사요법과 수술방법을 많이 시행하였으나 약제들이 개발된 이후로는 현재 약물요법이 주를 이루고 있다. 음경 발기는 음경해면체의 신경 자극(neural NOS)으로부터 NO를 분비시켜서 음경해면체의 평활근에서 구아닐레이트사이클레이즈를 자극하여 cGMP의 생성을 증가시키고 평활근을 이완시킴으로써 발기가 유발되고 유지된다. 이때 PDE5는 cGMP의 분해를 촉진하게 되는데, PDE5억제제는 화학구조식이 cGMP와 유사하여 PDE5를 소모하게 하여 PDE5 작용을 감소시켜서 세포질 내 cGMP의 농도를 오래도록 유지되도록 하여 발기를 발생시키며 유지하게 한다 [9].

최근 유사한 약리작용을 나타내는 약제들이 개발되어 처음 사용된 실테나필(sildenafil) 이외에 바테나필(vardenafil), 타다라필(tadalafil) 등이 개발되었고 국내 제약사가 개발한 우데나필(udenafil)과 마이크로데나필(miroadenafil),

아바나필(avanafil) 등이 사용되고 있다. 각각 약제는 구조의 차이로 효과와 작용시간이 다르게 나타난다. 효과 용량도 개인 차이가 발생하는데 개인의 반응 상태에 따라 적절한 용량을 사용하는 것이 중요하다. 실테나필 초기 임상 연구결과 당뇨병이 없는 일반인에서 발기부전에 대한 약제반응률은 87%였고 2형당뇨병 환자의 발기부전에서는 56%에서 약물치료에 반응을 나타내는 것으로 조사되었고, 국내에서도 실테나필에 대한 반응은 외국과 비슷하게 보고되고 있다. 복용한 지 1~2시간 후 혈중 농도가 증가하기 때문에 최대의 효과를 갖기 위하여 복용시간 조정이 필요하며 복용 후 4~6시간 효과가 지속되나 반감기가 오래 지속되는 우데나필은 12시간, 타다라필은 24시간까지도 지속된다.

최근 다양한 연구결과 PDE5억제제는 매우 안전한 약제이며 다른 약물과 상호작용에 크게 영향을 받지 않는 것으로 알려져 있고, 폐동맥고혈압과 전립샘비대증 증상 및 하부요로 증상에 치료 효과를 나타내고 있다. 또한 영국 체서 지방 5,956명의 2형당뇨병 환자를 대상으로 한 후향코호트연구에서 평균 7.5년 동안 추적 관찰했을 때, PDE5억제제 사용이 여러 변수들을 보정한 후에도 모든 원인에 의한 사망을 17% 낮추었다(위험비 0.83, 95% 신뢰구간 0.72~0.95, $P = 0.009$). 이러한 사망률 감소의 정도는 같은 연구에서 스타틴 사용 유무에 따른 사망률 감소의 정도와 비슷하였다. 이 연구에서 새로운 심근경색증 발생은 38% 감소하였다(위험비 0.62, 95% 신뢰구간 0.49~0.80, $P < 0.0001$). 기존에 심근경색증이 있는 2형당뇨병 환자에서 PDE5억제제 사용이 변수를 보정한 후에도 모든 원인에 의한 사망을 감소시켰다(위험비 0.73, 95% 신뢰구간 0.53~0.99, $P = 0.045$) [10]. 2형당뇨병 환자의 전향코호트연구에서 PDE5억제제 사용은 당뇨병환자에서 사망률을 감소시켰다[11].

가장 흔한 부작용은 PDE5억제제의 혈관 확장 효과에 의해 뇌혈관도 같이 확장되어 두통이 발생되고, 복용환자의 15% 정도에서 경험한다. 동시에 다발성으로 여러 기관의 혈관을 확장시켜서 안면홍조, 코막힘, 현기증도 2~10% 이내에서 동반되며 위 분문부 괄약근의 이완으로 소화불량이 드물게 나타난다. 실테나필 복용 환자의 약 6% 정도에서 눈의 망막에

있는 PDE6을 억제하는 효과로 청색시야증 혹은 시력 이상을 호소한다.

- 질산염제제: 질산염제제와 같이 NO-cGMP 경로에 작용하는 약물을 복용하면 심한 저혈압이나 치명적인 심장질환을 초래할 수 있어 현재 협심증이나 심근경색증으로 질산염을 포함하는 약제를 복용하고 있는 환자는 금기로 되어 있다. 부득이하게 사용할 경우 질산염제제는 PDE5억제제 복용 후 최소 24시간이 지난 후 복용하고, 장기간 지속형 질산염제제를 사용하고 있는 환자는 이 약제 사용 1주일 전에 질산염제제의 복용을 중지한다.

② 비약물치료

비약물치료로 요도내 주입요법, 진공 압축기 치료, 음경해면체 내 자가주사요법, 수술요법이 있다. 발기부전증이 있는 모든 환자는 초기 치료에 비침습적 약물치료를 가장 우선 시행한 후 모든 약물치료방법이 실패하거나 부작용으로 더 이상 약제를 사용하기 어려울 때 수술요법으로 음경보형물 삽입술을 선택할 수 있다.

2. 생식샘기능저하증

2형당뇨병 환자의 20%에서는 총테스토스테론 레벨이 8 nmol/L (2.3 ng/mL) 이하인 명확한 생식샘기능저하증을 나타낸다. 약 50%에서는 총테스토스테론 레벨이 12 nmol/L (3.4 ng/mL) 이하인 경증 생식샘기능저하증을 나타낸다. 2형당뇨병 환자에서도 체질량지수가 높아질수록 생식샘기능저하증의 유병률은 증가한다. 수많은 연구에서 테스토스테론 부족은 심혈관사망률, 모든 원인에 의한 사망률과 관계가 있었다. 2형당뇨병 환자 대상은 아니지만 3,029명을 대상으로 한 59개 연구의 메타분석에서 테스토스테론 보충은 체지방량의 감소, 근육량의 증가, 공복혈당의 감소, HOMA-IR의 감소와 연관이 있었다[12]. 생식샘기능저하증을 동반한 2형당뇨병 환자 1,496명을 대상으로 한 메타분석에서, 테스토스테론 보충은 당화혈색소를 0.35% 감소시켰으며 공복혈당과 인슐린저항성을 감소시키고 중성지방과 총콜레스테롤을 감

소시켰다[13]. 아직 2형당뇨병 환자를 대상으로 생식샘기능저하증 환자의 테스토스테론 보충과 체내구성성분, 혈당에 대한 대규모 무작위대조연구는 없고 여러 소규모연구만 있을 뿐이다. 현재까지 당뇨병환자를 대상으로 테스토스테론 보충에 대한 가장 큰 규모의 무작위대조연구는 BLAST연구인데, 211명의 2형당뇨병 환자를 대상으로 하였다. 52주 후에 기저당화혈색소 7.5% 이상인 그룹에서 당화혈색소를 0.87% 감소시켰고, 허리둘레, 체중, 체질량지수를 감소시켰다[14]. 테스토스테론 보충과 심혈관질환 발생, 사망률에 있어서는 상반된 연구결과들이 존재한다. 최근 857명의 당뇨병환자를 코호트 분석한 연구에서 생식샘기능저하증 당뇨병환자에서의 테스토스테론의 보충은 사망률을 감소시켰으며(위험비 0.31, 95% 신뢰구간 0.13~0.75, $P = 0.009$), 나이, 스타틴 사용, PDE5억제제 사용에 대해서 보정한 후에도 사망률을 감소시켰다(위험비 0.38, 95% 신뢰구간 0.15~0.92, $P = 0.033$) [11]. 하지만 아직 2형당뇨병 환자를 대상으로 한 대규모 무작위 연구가 없는 만큼 해석에 주의를 요한다. 현재 미국내분비학회의 진료지침에서는 생식샘기능저하증이 있는 2형당뇨병 환자에서 혈당의 호전을 목적으로 테스토스테론 보충을 하지 말 것을 권하고 있으며, 65세 이상의 환자에서는 테스토스테론이 낮다고 무조건 테스토스테론을 보충하지 말고, 이득과 위험을 따져서 환자마다 개별화하여 환자와 상의 후 결정할 것을 권하고 있다.

결론

당뇨병에 발생하는 성기능장애의 가장 좋은 치료방법은 예방이다. 남성 당뇨병환자에서 가장 흔한 성기능장애는 발기부전으로 일반인보다 높은 유병률을 나타내며 다양한 임상증상을 보인다. 최근 안전한 약제가 많이 개발되어 과거에 시행한 복잡한 검사 없이도 당뇨병관리 의사가 초기에 적극적으로 치료에 개입할 수 있게 되었다. 최근 연구결과 발기부전은 당뇨병대혈관질환, 특히 심혈관질환 합병증으로 심근경색증의 초기 표지자로 인정되어 더욱 중요성이 강조되고 있다. 여성 당뇨병환자에서 성기능장애는 신체건강상태보다 정신

심리요인이 중요한 발생 원인이며, 성생활 불안정이 일상생활 전반에 영향을 주어 삶의 질을 감소시키게 된다. 당뇨병으로 인한 성기능장애는 적절한 혈당조절과 고혈압, 이상지질혈증 같은 대사이상의 치료 및 금연, 금주 및 적당한 운동 같은 생활관리로 예방할 수 있다. 의료진은 환자에게 발생하는 성기능 변화에 세심한 관심을 갖고 상담과 진단으로 초기에 발견하여 최선의 치료를 시행하여야 한다.

REFERENCES

1. Korean Diabetes Association. Diabetes. 5th ed. Seoul: Panmun Education; 2018. p663-74.
2. Gandhi J, Dagur G, Warren K, Smith NL, Sheynkin YR, Zumbo A, et al. The role of diabetes mellitus in sexual and reproductive health: an overview of pathogenesis, evaluation, and management. *Curr Diabetes Rev* 2017;13:573-81.
3. Park KJ, Paick JS. Diabetic erectile dysfunction. *Korean J Androl* 2009;27:135-52.
4. Yoon HN, Park KS. Pharmacologic management of female sexual dysfunction. *J Korean Med Assoc* 2016;59:136-43.
5. Moon DG. The risk factors, diagnosis and treatment guideline of erectile dysfunction. *J Korean Med Assoc* 2015;58:443-51.
6. Kamenov ZA. A comprehensive review of erectile dysfunction in men with diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2015;123:141-58.
7. Cho NH, Ahn CW, Park JY, Ahn TY, Lee HW, Park TS, et al. Prevalence of erectile dysfunction in Korean men with type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2006;23:198-203.
8. Defeudis G, Mazzilli R, Tenuta M, Rossini G, Zamponi V, Olana S, et al. Erectile dysfunction and diabetes: a melting pot of circumstances and treatments. *Diabetes Metab Res Rev* 2022;38:e3494.
9. Chung WS. Pharmacological management of male sexual dysfunction. *J Korean Med Assoc* 2008;51:770-8.
10. Anderson SG, Hutchings DC, Woodward M, Rahimi K, Rutter MK, Kirby M, et al. Phosphodiesterase type-5 inhibitor use in type 2 diabetes is associated with a reduction in all-cause mortality. *Heart* 2016;102:1750-6.
11. Hackett G, Jones PW, Strange RC, Ramachandran S. Statin, testosterone and phosphodiesterase 5-inhibitor treatments and age related mortality in diabetes. *World J Diabetes* 2017;8:104-11.
12. Corona G, Giagulli VA, Maseroli E, Vignozzi L, Aversa A, Zitzmann M, et al. THERAPY OF ENDOCRINE DISEASE: Testosterone supplementation and body composition: results from a meta-analysis study. *Eur J Endocrinol* 2016;174:R99-116.
13. Kumar S, Khatri M, Memon RA, Velastegui JL, Podaneva KZ, Gutierrez DB, et al. Effects of testosterone therapy in adult males with hypogonadism and T2DM: a meta-analysis and systematic review. *Diabetes Metab Syndr* 2022;16:102588.
14. Hackett G, Cole N, Bhartia M, Kennedy D, Raju J, Wilkinson P; BLAST Study Group. Testosterone replacement therapy improves metabolic parameters in hypogonadal men with type 2 diabetes but not in men with coexisting depression: the BLAST study. *J Sex Med* 2014;11:840-56.